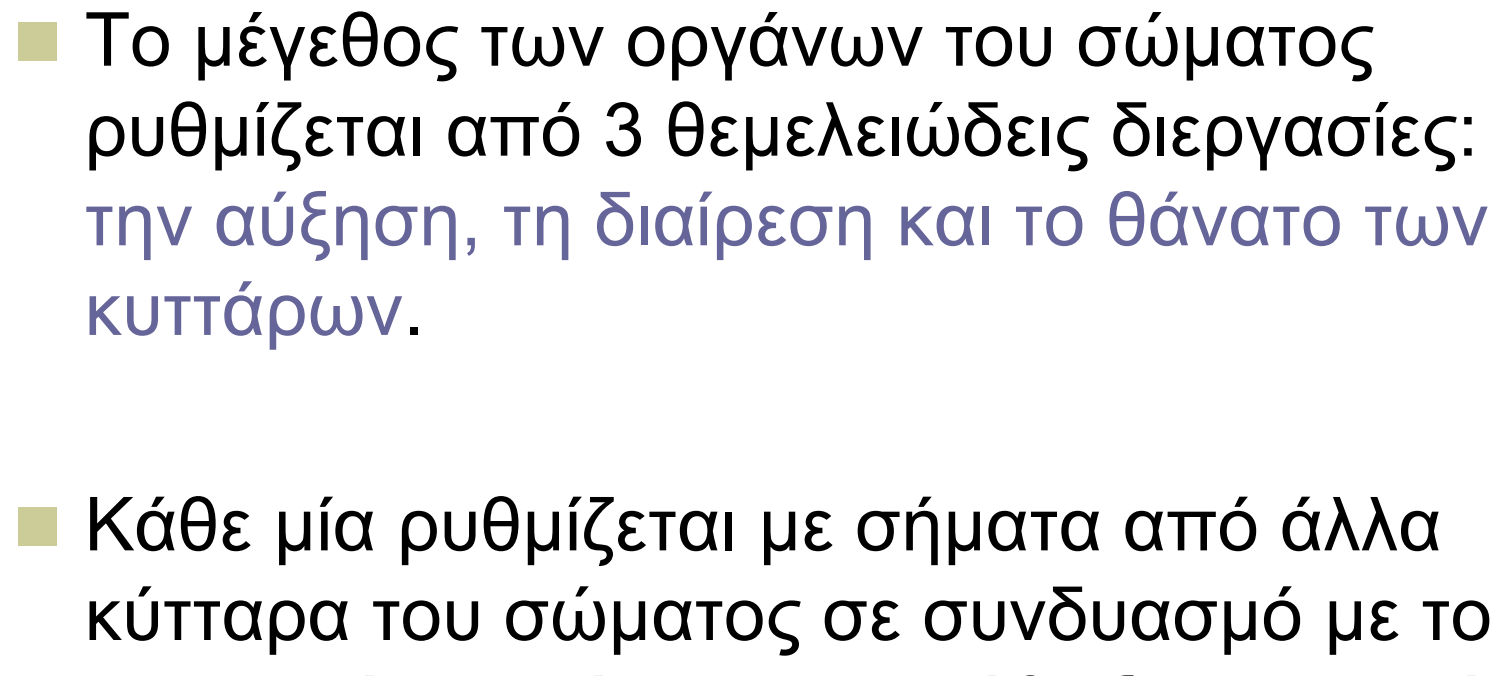


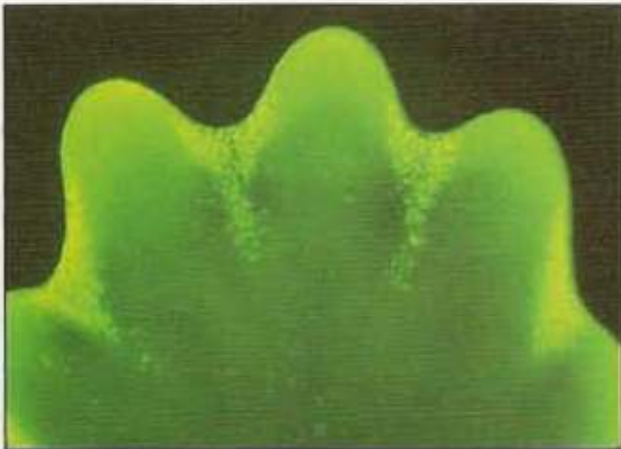
Έλεγχος του αριθμού και του μεγέθους των ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Δρ. Γκατζίδου Ελισάβετ
Μέλος Ε.ΔΙ.Π.
Εργαστήριο Βιολογίας
Τμήμα Ιατρικής ΔΠΘ

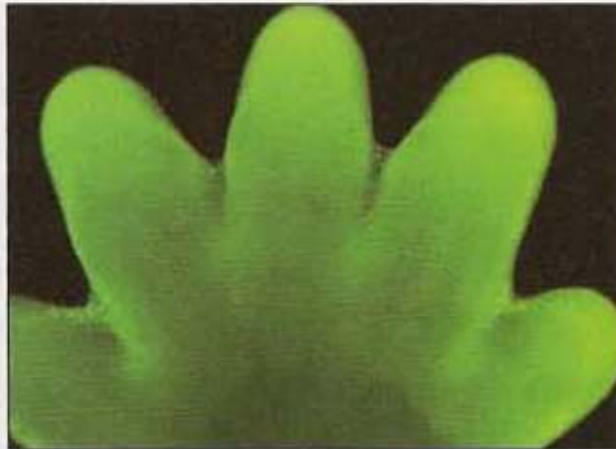
- 
- Το μέγεθος των οργάνων του σώματος ρυθμίζεται από 3 θεμελιώδεις διεργασίες: την αύξηση, τη διαίρεση και το θάνατο των κυττάρων.
 - Κάθε μία ρυθμίζεται με σήματα από άλλα κύτταρα του σώματος σε συνδυασμό με το ενδογενές «πρόγραμμα» κάθε ξεχωριστού κυττάρου.

Στα ζώα η απόπτωση βοηθά στη ρύθμιση του αριθμού των κυττάρων

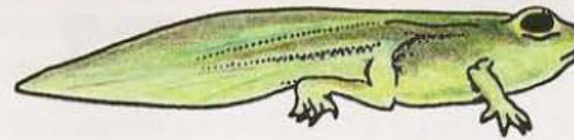
- Όταν τα κύτταρα δεν είναι απαραίτητα αυτοκτονούν



(A)



(B)



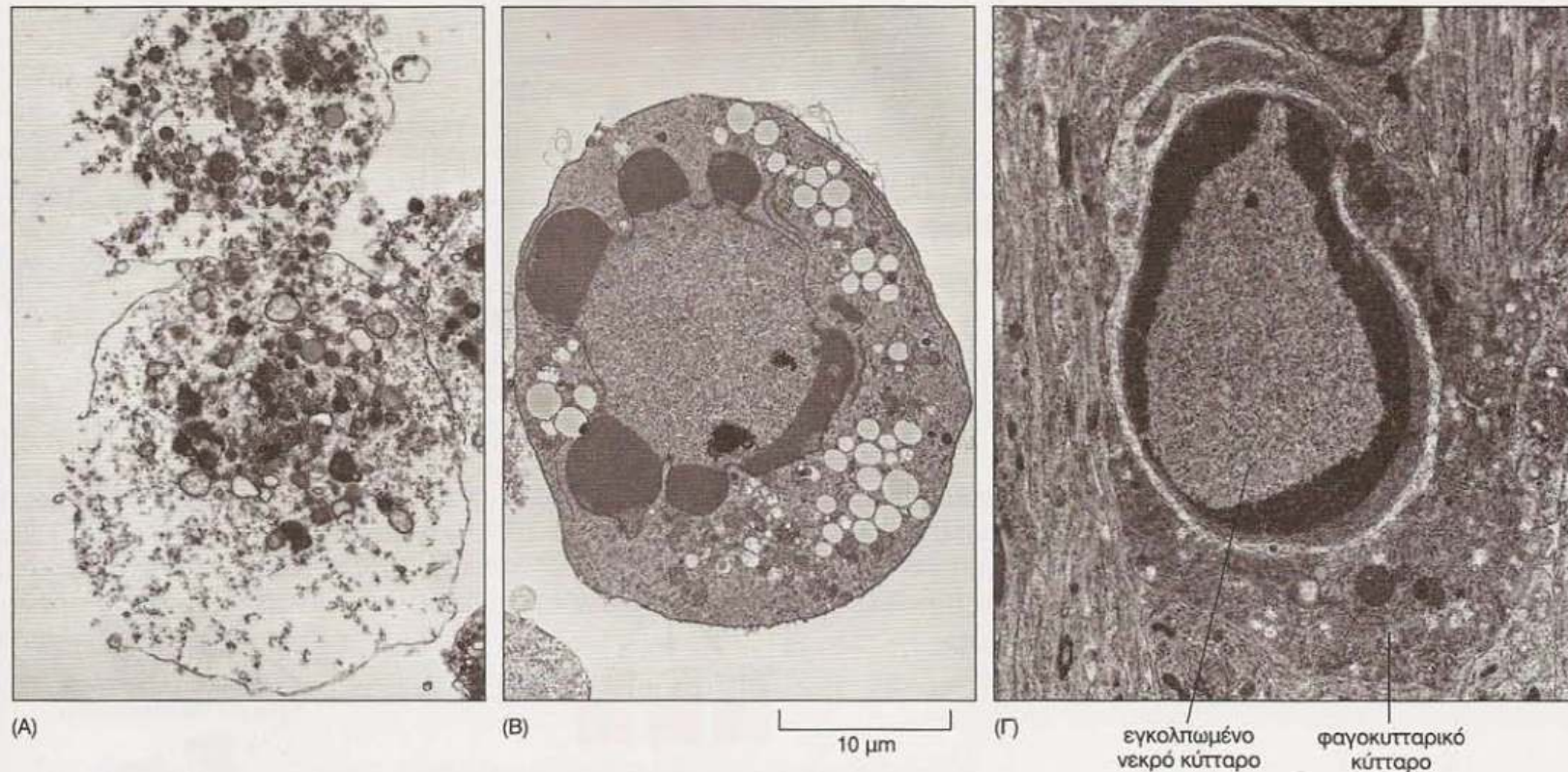
Πώς διεκπεραιώνεται ο κυτταρικός θάνατος;

- Κυτταρική νέκρωση
- Απόπτωση = Προγραμματισμένος Κυτταρικός Θάνατος

Απόπτωση

- Το κύτταρο πεθαίνει ήσυχχα χωρίς να βλάπτει τους γείτονες του.
- Το κύτταρο συρρικνώνεται και συμπηκνώνεται,
 1. ο κυτταροσκελετός καταρρέει,
 2. το πυρηνικό περίβλημα αποσυναρμολογείται
 3. το DNA του πυρήνα θρυμματίζεται σε μικρά κλάσματα
 4. Η κυτταρική επιφάνεια του κυττάρου που πεθαίνει τροποποιείται και εκδηλώνει ιδιότητες που εκλύουν άμεσα φαγοκύτταρα
- Διεκπεραιώνεται με ενδοκυττάρια πρωτεολυτική διεργασία.
- Ένας μηχανισμός παρόμοιος σε όλα τα ζωϊκά κύτταρα που περιλαμβάνει μία οικογένεια πρωτεασών, τις **κασπάσες**.

Κυτταρική νέκρωση vs απόπτωση



Εικόνα 18-20. Η απόπτωση σκοτώνει τα κύτταρα γρήγορα και ήσυχα. Ηλεκτρομικρογραφίες που δείχνουν κύτταρα τα οποία έχουν πεθάνει με νέκρωση (A) ή με απόπτωση (B και Γ). Τα κύτταρα στα (A) και (B) πέθαναν σε ιστική καλλιέργεια, ενώ το κύτταρο στο (Γ) πέθανε σ' έναν αναπτυσσόμενο ιστό και καταβροχθίστηκε από ένα γειτονικό κύτταρο. Παρατηρείστε ότι το κύτταρο στο (A) μοιάζει να έχει εκραγεί ενώ τα κύτταρα στο (B) και στο (Γ) έχουν συμπυκνωθεί αλλά φαίνονται σχετικά ακέραια. Τα μεγάλα κενोटόπια στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου στο (B) είναι ένα συχνό αλλά όχι σταθερό χαρακτηριστικό της απόπτωσης. (Με την άδεια της Julia Burne).

Κασπάσες

1. Παράγονται ως ανενεργά πρόδρομα μόρια – **προκασπάσες**.
2. Ενεργοποιούνται με πρωτεόλυση
3. Οι ενεργοποιημένες κασπάσες διασπούν και ενεργοποιούν και άλλα μέλη της ίδιας ομάδας με αποτέλεσμα την ενίσχυση της πρωτεολυτικής ακολουθίας.
4. Το κύτταρο αποδομείται γρήγορα και ήσυχα και το κουφάρι του καταβροχθίζεται από ένα άλλο κύτταρο.

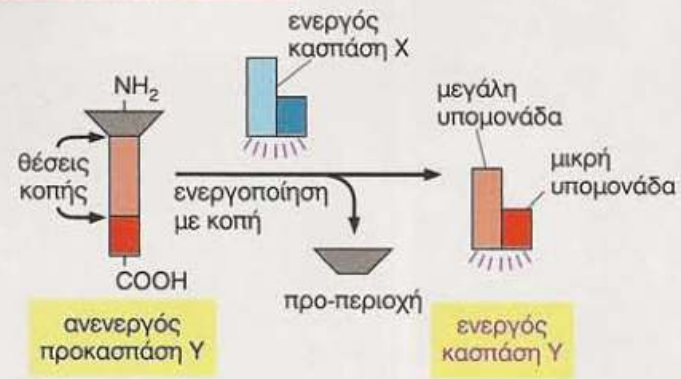
Η πρωτεολυτική ακολουθία είναι καταστροφική και αυτοενισχυόμενη και μη αντιστρεπτή. Συνεπώς, η απόφαση για θάνατο πρέπει να ελέγχεται αυστηρά.

Το πρόγραμμα του θανάτου ρυθμίζεται από την οικογένεια ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών Bcl-2

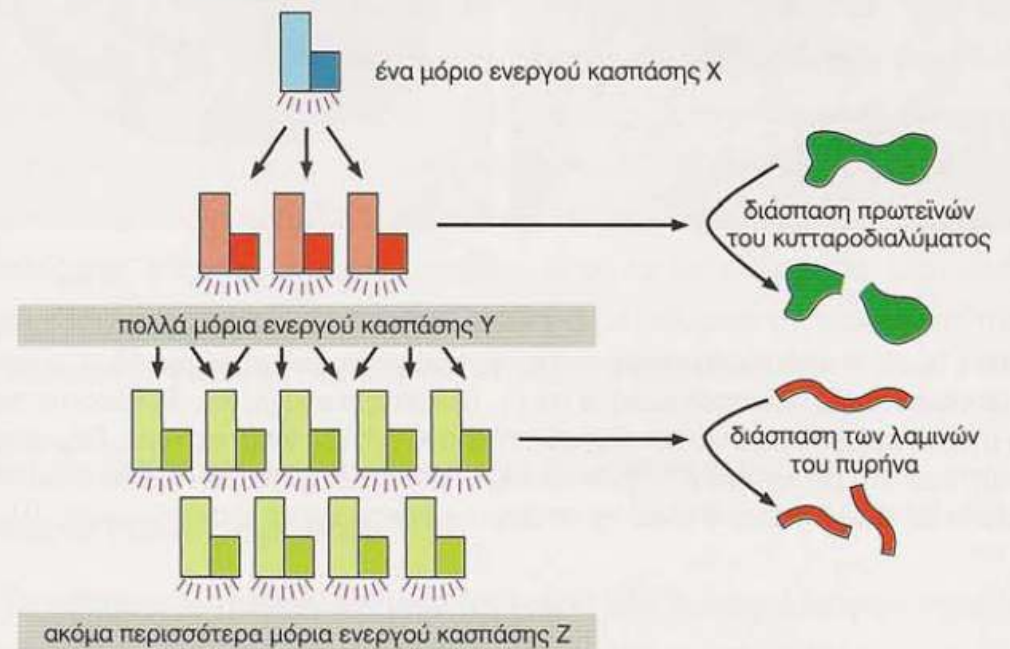
- Είναι ενδοκυττάρια και δύο κατηγοριών:
 1. Αυτές που προάγουν την ενεργοποίηση των κασπασών και τον κυτταρικό θάνατο.
 2. Αυτές που αναστέλλουν αυτές τις διεργασίες.

Εικόνα 18-21. Η απόπτωση διεκπεραιώνεται από μια πρωτεολυτική ακολουθία. (A) Κάθε πρωτεάση αυτοκτονίας παράγεται ως ανενεργό προένζυμο, το οποίο ενεργοποιείται με πρωτεόλυση από ένα άλλο μέλος της ίδιας οικογένειας πρωτεασών. (B) Κάθε ενεργοποιημένο μόριο πρωτεάσης διασπά και έτσι ενεργοποιεί πολλά μόρια προενζύμου, που μπορούν στη συνέχεια να ενεργοποιήσουν ακόμα περισσότερα μόρια πρωτεάσης. Με τον τρόπο αυτό, η αρχική ενεργοποίηση λίγων μορίων πρωτεάσης οδηγεί σε εκρηκτική ενεργοποίηση πολλών μορίων ενζύμου. Ορισμένες από τις ενεργοποιημένες πρωτεάσες αποδομούν κρίσιμες πρωτεΐνες του κυττάρου, όπως οι λαμίνες του πυρήνα, και προκαλούν τον ελεγχόμενο θάνατο του κυττάρου.

(A) ενεργοποίηση προκασπάσων



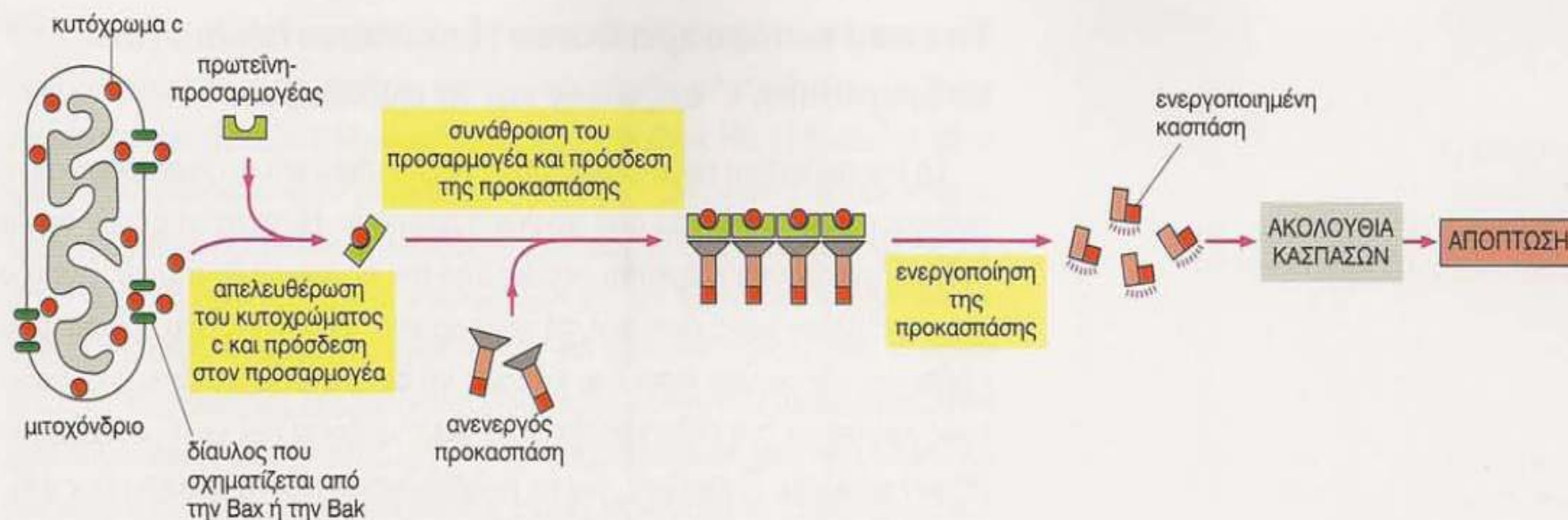
(B) ακολουθία κασπάσων



1. Bak και Bax

- Ενεργοποιούν έμμεσα τις προκασπάσες, επάγοντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα
- Το κυτόχρωμα c προάγει τη συναρμολόγηση μιας μεγάλης ακτινωτής δομής με επτά βραχίονες που μοιάζει με ανεμόμυλο.
- Στρατολογεί συγκεκριμένα μόρια προκασπασών και σχηματίζει ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο – **αποπτοσωμάτιο**.
- Εκεί τα μόρια προκασπασών ενεργοποιούνται και πυροδοτούν την ακολουθία κασπασών που οδηγεί σε απόπτωση.

Bak και Bax



Εικόνα 18-22. Η απόπτωση ρυθμίζεται από ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2. Οι προαποπτωτικές πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2 Bak και Bax θεωρείται ότι συμβάλλουν στο σχηματισμό διαύλων στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, μέσω των οποίων το κυτόχρωμα c απελευθερώνεται στο κυτταροδιάλυμα. Εκεί προσδένεται σε μια πρωτεΐνη-προσαρμογέα που προάγει τη συνάθροιση και ενεργοποίηση μιας συγκεκριμένης προκασπάσης. Μόλις ενεργοποιηθεί, η κασπάση πυροδοτεί μια ακολουθία κασπασών που οδηγούν σε απόπτωση.

2. Bcl-2

- Η Bcl-2 και άλλα μέλη της οικογένειας **αναστέλλουν** την ενεργοποίηση των προκασπασών και την απόπτωση.
- Δεν αφήνουν τη Bax και τη Bak να απελευθερώσουν το κυτόχρωμα c από τα μιτοχόνδρια.
- Η Bad προσδένεται στη Bcl-2 και σε άλλες συγγενείς αντιαποπρωτικές πρωτεΐνες και αναστέλλουν την αντιαποπρωτική τους δράση.

Τα ζωϊκά κύτταρα χρειάζονται εξωκυττάρια σήματα για να διαιρεθούν, να αυξηθούν, και να επιβιώσουν.

- Τα περισσότερα εξωκυττάρια σηματοδοτικά μόρια τα οποία επηρεάζουν τη διαίρεση, την αύξηση και την επιβίωση είναι διαλυτές πρωτεΐνες.
- Εκκρίνονται από άλλα κύτταρα ή πρωτεΐνες που προσδένονται στην επιφάνεια άλλων κυττάρων του εξωκυττάριου στρώματος.
- Τα περισσότερα επενεργούν θετικά, μερικά όμως αναστέλλουν επιλεκτικά κάποιες από αυτές τις διεργασίες.

Τα ζωϊκά κύτταρα χρειάζονται εξωκυττάρια σήματα για να διαιρεθούν, να αυξηθούν, και να επιβιώσουν.

- Σηματοδοτικές πρωτεΐνες με θετική δράση διακρίνονται με βάση τη λειτουργία τους σε 3 βασικές κατηγορίες:
 1. Παράγοντες επιβίωσης
 2. Μιτογόνα
 3. Αυξητικοί παράγοντες

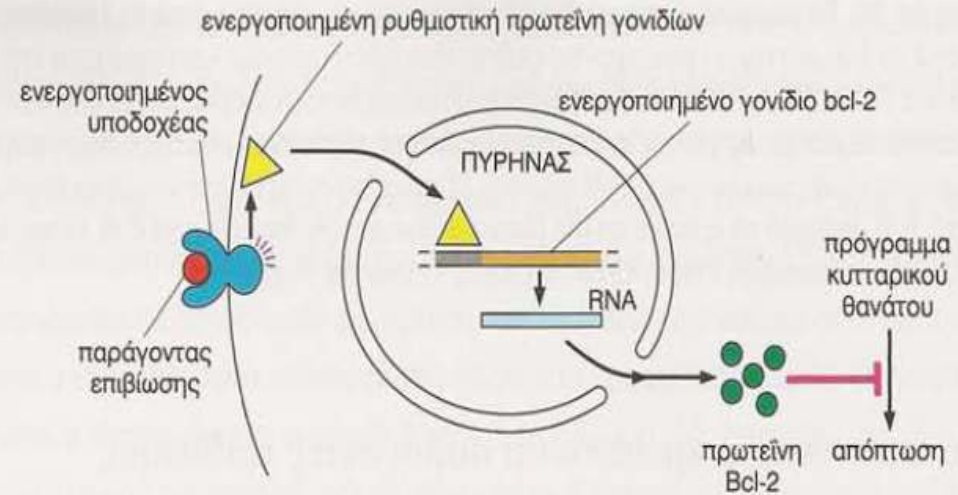
- Τα όρια μεταξύ των 3 κατηγοριών δεν είναι αυστηρά. Πολλά σηματοδοτικά μόρια έχουν 2 ή και περισσότερες από αυτές τις λειτουργίες.

1. Παράγοντες Επιβίωσης

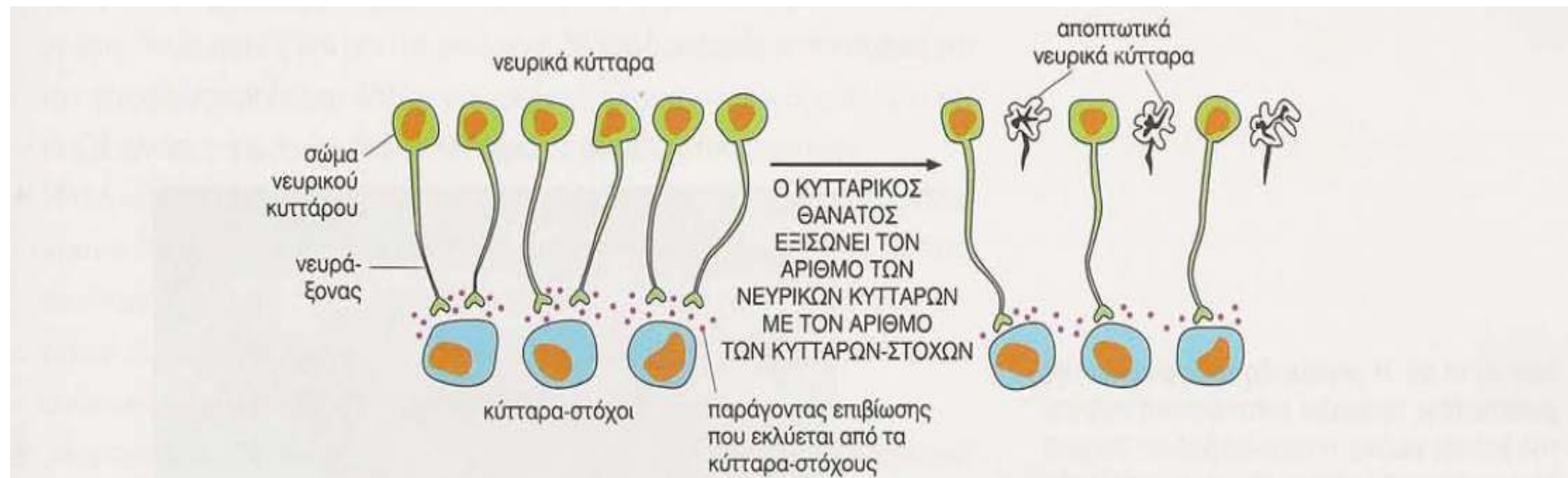
- Προάγουν την επιβίωση των κυττάρων, κυρίως καταστέλλοντας την απόπτωση.
- Προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρική επιφάνειας → Ενεργοποιεί ενδοκυττάρια σηματοδοτικές οδούς που διατηρούν σε καταστολή το πρόγραμμα θανάτου.
- Τα κύτταρα θα επιβιώσουν μόνο όταν χρειάζονται.

1. Παράγοντες Επιβίωσης

Εικόνα 18-28. Οι παράγοντες επιβίωσης συχνά καταστέλλουν την απόπτωση ρυθμιζόμενες πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, ένας ενεργοποιημένος υποδοχέας ενεργοποιεί μια ρυθμιστική πρωτεΐνη γονιδίων στην επιφάνεια του κυττάρου. Στη συνέχεια, η πρωτεΐνη μετακινείται στον πυρήνα όπου ενεργοποιεί το γονίδιο Bcl-2. Η πρωτεΐνη Bcl-2 αναστέλλει την απόπτωση.



1. Παράγοντες Επιβίωσης



Εικόνα 18-27. Ο κυτταρικός θάνατος εξισώνει τον αριθμό των αναπτυσσόμενων νευρικών κυττάρων με τον αριθμό των κυττάρων-στόχων με τα οποία έρχονται σε επαφή. Τα νευρικά κύτταρα που παράγονται είναι περισσότερα απ' όσα μπορεί να συντηρήσει η περιορισμένη ποσότητα του παράγοντα επιβίωσης, τον οποίο εκλύουν τα κύτταρα-στόχοι. Έτσι, για ορισμένα κύτταρα η ποσότητα του παράγοντα επιβίωσης δεν επαρκεί για να διατηρήσει σε καταστολή το εγγενές πρόγραμμα αυτοκτονίας, με συνέπεια τα κύτταρα αυτά να υφίστανται απόπτωση. Αυτή η στρατηγική της υπερπαραγωγής που ακολουθείται από ξεδιάλεγμα διασφαλίζει ότι όλα τα κύτταρα-στόχοι θα εφάπτονται με νευρικά κύτταρα, όπως επίσης και ότι τα «πλεονάζοντα» νευρικά κύτταρα θα εξαλείφονται αυτόματα.

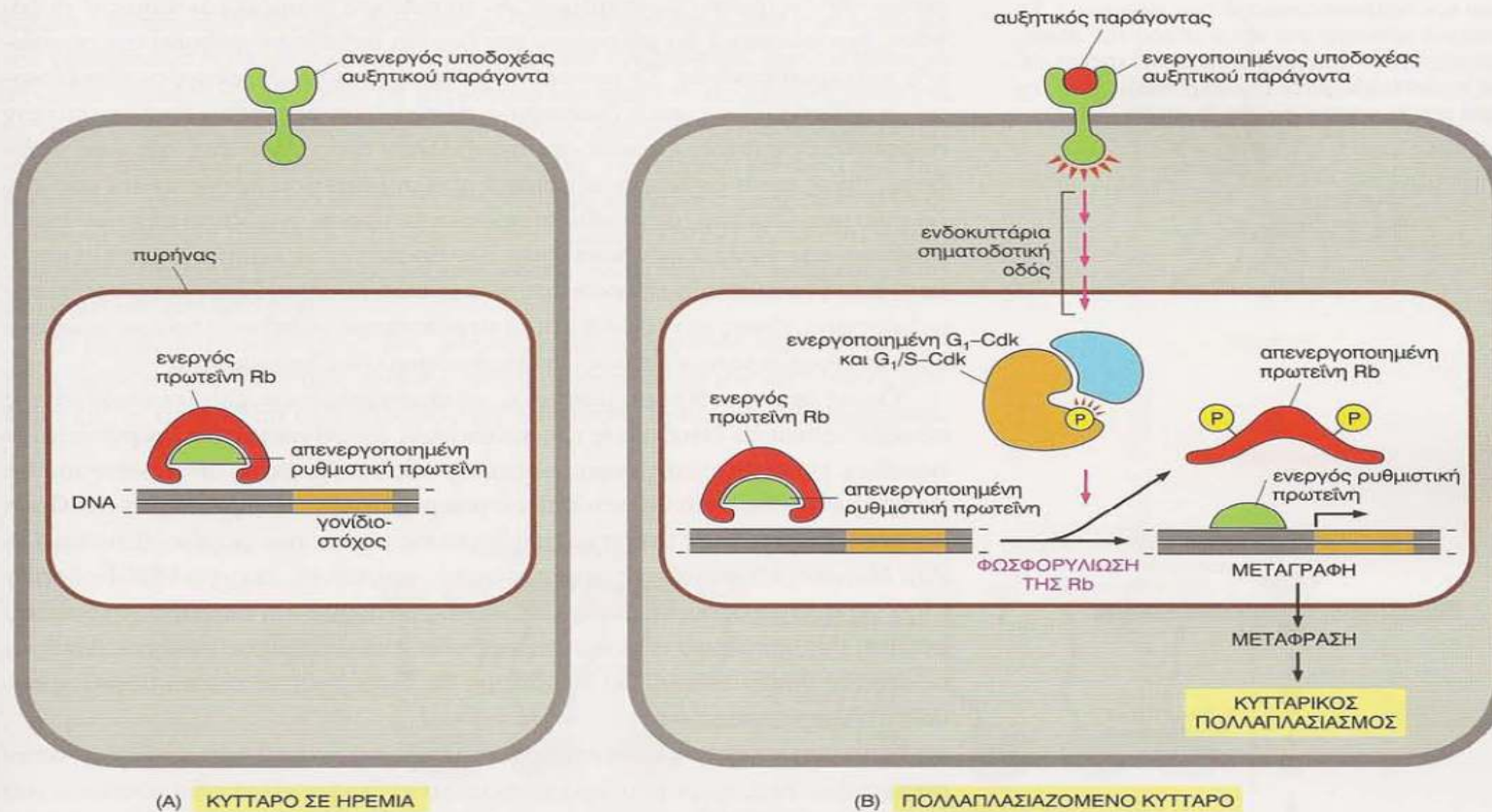
2. Μιτογόνα

- Είναι εκκρινόμενες σηματοδοτικές πρωτεΐνες που προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας.
- Οι υποδοχείς ενεργοποιούν ποικίλες ενδοκυττάρειες σηματοδοτικές οδούς που διεγείρουν την κυτταρική διαίρεση.
- Άρση των μοριακών «φρένων» που αναστέλλουν τη μετάβαση από τη Φάση G1 του κυτταρικού κύκλου στη Φάση S.

2. Μιτογόνα

- Αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας
Platelet – derived growth factor ή PDGF
- Ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας
Hepatocyte growth factor ή HGF

2. Μιτογόνα

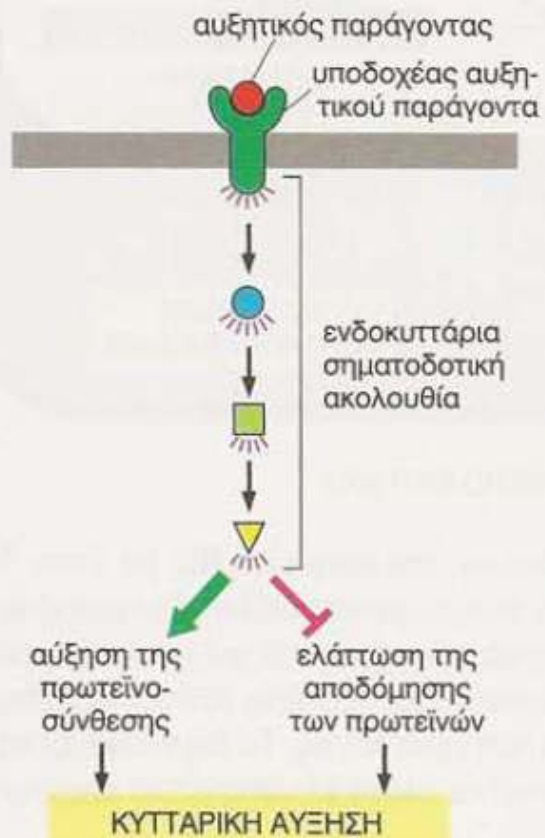


Εικόνα 18-23. Τα μιτογόνα διεγείρουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό αναστέλλοντας, μεταξύ άλλων, την πρωτεΐνη Rb. (A) Όταν δεν υπάρχουν μιτογόνα, η αποφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη Rb διατηρεί ειδικές ρυθμιστικές πρωτεΐνες σε ανενεργό κατάσταση. Οι πρωτεΐνες αυτές είναι αναγκαίες για τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. (B) Τα μιτογόνα προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και ενεργοποιούν ενδοκυττάρια σηματοδοτικές οδούς που οδηγούν στη δημιουργία και ενεργοποίηση των συμπλόκων κυκλίνης-Cd κινάσης της φάσης G₁, για τα οποία ήδη έγινε λόγος. Τα σύμπλοκα αυτά φωσφορυλιώνουν και έτσι απενεργοποιούν την πρωτεΐνη Rb. Οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες των γονιδίων είναι πλέον ελεύθερες να ενεργοποιήσουν τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων τους, οδηγώντας σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

3. Αυξητικοί Παράγοντες

- Συνήθως προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας που ενεργοποιούν ποικίλες ενδοκυττάρειες σηματοδοτικές οδούς.
- Αυτές οδηγούν σε συσσώρευση πρωτεϊνών και άλλων μακρομορίων επάγοντας τη σύνθεση και ελατώνοντας την ταχύτητα αποδόμησης αυτών των μορίων.
- PDGF δρα τόσο ως αυξητικός παράγοντας όσο και ως μιτογόνο και διεγείρει τόσο την αύξηση όσο και την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου.

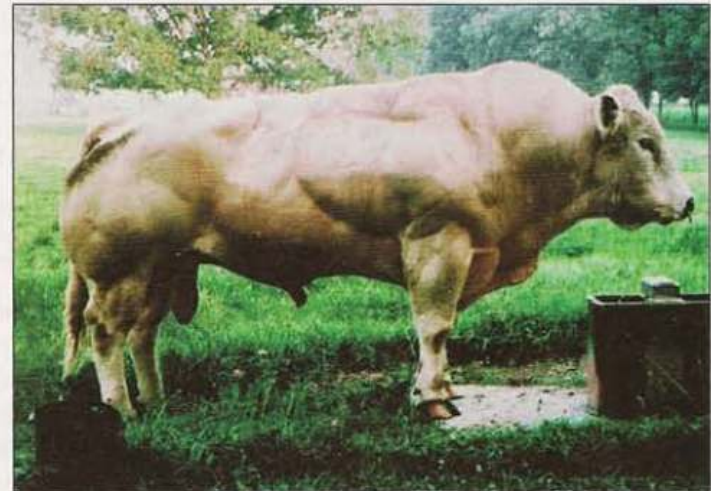
3. Αυξητικοί Παράγοντες



Εικόνα 28-25. Εξωκυττάριοι αυξητικοί παράγοντες αυξάνουν τη σύνθεση και ελαττώνουν την αποδόμηση των μακρομορίων. Αυτό οδηγεί σε καθαρή αύξηση των μακρομορίων, άρα και του μεγέθους του κυττάρου.

Εξωκυττάρια σηματοδοτικές πρωτεΐνες αναστέλλουν στην αύξηση, τη διαίρεση ή την επιβίωση των κυττάρων.

- Μυοστατίνη
- Εκκρινόμενη σηματοδοτική πρωτεΐνη
- Αναστέλλει την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των μυοβλαστών που συντήκονται για να σχηματίσουν γραμμωτά μυϊκά κύτταρα κατά την ανάπτυξη των θηλαστικών.



Βιβλιογραφία

- Alberts et.al. **Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας**. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης