

6. Η δομή του ευκαρυωτικού κυττάρου

Το κύτταρο αποτελεί τη βασική μονάδα της ζωής και το θεμελιώδες δομικό και λειτουργικό στοιχείο όλων των ζωντανών οργανισμών. Όλες οι βιολογικές λειτουργίες — από τη θρέψη και την αναπνοή έως την ανάπτυξη, την επικοινωνία και την αναπαραγωγή — εκτελούνται μέσα στα κύτταρα ή με τη συνεργασία τους. Ανάλογα με το είδος του οργανισμού, τα κύτταρα μπορεί να λειτουργούν αυτόνομα, όπως σε μονοκύτταρους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, ή να συνεργάζονται σε πολύπλοκες δομές, σχηματίζοντας **ιστούς** και **όργανα** στους πολυκύτταρους οργανισμούς. Το ανθρώπινο σώμα αποτελείται από τρισεκατομμύρια κύτταρα, ενώ υπάρχουν πάνω από 200 διαφορετικοί τύποι κυττάρων. Αν και όλα σχεδόν τα ανθρώπινα κύτταρα μοιράζονται το ίδιο γενετικό υλικό, τα ίδια οργανίδια και τις ίδιες βασικές λειτουργίες, οι διαφορετικοί τύποι κυττάρων έχουν διαφορετική μορφολογία και ξεχωριστούς ρόλους μέσα στον οργανισμό. Παρά την τεράστια ποικιλία σε σχήμα, μέγεθος και λειτουργία, όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά που αντικατοπτρίζουν μια θαυμαστή οργάνωση και βιοχημική συνέργεια συντηρημένη κατά τη διάρκεια της εξέλιξης.

Το ευκαρυωτικό κύτταρο διακρίνεται για την υψηλού βαθμού εσωτερική του οργάνωση. Σε αντίθεση με τα απλούστερα κύτταρα άλλων οργανισμών, το ευκαρυωτικό περιέχει ένα πλήθος μεμβρανωμένων οργανιδίων, καθένα από τα οποία επιτελεί εξειδικευμένες λειτουργίες, συμβάλλοντας στη συνολική ισορροπία και επιβίωση του κυττάρου. Η κυτταρική μεμβράνη περιβάλλει το κύτταρο και το διαχωρίζει από το περιβάλλον του, ενώ το κυτταρόπλασμα αποτελεί τον εσωτερικό χώρο όπου αναπτύσσονται οι περισσότερες μεταβολικές διεργασίες. Ο πυρήνας, το χαρακτηριστικό γνώρισμα του ευκαρυωτικού κυττάρου, φιλοξενεί το γενετικό υλικό και ελέγχει τη ροή πληροφοριών που καθορίζει τη σύνθεση των πρωτεϊνών και, κατ' επέκταση, τη λειτουργία του ίδιου του κυττάρου.

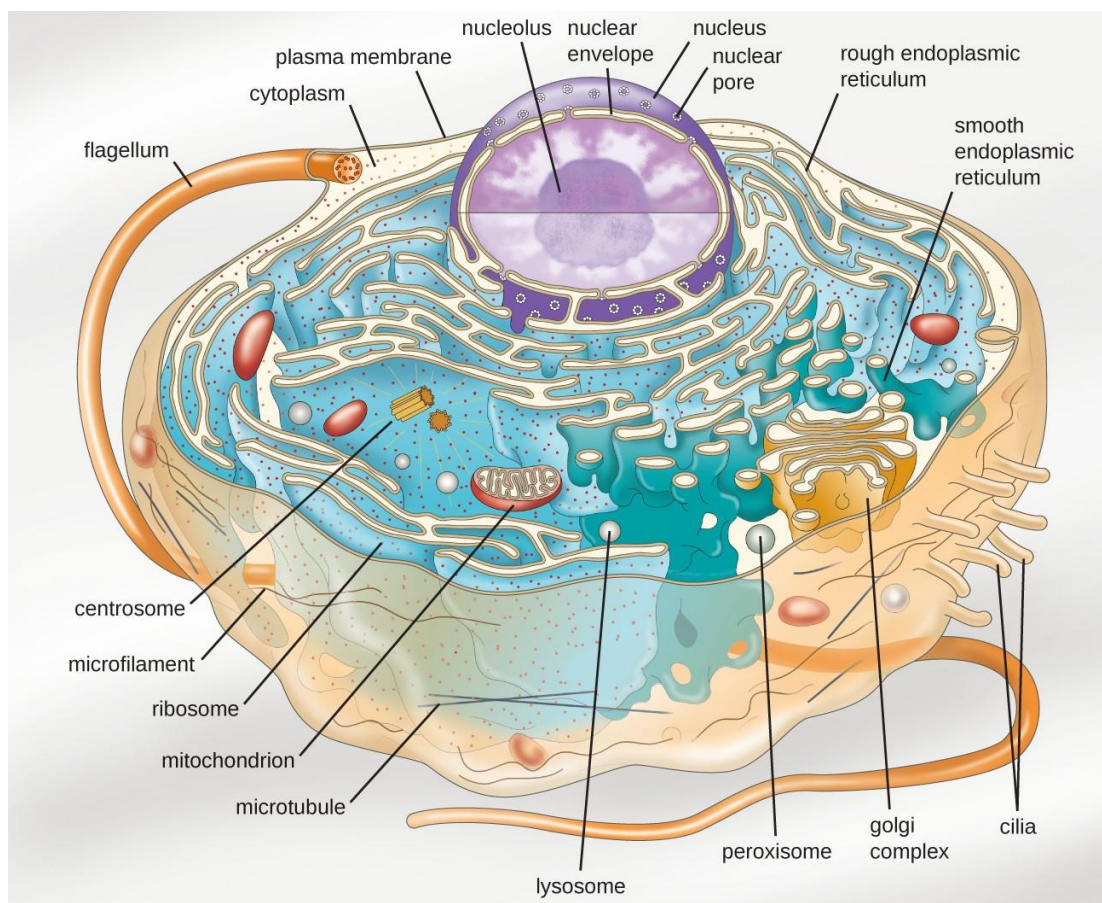
Στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης εκτείνεται το κυτταρόπλασμα, ένα ιξώδες διάλυμα που ονομάζεται το **κυτταροδιάλυμα**, τα οργανίδια και διάφορα κυτταρικά εγκλείσματα. Το κυτταροδιάλυμα φιλοξενεί εκατοντάδες ένζυμα που συμμετέχουν στις αντιδράσεις του μεταβολισμού, καθώς και ιόντα, σάκχαρα, λιπίδια και αμινοξέα. Μέσα σε αυτό, τα οργανίδια εκτελούν εξειδικευμένες λειτουργίες, συμβάλλοντας στη διαμερισματοποίηση των εργασιών, που κάνει το κύτταρο ιδιαίτερα αποδοτικό.

Κεντρικό ρόλο στην εσωτερική οργάνωση του κυττάρου παίζει ο κυτταροσκελετός, ένα πολύπλοκο δίκτυο πρωτεϊνικών ινών που εκτείνεται σε όλο το κυτταρόπλασμα. Αποτελείται από **μικροϊνίδια (ακτίνης)**, **ενδιάμεσα ινίδια** και **μικροσωληνίσκους (τουμπουλίνης)**. Τα μικροϊνίδια είναι υπεύθυνα για τις κινήσεις του κυττάρου και τη διαμόρφωση του σχήματός του, τα ενδιάμεσα ινίδια προσδίδουν μηχανική αντοχή, ενώ οι μικροσωληνίσκοι λειτουργούν ως «οδικοί άξονες» για τη μεταφορά κυτταρικών κυστιδίων και τη σωστή κατανομή των χρωμοσωμάτων κατά τη διαίρεση. Ο κυτταροσκελετός δεν είναι στατικός, αλλά αναδιοργανώνεται συνεχώς ανάλογα με τις ανάγκες του κυττάρου, συμμετέχοντας σε φαινόμενα όπως η φαγοκυττάρωση, η ενδοκύττωση και η κυτταρική μετανάστευση.

Ο πυρήνας αποτελεί το κυρίαρχο οργανίδιο των ευκαρυωτικών κυττάρων και λειτουργεί ως το «κέντρο διοίκησης» τους. Περιβάλλεται από τον **πυρηνικό φάκελο** ή **πυρηνική μεμβράνη**, μια διπλή μεμβράνη που διαχωρίζει το γενετικό υλικό από το κυτταρόπλασμα και φέρει πυρηνικούς πόρους για την ανταλλαγή μακρομορίων. Στο εσωτερικό του περιέχεται η

χρωματίνη, ένα σύμπλεγμα DNA και πρωτεϊνών ιστονών, που σε φάσεις κυτταρικής διαίρεσης συμπυκνώνεται σε χρωμοσώματα. Ο πυρηνίσκος, ένας ιδιαίτερα πυκνός σχηματισμός μέσα στον πυρήνα, είναι το κέντρο σύνθεσης ριβοσωμικού RNA (rRNA) και συναρμολόγησης των υπομονάδων των ριβοσωμάτων.

Περιμετρικά του πυρήνα και μέσα στο κυτταρόπλασμα εντοπίζονται τα οργανίδια, οι εξειδικευμένες λειτουργικές και δομικές μονάδες του κυττάρου. Τα **μιτοχόνδρια** είναι τα κέντρα παραγωγής ενέργειας, όπου πραγματοποιείται η κυτταρική αναπνοή και παράγεται ATP, το ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου. Το **ενδοπλασματικό δίκτυο** (ΕΔ), διακρινόμενο σε **αδρό** και **λείο**, συμμετέχει στη σύνθεση και επεξεργασία μακρομορίων. Το αδρό ΕΔ φέρει ριβοσώματα στην επιφάνειά του και είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση πρωτεϊνών που προορίζονται για εξαγωγή ή ενσωμάτωση σε μεμβράνες, ενώ το λείο ΕΔ συνθέτει λιπίδια, στεροειδή και συμμετέχει στην αποτοξίνωση. Η **συσσκευή Golgi** λειτουργεί ως κέντρο επεξεργασίας και διανομής μέσα στο κύτταρο, τροποποιώντας, συσκευάζοντας και κατευθύνοντας τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια στους τελικούς τους προορισμούς. Τα **λυσosώματα** περιέχουν υδρολυτικά ένζυμα που αποδομούν παλαιά οργανίδια και μακρομόρια, ενώ τα **υπεροξειδισώματα** διασπούν λιπαρά οξέα και αποτοξινώνουν επιβλαβείς ενώσεις.



Εικόνα 6.1 Διάγραμμα ενός ευκαρυωτικού κυττάρου. Η εικόνα αποτελεί τη βασική δομή ενός ευκαρυωτικού κυττάρου ενός μονοκύτταρου οργανισμού. Απεικονίζονται τα κύρια οργανίδια και δομές του κυττάρου: ο πυρήνας με τον πυρηνίσκο και τον πυρηνικό φάκελο, το αδρό και λείο ενδοπλασματικό δίκτυο, τα ριβοσώματα, τα μιτοχόνδρια, η συσκευή Golgi, τα λυσosώματα και τα υπεροξειδισώματα. Φαίνονται επίσης στοιχεία του

κυτταροσκελετού, όπως τα μικροϊνίδια και οι μικροσωληνίσκοι, καθώς και οι βλεφαρίδες και το μαστίγιο όταν αυτά είναι παρόντα.

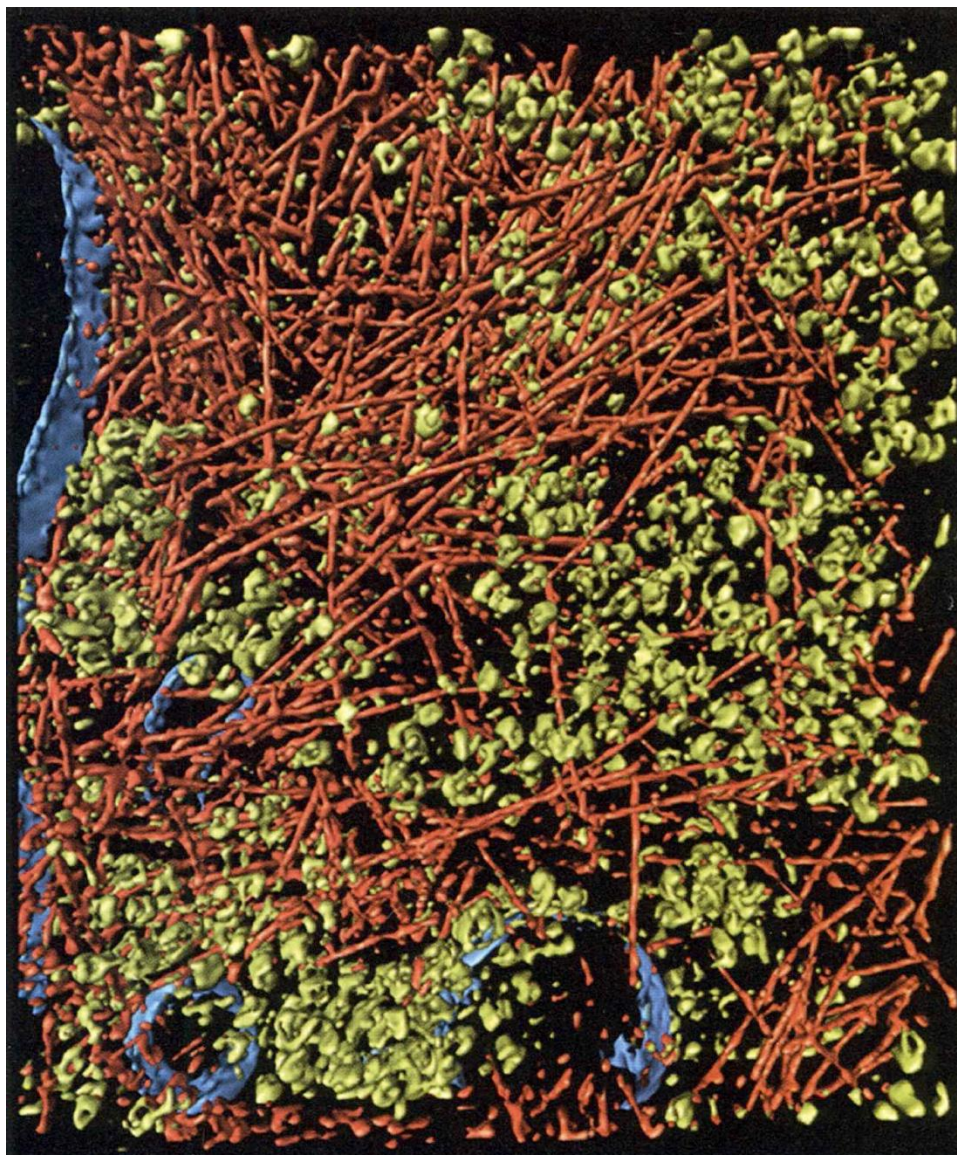
6.1 Το κυτταροδιάλυμα

Το κυτταροδιάλυμα αποτελεί το υδαρές, ημίρρευστο συστατικό του κυτταροπλάσματος μέσα στο οποίο ενυπάρχουν και λειτουργούν τα οργανίδια του ευκαρυωτικού κυττάρου. Αν και για πολλά χρόνια θεωρούνταν απλώς το «υπόστρωμα» που φιλοξενεί τις κυτταρικές δομές, σήμερα αναγνωρίζεται ως ένα εξαιρετικά οργανωμένο και δυναμικό βιοχημικό περιβάλλον, το οποίο ρυθμίζει τον χωρικό και χρονικό συντονισμό εκατοντάδων ενζυμικών αντιδράσεων, σηματοδοτικών μονοπατιών και μηχανισμών ρύθμισης της κυτταρικής λειτουργίας. Αποτελείται κατά 70–80% από νερό, το οποίο προσδίδει τις φυσικοχημικές ιδιότητες διάλυσης και μεταφοράς ουσιών, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό περιλαμβάνει ένα πυκνό σύμπλεγμα πρωτεϊνών, ενζύμων, πεπτιδίων, νουκλεοτιδίων, μεταβολιτών, καθώς και ανόργανων ιόντων. Η συγκέντρωση των ιόντων είναι αυστηρά ελεγχόμενη μέσω αντλιών και καναλιών της κυτταρικής μεμβράνης αλλά και των οργανισδίων, ώστε να διατηρούνται κρίσιμες λειτουργίες όπως το δυναμικό μεμβράνης, η ενεργοποίηση ενζύμων και η κυτταρική σηματοδότηση.

Παρά τη ρευστή του φύση, το κυτταροδιάλυμα δεν είναι ένα απλό διάλυμα αλλά ένα κολλοειδές σύστημα υψηλού ιξώδους, πλούσιο σε μακρομόρια που δημιουργούν φαινόμενα μακρομοριακού συνωστισμού. Η πυκνότητα των πρωτεϊνών στο κυτταροδιάλυμα μπορεί να ξεπερνά τα 300 mg/mL, περιορίζοντας τον διαθέσιμο χώρο και επηρεάζοντας δραματικά τη διάχυση, τη σταθερότητα και τη συναρμολόγηση μακρομοριακών συμπλόκων. Στο κυτταροδιάλυμα πραγματοποιείται ένα μεγάλο μέρος των θεμελιωδών μεταβολικών διεργασιών του κυττάρου, καθιστώντας το τον κύριο χώρο βιοχημικής δραστηριότητας. Εδώ λαμβάνει χώρα η **γλυκόλυση**, κατά την οποία ένα μόριο γλυκόζης μετατρέπεται σε δύο μόρια πυροσταφυλικού οξέος, με ταυτόχρονη παραγωγή ATP και NADH, παρέχοντας στο κύτταρο άμεση πηγή ενέργειας. Στο ίδιο περιβάλλον συντελείται και η σύνθεση λιπαρών οξέων, μέσω του πολυενζυμικού συμπλόκου της συνθετάσης των λιπαρών οξέων, καθώς και η βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων. Επιπλέον, στο κυτταροδιάλυμα εκτελούνται τμήματα της **γλυκονεογένεσης**, ιδίως στα ηπατικά κύτταρα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Παράλληλα, το κυτταροδιάλυμα φιλοξενεί ένζυμα σύνθεσης αμινοξέων, πρωτεολυτικά συστήματα όπως το πρωτεάσωμα που μετέχει στη διάσπαση και ανακύκλωση πρωτεϊνών, καθώς και τα ελεύθερα ριβοσώματα, όπου ξεκινά η μετάφραση των πρωτεϊνών. Η ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου αντικατοπτρίζεται στο κυτταροδιάλυμα, όπου κυκλοφορούν τα βασικά μόρια ενέργειας: ATP, ADP, AMP, καθώς και τα NAD⁺/NADH και NADP⁺/NADPH. Η αναλογία ATP/ADP αποτελεί δείκτη της ενεργειακής φόρτισης, η οποία ελέγχεται μέσω της αλληλεπίδρασης με τα μιτοχόνδρια και άλλες πηγές ATP.

Παρά την έλλειψη μεμβρανικού διαχωρισμού, το κυτταροδιάλυμα παρουσιάζει εξαιρετικό επίπεδο μικροοργάνωσης. Πολλές μεταβολικές διεργασίες δεν διαχέονται τυχαία, αλλά λαμβάνουν χώρα σε τοπικά εξειδικευμένες περιοχές ή πάνω σε κινητές πλατφόρμες πρωτεϊνικών συμπλόκων. Αυτές οι μεταβολικές γραμμές παραγωγής επιτρέπουν την άμεση μεταβίβαση ενδιαμέσων προϊόντων από ένα ένζυμο στο επόμενο, χωρίς να χάνεται χρόνος ή ενέργεια μέσω διάχυσης. Για παράδειγμα, ένζυμα της γλυκόλυσης σχηματίζουν πολυενζυμικά σύμπλοκα συνδεδεμένα με το κυτταροσκελετό, εξασφαλίζοντας αποδοτική ροή της γλυκόζης προς το πυροσταφυλικό. Παρόμοια, η σύνθεση λιπαρών οξέων και μέρος

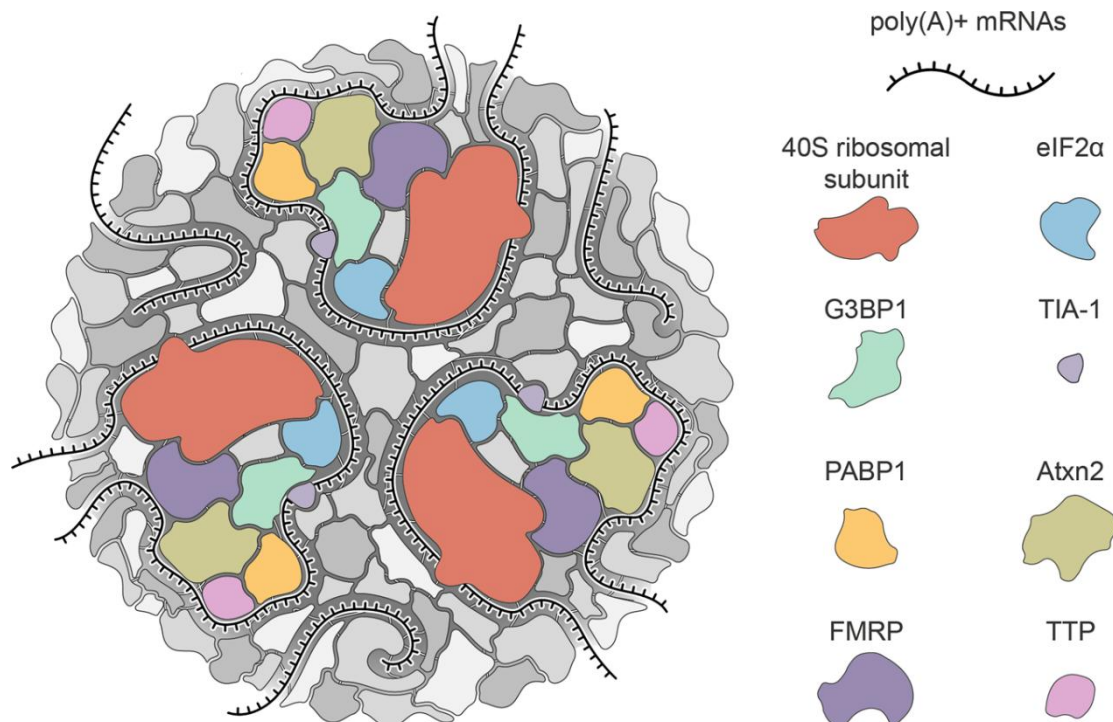
της βιοσύνθεσης των νουκλεοτιδίων οργανώνονται σε σύμπλοκα εμπλουτισμένες με τα απαραίτητα ένζυμα και συνένζυμα. Αυτή η χωρική οργάνωση αυξάνει την αποδοτικότητα και συμβάλλει στην ταχεία προσαρμογή του κυττάρου σε μεταβολικές ανάγκες.



Εικόνα 6.2. Οπτικοποίηση του δικτύου ακτίνης, των μεμβρανών και των μακρομοριακών συμπλόκων του κυτταροδιαλύματος. Η εικόνα αποτελεί επιχρωματισμένη καταγραφή με την τεχνική της κρυο-ηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Τα χρώματα αποδόθηκαν υποκειμενικά στα γραμμικά στοιχεία ώστε να επισημαίνονται τα ινίδια ακτίνης (κόκκινα), άλλα μακρομοριακά σύμπλοκα, κυρίως ριβοσώματα (κίτρινα), και οι μεμβράνες (μπλε).

Η έννοια του μακρομοριακού συνωστισμού έχει μεταβάλει ριζικά την κατανόηση του κυτταροδιαλύματος. Η παρουσία εκατομμυρίων πρωτεϊνικών και νουκλεϊκών οξέων σε περιορισμένο χώρο αλλά και με ειδικές και εκτενείς αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους δημιουργεί ένα μη ιδανικό διάλυμα, όπου οι κλασικοί νόμοι της χημικής κινητικής δεν εφαρμόζονται πλήρως. Η διάχυση των μορίων είναι έως και δέκα φορές πιο αργή από ό,τι σε αραιά διαλύματα, ενώ οι αντιδράσεις συχνά εξαρτώνται από την τοπική συγκέντρωση και τις στερεοχημικές συζεύξεις μεταξύ μακρομορίων. Αυτή η ιδιότητα επιτρέπει την

αυτοοργάνωση πρωτεϊνικών συμπλόκων, το διαχωρισμό φάσεων¹ και τη δημιουργία συμπυκνωμάτων χωρίς μεμβράνη όπως τα **σωμάτια επεξεργασίας και αποθήκευσης mRNA (κοκκία στρες και σωμάτια P)**



Εικόνα 6.3 Η δομή των κοκκίων στρες. Τα κοκκία στρες είναι πολυμοριακές κυτταροπλασματικές εστίες που συναρμολογούνται ως μέρος της κυτταρικής απόκρισης στο στρες. Προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από καθυστερημένα προ-εναρκτήρια σύμπλοκα της μετάφρασης και αποτελούνται κυρίως από μόρια mRNA, ριβοσωμικές υπομονάδες 40S και μια τεράστια ποικιλία πρωτεϊνών (περισσότερες από 450). Η πλειονότητα αυτών είναι πρωτεΐνες πρόσδεσης στο RNA που συνδέονται μεταξύ τους και με τα άλλα συστατικά του κοκκίου. Περιλαμβάνουν την υπομονάδα άλφα του ευκαρυωτικού παράγοντα έναρξης μετάφρασης 2 (eIF2α), την πρωτεΐνη δέσμευσης της πρωτεΐνης ενεργοποίησης της Ras GTPάσης 1 (G3BP1), το ενδοκυτταρικό αντιγόνο-1 των T-κυττάρων (TIA-1), την πολύ-(A) προσδενόμενη πρωτεΐνη 1 (PABP1), την αταξίνη-2, την πρωτεΐνη νοητικής καθυστέρησης εύθραυστου X (FMRP) και την τριστετραπρολίνη (TTP). Τα σχήματα που είναι χρωματισμένα σε κλίμακα του γκρι αντιπροσωπεύουν τις υπόλοιπες πρωτεΐνες του κοκκίου.

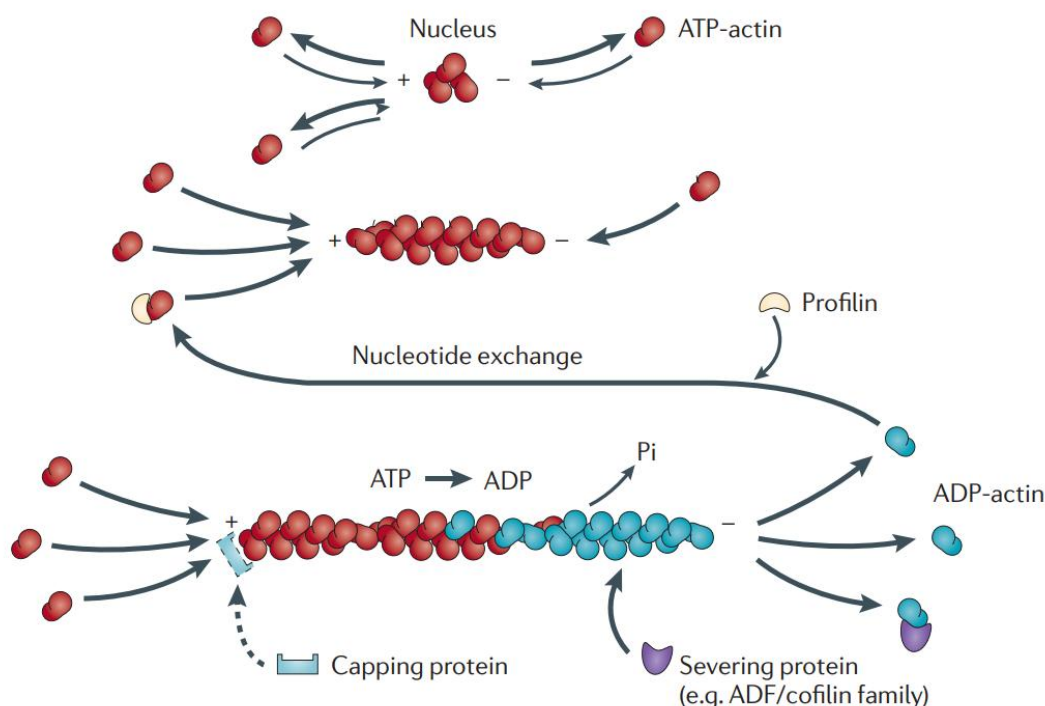
6.2 Ο κυτταροσκελετός

Ο κυτταροσκελετός αποτελεί ένα πολύπλοκο και δυναμικό δίκτυο πρωτεϊνικών ινιδίων που εκτείνεται σε ολόκληρο το κυτταρόπλασμα, εξασφαλίζοντας όχι μόνο τη διατήρηση του σχήματος και της μηχανικής αντοχής του κυττάρου, αλλά και τη συμμετοχή του σε μια σειρά κρίσιμων κυτταρικών λειτουργιών. Παρά τον όρο που μπορεί να υποδηλώνει στατική δομή, ο κυτταροσκελετός αναδιαμορφώνεται συνεχώς, προσαρμοζόμενος στις λειτουργικές ανάγκες του κυττάρου. Συγκεκριμένα, συμβάλλει στη μετακίνηση οργανιδίων και κυστιδίων,

¹ Ο διαχωρισμός φάσεων (phase separation) είναι ένα φυσικοχημικό φαινόμενο κατά το οποίο ένα αρχικά ομοιογενές διάλυμα χωρίζεται σε δύο ή περισσότερες διακριτές φάσεις που διαφέρουν στη σύσταση και στην πυκνότητα των μορίων που περιέχουν.

στη ρύθμιση του κυτταρικού όγκου, στην κυτταρική κίνηση, στη διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης μέσω του σχηματισμού της μιτωτικής ατράκτου, καθώς και στη μετάδοση σημάτων από την κυτταρική επιφάνεια προς το εσωτερικό. Αποτελείται από τρεις κύριους τύπους ινιδίων — τα μικροϊνίδια ακτίνης, τους μικροσωληνίσκους και τα ενδιάμεσα ινίδια — καθένας από τους οποίους διαφοροποιείται ως προς τη χημική σύσταση, τη διάμετρο, τις μηχανικές ιδιότητες και τις εξειδικευμένες λειτουργίες του.

Τα **μικροϊνίδια ακτίνης** αποτελούν τα λεπτότερα και πιο δυναμικά συστατικά του κυτταροσκελετού, με διάμετρο περίπου 7 nm, και είναι παρόντα σχεδόν σε όλους τους τύπους ευκαρυωτικών κυττάρων. Αποτελούνται από την πρωτεΐνη ακτίνη, η οποία είναι μία από τις πιο άφθονες πρωτεΐνες στα ευκαρυωτικά κύτταρα — συχνά αντιπροσωπεύει έως και το 10% της ολικής πρωτεΐνης τους. Η ακτίνη υπάρχει σε δύο μορφές: τη μονομερή G-ακτίνη (globular actin) και τη πολυμερή F-ακτίνη (filamentous actin). Οι μονάδες G-ακτίνης ενώνονται μεταξύ τους σε ελικοειδή πολυμερή για να σχηματίσουν τα ινίδια F-ακτίνης. Κάθε μόριο G-ακτίνης περιέχει μία θέση σύνδεσης για ATP ή ADP και ένα ιόν Mg^{2+} ή Ca^{2+} , τα οποία είναι απαραίτητα για τη σταθερότητα και τη συναρμολόγηση του πολυμερούς.



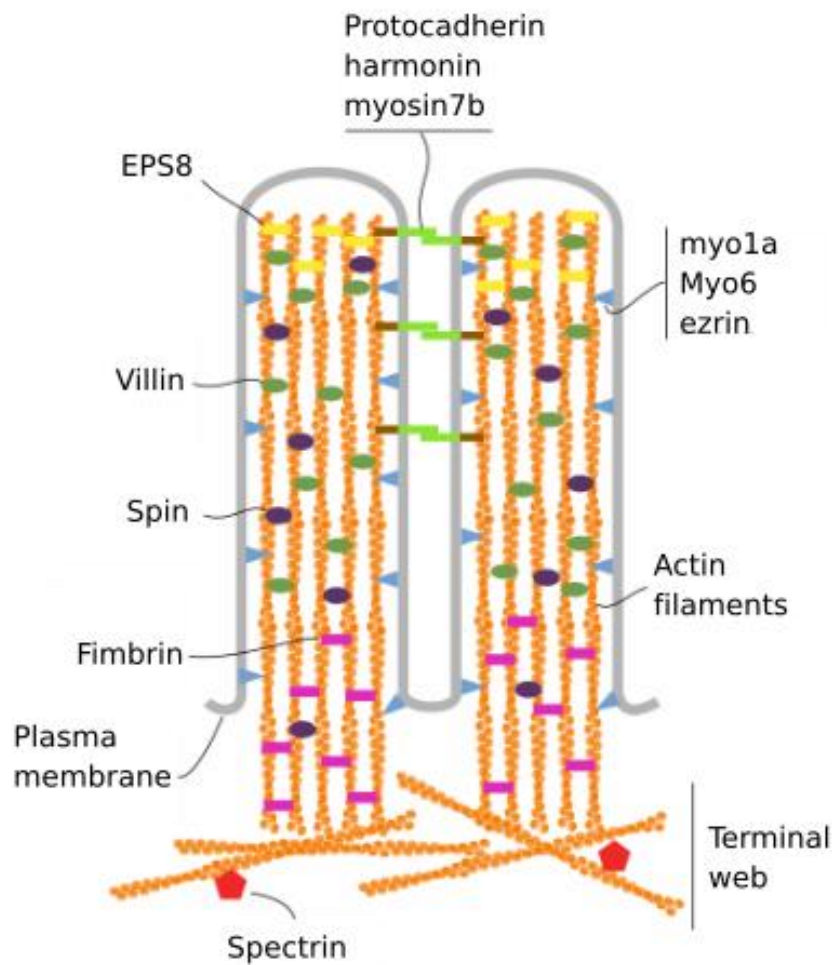
Εικόνα 6.3 Μηχανισμός πολυμερισμού και αποπολυμερισμού της ακτίνης. Η διαδικασία ξεκινά με την πυρήνωση, όπου σχηματίζεται ένας σταθερός πυρήνας από μονομερή ATP-ακτίνης, ακολουθούμενη από επιμήκυνση του ινιδίου μέσω προσθήκης νέων μονομερών στο θετικό (+) άκρο. Κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, το ATP υδrolύεται σε ADP, οδηγώντας σε μεταβολή της σταθερότητας του ινιδίου. Πρωτεΐνες όπως η προφιλίνη διευκολύνουν την ανταλλαγή του ADP με ATP, ενώ η ADF/κοφιλίνη προάγει την αποδόμηση του ινιδίου. Η πρωτεΐνη καλύμματος μπορεί να δεσμεύσει το θετικό άκρο, σταθεροποιώντας το μήκος του ινιδίου και ρυθμίζοντας τη δυναμική ισορροπία μεταξύ πολυμερισμού και αποπολυμερισμού.

Ο πολυμερισμός της ακτίνης αποτελεί μια δυναμική και αναστρέψιμη διαδικασία που εξελίσσεται σε τρία κύρια στάδια. Αρχικά, κατά το στάδιο της **πυρήνωσης**, τα πρώτα τρία

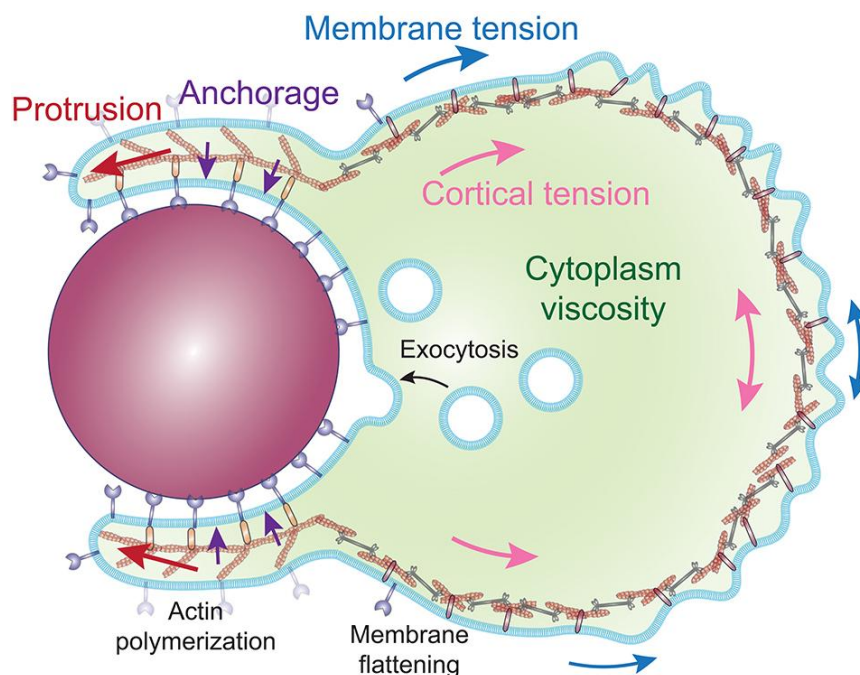
μονομερή G-ακτίνης ενώνονται για να σχηματίσουν έναν σταθερό πυρήνα, ο οποίος λειτουργεί ως σημείο έναρξης για την περαιτέρω ανάπτυξη του ινιδίου. Ακολουθεί η **επιμήκυνση**, όπου νέα μονομερή ακτίνης προστίθενται στα άκρα του αναπτυσσόμενου ινιδίου, οδηγώντας σε ταχεία αύξηση του μήκους του. Τέλος, κατά το στάδιο της **ισορροπίας**, το ινίδιο διατηρεί σταθερό μήκος μέσω μιας δυναμικής ισορροπίας, κατά την οποία η προσθήκη μορίων στο ένα άκρο αντισταθμίζεται από την ταυτόχρονη απομάκρυνσή τους από το άλλο.

Τα ινίδια F-ακτίνης είναι **πολικά**, δηλαδή διαθέτουν ένα «+» άκρο (αύξησης) και ένα «-» άκρο (μείωσης). Δεν πρέπει να συγχέεται η έννοια της πολικότητας που υποδηλώνει κατεύθυνση με το φορτίο ενός μορίου. Ο πολυμερισμός συμβαίνει κυρίως στο «+» άκρο, ενώ ο αποπολυμερισμός κυρίως στο «-». Αυτή η ιδιότητα δημιουργεί το **φαινόμενο του κυλιόμενου τάπητα**, όπου τα μονομερή φαίνονται να μετακινούνται κατά μήκος του ινιδίου χωρίς το συνολικό του μήκος να αλλάζει. Η διαδικασία αυτή απαιτεί ενέργεια από την υδρόλυση του ATP, που δεσμεύεται στην G-ακτίνη και διασπάται μετά την ενσωμάτωσή της στο ινίδιο. Ειδικές πρωτεΐνες επιτρέπουν τη **διακλάδωση των μικροϊνιδίων ακτίνης** τα οποία μπορούν να διαταχθούν τελικά με τη μορφή δικτύου.

Τα μικροϊνίδια είναι ιδιαίτερα άφθονα στην περιφέρεια του κυττάρου, ακριβώς κάτω από την κυτταρική μεμβράνη, όπου σχηματίζουν τον λεγόμενο **κυτταρικό φλοιό (Εικόνα 6.2)**. Το δίκτυο αυτό προσδίδει στο κύτταρο μηχανική σταθερότητα, καθορίζει το σχήμα του, και ρυθμίζει την ευκαμψία και την παραμόρφωσή του. Η πιο χαρακτηριστική λειτουργία των μικροϊνιδίων είναι η κινητικότητα. Μέσω της αλληλεπίδρασης με την κινητική πρωτεΐνη μυσίνη, τα ινίδια ακτίνης δημιουργούν δυνάμεις συστολής και έλξης που επιτρέπουν στο κύτταρο να μετακινείται, να αλλάζει μορφή ή να φαγοκυτταρώνει. Αυτή η ιδιότητα είναι καθοριστική για τη μετανάστευση κυττάρων, τη μυϊκή συστολή και τη κυτταροκίνηση κατά την κυτταρική διαίρεση. Τα μικροϊνίδια σχηματίζουν επίσης διάφορες εξειδικευμένες δομές, ανάλογα με τη λειτουργία και τον τύπο του κυττάρου. Οι **μικρολάχνες** είναι λεπτές, δακτυλιοειδείς προεκβολές της μεμβράνης, κυρίως στα επιθηλιακά κύτταρα του λεπτού εντέρου και των νεφρικών σωληναρίων. Κάθε μικρολάχνη περιέχει έναν κεντρικό άξονα από παράλληλα ινίδια F-ακτίνης, σταθεροποιημένα από πρωτεΐνες όπως η φασίνη και η βιλίνη. Οι μικρολάχνες αυξάνουν δραματικά την απορροφητική επιφάνεια των κυττάρων. Κατά την **κυτταρική μετανάστευση**, τα μικροϊνίδια οργανώνονται σε λεπτές προεξοχές (φίλοποδια) ή πλατιές επεκτάσεις (λαμελλιπόδια), που ωθούν τη μεμβράνη προς τα εμπρός. Ο πολυμερισμός της ακτίνης στο «+» άκρο, κοντά στην κυτταρική μεμβράνη, είναι η κινητήρια δύναμη για αυτή την κίνηση.



Εικόνα 6.3 Η δομή του κυτταροσκελετού στις μικρολάχνες. Ο σκελετός κάθε μικρολάχνης συγκροτείται από δεσμίδα 30–40 ινιδίων ακτίνης, τα οποία είναι διατεταγμένα παράλληλα προς τον επιμήκη άξονα της δομής, με τα αρνητικά άκρα τους στραμμένα προς την κορυφή. Οι πρωτεΐνες φιμβρίνη και βιλίνη συνδέουν μεταξύ τους τα ινίδια ακτίνης, ενώ η μυοσίνη και η καλμοδουλίνη εξασφαλίζουν τη σύνδεση της δεσμίδας με τη μεμβράνη. Τα θετικά άκρα των ινιδίων ακτίνης εκτείνονται προς το κυτταρόπλασμα, όπου τα ινίδια από διαφορετικές μικρολάχνες αλληλοεμπλέκονται σχηματίζοντας ένα εξαγωνικό δίκτυο, γνωστό ως τερματικός ιστός. Ο τελικός ιστός εκτείνεται στην περιφέρεια του κυττάρου, κάτω από τις μικρολάχνες.



Εικόνα 6.4 Σχηματισμός κυτταρικών προεκβολών μέσω πολυμερισμού της ακτίνης. Η ακτίνη, οργανωμένη σε δυναμικά ινίδια κοντά στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης, προωθεί την προεξοχή της μεμβράνης προς τα έξω, επιτρέποντας την κυτταρική κίνηση γύρω από μακρομόρια, σωματίδια ή μικροοργανισμούς. Οι πρωτεΐνες αγκύρωσης σταθεροποιούν τα ινίδια ακτίνης στη μεμβράνη, εξασφαλίζοντας τον συντονισμό της επέκτασης και της σταθεροποίησης των προεκβολών, με τελικό στόχο την φαγοκυττάρωση του εξωκυττάρου σωματιδίου ή μικροοργανισμού.

Η συστολή του σκελετικού μυ.

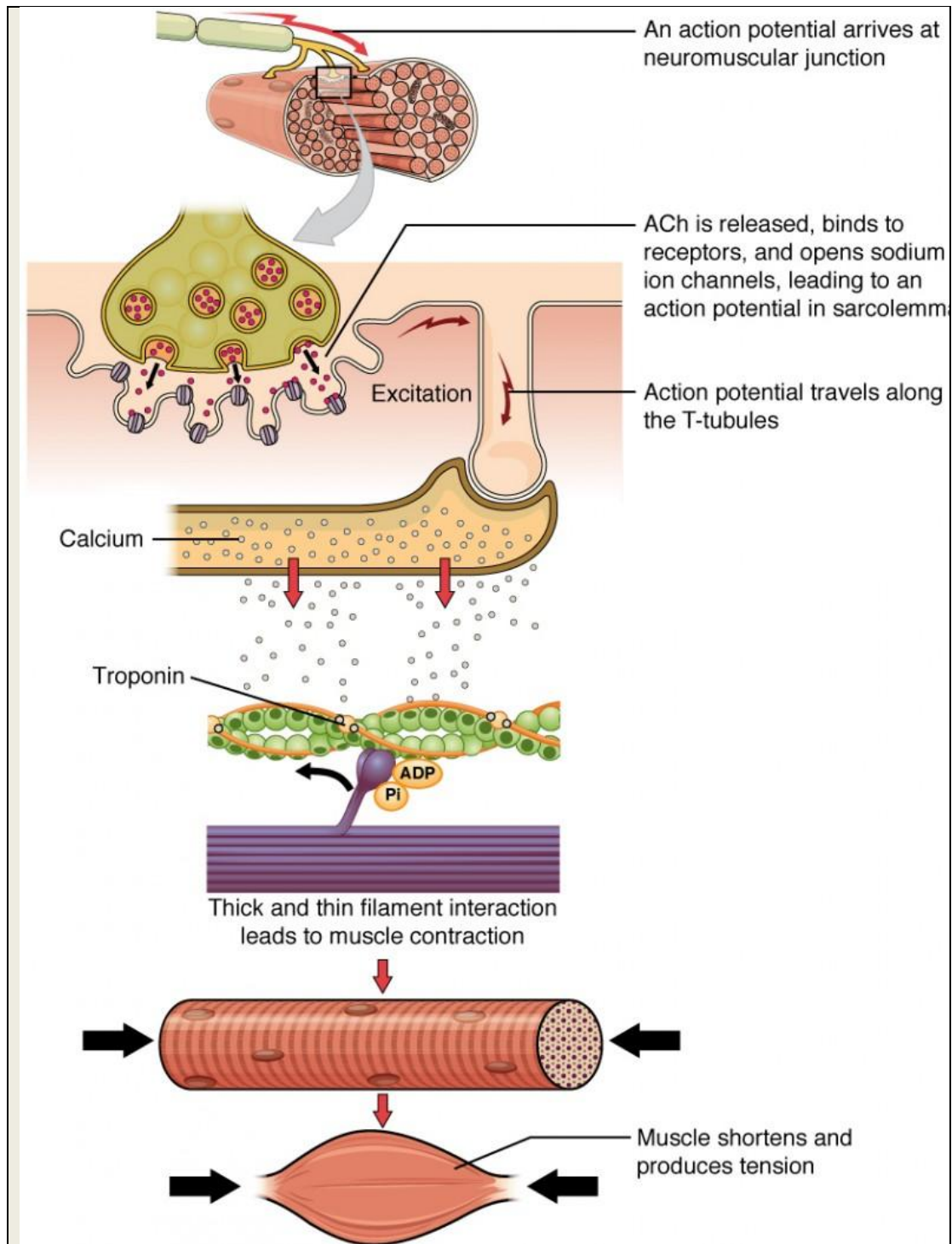
Ο σκελετικός μυ αποτελείται από μακρόστενα, πολυπύρρηνα κύτταρα που ονομάζονται μυϊκές ίνες και περιβάλλονται από το **σαρκόλημμα**, μία εξειδικευμένη κυτταρική μεμβράνη. Στο εσωτερικό κάθε ίνας βρίσκεται μεγάλος αριθμός μυοϊνιδίων, λεπτών κυλινδρικών δομών που εκτείνονται σε όλο το μήκος του κυττάρου. Τα μυοϊνίδια συγκροτούνται από επαναλαμβανόμενες μονάδες, τα **σαρκομέρια**, τα οποία αποτελούν τη βασική λειτουργική μονάδα της μυϊκής συστολής. Κάθε σαρκομέριο οριοθετείται από δύο γραμμές Z και περιλαμβάνει δύο κύριους τύπους ινιδίων: τα λεπτά ινίδια, που αποτελούνται κυρίως από ακτίνη, **τροπομυοσίνη** και **τροπονίνη**, και τα παχιά ινίδια, τα οποία αποτελούνται από μόρια **μυοσίνης**. Η διάταξη αυτών των ινιδίων δημιουργεί τις χαρακτηριστικές εναλλασσόμενες σκοτεινές και ανοιχτόχρωμες ζώνες που προσδίδουν στον σκελετικό μυ τη ραβδωτή του μορφή. Οι κεφαλές της μυοσίνης προεξέχουν προς τα λεπτά ινίδια και είναι υπεύθυνες για τη δημιουργία μηχανικής δύναμης μέσω του σχηματισμού προσωρινών δεσμών με την ακτίνη.

Η έναρξη της συστολής εξαρτάται άμεσα από τη συγκέντρωση ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}) στο **σαρκόπλάσμα**, το κυτταρόπλασμα των μυϊκών ινών, γεγονός που καθιστά το ασβέστιο κρίσιμο ρυθμιστικό παράγοντα του μηχανισμού. Σε κατάσταση ηρεμίας, η τροπομυοσίνη — μια μακριά ινώδης πρωτεΐνη που εκτείνεται κατά μήκος του ινιδίου ακτίνης — καλύπτει τις θέσεις δέσμευσης της μυοσίνης, αποτρέποντας τη δέσμευση. Η δέσμευση της μυοσίνης

με την ακτίνη ονομάζεται και **γέφυρα μυοσίνης-ακτίνης**. Η τροπονίνη ρυθμίζει τη θέση της τροπομυοσίνης. Όταν αυξηθεί η συγκέντρωση Ca^{2+} , τα ιόντα δεσμεύονται στην τροπονίνη, προκαλώντας αναδιαμόρφωση ολόκληρου του συμπλόκου. Η αύξηση των ιόντων ασβεστίου γίνεται μέσω απελευθέρωσής τους από το σαρκοπλασματικό δίκτυο, που αποτελεί το ενδροπλασματικό δίκτυο των μυϊκών ινών. Η τροπονίνη, που φυσιολογικά αναστέλλει τη δέσμευση της μυοσίνης, αποδεσμεύεται από την ακτίνη και μεταφέρει τη μεταβολή αυτή στην τροπομυοσίνη. Το αποτέλεσμα είναι η αποκάλυψη των θέσεων πρόσδεσης της ακτίνης για τη μυοσίνη, επιτρέποντας έτσι την έναρξη της μηχανικής αλληλεπίδρασης των δύο ινιδίων. Όταν τα επίπεδα ασβεστίου μειωθούν εκ νέου — μέσω επαναπρόσληψής του στο σαρκοπλασματικό δίκτυο — το σύμπλοκο τροπονίνης-τροπομυοσίνης επανέρχεται στην αρχική του θέση, διακόπτοντας τη σύσπαση και επιτρέποντας τη χαλάρωση του μυός.

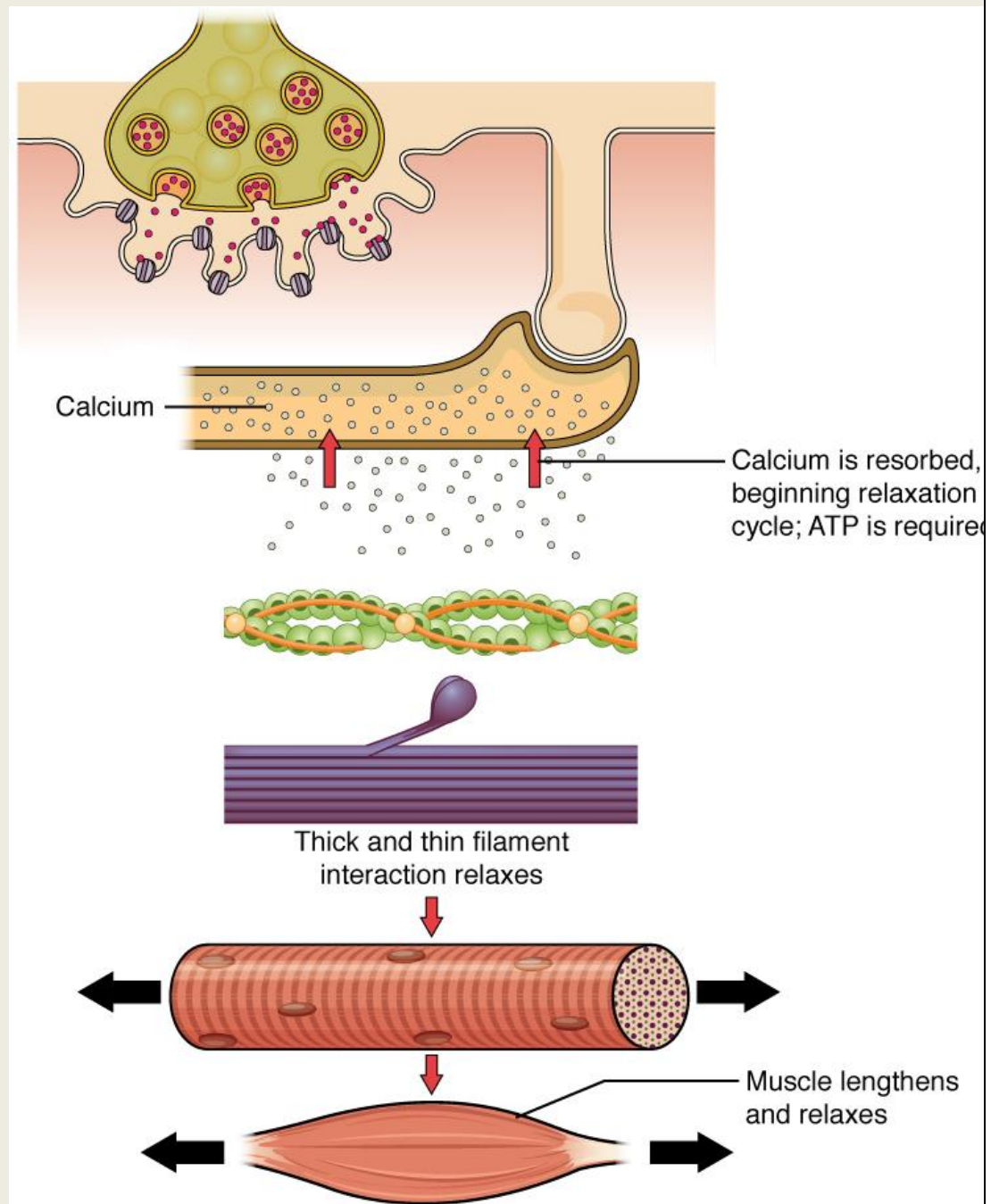
Η πραγματική μηχανική δύναμη της συστολής προκύπτει από τον μηχανισμό ολίσθησης των ινιδίων. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, τα παχιά και τα λεπτά ινίδια δεν αλλάζουν μήκος, αλλά ολισθαίνουν το ένα πάνω στο άλλο, μειώνοντας το συνολικό μήκος του σαρκομερίου. Η διαδικασία αυτή βασίζεται στον κύκλο των γεφυρών μυοσίνης-ακτίνης, ο οποίος είναι μια επαναλαμβανόμενη ακολουθία μοριακών αλληλεπιδράσεων εξαρτώμενων από το ATP. Σε πρώτο στάδιο, η κεφαλή της μυοσίνης, η οποία φέρει δεσμευμένο ADP και ανόργανο φωσφορικό (P_i), προσκολλάται σε μια διαθέσιμη θέση της ακτίνης, σχηματίζοντας τη γέφυρα. Στη συνέχεια, η απελευθέρωση του P_i προκαλεί δομική μεταβολή στην κεφαλή, οδηγώντας σε κίνηση κάμψης που έλκει το ινίδιο ακτίνης προς το κέντρο του σαρκομερίου. Μετά από αυτό, το ADP αποδεσμεύεται, και η κεφαλή της μυοσίνης παραμένει προσδεσμένη στην ακτίνη μέχρι να προσδεθεί νέο μόριο ATP. Η σύνδεση του ATP μειώνει τη συγγένεια της μυοσίνης για την ακτίνη, προκαλώντας την αποκόλληση της γέφυρας. Το ATP υδρολύεται ακολούθως σε ADP και P_i , γεγονός που επαναφέρει την κεφαλή της μυοσίνης στην αρχική θέση της για νέο κύκλο. Η επαναλαμβανόμενη αυτή αλληλουχία συμβάντων — πρόσδεση, κάμψη, αποδέσμευση και επανενεργοποίηση — οδηγεί στην προοδευτική ολίσθηση των ινιδίων και, κατά συνέπεια, στη βράχυνση του σαρκομερίου.

Η συνολική συστολή του μυός προκύπτει από τον συγχρονισμό χιλιάδων τέτοιων σαρκομερίων που δρουν ταυτόχρονα σε κάθε μυϊκή ίνα. Η συνεχής παροχή ATP και ασβεστίου είναι απολύτως απαραίτητη για τη διατήρηση του φαινομένου· η εξάντληση οποιουδήποτε από τα δύο οδηγεί σε παύση της συστολής. Το ATP δεν λειτουργεί μόνο ως πηγή ενέργειας για την κίνηση των γεφυρών, αλλά και ως παράγοντας αποκόλλησης, καθώς χωρίς αυτό η μυοσίνη παραμένει δεσμευμένη στην ακτίνη — φαινόμενο που παρατηρείται χαρακτηριστικά στη **νεκρική ακαμψία**. Συνεπώς, η δομική οργάνωση των σαρκομερίων, η ρύθμιση μέσω ασβεστίου και ρυθμιστικών πρωτεϊνών, και ο μηχανισμός ολίσθησης των ινιδίων συνιστούν ένα πλήρες, αλληλένδετο σύστημα που μετατρέπει τη χημική ενέργεια του ATP σε μηχανικό έργο, θεμελιώνοντας τη λειτουργία της μυϊκής συστολής.

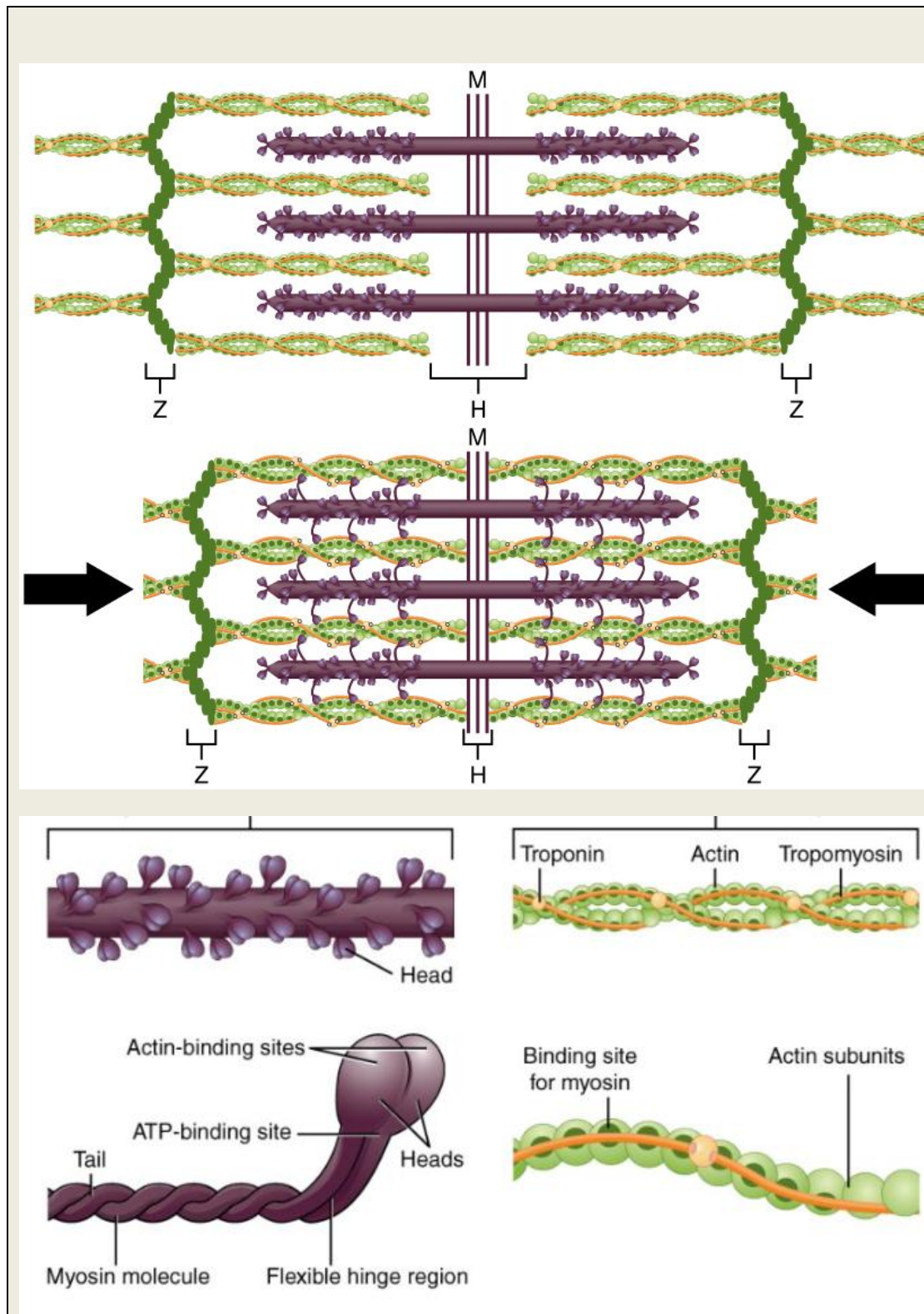


Εικόνα 6.Χ Διαδοχικά στάδια μυϊκής διέγερσης και συστολής. Το νευρικό σήμα φτάνει στη νευρομυϊκή σύναψη, όπου προκαλεί την απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (ACh). Η ACh δεσμεύεται στους υποδοχείς του σαρκολήμματος, ανοίγοντας διαύλους νατρίου και προκαλώντας τη δημιουργία νέου δυναμικού ενέργειας στο μυϊκό κύτταρο. Το ηλεκτρικό ερέθισμα διαδίδεται κατά μήκος των σωληναρίων T, διεγείροντας την απελευθέρωση ασβεστίου (Ca^{2+}) από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Το ασβέστιο δεσμεύεται στην τροπονίνη, επιτρέποντας την αλληλεπίδραση ακτίνης-μυοσίνης και την έναρξη του

μηχανισμού ολίσθησης των ινιδίων. Ως αποτέλεσμα, το σαρκομέριο βραχύνεται, ο μυς συστέλλεται και αναπτύσσει τάση.

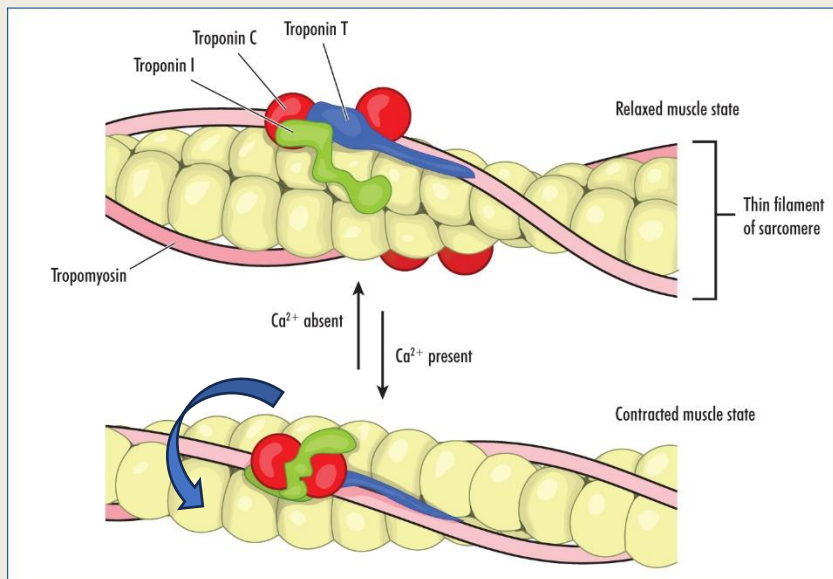


Εικόνα 6.Χ Διαδικασία μυϊκής χαλάρωσης. Μετά τη διακοπή της νευρικής διέγερσης, το ασβέστιο (Ca^{2+}) επαναπροσλαμβάνεται ενεργά από το σαρκοπλάσματικό δίκτυο με κατανάλωση ATP, σηματοδοτώντας την έναρξη του κύκλου χαλάρωσης. Η απομάκρυνση του ασβεστίου οδηγεί στην επαναφορά της τροπομοσίνης πάνω στις θέσεις πρόσδεσης της ακτίνης, διακόπτοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ λεπτών και παχίων ινιδίων. Ως αποτέλεσμα, το σαρκομέριο επιμηκύνεται και ο μυς επανέρχεται στο αρχικό του μήκος, ολοκληρώνοντας τη φάση της χαλάρωσης.



Εικόνα 6.Χ Μοντέλο ολίσθησης των ινιδίων κατά τη μυϊκή συστολή. Κατά τη συστολή του σαρκομερίου, οι Z-γραμμές πλησιάζουν μεταξύ τους και η I-ζώνη μειώνεται σε μήκος, ενώ η A-ζώνη παραμένει σταθερή. Τα λεπτά (ακτίνης) και παχιά (μυοσίνης) ινίδια ολισθαίνουν το ένα πάνω στο άλλο, προκαλώντας τη συνολική βράχυνση του σαρκομερίου και συνεπώς

του μυϊκού ινιδίου. Στο πλήρες στάδιο συστολής, τα λεπτά και παχιά ινίδια επικαλύπτονται σημαντικά.



Εικόνα 6.Χ Δράση του συμπλόκου τροπονίνης-τροπομυοσίνης στη ρύθμιση της μυϊκής συστολής. Στην κατάσταση χαλάρωσης (επάνω), απουσία ιόντων ασβεστίου (Ca^{2+}), η τροπομυοσίνη, που βρίσκεται σε αλληλεπίδραση με το σύμπλοκο της τροπονίνης (υπομονάδες I, C, T), καλύπτει τις θέσεις πρόσδεσης της ακτίνης, εμποδίζοντας την αλληλεπίδραση με τη μυοσίνη. Όταν το Ca^{2+} απελευθερωθεί στο σαρκόπλάσμα (κάτω), δεσμεύεται στην τροπονίνη C, προκαλώντας αναδιαμόρφωση του συμπλόκου τροπονίνης-τροπομυοσίνης και μετατόπιση της τροπομυοσίνης, με αποτέλεσμα την αποκάλυψη των θέσεων δέσμευσης της ακτίνης και την έναρξη της συστολής.

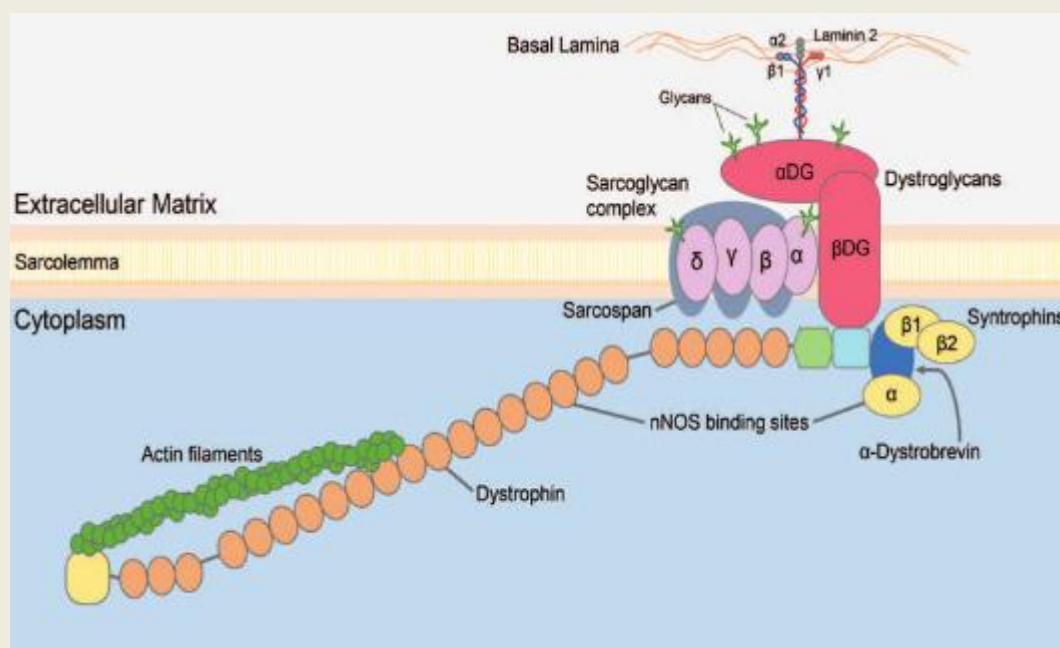
Η μυϊκή δυστροφία Duchenne

Η νόσος Duchenne ξεκινά από μεταλλάξεις στο γονίδιο DMD (στο χρωμόσωμα Xp21), το οποίο κωδικοποιεί τη **δυστροφίνη**, μια πρωτεΐνη που λειτουργεί ως μηχανικός σύνδεσμος μεταξύ των ινιδίων ακτίνης και του εξωκυττάριου στρώματος, μέσω του συμπλέγματος δυστροφίνης-γλυκοπρωτεϊνών. Η δυστροφίνη φυσιολογικά σταθεροποιεί τη σαρκοπλασματική μεμβράνη κατά τη μυϊκή σύσπαση, **απορροφώντας μηχανικές δυνάμεις** και διατηρώντας την ακεραιότητα του κυττάρου. Όταν απουσιάζει ή είναι δυσλειτουργική (όπως στη Duchenne), το DGC αποδιοργανώνεται: η **β-δυστρογλυκάνη**, η **σαρκογλυκάνη** και άλλες συνδεδεμένες γλυκοπρωτεΐνες αποσταθεροποιούνται, με αποτέλεσμα η μεμβράνη να καθίσταται ευάλωτη σε μηχανική καταπόνηση. Κατά τη σύσπαση, αυτή η αστάθεια οδηγεί σε **μικρορήξεις** της σαρκοπλασματικής μεμβράνης και ανεξέλεγκτη είσοδο ιόντων Ca^{2+} στο κύτταρο. Η αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου ενεργοποιεί πρωτεολυτικά ένζυμα και φωσφολιπάσες, τα οποία καταστρέφουν τις μυϊκές πρωτεΐνες και τα κυτταρικά οργανίδια. Τα μιτοχόνδρια υπερφορτώνονται με Ca^{2+} , προκαλώντας παραγωγή ελευθέρων ριζών και ενεργοποίηση του κυτταρικού θανάτου.

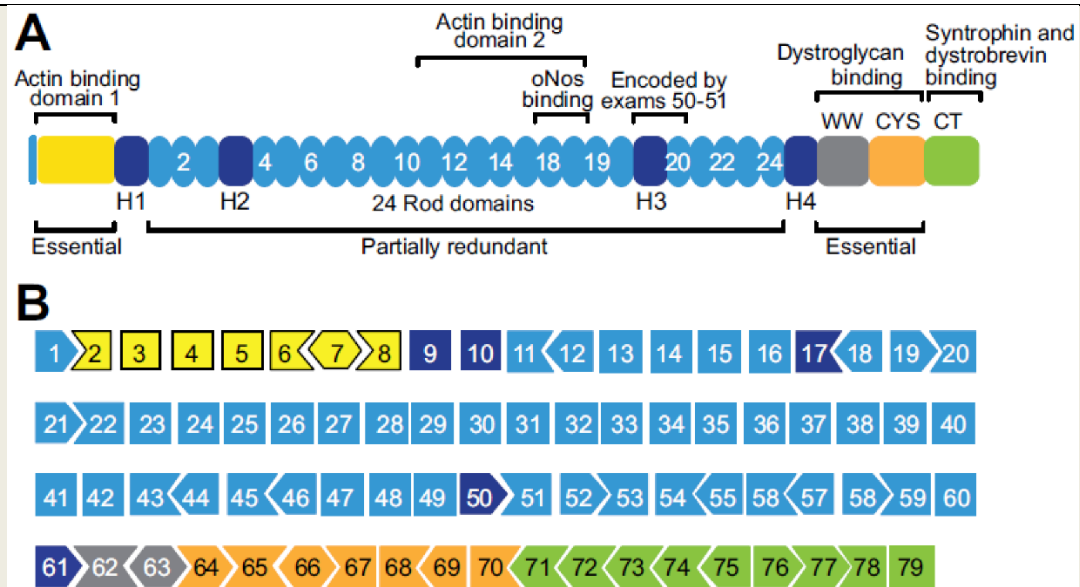
Η συνεχής βλάβη και νέκρωση των μυϊκών ινών ενεργοποιεί χρόνια φλεγμονή, με συμμετοχή ανοσολογικών κυττάρων. Αυτή η φλεγμονώδης διεργασία προάγει ίνωση και

λιπώδη εκφύλιση του μυϊκού ιστού μέσω ενεργοποίησης ινοβλαστών και μυοβλαστών. Το τελικό αποτέλεσμα είναι ένας φαύλος κύκλος μηχανικής αστάθειας, φλεγμονής και εκφύλισης, που οδηγεί σε προοδευτική απώλεια λειτουργικών μυϊκών ινών και αντικατάστασή τους από ινώδη και λιπώδη ιστό. Αυτή είναι η χαρακτηριστική ιστοπαθολογική εικόνα της νόσου Duchenne.

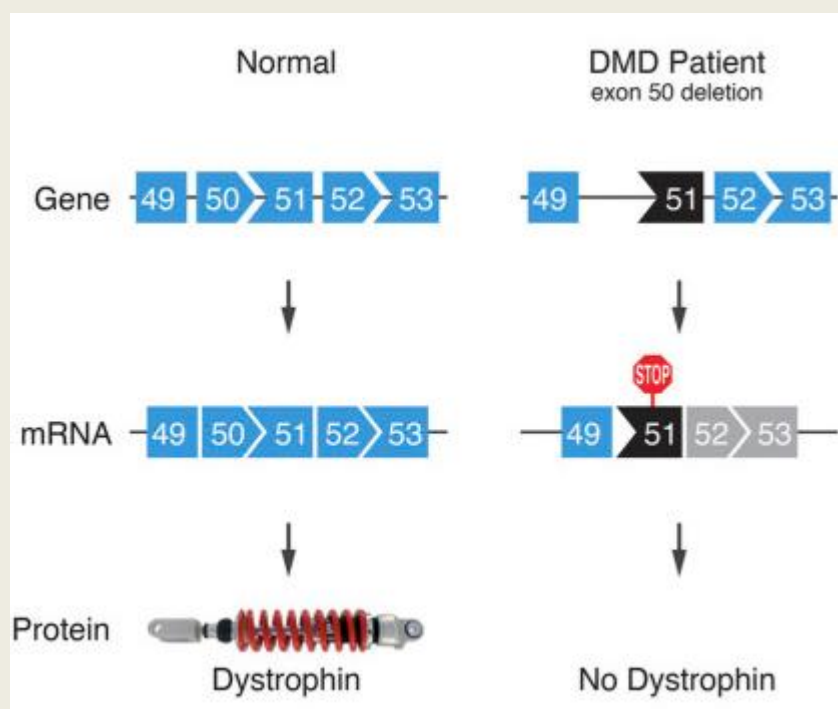
Η παρουσία μεταλλαγών που **εκτρέπουν το πλαίσιο ανάγνωσης** του mRNA της δυστροφίνης, με την προσθήκη ή έλλειψη νουκλεοτιδίων ή ολόκληρων περιοχών (πχ. ενός εξονίου) οδηγεί σε πρόωρη λήξη της μετάφρασης και απώλεια των σημαντικών επικρατειών στο καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης. Σε περίπτωση που οι αλλαγές αυτές δεν οδηγούν σε εκτροπή του πλαισίου ανάγνωσης τότε προκύπτει μια μικρότερη δυστροφίνη η οποία είναι μερικώς λειτουργική και προκαλεί μια ηπιότερη μορφή της ασθένειας που ονομάζεται **μυϊκή δυστοφία Becker**.



Εικόνα 6.Χ Σχηματική αναπαράσταση του συμπλέγματος δυστροφίνης–γλυκοπρωτεϊνών στη μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου. Η δυστροφίνη συνδέει τα ινίδια ακτίνης του κυτταροσκελετού με το σαρκόλημμα μέσω της β-δυστρογλυκάνης (βDG), η οποία αλληλεπιδρά εξωκυττάρια με άλλες πρωτεΐνες. Η α-δυστρομπρεβίνη και οι συντροφίνες (β1, β2) συνδέονται στο καρβοξυτελικό άκρο της δυστροφίνης, αλληλοεπιδρώντας με σηματοδοτικά μόρια.



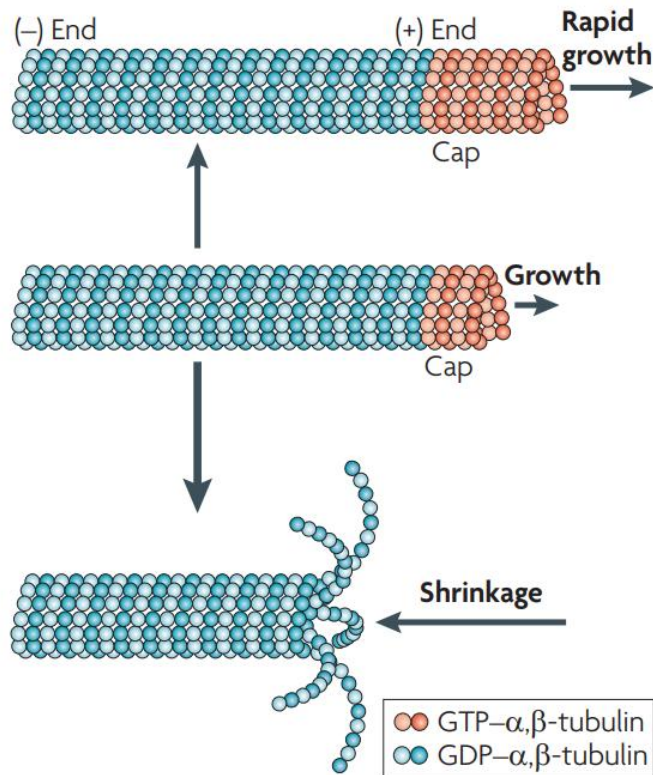
Εικόνα 6.Χ Οι δομικές επικράτειες της δυστροφίνης και των εξονίων του γονιδίου της.
 (Α) Σχηματική απεικόνιση της πρωτεΐνης δυστροφίνης που δείχνει τις λειτουργικές επικράτειες: περιοχή αλληλεπίδρασης με την ακτίνη (κίτρινο), περιοχές κάμψης (H1-4, μπλε), η επικράτεια WW (γκρι) και η επικράτεια που είναι πλούσια σε κυστεΐνες (CYS, πορτοκαλί) που αλληλεπιδρούν με τη γλυκοπρωτεΐνη δυστορφογλυκάνη, και η καρβοξυτελική (CT) επικράτεια που αλληλεπιδρούν μέσω των πρωτεϊνών συντροφίνη και δυστρομπρεβίνη με σηματοδοτικά μονοπάτια. Η ραβδοειδής επικράτεια περιλαμβάνει επαναλήψεις σπεκτρίνης αριθμημένες από 2 έως 24. (Β) Τα εξόνια του ανθρώπινου γονιδίου της δυστροφίνης. Τα χρώματα αντιστοιχούν στις λειτουργικές επικράτειες της πρωτεΐνης που φαίνονται στο (Α).



Εικόνα 6.Χ Σχηματική απεικόνιση της μοριακής συνέπειας διαγραφής του εξονίου 50 στο γονίδιο της δυστροφίνης. Στο φυσιολογικό άτομο (αριστερά), η αλληλουχία των εξονίων (49–50–51–52–53) διατηρεί το σωστό πλαίσιο ανάγνωσης, επιτρέποντας τη μετάφραση μιας πλήρους και λειτουργικής πρωτεΐνης δυστροφίνης. Στον ασθενή με μυϊκή δυστοφία Duchenne (δεξιά), η διαγραφή του εξονίου 50 προκαλεί μετατόπιση πλαισίου, οδηγώντας σε πρόωρο κωδικόνιο λήξης (STOP) στο mRNA. Το αποτέλεσμα είναι απουσία φυσιολογικής δυστροφίνης, γεγονός που καθιστά τη μυϊκή μεμβράνη ευάλωτη και οδηγεί σε εκφύλιση των μυϊκών ινών.

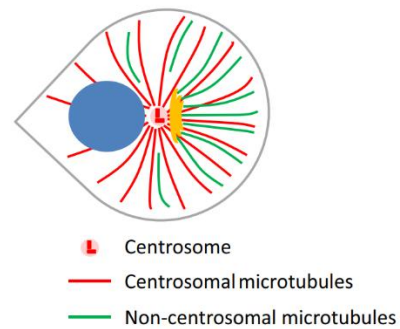
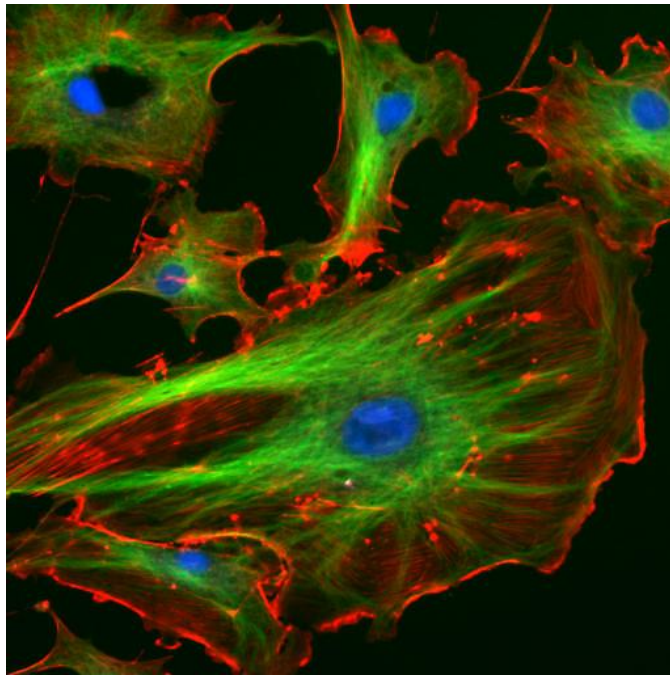
Οι **μικροσωληνίσκοι** είναι οι μεγαλύτερες ινώδεις δομές του κυτταροσκελετού, με διάμετρο περίπου 25 νανομέτρων και μήκος που μπορεί να εκτείνεται από λίγα μικρόμετρα έως και σε ολόκληρο το μήκος του κυττάρου. Η μοναδική τους αρχιτεκτονική και ο δυναμικός τους χαρακτήρας καθιστούν τους μικροσωληνίσκους κρίσιμους για πλήθος κυτταρικών λειτουργιών, όπως η **ενδοκυτταρική μεταφορά**, η **κυτταρική διαίρεση**, η **οργάνωση των οργανιδίων**, και η **κινητικότητα** μέσω κροσσών και μαστιγίων. Οι μικροσωληνίσκοι αποτελούνται από την πρωτεΐνη **τουμπουλίνη**, μια σφαιρική πρωτεΐνη. Η τουμπουλίνη απαντά σε δύο κύριες ισομορφές, την **α-τουμπουλίνη** και τη **β-τουμπουλίνη**, οι οποίες σχηματίζουν **ετεροδιμερή (α/β)**. Αυτά τα διμερή είναι οι θεμελιώδεις δομικές μονάδες που πολυμερίζονται για να σχηματίσουν τα **πρωτοϊνίδια** — γραμμικές αλυσίδες μορίων τουμπουλίνης που διατάσσονται παράλληλα και περιστρέφονται ελαφρώς, δημιουργώντας έναν **κοίλο κυλινδρικό σωλήνα** αποτελούμενο συνήθως από **13 πρωτοϊνίδια**.

Η διάταξη των διμερών τουμπουλίνης προσδίδει στους μικροσωληνίσκους **πολικότητα**, με ένα «+» άκρο όπου η προσθήκη νέων διμερών είναι ταχύτερη και ένα «-» άκρο όπου η αποπολυμερισμός κυριαρχεί, όπως είδαμε και στα μικροϊνίδια ακτίνης. Η πολικότητα αυτή είναι ουσιώδης για τη **χωροχρονική οργάνωση της κυτταρικής μεταφοράς**, καθώς καθορίζει τη **διεύθυνση κίνησης** των κινητικών πρωτεϊνών που κινούνται πάνω στους μικροσωληνίσκους. Ο πολυμερισμός εξαρτάται από την παρουσία **GTP** που δεσμεύεται στην β-τουμπουλίνη. Όταν το GTP υδρολύεται σε GDP, η σταθερότητα του μικροσωληνίσκου μειώνεται, οδηγώντας σε αποπολυμερισμό. Η διαδικασία αυτή είναι γνωστή ως **δυναμική αστάθεια** και επιτρέπει στους μικροσωληνίσκους να αλλάζουν μήκος και να αναδιοργανώνονται γρήγορα. Στο κύτταρο, ο πολυμερισμός ξεκινά συνήθως από **κέντρα οργάνωσης μικροσωληνίσκων (MTOCs)**, όπου πρωτεΐνες όπως η **γ-τουμπουλίνη** σχηματίζουν δακτυλιοειδή σύμπλοκα που δρουν ως πυρήνες για την έναρξη του πολυμερισμού. Η **κατεύθυνση** της ανάπτυξης είναι πάντοτε από το MTOC προς την περιφέρεια, με το «-» άκρο αγκυρωμένο και το «+» άκρο να επιμηκύνεται δυναμικά. Η δυναμική αυτή ρυθμίζεται από εξειδικευμένες **πρωτεΐνες σύνδεσης μικροσωληνίσκων (MAPs)**, οι οποίες είτε σταθεροποιούν είτε αποσταθεροποιούν τους μικροσωληνίσκους.



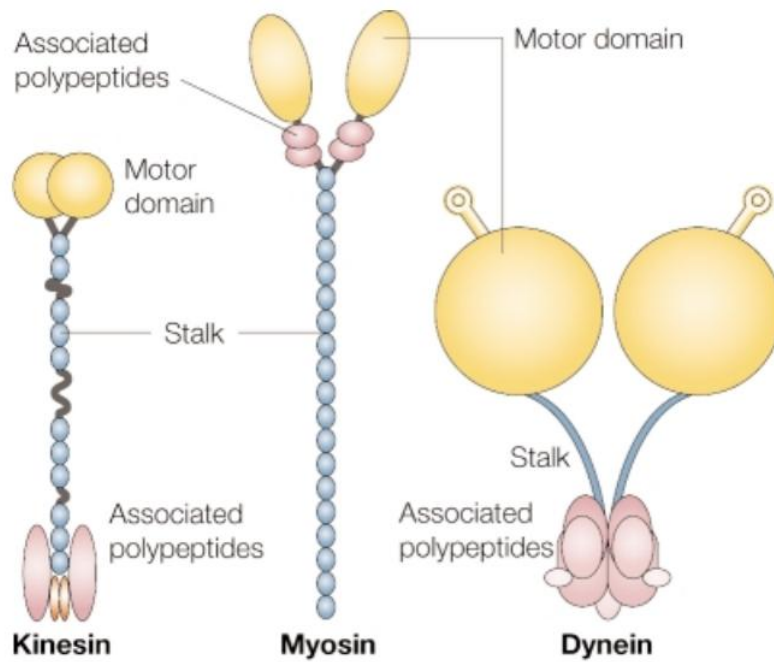
Εικόνα 6.X Η δυναμική ισορροπία των μικροσωληνίσκων. Ένα κάλυμμα από διμερές τουμπουλίνης α, β με GTP στο θετικό άκρο των μικροσωληνίσκων που περιέχουν διμερή τουμπουλίνης με GDP σταθεροποιεί τη φάση ανάπτυξης. Ορισμένοι παράγοντες επιταχύνουν την ανάπτυξη μειώνοντας τη διάσπαση των προστιθέμενων διμερών της τουμπουλίνης, σταθεροποιώντας το κάλυμμα GTP. Η απώλεια του καλύμματος οδηγεί σε ταχεία συρρίκνωση — μια διαδικασία που ονομάζεται καταστροφή — κατά την οποία τα πρωτοϊνίδια αρχίζουν να αποδομούνται ή να λυγίζουν προς τα έξω από τον άξονα του μικροσωληνίσκου.

Το κεντροσωμάτιο είναι το κύριο κέντρο οργάνωσης μικροσωληνίσκων (MTOC) στα ζωικά κύτταρα και βρίσκεται συνήθως κοντά στον πυρήνα. Αποτελείται από δύο **κεντριόλια** τοποθετημένα κάθετα μεταξύ τους, καθένα από τα οποία περιλαμβάνει εννέα τριπλούς μικροσωληνίσκους διατεταγμένους κυκλικά, και περιβάλλεται από το **περικεντρικό υλικό**, ένα πυκνό δίκτυο πρωτεϊνών όπως η γ -τουμπουλίνη και άλλες πρωτεΐνες αγκύρωσης. Το κεντροσωμάτιο έχει καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της **μιτωτικής ατράκτου** κατά την κυτταρική διαίρεση, ενώ ελέγχει τη χωρική οργάνωση του κυτταροσκελετού, τον προσανατολισμό οργανιδίων όπως η συσκευή Golgi και την κατεύθυνση της ενδοκυτταρικής μεταφοράς. Κατά τη μίτωση, τα κεντροσωμάτια διπλασιάζονται και μετακινούνται στα αντίθετα άκρα του κυττάρου, σχηματίζοντας τους δύο πόλους της μιτωτικής ατράκτου.

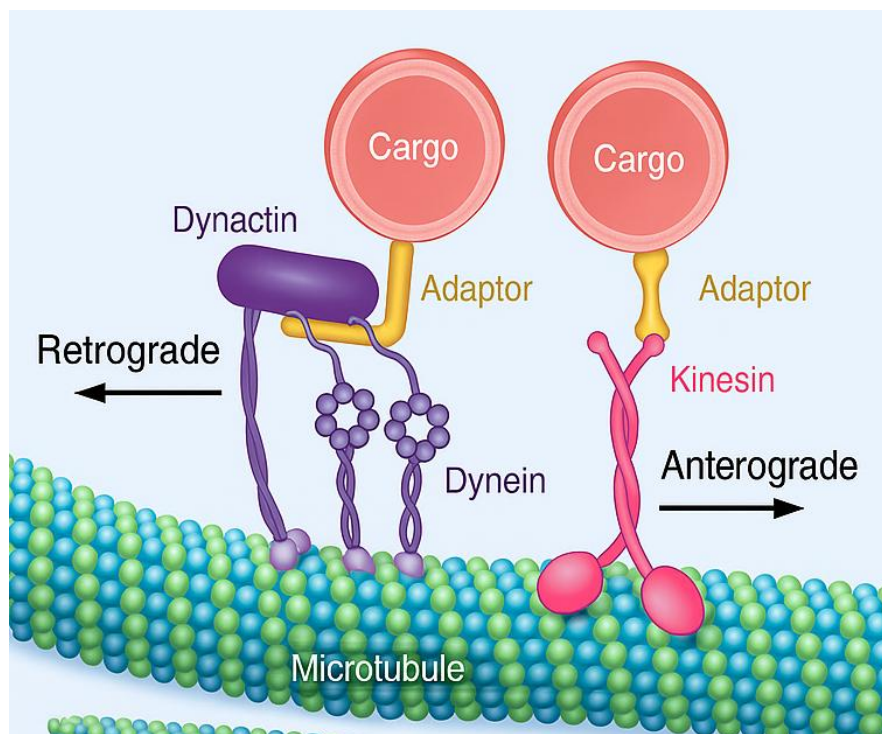


Εικόνα 6.Χ Οι κατανομή των μικροσωληνίσκων στα κύτταρα. (Α) Η εικόνα από μικροσκόπιο φθορισμού αποτυπώνει τον κυτταροσκελετό, όπου οι μικροσωληνίσκοι (πράσινες ίνες) διατρέχουν το κύτταρο, ενώ τα ινίδια ακτίνης (κόκκινες ίνες) εντοπίζονται κυρίως στην περιφέρεια, σχηματίζοντας το δίκτυο που διαμορφώνει το σχήμα και τη δομή του κυττάρου. (Β) Διάγραμμα ζωικού κυττάρου που δείχνει την οργάνωση των μικροσωληνίσκων. Οι κεντροσωμικοί μικροσωληνίσκοι (κόκκινοι) ακτινοβολούν από το κεντροσωμάτιο, το κύριο κέντρο οργάνωσης μικροσωληνίσκων (ΜΤΟC), ενώ οι μη κεντροσωμικοί μικροσωληνίσκοι (πράσινοι) προέρχονται από άλλες περιοχές του κυττάρου, κυρίως από η συσκευή Golgi.

Οι μικροσωληνίσκοι λειτουργούν ως **μοριακοί σιδηρόδρομοι** μέσα στο κύτταρο, πάνω στους οποίους κινούνται εξειδικευμένες **κινητικές πρωτεΐνες** που μεταφέρουν οργανίδια, κυστίδια και μακρομόρια. Οι δύο κύριες κατηγορίες κινητικών πρωτεϊνών είναι οι **κινεσίνες** και οι **δυνεΐνες**. Οι κινεσίνες κινούνται προς το «+» άκρο, δηλαδή από το κέντρο προς την περιφέρεια του κυττάρου, ενώ οι δυνεΐνες κινούνται προς το «-» άκρο, δηλαδή προς το κεντροσωμάτιο. Αυτή η κατευθυνόμενη μεταφορά είναι ζωτικής σημασίας για τη σωστή **κατανομή των οργανιδίων** στο κυτταρόπλασμα, την **έκκριση** και τη **μεταφορά σημάτων** από την περιφέρεια προς το εσωτερικό του κυττάρου. Για παράδειγμα, στα νευρικά κύτταρα, οι μικροσωληνίσκοι οργανώνονται κατά μήκος των αξόνων, εξασφαλίζοντας τη μεταφορά νευροδιαβιβαστικών κυστιδίων από το σώμα του νευρώνα προς τις απολήξεις του.

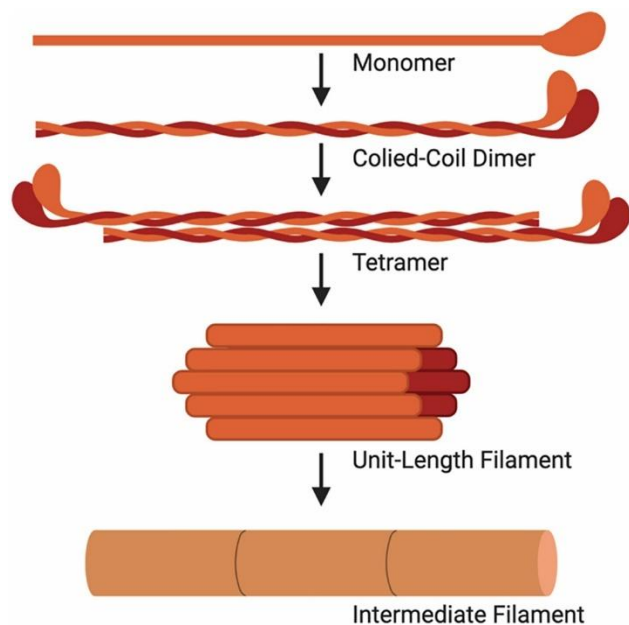


Εικόνα 6.Χ Απεικόνιση τριών βασικών τύπων μοριακών κινητήρων. Στο κέντρο φαίνεται η μυοσίνη του σκελετικού μυός, που ο ρόλος της είναι να κινείται πάνω σε ινίδια ακτίνης, ενώ στα αριστερά και δεξιά βρίσκονται οι κινητήριες πρωτεΐνες των μικροσωληνίσκων — η κινεσίνη και η δυνεΐνη αντίστοιχα. Και οι τρεις αποτελούνται από δύο βαριές αλυσίδες που σχηματίζουν διμερές· οι καταλυτικές τους περιοχές, υπεύθυνες για την υδρόλυση του ATP και την αλληλεπίδραση με το αντίστοιχο ινίδιο, απεικονίζονται με κίτρινο χρώμα. Οι επιμήκεις περιοχές των πρωτεϊνών, που σχηματίζουν ελικοειδείς δομές στη μυοσίνη και την κινεσίνη, φαίνονται με μπλε. Οι συνοδές πολυπεπτιδικές αλυσίδες παρουσιάζονται με ροζ.



Εικόνα 6.X Η μεταφορά ενδοκυτταρικών φορτίων κατά μήκος των μικροσωληνίσκων με τη βοήθεια μοριακών κινητήρων. Η δυνεΐνη (μοβ) μεταφέρει φορτία προς το κέντρο του κυττάρου, δηλαδή προς (-) άκρο, ενώ η κινεσίνη (ροζ) τα μετακινεί προς την περιφέρεια, δηλαδή προς το (+) άκρο. Και οι δύο πρωτεΐνες χρησιμοποιούν ATP για να κινηθούν πάνω στα μικροσωληνίσκους ενώ για τη λειτουργία τους χρειάζονται συνοδές πρωτεΐνες όπως οι πρωτεΐνες προσαρμογείς και δυνακτίνη για τη σύνδεση και τη ρύθμιση της μεταφοράς των κυτταρικών φορτίων.

Τα **ενδιάμεσα ινίδια** αποτελούν το τρίτο κύριο συστατικό του κυτταροσκελετού. Με διάμετρο περίπου 10 nm, έχουν ενδιάμεσο πάχος, όπως υποδηλώνει και το όνομά τους, και συνδυάζουν ελαστικότητα και σταθερότητα με **ανθεκτικότητα σε μηχανικές παραμορφώσεις**. Σε αντίθεση με τα μικροϊνίδια της ακτίνης και τους μικροσωληνίσκους της τουμπουλίνης, τα ενδιάμεσα ινίδια δεν συμμετέχουν σε ενεργές κινήσεις ή μεταφορές, αλλά λειτουργούν ως μηχανικός σκελετός που εξασφαλίζει τη συνοχή και την αντοχή των κυττάρων και των ιστών. Η βασική μονάδα τους είναι ένα επιμήκες μονομερές με χαρακτηριστική περιοχή τύπου α-έλικας, το οποίο συνδέεται με ένα δεύτερο μονομερές μέσω ελικοειδούς περιέλιξης σχηματίζοντας **διμερή**. Δύο διμερή ενώνονται αντιπαράλληλα σχηματίζοντας **τετραμερή**, τα οποία στη συνέχεια πολυμερίζονται πλευρικά και επιμηκύνονται κατά μήκος, δημιουργώντας ένα **προϊνίδιο** που τελικά οργανώνεται σε ώριμο ινίδιο πάχους περίπου 10 nm. Σε αντίθεση με τα άλλα δύο είδη ινιδίων του κυτταροσκελετού, τα ενδιάμεσα ινίδια δεν χρειάζονται νουκλεοτίδια (όπως ATP ή GTP) για τη συναρμολόγησή τους. Είναι **μη πολικά**, δεν έχουν δηλαδή διακριτά «+» ή «-» άκρα, και ως εκ τούτου **πολύ πιο σταθερά**. Η σταθερότητά τους τα καθιστά ιδανικά για την παροχή αντοχής σε μηχανική πίεση, ιδιαίτερα σε κύτταρα που υπόκεινται σε συνεχή μηχανικά φορτία, όπως τα επιθηλιακά, τα μυϊκά και τα νευρικά κύτταρα.



Εικόνα 6.X Σχηματική απεικόνιση της συναρμολόγησης των ενδιάμεσων ινιδίων. Η συναρμολόγηση από το μονομερές, στο ελικοειδές διμερές, στο τετραμερές, στο ινίδιο μονάδας μήκους και τελικά στο ώριμο ενδιάμεσο ινίδιο.

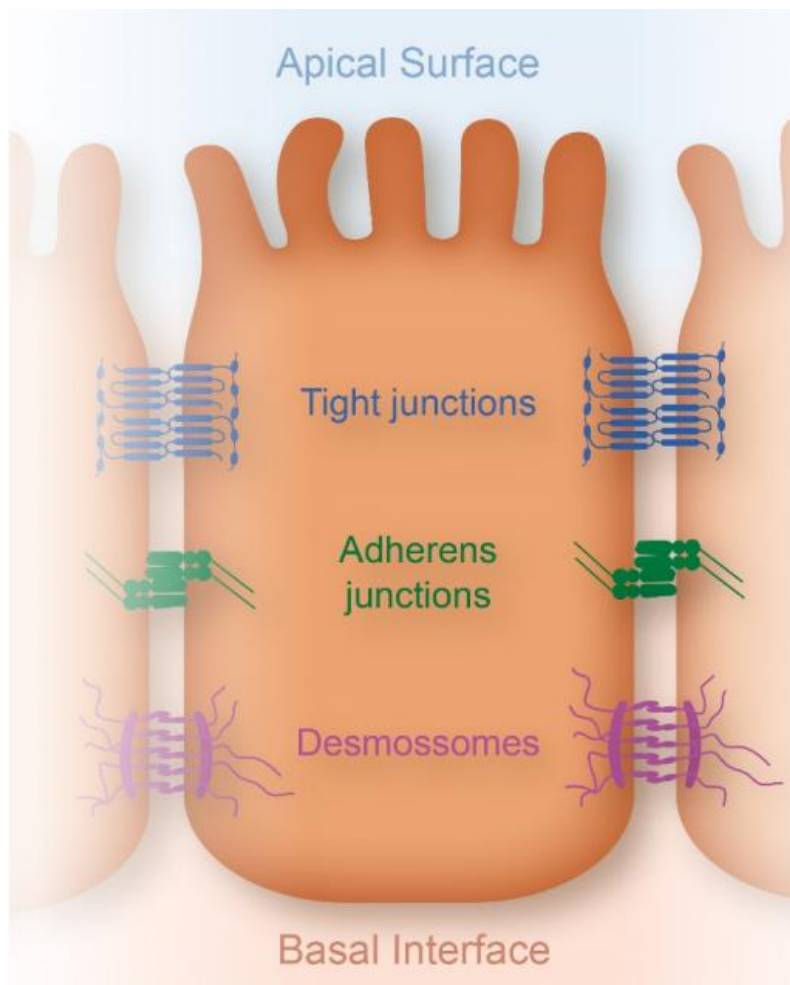
Η ποικιλία των ενδιάμεσων ινιδίων αντικατοπτρίζει τη λειτουργική εξειδίκευση των κυττάρων. Αν και δομικά παρόμοια, οι πρωτεΐνες που τα αποτελούν διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του ιστού και το στάδιο ανάπτυξης, επιτρέποντας σε κάθε κύτταρο να διαθέτει τον κατάλληλο τύπο ινιδίων για τις ιδιαίτερες μηχανικές και λειτουργικές του ανάγκες. Οι **κερατίνες** απαντούν σε όλα τα **επιθηλιακά** κύτταρα και αποτελούν τη μεγαλύτερη και πιο ποικιλόμορφη ομάδα ενδιάμεσων ινιδίων. Διακρίνονται σε όξινες και ουδέτερες ή βασικές κερατίνες, που πολυμερίζονται μεταξύ τους σχηματίζοντας σταθερά ινίδια. Οι κερατίνες προσδίδουν στα επιθήλια εξαιρετική μηχανική ανθεκτικότητα, επιτρέποντάς τους να αντέχουν σε τριβές, πίεση και μηχανικές κακώσεις. Στον άνθρωπο, περισσότερα από πενήντα διαφορετικά γονίδια κερατινών εκφράζονται σε διαφορετικούς τύπους επιθηλίων, αντανακλώντας τη μεγάλη ποικιλία δομικών και λειτουργικών τους ρόλων. Η **βιμεντίνη** είναι χαρακτηριστική των **μεσεγγυματικών** κυττάρων, όπως των **ινοβλαστών**, των **ενδοθηλιακών** κυττάρων και ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος. Συμμετέχει ενεργά στην οργάνωση των οργανιδίων μέσα στο κυτταρόπλασμα, καθώς σχηματίζει ένα πλέγμα που συνδέει μεταξύ τους τον πυρήνα, τα μιτοχόνδρια και το ενδοπλασματικό δίκτυο, συμβάλλοντας στη διατήρηση της εσωτερικής αρχιτεκτονικής και της μηχανικής συνοχής του κυττάρου. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η βιμεντίνη συμμετέχει στη μετανάστευση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων, λειτουργώντας ως δείκτης της **επιθηλιομεσεγγυματικής μετάβασης**, μιας κρίσιμης διαδικασίας για την εμβρυϊκή ανάπτυξη αλλά και για τη **δηθητικότητα** των καρκινικών κυττάρων. Τα **νευροϊνίδια** απαντούν αποκλειστικά στα **νευρικά κύτταρα** και σχηματίζουν μακριές δεσμίδες που εκτείνονται κατά μήκος των αξόνων των νευρώνων. Παρέχουν δομική σταθερότητα και ελαστικότητα στις εκτεταμένες νευρικές προεκβολές, επιτρέποντας τη διατήρηση του σχήματος και της αγωγιμότητας των νευρώνων. Η σωστή οργάνωση των νευροϊνιδίων είναι ουσιώδης για την ομαλή ροή ουσιών κατά μήκος του άξονα. Διαταραχές στη συναρμολόγηση ή τη ρύθμισή τους συνδέονται με νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, όπου ανώμαλες φωσφορυλιώσεις οδηγούν στη δημιουργία νευροϊνιδιακών δεματίων, και η αμυοτροφική πλάγια σκλήρυνση, που χαρακτηρίζεται από εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων.

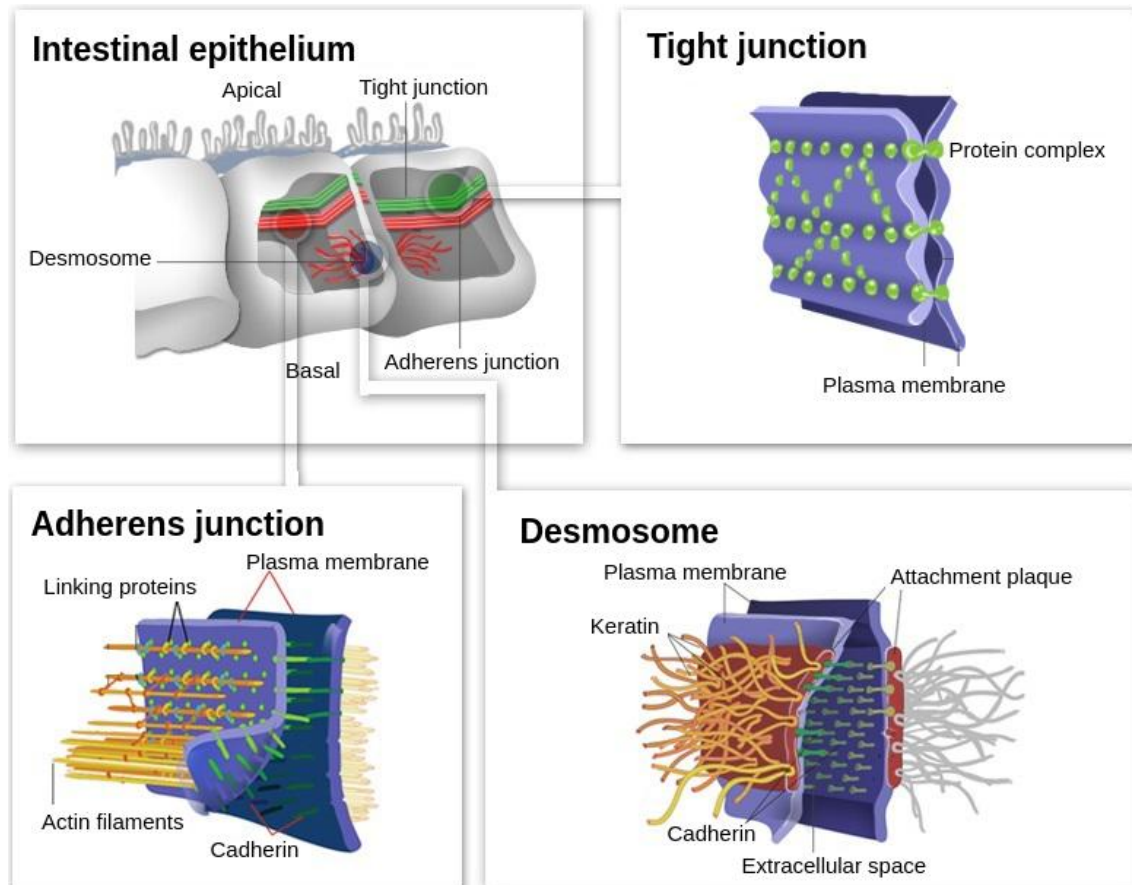
Τέλος, οι **λαμίνες** είναι ένας εξαιρετικά εξειδικευμένος τύπος ενδιάμεσων ινιδίων που απαντά αποκλειστικά στον πυρηνικό φάκελο όλων των ευκαρυωτικών κυττάρων. Οι πρωτεΐνες αυτές σχηματίζουν ένα λεπτό αλλά ανθεκτικό **δικτυωτό πλέγμα** το οποίο επενδύει την εσωτερική επιφάνεια του πυρηνικού φακέλου, προσδίδοντας μηχανική στήριξη και καθορίζοντας το σχήμα και τη σταθερότητα του πυρήνα. Εκτός από τη δομική τους συμβολή, οι λαμίνες διαδραματίζουν και ρυθμιστικό ρόλο, καθώς αλληλεπιδρούν με το DNA, τη χρωματίνη και ποικίλες πρωτεΐνες του πυρηνικού φακέλου. Μέσω αυτών των αλληλεπιδράσεων, οι λαμίνες συμμετέχουν στην οργάνωση της χρωματίνης, στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης και στην αναδόμηση του πυρηνικού φακέλου μετά τη μίτωση. Όταν τα γονίδια των λαμινών μεταλλάσσονται, προκαλούνται σοβαρές **λαμινοπάθειες**, ασθένειες που επηρεάζουν ιστούς όπως τους μύες, την καρδιά και το δέρμα, και περιλαμβάνουν μορφές μυϊκής δυστροφίας και πρόωρης γήρανσης, όπως το σύνδρομο Hutchinson–Gilford (προγηρία), όπου μια μεταλλαγμένη μορφή της λαμίνης A (προγερίνη) διαταράσσει τη δομή και τη λειτουργία του πυρηνικού φακέλου.

6.3 Οι κυτταρικοί σύνδεσμοι

Η οργάνωση των ζωικών ιστών απαιτεί όχι μόνο τη συνεργασία και την εξειδίκευση των κυττάρων, αλλά και την μηχανική και λειτουργική σύνδεσή τους σε ενιαίες δομές. Οι

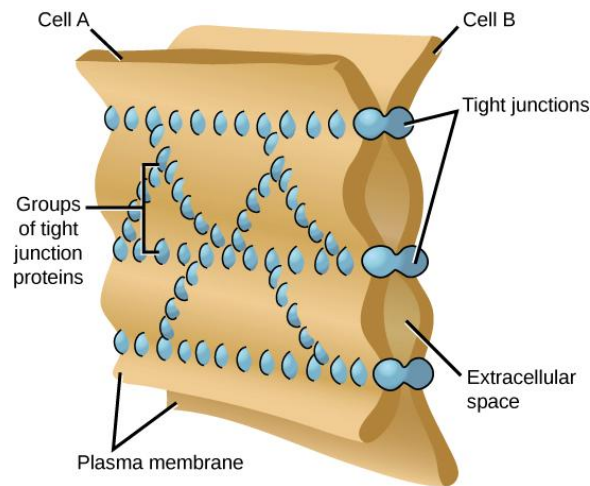
κυτταρικοί σύνδεσμοι αποτελούν εξειδικευμένες περιοχές της κυτταρικής μεμβράνης που εξασφαλίζουν την προσκόλληση μεταξύ γειτονικών κυττάρων ή μεταξύ κυττάρων και εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας, καθώς και τη μεταφορά σημάτων και ουσιών μεταξύ τους. Είναι απαραίτητοι για τη δομική συνοχή των ιστών, την επικοινωνία, τη διαπερατότητα των επιθηλίων και τη συντονισμένη απόκριση του ιστού σε μηχανικά ή βιοχημικά ερεθίσματα. Ανάλογα με τη δομή και τη λειτουργία τους, οι κυτταρικοί σύνδεσμοι διακρίνονται σε τρεις κύριες κατηγορίες, τους **στενούς συνδέσμους**, τους **συνδέσμους προσκόλλησης και αγκύρωσης** και τους **χαρμοσυνδέσμους**. Η κατανομή και η λειτουργία των συνδέσμων διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του ιστού και είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένοι στα επιθηλιακά κύτταρα, όπου διασφαλίζουν τη δομική και λειτουργική ακεραιότητα του επιθηλίου. Ωστόσο αλλά υπάρχουν και σε νευρικούς, μυϊκούς και συνδετικούς ιστούς, όπου εξυπηρετούν εξειδικευμένες λειτουργίες.



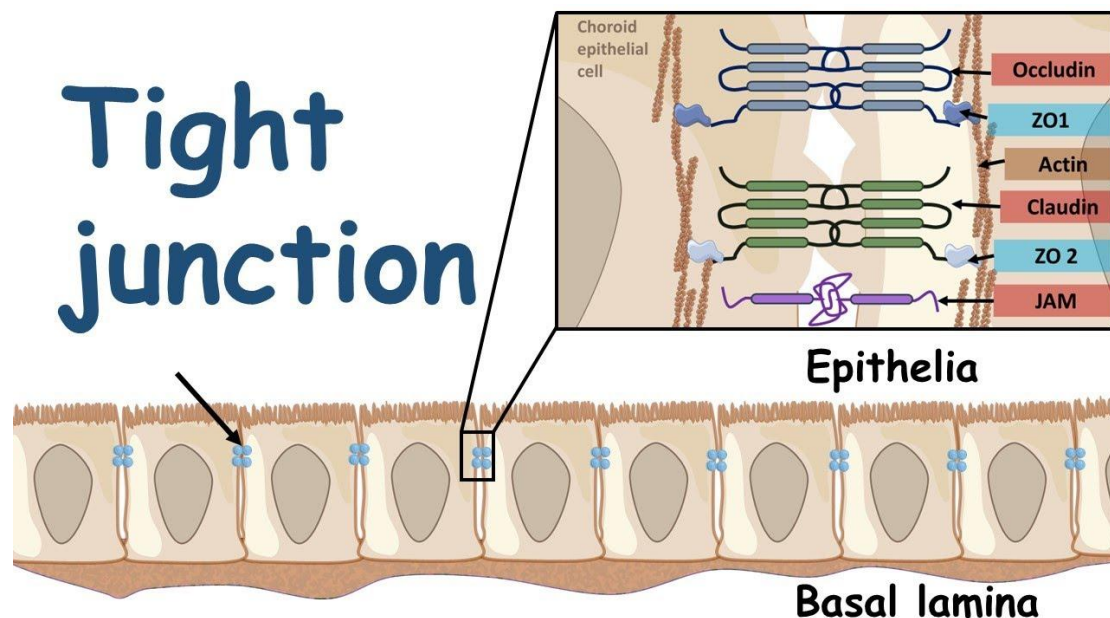


Εικόνα 6.Χ. Η τοποθέτηση των κυτταρικών συνδέσμων στο εντερικό επιθήλιο. Παρατηρήστε την πολικότητα των κυττάρων του επιθηλίου με την κορυφαία επιφάνεια να δομείται με τους κροσσούς, ενώ στην βασική πλευρά τους τα κύτταρα έρχονται σε επαφή με τη βασική μεμβράνη. Στην κορυφαία πλευρά βρίσκονται οι στενοί συνδέσμοι, ακολουθούν οι σύνδεσμοι προσκόλλησης και τα δεσμοσώματα, που είναι ένας τύπος χαρμοσύνδεσμου.

Οι **στενοί σύνδεσμοι** αποτελούν τις πιο επιφανειακές (κορυφαίες) συνδέσεις μεταξύ γειτονικών κυττάρων στα επιθήλια και σχηματίζουν μια ζώνη σφράγισης που εμποδίζει τη διαρροή ουσιών μέσω του μεσοκυττάρου χώρου. Με αυτόν τον τρόπο καθορίζουν τη διαπερατότητα του επιθηλίου και διατηρούν τη διαφοροποίηση των επιφανειών των κυττάρων, συμβάλλοντας στη διατήρηση της πολικότητας τους. Η μοριακή τους δομή βασίζεται σε διαμεμβρανικές πρωτεΐνες, όπως οι **κλοντίνες**, οι **οκλουντίνες** και τα **μόρια προσκόλλησης συνδέσμων (JAM)** που σχηματίζουν πολλαπλές παράλληλες ζώνες σύνδεσης μεταξύ των γειτονικών κυτταρικών μεμβρανών. Αυτές οι πρωτεΐνες συνδέονται στο εσωτερικό του κυττάρου με πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν με το **δίκτυο ακτίνης**.



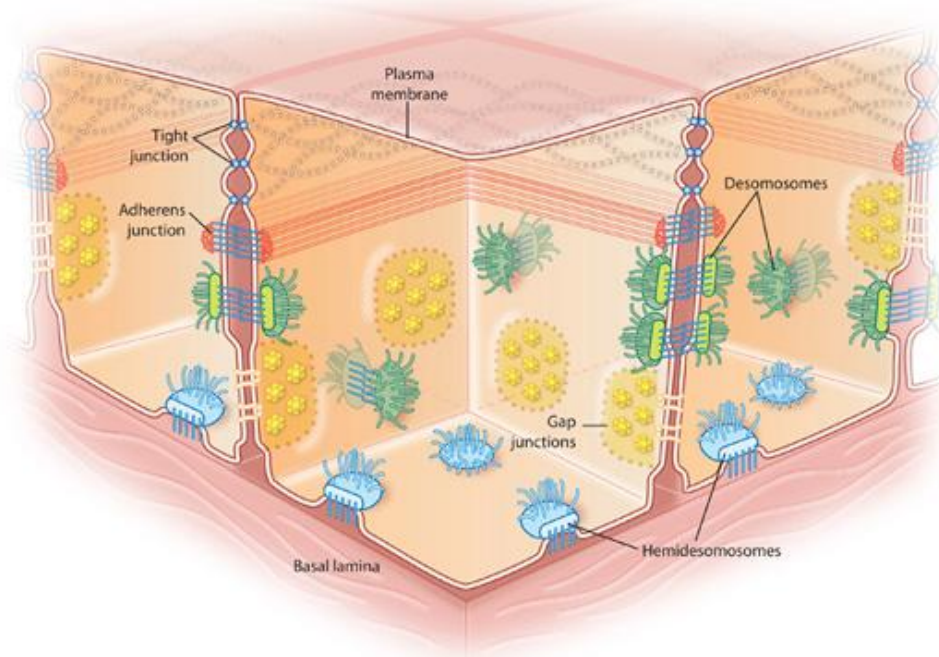
Εικόνα 6.Χ Απεικόνιση στενών συνδέσμων μεταξύ δύο γειτονικών κυττάρων. Οι στενοί σύνδεσμοι σχηματίζονται από ομάδες πρωτεϊνών σύνδεσης που βρίσκονται στις πλασματικές μεμβράνες των κυττάρων και ενώνονται στενά, αποκλείοντας τη διέλευση ουσιών μέσω του εξωκυττάριου χώρου.



Εικόνα 6.Χ Οι στενοί σύνδεσμοι βρίσκονται μεταξύ γειτονικών επιθηλιακών κυττάρων και λειτουργούν ως φραγμοί. Σχηματίζονται από πρωτεΐνες όπως κλοντίνες, οι οκλουντίνες και τα μόρια προσκόλλησης συνδέσμων (JAM) οι οποίες συνδέονται με το κυτταροσκελετό (ινίδια ακτίνης), μέσω των πρωτεϊνών διασύνδεσης ZO1 και ZO2, εξασφαλίζοντας τη στεγανότητα και τη δομική συνοχή του επιθηλίου.

Οι συνδέσμοι προσκόλλησης και αγκύρωσης εξασφαλίζουν τη μηχανική συνοχή των ιστών, συνδέοντας το κυτταροσκελετικό δίκτυο ενός κυττάρου με εκείνο των γειτονικών ή με την εξωκυτταρική θεμέλια ουσία. Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι: οι **σύνδεσμοι προσκόλλησης**, τα **δεσμοσώματα** και τα **ημιδεσμοσώματα**. Οι σύνδεσμοι προσκόλλησης σχηματίζουν δακτυλιοειδείς δομές γύρω από το κύτταρο, ακριβώς κάτω από τους στενούς συνδέσμους, και συνδέονται με **δεσμίδες ακτίνης** του κυτταροσκελετού. Οι βασικές πρωτεΐνες συνδέσμων

προσκόλλησης είναι οι **καδερίνες**. Στο εσωτερικό του κυττάρου, οι καδερίνες συνδέονται με πρωτεΐνες-προσαρμογείς όπως οι **κατενίνες**, οι οποίες αγκυρώνουν τη δομή στο δίκτυο ακτίνης. Οι ζώνες αυτές επιτρέπουν την ομοιογενή κατανομή μηχανικών δυνάμεων μεταξύ των κυττάρων και συμβάλλουν στη μορφογένεση των ιστών κατά την ανάπτυξη. Τα **δεσμοσώματα** είναι σημειακοί σύνδεσμοι που προσδίδουν ισχυρή μηχανική αντοχή, ιδιαίτερα σε ιστούς που υπόκεινται σε έντονες τάσεις, όπως το επιθήλιο του δέρματος και ο καρδιακός μυς. Οι κύριες πρωτεΐνες τους είναι οι **δεσμογλεΐνες** και οι **δεσμοκολίνες**, επίσης μέλη της οικογένειας των καδερίνων, που σχηματίζουν ισχυρές συνδέσεις μεταξύ των μεμβρανών γειτονικών κυττάρων. Στο κυτταρόπλασμα, οι πρωτεΐνες αυτές συνδέονται με τις **πλακογλοβίνες** και την **δεσμοπλακίνη**, που αγκυρώνουν τα **ενδιάμεσα ινίδια** (κυρίως κερατίνες), δημιουργώντας ένα δίκτυο υψηλής αντοχής. Τα **ημιδεσμοσώματα** αποτελούν συνδέσμους μεταξύ των βασικών κυτταρικών επιφανειών και της εξωκυτταρικής μήτρας, εξασφαλίζοντας τη στερεή αγκύρωση του επιθηλίου στη βασική μεμβράνη. Οι πρωτεΐνες τους περιλαμβάνουν τις **ιντεγκρίνες**, που συνδέουν τα ενδιάμεσα ινίδια (κερατίνες) του κυτταροσκελετού με τα ινώδη συστατικά του εξωκυττάρου χώρου, όπως η **λαμίνη** και το **κολλαγόνο**.



Οι στενοί συνδέσεις (μπλε κουκκίδες) μεταξύ κυττάρων είναι περιοχές της πλασματικής μεμβράνης που «ράβουν» τα κύτταρα μεταξύ τους. Οι συνδέσεις προσκόλλησης (κόκκινες κουκκίδες) ενώνουν τα ινίδια ακτίνης γειτονικών κυττάρων. Τα δεσμοσώματα αποτελούν ακόμη ισχυρότερες συνδέσεις, που ενώνουν τα ενδιάμεσα ινίδια γειτονικών κυττάρων. Τα ημιδεσμοσώματα (γαλάζια) συνδέουν τα ενδιάμεσα ινίδια ενός κυττάρου με τη βασική μεμβράνη, έναν συνδυασμό εξωκυτταρικών μορίων στις επιφάνειες άλλων κυττάρων. Τα

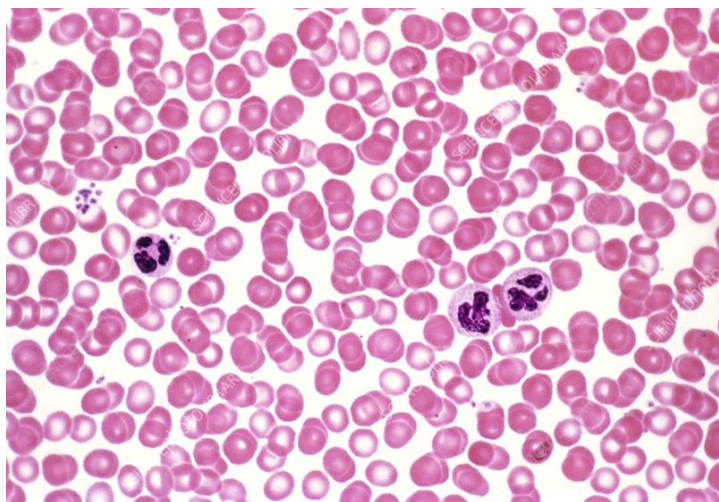
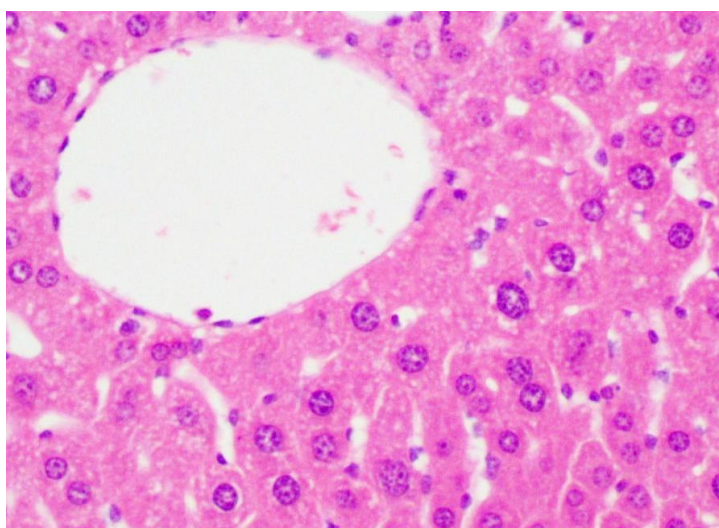
χασματοσώματα (κίτρινα) είναι ομάδες καναλιών που σχηματίζουν υδατοειδή τούνελ επικοινωνίας μεταξύ των κυττάρων.

Οι **χασμοσύνδεσμοι** αποτελούν εξειδικευμένα σημεία επαφής που επιτρέπουν την άμεση ανταλλαγή ιόντων και μικρομορίων μεταξύ γειτονικών κυττάρων, εξασφαλίζοντας την **ηλεκτρική και μεταβολική σύζευξη** τους. Κάθε χασμοσύνδεσμος αποτελείται από πλήθος **κοννεξόνων**, καθένα από τα οποία σχηματίζεται από έξι υπομονάδες **κοννεξίνης**. Δύο **κοννεξόνια**, ένα από κάθε κυτταρική μεμβράνη, ενώνονται κεντρικά σχηματίζοντας έναν **υδρόφιλο δίαυλο** μέσω του οποίου διέρχονται ιόντα, μεταβολίτες αλλά και σήματα (όπως το cAMP και το IP₃, **Βλεπε Κεφ XXXX**) και μικρά μόρια έως 1 kDa.

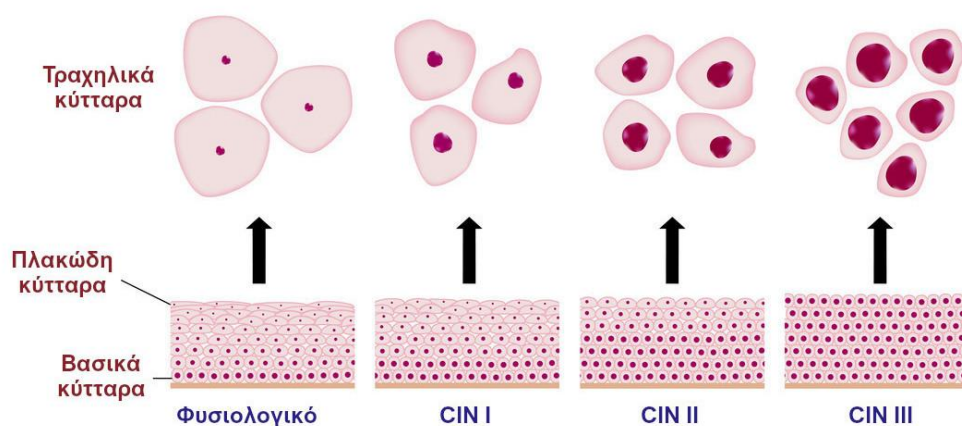
6.4 Ο πυρήνας

Το πιο κεντρικό διαμέρισμα ενός ευκαρυωτικού κυττάρου είναι ο **πυρήνας**. Είναι το μορφολογικό, γενετικό και λειτουργικό κέντρο του κυττάρου, όπου βρίσκεται αποθηκευμένο το DNA. Μέσα στον πυρήνα φιλοξενούνται επίσης οι απαραίτητοι μηχανισμοί ρύθμισης της γονιδιακής έκφρασης, της μεταγραφής και της αντιγραφής του DNA, διαδικασίες που αποτελούν τη βάση όλων των κυτταρικών λειτουργιών. Η ύπαρξη του πυρήνα επέτρεψε στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς να επιτύχουν **υψηλό επίπεδο χωρικής και λειτουργικής εξειδίκευσης**, καθώς η απομόνωση του γενετικού υλικού από το κυτταρόπλασμα καθιστά δυνατή τη ρύθμιση της πρόσβασης σε αυτό αλλά και τον έλεγχο της πληροφορίας από το DNA μέχρι τα ριβοσώματα. Επιπλέον, ο πυρήνας είναι ένα δυναμικό οργανίδιο, του οποίου η δομή και η οργάνωση μεταβάλλονται συνεχώς κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου και υπό την επίδραση εξωτερικών σημάτων ρύθμισης και εξειδίκευσης της γονιδιακής έκφρασης.

Η μορφή και η θέση του πυρήνα ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο, τη λειτουργία και την κατάσταση του κυττάρου. Συνήθως, ο πυρήνας βρίσκεται στο κεντρικό τμήμα του κυττάρου. Ωστόσο, σε ορισμένα κύτταρα, όπως στα επιθηλιακά, μπορεί να είναι εκτοπισμένος προς την περιφέρεια λόγω της κατανομής των οργανιδίων ή της λειτουργικής πολικότητας του κυττάρου. Το σχήμα του πυρήνα είναι συνήθως **σφαιρικό** ή **ωοειδές**, αλλά υπάρχουν και εξαιρέσεις: στα **ουδετερόφιλα**, για παράδειγμα, ο πυρήνας είναι **πολύλοβος**, διευκολύνοντας την παραμόρφωση και τη διέλευση του κυττάρου από στενούς ιστικούς χώρους, ενώ στα **μυϊκά κύτταρα** έχει **επιμήκη μορφή** και εντοπίζεται στην περιφέρεια. Το μέγεθος του πυρήνα εξαρτάται από τη μεταβολική και μεταγραφική δραστηριότητα του κυττάρου. Έτσι, κύτταρα με έντονη μεταγραφική λειτουργία, όπως οι νευρώνες ή τα ωκύτταρα, διαθέτουν μεγάλους, ευδιάκριτους πυρήνες, ενώ κύτταρα με χαμηλή δραστηριότητα, όπως τα λεμφοκύτταρα σε ηρεμία, έχουν μικρότερους και πιο συμπυκνωμένους πυρήνες. Η **πυρηνοπλασματική αναλογία** (ο λόγος όγκου πυρήνα προς όγκο κυτταροπλάσματος) χρησιμοποιείται συχνά ως δείκτης διαφοροποίησης και λειτουργικής κατάστασης ή παθολογίας του κυττάρου. Για παράδειγμα, τα εμβρυϊκά και καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένο λόγο πυρηνοπλασματικής αναλογίας, γεγονός που αντικατοπτρίζει την εντατική μεταγραφική τους δραστηριότητα.



Εικόνα 6.X XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

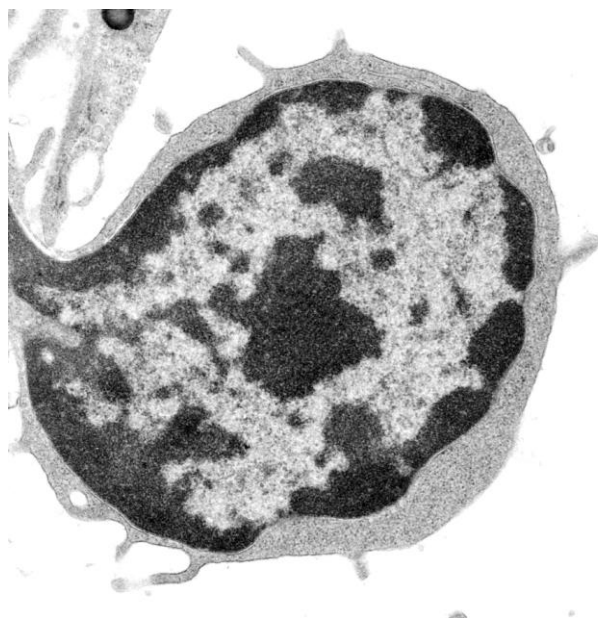


Εικόνα 6.X Η πυρηνοπλασματική αναλογία κατά τα στάδια εξέλιξης της ατυπίας των κυττάρων του τραχήλου της μήτρας. Η εικόνα παρουσιάζει τη σταδιακή εξέλιξη των αλλοιώσεων στα τραχηλικά κύτταρα, από τη φυσιολογική κατάσταση έως τις προκαρκινικές

βλάβες γνωστές ως ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας (CIN). Στο φυσιολογικό επιθήλιο, τα πλακώδη κύτταρα έχουν ομαλή διάταξη και φυσιολογική морφολογία. Στο στάδιο CIN I εμφανίζονται ήπιες αλλοιώσεις στα κατώτερα στρώματα του επιθηλίου, με ελαφρώς διογκωμένους πυρήνες. Στο CIN II οι κυτταρικές ανωμαλίες επεκτείνονται στα δύο τρίτα του πάχους του επιθηλίου και οι πυρήνες γίνονται πιο άτυποι. Τέλος, στο CIN III παρατηρείται σοβαρή δυσπλασία, όπου οι αλλοιώσεις καταλαμβάνουν όλο το πάχος του επιθηλίου και τα κύτταρα παρουσιάζουν έντονη πυρηνική ατυπία· πρόκειται για το τελικό στάδιο πριν την εξέλιξη σε διηθητικό καρκίνο. Οι αλλοιώσεις αυτές προκαλούνται συνήθως από εμμένουσα λοίμωξη με τον ιό των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV).

Αν και τα περισσότερα ευκαρυωτικά κύτταρα διαθέτουν έναν μόνο πυρήνα, υπάρχουν εξαιρέσεις. Τα **πολυπύρρηνα** κύτταρα, όπως τα **ηπατοκύτταρα**, τα **μυοκύτταρα** και ορισμένοι **οστεοκλάστες**, προκύπτουν είτε από συνένωση πολλών κυττάρων είτε από επαναλαμβανόμενες πυρηνικές διαιρέσεις χωρίς κυτοκίνηση· δηλαδή χωρίς των διαχωρισμό των δύο θηγατρικών κυττάρων. Από την άλλη πλευρά, ορισμένοι κυτταρικοί τύποι, όπως τα ερυθροκύτταρα των θηλαστικών, αποβάλλουν τον πυρήνα τους κατά την ωρίμανση για να αυξήσουν τον διαθέσιμο χώρο για αιμοσφαιρίνη και να διευκολύνουν τη μεταφορά οξυγόνου.

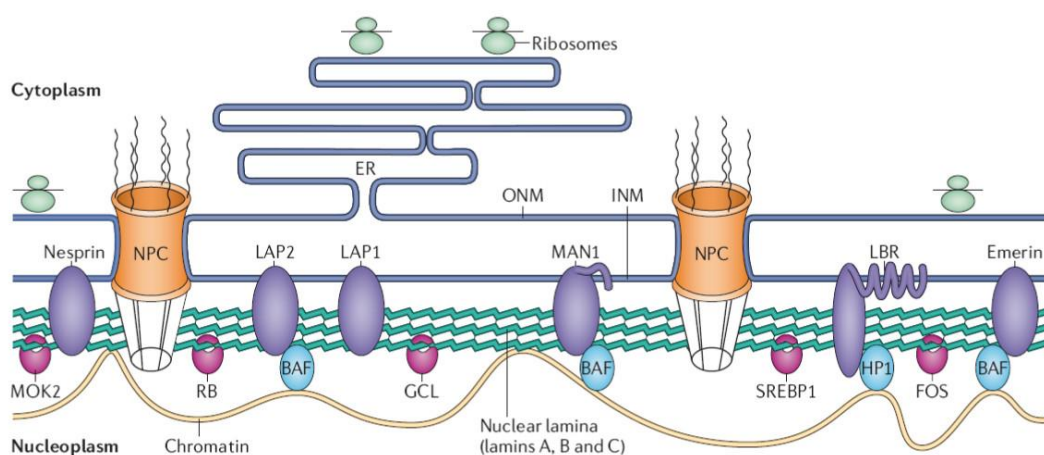
Η εσωτερική αρχιτεκτονική του πυρήνα είναι εξαιρετικά πολύπλοκη και ιεραρχημένη. Το εσωτερικό του δεν είναι ομοιογενές, αλλά αποτελείται από επιμέρους διαμερίσματα με εξειδικευμένες λειτουργίες. Η πιο εμφανείς σχηματισμοί είναι οι **πυρηνίσκοι**, οι περιοχές της **ετεροχρωματίνης** και τα **πυρηνικά σωμάτια**. Αυτή η οργανωμένη εσωτερική διάταξη αντανακλά τις διαφορετικές λειτουργίες της κάθε περιοχής.



Εικόνα 6.X Ηλεκτρονική μικρογραφία πυρήνα ευκαρυωτικού κυττάρου. Στο κέντρο διακρίνεται ο πυρήνας, ο οποίος περιβάλλεται από διπλή πυρηνική μεμβράνη και περιέχει τη χρωματίνη σε ετερογενή κατανομή — οι πιο σκούρες περιοχές αντιστοιχούν σε ετεροχρωματίνη, ενώ οι πιο ανοιχτές σε ευχρωματίνη. Το κυτταρόπλασμα γύρω από τον πυρήνα εμφανίζει κοκκιώδη υφή λόγω παρουσίας οργανιδίων, όπως ριβοσωμάτων και τμημάτων του ενδοπλασματικού δικτύου.

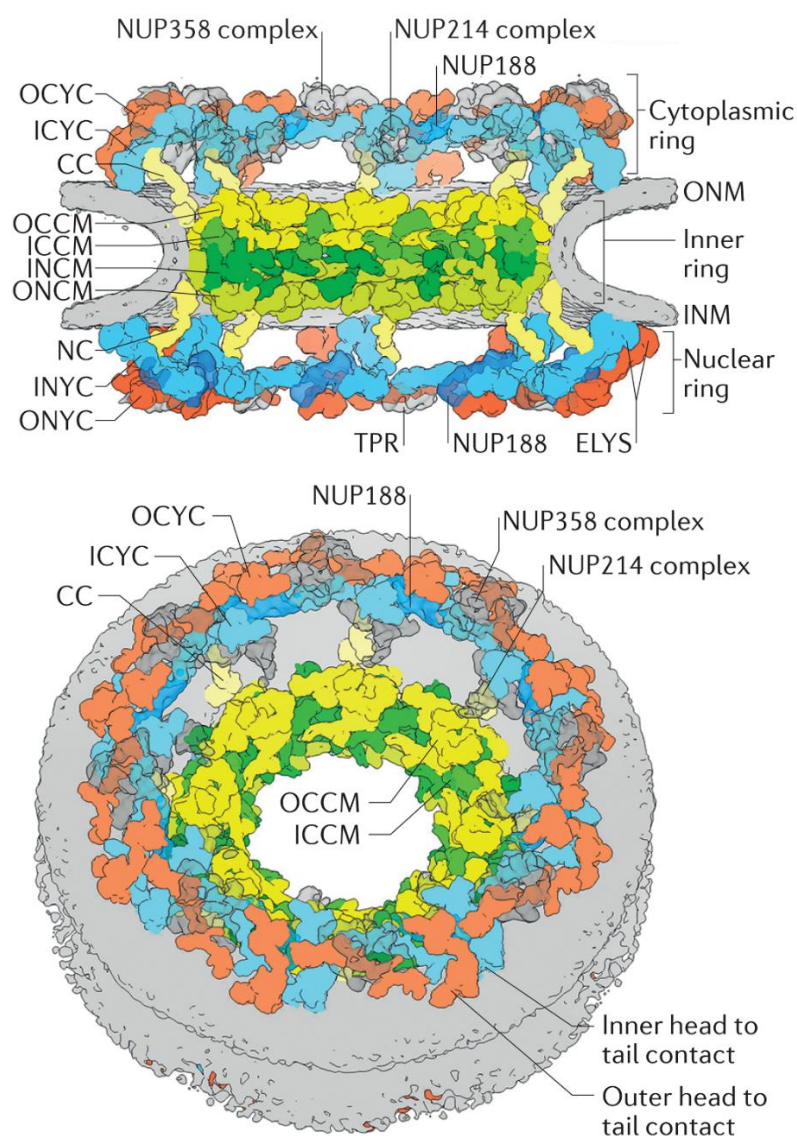
Ο **πυρηνικός φάκελος** αποτελεί το φυσικό όριο του πυρήνα και ρυθμίζει την ανταλλαγή μακρομορίων μεταξύ του πυρηνοπλάσματος, δηλαδή του εσωτερικού του πυρήνα, και του **κυτταροπλάσματος**. Πρόκειται για μια **διπλή μεμβράνη** πάχους περίπου 40–60 nm, που περιβάλλει πλήρως το πυρηνικό περιεχόμενο. Η **εξωτερική πυρηνική μεμβράνη** είναι **συνεχής με το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο** και, γι αυτό, φέρει **ριβοσώματα** στην επιφάνειά της. Αυτή η συνέχεια εξασφαλίζει την άμεση επικοινωνία μεταξύ πυρήνα και συστήματος μεμβρανών του κυττάρου, διευκολύνοντας τη ροή λιπιδίων και πρωτεϊνών. Η **εσωτερική μεμβράνη** έρχεται σε επαφή με το **πυρηνικό έλασμα**, ένα ανθεκτικό δίκτυο ινιδίων αποτελούμενο από **λαμίνες A, B και C**, οι οποίες όπως είδαμε ανήκουν στα ενδιάμεσα ινίδια του κυτταροσκελετού. Το έλασμα αυτό προσδίδει μηχανική σταθερότητα στον πυρήνα, καθορίζει το σχήμα του και λειτουργεί ως σημείο αγκύρωσης για περιοχές της **ετεροχρωματίνης**, ρυθμίζοντας τη χωρική οργάνωση του γονιδιώματος. Παράλληλα, συμμετέχει σε κρίσιμες διεργασίες όπως η **αναδόμηση του πυρηνικού φακέλου** μετά τη μίτωση και η **επικοινωνία με το κυτταροσκελετικό σύστημα** μέσω πρωτεϊνών που συνδέουν τις δύο μεμβράνες. Μεταξύ των δύο μεμβρανών υπάρχει ο **περιπυρηνικός χώρος**, πλάτους περίπου 20–40 nm, ο οποίος είναι συνεχής με τον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου και εξυπηρετεί τη μεταφορά ουσιών και ιόντων.

Ο πυρηνικός φάκελος διακόπτεται από πολυπρωτεϊνικές δομές γνωστές ως **πυρηνικοί πόροι**. Κάθε πόρος είναι ένα τεράστιο σύμπλοκο, που ονομάζεται, **σύμπλοκο πυρηνικού πόρου**, αποτελούμενο από περίπου 30 διαφορετικές πρωτεΐνες, τις **νουκλεοπορίνες**, που επαναλαμβάνονται συμμετρικά και σχηματίζουν ένα **οκταγωνικό πόρο** διαμέτρου περίπου 100 nm. Αυτά τα σύμπλοκα ρυθμίζουν τη **μεταφορά μακρομορίων** μεταξύ του πυρήνα και του κυτταροπλάσματος με εξαιρετική εξειδίκευση.

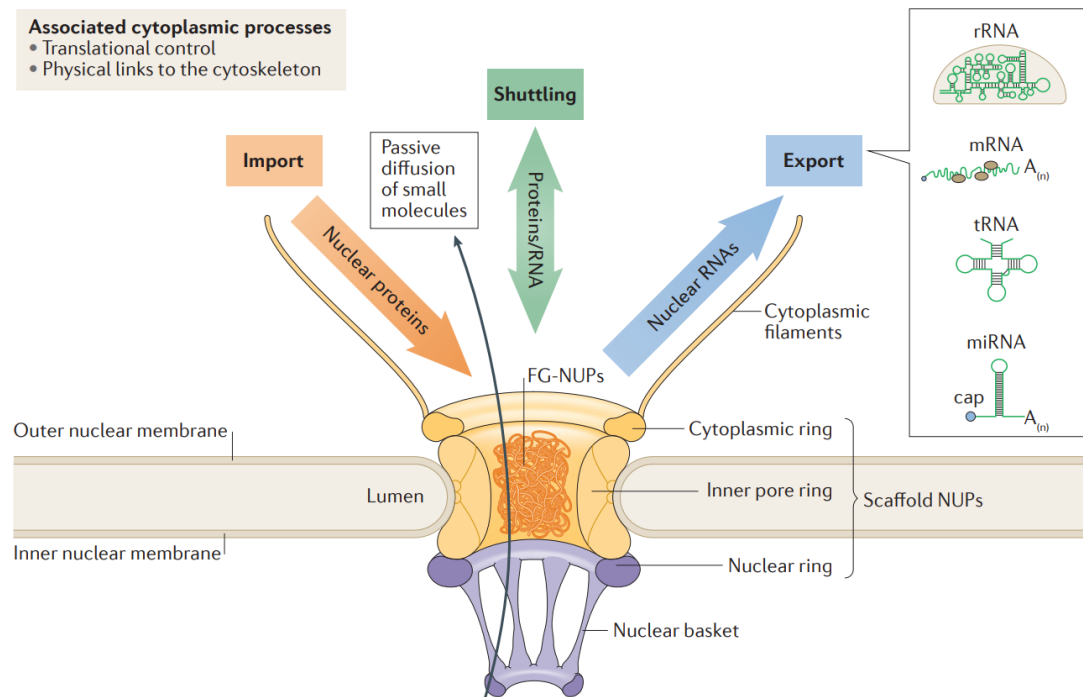


Εικόνα 6.X Η δομή του πυρηνικού φακέλου. Το σχήμα δείχνει τις δύο μεμβράνες —την εξωτερική και την εσωτερική— που περιβάλλουν τον πυρήνα, καθώς και τους πυρηνικούς πόρους που επιτρέπουν την ανταλλαγή μακρομορίων μεταξύ πυρήνα και κυτταροπλάσματος. Η εξωτερική μεμβράνη συνεχίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και

φέρει ριβοσώματα. Πρωτεΐνες της εσωτερικής μεμβράνης συνδέουν το πυρηνικό περίβλημα με τη λαμίνη (λαμίνες A, B, C) του πυρηνικού ελάσματος. Αρκετοί παράγοντες μεταγραφής επίσης προσδένονται στη πυρηνική έλασμα, όπως ο ρυθμιστής του ρετινοβλαστώματος (RB), η GCL (germ cell-less), η SREBP1 (sterol response element binding protein 1), καθώς και οι FOS και MOK2. Η BAF (Barrier to Autointegration Factor) είναι μια πρωτεΐνη που συνδέεται με τη χρωματίνη και προσδένεται τόσο στην πυρηνική λάμينا όσο και σε αρκετές από τις παραπάνω πρωτεΐνες του πυρηνικού φακέλου. Επιπλέον, η ετεροχρωματίνη πρωτεΐνη 1 (HP1) συνδέεται τόσο με τη χρωματίνη όσο και με τον υποδοχέα της λαμίνης B (LBR).



Εικόνα 6.Χ Δομική απεικόνιση του κεντρικού μέρους πυρηνικού πόρου. Το σύμπλοκο του πυρηνικού πόρου (NPC) παρουσιάζεται σε εγκάρσια (επάνω) και τομή από πάνω (κάτω). Το NPC αποτελείται από συμμετρικά οργανωμένα δακτυλιοειδή σύμπλοκα που συνδέουν την εσωτερική και εξωτερική πυρηνική μεμβράνη. Διακρίνονται τρεις κύριες ζώνες: ο κυτταροπλασματικός δακτύλιος, ο εσωτερικός δακτύλιος και ο πυρηνικός δακτύλιος. Οι δομές αυτές σχηματίζονται από μεγάλες ομάδες νουκλεοπορινών (NUPs), οι οποίες περιλαμβάνουν δομικές πρωτεΐνες σύμπλοκα αγκυροβόλησης που εξασφαλίζουν τη σταθερότητα και την επιλεκτική μεταφορά μορίων μεταξύ πυρήνα και κυτταροπλάσματος.



Εικόνα 6.X Η λειτουργία του πυρηνικού πόρου. Ο πυρηνικός πόρος διαμεσολαβεί την ανταλλαγή μακρομορίων μεταξύ πυρήνα και κυτταροπλάσματος. Η εισαγωγή αφορά τη μεταφορά πυρηνικών πρωτεϊνών, η εξαγωγή τη μεταφορά RNA (rRNA, mRNA, tRNA, miRNA) τα περισσότερα με τη μορφή ριβοπρωτεϊνικών συμπλόκων, ενώ μικρά μόρια διαχέονται παθητικά. Οι FG-NUPs σχηματίζουν εκλεκτικό φραγμό, επιτρέποντας την ελεγχόμενη μεταφορά πρωτεϊνών και RNA.

Στο εσωτερικό του πυρήνα ξεχωρίζει ο **πυρηνίσκος**, μια από τις πιο χαρακτηριστικές και λειτουργικά σημαντικές μη μεμβρανώδεις δομές του ευκαρυωτικού κυττάρου. Παρατηρείται στο οπτικό μικροσκόπιο ως ένα **πυκνό, σφαιρικό σωματίο** που ξεχωρίζει από την υπόλοιπη πυρηνική μάζα λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης RNA και πρωτεϊνών. Αν και δεν περιβάλλεται από μεμβράνη, ο πυρηνίσκος είναι **ιδιαίτερα οργανωμένος**. Η κύρια και πιο γνωστή λειτουργία του είναι η **σύνθεση του ριβοσωμικού RNA (rRNA)** και η **συναρμολόγηση των ριβοσωμικών υπομονάδων**. Ο πυρηνίσκος σχηματίζεται γύρω από τις **περιοχές οργάνωσης του πυρηνίσκου**, που αντιστοιχούν σε συγκεκριμένα τμήματα των χρωμοσωμάτων 13, 14, 15, 21 και 22 του ανθρώπου, και τα οποία φέρουν τα **γονίδια του rRNA**. Ο αριθμός των πυρηνίσκων ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου, τη φάση του κυτταρικού κύκλου και τον βαθμό μεταγραφικής του δραστηριότητας. Στα ανθρώπινα σωματικά κύτταρα συνήθως παρατηρούνται δύο έως πέντε πυρηνίσκοι σε κάθε πυρήνα. Αντίθετα, σε κύτταρα με χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα ή υπό συνθήκες κυτταρικού στρες, οι πυρηνίσκοι συρρικνώνονται ή αποδομούνται προσωρινά, γεγονός που αντικατοπτρίζει τη μείωση της ριβοσωμικής βιογένεσης και της γενικότερης μεταβολικής δραστηριότητας του κυττάρου. Στο υπόλοιπο εσωτερικό του πυρήνα, το **DNA** είναι οργανωμένο σε μια σύνθετη συμπυκνωμένη δομή, τη **χρωματίνη**. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο (XXXXX) αυτή η τεράστια συμπύκνωση επιτυγχάνεται χάρη στη **νουκλεοσωμική οργάνωση**. Η χρωματίνη παρατηρείται σε δύο μορφές με διαφορετικό βαθμό συμπύκνωσης. Η **ευχρωματίνη**, η οποία είναι **λιγότερο συμπυκνωμένη** και

μεταγραφικά **ενεργή**, περιέχοντας τα γονίδια που εκφράζονται ενεργά και βρίσκεται κυρίως στο εσωτερικό του πυρήνα. Η **ετεροχρωματίνη**, η οποία είναι **περισσότερο συμπυκνωμένη**, μεταγραφικά **ανενεργή**, και συγκεντρώνεται συνήθως κοντά στον **πυρηνικό φάκελο**.

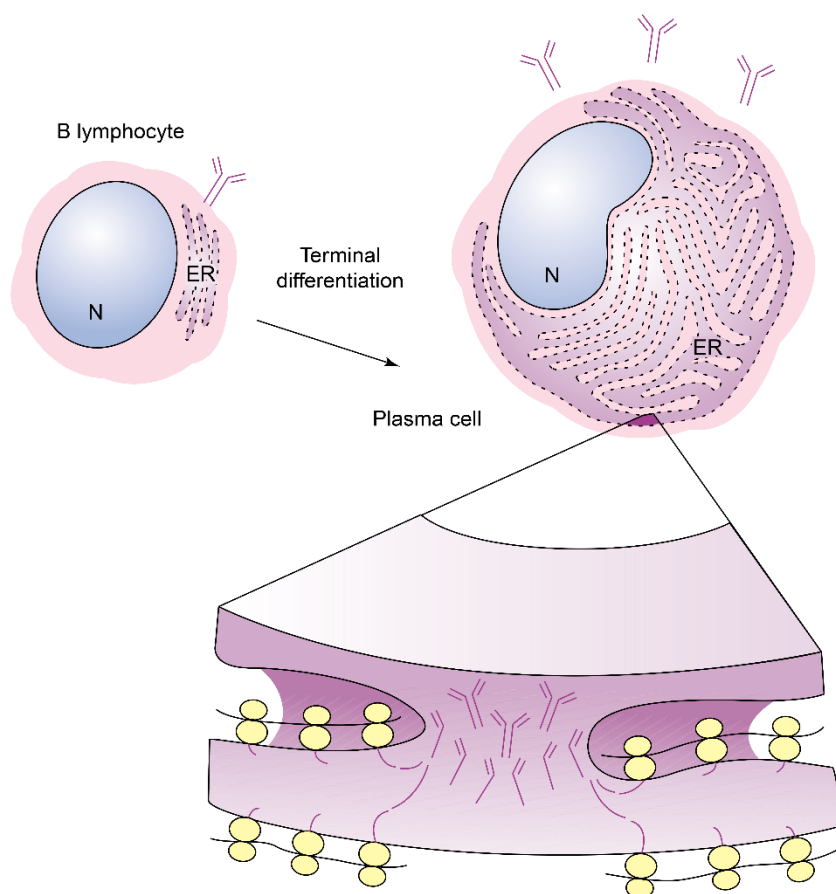


6.5 Το ενδοπλασματικό δίκτυο

Το **ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ)** είναι ένα από τα πιο εκτεταμένα και πολύπλοκα οργανίδια του ευκαρυωτικού κυττάρου, σχηματίζοντας ένα **τρισδιάστατο δίκτυο μεμβρανών** που εκτείνεται σε όλο το κυτταρόπλασμα. Ο ρόλος του ενδοπλασματικού δικτύου είναι πολυδιάστατος: συμμετέχει στη **σύνθεση πρωτεϊνών και λιπιδίων**, στην **αποθήκευση ιόντων ασβεστίου**, στην **αναδίπλωση και τροποποίηση πρωτεϊνών**, καθώς και στην **αποτοξίνωση** του κυττάρου. Η ανακάλυψη του ΕΔ χρονολογείται στα μέσα του 20ού αιώνα, όταν παρατηρήθηκαν στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ένα πλέγμα επίπεδων μεμβρανικών σάκων και σωλήνων που συνδέονταν άμεσα με τον πυρηνικό φάκελο. Ο όρος “ενδοπλασματικό δίκτυο” προτάθηκε από τον Porter το 1945 και έκτοτε καθιερώθηκε για να περιγράψει αυτό το εκτεταμένο εσωτερικό σύστημα μεμβρανών. Αποτελείται από μεμβρανικά σωληνάρια, κυστίδια και πεπλατυσμένους σάκους, που σχηματίζουν ένα δίκτυο συνδεδεμένο με τον πυρηνικό φάκελο. Ο εσωτερικός χώρος που περικλείεται από τις μεμβράνες του ΕΔ ονομάζεται **αυλός** και είναι ένα συνεχές διαμέρισμα που εκτείνεται μέχρι την περιφέρεια του κυττάρου και επικοινωνεί με τον περιπυρηνικό χώρο.

Το ΕΔ παρόλο που μπορεί να θεωρηθεί ως **ένα συνεχές μεμβρανικό σύστημα** που περιλαμβάνει δύο λειτουργικά και μορφολογικά διακριτές περιοχές: το **αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (ΑΕΔ)**, το οποίο φέρει ριβοσώματα στην επιφάνειά του και σχετίζεται με την πρωτεϊνοσύνθεση, και το **λείο ενδοπλασματικό δίκτυο (ΛΕΔ)**, το οποίο στερείται ριβοσωμάτων και εξειδικεύεται στη σύνθεση λιπιδίων και στον μεταβολισμό. Οι δύο αυτές μορφές δεν είναι απομονωμένες αλλά **συνεχείς** μεταξύ τους, σχηματίζοντας ένα

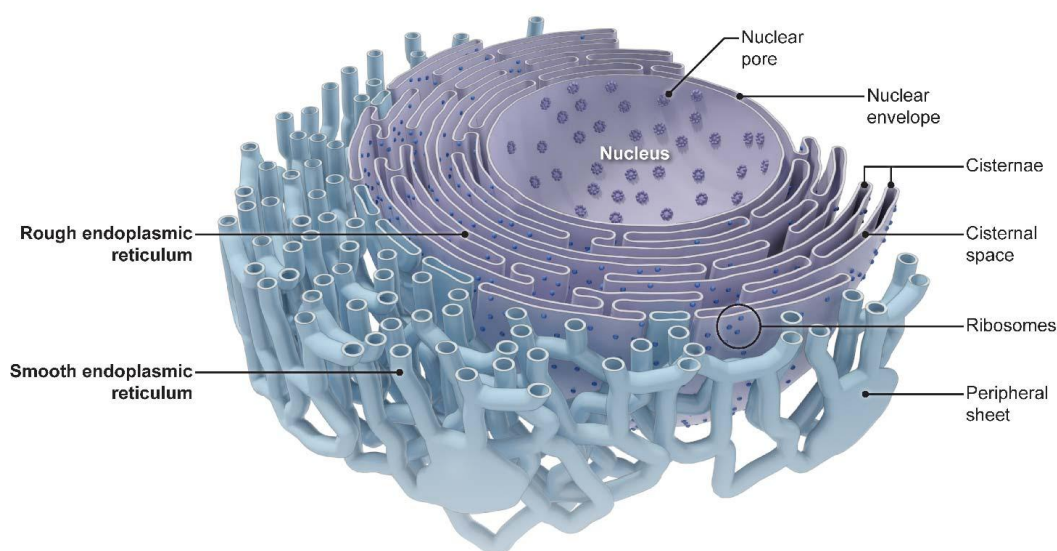
ενιαίο λειτουργικό σύστημα. Η συνολική έκταση των μεμβρανών του ΕΔ διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο ανάλογα με τη βιοσυνθετική κατάσταση εντυπωσιακή· σε ορισμένα κύτταρα, όπως στα ηπατοκύτταρα, το ΕΔ μπορεί να καταλαμβάνει περισσότερο από το 50% της συνολικής μεμβρανικής επιφάνειας του κυττάρου. Αυτή η εκτεταμένη οργάνωση εξυπηρετεί την τεράστια επιφάνεια που απαιτείται για τις διεργασίες σύνθεσης και μεταφοράς μακρομορίων.



Εικόνα 6.X Το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο κατά την ενεργοποίηση και ωρίμαση ενός Β λεμφοκυττάρου. Το ανώριμο Β κύτταρο (αριστερά) διαθέτει λίγα αναπτυγμένα οργάνδια, ενώ μετά τη δέσμευση του αντιγόνου μέσω του υποδοχέα του (BCR), ενεργοποιείται (δεξιά) και διαφοροποιείται σε πλασματοκύτταρο με εκτεταμένο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο για την παραγωγή αντισωμάτων. Κάτω, απεικονίζεται η παραγωγή μέσω πρωτεϊνoσύνθεσης των αντισωμάτων μέσα στον αυλό του ΕΔ. Από εκεί θα οδηγηθούν σε εκκριτικά κυστίδια.

Το **αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο (rough ER)** ονομάζεται έτσι λόγω της “τραχείας” του εμφάνισης στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, εξαιτίας της παρουσίας **ριβoσωμάτων** προσκολλημένων στην κυτταροπλασματική του επιφάνεια. Αυτά τα ριβoσώματα είναι υπεύθυνα για τη **σύνθεση πρωτεϊνών** που προορίζονται είτε για έκκριση, είτε για ένταξη στις μεμβράνες, είτε για λειτουργία σε ενδομεμβρανικά οργάνδια όπως το Golgi ή τα λυσοσώματα. Η σύνθεση πρωτεϊνών στο ΑΕΔ ξεκινά όταν ένα ριβoσώμα αρχίζει να μεταφράζει ένα μόριο mRNA στο κυτταρόπλασμα. Εάν η πρωτεΐνη που συντίθεται περιέχει

μια **αλληλουχία σηματοδότησης**, αυτή αναγνωρίζεται από το **σωματίδιο αναγνώρισης σήματος (SRP)**, το οποίο σταματά προσωρινά τη μετάφραση και κατευθύνει το ριβόσωμα προς μια **υποδοχέα SRP** στην επιφάνεια του ΑΕΔ. Μόλις το σύμπλοκο προσδεθεί, η πρωτεΐνη εισέρχεται διαμέσου ενός **διαύλου μετατόπισης** στον αυλό του ΕΔ, όπου ολοκληρώνεται η σύνθεσή της. Μέσα στον αυλό του ΑΕΔ, οι νεοσυντιθέμενες πρωτεΐνες υποβάλλονται σε **αναδίπλωση, σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών και γλυκοζυλίωση** (προσθήκη σακχάρων). Αυτές οι διεργασίες επιτελούνται με τη βοήθεια εξειδικευμένων πρωτεϊνών, όπως οι **μοριακοί συνοδοί** που βοηθούν στη σωστή διαμόρφωση των πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Επιπλέον, στο ΑΕΔ υπάρχει ένας πολύ αυστηρός **μηχανισμός ποιοτικού ελέγχου**. Πρωτεΐνες που δεν αναδιπλώνονται σωστά ή παραμένουν ημιτελείς αναγνωρίζονται και μεταφέρονται πίσω στο κυτταρόπλασμα για **αποικοδόμηση μέσω του πρωτεασώματος**. Εάν η συσσώρευση λανθασμένων πρωτεϊνών είναι εκτεταμένη, ενεργοποιείται η **αντίδραση στρες του ΕΔ (UPR)**, ένας μηχανισμός που ρυθμίζει τη μεταγραφή και τη μετάφραση ώστε να αποκατασταθεί η ισορροπία ή, σε ακραίες περιπτώσεις, να οδηγήσει το κύτταρο σε **θάνατο**.



Εικόνα 6.Χ. Η δομή και η σχέση μεταξύ του πυρηνικού φακέλου, του αδρού και του λείου ενδοπλασματικού δικτύου. Το αδρό ΕΔ αποτελείται από παράλληλες επίπεδα ενός μεμβρανώδους δικτύου που φέρουν πολυάριθμα ριβοσώματα στην επιφάνειά τους, ενώ το λείο ΕΔ χαρακτηρίζεται από ακανόνιστο, διακλαδιζόμενο σωληνοειδές δίκτυο χωρίς ριβοσώματα. Και τα δύο τμήματα συνδέονται άμεσα με τον πυρηνικό φάκελο.

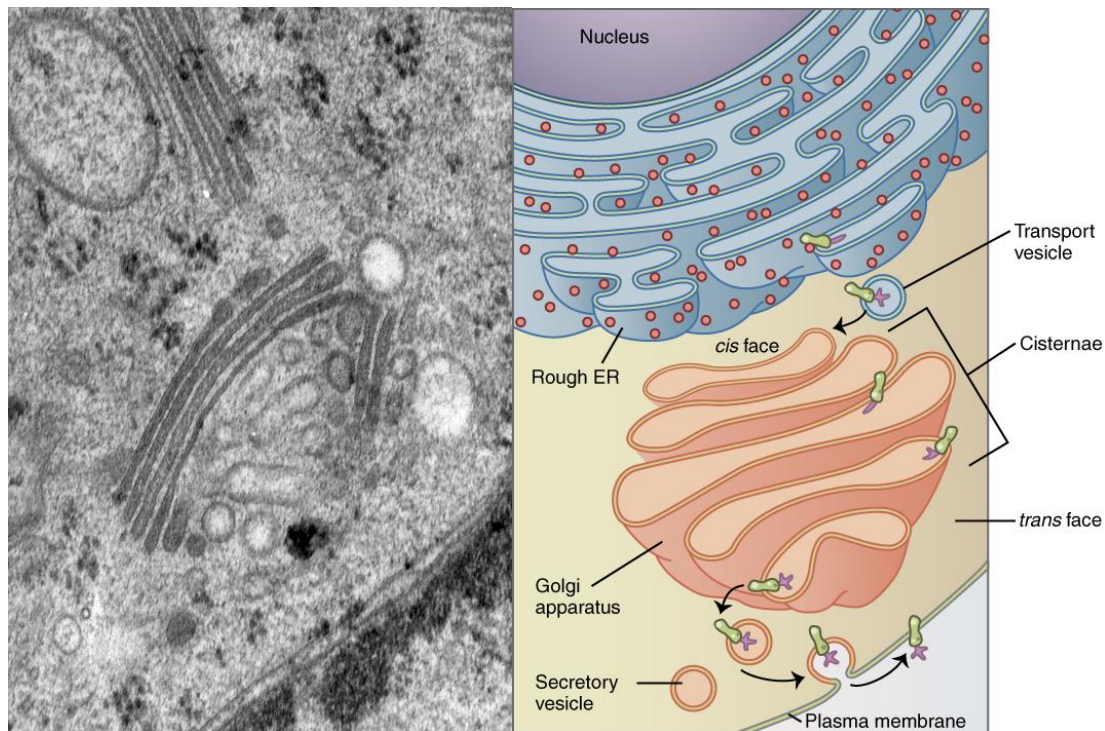
Το **λείο ενδοπλασματικό δίκτυο** δεν φέρει ριβοσώματα στην επιφάνειά του και έχει σωληνοειδή μορφή σε σύγκριση με το πεπλατυσμένο ΑΕΔ. Το ΛΕΔ είναι το κύριο κέντρο **λιπιδικής βιοσύνθεσης** του κυττάρου. Εδώ συντίθενται **φωσφολιπίδια, χοληστερόλη, στεροειδή και γλυκολιπίδια**, τα οποία στη συνέχεια μεταφέρονται προς άλλα οργάνδια ή ενσωματώνονται στη μεμβράνη. Στα κύτταρα των επινεφριδίων, των όρχεων και των ωοθηκών, το ΛΕΔ είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένο, καθώς συμμετέχει στην **παραγωγή στεροειδών ορμονών** (π.χ. κορτιζόλης, οιστρογόνων, τεστοστερόνης). Στα **ηπατοκύτταρα**, το ΛΕΔ περιέχει πλήθος ενζύμων του συστήματος **κυτοχρώματος P450**, τα οποία καταλύουν αντιδράσεις οξείδωσης, αναγωγής και σύζευξης που μετατρέπουν λιπόφιλες τοξικές ουσίες σε πιο υδατοδιαλυτές ενώσεις, διευκολύνοντας την απέκκρισή τους. Αυτή η λειτουργία είναι

κρίσιμη για την αποτοξίνωση φαρμάκων και αλκοόλης. Τέλος το ΛΕΔ συμμετέχει στη **γλυκονογένεση** και στη **διάσπαση του γλυκογόνου**, καθώς περιέχει το ένζυμο **αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (G6PD)**, απελευθερώνοντας ελεύθερη γλυκόζη στο αίμα — μια διαδικασία κρίσιμη για τη διατήρηση των επιπέδων σακχάρου.

6.6 Η συσκευή Golgi

Η **συσκευή Golgi**, ή **σύμπλεγμα Golgi**, αποτελεί ένα οργανίδιο του ενδομεμβρανώδους συστήματος των ευκαρυωτικών κυττάρων, παίζοντας κεντρικό ρόλο στην επεξεργασία, τροποποίηση, ταξινόμηση και διανομή των μακρομορίων που συντίθενται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Αποτελεί τον κύριο ενδιάμεσο σταθμό της **εκκριτικής οδού** και είναι υπεύθυνο για την κατεύθυνση των πρωτεϊνών και των λιπιδίων προς τους τελικούς τους προορισμούς, είτε αυτοί βρίσκονται στο εσωτερικό του κυττάρου είτε στο εξωκυττάριο περιβάλλον. Η ανακάλυψή του αποδίδεται στον Ιταλό ιστολόγο Camillo Golgi το 1898, ο οποίος το παρατήρησε για πρώτη φορά σε νευρικά κύτταρα χρησιμοποιώντας μια πρωτοποριακή μέθοδο χρώσης με νιτρικό άργυρο. Παρότι αρχικά η ύπαρξή του αμφισβητήθηκε, η εισαγωγή της ηλεκτρονικής μικροσκοπίας στα μέσα του 20ού αιώνα επιβεβαίωσε όχι μόνο την παρουσία του αλλά και την εξαιρετικά πολύπλοκη οργάνωση και λειτουργικότητά του.

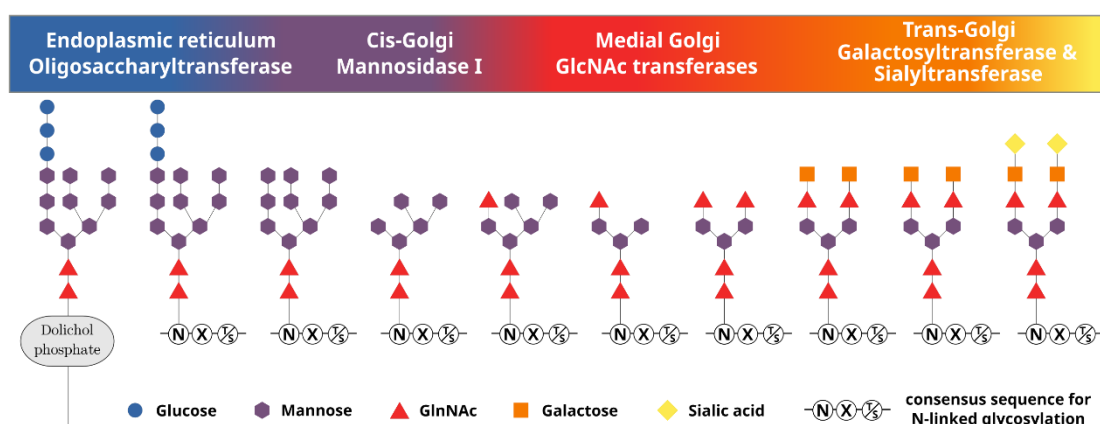
Δομικά, Η συσκευή Golgi συνίσταται σε μια σειρά από πεπλατυσμένους μεμβρανικούς σάκους, γνωστούς ως **δεξαμενές** ή *cisternae*, οι οποίοι διατάσσονται σε στοίβες και σχηματίζουν ένα συνεχές δίκτυο με χαρακτηριστική πολικότητα. Κάθε στοίβα δεξαμενών περιλαμβάνει τρεις διακριτές ζώνες: την **cis πλευρά**, που βρίσκεται πλησιέστερα στο ενδοπλασματικό δίκτυο και λειτουργεί ως σημείο εισόδου, τη **μεσαία περιοχή**, όπου λαμβάνει χώρα το μεγαλύτερο μέρος των τροποποιήσεων, και την **trans πλευρά**, η οποία αποτελεί το σημείο εξόδου και διανομής των ώριμων προϊόντων. Οι δεξαμενές του Golgi φιλοξενούν διαφορετικά ένζυμα, ανάλογα με το επίπεδο επεξεργασίας των μακρομορίων που επιτελείται σε κάθε τμήμα. Ο αυλός των δεξαμενών συνδέεται μέσω ενός δυναμικού συστήματος κυστιδίων, τα οποία διασφαλίζουν τη συνεχή ροή μακρομορίων προς και από το Golgi. Σε κύτταρα με έντονη εκκριτική λειτουργία, όπως τα ηπατοκύτταρα, τα παγκρεατικά και τα πλασματοκύτταρα, η συσκευή Golgi είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένη, ενώ σε άλλους τύπους περιορίζεται σε μικρότερο όγκο. Στα ζωικά κύτταρα βρίσκεται συνήθως κοντά στον πυρήνα και το κεντροσωμάτιο.



Εικόνα 6.X Η δομή και η λειτουργία της συσκευής Golgi. Στα αριστερά φαίνεται μικροσκοπική εικόνα ηλεκτρονικής μικροσκοπίας του οργανιδίου, ενώ στα δεξιά παρουσιάζεται σχηματική απεικόνιση της δομής και της λειτουργίας του. Η συσκευή Golgi αποτελείται από επίπεδες μεμβρανώδεις δεξαμενές και διακρίνεται σε δύο πλευρές: την *cis*, η οποία δέχεται κυστίδια από το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, και την *trans*, όπου σχηματίζονται εκκριτικά κυστίδια που μεταφέρουν πρωτεΐνες προς την πλασματική μεμβράνη ή σε άλλα τμήματα του κυττάρου).

Λειτουργικά, η συσκευή Golgi αποτελεί το κύριο κέντρο **μετα-μεταφραστικής επεξεργασίας των πρωτεϊνών και των λιπιδίων**. Οι πρωτεΐνες που συντίθενται στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο μεταφέρονται στο Golgi με τη μορφή κυστιδίων, όπου υποβάλλονται σε μια σειρά τροποποιήσεων που περιλαμβάνουν **γλυκοζυλίωση**, φωσφορυλίωση, σουλφονίωση, σχηματισμό δισουλφιδικών δεσμών και πρωτεολυτική ωρίμανση. Η πιο χαρακτηριστική από αυτές τις διεργασίες είναι η γλυκοζυλίωση, η οποία διαφοροποιείται σε **N-συνδεδεμένη** και **O-συνδεδεμένη**. Στην πρώτη περίπτωση, οι ολιγοσακχαρίτες που προστέθηκαν στις πρωτεΐνες στο ενδοπλασματικό δίκτυο τροποποιούνται περαιτέρω στο Golgi μέσω της δράσης εξειδικευμένων **γλυκοζυλοτρανσφερασών** και **γλυκοσιδασών**. Στη δεύτερη, νέα σακχαρικά μόρια συνδέονται σε συγκεκριμένα αμινοξέα, κυρίως σε σερίνη ή θρεονίνη. Οι τροποποιήσεις αυτές επηρεάζουν τη σταθερότητα, τη λειτουργικότητα και τη στοχευμένη αναγνώριση των πρωτεϊνών από άλλα κυτταρικά συστήματα. Παράλληλα, στο Golgi συντίθενται **σφιγγολιπίδια** και **γλυκολιπίδια**, τα οποία ενσωματώνονται στις μεμβράνες και συμβάλλουν στη δημιουργία του γλυκοκάλυκα της κυτταρικής επιφάνειας. Καθώς οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια διέρχονται από τις διαδοχικές δεξαμενές του Golgi, υφίστανται μια ακριβώς καθορισμένη αλληλουχία χημικών μεταβολών. Στην *cis* πλευρά προετοιμάζονται οι πρωτεΐνες που ήρθαν από το ΕΔ και προστίθενται φωσφορικές ομάδες, στη μεσαία περιοχή προστίθενται μόρια **N-ακετυλογλυκοζαμίνης**, ενώ στην *trans* πλευρά πραγματοποιούνται οι τελικές προσθήκες **γαλακτόζης** και **σιαλικού οξέος**. Στο ίδιο τμήμα, οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια ταξινομούνται και συσκευάζονται σε μεταφορικά κυστίδια ανάλογα με τον προορισμό τους. Το δίκτυο *trans* Golgi αποτελεί το κύριο κέντρο διανομής, από το οποίο

ξεκινούν τρεις βασικές οδοί: η εκκριτική, η ενσωμάτωσης στη μεμβράνη και η λυσοσωμική. Στην πρώτη περίπτωση, τα προϊόντα εξέρχονται από το κύτταρο μέσω εκκριτικών κυστιδίων. Στη δεύτερη, ενσωματώνονται ως συστατικά της πλασματικής μεμβράνης. Στην τρίτη, μεταφέρονται ένζυμα και πρωτεΐνες προς τα **λυσοσώματα**, όπου θα συμμετάσχουν σε διαδικασίες πέψης και αποικοδόμησης. Η κατεύθυνση αυτή εξασφαλίζεται από ειδικές πρωτεΐνες σήμανσης, όπως η 6-φωσφορική-μαννόζη, και από πρωτεΐνες καλύψεως όπως η **κλαθρίνη**, που διαμορφώνουν επιστρωμένα κυστίδια με επιλεγμένο φορτίο (**Βλέπε Κεφάλαιο XXX**).



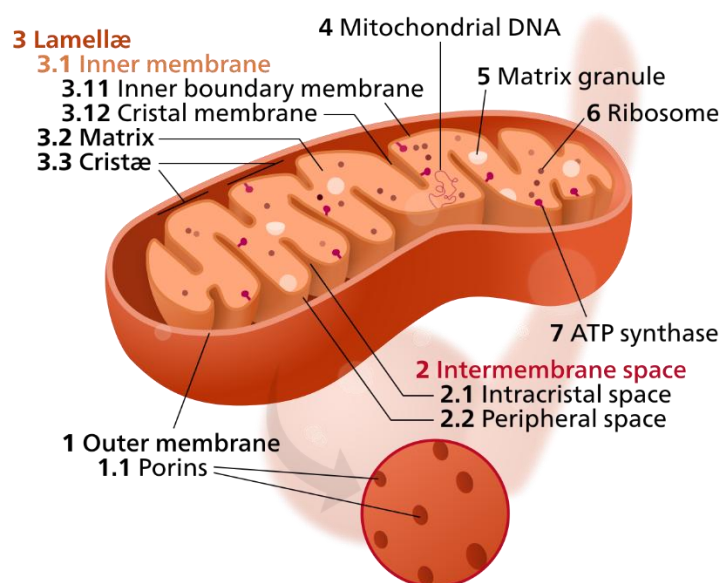
Εικόνα 6.X Η βιοσυνθετική πορεία της N-συνδεδεμένης των πρωτεϊνών. Με αυτή τη διαδικασία προστίθενται και τροποποιούνται οι ολιγοσακχαριτικές αλυσίδες (γλυκάνες) που συνδέονται στο άζωτο (N) ενός υπολειμματος ασπαραγίνης (Asn) σε μια πρωτεΐνη. Η διαδικασία ξεκινά στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου ένα προκαθορισμένο ολιγοσακχαριδικό σύμπλοκο ($\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$) μεταφέρεται από ένα φορέα φωσφορικού δολιχολίου μέσω του ενζύμου ολιγοσακχαρυλοτρανσφεράση. Αυτή είναι η αρχική N-γλυκοζυλίωση, που αναγνωρίζει τη χαρακτηριστική αλληλουχία Asn-X-Ser/Thr , όπου X ένα οποιοδήποτε αμινοξύ. Στη συνέχεια, στο cis Golgi, η μαννοσιδάση I αφαιρεί ορισμένα κατάλοιπα μαννόζης, τροποποιώντας τη δομή της γλυκάνης. Στο μεσαίο Golgi, δρουν οι τρανσφεράσες GlcNAc, που προσθέτουν υπολείμματα N-ακετυλογλυκοζαμίνης (GlcNAc), ξεκινώντας τη μετατροπή της ολιγοσακχαρίτης σε σύνθετη μορφή. Στο trans Golgi, δρουν οι γαλακτοζυλοτρανσφεράσες και σιαλυλοτρανσφεράσες, που προσθέτουν γαλακτόζη και σιαλικό οξύ αντίστοιχα, ολοκληρώνοντας έτσι τη δημιουργία σύνθετων N-συνδεδεμένων γλυκανών.

6.7 Τα μιτοχόνδρια

Ένα από τα πιο ιδιαίτερα και πολύ-λειτουργικά οργάνδια του κυττάρου είναι τα **μιτοχόνδρια**. Είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της κύριας μορφής χημικής ενέργειας, του **ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη)**, μέσω της διαδικασίας της **οξειδωτικής φωσφορυλίωσης**². Συχνά περιγράφονται ως τα εγοςτάσια του κυττάρου, ωστόσο ο ρόλος τους είναι πολυδιάστατος και επεκτείνεται σε μια σειρά κρίσιμων διεργασιών, όπως η **ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου**, ο **κυτταρικός θάνατος** και ο **μεταβολισμός των λιπαρών οξέων**. Τα

² Η οξειδωτική φωσφορυλίωση αποτελεί το τελικό στάδιο της κυτταρικής αναπνοής και είναι η διαδικασία κατά την οποία η ενέργεια των ηλεκτρονίων που μεταφέρονται μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ηλεκτροχημικού βαθμωτού πρωτονίων. Τα πρωτόνια (H^+) αντλούνται από τη μιτοχονδριακή μήτρα προς τον μεσομεμβρανικό χώρο, και η επιστροφή τους μέσω του ενζύμου ATP συνθετάση (σύμπλοκο V) οδηγεί στη φωσφορυλίωση του ADP σε ATP. Η διαδικασία αυτή εξαρτάται από την παρουσία οξυγόνου, το οποίο λειτουργεί ως τελικός δέκτης ηλεκτρονίων, σχηματίζοντας νερό. Πρόκειται για τον κυριότερο μηχανισμό παραγωγής ενέργειας στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς.

μιτοχόνδρια είναι **επιμήκη ή ωοειδή οργανίδια**, μήκους περίπου 0,5–2 μικρομέτρων, με δυνατότητα αλλαγής σχήματος και θέσης ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου. Περιβάλλονται από **δύο διακριτές μεμβράνες**, την **εξωτερική** και την **εσωτερική**, οι οποίες οριοθετούν δύο διαμερίσματα: τον **μεσομεμβρανικό χώρο** και τη **μιτοχονδριακή μήτρα**.

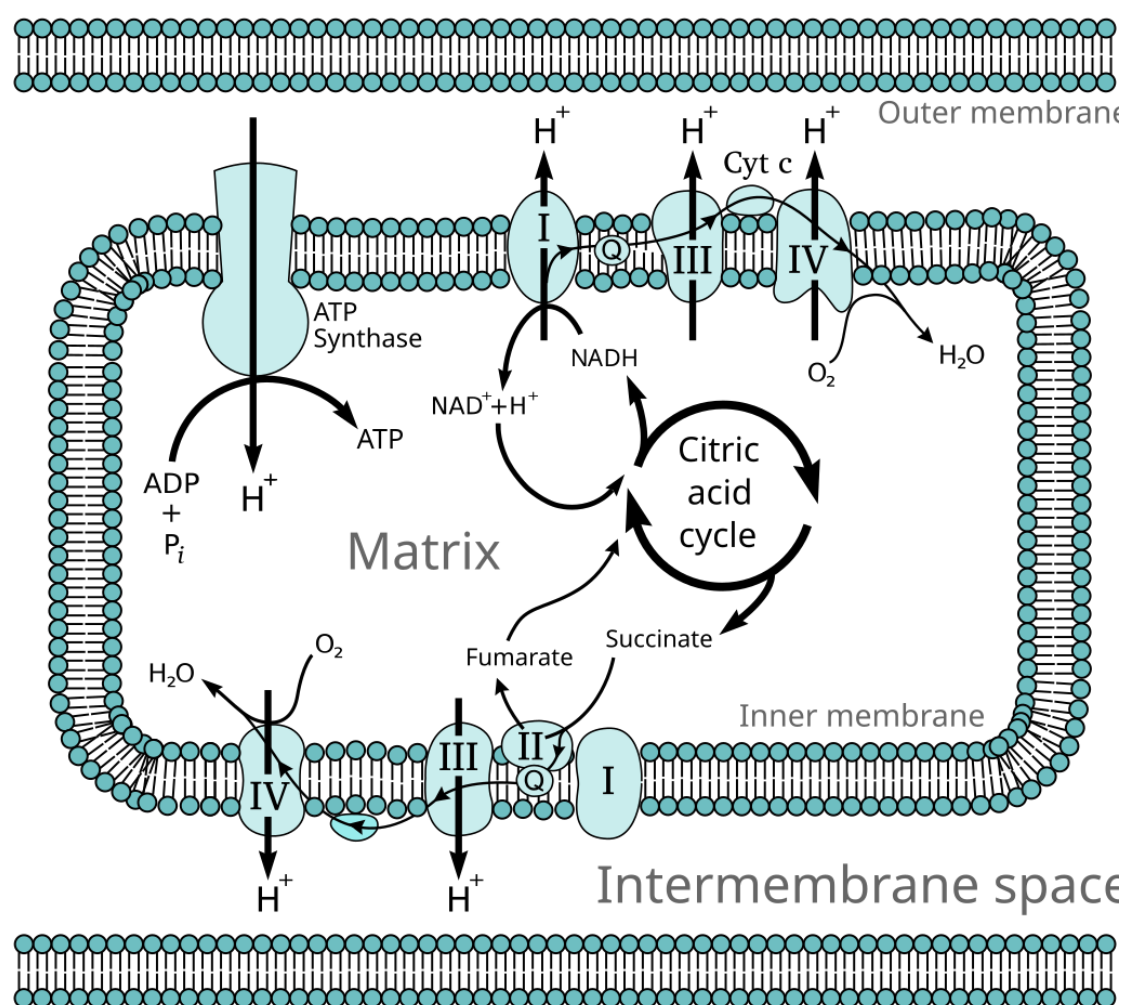


Εικόνα 6.Χ Δομή του μιτοχονδρίου, του ενεργειακού οργανιδίου του ευκαρυωτικού κυττάρου. Το μιτοχόνδριο περιβάλλεται από διπλή μεμβράνη: η εξωτερική μεμβράνη είναι σχετικά διαπερατή και περιέχει πόρους που δομούνται από τις πρωτεΐνες πορίνες, ενώ η εσωτερική μεμβράνη είναι αδιαπέραστη στα περισσότερα ιόντα και μόρια και σχηματίζει πολυάριθμες πτυχές, που αυξάνουν σημαντικά την επιφάνειά της. Μεταξύ των δύο μεμβρανών βρίσκεται ο μεσομεμβρανικός χώρος, ο οποίος χωρίζεται σε περιφερικό και ενδοπτυχικό. Μέσα από την εσωτερική μεμβράνη βρίσκεται η μιτοχονδριακή μήτρα, που περιέχει μιτοχονδριακό DNA, ριβοσώματα, ένζυμα του κύκλου του Krebs και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Οι κοκκώδεις δομές λειτουργούν στη ρύθμιση της συγκέντρωσης ιόντων, κυρίως ασβεστίου.

Η **εξωτερική μεμβράνη** είναι σχετικά διαπερατή και περιέχει πρωτεΐνες γνωστές ως **πορίνες (porins)**, που σχηματίζουν υδρόφιλους διαύλους επιτρέποντας τη διόδο μικρών μορίων και ιόντων. Αντίθετα, η **εσωτερική μεμβράνη** είναι εξαιρετικά εκλεκτική και αδιαπέραστη στα περισσότερα ιόντα και μεταβολίτες· αποτελεί τον χώρο όπου λαμβάνουν χώρα οι αντιδράσεις της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Αυτή η μεμβράνη σχηματίζει πολυάριθμες εσωτερικές προεκβολές, γνωστές ως **πτυχές**, οι οποίες αυξάνουν δραματικά την επιφάνεια πάνω στην οποία διατάσσονται τα ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση του ATP. Ο αριθμός και η μορφή των πτυχών διαφέρουν ανάλογα με το είδος του κυττάρου· για παράδειγμα, στα ηπατοκύτταρα είναι πολυάριθμες και πυκνές, ενώ στα μυϊκά κύτταρα μπορεί να εμφανίζονται πιο επιμήκεις, αντανakλώντας τις αυξημένες ενεργειακές απαιτήσεις. Μέσα από την εσωτερική μεμβράνη βρίσκεται η **μιτοχονδριακή μήτρα**, ένα πυκνό, ενζυμικά ενεργό διάλυμα που περιέχει το **μιτοχονδριακό DNA**, **ριβοσώματα**, **tRNA** και **ένζυμα** όπως του κύκλου του Krebs.

Ο κύριος ρόλος των μιτοχονδρίων είναι η **παραγωγή ATP** μέσω της **κυτταρικής αναπνοής**, μιας διαδικασίας που περιλαμβάνει τρία διαδοχικά στάδια: τον **κύκλο του Krebs**, την **αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων** και την **οξειδωτική φωσφορυλίωση**. Ο κύκλος του Krebs, που λαμβάνει χώρα στη μήτρα, αποτελεί την κύρια μεταβολική οδό της οξείδωσης των

ακετυλο-ομάδων που προέρχονται από τα λιπαρά οξέα, τα αμινοξέα και τους υδατάνθρακες. Το ακετυλο-CoA εισέρχεται στον κύκλο και, μέσω μιας σειράς αντιδράσεων, οξειδώνεται πλήρως σε CO_2 , ενώ παράγονται τα **αναγωγικά** NADH και FADH_2 , τα οποία μεταφέρουν ηλεκτρόνια στην εσωτερική μεμβράνη. Η **αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων** αποτελείται από τέσσερα πρωτεϊνικά συμπλέγματα (I–IV) που είναι ενσωματωμένα στην εσωτερική μεμβράνη. Καθώς τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται διαδοχικά μέσω αυτών των συμπλόκων, η ενέργεια που απελευθερώνεται χρησιμοποιείται για τη **μεταφορά πρωτονίων (H^+)** από τη μήτρα προς τον μεσομεμβρανικό χώρο, δημιουργώντας ένα **ηλεκτροχημικό δυναμικό** ή **πρωτονικό βαθμιδωτό**. Αυτό το δυναμικό χρησιμοποιείται από το **σύμπλοκο V (ATP συνθετάση)**, το οποίο επιτρέπει στα πρωτόνια να επιστρέψουν στη μήτρα, συνδέοντας την κίνηση αυτή με τη φωσφορυλίωση του ADP σε ATP. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **οξειδωτική φωσφορυλίωση** και αποτελεί το αποδοτικότερο σύστημα ενεργειακής μετατροπής στους ζωντανούς οργανισμούς.



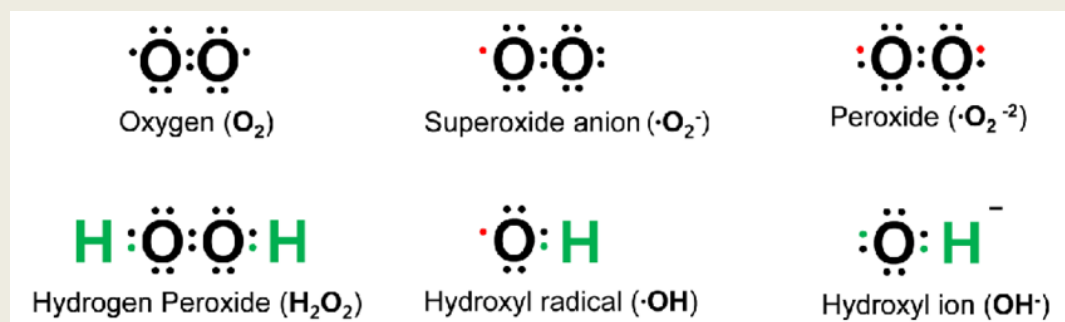
Εικόνα 6.X Η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη, όπου λαμβάνει χώρα η οξειδωτική φωσφορυλίωση. Τα ηλεκτρόνια που προέρχονται από το NADH και το FADH_2 του κύκλου του Krebs μεταφέρονται διαδοχικά μέσω των τεσσάρων πρωτεϊνικών συμπλόκων (I–IV), καθώς και των φορέων συνένζυμο Q (ουβικινόνη) και κυτοχρώμα c. Η μεταφορά αυτή συνοδεύεται από άντληση πρωτονίων (H^+) από τη μιτοχονδριακή μήτρα προς τον μεσομεμβρανικό χώρο, δημιουργώντας ένα ηλεκτροχημικό δυναμικό. Η ATP συνθετάση (σύμπλοκο V) αξιοποιεί αυτή τη διαφορά πρωτονίων για τη

σύνθεση ATP από ADP και ανόργανο φωσφορικό, ενώ το οξυγόνο λειτουργεί ως τελικός δέκτης ηλεκτρονίων, σχηματίζοντας νερό.

Παρά τον κυρίαρχο ρόλο τους στην παραγωγή ενέργειας, τα μιτοχόνδρια συμμετέχουν σε ποικίλες άλλες βιολογικές διεργασίες. Ρυθμίζουν τα επίπεδα **ασβεστίου (Ca^{2+})** στο κύτταρο, δρώντας ως προσωρινές αποθήκες, ενώ παράλληλα εμπλέκονται στη **ρύθμιση του οξειδοαναγωγικού ισοζυγίου**, καθώς αποτελούν κύρια πηγή παραγωγής **δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS)**. Ένας ακόμη κρίσιμος ρόλος των μιτοχονδρίων είναι η συμμετοχή τους στην **απόπτωση**, τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο που εξασφαλίζει την ομοιόσταση των ιστών (**Βλέπε Κεφάλαιο XXX**). Τα μιτοχόνδρια συμμετέχουν επίσης στη **β-οξείδωση των λιπαρών οξέων**, μια διαδικασία που λαμβάνει χώρα στη μήτρα και οδηγεί στη διάσπαση μακροαλυσίδων λιπαρών οξέων σε μόρια ακετυλο-CoA, τα οποία στη συνέχεια εισέρχονται στον κύκλο του Krebs.

Δραστικές Μορφές Οξυγόνου στη Μεταμόσχευση Οργάνων

Η μεταμόσχευση οργάνων αποτελεί την τελική θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της τελικού σταδίου ανεπάρκειας οργάνων, ωστόσο συνοδεύεται αναπόφευκτα από σημαντική βιολογική επιβάρυνση που οφείλεται στο φαινόμενο της **ισχαιμίας-επαναιμάτωσης**. Κατά τη διαδικασία αυτή, η απότομη επανεισαγωγή οξυγόνου μετά από περίοδο ισχαιμίας προκαλεί υπερβολική παραγωγή **δραστικών μορφών οξυγόνου** (Reactive Oxygen Species, ROS), οι οποίες διαταράσσουν την οξειδοαναγωγική ισορροπία των κυττάρων. Το αποτέλεσμα είναι η **ενεργοποίηση μηχανισμών οξειδωτικού στρες** που οδηγούν σε βλάβες πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων, με συνέπεια την εκδήλωση φλεγμονής, κυτταρικής δυσλειτουργίας και, τελικά, νέκρωσης ιστών. Οι κυριότερες μορφές ROS περιλαμβάνουν το ανιόν του υπεροξειδίου ($\text{O}_2^{\bullet -}$), το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και η ρίζα του υδροξυλίου ($\bullet\text{OH}$). Οι ενώσεις αυτές παράγονται φυσιολογικά στα μιτοχόνδρια, μέσω των ενζυμικών συστημάτων της NADPH οξειδάσης, της οξειδάσης της ξανθίνης και άλλων οξειδοαναγωγικών μηχανισμών.

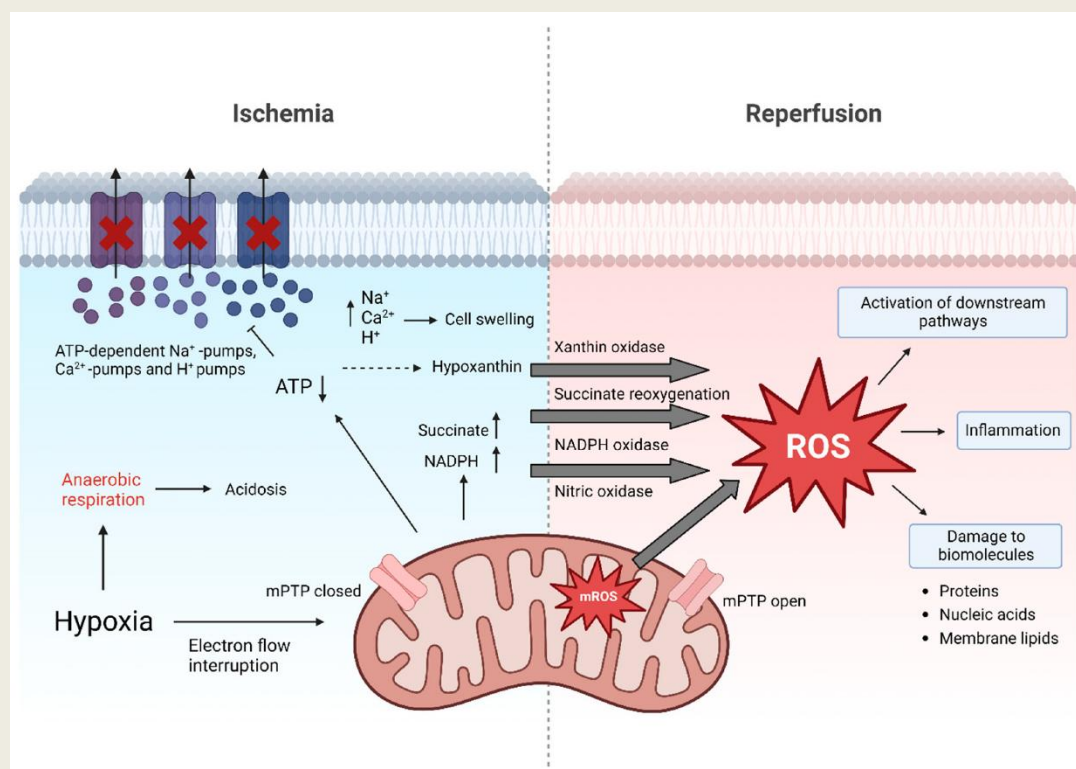


Εικόνα 6.X Κοινές δραστικές μορφές οξυγόνου. Η διαδοχική αναγωγή του οξυγόνου μέσω της προσθήκης ηλεκτρονίων προκαλεί τον σχηματισμό μιας ποικιλίας ROS, που περιλαμβάνει το υπεροξείδιο ($\text{O}_2^{\bullet -}$), τη ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$), το ιόν υδροξυλίου (OH^-) και το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2). Η κόκκινη κουκκίδα υποδεικνύει ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο.

Κατά την **ισχαιμική φάση**, το μόσχευμα υποβάλλεται σε **μείωση της οξυγόνωσης** και περιορισμό του αερόβιου μεταβολισμού, γεγονός που οδηγεί στη συσσώρευση αναγωγικών υποστρωμάτων και αποσταθεροποίηση των μιτοχονδριακών λειτουργιών. Με την **αποκατάσταση της αιματικής ροής** κατά την επαναιμάτωση, η απότομη

επαναφορά του οξυγόνου ενεργοποιεί **εκρηκτική παραγωγή ROS**, προκαλώντας το γνωστό φαινόμενο της **ισχαιμικής-επαναιματωτικής βλάβης**. Η υπερπαραγωγή αυτών των ριζών οδηγεί σε οξείδωση λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, τροποποιήσεις πρωτεϊνών, βλάβες του DNA, καθώς και ενεργοποίηση φλεγμονωδών μονοπατιών. Το αποτέλεσμα είναι εκτεταμένη κυτταρική δυσλειτουργία και κυτταρικός θάνατος, που επηρεάζουν άμεσα τη βιωσιμότητα του μοσχεύματος.

Κατά τη φάση της **ανοσολογικής απόρριψης**, οι ROS συμμετέχουν ενεργά μέσω της δράσης των **ουδετεροφίλων** και των **μακροφάγων**, τα οποία παράγουν δραστικές μορφές οξυγόνου ως μέρος της λειτουργίας τους. Αυτή η διαδικασία, αν και φυσιολογική, επιδεινώνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και συμβάλλει στην περαιτέρω **ιστική βλάβη του μοσχεύματος**. Ωστόσο, οι ROS δεν αποτελούν αποκλειστικά παθολογικούς παράγοντες. Σε χαμηλές και ελεγχόμενες συγκεντρώσεις προάγουν την επιδιόρθωση των ιστών και την επαναφορά της ομοιότητας, γεγονός που υποδεικνύει ότι η απόλυτη εξουδετέρωσή τους δεν είναι επιθυμητή. Πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στον περιορισμό του οξειδωτικού στρες, είτε μέσω χορήγησης αντιοξειδωτικών ουσιών είτε μέσω ενίσχυσης των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Παράλληλα, τα σύγχρονα διαλύματα συντήρησης μοσχευμάτων έχουν εμπλουτιστεί με αντιοξειδωτικούς παράγοντες, ενώ η εφαρμογή **ελεγχόμενης μηχανικής επαναιμάτωσης** με σταδιακή οξυγόνωση έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την οξειδωτική επιβάρυνση.



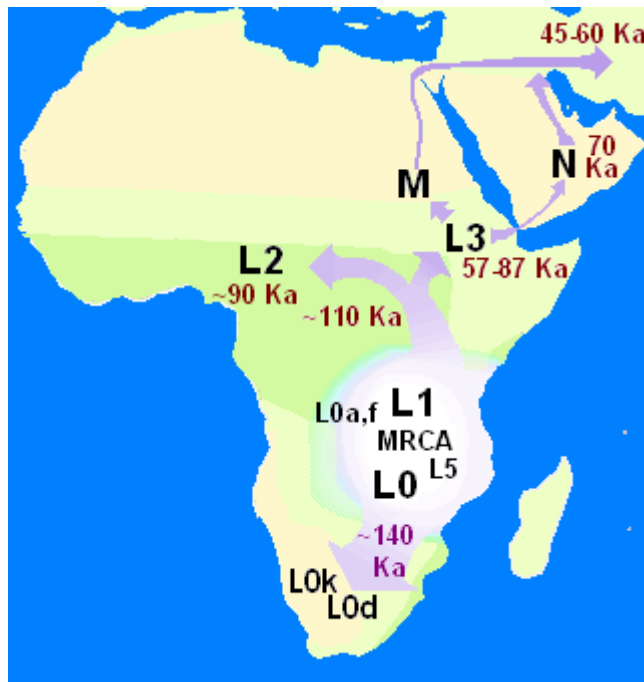
Εικόνα 6.X Μοριακά γενότα κατά την ισχαιμία και επαναιμάτωση. Κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας, τα επίπεδα του ATP μειώνονται. Με τη σειρά τους, οι εξαρτώμενες από το ATP αντλίες Ca^{2+} , H^+ και Na^+ αποτυγχάνουν, προκαλώντας συσσώρευση ιόντων που συμβάλλει στην ωσμωτική διάταση του κυττάρου. Τα επίπεδα του pH μειώνονται λόγω αναερόβιας αναπνοής, οδηγώντας σε οξέωση. Η συσσώρευση ηλεκτρικού οξέος, NADPH και υποξανθίνης κατά τη διάρκεια της ισχαιμίας προκαλεί την υπερβολική απελευθέρωση ROS μετά την επαναιμάτωση. Επιπλέον, τα ίδια στα μιτοχόνδρια συμβαίνει η παραγωγή σημαντικών δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Τα ROS προκαλούν άμεση βλάβη στα

βιομόρια, αλλά λειτουργούν και ως σηματοδοτικό μόριο. Εκτός αυτού, το άνοιγμα του μεταβατικού πόρου διαπερατότητας των μιτοχονδρίων (mPTP³) κατά τη διάρκεια της επαναιμάτωσης πυροδοτεί επίσης τον κυτταρικό θάνατο.

Το **μιτοχονδριακό DNA (mtDNA)** αποτελεί ένα ξεχωριστό και ιδιαίτερα σημαντικό γενετικό στοιχείο του κυττάρου. Το ανθρώπινο mtDNA είναι ένα **κυκλικό**, δίκλωνο μόριο μήκους περίπου 16.569 ζευγών βάσεων, που περιέχει συνολικά 37 γονίδια. Από αυτά, τα 13 κωδικοποιούν πρωτεΐνες απαραίτητες για τη λειτουργία της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Επιπλέον, το mtDNA περιλαμβάνει 22 γονίδια που κωδικοποιούν μόρια μεταφορικού RNA (tRNA) και 2 γονίδια που κωδικοποιούν ριβοσωμικά RNA (rRNA), τα οποία είναι κρίσιμα για τη σύνθεση πρωτεϊνών μέσα στα ίδια τα μιτοχόνδρια. Σε αντίθεση με το πυρηνικό DNA, το μιτοχονδριακό DNA δεν συνδυάζεται με πατρικό γενετικό υλικό. Η **κληρονόμησή του είναι αποκλειστικά μητρική**, καθώς κατά τη γονιμοποίηση τα μιτοχόνδρια του σπερματοζωαρίου είτε δεν εισέρχονται στο ωάριο είτε καταστρέφονται πολύ σύντομα μετά. Αυτό σημαίνει ότι το mtDNA που φέρουμε όλοι μας προέρχεται απευθείας από τη μητέρα μας, και μέσω αυτής, από τη μητέρα της, δημιουργώντας μια αδιάσπαστη μητρική γραμμή. Αυτή η μοναδική ιδιότητα έχει ιδιαίτερη σημασία στη γενετική, την εξελικτική βιολογία και την ιατροδικαστική επιστήμη, καθώς επιτρέπει την ιχνηλάτηση καταγωγής και τη μελέτη πληθυσμιακών σχέσεων σε βάθος χιλιετιών. Η **αντιγραφή του μιτοχονδριακού DNA** πραγματοποιείται ανεξάρτητα από την κυτταρική διαίρεση και ρυθμίζεται από ειδικά ένζυμα, όπως η **DNA πολυμεράση γ**. Παρά τη σχετική αυτονομία του, το mtDNA εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από το πυρηνικό DNA, οι οποίες εισάγονται στα μιτοχόνδρια για να υποστηρίξουν τη λειτουργία και τη συντήρησή του.

Ένα από τα πιο αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά του μιτοχονδριακού DNA είναι το υψηλό ποσοστό μεταλλάξής του σε σχέση με το πυρηνικό. Η **συχνότητα εμφάνισης μεταλλάξεων** είναι περίπου 10 φορές μεγαλύτερη, γεγονός που οφείλεται στην έκθεση των μιτοχονδρίων σε **δραστικά είδη οξυγόνου**, τα οποία παράγονται κατά τη διαδικασία της κυτταρικής αναπνοής, αλλά και στην περιορισμένη ικανότητα επιδιόρθωσης του DNA. Αυτές οι μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν σε μιτοχονδριακές νόσους, οι οποίες επηρεάζουν κυρίως ιστούς με υψηλές ενεργειακές απαιτήσεις, όπως ο εγκέφαλος, οι μύες και η καρδιά. Παράδειγμα τέτοιων παθήσεων είναι το σύνδρομο MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) και το σύνδρομο LHON (Leber's Hereditary Optic Neuropathy).

³ Ο πόρος μιτοχονδριακής διαπερατότητας (mPTP) είναι ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο πόρου που σχηματίζεται στην εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη υπό ορισμένες παθολογικές συνθήκες, όπως το τραυματικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ισχαιμία και το εγκεφαλικό επεισόδιο.



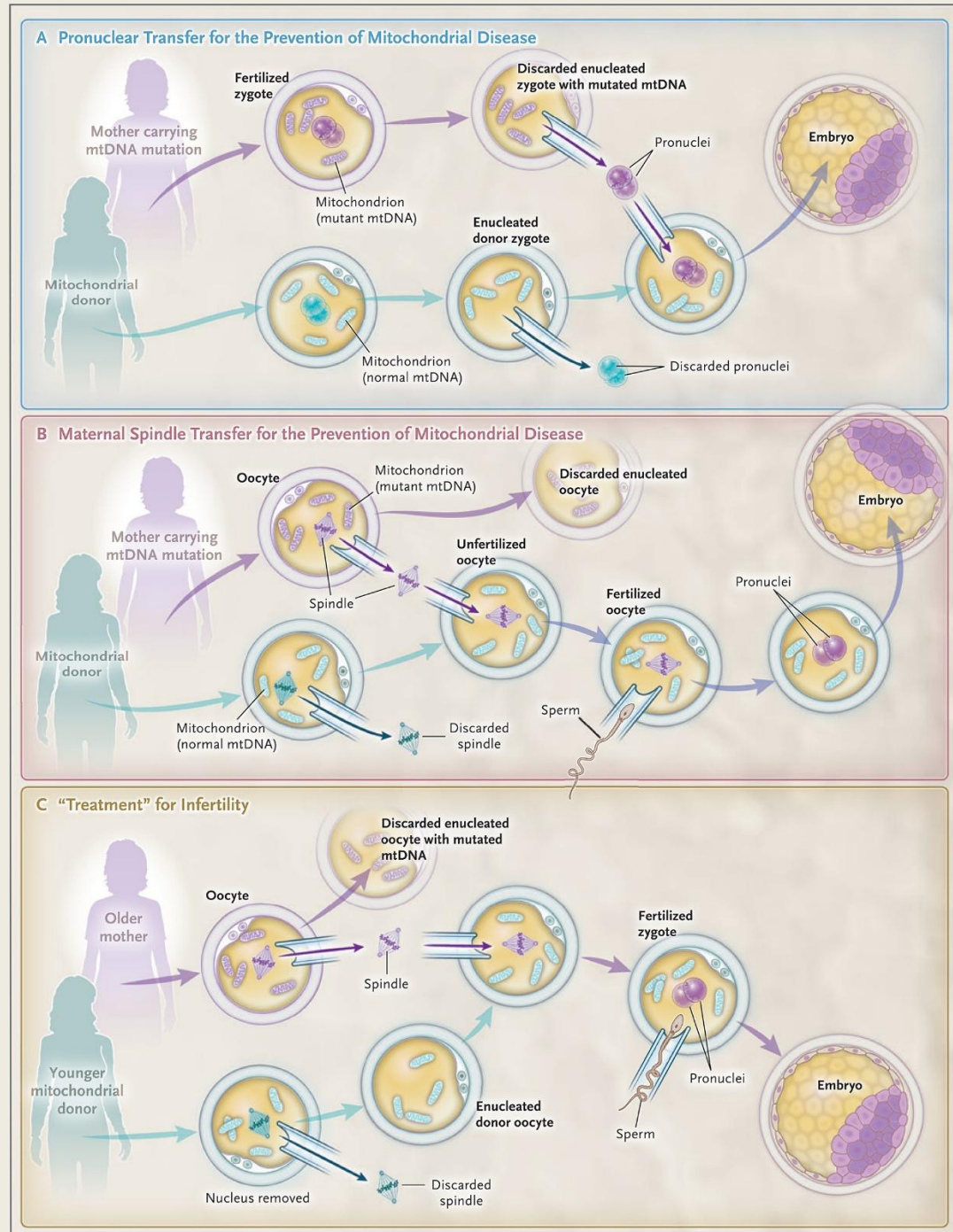
Εικόνα 6.X Το μιτοχονδριακό DNA στην κατανόηση της καταγωγής του ανθρώπου. Το mtDNA χρησιμοποιείται ευρέως σε επιστημονικές έρευνες για την κατανόηση της ανθρώπινης εξέλιξης. Μέσα από συγκριτικές αναλύσεις μιτοχονδριακών αλληλουχιών, οι ερευνητές έχουν χαρτογραφήσει τη διασπορά των ανθρώπινων πληθυσμών και έχουν εντοπίσει τη λεγόμενη «Μιτοχονδριακή Εύα» — τη γυναίκα από την οποία προέρχονται όλες οι σημερινές ανθρώπινες μητρικές γραμμές, και η οποία εκτιμάται ότι έζησε στην Αφρική πριν από περίπου 150.000 χρόνια.

Παιδιά από τρεις γονείς – μιτοχονδριακοί δότες

Τα παιδιά που γεννιούνται από μητέρες που φέρουν παθολογικές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν μια σειρά από κλινικά σύνδρομα, τα οποία συνολικά είναι γνωστά ως νόσοι του **μιτοχονδριακού DNA**. Ο όρος «**παιδί από τρεις γονείς**» αναφέρεται σε μια καινοτόμο μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής που αποσκοπεί στην αποτροπή της μετάδοσης σοβαρών μιτοχονδριακών ασθενειών από τη μητέρα στο παιδί. Η μιτοχονδριακή δωρεά μέσω μεταφοράς του πυρηνικού γονιδιώματος από ένα γονιμοποιημένο ωάριο της προσβεβλημένης γυναίκας σε ένα αποπυρηνωμένο γονιμοποιημένο ωάριο που έχει δωρηθεί από μια υγιή γυναίκα. Με αυτόν τον τρόπο, η μεταφορά προσφέρει στις προσβεβλημένες γυναίκες τη δυνατότητα να αποκτήσουν παιδί με πλήρη γενετική συγγένεια πυρηνικού DNA, αλλά με ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης νόσου του μιτοχονδριακού DNA.

Η μέθοδος αυτή, σε δύο εκδοχές, της «**μεταφοράς μητρικής ατράκτου**» και της «**προπυρηνικής μεταφοράς**», έχει εγκριθεί σε ορισμένες χώρες, υπό αυστηρά ρυθμιστικά και ηθικά πλαίσια. Παρά τα σημαντικά οφέλη της στην πρόληψη κληρονομικών παθήσεων, η εφαρμογή της έχει προκαλέσει ευρεία συζήτηση στην επιστημονική και βιοηθική κοινότητα. Τα κύρια ζητήματα που εγείρονται αφορούν την πιθανότητα αλλοίωσης της ανθρώπινης κληρονομικότητας, την ηθική διάσταση της παρέμβασης στη διαδικασία της αναπαραγωγής και τον ορισμό της γονεϊκότητας σε ένα πλαίσιο όπου τρία άτομα συμβάλλουν στη δημιουργία ενός ανθρώπου. Ωστόσο, ένα «παιδί από τρεις γονείς» δεν αποτελεί προϊόν γενετικής τροποποίησης με την έννοια της αλλαγής του πυρηνικού DNA, αλλά μια εξειδικευμένη βιοϊατρική πρακτική που στοχεύει στην εξάλειψη συγκεκριμένων

ασθενειών μέσω της αντικατάστασης των ελαττωματικών μιτοχονδρίων. Παρά τις αντιδράσεις και τις ηθικές επιφυλάξεις, η τεχνική αυτή σηματοδοτεί ένα σημαντικό βήμα προς την κατεύθυνση της εξατομικευμένης γονιδιακής θεραπείας, προσφέροντας σε οικογένειες με υψηλό γενετικό κίνδυνο τη δυνατότητα απόκτησης υγιών απογόνων.



Εικόνα 6.X Κοινές δραστικές μορφές οξυγόνου. Μια υποψήφια μητέρα που φέρει παθογόνο μετάλλαξη στο μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) μπορεί να υποβληθεί σε μιτοχονδριακή μεταφορά, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος να αποκτήσει παιδί με νόσο του μιτοχονδριακού DNA. Έχουν χρησιμοποιηθεί δύο κύριες τεχνικές: η προπυρηνική μεταφορά (A) και η μεταφορά ατράκτου (B), οι οποίες επιτρέπουν τη μεταφορά του πυρηνικού γονιδιώματος σε ζυγωτό ή ωάριο δότριας που περιέχει υγιή μιτοχόνδρια χωρίς

τη μετάλλαξη του mtDNA. (C) Παρόμοια προσέγγιση έχει εφαρμοστεί και σε γυναίκες με υπογονιμότητα, με σκοπό τη βελτίωση των πιθανοτήτων σύλληψης μέσω μιτοχονδριακής μεταφοράς σε μη γονιμοποιημένα ωάρια. Στις πρώτες προσπάθειες του πεδίου, πραγματοποιήθηκε μεταφορά κυτταροπλάσματος από υγιή νεαρή δότρια σε ωάρια που είχαν ληφθεί από γυναίκες με υπογονιμότητα σχετιζόμενη με την ηλικία. Πιο πρόσφατα, η μεταφορά ατράκτου χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του πυρηνικού DNA από το ωάριο μιας μεγαλύτερης σε ηλικία μητέρας σε αποπυρηνωμένο ωάριο δότριας, πριν από τη διαδικασία της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

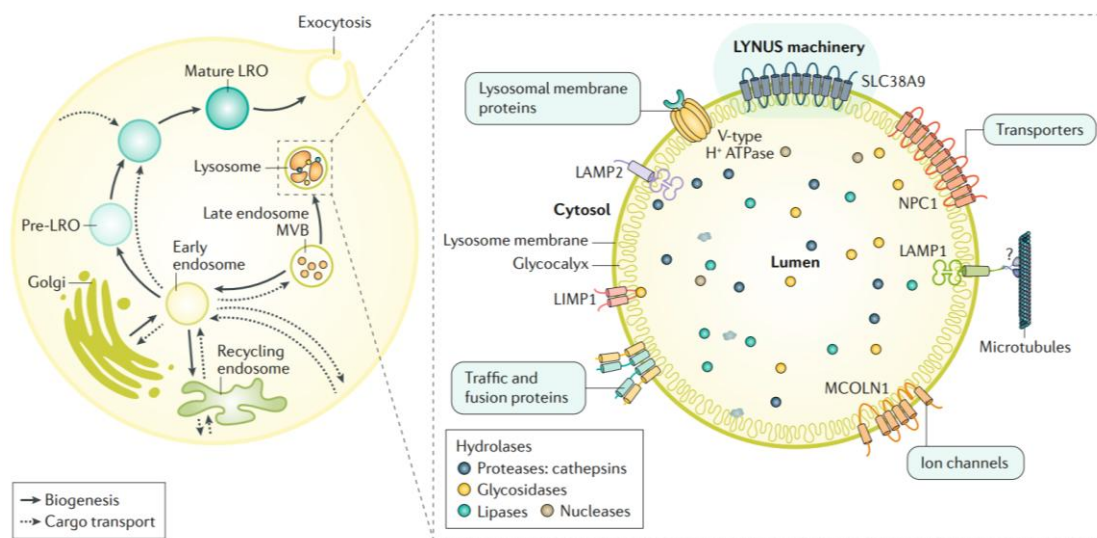
6.8 Τα λυσοσώματα

Τα κύτταρα, εκτός από τη σύνθεση των μακρομορίων, διαθέτουν και μηχανισμούς **υδρόλυσης** για τη διάσπαση και ανακύκλωση των βιολογικών μορίων που έχουν ολοκληρώσει τον λειτουργικό τους κύκλο ή που συνέλεξαν από το περιβάλλον τους. Το 1955 ο βιοχημικός Christian de Duve, ο οποίος τιμήθηκε με το Βραβείο Νόμπελ, παρατήρησε ότι συγκεκριμένα υποκυτταρικά κλάσματα παρουσίαζαν έντονη υδρολυτική δραστηριότητα. Σε αυτά τα κλάσματα ανακαλύφθηκαν τα οργανίδια τα οποία ονομάστηκαν **λυσοσώματα**. Τα λυσοσώματα αποτελούν ουσιαστικά το “πεπτικό σύστημα” του κυττάρου, καθώς περιέχουν ένζυμα ικανά να διασπούν σχεδόν κάθε είδους βιολογικό πολυμερές — πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα, λιπίδια και πολυσακχαρίτες. Είναι συνήθως σφαιρικά οργανίδια, διαμέτρου 0,2 έως 0,5 μm, που περιβάλλονται από απλή λιπιδική διπλοστιβάδα. Το εσωτερικό τους είναι ένα όξινο διάλυμα (pH ~4,5–5), απαραίτητο για τη δράση των υδρολυτικών ενζύμων, τα οποία λειτουργούν βέλτιστα σε **χαμηλό pH**. Το όξινο αυτό περιβάλλον διατηρείται χάρη σε μια **αντλία πρωτονίων** (H⁺-ΑΤΡάση) ενσωματωμένη στη μεμβράνη, η οποία μεταφέρει ενεργά πρωτόνια από το κυτταροδιάλυμα προς το εσωτερικό του οργανιδίου. Η μεμβράνη των λυσοσωμάτων διαθέτει ειδική προστασία, ώστε να αποτρέπει τη διαρροή των ενζύμων και την αυτοκαταστροφή του κυττάρου. Οι γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης, όπως η **LAMP-1** (Lysosomal-Associated Membrane Protein 1) και η **LAMP-2**, σχηματίζουν ένα πυκνό στρώμα σακχάρων που προστατεύει το εσωτερικό της μεμβράνης από την πρωτεολυτική δράση.

Τα λυσοσώματα δεν είναι στατικά οργανίδια αλλά αποτελούν δυναμικές δομές, οι οποίες σχηματίζονται, συγχωνεύονται και ανακυκλώνονται συνεχώς ανάλογα με τις ανάγκες του κυττάρου. Συχνά ταξινομούνται σε πρωτογενή και δευτερογενή λυσοσώματα. Τα **πρωτογενή λυσοσώματα** περιέχουν ανενεργά ένζυμα και σχηματίζονται στο σύμπλεγμα Golgi, ενώ τα **δευτερογενή λυσοσώματα** προκύπτουν από τη συγχώνευση των πρωτογενών με **ενδοσώματα** ή **αυτοφαγοσώματα** και αποτελούν τις ενεργές μορφές όπου λαμβάνει χώρα η πέψη. Η δημιουργία των λυσοσωμάτων αποτελεί προϊόν συνεργασίας του ενδοπλασματικού δικτύου και του συμπλέγματος Golgi. Τα υδρολυτικά ένζυμα των λυσοσωμάτων συντίθενται από ριβοσώματα προσδεδεμένα στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και μεταφέρονται στο Golgi για επεξεργασία και τροποποίηση. Εκεί, κατά τη γλυκοζυλίωση, προστίθεται σε κάθε ένζυμο ένα ειδικό σήμα αναγνώρισης, η 6-φωσφορική μαννόζη, η οποία καθοδηγεί το ένζυμο στην trans πλευρά του Golgi, όπου και συσκευάζονται σε κυστίδια.

Τα λυσοσωματικά ένζυμα αποτελούν το λειτουργικό υπόβαθρο της αποικοδομητικής ικανότητας των λυσοσωμάτων και ανήκουν στην κατηγορία των **όξινων υδρολασών**, δηλαδή ενζύμων που δρουν βέλτιστα σε χαμηλό pH. Μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί **περισσότερες από πενήντα διαφορετικές υδρολάσες**, καθεμία εξειδικευμένη στη διάσπαση

συγκεκριμένου τύπου μακρομορίου. Οι **πρωτεάσες**, όπως οι **καθειψίνες**, διασπούν τις πρωτεΐνες σε πεπτίδια και αμινοξέα· οι **νουκλεάσες** υδρολύουν τα νουκλεϊκά οξέα (DNA και RNA) σε νουκλεοτίδια· οι **λιπάσες** και **φωσφολιπάσες** αποικοδομούν τα λιπίδια σε λιπαρά οξέα και γλυκερόλη· οι **γλυκοσιδάσες** διασπούν πολυσακχαρίτες και ολιγοσακχαρίτες σε απλά σάκχαρα· ενώ οι **φωσφατάσες** και οι **θειάσες** απομακρύνουν φωσφορικές και θειικές ομάδες από τα υποστρώματά τους. Αυτή η ενζυμική ποικιλία καθιστά τα λυσοσώματα ικανά να **αποικοδομούν σχεδόν κάθε είδος μακρομορίου** που προέρχεται είτε από το εξωτερικό του κυττάρου μέσω ενδοκύττωσης, είτε από το ίδιο το κύτταρο μέσω αυτοφαγίας.



Εικόνα 6.Χ. Η δομή και η λειτουργική πολυπλοκότητα των λυσοσωμάτων. Στα αριστερά παρουσιάζεται η βιογένεση και ωρίμανση των λυσοσωμάτων μέσω αλληλεπίδρασης με ενδοσώματα και ανακύκλωση μακρομορίων, ενώ στα δεξιά φαίνεται η λεπτομερής σύσταση της λυσοσωμικής μεμβράνης και του αυλού. Τα λυσοσώματα περιέχουν υδρολάσες (πρωτεάσες, γλυκοσιδάσες, λιπάσες, νουκλεάσες) που διασπούν πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες και νουκλεϊκά οξέα. Μεμβρανικές πρωτεΐνες όπως οι LAMP1, LAMP2 και LIMP1 συμμετέχουν στη σύνδεση, τη μεταφορά και τη διαλογή ενζύμων, ενώ μεταφορείς όπως οι NPC1, SLC38A9 και LAMP2 ρυθμίζουν την ανταλλαγή λιπιδίων, αμινοξέων και άλλων μορίων με το κυτταρόπλασμα. Ιοντικοί δίαυλοι (π.χ. MCOLN1) ελέγχουν το εσωτερικό περιβάλλον των λυσοσωμάτων και συμβάλλουν στη σηματοδότηση, ενώ το σύμπλοκο LYNUS λειτουργεί ως αισθητήρας θρεπτικών ουσιών μεταφέροντας σήματα προς τον πυρήνα. Οι λυσοσωματικές κινήσεις κατά μήκος μικροσωληνίσκων διευκολύνονται από κινητικές πρωτεΐνες.

Η δυσλειτουργία των λυσοσωμάτων αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες κληρονομικών **μεταβολικών νοσημάτων**, τα οποία ομαδοποιούνται υπό τον όρο **λυσοσωμικά νοσήματα αποθήκευσης (LSDs)**. Πρόκειται για σπάνιες αλλά συχνά σοβαρές και προοδευτικές διαταραχές, που προκύπτουν από μεταλλάξεις σε γονίδια υπεύθυνα για τη σύνθεση λυσοσωμικών ενζύμων, πρωτεϊνών μεταφοράς, υποδοχέων ή ρυθμιστικών παραγόντων. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως συνέπεια τη μερική ή πλήρη απώλεια της ενζυμικής δραστηριότητας, οδηγώντας σε συσσώρευση μη αποικοδομημένων μακρομορίων (λιπιδίων, γλυκολιπιδίων, πολυσακχαριτών ή πρωτεϊνών) μέσα στα λυσοσώματα. Η σταδιακή συσσώρευση προκαλεί διάταση των λυσοσωμάτων, διαταραχή της κυτταρικής

αρχιτεκτονικής, απορρύθμιση του μεταβολισμού και τελικά κυτταρικό θάνατο. Αν και κάθε νόσος προκαλείται από διαφορετικό ενζυμικό έλλειμμα ή δυσλειτουργία, όλες μοιράζονται κοινά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά: τη **συσσώρευση υποστρωμάτων**, τη **διαταραχή της ενδοκυτταρικής κυκλοφορίας** και τη **φλεγμονώδη αντίδραση** που οδηγεί σε εκφυλισμό ιστών. Η **πολυοργανική συμμετοχή** είναι συχνή, με νευρολογικά, ηπατικά, καρδιακά, μυϊκά και σκελετικά συμπτώματα, ενώ η πορεία της νόσου εξαρτάται από τη σοβαρότητα της ενζυμικής ανεπάρκειας και τον ιστό που προσβάλλεται.

Λυσοσωμικά νοσήματα αποθήκευσης

Οι λυσοσωμικές διαταραχές αποτελούν μια ετερογενή ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε γενετικά ελαττώματα ενζύμων ή πρωτεϊνών οι οποίες εμπλέκονται στην αποικοδόμηση μακρομορίων εντός των λυσοσωμάτων. Τα λυσοσώματα είναι απαραίτητα οργάνδια για τη φυσιολογική ανακύκλωση κυτταρικών συστατικών, και οποιαδήποτε δυσλειτουργία τους οδηγεί σε ενδοκυττάρια συσσώρευση μη αποικοδομημένων ουσιών, με συνέπεια εκτεταμένες μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις. Αν και κάθε νόσος εμφανίζει ιδιαιτερότητες ως προς το υπεύθυνο ένζυμο και τον ιστό στόχο, όλες χαρακτηρίζονται από προοδευτική εξέλιξη, πολυσυστηματική συμμετοχή και υψηλή νοσηρότητα.

Νόσος Gaucher

Η νόσος Gaucher αποτελεί την πιο συχνή λυσοσωμική διαταραχή, με συχνότητα περίπου 1:50.000 στον γενικό πληθυσμό και πολύ μεγαλύτερη σε ορισμένες εθνοτικές ομάδες, όπως οι Εβραίοι Ashkenazi. Προκαλείται από ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία της **β-γλυκοσιδάσης** (γλυκοσερεβροσιδάσης), ενζύμου υπεύθυνου για την υδρόλυση του γλυκοσερεβροσιδίου σε γλυκόζη και κεραμίδιο. Η ανικανότητα αποικοδόμησης του υποστρώματος οδηγεί στη συσσώρευσή του εντός των μακροφάγων, τα οποία αποκτούν χαρακτηριστική μορφολογία με διογκωμένο κυτταρόπλασμα γεμάτο λιπίδια, γνωστά ως «κύτταρα Gaucher». Υπάρχουν τρεις κύριοι κλινικοί τύποι. Ο **τύπος 1**, ο μη νευροπαθητικός, είναι ο συχνότερος και χαρακτηρίζεται από ηπατοσπληνομεγαλία, αναιμία, θρομβοπενία και οστικές αλλοιώσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε παθολογικά κατάγματα ή οστεονέκρωση. Ο **τύπος 2**, ο οξύς νευροπαθητικός, εκδηλώνεται κατά τη βρεφική ηλικία με σοβαρή νευρολογική εκφύλιση, σπασμούς και σπαστικότητα, οδηγώντας συνήθως σε θάνατο μέσα στα δύο πρώτα έτη ζωής. Ο **τύπος 3**, ο χρόνιος νευροπαθητικός, χαρακτηρίζεται από ηπιότερη αλλά προοδευτική νευρολογική συμμετοχή, με αταξία, επιληπτικές κρίσεις και οφθαλμοκινητικές διαταραχές.

Νόσος Tay-Sachs

Η νόσος Tay-Sachs οφείλεται σε ανεπάρκεια της **εξοζαμινιδάσης A**, ενζύμου υπεύθυνου για την αποικοδόμηση του GM2 γαγγλιοσιδίου στους νευρώνες. Η αδυναμία διάσπασης αυτού του γλυκολιπιδίου προκαλεί προοδευτική συσσώρευσή του στο κεντρικό νευρικό σύστημα, οδηγώντας σε εκτεταμένο νευροεκφυλισμό. Τα βρέφη με Tay-Sachs γεννιούνται χωρίς εμφανείς ανωμαλίες, ωστόσο από τον τέταρτο έως τον έκτο μήνα ζωής παρουσιάζουν απώλεια κινητικών δεξιοτήτων, υποτονία και υπεραντανεκλαστικότητα. Η νόσος εξελίσσεται με σπασμούς, προοδευτική τύφλωση και βαριά νοητική καθυστέρηση. Το πιο χαρακτηριστικό οφθαλμολογικό εύρημα είναι η **ερυθρή ωχρά κηλίδα**, οφειλόμενη στην απογύμνωση του αμφιβληστροειδούς από τα λιπίδια γύρω από το κεντρικό βοθρίο. Η πορεία είναι αμείλικτη, με θάνατο συνήθως πριν από την ηλικία των τεσσάρων ετών.

Νόσος Pompe

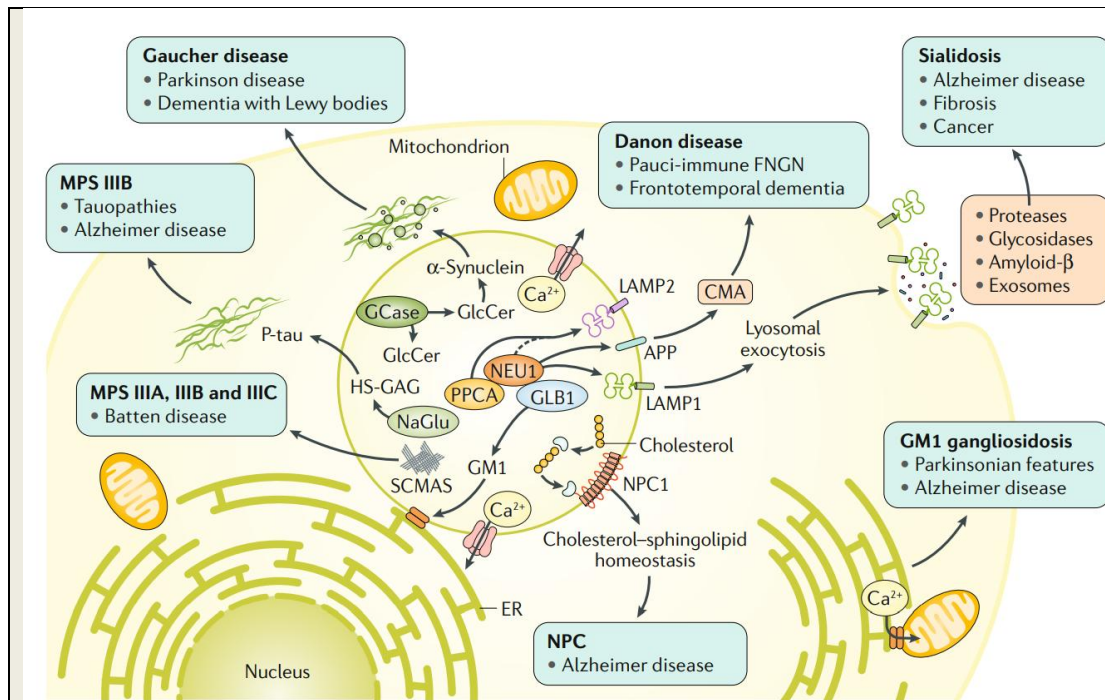
Η νόσος Pompe, γνωστή και ως γλυκογονίαση τύπου II, οφείλεται σε ανεπάρκεια της **όξινης α-1,4-γλυκοσιδάσης (ή όξινης μαλτάσης)**, ενζύμου που διασπά το γλυκογόνο στα λυσοσώματα. Η ανεπάρκεια οδηγεί σε συσσώρευση γλυκογόνου, ιδίως στους σκελετικούς και καρδιακούς μυς, με αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία, καρδιομεγαλία και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η **βρεφική μορφή** της νόσου είναι η πλέον επιθετική: τα βρέφη παρουσιάζουν υποτονία, ηπατομεγαλία, καρδιακή ανεπάρκεια και καθυστέρηση ανάπτυξης, με θάνατο συχνά πριν από το πρώτο έτος ζωής. Αντίθετα, η **όψιμη μορφή**, που εμφανίζεται σε εφήβους ή ενήλικες, χαρακτηρίζεται από προοδευτική μυϊκή αδυναμία και δυσκολία στην αναπνοή, χωρίς έντονη καρδιακή συμμετοχή.

Νόσος Niemann–Pick

Η νόσος Niemann–Pick αποτελεί ομάδα διαταραχών του μεταβολισμού των σφιγγολιπιδίων και διακρίνεται σε διάφορους τύπους με διαφορετικό παθογενετικό υπόβαθρο. Οι **τύποι Α και Β** οφείλονται σε ανεπάρκεια της **σφιγγομυελινάσης**, ενζύμου που καταλύει τη διάσπαση της σφιγγομυελίνης σε κεραμίδιο και φωσφορυλοχολίνη. Η έλλειψή του οδηγεί σε συσσώρευση σφιγγομυελίνης στα λυσοσώματα μακροφάγων του ήπατος, του σπλήνα, του μυελού των οστών και του νευρικού ιστού. Ο **τύπος Α** χαρακτηρίζεται από βαριά νευροεκφυλιστική πορεία και θάνατο πριν από την ηλικία των τριών ετών, ενώ ο **τύπος Β** έχει ηπιότερη μορφή χωρίς νευρολογική συμμετοχή, αλλά με σημαντική σπληνομεγαλία και πνευμονικές επιπλοκές. Αντιθέτως, οι **τύποι C1 και C2** δεν σχετίζονται με έλλειψη ενζύμου, αλλά με μεταλλάξεις στις πρωτεΐνες **NPC1** και **NPC2**, οι οποίες ρυθμίζουν τη μεταφορά χοληστερόλης και λιπιδίων από τα λυσοσώματα προς το κυτταρόπλασμα. Η δυσλειτουργία τους οδηγεί σε ενδοκυττάρια παγίδευση χοληστερόλης και γλυκολιπιδίων, με αποτέλεσμα ηπατοσπληνομεγαλία, αταξία, δυσφαγία και προοδευτική νευρολογική έκπτωση.

Άλλες λυσοσωμικές νόσοι

Πέρα από τις προαναφερθείσες, έχουν αναγνωριστεί περισσότερες από εβδομήντα διαφορετικές λυσοσωμικές παθήσεις. Μεταξύ αυτών, η **νόσος Fabry**, που προκαλείται από ανεπάρκεια της **α-γαλακτοσιδάσης Α**, οδηγεί σε αγγειοπάθεια μικρών αγγείων, χρόνιο πόνο, νεφρική ανεπάρκεια και καρδιακή δυσλειτουργία. Οι **νόσοι Hurler (MPS I)** και **Hunter (MPS II)** ανήκουν στις βλεννοπολυσακχαριδώσεις και χαρακτηρίζονται από σκελετικές δυσπλασίες, διανοητική καθυστέρηση και προοδευτική νευρολογική έκπτωση. Η **νόσος Krabbe**, που οφείλεται σε ανεπάρκεια της **γαλακτοσερεβροσιδάσης**, και η **μεταχρωματική λευκοδυστροφία**, που σχετίζεται με έλλειψη της **αρυλοσουλφατάσης Α**, επηρεάζουν τη σύνθεση και τη σταθερότητα της μυελίνης, οδηγώντας σε απομυελινωτικές βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος.



Μηχανισμοί κυτταρικής βλάβης

Η παθογένεση των λυσοσωμικών νοσημάτων υπερβαίνει τη μηχανική συσσώρευση υποστρωμάτων. Τα διογκωμένα λυσοσώματα προκαλούν **αναδιοργάνωση του ενδοκυτταρικού χώρου**, παρεμβαίνοντας στη μεταφορά κυστιδίων, στη μιτοχονδριακή λειτουργία και στη σηματοδότηση του ασβεστίου. Η παρατεταμένη συσσώρευση ενεργοποιεί **αποπτωτικά μονοπάτια**, οδηγώντας σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, η παρουσία μη αποικοδομημένων μακρομορίων μπορεί να προκαλέσει **φλεγμονώδη απόκριση** που επιδεινώνει τη βλάβη. Στα **νευρικά κύτταρα**, οι μεταβολικές αυτές ανωμαλίες οδηγούν σε απώλεια συνάψεων, διαταραχή της νευρομεταβίβασης και προοδευτικό νευροεκφυλισμό. Στους **ηπατικούς** και **σπλαχνικούς ιστούς**, η υπερφόρτωση των λυσοσωμάτων διαταράσσει την ενεργειακή ισορροπία και προκαλεί μεταβολική αποδιοργάνωση. Οι πολυσυστηματικές εκδηλώσεις – από μυοπάθεια και ηπατομεγαλία έως καρδιοπάθεια και αναπνευστική ανεπάρκεια – αντικατοπτρίζουν τη θεμελιώδη σημασία των λυσοσωμάτων στη διατήρηση της κυτταρικής ομοιόστασης.

Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η πρόοδος στη μοριακή ιατρική τις τελευταίες δεκαετίες έχει επιφέρει επανάσταση στη διαχείριση των λυσοσωμικών νοσημάτων. Οι βασικές θεραπευτικές στρατηγικές περιλαμβάνουν:

- **Ενζυμική υποκατάσταση (ERT):** η συστηματική χορήγηση ανασυνδυασμένων ενζύμων επιτρέπει τη μερική αποκατάσταση της λυσοσωμικής λειτουργίας. Τα ένζυμα προσλαμβάνονται μέσω υποδοχών μαννόζης-6-φωσφορικού και στοχεύουν στα κύτταρα που χρειάζονται αποκατάσταση. Η μέθοδος εφαρμόζεται επιτυχώς σε παθήσεις όπως η Gaucher, η Fabry και η Pompe.
- **Θεραπεία μείωσης υποστρώματος (SRT):** χρησιμοποιεί μικρά μόρια που μειώνουν τη σύνθεση των συσσωρευόμενων λιπιδίων. Παρότι δεν αντικαθιστά

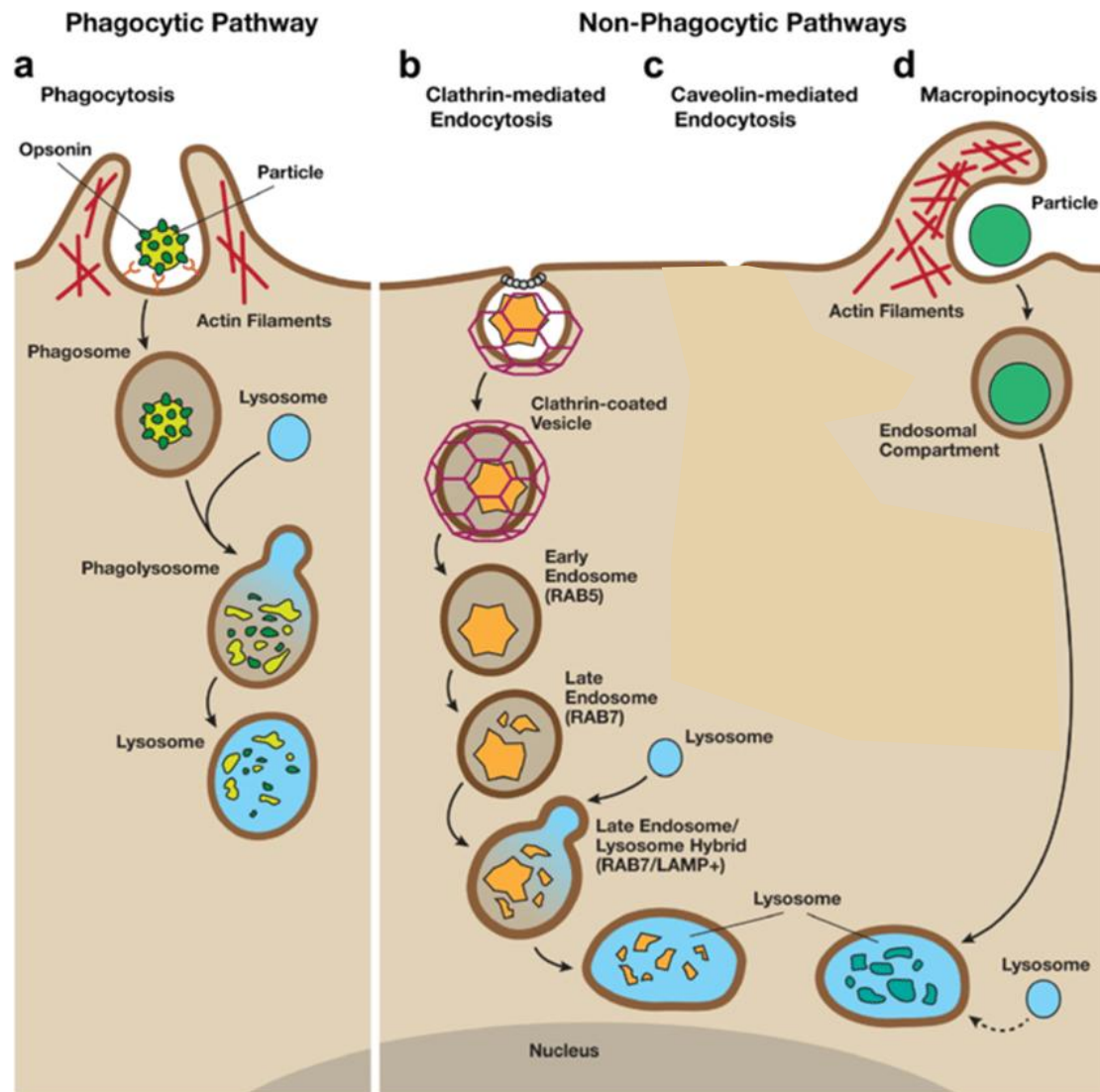
πλήρως τη λειτουργία του ενζύμου, μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη και να συνδυαστεί με την ERT.

- **Γονιδιακή θεραπεία:** αξιοποιεί ιικούς φορείς για την εισαγωγή λειτουργικού αντιγράφου του ελαττωματικού γονιδίου στα κύτταρα στόχους. Οι πρώτες κλινικές δοκιμές σε νόσους όπως η MPS III, η Fabry και η Pompe δείχνουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα, προσφέροντας προοπτική μακροχρόνιας αποκατάστασης.
- **Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων:** παρέχει λειτουργικά ένζυμα μέσω μονοπατιών κυτταρικής επικοινωνίας. Παρότι συνδέεται με σημαντικούς κινδύνους, έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε ορισμένες μορφές MPS και Krabbe.

6.9 Τα ενδοσώματα και τα αυτοφαγοσώματα

Τα μακρομόρια που προορίζονται για αποδόμηση στα λυσοσώματα εντοπίζονται αρχικά σε ενδοκυτταρικά κυστίδια, τα οποία τα περιβάλλουν και τα μεταφέρουν προς το λυσοσωμικό διαμέρισμα. Μεταξύ αυτών, τα **ενδοσώματα** και τα **αυτοφαγοσώματα** αποτελούν δύο θεμελιώδεις κατηγορίες ενδομεμβρανικών κυστιδίων που διαδραματίζουν κρίσιμους ρόλους στη διαχείριση των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και των οργανιδίων, καθώς και στη διατήρηση της ομοιόστασης του κυττάρου. Παρότι πρόκειται για διακριτά συστήματα, τα ενδοσώματα και τα αυτοφαγοσώματα συνδέονται λειτουργικά μέσω κοινών οδών μεταφοράς και συγχώνευσης, οδηγώντας τελικά στη δημιουργία λυσοσωμάτων και στην αποικοδόμηση κυτταρικών συστατικών.

Τα **ενδοσώματα**, σχηματίζονται μέσω της **ενδοκύτωσης**, μιας διαδικασίας κατά την οποία τμήματα της πλασματικής μεμβράνης εσωτερικεύονται για να σχηματίσουν μικρά κυστίδια που μεταφέρουν ουσίες από το εξωτερικό περιβάλλον προς το εσωτερικό του κυττάρου. Υπάρχουν τρεις κύριες μορφές ενδοκύτωσης, καθεμία με διαφορετικά μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά. Η **φαγοκυττάρωση** αποτελεί εξειδικευμένη διαδικασία που συναντάται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, και εξυπηρετεί την πρόσληψη μεγάλων σωματιδίων – όπως βακτηρίων, νεκρών κυττάρων ή κυτταρικών υπολειμμάτων – μέσω της δημιουργίας προεκβολών της μεμβράνης που περιβάλλουν και εγκλείουν το υλικό σχηματίζοντας **φαγοσώματα**. Αυτά τα φαγοσώματα στη συνέχεια **συγχωνεύονται με λυσοσώματα** για την αποικοδόμηση του περιεχομένου τους. Η **πινοκυττάρωση**, αντίθετα, είναι μια συνεχιζόμενη, μη ειδική μορφή ενδοκύτωσης που οδηγεί στην πρόσληψη εξωκυτταρικού υγρού και μακρομορίων (**μακροπινοκύτωση**) μέσω μικροσκοπικών κυστιδίων. Τα κυστίδια αυτά συντήκονται με λυσοσώματα για την αποικοδόμηση του περιεχομένου τους. Αποτελεί βασικό μηχανισμό ανακύκλωσης της μεμβράνης και διατήρησης του ισοζυγίου λιπιδίων και πρωτεϊνών. Η τρίτη και πιο επιλεκτική μορφή είναι η **ενδοκύτωση μέσω υποδοχέων**. Σε αυτήν, ειδικά μόρια του εξωκυττάρου χώρου προσδένονται σε αναγνωριστικούς υποδοχείς της πλασματικής μεμβράνης, οι οποίοι εν συνεχεία συγκεντρώνονται σε περιοχές καλυμμένες με **κλαθρίνη**. Η συγκέντρωση αυτών των περιοχών οδηγεί στον σχηματισμό **καλυμμένων κυστιδίων κλαθρίνης**, τα οποία αποκόπτονται από τη μεμβράνη και μεταφέρουν το φορτίο τους στο εσωτερικό του κυττάρου. Μέσω αυτής της οδού εισέρχονται κρίσιμες ουσίες όπως η **τρανσφερρίνη**, η **LDL χοληστερόλη** και **διάφοροι αυξητικοί παράγοντες**.



Εικόνα 6.Χ Επισκόπηση των φαγοκυτταρικών και μη φαγοκυτταρικών οδών δημιουργίας ενδοσωμάτων. Α) Η φαγοκυττάρωση λαμβάνει χώρα στα μακροφάγα μέσω ενός μηχανισμού που βασίζεται στην ακτίνη και περιλαμβάνει αλληλεπίδραση με διάφορους εξειδικευμένους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας. Τα ξένα σωματίδια εσωτερικεύονται για να σχηματίσουν φαγοσώματα. Η σύντηξη των φαγοσωμάτων με το λυσοσώματα οδηγεί στο σχηματισμό φαγολυσωμάτων, όπου τα ξένα σωματίδια αποικοδομούνται ενζυματικά. Β) Η ενδοκύττωση που μεσολάβειται από κλαθρίνη περιλαμβάνει τον σχηματισμό κυστιδίων από περιοχές της πλασματικής μεμβράνης που είναι επικαλυμμένες με κλαθρίνη. Μετά την εσωτερικοποίηση, οι κλαθρίνες ανακυκλώνονται πίσω στην πλασματική μεμβράνη, ακολουθούμενη από την ωρίμαση του πρώιμο ενδοσώματος στο όψιμο ενδόσωμα. Το όψιμο ενδόσωμα συντήκεται με το λυσόσωμα για να σχηματίσουν το ενδολυσόσωμα. Τα υλικά στη συνέχεια αποικοδομούνται. Γ) Η μακροπinoκυττάρωση περιλαμβάνει τον σχηματισμό μεγάλων κυστιδίων που ονομάζονται μακροπinoσώματα, η οποία συμβαίνει μέσω προεκβολών της πλασματικής μεμβράνης που καθοδηγούνται από νημάτια ακτίνης. Μέσω αυτής της οδού, το περιεχόμενο αποικοδομείται μετά τη σύντηξη με τα λυσοσώματα.

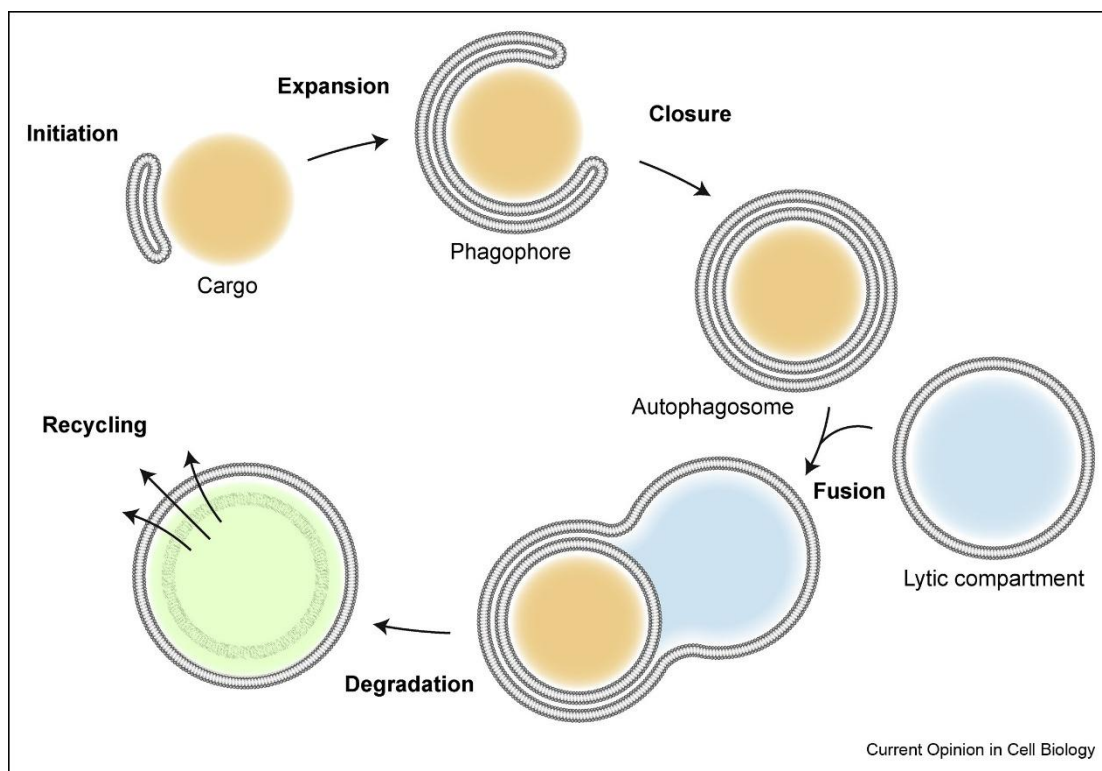
Τα ενδοσώματα που προκύπτουν από τις παραπάνω διαδικασίες ονομάζονται **πρώιμα ενδοσώματα**. Τα πρώιμα ενδοσώματα χαρακτηρίζονται από ελαφρώς όξινο pH (περίπου 6,0–6,5), το οποίο επιτυγχάνεται μέσω της δράσης των αντλιών πρωτονίων τύπου V-ATPase.

Με την **ωρίμανσή** τους, τα πρώιμα ενδοσώματα μετατρέπονται σε **όψιμα ενδοσώματα**, τα οποία παρουσιάζουν χαμηλότερο pH (περίπου 5,0–5,5), διαφοροποιημένη σύσταση πρωτεϊνών και εμπλουτισμό σε λιπίδια όπως το λυσοβισφατιδυλοσινοσιτόλη. Κατά τη διαδικασία αυτή, τα ενδοσώματα αποκτούν χαρακτηριστικά εσωτερικά κυστίδια, σχηματίζοντας τις **πολυκυστικά σωμάτια (MVBs)**.



Εικόνα 6.X Τα κυστίδια της ενδοκύττωσης. Στην ηλεκτρονική μικρογραφία εμφανίζονται τα διαμερίσματα της ενδοκύττωσης: πρώιμα ενδοσώματα (E), όψιμα ενδοσώματα/πολυκυστικά σωμάτια (M) και λυσοσώματα (L). Οι υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) έχουν σημειωθεί με αντίσωμα συζευγμένο με χρυσό 10 nm (βέλη), ενώ η τρανσφερίνη (Tf) έχει σημειωθεί με το σκούρο προϊόν της υπεροξειδάσης του αγριοράπανου, μέσω της τεχνικής της ανοσοϊστοχημείας. Πέντε λεπτά μετά την εσωτερίκευση, οι περισσότερες συστάδες χρυσού (EGFR) εντοπίζονται σε πρώιμα ενδοσώματα, χωρίς να έχουν φθάσει ακόμη σε όψιμα ενδοσώματα ή λυσοσώματα. Κλίμακα: 500 nm.

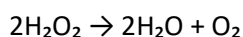
Για τη διατήρηση της ομοιόστασης του κυττάρου είναι απαραίτητη η ανακύκλωση των συστατικών του. Η **αυτοφαγία** αποτελεί έναν θεμελιώδη καταβολικό μηχανισμό μέσω του οποίου το κύτταρο αποδομεί και ανακυκλώνει τα ίδια του τα συστατικά, διασφαλίζοντας την σωστή λειτουργία του αλλά και την επιβίωση υπό συνθήκες στρες. Κεντρικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία διαδραματίζουν τα **αυτοφαγοσώματα**, μεμβρανικά κυστίδια **διπλής μεμβράνης** που περιβάλλουν κυτταροπλασματικά υλικά, όπως κατεστραμμένα οργανίδια ή πρωτεϊνικά συσσωματώματα, και τα μεταφέρουν στα λυσοσώματα για αποικοδόμηση. Η σύντηξη του αυτοφαγοσώματος με το λυσόσωμα οδηγεί στη δημιουργία του αυτοφαγολυσσοσώματος, όπου τα εγκλεισμένα υλικά αποικοδομούνται από λυσοσωμικά ένζυμα και τα προϊόντα της αποδόμησης, όπως αμινοξέα και λιπαρά οξέα, επαναχρησιμοποιούνται για την κάλυψη ενεργειακών και βιοσυνθετικών αναγκών. Η προέλευση της μεμβράνης του αυτοφαγοσώματος παραμένει ένα σύνθετο ζήτημα. Πολλαπλές κυτταρικές δομές φαίνεται να συμβάλλουν στη δημιουργία της **φαγοφόρου**, που αποτελεί την πρώτη μεμβρανική εγκόλπωση εντός του κυτταροπλάσματος. Διάφορες περιοχές του ενδομεμβρανώδους συστήματος όπως το ενδοπλασματικό δίκτυο και το δίκτυο Golgi φαίνεται να λειτουργούν ως πλατφόρμες έναρξης της αυτοφαγίας παρέχοντας μεμβράνες για τη δημιουργία του **φαγοφόρου**. Η επιλεκτική αυτοφαγία των μιτοχονδρίων μέσω ειδικών αλληλεπιδράσεων του φαγοφόρου με το μιτοχόνδριο ονομάζεται **μιτοφαγία**, ενώ αντίστοιχος μηχανισμός ανακύκλωσης του Golgi, ονομάζεται **Golgiφαγία**.



6.10 Τα υπεροξειδιοσώματα

Τα **υπεροξειδιοσώματα** αποτελούν μικρά οργανίδια, τα οποία συμμετέχουν στην αποτοξίνωση, την οξείδωση λιπαρών οξέων και τη ρύθμιση του οξειδοαναγωγικού ισοζυγίου. Παρότι συχνά παραμελούνται σε σχέση με τα υπόλοιπα οργανίδια τα υπεροξειδιοσώματα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην κυτταρική ομοιόσταση και στη διατήρηση της μεταβολικής ισορροπίας, δρώντας ως ρυθμιστικοί κόμβοι μεταξύ λιπιδικού μεταβολισμού,

ενεργειακής παραγωγής και άμυνας έναντι των δραστικών μορφών οξυγόνου. Είναι σφαιρικά ή ωειδή οργανίδια, διαμέτρου περίπου 0,1–1,0 μm, περιβαλλόμενα από μονή λιπιδική μεμβράνη. Το εσωτερικό τους περιέχει ένα πυκνό συνονθύλευμα ενζύμων, πολλά από τα οποία είναι **οξειδάσες** που χρησιμοποιούν οξυγόνο για να απομακρύνουν υδρογόνα από υποστρώματα, παράγοντας **υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂)**. Η παραγωγή αυτής της ισχυρά οξειδωτικής ένωσης θα μπορούσε να είναι τοξική για το κύτταρο· γι' αυτό τα υπεροξειδιοσώματα διαθέτουν το ένζυμο **καταλάση**, το οποίο διασπά το H₂O₂ σε νερό και οξυγόνο:



Έτσι, τα υπεροξειδιοσώματα λειτουργούν ταυτόχρονα ως πηγή και αποθήκη οξειδωτικής δραστηριότητας, αλλά και ως μηχανισμός προστασίας από το **οξειδωτικό στρες**. Η ποικιλομορφία τους είναι αξιοσημείωτη: ο αριθμός, το μέγεθος και η ενζυμική τους σύσταση διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο του κυττάρου και το είδος του οργανισμού. Τα ηπατοκύτταρα και τα νεφρικά κύτταρα περιέχουν μεγάλο αριθμό υπεροξειδιοσωμάτων, καθώς οι ιστοί αυτοί επιτελούν εντατικές μεταβολικές και αποτοξινωτικές λειτουργίες.

Παραδοσιακά θεωρείτο ότι τα υπεροξειδιοσώματα σχηματίζονται αποκλειστικά με **διχοτόμηση** προϋπαρχόντων υπεροξειδιοσωμάτων, ωστόσο πλέον είναι γνωστό ότι μπορούν να αναδυθούν και από το **ενδοπλασματικό δίκτυο**. Η βιογένεσή τους εξαρτάται από μια ομάδα εξειδικευμένων πρωτεϊνών που ονομάζονται **περοξίνες**, οι οποίες ρυθμίζουν τη συναρμολόγηση της μεμβράνης, την εισαγωγή ενζύμων στο εσωτερικό και τη διαίρεση του οργανιδίου. Η ευελιξία της βιογένεσης επιτρέπει στα υπεροξειδιοσώματα να προσαρμόζονται στις μεταβολικές ανάγκες του κυττάρου. Για παράδειγμα, σε περιόδους έντονης οξείδωσης λιπαρών οξέων ή αυξημένης τοξικής φόρτισης, ο αριθμός τους μπορεί να πολλαπλασιαστεί γρήγορα.

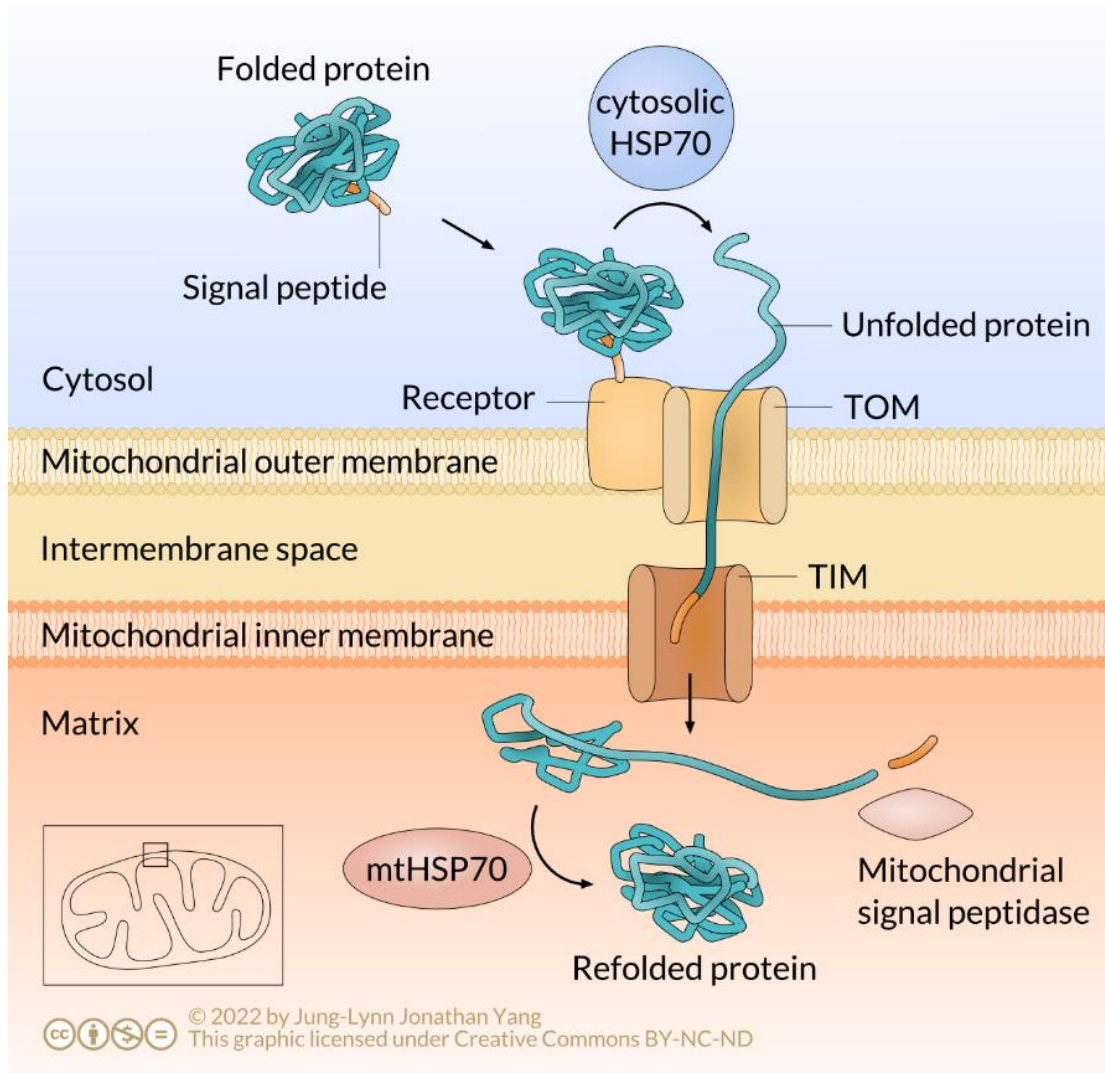
Η πιο γνωστή λειτουργία των υπεροξειδιοσωμάτων είναι η **β-οξείδωση των μακράς αλυσίδας των λιπαρών οξέων**, δηλαδή η σταδιακή απομάκρυνση δύο ατόμων άνθρακα από το άκρο του μορίου, με σκοπό την παραγωγή **ακετυλο-CoA**. Αν και αυτή η διαδικασία πραγματοποιείται και στα μιτοχόνδρια, τα υπεροξειδιοσώματα αναλαμβάνουν τη **διάσπαση πολύ μακρών λιπαρών οξέων (VLFA)**, τα οποία δεν μπορούν να επεξεργαστούν τα μιτοχόνδρια. Η διαφορά είναι ότι στα υπεροξειδιοσώματα το πρώτο βήμα της οξείδωσης παράγει υπεροξειδίο του υδρογόνου αντί για ATP. Το ακετυλο-CoA που παράγεται μπορεί στη συνέχεια να μεταφερθεί στα μιτοχόνδρια για περαιτέρω ενεργειακή εκμετάλλευση μέσω του κύκλου του Krebs. Έτσι, τα δύο οργανίδια συνεργάζονται στενά στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Τα υπεροξειδιοσώματα αποτελούν κύρια πηγή και αποδέκτη δραστικών μορφών οξυγόνου. Μέσω ενζύμων όπως η καταλάση και η υπεροξειδάση του ουρικού οξέος, ρυθμίζουν την ισορροπία μεταξύ παραγωγής και αποδόμησης των ROS. Με αυτόν τον τρόπο προστατεύουν τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες, το οποίο μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο DNA, τις πρωτεΐνες και τις μεμβράνες. Τα υπεροξειδιοσώματα επιπλέον συμμετέχουν στη σλυνθεση λιπιδίων και το μεταβολισμό των αμινοξέων και των πουρινών, ενώ ορισμένα ένζυμά τους συμμετέχουν στην αποτοξίνωση ενώσεων που παράγουν αμμωνία ή υπεροξειδίο του υδρογόνου, εξασφαλίζοντας την ασφαλή εξουδετέρωση αυτών των επιβλαβών παραπροϊόντων του μεταβολισμού.

6.11 Η στόχευση πρωτεϊνών στα οργανίδια

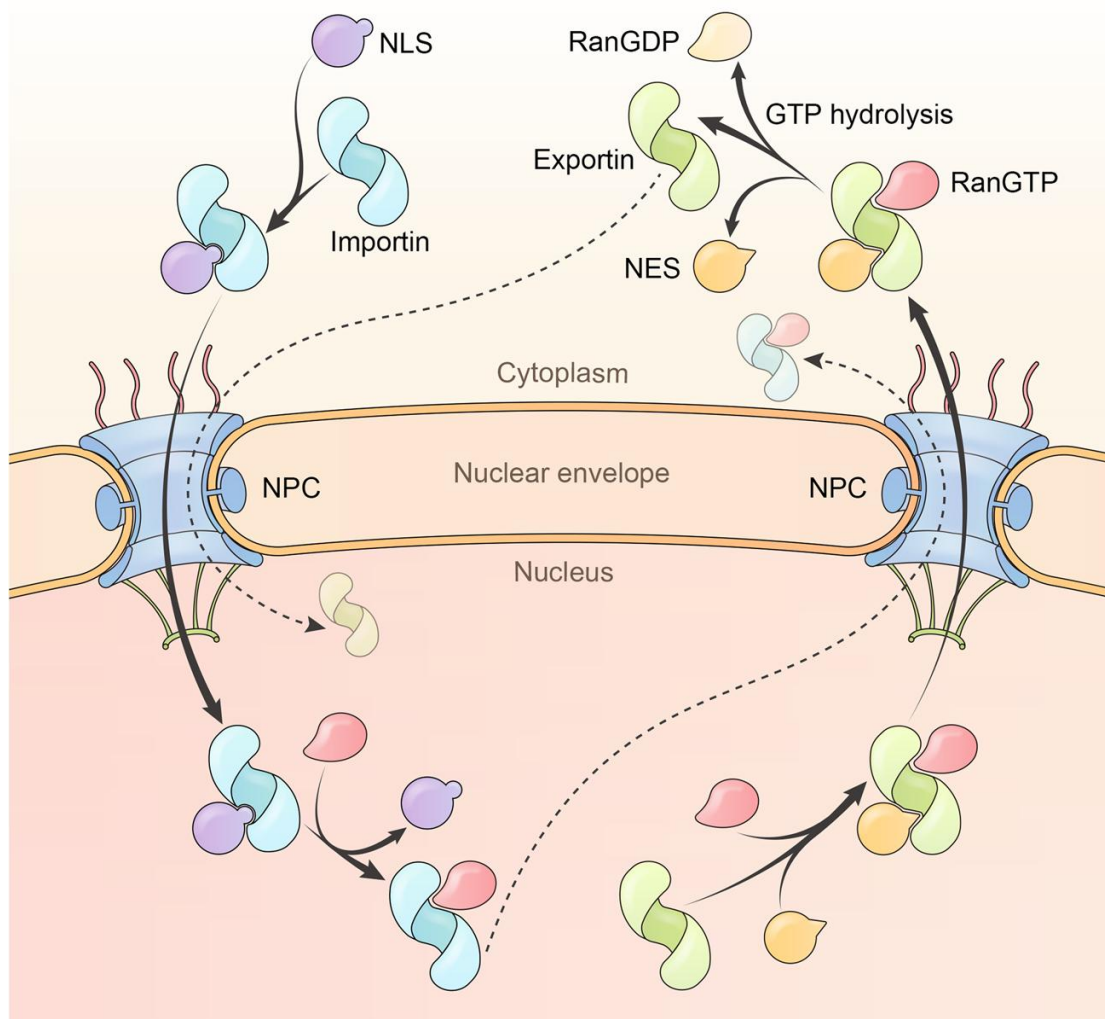
Καθώς οι περισσότερες πρωτεΐνες συντίθενται στα ριβοσώματα του κυτταροπλάσματος, χρειάζεται ένας μηχανισμός αναγνώρισης και μεταφοράς ώστε κάθε πρωτεΐνη να φτάσει στο

σωστό οργανίδιο. Ακόμα και στην περίπτωση του μιτοχονδρίου, όπου κάποιες από τις πρωτεΐνες συντίθενται στα μιτοχονδριακά ριβοσώματα, υπάρχει συνεχής συνεισφορά πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται στο πυρηνικό DNA. Δύο βασικοί τύποι μεταφοράς πρωτεϊνών διακρίνονται: η συν-μεταφραστική και η μετα-μεταφραστική. Στην πρώτη περίπτωση, η πρωτεΐνη αρχίζει να μεταφέρεται κατά τη διάρκεια της σύνθεσής της, όπως συμβαίνει με τις πρωτεΐνες που προορίζονται για το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), το Golgi, τα λυσοσώματα ή την κυτταρική μεμβράνη. Στην περίπτωση αυτή, μια υδρόφοβη αλληλουχία σήματος στο N-τελικό άκρο της αναγνωρίζεται από το σωματίδιο SRP το οποίο καθοδηγεί το ριβόσωμα στην επιφάνεια του ER, όπου η πρωτεΐνη διέρχεται μέσω ενός διαύλου μεταφοράς και εισέρχεται στον αυλό ή στη μεμβράνη του. Αντίθετα, στις μετα-μεταφραστικές διεργασίες, η πρωτεΐνη συντίθεται πλήρως στο κυτταρόπλασμα και στη συνέχεια μεταφέρεται στο αντίστοιχο οργανίδιο. Παραδείγματα τέτοιων οργανιδίων είναι τα μιτοχόνδρια, τα υπεροξειδιοσώματα και ο πυρήνας.

Οι πρωτεΐνες που κατευθύνονται στα μιτοχόνδρια φέρουν μια αμινοτελική αλληλουχία σήματος πλούσια σε θετικά φορτισμένα αμινοξέα όπως η αργινίνη και η σερίνη. Αυτή η αλληλουχία αναγνωρίζεται από τα **μεταφορικά σύμπλοκα TOM** (στην εξωτερική μεμβράνη) και **TIM** (στην εσωτερική μεμβράνη), που επιτρέπουν τη διέλευση και σωστή τοποθέτηση της πρωτεΐνης. Στον πυρήνα, η είσοδος των πρωτεϊνών γίνεται μέσω των πυρηνικών πόρων και ελέγχεται από **σήματα εισαγωγής** που ονομάζονται **σήματα πυρηνικού εντοπισμού (NLS)**. Αυτά αναγνωρίζονται από πρωτεΐνες-υποδοχείς που ονομάζονται **ιμπορτίνες**, οι οποίες μεταφέρουν το φορτίο μέσα από το πυρηνικό περίβλημα. Στα υπεροξειδιοσώματα, η στόχευση βασίζεται συνήθως σε ένα χαρακτηριστικό τριπεπτίδιο στο C-τελικό άκρο, το οποίο αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα **Pex** και διευκολύνει την είσοδο της πρωτεΐνης. Αφού η πρωτεΐνη φτάσει στον προορισμό της, το **σήμα στόχευσης συνήθως αποκόπτεται** από ειδικές **πεπτιδάσες**, και η πρωτεΐνη υφίσταται αναδίπλωση με τη βοήθεια συνοδών πρωτεϊνών.



Εικόνα 6.Χ Διαδικασία εισαγωγής πρωτεϊνών στα μιτοχόνδρια. Οι πρωτεΐνες που προορίζονται για το εσωτερικό του μιτοχονδρίου συντίθενται στο κυτταρόπλασμα και παραμένουν σε αποδιατεταγμένη μορφή με τη βοήθεια των συνοδών πρωτεϊνών HSP70. Η αλληλουχία-σήμα της πρωτεΐνης αναγνωρίζεται από υποδοχέα στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και το μόριο διέρχεται μέσω των συμπλόκων TOM (Translocase of the Outer Membrane) και TIM (Translocase of the Inner Membrane). Αφού η πρωτεΐνη περάσει στο μιτοχονδριακό στρώμα, η αλληλουχία-σήμα αποκόπτεται από την μιτοχονδριακή πεπτιδάση σήματος, ενώ οι μιτοχονδριακές συνοδοί πρωτεΐνες mtHSP70 βοηθούν στην ορθή αναδίπλωση της πρωτεΐνης ώστε να αποκτήσει τη λειτουργική της μορφή.



Εικόνα 6.X Μοντέλο εισαγωγής και εξαγωγής πρωτεϊνών στον πυρήνα. Οι πρωτεΐνες που πρόκειται να εισέλθουν στον πυρήνα φέρουν σήματα πυρηνικού εντοπισμού (NLS). Αυτά τα σήματα αναγνωρίζονται από ειδικές πρωτεΐνες-υποδοχείς που ονομάζονται ιμφορτίνες, με τις οποίες σχηματίζουν σύμπλοκα στο κυτταρόπλασμα. Τα σύμπλοκα αυτά διέρχονται μέσα από το πυρηνικό πόρο (NPC) και εισέρχονται στον πυρήνα. Μόλις βρεθούν εκεί, η αλληλεπίδραση των ιμφορτινών με την πρωτεΐνη-φορτίο τους διακόπτεται με τη βοήθεια της πρωτεΐνης RanGTP. Η εξαγωγή πρωτεϊνών από τον πυρήνα προς το κυτταρόπλασμα ξεκινά με το σχηματισμό ενός τριμερούς συμπλόκου που αποτελείται από μια εξπορτίνη, μια πρωτεΐνη-φορτίο που φέρει σήμα πυρηνικής εξαγωγής (NES) και την RanGTP. Το τριμερές αυτό σύμπλοκο μετακινείται διαμέσου του πυρηνικού πόρου προς το κυτταρόπλασμα. Εκεί, η υδρόλυση του RanGTP σε RanGDP οδηγεί στη διάσπαση του συμπλόκου, απελευθερώνοντας το φορτίο στο κυτταρόπλασμα και επιτρέποντας στις εξπορτίνες και τη Ran να επαναχρησιμοποιηθούν.

6.11 Οι βασικοί κυτταρικοί τύποι

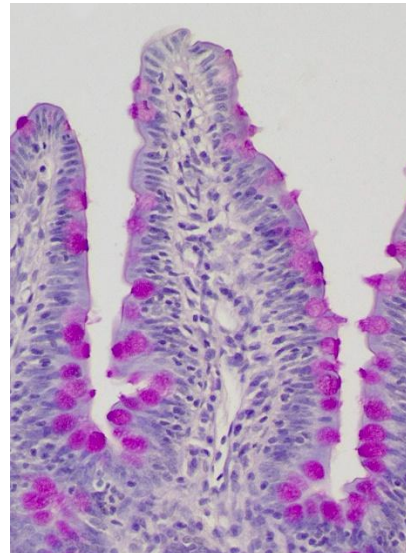
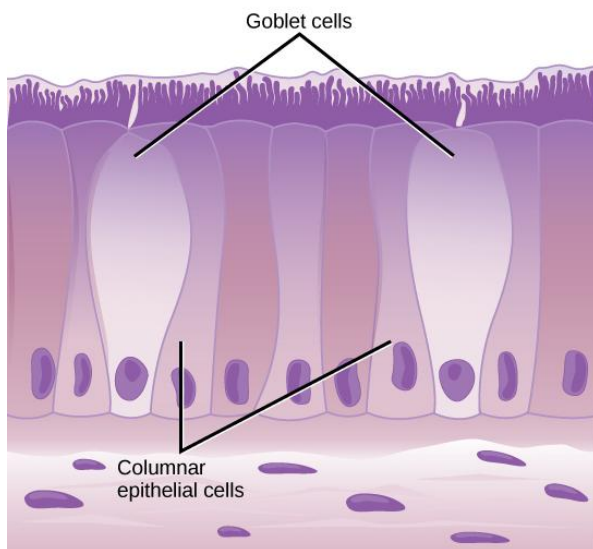
Τα ευκαρυωτικά κύτταρα, αν και μοιράζονται κοινά δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, παρουσιάζουν σημαντική διαφοροποίηση ανάλογα με τον ιστό, τη λειτουργία και το στάδιο ανάπτυξης του οργανισμού. Αυτή η **μορφολογική και λειτουργική εξειδίκευση** αποτελεί τη

βάση της **κυτταρικής διαφοροποίησης**, η οποία επιτρέπει στα πολυκύτταρα όντα να οργανώνονται σε ιστούς και όργανα με συγκεκριμένες αποστολές. Οι βασικοί τύποι κυττάρων στους ζωικούς οργανισμούς διακρίνονται ανάλογα με τη μορφή, τη φυσιολογία και τη λειτουργία τους, και κάθε κατηγορία συμβάλλει με μοναδικό τρόπο στη συνολική λειτουργία του οργανισμού. Παρότι ο αριθμός των κυτταρικών τύπων στον άνθρωπο υπερβαίνει τους διακόσιους, όλοι προέρχονται από ένα **κοινό αρχέγονο κύτταρο**, το **ζυγωτό**, μέσω διαδικασιών πολλαπλασιασμού και εξειδίκευσης που ελέγχονται από τη γονιδιακή έκφραση. Οι τέσσερις **θεμελιώδεις κατηγορίες ιστών** — επιθηλιακός, συνδετικός, μυϊκός και νευρικός — αντιστοιχούν και στις τέσσερις **κύριες ομάδες κυτταρικών τύπων** που εξετάζονται παρακάτω.

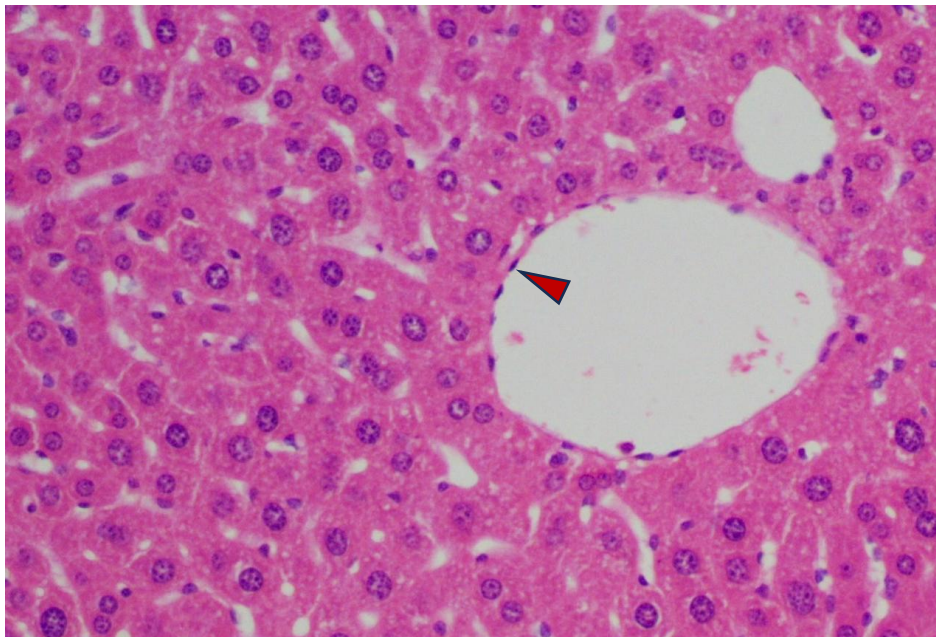
Τα **επιθηλιακά κύτταρα** επενδύουν επιφάνειες σε όλο το σώμα όπως το δέρμα, το γαστρεντερικό σωλήνα και τον πνεύμονα αλλά σχηματίζουν και πολύπλοκες εσωτερικές πτυχωσεις σε όργανα και αδένες όπως το ήπαρ, ο σπλήνας, τα νεφρά και τα επινεφρίδια. Είτε βρίσκονται στην επιφάνεια κοιλιοτήτων είτε επενδύουν εσωτερικά τα όργανα τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν συνήθως εκκριτικό ρόλο ή αποτελούν τα σημεία ανταλλαγής μορίων μεταξύ του οργάνου και του εσωτερικού ή εξωτερικού περιβάλλοντός του⁴. Μορφολογικά, τα επιθηλιακά κύτταρα έχουν τυπικά τρεις περιοχές: την κορυφαία, τη βασική και την πλευρική. Η κορυφαία περιοχή βρίσκεται στο πλάι του αυλού ή στο εξωτερικό περιβάλλον. Η κορυφαία περιοχή έχει συνήθως προεξοχές όπως **μικρολάχνες** και **κροσσούς** ανάλογα με τη λειτουργία του επιθηλιακού ιστού. Για παράδειγμα το εντερικό επιθήλιο έχει μικρολάχνες οι οποίες αυξάνουν σημαντικά την επιφάνεια με την οποία έρχεται σε επαφή το έντερο με τη τροφή για τη μεγιστοποίηση της απορρόφησης θρεπτικών συστατικών, ενώ το κροσσωτό επιθήλιο του πνεύμονα βοηθά στην κίνηση σωματιδίων και υγρών σε δομές όπως οι βρόγχοι, η τραχεία και η ρινική κοιλότητα. Στη βασική τους περιοχή τα επιθηλιακά κύτταρα προσδένονται στο εξωκυττάριο στρώμα και ανταλλάσσουν θρεπτικά συστατικά και αέρια της αναπνοής με το υποκείμενο αγγειακό σύστημα. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους στην πλευρική περιοχή με στενοσυνδέσμους, χασμοσυνδέσμους και δεσμοσώματα, δημιουργώντας ένα μονόστιβο ιστό⁵ με ελεγχόμενη περατότητα σε ουσίες. Το επιθήλιο που επενδύει εσωτερικά τα αγγεία του λεμφικού και του καρδιαγγειακού συστήματος ονομάζεται **ενδοθήλιο**. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα δεν βρίσκονται σε επαφή με τα επιθηλιακά και τα θρεπτικά συστατικά ή τα αέρια πρέπει να περνάνε με διάχυση ή μεταφορά. Τα επιθήλια υφίστανται μηχανικές και χημικές καταπονήσεις λόγω της συνεχούς επαφής τους με το περιβάλλον. Ως αποτέλεσμα, οι περισσότεροι επιθηλιακοί ιστοί αντικαθιστούν συνεχώς τα κύτταρά τα οποία πεθαίνουν. Το πιο γνωστό παράδειγμα αποτελεί το επιθήλιο του εντέρου, το οποίο ανανεώνεται κάθε 5 με 7 ημέρες. Στον αντίποδα τα επιθηλιακά κύτταρα του ήπατος ανανεώνονται κάθε 200 με 300 ημέρες.

⁴ Ως εσωτερικό περιβάλλον ενός οργανισμού ο Claude Bernard (1878-1913) όρισε το εσωτερικό υγρό στοιχείο μέσα στο οποίο ζουν τα κύτταρα ενός πολυκύτταρου οργανισμού, όπως είναι το αίμα, η λέμφος και το μεσοκυττάριο υγρό

⁵ Επιθήλιο πολλαπλών στιβάδων που ονομάζεται πολύστιβο απαντάται στο στόμα, στον οισοφάγο στον λάρυγγα, στον κολεό και στον πρωκτικό σωλήνα.



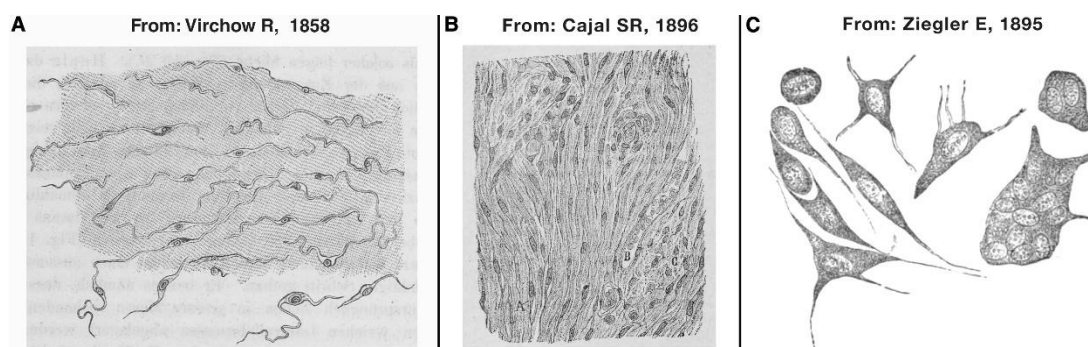
Εικόνα 6.Χ Δομή του εντερικού επιθηλίου. Α) Απλά στηλοειδή επιθηλιακά εντεροκύτταρα που απορροφούν ουσίες από την πεπτική οδό. Στην κορυφαία επιφάνειά τους τα κύτταρα διακρίνονται οι μικρολάχνες, ενώ στη βασική τους πλευρά διακρίνονται οι ινοβλέστες της βασικής μεμβράνης. Τα βλενοπαραγωγά κύτταρα είναι εξειδικευμένα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου που εκκρίνουν βλέννα στον αυλό του πεπτικού σωλήνα. Β) Μικροσκοπική εικόνα εντερικών λαχνών χρωματισμένων με PAS (Periodic Acid-Schiff) που αναδεικνύει τους τους υδατανθρακικό περιεχόμενο των βλενοπαραγωγών κυττάρων σε έντονο ερυθροϊώδες χρώμα. Οι πυρήνες των κυττάρων ξεχωρίζουν από την ιώδη χρώση με αιματοξυλίνη, ενώ το κυτταρόπλασμα χρωματίζεται ροζ από την ηωσίνη. *Ευγενική παραχώρηση από την Καθηγήτρια Μαρία Λαμπροπούλου, Εργαστήριο Ιστολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης.*



Εικόνα 6.Χ Μικροσκοπική εικόνα ήπατικού επιθηλίου Στην τομή ήπατος ποντικού χρωματισμένου με αιματοξυλίνη-ηωσίνη διακρίνονται ηπατοκύτταρα διατεταγμένα σε δοκίδες γύρω από ηπατικά κολποειδή, με εμφανείς στρογγυλούς πυρήνες (ιώδεις) και

ηωσινόφιλο (ροζ) κυτταρόπλασμα. Στο κέντρο της εικόνας παρατηρείται κεντρική φλέβα, χαρακτηριστικό μορφολογικό στοιχείο του ηπατικού λοβίου ενδεδυμένη με ενδοθηλιακά κύτταρα με τους χαρακτηριστικούς μακρόστενους πυρήνες (κόκκινο βέλος)

Οι **ινοβλάστες** είναι **μεσεγγυματικά**⁶ κύτταρα που είναι απαραίτητα για τη διατήρηση της ομοιόστασης των ιστών και παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της βασικής δομής ενός οργάνου. Οι ινοβλάστες αναφέρονται ως τα κύτταρα που διατηρούν μια ανατομικά ποικιλόμορφη σειρά συνδετικών ιστών μέσω της παραγωγής ενός **εξωκυττάριου στρώματος** από ινώδεις πρωτεΐνες που καθοδηγεί την μικροαρχιτεκτονική των οργάνων. Οι ινοβλάστες περιγράφηκαν για πρώτη φορά ως ξεχωριστός κυτταρικός τύπος το 1858 από τον Γερμανό παθολόγο Rudolf Virchow, ο οποίος τους ονόμασε ατρακτοειδή κύτταρα του συνδετικού ιστού». Ο όρος «ινοβλάστες» προτάθηκε για πρώτη φορά από τον Ernst Ziegler το 1895 για να περιγράψει κύτταρα που παράγουν νέο συνδετικό ιστό κατά την επούλωση των πληγών, ενώ παράλληλα ο Santiago Ramón y Cajal παρατήρησε ότι αυτός ο κυτταρικός τύπος ήταν υπεύθυνος για την παραγωγή του κοκκιδώδους ιστού⁷ κατά την επούλωση των πληγών. Μια κύρια κοινή λειτουργία των ινοβλαστών είναι η σύνθεση EKM για τη δημιουργία συνδετικού ιστού με την εναπόθεση κολλαγόνων, πρωτεογλυκανών, ελαστίνης, φιβρονεκτίνης και λαμινινών. Οι ινοβλάστες αναδιαμορφώνουν ενεργά τη μικροαρχιτεκτονική της EKM μέσω της έκκρισης τροποποιητικών ενζύμων όπως για παράδειγμα οι μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs). Οι ινοβλάστες επίσης μέσω της ισορροπημένης έκκρισης των πρωτεϊνών της EKM συμβάλλουν στην μηχανική υποστήριξη της δομής των οργάνων.



Εικόνα 6.X Ιστορική αναδρομή της μορφολογίας των ινοβλαστών (Α) Σχεδίαση ινοβλαστών από τον Rudolf Virchow ως κύτταρα σε σχήμα "ατράκτου" ενσωματωμένα στον συνδετικό ιστό των εμβρύων χοίρου. (Β) Σχεδίαση ινοβλαστών ως ατρακτοειδών κυττάρων εντός νεοσχηματισμένου συνδετικού ιστού (Γ) Σχέδιο του Ernst Ziegler, ο οποίος πρότεινε για πρώτη φορά τον όρο «ινοβλάστες» για να περιγράψει κύτταρα που παράγουν νέο συνδετικό ιστό κατά την επούλωση. Παρουσιάζονται διάφορες μορφές κυττάρων στον νέο κοκκιδώδη ιστό.

⁶ Το μεσέγγυμα είναι ένας τύπος χαλαρά οργανωμένου εμβρυϊκού συνδετικού ιστού από κύτταρα που δημιουργούν τους περισσότερους ιστούς. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεσεγγύματος και επιθηλίου οδηγούν στο σχηματισμό σχεδόν κάθε οργάνου στο αναπτυσσόμενο έμβryo.

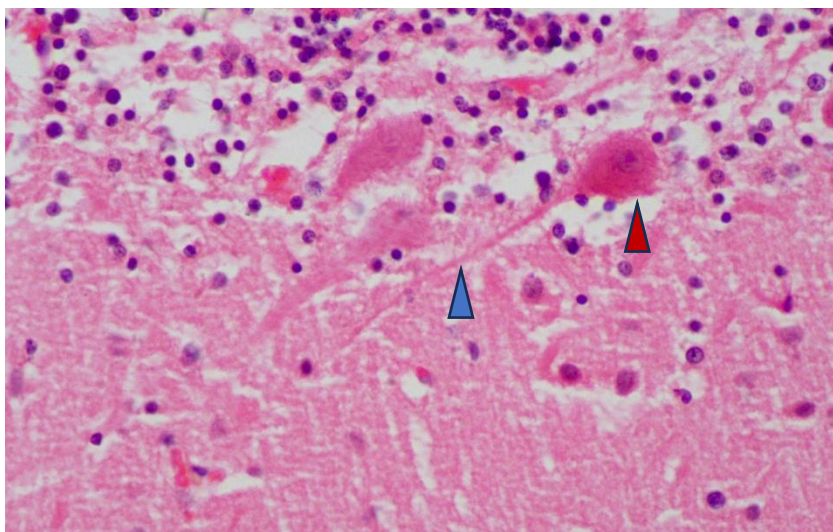
⁷ ένα είδος προσωρινού ιστού που επουλώνει αρχικά την πληγή

Παρά το γεγονός ότι μοιράζονται παρόμοιες ιδιότητες τα διάφορα όργανα διαθέτουν εξειδικευμένους πληθυσμούς ινοβλαστών που υποστηρίζουν τη λειτουργία του κάθε οργάνου. Εκτενώς μελετημένα παραδείγματα ινοβλαστών είναι οι ινοβλάστες του δέρματος, του πνεύμονα, των σκελετικών μυών και της καρδιάς. Οι διαφορές τους εστιάζονται κυρίως στο μείγμα των πρωτεϊνών της ΕΚΤ αλλά και στην ανάγκη επικοινωνίας με διαφορετικούς κυτταρικούς τύπους. Για παράδειγμα οι ινοβλάστες του δέρματος εκφράζουν γονίδια που σχετίζονται με τη σύνθεση **κολλαγόνου**, ενώ οι ινοβλάστες του πνεύμονα εκφράζουν γονίδια που σχετίζονται με τη σύνθεση **ελαστίνης**. Αυτή η διαφορά στη γονιδιακή έκφραση αντανακλάται στις διαφορές στη σύνθεση της ΕΚΤ αυτών των ιστών. Το δέρμα λόγω των μηχανικών του ιδιοτήτων έχει μια παχύτερη ΕΚΤ πλούσια σε κολλαγόνο, ενώ ο πνεύμονας έχει πιο ελαστική ΕΚΤ για να επιτρέπει την ανταλλαγή αερίων.

Τα **μυϊκά κύτταρα**, γνωστά και ως μυοκύτταρα, αποτελούν έναν από τους πιο εξειδικευμένους τύπους κυττάρων του ζωικού οργανισμού, με αποκλειστική λειτουργία τη σύσπαση και την παραγωγή μηχανικού έργου. Η κύρια αποστολή τους είναι η μετατροπή της χημικής ενέργειας σε κινητική ενέργεια, που εκδηλώνεται ως κίνηση είτε του ίδιου του οργανισμού είτε εσωτερικών δομών του σώματος, όπως των σπλάχνων ή του αίματος. Ο μηχανισμός αυτός καθιστά τα μυϊκά κύτταρα ζωτικής σημασίας για την κίνηση, τη στάση, την κυκλοφορία και πολλές αυτόνομες λειτουργίες του οργανισμού. Το κυριότερο δομικό και λειτουργικό γνώρισμα των μυϊκών κυττάρων είναι η παρουσία πρωτεϊνικών ινιδίων, γνωστών ως μυοϊνίδια, τα οποία αποτελούνται κυρίως από ακτίνη και μυοσίνη. Ανάλογα με τη δομή, τον τρόπο ρύθμισης και τη λειτουργία τους, τα μυϊκά κύτταρα διακρίνονται σε τρεις κύριους τύπους: σκελετικούς, καρδιακούς και λείους μύες. Οι **σκελετικοί μύς** αποτελούν το μεγαλύτερο μέρος της μυϊκής μάζας του σώματος και είναι υπεύθυνοι για την εκούσια κίνηση. Αποτελούνται από μακριές, κυλινδρικές, πολυπύρηνες ίνες που εμφανίζουν χαρακτηριστική ραβδωτή μορφή. Οι σκελετικοί μύες ελέγχονται από το νευρικό σύστημα, γεγονός που επιτρέπει την ακριβή και ταχεία ρύθμιση των κινήσεων. Παράλληλα, διαθέτουν υψηλή μεταβολική δραστηριότητα και πληθώρα μιτοχονδρίων, απαραίτητων για την παραγωγή ATP μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Τα **καρδιακά μυϊκά κύτταρα**, ή καρδιομυοκύτταρα, παρουσιάζουν επίσης ραβδωτή δομή, αλλά λειτουργούν ακούσια, υπό τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ενδογενών μηχανισμών αυτορρύθμισης. Σε αντίθεση με τους σκελετικούς μύς, είναι μονοπύρηνες ή διπύρηνες και συνδέονται μεταξύ τους μέσω δίσκων σύζευξης, οι οποίοι περιέχουν δεσμοσώματα και χασμοσυνδέσμους. Αυτές οι συνδέσεις επιτρέπουν τη συγχρονισμένη μετάδοση ηλεκτρικών σημάτων, εξασφαλίζοντας την ομοιόμορφη και ρυθμική συστολή της καρδιάς. Η εξειδικευμένη ηλεκτροφυσιολογική τους λειτουργία επιτρέπει την αυτόματη δημιουργία ρυθμικών ερεθισμάτων, που ρυθμίζουν τον καρδιακό παλμό ανεξάρτητα από τη θέληση του ατόμου. Οι **λείοι μύες**, από την άλλη, αποτελούνται από ατρακτοειδή, μονοπύρηνες κύτταρα χωρίς εμφανή ραβδώσεις, καθώς τα ινίδια ακτίνης και μυοσίνης δεν είναι οργανωμένα σε σαρκομέρια. Απαντούν στα τοιχώματα των εσωτερικών οργάνων — όπως των αγγείων, του γαστρεντερικού σωλήνα, της μήτρας και του ουροποιητικού συστήματος — και λειτουργούν ακούσια, υπό την επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ορμονικών παραγόντων. Οι συστολές τους είναι βραδύτερες αλλά παρατεταμένες, γεγονός που επιτρέπει τη διατήρηση τόνου και πίεσης, όπως στην προώθηση της τροφής ή στη ρύθμιση της ροής του αίματος. Η ιδιότητά τους να συσπώνται ακόμη και μετά από σημαντική διάταση είναι κρίσιμη για τη λειτουργία οργάνων όπως η ουροδόχος κύστη και η μήτρα.

Τα **νευρικά κύτταρα** ή **νευρώνες** είναι κύτταρα μεταφοράς πληροφοριών. Χρησιμοποιούν ηλεκτρικά και χημικά σήματα για να στείλουν μηνύματα μεταξύ

διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου, καθώς και μεταξύ του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού αλλά και ολόκληρου του σώματος. Ό,τι σκεφτόμαστε, αισθανόμαστε και κάνουμε θα ήταν αδύνατο χωρίς τη συντονισμένη λειτουργία των νευρώνων αλλά και των κυττάρων που υποστηρίζουν τη λειτουργία τους όπως είναι τα νευρογλοιακά κύτταρα. Ένας νευρώνας έχει τρία βασικά μέρη: το **κυτταρικό σώμα** και δύο που ονομάζονται **νευράξονας** και **δενδρίτης**. Μέσα στο κυτταρικό σώμα υπάρχει ένας πυρήνας, ο οποίος ελέγχει τις δραστηριότητες του κυττάρου και περιέχει το γενετικό υλικό του κυττάρου. Ο άξονας μοιάζει με μακριά ουρά και στέλνει μηνύματα από το κελί. Ένας δενδρίτης μοιάζει με το κλαδί ενός δέντρου και λαμβάνει μηνύματα για το κύτταρο. Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ τους στέλνοντας χημικές ουσίες, που ονομάζονται νευροδιαβιβαστές, σε έναν μικροσκοπικό χώρο που ονομάζεται σύναψη, ανάμεσα στους άξονες και τους δενδρίτες των κοντινών νευρώνων.



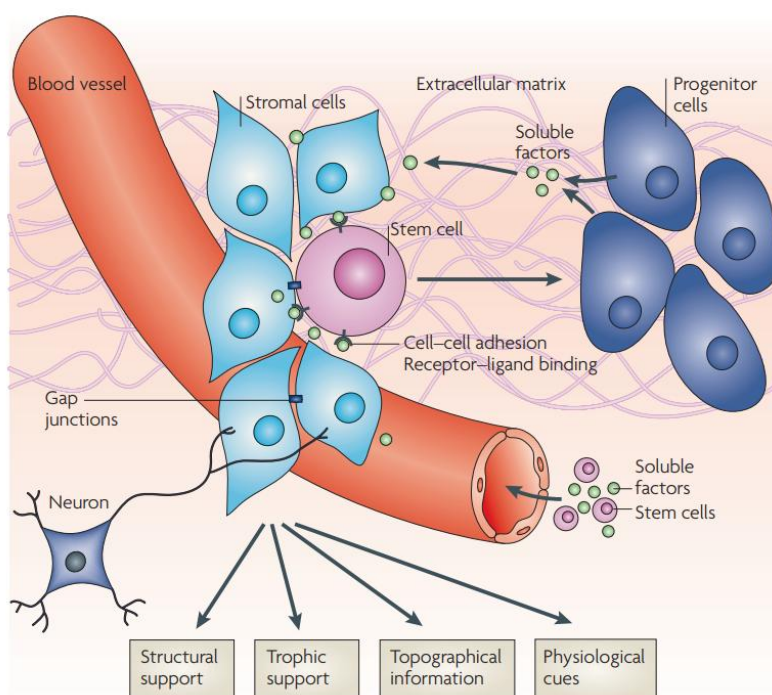
Εικόνα 6.X Μικροσκοπική εικόνα νευρικού ιστού χρωματισμένου με αιματοξυλίνη-ηωσίνη, όπου διακρίνονται μεγάλα νευρικά κύτταρα με εμφανείς πυρήνες (ιώδες) και νευροπλάσμα, το κυτταρόπλασμα των νευρικών κυττάρων (ροζ) καθώς και νευρογλοιακά κύτταρα στο περιβάλλον υπόστρωμα (μικρότεροι ιώδεις πυρήνες). Με το μπλε βελάκι υποδεικνύεται ο νευράξονας ενώ με το κόκκινο βελάκι το κυτταρικό σώμα του νευρικού κυττάρου.

Τα **κύτταρα του αίματος** αποτελούν έναν εξαιρετικά εξειδικευμένο και δυναμικό πληθυσμό κυττάρων, που διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στη μεταφορά ουσιών, την άμυνα του οργανισμού και τη διατήρηση της ομοιόστασης. Κυκλοφορούν ελεύθερα μέσα στο **πλάσμα**, το υγρό τμήμα του αίματος, και παράγονται όλα από έναν κοινό κυτταρικό πρόγονο — τα **αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα** του **μυελού των οστών**. Από αυτά δημιουργούνται τρεις κύριοι τύποι αιμοκυττάρων: τα ερυθροκύτταρα, τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια. Κάθε τύπος έχει διακριτή μορφή και λειτουργία, ωστόσο όλοι συνεργάζονται αρμονικά για τη διατήρηση της ζωής και της λειτουργικής ισορροπίας του οργανισμού. Τα **ερυθροκύτταρα** ή **ερυθρά αιμοσφαίρια** είναι τα πλέον άφθονα κύτταρα του αίματος και εξειδικεύονται στη μεταφορά των αερίων — του οξυγόνου από τους πνεύμονες προς τους ιστούς και του διοξειδίου του άνθρακα προς την αντίθετη κατεύθυνση. Η μορφολογία τους είναι χαρακτηριστική: έχουν δισκοειδές, αμφίκυκλο σχήμα, που αυξάνει την επιφάνεια ανταλλαγής αερίων και προσδίδει εξαιρετική ευκαμψία, επιτρέποντάς τους να διέρχονται ακόμη και από τα πιο στενά τριχοειδή αγγεία. Κατά τη διάρκεια της ωρίμανσής τους, τα ερυθροκύτταρα **αποβάλλουν τον πυρήνα και τα οργανίδια τους**, ώστε να δημιουργηθεί

χώρος για τη μέγιστη ποσότητα αιμοσφαιρίνης, της πρωτεΐνης που επιτελεί τη δέσμευση και τη μεταφορά του οξυγόνου. Η αιμοσφαιρίνη, τετραμερής πρωτεΐνη που περιέχει ιόντα σιδήρου, προσδίδει στο αίμα το χαρακτηριστικό ερυθρό χρώμα και καθιστά δυνατή την αναστρέψιμη σύνδεση του οξυγόνου. Η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων είναι περίπου 120 ημέρες, μετά το πέρας των οποίων απομακρύνονται από την κυκλοφορία μέσω φαγοκυττάρωσης από τα μακροφάγα του σπλήνα, του ήπατος και του μυελού των οστών. Τα **λευκοκύτταρα** ή **λευκά αιμοσφαίρια** αποτελούν το ανοσολογικό οπλοστάσιο του αίματος, προστατεύοντας τον οργανισμό από παθογόνους μικροοργανισμούς, ξένες ουσίες και ανώμαλα κύτταρα. Αν και αντιπροσωπεύουν μικρό ποσοστό του συνολικού όγκου των αιμοκυττάρων, η λειτουργική τους σημασία είναι τεράστια. Ανάλογα με τη μορφολογία τους και την παρουσία ή απουσία κοκκίων στο κυτταρόπλασμα, τα λευκοκύτταρα διακρίνονται σε **κοκκιοκύτταρα** και **ακοκκιοκύτταρα**. Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα. Τα **ουδετερόφιλα** αποτελούν το πολυπληθέστερο είδος και λειτουργούν ως πρώτη γραμμή άμυνας έναντι βακτηριακών λοιμώξεων. Έχουν έντονη φαγοκυτταρική δράση και περιέχουν ένζυμα όπως μυελοϋπεροξειδάση και **λυσοζύμη**, τα οποία καταστρέφουν τα μικρόβια. Τα **ηωσινόφιλα** είναι κυρίως υπεύθυνα για την άμυνα έναντι παρασιτικών λοιμώξεων και συμμετέχουν σε αλλεργικές αντιδράσεις, ενώ τα **βασεόφιλα** είναι κύτταρα που εκκρίνουν **ισταμίνη** και **ηπαρίνη**, ουσίες που προάγουν τη φλεγμονώδη αντίδραση και αυξάνουν τη διαπερατότητα των αγγείων. Τα ακοκκιοκύτταρα περιλαμβάνουν τα **λεμφοκύτταρα** και τα **μονοκύτταρα**. Τα **λεμφοκύτταρα** είναι τα κύρια κύτταρα της ειδικής ανοσίας και διακρίνονται σε **B-λεμφοκύτταρα**, που παράγουν **αντισώματα**, **T-λεμφοκύτταρα**, που αναγνωρίζουν και καταστρέφουν κύτταρα-στόχους, και **κύτταρα φυσικούς φονείς (NK)**, που δρουν χωρίς προηγούμενη ευαισθητοποίηση. Τα **μονοκύτταρα** είναι τα μεγαλύτερα λευκοκύτταρα και αποτελούν **προδρόμους των μακροφάγων** και των **δενδριτικών κυττάρων** στους ιστούς. Εκτός από την φαγοκυττάρωση, συμμετέχουν και στην παρουσίαση αντιγόνων στα T-λεμφοκύτταρα, γεφυρώνοντας τη φυσική και την επίκτητη ανοσία. Η αναλογία και η λειτουργικότητα των λευκοκυττάρων αποτελούν κρίσιμους δείκτες υγείας· αυξημένες τιμές υποδεικνύουν λοίμωξη ή φλεγμονή, ενώ μειωμένες συνδέονται με ανοσοκαταστολή ή μυελική ανεπάρκεια. Τα **αιμοπετάλια**, γνωστά και ως **θρομβοκύτταρα**, είναι κυτταρικά θραύσματα που προέρχονται από τα **μεγακαρυοκύτταρα** του μυελού των οστών και διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην **αιμόσταση** και την **πήξη του αίματος**. Αν και στερούνται πυρήνα, διαθέτουν πλήθος ενζύμων και κοκκίων που ενεργοποιούνται σε περίπτωση αγγειακής βλάβης.

Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, τα **βλαστοκύτταρα** είναι αδιαφοροποίητα ή μερικώς διαφοροποιημένα κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε διάφορους τύπους κυττάρων. Η έρευνα στα βλαστοκύτταρα προέκυψε από τα ευρήματα των Καναδών βιολόγων Ernest McCulloch, James Till και Andrew J. Becker στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο και στο Ινστιτούτο Καρκίνου του Οντάριο τη δεκαετία του 1960. Από το 2016, η μόνη καθιερωμένη ιατρική θεραπεία που χρησιμοποιεί βλαστοκύτταρα είναι η μεταμόσχευση **αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων**, που πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1958 από τον Γάλλο ογκολόγο Georges Mathé. Ωστόσο, από το 1998, κατέστη δυνατή η καλλιέργεια και η διαφοροποίηση ανθρώπινων **εμβρυϊκών βλαστοκυττάρων**. Το 2006, μια ιαπωνική ομάδα με επικεφαλής τον Shinya Yamanaka ανακάλυψε μια μέθοδο για τη μετατροπή των ώριμων κυττάρων του σώματος σε βλαστοκύτταρα. Αυτά ονομάστηκαν **επαγόμενα πλειοδύναμα βλαστοκύτταρα** (induced pluripotent stem cells, iPSCs). Τα βλαστοκύτταρα διακρίνονται σε τρεις βασικές ομάδες τα **πλειοδύναμα**, τα **πολυδύναμα** και τα **μονοδύναμα** βλαστοκύτταρα.

Κατά τις πρώτες 15 μέρες της εμβρυϊκής ανάπτυξης το έμβρυο αποτελείται κυρίως από εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα που έχουν την ικανότητα να διαφοροποιηθούν σε όλους του κυτταρικούς τύπους του ενήλικου ανθρώπου. Λόγω της ικανότητά τους να διαφοροποιηθούν σε όλους του κυτταρικούς τύπους τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα ονομάζονται πλειοδύναμα. Παρότι τα εμβρυϊκά βλαστοκύτταρα σταματούν να υπάρχουν γρήγορα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, διάφοροι πιο εξειδικευμένοι τύποι βλαστοκυττάρων παραμένουν στους ενήλικους ιστούς. Τα βλαστοκύτταρα βρίσκονται σε μερικές επιλεγμένες τοποθεσίες των οργάνων, γνωστές ως **βλαστικούς θώκους**. Υπάρχουν εκεί διατηρώντας έναν αργό ρυθμό πολλαπλασιασμού για να αναπληρώσουν τους τύπους κυττάρων που χάνονται γρήγορα λόγω φυσιολογικών διεργασιών ή τραύματος. Η διατήρηση και αναπαραγωγή των βλαστικών κυττάρων γίνεται μέσω σημάτων από τα στρωματικά κύτταρα που επενδύουν το θώκο, τη σύνδεση με νευρικές απολήξεις και διαλυτές ουσίες κυτταρικής επικοινωνίας από κύτταρα του ιστού. Τα βλαστοκύτταρα των ενηλίκων οργανισμών είναι πολυδύναμα ή μονοδύναμα, που σημαίνει ότι διαφοροποιούνται μόνο σε λίγους κυτταρικούς τύπους ή σε έναν μόνο τύπο κυττάρου. Παραδείγματα αποτελούν μεταξύ άλλων, τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα, τα οποία παράγουν και αναπληρώνουν τα κύτταρα του αίματος, μεσεγχυματικά⁸ βλαστοκύτταρα, τα οποία διατηρούν τα οστά, τους χόνδρους, τους μυς και τα λιπώδη κύτταρα. Κατά τη διαφοροποίηση τα βλαστοκύτταρα παράγουν ένα πλήθος μερικώς διαφοροποιημένων ενδιάμεσων κυτταρικών τύπων που ονομάζονται πρόδρομα κύτταρα και τα οποία εν τέλει θα δώσουν τα τελικώς διαφοροποιημένα κύτταρα των ιστών. **Περισσότερα θα βρείτε στο ΚΕΦΑΛΑΙΟ XXX που είναι αφιερωμένο στα βλαστοκύτταρα.**



Εικόνα X.1 Σύσταση και ενός βλαστικού θώκου. Ο βλαστικός θώκος είναι μια πολύπλοκη και δυναμική δομή που μεταδίδει και λαμβάνει σήματα. Αυτό το σχέδιο συνοψίζει γνωστά στοιχεία ενός γενικού βλαστικού θώκου: το ίδιο το βλαστοκύτταρο, τα στρωματικά κύτταρα, τους διαλυτούς παράγοντες, το εξωκυττάριο στρώμα, τις νευρικές συνδέσεις, το και δίκτυο

⁸ Το μεσέγχυμα είναι ένας τύπος χαλαρά οργανωμένου εμβρυϊκού συνδετικού ιστού από κύτταρα που δημιουργούν τους περισσότερους ιστούς. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ μεσεγχύματος και επιθηλίου οδηγούν στο σχηματισμό σχεδόν κάθε οργάνου στο αναπτυσσόμενο έμβρυο.

των αγγείων. Ένας πραγματικός βλαστικός θώκος δεν περιέχει πάντα όλα τα παραπάνω στοιχεία αλλά μερικά ειδικά προσαρμοσμένα στις ιδιαίτερες λειτουργίες του οργάνου.

Η επούλωση της πληγής

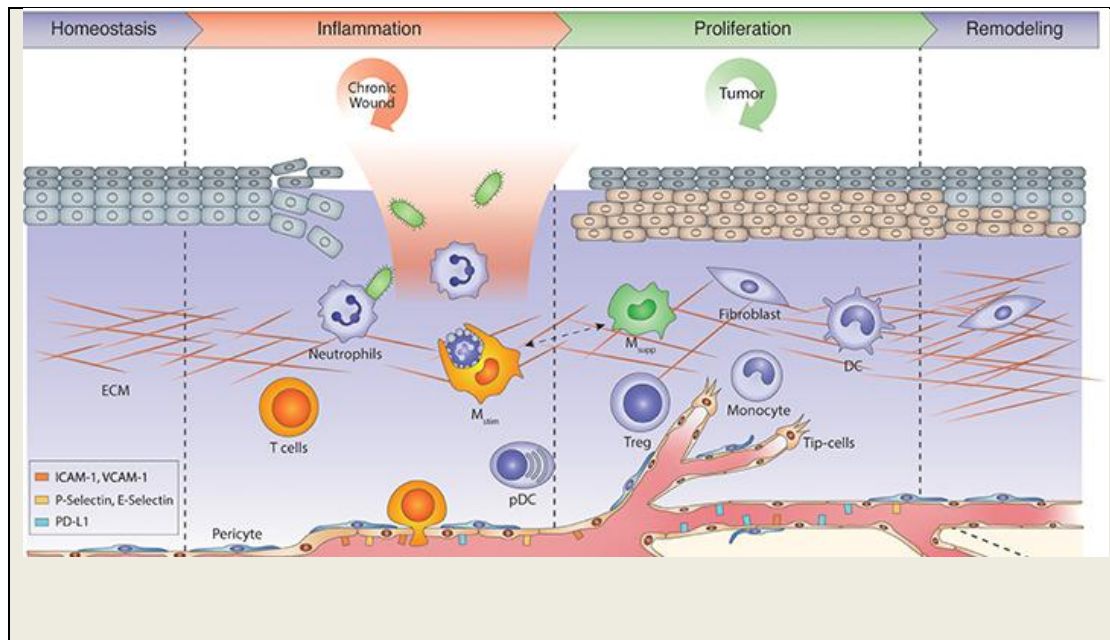
Κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου συχνά θα συμβεί ρήξη της συνέχειας του δέρματος ή άλλου ιστού. Η ρήξη ενός ιστού ονομάζεται **πληγή**. Η **επούλωση** της πληγής είναι η φυσιολογική διαδικασία ενός οργανισμού για την αντικατάσταση του κατεστραμμένου ιστού με τη συμμετοχή πολλών κυτταρικών τύπων. Η δημιουργία μιας ανοιχτής πληγής ακολουθείται από τέσσερις ξεχωριστές φάσεις.

Α) **Αιμόσταση** (πήξη αίματος): Μέσα στα πρώτα λεπτά του τραυματισμού, τα **αιμοπετάλια** του αίματος συσσωρεύονται στο σημείο της πληγής δημιουργώντας ένα πλέγμα που ονομάζεται **θρόμβος**. Το πλέγμα αυτό συγκροτείται κατά την πήξη του αίματος από το **ινώδες** το οποίο αποτελεί προϊόν ωρίμανσης του **ινωδογόνου** με τη βοήθεια της **θρομβίνης**. Η θρομβίνη είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο (πρωτεάση) που εκκρίνεται από τα αιμοπετάλια στην περιοχή της πληγής.

Β) **Φλεγμονή**: Κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης, τα κατεστραμμένα και τα νεκρά κύτταρα απομακρύνονται. Τα **ουδετερόφιλα** λευκοκύτταρα του αίματος μαζί με τα αιμοπετάλια απελευθερώνουν παράγοντες που ελκύουν περισσότερα ουδετερόφιλα στην περιοχή της πληγής. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα περνούν διαμέσου των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων με μια διαδικασία που ονομάζεται **διαπύδηση** και υποστηρίζεται από ειδικές γλυκοπρωτεΐνες αναγνώρισης των ουδετερόφιλων στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων (Κεφάλαιο XX). Τα ουδετερόφιλα καθαρίζουν μέσω φαγοκυττάρωσης (Κεφάλαιο XX) την πληγή από νεκρά κύτταρα αλλά και από βακτήρια που μπορεί να εισήλθαν στην περιοχή της πληγής.

Γ) **Πολλαπλασιασμός** (ανάπτυξη νέου ιστού): Σε αυτή τη φάση, επάγεται η **αγγειογένεση**, εναπόθεση **κολλαγόνου**, **επιθηλιοποίηση**. Κατά την αγγειογένεση, τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων πολλαπλασιάζονται σχηματίζοντας νέα αιμοφόρα αγγεία. Οι ινοβλάστες αναπτύσσονται στο κενό που έχει δημιουργήσει η πληγή κατασκευάζοντας μια προσωρινή εξωκυττάρια στρώμα από ίνες κολλαγόνου και φιβρονεκτίνης. Ταυτόχρονα, λαμβάνει χώρα η παραγωγή νέων επιθηλιακών κυττάρων που οδηγούνται από το εξωκυττάριο στρώμα κατά τη διαδικασία της επιθηλιοποίησης της πληγής. Οι ινοβλάστες μέσω ενός μηχανισμού σύσπασης που θυμίζει της το μηχανισμό των λείων μυϊκών οδηγώντας στο κλείσιμό της.

Δ) **Ωρίμανση και αναδιαμόρφωση**: Κατά την ωρίμανση και την αναδιαμόρφωση, η φλεγμονή λύεται σταδιακά και οι ίνες του κολλαγόνου αλλάζουν διαμόρφωση. Οι νέες ίνες κολλαγόνου ευθυγραμμίζονται στην τελική τους θέση οδηγώντας τα κύτταρα του επιθηλίου σε μια διάταξη όμοια με την αρχική· πριν το τραύμα. Τα κύτταρα της φλεγμονής αλλά και οι ινοβλάστες που δεν χρειάζονται πια απομακρύνονται μέσω προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.



Stress granules, RNA-binding proteins and polyglutamine diseases: too much aggregation?

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982221000695>

<https://sci-hub.se/https://www.nature.com/articles/nrc3003>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12424373/>

<https://www.nature.com/articles/nrm2713>

[https://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924\(18\)30035-7](https://www.cell.com/trends/cell-biology/abstract/S0962-8924(18)30035-7)

Coming into Focus: Mechanisms of Microtubule Minus-End Organization

<https://www.nature.com/articles/s41586-024-07677-6>

<https://www.nature.com/articles/35036069>

<https://www.nature.com/articles/s41580-022-00473-y>

Mechanisms of microtubule organization in differentiated animal cells

<https://www.nature.com/articles/s41572-021-00248-3>

<https://www.mdpi.com/2218-273X/13/9/1319#B5-biomolecules-13-01319>

The nuclear pore complex: understanding its function through structural insight

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4700099/>

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcibr2002015>

Mechanobiology of Colorectal Cancer

<https://www.nature.com/articles/s43587-021-00098-4>