



ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ
ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ΣΑΡΡΗΣ Φ. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

Το σύγγραμμα αυτό δεν φιλοδοξεί να καλύψει πλήρως τα αντικείμενα της κυτταρικής Βιολογίας και Μενδελιανής Γενετικής, αλλά να εισαγάγει τους αναγνώστες στον μαγικό κόσμο των πεδίων αυτών της Βιολογίας.

Τα δύο αντικείμενα, στα οποία γίνεται αναφορά στο σύγγραμμα αυτό, αποτελούν ένα μικρό μέρος των επιμέρους κλάδων του μεγάλου αυτού συνόλου επιστημονικών πεδίων, που ονομάζουμε Βιολογία.

Ηράκλειο Σεπτέμβριος 2004

Σαρρής Φ. Παναγιώτης
Μοριακός Βιολόγος
Κλινική Χημεία-MSc,
Μοριακή Μικροβιολογία-Βιοτεχνολογία-MSc.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟ;	7
ΤΥΠΟΙ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	9
ΠΡΟΚΑΡΥΩΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ	10
ΧΗΜΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	13
<i>Χημικοί Δεσμοί-Λειτουργικές ομάδες βιολογικών μεγαλομορίων</i>	13
<i>Το νερό (η χημεία της ζωής είναι «υγρή»)</i>	14
ΔΟΜΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ	15
<i>Υδατάνθρακες</i>	15
<i>Λιπίδια</i>	17
<i>Πρωτεΐνες</i>	18
ΠΥΡΗΝΙΚΑ ΟΞΕΑ	20
ΠΥΡΗΝΙΚΑ ΟΞΕΑ	21
ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ	22
ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ	23
ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ	26
ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΜΕΜΒΡΑΝΕΣ	26
<i>Γενικά</i>	26
<i>Δομικά συστατικά των μεμβρανών</i>	26
<i>Λιπίδια</i>	27
<i>Πρωτεΐνες</i>	27
<i>Υδατάνθρακες</i>	28
<i>Ρευστότητα των κυτταρικών μεμβρανών</i>	29
<i>Μεμβρανικός κυτοσκελετός</i>	30
<i>Ασυμμετρία κυτταρικών μεμβρανών</i>	31
<i>Μοντέλα μεμβράνης</i>	32
<i>Κυτταρική πολικότητα</i>	33
<i>Κυτταρική σύνδεση, επικοινωνία και απόφραξη</i>	34
<i>Διαπερατότητα Μεμβρανών</i>	38
<i>Τραυματισμός της πλασματικής μεμβράνης</i>	39
ΕΝΔΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ	41
<i>Γενικά</i>	41
<i>Δομή - Κατανομή του ΕΔ</i>	42
<i>Αγωγός του ΕΔ</i>	42
<i>Τύποι ΕΔ</i>	43
<i>Λειτουργίες του ΕΔ</i>	44
ΣΥΣΚΕΥΗ GOLGI	47
<i>Γενικά</i>	47
<i>Κατανομή της συσκευής Golgi</i>	48
<i>Χημική σύσταση και Δομή της συσκευής Golgi</i>	48
<i>Μεμβρανική κυκλοφορία - Μεταφορικά κυστίδια</i>	50
<i>Λειτουργίες της συσκευής Golgi</i>	52
ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΈΚΚΡΙΣΗ	53
<i>Γενικά</i>	53
<i>Στάδια της εκκριτικής διαδικασίας</i>	55
ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΦΑΚΕΛΟΣ	57
<i>Γενικά</i>	57
<i>Δομή του Πυρηνικού Φακέλου</i>	57
<i>Λειτουργίες του Πυρηνικού φακέλου</i>	58
<i>Πυρηνικός φάκελος και Μίτωση</i>	59

ΛΥΟΣΩΜΑΤΑ.....	60
<i>Γενικά.....</i>	60
<i>Κατηγορίες λυοσωμάτων.....</i>	61
<i>Λειτουργίες των Λυοσωμάτων.....</i>	62
<i>Λυοσώματα και αμυντικοί μηχανισμοί.....</i>	63
<i>Λυοσώματα και Ασθένειες.....</i>	63
ΕΝΔΟΚΥΤΩΣΗ.....	66
<i>Γενικά.....</i>	66
<i>ΦΑΓΟΚΥΤΩΣΗ.....</i>	66
<i>Μηχανισμός Φαγοκύτωσης.....</i>	67
<i>ΠΙΝΟΚΥΤΩΣΗ.....</i>	69
<i>Μεταβολικές απαιτήσεις και εκλεκτικότητα της φαγοκύτωσης.....</i>	70
<i>Μεταβολικές απαιτήσεις της πινοκύτωσης.....</i>	70
<i>Διακυττάρωση.....</i>	71
<i>Στάδια ενδοκύτωσης με τη μεσολάβηση υποδοχέων (EMY).....</i>	71
<i>Ενδοκύτωση με τη μεσολάβηση υποδοχέων (EMY), ιοί και τοξίνες.....</i>	72
ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΙΑ.....	76
<i>Γενικά.....</i>	76
<i>Μορφολογία.....</i>	77
<i>Βιογένεση των υπεροξειδιοσωμάτων.....</i>	78
<i>Λειτουργίες των μικροσωματίων.....</i>	79
<i>Λειτουργίες των μικροσωματίων (Δράση φλαβινο-οξειδασών και καταλάσης).....</i>	79
ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ.....	82
<i>Γενικά.....</i>	82
<i>Μορφολογικά χαρακτηριστικά των Μιτοχονδρίων.....</i>	83
<i>Κατανομή και αριθμός των μιτοχονδρίων.....</i>	84
<i>Δομή των μιτοχονδρίων και Χημική σύσταση.....</i>	85
<i>Ημιαυτονομία και Προέλευση των Μιτοχονδρίων.....</i>	86
<i>Διαφορές Μιτοχονδριακού DNA-Πυρηνικού DNA.....</i>	86
<i>Προέλευση μιτοχονδρίων - Ενδοσυμβιωτική υπόθεση.....</i>	88
<i>Λειτουργίες των Μιτοχονδρίων.....</i>	91
<i>Θερμογένεση.....</i>	92
ΡΙΒΟΣΩΜΑΤΑ.....	93
<i>Γενικά.....</i>	93
<i>Ριβοσώματα και πρωτεϊνική σύνθεση.....</i>	94
<i>Αριθμός, κατανομή και χημική σύσταση των ριβοσωμάτων.....</i>	95
<i>Δομή και οργάνωση των Ριβοσωμάτων.....</i>	97
<i>Προκαρνωτικά και Ευκαρνωτικά ριβοσώματα.....</i>	100
<i>Ριβοσώματα των μιτοχονδρίων.....</i>	100
ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΣΚΕΛΕΤΟΣ.....	101
<i>Γενικά.....</i>	101
<i>Δομικά στοιχεία του Κυτταρικού Σκελετού.....</i>	102
<i>Αλλαγές του Κυτταρικού Σκελετού και καρκίνος.....</i>	104
ΓΕΝΙΚΑ.....	106
<i>Πυρήνας.....</i>	106
<i>Πυρηνικό DNA.....</i>	107
<i>Χρωματίνη.....</i>	109
<i>Χρωμοσώματα.....</i>	110
<i>Οργάνωση των χρωμοσωμάτων στον πυρήνα.....</i>	112
ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ (ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ).....	113
<i>Γενικά.....</i>	113
<i>Κυτταρικός Κύκλος.....</i>	114
<i>Μεσόφαση.....</i>	116

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

<i>Μίτωση</i>	117
<i>Διαφορές ζωικών και φυτικών κυττάρων κατά τη μίτωση</i>	125
<i>Μείωση</i>	126
<i>Διαφορές Μείωσης - Μίτωσης</i>	132
<i>Καρκινογένεση</i>	132
<i>Εμφάνιση του καρκίνου</i>	134
ΜΕΝΔΕΛΙΑΝΗ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	138
<i>Βασικές έννοιες</i>	138
<i>Σχέσεις μεταξύ αλληλόμορφων γονιδίων</i>	139
<i>Πολλαπλά αλληλόμορφα</i>	141
<i>Γρηγόριος Μέντελ: ο πρώτος γενετιστής</i>	142
<i>Οι νόμοι του Μέντελ</i>	144
<i>Αποκλίσεις από τις Μεντελικές αναλογίες</i>	151
<i>Εισαγωγή στη γενετική του ανθρώπου</i>	156
<i>Α. Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα</i>	157
<i>Β. Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα</i>	158
<i>Γ. Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα</i>	160
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	162

ΜΕΡΟΣ 1^ο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εισαγωγή

Οι Φυσικές Επιστήμες αποτελούν ένα σημαντικό του πολιτισμού μας. Χωρίς την προσφορά τους δε θα ήταν ποτέ δυνατό να επιτευχθεί το επίπεδο ζωής που απολαμβάνει σήμερα ο άνθρωπος. Η Βιολογία είναι η επιστήμη που μελετάει τα φαινόμενα και τις διαδικασίες της ζωής, δηλαδή τους οργανισμούς στο περιβάλλον όπου ζουν ενώ ένα μεγάλο τμήμα των ερευνών αφορά άμεσα ή έμμεσα τον ίδιο τον άνθρωπο.

Στην βιολογία επομένως ανήκει ένα σημαντικό κομμάτι της προσφοράς της επιστήμης στον άνθρωπο, χάρη στην πρόοδο που σημειώθηκε σε δύο κυρίως τομείς: τη Μοριακή Βιολογία και τη Γενετική Μηχανική-Βιοτεχνολογία. Οι έρευνες στους δύο αυτούς τομείς έχουν συμβάλει αποφασιστικά στον έλεγχο των ασθενειών και στην παραγωγή τροφίμων και άλλων αγαθών.

Ένας τρόπος για να μελετήσει κανείς το φαινόμενο της ζωής είναι να ξεκινήσει από τα χημικά μόρια που οικοδομούν τους οργανισμούς, δηλαδή «το πρώτο επίπεδο οργάνωσης της ζωής». Θα μάθει ποια είναι τα συστατικά των κυττάρων και ποια είναι η χημική δομή και η συμπεριφορά αυτών των συστατικών. Θα του δοθεί έτσι η δυνατότητα να καταλάβει τον τρόπο με τον οποίο αυτά αλληλεπιδρούν ώστε να εκδηλώνονται οι διάφορες λειτουργίες στα ανώτερα επίπεδα οργάνωσης της ζωής. Τα επίπεδα αυτά ξεκινούν από το κύτταρο, για να καταλήξουν σταδιακά στον οργανισμό.

Στην πορεία της μελέτης αυτής θα διαπιστώσουμε ότι:

- α. Η δομή των συστατικών του κυττάρου είναι τέτοια, ώστε να εξυπηρετεί τη συγκεκριμένη λειτουργία που αυτό επιτελεί.
- β. Κάθε επίπεδο οργάνωσης εμφανίζει φαινόμενα και ιδιότητες που δεν υπάρχουν στο προηγούμενο. Έτσι το κύτταρο, για παράδειγμα, που αποτελεί το πρώτο επίπεδο οργάνωσης, είναι κάτι πολύ περισσότερο από το άθροισμα των μερών του, όπως και ένα ρολόι, από λειτουργική άποψη, είναι κάτι πολύ περισσότερο από το άθροισμα των εξαρτημάτων του.
- γ. Η έμβια ύλη διέπεται από τους ίδιους φυσικοχημικούς νόμους που διέπουν και την άβια.
- δ. Όλοι οι οργανισμοί, από τον πιο απλό μέχρι τον πιο σύνθετο, αποτελούνται από το ίδιο είδος χημικών μορίων, πράγμα που υποδηλώνει την κοινή προέλευσή τους.

Τι είναι κύτταρο;

Μια από τις επιδιώξεις των Φυσικών Επιστημών είναι να περιγράψουν και να εξηγήσουν τη δομή και τις ιδιότητες της ύλης, ξεκινώντας από τα μικρότερα δομικά συστατικά της. Η ατομική θεωρία αποτελεί την πραγματοποίηση αυτής της επιδίωξης για την ύλη γενικότερα. Κάτι ανάλογο είναι η **Κυτταρική Θεωρία**, που βοηθά όμως στην περιγραφή της δομής και των ιδιοτήτων της έμβιας ύλης.

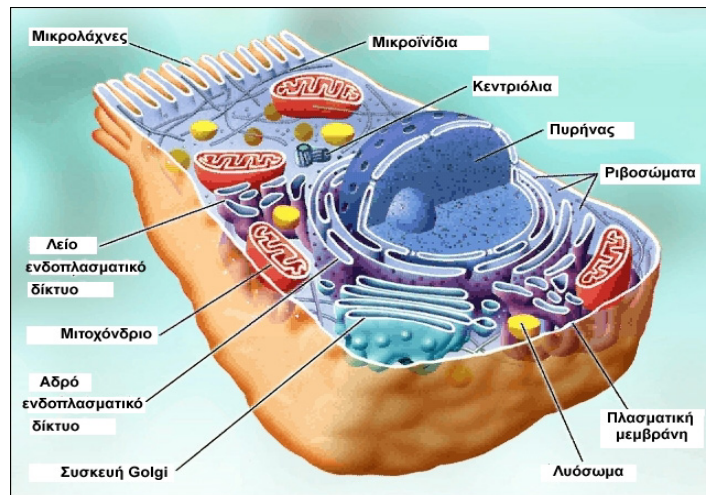
Το ότι όλοι οι οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα είναι γνωστό και συνήθως δεν αισθανόμαστε την ανάγκη να το σχολιάσουμε εκτενέστερα. Αυτό όμως που σήμερα μας φαίνεται απλό και αυτονόητο είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς μελετών, παρατηρήσεων και συμπερασμάτων, τα οποία διήρκεσαν περισσότερο από 170 χρόνια. Την αρχή έκανε το 1665 ο Ρ. Χουκ, όταν ανέφερε για πρώτη φορά τη λέξη «κύτταρο», παρατηρώντας, με της δικής του κατασκευής μικροσκόπιο, λεπτές τομές φελλού και όχι ζωντανά κύτταρα. Η κυτταρική θεωρία διατυπώθηκε αργότερα, το 1838-39, από τους Μ. Σλάιντερ και Τ. Σβαν, που υποστήριξαν ότι «η θεμελιώδης δομική και λειτουργική μονάδα όλων των οργανισμών είναι το κύτταρο». Η θεωρία αυτή ολοκληρώθηκε πολύ αργότερα, το 1885, από το Ρ. Βίρχοφ με την περίφημη θέση του “*Omnis cellula e cellula*” «κάθε κύτταρο προέρχεται από ένα κύτταρο».

Το κύτταρο αποτελεί τη θεμελιώδη μονάδα της ζωής και μπορεί να οριστεί ως μια συστηματικά οργανωμένη ομάδα μορίων που βρίσκονται σε δυναμική αλληλεπίδραση. Τα κύτταρα περιέχουν μοριακά και βιοχημικά συστήματα υψηλού βαθμού οργάνωσης τα οποία έχουν την ικανότητα να αποθηκεύουν πληροφορίες, να μεταφράζουν τις πληροφορίες αυτές και να συνδέτουν κυτταρικά μεγαλομόρια. Για την επιτέλεση των λειτουργιών αυτών τα κύτταρα χρησιμοποιούν διάφορες ενεργειακές πηγές. Επίσης τα κύτταρα μπορούν να μετακινηθούν και έχουν την ικανότητα να μεταβάλουν τις εσωτερικές βιοχημικές αντιδράσεις τους για να προσαρμοστούν σε περιβαλλοντικές αλλαγές. Τα κύτταρα αναδιπλασιάζονται και μεταβιβάζουν στα νέα κύτταρα τις γενετικές πληροφορίες, τα μοριακά και βιοχημικά συστήματά τους.

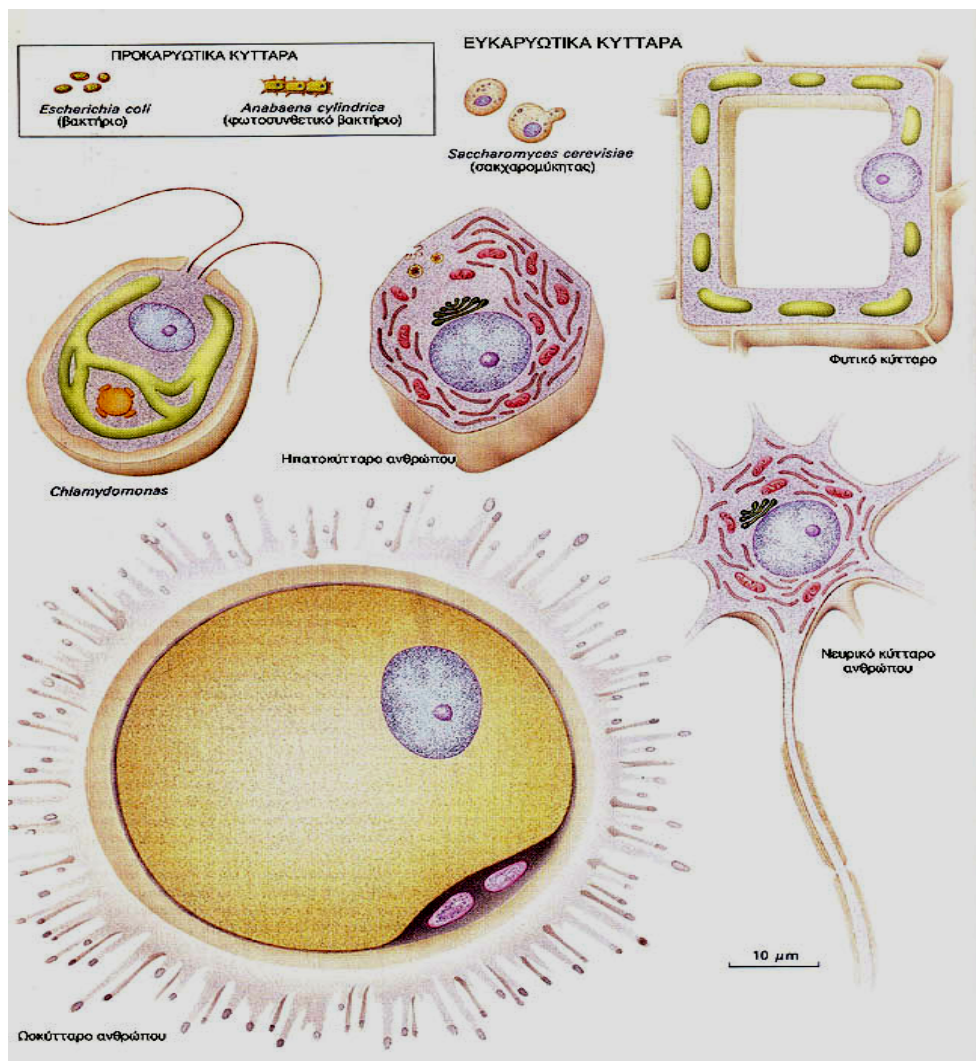
Μεγάλο ρόλο στην ανάπτυξη της Βιολογίας Κυττάρου διαδραμάτισε, όπως προαναφέραμε, η κυτταρική θεωρία. Η σύγχρονη κυτταρική θεωρία αναφέρει ότι:

- α. Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί αποτελούνται από κύτταρα και κυτταρικά παράγωγα.
- β. Τα κύτταρα αποτελούν τις δομικές μονάδες της ζωής, δομούνται από τις ίδιες χημικές ενώσεις και εκδηλώνουν παρόμοιες μεταβολικές διεργασίες.
- γ. Η λειτουργία των οργανισμών είναι το αποτέλεσμα της συλλογικής δράσης και αλληλεπίδρασης των κυττάρων που τους αποτελούν.
- δ. Τα κύτταρα προκύπτουν από προϋπάρχοντα κύτταρα με διαίρεση.

Οι διαστάσεις των κυττάρων ποικίλουν από τα βακτήρια, τα οποία έχουν μια μέση διάμετρο 0,5 μm και είναι πολύ δύσκολο να παρατηρηθούν στο οπτικό μικροσκόπιο, μέχρι τα αυγά μερικές κόττας που έχουν διάμετρο αρκετά εκατοστόμετρα. Σε μερικούς πολυκύτταρους ζωικούς οργανισμούς τα κύτταρα έχουν διάμετρο μεταξύ 10 και 30 μm ενώ στα φυτά η διάμετρος των κυττάρων κυμαίνεται από 10 μm μέχρι μερικές εκατοντάδες μm. Ένα τυπικό ανθρώπινο ηπατοκύτταρο, π.χ., έχει διάμετρο περίπου 20 μm ενώ κύτταρο από φύλλο καπνού έχει διάμετρο 30-40 μm (Εικόνα 1,2).



Εικόνα 1: Οργάνωση Επιθηλιακού Κυττάρου



Εικόνα 2: Σχηματική παρουσίαση διαφόρων κυτταρικών τύπων

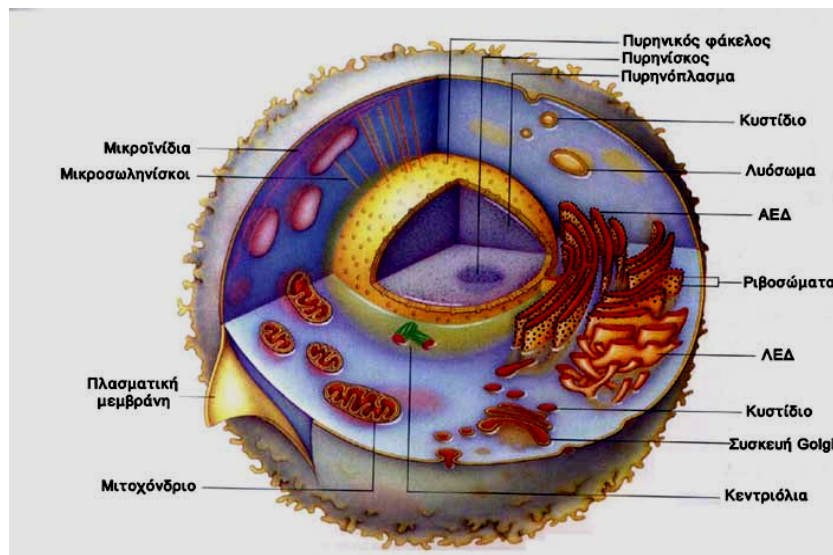
Τα κύτταρα για να διατηρούν τη λειτουργικότητά τους, είναι υποχρεωμένα να βρίσκονται σε μια διαρκή ανταλλαγή ουσιών με το περιβάλλον τους.

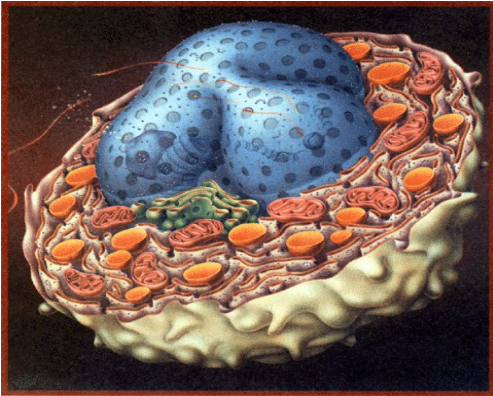
Τύποι κυττάρων

Υπάρχουν αμέτρητες μορφές κυττάρων, τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους ανάλογα με το μέγεθος, το σχήμα και τη λειτουργία τους. Όμως, οι διαφορές αυτές εξαφανίζονται όταν δούμε την υπομικροσκοπική δομή των κυττάρων και τα μόρια από τα οποία αποτελούνται. Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από μερικές εκατοντάδες κυτταρικούς τύπους, ενώ κάθε κυτταρικός τύπος αντιπροσωπεύεται από εκατομμύρια κύτταρα. Υπάρχουν νευρικά κύτταρα, μυϊκά κύτταρα, αδενικά κύτταρα, ερυθροκύτταρα και άλλα, ενώ για κάθε κυτταρικό τύπο υπάρχει και ένας, διαφορετικός κάθε φορά, αριθμός κυτταρικών υποτύπων. Τα κύτταρα, όπως φαίνεται και από τα ονόματά τους, έχουν την τάση να ομαδοποιούνται σε όργανα ή συστήματα, τα οποία επιτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες. Ο τρόπος με τον οποίον ομαδοποιούνται τα κύτταρα, πολύ συχνά, διαδραματίζει αποφασιστικό ρόλο στην έκφραση αυτών των λειτουργιών. Όλα τα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα μοιάζουν μεταξύ τους και έχουν την ικανότητα να συσπώνται. Ο τρόπος με τον οποίον τα μυϊκά κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους δημιουργεί τις εκατοντάδες των διαφορετικών μυών που βρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα.

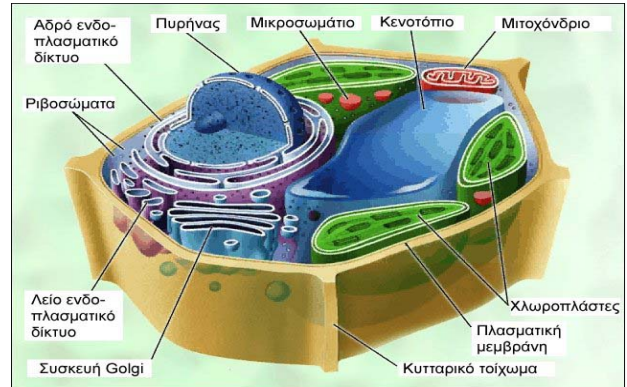
Τα κύτταρα των θηλαστικών παρουσιάζουν την ίδια οργάνωση με τα ανθρώπινα κύτταρα. Τυπικά μυϊκά ή νευρικά κύτταρα π.χ. βρίσκονται στους ιχθύεις, στα έντομα, στα μαλάκια, στους σκώληκες, αλλά η οργάνωσή τους σε ιστούς γίνεται βαθμιαία όλο και πιο απλή, σε σχέση με τα κύτταρα των θηλαστικών. Στο επίπεδο των κατωτέρων ασπόνδυλων, όπως οι σπόγγοι, η οργάνωση αρχίζει να αλλάζει, δηλ. από εκείνη ενός πολυκύτταρου οργανισμού σε μια αποικία ημι-ανεξάρτητων κυττάρων. Στο τέλος της εξελικτικής κλίμακας βρίσκονται τα τελείως ανεξάρτητα πρωτόζωα, όπως οι αμοιβάδες, κάθε μια από τις οποίες αντιπροσωπεύεται από ένα απλό κύτταρο.

Τα φυτά επίσης αποτελούνται από διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους οι οποίοι συνδέονται μεταξύ τους με δομικά στοιχεία. Όμως, η οργάνωση των φυτών διαφέρει από εκείνη των ζώων. Στα φυτά, όλη η οργάνωση στηρίζεται γύρω από τη χρήση ηλιακής ενέργειας, η οποία χρησιμοποιείται μέσω των χλωροπλάστων. Αν από τα φυτικά κύτταρα αφαιρεθούν οι χλωροπλάστες, προκύπτει ένα κύτταρο παρόμοιο μ' αυτό των ζωικών οργανισμών. Όπως στα ζώα, έτσι και στα φυτά υπάρχουν διαφορετικές μορφές οργάνωσης, από τα πολύπλοκα ανθοφόρα φυτά και δένδρα μέχρι τα κατώτερα μονοκύτταρα φύκη. Οι μη φωτοσυνθετικοί συγγενείς των φυτικών οργανισμών, οι μύκητες, παρουσιάζουν παρόμοια πολύπλοκη οργάνωση (οι σακχαρομύκητες είναι οι πλέον απλοί εκπρόσωποι της ομάδος αυτής).





Το ευκαρυωτικό κύτταρο



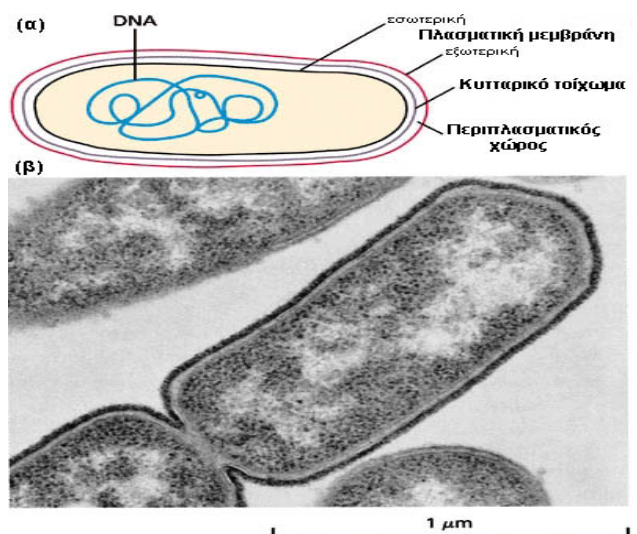
Πρότυπο φυτικού κυττάρου

Προκαρυωτικά και Ευκαρυωτικά Κύτταρα

Τόσο τα φυτικά όσο και τα ζωικά κύτταρα έχουν την ίδια βασική οργάνωση. Σε κάθε κύτταρο υπάρχει μια ογκώδης κεντρική δομή με χαρακτηριστικό σχήμα που ονομάζεται *πυρήνας*, και ένας μεγάλος αριθμός μεμβρανικών διαμερισμάτων. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται *ευκαρυωτικά κύτταρα*, από τις ελληνικές λέξεις *ευ=καλός* και *κάρυον=πυρήνας*. Εκτός από τα ευκαρυωτικά κύτταρα υπάρχει και μια απλούστερη μορφή κυττάρων που έχουν μια πρωτόγονη μορφή οργάνωσης του πυρήνα και ονομάζονται *προκαρυωτικά κύτταρα*. Προκαρυωτικά κύτταρα είναι τα *βακτήρια*, τα οποία είναι πολύ μικρότερα από τα ευκαρυωτικά κύτταρα, και ζουν μόνα ή σε χαλαρές αποικίες. Τα βακτήρια υπάρχουν σε μια τεράστια ποικιλία ειδών και έχουν επιτύχει να ζουν ακόμη και στα πλέον "εχθρικά" περιβάλλοντα, συμπεριλαμβανομένων των θερμοπηγών και των μεγάλης αλατότητας θαλάσσιων περιοχών. Βακτήρια υπάρχουν παντού και επιτελούν πολλές από τις βασικές λειτουργίες μετατροπής νεκρών οργανισμών σε επαναχρησιμοποιούμενα υλικά. Χωρίς την ύπαρξη των βακτηρίων δεν θα υπήρχε η "ευκαρυωτική ζωή", όπως τουλάχιστον τη γνωρίζουμε σήμερα. Αρκετά βακτήρια, από την άλλη πλευρά, είναι ζημιογόνα επειδή έχουν την ικανότητα να εισέρχονται σε ανώτερους οργανισμούς και να προκαλούν ασθένειες.

Τα προκαρυωτικά κύτταρα είναι μικρά, περιβάλλονται από πλασματική μεμβράνη και σε ορισμένες ομάδες περικλείονται από κυτταρικό τοίχωμα. Το πυρηνικό υλικό των προκαρυωτικών κυττάρων βρίσκεται ελεύθερο στο κυτταρόπλασμα, δεν περιβάλλεται από μεμβράνη και ονομάζεται *νουκλεοειδές*. Στα νουκλεοειδή δεν παρατηρείται πυρηνίσκος, ενώ ένας σχετικά μικρός αριθμός πρωτεϊνών είναι συνδεδεμένος με το DNA. Στο κυτταρόπλασμα συναντώνται κυρίως ριβοσώματα όχι όμως άλλου τύπου μεμβρανικά έγκλειστα (οργανίδια). Βρίσκονται επίσης και άλλα μη μεμβρανικά έγκλειστα όπως π.χ. τα πολυφωσφορικά σωματίδια τα οποία αποτελούν χώρους αποθήκευσης φωσφορικών ιόντων.

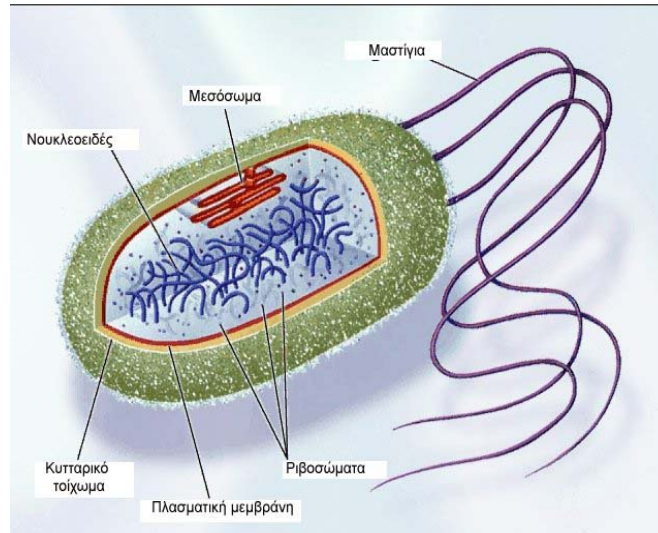
Τα ιόντα αυτά χρησιμοποιούνται, κατά πάσα πιθανότητα, ως ενεργειακό απόδεμα ή ως πρώτη ύλη για τη σύνθεση πυρηνικών οξέων (DNA, RNA) και φωσφολιπιδίων. Παρά το γεγονός ότι



Εικόνα 4: Φωτογραφία προκαρυωτικού κυττάρου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

στο κυτταρόπλασμα των πλέον σύνθετων προκαρυωτικών κυττάρων υπάρχουν μικρά μεμβρανικά κυστίδια, εντούτοις δεν παρατηρούνται οργανωμένα οργανίδια, π.χ. μιτοχόνδρια ή χλωροπλάστες, όπως συμβαίνει με τα ευκαρυωτικά κύτταρα (Εικόνα 3,4).



Εικόνα 3: Μαστιγοφόρο Βακτήριο

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα περιβάλλονται από πλασματική μεμβράνη και παρουσιάζουν μεγάλο βαθμό εξειδικευμένης διαμερισματοποίησης. Η διαμερισματοποίηση αυτή, που επιτυγχάνεται τόσο στα ζώα όσο και στα φυτά με τις ενδοκυτταρικές μεμβράνες, επιτρέπει τη διεξαγωγή βιοχημικών αντιδράσεων σε συγκεκριμένους χώρους και ταυτόχρονα διατηρεί την απαιτούμενη συγκέντρωση των αντιδρώντων μορίων, παρά το μεγάλο μέγεθος των κυττάρων. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα ο πυρήνας διαχωρίζεται από το κυτταρόπλασμα με μια διπλομεμβρανική δομή που ονομάζεται πυρηνικός φάκελος (φώτο σελ 3). Στον πυρήνα υπάρχουν τα ινίδια χρωματίνης (που σχηματίζονται από DNA, ιστόνες και μη ιστονικές πρωτεΐνες) και ένας ή περισσότεροι πυρηνίσκοι. Στο κυτταρόπλασμα υπάρχουν πολυάριθμα ριβοσώματα και μεμβρανικά συστήματα που σχηματίζουν το ενδοπλασματικό δίκτυο, τη συσκευή Golgi, τα μικροσωμάτια, τα μιτοχόνδρια και ένα μεγάλο αριθμό διαφόρων κυστιδίων. Σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα υπάρχουν μικροσωληνίσκοι και μικροϊνίδια, τα οποία μαζί με τα ενδιάμεσα ινίδια που παρατηρούνται στα ζωικά κύτταρα, αποτελούν τον κυτταρικό σκελετό. Στα φυτικά κύτταρα παρατηρείται επίσης κυτταρικό τοίχωμα, χλωροπλάστες και μεγάλα κενοτόπια, ο ρόλος και οι λειτουργίες όλων των παραπάνω δομών και οργανιδίων θα μελετηθούν σε παρακάτω κεφάλαια. Οι διαφορές ανάμεσα στα προκαρυωτικά και τα ευκαρυωτικά κύτταρα αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα:

Δομή και Ιδιότητες	Ευκαρυωτικά Κύτταρα	Προκαρυωτικά Κύτταρα
<i>Κυτταρικό τοίχωμα</i>	OXI (μόνο στα φυτικά κύτταρα)	NAI
<i>Χλωροπλάστες</i>	Μόνο στα φυτικά κύτταρα	OXI
<i>Ενδοπλασματικό δίκτυο</i>	NAI	OXI
<i>Συσκευή Golgi</i>	NAI	OXI
<i>Μικροσωμάτια</i>	NAI	OXI
<i>Μιτοχόνδρια</i>	NAI	OXI
<i>Πυρηνικός φάκελος</i>	NAI	OXI
<i>Νουκλεοσιδές</i>	OXI	NAI
<i>Πυρήνας</i>	NAI	OXI
<i>Πυρηνίσκος</i>	NAI	OXI
<i>Πλασματική μεμβράνη</i>	NAI	NAI
<i>Ριβοσώματα</i>	NAI	NAI
<i>Μέγεθος</i>	Διάμετρος 10-100 μm	Διάμετρος 0,1-5 μm
<i>Γενετικό υλικό</i>	DNA συνδεδεμένο με πρωτεΐνες. Χρωματίνη	“Γυμνό” μόριο DNA
<i>Μίτωση – Μείωση</i>	NAI	OXI

Χημική σύσταση των κυττάρων

Στον φλοιό της γης απαντώνται 92 χημικά στοιχεία, από τα οποία 27 μόνο είναι απαραίτητα για τη ζωή. Τα τέσσερα από αυτά, ο άνθρακας (C), το υδρογόνο (H), το οξυγόνο (O), και το άζωτο (N), είναι τα επικρατέστερα στους οργανισμούς και μάλιστα σε ποσοστό 96% κ.β. Τα τέσσερα αυτά στοιχεία μαζί με το νερό (H₂O), συμμετέχουν, σε σημαντικό βαθμό, στην σύνθεση των μορίων που αποτελούν βασικά δομικά ή λειτουργικά συστατικά των οργανισμών και παράγονται από τους ίδιους τους οργανισμούς (π.χ. πρωτεΐνες). Τα μόρια αυτά διακρίνονται από σταθερότητα στην δημιουργία σταθερών δομών που είναι απαραίτητες στους οργανισμούς και ποικιλομορφία, για την εξασφάλιση της μεγάλης ποικιλίας λειτουργιών και μορφολογικών χαρακτηριστικών, που είναι συνυφασμένη με το φαινόμενο της ζωής.

Βιοχημικές μελέτες έχουν δείξει ότι όλα τα βιοχημικά μονοπάτια από τα βακτήρια μέχρι τον άνθρωπο είναι κατά βάση τα ίδια. Παρά το γεγονός ότι η ανόργανη και η οργανική ύλη αποτελούνται από τα ίδια άτομα, εντούτοις υπάρχουν και σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Στην ανόργανη ύλη παρατηρείται μια συνεχής τάση προς θερμοδυναμική ισορροπία (κάτι που επιτυγχάνεται με τυχαία κατανομή της ύλης και της ενέργειας), ενώ στη ζωντανή ύλη υπάρχει μια δομική και λειτουργική τελειότητα (η οποία διατηρείται λόγω των ενεργειακών μεταβολών που βασίζονται στη συνεχή είσοδο και έξοδο ύλης και ενέργειας).

Χημικοί Δεσμοί-Λειτουργικές ομάδες βιολογικών μεγαλομορίων

Αν και τα περισσότερα βιολογικά μεγαλομόρια είναι αρκετά πολύπλοκα, μπορούν να καταταγούν σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες - τους υδατάνθρακες, τα λιπίδια, τις πρωτεΐνες και τα πυρηνικά οξέα. Μαζί με το νερό, αυτές οι κατηγορίες των οργανικών μορίων δημιουργούν τη ζωντανή ύλη. Τα βιολογικά μεγαλομόρια συγκρατούνται μεταξύ τους και αναπτύσσονται αλληλεπιδράσεις μέσω χημικών δεσμών, κυριότεροι από τους οποίους είναι ο **ιονικός δεσμός**, ο **ομοιοπολικός δεσμός**, ο **δεσμός υδρογόνου**, οι **μη ομοιοπολικές συνδέσεις** και οι **δυνάμεις "βαν ντερ Βαλς"** (van der Waals). Στη δημιουργία των βιολογικών μεγαλομορίων συμμετέχουν επίσης και διάφορες λειτουργικές χημικές ομάδες οι οποίες, δρώντας ως κέντρα αντίδρασης, μετατρέπουν έναν τύπο μορίου σ' έναν άλλον ή σχηματίζουν δεσμούς που συνδέουν διάφορες υπομονάδες σε μεγαλύτερους μοριακούς σχηματισμούς. Κυριότερες **λειτουργικές ομάδες στα βιολογικά συστήματα** είναι:

α. Οι **υδροξυλικές (-OH)** ομάδες, παρουσιάζουν μεγάλη πολικότητα και αντιδρούν εύκολα με άλλες ομάδες σχηματίζοντας ομοιοπολικούς δεσμούς.

β. Οι **καρβονυλικές (> C=O)** ομάδες, μπορούν να αποτελέσουν μέρος άλλων λειτουργικών ομάδων, όπως η καρβοξυλική ομάδα. Οι καρβονυλικές ομάδες αποτελούν τμήμα των κετονών και των αλδευδών οι οποίες είναι σπουδαία δομικά μόρια των υδατανθράκων και των λιπιδίων.

γ. Οι **καρβοξυλικές (-COOH)** ομάδες. Οι καρβοξυλικές ομάδες αποτελούν μέρος των αμινοξέων, των λιπαρών οξέων και πολλών άλλων οργανικών οξέων τα οποία αποτελούν ενεργειακά αποθέματα του κυττάρου ή ενδιάμεσα παράγωγα βιολογικών αντιδράσεων.

δ. Οι **αμινικές (-NH₂)** ομάδες, σχηματίζοντας ομοιοπολικούς δεσμούς. Αποτελούν μέρος των αμινοξέων και άλλων βιολογικών μεγαλομορίων.

ε. Οι **φωσφορικές (-PO₄)** ομάδες. Ένας από τους πιο σημαντικούς ρόλους είναι η ικανότητά τους να σχηματίζουν "χημικές γέφυρες" οι οποίες ενώνουν τα οργανικά μόρια σε μεγαλύτερες ενώσεις (π.χ. η συμμετοχή τους στη δομή των πυρηνικών οξέων και των φωσφολιπιδίων). Η

δραστικότητα πολλών πρωτεϊνών, π.χ. επάγεται ή σταματά ανάλογα με την προσθήκη ή την αφαίρεση φωσφορικών ομάδων.

ζ. Οι σουλφυδρυλικές (-SH) ομάδες συμβάλλουν στη δημιουργία ομοιοπολικών δεσμών (σπουδαιότερος είναι ο δισουλφιδικός δεσμός, που θεωρείται ως “μοριακό κουμπί” επειδή έχει την ικανότητα να σταθεροποιεί τις πρωτεΐνες συγκρατώντας τις πρωτεϊνικές υπομονάδες).

Το νερό (η χημεία της ζωής είναι «υγρή»)

Αν μελετήσουμε προσεκτικά το κύτταρο ενός μονοκύτταρου οργανισμού, όπως η αμοιβάδα, και ένα οποιοδήποτε κύτταρο του πιο σύνθετου οργανισμού, που είναι ο άνθρωπος, θα παρατηρήσουμε ότι έχουν στην πραγματικότητα πολύ περισσότερες ομοιότητες από διαφορές.

Το ανθρώπινο κύτταρο περιβάλλεται από ένα υδατικό διάλυμα, το μεσοκυττάριο υγρό. Η αμοιβάδα ζει στο νερό. Συνεπώς και τα δύο αυτά είδη κυττάρων ζουν είτε άμεσα (αμοιβάδα) είτε έμμεσα (ανθρώπινο κύτταρο) σε υδάτινο περιβάλλον. Από αυτό αντλούν όλα τα απαραίτητα συστατικά για την επιβίωσή τους και σε αυτό εκκρίνουν παράγωγα του μεταβολισμού τους.

Και το εσωτερικό περιβάλλον τους όμως είναι επίσης υδάτινο. Το 80% των συστατικών τους αποτελείται από νερό. Οι περισσότερες από τις χημικές ουσίες που υπάρχουν στο εσωτερικό του κυττάρου είναι ευδιάλυτες στο νερό. Αυτό τους επιτρέπει να μετακινούνται από ένα σημείο σε άλλο. Το νερό επίσης αποτελεί από μόνο του παράγοντα αρκετών βιοχημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα στο κύτταρο (και κατά συνέπεια στον οργανισμό).

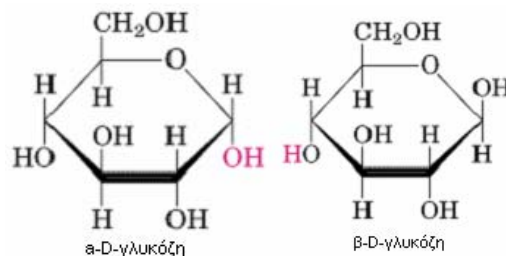
Δομικά συστατικά του κυττάρου

Τα βιολογικά μεγαλομόρια και τα δομικά οργανικά μόρια συνδυάζονται με διάφορους τρόπους και δημιουργούν τις τέσσερις κύριες ομάδες των βιολογικών μεγαλομορίων: **υδατάνθρακες**, **λιπίδια**, **πρωτεΐνες** και **πυρηνικά οξέα**. Οι ιδιαίτεροι συνδυασμοί που αναπτύσσονται δίνουν σε κάθε ομάδα ξεχωριστές χημικές ιδιότητες που τους επιτρέπουν να φέρουν εις πέρας τις κύριες λειτουργίες των ζωντανών οργανισμών.

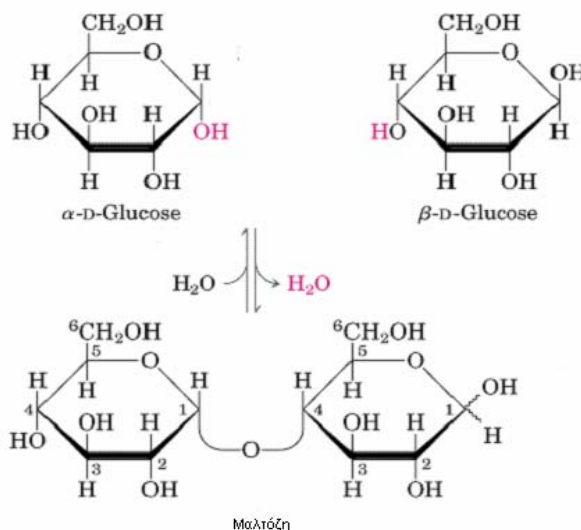
Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες εξυπηρετούν πολλές λειτουργίες. Μαζί με τα λιπίδια αποτελούν τα κύρια μόρια που παρέχουν την ενέργεια για όλες τις κυτταρικές δραστηριότητες. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι η **γλυκόζη**, το **άμυλο** και το **γλυκογόνο**. Κάποιοι υδατάνθρακες είναι δομικά συστατικά των κυττάρων. Ο πιο διαδεδομένος από αυτούς είναι η **κυτταρίνη**, που αποτελεί το βασικό συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των φυτικών κυττάρων.

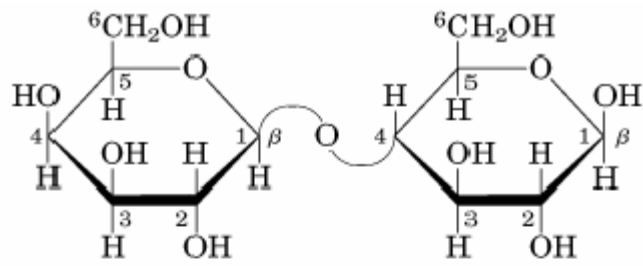
Οι υδατάνθρακες επίσης ενώνονται με τα λιπίδια και σχηματίζουν τα **γλυκολιπίδια** και με τις πρωτεΐνες σχηματίζοντας **γλυκοπρωτεΐνες**. Τόσο τα γλυκολιπίδια όσο και οι γλυκοπρωτεΐνες βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στην κυτταρική επιφάνεια συμβάλλοντας στην κυτταρική αναγνώριση μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων ενώ ταυτόχρονα διαδραματίζουν και ρόλο μεμβρανικών υποδοχέων. Οι υδατάνθρακες αποτελούνται από C, H και O σε μια αναλογία 1C:2H:1O. Μικρές υδατανθρακικές αλυσίδες που περιέχουν από τρία μέχρι επτά άτομα άνθρακος σχηματίζουν τους **μονοσακχαρίτες** (Σχήμα 1), που αποτελούν τις δεμελιώδεις δομικές μονάδες των υδατανθράκων. Στα κύτταρα βρίσκονται συνήθως τριόζες (τρία άτομα άνθρακος), πεντόζες (πέντε άτομα άνθρακος), και εξόζες (έξι άτομα άνθρακος). Συνδυασμός μονοσακχαριτών δημιουργεί τους πολυσακχαρίτες. Ένας από τους πολυσακχαρίτες που περιέχει γλυκόζη, η **κυτταρίνη**, είναι πιθανόν το πλέον άφθονο οργανικό μόριο πάνω στη γη.



Σχήμα 1: Μονοσακχαρίτες

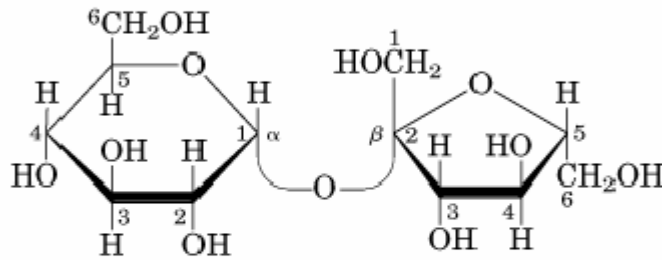


Σχήμα 2: Βιοσύνθεση του δυσακχαρίτη Μαλιτόζη



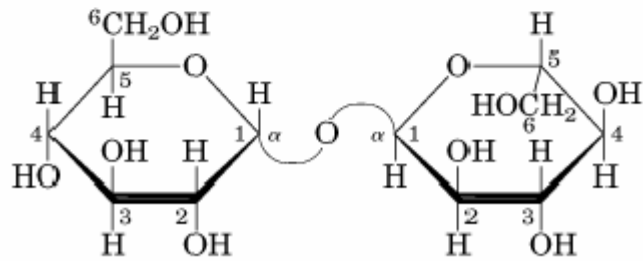
Λακτόζη (φόρμα β)

β -D-galactopyranosyl-(1→4)- β -D-glucopyranose
Gal(β 1→4)Glc



Σουκρόζη

β -D-fructofuranosyl α -D-glucopyranoside
Fru(β 2↔1 α)Glc



Trehalose

α -D-glucopyranosyl α -D-glucopyranoside
Glc(α 1↔1 α)Glc

Σχήμα 2^α: Μερικοί βασικοί εκπρόσωποι των δισακχαριτών

Λιπίδια

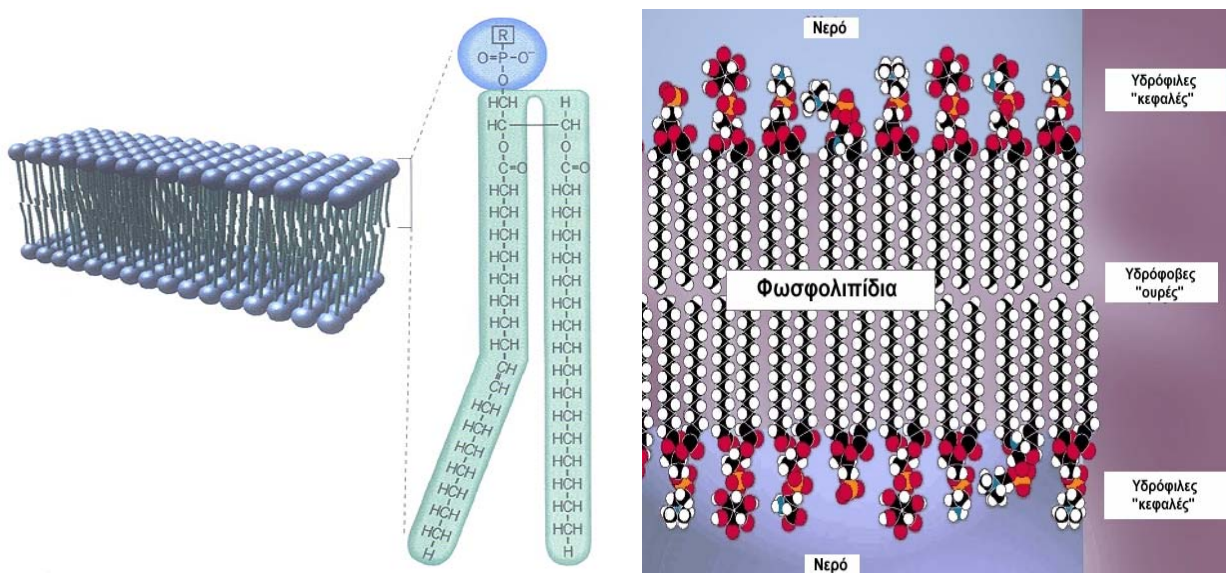
Τα λιπίδια παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλομορφία με αποτέλεσμα ο ορισμός μιας ένωσης ως λιπιδίου να καθορίζεται από την ικανότητα διάλυσης ή μη της ένωσης αυτής σε οργανικούς διαλύτες. Με βάση το κριτήριο αυτό, "λιπίδια είναι βιολογικά συστατικά που διαλύονται εύκολα σε οργανικούς διαλύτες (ακετόνη, αιθέρα, χλωροφόρμιο, βενζόλιο) αλλά όχι σε νερό". Έτσι, τα μόρια αυτά αποκτούν έναν υδρόφοβο χαρακτήρα. Το γνώρισμα αυτό έχει πολύ μεγάλη σπουδαιότητα για τα βιολογικά συστήματα, διότι δίνει στις κυτταρικές μεμβράνες τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους.

Εκτός από το δομικό και λειτουργικό ρόλο που διαδραματίζουν, τα λιπίδια αποτελούν και μια σπουδαία πηγή ενέργειας. Άλλα λιπίδια παίρνουν μέρος στους μηχανισμούς κυτταρικής ρύθμισης. Τα λιπίδια ενώνονται ομοιοπολικά με τους υδατάνθρακες και σχηματίζουν τα γλυκολιπίδια και με τις πρωτεΐνες σχηματίζοντας τις λιποπρωτεΐνες.

Τα λιπίδια χωρίζονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες.

α. Τα ουδέτερα λιπίδια βρίσκονται στα κύτταρα ως αποθέματα λιπών και ελαίων και είναι αδιάλυτα στο νερό ή σε υδατικά διαλύματα. Σχεδόν όλα τα ουδέτερα λιπίδια σχηματίζονται από την ένωση λιπαρών οξέων με την αλκοόλη γλυκερόλη. Όταν στη γλυκερόλη ενώνονται τρία μόρια λιπαρών οξέων σχηματίζεται ένα τριγλυκερίδιο. Τα τριγλυκερίδια αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό των ουδέτερων λιπιδίων στους ζωντανούς οργανισμούς.

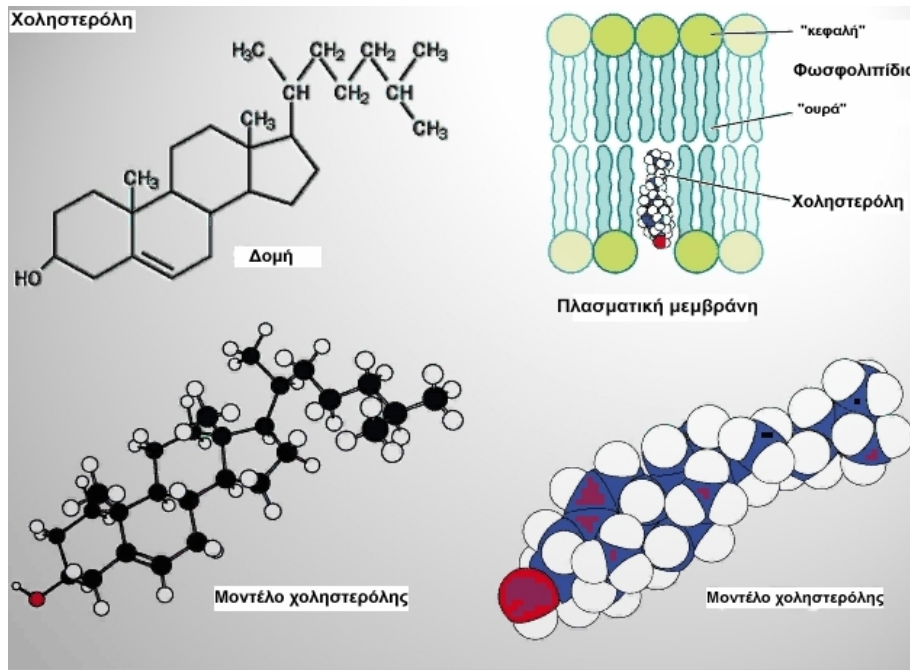
β. Τα φωσφολιπίδια αποτελούν τον κυρίαρχο τύπο λιπιδίων των βιολογικών μεμβρανών. Κυριότερο φωσφολιπίδιο των βιολογικών μεμβρανών είναι η φωσφατιδυλική χολίνη. Τα φωσφολιπίδια έχουν ένα υδρόφοβο (λιπαρά οξέα) και ένα υδρόφιλο (περιοχή φωσφορικής ομάδας) άκρο. Τα μόρια που έχουν τις ιδιότητες αυτές ονομάζονται αμφίτροπα. Ο υδρόφιλος και υδρόφοβος χαρακτήρας των φωσφολιπιδίων δίνει στις κυτταρικές μεμβράνες τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους (Εικόνα 5).



Εικόνα 5: Δομή λιπιδιακής διπλοστοιβάδας

γ. Τα στεροειδή αποτελούν μια ομάδα λιπιδίων, η δομή των οποίων βασίζεται σε τέσσερις συνδεδεμένους δακτυλίους άνθρακα. Τα πιο άφθονα στεροειδή είναι οι στερόλες με πλέον χαρακτηριστικό εκπρόσωπο τη χοληστερόλη. Η χοληστερόλη (Εικόνα 6) αποτελεί βασικό συστατικό των πλασματικών μεμβρανών στα ζωικά κύτταρα, ενώ παρόμοιες στερόλες υπάρχουν

και στην πλασματική μεμβράνη των φυτικών κυττάρων. Στην ομάδα των στεροειδών ανήκουν και διάφορες ορμόνες των ζωικών οργανισμών, όπως οι σεξουαλικές ορμόνες και οι ορμόνες των επινεφριδίων που ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση και δράση.



Εικόνα 6: Η δομή του μορίου της Χοληστερόλης

Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες είναι μεγάλα, πολύπλοκα μόρια, ουσιώδους σημασίας για την επιτέλεση όλων των κυτταρικών λειτουργιών. Ως δομικά μόρια, αποτελούν τον κυτταρικό σκελετό, ενώ ως ένζυμα, δρουν ως βιολογικοί καταλύτες επιταχύνοντας την ταχύτητα των βιολογικών αντιδράσεων. Σταθεροποιούν και ελέγχουν τη δράση των πυρηνικών οξέων, συμμετέχουν στη δομή και λειτουργία των ριβοσωμάτων και επιτρέπουν τη μετακίνηση και την αναγνώριση των κυτταρικών μεμβρανών. Πολλά κύτταρα εκκρίνουν πρωτεΐνες στο εξωκυττάριο περιβάλλον για την επιτέλεση διαφόρων λειτουργιών, ενώ ορισμένα εκκρίνουν κολλαγόνο και συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος. Οι αναπτυξιακοί παράγοντες είναι πρωτεϊνικής φύσεως, ενώ άλλες πρωτεΐνες δρουν ως αντισώματα ή πεπτικά ένζυμα.

Τα πρωτεϊνικά μόρια που επιτελούν όλες αυτές τις λειτουργίες έχουν βασικά την ίδια δομή. Όλα αποτελούνται από αμινοξέα. Έχουν ανιχνευτεί πάνω από 170 διαφορετικά αμινοξέα από τα οποία μόνο 20 είναι αυτά τα οποία ενώνονται μεταξύ τους σε διαφορετικούς συνδυασμούς και σχηματίζουν αυτή την τεράστια ποικιλία των πρωτεϊνών. Οι μικρότερες πρωτεΐνες αποτελούνται από 3-10 αμινοξέα, ενώ η μεγαλύτερη έχει περισσότερα από 50.000 αμινοξέα (Εικόνα 7). Συνήθως οι πρωτεΐνες σχηματίζονται από το συνδυασμό 50-1000 αμινοξέων. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη δράση των πρωτεϊνών είναι η σωστή διαμόρφωσή τους στο χώρο. Αλλαγή της διαμόρφωσης μιας πρωτεΐνης (π.χ. από αλλαγή της θερμοκρασίας, αλλαγή

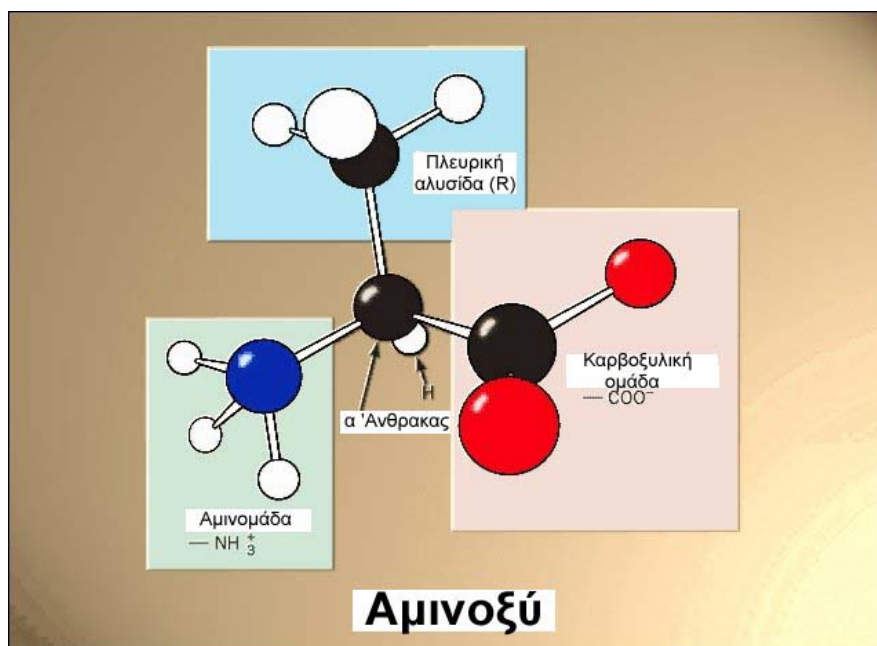
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ιονικών συνθηκών, μεταβολή του ενδοκυτταρικού pH, κτλ) μεταβάλλει ή παρεμποδίζει τελείως τη δράση της.

Ανάλογα με τη διαμόρφωση των πρωτεϊνών στο χώρο, διακρίνονται τέσσερις δομές: η πρωτοταγής, η δευτεροταγής, η τριτοταγής και η τεταρτοταγής. Τα χαρακτηριστικά των δομών και οι χημικοί δεσμοί που συμβάλλουν στη δημιουργία των δομών αυτών αναφέρονται στον πίνακα 2:

Πίνακας: Δομικά χαρακτηριστικά των Πρωτεϊνών.

Επίπεδο διαμόρφωσης	Χαρακτηριστικά	Χημικοί δεσμοί
Πρωτοταγής δομή	Αλληλουχία αμινοξέων	Ομοιοπολικός
Δευτεροταγής δομή	Αναδίπλωση της αλυσίδας των αμινοξέων και σχηματισμός α-έλικας ή/και β-νήματος.	Δεσμός υδρογόνου
Τριτοταγής δομή	Πλήρης τρισδιάστατη διαμόρφωση πρωτεΐνης με μια πολυπεπτιδική αλυσίδα.	Υδρογονικοί δεσμοί, Δισουλφιδικοί δεσμοί, πολικές και μη πολικές συνδέσεις, δυνάμεις van der Waals.
Τεταρτοταγής δομή	Πλήρης τρισδιάστατη διαμόρφωση συμπλόκου πρωτεΐνης με δύο ή περισσότερες πολυπεπτιδικές αλυσίδες	Ίδιοι, όπως στην τριτοταγή δομή



Εικόνα 7: Η δομική λίθος των πρωτεϊνών. Τα αμινοξέα αποτελούνται από δύο τμήματα, ένα σταθερό και ένα μεταβλητό. Το σταθερό αποτελείται από ένα άτομο υδρογόνου, μία αμινομάδα ($-\text{NH}_3^+$) και μία καρβοξυλομάδα ($-\text{COO}^-$), ανάμεσα σε ένα κοινό άτομο άνθρακα (α' άνθρακας), ενώ το μεταβλητό από την πλευρική αλυσίδα (R).

Η δομή πρωτεϊνικών μορίων καθορίζει τη λειτουργία των πρωτεϊνών. Στο σώμα του ανθρώπου υπάρχουν περισσότερες από 30.000 διαφορετικές πρωτεΐνες. Κάθε μία από αυτές εμφανίζει ιδιαίτερο βιολογικό ρόλο. Από την ποικιλία των διαφορετικών λειτουργιών που κάνουν οι

πρωτεΐνες μπορούμε να αντιληφθούμε τη μεγάλη σημασία τους για τα βιολογικά φαινόμενα. Ο μεταβολισμός, ο πολλαπλασιασμός και όλες οι άλλες λειτουργίες των κυττάρων, και κατ' επέκταση των οργανισμών, στηρίζονται στη δράση των εκπληκτικών αυτών «μοριακών εργαλείων».

Είναι δικαιολογημένο να αναρωτιέται κανείς πώς είναι δυνατόν μόρια τα οποία είναι φτιαγμένα από τα ίδια είδη αμινοξέων να παρουσιάζουν τόσο διαφορετικές λειτουργίες. Την απάντηση θα τη βρούμε, αν προσπαθήσουμε να εντοπίσουμε εκείνο το στοιχείο που διαφοροποιεί τις πρωτεΐνες μεταξύ τους. Αυτό είναι η διαφορετική αλληλουχία των αμινοξέων τους, δηλαδή όπως είπαμε η διαφορετική πρωτοταγής δομή τους σε συνδυασμό με τις διαφορετικές ομάδες R.

Έτσι οι πρωτεΐνες, με κριτήριο τη λειτουργία τους, διακρίνονται σε δύο ευρύτερες κατηγορίες. Τις δομικές, που αποτελούν δομικά συστατικά των κυττάρων και κατ' επέκταση των οργανισμών, και τις λειτουργικές, που συμβάλλουν στις διάφορες λειτουργίες, όπως προαναφέρθηκε.

A. **Δομικές- Κολлагόνο:** συστατικό του συνδετικού ιστού (οστά, χόνδροι, τένοντες)

Ελασίνη: συστατικό των συνδέσμων των οστών

B. **Λειτουργικές- Μεταφορικές- Αιμοσφαιρίνη:** μεταφορά οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα των σπονδυλωτών

Μυοσφαιρίνη: μεταφορά οξυγόνου και προσωρινή αποθήκευση στο αίμα των σπονδυλωτών

Αμυντικές- Αντισώματα: Σύνδεση με κάθε «ξένο» για τον οργανισμό σώμα και εξουδετέρωση του

Ινωδογόνο: Συμμετοχή στην διαδικασία πήξης του αίματος

Συσταλτές- Μυοσίνη: Συστατικό των μυϊκών κυττάρων

Ακτίνη: Συστατικό των μυϊκών κυττάρων

Αποδηκευτικές- Καζεΐνη: Αποθήκευση ασβεστίου στο γάλα

Αλβουμίνη: Πηγή αμινοξέων για το αναπτυσσόμενο έμβryo (στο ασπράδι των αυγών)

Ορμονικές- Ινσουλίνη: Ρύθμιση του σακχάρου του αίματος. Εκκρίνεται από το πάγκρεας

Γλυκαγόνη: Ρύθμιση του σακχάρου του αίματος. Εκκρίνεται από το πάγκρεας

Ενζυμικές- Εξοκινάση: Ενζυμο της γλυκόλυσης

RNA πολυμεράση: Ενζυμο της μεταγραφής του DNA

Πυρηνικά οξέα

Τα πυρηνικά οξέα, δεσοξυριβοζονουκλεϊνικό οξύ (DNA) και ριβοζονουκλεϊνικό οξύ (RNA), αποτελούν τα πληροφοριακά μόρια όλων των ζωντανών οργανισμών. Εκτός από την αποθήκευση και τη μεταφορά πληροφοριών, το RNA έχει και δομικό ρόλο κατά το σχηματισμό των ριβοσωμάτων (ριβοσωμικό RNA, rRNA). Τα πυρηνικά οξέα είναι μακριά πολυμερή τα οποία σχηματίζονται από επαναλαμβανόμενες υπομονάδες που ονομάζονται **νουκλεοτίδια** (Εικόνα 8). Η αλληλουχία των νουκλεοτιδίων δημιουργεί έναν κώδικα με τον οποίον αποθηκεύονται και μεταβιβάζονται οι κατάλληλες οδηγίες για τη σύνθεση των πρωτεϊνών. Τα νουκλεοτίδια έχουν και άλλους βιολογικούς ρόλους, π.χ. κατά τη μεταφορά της ενέργειας. Άλλα νουκλεοτίδια, στην κυκλική τους μορφή, αποτελούν σπουδαίους ρυθμιστικούς παράγοντες σε πολλές κυτταρικές λειτουργίες.

Ένα νουκλεοτίδιο αποτελείται από τρία μέρη:

α. μια **αζωτούχο βάση** - οι αζωτούχες βάσεις που υπάρχουν στα φυσικά παρατηρούμενα νουκλεοτίδια, οι **πυριμιδίνες** και οι **πουρίνες**, είναι δακτυλιοειδή μόρια που περιέχουν άτομα άνθρακα και αζώτου. Οι πυριμιδίνες (ουρακίλη, θυμίνη και κυτοσίνη) έχουν ένα δακτύλιο, ενώ οι πουρίνες (αδενίνη και γουανίνη) δύο.

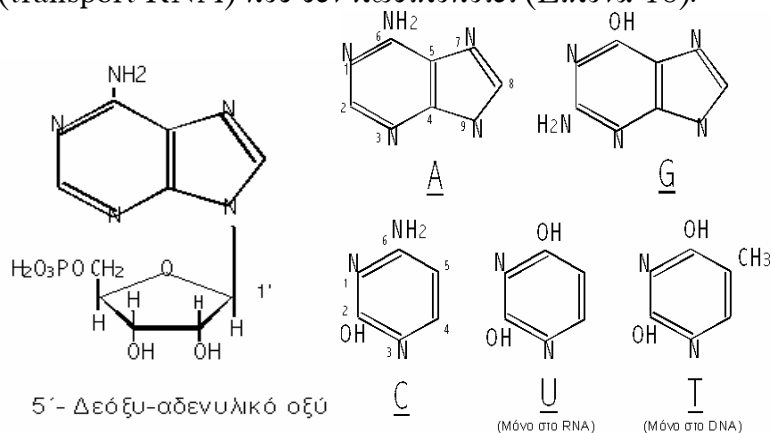
β. έναν **πεντασακχαρίτη** (ριβόζη ή δεσοξυριβόζη), και

γ. μια ή περισσότερες **φωσφορικές ομάδες**.

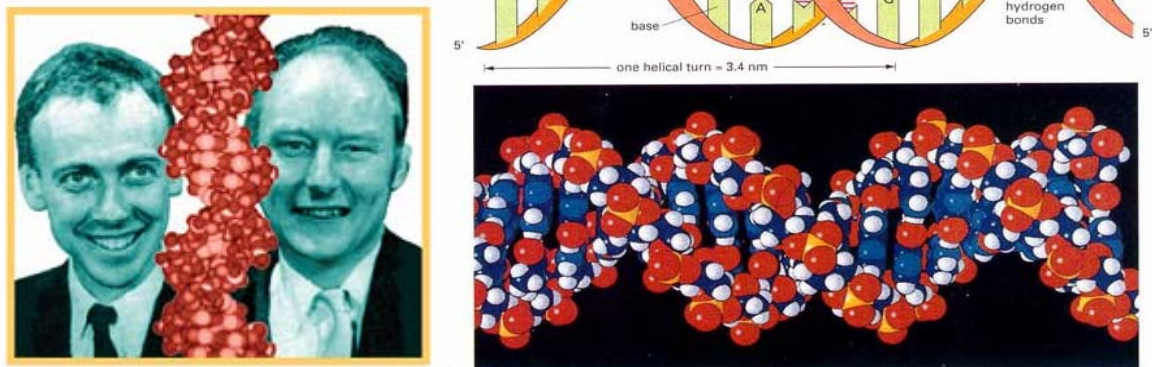
Στην αλυσίδα του DNA υπάρχουν η δεσοξυριβόζη και οι βάσεις αδενίνη, θυμίνη, γουανίνη και κυτοσίνη (Εικόνα 8). Στο RNA βρίσκονται η ριβόζη και οι βάσεις αδενίνη, ουρακίλη, γουανίνη και κυτοσίνη (Εικόνα 8). Το DNA βρίσκεται στα κύτταρα με τη μορφή διπλής έλικας (Εικόνα 9). Η αλυσίδα του DNA μπορεί να πάρει πολλές διαμορφώσεις στο χώρο. Η μορφή της διπλής έλικας, όπως αναφέρθηκε από τους Watson και Crick (Εικόνα 9), είναι γνωστή ως B διαμόρφωση και είναι δεξιόστροφη.

Δεξιόστροφες είναι και οι διαμορφώσεις A, C, D και E, οι οποίες διαφέρουν από τη διαμόρφωση B σε ορισμένες λεπτομέρειες, όπως π.χ. τη συνολική διάμετρο, την απόσταση ανάμεσα στις δύο έλικες και τη θέση των ζευγών βάσεων. Μια ακόμη διαμόρφωση, η Z διαμόρφωση, είναι αριστερόστροφη. Από όλες αυτές τις διαμορφώσεις, στα κύτταρα βρίσκονται μόνον οι A, B και Z διαμορφώσεις.

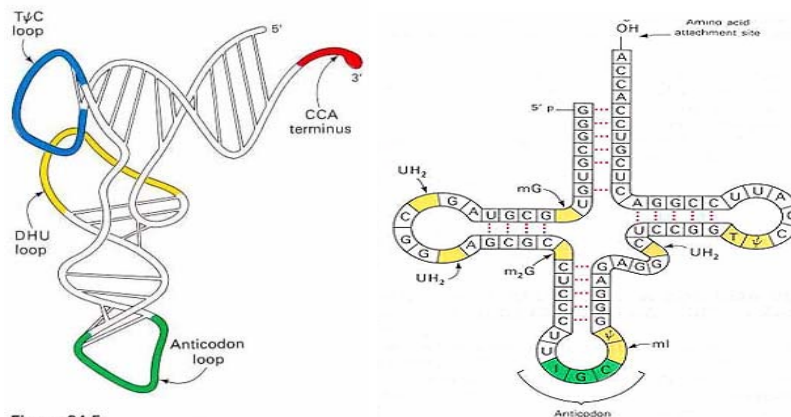
Στα κύτταρα, το RNA βρίσκεται κυρίως με τη μορφή απλής έλικας. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις μπορούν να σχηματιστούν προσωρινά ζεύγη βάσεων, τα οποία συχνά έχουν μεγαλύτερη λειτουργική σημασία απ' ό,τι και αυτή ακόμη η αλληλουχία των βάσεων, όπως γίνεται στο tRNA (transport RNA) που δεν κωδικοποιεί (Εικόνα 10).



Εικόνα 8: η δομή του νουκλεοτιδίου και οι αζωτούχες βάσεις



Εικόνα 9: Δομή της διπλής έλικας του DNA και οι επιστήμονες που την ανακάλυψαν (Watson και Crick, 1953)

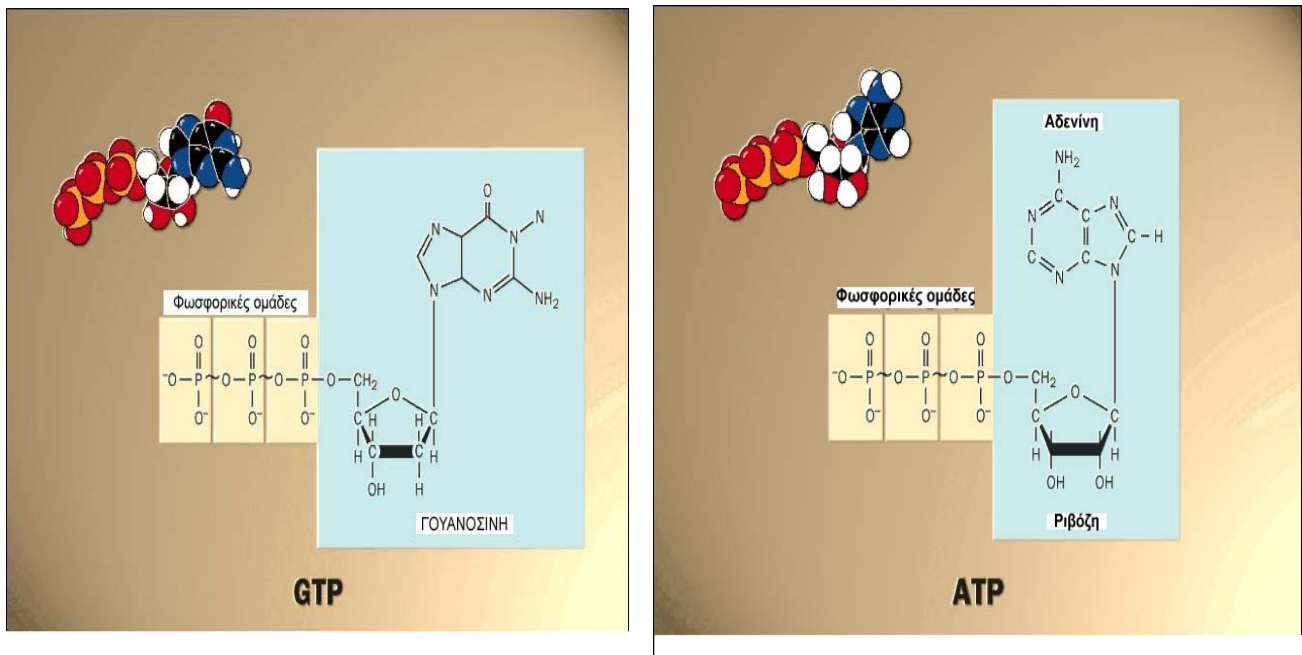


Εικόνα 10: Διαφορετικές απόψεις της δομής του tRNA

Ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου

Τα κύτταρα όπως ήδη αναφέρθηκε νωρίτερα, παρουσιάζουν μια αξιοζήλευτη τάξη και λειτουργική τελειότητα, χρειάζεται όμως για να επιβιώσουν και να αυξηθούν, να δημιουργήσουν την τάξη αυτή. Αυτό επιτυγχάνεται με τη συνεχή είσοδο ενέργειας, μέρος της οποίας απελευθερώνεται από τα κύτταρα ως θερμότητα. Η ενέργεια προέρχεται από την ακτινοβολία του ήλιου, η οποία συντελεί στη σύνθεση οργανικών μορίων στους φωτοσυνθετικούς οργανισμούς (φυτά). Τα ζώα αποκτούν την ενέργεια που χρειάζονται προσλαμβάνοντας (από τα φυτά) και οξειδώνοντας αυτά τα οργανικά μόρια μέσα από μια σειρά βιοχημικών αντιδράσεων που οδηγούν στο σχηματισμό ATP (τριφωσφορικής αδενοσίνης) (Εικόνα 11). Η ATP αποτελεί το ενεργειακό νόμισμα όλων των κυττάρων, και η υδρόλυσή της σχετίζεται με άλλες αντιδράσεις που δημιουργούν τελικά την τάξη μέσα στα κύτταρα.

Η υδρόλυση της τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP) (Εικόνα 11) επίσης, παρέχει την απαιτούμενη ενέργεια σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις και θεωρείται απαραίτητη, μαζί με την ATP, για τη σωστή κυτταρική λειτουργία.



Εικόνα 11: Δομές των ATP και GTP

Εξέλιξη των κυττάρων

Στην προβιωτική εποχή υπήρξε, κατά πάσα πιθανότητα, μια μακρά περίοδος χημικής εξέλιξης κατά τη διάρκεια της οποίας το υδρογόνο, η αμμωνία, το μεθάνιο και το διοξείδιο του άνθρακα της ατμόσφαιρας αντέδρασαν και σχημάτισαν ενώσεις άνθρακα. Σε πειράματα στα οποία ξαναδημιουργήθηκαν οι προβιωτικές συνθήκες και αντέδρασαν μεταξύ τους το υδρογόνο, η αμμωνία, το μεθάνιο και το διοξείδιο του άνθρακα, έγινε δυνατή η σύνθεση υδατανθράκων, λιπαρών οξέων, βάσεων νουκλεϊνικών οξέων και αρκετών αμινοξέων.

Τη χημική εξέλιξη ακολούθησε η βιολογική εξέλιξη κατά την οποία εμφανίστηκαν πρωτεΐνες και πρωτεϊνικά συσσωματώματα. Με την εξέλιξη του γενετικού κώδικα, δημιουργήθηκαν τα πρώτα αυτοδισαυωιζόμενα κύτταρα. Είναι πολύ πιθανόν ότι τα ετερότροφα αναερόβια προκαρυωτικά κύτταρα προϋπήρξαν των αντίστοιχων αυτότροφων. Η παραγωγή του οξυγόνου μετά την εμφάνιση της φωτοσύνθεσης δημιούργησε τις απαραίτητες συνθήκες για την αναπαραγωγή των αερόβιων κυττάρων. Τα ζωντανά κύτταρα εμφανίστηκαν στη γη με αυτόματη συσσωμάτωση διαφόρων μορίων. Φαίνεται πολύ πιθανόν ότι η ανάπτυξη αυτοκαταλυτικών μηχανισμών που είχαν μεγάλη σημασία για τα ζωντανά συστήματα, άρχισε με την εξέλιξη των RNA μορίων τα οποία είχαν την ικανότητα να καταλύσουν τη δική τους αντιγραφή. Με το χρόνο, μια από τις οικογένειες των RNA καταλυτών απόκτησε την ικανότητα να κατευθύνει τη σύνθεση των πολυπεπτιδίων. Τα αρχέγονα κύτταρα είχαν άμεση εξάρτηση από την κατάλυση των μορίων RNA και των πρωτεϊνών και περιείχαν ως μοναδικό κληρονομικό υλικό το RNA. Τελικά, λόγω της δημιουργίας πολλών πρωτεϊνών που μπορούσαν να καταλύσουν πιο σύνθετες αντιδράσεις, το RNA αντικαταστάθηκε από το DNA το οποίο είχε την ικανότητα να αποθηκεύσει τα αυξανόμενα ποσά της γενετικής πληροφορίας που έπρεπε να έχουν τα κύτταρα αυτά.

Τα ευκαρυωτικά κύτταρα προήλθαν από μια ή περισσότερες ομάδες προκαρυωτικών κυττάρων μέσα από μια εξελικτική διαδικασία που άρχισε πριν από 3 δισεκατομμύρια χρόνια. Πιστεύεται ότι το αρχικό αναπτυξιακό βήμα ήταν η είσοδος μέσα στα πρωτόγονα κύτταρα πρωτεϊνών που είχαν κινητικές ιδιότητες, αποτελούσαν δηλαδή τις πρόδρομες μορφές των μικροϊνιδίων και των μικροσωληνίσκων. Οι πρωτεΐνες αυτές έδωσαν τη δυνατότητα στην πλασματική μεμβράνη να

προσλάβει με ενδοκύτωση από το περιβάλλον διάφορες ουσίες. Αυτή η προσαρμοστική ικανότητα της πλασματικής μεμβράνης οδήγησε στην εμφάνιση των μιτοχονδρίων και των χλωροπλαστών (μέσα από μια ενδοσυμβιωτική σχέση του πρωτόγονου κυττάρου με προκαρυωτικά κύτταρα) και στη συνέχεια την ανάπτυξη και άλλων υποκυτταρικών οργανιδίων περιλαμβανομένων του ενδοπλασματικού δικτύου, της συσκευής Golgi και του πυρηνικού φακέλου.

Η εξέλιξη των πολυκύτταρων οργανισμών είχε άμεση σχέση με την ικανότητα των ευκαρυωτικών κυττάρων να εκφράζουν τις γενετικές τους πληροφορίες με διαφορετικούς τρόπους, σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μ' ένα συνεργατικό τρόπο. Μια από τις πρώτες αναπτυξιακές διεργασίες ήταν, κατά πάσα πιθανότητα, ο σχηματισμός επιδηλιακών κυτταρικών "φύλλων" τα οποία χώριζαν το εσωτερικό τμήμα του ζώου από το εξωτερικό περιβάλλον. Κατά την εξέλιξη των ανώτερων μορφών ζωής, οι ίδιες βασικές αναπτυξιακές διεργασίες δημιούργησαν ένα μεγάλο αριθμό εξειδικευμένων κυτταρικών τύπων και πιο πολύπλοκες διεργασίες που αποσκοπούσαν στη συντονισμένη λειτουργία των κυττάρων αυτών. Το πρώτο ευκαρυωτικό κύτταρο πιστεύεται ότι εμφανίστηκε πριν από 1-1,4 δισεκατομμύρια χρόνια, ενώ τα πρώτα κύτταρα υπολογίζεται ότι εμφανίστηκαν πριν από 3,5 δισεκατομμύρια χρόνια. Συνεπώς η εξέλιξη των ευκαρυωτικών κυττάρων από τα αρχέγονα προκαρυωτικά κύτταρα κράτησε πάνω από 2 δισεκατομμύρια χρόνια. Το χρονικό αυτό διάστημα είναι διπλάσιο από το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από τη δημιουργία της Γης μέχρι την εμφάνιση των πρώτων κυτταρικών μορφών. Το μεγάλο χρονικό διάστημα που χρειάστηκε για την εμφάνιση των ευκαρυωτικών κυττάρων αντανακλά, χωρίς αμφιβολία, τις πολύπλοκες προσαρμοστικές ικανότητες τους.

ΥΠΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΟΡΓΑΝΩΣΗ

Κυτταρικές Μembrάνες

Γενικά

Οι κυτταρικές μεμβράνες έχουν σαν κύρια αποστολή την οργάνωση και τη διατήρηση του κυττάρου ως μιας ξεχωριστής οντότητας. Ταυτόχρονα οργανώνουν και διατηρούν στο εσωτερικό του κυττάρου διακριτά μοριακά μικροπεριβάλλοντα, σχηματίζοντας τα υποκυτταρικά οργανίδια, τα οποία όμως, όπως θα αναφερθεί λίγο πιο κάτω, συνδέονται μεταξύ τους λειτουργικά αλλά και δομικά. Η **πλασματική μεμβράνη** αποτελεί το σημείο συνάντησης δύο κόσμων (του ενδοκυτταρικού και του εξωκυττάρου) και αποτελείται από φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τις ενδοκυτταρικές μεμβράνες. Όλες οι κυτταρικές μεμβράνες είναι δυναμικές ρευστές δομές μέσα στις οποίες οι πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα περιορισμένης μετακίνησης στο επίπεδο της μεμβράνης. Η πλασματική μεμβράνη έχει μικρότερη ρευστότητα από τις ενδοκυτταρικές μεμβράνες των κυτταρικών οργανιδίων. Σημαντική επίδραση στη ρευστότητα, την ελαστικότητα αλλά και στη μηχανική στερεότητα των μεμβρανών διαδραματίζει η **χοληστερόλη** (Εικόνα 6). Λόγω της θέσης που παίρνει η χοληστερόλη μέσα στη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα θεωρείται το "αντιπηκτικό" των κυτταρικών μεμβρανών.

Δομικά συστατικά των μεμβρανών

Όλες οι κυτταρικές μεμβράνες περιέχουν λιπίδια και πρωτεΐνες. Τα σχετικά ποσά των λιπιδίων και των πρωτεϊνών στις διάφορες κυτταρικές μεμβράνες κυμαίνονται σημαντικά, από 80% λιπίδια και 20% πρωτεΐνες (στην περίπτωση της μυελίνης) μέχρι 25% λιπίδια και 75% πρωτεΐνες (στην περίπτωση της εσωτερικής μεμβράνης του μιτοχονδρίου). Ορισμένες βακτηριακές μεμβράνες, όπως αυτές των φωτοσυνθετικών βακτηρίων μπορεί να περιέχουν μέχρι και 75% πρωτεΐνη. Στις μεμβράνες, και κυρίως στην πλασματική μεμβράνη, υπάρχουν ακόμη μικρά ποσά υδατανθράκων. Τα σχετικά ποσά των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και των υδατανθράκων φαίνονται στον παρακάτω πίνακα: (Σχετικά ποσά μετρούμενα ως ξηρή μάζα)

Μεμβράνη	Πρωτεΐνες	Λιπίδια	Υδατάνθρακες
Πλασματικές Μembrάνες			
<i>Ερυθροκύτταρο</i>	49	43	8
<i>Μυελίνη νευρώνων</i>	18	79	3
<i>Ηπατοκύτταρο</i>	54	36	10
<i>Πυρηγικός φάκελος</i>	66	32	2
<i>Ενδοπλασματικό δίκτυο</i>	62	27	10
<i>Συσκευή Golgi</i>	64	26	10
Μιτοχόνδριο:			
<i>Εξωτερική μεμβράνη</i>	55	45	Τχνη
<i>Εσωτερική μεμβράνη</i>	78	22	----
<i>Χλωροπλάστης</i>	70	30	

Λιπίδια

Στα περισσότερα ζωικά κύτταρα, τα λιπίδια αποτελούν το 30-50% της πλασματικής μεμβράνης. Το ποσοστό αυτό μεταβάλλεται ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο. Στις μεμβράνες των ζωικών και των φυτικών κυττάρων υπάρχουν τρεις κύριες τάξεις λιπιδίων: τα φωσφογλυκερίδια, τα σφιγγολιπίδια και οι στερόλες.

α. Τα **φωσφογλυκερίδια** και ορισμένα σφιγγολιπίδια που περιέχουν φωσφορικές ομάδες, ονομάζονται **φωσφολιπίδια**. Το κυριότερο χαρακτηριστικό των φωσφολιπιδίων είναι ο αμφίτροπος χαρακτήρας που παρουσιάζουν. Το γνώρισμα αυτό επιτρέπει τη δημιουργία λιπιδιακής διπλοστοιβάδας, η οποία αποτελεί το κυριότερο δομικό συστατικό για την οργάνωση των κυτταρικών μεμβρανών.

β. Στα **σφιγγολιπίδια**, η γλυκερόλη έχει αντικατασταθεί από την αμινική αλκοόλη σφιγγοσίνη. Τα σφιγγολιπίδια συντελούν στη σταθεροποίηση της μεμβράνης, αλλά διαδραματίζουν και άλλους ρόλους. Αποτελούν, ως γλυκοσφιγγολιπίδια π.χ. σήματα αναγνώρισης της κυτταρικής επιφάνειας για τον καθορισμό των ομάδων αίματος του συστήματος ABO, ενώ μπορούν να συνδεθούν με ορισμένους ιούς και τοξίνες, διευκολύνοντας έτσι την είσοδο τους μέσα στο κυτταρόπλασμα.

Σφάλματα στο μεταβολισμό των γλυκοσφιγγολιπιδίων προκαλούν σοβαρές ασθένειες στον άνθρωπο (π.χ. το σύνδρομο Tay-Sachs). Στην περίπτωση αυτή η αύξηση των γλυκοσφιγγολιπιδίων παρεμποδίζει τη λειτουργία των νευρικών και των εγκεφαλικών κυττάρων με αποτέλεσμα την παράλυση και την πνευματική καθυστέρηση των ατόμων.

γ. Η **χοληστερόλη** αποτελεί την κυριότερη στερόλη των πλασματικών μεμβρανών. Η πλασματική μεμβράνη των ζωικών κυττάρων περιέχει σε πολλές περιπτώσεις τόσο χοληστερόλη όσο και φωσφολιπίδια. Χοληστερόλη υπάρχει και στις ενδοκυτταρικές μεμβράνες, αλλά σε πολύ μικρά ποσοστά. Οι μεμβράνες των φυτών περιέχουν πολύ μικρές ποσότητες χοληστερόλης αλλά μεγάλες ποσότητες συγγενών στερολών που ονομάζονται φυτοστερόλες. Στα βακτήρια και στα κυανοβακτήρια δεν υπάρχουν σχεδόν καθόλου στερόλες. Σε ορισμένους όμως προκαρυωτικούς οργανισμούς έχει βρεθεί μια ομάδα μορίων που μοιάζουν με τις στερόλες, τα **οπανοειδή** (hopanoids).

Το πιο ενδιαφέρον στοιχείο των λιπιδίων των βιολογικών μεμβρανών είναι η τεράστια ποικιλομορφία που παρουσιάζουν. Σε μια απλή μεμβράνη μπορούν να παρατηρηθούν μέχρι και 100 διαφορετικά είδη λιπιδίων. Η βιολογική σημασία του φαινομένου αυτού δεν είναι απόλυτα γνωστή, αλλά είναι πολύ πιθανόν να σχετίζεται με το γεγονός ότι τα λιπίδια συμμετέχουν ενεργά σε πολλές λειτουργίες που αφορούν τη δράση των μεμβρανικών πρωτεϊνών. Η σύσταση της πλασματικής μεμβράνης σε λιπίδια μπορεί να αλλάξει σημαντικά κατά την ενεργοποίηση ή τη διεγερση ενός συγκεκριμένου κυττάρου. Τα λιπίδια συμβάλλουν στη σωστή οργάνωση των πρωτεϊνών μέσα στη μεμβράνη και μπορούν να δράσουν ως δεύτερα μηνύματα, ενδιάμεσα μόρια ή ενεργοποιητές διαφόρων ενζύμων.

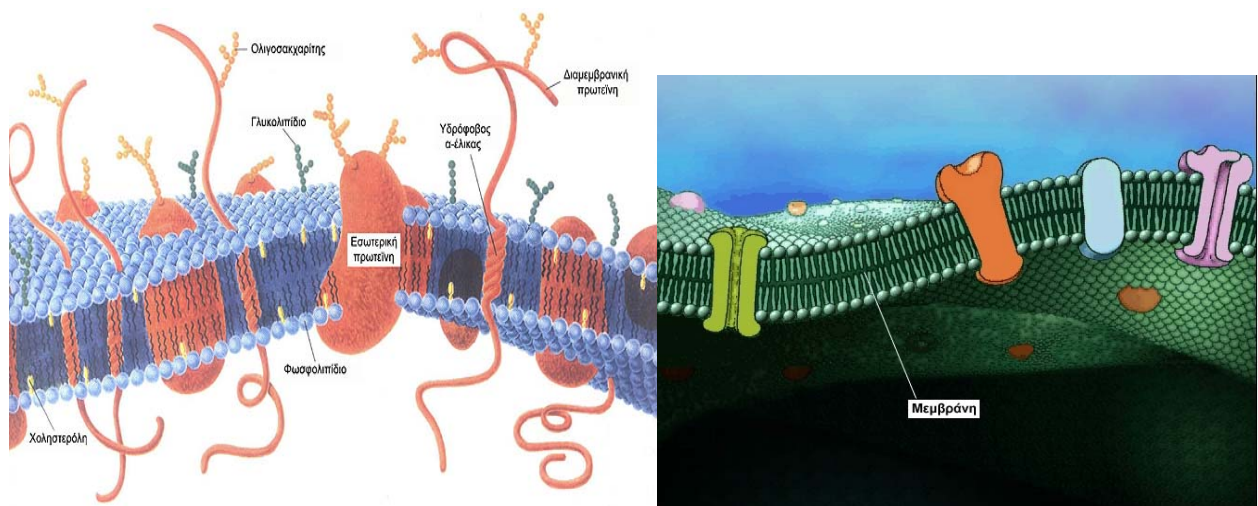
Πρωτεΐνες

Οι πρωτεΐνες αντιπροσωπεύουν το κυριότερο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών διότι ανάλογα με το είδος της πρωτεΐνης εκφράζεται η βιολογική δράση των μεμβρανικών συστημάτων. Οι περισσότερες μεμβράνες περιέχουν 10-50 διαφορετικά είδη πρωτεϊνών των οποίων τα μοριακά βάρη κυμαίνονται από 10-250 kD. Οι **μεμβρανικές πρωτεΐνες** διακρίνονται σε εσωτερικές και περιφερειακές. Οι **εσωτερικές μεμβρανικές πρωτεΐνες** που διασχίζουν ολόκληρη τη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα ονομάζονται **διαμεμβρανικές**. Συνήθως, όλες οι εσωτερικές πρωτεΐνες είναι **διαμεμβρανικές**. Οι **περιφερειακές μεμβρανικές πρωτεΐνες**

βρίσκονται και στις δύο πλευρές της κυτταρικής μεμβράνης και μπορούν να απομονωθούν από τη μεμβράνη πολύ πιο εύκολα απ' ό,τι οι εσωτερικές πρωτεΐνες. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα των εσωτερικών και των περιφερειακών πρωτεϊνών φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Πίνακας : Χαρακτηριστικά γνωρίσματα των εσωτερικών και των περιφερειακών μεμβρανικών πρωτεϊνών.

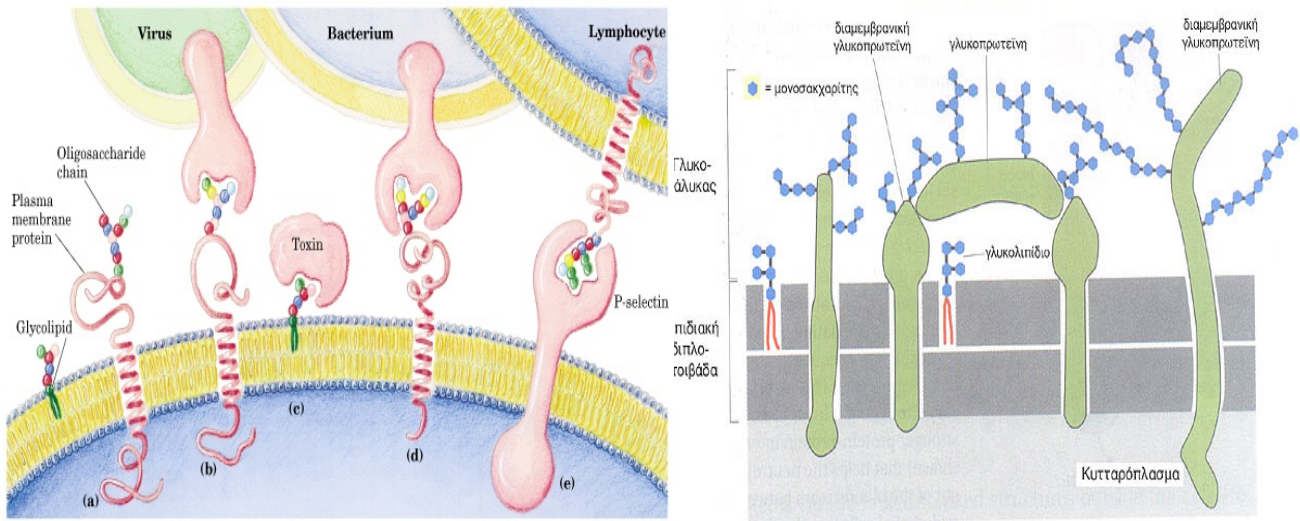
Χαρακτηριστικά	Εσωτερικές πρωτεΐνες	Εξωτερικές πρωτεΐνες
Θέση στη μεμβράνη	“Βυθισμένες” στο υδρόφοβο εσωτερικό της μεμβράνης	Συνδεδεμένες στην επιφάνεια της μεμβράνης
Απαιτήσεις για την απομόνωση από τη μεμβράνη	Απελευθερώνονται μετά τη διάσπαση της μεμβράνης (χρήση απορρυπαντικών)	Απελευθερώνονται χωρίς τη διάσπαση της μεμβράνης (αύξηση συγκέντρωσης αλάτων)
Σύνδεση με λιπίδια μετά την απομόνωση	Συνήθως συνδέονται με Λιπίδια	Δεν συνδέονται με λιπίδια
Διαλυτότητα	Είναι συνήθως αδιάλυτες σε υδατικά μέσα	Είναι συνήθως διαλυτές σε υδατικά μέσα



Επικρατές μοντέλο της δομής της Πλασματικής Μεμβράνης

Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες αποτελούν ένα μικρό μόνο ποσοστό (2-10%) των μεμβρανικών συστατικών. Προς το εξωτερικό τμήμα της πλασματικής μεμβράνης οι υδατάνθρακες είναι συνδεδεμένοι είτε με τις πρωτεΐνες (γλυκοπρωτεΐνες) είτε με τα λιπίδια (γλυκολιπίδια) και σχηματίζουν ένα υδατανθρακικό κάλυμμα που ονομάζεται γλυκοκάλυκας (Εικόνα 12). Μια γλυκοπρωτεΐνη μπορεί να έχει αρκετές πλευρικές ολιγοσακχαριτικές ομάδες, ενώ κάθε γλυκολιπίδιο έχει μόνο μία.



Εικόνα 12: χαρακτηριστική δομή του Γλυκοάλυκα

Ρευστότητα των κυτταρικών μεμβρανών

Οι λιπιδιακές διπλοστοιβάδες παρουσιάζουν το χαρακτηριστικό φαινόμενο της **μετάπτωσης φάσεων**, δηλ. “λειώνουν” και “παγώνουν” πάνω ή κάτω από μια συγκεκριμένη θερμοκρασία. Πάνω από τη θερμοκρασία της μετάπτωσης φάσεων η λιπιδιακή διπλοστοιβάδα βρίσκεται σε μια υγρή κατάσταση. Όλες οι βιολογικές μεμβράνες πρέπει να κρατηθούν σε μια θερμοκρασία πάνω από τη θερμοκρασία μετάπτωσης φάσεων για να είναι λειτουργικές. Λόγω της υγρής κατάστασης στην οποία βρίσκεται η λιπιδιακή διπλοστοιβάδα, ένα φωσφολιπίδιο μπορεί να κινηθεί πλευρικά (φαινόμενο που ονομάζεται **πλευρική διάχυση**) μέσα στη δική του μονοστοιβάδα. Έτσι, ένα φωσφολιπίδιο μπορεί να “ταξιδέψει” καθ’ όλο το μήκος ενός μικρού κυττάρου (π.χ. ενός βακτηρίου) σε λιγότερο από ένα δευτερόλεπτο. Για ένα τυπικό ζωικό κύτταρο ο χρόνος αυτός αυξάνεται στα 20 δευτερόλεπτα. Η μετακίνηση όμως αυτή είναι πλευρική και γίνεται μέσα στην ίδια λιπιδιακή μονοστοιβάδα. Πάντως, λόγω των πλευρικών αλληλεπιδράσεων των φωσφολιπιδίων με άλλα βιολογικά μόρια (κυρίως πρωτεΐνες) η απόσταση πλευρικής μετακίνησης περιορίζεται σημαντικά. Η μετακίνηση ενός μορίου από τη μια λιπιδιακή μονοστοιβάδα στην άλλη, ονομάζεται **flip-flop**, είναι πολύ πιο αργή και διαρκεί αρκετές ώρες. Όμως, στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου η μετακίνηση αυτή είναι σχετικά γρήγορη διότι διευκολύνεται από ειδικές πρωτεΐνες.

Η **προσθήκη χοληστερόλης** στις μεμβράνες επηρεάζει άμεσα τη ρευστότητα των μεμβρανών. Σε ποσοστό πάνω από 20% και σε θερμοκρασίες στις οποίες ζουν οι περισσότεροι οργανισμοί, η χοληστερόλη διατηρεί πάντα την υγρή κατάσταση της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας. Έτσι, η χοληστερόλη δρα κατά δύο τρόπους: αυξάνει τη ρευστότητα των μεμβρανών σε χαμηλές θερμοκρασίες και την ελαττώνει σε υψηλότερες. Για το λόγο αυτό η χοληστερόλη χαρακτηρίζεται ως “**πλαστικοποιητής**” ή “**αντιπηκτικό**” των κυτταρικών μεμβρανών. Οι ιδιότητες αυτές της χοληστερόλης είναι πολύ σημαντικές για την πλασματική μεμβράνη, η οποία εκτίθεται άμεσα στο περιβάλλον, και για το λόγο αυτό στην πλασματική μεμβράνη

υπάρχουν μεγάλα ποσά χοληστερόλης. Στις ενδοκυτταρικές μεμβράνες, όπως ήδη αναφέρθηκε νωρίτερα, τα ποσοστά της χοληστερόλης είναι πολύ μικρότερα.

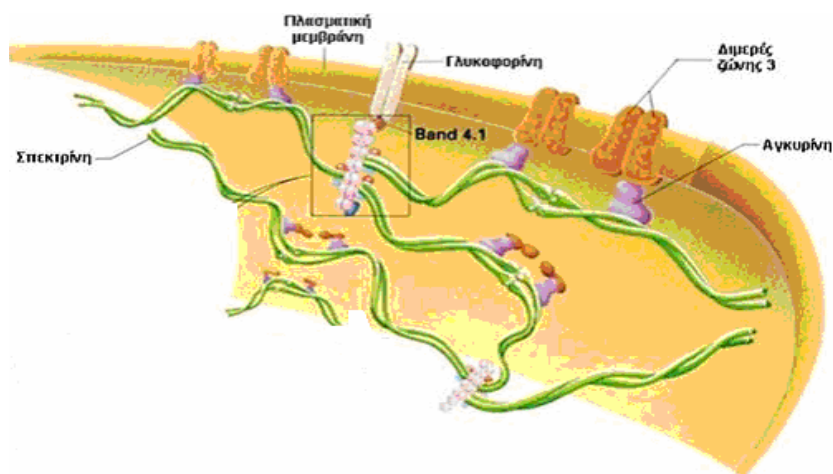
Η ρευστότητα των βιολογικών μεμβρανών δεν επηρεάζεται μόνο από τους χημικούς παράγοντες οι οποίοι αναφέρθηκαν νωρίτερα. Επηρεάζεται επίσης και από φυσικούς παράγοντες όπως η θερμοκρασία, η πίεση, το pH, το μεμβρανικό δυναμικό και τη συγκέντρωση των ιόντων Ca^{2+} στο άμεσο μικροπεριβάλλον της.

Πιστεύεται ότι η μεμβρανική ρευστότητα σχετίζεται και με τη δράση των αναισθητικών ουσιών. Πολλές από τις ουσίες αυτές είναι μη πολικές. Το γεγονός αυτό επιτρέπει στις αναισθητικές ουσίες να διαλύονται στο υδρόφοβο εσωτερικό περιβάλλον της μεμβράνης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η ρευστότητα της λιπιδιακής διπλοστοιβάδας. Αν και η ακριβής δράση των αναισθητικών πάνω στα νευρικά κύτταρα δεν είναι επακριβώς γνωστή, μπορεί τα αναισθητικά να κάνουν τη μεμβράνη τόσο ρευστή έτσι ώστε να υπάρχει μια αποδιοργάνωση των υποδοχέων και των άλλων μεμβρανικών πρωτεϊνών στις νευρικές συνάψεις. Αυτή η αποδιοργάνωση δεν επιτρέπει, κατά πάσα πιθανότητα, τη μεταβίβαση των νευρικών διεγέρσεων και διακόπτει τη μετάδοση των αισθητικών πληροφοριών προς τον εγκέφαλο.

Μεμβρανικός κυτοσκελετός

Οι μεμβρανικές πρωτεΐνες έχουν την ικανότητα πλευρικής μετακίνησης μέσα στη μεμβράνη, αλλά η ικανότητα αυτή είναι περιορισμένη. Η πλευρική μετακίνηση περιορίζεται και από την αλληλεπίδραση των μεμβρανικών πρωτεϊνών με πρωτεΐνες που βρίσκονται κάτω ακριβώς από την πλασματική μεμβράνη προς το εσωτερικό του κυττάρου. Οι δομικές αυτές πρωτεΐνες συνδέονται μεταξύ τους και, σχηματίζοντας ένα δίκτυο, αποτελούν το μεμβρανικό κυτοσκελετό. Οι πρωτεΐνες του μεμβρανικού κυτοσκελετού συνδέονται όχι μόνο με τις μεμβρανικές πρωτεΐνες αλλά και με πρωτεΐνες του κυτταρικού σκελετού, ενώ ορισμένες (π.χ. ακτίνη) είναι κοινές τόσο στο μεμβρανικό κυτοσκελετό όσο και στον κυτταρικό σκελετό. Ο μεμβρανικός κυτοσκελετός παρέχει μηχανική ενίσχυση στην πλασματική μεμβράνη αλλά διαδραματίζει και άλλους ρόλους. Μέσω της σύνδεσης π.χ. των μεμβρανικών πρωτεϊνών με στοιχεία του κυτταρικού σκελετού, αλλαγές που γίνονται στο εσωτερικό ή το εξωτερικό του κυττάρου μπορούν να επηρεάσουν τη διαμόρφωση των μεμβρανικών πρωτεϊνών μεταβάλλοντας έτσι τη λειτουργία τους.

Μεμβρανικός κυτοσκελετός υπάρχει σε όλα τα ζωικά κύτταρα, ενώ δεν έχει παρατηρηθεί στα φυτικά κύτταρα. Η προφανής απουσία μεμβρανικού κυτοσκελετού από τα φυτικά κύτταρα οφείλεται στην ύπαρξη κυτταρικού τοιχώματος που προσφέρει την απαραίτητη ενίσχυση στα κύτταρα αυτά. Σε ορισμένα πρωτόζωα και φύκη έχουν ανιχνευθεί ορισμένα μόνο στοιχεία που υπάρχουν στο μεμβρανικό κυτοσκελετό των ζωικών κυττάρων.

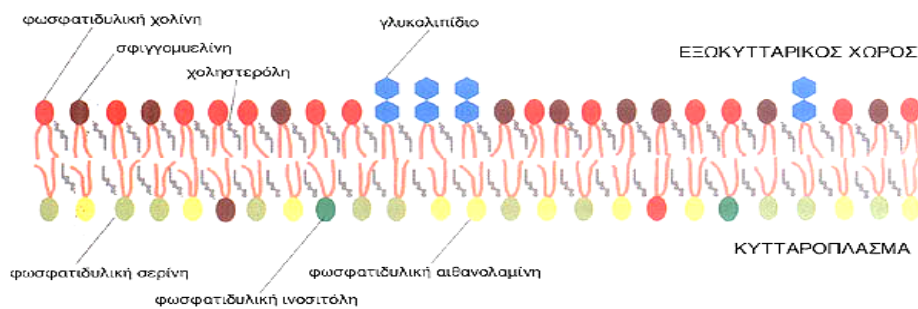


Ο Μεμβρανικός κυτοσκελετός διακρίνεται ως ινίδια (πράσινα) κάτω από την μεμβράνη

Ασυμμετρία κυτταρικών μεμβρανών

Όλες οι βιολογικές μεμβράνες είναι ασύμμετρες, δηλ. τα δομικά τους συστατικά, λιπίδια και πρωτεΐνες, παρουσιάζουν ασύμμετρη κατανομή. Η ασύμμετρη κατανομή αποτελεί ένα από τα κυριότερα γνωρίσματα των βιολογικών μεμβρανών και συμβάλλει στην εξειδίκευση της λειτουργίας τους (Εικόνα 13).

Η λιπιδιακή σύσταση των δύο λιπιδιακών μονοστοιβάδων σε κάθε κυτταρική μεμβράνη είναι διαφορετική. Στην πλασματική μεμβράνη των ανθρώπινων ερυθροκυττάρων π.χ. όλα τα γλυκολιπίδια και το μεγαλύτερο ποσοστό της φωσφατιδυλικής χολίνης και της σφιγγομυελίνης βρίσκονται στην εξωτερική πλευρά, ενώ η φωσφατιδυλική σερίνη και η φωσφατιδυλική αιθανολαμίνη βρίσκονται προς την κυτταροπλασματική πλευρά. Τα γλυκολιπίδια βρίσκονται πάντοτε στην εξωτερική λιπιδιακή μονοστοιβάδα. Σε αντίθεση με την απόλυτη ασυμμετρία των γλυκολιπιδίων, τα περισσότερα είδη των φωσφολιπιδίων και η χοληστερόλη βρίσκονται συνήθως και στις δύο μονοστοιβάδες των βιολογικών μεμβρανών. Πρόσφατα όμως έχει βρεθεί ότι και η χοληστερόλη παρουσιάζει ασύμμετρη κατανομή μεταξύ των δύο λιπιδιακών μονοστοιβάδων. Στην περίπτωση των ανθρώπινων ερυθροκυττάρων το μεγαλύτερο ποσοστό της χοληστερόλης βρίσκεται στην εσωτερική (κυτταροπλασματική) λιπιδιακή μονοστοιβάδα, ενώ ασύμμετρη κατανομή της έχει παρατηρηθεί επίσης στις μεμβράνες των κυττάρων του εντέρου και του νεφρού. Η διατήρηση της ασυμμετρίας των λιπιδίων στις βιολογικές μεμβράνες βοηθά τις πρωτεΐνες να διατηρούν το σωστό προσανατολισμό τους στο χώρο. Η κατανομή των γλυκοπρωτεϊνών, π.χ., στην εξωτερική πλευρά της πλασματικής μεμβράνης παρέχει στα κύτταρα τους απαραίτητους υποδοχείς καθώς επίσης και τις ομάδες αναγνώρισης και προσκόλλησης, κάτι που είναι απαραίτητο για τις αλληλεπιδράσεις των κυττάρων με το άμεσο περιβάλλον τους.



Εικόνα 13: Ασυμμετρία κυτταρικών μεμβρανών

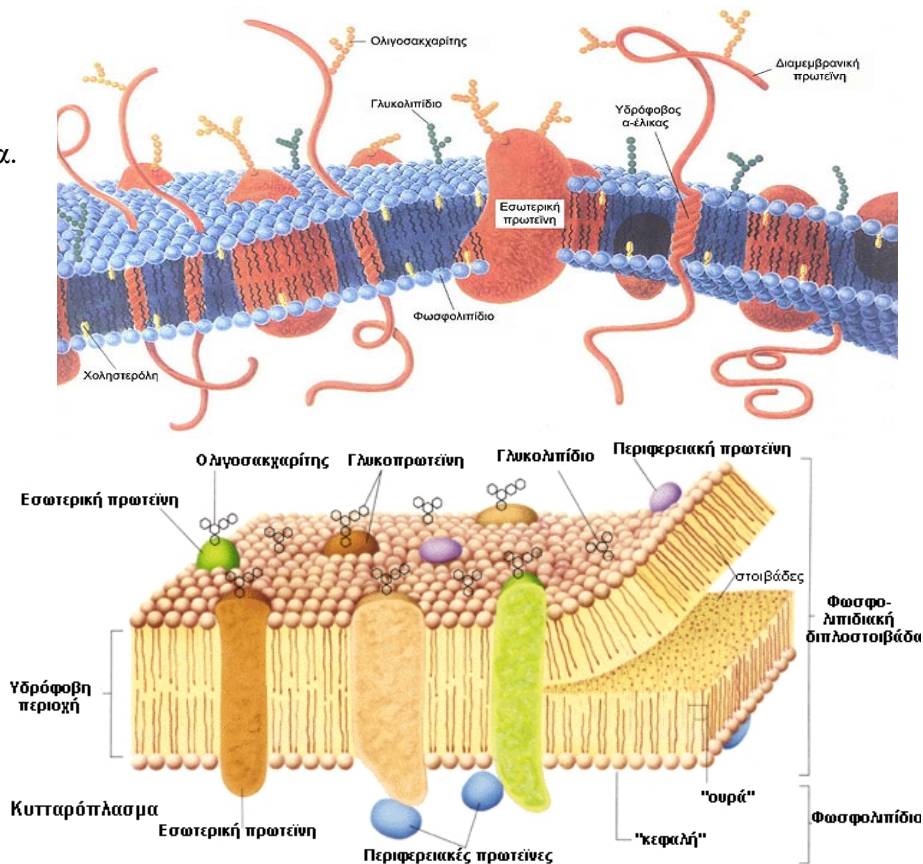
Μοντέλα μεμβράνης

Κάτω από το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο η πλασματική μεμβράνη εμφανίζεται ως μια τρίστρωμη δομή, που έχει τη μορφή σιδηροδρομικής γραμμής. Οι δύο σκοτεινές γραμμές που παρατηρούνται αντιστοιχούν στα πρωτεϊνικά μόρια, ενώ η ανοικτόχρωμη κεντρική περιοχή στη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα. Την εμφάνιση αυτή όμως δεν παρουσιάζει μόνον η πλασματική μεμβράνη, αλλά όλα τα είδη των ενδοκυτταρικών μεμβρανών που έχουν εξεταστεί. Παρά το γεγονός ότι το μοντέλο αυτό (**Μοντέλο μονάδος μεμβράνης**) δείχνει τη σωστή μορφολογική εικόνα των βιολογικών μεμβρανών, παρουσιάζει μερικές αδυναμίες ως προς την εξήγηση ορισμένων ιδιοτήτων της μεμβράνης.

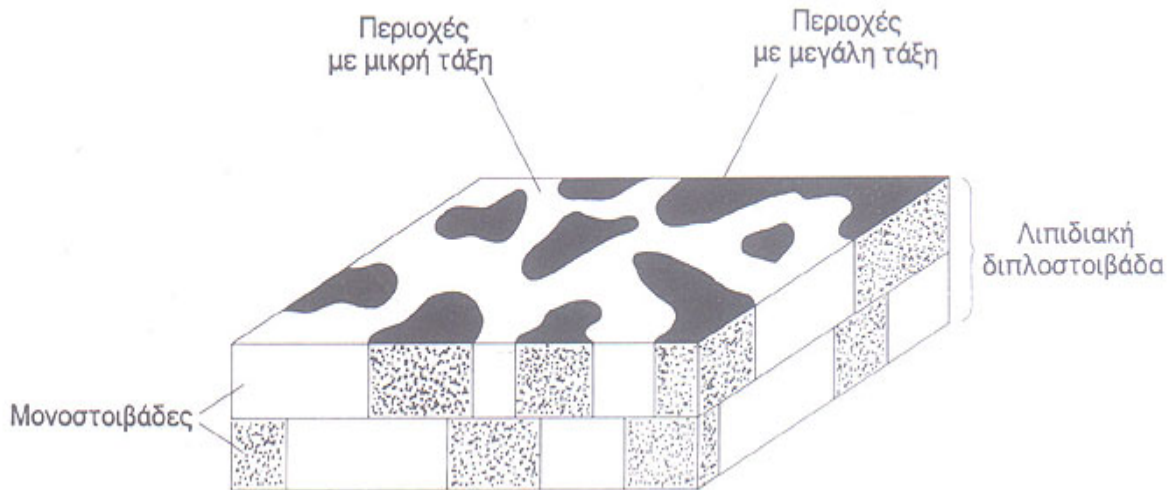
Το κυριότερο μοντέλο για τη δομή των κυτταρικών μεμβρανών θεωρείται το **μοντέλο του ρευστού μωσαϊκού** των Singer και Nicolson, σύμφωνα με το οποίο οι πρωτεΐνες δεν βρίσκονται στην επιφάνεια των λιπιδίων, αλλά σχηματίζουν ένα είδος μωσαϊκού καθώς παρεμβάλλονται ανάμεσα στα λιπίδια. Τα λιπίδια σχηματίζουν λιπιδιακές διπλοστοιβάδες οι οποίες, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες είναι ημίρρευστες. Οι περισσότερες πρωτεΐνες βρίσκονται σαν "παγόβουνα" μέσα σ' αυτή τη "θάλασσα" των λιπιδίων (Εικόνα 14). Τόσο τα λιπίδια όσο και οι πρωτεΐνες παρουσιάζουν, όπως ήδη αναφέρθηκε, ασύμμετρη κατανομή, κάνοντας έτσι τις δύο πλευρές της μεμβράνης να έχουν διαφορετική σύσταση μεταξύ τους.

Με βάση αυτά τα δεδομένα, οι βιολογικές μεμβράνες περιγράφονται καλύτερα (**Μοντέλο τεκτονικών πλακών** -- Plate-tectonics model - Burn, 1992 (Εικόνα 15)) ως δυναμικά σύμπλοκες δομές οι οποίες σχηματίζονται από ξεχωριστές μικροπεριοχές που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Οι εξειδικευμένες αυτές μικροπεριοχές έχουν συγκεκριμένη λιπιδιακή και πρωτεϊνική σύσταση και βρίσκονται σε κίνηση, η μια σε σχέση με την άλλη, μέσα στη λιγότερο

οργανωμένη
ημίρρευστη
λιπιδιακή
διπλοστοιβάδα.



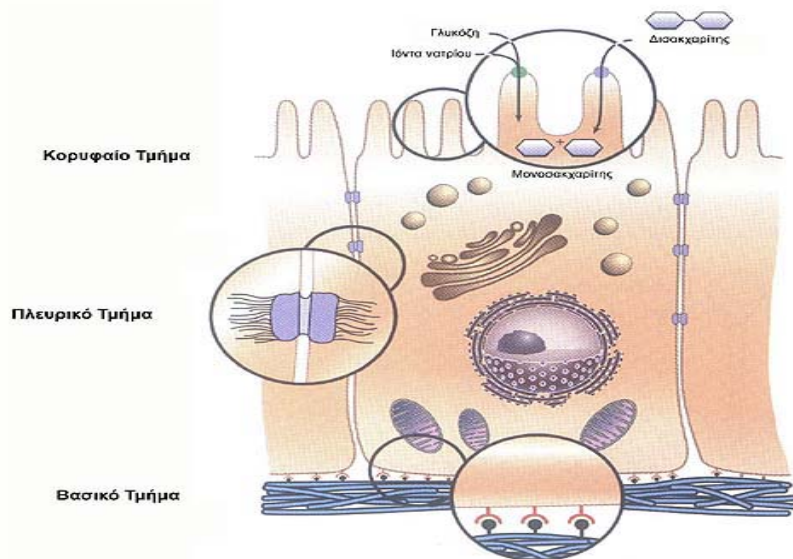
Εικόνα 14: Επικρατές μοντέλο μεμβρανών



Εικόνα 15: Μοντέλο τεκτονικών πλακών

Κυτταρική πολικότητα

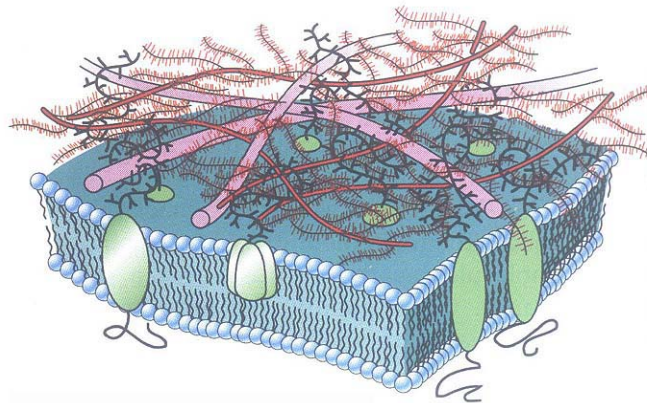
Η κυτταρική προσκόλληση, η οποία είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της δομής και της λειτουργίας των ιστών στα ζωικά κύτταρα, δημιουργείται κατά την εμβρυακή ανάπτυξη και συνήθως διατηρείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ενός οργανισμού. Όλες οι εσωτερικές και εξωτερικές επιφάνειες του σώματος ενός οργανισμού καλύπτονται από ένα στρώμα κυττάρων που ονομάζεται επιθήλιο και τα κύτταρα επιθηλιακά κύτταρα. Η πλασματική μεμβράνη, στα επιθηλιακά κυρίως κύτταρα, εμφανίζει μια μορφολογική και λειτουργική διαφοροποίηση, ανάλογα με το τμήμα του κυττάρου (κορυφαίο, πλευρικό ή βασικό). Η διαφοροποίηση αυτή ονομάζεται **κυτταρική πολικότητα** (Εικόνα 16).



Εικόνα 16: Γίνονται εμφανείς η διαφοροποίηση των δύο πόλων του κυττάρου

Βασικό τμήμα

Η βασική μεμβράνη (Εικόνα 20) είναι ένα λεπτό πρωτεϊνικό στρώμα εξειδικευμένου εξωκυττάριου υλικού που επιστρώνει το βασικό τμήμα των επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων και δημιουργεί άμεσες επαφές μαζί τους. Οι βασικές μεμβράνες όχι μόνο προσφέρουν μηχανική υποστήριξη, αλλά επηρεάζουν επίσης και τη συμπεριφορά του κυττάρου. Το εξωκυττάριο υλικό επηρεάζει την κυτταρική διαίρεση, την κυτταρική προσκόλληση, την κυτταρική κίνηση και τη διαφοροποίηση κατά την εμβρυακή ανάπτυξη. Στους αναπτυσσόμενους οργανισμούς, τα δομικά συστατικά της βασικής μεμβράνης διαφοροποιούνται συνεχώς, αποικοδομούνται και επανασχηματίζονται ανάλογα με την πορεία της αναπτυξιακής διαδικασίας. Ακόμη και στα ενήλικα άτομα, κατά την επούλωση τραυμάτων, παρατηρείται αποικοδόμηση και επανασύνδεση εξωκυττάριου υλικού. Η αλληλεπίδραση των κυττάρων με το εξωκυττάριο υλικό είναι απαραίτητη για τη ρύθμιση πολλών ουσιωδών κυτταρικών διεργασιών περιλαμβανομένων του πολλαπλασιασμού, της μετανάστευσης και επιβίωσης, καθώς επίσης και κατά τη διαφοροποίηση και μορφογένεση των ιστών. Απώλεια της ομοιοστασίας των κυττάρων και των ιστών (χαρακτηριστικό γνώρισμα πολλών ασθενειών όπως ο καρκίνος) συνοδεύεται πάντοτε από αλλαγές στη σύσταση και τα ποσά των μορίων του εξωκυττάριου υλικού και συνήθως σχετίζεται με αλλαγές στην ικανότητα των κυττάρων να αντιληφθούν και να χρησιμοποιήσουν τα σήματα που παράγονται από τα μόρια αυτά. Σήματα που δημιουργούνται στην κυτταρική επιφάνεια από αλληλεπιδράσεις μορίων του εξωκυττάριου υλικού, μεταφέρονται μέσω του κυτταρικού σκελετού στον πυρήνα, συμβάλλοντας έτσι στην αλλαγή της έκφρασης των γονιδίων. Κατά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων παρατηρείται αλλαγή στη δομή της βασικής μεμβράνης και πολύ συχνά η βασική μεμβράνη αποχωρίζεται από τα καρκινικά κύτταρα. Αλλαγές στην αλληλεπίδραση κυττάρου υποδοχέων εξωκυττάριου υλικού και στη σύσταση του εξωκυττάριου υλικού παρατηρούνται συνεχώς στις περιπτώσεις καρκίνου. Οι αλλαγές αλληλεπίδρασης κυττάρου-υποδοχέων εξωκυττάριου υλικού παρατηρούνται πριν από κακοήθεια των καρκινικών κυττάρων και συνδέονται με αλλαγές στη δομή, τη μορφογένεση και τη ρύθμιση του κυτταρικού θανάτου.



Εικόνα 20: Βασική μεμβράνη

Κυτταρική σύνδεση, επικοινωνία και απόφραξη

Στο πλευρικό τμήμα των κυττάρων, η πλασματική μεμβράνη παρουσιάζει ορισμένες διαφοροποιήσεις, οι οποίες επιτελούν σημαντικές λειτουργίες. Οι διαφοροποιήσεις αυτές είναι διαμεμβρανικές συνδέσεις που αναπτύσσονται μεταξύ γειτονικών κυττάρων με την έναρξη της

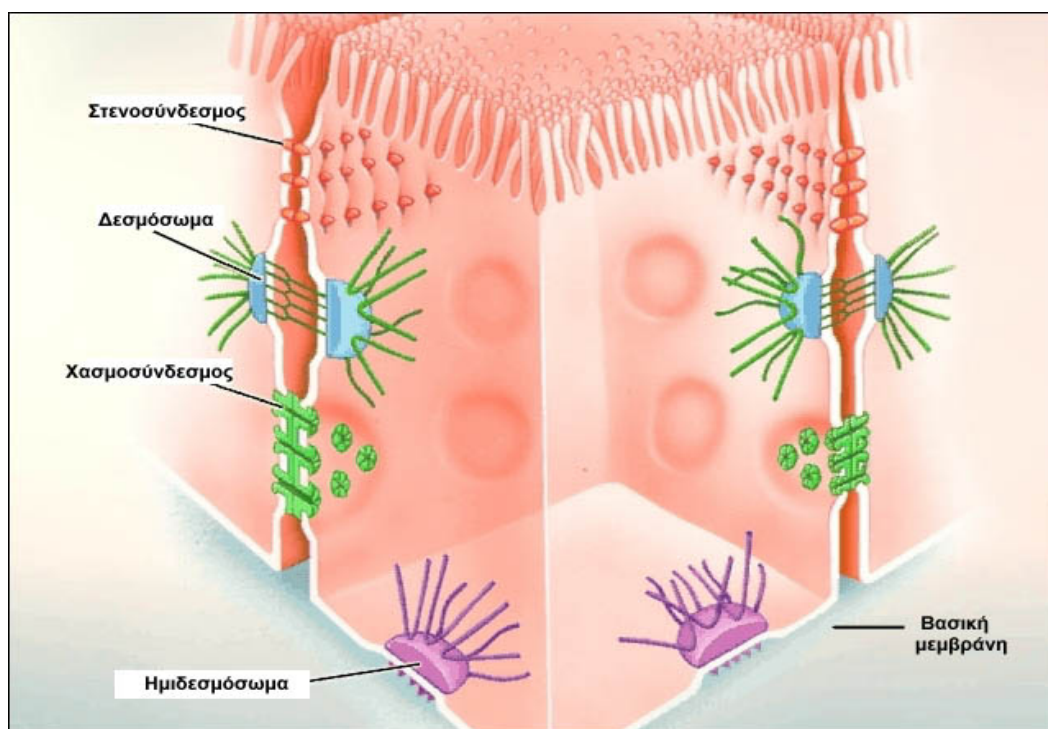
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

διαφοροποίησης των ιστών και συμβάλλουν στη συγκράτηση και την επικοινωνία τους. Οι μεμβρανικές διαφοροποιήσεις διακρίνονται σε τρεις κυρίως τύπους (Εικόνα 17):

α. **Σύνδεσης:** συγκρατούν τα γειτονικά κύτταρα και συμβάλλουν στη δημιουργία των ιστών. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν το **δεσμοσώμα** και η **ενδιάμεση σύνδεση** που υπάρχουν εκτεταμένα στο ζωικό βασίλειο και ο **φραγμοσύνδεσμος** που παρατηρείται μόνο στα ασπόνδυλα.

β. **Απόφραξης:** κλείνουν το διακυττάριο χώρο και δεν επιτρέπουν σ' αυτόν την είσοδο εξωκυτταρικών ουσιών ενώ ταυτόχρονα περιορίζουν τελείως την πλευρική διάχυση των πρωτεϊνών. Στην κατηγορία αυτή ανήκει ο **στενοσύνδεσμος**.

γ. **Επικοινωνίας:** επιτρέπουν μέσω υδρόφιλων καναλιών την επικοινωνία των γειτονικών κυττάρων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν ο **χασμοσύνδεσμος** (ζωικά κύτταρα) και οι **πλασμοδέσμες** (φυτικά κύτταρα).

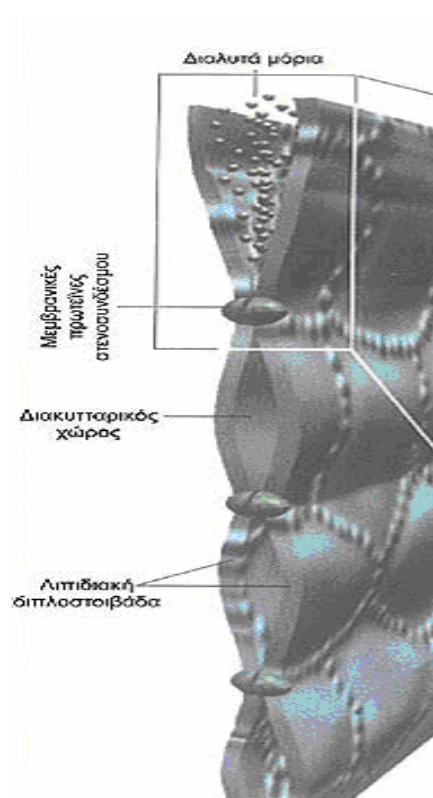


Εικόνα 17: Στοιχεία κυτταρικής σύνδεσης, επικοινωνίας και απόφραξης

Τα **δεσμοσώματα** βρίσκονται μεταξύ κυττάρων πολυκύτταρων οργανισμών, κυρίως σ' αυτούς που υφίστανται μηχανικές πιέσεις. Τα δεσμοσώματα συγκρατούν τα κύτταρα μέσω των εξωκυτταρικών τους στοιχείων, επιτρέποντας έτσι σε ομάδες κυττάρων να δημιουργήσουν λειτουργικές και δομικές ενότητες. Παρεμπόδιση της δημιουργίας των δεσμοσωμάτων των επιδερμικών κυττάρων προκαλεί μια ασθένεια που ονομάζεται **πέμφιγα**. Στην ασθένεια αυτή δημιουργούνται αντισώματα από τον ίδιο τον οργανισμό (αυτοαντισώματα) για ορισμένες δεσμοσωμικές γλυκοπρωτεΐνες παρεμποδίζοντας έτσι το σχηματισμό κανονικών δεσμοσωμάτων. Η κατάσταση αυτή δημιουργεί εκτεταμένες φλύκταινες στο δέρμα εξαιτίας εισόδου σωματικών υγρών στο χαλαρό επιθήλιο. Η παθολογική αυτή διαδικασία απώλειας επαφής κυττάρου με κύτταρο ονομάζεται **ακανθώλυση**. Η καταστροφή των δεσμοσωμάτων αποτελεί το αίτιο ορισμένων σπάνιων κληρονομικών δερματολογικών ασθενειών, όπως είναι η ασθένεια Darier και η ασθένεια Hailey-Hailey. Τα δεσμοσώματα πολύ συχνά εξαφανίζονται

κατά τη μετατροπή των κανονικών κυττάρων σε καρκινικά. Αυτή η αλλαγή συμβάλλει στη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων, αφού τα κύτταρα δεν συγκρατούνται σταθερά στον ιστό.

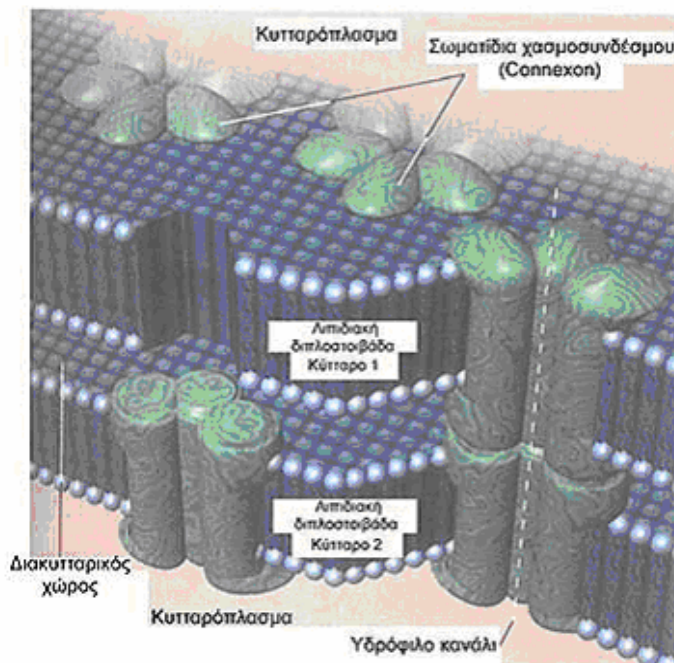
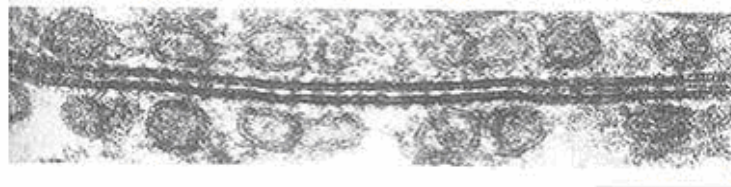
Οι **στενοσύνδεσμοι** υπάρχουν ακριβώς κάτω από την πλασματική μεμβράνη, στο σημείο όπου ενώνονται δύο γειτονικά κύτταρα. Οι στενοσύνδεσμοι παρατηρούνται κυρίως σε κύτταρα σπονδυλωτών και είναι άφθονοι στα επιθηλιακά κύτταρα του πεπτικού συστήματος. Στην περιοχή των στενοσυνδέσμων οι μεμβράνες των δύο γειτονικών κυττάρων βρίσκονται πολύ κοντά η μια στην άλλη και έρχονται σε άμεση επαφή στο διακυττάριο διάστημα σχηματίζοντας έτσι μεμβρανικά "φιλιά". Ο στενοσύνδεσμος (Εικόνα 18) παρεμποδίζει την είσοδο σε διάφορες ουσίες οι οποίες θα μπορούσαν να μπουν στο διακυττάριο χώρο ενώ ταυτόχρονα συμβάλλει και στη μηχανική στερεότητα των ιστών. Ύπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι και οι στενοσύνδεσμοι μπορούν να δράσουν ως οργανίδια μεταβίβασης σημάτων μεταξύ κυττάρων. Ακόμη, οι στενοσύνδεσμοι αποτελούν φραγμούς διάχυσης τόσο των πρωτεϊνών όσο και των λιπιδίων, συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της κυτταρικής πολικότητας. Οι στενοσύνδεσμοι είναι δυναμικές δομές, ευαίσθητοι σε περιβαλλοντικούς και κυτταρικούς παράγοντες. Έχουν την ικανότητα να ελέγχουν τη διακυτταρική μεταφορά ουσιών, ανάλογα με τις φυσιολογικές απαιτήσεις, πιθανόν μέσω ρυθμιστικών μηχανισμών και αλληλεπιδράσεων με τα μικροϊνίδια (στοιχεία του κυτταρικού σκελετού). Διάφορες ουσίες, μεταξύ των οποίων και η ασπιρίνη, μπορεί να προκαλέσουν αλλαγή στη δομή και τη διαπερατότητα των στενοσυνδέσμων. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να ερμηνεύσουν μερικώς τις στομαχικές παθήσεις που παρατηρούνται μετά τη λήψη ασπιρίνης.



Εικόνα 18: Στενοσύνδεσμος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Οι **χασμοσύνδεσμοι** (Εικόνα 19) είναι υδρόφιλοι διάυλοι που γεφυρώνουν το διακυττάριο χώρο μεταξύ των γειτονικών κυττάρων. Η επικοινωνία των κυττάρων και η μεταβίβαση αναπτυξιακών μηνυμάτων επιτυγχάνεται μέσω των χασμοσυνδέσμων. Οι χασμοσύνδεσμοι βρίσκονται σε σημεία όπου δύο κύτταρα πλησιάζουν αρκετά μεταξύ τους αφήνοντας ένα διάστημα περίπου 3 nm. Το διάστημα αυτό γεφυρώνεται από τους χασμοσυνδέσμους, οι οποίοι στην ουσία σχηματίζουν διακυτταρικά κανάλια. Τα κανάλια αυτά έχουν ελάχιστη διάμετρο περίπου 1,5 nm, είναι γεμάτα με νερό και παρουσιάζουν πολύ μικρή ή καθόλου χημική εκλεκτικότητα ως προς τις ουσίες που μεταφέρονται μέσω αυτών. Έτσι, μέσα από τους χασμοσυνδέσμους μπορεί να μετακινηθούν ιόντα και μικρά μόρια Μοριακού Βάρους (MB) μέχρι 1500 kDa μεταξύ των γειτονικών κυττάρων, γεγονός που επιτρέπει τη γρήγορη μετάδοση χημικών και ηλεκτρικών σημάτων. Οι χασμοσύνδεσμοι βρίσκονται σε όλα τα ζωικά κύτταρα, από τα κοιλεντερόζωα μέχρι τα θηλαστικά. Στα σπονδυλωτά βρίσκονται σε όλους τους ιστούς, με εξαίρεση το νευρικό ιστό. Οι χασμοσύνδεσμοι έχουν εξαιρετική σημασία για τη λειτουργία του καρδιακού μυός, διότι δημιουργούν άμεσες ηλεκτρικές και χημικές συνδέσεις οι οποίες “μετατρέπουν” τα κύτταρα του μυός σε μια απλή λειτουργική μονάδα. Στα φυτικά κύτταρα, παρά την ύπαρξη του κυτταρικού τοιχώματος, υπάρχει άμεση επικοινωνία μεταξύ γειτονικών κυττάρων. Η επικοινωνία αυτή επιτυγχάνεται με ειδικές κατασκευές που ονομάζονται πλασμοδέσμες. Οι πλασμοδέσμες, όπως οι χασμοσύνδεσμοι στα ζωικά κύτταρα, επιτρέπουν τη δίοδο μικρών μορίων, περιλαμβανομένων μεταβολιτών και μηνυμάτων.



Εικόνα 19: Χασμοσύνδεσμος

Διαπερατότητα Μεμβρανών

Η κυτταρική ζωή εξαρτάται από την οργάνωση των μορίων μέσα στα κύτταρα. Οποιαδήποτε διαταραχή στη συγκέντρωση ή το είδος των ουσιών θα διαταράξει την κυτταρική λειτουργία και μπορεί να επιφέρει τον κυτταρικό θάνατο. Η πλασματική μεμβράνη δεν απομονώνει μόνο το εσωτερικό του κυττάρου από το εξωκυττάριο περιβάλλον, αλλά επιτρέπει την επικοινωνία και τη μεταφορά ουσιών ανάμεσα στο ενδοκυτταρικό και το εξωκυττάριο περιβάλλον. Η πλασματική μεμβράνη παρουσιάζει εκλεκτική διαπερατότητα για διάφορες ουσίες και ιόντα. Έτσι, βασικά μόρια που είναι απαραίτητα για την κυτταρική λειτουργία, π.χ. γλυκόζη, αμινοξέα, λιπίδια, κτλ, εισέρχονται μέσα στο κύτταρο από το εξωκυττάριο περιβάλλον, τα προϊόντα του ενδιάμεσου μεταβολισμού παραμένουν στο κυτταρόπλασμα, ενώ οι άχρηστες ουσίες απομακρύνονται απ' αυτό. Διάφορα ιόντα μετακινούνται συνεχώς τόσο δια μέσου της πλασματικής μεμβράνης, αλλά και δια μέσου των μεμβρανών των υποκυτταρικών οργανιδίων.

Υπάρχουν δύο κύριοι μηχανισμοί μεταφοράς μορίων και ιόντων δια μέσου των μεμβρανών. Η **παθητική μεταφορά** στηρίζεται στη διαφορετική συγκέντρωση των ουσιών μέσα και έξω από το κύτταρο. Η διεργασία αυτή γίνεται χωρίς την κατανάλωση ενέργειας. Η **ενεργητική μεταφορά** γίνεται ενάντια στη συγκέντρωση και απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας. Οι τιμές μεταφοράς των μορίων και των ιόντων μέσω των μεμβρανών εξαρτώνται από τις ιδιότητες των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Η μεταφορά δια μέσου της λιπιδιακής διπλοστοιβάδος επηρεάζεται από τον υδρόφοβο, μη πολικό, χαρακτήρα των λιπιδίων. Μη πολικά μόρια διέρχονται με παθητική μεταφορά τη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα πάρα πολύ εύκολα, σε αντίθεση με τα πολικά ή φορτισμένα μόρια. Η μόνη εξαίρεση στον κανόνα αυτό είναι το νερό, το οποίο διαπερνά εύκολα τη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα παρά τον πολικό του χαρακτήρα.

Εξαιτίας του γεγονότος ότι τα ιόντα έχουν φορτίο, τόσο η παθητική όσο και η ενεργητική μεταφορά τους μπορεί να δημιουργήσει σημαντικά ηλεκτρικά φαινόμενα και στις δύο πλευρές μιας μεμβράνης. Αυτά τα ηλεκτρικά φαινόμενα αποτελούν τη βάση για πολλές σημαντικές κυτταρικές διεργασίες, περιλαμβανομένης της επικοινωνίας στα νευρικά και εγκεφαλικά κύτταρα. Σε ορισμένες περιπτώσεις το ηλεκτρικό δυναμικό που δημιουργείται κατά μήκος των μεμβρανών είναι πολύ μεγάλο. Στα ηλεκτρικά όργανα του ηλεκτροφόρου χελιού π.χ., το ρεύμα είναι τόσο υψηλό που μπορεί να ζαλίσει ή και να σκοτώσει μεγάλα ζώα, ακόμη και τον άνθρωπο.

Παθητική Μεταφορά

Η μεταφορά ουσιών επιτυγχάνεται κυρίως από ειδικές μεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφοράς που βρίσκονται στην πλασματική μεμβράνη. Στην περίπτωση της απλής διάχυσης, μικρά μόρια και ιόντα π.χ. O_2 , CO_2 , αιθανόλη, ουρία, κτλ, διασχίζουν τη λιπιδιακή διπλοστοιβάδα χωρίς τη μεσολάβηση μεμβρανικών πρωτεϊνών μεταφοράς. Η μεταφορά ουσιών μέσω των μεμβρανικών πρωτεϊνών μεταφοράς παρουσιάζει εκλεκτικότητα, δηλ. συγκεκριμένες πρωτεΐνες μεταφέρουν συγκεκριμένα μόρια από τη μια πλευρά της μεμβράνης στην άλλη. Η γλυκόζη μεταφέρεται μέσα στα κύτταρα πολύ γρήγορα με μια διαδικασία που ονομάζεται **υποβοηθούμενη διάχυση** και γίνεται με τη βοήθεια μεμβρανικών πρωτεϊνών μεταφοράς. Η μεταφορά των ιόντων και των μορίων γίνεται είτε με αλλαγή της διαμόρφωσης της μεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς, είτε μέσα από διαύλους που σχηματίζουν οι μεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφοράς. Ενώ συνήθως οι διάυλοι είναι ανοιχτοί, στην περίπτωση της **διακοπτόμενης παθητικής μεταφοράς** οι διάυλοι είναι κλειστοί και ανοίγουν μόνο όταν συνδεθεί μαζί τους κάποιο εξωγενές μόριο ή όταν μεταβληθεί το δυναμικό πόλωσης της μεμβράνης. Κλασικό παράδειγμα διακοπτόμενης παθητικής μεταφοράς αποτελεί ή ενεργοποίηση της νευρομυϊκής σύναξης.

Ενεργητική Μεταφορά

Το χαρακτηριστικό στοιχείο της ενεργητικής μεταφοράς είναι η μετακίνηση των ουσιών ενάντια στη συγκέντρωση της συγκεκριμένης ουσίας. Η ενέργεια για τη μετακίνηση αυτή παρέχεται, άμεσα ή έμμεσα, από την υδρόλυση της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP).

Στους άμεσα εξαρτώμενους μηχανισμούς, η υδρόλυση της ATP και η μεταφορά της ουσίας γίνονται στο ίδιο πρωτεϊνικό σύστημα και η ενέργεια που απελευθερώνεται κατά την υδρόλυση ωθεί τις ουσίες στην άλλη πλευρά της μεμβράνης. Όλες οι γνωστές αντλίες (όπως ονομάζονται τα πρωτεϊνικά συστήματα ενεργητικής μεταφοράς) που λειτουργούν με τον τρόπο αυτό μεταφέρουν θετικά φορτισμένα ιόντα δια μέσου της μεμβράνης. Οι αντλίες που χρησιμοποιούν άμεσα την ενέργεια από την υδρόλυση της ATP, διακρίνονται σε δύο κύριους τύπους: τις αντλίες τύπου P, οι οποίες συνδέονται με μια φωσφορική ομάδα που αφαιρείται από την ATP κατά τη λειτουργία της αντλίας και τις αντλίες τύπου V, οι οποίες λειτουργούν χωρίς να συνδέονται με φωσφορική ομάδα κατά τη λειτουργία της αντλίας. Οι αντλίες τύπου P μεταφέρουν H^+ , Ca^{2+} , Na^+ και K^+ , ενάντια στη συγκέντρωση. Η πιο γνωστή και καλύτερα μελετημένη μεμβρανική πρωτεΐνη ενεργητικής μεταφοράς είναι η αντλία καλίου-νατρίου η οποία συντελεί στην έξοδο τριών ιόντων Na^+ και στην είσοδο δύο ιόντων K^+ , ενώ η αντλία ιόντων Ca^{2+} βγάζει έξω από το κύτταρο δύο ιόντα Ca^{2+} . Οι αντλίες τύπου V μετακινούν H^+ ενάντια στη συγκέντρωση και βρίσκονται στις μεμβράνες ενδοκυτταρικών οργανιδίων, όπως τα λυσοσώματα, τα ενδοσώματα, το **trans-Golgi δίκτυο** και τα χυμοτόπια των φυτικών κυττάρων. Οι αντλίες τύπου V μειώνουν το pH των οργανιδίων αυτών σε σχέση με το περιβάλλον κυτταρόπλασμα.

Τραυματισμός της πλασματικής μεμβράνης

Ο τραυματισμός της πλασματικής μεμβράνης οδηγεί άμεσα σε μοριακές ανακατατάξεις των δομικών της στοιχείων και μπορεί να προέλθει από διαφορετικές αιτίες:

α. Μηχανική καταστροφή, η οποία εφόσον είναι σοβαρή προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο. Όταν από την πληγή δεν χάνονται κυτταρικά συστατικά, τότε επέρχεται επούλωση καθώς τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια κινούνται για να κλείσουν το χάσμα που δημιουργείται.

β. Τραυματισμός από αυτογενή ένζυμα. Κατά την κανονική πέψη των τροφών, εκκρίνονται από το έντερο στην κυκλοφορία του αίματος δύο ένζυμα τα οποία ενεργοποιούν το πάγκρεας. Η σεκρετίνη διεγείρει την έκκριση υγρών και ηλεκτρολυτών από τα κεντροκυψελοειδή κύτταρα, ενώ η παγκρεοζυμίνη διεγείρει τα κυψελοειδή κύτταρα για να εκκρίνουν πρωτεάσες, αμυλάσες, λιπάσες και νουκλεάσες. Το τρυψινογόνο μετατρέπεται σε τρυψίνη από την εντεροκινάση που εκκρίνεται από το έντερο. Η τρυψίνη στη συνέχεια ενεργοποιεί όλα τα άλλα πρωτεολυτικά ένζυμα. Αν η τρυψίνη ενεργοποιηθεί πρόωρα, προκαλεί μαζική και εκτεταμένη διόγκωση στα κύτταρα της κεντροκυψελοειδούς περιοχής του παγκρέατος, ενώ στην κυψελοειδή περιοχή παρατηρείται τοπικά λύση της κυτταρικής επιφάνειας που προχωρά βαθμιαία προς το εσωτερικό του κυττάρου. Όταν παρατηρείται μη ελεγχόμενη απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων από το πάγκρεας, τότε επέρχεται βλάβη των παγκρεατικών κυττάρων και του περιβάλλοντος λιπώδους ιστού και οξεία παγκρεατική νέκρωση. Η απελευθέρωση των ενζύμων αυτών προκαλεί έντονη φλεγμονή με οίδημα, διάταση των αγγείων, αιμορραγία και είσοδο ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων, μια κατάσταση που συχνά ονομάζεται οξεία παγκρεατίτιδα.

γ. Ακτινοβολίες. Η ιονίζουσα ακτινοβολία δημιουργεί λόγω "ραδιόλυσης του νερού" εξαιρετικά τοξικά ιόντα υδροξυλίων, υπεροξειδίων και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Όλα αυτά δρουν πάνω στα μεμβρανικά φωσφολιπίδια και τα καταστρέφουν.

δ. Τραυματισμός από τοξικές ουσίες. Άμεση λύση της πλασματικής μεμβράνης προκαλείται από διάφορους διαλύτες και αρκετές τοξίνες. Τα δηλητήρια των φιδιών περιέχουν φωσφολιπάση και καταστρέφουν τα μεμβρανικά φωσφολιπίδια, όπως ακριβώς συμβαίνει με το αντίστοιχο παγκρεατικό ένζυμο κατά την οξεία παγκρεατίτιδα.

ε. Μικρόβια. Τα βακτήρια έχουν την ικανότητα να ενώνονται στην κυτταρική επιφάνεια μέσω του γλυκοκάλυκα και αυτό αποτελεί το πρώτο βήμα για την έναρξη διαφόρων ασθνεσιών που οφείλονται στα βακτήρια.

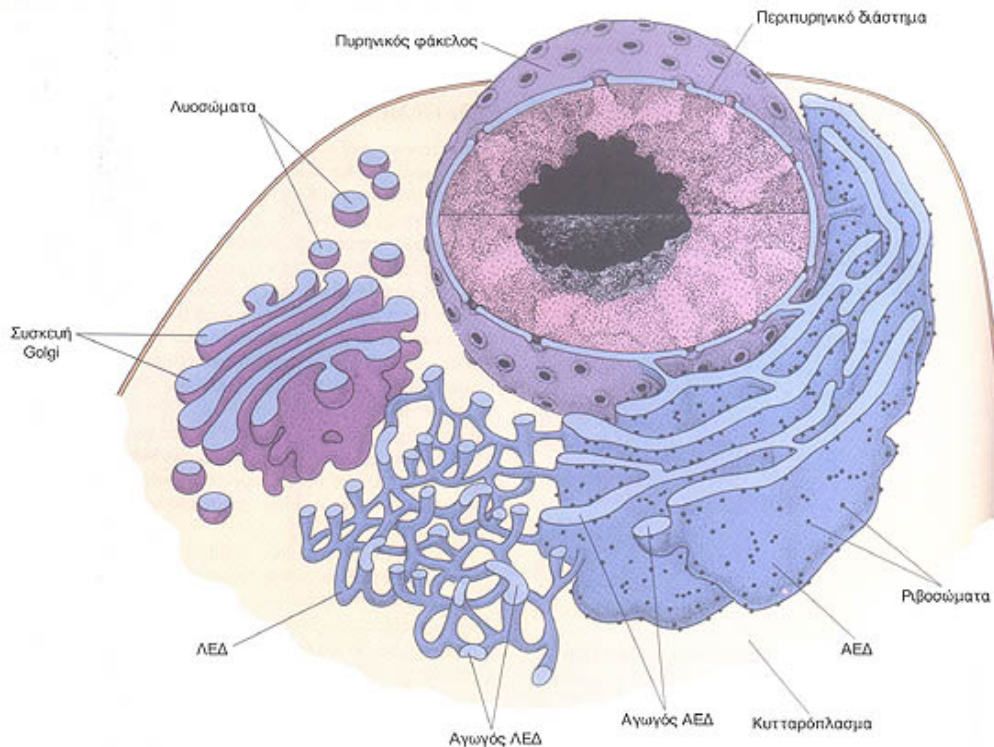
ζ. Επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων. Με την επίδραση φυσικών ή χημικών παραγόντων αλλάζει η σύσταση της μεμβράνης και η τοπολογία των μεμβρανικών δομικών συστατικών. Διάφορα βαρέα μέταλλα επηρεάζουν τη μεταφορά ιόντων και θρεπτικών συστατικών, οργανοχλωριούχα εντομοκτόνα την οσμωρύθμιση και τη μεταφορά ιόντων ασβεστίου, ζιζανιοκτόνα παράγωγα του φαινοξυ-οξικού οξέος τη μεταφορά νευροδιαβιβαστών, κτλ. Η αλληλεπίδραση της αιθανόλης με τις βιολογικές μεμβράνες επιφέρει σημαντικές αλλαγές στη λειτουργία της μεμβράνης, μεταβάλλοντας την ικανότητα των μεμβρανικών λιπιδίων να αντιδρούν σε διάφορες φυσιολογικές καταστάσεις. Οι μεταβολές αυτές αναφέρονται κυρίως στη σύσταση και το βαθμό κορεσμού των λιπαρών οξέων και παρατηρούνται σε περιπτώσεις χρόνιου αλκοολισμού. Η καρδιολιπίνη, σημαντικό λιπίδιο της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, είναι περισσότερο κορεσμένη στις μεμβράνες αλκοολικών ατόμων. Όμως, κατά το χρόνιο αλκοολισμό παρατηρείται μια προσαρμοστική ικανότητα των βιολογικών μεμβρανών στην αιθανόλη η οποία ονομάζεται **μεμβρανική ανεκτικότητα** και οφείλεται σε ειδικές ομάδες των φωσφολιπιδίων. Η μεμβρανική ανεκτικότητα έχει σημαντικό κόστος για τον οργανισμό και μπορεί να προκαλέσει καταστροφή στα κύτταρα του ήπατος, του εγκεφάλου, του παγκρέατος και της καρδιάς. Ταυτόχρονα επέρχεται ελάττωση της ανθεκτικότητας του οργανισμού στις διάφορες μολύνσεις.

ΕΝΔΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ

Γενικά

Περνώντας μέσα από την πλασματική μεμβράνη, βρισκόμαστε μπροστά σ' ένα εκπληκτικό θέαμα: ένα τεράστιο, πολύπλοκο δίκτυο μεμβρανών, ανάλογο με το πιο πυκνό δάσος της ζούγκλας του Αμαζονίου, εξαπλώνεται στη "θάλασσα" του θεμελιώδους κυτταροπλάσματος, που αντιπροσωπεύει το 55% του κυτταρικού όγκου. Σ' αυτή την απέραντη θάλασσα των βιολογικών μακρομορίων γίνεται ο **ενδιάμεσος μεταβολισμός**, δηλ. όλες εκείνες οι βιοχημικές αντιδράσεις που συμβάλλουν στην κυτταρική λειτουργία. Με τις αντιδράσεις αυτές το κύτταρο αποικοδομεί μικρά μόρια (δεσμεύοντας ταυτόχρονα το μεγαλύτερο μέρος της χημικής τους ενέργειας κυρίως ως ATP ή δυναμικό πρωτονίων) και συνθέτει άλλα τα οποία αποτελούν πρόδρομες μορφές των βιολογικών μακρομορίων που συμμετέχουν στη δομή, τη λειτουργία και την ανάπτυξη του κυττάρου. Αν και το θεμελιώδες κυτταρόπλασμα, κάτω από το μικροσκόπιο, φαίνεται σαν μια άμορφη μάζα, εντούτοις διαπιστώνουμε πολύ γρήγορα ότι παρουσιάζει έναν υψηλό βαθμό λειτουργικής οργάνωσης.

Το πιο εκτεταμένο και εύκολα αναγνωριζόμενο μεμβρανικό σύστημα, από το δαιδαλώδες δίκτυο των ενδοκυτταρικών μεμβρανών του ευκαρυωτικού κυττάρου, είναι το **ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ)** (Εικόνα 20). Συνδεδεμένα, λειτουργικά και δομικά, με το ενδοπλασματικό δίκτυο είναι η **συσκευή Golgi** και ο **πυρηνικός φάκελος**. Τα τρία αυτά ενδοκυτταρικά μεμβρανικά συστήματα αποτελούν το **ενδομεμβρανικό κυτταροπλασματικό σύστημα**.



Εικόνα 20: Ενδοπλασματικό δίκτυο, AEΔ: αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, ΛΕΔ: λείο ενδοπλασματικό δίκτυο.

Δομή - Κατανομή του ΕΔ

Το ΕΔ είναι το μεγαλύτερο μεμβρανικό οργανίδιο των ευκαρυωτικών κυττάρων. Η συνολική του επιφάνεια είναι 6 φορές τουλάχιστον μεγαλύτερη από αυτήν της πλασματικής μεμβράνης και αποτελεί συνολικά το 50% των ενδοκυτταρικών μεμβρανών. Η παρουσία του ΕΔ είναι τόσο γενικευμένη ώστε είναι προτιμότερο να αναφέρονται τα κύτταρα από τα οποία απουσιάζει και όχι τα κύτταρα στα οποία βρίσκεται. Δεν υπάρχει ακόμη καμιά ένδειξη ότι τα βακτηριακά κύτταρα έχουν ΕΔ. Στα δηλαστικά, το μόνο κύτταρο που δεν έχει ΕΔ είναι το ώριμο ερυθροκύτταρο. Στα κύτταρα των γραμμωτών μυών το ΕΔ βρίσκεται σαν ξεχωριστό οργανίδιο και ονομάζεται **σαρκοπλασματικό δίκτυο**. Η κύρια λειτουργία του σαρκοπλασματικού δικτύου είναι η αποθήκευση ιόντων ασβεστίου που χρησιμοποιούνται για την ενδοκυτταρική μετάδοση μηνυμάτων.

Το δίκτυο του ΕΔ αποτελείται από πεπλατυσμένους μεμβρανικούς σάκους και σωληνοειδείς διαμορφώσεις. Ο χώρος που περικλείεται από τις μεμβράνες των σάκων του ενδοπλασματικού δικτύου ονομάζεται **αγωγός** και σε πολλά κύτταρα αποτελεί το 10% περίπου του κυτταρικού όγκου. Έτσι, μπορεί να λεχθεί ότι το ΕΔ διαχωρίζει το κυτταρόπλασμα σε δύο ξεχωριστά τμήματα.

Οι **πεπλατυσμένοι σάκοι** αποτελούν το πιο χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΕΔ. Ένα από τα πιο ενδιαφέροντα στοιχεία των σάκων είναι η σταθερότητα του εύρους των αγωγών, δηλ. η σταθερή απόσταση ανάμεσα στις δύο λιπιδιακές διπλοστοιβάδες των μεμβρανών του ΕΔ. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι πρέπει να υπάρχουν ορισμένοι μηχανισμοί που διατηρούν το εύρος του αγωγού σταθερό, αλλά δεν είναι γνωστό με ποιους τρόπους επιτυγχάνεται αυτό.

Οι μεμβράνες του ΕΔ έχουν πάχος 5-6 μm και είναι πιο λεπτές από την πλασματική μεμβράνη των περισσοτέρων κυττάρων. Τα λιπίδια των μεμβρανών του ΕΔ είναι κυρίως φωσφολιπίδια, ενώ η αναλογία πρωτεΐνες/φωσφολιπίδια είναι 2,3/1.

Είναι γενικά αποδεκτό, αν και δεν έχει αποδειχτεί πέρα από κάθε αμφιβολία, ότι τα κύτταρα περιέχουν ένα μόνον απλό ΕΔ. Αυτό σημαίνει ότι το ΕΔ είναι ένα συνεχές σύστημα και η συνέχεια αυτή, από το ένα άκρο του κυττάρου στο άλλο, έχει λειτουργική σημασία. Η πλέον προφανής λειτουργική σημασία είναι ότι παρέχει ένα μονοπάτι στις νεοσχηματιζόμενες πρωτεΐνες για να φτάσουν στη συσκευή Golgi.

Η επιμήκυνση και η αναδίπλωση του ΕΔ φαίνεται ότι εξαρτάται, στα ζωικά κύτταρα, από τους μικροσωληνίσκους αλλά όχι από τα μικροϊνίδια και τα ενδιάμεσα ινίδια, (όλα αυτά αποτελούν μέρος του κυτταρικού σκελετού, με τον οποίο θα ασχοληθούμε σε παρακάτω κεφάλαιο), ενώ στα φυτικά κύτταρα η κατανομή του ΕΔ εξαρτάται από τα μικροϊνίδια. Η χρήση ουσιών που αποπολυμερίζουν τους μικροσωληνίσκους αναγκάζουν το ΕΔ να αναδιπλωθεί προς την περιπυρηνική περιοχή. Μετά τον επανασχηματισμό των μικροσωληνιρίων το ΕΔ επανέρχεται στην αρχική του θέση. Το πολυγωνικό δίκτυο του ΕΔ διατηρείται λόγω της συνεχούς τάσης που εξασκείται από πρωτεΐνες που έχουν την ικανότητα να συνδέονται τόσο στους μικροσωληνίσκους όσο και σε ενδοκυτταρικά οργανίδια και μεμβρανικά κυστίδια. Κυριότερες από τις πρωτεΐνες αυτές είναι η **κινεσίνη** και η **κυτταροπλασματική δυνεΐνη**. Την ικανότητα αυτή έχει επίσης η **μυοσίνη**. Όπως έχει βρεθεί, και οι τρεις αυτές πρωτεΐνες συνδέονται με τις μεμβράνες του ΕΔ και πιθανόν συμβάλλουν στις αλλαγές του μεγέθους και της κατανομής τους.

Αγωγός του ΕΔ

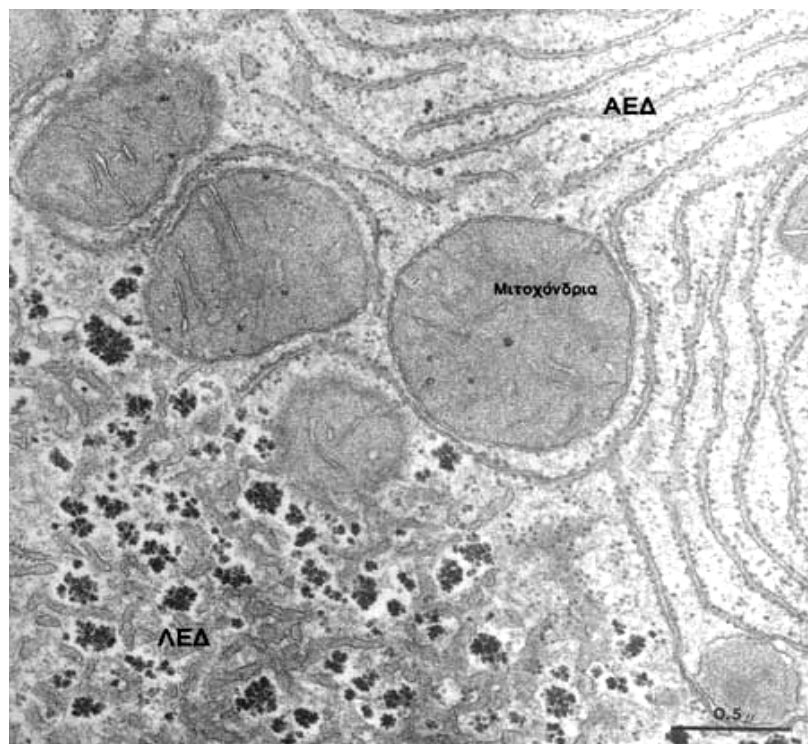
Στον αγωγό του ΕΔ υπάρχουν νεοσχηματιζόμενες πρωτεΐνες καθώς επίσης και πρωτεΐνες που παραμένουν μόνιμα στο χώρο αυτό. Το υλικό που υπάρχει στον αγωγό του ΕΔ αναφέρεται από ορισμένους συγγραφείς ως **δικτυόπλασμα** (reticuloplasm) και οι πρωτεΐνες οι οποίες παραμένουν μόνιμα εκεί ως **δικτυοπλασμίνες** (reticuloplasmins).

Στις δικτυοπλασμίμες ανήκουν η **ενδοπλασμίνη**, (η οποία είναι διμερής γλυκοπρωτεΐνη, βρίσκεται σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και έχει την ικανότητα σύνδεσης με ιόντα ασβεστίου), η **BiP** (μονομερής, μη γλυκοσυλιωμένη πρωτεΐνη, η οποία βοηθά την αναδίπλωση των πρωτεϊνών σταθεροποιώντας τις ενδιάμεσες μορφές τους και μη επιτρέποντας τη δημιουργία συσσωματωμάτων), η **δισουλφιδική ισομεράση** (καταλύει τη δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών και βοηθά τις πρωτεΐνες να αναδιπλωθούν σωστά) και η **ασβεστιοδοκτίνη (calreticulin)** (συνδέεται με μεγάλες ποσότητες ιόντων ασβεστίου, βρίσκεται τόσο στο ΕΔ όσο και στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, αποτελώντας το βιοχημικό κρίκο μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων). Δεν είναι γνωστό αν οι δικτυοπλασμίμες διαχέονται ελεύθερα μέσα στον αγωγό, οργανώνονται σε συσσωματώματα ή σχηματίζουν δίκτυα.

Τύποι ΕΔ

Στα περισσότερα κύτταρα παρατηρούνται δύο κυρίως τύποι ενδοπλασματικού δικτύου: το **λείο (ΛΕΔ)** και το **αδρό (ΑΕΔ) ενδοπλασματικό δίκτυο**. Στις μεμβράνες του ΑΕΔ υπάρχουν συνδεδεμένα ριβοσώματα (κυτταρικά οργανίδια υπεύθυνα για την πρωτεϊνική σύνθεση, θα τα μελετήσουμε σε παρακάτω κεφάλαιο), τα οποία δεν παρατηρούνται στις μεμβράνες του ΛΕΔ, παρά το γεγονός ότι το ΛΕΔ είναι συνδεδεμένο με το ΑΕΔ (δες Εικόνα 20, 21). Τα ριβοσώματα συνδέονται μόνο στο ΑΕΔ και όχι στο ΛΕΔ διότι στο ΑΕΔ υπάρχουν οι κατάλληλοι υποδοχείς για τη σύνδεση του ριβοσώματος στη μεμβράνη του ΕΔ. Το ΑΕΔ αποτελείται από πεπλατυσμένους σάκους ενώ το ΛΕΔ από σωληνοειδείς διαμορφώσεις (Εικόνα 20, 21).

Αν και στους περισσότερους κυτταρικούς τύπους υπάρχει τόσο το ΑΕΔ όσο και το ΛΕΔ, οι σχετικές αναλογίες τους διαφέρουν σημαντικά. Σε ορισμένα κύτταρα, π.χ. στην εξωκρινή μοίρα του παγκρέατος, το στομάχι, κτλ, σχεδόν όλο το ΕΔ είναι ΑΕΔ, ενώ σε άλλα, π.χ. ηπατοκύτταρα το ΛΕΔ είναι άφθονο. Η συνολική ποσότητα αλλά και η σχετική αναλογία των ΑΕΔ και ΛΕΔ μεταβάλλεται ανάλογα με τη μεταβολική κατάσταση του κυττάρου. Συνήθως τα κύτταρα τα οποία συνθέτουν μεγάλες ποσότητες εκκριτικών πρωτεϊνών έχουν και μεγαλύτερη αναλογία ΑΕΔ.



Εικόνα 21: φώτο από εσωτερικό ευκαρυωτικού κυττάρου όπου φαίνονται το ΛΕΔ και ΑΕΔ.

Λειτουργίες του ΕΔ

Η σύνθεση των πρωτεϊνών είναι η πλέον γνωστή λειτουργία του ΕΔ και πιθανόν αποτέλεσε την αιτία για την εξελικτική δημιουργία του. Στα περισσότερα κύτταρα, το ΕΔ επιτελεί μια εξίσου σπουδαία λειτουργία, τη σύνθεση και τη συγκρότηση των μεμβρανών. Τα φωσφολιπίδια συνδέονται στο ΕΔ, και δημιουργούν νέες μεμβρανικές δομές. Ακόμη στο ΕΔ αρχίζει η συγκρότηση των γλυκοπρωτεϊνών και των γλυκολιπιδίων. Στο ΕΔ των ηπατοκυττάρων δηλαστικών γίνεται επίσης η αποτοξίνωση, διαδικασία κατά την οποία τοξικές ουσίες μετατρέπονται σε ανενεργά παράγωγα που μπορούν να εκκριθούν. Επίσης το ΕΔ αποτελεί θέση αποθήκευσης ιόντων ασβεστίου και συμβάλλει στην ενδοκυτταρική ομοιοστασία ασβεστίου.

Το ΕΔ αποτελεί επίσης τη θέση για την έναρξη της αποικοδόμησης των πρωτεϊνικών υπομονάδων που δεν αποκτούν τη σωστή τους διαμόρφωση. Κατά τα πρώτα στάδια της πρωτεϊνικής σύνθεσης υπάρχει διαλογή ή επισήμανση των πρωτεϊνών που προορίζονται για αποικοδόμηση και των πρωτεϊνών που προορίζονται για μεταφορά προς τη συσκευή του Golgi (κυτταρικό οργανίδιο το οποίο συμμετέχει στην τροποποίηση και έκκριση των πρωτεϊνών, θα το μελετήσουμε σε παρακάτω κεφάλαιο).

Μετά τη σύνθεσή τους, οι πρωτεΐνες εισέρχονται σε μεταφορικά κυστίδια και μεταφέρονται στη συσκευή Golgi. Όμως στα κυστίδια αυτά μπαίνουν μόνο οι σωστά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες που δεν έχουν αναδιπλωθεί σωστά, σχηματίζουν συσσωματώματα σε λιγότερο από 1 min μετά την απελευθέρωσή τους από τα ριβοσώματα ενώ ταυτόχρονα σχηματίζονται ελαττωματικοί δισουλφιδικοί δεσμοί. Όταν γίνει μη σωστή αναδίπλωση περισσότερων από δύο πρωτεΐνες, τότε σχηματίζονται μικτά συσσωματώματα. Το μέγεθος των συσσωματωμάτων διαφέρει από μικρά μόρια μέχρι συσσωματώματα με MB αρκετά εκατομμύρια daltons. Η BiP συνδέεται μη ομοιοπολικά με τα συσσωματώματα. Όταν αρχίζει η συγκέντρωση συσσωματωμάτων στον αγωγό του ΑΕΔ, το μέγεθος του ΕΔ αυξάνεται δραματικά.

Ορισμένες ανθρώπινες ασθένειες όπως η κυστική ίνωση, η κληρονομική αρτηριοσκλήρωση και το κληρονομικό νεανικό εμφύσημα οφείλονται στην κατακράτηση στο ΕΔ των μεταλλαγμένων μεμβρανικών και εκκριτικών πρωτεϊνών. Η διεργασία αποικοδόμησης αποτελείται από τρία τουλάχιστον διακριτά στάδια:

- 1) αναγνώριση του πολυπεπτιδίου που θα αποικοδομηθεί,
- 2) έξοδο του από το ΕΔ στο κυτταρόπλασμα,
- 3) αποικοδόμηση από το πρωτεάσωμα.

Ας δούμε λοιπόν συνοπτικά κάποιες από τις λειτουργίες του ΕΔ:

Σύνθεση λιπιδίων (σύνθεση και τη συγκρότηση των μεμβρανών)

Στις μεμβράνες του ΛΕΔ βρίσκονται όλα τα απαραίτητα ένζυμα για τη σύνθεση των λιπιδίων. Η σύνθεση της χοληστερόλης π.χ. είναι μια σύνθετη διαδικασία που απαιτεί την παρουσία περισσότερων από 27 ενζυμα, πολλά από τα οποία βρίσκονται στο ΛΕΔ. Στα ηπατοκύτταρα, όλες οι μεμβρανικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στο σχηματισμό της χοληστερόλης βρίσκονται στο ΛΕΔ.

Σύνθεση στεροειδών ορμονών

Δομική μονάδα των στεροειδών ορμονών είναι η χοληστερόλη. Στα κύτταρα συνεπώς που γίνεται σύνθεση των ορμονών αυτών υπάρχουν μεγάλες ποσότητες ΛΕΔ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

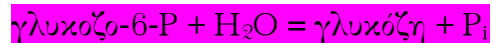
Αποτοξίνωση του οργανισμού από τα φάρμακα

Μετά τη χορήγηση φαρμάκων ή την προσβολή από τοξικές ουσίες, εντομοκτόνα, κτλ. παρατηρείται αύξηση του ΛΕΔ των ηπατοκυττάρων. Η αποτοξίνωση γίνεται μέσω της υδροξυλίωσης του φαρμάκου, με αποτέλεσμα το φάρμακο να αποκτά μεγαλύτερη υδατοδιαλυτότητα. Οι υδατοδιαλυτές ενώσεις μπορούν στη συνέχεια να απεκκριθούν από τον οργανισμό. Οι ουσίες οι οποίες συμβάλλουν στην υδροξυλίωση των διαφόρων ενώσεων ονομάζονται οξειδάσες μικτής δράσης και βρίσκονται στις μεμβράνες του ΛΕΔ.

Μια άλλη οξειδάση που βρίσκεται στις μεμβράνες του ΛΕΔ φαίνεται ότι μπορεί να προκαλέσει **καρκινογένεση**. Το ένζυμο αρυλ-υδατανθρακο-υδροξυλάση πιστεύεται ότι έχει τη δυνατότητα να μετατρέψει πιθανές καρκινογόνες ενώσεις στη χημικά δραστική τους μορφή. Ο καπνός του τσιγάρου, π.χ., μπορεί να προκαλέσει επαγωγή της δράσης του ενζύμου.

Γλυκογονόλυση

Ένας κύριος ρόλος του ήπατος είναι και η διατήρηση σταθερών επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Το ήπαρ αποθηκεύει τη γλυκόζη με τη μορφή γλυκογόνου. Η γλυκόζη απελευθερώνεται κυρίως μεταξύ των γευμάτων ή μετά από μυϊκή δραστηριότητα και εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος για να μεταφερθεί στους ιστούς που έχουν μεγάλες ενεργειακές ανάγκες. Το γλυκογόνο, με τη μορφή κοκκίων, βρίσκεται σχεδόν σε επαφή με το ΛΕΔ. Στο ΛΕΔ υπάρχει το ένζυμο γλυκοζο-6-φωσφατάση που αφαιρεί τη φωσφορική ομάδα σύμφωνα με την αντίδραση:



Δράση του ενζύμου γλυκοζο-6-φωσφατάση έχει ανιχνευτεί στα κύτταρα του ήπατος, του νεφρού και του εντέρου, αλλά όχι στα εγκεφαλικά και μυϊκά κύτταρα.

Σύνθεση εκκριτικών και μεμβρανικών πρωτεϊνών, (Γλυκοσυλίωση των πρωτεϊνών)

Το ΑΕΔ συμμετέχει στη βιοσύνθεση και τη γλυκοσυλίωση των εκκριτικών, μεμβρανικών και των περισσοτέρων λυσοσωμικών πρωτεϊνών (τα λυσοσώματα είναι υπεύθυνα για την αποικοδόμηση ξένων υλικών που εισέρχονται στα κύτταρα, θα τα μελετήσουμε σε παρακάτω κεφάλαιο). Η βιοσύνθεση των πρωτεϊνών αυτών γίνεται στα ριβοσώματα που είναι συνδεδεμένα στις μεμβράνες του ΑΕΔ, ενώ η γλυκοσυλίωση (δηλ. η προσθήκη υδατανθράκων στις νεοσχηματιζόμενες πολυπεπτιδικές αλυσίδες) αρχίζει στον αγωγό του ΑΕΔ και ολοκληρώνεται στη συσκευή Golgi, για τις περισσότερες κατηγορίες των γλυκοπρωτεϊνών.

Αποθήκευση ιόντων ασβεστίου: το ΕΔ αποτελεί θήκη αποθήκευσης ιόντων ασβεστίου και συμβάλλει στην ενδοκυτταρική ομοιοστασία ασβεστίου.

Έναρξη αποικοδόμησης των πρωτεϊνικών υπομονάδων: το ΕΔ αποτελεί επίσης τη θήκη για την έναρξη της αποικοδόμησης των πρωτεϊνικών υπομονάδων που δεν αποκτούν τη σωστή τους διαμόρφωση. Κατά τα πρώτα στάδια της πρωτεϊνικής σύνθεσης υπάρχει διαλογή ή επισήμανση των πρωτεϊνών που προορίζονται για αποικοδόμηση και των πρωτεϊνών που προορίζονται για μεταφορά προς τη συσκευή του Golgi.

Στον αγωγό του ΑΕΔ υπάρχουν πάντα εκκριτικές και μεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες μπαίνοντας σε κυστίδια μεταφοράς θα μετακινηθούν προς τη συσκευή Golgi, καθώς επίσης και πρωτεΐνες, οι οποίες παραμένουν μόνιμα στον αγωγό του ΑΕΔ.

Διαταραχές της πρωτεϊνικής σύνθεσης

Η πρωτεϊνική σύνθεση μπορεί να σταματήσει από διάφορες αιτίες και το αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής γίνεται άμεσα εμφανές στα οργανίδια που συμμετέχουν σ' αυτή την κυτταρική λειτουργία. Σε μη θανατηφόρο τραυματισμό, οι παραγόμενες πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι ανώμαλες και συσσωρεύονται σε διάφορα σημεία του κυττάρου (στον πυρήνα, στο ΕΔ, στο κυτταρόπλασμα). Πολύ συχνά σε περιπτώσεις μεταβολικών ασθενειών ή μετά από προσβολή από ιούς σχηματίζονται πολλά κρυσταλλικά πρωτεϊνικά συσσωματώματα τόσο μέσα στον πυρήνα όσο και στο κυτταρόπλασμα. Επίσης, κατά την πρόσληψη υδρογονανθράκων, εντομοκτόνων ή μεγάλων ποσοτήτων φαινοβαρβιτάλης, παρατηρείται υπερτροφία των κυττάρων, κυρίως στο ήπαρ η οποία οφείλεται στην αύξηση του λείου ενδοπλασματικού δικτύου στο οποίο περιέχονται τα κατάλληλα ένζυμα για την αποτοξίνωση του οργανισμού από τις ουσίες αυτές.

Η συγκράτηση μιας πρωτεΐνης, της α1-αντιπρωτεΐνης, στον αγωγό του ΕΔ προκαλεί σοβαρά προβλήματα. Η α1-αντιπρωτεΐνη εκκρίνεται από τα ηπατοκύτταρα και τα μακροφάγα κύτταρα και συνδεόμενη στην ελασάση του αίματος παρεμποδίζει την πρωτεολυτική της δράση. Όταν δεν υπάρχει η α1-αντιπρωτεΐνη, η ελασάση αποικοδομεί τους ιστούς των πνευμόνων. Η έλλειψη της α1-αντιπρωτεΐνης, που οφείλεται σε γενετικά αίτια και είναι διαδεδομένη στα άτομα της Καυκασίας φυλής, είναι η κύρια αιτία του εμφυσήματος (καταστροφή των πνευμόνων από την ελασάση) και της δυσκολίας στην αναπνοή. Το γενετικό σφάλμα οφείλεται σε μια απλή μετάλλαξη στην α1-αντιπρωτεΐνη όπου το γλουταμινικό οξύ στη θέση 342 έχει αντικατασταθεί από λυσίνη. Αποτέλεσμα της αλλαγής αυτής είναι η συγκράτηση της α1-αντιπρωτεΐνης στον αγωγό του ΕΔ. Τα ηπατοκύτταρα γεμίζουν από ΑΕΔ στους αγωγούς των οποίων υπάρχουν ανώμαλα αναδιπλωμένα μόρια της α1-αντιπρωτεΐνης. Ταυτόχρονα λόγω της μεγάλης αυτής συγκέντρωσης της α1-αντιπρωτεΐνης παρεμποδίζεται και η έκκριση πολλών άλλων πρωτεϊνών του ήπατος.

Το γονίδιο που σχετίζεται με την **κυστική ίνωση** κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Η CFTR είναι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, με ΜΒ 170 kDa, που διευκολύνει τη μεταφορά Cl⁻ (ιόντων χλωρίου) κατά μήκος της πλασματικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της CFTR δεν επιτρέπουν στο κανάλι ιόντων χλωρίου των επιθηλιακών κυττάρων να αντιδράσει στο cAMP. Η πιο κοινή μετάλλαξη σε άτομα με κυστική ίνωση είναι η έλλειψη φαινυλαλανίνης (ένα αμινοξύ το οποίο αποτελεί δομικό συστατικό των πρωτεϊνών) στη θέση 508 (ΔF508). Ουσιαστικά όλη η ποσότητα της ΔF508 μεταλλαγμένης πρωτεΐνης παραμένει στο ΕΔ επειδή δεν είναι δυνατή η αλλαγή διαμόρφωσης που θα την οδηγήσει από το ΕΔ στη συσκευή Golgi. Στα κύτταρα των πνευμόνων αυτό οδηγεί σε διαταραχή της μετακίνησης ιόντων και υγρών. Είναι γενικώς αποδεκτό ότι η διαταραχή αυτή προκαλεί ανώμαλη έκκριση βλέννας και τελικά συντελεί στη μόλυνση των πνευμόνων και στην καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων. Η μοριακή βάση των περισσότερων περιπτώσεων κυστικής ίνωσης είναι η απουσία ώριμης CFTR στις σωστές κυτταρικές θέσεις. Οι μεταλλαγμένες μορφές της CFTR αναγνωρίζονται ως ανώμαλες και παραμένουν μέσα στον αγωγό του ΑΕΔ.

Διαπλάτνωση του αγωγού στο ΑΕΔ έχει παρατηρηθεί σε περιπτώσεις διάφορων αποθηκευτικών ασθενειών. Στους ινοβλάστες απόμων με **συγγενή υπερχοληστερολαιμία** οι μεταλλαγμένοι LDL υποδοχείς, παρατηρούνται μέσα στον αγωγό του ΑΕΔ.

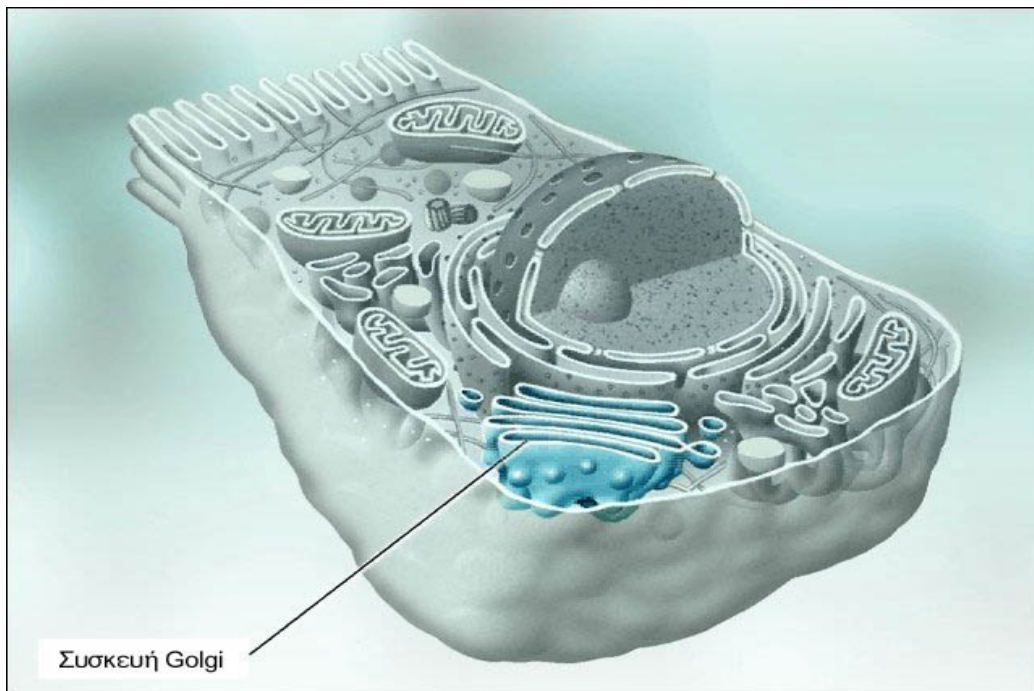
Γενικά, μπορεί να λεχθεί ότι η ανώμαλη συγκέντρωση και η αποικοδόμηση εκκριτικών πρωτεϊνών είναι ένα κοινό εύρημα σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένης και της κυτταρικής νεοπλασίας.

Συσκευή Golgi

Γενικά

Η συσκευή Golgi είναι το οργανίδιο εκείνο στο οποίο εισέρχονται οι κατάλληλα διαμορφωμένες πρωτεΐνες μετά τη σύνθεσή τους στο ΑΕΔ και αποτελείται από μεμβρανικά διαμερίσματα τα οποία έχουν κοινά μορφολογικά γνωρίσματα και μια συγκεκριμένη θέση μέσα στο κύτταρο. Ένα από τα κύρια γνωρίσματα της συσκευής Golgi είναι η χαρακτηριστική μορφολογία του (Εικόνα 22). Το οργανίδιο, μορφολογικά και λειτουργικά, παρουσιάζει πολικότητα, έχοντας σημεία εισόδου και εξόδου. Καθώς οι πρωτεΐνες διέρχονται από τους σάκους της συσκευής Golgi υφίστανται μια σειρά από μετά-μεταφραστικές τροποποιήσεις, με πιο σημαντική τη γλυκοσυλίωση.

Η συσκευή Golgi είναι ουσιαστικά ένα εργοστάσιο υδατανθράκων. Στα ζωικά κύτταρα συμμετέχει στη βιοσύνθεση των γλυκολιπιδίων και των ολιγοσακχαριτικών τμημάτων γλυκοπρωτεϊνών και πρωτεογλυκανών. Στα φυτικά κύτταρα παράγει επιπλέον μεγάλα ποσά εξωκυτταρικών πολυσακχαριτών. Το εργοστάσιο υδατανθράκων προμηθεύεται τα υποστρώματα για τη γλυκοσυλίωση από το ΕΔ, μεταφέρει τα ακατέργαστα υλικά (πρόδρομους μονοσακχαρίτες) από το κυτταρόπλασμα και κατανέμει τα διάφορα προϊόντα που παράγει στον τελικό τους προορισμό. Επίσης, η συσκευή Golgi συμβάλλει στο διαχωρισμό των νεοσχηματιζόμενων πρωτεϊνών και την καθοδήγηση τους στον τελικό τους προορισμό, έχοντας έτσι τον κεντρικό ρόλο που έχει το κέντρο διαλογής αλληλογραφίας ενός σύγχρονου ταχυδρομείου.



Εικόνα 22: Συσκευή Golgi

Κατανομή της συσκευής Golgi

Ένα τυπικό κύτταρο ριζιδίου κρεμμυδιού περιέχει περίπου 400 συσκευές Golgi που βρίσκονται διάσπαρτες σε όλο το κυτταρόπλασμα. Σε αντίθεση, τα ζωικά κύτταρα έχουν πολύ μικρότερο αριθμό οργανιδίων που συνήθως βρίσκονται κοντά στο **κεντρώσωμα** (υποκυτταρικό οργανίδιο το οποίο συμμετέχει στην δημιουργία της μιτωτικής ατράκτου, θα το μελετήσουμε σε επόμενο κεφάλαιο). Στα εκκριτικά κύτταρα η συσκευή Golgi βρίσκεται στην περιοχή μεταξύ της κυρίας μάζας του ΕΔ και της κυτταρικής επιφάνειας. Σε ορισμένα ζωικά κύτταρα υπάρχει μόνο μια μεγάλη συσκευή Golgi, όπως συμβαίνει στα κύτταρα του μαστικού αδένος βοοειδών, ενώ σε ορισμένα φύκη, π.χ. τη *Chara*, έχουν μετρηθεί 25.000 περίπου συσκευές Golgi. Στα ηπατοκύτταρα υπάρχουν περίπου 50 συσκευές Golgi σε κάθε κύτταρο και καταλαμβάνουν το 2% του κυτταρικού όγκου. Η θέση, το μέγεθος και το σχήμα της συσκευής Golgi διαφέρει από τον έναν κυτταρικό τύπο στον άλλο. Τα χαρακτηριστικά αυτά μεταβάλλονται ανάλογα με τις φυσιολογικές συνθήκες του κυττάρου.

Η συσκευή Golgi των φυτικών κυττάρων διαφέρει σε ορισμένα σημεία από την αντίστοιχη δομή των ζωικών κυττάρων, κυρίως όσον αφορά τον αριθμό των σάκων, την ενδοκυτταρική τους θέση και τη συμπεριφορά τους κατά τη μίτωση. Στην trans-πλευρά της συσκευής Golgi των φυτικών κυττάρων παρατηρούνται, στο χώρο μεταξύ των σάκων, ινίδια πάχους 2-5 nm τα οποία διατάσσονται παράλληλα προς τους σάκους. Η ακριβής λειτουργική τους σημασία δεν είναι γνωστή, αλλά πιστεύεται ότι μπορεί να αποτελούν δομές σταθεροποίησης των σάκων της συσκευής Golgi. Η συσκευή Golgi των φυτικών κυττάρων εξυπηρετεί δύο κύριες λειτουργίες: συμμετέχει στη βιοσύνθεση των γλυκοπρωτεϊνών και συνδέει τα σύμπλοκα πολυσακχαριτών του κυτταρικού τοιχώματος. Η πρώτη λειτουργία είναι κοινή στις συσκευές Golgi των φυτικών και ζωικών κυττάρων, ενώ η δεύτερη περιορίζεται μόνο στα φυτικά κύτταρα.

Στα ζωικά κύτταρα η συσκευή Golgi σπάει σε χιλιάδες μικρά κυστιδία κατά τη μίτωση και επανασχηματίζεται στα θυγατρικά κύτταρα. Στα φυτικά κύτταρα και στους μύκητες αυτό δεν συμβαίνει, αλλά η συσκευή Golgi παραμένει οργανωμένη καθ' όλη τη διάρκεια της μίτωσης, διαιρείται και μεταθιβάξεται εξίσου στα θυγατρικά κύτταρα.

Χημική σύσταση και Δομή της συσκευής Golgi

Βιοχημική ανάλυση των μεμβρανών της συσκευής Golgi δείχνει ότι υπάρχουν 60% πρωτεΐνες και 40% λιπίδια. Τα ποσά της χοληστερόλης αυξάνονται από την cis- προς την trans-πλευρά της συσκευής Golgi. Στη συσκευή Golgi υπάρχουν περισσότερα φωσφολιπίδια και χοληστερόλη σε σχέση με το ΕΔ.

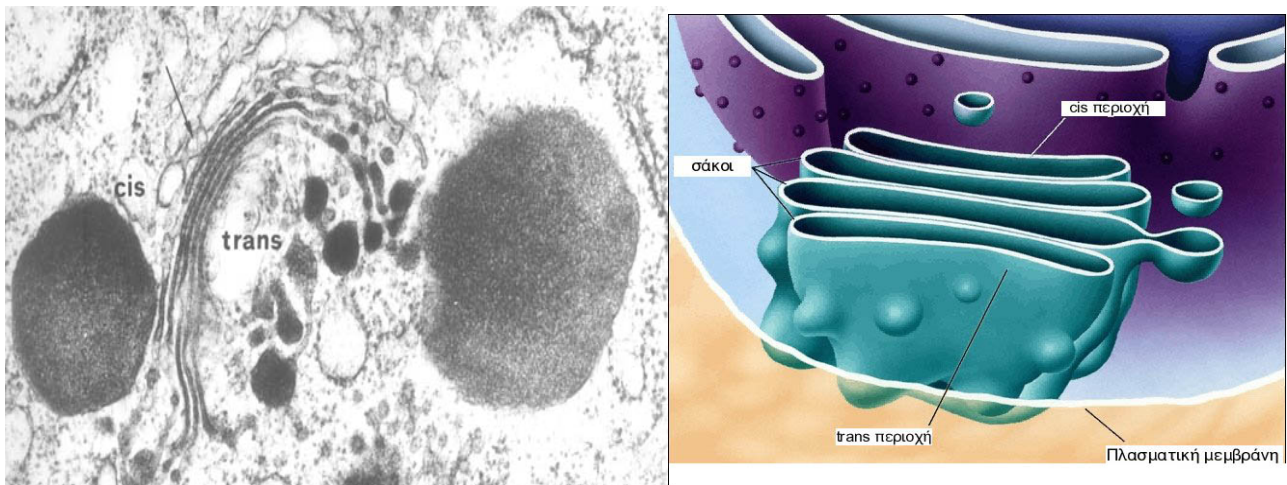
Η συσκευή Golgi, σε όλους τους κυτταρικούς τύπους, αποτελείται από μια συστοιχία πεπλατυσμένων σάκων, οι οποίοι, κυρίως στα άκρα τους, είναι διάτρητοι και έχουν σωληνοειδείς προεκβολές. Το τμήμα της συσκευής Golgi που δέχεται τις νεοσχηματιζόμενες πολυπεπτιδικές αλυσίδες από το ΑΕΔ ονομάζεται **σχηματίζουσα ή cis-πλευρά**. Το άλλο τμήμα της συσκευής Golgi, από το οποίο βγαίνουν οι πρωτεΐνες, “κλεισμένες” μέσα σε διάφορους τύπους κυστιδίων, ονομάζεται **ώριμη ή trans-πλευρά**. Συνήθως η cis-πλευρά είναι κυρτή ενώ η trans-πλευρά είναι κοίλη (Εικόνα 23).

Η συσκευή Golgi πρέπει, κατ' ελάχιστον, να εκτελέσει τρεις λειτουργίες:

1. Να δεχτεί και να διαχωρίσει τις μεμβρανικές και διαλυτές πρωτεΐνες που φτάνουν στην cis-πλευρά της συσκευής Golgi από το ΕΔ.
2. Να γλυκοσυλιώσει τις γλυκοπρωτεΐνες και τα γλυκολιπίδια.
3. Να διαχωρίσει και να κατευθύνει στον τελικό τους προορισμό τις μεμβρανικές και τις διαλυτές πρωτεΐνες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Υποθέτοντας ότι για την επιτέλεση των λειτουργιών αυτών υπάρχουν διακριτά τμήματα, η συσκευή Golgi μπορεί να χωριστεί σε τρεις περιοχές: το cis-Golgi δίκτυο (CGN), το μεσαίο Golgi (MG) και το trans-Golgi δίκτυο (TGN).



Εικόνα 23: cis και trans περιοχές του συστήματος Golgi

Το cis-Golgi δίκτυο (CGN)

Το CGN δέχεται τις νεοσχηματιζόμενες πρωτεΐνες από το ΕΔ και αποτελείται από το cis σάκο της συσκευής Golgi και το “*τμήμα διάσωσης*”. Εκτός από σημείο εισόδου για τις νεοσχηματιζόμενες πρωτεΐνες, το CGN αποτελεί τη δέση ανακύκλωσης πρωτεϊνών και λιπιδίων προς το ΕΔ, ενώ διαδραματίζει και ένα σχετικά περιορισμένο ρόλο στη γλυκοσυλίωση.

Το μεσαίο Golgi (MG)

Το MG λειτουργεί πρωταρχικά ως συσκευή γλυκοσυλίωσης και δομικά αντιστοιχεί στους σάκους (ανεξαρτήτως αριθμού) που βρίσκονται μεταξύ του CGN και του TGN. Το μεγαλύτερο μέρος της γλυκοσυλίωσης και της σύνδεσης των πολυσακχαριτών γίνεται στο MG. Η χαρακτηριστική πλατιά δομή των σάκων θεωρείται ότι αυξάνει την αποτελεσματικότητα της γλυκοσυλίωσης ελαττώνοντας τον όγκο του αγωγού και αυξάνοντας την κυτταρική επιφάνεια. Έτσι, τα ένζυμα τα οποία συμμετέχουν στην γλυκοσυλίωση (γλυκοσυλ-τρανσφεράσες) έχουν πολύ περισσότερες πιθανότητες να συναντήσουν και να γλυκοσυλιώσουν τις διερχόμενες πρωτεΐνες.

Το trans-Golgi δίκτυο (TGN)

Το TGN είναι το τμήμα στο οποίο γίνεται η τελική διαλογή των πρωτεϊνών και αποτελεί την πύλη εξόδου από τη συσκευή Golgi. Το TGN δέχεται επίσης μεμβρανικό υλικό από το ενδοκυτταρικό μονοπάτι. Μορφολογικά, το TGN είναι ένας σάκος που βρίσκεται στην trans-πλευρά της συσκευής Golgi και αποτελείται από μια πλατιά κεντρική περιοχή και διακλαδιζόμενους σωληνίσκους. Το TGN έχει μικρότερο pH σε σχέση με τις άλλες περιοχές της συσκευής Golgi, ενώ υφίσταται δυναμικές αλλαγές ανάλογα με το ποσό της πρωτεΐνης το οποίο μετακινείται μέσω του TGN. Το TGN δρα ως “βαλβίδα ροής” ελέγχοντας τη μετακίνηση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών μέσα στο βιοσυνθετικό μονοπάτι. Ο ρόλος αυτός του TGN υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει μεταφορά υλικών από το TGN προς τους σάκους της συσκευής Golgi ή το ΕΔ.

Η συσκευή Golgi είναι ένα από τα πιο δυναμικά οργανίδια του κυττάρου. Τόσο η μορφολογία της όσο και η κατανομή των διαφόρων ενζύμων μέσα στους σάκους της μεταβάλλονται ανάλογα με την αλλαγή των φυσιολογικών συνθηκών ή το αναπτυξιακό στάδιο του κυττάρου. Η

διαμερισματοποίηση της συσκευής Golgi δείχνει ότι στο οργανίδιο αυτό πρέπει να υπάρχουν τρεις τουλάχιστον κατηγορίες πρωτεϊνών:

- α. οι πρωτεΐνες-επισκέπτες οι οποίες περνούν από τη συσκευή Golgi καθ' οδόν προς τον τελικό τους προορισμό,
- β. οι πρωτεΐνες-μόνιμοι κάτοικοι της συσκευής Golgi των οποίων οι ιδιότητες και η ακριβής θέση διαφέρει ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο,
- γ. οι πρωτεΐνες-ελεγχτές μετανάστευσης που διευθύνουν την κίνηση των πρωτεϊνών από και προς τις διάφορες περιοχές της συσκευής Golgi.

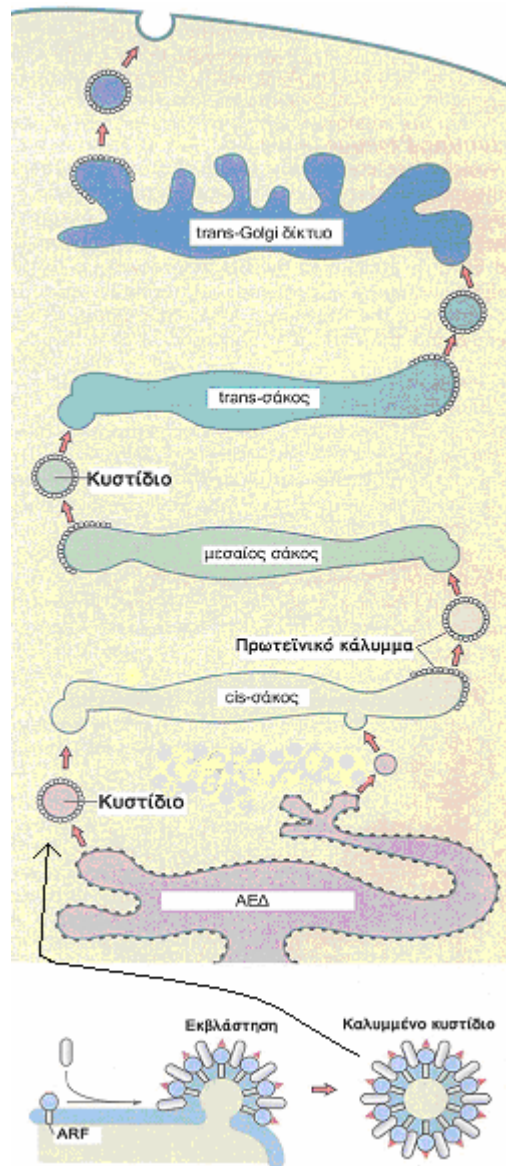
Μεμβρανική κυκλοφορία - Μεταφορικά κυστιδία

Η κυκλοφορία των πρωτεϊνών μεταξύ των οργανιδίων τόσο κατά την έκκριση τους από το κύτταρο (αν πρόκειται για εκκρινόμενες πρωτεΐνες) όσο και στο ενδοκυτταρικό μονοπάτι (για πρωτεΐνες οι οποίες παραμένουν στο κύτταρο) γίνεται με τη βοήθεια μεταφορικών κυστιδίων (Εικόνα 24) και ονομάζετε μεμβρανική κυκλοφορία. Υπάρχουν δύο διακριτά και αντιπαρατιθέμενα ενδοκυτταρικά μεμβρανικά συστήματα. Το ένα (περιφερειακό) αποτελείται από την πλασματική μεμβράνη, τα ενδοκυτταρικά διαμερίσματα, τα λυωσώματα, τα εκκριτικά κοκκία και το TGN. Το άλλο (κεντρικό) αποτελείται από το ΕΔ και το CGN. Οι σάκοι της συσκευής Golgi βρίσκονται μεταξύ των δύο αυτών συστημάτων και αποτελούν ένα είδος φίλτρου.

Κατά την κυστιδιακή μεταφορά, παρατηρούνται τέσσερα κύρια στάδια:

- α. διαχωρισμός των μεταφερόμενων πρωτεϊνών από εκείνες που παραμένουν στα οργανίδια.
- β. σχηματισμός κυστιδίων
- γ. μετακίνηση των κυστιδίων στη συγκεκριμένη μεμβράνη (μεμβράνη υποδοχής)
- δ. σύντηξη των κυστιδίων στη μεμβράνη.

Μετά την αποκοπή του από τη μεμβράνη, το καλυμμένο κυστιδίο πρέπει να κατευθυνθεί στο σωστό τελικό του προορισμό στην κυτταρική μεμβράνη για έκκριση, ή να συντηχθεί με το κατάλληλο ενδοκυτταρικό διαμέρισμα για το οποίο προορίζεται. Μέλη ειδικών πρωτεϊνικών οικογενειών (SNARE, Rab και Sec1) φαίνεται ότι κατευθύνουν και ρυθμίζουν τις αντιδράσεις πρόσδεσης και σύντηξης των κυστιδίων στις κατάλληλες μεμβράνες.



Εικόνα 24: Παράδειγμα κυτταρικής έκκρισης

Συσκευή Golgi και Μίτωση

Η συσκευή Golgi κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου υφίσταται δραματικές αλλαγές στη μορφολογία, στη λειτουργία και στην κατανομή της μέσα στο κύτταρο. Στα ζωικά κύτταρα η συσκευή Golgi σπάζει σε χιλιάδες μικρά κυστίδια κατά τη μίτωση. Στα φυτικά κύτταρα και στους μύκητες αυτό δεν συμβαίνει, αλλά η συσκευή Golgi παραμένει οργανωμένη καθ' όλη τη διάρκεια της μίτωσης. Σ' αυτούς τους κυτταρικούς τύπους η συσκευή Golgi διαίρεται και μεταβιβάζεται εξίσου στα θυγατρικά κύτταρα.

Τα κυστίδια που δημιουργούνται από τη θραύση της συσκευής Golgi των ζωικών κυττάρων κατανέμονται τυχαία στο κυτταρόπλασμα για να εξασφαλιστεί η ίση κατανομή τους στα θυγατρικά κύτταρα. Ο επανασχηματισμός της συσκευής Golgi γίνεται κατά την **τελόφαση** (τελική φάση της Μίτωσης) με μια αντίστροφη διεργασία απ' αυτήν που παρατηρείται στην αρχή της μίτωσης.

Η αποδιοργάνωση της συσκευής Golgi κατά τη μίτωση συνοδεύεται από μια γενική παύση της μεμβρανικής κυκλοφορίας. Η μετακίνηση των γλυκοσφιγγολιπιδίων μεταξύ των σάκων της συσκευής Golgi επίσης σταματά, ενώ τα εκκριτικά κοκκία δεν συντήκονται με την πλασματική μεμβράνη. Το μόνο βήμα της κυστιδιακής μεταφοράς που δεν παρεμποδίζεται είναι το στάδιο μεταφοράς από το TGN στην πλασματική μεμβράνη.

Η ανακατασκευή των cis και μεσαίας περιοχής της συσκευής Golgi γίνεται σε θερμοκρασία που δεν επιτρέπει την οργάνωση της trans περιοχής και εξαρτάται από την παρουσία των μικροσωληνίσκων. Η οργάνωση της trans περιοχής απαιτεί την προηγούμενη οργάνωση της cis και της μεσαίας περιοχής της συσκευής Golgi. Σε όλες τις περιπτώσεις η αποδιοργάνωση και η αναδιοργάνωση της συσκευής Golgi συμπίπτει με την αποδιοργάνωση και τη αναδιοργάνωση των μικροσωληνίσκων του κυτταροσκελετού.

Λειτουργίες της συσκευής Golgi

Οι κυριότερες λειτουργίες που επιτελεί η συσκευή Golgi είναι:

A. η **δημιουργία των εκκριτικών κοκκίων** - σε ορισμένες περιπτώσεις η συμπύκνωση μιας πρωτεΐνης μέσα στους σάκους της συσκευής Golgi μπορεί να φτάσει και 200 φορές περισσότερο από το βαθμό συμπύκνωσης που είχε η πρωτεΐνη στο ΑΕΔ.

B. η **γλυκοσυλίωση των πρωτεϊνών** - η προσθήκη κάθε μονοσακχαρίτη στην πολυπεπτιδική αλυσίδα γίνεται σε συγκεκριμένο σάκο.

Γ. η **γλυκοσυλίωση των λιπιδίων**

Δ. η **προσθήκη θειικής ομάδος** - στην trans-πλευρά της συσκευής Golgi υπάρχουν ειδικά ένζυμα (θειο-τρανσφεράσες) τα οποία καταλύουν την προσθήκη θειικών ομάδων στις γλυκοπρωτεΐνες.

Η παρεμπόδιση προσθήκης θειικής ομάδας που γίνεται στη συσκευή Golgi δημιουργεί ορισμένες ανθρώπινες γενετικές ασθένειες που ονομάζονται **σύνδρομο του Sanfilippo**. Τα συμπτώματα των ασθενειών αυτών είναι σοβαρή πνευματική καθυστέρηση, αλλαγές στη συμπεριφορά και μείωση του χρόνου ζωής του ασθενούς.

E. η **πρωτεόλυση** - αρκετές ορμόνες (π.χ. ινσουλίνη, γλυκαγόνη) ή πρωτεΐνες, (π.χ. κολλαγόνο, αλβουμίνη κτλ), συνδέονται ως πρόδρομες μορφές στο ΑΕΔ και λαμβάνουν την τελική ενεργή τους μορφή μετά την **πρωτεολυτική** δηλαδή την αφαίρεση κάποιων τμημάτων τους από ειδικά ένζυμα (ενδοπεπτιδάσες) που βρίσκονται στη συσκευή Golgi.

Z. η **δημιουργία λιποπρωτεϊνών** - τα λιπίδια συνδέονται στις διερχόμενες λιποπρωτεΐνες, όπως π.χ. τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής και υψηλής πυκνότητας στα ηπατοκύτταρα. Επίσης, η σύνθεση της σφιγγομυελίνης γίνεται στην cis περιοχή της συσκευής Golgi.

H. ο **διαχωρισμός των εκκριτικών προϊόντων** - κυριότερο σημείο διαχωρισμού είναι το TGN.

Θ. η **μεμβρανική βιογένεση** - η δημιουργία των μεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών και ο διαχωρισμός των διαφόρων πρωτεϊνικών μορίων συμβάλλει στη δημιουργία νέων μεμβρανών και στην ανανέωση των παλαιότερων.

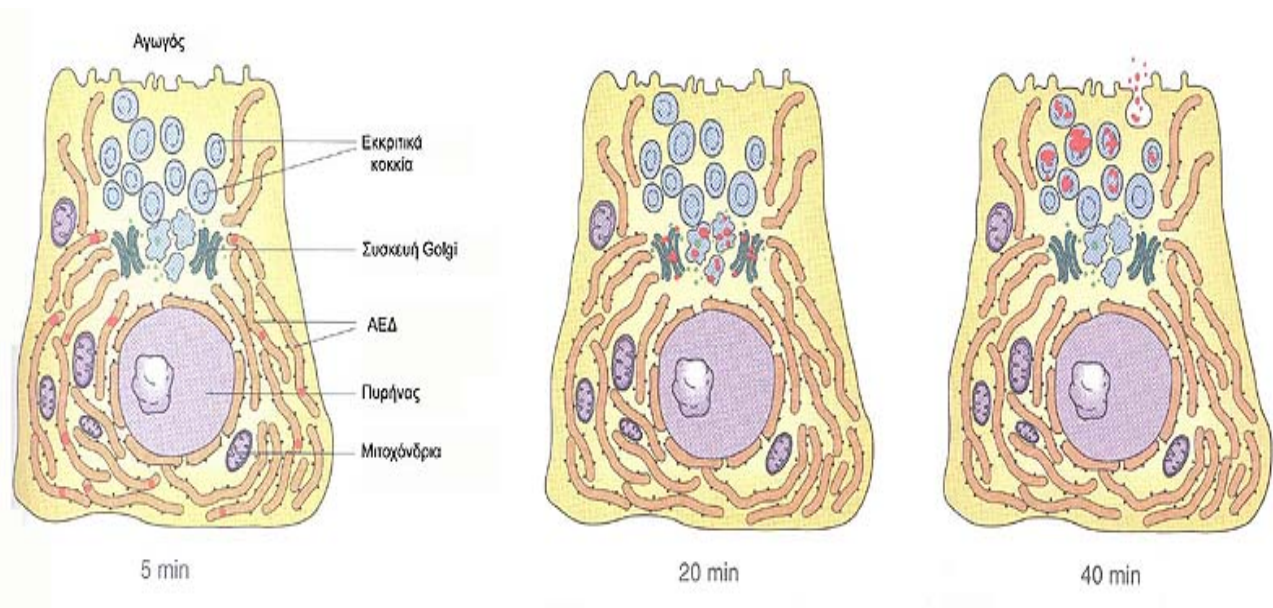
I. η **μεμβρανική ανακύκλωση** - στο TGN συγκλίνουν τόσο το εξωκυττάριο όσο και το ενδοκυτταρικό μονοπάτι. Οι ανακυκλούμενες πρωτεΐνες υφίστανται κάποια επεξεργασία και επαναχρησιμοποιούνται.

Κυτταρική Έκκριση

Γενικά

Για να μπορέσουν οι εκκριτικές πρωτεΐνες να επιτελέσουν το έργο για το οποίο δημιουργήθηκαν πρέπει να βγουν από το κύτταρο, είτε στο εξωκυττάριο περιβάλλον (**εξωκρινής έκκριση**) είτε σε γειτονικά κύτταρα (**ενδοκρινής έκκριση**). Η διεργασία αυτή ονομάζεται **Κυτταρική έκκριση** και θεωρείται το άμεσο αποτέλεσμα της συνεργασίας του ΑΕΔ και της συσκευής Golgi. Τα εκκριτικά προϊόντα εκκρίνονται αφού πρώτα μεταφερθούν στη θέση εξόδου κλεισμένα σε ειδικά οργανίδια που ονομάζονται **εκκριτικά κοκκία** ή **κυστίδια** (Εικόνα 25). Στην εκκριτική διαδικασία συμμετέχουν επίσης τα **μιτοχόνδρια** τα οποία παρέχουν την απαιτούμενη ενέργεια, **στοιχεία του κυτταρικού σκελετού** τα οποία παίρνουν μέρος στη μετακίνηση των εκκριτικών κοκκίων και τέλος **λυσώματα** τα οποία αποικοδομούν τα παραπάνω εκκριτικά προϊόντα (ρυθμίζοντας έτσι το τελικό ποσό των πρωτεϊνών που θα εκκριθεί) ή αυτά που για διάφορους λόγους δεν κατόρθωσαν να εκκριθούν.

Όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν την ικανότητα της έκκρισης των εκκριτικών τους προϊόντων. Τα ζωικά κύτταρα εκκρίνουν ένα μεγάλο αριθμό διαφόρων πρωτεϊνών, ορμονών, πεπτικών ενζύμων, βλεννοπολυσακχαριτών, κτλ. Τα επιθηλιακά κύτταρα του πεπτικού σωλήνα π.χ. εκκρίνουν βλεννοπολυσακχαρίτες και πεπτικά ένζυμα, ενώ τα παγκρεατικά κύτταρα εκκρίνουν τις ορμόνες ινσουλίνη, γλυκαγόνη και σωματοστατίνη, καθώς επίσης και πρόδρομες μορφές πεπτικών ενζύμων, όπως η αμυλάση και η τρυψίνη. Τα φυτικά κύτταρα εκκρίνουν δομικές πρωτεΐνες του κυτταρικού τοιχώματος κ.α.



Εικόνα 25: Παράδειγμα κυτταρικής έκκρισης σε διάφορες χρονικές στιγμές (5min, 20min, 40min)

Τύποι κυτταρικής έκκρισης

Ανάλογα με τη λειτουργία που επιτελεί κάθε ιστός, παρατηρούνται τρεις διαφορετικοί τύποι κυτταρικής έκκρισης:

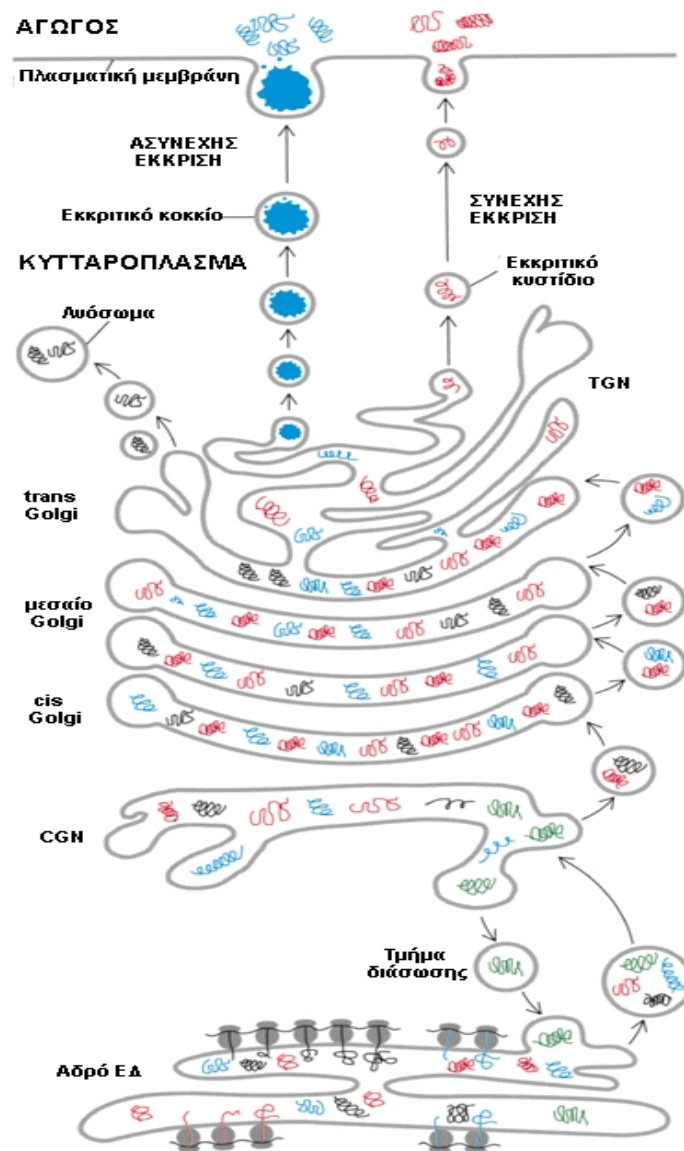
- Ολοκρινής:** το κύτταρο μετά την έκκριση καταστρέφεται (π.χ. σμηγματογόνοι αδένες του δέρματος).
- Αποκρινής:** μαζί με τα εκκριτικά προϊόντα αποβάλλεται από το κύτταρο και ένα μικρό τμήμα κυτταροπλάσματος το οποίο όμως αναπληρώνεται (π.χ. μαστικός αδένας).

γ. **Μεροκρινής:** (αποτελεί τον πιο διαδεδομένο τύπο κυτταρικής έκκρισης) ⇒ η μεμβράνη κάθε εκκριτικού κοκκίου συντήκεται με την πλασματική μεμβράνη, με αποτέλεσμα οι εκκριτικές πρωτεΐνες να εξέρχονται από το κύτταρο χωρίς να καταστρέφεται η συνέχεια του κυττάρου.

Ανάλογα με το χρόνο παραμονής των εκκριτικών προϊόντων στο κύτταρο, διακρίνονται δύο τύποι έκκρισης:

α. **Συνεχής:** τα εκκριτικά προϊόντα, με τη βοήθεια εκκριτικών κυστιδίων, εκκρίνονται αμέσως μετά τη σύνθεσή τους (π.χ. ενεργοποιημένα Β κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, ινοβλάστες, κτλ).

β. **Ασυνεχής ή ρυθμιζόμενη:** τα εκκριτικά προϊόντα, με τη βοήθεια εκκριτικών κοκκίων, παραμένουν στο κύτταρο για ορισμένη χρονική περίοδο μέχρις ότου το κατάλληλο ερέθισμα (νευρική ή ορμονική διέγερση) ενεργοποιήσει μια πολύπλοκη διαδικασία που οδηγεί στην έκκριση των εκκριτικών προϊόντων (π.χ. νευρώνες, κύτταρα υπόφυσης, κτλ).



Εικόνα 26: παράδειγμα Συνεχούς και Ασυνεχούς έκκρισης

Στάδια της εκκριτικής διαδικασίας

Συνοψίζοντας, το εκκριτικό μονοπάτι μοιάζει με "γραμμή παραγωγής" ενός μοντέρνου εργοστασίου, επειδή είναι έτσι φτιαγμένο ώστε κάθε στάδιο να εξαρτάται από την ολοκλήρωση του προηγούμενου. Κατά την εκκριτική διαδικασία διακρίνονται έξι διαφορετικά στάδια:

α. **Ριβοσωμικό στάδιο:** σύνθεση εκκριτικών πρωτεϊνών στο ΑΕΔ.

β. **Στάδιο αγωγού:** μετακίνηση των νεοσχηματιζόμενων πολυπεπτιδικών αλυσίδων μέσα στον αγωγό του ΑΕΔ.

γ. **Στάδιο ενδοκυτταρικής μεταφοράς:** μεταφορά των εκκριτικών πρωτεϊνών από το ΑΕΔ στη συσκευή Golgi. Το στάδιο αυτό απαιτεί την κατανάλωση ενέργειας.

δ. **Στάδιο συμπύκνωσης εκκριτικών προϊόντων:** συμπύκνωση των εκκριτικών προϊόντων και σχηματισμός των εκκριτικών κοκκίων.

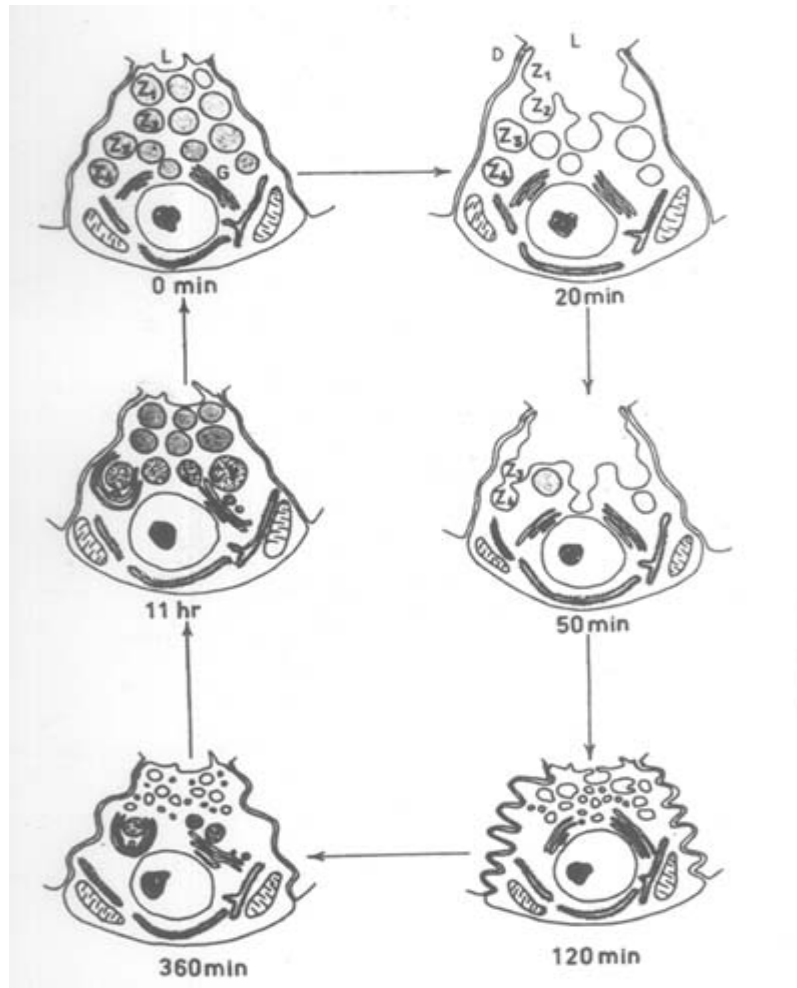
ε. **Στάδιο ενδοκυτταρικής αποθήκευσης:** τα εκκριτικά κοκκία παραμένουν στο κυτταρόπλασμα μέχρις ότου αρχίσει η έκκριση μετά το κατάλληλο για κάθε κυτταρικό τύπο ερέθισμα.

ζ. **Στάδιο εξωκύτωσης:** μετακίνηση εκκριτικών κοκκίων προς την πλασματική μεμβράνη, σύντηξη της μεμβράνης τους με τη μεμβράνη της κυτταρικής επιφάνειας και έκκριση των εκκριτικών πρωτεϊνών. Κατά το στάδιο αυτό απαιτείται η κατανάλωση ενέργειας και αυξημένες συγκεντρώσεις ενδοκυτταρικού Ca^{2+} .

Μεμβρανική ανακύκλωση/εκκριτικός κύκλος

Μετά την έκκριση η πλασματική μεμβράνη της κυτταρικής επιφάνειας αυξάνεται υπέρμετρα (λόγω της ενσωμάτωσης των εκκριτικών κοκκίων), ενώ ταυτόχρονα μειώνεται το απόθεμα σε ενδοκυτταρικές μεμβράνες (λόγω της παραγωγής των εκκριτικών κοκκίων). Επειδή το κύτταρο πρέπει να διατηρεί σταθερό το μεμβρανικό του ισοζύγιο, είναι απαραίτητη η αναπλήρωση των μεμβρανών των εκκριτικών κοκκίων. Όλα τα δεδομένα δείχνουν ότι η αποκατάσταση του μεμβρανικού ισοζυγίου επιτυγχάνεται όχι με νέα σύνθεση μεμβρανικού υλικού στο τέλος κάθε εκκριτικού κύκλου, αλλά με **ενδοκύτωση μεμβρανικών τμημάτων** της κυτταρικής επιφάνειας. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **μεμβρανική ανακύκλωση**.

Μετά το τέλος της εκκριτικής διαδικασίας, το κύτταρο πρέπει να συνθέσει και πάλι από την αρχή τα εκκριτικά προϊόντα τα οποία απελευθερώθηκαν στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Έτσι, για να μπορέσει το κύτταρο να εκκρίνει και πάλι πρέπει να περάσει ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Τα φαινόμενα και η διαδικασία της σύνθεσης νέων εκκριτικών προϊόντων μεταξύ δύο διαδοχικών εκκρίσεων του ίδιου κυττάρου ονομάζεται **εκκριτικός κύκλος**.



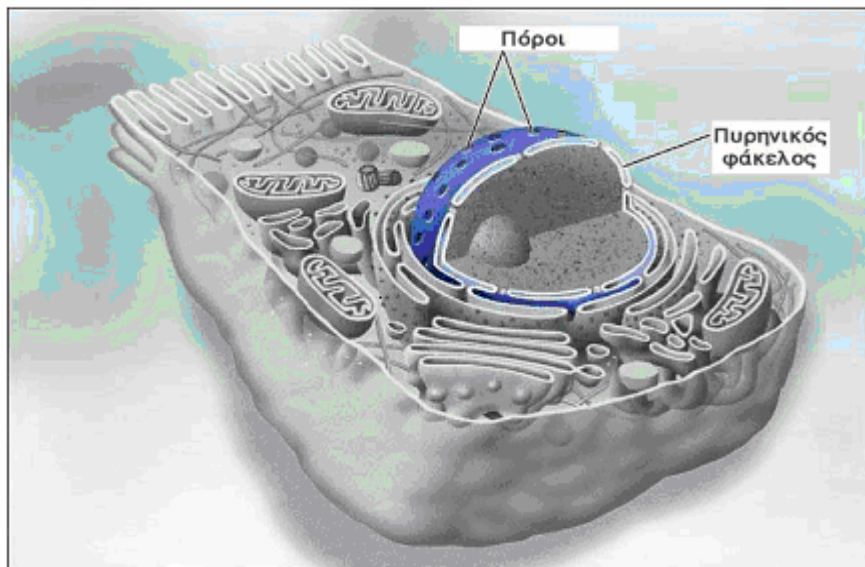
Εικόνα 26: Σχηματικό παράδειγμα κυτταρικής έκκρισης

ΠΥΡΗΝΙΚΟΣ ΦΑΚΕΛΟΣ

Γενικά

Το βασικό γνώρισμα των ευκαρυωτικών κυττάρων είναι η ύπαρξη δύο διαφορετικών ενδοκυτταρικών διαμερισμάτων, του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος, που διαχωρίζονται από μια διπλομεμβρανική δομή, τον πυρηνικό φάκελο. Η ύπαρξη δύο διαφορετικών διαμερισμάτων υποχρεώνει τον πυρηνικό φάκελο να έχει διαφορετικές ιδιότητες από τις δύο πλευρές του, που έρχονται σε επαφή με το κυτταρόπλασμα και το πυρηνόπλασμα, για να μπορέσει να αντεπεξέλθει στις λειτουργικές απαιτήσεις της θέσης που κατέχει. Ο πυρηνικός φάκελος όχι μόνο διαχωρίζει το κυτταρόπλασμα από το πυρηνόπλασμα αλλά ταυτόχρονα η εξωτερική του μεμβράνη συνδέεται άμεσα με το ΑΕΔ και η εσωτερική του μεμβράνη, με τη βοήθεια ειδικών πρωτεϊνών, με τα χρωμοσώματα.

Ο πυρηνικός φάκελος έχει μεγάλη σημασία για την εξέλιξη των ευκαρυωτικών κυττάρων επειδή σχετίζεται με την αύξηση της πολυπλοκότητας του κυττάρου και το διαχωρισμό των μεταγραφικών από τις μεταφραστικές δραστηριότητες. Ο πυρηνικός φάκελος βρίσκεται σε μια εξαιρετικά στρατηγική θέση ανάμεσα στο κυτταρόπλασμα και το νουκλεόπλασμα, και συνεπώς διαδραματίζει κύριο ρόλο στον έλεγχο της κυτταρικής δραστηριότητας ρυθμίζοντας την ανταλλαγή των μακρομορίων ανάμεσα στα δύο αυτά κυτταρικά διαμερίσματα.

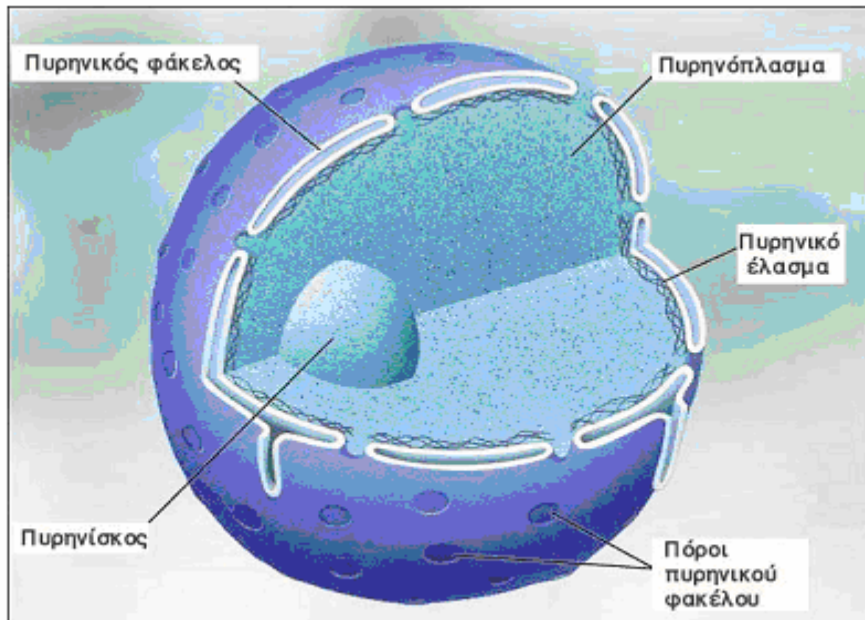


Εικόνα 27: πυρηνικός φάκελος

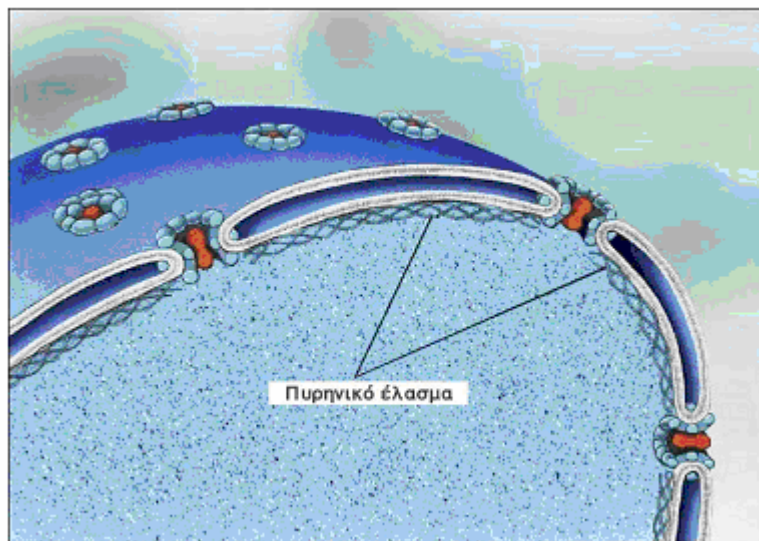
Δομή του Πυρηνικού Φακέλου

Ο πυρηνικός φάκελος σε όλα τα κύτταρα των ανώτερων ευκαρυωτικών οργανισμών έχει την ίδια βασική δομή και οργάνωση και σχηματίζεται από δύο φωσφολιπιδιακές μεμβράνες. Η μεμβράνη που βρίσκεται προς το κυτταρόπλασμα ονομάζεται εξωτερική μεμβράνη του πυρηνικού φακέλου ή εξωτερική πυρηνική μεμβράνη, φέρει ριβοσώματα προς την κυτταροπλασματική της πλευρά και συνδέεται άμεσα με το ΑΕΔ. Η μεμβράνη που βρίσκεται προς το εσωτερικό του πυρήνα ονομάζεται εσωτερική μεμβράνη του πυρηνικού φακέλου ή εσωτερική πυρηνική μεμβράνη και περιβάλλεται από μια πυκνή δομή το πυρηνικό έλασμα. Το πυρηνικό έλασμα είναι ένα δίκτυο ινιδίων που σχηματίζεται από διαφορετικές πρωτεΐνες που ονομάζονται λαμίνες (Α, Β, και C). Το διάστημα μεταξύ των δύο μεμβρανών του πυρηνικού φακέλου ονομάζεται περιπυρηνικό διάστημα.

Χαρακτηριστικό γνώρισμα του πυρηνικού φακέλου αποτελούν μικρά “ανοίγματα” τα οποία ονομάζονται πόροι του πυρηνικού φακέλου (Εικόνα 27,28,29). Οι πόροι του πυρηνικού φακέλου σχηματίζονται με αποτέλεσμα να γίνεται σύντηξη της εσωτερικής με την εξωτερική μεμβράνη. Η μεμβράνη που σχηματίζεται στα σημεία σύντηξης έχει διαφορετικές ιδιότητες από την εσωτερική και την εξωτερική πυρηνική μεμβράνη και ονομάζεται μεμβράνη του πόρου.



Εικόνα 28: Δομή πυρηνικού φακέλου



Εικόνα 29: Δομή πυρηνικού φακέλου

Λειτουργίες του Πυρηνικού φακέλου

Η κυριότερη λειτουργία του πυρηνικού φακέλου είναι ο έλεγχος των ανταλλαγών μεταξύ του εσωτερικού του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος. Έχει αποδειχτεί ότι πρωτεΐνες με MB 17 kD περνούν τους πόρους σε 2 min, αυτές που έχουν MB 44 kD κάνουν 30 min για να μουν στον πυρήνα, ενώ πρωτεΐνες με μεγαλύτερο MB μπαίνουν στον πυρήνα μόνο εφόσον έχουν **ειδικά σήματα εισόδου**. Έτσι, οι πυρηνικές πρωτεΐνες που πρέπει να μουν στον πυρήνα έχουν συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων που αποτελεί το **πυρηνικό σήμα εισόδου** (ΠΣΕ). Το ΠΣΕ έχει την ικανότητα να συνδέεται σε ορισμένους υποδοχείς του πόρου, με αποτέλεσμα την αλλαγή της διαμόρφωσης των πρωτεϊνών στο χώρο, την αύξηση του μεγέθους του πόρου και την είσοδο της πρωτεΐνης στον πυρήνα.

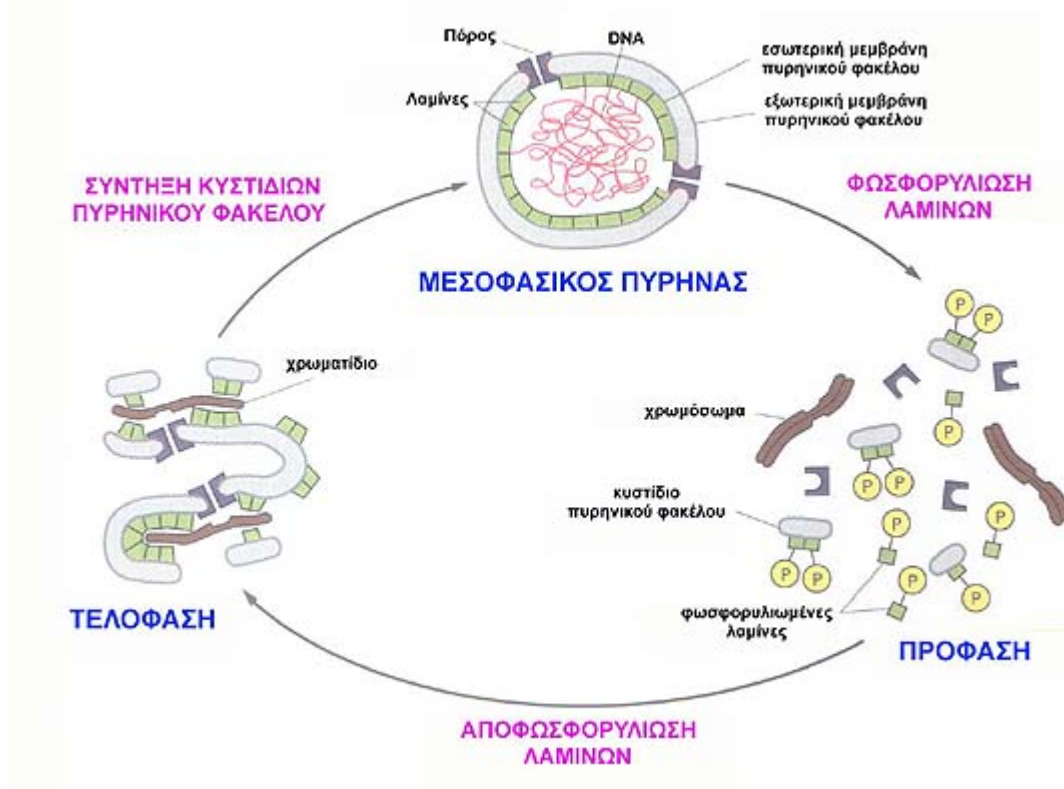
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι όλα αυτά τα μόρια χρησιμοποιούν κοινό μηχανισμό μεταφοράς μέσω του πυρηνικού πόρου. Υποστηρίζεται ότι τα μεταφερόμενα μέσω του πόρου μακρομόρια δεν είναι απαραίτητο να “παραμορφωθούν” για να μεταφερθούν από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα ή αντιστρόφως.

Πυρηνικός φάκελος και Μίτωση

Στα περισσότερα ευκαρυωτικά κύτταρα παρατηρούνται δραματικές μεταβολές στην αρχιτεκτονική δομή των υποκυτταρικών οργανιδίων κατά τη μίτωση. Ένα από τα οργανίδια που υφίσταται σημαντικές τροποποιήσεις είναι ο πυρηνικός φάκελος ο οποίος εξαφανίζεται στην αρχή της μίτωσης και επανασχηματίζεται στο τέλος αυτής της διαδικασίας.

Ο πυρηνικός φάκελος των κυττάρων θηλαστικών υφίσταται δραματικές αλλαγές κατά την κυτταρική διαίρεση. Κατά την πρόφαση και τη μετάφαση της μίτωσης ο πυρηνικός φάκελος σπάει σε πολλά μικρά μεμβρανικά κυστίδια ενώ πολλές πρωτεΐνες που ήταν συνδεδεμένες με τις μεμβράνες του πυρήνα διασκορπίζονται στο κυτταρόπλασμα. Οι λαμίνες τροποποιούνται (υπέρ-φωσφορυλιώνονται) και το πυρηνικό έλασμα αποπολυμερίζεται.



Εικόνα 30: ο πυρηνικός φάκελος κατά την Μίτωση

ΛΥΟΣΩΜΑΤΑ

Γενικά

Τα λυοσώματα παρατηρούνται σ' όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και έχουν ως κύρια λειτουργία την πέψη ενδοκυτταρικών και εξωκυτταρικών υλικών. Τα οργανίδια αυτά έχουν όξινο pH και περιέχουν μεγάλο αριθμό ενζύμων (υδρολυτικών) τα οποία μπορεί να αποικοδομήσουν σχεδόν κάθε βιολογικό μεγαλομόριο. Τα λυοσώματα είναι οργανίδια που έχουν εξειδικευθεί για τη διεργασία της ενδοκυτταρικής πέψης, αλλά παρά το γεγονός αυτό, παρουσιάζουν εξαιρετική σταθερότητα στα ζωντανά κύτταρα και δεν επιτρέπουν την έξοδο των υδρολυτικών τους ενζύμων στο κυτταρόπλασμα, πράγμα που θα ήταν καταστροφικό για το κύτταρο.

Τα λυοσώματα θεωρούνται ως ο τελικός σταθμός στην πορεία αποικοδόμησης διαφόρων βιολογικών μεγαλομορίων. Το μεγαλύτερο μέρος των προϊόντων αποικοδόμησης επαναχρησιμοποιείται στις διάφορες μεταβολικές διαδικασίες και για το λόγο αυτό τα λυοσώματα δεν θεωρούνται, όπως παλιότερα, ο "σκουπιδότοπος" του κυττάρου, αλλά ένα μοντέρνο "εργοστάσιο ανακύκλωσης" των βιολογικών μεγαλομορίων.

Τα λυοσώματα βρίσκονται σ' όλους σχεδόν τους ζωικούς ιστούς, από τα πρωτόζωα μέχρι τα θηλαστικά (με την εξαίρεση των ώριμων ερυθροκυττάρων θηλαστικών), ενώ παρατηρούνται και σε αρκετά φυτικά κύτταρα. Στα βακτήρια δεν υπάρχουν λυοσώματα, αλλά ανάμεσα στην πλασματική μεμβράνη και το κυτταρικό τοίχωμα υπάρχει το περιπλασματικό διάστημα το οποίο εξυπηρετεί λυοσωμικές λειτουργίες.

Κατηγορίες λυσοσώματων

Τα λυσοσώματα, σε αντίθεση με όλα τα άλλα οργανίδια, παρουσιάζουν έντονο πολυμορφισμό τόσο στο σχήμα όσο και στο μέγεθος, καθώς επίσης και μεγάλη ετερογένεια στην περιεκτικότητά τους σε ένζυμα. Η ετερογένεια αυτή σχετίζεται άμεσα με τις φυσιολογικές τους λειτουργίες. Τα λυσοσώματα διακρίνονται σε:

α. **Πρωτοταγή**, τα οποία περιέχουν μόνο ένζυμα για την διεργασία της υδρόλυσης, και

β. **Δευτεροταγή**, τα οποία περιέχουν ένζυμα για την υδρόλυση και τις ουσίες που θα αποικοδομηθούν (υποστρώματα). Τα δευτεροταγή λυσοσώματα προκύπτουν από τη σύντηξη κυστιδίων τα οποία περιέχουν το υλικό που θα αποικοδομηθεί με πρωτοταγή λυσοσώματα.

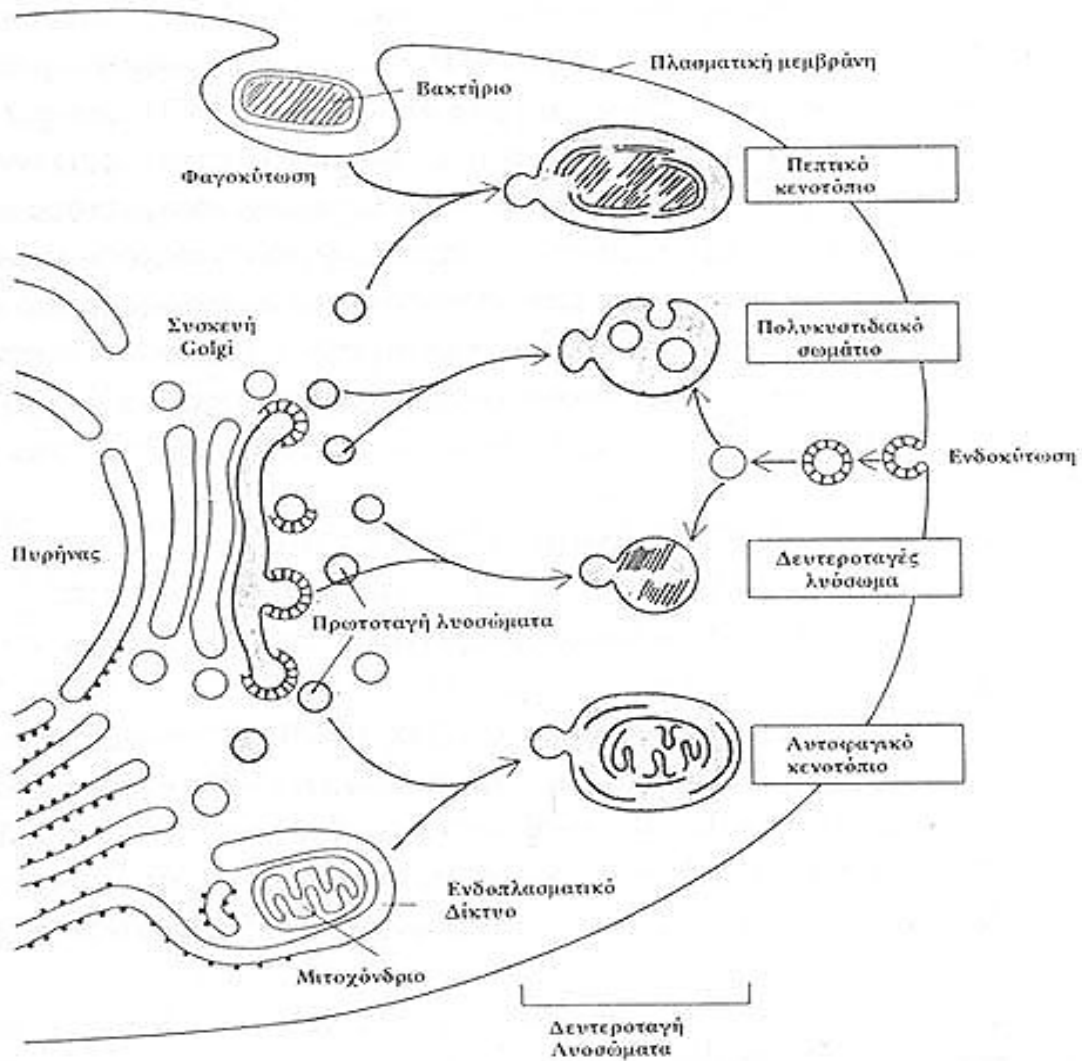
Τα δευτεροταγή λυσοσώματα διακρίνονται σε:

α. **Πεπτικά κενοτόπια**: προκύπτουν από τη σύντηξη κυστιδίων που περικλείουν εξωκυττάριο υλικό με κυστίδια που περιέχουν λυσοσωμικά ένζυμα. Η σύντηξη αυτή είναι μια απόλυτα εξειδικευμένη διεργασία και ονομάζεται **ετεροφαγία**.

β. **Αυτοφαγικά κενοτόπια**: προκύπτουν από τη σύντηξη πρωτοταγών κυρίως λυσοσωμάτων με κυτταροπλασματικό υλικό και οργανίδια τα οποία έχουν εγκλειστεί μέσα στη "μεμβράνη απομόνωσης". Η μεμβράνη απομόνωσης προέρχεται, κατά πάσα πιθανότητα, από το ενδοπλασματικό δίκτυο. Η διαδικασία αυτή κατά την οποίαν το κύτταρο αποικοδομεί τμήμα του δικού του κυτταροπλάσματος ονομάζεται **αυτοφαγία**.

γ. **Πολυκυστιδιακά σωματίδια**: περιέχουν πολλά μικρά κυστίδια και έχει δείχτει ότι είναι χώρος στον οποίον αποικοδομούνται εξωκυτταρικά κυρίως υλικά αλλά και τμήματα πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου στο οποίο βρίσκονται. Τα πολυκυστιδιακά σωματίδια συμμετέχουν επίσης στην αποικοδόμηση των εκκριτικών κοκκίων, τα οποία μετά το τέλος της εκκριτικής διαδικασίας παραμένουν ακόμη στο κυτταρόπλασμα. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται **κρινοφαγία**. Έτσι, τα πολυκυστιδιακά σωματίδια μπορούν να θεωρηθούν και σαν αυτοφαγισώματα και σαν ετεροφαγισώματα.

δ. **Υπολειπόμενα σωματίδια**: περιέχουν τα έξω- ή ενδοκυτταρικά υλικά που δεν έχουν αποικοδομηθεί. Όταν τα κατάλοιπα της ενδοκυτταρικής πέψης ή υλικά που δεν μπορούν να αποικοδομηθούν συγκεντρώνονται μέσα σ' ένα λυόσωμα και δεν μπορούν να εξέλθουν από τη λυσοσωμική μεμβράνη, τότε το λυόσωμα φτάνει στο σημείο μέγιστης φόρτισης. Αυτό οδηγεί τελικά στη δημιουργία των υπολειπόμενων σωματίων. Στους ανώτερους οργανισμούς τα υπολειπόμενα σωματίδια συγκεντρώνονται ενδοκυτταρικά και σχηματίζουν κοκκία χρωστικής ή **κηλίδες γήρατος** οι οποίες αυξάνουν σε αριθμό με την αύξηση της ηλικίας.



Εικόνα 31: Κατηγορίες λυσοσωμάτων

Λειτουργίες των Λυσοσωμάτων

Τα λυσοσώματα αποτελούν τα κύρια πεπτικά διαμερίσματα των ζωικών κυττάρων. Είναι υπεύθυνα για την αποικοδόμηση ξένων υλικών που εισέρχονται στα κύτταρα με ενδοκύτωση και των ενδοκυτταρικών υλικών που κατευθύνονται στα λυσοσώματα με αυτοφαγοκύτωση. Ακόμη, τα λυσοσώματα συμμετέχουν σε διάφορες αναπτυξιακές διεργασίες, στη διατήρηση της ομοιοστασίας ασβεστίου στον οργανισμό, στη δημιουργία δραστικών μορφών διαφόρων βιολογικών μεγαλομορίων, κτλ.

Αυτοφαγία

Η κυτταρική αυτοφαγία επάγεται από την έλλειψη αμινοξέων στον οργανισμό και εξυπηρετεί πρωταρχικά μια λειτουργία ελέγχου της ισορροπία αμινοξέων-πρωτεϊνών στο σώμα. Η λυσοσωμική αποικοδόμηση των ενδογενών πρωτεϊνών γίνεται με **αυτοφαγοκύτωση** και η διεργασία αυτή είναι υπεύθυνη για το μεγαλύτερο ποσοστό της αποικοδόμησης που γίνεται στο κύτταρο. Τα **αυτοφαγοςώματα** χρησιμοποιούνται για την αποικοδόμηση των γερασμένων πρωτεϊνών και για την αποικοδόμηση τμήματος του κυτταροπλάσματος σε καταστάσεις στέρσης θρεπτικών συστατικών. Η αποικοδόμηση αυτή είναι μη εκλεκτική, τουλάχιστον όσον αφορά τις κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες. Πάντως, οι διάφορες ενδείξεις που υπάρχουν υποστηρίζουν την άποψη ότι το περιεχόμενο του αυτοφαγοςώματος δεν είναι ένα τυχαίο δείγμα του κυτταροπλάσματος, αφού η αυτοφαγία εξαρτάται από τη φυσιολογική κατάσταση του

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

κυττάρου και τις συνθήκες διατροφής του οργανισμού. Έτσι, το περιεχόμενο που περιλαμβάνεται μέσα στο αυτοφαγόσωμα μπορεί να είναι τυχαίο, αλλά το φάσμα των υλικών που κινητοποιούνται ή επισημαίνονται για αυτοφαγία πρέπει να καθορίζεται από ειδικά σήματα, η φύση των οποίων δεν είναι γνωστή. Η εκλεκτικότητα αυτή είναι περισσότερο εμφανής κάτω από παθολογικές καταστάσεις ή σε περιπτώσεις κυτταρικού τραυματισμού.

Λυσώματα και αμυντικοί μηχανισμοί

Ο αμυντικός μηχανισμός του οργανισμού, χρησιμοποιεί ειδικά κύτταρα, τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα κύτταρα, για να προστατευθεί από την “εισβολή” ξένων οργανισμών. Τα ειδικά κοκκία των πολυμορφοπύρρηνων λευκοκυττάρων και τα κοκκία των μακροφάγων κυττάρων περιέχουν πεπτικά ένζυμα. Έτσι, τα βακτήρια π.χ. μόλις εισέλθουν στο κύτταρο αποικοδομούνται από τα λυσοσωμικά ένζυμα (φαγοκύτωση).

Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις οι οργανισμοί αυτοί επιζούν, χρησιμοποιώντας διαφορετικούς μηχανισμούς, και μπορούν να καταστρέψουν το κύτταρο-ξενιστή. Το *Trypanosoma cruzi* π.χ. προκαλεί λύση της μεμβράνης του φαγοσώματος που το περιβάλλει, ενώ το *Toxoplasma gondii* μεταβάλλει τις ιδιότητες της μεμβράνης του φαγοσώματος με αποτέλεσμα να μην επιτυγχάνεται η σύντηξη του λυσώματος με το φαγόσωμα. Η *Legionella pneumophila*, μετά την είσοδό της στα κύτταρα, σχηματίζει μια σπειροειδή μεμβράνη και έτσι τα λυσοσωμικά ένζυμα δεν μπορούν να δράσουν.

Λυσώματα και Ασθένειες

Οι λυσοσωμικές αποθηκευτικές ασθένειες, προκαλούνται από την έλλειψη ενός ή περισσοτέρων λυσοσωμικών ενζύμων, με αποτέλεσμα την υπερβολική συγκέντρωση διαφόρων ουσιών μέσα στο κύτταρο και την παρεμπόδιση των κυτταρικών λειτουργιών. Η υπερτροφία των λυσοσωμάτων είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα των λυσοσωμικών αποθηκευτικών ασθενειών. Οι ανωμαλίες αυτές έχουν αποτέλεσμα να αυξάνεται η συγκέντρωση των υδατανθράκων και των λιπιδίων στα κύτταρα. Μέχρι τώρα δεν έχουν παρατηρηθεί ελλείψεις σε νουκλεάσες και πρωτεϊνάσες.

Υπάρχουν περισσότερες από 30 λυσοσωμικές αποθηκευτικές ασθένειες. Τα κλινικά συμπτώματα για κάθε ασθένεια είναι χαρακτηριστικά, ενώ οι περισσότερες απ' αυτές είναι θανατηφόρες στα πρώτα χρόνια της ζωής του ασθενούς. Η πρώτη λυσοσωμική αποθηκευτική ασθένεια παρατηρήθηκε το 1963. Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται μερικές από τις λυσοσωμικές αποθηκευτικές ασθένειες:

Λυσώματα και ασθένειες

Ασθένεια	Ουσία που συσσωρεύεται	Λείπει το ένζυμο
Pompe	Γλυκογόνο	α-γλυκοσιδάση
Gaucher	Γλυκοκερεβροζίδια	β-γλυκοσιδάση
Hurler	Γλυκοζαμινογλυκάνες	α-L-ιδουρονιδάση
Niemann-Pick	Σφιγγομυελίνη	Σφιγγομυελινάση
Krabbe	Γαλακτοκερεβροζίδια	β-γαλακτοσιδάση
Fabry	Τρι-εξοζο-κεραμίδιο	α-γαλακτοσιδάση
Tay-Sachs	Γαγγλιοζίδιο GM2	Εξοζαμινιδάση-A

Λυσώματα και Αρτηριοσκληρωτική (αθηρωματική) πλάκα

Στην κυκλοφορία του αίματος υπάρχουν τριγλυκερίδια και εστέρες χοληστερόλης. Πριν χρησιμοποιηθούν από τα κύτταρα, οι ουσίες αυτές πρέπει να υδρολυθούν για να απελευθερώσουν τα λιπαρά οξέα και τη χοληστερόλη, αντίστοιχα. Τα τριγλυκερίδια κατευθύνονται στο λιπώδη ιστό (για αποθήκευση) και στους μυς (για οξείδωση και παραγωγή ενέργειας). Η χοληστερόλη κατευθύνεται σε πάρα πολλά κύτταρα όπου χρησιμοποιείται ως μεμβρανικό συστατικό, σε αδένες για τη σύνθεση στεροειδών ορμονών και στο ήπαρ για την παραγωγή χολικών οξέων. Τόσο τα τριγλυκερίδια όσο και η χοληστερόλη δεν βρίσκονται σε ελεύθερη μορφή στο πλάσμα, αλλά κυκλοφορούν ως σωματίδια λιποπρωτεϊνών.

Η λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) σχηματίζεται στα ηπατοκύτταρα από την ένωση των τριγλυκεριδίων (σχηματίζονται στο ΛΕΔ) και της αποπρωτεΐνης (σχηματίζεται στο ΑΕΔ). Η χοληστερόλη, που προέρχεται από τα υπολείμματα των χυλομικρών, ενσωματώνεται στο σχηματιζόμενο σωματίδιο. Τα VLDL συμπυκνώνονται στη συσκευή Golgi και κατόπιν εκκρίνονται στην κυκλοφορία του αίματος. Έτσι, με τη δημιουργία των VLDL το ήπαρ αφαιρεί την περίσσεια των λιπαρών οξέων από το πλάσμα και τα κατευθύνει για αποθήκευση στο λιπώδη ιστό. Στο αίμα, τα σωματίδια VLDL αντιδρούν με τη λιπάση της λιποπρωτεΐνης που βρίσκεται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων και τα τριγλυκερίδια απελευθερώνονται. Μετά την αφαίρεση των τριγλυκεριδίων τα σωματίδια μικραίνουν σε μέγεθος και έτσι δημιουργείται η λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL). Τα σωματίδια IDL απελευθερώνονται στην κυκλοφορία. Στα κολποειδή του ήπατος αφαιρούνται τα εναπομένοντα τριγλυκερίδια και οι περισσότερες αποπρωτεΐνες χάνονται. Το σωματίδιο που απομένει περιέχει εστέρες χοληστερόλης και μια ειδική αποπρωτεΐνη, τη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL). Η LDL, όπως αναφέρθηκε ήδη, αφαιρείται από το πλάσμα με EMY.

Παρά το γεγονός ότι η χοληστερόλη είναι εντελώς απαραίτητη για τη ζωή, μπορεί, λόγω της εναπόθεσης της στα αιμοφόρα αγγεία να δημιουργήσει την αθηρωματική πλάκα. Αυτό σημαίνει ότι γίνεται, βαθμιαία, πολύ μικρότερη η διάμετρος των αιμοφόρων αγγείων και εμποδίζεται έτσι η ελεύθερη ροή του αίματος. Η κατάσταση αυτή είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη όταν γίνεται στα αιμοφόρα αγγεία τα οποία μεταφέρουν αίμα στην καρδιά. Μια διακοπή της κυκλοφορίας του αίματος σ' αυτά τα αγγεία μπορεί να προκαλέσει νέκρωση ενός τμήματος του μυοκαρδίου, με αποτέλεσμα στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ακόμα και αιφνίδιο θάνατο από ανακοπή. Παρατηρούνται επίσης εγκεφαλικά επεισόδια (θρόμβωση των αγγείων του εγκεφάλου) και διάφορες αγγειοπάθειες (ανευρύσματα της αορτής, προσβολή των αγγείων των κάτω άκρων, κτλ).

Η αθηρωματική ή αρτηριοσκληρωτική πλάκα δεν θεωρείται ως μια στατική, παθητική συσσώρευση λιπιδίων και άλλων ουσιών στο αρτηριακό τοίχωμα, αλλά περιέχει και ζωντανά κύτταρα, όπως μακροφάγα, λεμφοκύτταρα και λεία μυϊκά κύτταρα. Στην όλη διαδικασία σχηματισμού της αρτηριοσκληρωτικής πλάκας παίζουν σπουδαίο ρόλο διάφορες μεταβολές των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων, των λευκοκυττάρων, των λείων μυϊκών κυττάρων και των αιμοπεταλίων, καθώς επίσης και των συστατικών του αίματος και της μεσοκυττάριας ουσίας του αρτηριακού τοιχώματος. Μερικοί από τους καλύτερα γνωστούς και πλέον αποδεκτούς παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση αρτηριοσκληρωτικής πλάκας είναι η υπερχοληστερολαιμία, οι τροποποιημένες μορφές LDL, η μειωμένη συγκέντρωση HDL, η αρτηριακή υπέρταση και οι διαταραχές της ροής του αίματος, το κάπνισμα, η καθιστική ζωή, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το stress, η φλεγμονή του αρτηριακού τοιχώματος και γενετικοί παράγοντες.

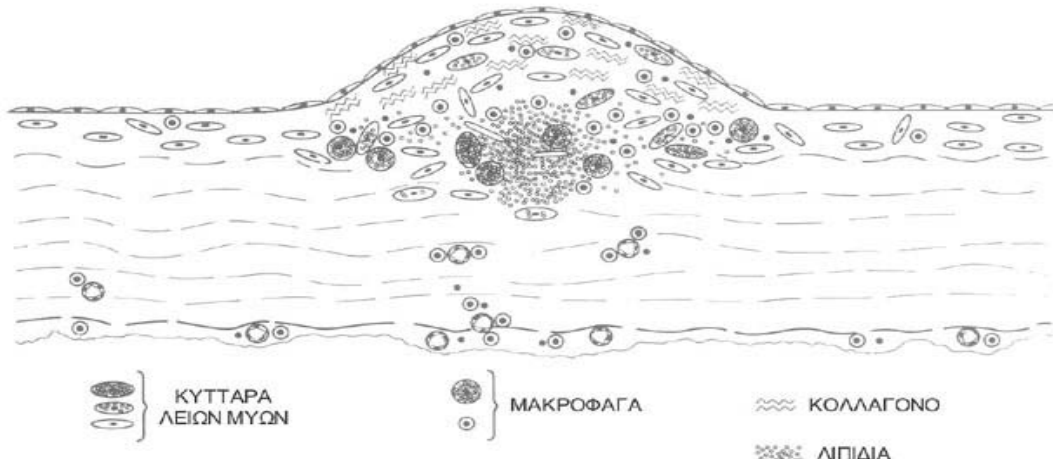
Σε περιπτώσεις υπερχοληστερολαιμίας, μια από τις πρώτες κυτταρικές αλληλεπιδράσεις είναι η προσκόλληση των μακροφάγων σε ενδοθηλιακά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος. Τα μακροφάγα έχουν την ικανότητα πρόσληψης LDL, την οποία μεταβολίζουν, συσσωρεύοντας έτσι εστέρες χοληστερόλης με αποτέλεσμα τη μετατροπή τους σε "αφρώδη" κύτταρα. Τα μακροφάγα μπορούν να απελευθερώσουν επίσης ορισμένα πρωτεολυτικά ένζυμα τα οποία τραυματίζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Όταν υπάρξει υπερβολική συγκέντρωση "αφρώδων" κυττάρων μπορεί να προκληθεί ρήγμα στο ενδοθήλιο με αποτέλεσμα στο σημείο εκείνο να προσκολληθούν αιμοπετάλια. Τα αιμοπετάλια περιέχουν ένα μιτωτικό παράγοντα (αιμοπεταλικός αυξητικός παράγοντας) που αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων, αλλά και τη μεταναστευτική τους ικανότητα. Πάντως ο τραυματισμός του ενδοθηλίου δεν είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόκληση αθηραμάτωσης. Η αθηραμάτωση (και ειδικότερα η ισχαιμία του μυοκαρδίου) είναι συχνότερη στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση. Φαίνεται ότι στις γυναίκες δρουν προστατευτικά τα οιστρογόνα, έχοντας άμεση και έμμεση επίδραση πάνω στο αρτηριακό τοίχωμα. Η πιθανότητα να υποστεί έμφραγμα ένας ετεροζυγώτης για την FH άνδρας πριν από την ηλικία των 60 ετών είναι 75%, ενώ στα κανονικά άτομα είναι μόνο 15%. Τα αντίστοιχα αριθμητικά δεδομένα για τις γυναίκες είναι 45% και 10%.

Οι VLDL αποτελούν τις πρόδρομες μορφές των LDL και είναι πλούσιες σε ενδογενή τριγλυκερίδια. Οι LDL είναι πλούσιες σε χοληστερόλη (45-50%) και πτωχές σε πρωτεΐνες (25%) και γι' αυτό, όπως και οι πρόδρομες μορφές τους, θεωρούνται αθηρωματογόνες. Οι HDL είναι πτωχές σε χοληστερόλη (25-28%), πλούσιες σε πρωτεΐνες (48-50%) και μεταφέρουν χοληστερόλη από τους διάφορους ιστούς (συνεπώς και από τις αρτηρίες) στο ήπαρ για καταβολισμό. Οι HDL παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην ομοιοστασία της χοληστερόλης, διευκολύνοντας την αφαίρεση της χοληστερόλης από τις κυτταρικές μεμβράνες και στη συνέχεια αποτελώντας την ενεργό θέση όπου η λεκιθίνη:χοληστερολ-ακυλ-τρανσφεράση μετατρέπει τη χοληστερόλη σε εστέρα χοληστερόλης μειώνοντας έτσι τις ποσότητες της μη εστεροποιημένης χοληστερόλης στο πλάσμα. Η διεργασία αυτή, που ονομάζεται αναστροφή μεταφορά χοληστερόλης, μεταφέρει χοληστερόλη, με τη μορφή εστέρων χοληστερόλης, στα ηπατοκύτταρα με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της στα σωματικά υγρά. Για το λόγο αυτό οι HDL θεωρούνται ότι διαδραματίζουν προστατευτικό ρόλο έναντι της αθηρωματογένεσης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η χρόνια διέγερση του συμπαθητικού συστήματος μειώνει τη συγκέντρωση των HDL στο πλάσμα του αίματος, ενώ η πρόσκαιρη διέγερσή του, όπως κατά την περιοδική σωματική άσκηση, την αυξάνει.

Το 30-40% των θανάτων από ισχαιμία του μυοκαρδίου αποδίδεται στο κάπνισμα. Κατ' αρχήν, έχει διαπιστωθεί υποξία στο αρτηριακό τοίχωμα από το CO και καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων από τη νικοτίνη. Διάφοροι καρκινογόνοι παράγοντες που περιέχονται στον καπνό του τσιγάρου μπορούν να προκαλέσουν τραυματισμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η νικοτίνη ενεργοποιεί τα αιμοπετάλια και αυξάνει την ικανότητα συγκόλλησής τους. Οι καπνιστές έχουν στο πλάσμα του αίματος μεγαλύτερα ποσά LDL και μικρότερα ποσά HDL από τους μη καπνιστές. Το κάπνισμα τροποποιεί τις LDL με αποτέλεσμα να προσλαμβάνονται ταχύτερα από τα μακροφάγα που βρίσκονται στο αρτηριακό τοίχωμα. Το κάπνισμα αυξάνει επίσης το κολλαγόνο στο αρτηριακό τοίχωμα, ενώ έχει θρομβογόνο δράση αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για την πρόκληση θρόμβων.



ΕΝΔΟΚΥΤΩΣΗ

Γενικά

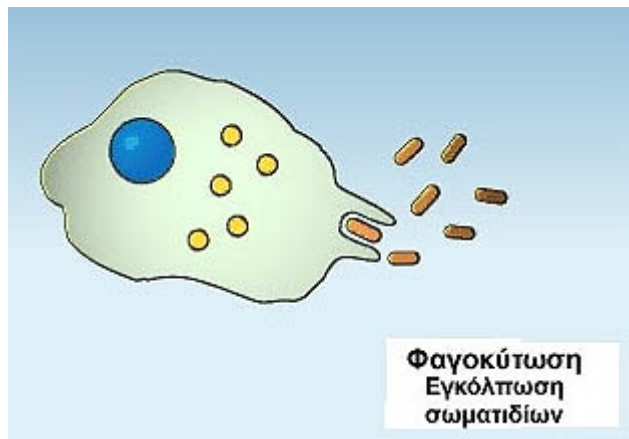
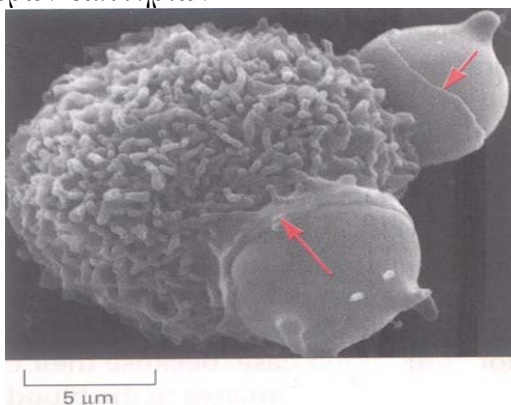
Ενδοκύτωση είναι η διεργασία εσωτερίκευσης εξωκυττάριου υλικού μέσα σε εγκόλπωση της πλασματικής μεμβράνης από την οποία δημιουργείται ένα ανεξάρτητο κυτταροπλασματικό κυστίδιο. Η ενδοκύτωση αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των ζωικών, κυρίως, κυττάρων. Στα φυτικά κύτταρα δεν παρατηρείται το φαινόμενο της ενδοκύτωσης, ενώ η διαδικασία αυτή είναι εμφανής στους σακχαρομύκητες, σε μονοκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς και πιθανόν σε μερικούς ακόμη μικροοργανισμούς. Η ενδοκύτωση εξυπηρετεί τη θρέψη μικροοργανισμών και τη μεταφορά θρεπτικών συστατικών μέσα στα ζωικά κύτταρα. Ακόμη διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην ορμονική απόκριση και στην αφαίρεση ανεπιθύμητων ή ξένων πρωτεϊνών από το αίμα. Η ενδοκύτωση συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας του μεμβρανικού δυναμικού ενός κυττάρου και αποτελεί το δρόμο μέσα από τον οποίο διάφοροι ιοί ή τοξίνες προσβάλλουν τα κύτταρα.

Παλαιότερα, η ενδοκύτωση χωριζόταν σε φαγοκύτωση και πινοκύτωση η οποία διακρίνεται σε πινοκύτωση υγρής φάσης και πινοκύτωση απορρόφησης. Όμως, η φαγοκύτωση θεωρείται σήμερα ως μια διαφορετική διεργασία και ο όρος ενδοκύτωση αναφέρεται στο σχηματισμό μικρής εγκόλπωσης της πλασματικής μεμβράνης, διαμέτρου περίπου 0,1 μm. Στο κεφάλαιο αυτό, παρά τις διαφορετικές απόψεις, θα περιγραφεί και το φαινόμενο της φαγοκύτωσης για καθαρά διδακτικούς λόγους.

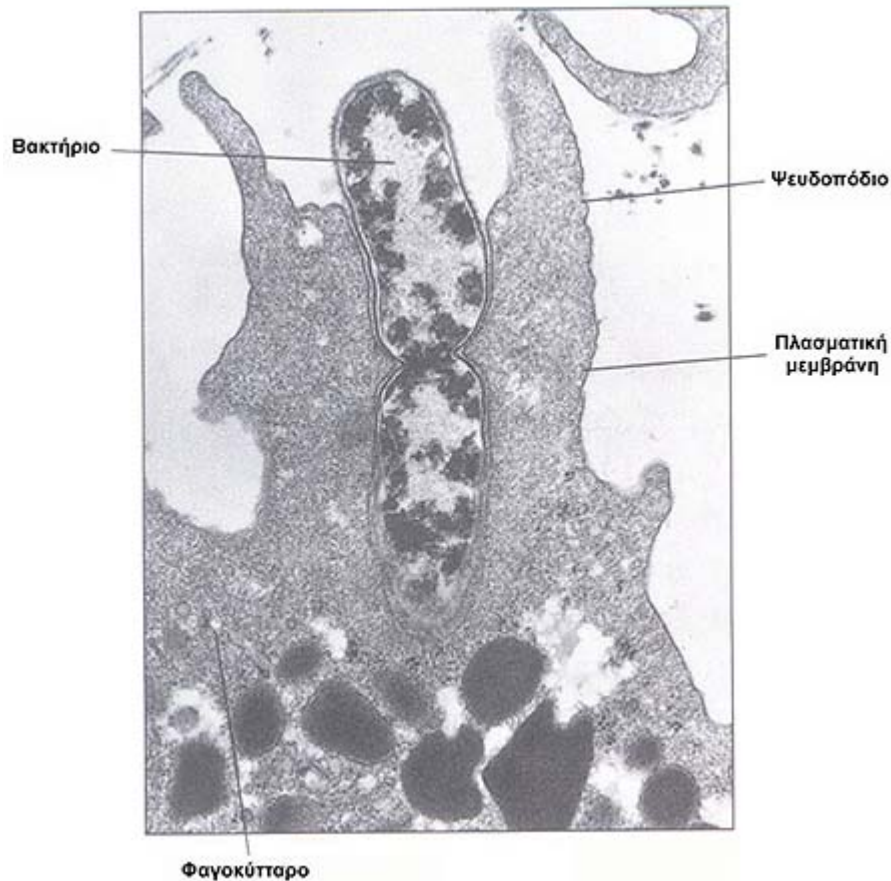
ΦΑΓΟΚΥΤΩΣΗ

Η φαγοκύτωση είναι η διεργασία πρόσληψης και εσωτερίκευσης σωματιδίων (Εικόνα 32). Η διεργασία αυτή παρατηρείται κυρίως σε μονοκύτταρους οργανισμούς, σε ορισμένους τύπους φυτικών κυττάρων και σε λίγα εξειδικευμένα κύτταρα ανώτερων ζωικών οργανισμών (μακροφάγα κύτταρα και λευκοκύτταρα). Στους κατώτερους οργανισμούς η φαγοκύτωση συμβάλλει στη διαδικασία της ενδοκυτταρικής πέψης κατά την πρόσληψη τροφής, ενώ στα ανώτερα ζώα εξυπηρετεί κυρίως αμυντικούς σκοπούς. Στα θηλαστικά η φαγοκύτωση γίνεται κυρίως από τα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (ΠΠΛ), τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα κύτταρα (τα οποία αποτελούν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος). Ανάλογα με τη θέση που βρίσκονται και τις λειτουργικές απαιτήσεις που υπάρχουν, τα μακροφάγα κύτταρα μπορούν να ζήσουν μέρες, εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια..

Η φαγοκύτωση είναι επίσης αποτελεσματικός αμυντικός μηχανισμός και στα έντομα, όπου ειδικά φαγοκύτταρα, τα αιμοκύτταρα, αναλαμβάνουν την προστασία τους από τις προσβολές διάφορων βακτηρίων.



Εικόνα 32: Φαγοκύτωση από Μακροφάγο κύτταρο



Εικόνα 32^α : Εισαγωγή βακτηρίου σε ευκαρυωτικό μονοκύτταρο οργανισμό με την βοήθεια της Φαγοκύτωσης

Μηχανισμός Φαγοκύτωσης

Η φαγοκύτωση είναι μια πολύπλοκη διεργασία που απαιτεί την ύπαρξη εξειδικευμένων υποδοχέων της πλασματικής μεμβράνης, αναδιοργάνωση στοιχείων του κυτταρικού σκελετού (θα μιλήσουμε σε παρακάτω κεφάλαιο για τον κυτταρικό σκελετό) και δυναμική ανταλλαγή συστατικών του φαγοσώματος με αρκετά ενδοκυτταρικά διαμερίσματα. Ο οργανισμός, αντιδρώντας στην προσβολή από τα παθογόνα βακτήρια, παράγει αντισώματα τα οποία ενώνονται στην επιφάνεια των βακτηρίων. Τα αντισώματα τα οποία καλύπτουν τα βακτήρια ή άλλα σωματίδια διεγείρουν την πρόσληψή τους από τα μακροφάγα κύτταρα. Στην επιφάνεια των μακροφάγων κυττάρων και των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων (κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος), υπάρχουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν εκλεκτικά τα ανοσοσύνπλοκα (δηλ. το σύνπλοκο των αντισωμάτων που έχουν συνδεθεί με τα αντιγόνα) και συνδέονται μαζί τους. Ο πλέον γνωστός υποδοχέας, είναι ο F_C υποδοχέας που αναγνωρίζει και συνδέεται εκλεκτικά με την περιοχή F_C των αντισωμάτων (ανοσοσφαιρινών). Η σύνδεση των ανοσοσυνπλόκων στους F_C υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας επάγει τη διαδικασία της φαγοκύτωσης. Ο υποδοχέας $Fc\gamma R$ ενεργοποιεί, μετά τη σύνδεσή του με την ανοσοσφαιρίνη IgG , ένα μονοπάτι μεταγωγής μηνυμάτων που τελικά οδηγεί στην αναδιοργάνωση του κυτταρικού σκελετού ο οποίος βρίσκεται κοντά στην πλασματική μεμβράνη.

Μια άλλη ομάδα πρωτεϊνών που βρίσκεται στον ορό του αίματος, ονομάζεται συμπλήρωμα (κυριότερη πρωτεΐνη της ομάδας αυτής είναι η $C3b$) και καλύπτει τα ξένα σωματίδια μη ειδικά και επάγει τη διεργασία πρόσληψής τους συνδεδεμένη σε ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας των μακροφάγων κυττάρων (υποδοχείς συμπληρώματος).

Οι ανοσοσφαιρίνες και η πρωτεΐνη C3b του συμπληρώματος ονομάζονται οψωνίνες, και αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες που επάγουν τη φαγοκύτωση. Η σύνδεση του σωματιδίου στην επιφάνεια του φαγοκυττάρου δημιουργεί ένα σήμα που οδηγεί βαθμιαία στην εγκόλπωση και την εσωτερίκευση του σωματιδίου. Η εσωτερίκευση του σωματιδίου γίνεται με το μηχανισμό "φερμουάρ" και σταματά όταν δεν υπάρχουν ελεύθερες θέσεις αναγνώρισης ή υποδοχείς σ' όλη την επιφάνεια του κυττάρου. Όταν το σωματίδιο έχει διάμετρο $< 2 \mu\text{m}$ (όπως π.χ. συμβαίνει στην περίπτωση της *Escherichia coli*) τότε ένα απλό φαγοκύτταρο μπορεί να το περιβάλλει με κυτταροπλασματικές προεκβολές, τα ψευδοπόδια, και να αρχίσει η φαγοκύτωση. Σωματίδια με διάμετρο $> 10 \mu\text{m}$ απαιτούν περισσότερα από ένα φαγοκύτταρα, τα οποία σχηματίζουν κυτταροπλασματικές προεκβολές μέσα στο σωματίδιο και το διασπούν σε μικρότερα κομμάτια που εγκολπώνονται από τα ψευδοπόδια των φαγοκυττάρων.

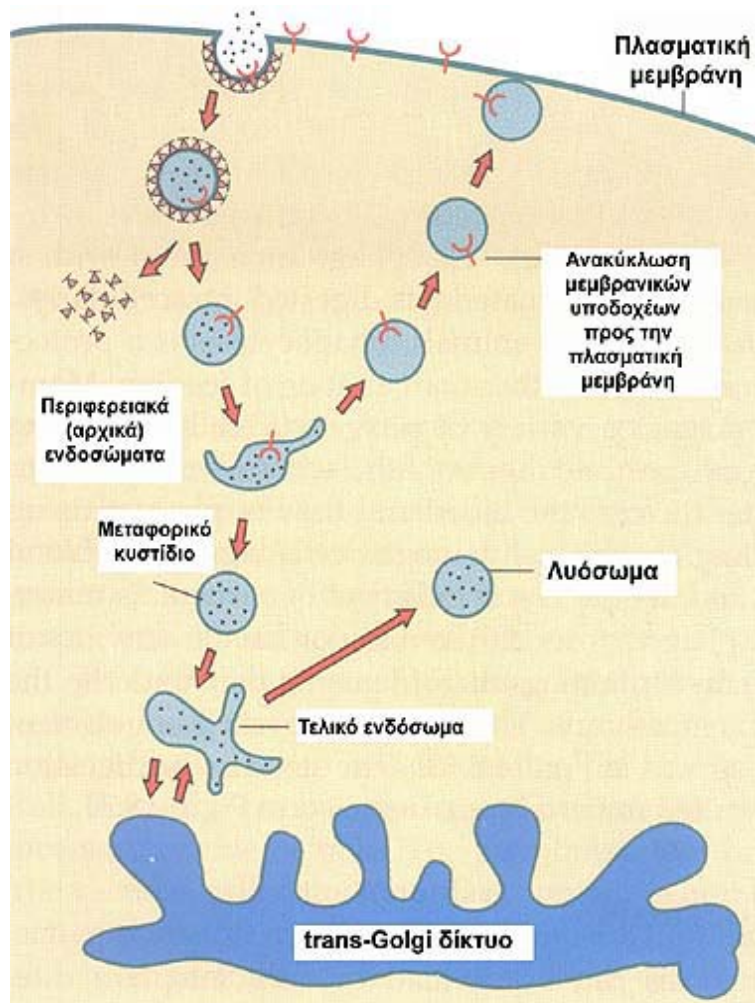
Η φαγοκύτωση μπορεί να διακριθεί σε τρία στάδια:

α. Ένωση του σωματιδίου με την κυτταρική επιφάνεια, η οποία επιτυγχάνεται κυρίως με τη μεσολάβηση υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας. Η προσκόλληση του σωματιδίου στο φαγοκύτταρο επηρεάζεται επίσης από τις φυσικοχημικές ιδιότητες του σωματιδίου (π.χ. χημική σύσταση της επιφάνειάς, φορτίο, υδρόφοβος χαρακτήρας κ.λ.π.) και τις ιδιότητες της πλασματικής μεμβράνης του φαγοκυττάρου.

β. Εγκόλπωση του σωματιδίου από κυτταροπλασματικά ψευδοπόδια που το περιβάλλουν και δημιουργία του φαγοσώματος,

γ. Σχηματισμός του φαγολυοσώματος. Ο σχηματισμός των φαγολυοσωμάτων είναι μια εξαιρετικά δυναμική διεργασία κατά την οποία παρατηρείται μια βαθμιαία και ρυθμιζόμενη πρόσληψη των κατάλληλων μορίων από ενδοκυτικά οργανίδια, μέσω διαδοχικών συντήξεων. Μεταξύ των μορίων που συμβάλλουν στη βαθμιαία μεταμόρφωση του φαγοσώματος σε φαγολυόσωμα είναι πρωτεΐνες (μέλη της οικογένειας *gab* των μικρών GTPασών) που έχουν ρυθμιστικό ρόλο στη σύντηξη ενδοκυτταρικών κυστιδίων, καθώς επίσης και εσωτερικές μεμβρανικές λυσοσωμικές πρωτεΐνες (της ομάδας *lamp*).

Το φαγόσωμα μόλις σχηματιστεί έχει, παροδικά, ουδέτερο pH. Τα φαγοσώματα μετασχηματίζονται σε λειτουργικά φαγολυοσώματα με την απόκτηση λυσοσωμικών ενζύμων και με πτώση του pH κάτω από 5. Τα νεοσχηματιζόμενα φαγοσώματα έχουν την ίδια σύσταση σε μεμβρανικές πρωτεΐνες με την πλασματική μεμβράνη από την οποία προέρχονται. Όμως, μέσα σε διάστημα λίγων λεπτών, η μεμβρανική σύσταση των φαγοσωμάτων τροποποιείται σαν αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής των με οργανίδια του ενδοκυτταρικού μονοπατιού και της μεμβρανικής ανακύκλωσης. Η τύχη των φαγοκυτικών κυστιδίων εξαρτάται από τον τύπο του υποδοχέως που έλαβε μέρος κατά την πρόσληψη του σωματιδίου (Εικόνα 33).



Εικόνα 33: δημιουργία λυσοσωμάτων κατά την φαγοκύτωση

ΠΙΝΟΚΥΤΩΣΗ

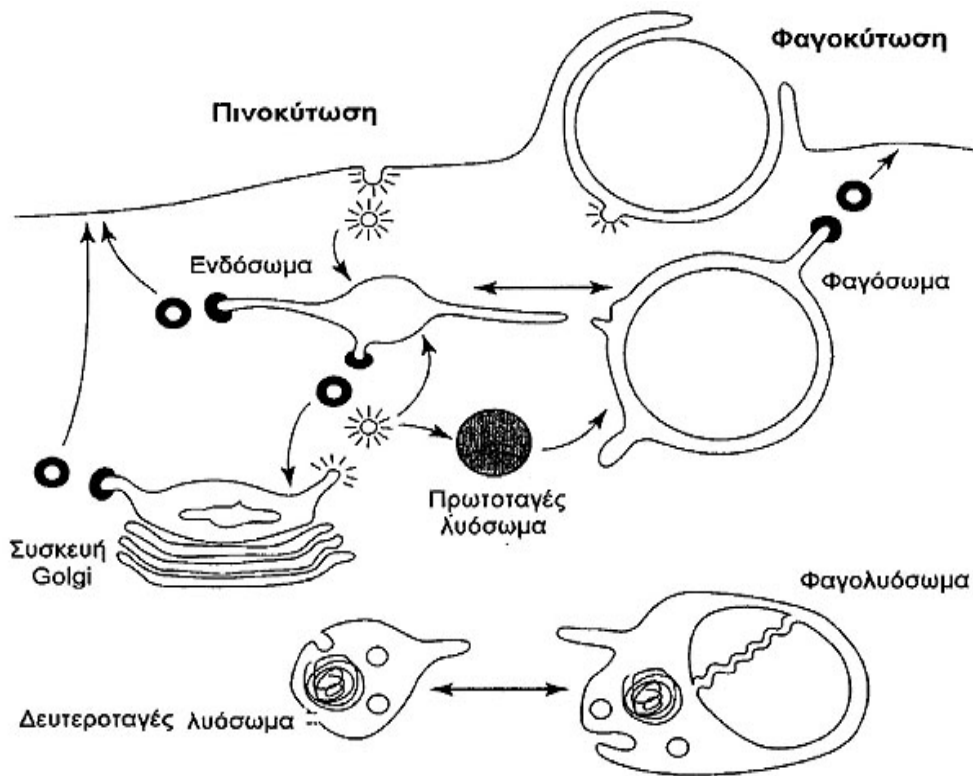
Η πινοκύτωση έχει εξαιρετική σημασία για τη μεταφορά μορίων που δεν μπορούν να διασχίσουν την πλασματική μεμβράνη. Η πινοκύτωση υγρής φάσης είναι η μη ειδική μορφή της πινοκύτωσης κατά την οποία κάθε εξωκυττάριο υλικό προσλαμβάνεται από το κύτταρο με τιμή εσωτερίκευσης ανάλογη με τη συγκέντρωση του υλικού αυτού.

Η πινοκύτωση υγρής φάσης γίνεται συνήθως από λεία κυστίδια, διαμέτρου 1-2 μm , που σχηματίζονται στην κυτταρική επιφάνεια. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται σχηματισμός καναλιών που αρχίζουν από την κυτταρική επιφάνεια και καταλήγουν βαθιά μέσα στο κυτταρόπλασμα (πινοκυτταρικοί σωληνίσκοι). Σε ορισμένες περιπτώσεις τα λεία κυστίδια (caveolae) έχουν ένα ξεχωριστό ινώδες κάλυμμα από μια πρωτεΐνη MB 21 kDa που ονομάζεται **καβεολίνη**.

Η **μακροπινοκύτωση**, είναι ξεχωριστός τύπος πινοκύτωσης, γίνεται συνεχώς αλλά αυξάνεται υπέρμετρα σε ορισμένους κυτταρικούς τύπους με τη χρησιμοποίηση παραγόντων αύξησης. Στα μακροφάγα κύτταρα και σε πολλά καρκινικά κύτταρα λειτουργεί συνεχώς, ενώ σε άλλους κυτταρικούς τύπους απαιτείται διέγερση με αυξητικούς παράγοντες. Τα μακροπινοσώματα σχηματίζονται στα σημεία που παρατηρείται πύκνωση της μεμβράνης, κυρίως στα άκρα των κυτταρικών επεκτάσεων, και έχουν ετερογενές μέγεθος με διάμετρο που μερικές φορές φτάνει τα 5 μm .

Πινοκυτταρικά κυστίδια έχουν παρατηρηθεί και σε εκκριτικά κύτταρα μετά την έκκριση. Πιστεύεται ότι τα κυστίδια αυτά παίρνουν μέρος στην ανακύκλωση των μεμβρανών συμβάλλοντας έτσι στη μεμβρανική ομοιοστασία και τη μεμβρανική οικονομία. Η ενδοκύτωση σχετίζεται υποχρεωτικά με τα τελευταία στάδια της κυτταρικής έκκρισης. Η ενδοκύτωση και

η εξωκύτωση αντιπροσωπεύουν τα αντίθετα άκρα ενός ενδοκυτταρικού συστήματος μεμβρανικής μεταφοράς και ανακύκλωσης που λειτουργεί σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα.



Εικόνα 34: Φαγο-πινοκύτωση

Μεταβολικές απαιτήσεις και εκλεκτικότητα της φαγοκύτωσης

Η φαγοκύτωση είναι μια επαγομένη διαδικασία, σε αντίθεση με την πινοκύτωση υγρής φάσης η οποία είναι συνεχής. Η εσωτερίκευση του σωματιδίου εξαρτάται από την κατανάλωση ενέργειας, επηρεάζεται από τη θερμοκρασία, τα ιόντα ασβεστίου και κυρίως μαγνησίου, ενώ στην όλη διαδικασία συμμετέχουν μικροϊνίδια του κυτταροσκελετού.

Οι μονοκύτταροι οργανισμοί έχουν την ικανότητα να “διακρίνουν” τις ουσίες που θα χρησιμοποιήσουν ως τροφή. Όταν η αμοιβάδα, π.χ., κορεστεί από σακχαρομύκητες δεν προσλαμβάνει πλέον ούτε άλλους σακχαρομύκητες, ούτε πλαστικά σφαιρίδια μέχρις ότου ολοκληρωθεί η πέψη των ήδη προσληφθέντων σακχαρομυκητών. Όταν όμως κορεστεί με πλαστικά σφαιρίδια και της προσφέρουν σακχαρομύκητες και πλαστικά σφαιρίδια, τότε αποβάλλει τα ήδη προσληφθέντα πλαστικά σφαιρίδια και προσλαμβάνει τα νέα σωματίδια. Πρέπει συνεπώς να υπάρχει ένας μηχανισμός διάκρισης που επιτρέπει στην αμοιβάδα να ξεχωρίζει τους σακχαρομύκητες από τα πλαστικά σφαιρίδια. Σημαντικός παράγοντας στο μηχανισμό αυτό πρέπει να είναι η δυνατότητα ενδοκυτταρικής πέψης των προσλαμβανόμενων σωματιδίων. Κατ’ επέκταση, οι ιδιότητες του σωματιδίου που προσλαμβάνεται ρυθμίζουν και την τιμή της μεμβρανικής ροής.

Μεταβολικές απαιτήσεις της πινοκύτωσης

Κατά τη διαδικασία της πινοκύτωσης απαιτείται κατανάλωση ενέργειας, ενώ σε θερμοκρασία κάτω των 4 °C η πινοκύτωση σταματά. Η πινοκύτωση παρεμποδίζεται από ουσίες που αναστέλλουν τη μεταφορά των ηλεκτρονίων και παρεμποδίζουν την οξειδωτική φωσφορυλίωση και την πρωτεϊνική σύνθεση. Αντίθετα, η φαγοκύτωση παρεμποδίζεται από ουσίες οι οποίες αναστέλλουν τη γλυκόλυση. Έτσι, ενώ και οι δύο διεργασίες απαιτούν την

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

κατανάλωση ενέργειας, πρέπει οι μεταβολικοί μηχανισμοί να είναι διαφορετικοί. Στα κύτταρα των θηλαστικών η πινοκύτωση δεν απαιτεί την ύπαρξη δισθενών ιόντων, σε αντίθεση με τα πρωτόζωα όπου η ύπαρξη δισθενών ιόντων και κυρίως ιόντων ασβεστίου θεωρείται απαραίτητη. Η πινοκύτωση, όπως και η φαγοκύτωση, επηρεάζεται από στοιχεία του κυτταρικού σκελετού. Η πινοκύτωση φαίνεται ότι ρυθμίζεται από πρωτεΐνες (μέλη της ομάδας των gas των GTPασών).

Διακυττάρωση

Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυστίδια από τη μια πλευρά του κυττάρου διασχίζουν το κυτταρόπλασμα και ενώνονται με την πλασματική μεμβράνη στην άλλη άκρη του, απελευθερώνοντας ταυτόχρονα το περιεχόμενό τους στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Ο τρόπος αυτός μεταφοράς ονομάζεται διακυττάρωση ή αναστροφή πινοκύτωση και ουσιαστικά συνδέει την εξωκύτωση με την ενδοκύτωση. Η διακυττάρωση δεν περιορίζεται μόνο στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα οποία το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί με μεγάλη λεπτομέρεια, αλλά έχει παρατηρηθεί σε αρκετούς ακόμη κυτταρικούς τύπους, όπως π.χ. τα εντεροκύτταρα, τα ηπατοκύτταρα, κτλ. Με διακυττάρωση μεταφέρονται διάφορες πρωτεΐνες στον τελικό τους προορισμό. (π.χ. η ανοσοσφαιρίνη IgG προσλαμβάνεται με ενδοκύτωση με μεσολάβηση υποδοχέων από την κορυφαία επιφάνεια του κυττάρου και κατόπιν με διακυττάρωση μεταφέρεται στη βασική περιοχή, όπου λόγω του ουδέτερου pH ο υποδοχέας αποχωρίζεται από την IgG. Με διακυττάρωση μεταφέρεται επίσης η IgA του ορού από τα πλασματοκύτταρα στη χολή, διασχίζοντας τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος. Με διακυττάρωση μεταφέρεται και η θυρεοσφαιρίνη στην κυκλοφορία του αίματος, διασχίζοντας τα κύτταρα των θυροειδών θυλακίων).

Στάδια ενδοκύτωσης με τη μεσολάβηση υποδοχέων (EMT)

α. **Σύνδεση του ligand με τον υποδοχέα:** ο υποδοχέας μπορεί να είναι συγκεντρωμένος σε μεγάλο ποσοστό στις καλυμμένες εσοχές (π.χ. LDL, δεσ παρακάτω), ή να έχει τυχαία κατανομή στην πλασματική μεμβράνη. Η σύνδεση ligand-υποδοχέα είναι συνήθως σταθερή σε συνθήκες ουδέτερου pH.

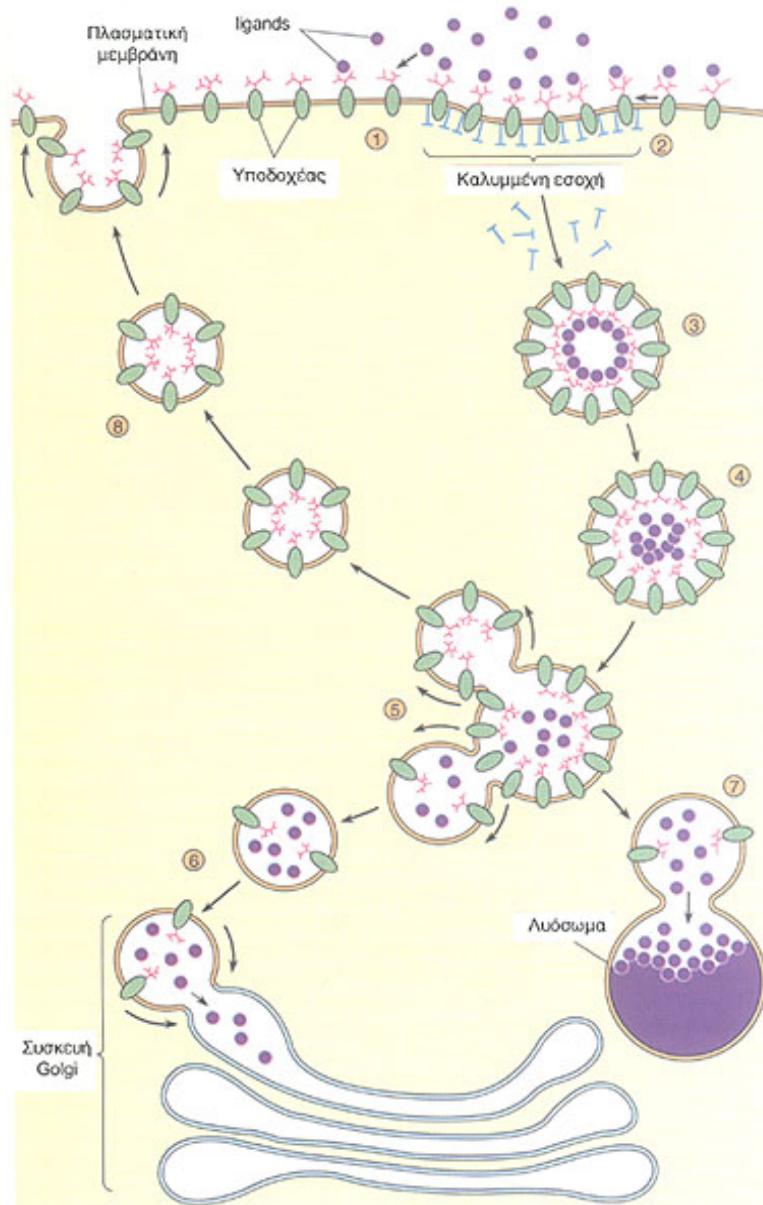
β. **Εσωτερίκευση του συμπλόκου ligand-υποδοχέα:** η εσωτερίκευση γίνεται πάντοτε από τις καλυμμένες εσοχές με τη βοήθεια ενδοκυτταρικών κυστιδίων. Τα κυστίδια καλύπτονται από μια ειδική πρωτεΐνη, (την κλαδρίνη). Η κλαδρίνη απομακρύνεται από τα κυστίδια πριν από τη σύντηξη τους με άλλα ενδοκυτταρικά οργανίδια.

γ. **Αποχωρισμός ligand-υποδοχέα:** όταν το σύμπλοκο ligand-υποδοχέα βρεθεί σε συνθήκες όξινου pH παρατηρείται αποχωρισμός του ligand από τον υποδοχέα. Η διεργασία αυτή γίνεται στο ενδόσωμα. Μετά τον αποχωρισμό του από τον ligand, ο υποδοχέας, τις περισσότερες φορές, δεν καταστρέφεται αλλά ανακυκλώνεται με τη βοήθεια σωληνοειδών προεκβολών του ενδοσώματος και επαναχρησιμοποιείται.

δ. **Διαχωρισμός ligand-υποδοχέα:** μετά τον αποχωρισμό του ligand από τον υποδοχέα, ο ligand βρίσκεται στην κεντρική περιοχή του ενδοσώματος ενώ ο υποδοχέας, αφού πρώτα εισέλθει στις σωληνοειδείς προεκβολές του ενδοσώματος, επιστρέφει στην κυτταρική επιφάνεια.

ε. **Μεταφορά του ligand στα λυοσώματα:** ο ligand μεταφέρεται στα λυοσώματα, είτε με κυστίδια που συντήκονται με τα υπάρχοντα δευτεροταγή λυοσώματα, είτε με μετατροπή των ενδοσωμάτων σε λυοσώματα.

ζ. Αποικοδόμηση του ligand στα λυσώματα: μετά την αποικοδόμηση του ligand, τα προϊόντα αποικοδόμησης μεταφέρονται στο κυτταρόπλασμα. Το μεμβρανικό υλικό το οποίο μπαίνει συνεχώς μέσα στο κύτταρο με την ΕΜΥ δεν καταστρέφεται αλλά ανακυκλώνεται και επαναχρησιμοποιείται.



Εικόνα 34^α: Στάδια της ΕΜΥ

Ενδοκύτωση με τη μεσολάβηση υποδοχέων (ΕΜΥ), ιοί και τοξίνες

Με ΕΜΥ δεν προσλαμβάνονται από το κύτταρο μόνο χρήσιμες ουσίες, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να εισέλθουν στα κύτταρα ιοί και τοξίνες. Η πορεία ενδοκύτωσης είναι ίδια μ' εκείνη των φυσιολογικών ligands. Δεν υπάρχουν όμως ειδικοί υποδοχείς για την εσωτερίκευση των ιών και των τοξινών. Έτσι, οι ιοί και οι τοξίνες χρησιμοποιούν υποδοχείς φυσιολογικών ligands για την εσωτερίκευσή τους, ενώ στις περισσότερες περιπτώσεις συνδέονται μη εκλεκτικά σε μεμβρανικά συστατικά της κυτταρικής επιφάνειας και εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

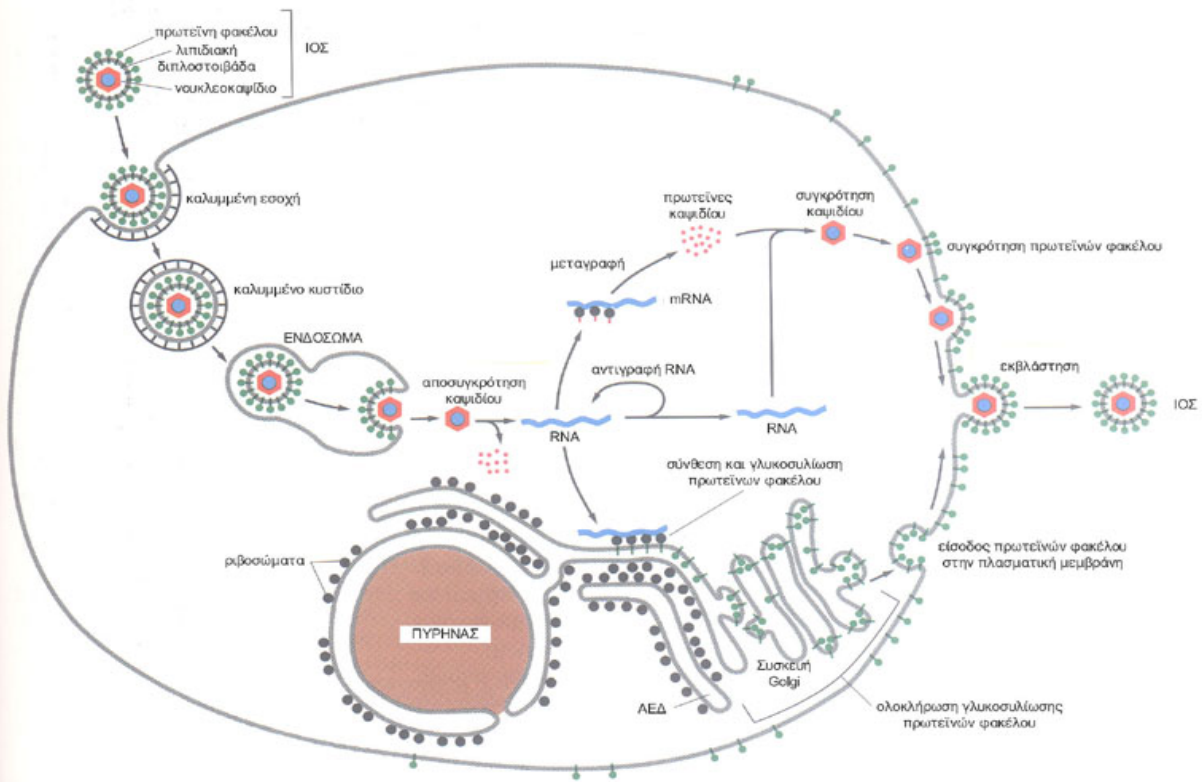
Διαφορετικοί ιοί ακολουθούν διαφορετική στρατηγική στην προσπάθειά τους να εισέλθουν στο κυτταρόπλασμα. Ο **ιός της γρίπης** π.χ. χρησιμοποιεί ως υποδοχέα το σιαλικό οξύ διαφόρων μεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών της κυτταρικής επιφάνειας. Η ύπαρξη θεικής ηπαράνης, αλλά όχι άλλων γλυκοζαμινογλυκανών, στην κυτταρική επιφάνεια είναι η κύρια απαίτηση για τη **σύνδεση του απλού έρπη ιού** (HSV) στα κύτταρα και την επακόλουθη μόλυνσή τους. Επιπλέον το επίπεδο της Ν-θειώσης της θεικής ηπαράνης επηρεάζει σημαντικά τον αριθμό των ιών που συνδέονται στην κυτταρική επιφάνεια και μολύνουν στη συνέχεια τα κύτταρα. Ορισμένοι τουλάχιστον ιοί περιέχουν στο φάκελό τους μια ειδική μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη η οποία λειτουργεί ως πρωτεΐνη σύνδεσης με την πλασματική μεμβράνη. Με τον τρόπο αυτό μπαίνουν στα κύτταρα διάφοροι **παραμυξοϊοί, ο ιός της ιλαράς, ο ιός Sendai** και ο ιός HIV (ιός του AIDS). Ο **ιός Sendai** έχει στην επιφάνειά του δύο γλυκοπρωτεΐνες, μια σύνδεσης και μια σύντηξης. Αν είναι ενεργές και οι δύο γλυκοπρωτεΐνες, τότε ο ιός θα συνδεθεί στο κύτταρο και η μεμβράνη του θα συντηχθεί με την πλασματική μεμβράνη. Η αρχική σύνδεση συνήθως γίνεται στο σιαλικό οξύ δομικών συστατικών της κυτταρικής επιφάνειας. Ο **ιός HIV** συνδέεται σε μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, την CD4, που βρίσκεται κυρίως στην κυτταρική επιφάνεια μιας υποομάδας των Τ κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, στα μακροφάγα κύτταρα και σε μια ομάδα κυττάρων του εγκεφάλου. Έτσι, ο ιός HIV μολύνει μόνο τα κύτταρα αυτά, αλλά ο θάνατος τους είναι καταστροφικός για το ανοσοποιητικό σύστημα με τελικό αποτέλεσμα το θάνατο των προσβληθέντων ατόμων.

Και οι τοξίνες χρησιμοποιούν διαφορετικά είδη βιολογικών μεγαλομορίων της κυτταρικής επιφάνειας για να εισέλθουν στο κυτταρόπλασμα.

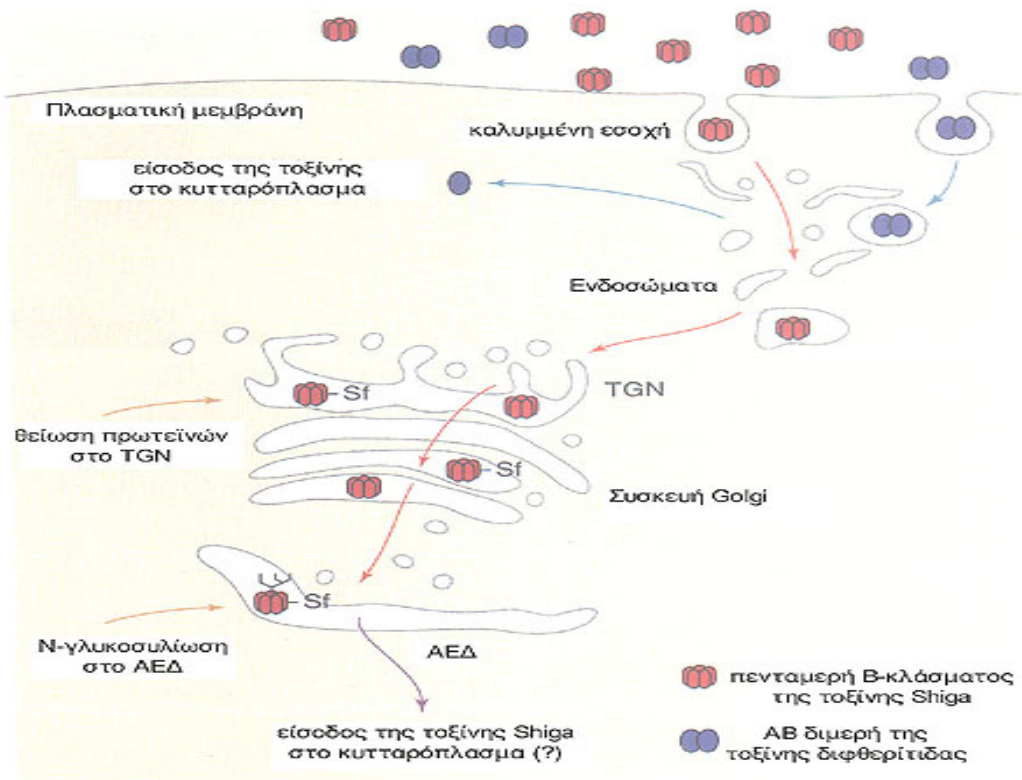
Η **τοξίνη της χολέρας** π.χ. έχει μεγάλη συγγένεια σύνδεσης με το γαγγλιοσίδιο G_{M1} . Η Β υπομονάδα της τοξίνης συνδέεται με το γαγγλιοσίδιο G_{M1} , αποκτώντας έτσι βιολογική δράση με ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης, ενώ ένα τμήμα της Α υπομονάδος παρεμποδίζει την πρωτεϊνική σύνθεση. Με το ίδιο τρόπο, συνδεδεμένη σε φωσφολιπίδια της κυτταρικής επιφάνειας, εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα και η **τοξίνη του τετάνου**. Η τοξίνη της χολέρας και του τετάνου μπαίνουν μέσα στα κύτταρα με τη βοήθεια λείων κυστιδίων.

Η **τοξίνη της διφθερίτιδας** σχηματίζεται ως ένα απλό πολυπεπτίδιο το οποίο αποτελείται από δύο υπομονάδες. Η υπομονάδα Β (MB 37 kDa) συνδέεται με (άγνωστους) υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και διευκολύνει τη μετατόπιση της υπομονάδος Α (MB 21 kDa) στο κυτταρόπλασμα. Η υπομονάδα Α παρεμποδίζει την πρωτεϊνική σύνθεση απενεργοποιώντας τον παράγοντα επιμήκυνσης 2 (EF2), ο οποίος μετατοπίζει τα ριβοσώματα κατά μήκος του mRNA (κατά την διάρκεια της πρωτεϊνοσύνθεσης). Παρά το γεγονός ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της τοξίνης απενεργοποιείται μόλις εισέλθει στο κύτταρο, ένα και μοναδικό μόριο της τοξίνης είναι αρκετό για να προκαλέσει τον κυτταρικό θάνατο.

Η **τοξίνη Shiga** (παράγεται από τη *Shigella dysenteriae*) συνδέεται επίσης σε γλυκολιπίδια που έχουν γαλακτόζη α1-4. Η σύνδεση της τοξίνης στα φωσφολιπίδια επάγει ανακατανομή των γλυκολιπιδίων στις καλυμμένες εσοχές με αποτέλεσμα την εσωτερίκευση του συμπλόκου τοξίνης-γλυκολιπιδίων. Ενώ όλες οι τοξίνες που συνδέονται με γλυκολιπίδια εισέρχονται στα κύτταρα με λεία κυστιδία, η τοξίνη Shiga χρησιμοποιεί καλυμμένα κυστιδία για το σκοπό αυτό. Με παρόμοιους μηχανισμούς εισέρχονται στο κυτταρόπλασμα και τοξικές λεκτίνες (π.χ. ρηκίνη) που παράγονται από ορισμένα δηλητηριώδη φυτά. Οι ουσίες αυτές παρεμποδίζουν την πρωτεϊνική σύνθεση μεταβάλλοντας τη δομή των ριβοσωμάτων. Η **ρηκίνη**, π.χ., είναι μια Ν-γλυκοσιδάση η οποία έχει την ικανότητα να αφαιρεί ένα ή δύο, τελείως απαραίτητα, μόρια αδερίνης από το ριβοσωμικό RNA. Η μετατόπιση της Α υπομονάδος της ρικίνης στο κυτταρόπλασμα γίνεται από το TGN. (Το ίδιο συμβαίνει και σε μια άλλη ακόμη τουλάχιστον τοξίνη, την τοξίνη Shiga, ενώ η τοξίνη της διφθερίτιδας αποτελεί εξαίρεση διότι η ενζυματικά ενεργή αλυσίδα φαίνεται ότι μετατοπίζεται στο κυτταρόπλασμα από τα ενδοσώματα). Στο χαμηλό pH του ενδοσώματος η υπομονάδα Β εκθέτει τις υδρόφοβες περιοχές του, ενώ η υπομονάδα Α υφίσταται δομικές αλλαγές που της επιτρέπουν να μετατοπιστεί στο κυτταρόπλασμα.



Εικόνα 35: Εισαγωγή του Ιού στο κύτταρο κατά την μόλυνση

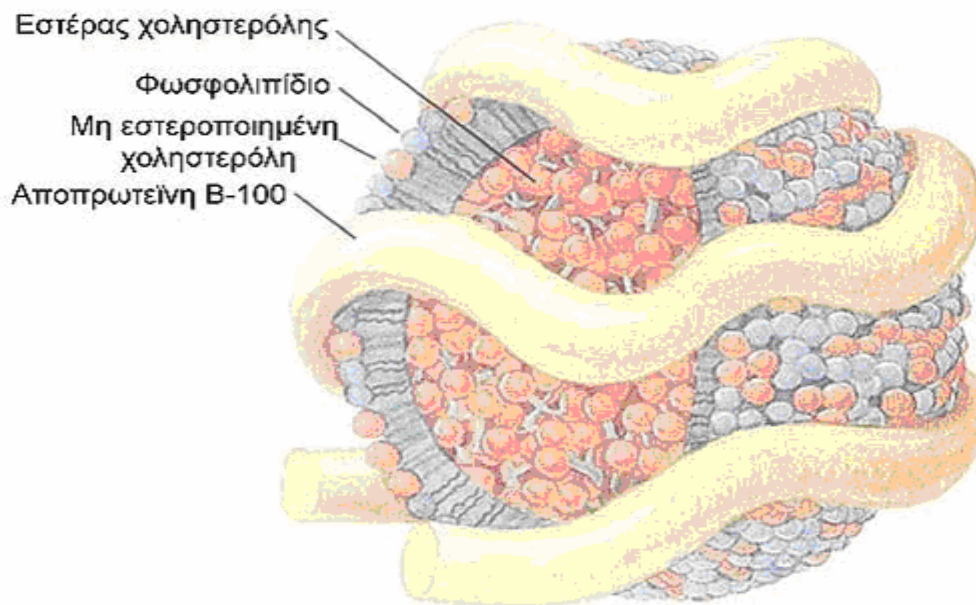


Εικόνα 36: Εισαγωγή τοξινών στο κύτταρο

Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας-Αρτηριοσκλήρωση

Η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL) είναι η κύρια πρωτεΐνη μεταφοράς χοληστερόλης στο πλάσμα. Τα LDL σωματίδια που σχηματίζονται έχουν διάμετρο περίπου 22 nm και καθένα απ' αυτά περιέχει 1.500 μόρια χοληστερόλης. Τα LDL σωματίδια προκύπτουν από σωματίδια λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) τα οποία εκκρίνονται από το ήπαρ. Τα ζωικά κύτταρα χρειάζονται χοληστερόλη για τη σύνθεση μεμβρανών, στεροειδών ορμονών και χολικών οξέων και μπορούν να την αποκτήσουν είτε με de novo σύνθεση, είτε με EMY που γίνεται με τη βοήθεια του LDL υποδοχέα. Όλα τα κύτταρα μπορούν να συνθέσουν χοληστερόλη, αλλά η παραγωγή της σταματά, μ' ένα μηχανισμό ανάδρασης, μόλις η χοληστερόλη προσφερθεί στον οργανισμό με την πρόσληψη τροφής και προσληφθεί από τα κύτταρα.

Στην περίπτωση μεταλλάξεων του LDL υποδοχέα, η LDL δεν προσλαμβάνεται από τα κύτταρα και, παραμένοντας στην κυκλοφορία του αίματος, συντελεί στη δημιουργία της αρτηριοσκληρωτικής ή αθηρωματικής πλάκας. Υπάρχουν περισσότερες από 100 διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο του ανθρώπινου LDL υποδοχέα οι οποίες παρεμποδίζουν την απομάκρυνση των λιποπρωτεϊνών από την κυκλοφορία. Η **αρτηριοσκλήρωση** στον άνθρωπο είναι μια πλειοτροπική διεργασία της οποίας η αιτία δεν είναι γνωστή. Αρκετοί παθολογικοί παράγοντες έχουν σχετιστεί με την πορεία της ασθένειας, περιλαμβανομένων του τραυματισμού της αρτηρίας ή της ενεργοποίησης του ενδοθηλίου, που μπορεί να ενεργοποιήσει προ-αρτηριοσκληρωτικά φαινόμενα. Οι αρτηριοσκληρωτικές καταστάσεις χαρακτηρίζονται, μερικώς, από την παρουσία ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων, ανώμαλο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αλλαγή στο μεταβολισμό της χοληστερόλης. Τα ενεργοποιημένα ανοσοκύτταρα της αρτηριοσκληρωτικής πλάκας παράγουν ουσίες που μεταβάλλουν την ομοιόσταση και μπορεί να επιτείνουν την παθολογική κατάσταση των αρτηριών. Οι αλλαγές που παρατηρούνται κατά το σχηματισμό της αρτηριοσκληρωτικής πλάκας ενισχύονται από τους παράγοντες κινδύνου που είναι η υπερχοληστερολαιμία, η υπέρταση, το κάπνισμα και ο διαβήτης. Οι μεταλλάξεις του LDL υποδοχέα προκαλούν συγγενή υπερχοληστερολαιμία. Η **συγγενής υπερχοληστερολαιμία (FH)** είναι σχετικά κοινή ανθρώπινη γενετική ασθένεια και χαρακτηρίζεται από αυξημένα ποσά χοληστερόλης στην κυκλοφορία του αίματος και αρτηριοσκλήρωση. Περίπου 1 στα 500 άτομα κληρονομεί ένα ετερόζυγο γονίδιο για την FH, κοινή αιτία για την πρόκληση καρδιακών προσβολών σε μεσήλικες, ενώ 1 στα 1.000.000 κληρονομεί το ομόζυγο γονίδιο για την FH και η καρδιακή προσβολή είναι συνηθισμένο φαινόμενο, πριν ακόμη το άτομο γίνει 20 χρόνων.



Εικόνα Α1: Χοληστερόλη

ΜΙΚΡΟΣΩΜΑΤΙΑ

Γενικά

Τα μικροσωμάτια είναι υποκυτταρικά οργανίδια τα οποία βρίσκονται μόνο στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, έχουν, συνήθως, κοινή μορφολογική εμφάνιση, παρόμοιες ενζυμικές ιδιότητες, αλλά οι μεταβολικοί δρόμοι στους οποίους συμμετέχουν διαφέρουν από ιστό σε ιστό. Τα μικροσωμάτια χαρακτηρίζονται από ένα ηλεκτρονικά πυκνό περιεχόμενο το οποίο περιβάλλεται από απλή μεμβράνη. Τα μικροσωμάτια έχουν πολλά κοινά χαρακτηριστικά, διαχωρίζονται σε υπεροξειδισώματα, γλυοξυσώματα, γλυκοσώματα και υδρογονοσώματα με βάση τις διαφορές των ενζυμικών λειτουργιών που επιτελούν.

Οι κυριότεροι τύποι μικροσωματίων (ανάλογα με το ενζυμικό τους περιεχόμενο και τη λειτουργία που επιτελούν), διακρίνονται σε:

α. Υπεροξειδισώματα - περιέχουν καταλάση και ταυτόχρονα μια φλαβινο-οξειδάση, καθώς επίσης και ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων.

β. Γλυοξυσώματα - περιέχουν καταλάση και δύο ένζυμα του γλυοξυλικού κύκλου, την ισοκιτρική λυάση και τη συνδετάση του μηλικού οξέος.

γ. Υπεροξειδισώματα φύλλων - περιέχουν καταλάση, οξειδάσες και ένζυμα του γλυκολικού κύκλου.

Σχεδόν όλα τα γνωστά μικροσωμάτια έχουν το ένζυμο καταλάση που μετατρέπει το υπεροξείδιο του νερού (H_2O_2) σε O_2 και H_2O , ενώ υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία ανάμεσα στις διαφορετικές βιοχημικές αντιδράσεις και τα βιοχημικά μονοπάτια των οργανιδίων αυτών μεταξύ διαφόρων κυτταρικών τύπων και ειδών. Τα γλυοξυσώματα εκτός από την καταλάση και τα ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων περιέχουν και ένζυμα του γλυοξυλικού κύκλου. Τα γλυκοσώματα περιέχουν τα πρώτα 9 ένζυμα της γλυκόλυσης και του μεταβολισμού της γλυκερόλης καθώς επίσης και τα ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων. Η παρουσία των ενζύμων της β-οξειδωσης στα υπεροξειδισώματα, τα γλυοξυσώματα και τα γλυκοσώματα έχει οδηγήσει στην υπόθεση ότι τα οργανίδια αυτά έχουν κοινή προέλευση.

Τα υδρογονοσώματα, τα οποία επίσης κατατάσσονται στα μικροσωμάτια, διαφέρουν από τους άλλους τύπους,

α. διότι περιβάλλονται από διπλή μεμβράνη,

β. διότι δεν έχουν καταλάση και τα ένζυμα της β-οξειδωσης των λιπαρών οξέων.

Στα θηλαστικά, τα υπεροξειδισώματα βρίσκονται κυρίως στα κύτταρα του ήπατος και των νεφρών. Τα κύτταρα που δεν έχουν κανονικά μικροσωμάτια, περιέχουν μικροσκοπικά σωματίδια που περιβάλλονται από απλή μεμβράνη, παρουσιάζουν δράση καταλάσης και, σε ορισμένες περιπτώσεις, και άλλων υπεροξειδισωματικών ενζύμων. Τα σωματίδια αυτά ονομάζονται μικρό-υπεροξειδισώματα.

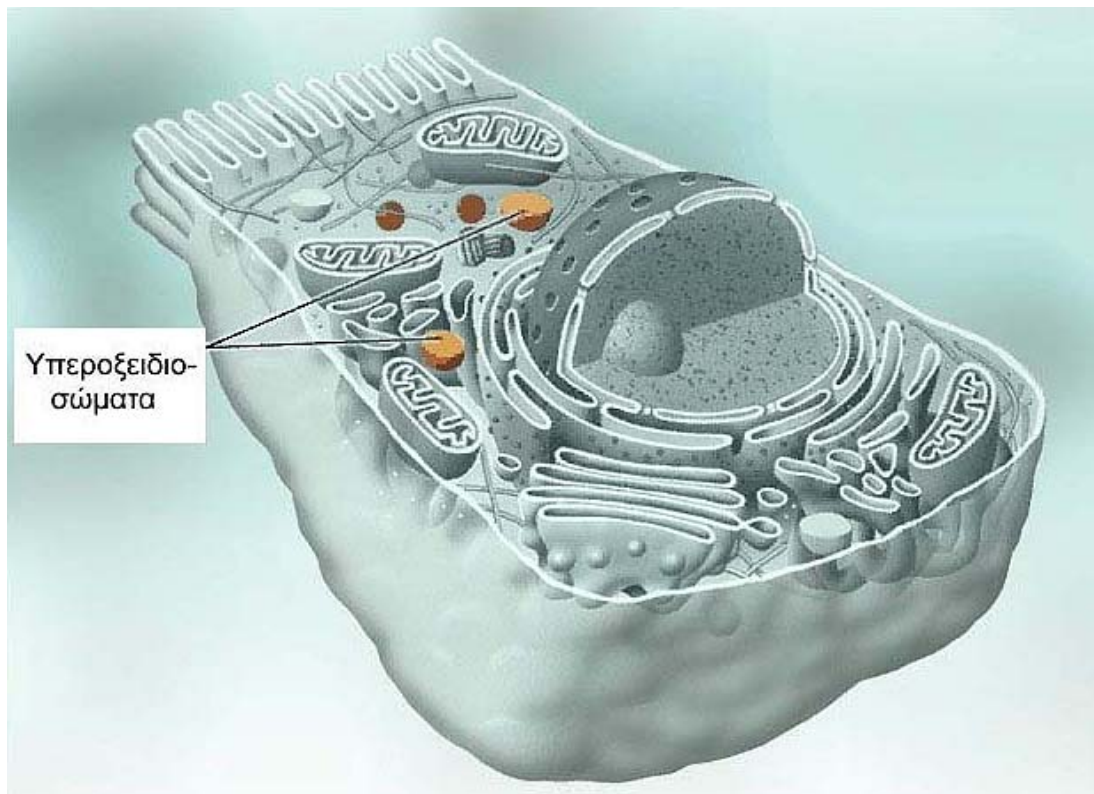
Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες βιοχημικές αντιδράσεις που γίνονται στα μικροσωμάτια είναι οξειδωτικές, δεν παράγεται άμεσα ATP. Τόσο τα υπεροξειδισώματα όσο και τα μιτοχόνδρια επιτυγχάνουν το ίδιο αποτέλεσμα, δηλαδή οξειδώνουν διάφορα θρεπτικά συστατικά με αναγωγή του O_2 σε H_2O . Όμως, ενώ στα μιτοχόνδρια, (υποκυτταρικά οργανίδια, θα μιλήσουμε σε παρακάτω κεφάλαιο), το μεγαλύτερο ποσοστό ελεύθερης ενέργειας από την καύση επανακτάται με τη μορφή επαναχρησιμοποιήσιμης ATP, στα υπεροξειδισώματα χάνεται ως θερμότητα. Αυτό το μειονέκτημα του υπεροξειδισώματος αντισταθμίζεται από την αξιοσημείωτα απλή δομή του. Φαίνεται ότι ο υπεροξειδισωματικός τύπος αναπνοής δημιουργήθηκε πολύ πριν τα μιτοχονδριακά μικροκυκλώματα σχηματίσουν λειτουργικά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

μιτοχόνδρια και συνεπώς τα υπεροξειδισώματα πρέπει να αντιπροσωπεύουν μια από τις πλέον αρχέγονες προσαρμογές των οργανισμών στο οξυγόνο.

Τα μικροσωμάτια διεξάγουν μια μεγάλη ποικιλία μεταβολικών λειτουργιών οι οποίες διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων. Στα ζωικά κύτταρα αυτές οι λειτουργίες περιλαμβάνουν τη μετατροπή του H_2O_2 σε O_2 και H_2O , την οξείδωση των λιπαρών οξέων, τη βιοσύνθεση πλασμαλογόνου, την οξείδωση της αλκοόλης, το μεταβολισμό των πουρινών, των πολυαμινών, των χολικών οξέων και άλλων υποστρωμάτων.

Στα φυτά τα υπεροξειδισώματα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο σε καταβολικές όσο και σε αναβολικές διεργασίες. Σε σπέρματα που είναι πλούσια σε λιπίδια, τα γλυοξυσώματα αποτελούν τις θέσεις αποικοδόμησης των λιπαρών οξέων και της μετατροπής τους σε υδατάνθρακες. Ένας τεράστιος αριθμός φυτικών ειδών στηρίζεται στην ιδιότητα αυτή για την αναπαραγωγή, αφού τα σπέρματα είναι γεμάτα με λίπη που μετατρέπονται σε υδατάνθρακες μέσω του γλυοξυλικού κύκλου. Στα φύλλα των φυτών τα υπεροξειδισώματα αποτελούν τις θέσεις της φωτοαναπνοής. Αυτή η διεργασία περιλαμβάνει την οξείδωση του γλυκολικού οξέος και τη μετατροπή του σε CO_2 και H_2O_2 .



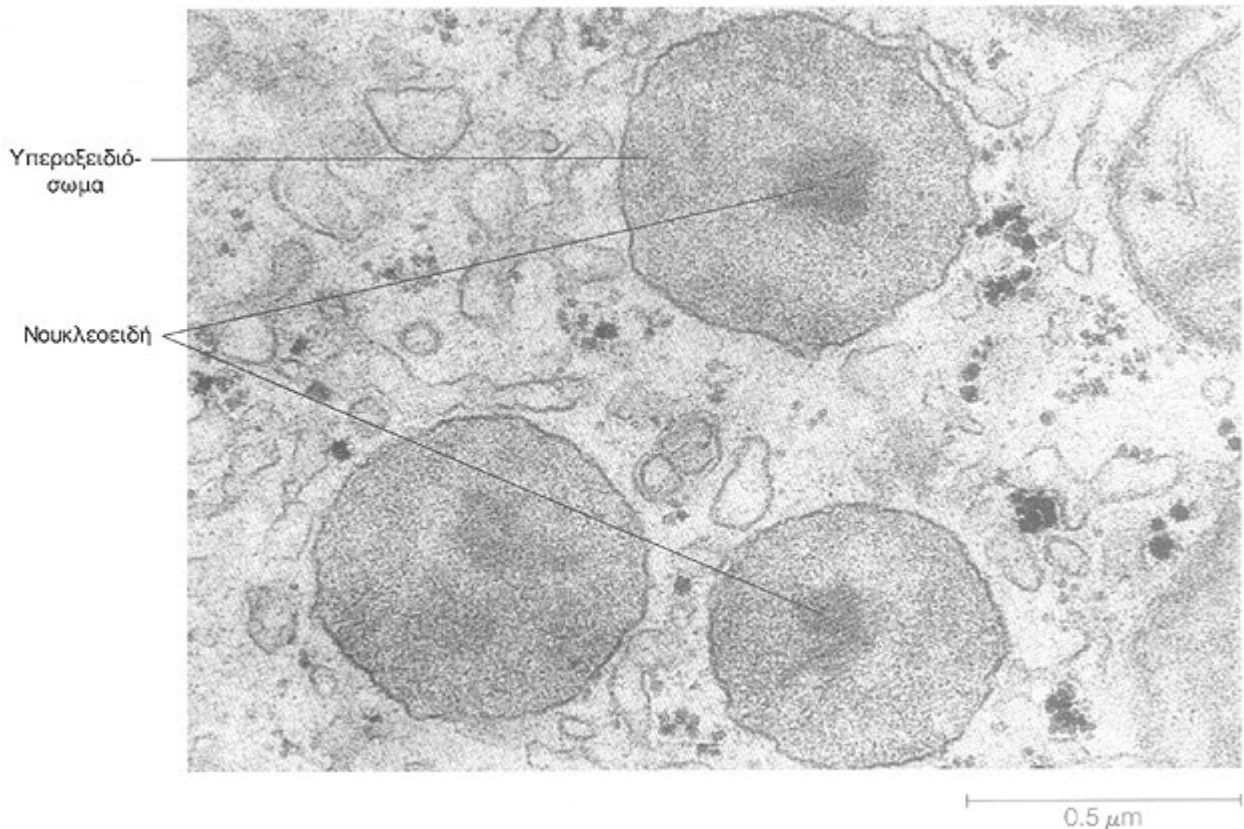
Εικόνα 37: Υπεροξειδισώματα

Μορφολογία

Τα υπεροξειδισώματα είναι συνήθως σφαιρικά ή ωσειδή, περιβάλλονται από απλή μεμβράνη και η διάμετρός τους φτάνει τα 100 nm. Το περιεχόμενο των υπεροξειδισωμάτων έχει κοκκώδη εμφάνιση αλλά συχνά παρατηρείται στο εσωτερικό τους μια κρυσταλλοειδής, πολυσωληνοειδής δομή, το **νουκλεοειδές** (Εικόνα 38). Το **νουκλεοειδές**, στις περισσότερες περιπτώσεις, σχετίζεται στενά με την ύπαρξη ουρικής οξείδωσης. Τα νουκλεοειδή παρατηρούνται μόνο στα υπεροξειδισώματα του ήπατος και του νεφρού, αλλά δεν έχουν παρατηρηθεί ποτέ στα ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

Τα υπεροξειδισώματα στα ανθρώπινα κύτταρα από νεφρό και δωδεκαδάκτυλο παρουσιάζουν σωληνοειδές σχήμα, αν και στους άλλους ιστούς έχουν συνήθως σφαιρικό ή ωσειδές σχήμα. Στα ηπατοκύτταρα τα υπεροξειδισώματα δεν είναι ποτέ σωληνοειδή. Στα ηπατοκύτταρα ενήλικος

ανθρώπου τα υπεροξειδισώματα έχουν στρογγυλό σχήμα, ενώ στα έμβρυα μπορεί να είναι ωσειδή και πιο ακανόνιστα. Συνήθως, τα κανονικά ανθρώπινα ηπατοκύτταρα περιέχουν περίπου 1.000 υπεροξειδισώματα.



Εικόνα 38: Υπεροξειδίσωμα ζωικού κυττάρου

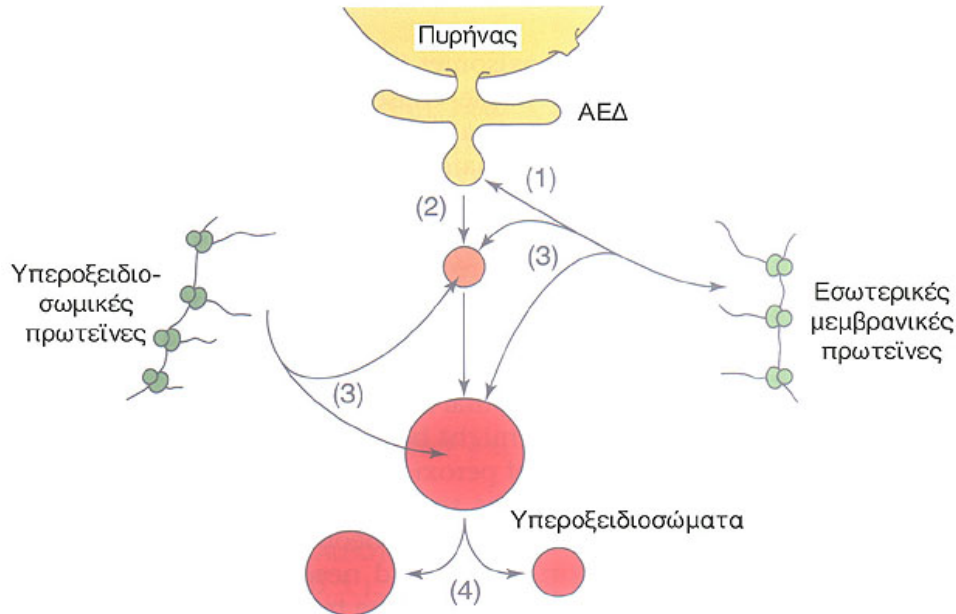
Βιογένεση των υπεροξειδισωμάτων

Για τη βιογένεση των υπεροξειδισωμάτων έχουν προταθεί αρκετές θεωρίες. Μέχρι πριν από λίγα χρόνια η "υπόθεση εκβλάστησης από το ενδοπλασματικό δίκτυο" αποτελούσε το μόνο αποδεκτό τρόπο δημιουργίας των υπεροξειδισωμάτων. Σύμφωνα με την υπόθεση αυτή, τα ένζυμα των υπεροξειδισωμάτων συνδέονται στο αδρό Ε.Δ., περνούν στον αγωγό και κατόπιν με εκβλάστηση δημιουργούνται τα υπεροξειδισώματα. Με βάση νεότερα δεδομένα έχει δειχτεί ότι η θεωρία αυτή δεν είναι σωστή. Το πιο πρόσφατο μοντέλο το οποίο ισχύει σήμερα υποστηρίζει την άποψη σύμφωνα με την οποία η καταλάση και άλλες υπεροξειδισωματικές πρωτεΐνες συνδέονται στα ελεύθερα πολυριβιόσωματα και κατόπιν εισάγονται σε προϋπάρχοντα υπεροξειδισώματα (Εικόνα 39). Μια από τις πιο ενδιαφέρουσες συνέπειες του μοντέλου αυτού είναι ότι τα υπεροξειδισώματα δεν σχηματίζονται ποτέ de novo. Έτσι, στα περισσότερα ζωικά κύτταρα πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα υπεροξειδίσωμα για να μπορέσει στη συνέχεια να αυξηθεί και να δημιουργηθούν τα νέα υπεροξειδισώματα που χρειάζεται κάθε κύτταρο. Πρέπει πάντως να τονισθεί ότι οι μισές τουλάχιστον υπεροξειδισωματικές πρωτεΐνες δεν έχουν αναγνωριστεί και δεν έχει μελετηθεί ο τρόπος σύνδεσής τους.

Τα υπεροξειδισώματα σχηματίζονται κατά την ανάπτυξη των ιστών και τη διαφοροποίησή τους, ενώ οι μεταβολές που παρατηρούνται στο σχήμα, το μέγεθος και το ενζυμικό τους περιεχόμενο υποδηλώνει ότι τα οργανίδια αυτά διαδραματίζουν κάποιο ρυθμιστικό ρόλο κατά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

την ανάπτυξη. Στα αναπτυσσόμενα σπονδυλωτά, η διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων συνοδεύεται από αύξηση του αριθμού και του μεγέθους των υπεροξειδισωμάτων. Η εξειδικευμένη, ανάλογα με τον ιστό, έκφραση των υπεροξειδισωματικών ενζύμων συμβάλλει σημαντικά στη βιοχημική ωρίμανση των επιθηλιακών κυττάρων. Τα υπεροξειδισώματα συμμετέχουν στις οξειδωτικές μεταβολικές αντιδράσεις κατά τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων του εντέρου.



Εικόνα 39: βιογένεση των υπεροξειδισωμάτων

Λειτουργίες των μικροσωματίων

Τα μικροσωμάτια αποτελούν τούς απαραίτητους συνδετικούς κρίκους μεταξύ του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και των πυρηνικών οξέων που γίνονται στο κυτταρόπλασμα και από την άποψη αυτή έχουν θεμελιώδη σημασία για τον κυτταρικό μεταβολισμό. Τα μικροσωμάτια συμμετέχουν στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων με πολύ μακριές αλυσίδες, στη βιοσύνθεση των αιθερολιπιδίων και των χολικών οξέων και στις μεταβολικές μετατροπές της χοληστερόλης, των πολυαμινών, του οξαλικού οξέος, του πιπεκολικού οξέος, του φυτανικού οξέος, των δικαρβοξυλικών οξέων και αρκετών φαρμάκων. Επιπλέον, η δυσγένεση των υπεροξειδισωμάτων ή η ενδεχόμενη δυσλειτουργία ενός και μόνο υπεροξειδισωματικού ενζύμου, προκαλεί σοβαρότατες γενετικές ασθένειες στον άνθρωπο. Το οργανίδιο αυτό κατέχει επίσης σημαντικές ρυθμιστικές ιδιότητες. Ο αριθμός των υπεροξειδισωμάτων διαφέρει σε πολύ μεγάλο βαθμό ανάμεσα στα διάφορα αναπτυξιακά στάδια, ενώ μεταβάλλεται μετά την επίδραση διαφόρων χημικών ουσιών και ορμονικών παραγόντων.

Επίσης η φωτοαναπνοή γίνεται στα πράσινα φύλλα με τη βοήθεια των υπεροξειδισωμάτων των φύλλων. Κατά τη διεργασία αυτή προσλαμβάνεται O_2 και δημιουργείται CO_2 , την ίδια στιγμή που η φωτοσύνθεση με την πρόσληψη CO_2 δημιουργεί O_2 .

Λειτουργίες των μικροσωματίων (Δράση φλαβινο-οξειδασών και καταλάσης)

Κύρια λειτουργία των υπεροξειδισωμάτων είναι η αποικοδόμηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2) που δημιουργείται από διάφορες εξωμιτοχονδριακές οξειδώσεις. Το H_2O_2 είναι πολύ τοξικό για τα κύτταρα, διότι έχει την τάση να δημιουργεί χημικά ενεργές ρίζες που

μπορούν να μεταβάλλουν τα διάφορα βιολογικά μεγαλομόρια. Η αποικοδόμηση αυτή επιτυγχάνεται με την βοήθεια του ενζύμου καταλάση που αποτελεί και το κυριότερο ένζυμο των υπεροξειδισωμάτων.

Το μεγαλύτερο μέρος του κυτταροπλασματικού H_2O_2 παράγεται από τα μιτοχόνδρια και τις μεμβράνες του ΕΔ. Εκτός από την καταλάση, η οποία δρα ως ασφαλιστική δικλείδα για την αποικοδόμηση του H_2O_2 , υπάρχουν μερικά ένζυμα, (π.χ. η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης), που μπορούν να μεταβολίσουν το H_2O_2 στο κυτταρόπλασμα και στα μιτοχόνδρια.

Υπεροξειδισωματικές Ασθένειες

Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί 12 υπεροξειδισωματικές ασθένειες στον άνθρωπο. Όλες πλην μιας (της φυλοσύνδετης αδρενολευκοδυστροφίας) οφείλονται σε υποτελή αυτοσωμικά γονίδια. Οι ασθένειες αυτές έχουν ως συνέπεια σοβαρές νευρολογικές και φυσικές ανωμαλίες, ενώ τα άτομα πεθαίνουν κατά τη διάρκεια των πρώτων χρόνων της ζωής τους. Υπάρχουν τρεις ομάδες υπεροξειδισωματικών ασθενειών, οι οποίες διακρίνονται ανάλογα με τα μορφολογικά, τα χημικά και τα βιοχημικά ευρήματα (Πίνακας που ακολουθεί):

α. Στην **πρώτη** ομάδα των ασθενειών υπάρχει γενική απώλεια της υπεροξειδισωματικής δράσης. Οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονα νευρολογικά συμπτώματα, που οφείλονται σε παρεμπόδιση σχηματισμού μυελινικού ελύτρου στο κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. το σύνδρομο Zellweger).

β. Στη **δεύτερη** ομάδα υπάγονται ασθένειες στις οποίες παρατηρείται ελαττωματική λειτουργία αρκετών υπεροξειδισωματικών ενζύμων (π.χ. ανωμαλίες στην υπεροξειδισωματική β-οξειδωση). Χαρακτηριστική ασθένεια της ομάδος αυτής είναι η διάστικτη χονδροδυσπλασία, κατά την οποία παρεμποδίζονται τρεις υπεροξειδισωματικές λειτουργίες: οξείδωση του φυτανικού οξέος, σύνθεση πλασμαλογόνου και θραύση του ημίσεως τμήματος της 3-κετο-ακυλ-συνένζυμο Α θειολάσης προς το αμινοτελικό άκρο. Οι άλλες λειτουργίες των υπεροξειδισωμάτων είναι κανονικές.

γ. Στην **τρίτη** και μεγαλύτερη ομάδα των ασθενειών υπάρχει ελαττωματική λειτουργία ενός μόνο υπεροξειδισωματικού ενζύμου (π.χ. έλλειψη θειολάσης, υπεροξαλουρία τύπου I, κτλ).

Πίνακας : Ταξινόμηση υπεροξειδισωματικών ασθενειών

Ομάδα Ασθενειών	Ασθένειες	Κύρια Συμπτώματα
Πρώτη	Σύνδρομο Zellweger	Δυσμορφία προσώπου, Υποτονία, Επιληπτικές κρίσεις, Ψυχοσωματικές ανωμαλίες, Θάνατος < 1 έτος.
	Παιδική μορφή αδρενολευκο-δυστροφίας	Δυσμορφία προσώπου, Νευρολογικά συμπτώματα, Αμφιβληστροειδοπάθεια, Απώλεια ακοής, Θάνατος < 10 έτη.
	Ασθένεια Refsum	Πιο ήπια συμπτώματα από δύο προηγούμενες, Θάνατος κατά την ενηλικίωση.
	Υπερπιπεκολική οξαιμία	Νευρολογικά συμπτώματα, Αμφιβληστροειδοπάθεια, Θάνατος < 5 έτη.
Δεύτερη	Διάστικτη χονδροδυσπλασία	Πνευματική και σωματική καθυστέρηση, Δυσμορφία προσώπου, Οφθαλμικές ανωμαλίες.
Τρίτη	Φυλοσύνδετη αδρενολευκο-δυστροφία	Ψυχοσωματική καθυστέρηση, Διαταραχές όρασης.
	Ψευδοπαιδική μορφή αδρενο-λευκοδυστροφίας	Παρόμοια συμπτώματα με την παιδική μορφή αδρενολευκοδυστροφίας.
	Έλλειψη 3-OH-χολεστανούλ-συνένζυμο Α οξειδάσης	Αταξία, Μέτρια πνευματική καθυστέρηση.
	Έλλειψη διλειτουργικής πρωτεΐνης	Παρόμοια συμπτώματα με την παιδική μορφή αδρενολευκοδυστροφίας.
	Ψευδοσύνδρομο Zellweger	Παρόμοια συμπτώματα με το σύνδρομο Zellweger.
	Υπεροξαλουρία τύπου I	Δυσλειτουργία νεφρών, Θάνατος < 20 έτη.
	Ακαταλασαιμία	Ουλίπδα, στοματικά έλκη

Υπεροξειδισώματα και Καρκίνος

Θετικά στην καταλάση οργανίδια παρατηρούνται σε μεγαλύτερους αριθμούς στα κανονικά σε σχέση με τα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου. Μείωση της δραστηριότητας της καταλάσης έχει αναφερθεί σε αρκετές περιπτώσεις διαφόρων καρκινικών τύπων. Οι ειδικές δραστηριότητες των υπεροξειδισωμικών ενζύμων είναι σημαντικά μειωμένες στα κύτταρα από καρκίνο στήθους και παχέος εντέρου. Ταυτόχρονη μείωση της ενζυμικής δράσης της καταλάσης και των ενζύμων της β-οξειδωσης μπορεί να οδηγήσει στην υπερπαραγωγή λιπιδιακών υπεροξειδίων, τα οποία πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για αρκετές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της καρκινογένεσης. Με την αύξηση της ηλικίας μειώνεται η αποτελεσματικότητα του συστήματος οξειδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, λόγω της ειδικής μείωσης της δραστηριότητας της ακυλ-CoA οξειδάσης. Η μείωση των λειτουργιών των υπεροξειδισωμάτων μπορεί να οφείλεται στις αλλαγές της σύνθεσης των υπεροξειδισωμικών συστατικών.

Υπεροξειδισωμικές Ασθένειες-Σύνδρομο Zellweger

Στο **σύνδρομο Zellweger** παρατηρείται ένας αξιοσημείωτος συνδυασμός συγγενών ανωμαλιών, με δυσμορφία του προσώπου, δυσγένεση του εγκεφάλου, ηπατική ίνωση, νεφρικές κύστες και σκελετικές ανωμαλίες. Στο υποκυτταρικό επίπεδο ανωμαλίες παρατηρούνται στα υπεροξειδισώματα αλλά και στα μιτοχόνδρια. Η βασική ανωμαλία στο σύνδρομο Zellweger βρίσκεται σε μια κύρια δομική πρωτεΐνη της μεμβράνης του υπεροξειδισωμάτου ή σε μια μεμβρανική κινάση που μεταφέρει τα υπεροξειδισωμικά ένζυμα από το κυτταρόπλασμα στο οργανίδιο. Στους ασθενείς με το σύνδρομο Zellweger, η δραστηριότητα της καταλάσης στα ηπατοκύτταρα δεν είναι μειωμένη σε σχέση με τα κανονικά άτομα, αλλά η καταλάση αντί να βρίσκεται στα υπεροξειδισώματα παρατηρείται στο κυτταρόπλασμα. Το ίδιο συμβαίνει και με άλλα υπεροξειδισωμικά ένζυμα, όπως την D-αμινο- οξίνη οξειδάση και τη γλυκολική οξειδάση. Στην περίπτωση του συνδρόμου Zellweger έχει αποδειχθεί ότι τα υπεροξειδισωμικά ένζυμα συνθέτονται κανονικά αλλά δεν μπορούν να εισέλθουν στα υπεροξειδισώματα. Ορισμένα από τα ένζυμα που δεν μπαίνουν μέσα στα υπεροξειδισώματα, π.χ. τα ένζυμα της β-οξειδωσης, αποικοδομούνται πάρα πολύ γρήγορα στο κυτταρόπλασμα.

Το σύνδρομο Zellweger είναι γενετικά ετερογενές. Μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί τουλάχιστον πέντε συμπληρωματικές ομάδες σε κυτταρικές γραμμές από ασθενείς με το σύνδρομο Zellweger.

Τα πλασμαλόγona βρίσκονται στο νευρικό ιστό και κυρίως στη λευκή ουσία και οποιαδήποτε ανωμαλία στη σύνθεση τους προκαλεί τις νευρολογικές διαταραχές που παρατηρούνται στους ασθενείς με το σύνδρομο Zellweger. Το πιπεκολικό οξύ, που αποτελεί το κύριο μεταβολικό προϊόν της αποικοδόμησης της λυσίνης στον εγκέφαλο, θεωρείται ότι διαδραματίζει ρόλο νευροδιαβιβαστού. Έτσι, οποιοδήποτε σφάλμα στον καταβολισμό του μεταβολίτη αυτού μπορεί να προκαλέσει την ατονία που παρατηρείται στους ασθενείς με το σύνδρομο Zellweger και την **υπερπιπεκολική οξαιμία**.

Υπεροξειδισωμικές Ασθένειες-Άλλα Σύνδρομα

Στην **αδρενολευκοδυστροφία** (υπάρχει φυλοσύνδετη και αυτοσωμική μορφή ασθένειας) παρατηρείται προοδευτική καταστροφή της λευκής εγκεφαλικής ουσίας και του φλοιού των επινεφριδίων (φυλοσύνδετη μορφή). Η φυλοσύνδετη αδρενολευκοδυστροφία είναι η πλέον κοινή υπεροξειδισωμική ασθένεια με συχνότητα 1:20.000-30.000 άτομα. Στην περίπτωση αυτή δεν ενεργοποιούνται τα λιπαρά οξέα, με αποτέλεσμα να μην υφίστανται β-οξειδωση και να συσσωρεύονται. Μετά από αρκετά χρόνια κανονικής ζωής, τα άτομα εμφανίζουν προοδευτικά νευρολογικά συμπτώματα που οδηγούν στο θάνατο μετά λίγα χρόνια. Στην αυτοσωμική μορφή της ασθένειας τα άτομα πάσχουν από υποτονία και επιληπτικό παροξυσμό. Οι ασθενείς πεθαίνουν πολύ πριν φτάσουν στην εφηβεία.

Η **ασθένεια του Refsum** οφείλεται σε αυτοσωμικό υποτελές γονίδιο και χαρακτηρίζεται από την υπερβολική συγκέντρωση (λόγω μη αποικοδόμησης) ενός λιπαρού οξέος (φυτανικό οξύ) στο πλάσμα και τους ιστούς των ασθενών. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν διάφορα νευρολογικά συμπτώματα. Η εμφάνιση της ασθένειας μπορεί να γίνει είτε στην παιδική ηλικία είτε και μετά την ηλικία των 30-40 ετών.

Η **διάστικτη χονδροδυσπλασία** είναι μια σπάνια γενετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ανώμαλη ασβεστοποίηση των οστών σμίκρυνση των άκρων, ενώ συχνά συνοδεύεται από καταρράκτη και μέτρια πνευματική καθυστέρηση. Η ασθένεια αυτή αποδίδεται σε μεταβολική ανωμαλία στο επίπεδο της οξειδωσης του φυτανικού οξέος και της σύνθεσης των πλασμαλόγονων.

Στην **υπεροξαλουρία τύπου I**, οι πρωτεΐνες, σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν κατευθύνονται στα υπεροξειδωσώματα αλλά στα μιτοχόνδρια. Αυτό οφείλεται σε μια απλή μετάλλαξη σημείου που καταστρέφει το υπεροξειδωσωμικό σήμα, ενώ μια δεύτερη μετάλλαξη σχηματίζει ένα μιτοχονδριακό σήμα. Η ελαττωματική δράση της αλανίνης/γλυοξυλικής αμινοτρανσφεράσης δημιουργεί την κύρια υπεροξαλουρία τύπου I. Το ένζυμο αυτό δεν επιτρέπει στο γλυοξυλικό οξύ, που έχει σχηματιστεί στα υπεροξειδωσώματα, να οξειδωθεί σε οξαλοξικό οξύ.

Στην **ακαταλασαιμία** παρατηρούνται μικρότερα ποσά καταλάσης με αποτέλεσμα τη δημιουργία στοματικών ελκών. Επίσης, τα υπεροξειδωσώματα αυξάνονται σε μέγεθος στα κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων σε περίπτωση τραυματισμού λόγω τοξικών ουσιών.

ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ

Γενικά

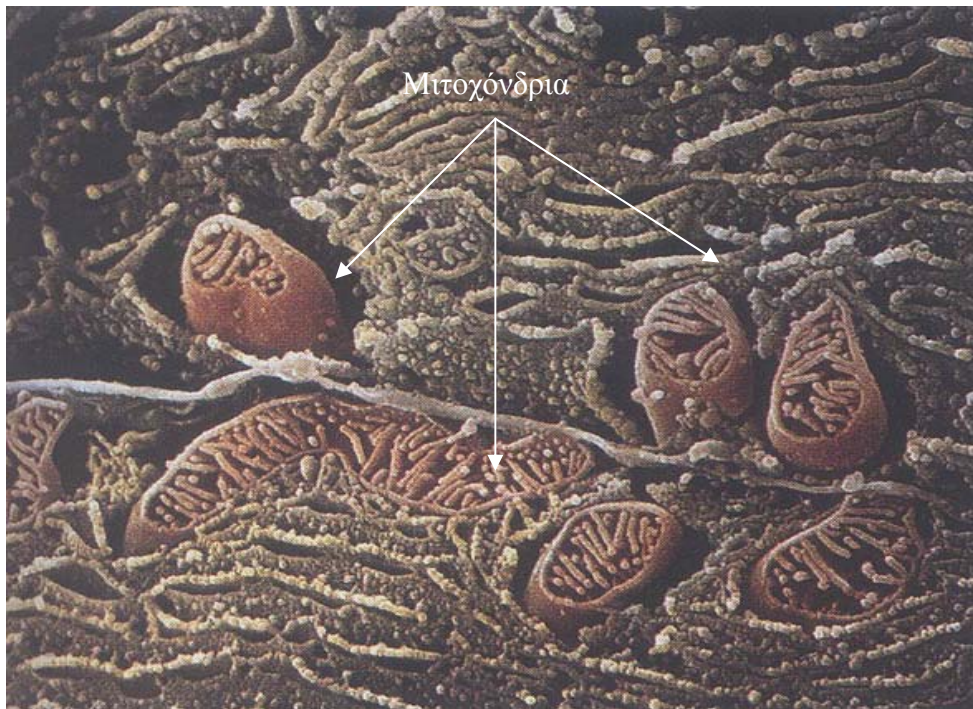
Ο αέρας έχει τόσο μεγάλη ζωτική σημασία για όλους του ζωντανούς οργανισμούς, έτσι ώστε είναι αδύνατον να φανταστούμε τη ζωή χωρίς αυτόν. Παρ' όλα αυτά, είναι σχεδόν βέβαιο ότι η ζωή άρχισε σ' έναν κόσμο χωρίς οξυγόνο. Μόνο μετά την εμφάνιση ενός προηγμένου φωτοσυνθετικού μηχανισμού, που είναι γνωστός ως φωτοσύστημα II, άρχισε να εμφανίζεται στην ατμόσφαιρα το οξυγόνο, για να φτάσει στα σημερινά επίπεδα του 20%. Η εμφάνιση του οξυγόνου αποτέλεσε μια πραγματική απειλή για πάρα πολλά είδη που είχαν προσαρμοστεί σε αναερόβιες συνθήκες. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το μοριακό οξυγόνο έχει την ικανότητα να αντιδρά με μεγάλο αριθμό βιολογικών μορίων και να δημιουργεί τοξικά προϊόντα. Από την αύξηση της συγκέντρωσης του οξυγόνου στην ατμόσφαιρα, κατόρθωσαν να επιβιώσουν μόνο εκείνοι οι οργανισμοί που ανέπτυξαν ένζυμα για την καταστροφή των τοξικών προϊόντων ή κατέφυγαν σε περιοχές χωρίς οξυγόνο. Ορισμένοι όμως οργανισμοί έκαναν ένα ακόμη εξελικτικό βήμα: κατόρθωσαν να δαμάσουν τον «εχθρό» και να τον μετατρέψουν στο μεγαλύτερο και καλύτερο «σύμμαχό» τους. Πέτυχαν, με άλλα λόγια, να αναπτύξουν ένα σύστημα παραγωγής ενέργειας, με τη μορφή της **τριφωσφορικής αδενοσίνης** (Εικόνα 11 σελ. 17), χρησιμοποιώντας σαν τελικό αποδέκτη ηλεκτρονίων της όλης διεργασίας το οξυγόνο. Οι απόγονοι αυτών των μορφών ζωής αποτελούν σήμερα το μεγαλύτερο τμήμα των ζωντανών οργανισμών. Η **τριφωσφορική αδενοσίνη - ATP** είναι το ενεργειακό “νόμισμα” που πληρώνουν όλοι οι οργανισμοί από τα αρχαιοπακτήρια μέχρι και τις ανώτερες μορφές ζωής για τη σωστή κυτταρική λειτουργία. Έτσι, η ATP πρέπει να έχει εξελιχτεί από τα αρχικά στάδια εμφάνισης της ζωής.

Οι δραστηριότητες της ζωής απαιτούν τη συνεχή εισαγωγή ενέργειας. Στο κυτταρικό επίπεδο η απαιτούμενη ενέργεια προέρχεται από την οξείδωση συμπλόκων οργανικών μορίων όπως τα λίπη και οι υδατάνθρακες. Οι αντιδράσεις οι οποίες απελευθερώνουν ενέργεια, όπως π.χ. η οξείδωση οργανικών μορίων, συντελούν στη σύνθεση ATP από ADP και ανόργανα φωσφορικά ιόντα (P_i). Η ενέργεια για αντιδράσεις που απαιτούν την κατανάλωση της, λαμβάνεται από τη θραύση της ATP σε ADP ή AMP και P_i . Οι αντιδράσεις που απαιτούν την κατανάλωση ενέργειας επιτελούν το χημικό και φυσικό έργο του κυττάρου: τη σύνθεση των βιολογικών μορίων, τη διατήρηση της ενεργητικής μεταφοράς, τις κυτταρικές κινήσεις, την κυτταρική διαίρεση, κτλ. Έτσι, η ATP ανακυκλώνεται μεταξύ αντιδράσεων που απελευθερώνουν ενέργεια και αυτών που χρειάζονται ενέργεια.

Η ATP σχηματίζεται στο κυτταρόπλασμα (γλυκόλυση) καθώς επίσης στα μιτοχόνδρια και τους χλωροπλάστες. Τα μιτοχόνδρια, που βρίσκονται σε όλους τους κυτταρικούς τύπους, αποτελούν το σπουδαιότερο παραγωγό ATP. Η σύνθεση της ATP από τα μιτοχόνδρια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ενεργοποιείται από κυτταρικά “καύσιμα” (κυρίως υδατάνθρακες, λιπίδια και πρωτεΐνες) τα οποία οξειδώνονται και μέσα από μια σειρά πολύπλοκων αντιδράσεων παράγουν ΑΤΡ.



Εικόνα 40: Μιτοχόνδρια από μικροσκόπιο επιφανειακής σάρωσης

Μορφολογικά χαρακτηριστικά των Μιτοχονδρίων

Τα μιτοχόνδρια είναι οργανίδια που βρίσκονται σ' όλους σχεδόν τους οργανισμούς και θεωρούνται ως τα "ενεργειακά κέντρα" του κυττάρου. Η εμφάνιση των μιτοχονδρίων διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων. Τα μιτοχόνδρια είναι συνήθως ωσειδή ή κυλινδρικά, με πλάτος 0,2μm και μήκος μέχρι και 7μm, ενώ υπάρχουν και σφαιρικά μιτοχόνδρια με διάμετρο 0,5 - 5 μm. Τα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων, π.χ., είναι ωσειδή, έχουν μήκος 1 - 2 μm και πλάτος 0,5 - 1 μm. Στους ζυμομύκητες τα μιτοχόνδρια είναι σφαιρικά ενώ στους ινοβλάστες και στα κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος είναι επιμήκη και μπορεί να φτάσουν μερικές φορές σε μήκος τα 10 μm.

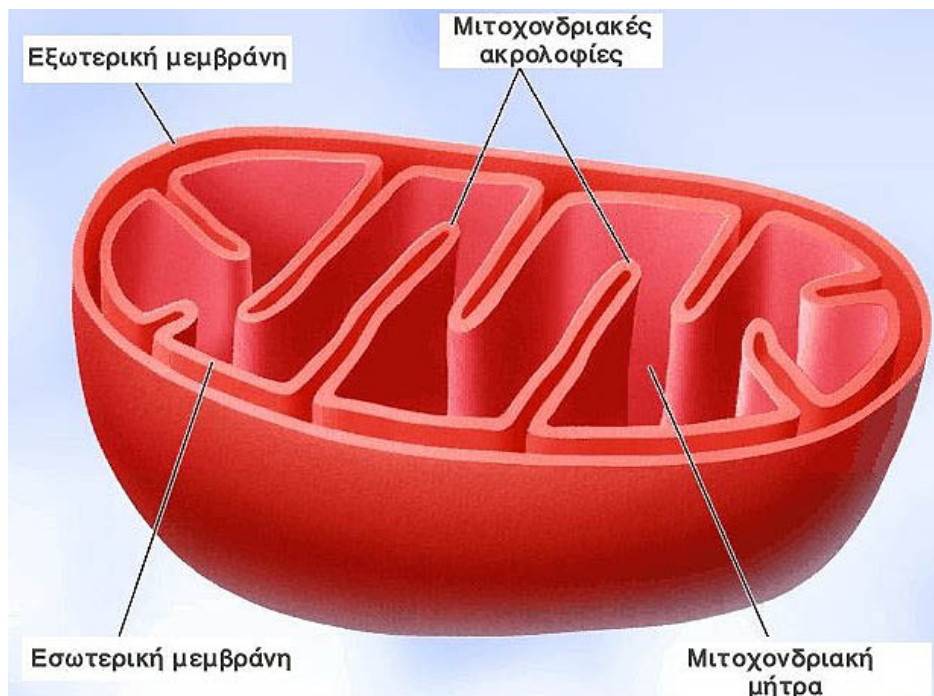
Το μέγεθος αλλά και το σχήμα των μιτοχονδρίων μπορεί να μεταβληθεί κάτω από φυσιολογικές συνθήκες ή μετά την επίδραση διαφόρων ουσιών. Πολύ μεγάλα μιτοχόνδρια, τα οποία ονομάζονται **μεγαμιτοχόνδρια** και έχουν μήκος μέχρι και 30 μm, παρατηρούνται σε περιπτώσεις αλκοολισμού και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Στο μυοκάρδιο, π.χ. κάτω από συνθήκες ανοξίας, υποξίας ή μετά την επίδραση ορμονών ή φαρμάκων σχηματίζονται **μεγαμιτοχόνδρια**. Μεγαμιτοχόνδρια παρατηρούνται και σε περιπτώσεις έλλειψης ριβοφλαβίνης ή χαλκού, με αποτέλεσμα ο μιτοχονδριακός όγκος να αυξάνεται τουλάχιστον 10 φορές σε σχέση με τα κανονικά μιτοχόνδρια.

Τα μιτοχόνδρια έχουν την ίδια μορφολογία σε κάθε συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο. Στα κύτταρα των θηλαστικών, το σχήμα και το μέγεθος των μιτοχονδρίων μεταβάλλεται ανάλογα με την ορμονική κατάσταση του οργανισμού. Αφαίρεση της υπόφυσης π.χ., προκαλεί αλλαγή στα μιτοχόνδρια των κυττάρων του φλοιού των επινεφριδίων. Προσθήκη αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης επαναφέρει τα μιτοχόνδρια στην κανονική τους κατάσταση. Η μορφολογία των μιτοχονδρίων μεταβάλλεται επίσης κατά την ενηλικίωση αλλά και κατά τη μετατροπή ενός

κανονικού κυττάρου σε καρκινικό. Σε ηπατοκύτταρα γερασμένων ποντικών, τα μιτοχόνδρια είναι μεγαλύτερα από τα μιτοχόνδρια νεαρών ατόμων.

Τα μιτοχόνδρια, όπως έχει παρατηρηθεί σε ζωντανά κύτταρα, κάνουν παθητικές και ενεργητικές κινήσεις και παρουσιάζουν αλλαγές στον όγκο και το σχήμα. Οι αλλαγές αυτές έχουν σχέση με τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, τα οποία είναι εξαιρετικά ευαίσθητα σε αλλαγές διαφόρων μεταβολικών παραγόντων, όπως π.χ. οξυγόνου, νερού, ιόντων, θερμοκρασίας, pH, κτλ. Έτσι, αλλαγές στην τιμή της μιτοχονδριακής αναπνοής, της φωσφορυλίωσης, της πρόσληψης ιόντων και νερού φαίνονται αμέσως στη λεπτή δομή των μιτοχονδρίων.

Ο αριθμός των μιτοχονδριακών ακρολοφιών εξαρτάται από την απαιτούμενη παραγωγή ενέργειας στο συγκεκριμένο κυτταρικό τύπο. Στα κύτταρα του μυοκαρδίου υπάρχουν πολλά μιτοχόνδρια που έχουν μεγάλο αριθμό μιτοχονδριακών ακρολοφιών, ενώ αντίθετα στα καρκινικά κύτταρα (τα οποία συχνά για την απόκτηση της ενέργειας που χρειάζονται χρησιμοποιούν κυρίως τη γλυκόλυση) τα μιτοχόνδρια έχουν λίγες μιτοχονδριακές ακρολοφίες. Διόγκωση των μιτοχονδρίων μπορεί να προκληθεί από Ca^{+2} , διάφορες ορμόνες και ορισμένα φάρμακα.



Εικόνα 41: Μορφολογία των Μιτοχονδρίων

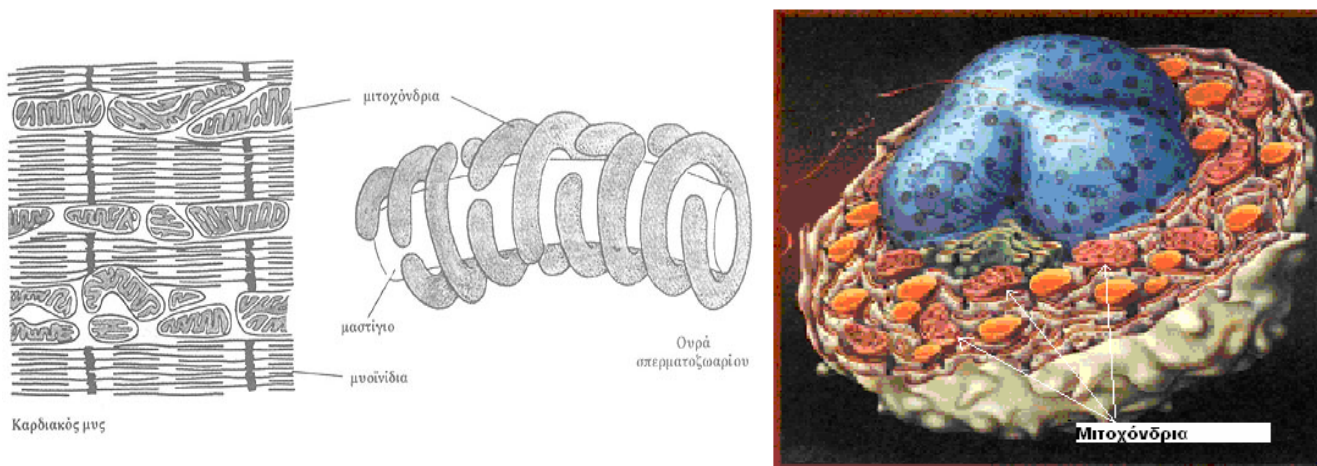
Κατανομή και αριθμός των μιτοχονδρίων

Η κατανομή και ο αριθμός των μιτοχονδρίων διαφέρει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων κυτταρικών τύπων. Σε πολλά κύτταρα, τα μιτοχόνδρια είναι τυχαία κατανομημένα μέσα στο κυτταρόπλασμα, αλλά σε αρκετές περιπτώσεις συγκεντρώνονται σε συγκεκριμένες περιοχές. Τα μιτοχόνδρια σχηματίζουν δακτυλίους γύρω από την ουρά του σπερματοζωαρίου π.χ., ενώ στην περίπτωση των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων βρίσκονται μέσα στις αναδιπλώσεις που σχηματίζει η βασική μεμβράνη. Είναι προφανές ότι η κατανομή τους μέσα στα κύτταρα σχετίζεται άμεσα με τη λειτουργία τους ως κέντρων παραγωγής ενέργειας. Κατά τη μίτωση, τα μιτοχόνδρια συγκεντρώνονται κοντά στη μιτωτική άτρακτο (θα μιλήσουμε για αυτήν σε παρακάτω κεφάλαιο) και στο τέλος της διαίρεσης κατανέμονται σχεδόν εξίσου στα θυγατρικά κύτταρα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Σχεδόν όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν μιτοχόνδρια. Εξάίρεση αποτελούν τα ερυθροκύτταρα των ανώτερων σπονδυλωτών, τα οποία χάνουν δευτερογενώς τα μιτοχόνδριά τους κατά τη διαφοροποίηση. Επίσης, δεν έχουν μιτοχόνδρια ορισμένοι μύκητες και πρωτόζωα τα οποία ζουν αναερόβια. Τα περισσότερα ευκαρυωτικά κύτταρα έχουν μερικές εκατοντάδες μιτοχόνδρια, αν και ορισμένα ζωομαστιγοφόρα και φύκη έχουν ένα μόνο μιτοχόνδριο, το οποίο διαιρείται συγχρόνως με την κυτταρική διαίρεση. Στα ηπατοκύτταρα υπάρχουν περίπου 1000-1600 μιτοχόνδρια, ενώ στη γιγαντιαία αμοιβάδα *Chaos chaos* υπολογίζεται ότι υπάρχουν εκατοντάδες χιλιάδες μιτοχόνδρια. Στα καρκινικά κύτταρα ο αριθμός των μιτοχονδρίων ελαττώνεται σε σχέση με τα κανονικά κύτταρα, πιθανότατα λόγω της μείωσης της οξειδωτικής και αύξησης της γλυκολυτικής δράσης των κυττάρων. Σε κύτταρα όπου υπάρχει μεγάλος αριθμός μιτοχονδρίων, όπως π.χ. στα κύτταρα του καρδιακού μυός, τα μιτοχόνδρια καταλαμβάνουν το 30% περίπου του κυτταρικού όγκου.

Στα φυτά, ο αριθμός των μιτοχονδρίων είναι μικρότερος συγκριτικά με τα ζωικά κύτταρα. Μιτοχόνδρια δεν υπάρχουν στα βακτήρια και τα κυανοβακτήρια. Στους προκαρυωτικούς αυτούς οργανισμούς οι οξειδωτικές αντιδράσεις που οδηγούν στη σύνθεση ATP κατανέμονται στο κυτταρόπλασμα και την πλασματική μεμβράνη.

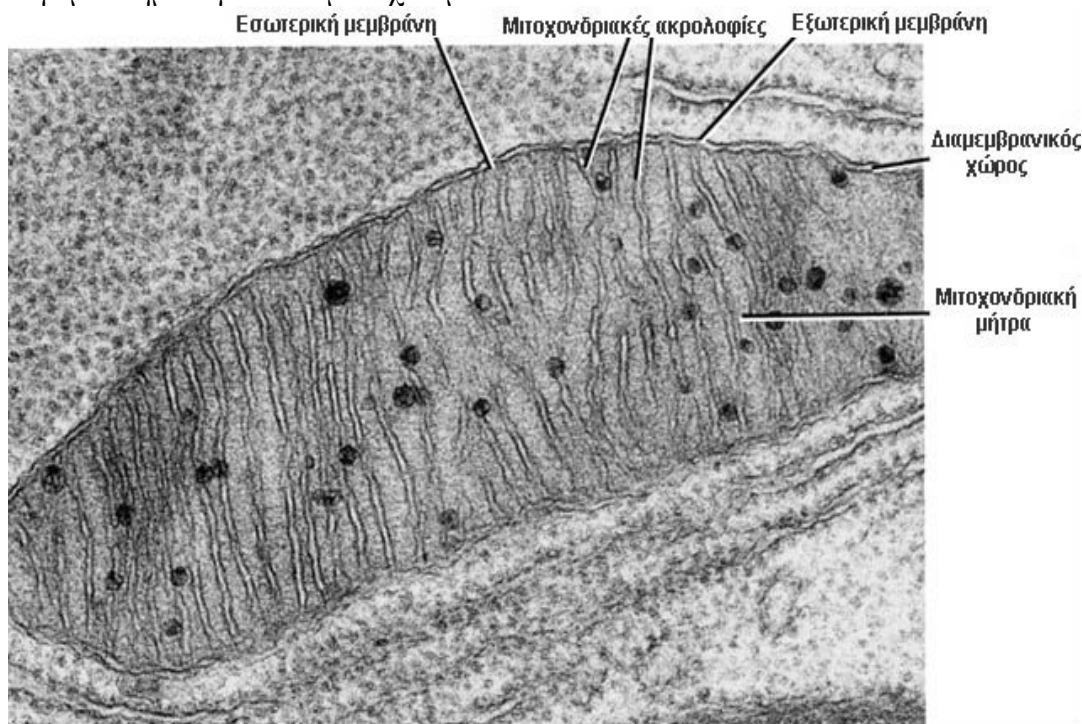


Εικόνα 42: Κατανομή μιτοχονδρίων στο κύτταρο

Δομή των μιτοχονδρίων και Χημική σύσταση

Τα μιτοχόνδρια είναι διπλομεμβρανικά οργανίδια. Η εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη έχει πάχος 7 nm και διαχωρίζει το μιτοχόνδριο από το υπόλοιπο κυτταρόπλασμα, ενώ η εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη έχει πάχος 5 nm και σχηματίζει πολύπλοκες αναδιπλώσεις προς το εσωτερικό του μιτοχονδρίου οι οποίες ονομάζονται **μιτοχονδριακές ακρολοφίες** (Εικόνα 41). Οι μιτοχονδριακές ακρολοφίες είναι ατελή διαφράγματα τα οποία δεν διακόπτουν τη συνέχεια του εσωτερικού χώρου. Ορισμένοι όμως ερευνητές πιστεύουν ότι οι μιτοχονδριακές ακρολοφίες είναι στην πραγματικότητα σωληνοειδείς δομές οι οποίες ενώνονται και με τα δύο άκρα τους στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Έτσι, το εσωτερικό των σωληνοειδών μιτοχονδριακών ακρολοφιών βρίσκεται σε άμεση επικοινωνία με το χώρο που υπάρχει ανάμεσα στις δύο μιτοχονδριακές μεμβράνες (εσωτερική και εξωτερική). Ο χώρος μεταξύ των δύο μιτοχονδριακών μεμβρανών ονομάζεται **διαμεμβρανικός χώρος**, ενώ ο χώρος που περικλείεται από την εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη ονομάζεται **μιτοχονδριακή μήτρα**. Μέσα στη μιτοχονδριακή μήτρα βρίσκονται τα ενδομιτοχονδριακά κοκκία (τα οποία αποτελούν θέσεις δέσμευσης δισθενών ιόντων, κυρίως Ca^{+2} και Mg^{+3}) και τα μιτοχονδριακά ριβοσώματα. Στα μιτοχόνδρια υπάρχει **κυκλικό μιτοχονδριακό DNA (mitDNA)**, το οποίο

συνήθως συνδέεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη σ' ένα ή δύο σημεία. Στις μιτοχονδριακές ακρολοφίες υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός σωματιδίων, τα οποία μπορούν να παρατηρηθούν μόνο μετά από θραύση των μιτοχονδριακών μεμβρανών. Τα σωματίδια αυτά ονομάζονται στοιχειώδη σωματίδια και αντιπροσωπεύουν μια ειδική ΑΤΡάση, (την F_0F_1 ΑΤΡάση), η οποία συμμετέχει στην οξειδωτική φωσφορυλίωση συνδέοντας ΑΤΡ. Έχει βρεθεί ότι σε κάθε μιτοχόνδριο υπάρχουν $10^4 - 10^5$ στοιχειώδη σωματίδια και πιστεύεται ότι υπάρχει στενή σχέση ανάμεσα στον αριθμό των μιτοχονδριακών ακρολοφιών και την οξειδωτική δραστηριότητα των μιτοχονδρίων.



Εικόνα 43: Δομή του μιτοχονδρίου

Ημιαυτονομία και Προέλευση των Μιτοχονδρίων

Η προέλευση των μιτοχονδρίων (αλλά και των χλωροπλαστών) απέκτησε μεγάλο ενδιαφέρον μετά την ανακάλυψη ότι τα οργανίδια αυτά περιέχουν DNA και ριβοσώματα και μπορούν να συνθέτουν πρωτεΐνες. Τα μιτοχόνδρια ονομάζονται ημιαυτόνομα οργανίδια γιατί η βιογένεσή τους είναι το αποτέλεσμα συνεργασίας δύο γενετικών συστημάτων (δηλ. του μιτοχονδριακού και του πυρηνικού).

Μιτοχονδριακό DNA (mitDNA)

Κάθε μιτοχόνδριο έχει ένα ή περισσότερα κυκλικά μόρια DNA περίπου $5,5\mu\text{m}$ σε μήκος που βρίσκονται στη μιτοχονδριακή μήτρα. Ορισμένες φορές το mitDNA έχει παρατηρηθεί συνδεδεμένο στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη. Το μιτοχονδριακό DNA (mitDNA) μπορεί να κωδικοποιήσει για δύο rRNA, μια πλήρη σειρά tRNA και λίγες πρωτεΐνες της εσωτερικής, κυρίως, μεμβράνης (5% των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών). Στα ζωικά κύτταρα το mitDNA αποτελεί λιγότερο από το 1% του συνολικού DNA του κυττάρου.

Διαφορές Μιτοχονδριακού DNA-Πυρηνικού DNA

Η ανάλυση του mitDNA από διάφορους οργανισμούς έδειξε ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα σ' αυτό και το πυρηνικό DNA. Οι κυριότερες διαφορές είναι οι εξής:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

- α. Το mitDNA είναι μικρότερο και πιο απλό από το πυρηνικό DNA.
- β. Το mitDNA βρίσκεται σε μεγάλο αριθμό αντιγράφων σε κάθε κύτταρο, αλλά οι μιτοχονδριακές αλληλουχίες βρίσκονται μόνο μια φορά σε κάθε μόριο.
- γ. Ενώ το πυρηνικό DNA περιέχει τμήματα διαχωρισμού και **εσώνια** (τμήματα τα οποία δεν θα δώσουν προϊόν κατά την μεταγραφή και μετάφραση τους), στο mitDNA κάθε γονίδιο διαχωρίζεται από το επόμενο με ελάχιστα ή καθόλου νουκλεοτίδια.
- δ. Το mitDNA παρουσιάζει μητρική κληρονομικότητα (αφού υπάρχουν μόνο στην ουρά του σπέρματος η οποία δεν εισέρχεται στο ωάριο, αλλά αποκόπτεται).
- ε. Το mitDNA έχει εξαιρετικά σταθερό μήκος, που κυμαίνεται από 15.700 - 19.500 ζεύγη βάσεων σε όλους σχεδόν τους κυτταρικούς τύπους που μελετήθηκαν μέχρι τώρα.

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του mitDNA είναι ο ιδίομορφος γενετικός του κώδικας. Το κωδικόνιο UGA χρησιμοποιείται ως κωδικόνιο παύσης στον παγκόσμιο γενετικό κώδικα, αλλά κωδικοποιεί για το αμινοξύ τρυπτοφάνη στο μιτοχονδριακό κώδικα των ζώων, μυκήτων και πρωτόζωων, αλλά όχι και των ανώτερων φυτών. Επίσης το κωδικόνιο AUA κωδικοποιεί για ισολευκίνη στον παγκόσμιο γενετικό κώδικα, αλλά κωδικοποιεί για μεθειονίνη στο mitDNA των θηλαστικών. Το κωδικόνιο AGA κωδικοποιεί για αργινίνη στον παγκόσμιο γενετικό κώδικα αλλά χρησιμοποιείται ως κωδικόνιο παύσης στο mitDNA των θηλαστικών, ενώ κωδικοποιεί για σερίνη στο mitDNA των αχινών, των σκουληκιών και των εντόμων. Στα εχινόδερματα το κωδικόνιο AAA κωδικοποιεί για ασπαραγίνη και όχι λυσίνη. Έχει προταθεί ότι η αλληλουχία GTG χρησιμοποιείται ως κωδικόνιο έναρξης στα θηλαστικά και τον αχινό, αλλά όχι στη *Drosophila*. Οι κυριότερες διαφοροποιήσεις του γενετικού κώδικα στο mitDNA φαίνονται στον παρακάτω Πίνακα.

Πίνακας 1. Μεταβολές του Παγκόσμιου γενετικού κώδικα στα Μιτοχόνδρια

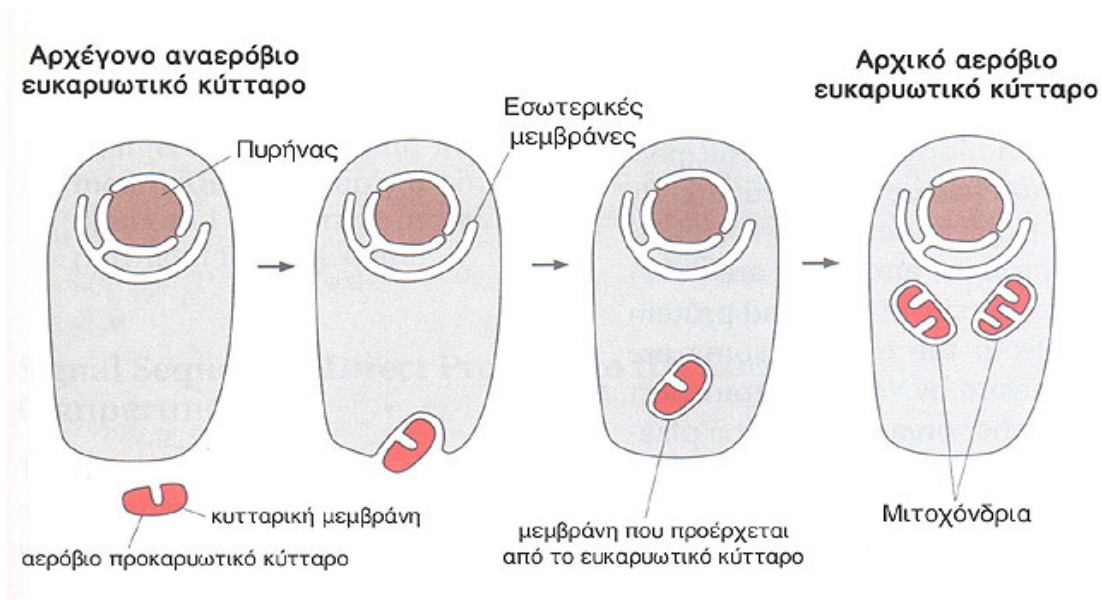
Κωδικόνιο	Παγκόσμιος γενετικός κώδικας	Μιτοχόνδρια θηλαστικών	Μιτοχόνδρια <i>Drosophila</i>	Μιτοχόνδρια <i>Neurospora</i>	Μιτοχόνδρια ζυμομύκητα	Μιτοχόνδρια φυτών
UGA	Stop	Trp	Trp	Trp	Try	Stop
AGA, AGG	Arg	Stop	Ser	Arg	Arg	Arg
AUA	Ileu	Met	Met	Ileu	Met	Ileu
AUU	Ileu	Met	Met	Met	Met	Ileu
CGG	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg	Arg και Trp
CUU, CUC, CUA, CUG	Leu	Leu	Leu	Leu	Thr	Leu

Το mitDNA παρουσιάζει εξαιρετική ποικιλομορφία στη δομή και γονιδιακή οργάνωση, το γονιδιακό περιεχόμενο, τον τρόπο έκφρασης και την αντιγραφή μεταξύ των διαφόρων οργανισμών. Μια τέτοια ποικιλομορφία είναι πιθανόν να εκφράζει τα εξελικτικά μονοπάτια που οδήγησαν στο διαχωρισμό των πυρηνικών και των μιτοχονδριακών γονιδίων. Είναι επίσης πιθανόν η ποικιλομορφία αυτή να αντανακλά την ποικιλομορφία των ενδοκυτταρικών γεγονότων που οδήγησαν στην εξελικτική διαφοροποίηση των μιτοχονδρίων στους διάφορους οργανισμούς.

Προέλευση μιτοχονδρίων - Ενδοσυμβιωτική υπόθεση

Η ενδοσυμβιωτική υπόθεση προτείνει ότι τα μιτοχόνδρια (και οι γλωροπλάστες) προήλθαν από τη συμβίωση ενός προκαρυωτικού αερόβιου οργανισμού μ' ένα κύτταρο-ξενιστή ο οποίος ήταν αναερόβιος ή έπαιρνε την ενέργειά του μόνο από τη γλυκόλυση. Έτσι, το κυτταρόπλασμα του αναερόβιου ξενιστή έγινε η κατοικία ενός αερόβιου προκαρυώτη που είχε την ικανότητα μεταφοράς ηλεκτρονίων στο οξυγόνο. Καθώς η συμβιωτική αυτή σχέση διατηρήθηκε, ο ξενιστής “πήρε” αρκετές λειτουργίες από τον προκαρυώτη. Τμήμα αυτής της μεταφοράς λειτουργιών, απετέλεσε η μετακίνηση και η ενσωμάτωση πολλών γονιδίων του προκαρυώτη προς τον πυρήνα του ξενιστή. Αυτή η βαθμιαία προσαρμογή στις νέες λειτουργικές συνθήκες συνετέλεσε στη “μεταμόρφωση” των αερόβιων προκαρυωτικών οργανισμών σε μιτοχόνδρια. Από εξελικτική άποψη, η συμβιωτική αυτή σχέση πιστεύεται ότι έχει εξελιχθεί στη σημερινή μορφή σύμφωνα με την οποία τα μιτοχόνδρια έχουν ένα συγκεκριμένο βαθμό αυτονομίας.

Φαίνεται ότι η εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη προήλθε από την πλασματική μεμβράνη του αρχέγονου βακτηριακού ενδοσυμβιώτη. Η εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη πιθανόν προέρχεται από τη μεμβράνη του φαγοσώματος του κυττάρου ξενιστή. Η μεμβράνη αυτή δείχνει ορισμένες ομοιότητες με το ενδοπλασματικό δίκτυο, με το οποίο μοιράζεται κάποιες ουσίες (π.χ. το κυτόχρωμα b₅).



Εικόνα 44: Προέλευση μιτοχονδρίων-Ενδοσυμβιωτική υπόθεση

Μιτοχονδριακές Ασθένειες-Μιτοχονδριακές μυοπάθειες

Τα μιτοχόνδρια αποτελούν τους καλύτερους μορφολογικούς δείκτες για την καλή κυτταρική λειτουργία. Αλλαγές παρατηρούνται στη μορφολογία και τη λειτουργία των μιτοχονδρίων σε περιπτώσεις ασθενειών και τραυματισμού των κυττάρων. Οι αλλαγές αυτές είναι συνήθως δευτερογενείς.

1. Μιτοχονδριακές μυοπάθειες

Κυριότερη κατηγορία μιτοχονδριακών ασθενειών είναι οι μιτοχονδριακές μυοπάθειες. Με τον όρο μιτοχονδριακές μυοπάθειες περιγράφεται μια ετερογενής ομάδα σπάνιων ασθενειών που επηρεάζουν διάφορους ιστούς και εκδηλώνεται με διάφορα συμπτώματα. Οι μιτοχονδριακές μυοπάθειες χαρακτηρίζονται από:

- α. δομικές ανωμαλίες στα μιτοχόνδρια,
- β. μεταβολές στον αριθμό των μιτοχονδρίων, ή
- γ. αλλαγές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων.

Οι δομικές αλλαγές παρατηρούνται στα μιτοχόνδρια ιστών με μεγάλη μεταβολική οξειδωτική δραστηριότητα, όπως είναι ο εγκέφαλος, οι σκελετικοί μύς και το μυοκάρδιο. Οι μιτοχονδριακές ακρολοφίες συχνά παρουσιάζουν ανωμαλίες, ενώ τα μιτοχόνδρια περιέχουν κρυσταλλικά έγκλειστα ή σφαιρικά σωμάτια.

Χαρακτηριστικά συμπτώματα των ασθενειών αυτών είναι η μυϊκή αδυναμία και η υποτονία. Όμως, το κυριότερο κλινικό πρόβλημα είναι η επίδραση της ασθένειας σε άλλα όργανα. Ιδιαίτερα επηρεάζεται το κεντρικό νευρικό σύστημα, ασθένεια η οποία, σε συνδυασμό και με συμπτώματα των μυών, ονομάζεται εγκεφαλομυοπάθεια. Επίσης, επηρεάζεται ιδιαίτερα και η νεφρική λειτουργία. Η αρχική διάγνωση μπορεί να γίνει με την παρατήρηση της αύξησης του γαλακτικού οξέος στο αίμα. Παρατήρηση των ιστών στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο αποκαλύπτει την ύπαρξη ανώμαλης μιτοχονδριακής μορφολογίας. Σε ορισμένες μιτοχονδριακές μυοπάθειες, οι μιτοχονδριακές ακρολοφίες παρουσιάζουν κυπελοειδή εμφάνιση. Σε άλλες περιπτώσεις τα μιτοχόνδρια έχουν κυστιδιακή εμφάνιση και ελάχιστες μιτοχονδριακές ακρολοφίες.

Οι μιτοχονδριακές μυοπάθειες οφείλονται σε αλλαγές,

- α. της μεταφοράς και χρήσης του υποστρώματος (όχι τόσο συχνά),
- β. της σύνδεσης οξειδωσης-φωσφορυλίωσης, και
- γ. της αναπνευστικής αλυσίδας.

Έλλειψη ή ελαττωματική λειτουργία του συμπλόκου IV δημιουργεί την πλέον σοβαρή μιτοχονδριακή μυοπάθεια, με έντονη μυϊκή αδυναμία, αναπνευστικά προβλήματα καθώς επίσης ανεπαρκή καρδιακή και νεφρική λειτουργία. Τα άτομα αυτά δεν ζουν περισσότερο από οκτώ μήνες, κάτω από τις καλύτερες δυνατές συνθήκες.

Το 20% των περιπτώσεων μιτοχονδριακών μυοπαθειών που αφορά σφάλματα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων ή της FoF1 ATPάσης, οφείλεται σε κληρονομικούς λόγους. Η μιτοχονδριακή κληρονομικότητα είναι μητρική. Εξαιτίας του γεγονότος ότι το mitDNA κληρονομείται μητρικά, πιστεύεται ότι οι περισσότερες, αν όχι όλες, μιτοχονδριακές μυοπάθειες οφείλονται σε μεταλλάξεις του mitDNA. Η άποψη αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι 13 υπομονάδες των συμπλόκων της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων και της FoF1 ATPάσης κωδικοποιούνται από το mitDNA.

Οι ανθρώπινες μιτοχονδριακές ασθένειες οφείλονται σε μεταλλάξεις, αναδιπλασιασμούς και ελλείμματα τα οποία παρεμποδίζουν την πρωτεϊνική σύνθεση των μιτοχονδριακών υπομονάδων κυρίως στα σύμπλοκα της αναπνευστικής αλυσίδας. Βασικό στοιχείο σ' αυτές τις γενετικές αλλαγές είναι η ταυτόχρονη παρουσία του αντίστοιχου μη μεταλλαγμένου τύπου mitDNA που προσφέρει ετεροπλασμία. Η ετεροπλασμία αντισταθμίζει το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων ή των ελλειμμάτων, τα οποία κάτω από άλλες συνθήκες θα μπορούσαν να επιφέρουν το θάνατο. Η διαφορετική μεταγραφική και μεταφραστική δραστηριότητα του ενός γενομάτος έναντι του άλλου μπορεί να δώσει έναν παθολογικό φαινότυπο. Το γένομα του πυρήνα μπορεί να επηρεάζει την έκφραση σε κάθε ένα από αυτά τα δύο μιτοχονδριακά γενομάτα ή μπορεί να αντισταθμίζει, σε κάποιο βαθμό την μετάλλαξη του mitDNA.

Πολλαπλά ελλείμματα στο mitDNA έχουν διαπιστωθεί σε ασθενείς με μιτοχονδριακές ασθένειες και καρδιομυοπάθεια. Τα ελλείμματα αυτά συγκεντρώνονται κατά την ενηλικίωση των ατόμων, αλλά η ταχύτητα συγκέντρωσής τους διαφέρει μεταξύ των ατόμων. Στην περίπτωση των μιτοχονδριακών ασθενειών η συγκέντρωση των ελλειμμάτων στο mitDNA γίνεται πάρα πολύ γρήγορα. Στους περισσότερους υγιείς ανθρώπους η συγκέντρωση των ελλειμμάτων του mitDNA γίνεται αργά, αλλά με την ενηλικίωση, και με επιπλέον καταστροφή του mitDNA που μπορεί να προκληθεί από ελεύθερες χημικές ρίζες, παρατηρείται εκτεταμένη διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας που συμβάλλει στη διαδικασία της γήρανσης.

Η συγκέντρωση ελλειμμάτων στο μιτοχονδριακό γένομα κατά την ενηλικίωση είναι ένα γενικό φαινόμενο που παρατηρείται σ' όλα τα θηλαστικά. Έχει προταθεί ότι η συγκέντρωση μεταλλάξεων στο mitDNA κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου, αποτελεί σπουδαίο παράγοντα για τη διαδικασία του γήρατος και την εκδήλωση ασθενειών.

Σε απλό έλλειμμα οφείλεται το σύνδρομο Kearns-Sayre. Η ασθένεια αυτή σχετίζεται με ελλείμματα στο mitDNA, των οποίων διαφέρει το μέγεθος και η θέση ανάμεσα σε διαφορετικούς ασθενείς. Σε διαφορετικούς ιστούς του ίδιου ατόμου τα ελλείμματα στο mitDNA βρίσκονται στην ίδια θέση και έχουν το ίδιο μέγεθος. Τα συμπτώματα της ασθένειας αυτής είναι η προοδευτική οφθαλμοπληγία, χρωματική αμφιβληστροειδίτιδα και καρδιακές ανωμαλίες. Στις περιπτώσεις πολλαπλών ελλειμμάτων του mitDNA οφείλεται η προοδευτική εξωτερική οφθαλμοπληγία. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μια μετάλλαξη σε πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από τον πυρήνα μπορεί να καταστρέψει τη δομική ακεραιότητα του mitDNA μ' ένα συγκεκριμένο και κληρονομήσιμο τρόπο. Τα πολλαπλά ελλείμματα στο mitDNA μεταβιβάζονται με αυτοσωμικό κυρίαρχο τρόπο. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και στην καρδιομυοπάθεια, σε ασθενείς με υπερτροφική καρδιά.

Η ασθένεια Leber, που χαρακτηρίζεται από απότομη τύφλωση και στα δύο μάτια στην ηλικία των 20 ετών, οφείλεται σε μετάλλαξη του mitDNA που προκαλεί εκφυλισμό του οπτικού νεύρου. Αρκετές επίσης μιτοχονδριακές ασθένειες οφείλονται σε μεταλλάξεις των tRNA γονιδίων.

Μιτοχονδριακές Ασθένειες-Αντιμιτοχονδριακά αντισώματα

Η πρωτογενής χοληφόρος κίρρωση είναι μια χρόνια χολοστατική ασθένεια του ήπατος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή των ενδο-ηπατικών χοληφόρων αγωγών. Η ασθένεια αυτή παρατηρείται κυρίως σε μεσήλικες γυναίκες και αποτελεί την πλέον συνήθη αιτία για τη μεταμόσχευση ήπατος. Η πρωτογενής χοληφόρος κίρρωση θεωρείται ανοσοασθένεια, και είναι η πρώτη ασθένεια στην οποία αναγνωρίστηκαν αντιμιτοχονδριακά αντισώματα. Στην ασθένεια αυτή έχουν αναγνωριστεί αντιμιτοχονδριακά αντισώματα για τέσσερις τουλάχιστον πρωτεΐνες της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Μια από τις πρωτεΐνες αυτές έχει MB 70 kD και αποτελεί τμήμα του πολυενζυμικού συμπλόκου της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης. Αν και η αιτιολογία της πρωτογενούς χοληφόρου κίρρωσης δεν είναι γνωστή, είναι πιθανόν να οφείλεται σε βακτηριακή μόλυνση. Μέχρι τώρα, σε διάφορες ανθρώπινες ασθένειες, έχουν ανακαλυφθεί αρκετά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα τα οποία διακρίνονται σε επτά ομάδες. Τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα δεν είναι η αιτία των ασθενειών, αλλά αποτελούν ασφαλές διαγνωστικό κριτήριο των ασθενειών αυτών σε πάρα πολλές περιπτώσεις.

Μιτοχόνδρια και καρκινικά κύτταρα

Οι περισσότερες από τις δομικές και μεταβολικές αλλαγές που παρατηρούνται στα **μιτοχόνδρια των καρκινικών κυττάρων** είναι αποτέλεσμα της κακοήθειας των κυττάρων και όχι ο πρωτογενής παράγοντας για τη δημιουργία της. Τα μιτοχόνδρια στα καρκινικά κύτταρα εμφανίζονται μικρότερα και πιο διογκωμένα σε σχέση με τα μιτοχόνδρια των αντίστοιχων κανονικών κυττάρων, ενώ έχουν και μικρότερο αριθμό μιτοχονδριακών ακρολοφιών, οι οποίες μπορεί να έχουν ανώμαλη εμφάνιση και προσανατολισμό. Στα καρκινικά κύτταρα παρατηρείται αύξηση της γλυκόλυσης και σχετικά μικρότερος αριθμός μιτοχονδρίων, σε σχέση πάντα με τα μιτοχόνδρια των αντίστοιχων κανονικών κυττάρων. Επίσης, στα μιτοχόνδρια των καρκινικών κυττάρων η αλυσίδα μεταφοράς των ηλεκτρονίων παρουσιάζει χαλαρή σύνδεση με το μηχανισμό παραγωγής ATP. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αλλαγή των ιδιοτήτων της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, λόγω της άτυπης παρουσίας χοληστερόλης που υπάρχει στα καρκινικά κύτταρα. Μέχρι τώρα έχει αναφερθεί μια μόνο περίπτωση κατά την οποία πιστεύεται ότι οι μιτοχονδριακές αλλαγές αποτελούν το αίτιο της καρκινογένεσης. Η περίπτωση αυτή αναφέρεται σε σπάνιους όγκους των σιαλογόνων αδένων, τον όγκο του Wharthin και το ογκοκύτωμα. Το κυτταρόπλασμα αυτών των καρκινικών κυττάρων είναι σχεδόν γεμάτο με μιτοχόνδρια, τα περισσότερα των οποίων έχουν κανονική εμφάνιση. Πιστεύεται ότι ο κύριος λόγος δημιουργίας όγκων σ' αυτούς τους κυτταρικούς τύπους είναι ο άτυπος πολλαπλασιασμός των μιτοχονδρίων.

Μιτοχονδριακές Ασθένειες-Μεγαμιτοχόνδρια

Τα μιτοχόνδρια μπορούν να αυξηθούν κάτω από κανονικές συνθήκες εφόσον το απαιτούν οι συνθήκες λειτουργίας του συγκεκριμένου κυττάρου. Όμως σε αρκετές περιπτώσεις λόγω έλλειψης κάποιων μεταβολιτών, ορισμένες κυτταρικές λειτουργίες γίνονται με έντονο ρυθμό με αποτέλεσμα την υπερτροφία των μιτοχονδρίων. Η υπερτροφία αυτή στα αρχικά στάδια είναι αναστρέψιμη, αλλά αργότερα παρατηρείται θραύση των μιτοχονδριακών ακρολοφιών, αποδιοργάνωση των μιτοχονδρίων και μείωση της λειτουργικής τους ικανότητας. Διάφορες ορμόνες (κυρίως ορμόνες του θυρεοειδούς αδένου) μπορούν να προκαλέσουν αύξηση του μεγέθους των μιτοχονδρίων.

Τα μεγαμιτοχόνδρια παρατηρούνται σε περιπτώσεις πείνας, έλλειψης βιταμινών, μυϊκές δυστροφίες και σε ορισμένες περιπτώσεις δηλητηρίασης με χημικές ουσίες. Μεγαμιτοχόνδρια παρατηρούνται επίσης στα ηπατοκύτταρα αλκοολικών ατόμων και σε ορισμένες περιπτώσεις μυοκαρδίτιδας. Παρόμοιες δομές παρατηρούνται στα ηπατοκύτταρα μετά από έλλειψη λιπαρών οξέων, βιταμίνης E και κατά την κίρρωση του ήπατος. Αύξηση του μεγέθους των μιτοχονδρίων παρατηρείται και στα κύτταρα του νεφρού κατά τη νέκρωση των εσπειραμένων σωληναρίων, στα μυϊκά κύτταρα σε ορισμένες μυοπάθειες και σε καλλιιεργούμενα κύτταρα κάτω από ανώμαλες συνθήκες αύξησης. Τα μεγαμιτοχόνδρια προκύπτουν είτε από τη σύντηξη υπαρχόντων μιτοχονδρίων, είτε από καταστολή της μιτοχονδριακής διαίρεσης

Λειτουργίες των Μιτοχονδρίων

Τα μιτοχόνδρια λειτουργούν κυρίως σαν οργανίδια παραγωγής ενέργειας. Επίσης συμμετέχουν στη διατήρηση της ομοιοστασίας του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, την παραγωγή θερμότητας ενώ λαμβάνουν μέρος και σε διάφορες συνθετικές δραστηριότητες.

- Οξειδωτική φωσφορυλίωση
- Πρόσληψη ιόντων ασβεστίου
- Θερμογένεση

Οξειδωτική φωσφορυλίωση-Παραγωγή ATP

Τα προϊόντα αποικοδόμησης των πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λιπιδίων μπαίνουν στα μιτοχόνδρια και με μια σειρά πολύπλοκων διεργασιών μετατρέπονται σε ενέργεια. Επειδή το οξυγόνο αποτελεί τον κύριο παράγοντα, ο οποίος συμμετέχει στις αντιδράσεις για το σχηματισμό ATP, η οξειδωτική δραστηριότητα των μιτοχονδρίων ονομάζεται και **μιτοχονδριακή αναπνοή**.

Η ATP δημιουργείται από δύο κυρίως μηχανισμούς:

α. Μηχανισμός οξειδωτικής φωσφορυλίωσης - είναι κοινός σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και εξαρτάται από την ύπαρξη οξυγόνου.

β. Μηχανισμός φωσφορυλίωσης υποστρωμάτων - είναι κοινός σε όλους τους οργανισμούς, παράγει λιγότερη ενέργεια από το μηχανισμό οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και αποτελεί τον κύριο μηχανισμό παραγωγής ATP για κύτταρα που ζουν, παροδικά ή μόνιμα, χωρίς οξυγόνο.

Πρόσληψη ιόντων ασβεστίου

Τα μιτοχόνδρια προσλαμβάνουν ενεργά ιόντα ασβεστίου (Ca^{2+}) και η διεργασία αυτή οφείλεται στην ύπαρξη ηλεκτροχημικού δυναμικού που αντλεί Ca^{2+} από το κυτταρόπλασμα. Το μεμβρανικό δυναμικό που υπάρχει στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, έχει την ικανότητα να δημιουργήσει μια βαθμίδωση Ca^{2+} της τάξης των 10.000/1. Η μεταφορά του Ca^{2+} γίνεται με τη βοήθεια μιας μεμβρανικής πρωτεΐνης μεταφοράς της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης που χρησιμοποιεί ως ενέργεια το μεμβρανικό δυναμικό. Η ενεργός μεταφορά Ca^{2+} μειώνει την τιμή φωσφορυλίωσης της ADP. Την ίδια όμως στιγμή λειτουργούν και μηχανισμοί οι οποίοι βγάζουν έξω από το μιτοχόνδριο τα Ca^{2+} . Η έξοδος του Ca^{2+} από τη μιτοχονδριακή μήτρα γίνεται με συνεργατικό τρόπο. Το είδος του ιόντος που ανταλλάσσεται με το Ca^{2+} εξαρτάται από τον κυτταρικό τύπο. Στην καρδιά και τον εγκέφαλο, π.χ. η έξοδος του Ca^{2+} εξαρτάται από τα ιόντα νατρίου (Na^+), ενώ στα ηπατοκύτταρα εξαρτάται από πρωτόνια. Το Ca^{2+} , μετά την είσοδό του στη μιτοχονδριακή μήτρα, συγκεντρώνεται στα **ενδομιτοχονδριακά κοκκία** τα οποία περιέχουν επίσης Mg^{2+} ενώ πιστεύεται ότι υπάρχουν επίσης φωσφολιπίδια και κάποιες πρωτεΐνες. Τα δομικά αυτά συστατικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης σε περιπτώσεις έντονων ενεργειακών αναγκών.

Η πρόσληψη Ca^{2+} έχει αρκετή σημασία για την κυτταρική ομοιοστασία, αφού το επίπεδο Ca^{2+} πρέπει να διατηρείται σε χαμηλά επίπεδα. Πιστεύεται πάντως ότι κύρια λειτουργία του μιτοχονδριακού Ca^{2+} είναι η ρύθμιση της δράσης κάποιων μιτοχονδριακών ενζύμων (των αφυδρογονασών).

Το ασθέσιο φαίνεται ότι διαδραματίζει κάποιο ρόλο σε μια ασθένεια που είναι γνωστή ως **κακοήθης υπερθερμία**. Στην ασθένεια αυτή, η θερμοκρασία του σώματος αυξάνεται υπέρμετρα μ' έναν ανεξέλεγκτο τρόπο. Οι σκελετικοί μυς αποτελούν κύρια θέση παραγωγής της θερμότητας και πιστεύεται ότι η παθολογική θερμογένεση στον ιστό αυτό συνδέεται με την αύξηση του Ca^{2+} . Η κατάσταση αυτή σχετίζεται άμεσα με την έκθεση του ατόμου σε πτητικά αναισθητικά ή μυοχαλαρωτικά. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα δείχνουν ότι έχει χαθεί ο έλεγχος της μεταφοράς ιόντων Ca^{2+} όχι μόνο στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη αλλά και στις άλλες βιολογικές μεμβράνες, με αποτέλεσμα την υπέρμετρη αύξηση του ενδοκυτταρικού Ca^{2+} .

Τραυματισμός του κυττάρου οδηγεί συχνά σε κυτταρικό θάνατο λόγω της μεγάλης ποσότητας ενδοκυτταρικού Ca^{2+} που μπαίνει στα κύτταρα. Η ικανότητα των μιτοχονδρίων να προσλαμβάνουν Ca^{2+} δεν είναι απεριόριστη, με συνέπεια η υπέρμετρη ποσότητα Ca^{2+} που προσλαμβάνεται να παρεμποδίζει τη σωστή μιτοχονδριακή λειτουργία. Παράλληλα η συνεχής πρόσληψη Ca^{2+} (διαδικασία που γίνεται σε βάρος της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης) θα μειώσει το διαθέσιμο ποσό ATP που απαιτείται για την ενεργοποίηση των Ca^{2+} - ATPασών της πλασματικής μεμβράνης, με συνέπεια την ακόμη μεγαλύτερη συγκέντρωση του Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα.

Θερμογένεση

Σε ορισμένα εξειδικευμένα κύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού, η μιτοχονδριακή αναπνοή δεν συνδέεται με το μηχανισμό σύνδεσης ATP και έτσι η ενέργεια διασκορπίζεται τελείως σαν θερμότητα. Υπεύθυνη για τη "διαταραχή" αυτή είναι μια πρωτεΐνη που ονομάζεται **θερμογενίνη** ή πρωτεΐνη **αποσύζευξης**, η οποία έχει MB 33 kD και βρίσκεται μόνο στα μιτοχόνδρια του φαιού λιπώδους ιστού. Η θερμογενίνη αποτελεί ένα φυσιολογικό παράγοντα αποσύζευξης της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και δρα ως διαμεμβρανικός μεταφορέας H^+ . Η "διαρροή" των H^+ μεταβάλλει το έλεγχο παραγωγής ATP. Οι αντιδράσεις οξείδωσης του πυροσταφυλικού και του κύκλου του κιτρικού οξέος λειτουργούν κανονικά, απελευθερώνοντας το μεγαλύτερο μέρος της ελεύθερης ενέργειας ως θερμότητα. Το ποσό της θερμογενίνης αυξάνεται καθώς τα ζώα προσαρμόζονται στο κρύο και μπορεί να φτάσει το 15% περίπου των μιτοχονδριακών μεμβρανικών πρωτεϊνών. Η διαδικασία αυτή επιτρέπει στα θερμόαιμα ζώα να διατηρούν σταθερή τη θερμοκρασία του σώματός τους όταν βρεθούν σε κρύο περιβάλλον. Με τον ίδιο μηχανισμό διατηρούν τη θερμοκρασία του σώματός τους τα ζώα που βρίσκονται σε χειμέρα νάρκη.

Η θερμογένεση που γίνεται στο φαιό λιπώδη ιστό αντιπροσωπεύει τον κύριο αμυντικό μηχανισμό ενάντια στο ψύχος για τα περισσότερα νεογέννητα θηλαστικά. Παρά το γεγονός ότι ο φαιός λιπώδης ιστός αντιπροσωπεύει το 1% του βάρους του σώματος, εντούτοις έχει την ικανότητα να παράγει όλη τη θερμότητα που χρειάζονται τα θηλαστικά. Ανάλογα με το είδος, το αναπτυξιακό στάδιο, τις θερμοκρασιακές και τις διαιτητικές συνθήκες, η ικανότητα του φαιού λιπώδους ιστού για θερμογένεση ρυθμίζεται με μεγάλη ακρίβεια. Νευρικά σήματα από το δάλαμο του εγκεφάλου (έκκριση **νορεπινεφρίνης**) προκαλούν υδρόλυση του φαιού λίπους με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαθέσιμα λιπαρά οξέα για τα μιτοχόνδρια. Η κύρια προϋπόθεση για την παραγωγή θερμότητας είναι η ύπαρξη λειτουργικά ικανών μιτοχονδρίων που μπορούν να παράγουν θερμότητα, (τα μιτοχόνδρια αυτά χαρακτηρίζονται από χαμηλή δράση ATPάσης, μεγάλη οξειδωτική ικανότητα και υψηλή συγκέντρωση της ειδικής πρωτεΐνης θερμογενίνης).

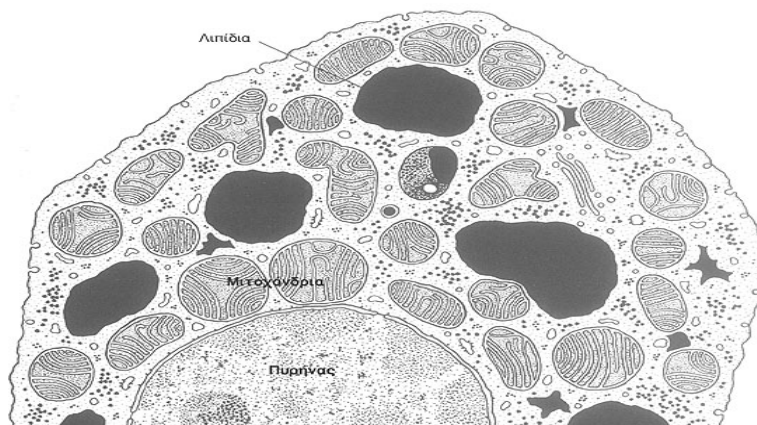
Η ικανότητα θερμογένεσης είναι ένα φαινόμενο το οποίο εξαρτάται άμεσα από το είδος. Στον αρουραίο και τον ποντικό, π.χ., η ικανότητα παραγωγής θερμότητας από το φαιό λιπώδη ιστό μεταβάλλεται ουσιαστικά μέσα σε λίγες ώρες μετά τη γέννηση τους. Αντίθετα, στο ινδικό χοιρίδιο αυτό γίνεται μια βδομάδα μετά τη γέννηση. Στον ενήλικα άνθρωπο δεν υπάρχουν μεγάλες ποσότητες φαιού λιπώδους ιστού, σε αντίθεση με τα νεογέννητα άτομα στα οποία οι

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ποσότητες του ιστού αυτού είναι ιδιαίτερα μεγάλες. Στα νεογέννητα άτομα η θερμογένεση από το φαιό λιπώδη ιστό είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επιβίωσή τους.

Το ποσό του φαιού λιπώδους ιστού καθώς επίσης και η δραστηριότητά του μπορούν να μεταβληθούν από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Υπέρμετρη πρόσληψη τροφής διεγείρει την ανάπτυξη και τη δράση του φαιού λιπώδους ιστού. Έτσι, τα επιπλέον “καύσιμα” οξειδώνονται παράγοντας ενέργεια και δεν αποθηκεύονται ως λιπίδια. Αυτή η παρακαμπτήρια ενεργειακή διεργασία αποτρέπει τις αρνητικές συνέπειες που μπορεί να έχει για τον οργανισμό η υπερβολική διατροφή. Σε ορισμένα όμως άτομα, τα κέντρα του κεντρικού νευρικού συστήματος που προσδιορίζουν τις ανωμαλίες της διατροφής δεν λειτουργούν σωστά με αποτέλεσμα ο φαιός λιπώδης ιστός να μην διεγείρεται και να ατροφεί. Τα άτομα αυτά αποκτούν υπερβολικό βάρος, αν συνεχίσουν την υπέρμετρη πρόσληψη τροφής.

Ορισμένες ουσίες, συμπεριλαμβανομένων της νικοτίνης και της καφεΐνης, διεγείρουν τη δράση του φαιού λιπώδους ιστού με αποτέλεσμα να υπάρχει μερική αντιστάθμιση της υπερβολικής διατροφής. Ένα μέρος του βάρους που κερδίζουν ορισμένα άτομα αφού “κόψουν” το κάπνισμα ή τον καφέ, μπορεί να οφείλεται στο φαινόμενο αυτό. Έκθεση των ατόμων σε πολύ ζεστά κλίματα προκαλεί μείωση του βάρους του φαιού λιπώδους ιστού και απενεργοποίηση της παρακαμπτήριας ενεργειακής διεργασίας για την παραγωγή θερμότητας.



Εικόνα 45: Κύτταρο φαιού λιπώδους ιστού

Ριβοσώματα

Γενικά

Οι πρωτεΐνες είναι τα πλέον περίπλοκα και πολύμορφα βιολογικά μεγαλομόρια του ζωντανού κόσμου. Δεν είναι υπερβολή να τονιστεί ότι μια ή περισσότερες πρωτεΐνες βρίσκονται πίσω από κάθε δραστηριότητα των ζωντανών οργανισμών ή ότι, με άλλα λόγια, η ζωή αποτελεί έκφραση των πρωτεϊνών.

Όλες οι πρωτεΐνες αποτελούνται από συνδυασμούς 20 μόνο αμινοξέων. Αν κάποιος θελήσει να φτιάξει ένα πολυπεπτιδίο που να αποτελείται από 100 αμινοξέα, ποιες πιθανότητες έχει, το πολυπεπτιδίο αυτό, να σχηματιστεί κανονικά, αν τα αμινοξέα τοποθετηθούν τυχαία το ένα δίπλα στο άλλο; Οι πιθανότητες είναι τόσο λίγες, όσες υπάρχουν για τη χωρίς λάθη δακτυλογράφηση της “Ιλιάδος” από ένα πίδαχο. Όμως, αν υπολογιστούν οι πιθανότητες που υπάρχουν για τη δημιουργία του σωστού πολυπεπτιδίου, θα διαπιστωθεί ότι ο αριθμός αυτός δεν είναι εκτός των ορίων της φαντασίας μας. Η σωστή τοποθέτηση του πρώτου αμινοξέος είναι 1 στις 20. Το ίδιο ισχύει και για το δεύτερο αμινοξύ, έτσι ώστε οι πιθανότητες για τη

σωστή τοποθέτηση των δύο πρώτων αμινοξέων είναι 1 στις 400, ή 1 στις 20². Αν επαναληφθεί το ίδιο για κάθε αμινοξύ, οι πιθανότητες για να βρεθεί τυχαία η σωστή αλληλουχία είναι 1 στις 20¹⁰⁰. Ο αριθμός αυτός είναι τεράστιος. Ακόμη και αν όλος ο πληθυσμός της Γης, δουλεύοντας νύχτα και μέρα, φτιάχνοντας 1.000.000 πολυπεπτίδια/sec, χωρίς να επαναλαμβάνει ποτέ τον ίδιο συνδυασμό, θα χρειάζονταν 10¹⁰⁷ χρόνια για να ελεγχθούν όλοι οι πιθανοί συνδυασμοί.

Οι πρωτεΐνες συνεπώς δεν φτιάχνονται τυχαία. Η μηχανή παραγωγής των πρωτεϊνών είναι το **ριβόσωμα**, το οποίο είναι φανερό ότι δεν μπορεί να λειτουργεί χωρίς συγκεκριμένο προγραμματισμό. Πράγματι, το ριβόσωμα παίρνει τις κατάλληλες οδηγίες και μέσα από μια πολύπλοκη, αλλά ταχύτατη και αλάνθαστη (τις περισσότερες φορές) διαδικασία, την **πρωτεϊνική σύνθεση**, σχηματίζει τα εκατομμύρια των διαφορετικών πρωτεϊνών που χρειάζονται οι ζωντανοί οργανισμοί.

Το 1941 ο Claude απομόνωσε από μια μεγάλη ποικιλία ιστών διαφόρων κυτταρικών τύπων μικρά κοκκία τα οποία ονόμασε μικροσώματα. Η ύπαρξη RNA στα μικροσώματα οδήγησε τους Jeener και Brachet στη διατύπωση της άποψης ότι τα κοκκία αυτά συμμετέχουν στην πρωτεϊνική σύνθεση. Τα μικροσώματα παρατηρήθηκαν για πρώτη φορά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από τον Palade, το 1955. Ο Palade τα ονόμασε πυκνά σωματίδια ή κοκκία, ενώ ο Roberts, το 1958, τους έδωσε το όνομα τους: **Ριβοσώματα**.

Ριβοσώματα και πρωτεϊνική σύνθεση

Οι πρωτεΐνες αποτελούν τα ενεργά συστατικά της κυτταρικής μηχανής. Η οργάνωση και η λειτουργία των μηχανισμών πρωτεϊνικής σύνθεσης είναι παρόμοια σε όλα τα κύτταρα: τρία είδη RNA επιτελούν διαφορετικούς αλλά συνεργατικούς ρόλους με τελικό σκοπό τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης.

Το **αγγελιαφόρο RNA (mRNA)** κωδικοποιεί τη γενετική πληροφορία που αντιγράφηκε από το DNA με τη μορφή μιας αλληλουχίας βάσεων η οποία καθορίζει μια αλληλουχία αμινοξέων. Το **μεταφορικό RNA (tRNA)** είναι το κλειδί του κώδικα: τα αμινοξέα που καθορίζονται από την αλληλουχία βάσεων ενός mRNA μεταφέρονται και τοποθετούνται στο άκρο της αυξανόμενης πολυπεπτιδικής αλυσίδας από ειδικά μόρια tRNA.

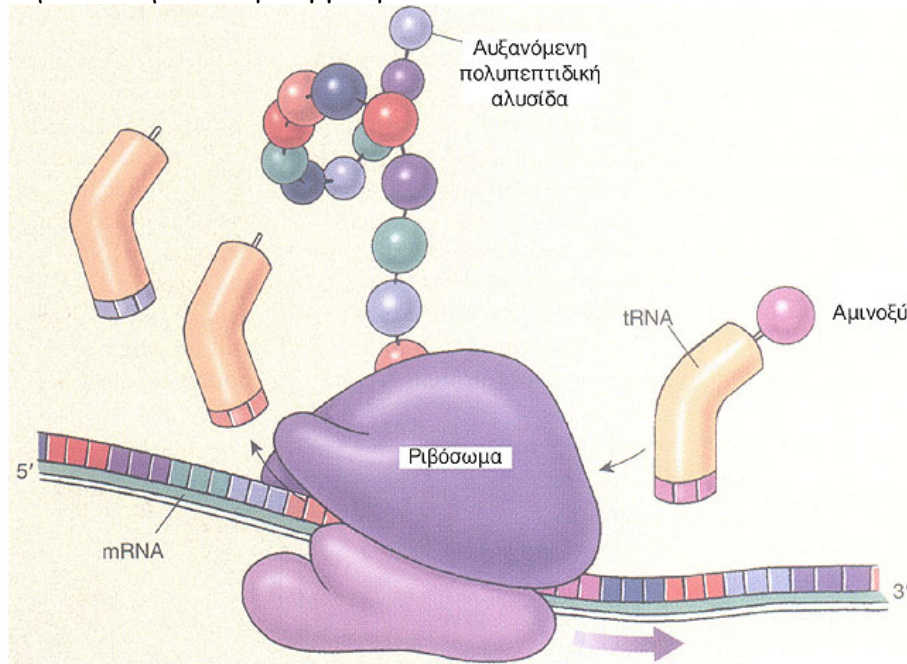
Το **ριβοσωμικό RNA (rRNA)** συνδέεται με μια ομάδα ειδικών ριβοσωμικών πρωτεϊνών και σχηματίζει το ριβόσωμα, το οποίο είναι η θέση της πρωτεϊνικής σύνθεσης.

Τα ριβοσώματα που έχουν τα tRNA και ειδικές πρωτεΐνες μπορούν να κινούνται κατά μήκος ενός μορίου mRNA μεταφράζοντας την κωδικοποιημένη γενετική πληροφορία. Ο όρος **μετάφραση** αναφέρεται στην όλη διεργασία με την οποία η αλληλουχία βάσεων του mRNA χρησιμοποιείται για να ενεργοποιηθεί και να συνδέσει τα κατάλληλα αμινοξέα σε μια πρωτεΐνη. Τα νουκλεοτίδια του mRNA “διαβάζονται” ως τριάδες. Κάθε τριάδα νουκλεοτιδίων αποτελεί ένα **κωδικόνιο**. Κάθε κωδικόνιο καθορίζει ποιο συγκεκριμένο αμινοξύ θα προστεθεί στην αυξανόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα. Οι τρεις τύποι του RNA συμμετέχουν στη διαδικασία αυτή σε όλα τα κύτταρα. Πιστεύεται ότι η ανάπτυξη των τριών ξεχωριστών λειτουργιών του RNA αποτέλεσε το μοριακό κλειδί για την προέλευση της ζωής.

Το ριβόσωμα μπορεί να θεωρηθεί ως κολοσσιαίο ριβοζονουκλεοπρωτεϊνικό σύμπλοκο με πολλαπλές ενεργές θέσεις οι οποίες αναγνωρίζουν και συνδέονται με το mRNA και άλλους απαραίτητους παράγοντες, καταλύοντας έτσι τις αντιδράσεις που του επιτρέπουν να μετακινείται κατά μήκος του mRNA προσδέτοντας, κάθε φορά, ένα αμινοξύ στην αυξανόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα. Κάθε αμινοξύ εισέρχεται στη διαδικασία της πρωτεϊνικής σύνθεσης συνδεδεμένο μ' ένα μόριο tRNA. Οι αντιδράσεις οι οποίες συνδέουν τα αμινοξέα στα tRNA ονομάζονται **ενεργοποίηση του αμινοξέος** και αποτελούν την τελική βάση για την ακρίβεια της πρωτεϊνικής σύνθεσης. Αυτό συμβαίνει διότι οι αντιδράσεις ενεργοποίησης, συνδέοντας ένα αμινοξύ μ' ένα tRNA που έχει ένα αντικωδικόνιο για το αμινοξύ αυτό, συνδέουν άμεσα το

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

κωδικόνιο με το αντίστοιχο αμινοξύ. Κατά την αντίδραση ενεργοποίησης του αμινοξέος, η ενέργεια που απελευθερώνεται από τη θραύση της ATP, δεν χάνεται αλλά διατηρείται καθώς τα αμινοξέα συνδέονται στα αντίστοιχα tRNA. Η ενέργεια αυτή, η οποία απελευθερώνεται καθώς τα αμινοξέα μεταφέρονται από τα tRNA στην αυξανόμενη πολυπεπτιδική αλυσίδα, αποτελεί την κύρια δύναμη που καθοδηγεί την πρωτεϊνική σύνθεση. Το σύμπλοκο που σχηματίζεται μεταξύ ενός tRNA και ενός αμινοξέος αποτελεί ένα **αμινοακυλ-tRNA**. Τα σύμπλοκα αυτά σχηματίζονται με τη συμμετοχή των αμινοακυλ-tRNA συνδετάσων. Υπάρχουν είκοσι διαφορετικές αμινοακυλ-tRNA συνδετάσες και κάθε μια συνδέει ένα από τα είκοσι αμινοξέα με τα συμβατά ή συγγενή tRNA.



Εικόνα 46: Ριβοσώματα και πρωτεϊνική σύνθεση

Αριθμός, κατανομή και χημική σύσταση των ριβοσωμάτων

Τα ριβοσώματα βρίσκονται στα κύτταρα όλων των ζωντανών οργανισμών με εξαίρεση τα ώριμα ερυθροκύτταρα θηλαστικών. Στην *Escherichia coli* υπάρχουν 10.000-20.000 ριβοσώματα, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 25% της συνολικής μάζας του βακτηρίου. Στους προκαρυωτικούς οργανισμούς τα ριβοσώματα είναι ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα. Ο μέσος αριθμός των ριβοσωμάτων σ' ένα κύτταρο θηλαστικών είναι περίπου 10.000.000. Ο μικρότερος αριθμός ριβοσωμάτων παρατηρείται στα σπερματοκύτταρα, ενώ ο μεγαλύτερος στα εμβρυακά κύτταρα και στα κύτταρα που ασχολούνται με τη σύνθεση των εκκριτικών πρωτεϊνών. Λίγα απ' αυτά βρίσκονται στα μιτοχόνδρια, ενώ τα υπόλοιπα παρατηρούνται στο κυτταρόπλασμα ή συνδεδεμένα στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου. Οι δύο αυτοί τύποι των ριβοσωμάτων, δηλ. τα **ελεύθερα** (που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα) και τα **συνδεδεμένα** (που βρίσκονται στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου) ριβοσώματα, δεν έχουν δομικές διαφορές, εναλλάσσονται μεταξύ τους και οι ριβοσωμικές υπομονάδες τους "αποδηκεύονται" στο κυτταρόπλασμα μέχρις ότου ξαναχρησιμοποιηθούν σ' ένα νέο κύκλο πρωτεϊνικής σύνθεσης. Τα ριβοσώματα που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα δεν είναι τυχαία διασκορπισμένα, αλλά σχηματίζουν ομάδες από 10 ή περισσότερα ριβοσώματα. Οι ομάδες αυτές, που ονομάζονται **πολυσώματα**, σχηματίζονται διότι συνδέονται και μεταφράζουν ένα μόριο αγγελιοφόρου RNA (mRNA, θα μιλήσουμε σε παρακάτω κεφάλαιο) το οποίο φέρει την γενετική πληροφορία για την παραγωγή της πρωτεΐνης. Αύξηση του αριθμού των ριβοσωμάτων, τόσο στα προκαρυωτικά όσο και στα ευκαρυωτικά κύτταρα, παρατηρείται κατά την ωογένεση, την ανάπτυξη και

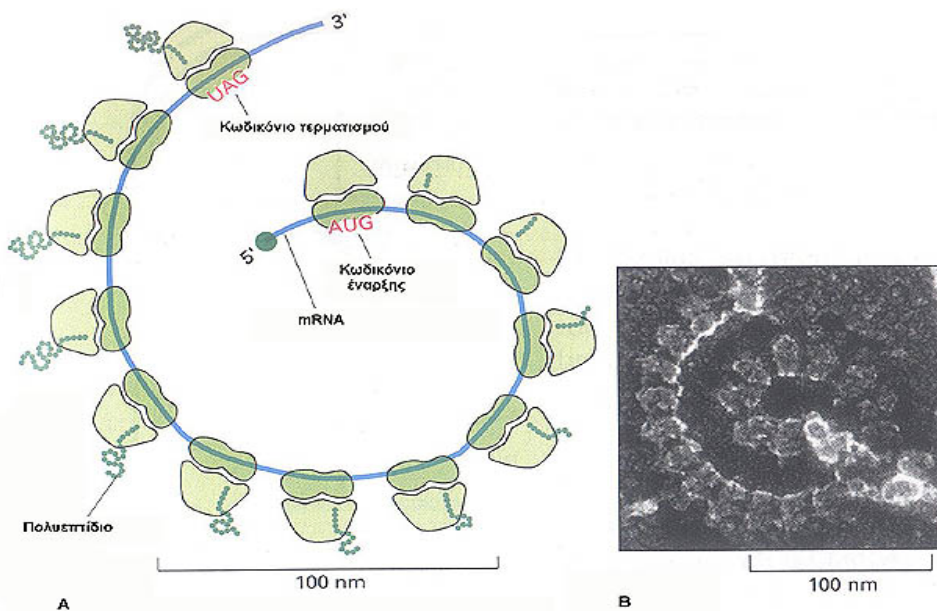
γενικώς όταν υπάρχουν αυξημένες κυτταρικές ανάγκες για τη σύνθεση μεγαλύτερου αριθμού πρωτεϊνών.

Για πρώτη φορά το 1960, προτάθηκε από τους Siekevitz και Palade η άποψη ότι τα συνδεδεμένα ριβοσώματα συνδέονται εκκριτικές πρωτεΐνες, ενώ τα ελεύθερα ριβοσώματα αποτελούν τη θέση σύνθεσης των ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα η αναλογία ελεύθερα προς συνδεδεμένα ριβοσώματα σχετίζεται άμεσα με τη λειτουργία του συγκεκριμένου κυτταρικού τύπου. Έτσι, σε κύτταρα που ασχολούνται αποκλειστικά με τη σύνθεση εκκριτικών πρωτεϊνών (π.χ. σιαλογόνοι αδένες) το 90% των ριβοσωμάτων είναι συνδεδεμένα στο ΕΔ, ενώ μόνο το 10% βρίσκονται ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα. Το αντίθετο συμβαίνει σε μη εκκριτικά κύτταρα (π.χ. δικτυοκύτταρα). Τα ηπατοκύτταρα θεωρούνται ενδιάμεσος τύπος και έχουν 75% συνδεδεμένα και 25% ελεύθερα ριβοσώματα.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που δείχνουν ότι τα πολυσώματα συνδέονται με τον κυτταρικό σκελετό και η σύνδεση αυτή μπορεί να δώσει ένα μηχανισμό με τον οποίον το mRNA αρκετών κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών διαχωρίζεται από τις υπόλοιπες πρωτεΐνες, προσφέροντας έτσι μια διαφορετική οργάνωση της πρωτεϊνικής σύνθεσης στο χώρο. Σε κυτταροκαλλιέργειες διαφόρων τύπων κυττάρων, έχει βρεθεί ότι τα πολυσώματα συνδέονται πράγματι με μικροϊνίδια ακτίνης (δομικό μέρος του κυτταρικού σκελετού, θα μιλήσουμε στο αντίστοιχο κεφάλαιο). Τα πολυσώματα αυτά είναι εμπλουτισμένα σε ορισμένα είδη mRNA, γεγονός που υποδηλώνει ότι συμμετέχουν στη σύνθεση ειδικών πρωτεϊνών. Πιστεύεται ότι τα πολυσώματα και τα mRNA κατευδύνονται προς τον κυτταρικό σκελετό και συνδέονται μαζί του λόγω της ύπαρξης χαρακτηριστικών γνωρισμάτων στο mRNA, (η υπόθεση που ερευνάται υποστηρίζει ότι υπάρχουν ορισμένα κοινά δομικά στοιχεία στο 3' άκρο του mRNA, που δεν έχει μεταφραστεί, τα οποία το καθοδηγούν στον κυτταρικό σκελετό. Τέτοια κατευθυντήρια σήματα δεν έχουν μόνο την ικανότητα να κατευδύνουν τα mRNA στον κυτταρικό σκελετό, αλλά και να αντιδρούν σε αλλαγές των φυσιολογικών συνθηκών).

Χημική σύσταση των ριβοσωμάτων

Τα κύρια συστατικά κάθε ριβοσώματος είναι τα ριβοσωμικά RNA και οι ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Τα ριβοσώματα είναι έντονα αρνητικά φορτισμένα και συνδέονται με κατιόντα και βασικές χρωστικές.

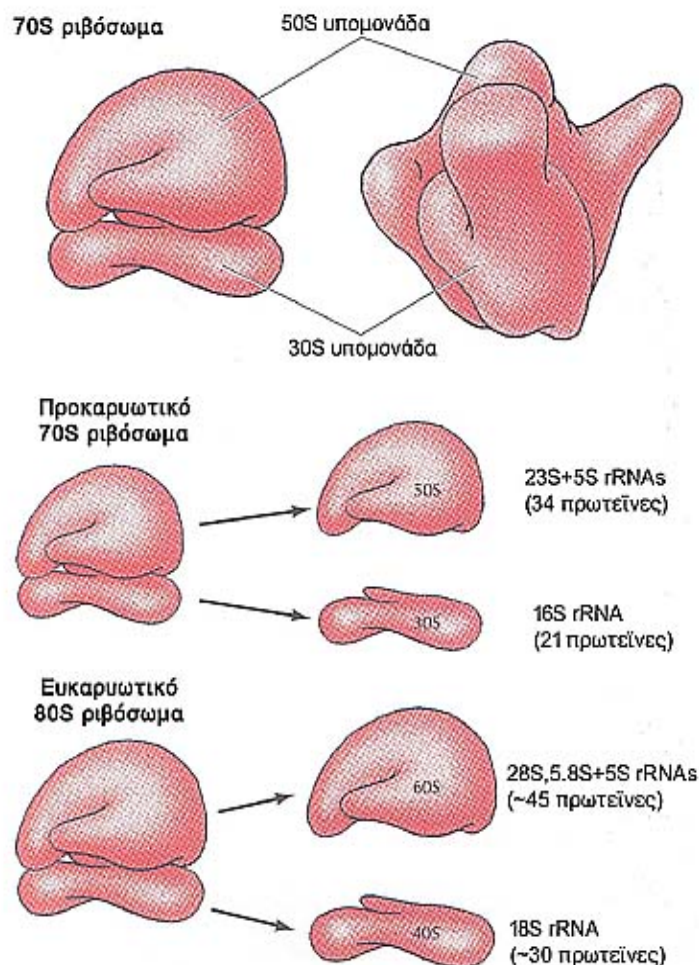


Εικόνα 47: Α- σχηματική απεικόνιση Πολυριβοσώματος, Β- φωτογραφία Πολυριβοσώματος από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο

Δομή και οργάνωση των Ριβοσωμάτων

Το ριβόσωμα είναι ένα πολύπλοκο οργανίδιο, που σχηματίζεται από ριβοσωμικό RNA (rRNA) και ειδικές ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Το ριβόσωμα δεν περιβάλλεται από μεμβράνη. Το rRNA αποτελεί το 55% , σε βάρος, του ριβοσώματος. Κάθε ριβόσωμα αποτελείται από δύο υπομονάδες με ανάμοιο μέγεθος, τη μικρή και τη μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα. Κάθε υπομονάδα αποτελείται από ειδικά ριβοσωμικά RNA και ιδιαίτερες ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα τα ριβοσώματα έχουν σταθερά καθίζησης 80S και οι υπομονάδες τους έχουν σταθερές καθίζησης 60S και 40S. Τα ριβοσώματα των προκαρυωτικών οργανισμών είναι μικρότερα (70S) και αποτελούνται από δύο υπομονάδες, 50S και 30S. Τα ριβοσώματα που υπάρχουν στα μιτοχόνδρια και τους γλωροπλάστες, είναι συνήθως μικρότερα τόσο από τα ευκαρυωτικά όσο και από τα προκαρυωτικά ριβοσώματα. Το MB του ευκαρυωτικού ριβοσώματος είναι περίπου 4.500 kD, ενώ του προκαρυωτικού ριβοσώματος φτάνει τα 2.500 kD.

Στο κολοβακτηρίδιο (*Escherichia coli*), η μικρή ριβοσωμική υπομονάδα 30S αποτελείται από ένα μόριο 16S rRNA και 21 διαφορετικές ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Η μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα 50S, αποτελείται από δύο μόρια rRNA, το 23S rRNA και το 5S rRNA καθώς επίσης και από 34 περίπου ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, η μικρή ριβοσωμική υπομονάδα αποτελείται από ένα μόριο 18S rRNA και 30 περίπου ριβοσωμικές πρωτεΐνες, ενώ η μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα αποτελείται από τρία μόρια rRNA, τα 28S rRNA, 5S rRNA και 5,8S rRNA, και 40 περίπου ριβοσωμικές πρωτεΐνες. Κατά τα διάφορα στάδια της μετάφρασης του mRNA διάφοροι πρωτεϊνικοί παράγοντες που συμμετέχουν σ' αυτή τη διαδικασία συνδέονται παροδικά με το ριβόσωμα.



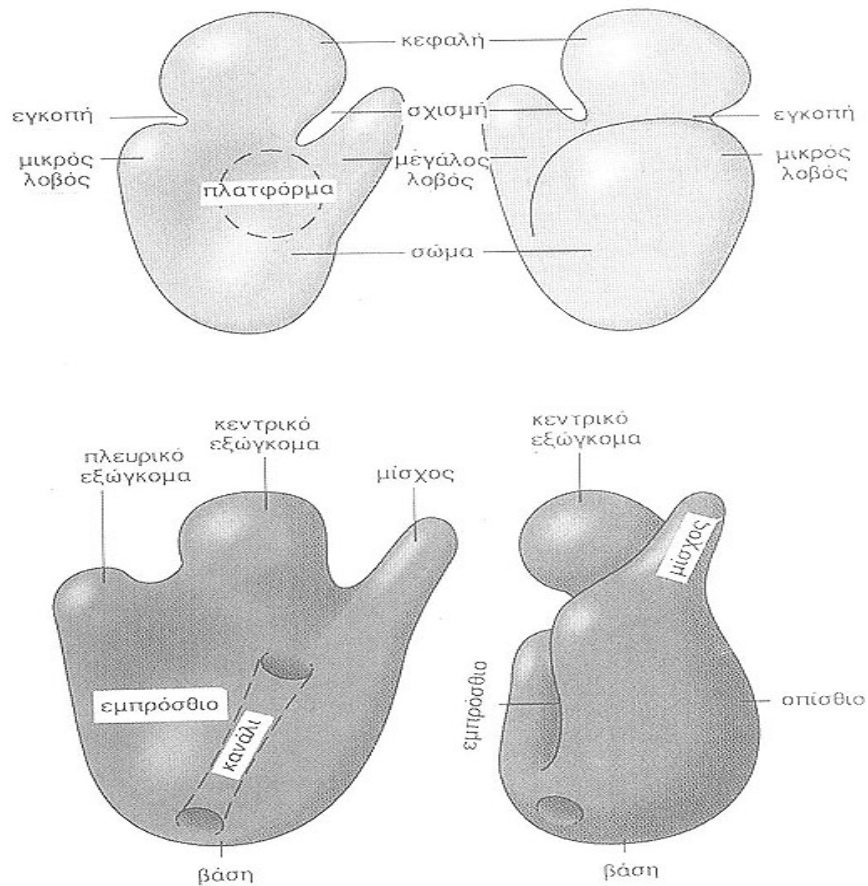
Εικόνα 48: Δομή του προκαρυωτικού και ευκαρυωτικού ριβοσώματος

Η μικρή ριβοσωμική υπομονάδα παρουσιάζει σχήμα εμβρύου, ενώ η μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα μοιάζει με πολυθρόνα η οποία έχει τρεις βραχίονες. Μια ελαφρά κλίση της μικρής υπομονάδος δημιουργεί στη μια άκρη της μια πεπλατυσμένη περιοχή που ονομάζεται “πλατφόρμα”. Η περιοχή αυτή ταιριάζει επακριβώς σε μια εγκοπή της μεγάλης ριβοσωμικής υπομονάδος, όταν οι δύο υπομονάδες ενώνονται για το σχηματισμό λειτουργικού ριβοσώματος. Η θέση αποκωδικοποίησης, (δηλ. η περιοχή αναγνώρισης των κωδικονίων του mRNA από τα αντικωδικόνια tRNA κατά την διαδικασία της πρωτεϊνοσύνθεσης), βρίσκεται στη μικρή ριβοσωμική υπομονάδα στη βάση της ρωγμής που χωρίζει την “κεφαλή” από την “πλατφόρμα”. Στη μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα έχει βρεθεί ένα κανάλι με μήκος 10 nm και διάμετρο 2,5 nm το οποίο διασχίζει τη μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα. Το κανάλι εκτείνεται από την περιοχή στην οποία βρίσκονται οι θέσεις A και P (θέσεις δέσμευσης των tRNAs), μέχρι το σημείο εξόδου της νεοσχηματιζόμενης πολυπεπτιδικής αλυσίδας. Το κανάλι αυτό αποτελεί πιθανότατα το δρόμο που ακολουθεί η πολυπεπτιδική αλυσίδα αμέσως μετά τη έναρξη του σχηματισμού της μέχρι και τη στιγμή που εξέρχεται από το ριβόσωμα.

Οι μικρές υπομονάδες των ευκαρυωτικών ριβοσωμάτων έχουν ορισμένα επιπλέον γνωρίσματα. Ένα απ’ αυτά είναι το “ράμφος” που επεκτείνεται στην αντίθετη κατεύθυνση από εκεί που βρίσκεται το ρήγμα. Το “ράμφος”, αν και μικρότερο, βρίσκεται επίσης και στη μικρή ριβοσωμική υπομονάδα των αρχαιοβακτηρίων. Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα της μικρής υπομονάδος των ευκαρυωτικών ριβοσωμάτων είναι δύο μικροί λοβοί που βρίσκονται στο άκρο της υπομονάδος, απέναντι από το κεφάλι. Πιστεύεται ότι οι λοβοί περιέχουν τις επιπλέον αλληλουχίες του 18S rRNA, που το διαφοροποιούν από το 16S rRNA των προκαρυωτικών ριβοσωμάτων.

Η ανάλυση της δομής του ριβοσώματος από την *Escherichia coli* με τη μέθοδο της κρύο-ηλεκτρονικής μικροσκοπίας, σε επίπεδο ανάλυσης 4 nm, έδειξε ότι το χάσμα μεταξύ των δύο ριβοσωμικών υπομονάδων προσφέρει άφθονο χώρο για τη σύνδεση των δύο μορίων tRNA και των άλλων μεταφραστικών συστατικών που απαιτούνται για την πρωτεϊνική σύνθεση. Επίσης, με την πειραματική αυτή προσέγγιση, έγινε δυνατή η παρατήρηση μιας “γέφυρας” που συνδέει τα 16S και 23S rRNA στην περιοχή της “πλατφόρμας” της υπομονάδος 30S.

Για τη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του ριβοσώματος απαιτούνται ιόντα Mg^{2+} . Απλή ρύθμιση της συγκέντρωσης του Mg^{2+} είναι δυνατόν να προκαλέσει αποχωρισμό της μικρής από τη μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα. Οι υπομονάδες των ευκαρυωτικών ριβοσωμάτων αποχωρίζονται πιο δύσκολα και απαιτούνται συνήθως, εκτός από το Mg^{2+} , χηλικοί παράγοντες και αύξηση της θερμοκρασίας. Όταν η συγκέντρωση του Mg^{2+} πέσει κάτω από ένα συγκεκριμένο όριο, οι δύο ριβοσωμικές υπομονάδες αποχωρίζονται. Η διεργασία αυτή είναι αντιστρεπτή. Η απαιτούμενη συγκέντρωση του Mg^{2+} είναι 0,002M και πιστεύεται ότι η σύνδεση του Mg^{2+} στο ριβόσωμα γίνεται μέσω των φωσφορικών ριζών του rRNA.



Εικόνα 49: Ριβοσωμικές υπομονάδες

Ριβοσωμικές πρωτεΐνες

Οι ριβοσωμικές πρωτεΐνες των προκαρυωτικών ριβοσωμάτων είναι περίπου 53, ενώ στα ευκαρυωτικά ριβοσώματα γύρω στις 75. Η θέση πολλών από τις πρωτεΐνες αυτές πάνω στο ριβόσωμα είναι επακριβώς γνωστή και έχει βρεθεί ότι μόνο μια πρωτεΐνη είναι κοινή και για τις δύο υπομονάδες, συμβάλλοντας έτσι στη σύνδεση τους.

Στη μικρή υπομονάδα των προκαρυωτικών ριβοσωμάτων υπάρχουν 21 πρωτεΐνες, από την S1-S21. Οι 31 ριβοσωμικές πρωτεΐνες της μεγάλης υπομονάδος των προκαρυωτικών κυττάρων αριθμούνται από L1 μέχρι L34. Οι αριθμοί L8 και L26 δεν χρησιμοποιούνται λόγω λανθασμένης αναγνώρισης των πρωτεϊνών αυτών κατά τα αρχικά στάδια της ερευνητικής προσπάθειας. Επίσης μια άλλη πρωτεΐνη, η L7/L12, που αρχικά πιστευόταν ότι είναι δύο διαφορετικές πρωτεΐνες, αποδείχτηκε ότι είναι το ίδιο πολυπεπίδιο εκτός από την παρουσία μιας χημικής ομάδας (ακετυλομάδας) στην L7 που απουσιάζει από την L12. Όλες οι πρωτεΐνες της μικρής και της μεγάλης ριβοσωμικής υπομονάδος βρίσκονται σ' ένα αντίγραφο, εκτός από την L7/L12 που υπάρχει σε τέσσερα. Στο κολοβακτηρίδιο (*Escherichia coli*) οι περισσότερες ριβοσωμικές πρωτεΐνες είναι μικρές, βασικές και αδιάλυτες, έχοντας MB από 6-32 kD. Μόνο η S1 έχει μεγαλύτερο MB, που φτάνει τα 61 kD.

Οι ριβοσωμικές πρωτεΐνες μπορεί να χωριστούν σε δύο κυρίως ομάδες:

α. τις πρωτεΐνες που έχουν την ικανότητα να σχηματίσουν ειδικά σύμπλοκα με απομονωμένα μόρια rRNA, και

β. τις πρωτεΐνες που δεν έχουν την ικανότητα αυτή.

Έτσι, έχει βρεθεί ότι τρεις πρωτεΐνες συνδέονται στο 5S rRNA, έξι στο 16S rRNA και έντεκα στο 23S rRNA. Οι πρωτεΐνες αυτές ονομάζονται **κύριες συνδετικές πρωτεΐνες**.

Προκαρυωτικά και Ευκαρυωτικά ριβοσώματα

Αν και τα ριβοσώματα των ευκαρυωτικών οργανισμών δεν διαφέρουν λειτουργικά από τα ριβοσώματα των προκαρυωτικών, εντούτοις είναι πολύ μεγαλύτερα και οι περισσότερες πρωτεΐνες τους είναι διαφορετικές. Επίσης, πολλές από τις θέσεις αναγνώρισης και τους βοηθητικούς παράγοντες είναι διαφορετικοί. Η δράση διάφορων παρεμποδιστών είναι επίσης διάφορη. Το αντιβιοτικό γλωραμφαινικόλη π.χ. επιδρά πάνω στα ριβοσώματα των βακτηρίων, ενώ το κυκλοεξαμίδιο δρα πάνω στην πρωτεϊνική σύνδεση των ευκαρυωτικών κυττάρων. Αυτό είναι ένα μεγάλο ευτύχημα για τους ανθρώπους αφού τα περισσότερα αντιβιοτικά παρεμποδίζουν την πρωτεϊνική σύνδεση στους προκαρυωτικούς οργανισμούς. Λόγω των διαφορών μεταξύ του βακτηριακού συστήματος πρωτεϊνικής σύνδεσης και του αντίστοιχου ανθρώπινου, τα φάρμακα δρουν επιλεκτικά στα βακτήρια χωρίς να επηρεάζουν τον ανθρώπινο οργανισμό. Τα ριβοσώματα των μιτοχονδρίων και των γλωροπλαστών μοιάζουν με τα ριβοσώματα των βακτηρίων. Ριβοσώματα-υβρίδια που αποτελούνται από υπομονάδες βακτηρίων και γλωροπλαστών κάνουν πρωτεϊνική σύνδεση ενώ, το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται σε ριβοσώματα-υβρίδια που αποτελούνται από υπομονάδες ριβοσωμάτων φυτών και θηλαστικών. Όμως, τα υβρίδια που αποτελούνται από υπομονάδες προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών ριβοσωμάτων είναι ανενεργά.

Αν και πολλές ριβοσωμικές πρωτεΐνες έχουν αλλάξει πολύ κατά τη διάρκεια της εξελικτικής πορείας, η λειτουργία του ριβοσώματος έχει παραμείνει αναλλοίωτη. Το φαινόμενο αυτό δημιουργεί δύο βασικά ερωτήματα:

α. Πως είναι δυνατόν ένα τόσο σύνθετο οργανίδιο, τα δομικά στοιχεία του οποίου έχουν υποστεί τόσες αλλαγές, να διατηρεί ουσιαστικά αναλλοίωτη τη βασική λειτουργική του δράση, τόσο στα προκαρυωτικά όσο και στα ευκαρυωτικά κύτταρα; Η πιθανή απάντηση είναι ότι οι αλλαγές που έγιναν στην πρωτοταγή δομή των ριβοσωμικών πρωτεϊνών και των rRNA δεν επηρέασαν τη σωστή δομή και λειτουργία του ριβοσώματος. Οι αλλαγές αυτές δεν πρέπει επίσης να προκάλεσαν αλλαγή στην τοπογραφική κατανομή των ριβοσωμικών συστατικών.

β. Ποια εξελικτική πίεση οδήγησε στην αύξηση της πολυπλοκότητας του ευκαρυωτικού ριβοσώματος;

Πιθανόν, λόγω της πολυπλοκότητας των ευκαρυωτικών κυττάρων, το ευκαρυωτικά ριβοσώματα απέκτησαν πιο πολύπλοκη δομή διότι πρέπει να επιτελέσουν περισσότερους ρόλους, στους οποίους περιλαμβάνονται και ο έλεγχος της πιστότητας της μετάφρασης του mRNA και της ρύθμισης της πρωτεϊνικής σύνδεσης.

Ριβοσώματα των μιτοχονδρίων

Τα ριβοσώματα των μιτοχονδρίων έχουν διαφορετικές ιδιότητες απ' αυτές των υπολοίπων ριβοσωμάτων, ενώ, ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο, παρουσιάζουν και σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Τα μιτοχονδριακά ριβοσώματα έχουν μέγεθος που κυμαίνεται από 55S μέχρι 77S. Η ίδια ποικιλομορφία παρατηρείται και στις ριβοσωμικές υπομονάδες, το μέγεθος των οποίων κυμαίνεται για τη μεν μικρή υπομονάδα από 28S μέχρι 40S, ενώ για τη μεγάλη υπομονάδα από 39S μέχρι 60S. Τα μιτοχονδριακά ριβοσώματα περιέχουν μεγάλο αριθμό ριβοσωμικών πρωτεϊνών. Στη μικρή ριβοσωμική υπομονάδα υπάρχουν περίπου 33 ριβοσωμικές πρωτεΐνες και στη μεγάλη 52. Οι πρωτεΐνες των μιτοχονδριακών ριβοσωμάτων δεν έχουν την ίδια εξελικτική σταθερότητα με τις αντίστοιχες πρωτεΐνες των άλλων ριβοσωμάτων.

Στα μιτοχονδριακά ριβοσώματα δεν υπάρχουν το 5,8S rRNA και 5S rRNA (με εξαίρεση τα μιτοχονδριακά ριβοσώματα των ανώτερων φυτών). Το μέγεθος των rRNA των μιτοχονδριακών ριβοσωμάτων είναι 13S μέχρι 17S για τη μικρή και 16S μέχρι 25S για τη μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα.

Κυτταρικός Σκελετός

Γενικά

Το θεμελιώδες κυτταρόπλασμα, δηλ. το υλικό που περιβάλλει όλα τα ενδοκυτταρικά οργανίδια, πιστευόταν ότι είναι ένα πρωτεϊνικό διάλυμα χωρίς καμιά οργάνωση. Στις πιο ακραίες περιπτώσεις, υποστήριζαν ότι το κύτταρο είναι απλώς ένας “σάκος με ένζυμα”. Τα κύρια ενδοκυτταρικά οργανίδια, σύμφωνα με τις απόψεις αυτές, ήταν ελεύθερα να αιωρούνται σε τυχαίες θέσεις μέσα στο κυτταρόπλασμα χωρίς καμιά υποστήριξη που θα σταθεροποιούσε τη θέση τους στο χώρο.

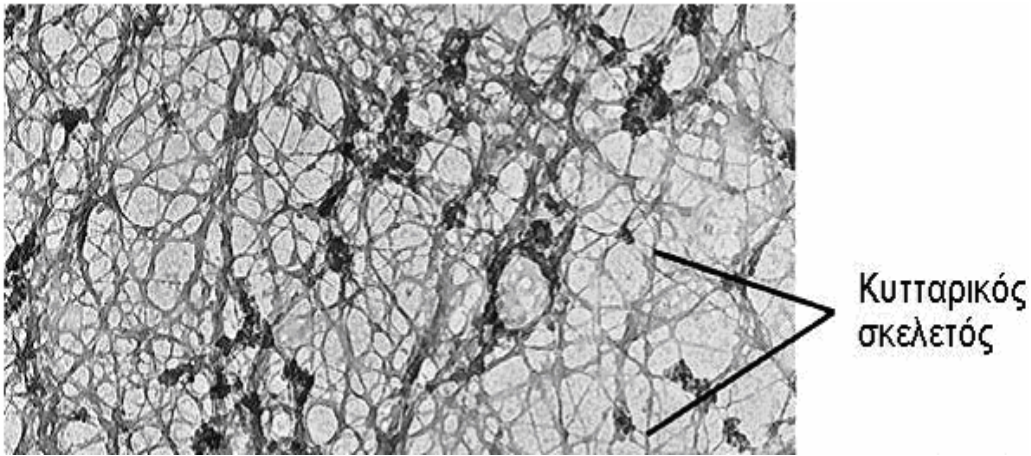
Το 1956 ο Peters, προσπαθώντας να εξηγήσει τη δράση των ορμονών, ανέφερε ότι εντυπωσιάστηκε από την κυτταρική τελειότητα και αισθάνθηκε υποχρεωμένος να υποδέσει ότι μέσα στο κύτταρο υπάρχει κάποιο λεπτό δίκτυο από τη δράση του οποίου ρυθμίζονται οι ενδοκυτταρικές λειτουργίες. Το ενδοκυτταρικό δίκτυο ονομάστηκε κυτταρικός σκελετός από τον Needham και παρατηρήθηκε για πρώτη φορά στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο από τον Porter το 1961.

Οι νεότερες έρευνες έδειξαν ότι το θεμελιώδες κυτταρόπλασμα υποστηρίζεται και σταθεροποιείται από ένα πολύπλοκο σύστημα κυτταρικών στοιχείων που ουσιαστικά αποτελούν έναν κυτταρικό σκελετό. Ο κυτταρικός σκελετός αποτελεί τη δυναμική υποκυτταρική δομή που επιτρέπει στα διάφορα οργανίδια να μετακινούνται ανάλογα με τις λειτουργικές ανάγκες του κυττάρου. Τα δομικά στοιχεία του κυτταρικού σκελετού μπορεί να φτάσουν σε μεγάλο μήκος και πολύ συχνά συνδέονται μεταξύ τους σχηματίζοντας δομές εκπληκτικής ομορφιάς και αξιοζήλευτης τελειότητας. Τα δομικά στοιχεία του κυτταρικού σκελετού βρίσκονται σε μια συνεχή διεργασία συγκρότησης και αποσυγκρότησης και είναι υπεύθυνα για:

- α. τον καθορισμό του σχήματος των κυττάρων,
- β. την κυτταρική κίνηση,
- γ. την ενδοκυτταρική μεταφορά και
- δ. την κυτταρική προσκόλληση.

Εκτός από την τρισδιάστατη οργάνωση του κυτταρικού σκελετού παρατηρείται και μια αξιοθαύμαστη λειτουργική οργάνωση, η οποία επιτυγχάνεται με τη λειτουργική εξειδίκευση ουσιαστικών κυτταροπλασματικών δομών. Τα στοιχεία αυτά, με τη συνεργασία και άλλων πρωτεϊνών που συνδέουν το ένα με το άλλο καθώς επίσης και με τα ενδοκυτταρικά οργανίδια, σχηματίζουν ένα ολοκληρωμένο σύστημα που καθορίζει τη θέση των οργανιδίων στο χώρο και ταυτόχρονα υποστηρίζει τις μεμβράνες, τα ενδοκυτταρικά οργανίδια και τη θεμέλια ουσία. Έτσι λοιπόν, το πλέγμα των ινιδίων του κυτταρικού σκελετού αποτελεί μια δυναμική δομή.

Ο κυτταρικός σκελετός παρουσιάζει επίσης μια ακόμη μοναδικότητα: είναι η μόνη κυτταρική δομή που έρχεται σε επαφή μ' όλα τα ενδοκυτταρικά οργανίδια, συμπεριλαμβανομένων του πυρήνα και της πλασματικής μεμβράνης. Ο κυτταρικός σκελετός βοηθά επίσης το κύτταρο να προσκολληθεί σε εξωκυτταρικές δομές. Το 1/3 περίπου του συνόλου των κυτταρικών πρωτεϊνών αντιστοιχούν στις πρωτεΐνες του κυτταρικού σκελετού. Το υλικό αυτό δεν είναι στατικό αλλά έχει έντονη δυναμικότητα, μεταβαλλόμενο κατά την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, τη διαίρεση και τη μετακίνηση των κυττάρων. Η σημασία του κυτταρικού σκελετού στην κυτταρική λειτουργία είναι εμφανής από την ύπαρξη ορισμένων μεταλλάξεων που επηρεάζουν όχι μόνο τα συγκεκριμένα κύτταρα αλλά ολόκληρο τον οργανισμό. Επίσης, έχει βρεθεί ότι αρκετές ανδρώπινες ασθένειες οφείλονται σε δυσλειτουργία του κυτταρικού σκελετού.



Εικόνα 50: Φωτογραφία από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο του κυτταρικού σκελετού

Δομικά στοιχεία του Κυτταρικού Σκελετού

Τα κύρια δομικά στοιχεία του κυτταρικού σκελετού είναι:

- α. τα **μικροϊνίδια** (διαμ. ~6nm),
- β. τα **ενδιάμεσα ινίδια** (διαμ. ~10nm) και
- γ. οι **μικροσωληνίσκοι** (διαμ. ~25nm).

Τα μικροϊνίδια βρίσκονται κυρίως με τη μορφή δικτύου ή δεσμίδων και δομούνται από μία πρωτεΐνη την **Ακτίνη**. Η ακτίνη, βρίσκεται σ' όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα και αποτελεί μια από τις πιο άφθονες πρωτεΐνες του κυττάρου. Σε ορισμένους κυτταρικούς τύπους η ακτίνη φτάνει το 10-20% του συνόλου των πρωτεϊνών του κυττάρου. Η ακτίνη είναι ένα μικρό σχετικά μόριο με MB 42 kD, αποτελούμενο από 374 ή 375 αμινοξέα.

Οι δεσμίδες των μικροϊνιδίων προσφέρουν στις κυτταροπλασματικές περιοχές ελαστική δύναμη και υποστηρίζουν διάφορες μεμβρανικές προεκβολές, όπως π.χ. οι μικρολάχνες (εγκολπώσεις της κυτταρικής μεμβράνης).

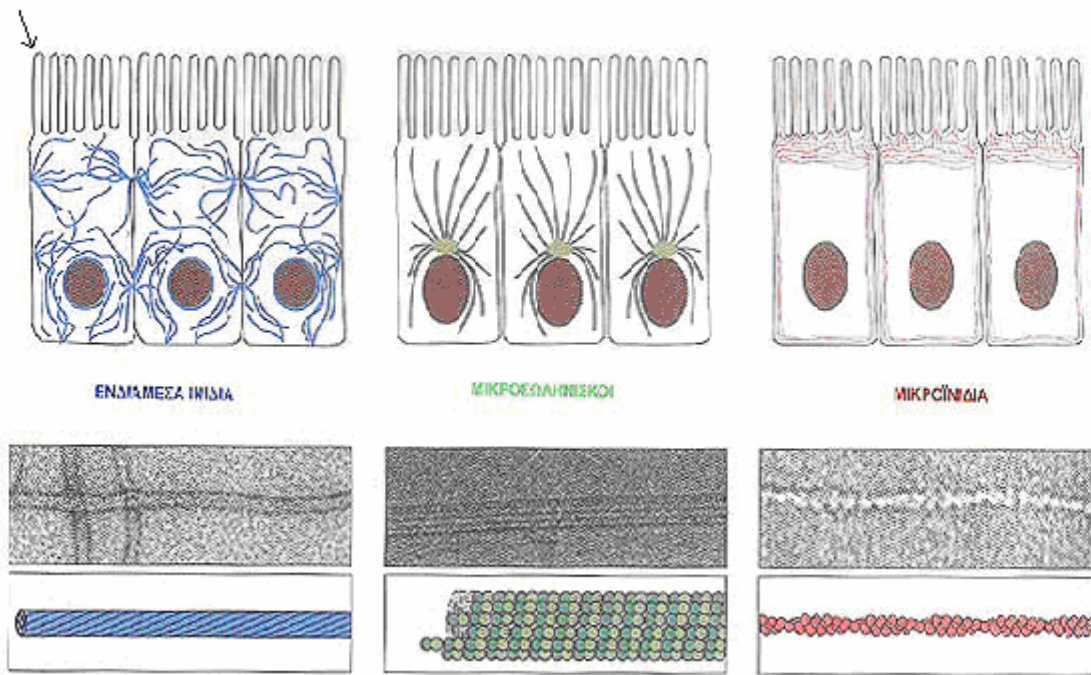
Τα ενδιάμεσα ινίδια μέσω των δικτύων και των δεσμίδων που σχηματίζουν, συμμετέχουν και αυτά στην υποστήριξη του κυτταροπλάσματος στο χώρο μαζί με τα μικροϊνίδια και τους μικροσωληνίσκους.

Οι μικροσωληνίσκοι προσδίδουν σταθερότητα στις διάφορες κυτταροπλασματικές περιοχές. Όταν είναι τοποθετημένοι σε παράλληλες δέσμες, όπως π.χ. στη μιτωτική άτρακτο (σχηματισμός ο οποίος συμμετέχει στην κυτταρική διαίρεση) και τους νευράξονες (χαρακτηριστική δομή των νευρικών κυττάρων), καθορίζουν την πολικότητα στις δομές αυτές.

Κανένα από τα τρία δομικά στοιχεία του κυτταρικού σκελετού δεν είναι ανεξάρτητο από το άλλο. Διάφορες πρωτεΐνες συνδέουν τα ινίδια μεταξύ τους και οι πρωτεΐνες αυτές βρίσκονται κάτω από τον έλεγχο διαφόρων ρυθμιστικών συστημάτων του κυττάρου. Οι πρωτεΐνες αυτές ολοκληρώνουν τον κυτταρικό σκελετό έτσι ώστε κανένα από τα στοιχεία του κυτταρικού σκελετού να μην μπορεί να δράσει τελείως ανεξάρτητο από τ' άλλα. Αποτέλεσμα της ολοκλήρωσης αυτής είναι το γεγονός ότι οποιαδήποτε τροποποίηση ή διαταραχή ενός στοιχείου του κυτταρικού σκελετού θα επηρεάσει και τα υπόλοιπα. Συνεπώς, ο κυτταρικός σκελετός είναι ένα πολύπλοκο δίκτυο, το οποίο με τη βοήθεια πρωτεϊνών διασύνδεσης σχηματίζει μια ολοκληρωμένη δομή υποστήριξης του κυτταροπλάσματος.

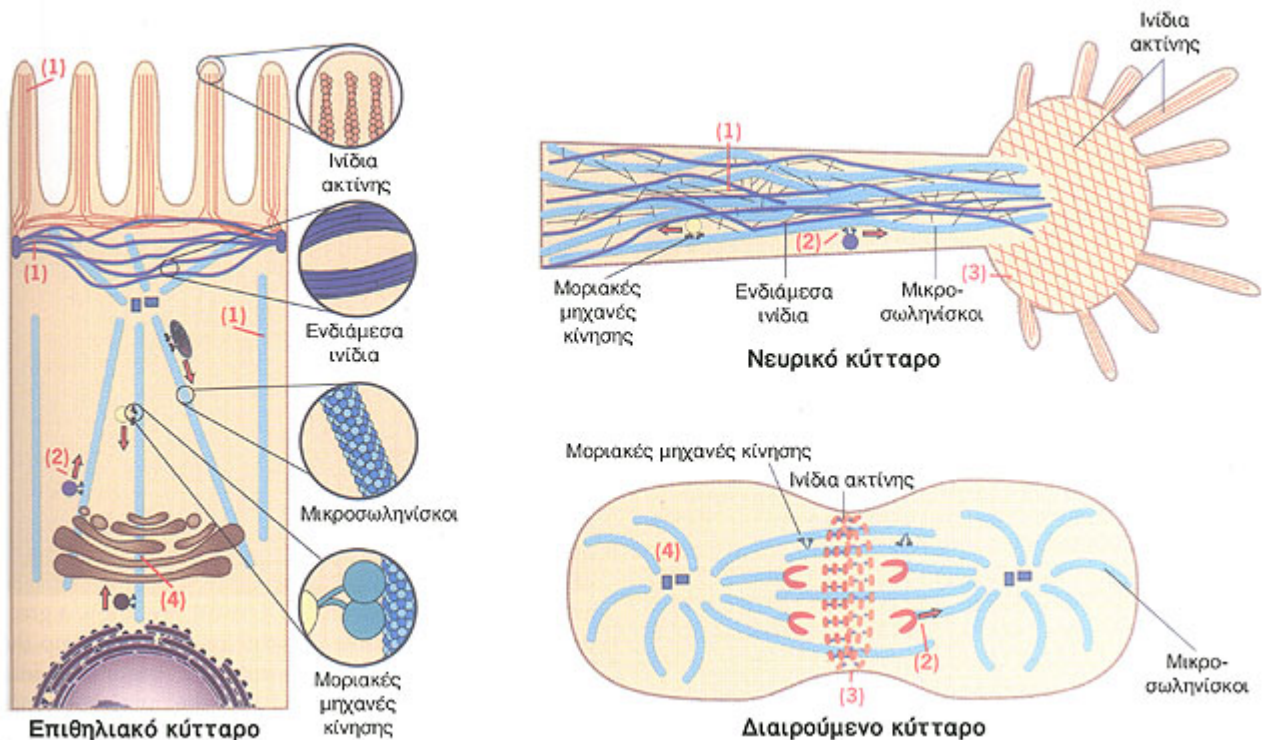
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Μικρολάχνες



Εικόνα 51: Τα τρία κύρια στοιχεία δόμησης του κυτταρικού σκελετού

(1) Δομή και υποστήριξη (2) Ενδοκυτταρική μεταφορά (3) Συσταλτικότητα και Κίνηση (4) Χωροοργάνωση



Εικόνα 52: Συμμετοχή του κυτταρικού σκελετού στις ενδοκυτταρικές λειτουργίες του κυττάρου

Αλλαγές του Κυτταρικού Σκελετού και καρκίνος

Ορισμένες ασθένειες, κυρίως η αλλαγή των κανονικών κυττάρων σε καρκινικά, συνδέονται με διαταραχές στην κατανομή και τη λειτουργία των στοιχείων του κυτταρικού σκελετού. Στα μεταμορφούμενα κύτταρα το οργανωμένο δίκτυο των μικροϊνιδίων μεταβάλλεται και παρουσιάζει ομοιόμορφη κατανομή στο κυτταρόπλασμα, ενώ το ποσό της ελεύθερης ακτίνης αυξάνει. Επίσης, η σύνδεση της ακτίνης με την πλασματική μεμβράνη συχνά καταστρέφεται. Στα καρκινικά κύτταρα οι δέσμες των ινιδίων ακτίνης είναι λιγότερες σε αριθμό, γίνονται πιο λεπτές, ενώ πολλές φορές εξαφανίζονται τελείως. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι αλλαγές αυτές οφείλονται σε άμεση αλλαγή της λειτουργίας των γονιδίων. Όμως, τις περισσότερες φορές οι αλλαγές αυτές οφείλονται σε μεταβολή των ρυθμιστικών ελέγχων που καθορίζουν την οργάνωση του κυτταρικού σκελετού. Τα ενδιάμεσα ινίδια μεταβάλλουν επίσης τις ιδιότητές τους και εμφανίζονται νέοι τύποι ενδιάμεσων ινιδίων αντικαθιστώντας τα ενδιάμεσα ινίδια που υπήρχαν στα κανονικά κύτταρα. Οι αλλαγές αυτές τόσο στα μικροϊνίδια όσο και στα ενδιάμεσα ινίδια οδηγούν πολύ συχνά στην απώλεια επαφής των γειτονικών κυττάρων.

Τα δεσμοσώματα και οι στενοσύνδεσμοι εξαφανίζονται, με αποτέλεσμα τα κύτταρα να χάνουν τον έλεγχο της κυτταρικής διαίρεσης και της κίνησης που υπήρχε λόγω της επαφής τους στο οργανωμένο σύστημα των ιστών. Έτσι, τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται συνεχώς και όταν δεν διαιρούνται κινούνται ανάμεσα στα γειτονικά τους κύτταρα. Τα χαρακτηριστικά αυτά, δηλ. η απώλεια κυτταρικής επαφής, η αυξημένη τιμή κυτταρικής διαίρεσης και η μεταστατική ικανότητα μετακίνησης, αποτελούν τα βασικά γνωρίσματα των καρκινικών κυττάρων. Τέλος, έχει επίσης βρεθεί ότι ορισμένα ογκογονίδια μπορεί άμεσα να προκαλέσουν μεταβολές στον κυτταρικό σκελετό.

ΜΕΡΟΣ 2^ο

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΔΙΑΙΡΕΣΗ ΚΑΙ ΜΕΝΔΕΛΙΑΝΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Γενικά

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, ένα απόρθητο κάστρο προφυλάσσει το πολύτιμο γενετικό υλικό από οποιαδήποτε εξωτερική επίδραση. Η ύπαρξη πυρήνα στα ευκαρυωτικά κύτταρα και ο διαχωρισμός του γενετικού υλικού από το κυτταρόπλασμα αποτελεί το κύριο σημείο διαχωρισμού των προκαρυωτικών από τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Παρά το γεγονός ότι σε όλα τα κύτταρα ισχύει το **κεντρικό δόγμα**:

DNA \Leftrightarrow RNA \Rightarrow πρωτεΐνες

η ύπαρξη πυρήνα μόνο στα ευκαρυωτικά κύτταρα φανερώνει ότι στα ευκαρυωτικά κύτταρα είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός της σύνδεσης RNA (μεταγραφή) από την πρωτεϊνική σύνδεση (μετάφραση) για τη σωστή κυτταρική λειτουργία.

Δύο είναι οι πιθανοί λόγοι για τους οποίους τα ευκαρυωτικά κύτταρα απέκτησαν πυρήνα κατά τη διάρκεια της εξέλιξης:

α. η ύπαρξη κυτταρικού σκελετού, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει καταστροφή στο γενετικό υλικό, λόγω των μηχανικών δυνάμεων που αναπτύσσονται, και

β. οι εκτενείς αλλαγές που γίνονται στο RNA πριν από τη μετάφρασή του στα ριβοσώματα και οι οποίες συντελούνται μέσα στον πυρήνα.

Πυρήνας

Ο πυρήνας είναι ο τόπος αντιγραφής **DNA \Rightarrow DNA** και της μεταγραφής **DNA \Rightarrow RNA**. Στα ευκαρυωτικά κύτταρα παρατηρούνται ένας ή περισσότεροι πυρήνες. Οι κατώτεροι οργανισμοί είναι διπύρηνοι ή πολυπύρηνοι, ενώ στα ερυθροκύτταρα των θηλαστικών ο πυρήνας χάνεται, δευτερογενώς, κατά τη διαφοροποίηση.

Στο μεσοφασικό πυρήνα διακρίνονται δύο κυρίως δομές: η χρωματίνη που σχηματίζει τα χρωμοσώματα και ο πυρηνίσκος. Οι δομές αυτές βρίσκονται μέσα σ' ένα πρωτεϊνικό "διάλυμα" που ονομάζεται πυρηνόπλασμα. Το πυρηνόπλασμα, όπως πιστεύεται, αποτελεί μια ημιστερεή, ινώδη πηκτή που σχηματίζει ένα είδος πυρηνικού σκελετού. Ο πυρηνικός σκελετός, κατά πάσα πιθανότητα, συμβάλλει όχι μόνο στη διατήρηση του σχήματος του πυρήνα αλλά και στη ρύθμιση της αντιγραφής, της μεταγραφής, της οργάνωσης των μεσοφασικών χρωμοσωμάτων, κτλ. Επίσης στον πυρήνα, όπως και στο κυτταρόπλασμα, υπάρχουν διακριτές περιοχές με καθορισμένη σύσταση και λειτουργία. Κύρια δομικά στοιχεία του πυρήνα είναι το **DNA**, το **RNA** και οι πυρηνικές πρωτεΐνες (ιστονικές και μη ιστονικές πρωτεΐνες). Στον πυρήνα δεν υπάρχουν ένζυμα για αναερόβιο μεταβολισμό, αλλά περιέχονται όλα εκείνα τα απαραίτητα ένζυμα που απαιτούνται για το σχηματισμό ορισμένων φωσφορυλιωμένων ενώσεων και τη σύνδεση συνενζύμων. Οι νουκλεοπρωτεΐνες, δηλ. ο συνδυασμός πυρηνικών οξέων και πρωτεϊνών, αποτελούν το μεγαλύτερο ποσοστό (πάνω από το 96%) της ξερής μάζας του πυρήνα.

Η μορφολογία και το μέγεθος του πυρήνα διαφέρει ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο. Οι μικρότεροι πυρήνες έχουν παρατηρηθεί σε διάφορα φύκη, ενώ οι μεγαλύτεροι σε ωοκύτταρα και σε κύτταρα σιαλογόνων αδένων Δίπτερων εντόμων.

Οι περισσότεροι πυρήνες έχουν διάμετρο 5-10 μ m και είναι συνήθως ωσειδείς ή σφαιροειδείς. Σε ορισμένες περιπτώσεις ο πυρήνας δεν έχει κάποιο συγκεκριμένο σχήμα, όπως συμβαίνει π.χ. σε κύτταρα μερικών αδένων Λεπιδοπτέρων και σε γυρεόκοκκους αρκετών φυτών. Στην περίπτωση αυτή οι πυρήνες ονομάζονται **πολυμορφικοί**. Στους περισσότερους τύπους λευκοκυττάρων οι πυρήνες έχουν ανώμαλο σχήμα, κάτι που παρατηρείται και στα κύτταρα ριζιδίων ορισμένων φυτών. Στα σπερματοζώαρια των ζωικών οργανισμών οι πυρήνες παρουσιάζουν διαφορετικό μέγεθος, ανάλογα με το είδος, ενώ στα σπερματοζώαρια των εντόμων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

είναι μακρείς και στενοί. Σε ορισμένα είδη Δινομαστιγωτών οι πυρήνες έχουν σχήμα U, ενώ στο βλεφαριδοφόρο Stentor ο μακροπυρήνας παρουσιάζει σχήμα κομπολογιού. Ο όγκος του πυρήνα σε σχέση με τον κυτταρικό όγκο, διαφέρει ανάμεσα στους διάφορους κυτταρικούς τύπους.

Ο όγκος του πυρήνα ενός ηπατοκυττάρου θηλαστικών αποτελεί το 10-18% του συνολικού κυτταρικού όγκου, ενώ στο θύμο αδένα του ίδιου οργανισμού αποτελεί το 60% περίπου του συνολικού κυτταρικού όγκου. Σε κύτταρα που αποθηκεύουν θρεπτικά συστατικά, όπως π.χ. στο λιπώδη ιστό, ο πυρήνας είναι μικρός, αλλά σε σχέση με το κυτταρόπλασμα κατέχει σημαντικό χώρο μέσα στο κύτταρο.

Πυρηνικό DNA

Κάθε μόριο DNA συμπυκνώνεται δημιουργώντας ένα ξεχωριστό **χρωμόσωμα**. Το σύνολο της γενετικής πληροφορίας που είναι αποθηκευμένο στα χρωμοσώματα ενός οργανισμού αποτελεί το **γένωμα** (ή γονιδίωμα) του οργανισμού αυτού. Το γένωμα στο βακτήριο *Escherichia coli* περιέχει $4,7 \times 10^6$ ζεύγη νουκλεοτιδίων, που βρίσκονται σ' ένα απλό διπλοελικοειδές μόριο DNA (ένα χρωμόσωμα). Το ανθρώπινο γένωμα περιέχει, από την άλλη πλευρά, 3×10^9 ζεύγη νουκλεοτιδίων, τα οποία είναι οργανωμένα σε 24 χρωμοσώματα (22 διαφορετικά αυτοσωμικά και 2 διαφορετικά φυλετικά χρωμοσώματα) και έτσι αποτελείται από 24 διαφορετικά μόρια DNA, καθένα από τα οποία περιέχει $50-250 \times 10^6$ ζεύγη νουκλεοτιδίων. Τα μόρια αυτά, όταν δεν είναι περιελιγμένα, έχουν μήκος 1,7-8,5 cm και μπορεί να σπάσουν ακόμη και από την πιο μικρή μηχανική δύναμη.

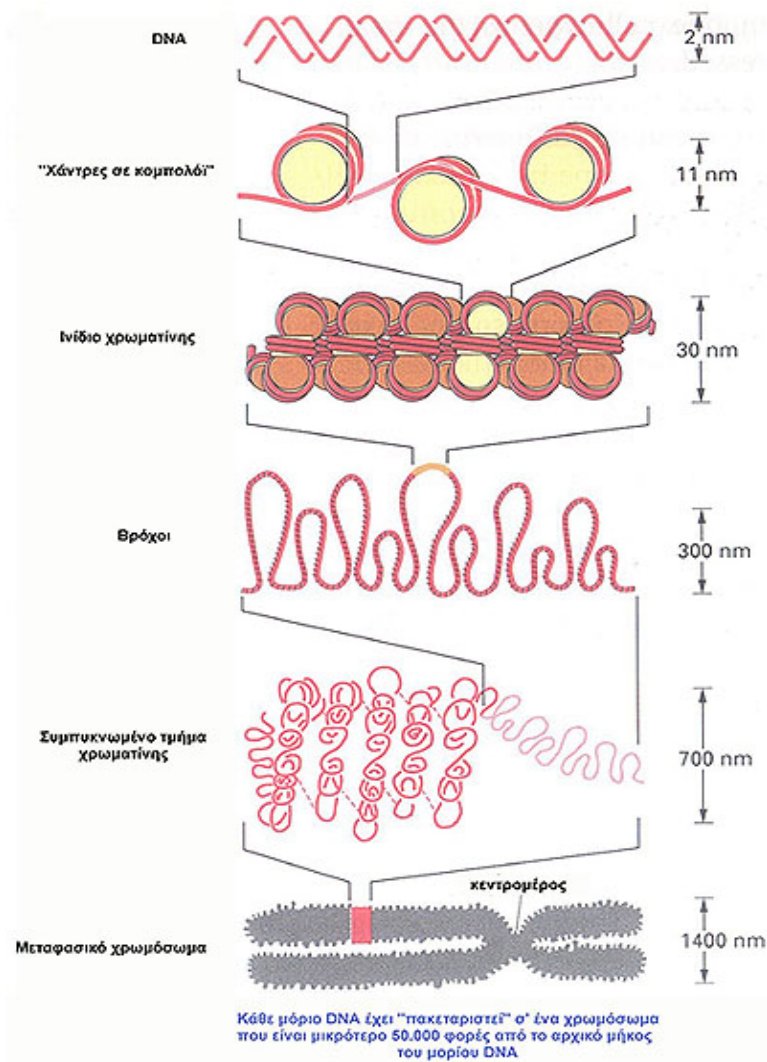
Τα ευκαρυωτικά κύτταρα παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές ως προς το ποσόν του DNA που περιέχουν, αλλά πάντοτε έχουν πολύ περισσότερο DNA από τα προκαρυωτικά κύτταρα. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ένα picogram DNA ισοδυναμεί με 34cm DNA, έχει υπολογιστεί ότι υπάρχουν 174cm DNA στα διπλοειδή κύτταρα, (2n), του ανθρώπου, 37m στο Trillium και 97m στα πολυταινικά χρωμοσώματα της *Drosophila*. Το ανθρώπινο χρωμόσωμα 1 έχει μήκος 10μm και περιλαμβάνει 7,2cm DNA, το οποίο για να χωρέσει μέσα στο χρωμόσωμα έχει συμπυκνωθεί 7.000 φορές σε σχέση με το αρχικό του μέγεθος.

Το μεγαλύτερο ποσό DNA ανά κύτταρο υπάρχει στα αμφίβια, τα οποία είναι πολύ πιο απλά σε δομή και συμπεριφορά απ' ότι ο άνθρωπος. Επίσης πολλά φυτικά κύτταρα έχουν περισσότερο DNA ανά κύτταρο απ' ότι έχει ο άνθρωπος. Το DNA ανά κύτταρο του σιταριού και του κρεμμυδιού, π.χ., είναι 2-5 φορές περισσότερο απ' ότι στο άνθρωπο, ενώ οι τουλίπες έχουν 10 φορές περισσότερο DNA ανά κύτταρο. Τα ανθρώπινα κύτταρα περιέχουν 700 φορές περισσότερο DNA σε σχέση με το βακτήριο *Escherichia coli*, ενώ τα κύτταρα ορισμένων αμφιβίων και φυτών περιέχουν 30 φορές περισσότερο DNA σε σχέση με τα ανθρώπινα κύτταρα.

Υπάρχει επίσης σημαντική ποικιλία στο ποσό του DNA ανάμεσα στις διάφορες, φυλετικά, ομάδες. Όλα τα έντομα ή όλα τα αμφίβια παρουσιάζουν την ίδια πολυπλοκότητα, όμως το ποσό του απλοειδούς DNA σε καθένα από τα φύλα αυτά διαφέρει σημαντικά. Το γένωμα διάφορων ειδών αμφιβίων μπορεί να έχει διαφορές στο περιεχόμενο DNA μέχρι και 100 φορές. Η ίδια ποικιλία παρατηρείται και στο περιεχόμενο DNA ανά κύτταρο σε πολλές ομάδες φυτών που έχουν παρόμοια δομή και κυτταρικό κύκλο. Είναι συνεπώς προφανές ότι το ποσό του DNA στο απλοειδές γένωμα ενός οργανισμού δεν έχει σχέση με την πολυπλοκότητα και τη φυλογενετική σχέση του οργανισμού αυτού.

Έχει υπολογιστεί ότι στα κύτταρα των θηλαστικών απαιτείται ένα μόνο μικρό ποσοστό του γενώματος για τη ρύθμιση ή την κωδικοποίηση ουσιαστικών πρωτεϊνών ή μορίων RNA. Αν και το γένωμα των κυττάρων θηλαστικών περιέχει αρκετό DNA (3×10^9 ζεύγη νουκλεοτιδίων) για να κωδικοποιήσει περίπου 3.000.000 πρωτεΐνες μεσαίου MB, εντούτοις σ' ένα κύτταρο δεν υπάρχουν περισσότερες από 60.000 ουσιαστικές πρωτεΐνες.

Τα παραπάνω παραδείγματα, δείχνουν ότι κάποιο ποσό DNA σε ορισμένους οργανισμούς είναι “παραπάνισιο”, δηλ. δεν φαίνεται ότι συμμετέχει σε σημαντικές κυτταρικές λειτουργίες. Το συνολικό ποσό του DNA ανά απλοειδές κύτταρο, αναφέρεται ως “τιμή C”. Η μη ύπαρξη αντιστοιχίας ανάμεσα στην τιμή C και στη φυλογενετική πολυπλοκότητα των διαφόρων οργανισμών αναφέρεται ως το “παράδοξο της τιμής C”. Η περίπλοκη ποικιλία στο μέγεθος του γενόματος παρατηρείται κυρίως επειδή τα ευκαρυωτικά χρωμοσώματα περιέχουν διαφορετικά ποσά επαναλαμβανόμενων περιοχών DNA που δεν μεταγράφονται.



Εικόνα 53: Δομή του γενετικού υλικού

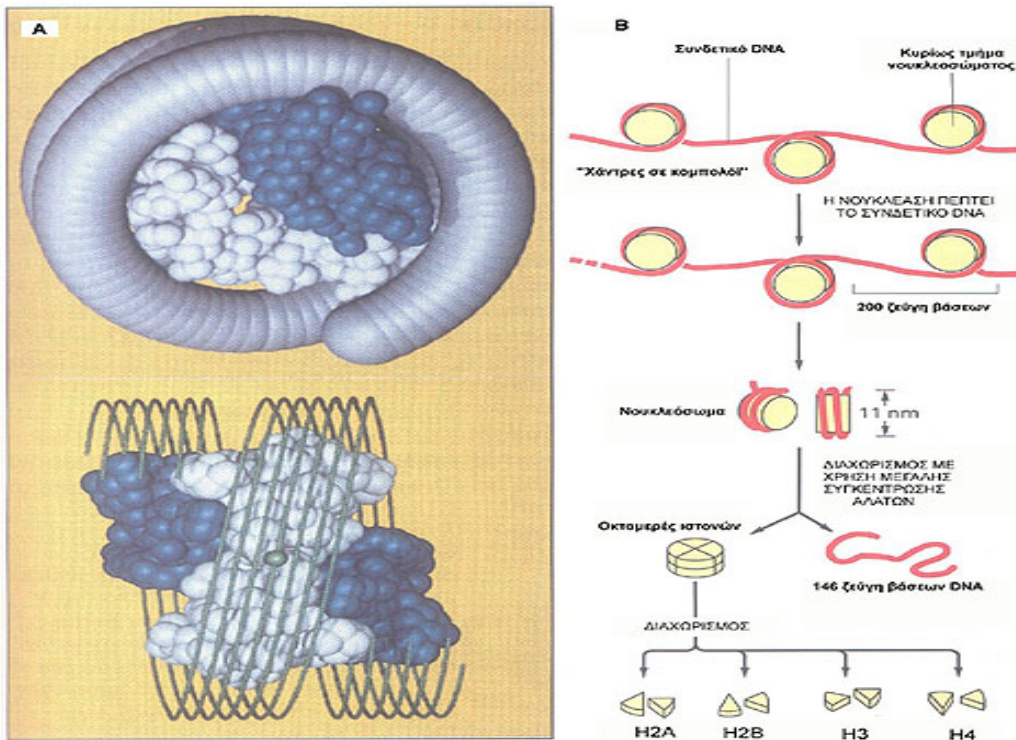
Χρωματίνη

Η γενική δομή της χρωματίνης έχει βρεθεί ότι είναι παρόμοια σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα (Εικ.53). Η διπλή έλικα του DNA ενός ανθρώπινου χρωμοσώματος, π.χ., αν τεντωθεί, θα διασχίζει τον πυρήνα αρκετές χιλιάδες φορές. Οι ιστόνες (ειδικές πρωτεΐνες που ενώνονται με το DNA) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία αναδίπλωσης του DNA, μ' ένα τέτοιο τρόπο έτσι ώστε το μόριο του DNA να είναι λειτουργικό και ταυτόχρονα να χωρά μέσα στις μικρές διαστάσεις του πυρήνα. Το DNA δεν αναδιπλώνεται σ' όλο το γένωμα με τον ίδιο τρόπο, με αποτέλεσμα ο τρόπος αναδίπλωσης του να επηρεάζει άμεσα τη λειτουργικότητα των γονιδίων των συγκεκριμένων χρωμοσωμικών περιοχών. Συνεπώς, το DNA κάθε χρωμοσώματος πρέπει να αναδιπλωθεί και να συμπυκνωθεί αρκετά για να χωρέσει μέσα στον περιορισμένο χώρο που έχει στη διάθεσή του. Εκτός όμως από το θέμα χώρου, η διατήρηση του DNA μέσα στον πυρήνα των ευκαρυωτικών κυττάρων το προφυλάσσει από χημικές και μηχανικές βλάβες. Η διεργασία σχηματισμού της χρωματίνης γίνεται σε τρία στάδια ή επίπεδα οργάνωσης (Εικ.53):

α. Το πρώτο επίπεδο οργάνωσης είναι η περιέλιξη του DNA γύρω από ιστονικά σωματίδια (νουκλεοσώματα) τα οποία μοιάζουν με χάντρες κομπολογιού (Εικ.54). Ο βαθμός συμπύκνωσης του DNA είναι 6.

β. Στο δεύτερο επίπεδο οργάνωσης τα σωματίδια συσπειρώνονται και σχηματίζουν μια ελικοειδή δομή, η οποία σχηματίζει το ινίδιο 30nm. Ο βαθμός συμπύκνωσης του DNA είναι 40.

γ. Η τελική μορφή της χρωματίνης καθορίζεται από το τρίτο επίπεδο οργάνωσης, κατά το οποίο συμβαίνει η συμπύκνωση του ινιδίου 30nm. Ο βαθμός συμπύκνωσης είναι 1.000 - 2.000 στα μεσοφασικά χρωμοσώματα, ενώ στα χρωμοσώματα κατά την διαδικασία της μίτωσης ο βαθμός συμπύκνωσης είναι ≥ 10.000 .



Εικόνα 54: Δομή Νουκλεοσώματος.

Χρωμοσώματα

Για τη δημιουργία ενός λειτουργικού χρωμοσώματος (Εικ.55), το μόριο του DNA δεν αρκεί να έχει μόνο την ικανότητα να κατευθύνει τη σύνθεση του RNA, αλλά πρέπει να μεταβιβάζεται, αφού πρώτα πολλαπλασιαστεί, με αξιόπιστο τρόπο από τη μια γενιά στην άλλη. Η διαδικασία αυτή απαιτεί την ύπαρξη τριών ειδικών αλληλουχιών νουκλεοτιδίων στο μόριο του DNA, κάθε μια από τις οποίες έχει την ικανότητα να συνδέεται σε ειδικές πρωτεΐνες που καθοδηγούν το μηχανισμό αντιγραφής και διαχωρισμού των χρωμοσωμάτων.

α. Για την αντιγραφή, απαιτείται μια ειδική αλληλουχία νουκλεοτιδίων που δρα ως **αρχή έναρξης της αντιγραφής του DNA**,

β. Για τη σύνδεση των μορίων DNA στη μιτωτική συσκευή απαιτείται μια ειδική αλληλουχία νουκλεοτιδίων που ονομάζεται **κεντρομερική αλληλουχία** και σχηματίζει το **κεντρομέρος**, και

γ. Για την πλήρη και ελεγχόμενη αντιγραφή του DNA υπάρχει σε κάθε άκρο του ευθύγραμμου μορίου DNA μια ειδική αλληλουχία νουκλεοτιδίων που σχηματίζει το ονομαζόμενο **τελομέρος**.

Οι αλληλουχίες αυτές, οι οποίες είναι παρόμοιες σε οργανισμούς φυλογενετικά απομακρυσμένους, π.χ. πρωτόζωα, μύκητες, φυτά και θηλαστικά, αποτελούνται από διαδοχικές επαναλήψεις μιας μικρής αλληλουχίας νουκλεοτιδίων που περιέχει μεγάλα ποσά G (γουανίνης). Στον άνθρωπο η αλληλουχία αυτή είναι GGGTTA. Οι αλληλουχίες στα τελομέρη των χρωμοσωμάτων έχουν δύο κοινά στοιχεία:

I. επαναλαμβανόμενα ολιγομερή, και

II. μεγάλα ποσά G στο νημάτιο.

Το τελομερικό DNA δεν συμμετέχει στο σχηματισμό των νουκλεοσωμάτων. Χωρίς την ύπαρξη των τελομερικών αλληλουχιών τα χρωμοσώματα είναι ασταθή. Το μέσο μήκος του τελομέρους βαθμιαία μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας ή του αριθμού των κυτταρικών διαιρέσεων. Η βαθμιαία απώλεια του τελομερικού DNA οδηγεί σε χρωμοσωμική αστάθεια και συμβάλλει στη διαδικασία της γήρανσης

Ο αριθμός, το μέγεθος και το σχήμα των μεταφασικών χρωμοσωμάτων αποτελούν τον **καρυότυπο**, που είναι ξεχωριστός για κάθε είδος. Στους περισσότερους οργανισμούς όλα τα κύτταρα ενός οργανισμού έχουν τον ίδιο καρυότυπο. Όμως, είδη τα οποία είναι παρόμοια μπορούν να έχουν τελείως διαφορετικό καρυότυπο, κάτι που φανερώνει ότι παρόμοιο γενετικό υλικό μπορεί να διευθετηθεί με διαφορετικό τρόπο. Στους διπλοειδείς οργανισμούς υπάρχουν δύο αντίγραφα για κάθε διαφορετικό χρωμόσωμα. Έτσι, ένα τυπικό ανθρώπινο κύτταρο περιέχει συνολικά περίπου 6×10^9 ζεύγη νουκλεοτιδίων. Διάφορα θηλαστικά έχουν γένωμα, το μέγεθος του οποίου είναι παρόμοιο με το μέγεθος του ανθρώπινου γενώματος.

Τα χρωμοσώματα μεταβάλλουν τη δομή και τη δράση τους ανάλογα με το στάδιο του κυτταρικού κύκλου:

- στη μίτωση είναι έντονα συμπυκνωμένα και μεταγραφικά ανενεργά,
- ενώ κατά τη μεσόφαση είναι λιγότερο συμπυκνωμένα και μεταγραφικά ενεργά.

Στην κλασική κυτταρογενετική χρησιμοποιούνται οι όροι **χρωματίδιο** και **χρωμόνημα**. ♦ **Χρωματίδιο** είναι η μια από τις δύο συμμετρικές δομές που παρατηρείται στα μεταφασικά χρωμοσώματα. Κάθε χρωματίδιο περιέχει ένα απλό μόριο DNA, το οποίο έχει ενωθεί με τις ιστόνες και έχει υποστεί την κατάλληλη διαδικασία συμπύκνωσης.

♦ **Χρωμόνημα** είναι το λεπτό ινίδιο που παρατηρείται στην πρόφαση και αντιστοιχεί σε χρωματίδιο που βρίσκεται στα αρχικά στάδια της συμπύκνωσης. Χρωματίδιο και χρωμόνημα είναι διαφορετικά ονόματα της ίδιας δομής από την οποία σχηματίζονται τα χρωμοσώματα. Τα

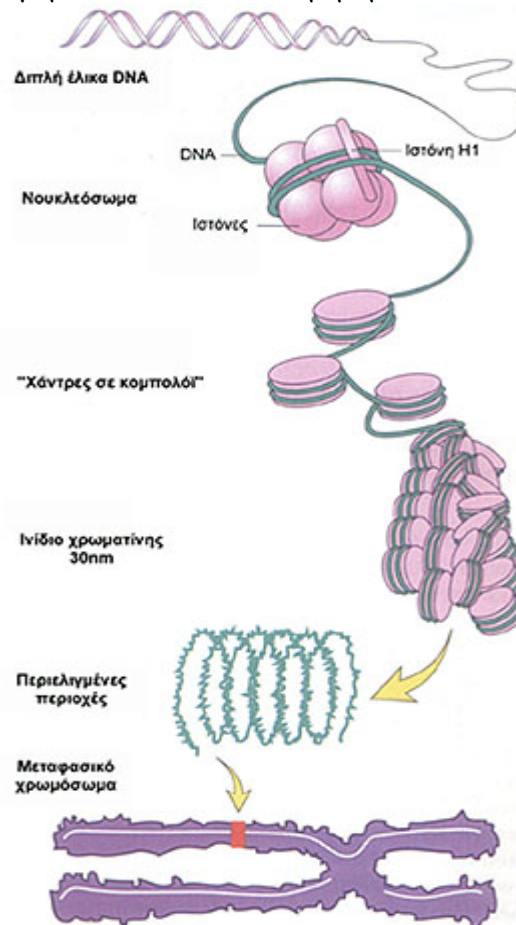
ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

χρωμομέρη είναι συσσωματώματα χρωματίνης που μερικές φορές, ανάλογα με το στάδιο του κυτταρικού κύκλου, είναι ορατά κατά μήκος του χρωμονήματος.

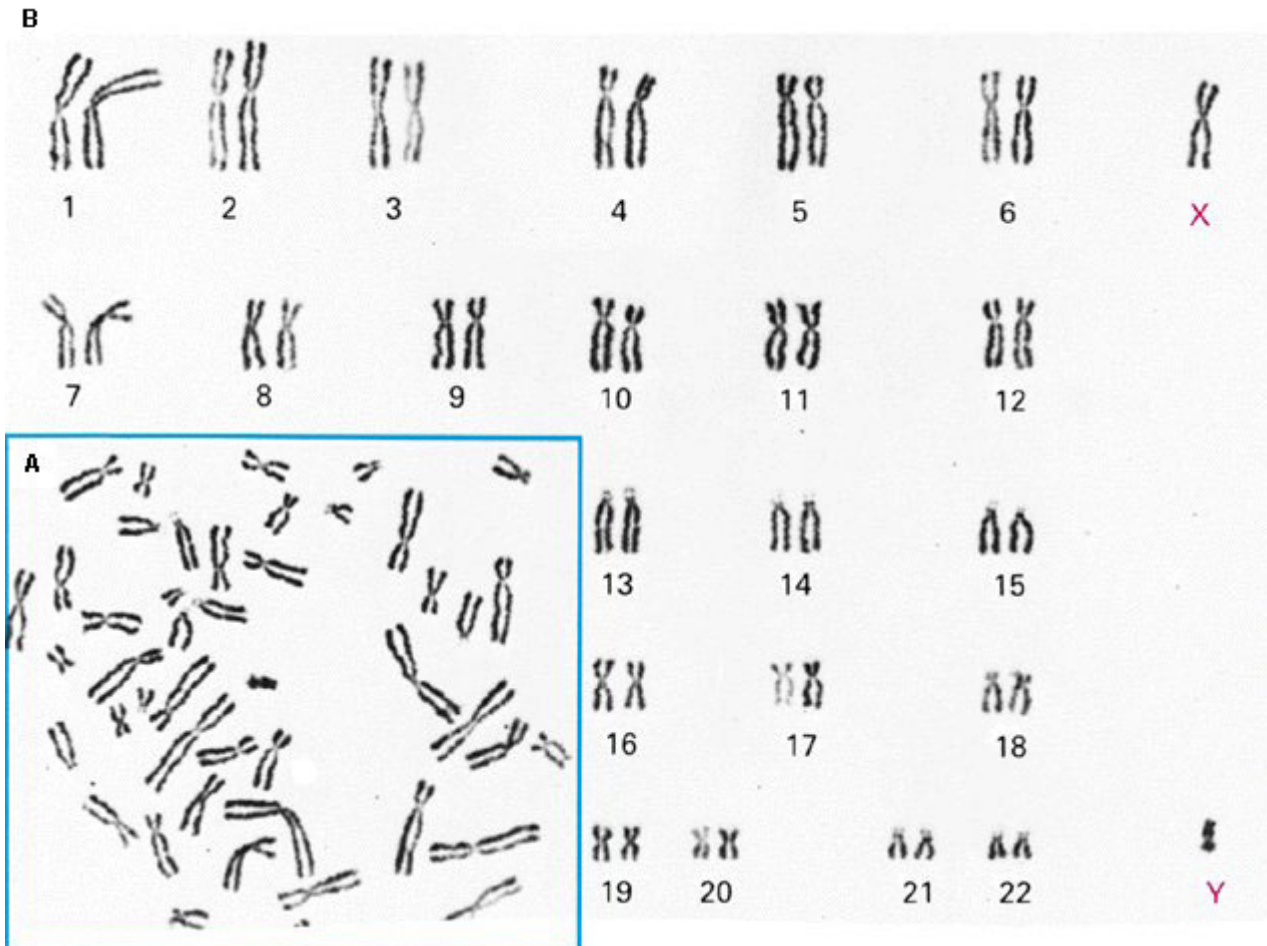
Τα χρωμοσώματα ταξινομούνται σε τέσσερις τύπους ανάλογα με τη θέση του κεντρομέρους:

- **Τελοκεντρικά χρωμοσώματα**, το κεντρομέρος βρίσκεται στο άκρο των χρωμοσωμικών βραχιόνων.
- **Ακροκεντρικά χρωμοσώματα** έχουν ένα μικρό βραχίονα.
- **Υπομετακεντρικά χρωμοσώματα** έχουν βραχίονες με διαφορετικό μήκος.
- **Μετακεντρικά χρωμοσώματα** έχουν βραχίονες με το ίδιο σχεδόν μήκος.

Η θέση του χρωμοσώματος στην οποία βρίσκεται το κεντρομέρος ονομάζεται πρωτογενής περίσφιξη. Τα δύο θυγατρικά μόρια DNA, τα οποία δημιουργούνται από την αντιγραφή του αρχικού DNA μορίου κατά τη φάση S του κυτταρικού κύκλου (θα μιλήσουμε στο εργαστήριο για τον κυτταρικό κύκλο), αναδιπλώνονται ξεχωριστά το ένα από το άλλο και δημιουργώντας τα δύο αδελφά χρωματίδια, συγκρατούνται στο κεντρομέρος.



Εικόνα 55: Δομή λειτουργικού Χρωμοσώματος.



Εικόνα 56: Καριότυπος Ανδρώπου (Άρρεν).

Οργάνωση των χρωμοσωμάτων στον πυρήνα

Η θέση των χρωμοσωμάτων στον πυρήνα δεν είναι τυχαία. Λίγο πριν από την κυτταρική διαίρεση τα συμπυκνωμένα χρωμοσώματα έλκονται προς τους δύο πόλους από ειδικές δομές (τους μικροσωληνίσκους) που είναι συνδεδεμένοι στα κεντρομέρη. Έτσι, καθώς τα χρωμοσώματα μετακινούνται, προηγούνται τα κεντρομέρη και ακολουθούν οι βραχίονες. Σε πολλούς πυρήνες τα χρωμοσώματα τείνουν να διατηρούν τη θέση αυτή, δηλ. τα κεντρομέρη να έχουν κατεύθυνση προς τον ένα πόλο και τα χρωμοσώματα προς τον άλλο, ακόμη και κατά τη μεσόφαση (προσανατολισμός Rabl). Σε ορισμένες περιπτώσεις ο πυρήνας έχει συγκεκριμένη θέση μέσα στο κύτταρο: στα αρχικά έμβρυα της *Drosophila* (μύγα του ξιδιού), π.χ., όλα τα κεντρομέρη είναι προσανατολισμένα προς το κορυφαίο τμήμα του κυττάρου. Ο προσανατολισμός αυτός πρέπει να έχει κάποια σημαντική λειτουργία στον καθορισμό της κυτταρικής πολικότητας, αλλά μέχρι τώρα δεν είναι τίποτα γνωστό.

Αν και υποστηρίζεται ότι κάθε χρωμόσωμα καταλαμβάνει τη δική του περιοχή στο μεσοφασικό πυρήνα, η θέση των μεσοφασικών χρωμοσωμάτων δεν είναι απόλυτα καθορισμένη, παρά το γεγονός ότι τα κύτταρα διατηρούν τον προσανατολισμό Rabl, δύο προφανώς όμοια κύτταρα έχουν γειτονικά χρωμοσώματα σε διαφορετικές θέσεις.

Ορισμένες χρωμοσωμικές θέσεις χρησιμοποιούνται ως θέσεις σύνδεσης με τον πυρηνικό φάκελο. Οι θέσεις σύνδεσης είναι κατανεμημένοι εξίσου και στους δύο χρωμοσωμικούς βραχίονες. Οι θέσεις αυτές διατηρούν αφενός τον προσανατολισμό των χρωμοσωμάτων στο χώρο, αφετέρου μπορεί να αποτελέσουν τα σημεία εκείνα από τα οποία μπορεί να αρχίσει ο επανασχηματισμός του πυρηνικού φάκελου στο τέλος της μίτωσης. Παράλληλα, η συμπύκνωση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

και η αποσυμπύκνωση της χρωματίνης αρχίζει από τις συγκεκριμένες θέσεις σύνδεσης χρωμοσωμάτων-πυρηνικού φακέλου.

Όλα τα υπάρχοντα δεδομένα καταδεικνύουν την ύπαρξη μιας υπερχρωμοσωμικής οργάνωσης που καθορίζει τις θέσεις σύνδεσης και την κατανομή των χρωμοσωμάτων τόσο στον πυρήνα κατά την μεσόφαση όσο και κατά την μίτωση.

Κυτταρική Διαίρεση (Καρκινογένεση)

Γενικά

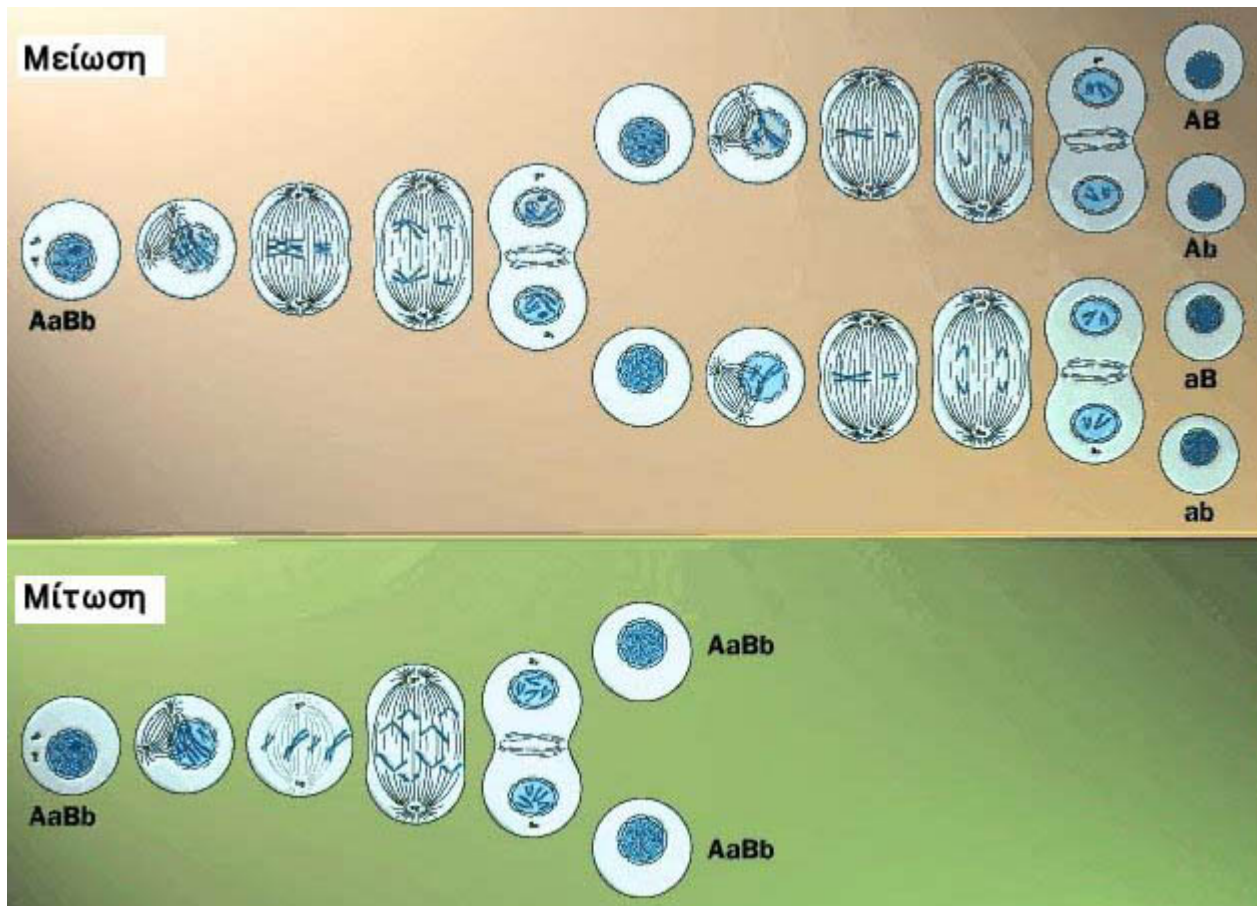
Μια από τις πιο βασικές ιδιότητες της ζωντανής ύλης είναι η ικανότητά της για αύξηση και πολλαπλασιασμό. Στους μονοκύτταρους οργανισμούς κάθε κυτταρική διαίρεση δημιουργεί έναν καινούργιο οργανισμό. Στους πολυκύτταρους οργανισμούς απαιτούνται πολλές κυτταρικές διαιρέσεις για να δημιουργήσουν το νέο άτομο. Μετά τη δημιουργία του πολυκύτταρου οργανισμού, η κυτταρική διαίρεση είναι επίσης απαραίτητη για να αναπληρώσει τα κύτταρα που χάνονται, για διάφορους λόγους, από τον οργανισμό. Έτσι, ένας ενήλικας άνθρωπος πρέπει να δημιουργεί εκατομμύρια νέα κύτταρα κάθε δευτερόλεπτο, μόνο και μόνο για να διατηρήσει το *status quo*. Αν οι κυτταρικές διαιρέσεις παρεμποδιστούν, π.χ. με μεγάλες δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας, το άτομο θα πεθάνει σε λίγες μέρες.

Υπάρχουν δύο κύριοι τρόποι διαίρεσης (Εικ.57):

- ♦ Η μίτωση.
- ♦ Η μείωση.

Το κυριότερο μονοπάτι κυτταρικής διαίρεσης στα ευκαρυωτικά κύτταρα περιλαμβάνει την αντιγραφή του DNA, η οποία ακολουθείται από τη μίτωση. Η αντιγραφή και η μίτωση χαρακτηρίζονται από τη σχεδόν τέλεια πιστότητα με την οποία διπλασιάζεται η γενετική πληροφορία στο πατρικό κύτταρο και κατόπιν μεταβιβάζεται στα θυγατρικά κύτταρα. Κατά τη μίτωση τα χρωμοσώματα διπλασιάζονται σε αριθμό και μοιράζονται εξίσου στα θυγατρικά κύτταρα.

Κατά τη μείωση επιτυγχάνεται η ελάττωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων ορισμένων κυττάρων των διπλοειδών οργανισμών (2n) στο μισό (n) για τη δημιουργία των γαμετών. Κατόπιν, με τη συνένωση των δύο γαμετών (ωάριο και σπερματοζώαριο) προκύπτει το ζυγωτό, το αρχικό κύτταρο από το οποίο θα αναπτυχθεί ένας νέος οργανισμός, και το οποίο είναι διπλοειδές (2n). Η μείωση, περιορίζεται στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς οι οποίοι αναπαράγονται σεξουαλικά. Τα προϊόντα της μείωσης, σε αντίθεση μ' αυτά της μίτωσης, διαφέρουν από τα πατρικά τους κύτταρα τόσο ως προς την ποσότητα του πυρηνικού DNA, όσο και ως προς τις γενετικές πληροφορίες που περιέχουν.



Εικόνα 57: Μείωση – Μίτωση: στάδια, ομοιότητες και διαφορές.

Κυτταρικός Κύκλος

Σ' όλους τους ζωντανούς οργανισμούς, η ικανότητα του πολλαπλασιασμού εξαρτάται από διεργασίες που γίνονται στο κυτταρικό επίπεδο και οι οποίες χωρίζονται σε τρεις φάσεις:

- τη **μεσόφαση** (που διακρίνεται σε τρεις επιμέρους φάσεις G1, S, G2),
- την **πυρηνοδιαίρεση** (M),
- την **κυτταροδιαίρεση** (D).

Η διαδοχή $G1 \Rightarrow S \Rightarrow G2 \Rightarrow M \Rightarrow D$ ονομάζεται **κύκλος ζωής του κυττάρου** ή **κυτταρικός κύκλος** (Εικ.58).

Κατά τη μεσόφαση το κύτταρο θεωρείται ότι βρίσκεται σε περίοδο “ηρεμίας” γιατί φαινομενικά δεν παρατηρείται καμιά δράση στον πυρήνα. Στην πραγματικότητα όμως, στο στάδιο αυτό, συμβαίνει η μεγαλύτερη κυτταρική δράση και οι κυριότερες κυτταρικές διεργασίες που προετοιμάζουν το κύτταρο για την κυτταρική διαίρεση. **G1** είναι το χρονικό διάστημα μεταξύ του τέλους της μίτωσης και της αρχής της σύνδεσης του DNA. **S** είναι η περίοδος της σύνδεσης του DNA και **G2** είναι το διάστημα ανάμεσα στο τέλος της σύνδεσης του DNA και της αρχής της μίτωσης. Μετά τη μεσόφαση, το κύτταρο αρχίζει τη διαίρεσή του. Η μίτωση αντιπροσωπεύει ένα μικρό μόνο τμήμα του κύκλου ζωής ενός κυττάρου.

Η μετάβαση από το ένα στάδιο του κυτταρικού κύκλου στο άλλο ρυθμίζεται από μια μεγάλη ποικιλία γενετικών και βιοχημικών παραγόντων. Τα τελευταία χρόνια γίνονται έντονες ερευνητικές προσπάθειες για την ανακάλυψη των μοριακών διακοπών που εκτρέπουν τα κύτταρα από την κυτταροπλασματική αύξηση στην κυτταρική διαίρεση. Το ενδιαφέρον δεν είναι μόνο ακαδημαϊκό, αφού λανθασμένη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου οδηγεί σε μη ελεγχόμενη αύξηση, χαρακτηριστικό γνώρισμα των καρκινικών κυττάρων. Ο τελικός έλεγχος της κυτταρικής διαίρεσης είναι γενετικός. Η μελέτη των γονιδίων που προκαλούν καρκίνο και

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

ονομάζονται **ογκογονίδια**, έχει προσφέρει ένα μεγάλο πλήθος πληροφοριών για την κυτταρική διαίρεση στα κανονικά κύτταρα. Κάθε ογκογονίδιο έχει ένα αντίστοιχο κανονικό γονίδιο που ονομάζεται **πρωτο-ογκογονίδιο**.

Κατά τον κυτταρικό κύκλο, αρκετά βιολογικά μεγαλομόρια υφίστανται περιοδικές μεταβολές οι οποίες έχουν μεγάλη λειτουργική σημασία για την πορεία της κυτταρικής διαίρεσης. Οι χρωμοσωμικές πρωτεΐνες (ιστόνες και μη ιστονικές πρωτεΐνες) υφίστανται περιοδική τροποποίηση (φωσφορυλίωση) κατά τις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Πιστεύεται ότι οι φωσφορυλιώσεις αυτές σχετίζονται με τη συμπύκνωση των χρωμοσωμάτων ή/και με τη γενική αναστολή της μεταγραφής που γίνεται κατά τη μίτωση.

Περιοδικότητα παρατηρείται και κατά τη μεταγραφή στη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου. Η περιοδική μεταγραφή των γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν δομικές και λειτουργικές πρωτεΐνες του κυτταρικού κύκλου, έχει πολύ μεγάλη σημασία για την τάξη, την πιστότητα και το σωστό χρόνο εκτέλεσης των φαινομένων της κυτταρικής διαίρεσης.

Ο κυτταρικός κύκλος, μέσα από τη μεγαλόπρεπη πολυπλοκότητά του, επαναλαμβάνεται δισεκατομμύρια φορές κατά την αύξηση, την ανάπτυξη και τη διατήρηση της δομής των πολυκύτταρων οργανισμών. Στον άνθρωπο, μετά τη γονιμοποίηση του ωαρίου δημιουργούνται 65 τρισεκατομμύρια κύτταρα. Έχει υπολογιστεί ότι για να διατηρηθεί η κανονική προμήθεια του οργανισμού σε ερυθροκύτταρα, απαιτούνται 2.000.000 κυτταρικές διαιρέσεις/sec. Ο μηχανισμός της κυτταρικής διαίρεσης είναι σχεδόν τέλειος, αφού διαιρείται ένας τόσο μεγάλος αριθμός κυττάρων και μάλιστα χωρίς λάθη. Αυτή η τάξη και η απόλυτη ακρίβεια εξαρτάται από τη δράση συγκεκριμένων γονιδίων τα οποία ενεργοποιούνται τον κατάλληλο χρόνο και στη σωστή φάση, πριν και κατά την κυτταρική διαίρεση.

Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι υπάρχει ένα **σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου**, που ρυθμίζει τη δράση κάθε συγκεκριμένου σταδίου. Οι πρωτεΐνες του συστήματος αυτού πιστεύεται ότι εμφανίστηκαν πριν από ένα δισεκατομμύριο χρόνια και από τότε έχουν διατηρηθεί εξελικτικά έτσι ώστε πολλές απ' αυτές λειτουργούν τέλεια, ακόμη κι' όταν μεταφερθούν από ένα ανθρώπινο κύτταρο σ' ένα σακχαρομύκητα.

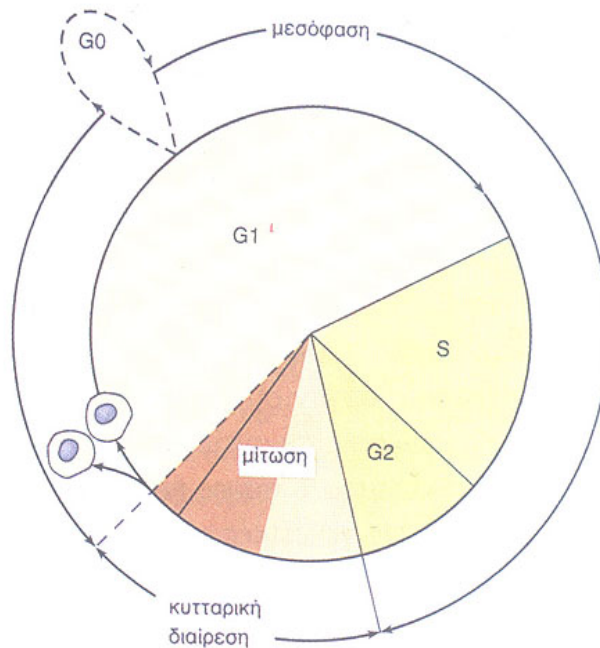
Από μια άποψη, ο κυτταρικός κύκλος λειτουργεί σαν ένα αυτόματο πλυντήριο ρούχων. Όπως συμβαίνει και με το πλυντήριο ρούχων, έτσι και στον κυτταρικό κύκλο ο διακόπτης ελέγχου ενεργοποιεί διαδοχικά κάθε στάδιο της κυτταρικής διαίρεσης. Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι μια κυκλική βιοχημική μηχανή η οποία έχει κατασκευαστεί από μια ομάδα πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους μ' ένα συγκεκριμένο και συντονισμένο τρόπο, έτσι ώστε να ρυθμίσουν τον αναδιπλασιασμό του κυττάρου και την τέλεια διαίρεσή του.

Ο κυτταρικός κύκλος μπορεί να τροποποιηθεί από μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων. Οι **αυξητικοί παράγοντες** είναι απαραίτητοι για την κυτταρική διαίρεση και βρίσκονται σε πολύ μικρές ποσότητες μέσα στα κύτταρα. Έτσι, σ' έναν πολυκύτταρο οργανισμό υπάρχει ανταγωνισμός για τους αυξητικούς παράγοντες με αποτέλεσμα τον περιορισμό της πυκνότητας των κυτταρικών πληθυσμών. Οι αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό με τη βοήθεια των **μεμβρανικών υποδοχέων** και, μέσα από ένα πολύπλοκο δίκτυο ενδοκυτταρικών σημάτων, επηρεάζουν τελικά τη γονιδιακή δράση των απαραίτητων, για την κυτταρική διαίρεση, γονιδίων. Ο έλεγχος του κυτταρικού κύκλου μέσω των μεμβρανικών υποδοχέων έχει πολύ μεγάλη σημασία για τους πολυκύτταρους οργανισμούς, διότι αποτελεί τον κυρίαρχο τρόπο συντονισμού των κυτταρικών διαιρέσεων κατά την ανάπτυξη και τη διατήρηση των οργανικών συστημάτων.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν ή ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο περιλαμβάνουν:

- μεταβολές στη μεταφορά των ιόντων δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης,
- μεταβολή στο pH,
- τροποποιήσεις στις ιστόνες και στις μη ιστονικές πρωτεΐνες,

- μεταβολές στη συγκέντρωση των πολυαμινών, μιας ομάδας μικρών βασικών μορίων (προσθήκη πολυαμινών επιταχύνει την αντιγραφή του DNA και την κυτταρική διαίρεση).



Εικόνα 58: Κυτταρικός κύκλος.

Μεσόφαση

Η μεσόφαση αρχίζει καθώς το κύτταρο, από μια προηγούμενη κυτταρική διαίρεση, εισέρχεται σε μια φάση αύξησης. Κάθε στάδιο της μεσόφασης χαρακτηρίζεται από ένα ιδιαίτερο πρότυπο κυτταρικής σύνδεσης. Κατά τη φάση G1 ουσιαστικά συνδέονται όλες οι πρωτεΐνες, οι υδατάνθρακες και τα λιπίδια, που είναι χαρακτηριστικά για κάθε κυτταρικό τύπο, αλλά δεν γίνεται αντιγραφή του DNA. Η φάση αυτή όπως είπαμε ονομάζεται G1 (Gap = χάσμα, αναφέρεται στη μη αντιγραφή του DNA στη συγκεκριμένη αυτή φάση). Σε κάποιο σημείο, και εφόσον το κύτταρο πρόκειται να διαιρεθεί, αρχίζει η αντιγραφή του DNA. Η έναρξη της αντιγραφής του DNA σηματοδοτεί το τέλος της φάσης G1 και την έναρξη της φάσης S (S = DNA σύνδεση). Κατά τη φάση S αναδιπλασιάζεται, με μεγάλη ακρίβεια, ολόκληρο το πυρηνικό DNA.

Σε κάθε κυτταρικό κύκλο, το DNA πρέπει να αντιγραφεί μόνο μια φορά. Αυτό επιτυγχάνεται μ' ένα σύστημα αυτοπεριορισμού της αντιγραφής: κάθε τμήμα της χρωματίνης, μόλις αντιγραφεί, μεταβάλλεται μ' έναν τέτοιο τρόπο ώστε να παρεμποδίσει την αντιγραφή του, για δεύτερη φορά, κατά τη διάρκεια του ίδιου κυτταρικού κύκλου. Η νέα αντιγραφή παρεμποδίζεται λόγω της σύνδεσης μιας πρωτεΐνης ή κάποιου άλλου μορίου στις αλληλουχίες του DNA, αμέσως μετά την αντιγραφή του στη φάση S. Κατά τη μίτωση ο παράγοντας παρεμπόδισης αφαιρείται. Καθώς ολοκληρώνεται η αντιγραφή του DNA, η φάση S τελειώνει και το κύτταρο εισέρχεται στο τελικό στάδιο της μεσόφασης, τη φάση G2. Οι περισσότεροι κυτταρικοί τύποι παραμένουν στη φάση G2 για πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Στο τέλος της φάσης G2, το οποίο σηματοδοτεί τη λήξη της μεσόφασης, αρχίζει η μίτωση.

Η χρονική διάρκεια του κυτταρικού κύκλου διαφέρει ανάμεσα στα διάφορα είδη. Οι διαφορές που παρατηρούνται στη χρονική διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, οφείλονται ουσιαστικά στη διαφορετική χρονική διάρκεια της φάσης G1. Οι φάσεις S και G2 έχουν σχετικά σταθερή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

διάρκεια. Στα περισσότερα κύτταρα θηλαστικών η χρονική διάρκεια των φάσεων S και G2 είναι περίπου 10-14 hrs. Ένας πλήρης κυτταρικός κύκλος στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου διαρκεί περίπου 10 hrs. Τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται πολύ πιο γρήγορα και ένας πλήρης κυτταρικός κύκλος στα περισσότερα είδη καρκινικών κυττάρων διαρκεί λιγότερο από 1 hr. Η πιο μικρή διάρκεια του κυτταρικού κύκλου παρατηρείται στα κύτταρα εμβρύων ζώων, στα οποία η διάρκεια δεν υπερβαίνει τα 15-20 min.

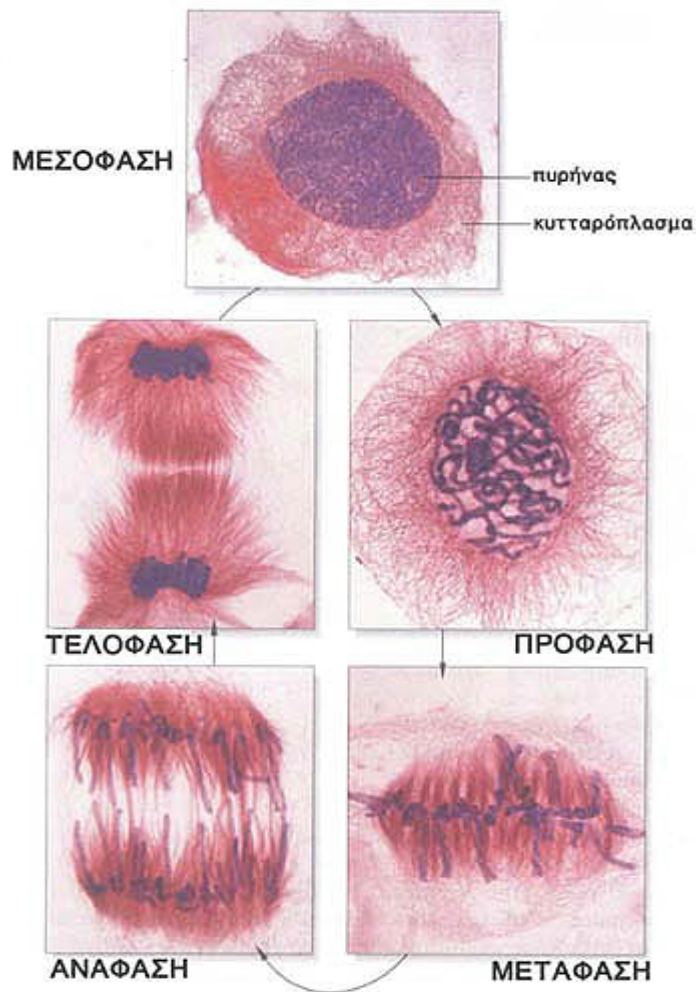
Αλλά κύτταρα διαιρούνται πάρα πολύ αργά (σε διάστημα ημερών, μηνών ή και ετών) ή μετά το σχηματισμό τους δεν διαιρούνται. Αυτό παρατηρείται στα κύτταρα του κεντρικού νευρικού συστήματος και των μυών στα θηλαστικά, τα οποία μετά την ολοκλήρωση της διαφοροποίησής τους σταματούν να διαιρούνται. Στις περιπτώσεις αυτές ο κυτταρικός κύκλος σταματά στη φάση G1. Έχει προταθεί από αρκετούς ερευνητές ότι η κυτταρική διαίρεση σταματά σε μια ειδική υποφάση της φάσης G1 που ονομάζεται **φάση G0**.

Το στάδιο **G0** αποτελεί το σημείο παροδικής ή μόνιμης εξόδου του κυττάρου από τον κυτταρικό κύκλο. Το μέγεθος των κυττάρων που βρίσκονται στη φάση G0 μειώνεται, επειδή δεν αναπληρώνονται γρήγορα οι πρωτεΐνες και τα μόρια RNA που αποικοδομούνται. Η σύνθεση των πρωτεϊνών στη φάση G0 είναι το 1/3 της σύνθεσης που γίνεται στα διαιρούμενα κύτταρα.

Μίτωση

Η **μίτωση** θεωρείται το επιστέγασμα όλων των διαδικασιών που γίνονται κατά τη μεσόφαση. Είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι τα θυγατρικά κύτταρα διατηρούν το ίδιο γενετικό υλικό και τις ίδιες γενετικές πληροφορίες με το κύτταρο από το οποίο προέρχονται. Κατά τη μίτωση σταματά η σύνδεση RNA από το DNA, ενώ μειώνεται η τιμή της πρωτεϊνικής σύνδεσης. Πρέπει να τονιστεί ότι η μίτωση είναι ένα δυναμικό και συνεχές φαινόμενο κατά το οποίο το ένα στάδιο διαδέχεται το άλλο, χωρίς να υπάρχουν σαφή όρια μεταξύ τους. Με βάση πάντως τις μορφολογικές αλλαγές, η μίτωση διακρίνεται στα εξής στάδια:

- **Πρόφαση**
- **Μετάφαση**
- **Ανάφαση**
- **Τελοφαση.**



Εικόνα 59: Τα στάδια της Μίτωσης όπως φαίνονται στο οπτικό μικροσκόπιο

Πρόφαση

Η πρόφαση αρχίζει με τη συμύκνωση και την αναδίπλωση των μακριών χρωμοσωμικών ινιδίων, τα οποία στο τέλος αυτής της διαδικασίας είναι αρκετά παχιά και μπορούν να παρατηρηθούν στο οπτικό μικροσκόπιο. Καθώς προχωρά η συμύκνωση, το χρωμόσωμα χωρίζεται στα δύο χρωματίδια. Στο τέλος της πρόφασης, τα χρωμοσώματα έχουν συμπυκνωθεί σε κοντές, σχετικά παχιές, διπλές “ράβδους”. Η συμύκνωση μπορεί να συνεχιστεί και κατά τη μετάφαση. Η συμύκνωση φαίνεται ότι ελέγχεται από ειδικούς παράγοντες που ενεργοποιούνται κατά την πρόφαση και τη μετάφαση.

Καθώς προχωρά η συμύκνωση των χρωμοσωμάτων, ο πυρηνίσκος βαθμιαία εξαφανίζεται. Η εξαφάνιση του πυρηνίσκου σηματοδοτεί τη βαθμιαία μείωση της μεταγραφής όλων των ειδών RNA, η οποία στο τέλος της πρόφασης είναι μηδενική, ενώ το ίδιο συμβαίνει και με την πρωτεϊνική σύνδεση. Καθώς μειώνονται οι τιμές της μεταγραφής του RNA και της πρωτεϊνικής σύνδεσης, σταματά η μετακίνηση των κυστιδίων ανάμεσα στα διάφορα υποκυτταρικά οργανίδια, καθώς επίσης η ενδοκύτωση και η εξωκύτωση.

Καθώς συμπυκνώνονται τα χρωμοσώματα, αρχίζει να σχηματίζεται στο κυτταρόπλασμα η μιτωτική άτρακτος. Κατά τη δημιουργία της άτρακτου, οι μικροσωληνίσκοι διατάσσονται παράλληλα μεταξύ τους, από το ένα άκρο του κυττάρου στο άλλο. Ο προσανατολισμός αυτός των μικροσωληνίσκων δημιουργεί τους δύο πόλους του κυττάρου. Οι μικροσωληνίσκοι της άτρακτου, με τη βοήθεια των μοριακών μηχανών κίνησης των μικροσωληνίσκων, αναπτύσσουν τις δυνάμεις εκείνες οι οποίες τελικά μεταφέρουν τα χρωματίδια στους δύο πόλους του κυττάρου.

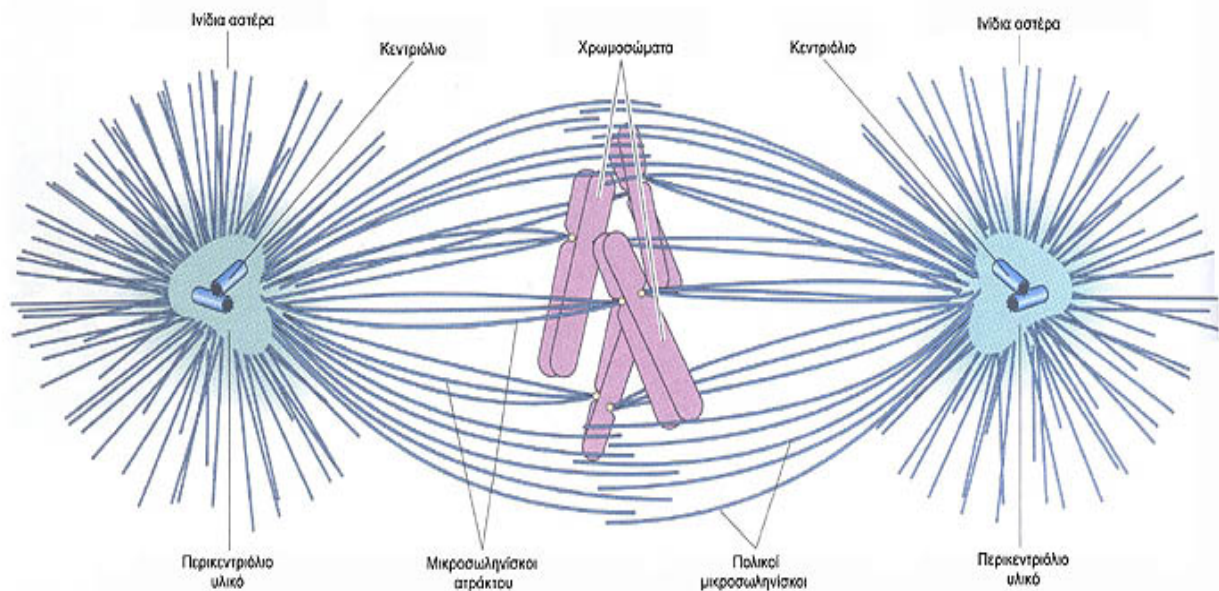
Μετάφαση

Στα ανώτερα ευκαρυωτικά κύτταρα, το τέλος της πρόφασης και η έναρξη της μετάφασης σηματοδοτείται από τη θραύση του πυρηνικού φακέλου. Ο πυρηνικός φάκελος σπάει σε μικρά κυστιδία τα οποία διασκορπίζονται στο κυτταρόπλασμα. Η θραύση του πυρηνικού φακέλου οφείλεται στη φωσφορυλίωση κάποιων πρωτεϊνών του (των λαμινών), η οποία αυξάνει τουλάχιστον τέσσερις φορές αυτό το χρονικό διάστημα. Οι λαμίνες παραμένουν σε φωσφορυλιωμένη κατάσταση μέχρι την τελόφαση, οπότε αποφωσφορυλιώνονται και επανασχηματίζεται ο πυρηνικός φάκελος. Κατά τη μετάφαση παρατηρούνται τρία σημαντικά φαινόμενα:

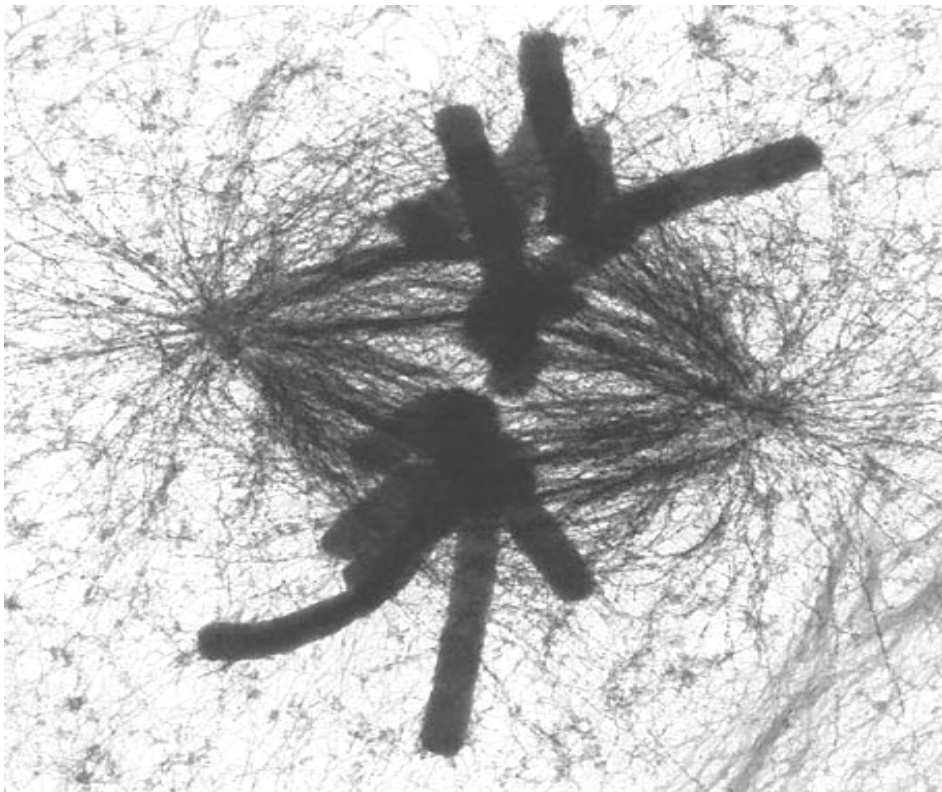
- α. η μιτωτική άτρακτος μετακινείται στην περιοχή που υπήρχε ο πυρήνας,
- β. κάθε χρωμόσωμα συνδέεται με μικροσωληνίσκους της άτρακτου, και
- γ. τα χρωμοσώματα μετακινούνται στο μέσο της άτρακτου.

Ορισμένοι ονομάζουν την περίοδο κατά το οποίο συμβαίνουν τα γεγονότα αυτά **προ-μετάφαση**, ενώ χαρακτηρίζουν ως μετάφαση τη χρονική περίοδο κατά την οποία τα χρωμοσώματα είναι πλήρως συνδεδεμένα με την άτρακτο και περιμένουν την έναρξη της ανάφασης.

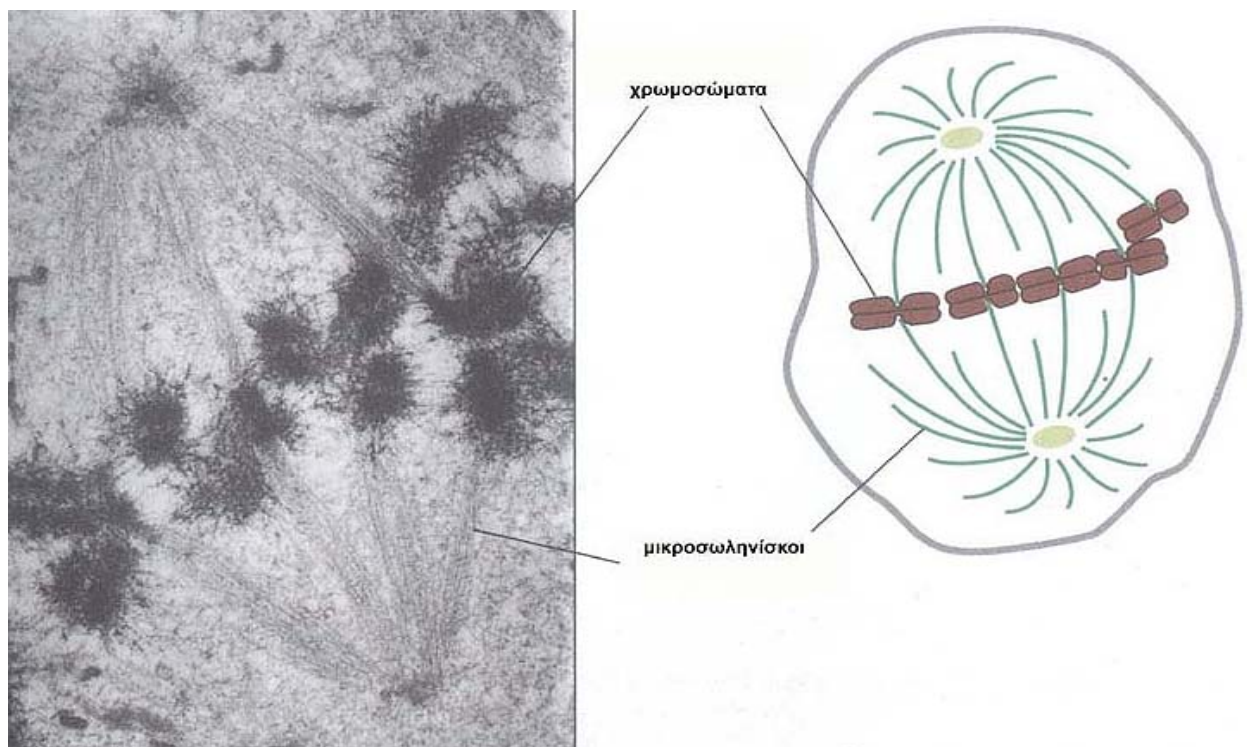
Ένα μεγάλο μέρος της ακρίβειας που παρατηρείται κατά τη μίτωση, εξαρτάται από τον τρόπο με τον οποίον συνδέονται τα χρωμοσώματα στους μικροσωληνίσκους της άτρακτου. Η σύνδεση αυτή γίνεται σε μια εξειδικευμένη χρωμοσωμική περιοχή, τον **κινητοχώρο** (Εικ.63). Σε κάθε χρωματίδιο συνδέονται μικροσωληνίσκοι που κατευθύνονται προς τον αντίθετο κυτταρικό πόλο. Αυτός ο τρόπος σύνδεσης εξασφαλίζει την ισότιμη μετακίνηση των χρωματιδίων προς τους δύο πόλους. Οι μικροσωληνίσκοι που συνδέονται στον κινητοχώρο σχηματίζουν μια δεσμίδα που ονομάζεται **ινίδιο της άτρακτου**.



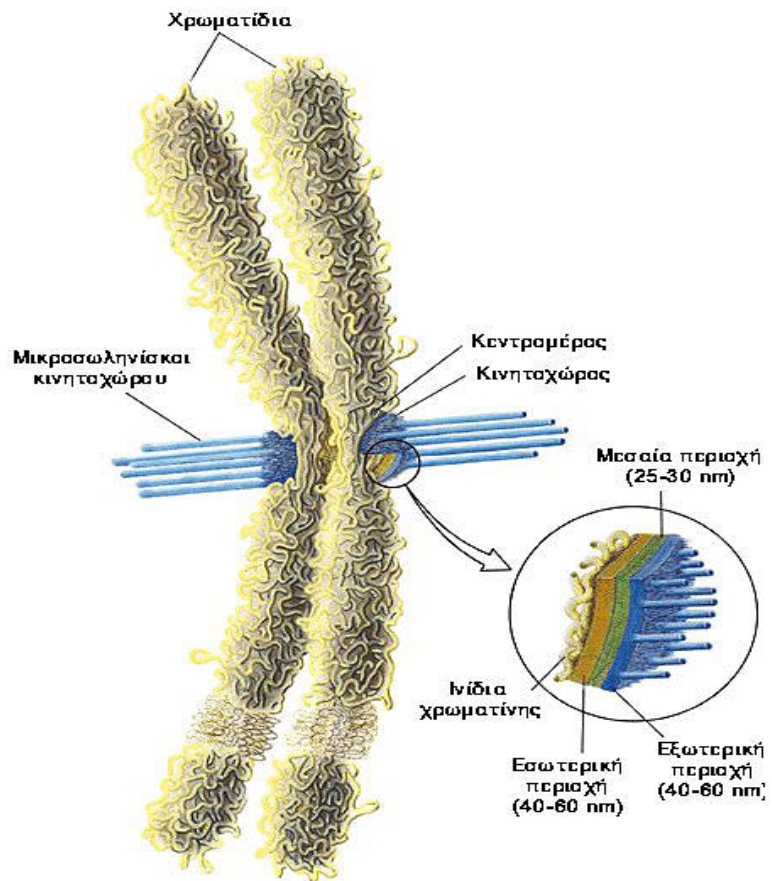
Εικόνα 60: Μιτωτική άτρακτος.



Εικόνα 61: Μιτωτική άτρακτος όπως φαίνεται από μικροσκόπιο.



Εικόνα 62: Μιτωτική άτρακτος όπως φαίνεται από μικροσκόπιο.



Εικόνα 63: Μίτωση-Κινητοχώρος.

Ανάφαση

Η ανάφαση αρχίζει καθώς τα χρωματίδια έλκονται προς τους αντίθετους κυτταρικούς πόλους. Η ανάλυση των κινήσεων των χρωμοσωμάτων που γίνονται κατά την ανάφαση δείχνει ότι ο διαχωρισμός των χρωματιδίων και η μετακίνησή τους προς τους πόλους εξαρτώνται από διαφορετικούς μηχανισμούς. Ο διαχωρισμός των χρωματιδίων είναι μια αυτόνομη διαδικασία η οποία δεν σχετίζεται με τη μιτωτική ατράκτο. Τα αδελφά χρωματίδια, όπως έχει παρατηρηθεί στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, συγκρατούνται μεταξύ τους με λεπτά ινίδια.

Η μετακίνηση των χρωμοσωμάτων προς τους πόλους εξαρτάται απόλυτα από τους μικροσωληνίσκους της μιτωτικής συσκευής. Η μετακίνηση αυτή περιλαμβάνει μια πολύπλοκη, απόλυτα συγχρονισμένη αλληλεπίδραση δυνάμεων που αναπτύσσονται από τους μικροσωληνίσκους, τις μοριακές μηχανές κίνησης μικροσωληνίσκων.

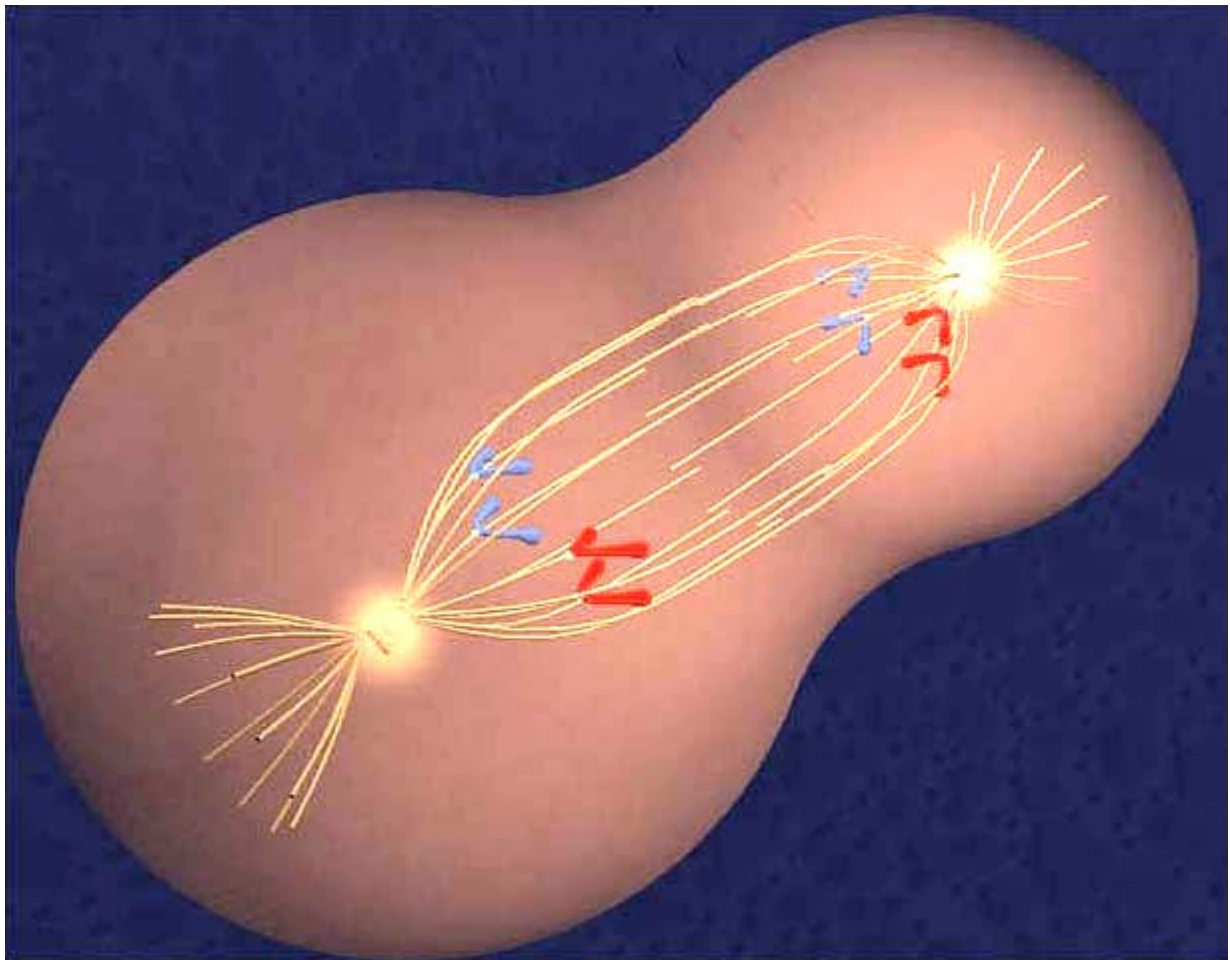
Κατά την ανάφαση τα αδελφά χρωματίδια διαχωρίζονται και έλκονται προς τους αντίθετους πόλους (ανάφαση Α), ενώ ταυτόχρονα οι δύο πόλοι της ατράκτου απομακρύνονται ο ένας από τον άλλο (ανάφαση Β). Στην ανάφαση Α μειώνεται η απόσταση ανάμεσα στους κινητοχώρους και τον κυτταρικό πόλο, ενώ στην ανάφαση Β παρατηρείται επιμήκυνση ολοκλήρου της μιτωτικής ατράκτου.

Η κίνηση των κινητοχώρων μπορεί να παρομοιαστεί με την κίνηση μιας ατμομηχανής κατά μήκος της σιδηροδρομικής γραμμής, με τη διαφορά ότι η σιδηροδρομική γραμμή καταστρέφεται καθώς περνά η ατμομηχανή-κινητοχώρος. Κατά την κίνηση αυτή είναι απαραίτητη και η παρουσία ΑΤΡ. Η αποσυγκρότηση των μικροσωληνίσκων μπορεί επίσης να παράγει μέρος της δύναμης που απαιτείται για την ανάφαση Α.

Η **ανάφαση Β** γίνεται μ' ένα ενεργητικό μηχανισμό διολίσθησης. Η διολίσθηση, υποβοηθούμενη γίνεται από μοριακές μηχανές κίνησης μικροσωληνίσκων, κατά πάσα πιθανότητα πρωτείνες (της οικογένειας της κινεσίνης). Στην όλη διαδικασία φαίνεται ότι συμμετέχει, με έμμεσο τρόπο, και η συγκρότηση των μικροσωληνίσκων από τις δομικές μονάδες της σωληνίνης.

Εκτός από τις απόψεις που αναφέρθηκαν πιο πάνω, έχουν αναφερθεί μερικές ακόμη υποθέσεις για τον τρόπο με τον οποίο μετακινούνται τα χρωματίδια στους κυτταρικούς πόλους κατά την ανάφαση.

- Μια υπόθεση αναφέρει ότι η μετακίνηση των χρωματιδίων οφείλεται στα μικροϊνίδια και όχι στους μικροσωληνίσκους.
- Μια δεύτερη αναφέρει ότι η ανάφαση Β προκύπτει από την τάση που εφαρμόζεται στους αστέρες από δυνάμεις εκτός της μιτωτικής ατράκτου.
- Μια τρίτη υπόθεση υποστηρίζει ότι, σε ορισμένους κατώτερους οργανισμούς στους οποίους ο πυρηνικός φάκελος δεν σπάζει κατά τη μίτωση, η μετακίνηση των χρωμοσωμάτων επιτυγχάνεται από την αύξηση ή την επέκταση των τμημάτων του πυρηνικού φακέλου που είναι συνδεδεμένα με τα χρωματίδια.



Εικόνα 64: Μετακίνηση των χρωματιδίων στους πόλους της Μιτωτικής Ατράκτου.

Τελόφαση

Καθώς τα χρωματίδια φτάνουν στους πόλους, η ανάφαση τελειώνει και αρχίζει το τελικό στάδιο της μίτωσης, η τελόφαση. Κατά την τελόφαση τα χρωματίδια αποσυμπυκνώνονται και αποκτούν την κανονική μορφολογία που είχαν κατά τη μεσόφαση. Καθώς προχωρά η αποσυμπύκνωση, κυστίδια περιβάλλουν τις χρωματινικές μάζες και αφού ενωθούν μεταξύ τους, σχηματίζουν, μέσα από μια πολύπλοκη διαδικασία, τον πυρηνικό φάκελο του θυγατρικού κυττάρου. Μετά το σχηματισμό του πυρηνικού φακέλου, αρχίζει και πάλι η μεταγραφή και ο πυρηνίσκος επανασχηματίζεται.

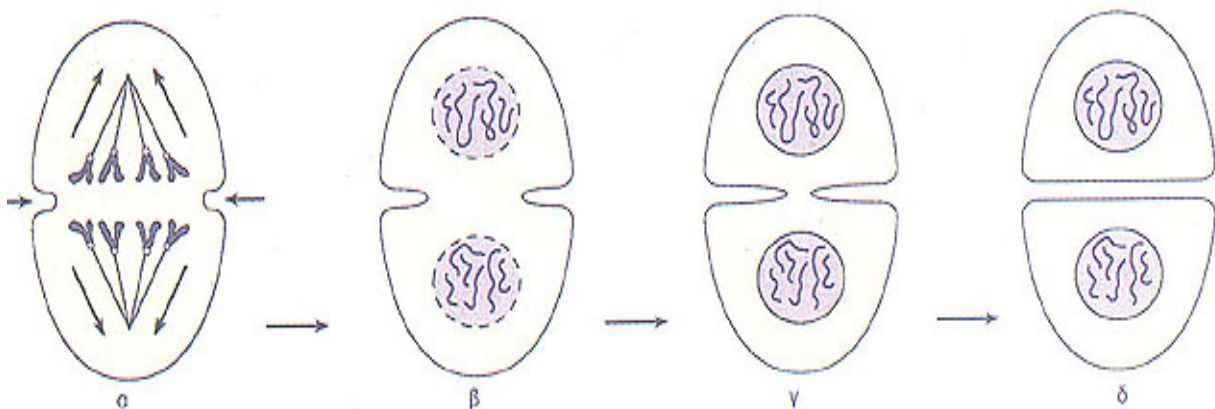
Η πρωτεϊνική σύνδεση αυξάνεται καθώς ολοκληρώνεται η τελόφαση, ενώ επαναρχίζει η μεμβρανική κυκλοφορία, η ενδοκύτωση και η εξωκύτωση. Κάθε θυγατρικό κύτταρο βρίσκεται τώρα στη φάση G1 της επόμενης μεσόφασης. Κατά την τελόφαση το μεγαλύτερο τμήμα της μιτωτικής ατράκτου εξαφανίζεται, με την εξαίρεση μιας ζώνης κοντών μικροσωληνίσκων που θα συμμετάσχει στην κυτταροπλασματική διαίρεση.

Κυτταροπλασματική διαίρεση

Στα περισσότερα κύτταρα η διαίρεση του κυτταροπλάσματος, που ονομάζεται **κυτταροκίνηση** (cytokinesis), αρχίζει κατά την ανάφαση και ολοκληρώνεται στην τελόφαση. Άλλες όμως φορές (όπως π.χ. συμβαίνει σε μερικά έμβρυα εντόμων και στα ενδοσπέρμια των φυτών) η διαίρεση του κυτταροπλάσματος γίνεται πολύ αργότερα από την πυρηνοδιαίρεση. Το επίπεδο διαίρεσης του κυτταροπλάσματος περνά από τον ισημερινό της ατράκτου που συμπίπτει, τις περισσότερες φορές, με το μέσο του κυττάρου. Στα ζωικά κύτταρα (Εικ.65), καθώς επίσης σε ορισμένους μύκητες και φύκη, η πρώτη ένδειξη της κυτταροπλασματικής διαίρεσης είναι η εμφάνιση μιας σχισμής στην πλασματική μεμβράνη, στο μέσο περίπου του κυττάρου.

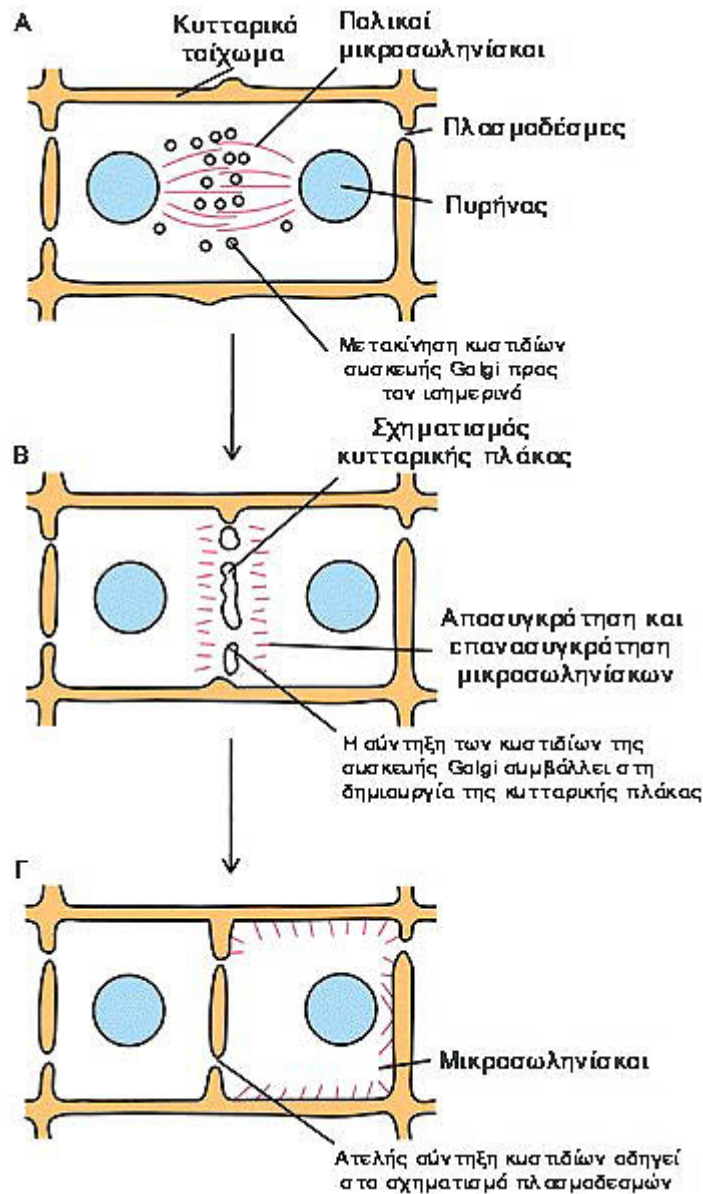
Η **σχισμή**, η οποία περιβάλλει τελείως το κύτταρο, γίνεται όλο και πιο βαθιά, μέχρις ότου αποχωριστούν τελείως τα δύο θυγατρικά κύτταρα (περίσφιξη). Η δύναμη που συμβάλλει στον αποχωρισμό των δύο θυγατρικών κυττάρων είναι μια ζώνη μικροϊνιδίων. Η ζώνη αυτή ονομάζεται **συσταλτός δακτύλιος** και βρίσκεται κάτω ακριβώς από την πλασματική μεμβράνη στο σημείο που σχηματίζεται η σχισμή. Στα περισσότερα κύτταρα η διαίρεση είναι συμμετρική. Σε αρκετούς όμως, κυρίως φυτικών, κυτταρικούς τύπους η διαίρεση αυτή είναι ασύμμετρη. Στις περιπτώσεις αυτές η διαίρεση δημιουργεί δύο κύτταρα τα έχουν διαφορετικό μέγεθος και προορίζονται να αναπτυχθούν με διαφορετικό τρόπο.

Η κυτταροπλασματική διαίρεση στα ανώτερα φυτά πραγματοποιείται με το σύστημα του **φραγμοπλάστη** και της **κυτταρικής πλάκας** (Εικ.66). Στο μέσο επίπεδο του κυττάρου, αρχίζουν και συγκεντρώνονται μικρά κυστίδια που προέρχονται από τη συσκευή Golgi. Τα κυστίδια αυτά ενώνονται μεταξύ τους και βαθμιαία δημιουργούν την κυτταρική πλάκα. Η κυτταρική πλάκα επεκτείνεται φυγόκεντρα προς τα τοιχώματα του κυττάρου με τα οποία ενώνεται και βαθμιαία διαχωρίζονται τα θυγατρικά κύτταρα. Η θέση που θα σχηματιστεί ο φραγμοπλάστης σημειώνεται από την προ-προφασική ζώνη των μικροσωληνίσκων.



Εικόνα 65: Κυτταροπλασματική διαίρεση Ζωϊκού κυττάρου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ



Εικόνα 66: Κυτταροπλασματική διαίρεση Φυτικού κυττάρου.

Διαφορές ζωικών και φυτικών κυττάρων κατά τη μίτωση

Κατά την πυρηνοδιαίρεση δεν υπάρχουν ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στα φυτικά και τα ζωικά κύτταρα. Όμως, παρατηρούνται ορισμένες διαφορές πριν και μετά την πυρηνοδιαίρεση, οι οποίες περιληπτικά είναι οι εξής:

α. Στα ζωικά κύτταρα η διαίρεση του κυττάρου αρχίζει με τη διαίρεση του κεντριολίου σε δύο θυγατρικά κεντριόλια που αποτελούν τους πόλους της πυρηνικής ατράκτου. Στα κύτταρα των ανώτερων φυτών δεν υπάρχουν κεντριόλια, αλλά στο στάδιο της προ-πρόφασης σχηματίζεται η προ-προφασική ζώνη μικροσωληνίσκων, η οποία καθορίζει το επίπεδο της πυρηνοδιαίρεσης και της κυτταροδιαίρεσης.

β. Στα ζωικά κύτταρα η κυτταροδιαίρεση γίνεται με περίσφιξη, ενώ στα φυτικά κύτταρα με το σύστημα φραγμοπλάστη - κυτταρικής πλάκας.

Μίτωση και κυτταρικό γήρας

Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων στους πολυκύτταρους οργανισμούς δεν εξαρτάται μόνο από περιβαλλοντικούς παράγοντες αλλά και από την ιστορία κάθε κυτταρικού τύπου: κάθε διαφοροποιημένος κυτταρικός τύπος, σε κάθε στάδιο της ανάπτυξης, υπακούει σε ελαφρά διαφορετικούς κανόνες οι οποίοι εκφράζουν τις διαφορές των εσωτερικών μηχανισμών ελέγχου. Το πιο απλό, αλλά και το πιο μυστηριώδες, παράδειγμα μακροχρόνιων επιδράσεων πάνω στην κυτταρική διαίρεση φαίνεται στο φαινόμενο του κυτταρικού γήρατος.

Τα περισσότερα κανονικά κύτταρα των θηλαστικών και των πτηνών παρουσιάζουν μια χαρακτηριστική απροθυμία να συνεχίσουν να διαιρούνται, παρά το γεγονός ότι τους έχουν προσφερθεί όλα τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Ινοβλάστες από ανθρώπινο έμβρυο, π.χ., θα αναδιπλασιαστούν περίπου 50 φορές και κατόπιν ο πολλαπλασιασμός τους θα μειωθεί και τελικά θα σταματήσει. Τα κύτταρα εισέρχονται στη φάση G0, από την οποία δεν εξέρχονται ποτέ. Παρόμοια κύτταρα από ένα άτομο 40 ετών, θα σταματήσουν να διαιρούνται μετά από 40 διαιρέσεις, ενώ τα κύτταρα από ένα άτομο 80 ετών θα σταματήσουν να διαιρούνται μετά από 30 διαιρέσεις. Ινοβλάστες από ζώα με μικρότερο χρόνο ζωής σε σχέση με τον άνθρωπο, διαιρούνται λιγότερες φορές. Το φαινόμενο αυτό ονομάστηκε **κυτταρικό γήρας** λόγω της σχέσης του αριθμού των κυτταρικών διαιρέσεων με τη μέση ηλικία του οργανισμού.

Αρκετές θεωρίες προσπαθούν να ερμηνεύσουν το φαινόμενο αυτό. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι το κυτταρικό γήρας οφείλεται στην τυχαία συγκέντρωση καταστροφικών μεταλλάξεων, οι οποίες αντανakλούν ατέλειες του κυτταρικού κύκλου. Άλλοι υποστηρίζουν ότι το κυτταρικό γήρας είναι ένας μηχανισμός που αναπτύχθηκε για την προστασία του οργανισμού από τον καρκίνο, διότι όσο λιγότερες είναι οι κυτταρικές διαιρέσεις τόσο περισσότερο περιορίζεται η αύξηση των όγκων. Υπάρχουν, όμως, πολλά δεδομένα που δεν συμφωνούν με τις θεωρίες αυτές.

Παρά το γεγονός ότι το κυτταρικό γήρας μπορεί να προβλεφθεί για ένα δεδομένο κυτταρικό πληθυσμό, εντούτοις αυτό δεν είναι δυνατόν να γίνει στο επίπεδο του απλού κυττάρου. Σ' έναν κυτταρικό κλώνο προφανώς όμοιων κανονικών ινοβλαστών, που αναπτύσσονται κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, παρατηρήθηκε ότι ορισμένα κύτταρα πολλαπλασιάζονται αρκετές φορές, ενώ άλλα πολύ λίγες. Ορισμένα κύτταρα σταματούν να διαιρούνται τελείως, ως αποτέλεσμα τυχαίας μετάπτωσης στη φάση G0. Η μετάπτωση αυτή παρατηρείται όλο και πιο συχνά σε κάθε κυτταρικό κύκλο, μέχρις ότου όλα τα κύτταρα του πληθυσμού σταματήσουν να διαιρούνται. Μια πιθανή εξήγηση για το φαινόμενο αυτό σχετίζεται με τα **τελομέρη των χρωμοσωμάτων**. Όταν το κύτταρο διαιρείται οι τελομερικές αλληλουχίες δεν αντιγράφονται με τον ίδιο τρόπο όπως το υπόλοιπο γένωμα, αλλά συνθέτονται από το ένζυμο τελομεράση το οποίο λειτουργεί με λιγότερη ακρίβεια απ' ότι οι μηχανισμοί αντιγραφής. Έτσι, δημιουργούνται τυχαίες ποικιλίες στον αριθμό των επαναλαμβανόμενων τελομερικών αλληλουχιών. Το κυτταρικό γήρας συνδέεται στενά με μια προοδευτική μείωση του αριθμού των τελομερικών αλληλουχιών, γεγονός που δείχνει ότι το γήρας μπορεί να προκαλείται από την ανικανότητα του κυττάρου να διατηρήσει σταθερό το μήκος των τελομερών.

Μείωση

Η **μείωση** είναι ένας ειδικός τύπος κυτταρικής διαίρεσης που παρατηρείται στα γεννητικά κύτταρα σεξουαλικά αναπαραγόμενων οργανισμών. Η σεξουαλική αναπαραγωγή γίνεται μέσω των γεννητικών κυττάρων ή γαμετών (ωάριο, σπερματοζωάριο) τα οποία μετά τη γονιμοποίηση αποτελούν το ζygώτη. Στα ζώα και τα κατώτερα φυτά η μείωση είναι τελική ή γαμετική (δηλ. γίνεται πριν από το σχηματισμό των γαμετών), ενώ στα περισσότερα φυτά η μείωση είναι ενδιάμεση ή σπορική (δηλ. μερικές φορές γίνεται μεταξύ της γονιμοποίησης και του σχηματισμού γαμετών). Κατά τη μείωση τα κύτταρα ονομάζονται **μειωτικά κύτταρα**. Στη μείωση μια απλή αντιγραφή του DNA ακολουθείται από δύο διαδοχικές διαιρέσεις του πυρήνα, οι οποίες υποδιπλασιάζουν το χρωμοσωμικό αριθμό (δηλ. από $2n$ που ήταν το πατρικό κύτταρο, τα θυγατρικά κύτταρα γίνονται n). Αντίθετα, στη μίτωση κάθε αντιγραφή του DNA ακολουθείται από μια διαίρεση.

Στη μείωση περιλαμβάνονται τρεις διαδικασίες οι οποίες έχουν πολύ μεγάλη σημασία για την ανάπτυξη και την επιβίωση των σεξουαλικά αναπαραγόμενων οργανισμών:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

1. Η μείωση του αριθμού των χρωμοσωμάτων,
2. Ο γενετικός ανασυνδυασμός. Με το γενετικό ανασυνδυασμό οι γενετικές πληροφορίες αναμιγνύονται δίνοντας νέους συνδυασμούς και έτσι δημιουργείται μια σχεδόν ατέλειωτη ποικιλία γενετικών τύπων σε κάθε γενιά.
3. Η σύνθεση των RNAs και των πρωτεϊνών οι οποίες απαιτούνται για τη διαφοροποίηση των γαμετών και τα πρώτα στάδια της εμβρυακής ανάπτυξης.

Πριν από τη μείωση παρατηρείται μια προ-μειωτική μεσόφαση κατά την οποία αντιγράφεται το DNA, διπλασιάζονται οι χρωμοσωμικές πρωτεΐνες καθώς επίσης και πολλές από τις πρωτεΐνες και τα άλλα μόρια που απαιτούνται για την όλη διαδικασία. Την προ-μειωτική μεσόφαση ακολουθούν δύο διαδοχικές μειωτικές διαιρέσεις. Κατά την πρώτη μειωτική διαίρεση, η οποία παρουσιάζει μεγάλο βαθμό εξειδίκευσης και διαφέρει σημαντικά από τη μιτωτική διαίρεση, ο χρωμοσωμικός αριθμός μειώνεται, γίνεται ο γενετικός ανασυνδυασμός και, κυρίως στα ζώα, συνδέονται σε μεγάλες ποσότητες RNAs και πρωτεΐνες. Η δεύτερη μειωτική διαίρεση μοιάζει με τη μιτωτική διαίρεση που γίνεται στο ίδιο είδος.

Προ-μειωτική μεσόφαση

Στην προ-μειωτική μεσόφαση διακρίνονται επίσης οι φάσεις G1, S και G2 οι οποίες μοιάζουν με τις αντίστοιχες φάσεις της μιτωτικής μεσόφασης. Παρόλα αυτά, υπάρχουν και διαφορές. Η πιο εντυπωσιακή είναι η χρονική διάρκεια που απαιτείται για τον αναδιπλασιασμό του DNA. Η προ-μειωτική S φάση στον τρίτονα *Triturus* (σαυροειδές οργανισμός που ζει σε λίμνες και ποτάμια), διαρκεί 10 μέρες, ενώ η αντίστοιχη φάση στη μιτωτική μεσόφαση διαρκεί 12 hrs. Στα περισσότερα είδη κατά την προ-μειωτική μεσόφαση, ο πυρήνας είναι πολύ μεγαλύτερος από τον πυρήνα των σωματικών κυττάρων.

Μειωτική διαίρεση I

Η μειωτική διαίρεση χωρίζεται σε μειωτική διαίρεση I και II. Ανάμεσα στις δύο μειωτικές διαιρέσεις μεσολαβεί ένα διάστημα, που ονομάζεται διακίνηση. Πριν από τη μειωτική διαίρεση II δεν παρατηρείται αντιγραφή DNA, ούτε υπάρχει η φάση S. Σε γενικές γραμμές η άτρακτος σχηματίζεται και λειτουργεί όπως και η μιτωτική άτρακτος στα σωματικά κύτταρα του ίδιου είδους.

➤ Μειωτική πρόφαση I

Στο στάδιο αυτό γίνεται ο γενετικός ανασυνδυασμός και συνδέεται το μεγαλύτερο μέρος των RNAs και των πρωτεϊνών. Η σχετική πολυπλοκότητα των φαινομένων που συμβαίνουν στη μειωτική πρόφαση I αντανακλάται και στη χρονική διάρκεια του σταδίου αυτού, η οποία μπορεί να διαρκεί εβδομάδες, μήνες ή και χρόνια. Στη μειωτική πρόφαση I διακρίνονται πέντε διαδοχικά στάδια (Εικ.67):

A. **Λεπτοταινία:** Η έναρξη της λεπτοταινίας χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση των χρωμοσωμάτων με τη μορφή λεπτών επιμήκων ινιδίων. Τα αδελφά χρωματίδια βρίσκονται πολύ κοντά το ένα στο άλλο, με αποτέλεσμα τα χρωμοσώματα να φαίνεται ότι αποτελούνται από ένα και όχι από δύο χρωματίδια. Καθώς τα χρωμοσώματα αρχίζουν να συμπυκνώνονται, τα τελομέρη τους συνδέονται στον πυρηνικό φάκελο. Η σύνδεση αυτή μπορεί να βοηθήσει την ευθυγράμμιση και το ζευγάρωμα των χρωμοσωμάτων.

B. **Ζυγοταινία:** Κατά την έναρξη της ζυγοταινίας τα χρωμοσώματα αρχίζουν να σχηματίζουν ζεύγη. Στους διπλοειδείς οργανισμούς κάθε χρωμόσωμα (με την εξαίρεση ενός τύπου φυλετικών χρωμοσωμάτων) βρίσκεται σε δύο αντίγραφα σχηματίζοντας ένα ομόλογο ζεύγος χρωμοσωμάτων. Ένα ομόλογο χρωμόσωμα κάθε ζεύγους προέρχεται από τον πατέρα και το άλλο από τη μητέρα. Τα δύο ομόλογα χρωμοσώματα κάθε ζεύγους περιέχουν τα ίδια γονίδια τα οποία είναι τοποθετημένα με την ίδια σειρά. Όμως, διαφορετικές μορφές των γονιδίων που ονομάζονται αλληλόμορφα, μπορεί να βρίσκονται σε κάθε ομόλογο χρωμόσωμα.

Στο στάδιο της **Ζυγοταινία** ολοκληρώνεται το χαρακτηριστικό **συναπτονημικό σύμπλεγμα (Εικ.68)** που συμβάλλει στο γενετικό ανασυνδυασμό. Μια άλλη σημαντική αλλαγή που παρατηρείται στην παχυταινία είναι η σύνθεση μιας ομάδας ειδικών ιστονών που ονομάζονται **μειωτικές ιστόνες**. Οι μειωτικές ιστόνες αντικαθιστούν ορισμένες ή όλες τις ποικιλίες των ιστονών που βρίσκονται στα νουκλεοσώματα των σωματικών κυττάρων του ίδιου οργανισμού. Η παχυταινία μπορεί να διαρκέσει μέρες ή και εβδομάδες. Σ' αυτό το χρονικό διάστημα τα ομόλογα χρωμοσώματα παραμένουν στενά συνδεδεμένα και διατηρούν τις συνδέσεις τους με τον πυρηνικό φάκελο.

Το ζευγάριωμα, που ονομάζεται **σύναψη**, συνεχίζεται μέχρις ότου τα δύο χρωμοσώματα κάθε ομόλογου ζεύγους ευθυγραμμιστούν τελείως σε όλο το μήκος τους. Ο χρόνος που απαιτείται για την πλήρη σύναψη κυμαίνεται από λίγες ώρες μέχρι πολλές μέρες.

Γ. Παχυταινία: η παχυταινία αρχίζει με την ολοκλήρωση της σύναψης. Οι χρωμοσωμικοί θραχίονες είναι πιο παχείς από τα προηγούμενα στάδια. Το ζεύγος των ομόλογων χρωμοσωμάτων, που ονομάζεται και τετράδα, περιέχει τέσσερα χρωματίδια. Το κυρίαρχο φαινόμενο της παχυταινίας είναι ο **γενετικός ανασυνδυασμός**, κατά τον οποίον τα χρωματίδια των αντίθετων ομόλογων χρωμοσωμάτων ανταλλάσσουν τμήματα και δημιουργούν νέους συνδυασμούς αλληλομόρφων γονιδίων.

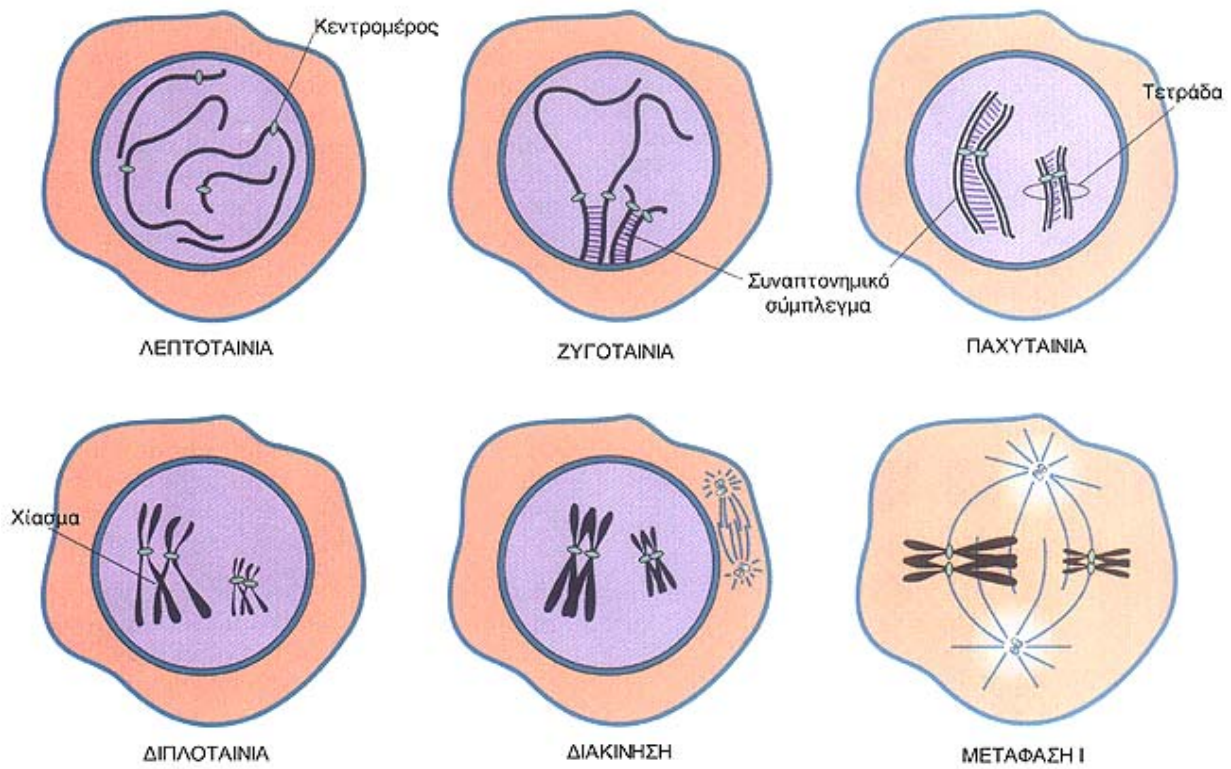
Δ. Διπλοταινία: Η έναρξη της διπλοταινίας σηματοδοτείται από σημαντικές αλλαγές στη δομή και τη δραστηριότητα των χρωμοσωμάτων. Στο στάδιο αυτό, κάθε αδελφό χρωματίδιο γίνεται ορατό και τα χρωμοσώματα εμφανίζονται διπλά. Έτσι, μπορούν να διακριθούν και τα τέσσερα χρωματίδια κατά τη διπλοταινία. Η απόσταση μεταξύ των ομόλογων χρωμοσωμάτων αρχίζει και αυξάνεται, ενώ την ίδια περίοδο το **συναπτονημικό σύμπλεγμα (Εικ.68)** αποσυγκροτείται και τα χρωμοσώματα δεν συνδέονται πια στον πυρηνικό φάκελο. Στη διπλοταινία διακρίνονται τα χιάσματα ανάμεσα στα χρωματίδια που έχουν δημιουργηθεί με τη βοήθεια του συναπτονημικού συμπλέγματος. Υπάρχει τουλάχιστον ένα χιάσμα για κάθε χρωμοσωμική δυάδα. Κατά τη διπλοταινία, σε αρκετά ζωικά κύτταρα, τα χρωμοσώματα αποσυμπυκνώνονται και αρχίζει η μεταγραφή.

Μεταγραφική δραστηριότητα παρατηρείται σε όλους τους οργανισμούς κατά την πρόφαση I. Η μεταγραφική αυτή δραστηριότητα δημιουργεί όλα τα είδη RNA και φτάνει, στα περισσότερα είδη, το μέγιστο της τιμής της κατά τη διπλοταινία.

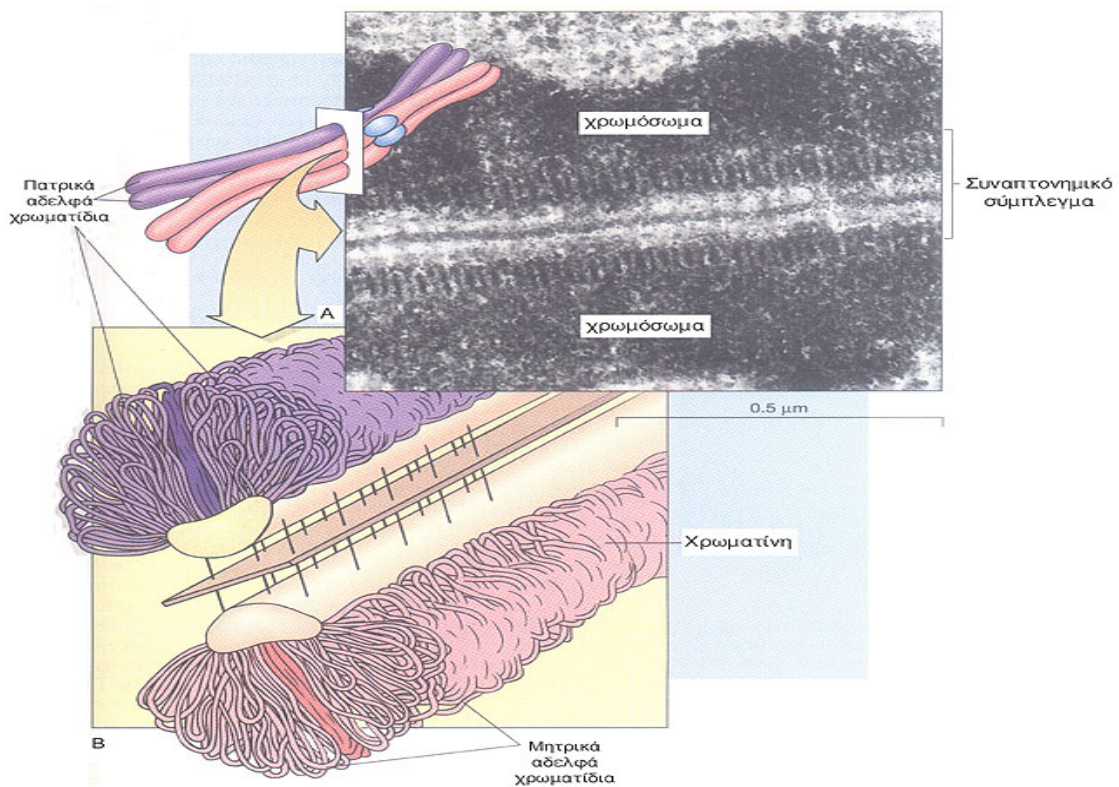
Το στάδιο της διπλοταινίας μπορεί να διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στα αναπτυσσόμενα ωοκύτταρα των αμφιβίων διαρκεί περίπου ένα χρόνο. Στον άνθρωπο τα ωοκύτταρα παραμένουν στο στάδιο της διπλοταινίας μέχρι το στάδιο της σεξουαλικής ωριμότητας. Τότε, λίγο πριν από την ωορρηξία, ένα ωοκύτταρο βγαίνει από το στάδιο της διπλοταινίας και συνεχίζει τη μειωτική διαδικασία. Ο χρόνος που διαρκεί η διπλοταινία στον άνθρωπο μπορεί να διαρκέσει 50 ή και περισσότερα χρόνια.

Ε. Διακίνηση: Μετά το τέλος της διπλοταινίας τα χρωμοσώματα επανασυμπυκνώνονται, η μεταγραφική δραστηριότητα σταματά και οι πυρηνίσκοι εξαφανίζονται. Οι αλλαγές αυτές χαρακτηρίζουν το στάδιο της διακίνησης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ



Εικόνα 67: Μειωτική Πρόφαση I



Εικόνα 68: Συναπτονημικό Σύμπλεγμα.

➤ Μειωτική Μετάφαση I

Η θραύση του πυρηνικού φακέλου, όπως και στη μίτωση, αποτελεί σημείο αναφοράς για τη μετάβαση από την πρόφαση I στη μετάφαση I. Εκτός από τη σύναψη των ομολόγων χρωμοσωμάτων σε τετράδες, η μείωση στο σημείο αυτό μοιάζει πάρα πολύ με τη μίτωση. Μια κύρια διαφορά όμως παρατηρείται καθώς τα χρωμοσώματα της τετράδος συνδέονται στους μικροσωληνίσκους της ατράκτου. Τα δύο αδελφά χρωματίδια του ενός ομολόγου ζεύγους της τετράδος συνδέονται στον ένα πόλο της ατράκτου και τα άλλα δύο στον άλλο. Σε αντίθεση, τα δύο αδελφά χρωματίδια κατά τη μετάφαση της μίτωσης συνδέονται στους αντίθετους πόλους.

➤ Μειωτική Ανάφαση I

Η ανάφαση I αρχίζει καθώς τα ομόλογα ζεύγη των χρωμοσωμάτων έλκονται προς τους αντίθετους πόλους. Έτσι, τα δύο μέλη κάθε ομολόγου ζεύγους διαχωρίζονται και οι πόλοι λαμβάνουν τον απλοειδή αριθμό των χρωμοσωμάτων. Με την ανάφαση I επιτυγχάνεται συνεπώς η κύρια αποστολή της μείωσης. Όμως, επειδή κάθε χρωμόσωμα περιέχει ακόμη δύο χρωματίδια, σε κάθε πόλο υπάρχει 2x ποσότητα DNA.

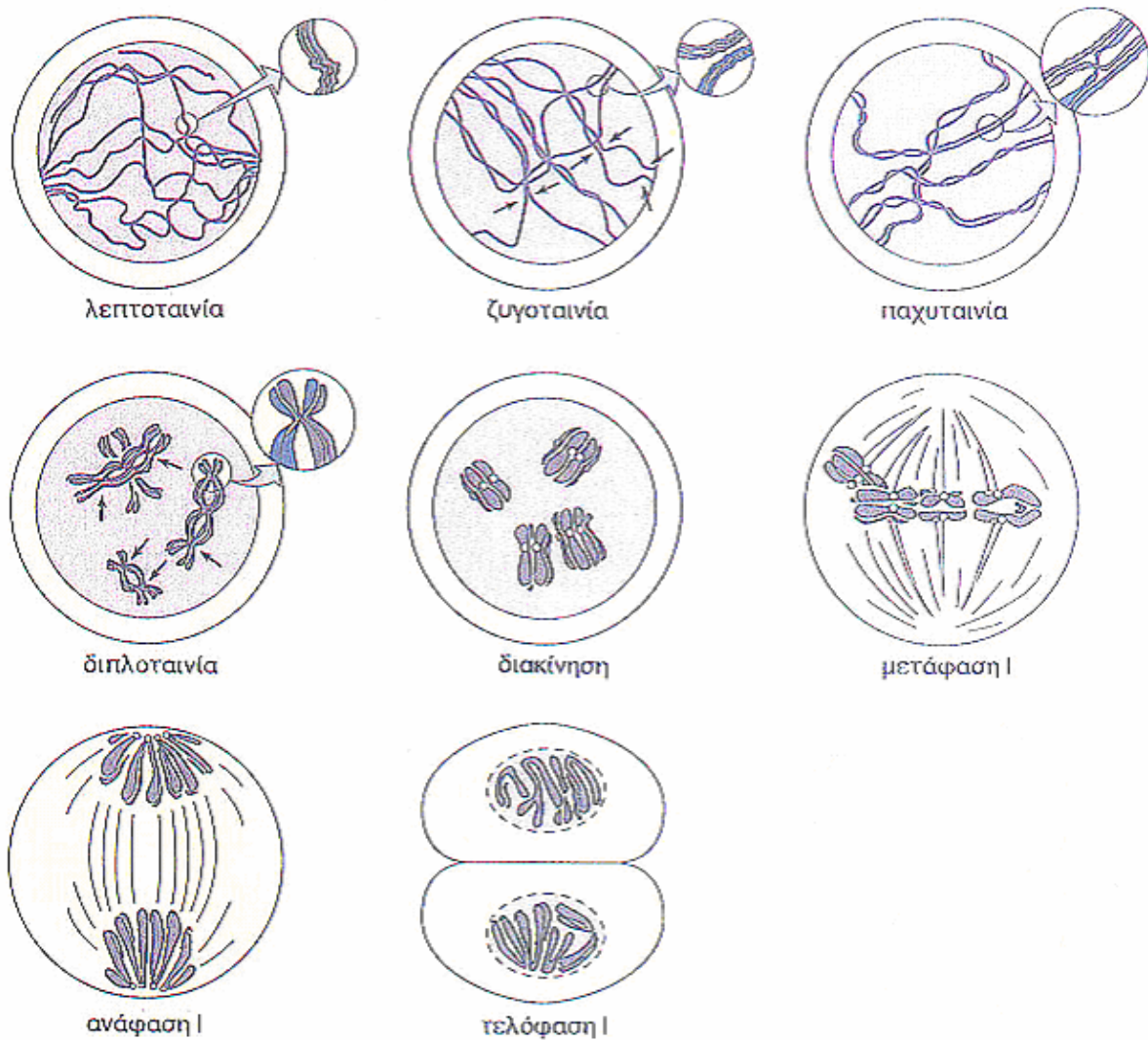
Η DNA τοποϊσομεράση II θεωρείται απαραίτητη για την έναρξη της ανάφασης I. Το ένζυμο αυτό επιτρέπει τον αποχωρισμό των ομολόγων κατά την έναρξη της ανάφασης I, σπάζοντας και επανενώνοντας τα μόρια του DNA στα σημεία των χιασμάτων.

Στους πόλους μεταφέρεται ένας τυχαίος συνδυασμός πατρικών και μητρικών χρωμοσωμάτων, μετά τον ισότιμο διαχωρισμό τους. Τα 23 ζεύγη των χρωμοσωμάτων του ανθρώπου, π.χ., επιτρέπουν 2^{23} συνδυασμούς μητρικών και πατρικών χρωμοσωμάτων και συνεπώς είναι δυνατόν να παραχθούν 8.400.000 διαφορετικά είδη γαμετών. Έτσι, ακόμη και χωρίς το γενετικό ανασυνδυασμό ή κάποια άλλη μορφή ποικιλομορφίας, η πιθανότητα ότι δύο παιδιά από τους ίδιους γονείς να έχουν τον ίδιο συνδυασμό μητρικών και πατρικών χρωμοσωμάτων είναι 1 σε $(2^{23})^2$ ή 1 στα 70 τρισεκατομμύρια!

➤ Μειωτική Τελόφαση I και Μεσόφαση I

Στα περισσότερα ζώα, η τελόφαση I και η διακίνηση μεταξύ των δύο μειωτικών διαιρέσεων είναι τόσο σύντομη, έτσι ώστε φαίνεται ότι τα μειωτικά κύτταρα μεταβαίνουν από την ανάφαση I κατευθείαν στην πρόφαση II. Αντίθετα, στα μονοκοτυλήδονα φυτά, τα χρωμοσώματα αποσυμπυκνώνονται τελείως και ένας πυρηνικός φάκελος περιβάλλει τα χρωμοσώματα κατά την τελόφαση και τη διακίνηση. Στη φύση έχουν παρατηρηθεί όλες οι δυνατές περιπτώσεις μεταξύ των δύο αυτών ακραίων μορφών. Στη μεσόφαση I δεν παρατηρείται σε κανένα είδος αντιγραφή του DNA.

Η απλή άτρακτος της πρώτης διαίρεσης αποδιοργανώνεται και κατόπιν επανασχηματίζονται δύο νέες άτρακτοι στις θέσεις των πόλων της ανάφασης I. Τα κεντριόλια και οι αστέρες διαιρούνται, αλλά δεν διπλασιάζονται. Έτσι, η διαίρεση των κεντριολίων και των αστέρων δημιουργεί από ένα κεντριόλιο που τοποθετείται σε κάθε πόλο.

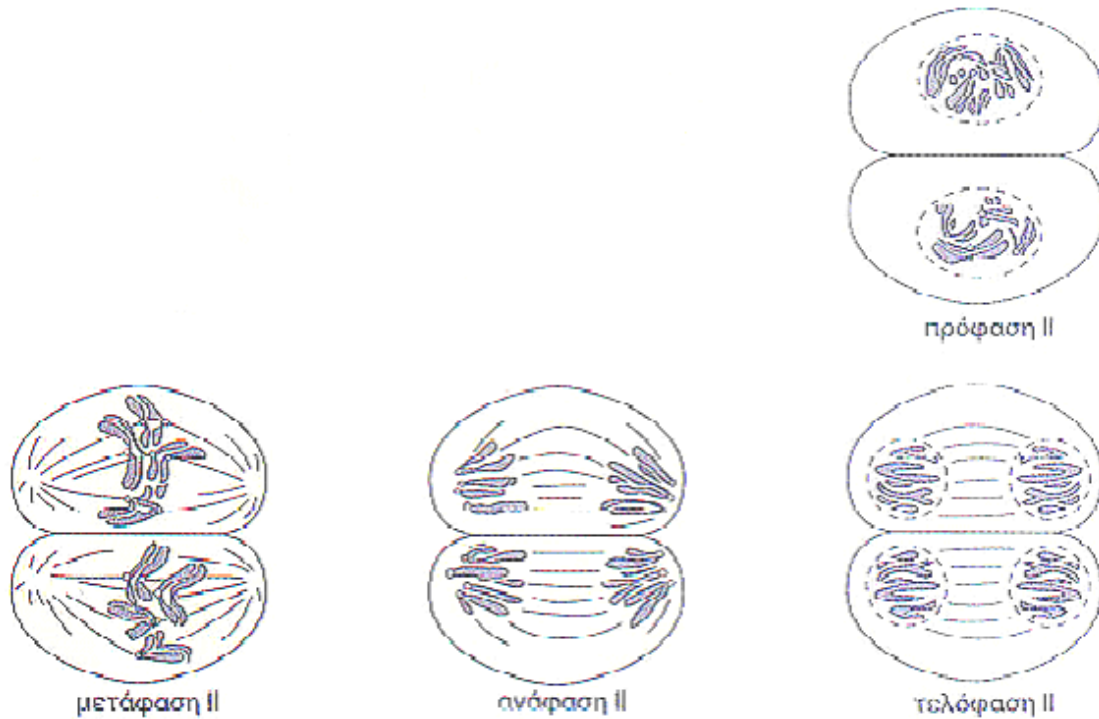


Εικόνα 69: Φάση 1^η της Μείωσης.

Μειωτική διαίρεση II

Μετά από μια εξαιρετικά σύντομη πρόφαση II, τα χρωμοσώματα που βρίσκονται στους δύο πόλους μετά τη μειωτική διαίρεση I, μετακινούνται στο μέσο των νέων ατράκτων. Η σύνδεση των χρωμοσωμάτων στην άτρακτο γίνεται με τον ίδιο τρόπο όπως και στη μίτωση. Λόγω της σύνδεσης αυτής, τα αδελφά χρωματίδια διαχωρίζονται και κινούνται προς τους αντίθετους πόλους κατά την ανάφαση II (Εικ.70).

Έτσι, κάθε πόλος έχει τώρα τον απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων και 1x ποσότητα DNA. Στην τελόφαση II τα χρωμοσώματα αποσυμπυκνώνονται και σχηματίζονται οι πυρηνικοί φάκελοι στα τέσσερα κύτταρα που προκύπτουν. Η τύχη των τεσσάρων αυτών κυττάρων είναι διαφορετική, ανάλογα με το είδος.



Εικόνα 70: Φάση 2^η της Μείωσης.

Διαφορές Μείωσης - Μίτωσης

Οι κυριότερες διαφορές ανάμεσα στη μίτωση και τη μείωση είναι:

- α. Η μίτωση γίνεται στα σωματικά κύτταρα, ενώ η μείωση περιορίζεται στα γεννητικά κύτταρα.
- β. Στη μίτωση ένας κύκλος αναδιπλασιασμού του DNA ακολουθείται από μια διαίρεση και έχει σαν αποτέλεσμα το σχηματισμό διπλοειδών κυττάρων. Στη μείωση ένας κύκλος αναδιπλασιασμού του DNA ακολουθείται από δύο διαιρέσεις και προκύπτουν απλοειδή κύτταρα.
- γ. Στη μίτωση η αντιγραφή του DNA γίνεται στη φάση S που ακολουθείται από τη G₂. Στη μείωση υπάρχει μια προ-μειωτική σύνδεση του DNA η οποία είναι πολύ μακρά και αμέσως ακολουθεί η μείωση.
- δ. Στη μίτωση κάθε χρωμόσωμα συμπεριφέρεται ανεξάρτητα, ενώ στη μείωση υπάρχει ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων.
- ε. Η μίτωση διαρκεί λίγες ώρες, ενώ η μείωση διαρκεί πολύ περισσότερο.
- ζ. Στη μίτωση το γενετικό υλικό παραμένει σταθερό, ενώ στη μείωση υπάρχει γενετική ποικιλομορφία.

Καρκινογένεση

Σε αντίθεση με τους μονοκύτταρους οργανισμούς, οι οποίοι ανταγωνίζονται για την επιβίωσή τους, τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού πρέπει να συνεργάζονται αρμονικά το ένα με το άλλο. Κάθε μετάλλαξη που προκαλεί την εγωιστική συμπεριφορά ενός κυττάρου μπορεί να προκαλέσει την καταστροφή ολόκληρου του πληθυσμού. Η μετάλλαξη, ο συναγωνισμός και η φυσική επιλογή που λειτουργούν στους πληθυσμούς των σωματικών κυττάρων, είναι τα βασικά συστατικά του καρκίνου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Καρκίνος είναι η ασθένεια κατά την οποία τα μεταλλαγμένα κύτταρα αρχίζουν να “καλοπερνούν” σε βάρος των γειτόνων τους, αλλά στο τέλος καταστρέφουν ολόκληρη την κυτταρική κοινωνία και πεθαίνουν μαζί της.

Πολύ συχνά, οι έλεγχοι που ρυθμίζουν τις κυτταρικές διαιρέσεις καταστρέφονται και έτσι ένα κύτταρο αρχίζει να αυξάνεται και να διαιρείται, ενώ ο ιστός δεν έχει ανάγκη για περισσότερα κύτταρα του συγκεκριμένου αυτού τύπου. Όταν οι απόγονοι του κυττάρου αυτού κληρονομήσουν την τάση να μην υπακούουν στις εντολές ρύθμισης της κυτταρικής διαίρεσης, τότε τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται συνεχώς. Η μάζα των ανεπιθύμητων αυτών κυττάρων ονομάζεται **όγκος**.

Στις τεχνικά προηγμένες χώρες, το 15-20% των θανάτων οφείλεται στον καρκίνο. Τα καταστροφικά αποτελέσματα που παρατηρούνται από την αύξηση των όγκων προέρχονται:

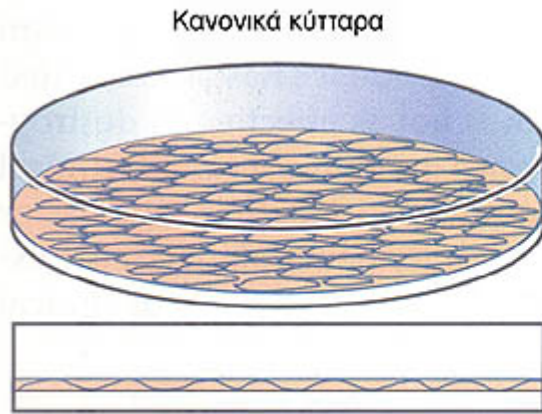
- α. από την παρεμπόδιση της λειτουργίας άλλων κυττάρων, ιστών, οργάνων, ή/και
- β. από την απώλεια βασικών κυτταρικών ιδιοτήτων λόγω μετατροπής των κυττάρων.

Οι στερεοί όγκοι καταστρέφουν τους περιβάλλοντες ιστούς και παρεμποδίζουν την κανονική ροή του αίματος και τη λειτουργία των νευρικών κυττάρων. Κατά τη μετάσταση, λόγω της διαταραχής της συνέχειας των ιστών, μπορούν να προκαλέσουν αιμορραγία και μολύνσεις. Σε προχωρημένες καρκινικές καταστάσεις ο πόνος μπορεί να είναι πολύ έντονος. Όταν η συνολική μάζα του καρκινικού ιστού αυξηθεί αρκετά, οι απαιτήσεις των αυξανόμενων και διαιρούμενων καρκινικών κυττάρων σε θρεπτικά συστατικά είναι πολύ μεγάλες και έτσι στερούν από τα κανονικά κύτταρα βασικά λειτουργικά στοιχεία, προκαλώντας μυϊκή αδυναμία, κόπωση, απώλεια βάρους και γενική παρεμπόδιση των σωματικών λειτουργιών.

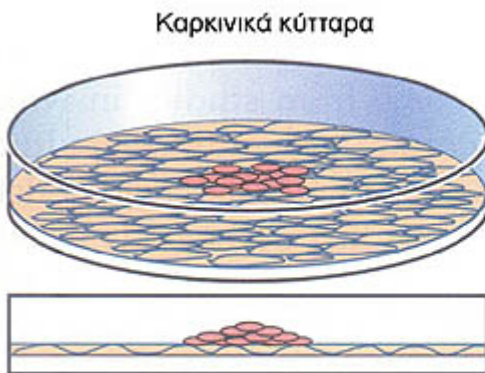
Χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου

Στα καρκινικά κύτταρα, η ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι ελαττωματική, και τα κύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται *in vivo* σε λανθασμένο χρόνο και σε λανθασμένη θέση. Τα καρκινικά κύτταρα συνεχίζουν να διαιρούνται κάτω από συνθήκες στις οποίες τα κανονικά κύτταρα δεν θα μπορούσαν να διαιρεθούν. Έτσι, πρώτο και κυριότερο χαρακτηριστικό γνώρισμα των καρκινικών κυττάρων είναι οι μη ελεγχόμενες κυτταρικές διαιρέσεις. Ο κυτταρικός κύκλος των καρκινικών κυττάρων είναι πολύ πιο γρήγορος απ’ ότι στα αντίστοιχα κανονικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα δεν διαφοροποιούνται πλήρως και δεν αναπτύσσουν διακυτταρικούς συνδέσμους με τα γειτονικά τους κύτταρα. Στα καρκινικά κύτταρα παρατηρούνται επίσης διαταραχές του κυτταρικού σκελετού, υψηλός μεταβολικός ρυθμός, μεγάλες συγκεντρώσεις Na^+ , K^+ και Ca^{2+} , καθώς επίσης και υψηλό pH. Συχνά παρατηρούνται χρωμοσωμικές ανωμαλίες ενώ ο πυρήνας παρουσιάζει διαφορετικό μέγεθος και σχήμα σε σχέση με τα κανονικά κύτταρα.

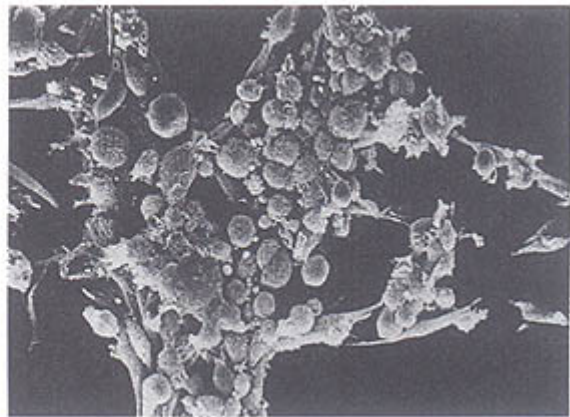
Ως νεόπλασμα χαρακτηρίζεται μια συνεχώς αυξανόμενη μάζα ανώμαλων κυττάρων. Για όσο χρονικό διάστημα τα νεοπλασματικά κύτταρα παραμένουν συγκεντρωμένα ως μια απλή μάζα, τότε ο όγκος χαρακτηρίζεται ως καλοήθης όγκος. Ένας όγκος θεωρείται ως καρκίνος, μόνον όταν είναι κακοήθης όγκος, δηλ. όταν τα κύτταρά του έχουν την ικανότητα να κάνουν μετάσταση σε άλλους ιστούς. Οι διάφοροι τύποι καρκίνου ταξινομούνται ανάλογα με τον ιστό και τον κυτταρικό τύπο από τον οποίον προέρχονται. Ο καρκίνος που προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα ονομάζεται καρκίνωμα, ενώ αυτός που προέρχεται από το συνδετικό ιστό ή τα μυϊκά κύτταρα χαρακτηρίζεται ως σάρκωμα. Ο καρκίνος που προκύπτει από τα αιμοποιητικά κύτταρα ονομάζεται λευχαιμία. Κάθε καρκίνος έχει χαρακτηριστικά γνωρίσματα που αντανακλούν την προέλευσή του. Καρκίνοι που προέρχονται από διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους είναι συνήθως διαφορετικές ασθένειες. Όλοι οι κυτταρικοί τύποι μπορούν να μετατραπούν σε καρκινικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα έχουν συνήθως τις ιδιότητες των μη ώριμων κυτταρικών τύπων από τους οποίους προέρχονται.



Κανονικά κύτταρα
Τα κανονικά κύτταρα αυξάνονται σχηματίζοντας μονοστρώβδα



Καρκινικά κύτταρα
Τα καρκινικά κύτταρα αυξάνονται σχηματίζοντας συσσωματώματα



Εμφάνιση του καρκίνου

Η εμφάνιση του καρκίνου δεν προκαλείται από μια και μόνο αιτία. Συνήθως απαιτούνται 5-7 διαφορετικές αιτίες για τη μετατροπή ενός κανονικού κυττάρου σε καρκινικό. Πολλαπλές αλλαγές, μερικές από τις οποίες χρειάζονται αρκετά χρόνια για να εμφανιστούν, είναι απαραίτητες για την έκφραση των καρκινικών κυττάρων. Μια αρχική γενετική αλλαγή μπορεί να προέλθει από πολλούς παράγοντες περιλαμβανομένων των ακτινοβολιών, διαφόρων χημικών ουσιών, ενσωμάτωση γενώματος ρετροϊών, δημιουργία μεταλλάξεων κατά την αντιγραφή, τυχαία επέκταση της γονιδιακής δόσης του DNA ή τυχαία απώλεια ενός τμήματος του DNA. Οι αρχικές αυτές αλλαγές μπορεί να είναι κληρονομήσιμες. Επειδή τα κύτταρα πρέπει να υποστούν πολυάριθμες γενετικές αλλαγές για να δημιουργηθεί ένας στέρεος μεταστατικός όγκος, είναι εύλογο, ότι ένα κύτταρο με μεγαλύτερη γενετική αστάθεια θα διασχίσει το εξελικτικό αυτό μονοπάτι, πολύ πιο γρήγορα απ' ότι ένα κύτταρο με κανονική γενετική σταθερότητα. Η γενετική αστάθεια μπορεί να είναι κληρονομήσιμη. Έχει υπολογιστεί ότι το 5% των καρκίνων στον άνθρωπο έχουν άμεση σχέση με την κληρονομικότητα.

Τα διάφορα πειραματικά δεδομένα που υπάρχουν μέχρι τώρα υποστηρίζουν την εξής πορεία για την εμφάνιση ενός καρκίνου:

Η έκθεση ενός κυττάρου σε μια καρκινογόνο ουσία οδηγεί σε μεταβολές του DNA που μετατρέπουν ένα πρωτο-ογκογονίδιο (φυσιολογικό γονίδιο που συμμετέχει στην κυτταρική διαίρεση) σε ογκογονίδιο. Οι αλλαγές αυτές μεταβάλλουν το κύτταρο, προσφέροντας σ' αυτό αναπτυξιακά πλεονεκτήματα έναντι των γειτονικών του κυττάρων. Καθώς αυξάνεται (ως καλοήγητος όγκος ή πολύποδας, αλλά πιο συχνά ως ένας μη ορατός κυτταρικός κλώνος), μια ή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

περισσότερες αλλαγές ενεργοποιούν και άλλα πρωτο-ογκογονίδια που μετατρέπονται σε ογκογονίδια. Οι πολλαπλές γενετικές τροποποιήσεις επιτρέπουν στον κλώνο να “δραπετεύσει” από όλους τους ελέγχους που ρυθμίζουν την κυτταρική διαίρεση ανάλογα με τις ανάγκες του συγκεκριμένου ιστού. Ο κυτταρικός κλώνος όχι μόνο αυξάνει χωρίς κανένα έλεγχο, αλλά τα κύτταρά του γίνονται μεταστατικά και αρχίζουν να εξαπλώνονται σε νέες θέσεις. Από το σημείο αυτό, ο κυτταρικός κλώνος αναγνωρίζεται ως κακοήθης όγκος.

Η εμφάνιση του καρκίνου, όπως αναφέρθηκε λίγο πιο πάνω, περιλαμβάνει πολλά στάδια, ορισμένα από τα οποία επηρεάζονται από γενετικούς και άλλα από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Μεταβολή του περιβάλλοντος ή των συνθηκών και των συνηθειών διαβίωσης μπορεί να μειώσει δραστικά τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου. Υπολογίζεται ότι το 80-90% των καρκίνων θα μπορούσε να έχει αποφευχθεί. Παρόλα αυτά είναι πολύ δύσκολο να ταυτοποιηθούν οι ειδικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου ή να βρεθούν οι τρόποι δράσης τους. Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι για τους περισσότερους τύπους καρκίνου, η πιθανότητα εμφάνισης τους, αυξάνεται 3-5 φορές με την αύξηση της ηλικίας.

Παράγοντες καρκινογένεσης

Πολλοί φυσικοί και τεχνητοί παράγοντες ενεργοποιούν ή προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου. Οι παράγοντες αυτοί ονομάζονται καρκινογόνα και είναι κυρίως διάφορα χημικά προϊόντα ή διάφοροι τύποι ακτινοβολιών που προκαλούν αλλαγές στο DNA ή μεταβάλλοντας τη δράση των βιολογικών μορίων και την τιμή διαφόρων βιολογικών διεργασιών. Καρκινογόνο δράση έχουν επίσης και αρκετοί ιοί.

❖ Ιοί

Οι ρετροϊοί και οι DNA ογκοϊοί συνδέονται άμεσα με τη δημιουργία καρκίνου, και το 15-20% των περιπτώσεων καρκίνου σχετίζεται άμεσα με τις ομάδες αυτές. Το γένομα των ρετροϊών ενσωματώνεται στο γένομα του κυττάρου-ξενιστή με τη μορφή DNA αντιγράφου. Όλα τα θηλαστικά έχουν ενσωματωμένο στο γένομά τους το γενετικό υλικό ρετροϊών. Σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ρετροϊοί έχουν γονίδια που μπορούν να επάγουν μη ελεγχόμενες κυτταρικές διαιρέσεις και να συμβάλλουν στην εμφάνιση των υπολοίπων χαρακτηριστικών των καρκινικών κυττάρων.

Συνήθως, οι DNA ογκοϊοί δεν ενσωματώνονται στο γένομα των κανονικών κυττάρων, αλλά μόνο όταν ενωθούν με καρκινικά κύτταρα. Οι περισσότεροι DNA ογκοϊοί είναι μέλη των πιο γνωστών ομάδων ιών που προσβάλλουν τα διάφορα θηλαστικά και τον άνθρωπο, χωρίς φυσικά να προκαλούν καρκίνο. Ισχυρές ενδείξεις για τη σύνδεση ενός DNA ογκοϊού με την εμφάνιση καρκίνου υπάρχουν στην περίπτωση του ιού Epstein-Bar.

❖ Χημικά

Τα χημικά καρκινογόνα που προκαλούν άμεση καρκινογένεση είναι διάφοροι αλκυλιωτικοί παράγοντες. Οι πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες δεν είναι άμεσα καρκινογόνες ουσίες. Όμως, τα παράγωγα των ουσιών αυτών που προκύπτουν από διάφορες βιολογικές διεργασίες, π.χ. κατά την αποτοξίνωση που γίνεται στο ήπαρ από το σύστημα του κυτοχρώματος P450, έχουν την ικανότητα να επάγουν την καρκινογένεση.

Τα χημικά καρκινογόνα έχουν διαφορετική δομή αλλά μια κοινή ιδιότητα: είναι ηλεκτρονιόφιλα. Η αντίδραση των ηλεκτρονιόφιλων ουσιών με το DNA είναι το πρωταρχικό καρκινογενές γεγονός και οι αλλαγές του DNA θα μεταβάλλουν τελικά ένα πρωτο-ογκογονίδιο σε ογκογονίδιο.

Το κάπνισμα, που είναι η πιο συχνή αιτία καρκίνου, υπολογίζεται ότι προκαλεί το 1/3 των περιπτώσεων καρκίνου στις Η.Π.Α. Επίσης ένας σημαντικός αριθμός τροφών περιέχουν ουσίες που μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο. Το ψήσιμο του καφέ, π.χ., δημιουργεί περισσότερες από 800 πτητικές χημικές ουσίες, από τις οποίες εξετάστηκαν οι καρκινογόνες ιδιότητες 21 ουσιών. Αποδείχτηκε, ότι οι 16 απ' αυτές έχουν καρκινογόνες ιδιότητες.

❖ Ακτινοβολίες

Οι κυριότερες πηγές ακτινοβολίας που μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο είναι οι ακτίνες X, η υπεριώδης ακτινοβολία, το ραδόνιο και ορισμένα ισότοπα, όπως το ουράνιο-235. Η υπεριώδης ακτινοβολία απορροφάται άμεσα από το DNA. Καρκινογόνες ιδιότητες έχει και η ιονίζουσα ακτινοβολία επειδή προάγει το σχηματισμό χημικά ενεργών ομάδων όταν απορροφηθεί από μόρια που περιβάλλουν το DNA. Οι χημικές ομάδες μπορεί επίσης να προκαλέσουν μεταλλάξεις ή να σπάσουν το DNA.

Μερικές από τις αλλαγές που επάγονται από τις ακτινοβολίες μπορούν να προκαλέσουν την έναρξη της μεταγραφικής δραστηριότητας ορισμένων γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική διαίρεση. Άλλες αλλαγές μπορούν να προάγουν την αποδιαφοροποίηση των κυττάρων ή τη μετάσταση.

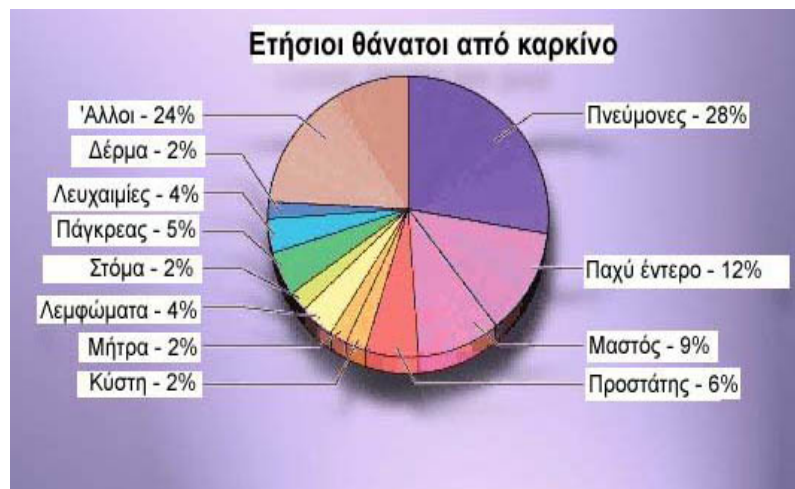
Η πιο κοινή φυσική πηγή καρκινογόνου ακτινοβολίας είναι η ηλιακή ακτινοβολία. Παρατεταμένη έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία θα προκαλέσει καρκίνο του δέρματος, περιλαμβανομένου και του μελανώματος, που είναι ένας από τους πλέον μεταστατικούς τύπους καρκίνου.

Προφυλάξεις

Η καλύτερη άμυνα ενάντια στα χημικά καρκινογόνα και την ακτινοβολία είναι η αποφυγή τους. Επειδή η εμφάνιση του καρκίνου είναι μια διεργασία που επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, είναι δυνατόν ο έλεγχος ορισμένων από τους παράγοντες αυτούς να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Δίαιτες, π.χ. που περιέχουν κυρίως ή αποκλειστικά λαχανικά, είναι πιο υγιεινές σε σχέση με τις δίαιτες που περιέχουν κυρίως ζάχαρη, κρέας ή λίπη. Η κατανάλωση κρέατος αυξάνει την πιθανότητα καρκίνου του παχέος εντέρου κατά τρεις φορές σε σχέση με άτομα τα οποία καταναλώνουν μόνο χορταρικά. Διάφορες έρευνες έχουν δείξει ότι μια διαίτα πλούσια σε λαχανικά φρούτα, μειώνει την πιθανότητα καρκίνου, κυρίως στον γαστροεντερικό σωλήνα. Αυτό οφείλεται:

- α. στη μικρότερη ποσότητα προσλαμβανόμενης ενέργειας,
- β. στην παρουσία βιταμινών, κυρίως Α, C, E, καροτένιων,
- γ. στην αύξηση του ποσού των φυτικών ινιδίων,
- δ. στην παρουσία φυτικών ουσιών (ινδόλια, φυτικές φαινόλες, κ.τ.λ.) που έχουν προληπτική αντικαρκινογόνο δράση εξουδετερώνοντας ορισμένες καρκινογόνες ουσίες,
- ε. στην αυξημένη πρόσληψη λαχανικών, που μοιραία ελαττώνει την πρόσληψη κρέατος και λιπών.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου σε δύο ομάδες με διαφορετικές συνθήκες διαβίωσης, κυρίως ως προς τον τρόπο διατροφής και το κάπνισμα. Πρέπει πάντως να δίνεται μεγάλη προσοχή στα εντομοκτόνα και τα αζωτούχα λιπάσματα που χρησιμοποιούνται στις φυτικές καλλιέργειες.



Είδος Καρκίνου	Παράγων Κινδύνου	
	Χορτοφάγοι, μη καπνιστές	Καπνιστές, μη χορτοφάγοι
Στόμα και Λάρυγγας	1	9,11
Οισοφάγος	1	5,76
Στομάχι	1	2,02
Ήπαρ	1	3,58
Πνεύμονες	1	8,54
Καρκίνος, γενικά	1	2,49

Πίνακας: Σχετικός Παράγων κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου, ανάλογα με τις συνθήκες διαβίωσης.

Γήρας

Το πέρασμα του χρόνου αναπόφευκτα συνοδεύεται από εκφυλιστικές αλλοιώσεις σε διάφορους κυτταρικούς τύπους. Πολλές από τις αλλαγές αυτές είναι δευτερογενείς. Τα οστά, οι αρθρώσεις, ο συνδετικός ιστός γίνονται δύσκαμπτα, ενώ οι ενδιάμεσοι χώροι καταλαμβάνονται όλο και περισσότερο από κολλαγόνο και θεμέλια ουσία. Η ικανότητα αντίδρασης του καρδιαγγειακού συστήματος μειώνεται σημαντικά. Ο εγκέφαλος, οι μύες και τα σπλάχνα υποφέρουν από τη μειωμένη αιμάτωση που παρατηρείται. Στα κύτταρα του νευρικού συστήματος, τα μυοκύτταρα και άλλα κύτταρα συγκεντρώνονται βαθμιαία διάφορα υλικά τα οποία δεν μπορούν να μεταβολιστούν, παρεμποδίζοντας έτσι τη λειτουργία των κυττάρων αυτών. Οι συνεχείς κύκλοι αλλαγών ανάμεσα στη λειτουργία και τη μορφολογία των κυτταρικών δομών, καθιστά τους ιστούς πιο ευάλωτους σε τραυματισμό. Η κατάσταση αυτή επιταχύνει τη γήρανση των ιστών. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ικανότητα διαφόρων κυττάρων να παραμένουν ενεργά εξαρτάται από θρεπτικούς παράγοντες, τη νεύρωση, τις ενδοκρινείς ορμόνες και συνδυασμούς ανάμεσα στους παράγοντες αυτούς.

Λόγω της συσσώρευσης διαφόρων προϊόντων που προέρχονται από τη μη σωστή λειτουργία των γονιδίων, αρχίζουν να διαταράσσονται οι ενδοκυτταρικές και διακυτταρικές βιοχημικές αντιδράσεις, με αποτέλεσμα την καταστροφή των μηχανισμών εκείνων οι οποίοι ενορχηστρώνουν τη σωστή λειτουργία ενός πολυκύτταρου οργανισμού. Μέσα στα κύτταρα, ουσιώδη για την κυτταρική λειτουργία ένζυμα και οι μηχανισμοί παραγωγής τους λειτουργούν όλο και πιο αργά. Οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης που υπάρχουν στο κύτταρο για το DNA, το RNA και τις πρωτεΐνες γίνονται λιγότερο αποτελεσματικοί και οι θραύσεις που γίνονται στα μόρια αυτά επιδιορθώνονται λανθασμένα.

Το νευροενδοκρινές σύστημα ανταποκρίνεται πάρα πολύ αργά στα ερεθίσματα με το πέρασμα του χρόνου και η απώλεια αυτών των ορμονικών εντολών στερεί από τα κύτταρα και τους ιστούς την άμεση δυνατότητα να επισκευάσουν τα ενδεχόμενα λάθη που συμβαίνουν. Οι κυψελίδες των πνευμόνων στα ηλικιωμένα ζώα είναι πιο λεπτές (σε σχέση με τα νεότερα ζώα) και περιέχουν λίγα πνευμονοκύτταρα. Οι ενδιάμεσες περιοχές περιέχουν μεγάλα ποσά κολλαγόνου και αποθέσεις υλικών της βασικής μεμβράνης και της θεμέλιας ουσίας. Βρογchioεκτασία και θραύση του τοιχώματος των κυψελίδων είναι κοινά φαινόμενα. Οι αλλαγές αυτές περιορίζουν την ικανότητα των πνευμόνων να αναλάβουν τελείως μετά από κάποια φλεγμονή.

Οι αλλαγές που παρατηρούνται στο ανθρώπινο δέρμα πιστεύεται ότι εκφράζουν το πέρασμα του χρόνου. Όμως, αποδείχθηκε ότι αυτό δεν οφείλεται σε εγγενείς παράγοντες γήρανσης, αλλά σε περιβαλλοντικούς παράγοντες και κυρίως στην έκθεση στον ήλιο. Η παρατεταμένη έκθεση στον ήλιο προκαλεί το 90% των περιπτώσεων στις αλλαγές που παρατηρούνται στο δέρμα του ανθρώπου. Επίσης, τα κάπνισμα, εκτός από τις άλλες βλαβερές συνέπειες, επιταχύνει τη γήρανση του δέρματος.

Ως μηχανισμοί του κυτταρικού γήρατος θεωρούνται τα λάθη τα οποία συμβαίνουν τόσο στο DNA (σωματικές μεταλλάξεις) όσο και στις πρωτεΐνες (**Θεωρίες λάθους**). Οι θεωρίες αυτές υποστηρίζουν ότι τα κύτταρα υφίστανται μη θανατηφόρες βλάβες, οι οποίες όμως μετά από ένα σημείο παρεμποδίζουν τελείως την κυτταρική λειτουργία. Η **θεωρία της σωματικής μετάλλαξης** υποστηρίζει ότι με το πέρασμα του χρόνου παρατηρείται μια προοδευτική συσσώρευση λαθών του DNA που γίνονται στα σωματικά κύτταρα, πιθανότατα διότι το DNA δεν έχει την ικανότητα να επισκευάσει τα λάθη που συμβαίνουν. Στους ηλικιωμένους οργανισμούς εύκολα παρατηρούνται λάθη στην πρωτεϊνική σύνθεση. Οι μειωμένες ποσότητες σημαντικών ενζύμων και των πρωτεϊνών που δρουν ως μεμβρανικοί υποδοχείς έχουν μεγάλη σημασία για το γήρας των ενδοθηλιακών κυττάρων, των μακροφάγων και των λευκοκυττάρων. Μειωμένη δραστηριότητα των υδροξυλασών στους ινοβλάστες προκαλεί την παραγωγή τροποποιημένου κολλαγόνου (ανώμαλη αναλογία της α-έλικας). Οι **ανοσοβιολογικές θεωρίες** υποστηρίζουν ότι το λεμφοποιητικό σύστημα διαδραματίζει σημαντικότερο ρόλο στο γήρας. Ο θάνατος επέρχεται διότι χάνεται η ικανότητα της αντίδρασης του οργανισμού στα ξένα αντιγόνα, ενώ θεωρείται ότι η ύπαρξη ανώμαλων αντιγόνων στην κυτταρική επιφάνεια προκαλεί προδιάθεση για την ανάπτυξη αυτοαλλεργικών ασθενειών και καρκίνου.

Μενδελιανή Κληρονομικότητα

Βασικές έννοιες

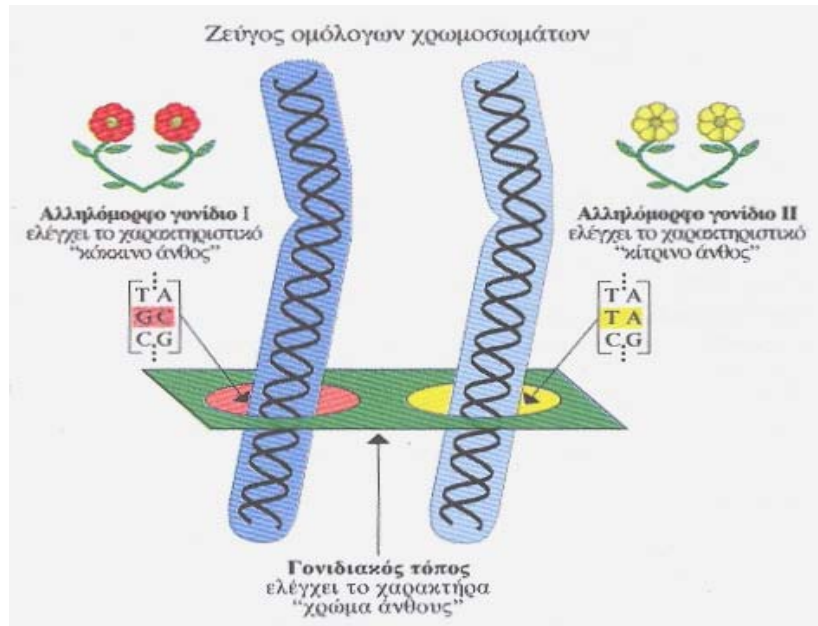
Στα άτομα κάθε είδους συναντάμε μια σειρά γνωρισμάτων, π.χ. το χρώμα του άνθους κάποιου φυτού αποτελεί ένα από τα γνωρίσματα των ατόμων του είδους. Όταν αναφερόμαστε γενικά σε κάποιο γνώρισμα των ατόμων ενός είδους, θα χρησιμοποιούμε τη λέξη "χαρακτήρας". Στα διαφορετικά άτομα κάποιος χαρακτήρας μπορεί να εμφανίζεται με διαφορετικές μορφές. Έτσι, π.χ. το χρώμα των ματιών στον άνθρωπο μπορεί να είναι σκούρο (μαύρο ή καφέ) ή ανοικτό (πράσινο, μπλε ή γκρι). Όταν αναφερόμαστε στις συγκεκριμένες μορφές με τις οποίες εμφανίζεται κάποιος χαρακτήρας, θα χρησιμοποιούμε τη λέξη "χαρακτηριστικό".

Το σύνολο των χαρακτηριστικών ενός ατόμου, όπως αυτά διαμορφώνονται από την αλληλεπίδραση μεταξύ των γονιδίων του και παραγόντων του περιβάλλοντος του, συνιστά το **φαινότυπο** του. Πρακτικά όμως χρησιμοποιούμε συχνά τον όρο «φαινότυπος», αναφερόμενοι σε ένα μόνο ή ορισμένα από τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού, αυτά στα οποία εστιάζουμε την προσοχή μας. Έτσι, μπορούμε π.χ. να πούμε ότι «ο φαινότυπος ενός φυτού είναι ιώδη άνθη». Σημειώστε ότι ο φαινότυπος δεν αναφέρεται κατ' ανάγκη σε ορατά χαρακτηριστικά και έτσι δεν αποκαλύπτει πάντα την εμφάνιση ενός ατόμου. Αφορά οποιοδήποτε χαρακτηριστικό το οποίο μπορεί να γίνει αντιληπτό με κάποια μέθοδο, όπως π.χ. τη βιοχημική σύσταση ενός ατόμου. Οι άνθρωποι για παράδειγμα, κατατάσσονται σε διάφορες φαινοτυπικές ομάδες ανάλογα με την ομάδα αίματος τους.

Τα **γονίδια** είναι αλληλουχίες (τιμήματα) στο DNA (στα χρωμοσώματα), τα οποία συμμετέχουν στην διαμόρφωση ενός ή περισσοτέρων κληρονομικών χαρακτηριστικών του οργανισμού. Η περιοχή που καταλαμβάνει κάποιο γονίδιο σε ένα χρωμόσωμα αναφέρεται ως **γονιδιακός τόπος**.

Οι διπλοειδής οργανισμοί ($2n$) φέρουν τα χρωμοσώματα τους εις διπλούν, όταν λοιπόν αναφερόμαστε σε κάποιο χρωμόσωμα (π.χ. χρωμόσωμα 11) μιλάμε για το ζεύγος των **ομόλογων χρωμοσωμάτων** που το αποτελούν. Για κάθε γονίδιο που υπάρχει σε ένα από τα δύο ομόλογα χρωμοσώματα αντιστοιχεί και ένα στο ομόλογο του. Το ζεύγος αυτό των γονιδίων ονομάζονται **αλληλόμορφα γονίδια**. Τα δύο αυτά γονίδια δεν είναι κατ' ανάγκη πανομοιότυπα. Μπορεί να αποτελεί το ένα παραλλαγή του άλλου και να ελέγχουν με τον ίδιο χαρακτήρα (π.χ. χρώμα άνθους), με διαφορετικό όμως τρόπο. Μπορεί δηλαδή να είναι υπεύθυνα για τη διαμόρφωση διαφορετικών χαρακτηριστικών (π.χ. λευκά ή ιώδη άνθη). Διπλοειδή άτομα τα οποία φέρουν και στις δύο θέσεις ενός γονιδιακού τόπου τους το ίδιο αλληλόμορφο γονίδιο, ονομάζονται **ομόζυγα** ως προς το σχετικό αλληλόμορφο ή/και τον αντίστοιχο χαρακτήρα. Αν φέρουν διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια, ονομάζονται **ετερόζυγα** ως προς το χαρακτήρα αυτό.

Το σύνολο των αλληλόμορφων γονιδίων ενός ατόμου, συνιστά το **γονότυπο** του. Πρακτικά όμως, όταν χρησιμοποιούμε τον όρο «γονότυπο» αναφερόμαστε σε ένα μόνο ή ορισμένα από τα αλληλόμορφα κάποιου οργανισμού, αυτά στα οποία εστιάζουμε την προσοχή μας. Μπορούμε π.χ. να πούμε ότι «ο γονότυπος ενός φυτού είναι ΑΑ». Με τα δύο Α συμβολίζουμε τα δύο αλληλόμορφα του γονιδιακού τόπου.



Εικόνα 1: Γονιδιακός τύπος και αλληλομόρφα:

Με τον όρο γονιδιακός τύπος αναφερόμαστε στην περιοχή που καταλαμβάνει κάποιο γονίδιο σε ένα χρωμόσωμα. Οι αντίστοιχες περιοχές των ομόλογων χρωμοσωμάτων θεωρούνται ένας μόνο γονιδιακός τύπος. Έτσι στην περίπτωση των διπλοειδών ατόμων, σε ένα γονιδιακό τόπο τους, απαντούν δύο γονίδια που μπορεί να αποτελούν το ένα παραλλαγή του άλλου και να ελέγχουν τον ίδιο χαρακτήρα (π.χ. χρώμα άνθους 11 ένα φυτό) με διαφορετικό τρόπο (π.χ. κόκκινο ή κίτρινο). Τα γονίδια που απαντούν σε να συγκεκριμένο γονιδιακό τόπο και ελέγχουν τον ίδιο χαρακτήρα με διαφορετικό τρόπο, θεωρούνται μεταξύ τους αλληλόμορφα. Στο παράδειγμα τις εικόνας 1, οι αλληλουχίες των δύο αλληλόμορφων διαφέρουν μόλις κατά ένα ζεύγος βάσεων στο DNA τους, και των αντίστοιχων πρωτεϊνών κατά ένα αμινοξύ. Έτσι, τα δύο αλληλόμορφα συνθέτουν πρωτεΐνες με διαφορετική λειτουργικότητα, η παρουσία ή η απουσία των οποίων συνδέεται με την εμφάνιση διαφορετικών χαρακτηριστικών στο φαινότυπο του ατόμου (κόκκινο ή κίτρινο άνθος). Διπλοειδή άτομα τα οποία φέρουν και στις δύο θέσεις ενός γονιδιακού τόπου τους το ίδιο αλληλόμορφο, ονομάζονται ομόζυγα (ως προς το αλληλόμορφο αυτό ή / και τον αντίστοιχο χαρακτήρα). Διπλοειδή άτομα που φέρουν διαφορετικά αλληλόμορφα στις δύο θέσεις ενός γονιδιακού τους τόπου, ονομάζονται ετερόζυγα (ως προς αλληλόμορφα αυτά ή / και τον αντίστοιχο χαρακτήρα). Στο παράδειγμα λοιπόν αυτό, μπορούμε να πούμε πως έχουμε ένα άτομο που είναι ετερόζυγο ως προς τα αλληλόμορφα γονίδια I και II, ή ετερόζυγο ως προς το χρώμα του άνθους. Ποιο από τα δύο αλληλόμορφα των ετερόζυγων ατόμων εκδηλώνεται στο φαινότυπο τους; Στο παράδειγμά μας αυτό, τι χρώμα θα έχουν τελικά τα άνθη του φυτού; Το ερώτημα αυτό διερευνάται παρακάτω.

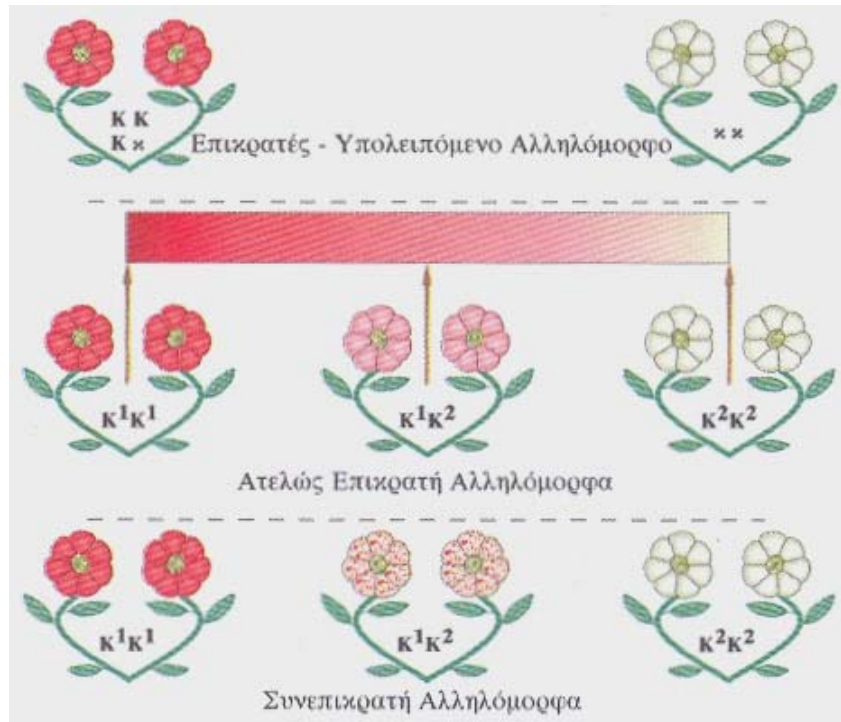
Σχέσεις μεταξύ αλληλόμορφων γονιδίων

Στην περίπτωση των ομόζυγων ατόμων, είναι σαφές πως θα διαμορφώσουν το σχετικό χαρακτήρα ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο αυτός ελέγχεται από το αλληλόμορφο που φέρουν εις διπλούν. Τι συμβαίνει όμως με τα ετερόζυγα άτομα; Η παρουσία σε αυτά δύο διαφορετικών αλληλόμορφων, συνεπάγεται πως για τη διαμόρφωση ενός χαρακτήρα διαθέτουν δύο «αντικρουόμενες» γενετικές οδηγίες. Ανάλογα με τον τρόπο με τον οποίο «συμπεριφέρονται» δύο διαφορετικά αλληλόμορφα γονίδια όταν συνυπάρχουν στο ίδιο ετερόζυγο άτομο, διακρίνουμε τις ακόλουθες περιπτώσεις (Εικόνα 2):

- **Επικρατή / υπολειπόμενα αλληλόμορφα γονίδια:** Ορισμένες φορές, σε συνθήκες ετεροζυγωτίας το ένα αλληλόμορφο παρεμποδίζει και καλύπτει τη φαινοτυπική εκδήλωση του άλλου. Τότε λέμε πως τα δύο αλληλόμορφα έχουν μεταξύ τους σχέση επικρατούς προς υπολειπόμενο. Αυτό που εκδηλώνεται φαινοτυπικά ονομάζεται επικρατές ενώ αυτό που δεν εκδηλώνεται φαινοτυπικά ονομάζεται υπολειπόμενο. Στις περιπτώσεις αυτές τα ετερόζυγα άτομα είναι φαινοτυπικά ταυτόσημα, με τα ομόζυγα για το επικρατές αλληλόμορφο.
- **Ατελώς επικρατή αλληλόμορφα γονίδια:** Ορισμένες φορές, σε συνθήκες ετεροζυγωτίας εκδηλώνεται στο φαινότυπο ένας «μέσος όρος των χαρακτηριστικών που προσδιορίζουν

τα δύο αλληλόμορφα. Τότε τα δύο αλληλόμορφα θεωρούνται μεταξύ τους ατελώς επικρατή. Στις περιπτώσεις αυτές τα ετερόζυγα άτομα, έχουν ένα ενδιάμεσο φαινότυπο σε σχέση με το φαινότυπο των δύο ομόζυγων τύπων.

- **Συνεπικρατή αλληλόμορφα γονίδια:** Ορισμένες φορές, σε συνθήκες ετεροζυγωτίας εκδηλώνεται αυτόνομα στο φαινότυπο το χαρακτηριστικό που προσδιορίζει καθένα από τα δύο αλληλόμορφα. Τότε τα δύο αλληλόμορφα θεωρούνται μεταξύ τους συνεπικρατή. Στις περιπτώσεις αυτές στα ετερόζυγα άτομα συνυπάρχουν ανεξάρτητα, φαινοτυπικά στοιχεία των δύο ομόζυγων τύπων.



Εικόνα 2: Σχέσεις μεταξύ αλληλόμορφων.

Οι σχέσεις μεταξύ δύο αλληλόμορφων, κρίνονται από το φαινότυπο των ατόμων που είναι ετερόζυγα ως προς αυτά. Τα υποθετικά αυτά παραδείγματα αφορούν το χρωματισμό του άνθους τριών διαφορετικών φυτικών ειδών. Σε όλες τις περιπτώσεις ο χαρακτήρας αυτός ελέγχεται από δύο αλληλόμορφα. Το ένα είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό κόκκινων ανθέων ενώ το άλλο για το σχηματισμό λευκών. Τα ομόζυγα άτομα ανάλογα με το αλληλόμορφο που φέρουν εις διπλούν, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: σε αυτά με κόκκινα άνθη και σε αυτά λευκά.

Σε ό,τι αφορά το φαινότυπο των ετερόζυγων, υπάρχουν τρεις περιπτώσεις ανάλογα τη σχέση μεταξύ των αλληλόμορφων:

- Αν τα αλληλόμορφα έχουν μεταξύ τους σχέση επικρατούς προς υπολειπόμενο, τότε το επικρατές αλληλόμορφο καλύπτει τη φαινοτυπική εκδήλωση του υπολειπόμενου. Έτσι, ο φαινότυπος του ετερόζυγου ταυτίζεται με αυτόν του ομόζυγου ως προς το επικρατές αλληλόμορφο. Για τον συμβολισμό των αλληλόμορφων χρησιμοποιείται συνήθως το αρχικό γράμμα του επικρατούς χαρακτηριστικού. Το επικρατές αλληλόμορφο συμβολίζεται με κεφαλαίο γράμμα ενώ το υπολειπόμενο με μικρό, στο παράδειγμά μας λοιπόν η αντιστοιχία μεταξύ γονότυπων και φαινοτύπων θα είναι η ακόλουθη: **KK** - κόκκινα άνθη / **Kk** κόκκινα άνθη / **kk** - λευκά άνθη.
- Αν τα δύο αλληλόμορφα είναι ατελώς επικρατή, εκδηλώνεται ένας «μέσος όρος» των χαρακτηριστικών που προσδιορίζουν και έτσι ο φαινότυπος του ετερόζυγου είναι ενδιάμεσος σε σχέση με αυτών των δύο ομόζυγων. Για το συμβολισμό ατελώς επικρατών αλληλόμορφων γονιδίων, χρησιμοποιούμε το αρχικό κεφαλαίο γράμμα ενός από τα δύο χαρακτηριστικά, με διαφορετικό όμως εκθέτη. Στο παράδειγμά μας λοιπόν η αντιστοιχία μεταξύ γονότυπων και φαινοτύπων θα είναι η ακόλουθη: **K¹K¹** - κόκκινα άνθη / **K¹K²** - ροζ άνθη / **K²K²** - λευκά άνθη.
- Αν τα δύο αλληλόμορφα είναι συνεπικρατή, εκδηλώνονται και τα δύο αυτόνομα και έτσι στο φαινότυπο του ετερόζυγου συνυπάρχουν ανεξάρτητα φαινοτυπικά στοιχεία των δύο ομόζυγων τύπων. Για το συμβολισμό συνεπικρατών αλληλόμορφων ακολουθείται η ίδια λογική που αναπτύξαμε στην περίπτωση των ατελώς επικρατών αλληλόμορφων. Έτσι, στο παράδειγμα μας η αντιστοιχία μεταξύ γονότυπων και φαινοτύπων θα είναι η ακόλουθη: **K¹K¹** - κόκκινα άνθη / **K¹K²** - ασπροκόκκινα άνθη / **K²K²** - λευκά άνθη.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Προφανώς, όταν γνωρίζουμε το φαινότυπο των ετερόζυγων ατόμων, μπορούμε να συμπεράνουμε τη σχέση μεταξύ δύο αλληλόμορφων. Αντίστροφα, αν γνωρίζουμε τη σχέση δύο αλληλόμορφων, μπορούμε να προβλέψουμε το φαινότυπο των ετερόζυγων ατόμων.

Πολλαπλά αλληλόμορφα.

Τα διπλοειδή άτομα φέρουν γενικά δύο αλληλόμορφα σε κάθε γονιδιακό τους τόπο. Αν όμως εξετάσουμε τα διάφορα ζευγάρια αλληλόμορφων των ατόμων μιας ομάδας, μπορεί κάλλιστα να συναντήσουμε σε ορισμένους γονιδιακούς τόπους, περισσότερους από δύο τύπους αλληλόμορφων. Όταν σε επίπεδο πληθυσμού υπάρχουν τρία ή περισσότερα διαφορετικά αλληλόμορφα, τότε αυτά ονομάζονται **πολλαπλά αλληλόμορφα**. Στον άνθρωπο π.χ. υπάρχει ένας γονιδιακός τόπος που ονομάζεται I και ελέγχει το χαρακτήρα «ομάδα αίματος στο σύστημα ABO». Στον ανθρώπινο πληθυσμό απαντούν τρία αλληλόμορφα αυτού του γονιδιακού τόπου τα I^A , I^B και i . Ο φαινότυπος κάθε ανθρώπου, δηλαδή η ομάδα αίματός του, εξαρτάται από το ποιο ζευγάρι των τριών αυτών αλληλόμορφων φέρει στο γονιδίωμά του Τα I^A και I^B , κωδικοποιούν το καθένα για ένα διαφορετικό ένζυμο. Τα δύο αυτά ένζυμα είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων μας των λεγόμενων αντιγόνων A και B αντίστοιχα. Τα παραπάνω αντιγόνα ανιχνεύονται με κατάλληλες βιοχημικές μεθόδους. Το i δεν κωδικοποιεί για ενεργό ένζυμο και ως εκ τούτου δεν προκαλεί την εμφάνιση των αντιγόνων A και B. Από τους ανά δύο συνδυασμούς των αλληλόμορφων αυτών, προκύπτουν τρεις τύποι ετερόζυγων ατόμων. Τα άτομα με γονότυπο I^A φέρουν μόνο το αντιγόνο A και κατατάσσονται στην ομάδα αίματος A. Τα άτομα με γονότυπο I^B φέρουν μόνο το αντιγόνο B και κατατάσσονται στην ομάδα αίματος B. Επομένως τα I^A και I^B είναι επικρατή ως προς το i που είναι υπολειπόμενο. Τα άτομα με γονότυπο $I^A I^B$ φέρουν και τα δύο αντιγόνα και κατατάσσονται στην ομάδα αίματος AB. Εφ' όσον λοιπόν στο φαινότυπο τους εκδηλώνονται ανεξάρτητα και τα δύο αυτά αλληλόμορφα, είναι μεταξύ τους συνεπικρατή. Τα άτομα με γονότυπο ii δεν φέρουν κανένα από τα παραπάνω αντιγόνα και κατατάσσονται στην ομάδα αίματος O. Στην Εικόνα 3 δίνονται όλοι οι δυνατοί γονοτυπικοί συνδυασμοί και οι αντίστοιχοι φαινότυποι (ομάδες αίματος).

	I^A	I^B	i
I^A	A $I^A I^A$	AB $I^A I^B$	A $I^A i$
I^B		B $I^B I^B$	B $I^B i$
i			O $i i$

Εικόνα 3: πολλαπλά αλληλόμορφα.

Η ομάδα αίματος στο σύστημα ABO ελέγχεται από τα αλληλόμορφα I^A , I^B και i . Τα I^A και I^B είναι μεταξύ τους συνεπικρατή και επικρατή ως προς το υπολειπόμενο i . Παρουσιάζονται τα έξι δυνατά ζευγάρια στα οποία τα αλληλόμορφα αυτά μπορεί να απαντούν σε ένα συγκεκριμένο άτομο, καθώς και οι αντίστοιχοι φαινότυποι (ομάδες αίματος). Όπως γίνεται φανερό με το παράδειγμα αυτό, οι χαρακτηρισμοί για ένα αλληλόμορφο ως επικρατές, υπολειπόμενο, ατελώς επικρατές ή συνεπικρατές, είναι σχετικοί. Αναφέρονται δηλαδή στη σχέση του με κάποιο συγκεκριμένο άλλο αλληλόμορφο χωρίς να αποτελούν αναγκαία έναν γενικό, σταθερό και αμετάβλητο χαρακτηρισμό για το αλληλόμορφο αυτό. Ενώ π.χ. το i είναι σταθερά υπολειπόμενο, το I^A είναι επικρατές ως προς το i και συνεπικρατές με το I^B .

Γρηγόριος Μέντελ: ο πρώτος γενετιστής.

Γενετική ονομάζεται η επιστήμη που μελετά το φαινόμενο της κληρονομικότητας. Αν και υπάρχουν σαφείς ενδείξεις πως η κληρονομικότητα είχε ήδη κινήσει το ανθρώπινο ενδιαφέρον τουλάχιστον από το 4.000 π.Χ., ο πρώτος που διεξήγαγε συστηματική επιστημονική έρευνα γύρω από αυτή ήταν ο Γρηγόριος Μέντελ (**Gregor Mendel 1822 - 1884**). Ο Αυστριακός αυτός μοναχός που θεωρείται πατέρας της γενετικής, πειραματίστηκε στον κήπο του μοναστηριού του στο Brno (πόλη της σημερινής Τσεχίας), διασταυρώνοντας άτομα του φυτού μωσχομπίζελο (*Pisum sativum*). Η επιτυχία του Μέντελ οφείλεται στον υποδειγματικό σχεδιασμό των πειραμάτων του (Πίνακας 1):

α) Σε κάθε πείραμα περιορίζονταν στη μελέτη ενός ή δύο το πολύ χαρακτήρων του φυτού (π.χ. ύψος φυτού ή/και χρώμα άνθους). Έτσι, τα αποτελέσματα του δεν ήταν ιδιαίτερα πολύπλοκα γεγονόσ που διευκόλυνε την ερμηνεία τους.

β) Χρησιμοποίησε φυτά προερχόμενα από στελέχη, που ήταν αμιγή (καθαρό) ως προς τα χαρακτηριστικά που μελετούσε. Αμιγή ως προς κάποιο χαρακτηριστικό ονόμασε τα στελέχη, των οποίων τα άτομα όταν αυτογονιμοποιούνταν, εμφάνιζαν για πολλές γενιές το ίδιο αυτό χαρακτηριστικό (π.χ. πάντα ιώδη άνθη). Με σημερινή ορολογία θα λέγαμε πως επρόκειτο για στελέχη ομόζυγων ατόμων. Έστω π.χ. πως μελετούσε την κληρονόμηση του χρώματος του άνθους. Τότε ξεκινούσε τα πειράματά του διασταυρώνοντας μεταξύ τους:

-Ένα ομόζυγο άτομο που είχε γονότυπο II (ιώδη άνθη).

-Ένα ομόζυγο άτομο που είχε γονότυπο ii (λευκά άνθη).

Αν τα δύο αυτά άτομα αυτογονιμοποιούνταν, θα μεταβίβαζαν στους απογόνους τους το ίδιο πάντα συγκεκριμένο αλληλόμορφο (ανάλογα, είτε το I είτε το i). Όλοι λοιπόν οι απόγονοι τους θα είχαν σταθερά το ίδιο χρώμα άνθους (ανάλογα ιώδες ή λευκό). Για αυτό ο Μέντελ χαρακτήριζε τις ποικιλίες των ομόζυγων φυτών αμιγείς (καθαρές). Όπως θα δούμε, η παραπάνω πειραματική τακτική βοήθησε σημαντικά τον Μέντελ στην κατανόηση των βασικών νόμων που διέπουν το φαινόμενο της κληρονομικότητας.

γ) Ανέλυσε στατιστικά τα αποτελέσματά του. Μετρούσε πόσοι απόγονοι κάθε διασταύρωσης έφεραν το ίδιο χαρακτηριστικό και στη συνέχεια υπολόγιζε τις συχνότητες εμφάνισης των διάφορων χαρακτηριστικών.

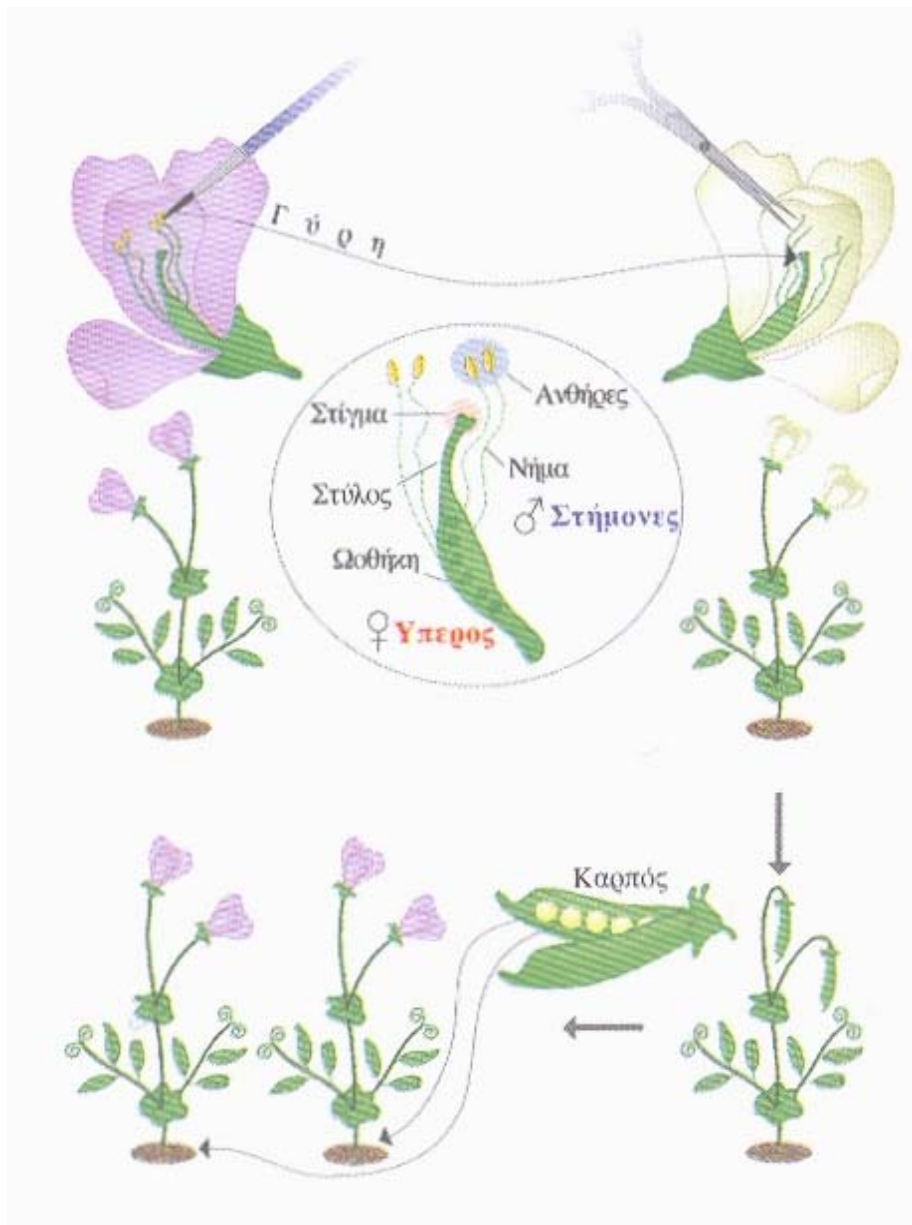
1. Μελέτησε ένα ή δύο χαρακτήρες του φυτού σε κάθε πείραμα.
2. Χρησιμοποίησε στελέχη αμιγή (καθαρά) ως προς τα χαρακτηριστικά που μελετούσε.
3. Ανέλυσε στατιστικά τα αποτελέσματά του.
4. Επέλεξε κατάλληλο πειραματικό υλικό, το μωσχομπίζελο:
 - α) Εμφανίζει ποικιλότητα σε πολλούς χαρακτήρες.
 - β) Παρέχει τη δυνατότητα και τεχνητής γονιμοποίησης (και κατ' επέκταση επιλογής των ατόμων που διασταυρώνονται).
 - γ) Αναπτύσσεται εύκολα, γρήγορα και δίνει μεγάλο αριθμό απογόνων (στατιστική).

Πίνακας 1: Συνοπτική αναφορά των σημαντικότερων λόγων στους οποίους οφείλεται η επιτυχία των Πειραμάτων Του Μέντελ.

δ) Υπήρξε ιδιαίτερα επιτυχής η επιλογή του μωσχομπίζελου. Ως Πειραματικό υλικό για τη μελέτη της κληρονομικότητας, το φυτό αυτό παρουσιάζει μια σειρά πλεονεκτημάτων:

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

- Εμφανίζει ποικιλότητα ως προς πολλούς χαρακτήρες. Αυτό είναι σημαντικό, γιατί η κληρονόμηση ενός χαρακτήρα δεν μπορεί να μελετηθεί σε ένα γενετικά ομοιόμορφο πληθυσμό. Δεν μπορούμε π.χ. να εξετάσουμε στον άνθρωπο την κληρονόμηση του χρώματος του δέρματος, μελετώντας τις διασταυρώσεις, μεταξύ ατόμων ενός πληθυσμού που αποτελείται μόνο από λευκά άτομα.
- Μπορεί να αναπαραχθεί και με τεχνητή γονιμοποίηση. Αναπαραγωγικό όργανο των φυτών είναι το άνθος. Κάθε άνθος του μωσχομπίζελο διαθέτει τόσο αρσενικό αναπαραγωγικό σύστημα, τους λεγόμενους στήμονες, όσο και θηλυκό τον λεγόμενο ύπερο (λεπτομέρειες στην Εικόνα 4). Στους στήμονες παράγεται η γύρη που περιλαμβάνει τους αρσενικούς γαμέτες ενώ στον ύπερο παράγονται οι θηλυκοί γαμέτες. Κάτω από φυσικές συνθήκες, η γονιμοποίηση γίνεται συνήθως μεταξύ αρσενικών και θηλυκών γαμετών του ίδιου άνθους, οπότε ονομάζεται αυτογονιμοποίηση. Στα πλαίσια της τεχνητής γονιμοποίησης, παρεμποδίζεται η αυτογονιμοποίηση και η γύρη από τα άνθη ενός φυτού μεταφέρεται με τη βοήθεια πινέλου στον ύπερο άνθους άλλου φυτού. Η δυνατότητα τεχνητής γονιμοποίησης που παρέχει το μωσχομπίζελο, επέτρεπε στο Μέντελ να επιλέγει και εύκολα να διασταυρώνει μεταξύ τους, όποια άτομα επιθυμούσε ανάλογα με το επιστημονικό ερώτημα που είχε θέσει.
- Τέλος, το μωσχομπίζελο αναπτύσσεται εύκολα, γρήγορα (έχει μικρή διάρκεια γενιάς) και δίνει μεγάλο αριθμό απογόνων. Έτσι, διευκολύνεται και επιταχύνεται η διεξαγωγή πειραμάτων γενετικής ενώ παράλληλα καθίσταται δυνατή η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων τους.



Εικόνα 4: Τεχνητή γονιμοποίηση στο μοσχομπίζελο.

Οι νόμοι του Μέντελ.

Α. Εισαγωγή.

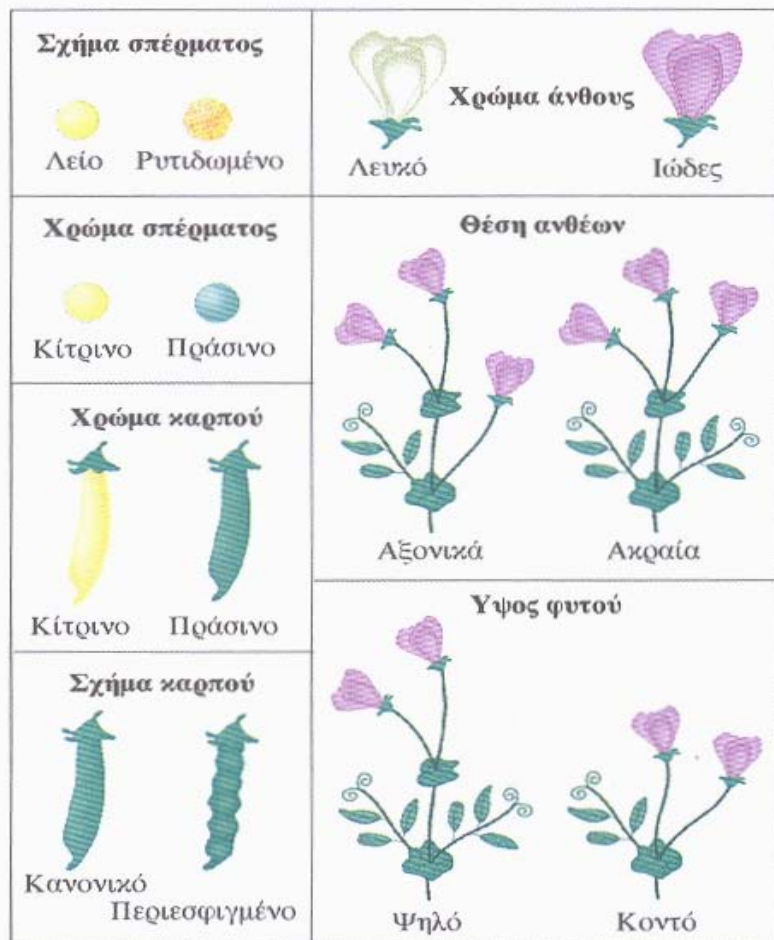
Αρχικά ο Μέντελ δημιούργησε αμιγή στελέχη για ένα ή για δύο από τους επτά χαρακτήρες στους οποίους εστιάστηκε (Εικόνα 5). Στη συνέχεια, με τεχνητή γονιμοποίηση διασταύρωνε μεταξύ τους άτομα διαφορετικών αμιγών ποικιλιών, που διέφεραν ως προς ένα ή δύο χαρακτήρες (π.χ. ύψος φυτού ή / και χρώμα άνθους). Τα φυτά αυτά αποτελούν τη λεγόμενη **πατρική γενιά** (συμβολίζεται με **P**), ενώ οι απόγονοι τους την πρώτη **θυγατρική γενιά** (συμβολίζεται με **F1**). Άτομα όπως αυτά της **F1** που προέρχονται από γονείς οι οποίοι είναι ομόζυγοι, ο καθένας όμως ως προς διαφορετικό αλληλόμορφο του ίδιου χαρακτήρα, ονομάζονται **υβριδικά** (ή υβρίδια). Τέλος, άφηνε να αυτογονιμοποιηθούν τα υβριδικά άτομα της **F1** οπότε έπαιρνε τους απογόνους τους που αποτελούν τη **δεύτερη θυγατρική γενιά** (συμβολίζεται με **F2**). Οι διασταυρώσεις που γίνονται στο πλαίσιο της μελέτης του τρόπου κληρονομής ενός μόνο χαρακτήρα, ονομάζονται διασταυρώσεις μονοϋβριδισμού. Αντίστοιχα, αυτές στις οποίες μελετάται η κληρονομία δύο χαρακτήρων, ονομάζονται διασταυρώσεις διυβριδισμού.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

B. Ο πρώτος νόμος του Μέντελ.

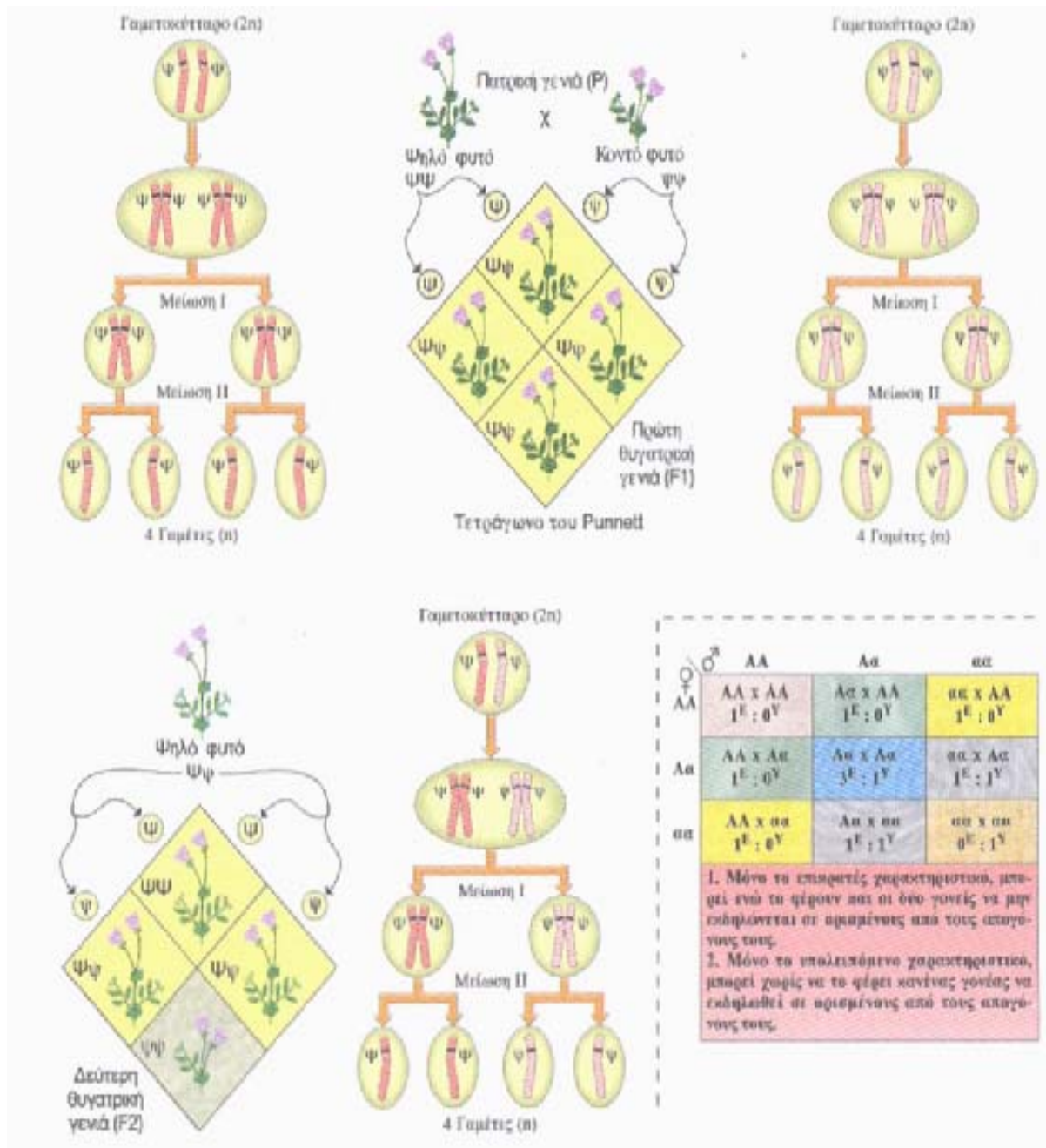
Όταν ο Μέντελ διασταύρωσε τεχνητά μεταξύ τους άτομα από δύο αμιγή στελέχη, εκ των οποίων το ένα αποτελείτο από ψηλά φυτά ενώ το άλλο από κοντά, στην F1 γενιά όλα τα άτομα ήταν ψηλά. Τα φυτά της F1 αυτογονιμοποιούμενα, έδιναν στην F2 τόσο ψηλά όσο και κοντά φυτά, πάντα σε αναλογία 3:1. Παρατήρησε λοιπόν πως το χαρακτηριστικό του ενός γονέα (του κοντού φυτού), αποκρύπτονταν στην F1 και επανεμφανίζονταν στην F2 γενιά σε αναλογία 3 1. Για να ερμηνεύσει τα αποτελέσματα αυτά έκανε τις ακόλουδες υποθέσεις:

- Θεώρησε πως η διαφορά στο ύψος των φυτών οφείλεται σε διακριτούς παράγοντες. Κάθε άτομο φέρει δύο τέτοιους παράγοντες. [Τα φυτά είναι διπλοειδείς οργανισμοί και έτσι το ύψος κάθε ατόμου ελέγχεται από ένα ζεύγος αλληλόμορφων γονιδίων. Οι δύο «διακριτοί κληρονομικοί παράγοντες» του Μέντελ, δεν είναι άλλοι από τα αλληλόμορφα Ψ (αποδίδει το χαρακτηριστικό ψηλό φυτό) και ψ (αποδίδει το χαρακτηριστικό «κοντό φυτό»). Καθώς τα δύο φυτά που διασταύρωσε προέρχονταν από αμιγή στελέχη, είχαν γονότυπο ΨΨ και ψψ].
- Οι απόγονοι μια διασταύρωσης κληρονομούν τυχαία ένα μόνο από τους δύο παράγοντες κάθε γονιού τους. Στα άτομα της F1 συνυπάρχουν οι δύο διαφορετικοί παράγοντες και η δράση του ενός επικρατεί πάνω στον άλλο με αποτέλεσμα να εμποδίζει την εκδήλωσή του. [Τα νέα άτομα προκύπτουν από την τυχαία σύντηξη απλοειδών γαμετών και κληρονομούν ένα μόνο αλληλόμορφο γονίδιο κάθε γονιού τους: από το ψηλό φυτό το Ψ ενώ από το κοντό το ψ. Έτσι τα άτομα της F1 είναι ετερόζυγα (Ψψ). Το αλληλόμορφο Ψ επικρατεί πάνω στο αλληλόμορφο ψ, Όλα λοιπόν τα φυτά της F1 είναι ψηλά].
- Ο συγκεκαλυμμένος όμως παράγοντας δεν χάνεται. Επανεκδηλώνεται σε ορισμένα άτομα της F2, σε αυτά που από τον τυχαίο συνδυασμό πατρικών παραγόντων, θα τον κληρονομήσουν και από τους δύο γονείς τους. [Τα ετερόζυγα άτομα της F1 παράγουν σε ίση αναλογία δύο τύπους γαμετών: τους «Ψ» και «ψ». Κατά την αυτογονιμοποίησή τους, οι δύο αυτοί τύποι γαμετών συντήκονται μεταξύ τους σε τυχαία ζευγάρια. Έτσι, στην F2 στατιστικά Το 1/4 των ατόμων θα έχει γονότυπο ψψ. Στα άτομα αυτά θα επανεμφανιστεί το χαρακτηριστικό «κοντό φυτό, καθώς το υπολειπόμενο αλληλόμορφο βρίσκεται σε ομοζυγωτία].



Εικόνα 5: Οι επτά χαρακτήρες και τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά του φυτού *Pisum sativum* (μοσχομπίζελο) που μελέτησε ο Μέντελ.

Για τη θεωρητική μελέτη των διάφορων διασταυρώσεων χρησιμοποιείται το λεγόμενο τετράγωνο του **Punnett** (Εικόνα 6). Το τετράγωνο του **Punnett** είναι ένα πλέγμα, στις δύο κάθετες πλευρές του οποίου τοποθετούμε του πιθανούς γαμέτες των γονέων μιας διασταύρωσης. Σε κάθε επιμέρους διαμέρισμα του πλέγματος αντιστοιχεί ένας συγκεκριμένος συνδυασμός γαμετών και κατ' επέκταση ένας από τους πιθανούς γονότυπους των απογόνων της διασταύρωσης. Έτσι, αυτή η θεωρητική μέθοδος ανάλυσης μας διευκολύνει να βρούμε όλους τους δυνατούς γονότυπους των απογόνων μιας διασταύρωσης. Όταν λοιπόν διασταυρωθούν μεταξύ τους ομόζυγα στελέχη ψηλών και κοντών φυτών, οι γαμέτες τους δεν μπορεί παρά να είναι αποκλειστικά του τύπου Ψ και ψ αντίστοιχα. Εκ των πραγμάτων όλα τα άτομα της F1 θα έχουν γονότυπο Ψψ. Εφ' όσον το αλληλόμορφο Ψ επικρατεί πάνω στο ψ, θα είναι όλα ψηλά. Αν άτομα της F1 αυτογονιμοποιηθούν, σύμφωνα με τους «κανόνες» με τους οποίους διεξάγεται η μείωση, θα δώσουν γαμέτες κατά 50% τύπου Ψ και κατά 50% τύπου ψ. Από την τυχαία σύντηξη των γαμετών αυτών προκύπτουν στην F2 τρεις δυνατοί γονότυποι στις ακόλουθες αναλογίες: 1 ΨΨ : 2 Ψψ : 1 ψψ. Δεδομένου ότι τα ετερόζυγα άτομα είναι ψηλά, οι αντίστοιχες φαινοτυπικές αναλογίες θα είναι: 3 ψηλά : 1 κοντό φυτό.



Εικόνα 6: Μονοϋβριδισμός.

Σηματική παρουσίαση ενός από τα πειράματα μονοϋβριδισμού του Μίντελ. Παράλληλα με τις διασταυρώσεις παρουσιάζεται και η διαδικασία της μείωσης ώστε να γίνει κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο σχηματίζονται οι γαμέτες των γονέων. Απεικονίζεται μόνο ένα ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων: αυτό στο οποίο εδράζεται ο γονιδιακός τόπος που ελέγχει το χαρακτηριστικό “ύψος φυτού”. Πάνω στα χρωμοσώματα υποδεικνύεται η θέση του επικρατούς αλληλόμορφου Ψ (ελέγχει το χαρακτηριστικό “ψηλό φυτό”) και του υπολειπόμενου ψ (ελέγχει το χαρακτηριστικό “κοντό φυτό”).

Οι ομόζυγοι γονείς της P γενιάς δίνουν αποκλειστικά ένα τύπο γαμετών: το ψηλό φυτό μόνο Ψ ενώ το κοντό μόνο ψ. Κατά την αυτογονιμοποίηση του ετερόζυγου ατόμου της F1 γενιάς οι γαμέτες του (είτε αρσενικοί είτε θηλυκοί), θα είναι οι μισοί Ψ και οι άλλοι μισοί ψ. Από τον τυχαίο συνδυασμό τους προκύπτουν οι γονοτυπικές αναλογίες **1ΨΨ: 2Ψψ: 1ψψ**, που αντιστοιχούν στις φαινοτυπικές αναλογίες **3^E : 1^V** (οι δείκτες E και Y αναφέρονται στο Επικρατές και το Υπολειπόμενο χαρακτηριστικό αντίστοιχα: **3^E = 3 ψηλά φυτά / 1^V = 1 Κοντό φυτό**). Στον πίνακα παρουσιάζονται όλες οι δυνατές διασταυρώσεις μονοϋβριδισμού και οι σχετικές φαινοτυπικές αναλογίες, για την περίπτωση ζεύγους αλληλόμορφων που έχουν μεταξύ τους σχέση επικρατούς προς υπολειπόμενο. Κάτω από τον πίνακα μνημονεύονται δύο παρατηρήσεις, που θα σας φανούν ιδιαίτερα χρήσιμες στη συνέχεια του, κεφαλαίου.

Οι παρατηρήσεις και τα συμπεράσματα που προκύπτουν από αυτές τις διασταυρώσεις μονοϋβριδισμού, συνοψίζονται στον πρώτο νόμο του Μέντελ γνωστό και ως νόμο του διαχωρισμού των αλληλόμορφων γονιδίων:

Κατά τη μείωση τα δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου που ελέγχουν κάποιο χαρακτήρα, διαχωρίζονται και το καθένα τους μεταφέρεται μέσω του αντίστοιχου ομόλογου χρωμοσώματος στους μισούς από τους γαμέτες κάθε ατόμου. Με την γονιμοποίηση έχουμε τυχαία σύντηξη ενός από τους δυνατούς τύπους ασερνικού και ενός από τους δυνατούς τύπους θηλυκού γαμέτη. Έτσι σε κάθε άτομο της επόμενης γενιάς μεταβιβάζονται δύο αλληλόμορφα κάθε γονιδίου (ένα μητρικής και ένα πατρικής προέλευσης), σε τυχαίους συνδυασμούς.

Στην Εικόνα 6, δίνεται ένας πίνακας με τις φαινοτυπικές αναλογίες που προκύπτουν από κάθε δυνατή διασταύρωση, στην περίπτωση ενός ζεύγους αλληλόμορφων που έχουν μεταξύ τους σχέση επικρατούς προς υπολειπόμενο. Από τον πίνακα αυτό μπορούμε με βάση την κοινή λογική να οδηγηθούμε σε δύο σημαντικά συμπεράσματα:

α) **Μόνο επικρατές χαρακτηριστικό μπορεί, ενώ το φέρουν και οι δύο γονείς να μην εκδηλώνεται σε ορισμένους από τους απογόνους.** Αυτό συμβαίνει στην διασταύρωση «Αα Χ Αα», όπου από δύο γονείς που φέρουν το επικρατές χαρακτηριστικό (είναι ψηλά φυτά), ορισμένοι από τους απογόνους τους (το 25%), φέρουν το υπολειπόμενο χαρακτηριστικό (είναι κοντά φυτά). Αντίθετα, όταν ένα υπολειπόμενο χαρακτηριστικό το φέρουν και οι δύο γονείς (όπως συμβαίνει μόνο στη διασταύρωση μεταξύ κοντών φυτών του τύπου «αα Χ αα»), τότε υποχρεωτικά αυτό εκδηλώνεται σε όλους τους απογόνους (όλοι οι απόγονοι είναι κοντά φυτά).

β) **Μόνο το υπολειπόμενο μπορεί χωρίς να το φέρει κανένας γονέας (φαινοτυπικά) να εκδηλωθεί σε ορισμένους από τους απογόνους.** Αυτό συμβαίνει και πάλι στην διασταύρωση «Αα Χ Αα», όπου από άτομα που δεν φέρουν το υπολειπόμενο χαρακτηριστικό (είναι ψηλά φυτά), ορισμένοι από τους απογόνους τους (το 25%), φέρουν το υπολειπόμενο χαρακτηριστικό (είναι κοντά φυτά). Αντίθετα, για να εκδηλωθεί ένα επικρατές χαρακτηριστικό στους απογόνους, θα πρέπει να το φέρει οπωσδήποτε τουλάχιστον ο ένας από τους γονείς. Για να πάρουμε ψηλά φυτά στους απογόνους θα πρέπει τουλάχιστον ο ένας από τους γονείς να είναι ψηλό φυτό.

Γ. Ο δεύτερος νόμος Του Μέντελ.

Σε μια δεύτερη σειρά πειραμάτων ο Μέντελ μελέτησε διασταυρώσεις διυβριδισμού. Διασταύρωσε λοιπόν αμιγή στελέχη φυτών, των οποίων τα σπέρματα ήταν κίτρινα και λεία, με αμιγή στελέχη που παρήγαγαν πράσινα και ρυτιδωμένα σπέρματα. Στην F1 όλα τα φυτά είχαν σπέρματα κίτρινα και λεία. Το γεγονός αυτό αποδείκνυε πως το χαρακτηριστικά κίτρινο και λείο, επικρατούσαν πάνω στα πράσινο και ρυτιδωμένο αντίστοιχα. Με αυτογονιμοποίηση των ατόμων της F1 πήρε στην F2 σε συγκεκριμένη αναλογία, τέσσερις κατηγορίες φυτών ως προς τον τύπο των σπερμάτων που παρήγαγαν:

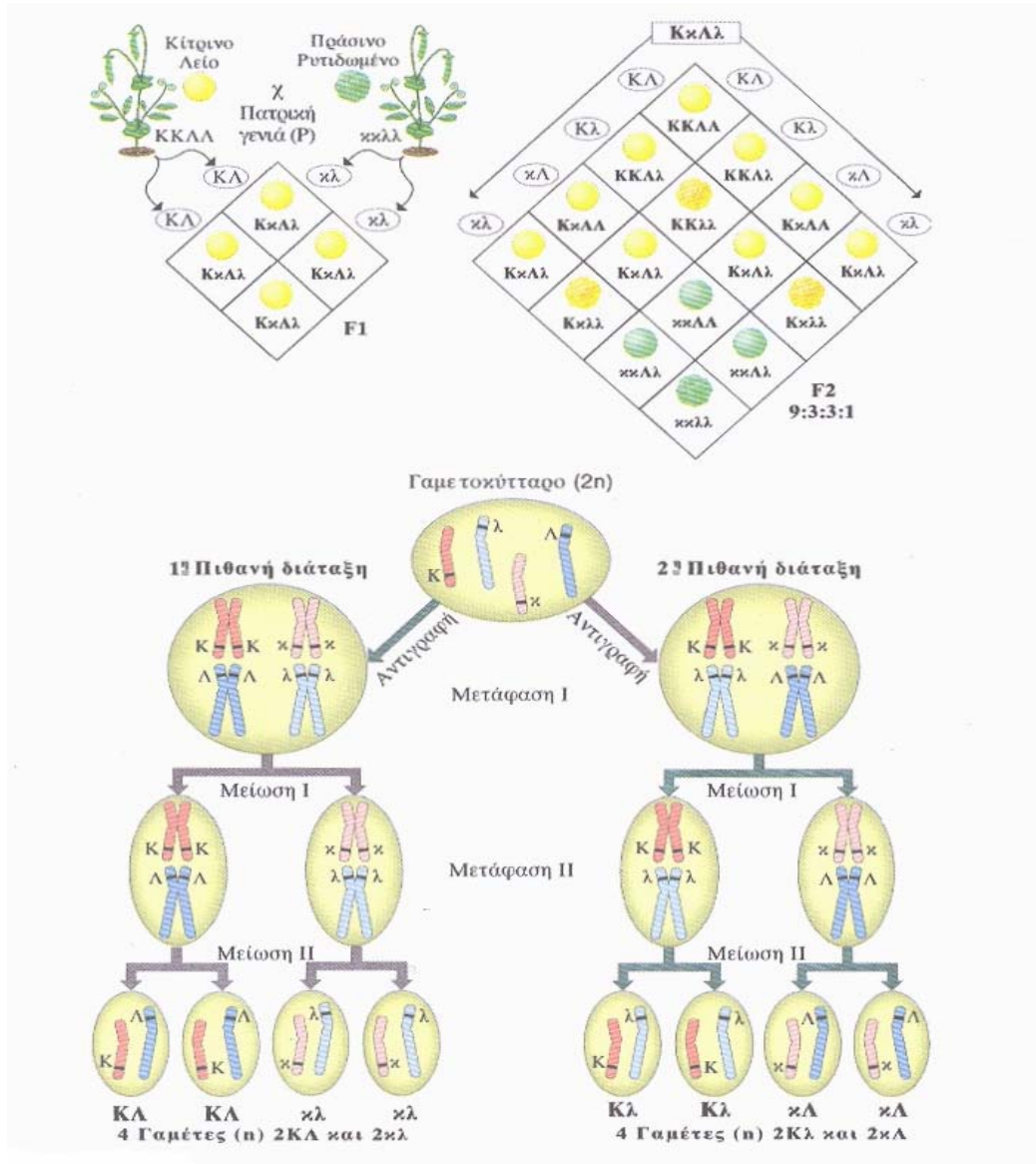
- 9 με σπέρματα κίτρινα και λεία,
- 3 με σπέρματα κίτρινα και ρυτιδωμένα,
- 3 με σπέρματα πράσινα και λεία,
- 1 με σπέρματα πράσινα και ρυτιδωμένα.

Στην Εικόνα 7 παρουσιάζονται αναλυτικά οι διασταυρώσεις στις οποίες αναφερθήκαμε. Απεικονίζεται επίσης η διαδικασία της μείωσης στα ετερόζυγα άτομα της F1 γενιάς. Στους γαμέτες τους φέρουν φυσικά από ένα αλληλόμορφο, καθενός από τους δύο γονιδιακούς τόπους που ελέγχουν το χρώμα και την υφή του σπέρματος. Καθώς κάθε αλληλόμορφο του ενός γονιδιακού τόπου, μπορεί να συνδυαστεί με οποιοδήποτε από τα δύο αλληλόμορφα του άλλου γονιδιακού τόπου, παράγονται σε ίση αναλογία οι ακόλουθοι τέσσερις τύποι γαμετών: ΚΛ, Κλ, κΛ και κλ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Το γεγονός πως κατά το σχηματισμό των γαμετών, μπορούν να προκύψουν όλοι οι δυνατοί συνδυασμοί αλληλόμορφων των δύο γονιδιακών τόπων που εξετάσαμε, εκφράζεται στο δεύτερο νόμο του Μέντελ, γνωστό και ως νόμο της ανεξάρτητης μεταβίβασης των γονιδίων:

Τα δύο αλληλόμορφα ενός γονιδίου που ελέγχει κάποιο χαρακτήρα μεταβιβάζετε στην επόμενη γενιά ανεξάρτητα, από τα δύο αλληλόμορφα ενός άλλου γονιδίου που ελέγχει κάποιο διαφορετικό χαρακτήρα.

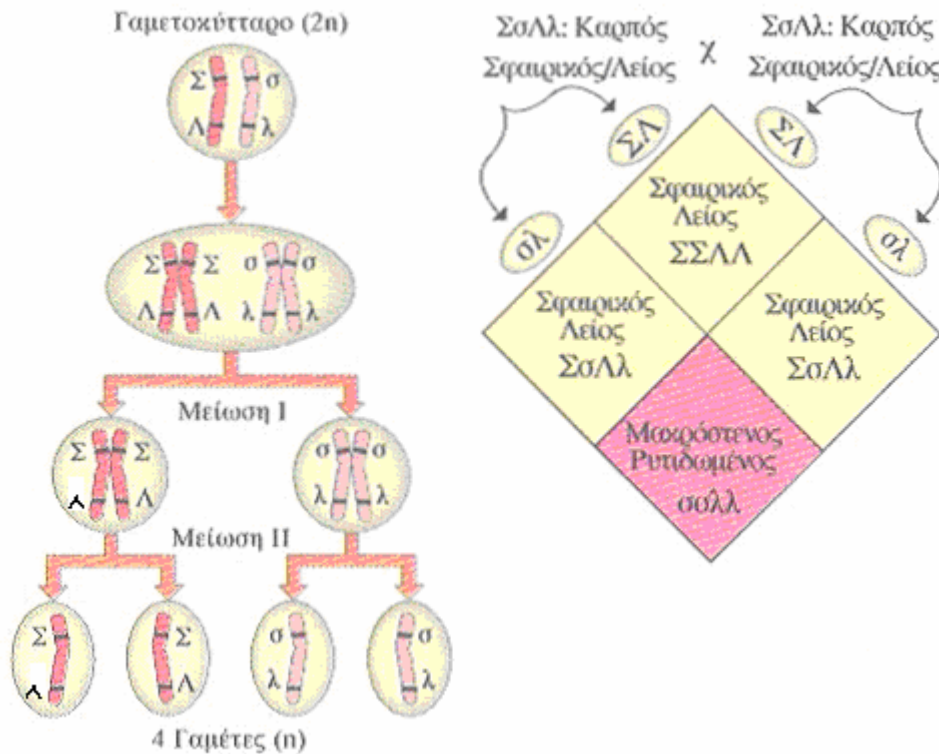


Εικόνα 7: Διασταύρωση Διυβριδισμού.

Σχηματική παρουσίαση ενός από τα πειράματα διυβριδισμού του Μέντελ. Κάτω από τις διασταυρώσεις φαίνεται η διαδικασία της μείωσης στα άτομα της F1 γενιάς. Απεικονίζονται μόνο τα δύο ζεύγη των ομόλογων χρωμοσωμάτων στα οποία εδράζονται οι γονιδιακοί τόποι που ελέγχουν τους μελετούμενους χαρακτήρες «χρώμα σπέρματος» και «υφή σπέρματος». Πάνω στα χρωμοσώματα υποδεικνύονται τα δύο ζευγάρια αλληλόμορφων (K: κίτρινο σπέρμα / k: πράσινο σπέρμα, A: λείο σπέρμα / a: ρυτιδωμένο σπέρμα).

Μετά την αντιγραφή του DNA κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από δύο αδελφές χρωματίδες. Στη μετάφαση I τα ζεύγη των ομόλογων χρωμοσωμάτων διευθετούνται το ένα απέναντι από το άλλο. Η διευθέτηση αυτή μπορεί να επιτευχθεί με δύο διαφορετικές διατάξεις των χρωμοσωμάτων. Το ποια από τις δύο διατάξεις θα ακολουθηθεί είναι τελείως τυχαίο. Πρακτικά, κατά το σχηματισμό των μισών γαμετών θα ακολουθηθεί ή η πρώτη διάταξη και κατά το σχηματισμό των υπόλοιπων η δεύτερη. Ακολουθεί ο διαχωρισμός των ομόλογων χρωμοσωμάτων και η ολοκλήρωση της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Στη δεύτερη μειωτική διαίρεση σπάνε τα κεντρομερίδια, διαχωρίζονται οι αδελφές χρωματίδες και σχηματίζονται οι απλοειδείς γαμέτες. Καθώς από την πρώτη πιθανή διάταξη της μετάφασης I προκύπτουν σε αναλογία 1 : 1 γαμέτες του τύπου KA και kA ενώ από τη δεύτερη γαμέτες του τύπου Ka και ka, τελικά στο σύνολο των γαμετών του ετερόζυγου ατόμου της F1 θα αντιπροσωπεύονται και οι τέσσερις αυτοί τύποι γαμετών σε αναλογία 25% ο καθένας.

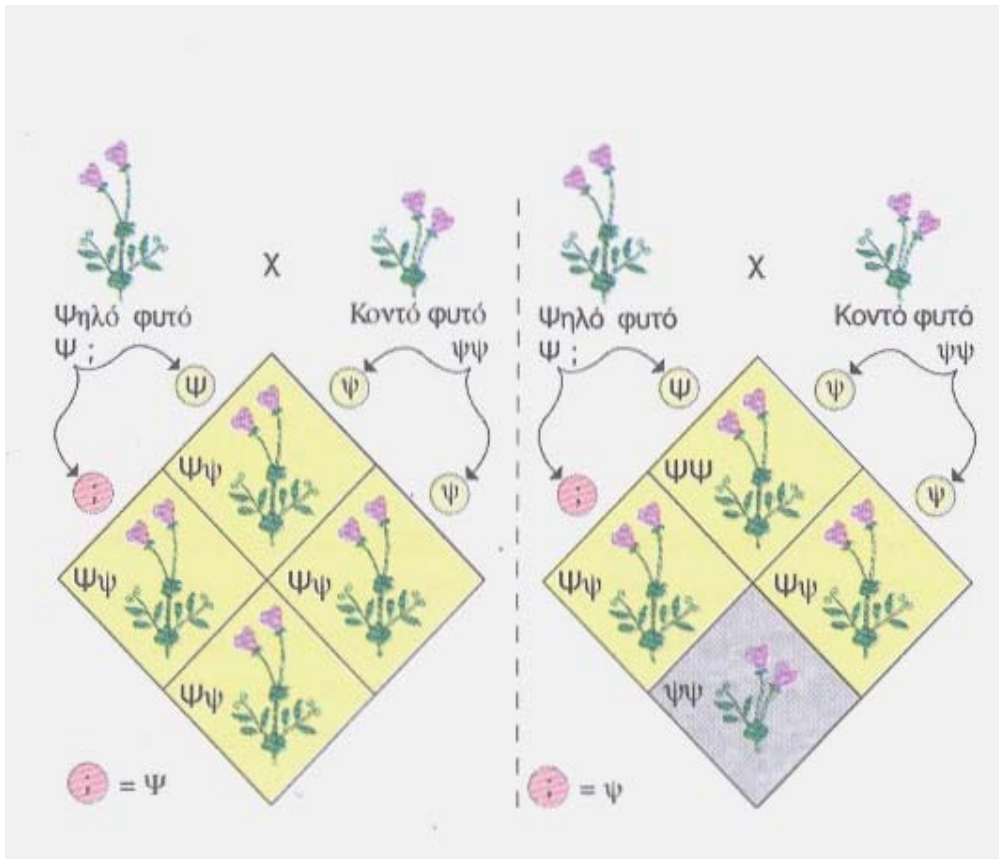
Πρέπει να τονιστεί πως ο δεύτερος νόμος του Μέντελ δεν ισχύει πάντα. Όταν οι δύο μελετούμενοι χαρακτήρες ελέγχονται από γονιδιακούς τόπους που εδράζονται στο ίδιο ζεύγος ομόλογων χρωμοσωμάτων, αποκαλούνται συνδεδεμένοι. Σε μια τέτοια περίπτωση, κατά το σχηματισμό των γαμετών θεωρητικά δεν μπορεί κάθε αλληλόμορφο του ενός γονιδιακού τόπου, να συνδυαστεί με οποιοδήποτε από τα δύο αλληλόμορφα του άλλου γονιδιακού τόπου. Τα αλληλόμορφα συνδεδεμένων γονιδιακών τόπων τείνουν να μεταβιβάζονται στη επόμενη γενιά σε συγκεκριμένους συνδυασμούς και όχι ανεξάρτητα το ένα από το άλλο (Εικόνα 8).



Εικόνα 8: Συνδεδεμένοι γονιδιακοί τόποι.

Δ. Διασταυρώσεις ελέγχου.

Είναι φανερό πως ο φαινότυπος των ψηλών φυτών δεν αποκαλύπτει το γονότυπό τους ($\Psi\Psi$ ή $\Psi\psi$). Έτσι, αν και ο Μέντελ έβλεπε π.χ. τη φαινοτυπική αναλογία 3:1, σε πρώτη φάση μπορούσε μόνο να υποθέσει πως η αντίστοιχη γονοτυπική αναλογία ήταν $1 \Psi\Psi : 2 \Psi\psi : 1 \psi\psi$, όπως προέβλεπε η θεωρία του. Προκειμένου λοιπόν να εξακριβώσει το γονότυπο των ψηλών φυτών, έκανε ορισμένες επιπλέον διασταυρώσεις. Καθένα από τα ψηλά άτομα της F₂ το διασταύρωνε με κοντά φυτά, των οποίων ο γονότυπος ήταν δεδομένα $\psi\psi$. Αν οι απόγονοι της διασταύρωσης ήταν όλοι ψηλά φυτά, οδηγείτο στο συμπέρασμα πως επρόκειτο για άτομο ομόζυγο ως προς το επικρατές αλληλόμορφο Ψ . Αν όμως μεταξύ των απογόνων υπήρχε έστω και ένα κοντό φυτό, δεδομένου ότι αυτό θα έπρεπε να έχει κληρονομήσει ένα υπολειπόμενο αλληλόμορφο ψ και από τους δύο γονείς του, αντιλαμβάνονταν πως το ελεγχόμενο ψηλό άτομο ήταν ετερόζυγο. Τέτοιες διασταυρώσεις στις οποίες προκειμένου να βρούμε το γονότυπο ενός ατόμου που φέρει το επικρατές χαρακτηριστικό, το διασταυρώνουμε με ένα άτομο ομόζυγο ως προς το υπολειπόμενο αλληλόμορφο, ονομάζονται **διασταυρώσεις ελέγχου** (Εικόνα 9).



Εικόνα 9: Διασταύρωση ελέγχου.

Διασταυρώσεις ελέγχου ονομάζονται αυτές, στις οποίες προκειμένου να βρούμε το γονότυπο ενός ατόμου που φέρει το επικρατές χαρακτηριστικό, το διασταυρώνουμε με άτομο ομόζυγο ως προς το αντίστοιχο υπολειπόμενο αλληλόμορφο. Ο Μέντελ τις χρησιμοποίησε για να διαπιστώσει αν οι γονοτυπικές αναλογίες των διασταυρώσεών του, είναι αυτές που προέβλεπε η Θεωρία του.

Αποκλίσεις από τις Μεντελικές αναλογίες.

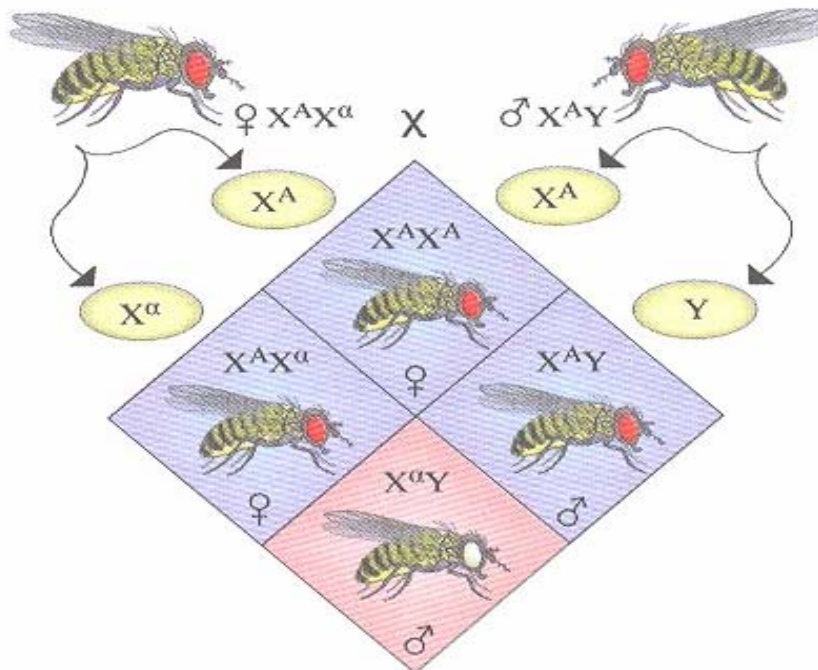
A. Εισαγωγή.

Οι νόμοι του Μέντελ βασίζονται στη μείωση. Προβλέπουν τον τρόπο με οποίο τα αλληλόμορφα των γονέων μιας διασταύρωσης, μεταβιβάζονται στην επόμενη γενιά. Κατ' επέκταση προβλέπουν τους γονότυπους των απογόνων της διασταύρωσης. Αν και οι νόμοι δεν αναφέρονται στους πιθανούς φαινότυπους των απογόνων, οι φαινοτυπικές αναλογίες 3:1 και 9:3:3:1 που ο Μέντελ παρατήρησε στα πειράματά του κατά τη διασταύρωση ετερόζυγων ατόμων, είναι γνωστές ως κλασικές Μεντελικές αναλογίες. Παρακάτω θα αναφερθούμε σε τρεις περιπτώσεις στις οποίες δεν ισχύουν οι νόμοι του Μέντελ, με συνέπεια να μην παρατηρούνται ούτε και οι κλασικές Μεντελικές αναλογίες. Στη συνέχεια, θα αναφέρουμε τρεις περιπτώσεις στις οποίες, αν και παρατηρούνται διαφοροποιήσεις από τις κλασικές Μεντελικές αναλογίες, στην πραγματικότητα οι νόμοι του Μέντελ εξακολουθούν να ισχύουν.

B. Φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.

Όπως γνωρίζετε, το φύλο στον άνθρωπο ελέγχεται από ένα ζεύγος χρωμοσωμάτων, τα X και Y που είναι ανισομεγέδη και ονομάζονται φυλετικά. Τα γονίδια που βρίσκονται πάνω στο τμήμα του X για το οποίο δεν υπάρχει αντίστοιχο στο Y, χαρακτηρίζονται ως **φυλοσύνδετα**. Τα γονίδια των υπόλοιπων 44 χρωμοσωμάτων ονομάζονται **αυτοσωμικά**. Τα δηλυκά άτομα έχοντας δύο X χρωμοσώματα, φέρουν δύο αλληλόμορφα κάθε φυλοσύνδετου γονιδίου και ασφαλώς μπορεί να είναι ομόζυγα ή ετερόζυγα. Είναι προφανές πως τα αρσενικά άτομα είναι πάντα απλοειδή ως προς τα φυλοσύνδετα γονίδια και ονομάζονται **ημιζυγα**. Δεδομένου ότι οι νόμοι του Μέντελ αναφέρονται σε ζευγάρια αλληλόμορφων γονιδίων, δεν μπορούν να εφαρμοστούν στην περίπτωση των φυλοσύνδετων γονιδίων. Η κληρονομική των φυλοσύνδετων

γονιδίων ακολουθεί ένα ιδιαίτερο πρότυπο. Αρκεί μία μόνο δόση ενός υπολειπόμενου φυλοσύνδετου αλληλόμορφου, για να εκδηλωθεί στο φαινότυπο των αρσενικών ατόμων. Έτσι, υπάρχουν διασταυρώσεις στις οποίες ένα υπολειπόμενο φυλοσύνδετο χαρακτηριστικό, εμφανίζεται με διαφορετική συχνότητα στους αρσενικούς και τους θηλυκούς απογόνους μιας διασταύρωσης (Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Φυλοσύνδετα γονίδια

Τα φυλοσύνδετα αλληλόμορφα συμβολίζονται με ένα γράμμα το οποίο τοποθετείται σαν εκθέτης, δίπλα στο X ή το Y του υποδεικνύει το φυλετικό χρωμόσωμα πάνω στο οποίο εδράζονται. Η κληρονομιά τους ακολουθεί να ιδιαίτερο πρότυπο. Καθώς τα αρσενικά άτομα είναι ημίζυγα, αρκεί μία μόνο δόση ενός υπολειπόμενου φυλοσύνδετου αλληλόμορφου για να εκδηλωθεί στο φαινότυπο τους. Αντίθετα το ίδιο αλληλόμορφο για να εκδηλωθεί στα θηλυκά άτομα θα πρέπει να απαντά σε δύο δόσεις, να βρίσκεται δηλαδή στην ομόζυγη κατάσταση. Υπάρχουν λοιπόν διασταυρώσεις στις οποίες ένα υπολειπόμενο φυλοσύνδετο χαρακτηριστικό, εμφανίζεται συχνότερα στους αρσενικούς απογόνους από ότι στους θηλυκούς απογόνους.

Στη μύγα του ξιδιού *Drosophila melanogaster* (Εικ.10) το επικρατές φυλοσύνδετο αλληλόμορφο X^A ελέγχει το φυσιολογικό κόκκινο χρώμα ματιών. Το υπολειπόμενο αλληλόμορφο X^a είναι υπεύθυνο για την εμφάνιση ματιών λευκού χρώματος. Ας υποθέσουμε πως ένα φυσιολογικό ετερόζυγο θηλυκό άτομο ($X^A X^a$) διασταυρώνεται με ένα επίσης φυσιολογικό αρσενικό του οποίου ο γονότυπος δεν μπορεί παρά να είναι $X^A Y$. Είναι φανερό πως στους απογόνους της διασταύρωσης θα εμφανιστούν τέσσερις διαφορετικοί γονότυποι σε ίσες αναλογίες. Σε ό,τι αφορά το φαινότυπο όλα τα θηλυκά άτομα θα έχουν κόκκινα μάτια, τα μισά από αυτά θα είναι ομόζυγα ενώ τα άλλα μισά ετερόζυγα. Στην περίπτωση όμως των αρσενικών ατόμων, τα μισά από αυτά θα εκδηλώνουν ως ημίζυγα το υπολειπόμενο χαρακτηριστικό και θα έχουν λευκά μάτια.

Γ. Συνδεδεμένοι γονιδιακοί τόποι

Όπως έχουμε πει, όταν δύο γονιδιακοί τόποι εδράζονται στο ίδιο χρωμόσωμα, εκ των πραγμάτων τα αλληλόμορφα του ενός δεν μεταβιβάζονται ανεξάρτητα από τα αλληλόμορφα του άλλου. Σε τέτοιες περιπτώσεις δεν μπορεί να ισχύσει ο δεύτερος νόμος του Μέντελ (Εικ.8).

Δ. Πολυγονιδιακοί χαρακτήρες

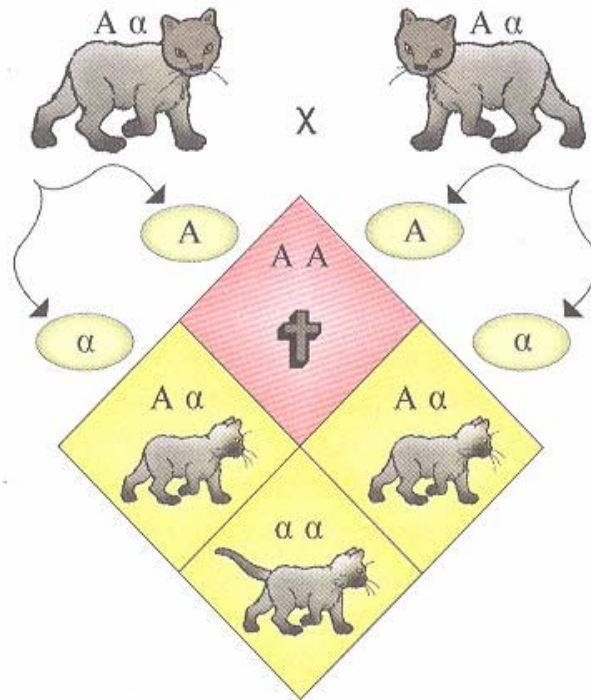
Μέχρι τώρα έχουμε αναφερθεί σε χαρακτήρες που καθορίζονται από τα αλληλόμορφα ενός μόνο γονιδίου και για αυτό ονομάζονται **μονογονιδιακοί**. Η διαμόρφωση όμως κάποιου χαρακτήρα μπορεί να καθορίζεται από την παράλληλη λειτουργία των αλληλόμορφων, δύο ή περισσότερων διαφορετικών γονιδίων. Τέτοιοι χαρακτήρες, που διαμορφώνονται από τα αλληλόμορφα περισσότερων του ενός γονιδιακών τύπων, ονομάζονται **πολυγονιδιακώ** και κληρονομούνται με περίπλοκους τρόπους. Οι νόμοι του Μέντελ αναφέρονται σε χαρακτήρες που ελέγχονται από τα αλληλόμορφα ενός μόνο γονιδίου. Έτσι, οι πολυγονιδιακοί χαρακτήρες, θεωρείται πως δεν ακολουθούν το Μεντελικό τύπο κληρονομικότητας.

Ε. Θνησιγόνα αλληλόμορφα.

Ορισμένα αλληλόμορφα είναι υπεύθυνα για την πρόκληση πρόωρου θανάτου και αναφέρονται ως **θνησιγόνα**. Καθώς αμέσως μετά το σχηματισμό του ζυγωτού απαιτείται η συντονισμένη και ομαλή λειτουργία ενός μεγάλου αριθμού γονιδίων για την ανάπτυξη του εμβρύου, ορισμένα θνησιγόνα αλληλόμορφα δημιουργούν τόσο σοβαρά προβλήματα, ώστε να επιφέρουν το θάνατο στην εμβρυϊκή ακόμα φάση. Έτσι, οδηγούν σε πρόωρο τερματισμό της κύησης και αυτόματη αποβολή, συχνά πριν από την όγδοη εβδομάδα της εγκυμοσύνης. Τα αλληλόμορφα αυτά ονομάζονται εμβρυϊκά θνησιγόνα (*embryonic lethal*). Όταν και οι δύο σύζυγοι είναι ετερόζυγοι ως προς κάποιο υπολειπόμενο εμβρυϊκά θνησιγόνο αλληλόμορφο του ίδιου γονιδίου, υπάρχει 25% πιθανότητα μία εγκυμοσύνη να μην ολοκληρωθεί επειδή το έμβρυο θα είναι ομόζυγο. Για καθαρά πρακτικούς λόγους, καθώς οι προσβεβλημένοι οργανισμοί πεθαίνουν πριν τη γέννηση, τέτοια θνησιγόνα αλληλόμορφα είναι συνήθως δύσκολο να μελετηθούν συστηματικά.

Κατά κανόνα, τα ετερόζυγα άτομα για ένα υπολειπόμενο εμβρυϊκά θνησιγόνο αλληλόμορφο είναι φυσιολογικά. Ορισμένες όμως φορές παρουσιάζουν ένα χαρακτηριστικό φαινότυπο. Στις ιδιαίτερες αυτές περιπτώσεις, το σχετικό αλληλόμορφο επικρατεί πάνω στο φυσιολογικό ως προς το φαινότυπο των ετερόζυγων ατόμων, είναι όμως υπολειπόμενο ως προς τη θνησιμότητα! Κατά την κληρονόμηση τέτοιων αλληλόμορφων παρατηρούνται χαρακτηριστικές αποκλίσεις από τις κλασικές Μεντελικές αναλογίες. Καθώς οι ομόζυγοι οργανισμοί πεθαίνουν σε εμβρυϊκό στάδιο, ο φαινότυπος τους «χάνεται», με την έννοια ότι δεν προσμετρώνται μεταξύ των απογόνων μιας διασταύρωσης (Εικόνα 11). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η διασταύρωση δύο ετερόζυγων ατόμων, να οδηγεί στη μη κλασική Μεντελική αναλογία του 2 άτομα με το χαρακτηριστικό φαινότυπο : 1 φυσιολογικό άτομο.

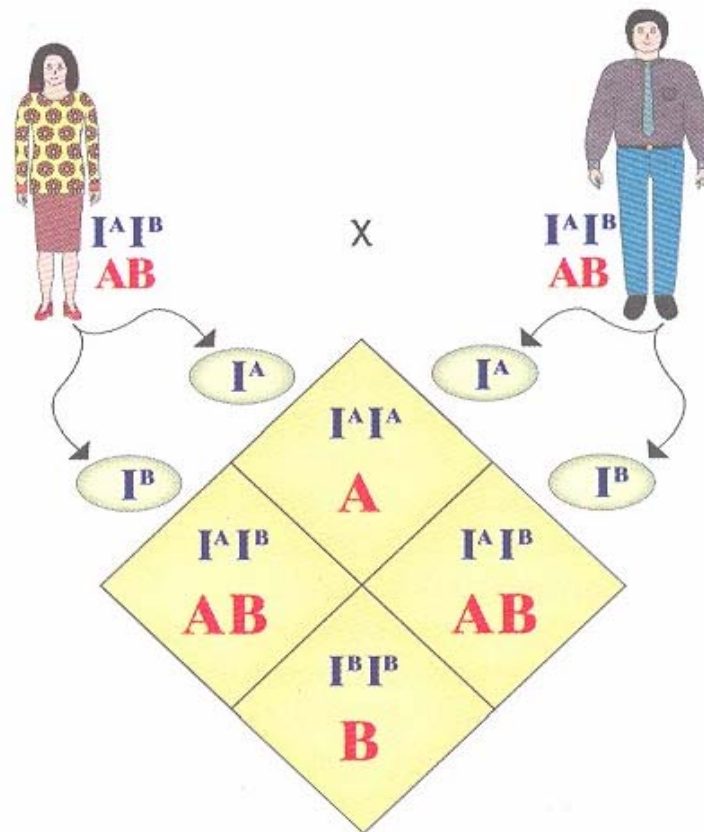
Είναι επίσης γνωστά αρκετά θνησιγόνα αλληλόμορφα που επιφέρουν το θάνατο μετά τη γέννηση. Τα αλληλόμορφα αυτά είναι (με ελάχιστες εξαιρέσεις) υπολειπόμενα και σχεδόν πάντα τα ετερόζυγα άτομα είναι απόλυτα φυσιολογικά. Στις περιπτώσεις λοιπόν αυτές από τη διασταύρωση δύο ετερόζυγων ατόμων, η συχνότητα εμφάνισης απογόνων προσβεβλημένων από τη σχετική θανατηφόρο ασθένεια είναι η κλασική Μεντελική: 25%.



Εικόνα 11: Θνησιγόνα αλληλόμορφα

Στ. Ατελώς επικρατή και συνεπικρατή αλληλόμορφα

Το χρώμα των ανθέων στο φυτό σκυλάκι (*Antirrhinum*) ελέγχεται από ένα ζεύγος ατελώς επικρατών αλληλόμορφων, τα « K^1 » και « K^2 ». Το K^1 είναι υπεύθυνο για το κόκκινο χρώμα του άνθους, ενώ το K^2 για το λευκό. Τα ετερόζυγα άτομα εμφανίζουν ένα ενδιάμεσο φαινότυπο και είναι ροζ. Αν διασταυρώσουμε δύο ετερόζυγα φυτά ($K^1 K^2$), η αναλογία των γονότυπων στους απογόνους τους θα είναι σύμφωνα με τον πρώτο νόμο του Μέντελ: $1 K^1 K^1 : 2 K^1 K^2 : 1 K^2 K^2$. Επομένως, η αντίστοιχη φαινοτυπική αναλογία σε ό,τι αφορά το χρώμα των ανθέων δεν θα είναι η κλασική 3:1, αλλά 1 κόκκινο 2 ροζ 1 άσπρο. Η φαινοτυπική αναλογία 1:2:1 παρατηρείται και στην περίπτωση συνεπικρατών αλληλόμορφων, όπως τα $I^A I^B$ του γονιδιακού τύπου I στον άνθρωπο (Εικ.12). Είναι χαρακτηριστικό πως στην περίπτωση των ατελώς επικρατών και των συνεπικρατών αλληλόμορφων, επειδή τα ετερόζυγα άτομα έχουν ένα ιδιαίτερο φαινότυπο διαφορετικό από αυτό των δύο ομόζυγων τύπων, οι γονοτυπικές αναλογίες μιας διασταύρωσης ταυτίζονται με τις φαινοτυπικές.

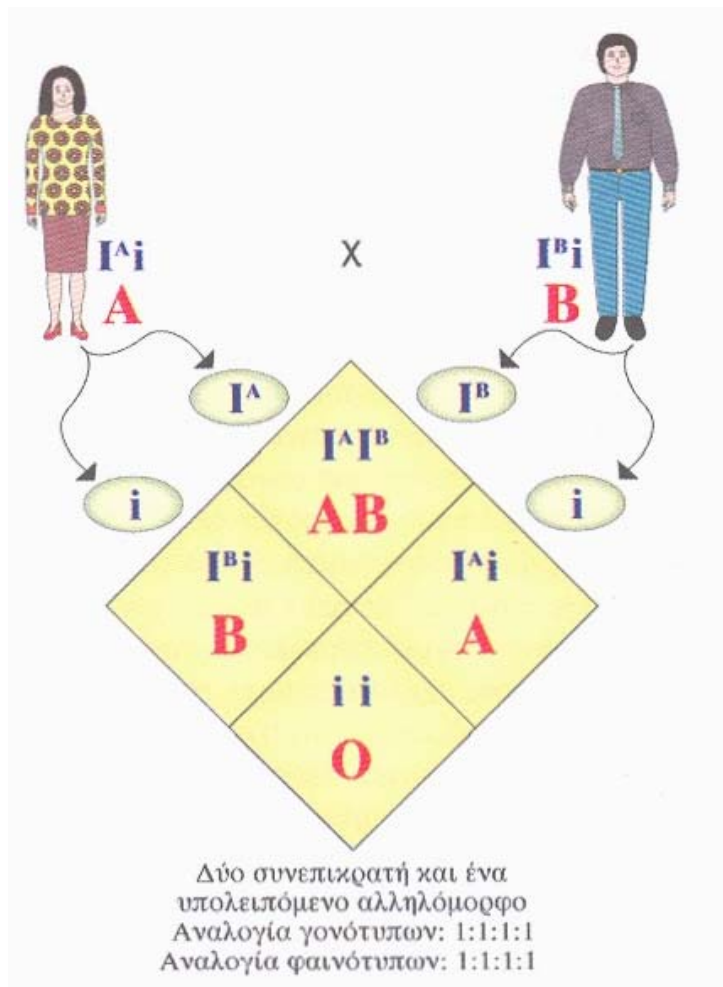


Εικόνα 12: Συνεπικρατή αλληλόμορφα

Ζ. Πολλαπλά αλληλόμορφα

Τα κύτταρα των διπλοειδών οργανισμών, με εξαίρεση τους γαμέτες τους, φέρουν γενικά δύο αλληλόμορφα σε κάθε γονιδιακό τόπο. Όπως όμως έχουμε πει, σε ένα πληθυσμό ατόμων στη φύση, συχνά υπάρχουν περισσότερα από δύο αλληλόμορφα για κάθε γονιδιακό τόπο. Τα πολλαπλά αυτά αλληλόμορφα απαντούν σε ποικίλους συνδυασμούς ζευγαριών στα διάφορα άτομα. Στον άνθρωπο π.χ. ο χαρακτήρας «ομάδα αίματος στο σύστημα ABO» ελέγχεται από τα αλληλόμορφα I^A , I^B και i του γονιδιακού τόπου I. Τα πολλαπλά αλληλόμορφα, συνδυαζόμενα ανά δύο στα διάφορα άτομα, προκαλούν την εμφάνιση μεγάλης ποικιλίας φαινοτύπων. Συχνά λοιπόν κατά την κληρονομική χαρακτηρισμών που ελέγχονται από πολλαπλά αλληλόμορφα, παρατηρούνται φαινοτυπικές αναλογίες που διαφέρουν από τις κλασικές Μεντελικές (Εικ.13).

Σε αρκετούς από τους γονιδιακούς τόπους στους οποίους απαντούν πολλαπλά αλληλόμορφα, ορισμένα από αυτά ευθύνονται για την εμφάνιση ασθενειών, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας που θα εξετάσουμε αργότερα. Γενικά, σε τέτοιες περιπτώσεις υπάρχει ένα αλληλόμορφο που είναι το ευρύτερα διαδεδομένο στον ανθρώπινο πληθυσμό και σχετίζεται με τη διαμόρφωση φυσιολογικών («υγιών») χαρακτηριστικών. Εκτός από το φυσιολογικό αυτό αλληλόμορφο, στον πληθυσμό απαντούν σε μικρότερη συχνότητα και ορισμένες παραλλαγές του. Καθεμιά από αυτές συνιστά ένα διαφορετικό αλληλόμορφο, που συνήθως σχετίζεται με κάποια μορφή της ίδιας ασθένειας, λιγότερο ή περισσότερο σοβαρή.



Εικόνα 13; Πολλαπλά αλληλόμορφα

Εισαγωγή στη γενετική του ανθρώπου

Συχνά αναφερόμαστε στον τύπο κληρονομικότητας ενός χαρακτηριστικού, εννοώντας τον τρόπο με τον οποίο μεταβιβάζεται από γενιά σε γενιά. Αν π.χ. ελέγχεται από αυτοσωμικό επικρατές αλληλόμορφο, λέμε πως ακολουθεί τον αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας. Το μωσχομπίζελο (καθώς και διάφορα άλλα είδη φυτών και ζώων) αποτελεί εξαιρετικό υλικό για τη μελέτη των διάφορων τύπων κληρονομικότητας. Αντίθετα, αντίστοιχες μελέτες στον άνθρωπο παρουσιάζουν μεγάλες δυσκολίες. Οι άνθρωποι αναπαράγονται συνήθως σε ηλικία 20 - 30 ετών. Δεδομένου λοιπόν πως η διάρκεια μιας ανθρώπινης γενιάς είναι περίπου 20 - 30 χρόνια και ότι κάθε ζευγάρι αφήνει μικρό αριθμό απογόνων, η μελέτη περιορίζεται συνήθως σε ένα μικρό σχετικά αριθμό ατόμων. Αυτό όμως καθιστά δύσκολη τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων. Επιπλέον, οι άνθρωποι επιμένουν να διασταυρώνονται επιλέγοντας οι ίδιοι το σύντροφο τους, και όχι σε ζευγάρια που θα βοηθούσαν τους επιστήμονες να οδηγηθούν σε χρήσιμα συμπεράσματα. Έτσι, είναι πρακτικά αδύνατο να γίνουν επιλεκτικές διασταυρώσεις όπως αυτές που έκανε ο Μέντελ.

Παρ' όλες τις παραπάνω δυσκολίες, ή γενετική του ανθρώπου έχει προσδεύσει σημαντικά λόγω του μεγάλου ενδιαφέροντος που υπάρχει για την κατανόηση της ανθρώπινης κληρονομικότητας, κυρίως σε σχέση με τις διάφορες κληρονομικές ασθένειες.

Προκειμένου να βρεθεί ο τύπος κληρονομότητας ενός ανθρώπινου χαρακτηριστικού, μελετώνται οικογένειες σε ορισμένα μέλη των οποίων εμφανίζεται το χαρακτηριστικό αυτό. Όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των ατόμων που εξετάζονται, τόσο πιο εύκολος γίνεται ο προσδιορισμός του τύπου κληρονομότητας του χαρακτηριστικού. Με βάση τις πληροφορίες που συλλέγονται από το ιστορικό των μελών της οικογένειας σε σχέση με την εκδήλωση του

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

χαρακτηριστικού, κατασκευάζεται ένα γενεαλογικό δέντρο. Τα γενεαλογικά δέντρα είναι διαγραμματικές απεικονίσεις των μελών μιας οικογένειας για πολλές γενιές (θα δούμε σχετικά στο εργαστήριο). Σ' αυτά, με τη βοήθεια κατάλληλων συμβόλων, αποδίδεται μια σειρά πληροφοριών όπως οι γάμοι και γενικότερα οι συγγενικές σχέσεις μεταξύ των ατόμων, το φύλο τους, η σειρά των γεννήσεων καθώς και ο φαινότυπός τους σε σχέση με κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό. Το μεγάλο πλεονέκτημα των γενεαλογικών δέντρων είναι ότι αποδίδουν περιληπτικά και παραστατικά μεγάλο όγκο παρατηρήσεων.

Μελετώντας κάποιος ένα γενεαλογικό δέντρο στηρίζεται σε μια σειρά λογικών κανόνων, προκειμένου να καταλάβει αν το αλληλόμορφο μέσω του οποίου μεταβιβάζεται το εξεταζόμενο χαρακτηριστικό, είναι αυτοσωμικό ή φυλοσύνδετο, επικρατές ή υπολειπόμενο. Το σημαντικό είναι πως από τη στιγμή που θα εξαχθεί αυτή η πληροφορία, μπορεί να προβλεφθεί ο γονότυπος, ορισμένων τουλάχιστον από τα μέλη της οικογένειας (Εικόνες 15 και 16). Στη συνέχεια λοιπόν μπορεί να υπολογιστεί η πιθανότητα, κάποιο μελλοντικό παιδί ενός ζευγαριού να φέρει το μελετούμενο χαρακτηριστικό. Έτσι, όταν το χαρακτηριστικό αυτό είναι κάποια κληρονομική ασθένεια, η ανάλυση των γενεαλογικών δέντρων αποκτά ιδιαίτερη σημασία καθώς βοηθά στη γενετική καθοδήγηση. Συμβάλλει δηλαδή στην παροχή συμβουλών σε ζευγάρια, γύρω από την πιθανότητα να γεννήσουν ένα ασθενές παιδί. Πρέπει όμως να τονιστεί, πως αν η εμφάνιση μίας ασθένειας εξαρτάται από τα αλληλόμορφα πολλών γονιδίων, τότε η κατάσταση περιπλέκεται σημαντικά. Γενικά, τα γενεαλογικά δέντρα δεν προσφέρονται για την ανάλυση της κληρονομικότητας πολυγονιδιακών χαρακτήρων. Είναι όμως ιδιαίτερα χρήσιμα για τη μελέτη χαρακτήρων που ελέγχονται από τα αλληλόμορφα ενός μόνο γονιδίου. Στον άνθρωπο, και γενικότερα σε όλους τους οργανισμούς, τα μονογονιδιακά χαρακτηριστικά ακολουθούν το Μεντελικό τύπο κληρονομικότητας. Σε αυτά περιλαμβάνονται και ποικίλες σημαντικές ασθένειες.

A. Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα.

Τα βασικά γνωρίσματα ενός γενεαλογικού δέντρου που απεικονίζει αυτό τον τύπο κληρονομικότητας είναι τα ακόλουθα (Εικόνα 15):

α) Αν δεν υπάρχει Κάποια τυχαία στατιστική απόκλιση, το χαρακτηριστικό εμφανίζεται με ίδια περίπου συχνότητα σε αρσενικά και θηλυκά άτομα.

β) Καθώς το χαρακτηριστικό εκδηλώνεται τόσο σε ομόζυγα όσο και σε ετερόζυγα άτομα, από τη στιγμή που εμφανίζεται τείνει να εκδηλώνεται σε κάθε γενιά και σε μεγάλο σχετικά αριθμό ατόμων.

γ) Κάθε άτομο που φέρει το χαρακτηριστικό έχει τουλάχιστον ένα γονέα με αυτό. Κατ' επέκταση, όταν οι γονείς δεν φέρουν το χαρακτηριστικό, όλα τα παιδιά τους γεννιούνται χωρίς αυτό, (ο κανόνας αυτός όπως δεν ισχύει στη περίπτωση που ένα επικρατές χαρακτηριστικό εμφανίζεται λόγω κάποιας νέας - *de novo*- μετάλλαξης).

δ) Ισχυρή ένδειξη πως το χαρακτηριστικό κληρονομείται με επικρατή αυτοσωμικό τρόπο, είναι ενδεχόμενη ύπαρξη κάποιου ζεύγους γονέων που ενώ και οι δύο φέρουν το χαρακτηριστικό, αποκτούν έστω και ένα παιδί χωρίς αυτό. Μια τέτοια παρατήρηση αποκλείει το ενδεχόμενο να πρόκειται για υπολειπόμενο χαρακτηριστικό, είτε αυτοσωμικό είτε φυλοσύνδετο.

Η συχνότητα εμφάνισης ορισμένων ασθενειών που κληρονομούνται με επικρατή αυτοσωμικό τρόπο είναι σχετικά υψηλή, όπως π.χ. στην περίπτωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας (!! 500 άτομα). Η ασθένεια αυτή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (μια μορφή καρδιακής δυσλειτουργίας).

Γενικά πάντως οι κληρονομικές ασθένειες είναι σπάνιες και έτσι είναι ασυνήθιστο να τύχει να ζευγαρώσουν δύο ασθενείς. Κατά συνέπεια, είναι πολύ σπάνια η ύπαρξη ατόμων ομόζυγων για ένα επικρατές παθολογικό αλληλόμορφο. Στις περισσότερες περιπτώσεις που έχουν μελετηθεί, τα ασθενή άτομα έχουν ένα γονέα φυσιολογικό και ένα ετερόζυγο για το επικρατές παθολογικό αλληλόμορφο. Πρόκειται δηλαδή για μία διασταύρωση του τύπου: **aa (Υγιής) X**

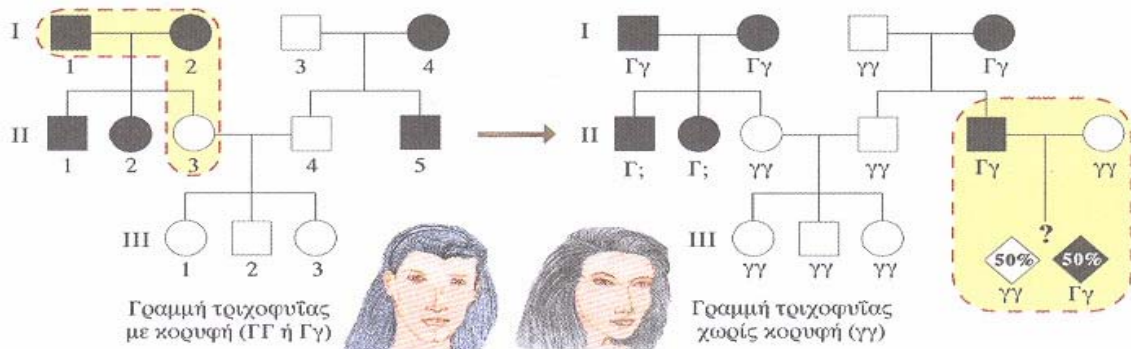
Αα (Ασθενής), με αναμενόμενες αναλογίες στους απογόνους: 1 Υγιή (αα) 1 Ασθενή (Αα). Φυσικά αυτό είναι μία στατιστική πρόβλεψη, η οποία επιβεβαιώνεται όταν μελετάται μεγάλο πλήθος ατόμων. Προφανώς, σε μεμονωμένα ζευγάρια μπορεί να παρατηρούνται σημαντικές αποκλίσεις από τη θεωρητικά αναμενόμενη αναλογία. Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο είναι πως κάθε γέννηση είναι ανεξάρτητο γεγονός. Έτσι, αν από μία τέτοια διασταύρωση προκύψουν από διαδοχικές γεννήσεις π.χ. πέντε υγιή παιδιά, η πιθανότητα να προκύψει ασθενής ή υγιές παιδί από μία έκτη γέννηση δεν επηρεάζεται και παραμένει 50%.

	AA	Aa	aa
AA	AA x AA 100%	AA x Aa 100%	AA x aa 100%
Aa	Aa x AA 100%	Aa x Aa 75%	Aa x aa 50%
aa	aa x AA 100%	aa x Aa 50%	aa x aa 0%

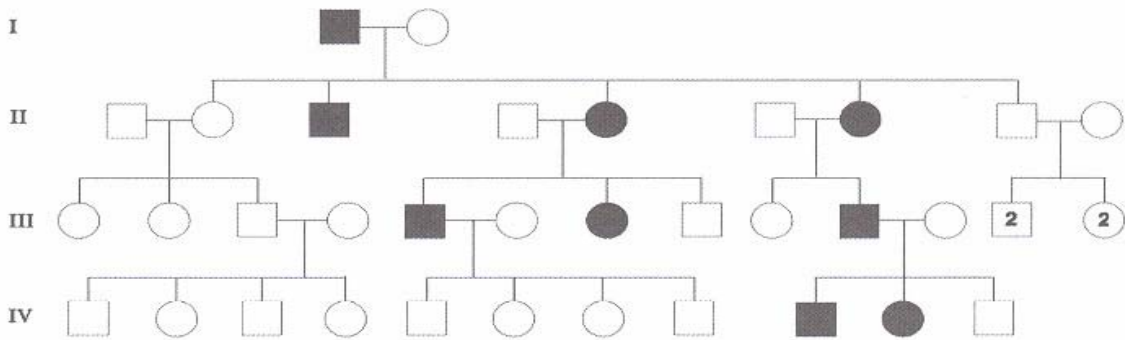
Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα:

- ▶ Το χαρακτηριστικό θεωρητικά εμφανίζεται με ίδια συχνότητα σε αρσενικά και θηλυκά άτομα.
- ▶ Το χαρακτηριστικό τείνει να εμφανίζεται σε κάθε γενιά και σε μεγάλο σχετικά αριθμό ατόμων.
- ▶ Κάθε άτομο που φέρει το χαρακτηριστικό, έχει τουλάχιστον ένα γονέα με αυτό. (Από γονείς χωρίς το χαρακτηριστικό γεννιούνται αποκλειστικά παιδιά χωρίς αυτό.)
- ▶ Ισχυρή ένδειξη συνιστά η ύπαρξη ζεύγους γονέων, που ενώ φέρουν και οι δύο το χαρακτηριστικό αποκτούν έστω και ένα παιδί χωρίς αυτό.

Κληρονομικότητα του αυτοσωμικού επικρατούς χαρακτηριστικού “γραμμή τριχοφυΐας με κορυφή”



Κληρονομικότητα της αυτοσωμικής επικρατούς ασθένειας “οικογενής υπερχοληστερολαιμία”



Εικόνα 15: Αυτοσωμική επικρατής κληρονομικότητα

B. Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

Τα βασικά γνωρίσματα ενός γενεαλογικού δέντρου που απεικονίζει αυτό τον τύπο κληρονομικότητας είναι τα ακόλουθα (Εικόνα 16):

α) Αν δεν υπάρχει κάποια τυχαία στατιστική απόκλιση, το χαρακτηριστικό εμφανίζεται με ίδια περίπου συχνότητα σε αρσενικά και θηλυκά άτομα.

β) Καθώς το χαρακτηριστικό εκδηλώνεται μόνο στα ομόζυγα άτομα, δηλαδή αυτά που έχουν κληρονομήσει το σχετικό αλληλόμορφο και από τους δύο γονείς, ειδικά όταν πρόκειται για κάποια σπάνια γενετική νόσο τότε αυτή τείνει να εμφανίζεται σε μικρό σχετικά αριθμό ατόμων και λίγες γενιές.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΗ

γ) Όταν και οι δύο γονείς φέρουν ένα υπολειπόμενο χαρακτηριστικό τότε αυτό εκδηλώνεται οπωσδήποτε σε όλους τους απογόνους τους.

δ) Ουσιαστικά απόδειξη πως το χαρακτηριστικό κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, είναι η πιθανή ύπαρξη κάποιου ζεύγους γονέων χωρίς το χαρακτηριστικό, από τους οποίους προέρχεται έστω και μια κόρη με αυτό, (επίσης ο κανόνας αυτός δεν ισχύει, στην περίπτωση που μια *de novo* μετάλλαξη οδηγήσει στην εμφάνιση ενός επικρατούς χαρακτηριστικού, σε παιδί γονέων που δεν το εμφανίζουν. Τέτοιες όμως καταστάσεις είναι εξαιρετικά σπάνιες).

Μια τέτοια παρατήρηση αποκλείει το ενδεχόμενο να πρόκειται για επικρατές χαρακτηριστικό ή υπολειπόμενο φυλοσύνδετο. Όπως θα δούμε σε λίγο, η περίπτωση από δύο γονείς που δεν φέρουν το χαρακτηριστικό να γεννηθεί αγόρι με αυτό, είναι συμβατή και με υπολειπόμενη φυλοσύνδετη κληρονομικότητα.

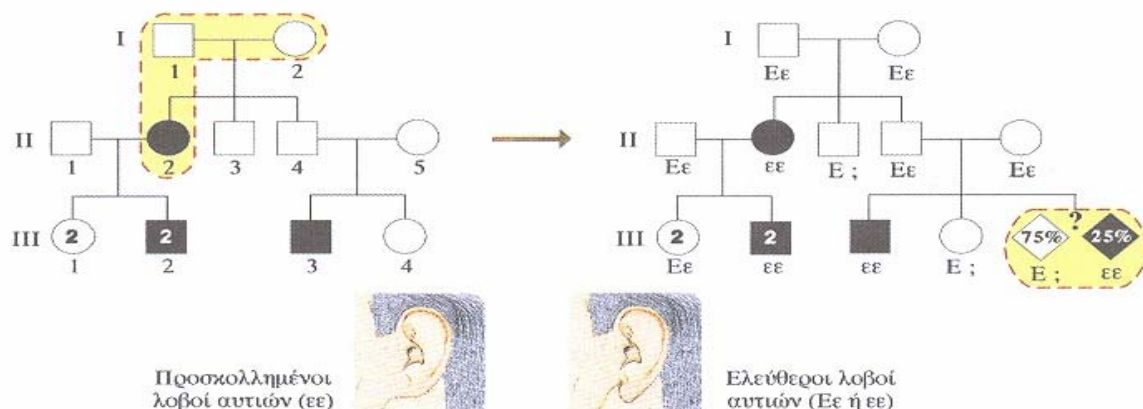
Παραδείγματα αυτοσωμικών υπολειπόμενων ασθενειών, είναι η **δρεπανοκυτταρική αναιμία**, η **β-θαλασσαιμία** και η **κυστική ίνωση**. Οι καταστάσεις αυτές είναι σπάνιες και επιπλέον οι ασθενείς είναι συχνά δύσκολο να αποκτήσουν παιδιά, καθώς αντιμετωπίζουν σοβαρά προβλήματα υγείας. Έτσι, συνήθως τα άτομα που εκδηλώνουν την ασθένεια προέρχονται από υγιείς γονείς οι οποίοι είναι ετερόζυγοι ως προς το παθολογικό αλληλόμορφο. Τα ετερόζυγα άτομα ονομάζονται **φορείς** της ασθένειας ή / και του αντίστοιχου αλληλόμορφου. Είναι φανερό πως για κάθε παιδί που αποκτούν δύο φορείς, στατιστικά η πιθανότητα να εμφανίσει την ασθένεια είναι 25%: **Aa X Aa** - 3 υγιείς απόγονοι (1 AA και 2 Aa) : 1 ασθενή απόγονο (aa).

	♂ AA	♂ Aa	♂ aa
♀ AA	AA x AA 0%	AA x Aa 0%	AA x aa 0%
♀ Aa	Aa x AA 0%	Aa x Aa 25%	Aa x aa 50%
♀ aa	aa x AA 0%	aa x Aa 50%	aa x aa 100%

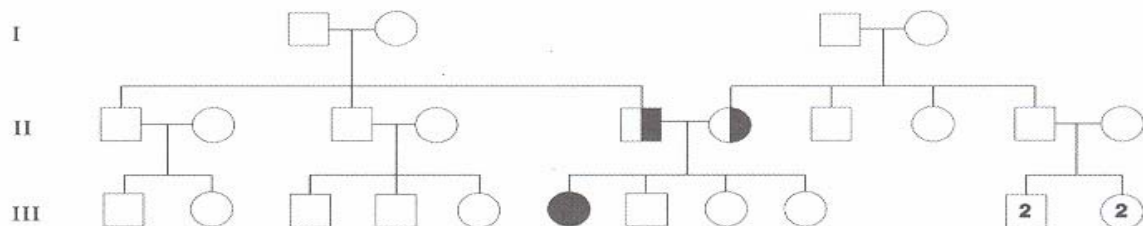
Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα:

- ▶ Το χαρακτηριστικό θεωρητικά εμφανίζεται με ίδια συχνότητα σε αρσενικά και θηλυκά άτομα.
- ▶ Όταν πρόκειται για κάποια σπάνια γενετική νόσο, καθώς το χαρακτηριστικό εκδηλώνεται μόνο στα ομόζυγα άτομα, τείνει να εμφανίζεται σποραδικά σε λίγες σχετικά γενιές.
- ▶ Όταν και οι δύο γονείς φέρουν ένα υπολειπόμενο χαρακτηριστικό, τότε αυτό εκδηλώνεται οπωσδήποτε σε όλους τους απογόνους τους.
- ▶ Απόδειξη συνιστά η πιθανή ύπαρξη ζεύγους γονέων χωρίς το χαρακτηριστικό, από τους οποίους προέρχεται έστω και μία κόρη με αυτό.

Κληρονομικότητα του αυτοσωμικού υπολειπόμενου χαρακτηριστικού “Προσκολλημένοι λοβοί αυτιών”



Κληρονομικότητα της αυτοσωμικής υπολειπόμενης ασθένειας “κυστική ίνωση”



Εικόνα 16: Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

Γενικά, η πιθανότητα δύο σύζυγοι να είναι φορείς της ίδιας αυτοσωμικής υπολειπόμενης ασθένειας είναι μικρή. Αυξάνεται όμως σε περίπτωση που είναι στενοί συγγενείς π.χ. *αδέρφια* ή *ξαδέρφια*. Αυτό οφείλεται στο ότι άτομα με κοινούς προγόνους είναι πιο πιθανό να έχουν κοινά παθολογικά υπολειπόμενα αλληλόμορφα, σε σχέση με μη συγγενικά άτομα. Οι περιπτώσεις αιμομιξίας συμβολίζονται στα γενεαλογικά δέντρα με διπλή γραμμή μεταξύ των συζύγων.

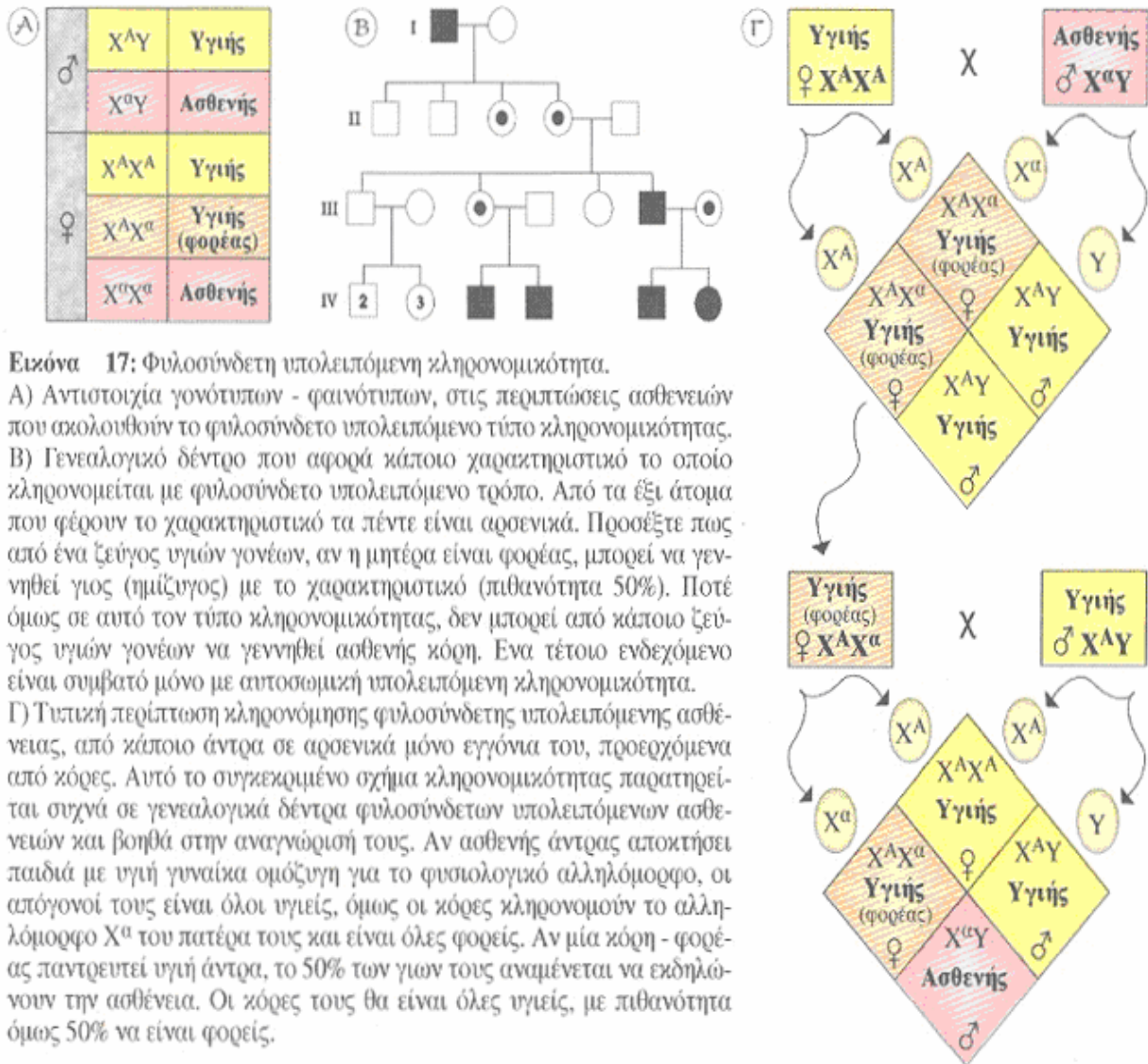
Γ. Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

Στον άνθρωπο τα φυσιολογικά αρσενικά άτομα έχουν χρωμοσωμική σύσταση X^Y ενώ τα φυσιολογικά θηλυκά XX . Στην περίπτωση λοιπόν των φυλοσύνδετων γονιδίων, υπάρχουν δύο δυνατοί γονότυποι για τους άντρες (X^AY και X^aY) και τρεις για τις γυναίκες (X^AX^A , X^AX^a και X^aX^a). Τα φυλοσύνδετα υπολειπόμενα αλληλόμορφα, αρκεί να βρίσκονται σε ένα αντίγραφο για να εκδηλωθούν στα αρσενικά άτομα ενώ στα θηλυκά εκδηλώνονται μόνο στην ομόζυγη κατάσταση (Εικόνα 17Α). Έτσι, το σημαντικότερο γνώρισμα ενός γενεαλογικού δέντρου που απεικονίζει την κληρονομικότητα μιας φυλοσύνδετης υπολειπόμενης ασθένειας, έγκειται στο γεγονός πως εκδηλώνεται πολύ συχνότερα στα αρσενικά άτομα (Εικόνα 17Β).

Ορισμένες σχετικά ήπιες διαταραχές που κληρονομούνται ως φυλοσύνδετα υπολειπόμενα χαρακτηριστικά, αφορούν κάποιες μορφές μερικής αχρωματοψίας οι οποίες σχετίζονται με προβλήματα στην αντίληψη του πράσινου ή / και του κόκκινου χρώματος. Τα αλληλόμορφα δύο γονιδίων που εδράζονται στο χρωμόσωμα X ελέγχουν τη δυνατότητα μας να αντιλαμβανόμαστε το πράσινο και το κόκκινο χρώμα. (Τα αλληλόμορφα ενός τρίτου αυτοσωμικού γονιδίου μας επιτρέπουν να αντιληφθούμε το κυανό). Μη φυσιολογικά υπολειπόμενα αλληλόμορφα των δύο αυτών γονιδίων, είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση ορισμένων μορφών μερικής αχρωματοψίας.

Μια κλασική φυλοσύνδετη ασθένεια είναι η αιμορροφιλία Α. Στους ασθενείς απουσιάζει μία αντιαιμορροφιλική πρωτεΐνη που ρυθμίζει την πήξη του αίματος και ονομάζεται παράγοντας VIII. Έτσι, το αίμα τους δεν μπορεί να πήξει φυσιολογικά και εκδηλώνονται συχνά επίμονες αιμορραγίες. Η κληρονομήση της αιμορροφιλίας Α έχει μελετηθεί από πολύ παλιά. Είναι γνωστό πως η βασίλισσα της Αγγλίας Βικτωρία (1819 - 1901) ήταν φορέας του αλληλόμορφου που προκαλεί την ασθένεια και το μεταβίβασε σε πολλούς από τους απογόνους της, που υπήρξαν μέλη διάφορων βασιλικών οικογενειών της Ευρώπης.

Αν ένας αιμορροφιλικός άντρας (παντρευτεί γυναίκα ομόζυγη για το φυσιολογικό αλληλόμορφο (X^AX^A), όλα τους τα παιδιά θα είναι υγιή (X^AY και X^AX^a), προφανώς όμως όλες οι κόρες τους θα είναι οπωσδήποτε φορείς. Αν ένα από τα θηλυκά αυτά άτομα φορείς με γονότυπο X^AX^a αποκτήσει παιδιά με φυσιολογικό άνδρα (X^AY), θεωρητικά αναμένεται το 50% των γιων τους να είναι υγιείς (X^AY) ενώ το υπόλοιπο 50% ασθενείς (X^aY). Καμία κόρη της γυναίκας-φορέα δεν θα εκδηλώνει την ασθένεια (X^AX^A ή X^AX^a , εφόσον ο πατέρας είναι υγιής). Υπάρχει όμως πιθανότητα 50% να είναι και η ίδια φορέας. Βλέπουμε λοιπόν πως η ασθένεια ενός άντρα μπορεί να επανεμφανιστεί με πιθανότητα 50%, στα αρσενικά του εγγόνια που προέρχονται από κόρες (Εικόνα 17Γ).



Εικόνα 17: Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

Α) Αντιστοιχία γονότυπων - φαινότυπων, στις περιπτώσεις ασθενειών που ακολουθούν το φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας. Β) Γενεαλογικό δέντρο που αφορά κάποιο χαρακτηριστικό το οποίο κληρονομείται με φυλοσύνδετο υπολειπόμενο τρόπο. Από τα έξι άτομα που φέρουν το χαρακτηριστικό τα πέντε είναι αρσενικά. Προσέξτε πως από ένα ζεύγος υγιών γονέων, αν η μητέρα είναι φορέας, μπορεί να γεννηθεί γιος (ημίζυγος) με το χαρακτηριστικό (πιθανότητα 50%). Ποτέ όμως σε αυτό τον τύπο κληρονομικότητας, δεν μπορεί από κάποιο ζεύγος υγιών γονέων να γεννηθεί ασθενής κόρη. Ένα τέτοιο ενδεχόμενο είναι συμβατό μόνο με αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Γ) Τυπική περίπτωση κληρονομησης φυλοσύνδετης υπολειπόμενης ασθένειας, από κάποιο άντρα σε αρσενικά μόνο εγγόνια του, προερχόμενα από κόρες. Αυτό το συγκεκριμένο σχήμα κληρονομικότητας παρατηρείται συχνά σε γενεαλογικά δέντρα φυλοσύνδετων υπολειπόμενων ασθενειών και βοηθά στην αναγνώρισή τους. Αν ασθενής άντρας αποκτήσει παιδιά με υγιή γυναίκα ομόζυγη για το φυσιολογικό αλληλόμορφο, οι απόγονοί τους είναι όλοι υγιείς, όμως οι κόρες κληρονομούν το αλληλόμορφο X^a του πατέρα τους και είναι όλες φορείς. Αν μία κόρη - φορέας παντρευτεί υγιή άντρα, το 50% των γιων τους αναμένεται να εκδηλώνουν την ασθένεια. Οι κόρες τους θα είναι όλες υγιείς, με πιθανότητα όμως 50% να είναι φορείς.

Εικόνα 17: Φυλοσύνδετη υπολειπόμενη κληρονομικότητα.

