

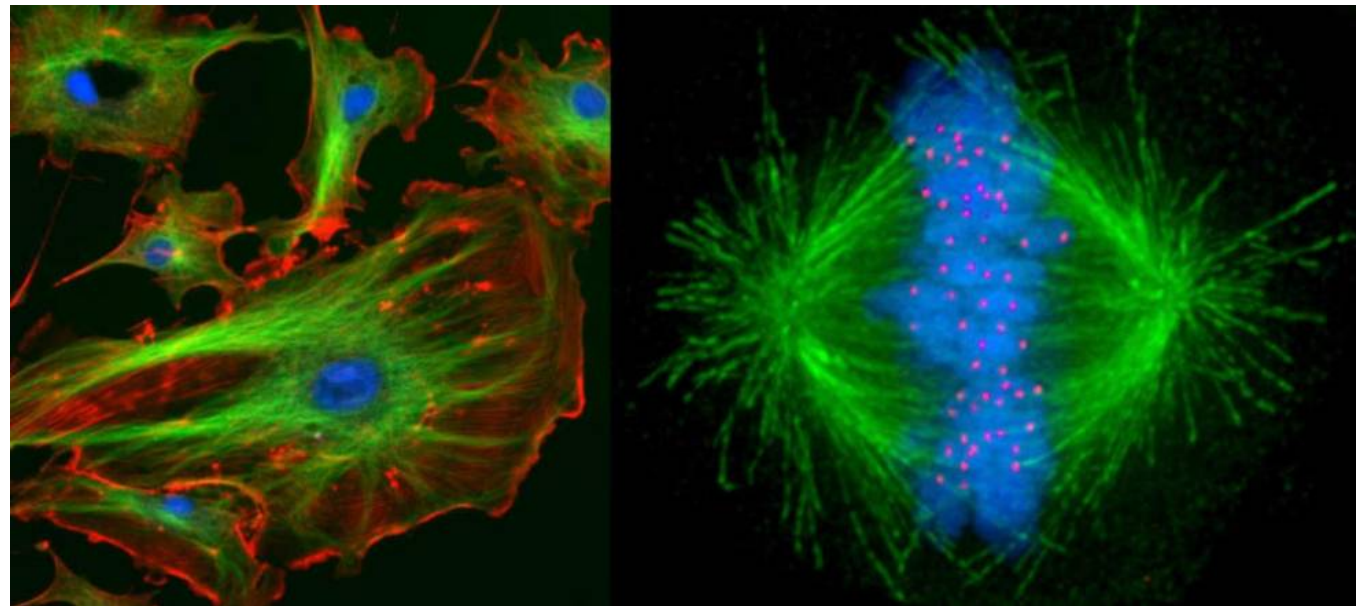


ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ



Κυτταροσκελετός



Νίκος Μαρινάκης, MSc, PhD, ErCLG

Επίκουρος Καθηγητής Γενετικής

nimarinak@med.duth.gr

Σκοποί ενότητας

- Να περιγραφεί ο ρόλος και η δομή του κυτταροκελετού
- Να περιγραφούν η δομή και οι λειτουργίες των ενδιάμεσων ινιδίων, των μικροσωληνίσκων και των ινιδίων ακτίνης
- Να αναλυθούν νοσήματα του κυτταροσκελετού



CASE STUDY

PATHOLOGY

CYTOSKELETAL
DISORDERS

PRIMARY
CILIARY
DYSKINESIA

ELASTIN-
RELATED
DISORDERS

MARFAN
SYNDROME

ALPHA-1
ANTITRYPSIN
DEFICIENCY

REVIEW

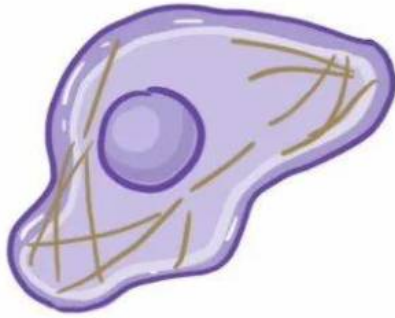
SUMMARY

CYTOSKELETON

* INTRACELLULAR NETWORK of PROTEINS

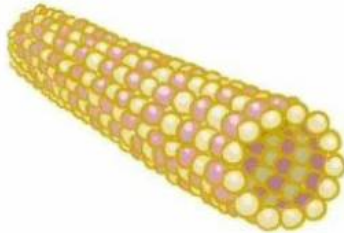
↳ ALLOWS EACH CELL to:

- ~ MAINTAIN its SHAPE
- ~ MOVE
- ~ CONTRACT
- ~ DIVIDE
- ~ ABSORB or SECRETE MOLECULES



MICROTUBULES

↳ TINY HOLLOW RODS
at BASE of CILIA



CILIA

↳ HAIR-LIKE STRUCTURES
on the SURFACE of
EPITHELIAL CELLS

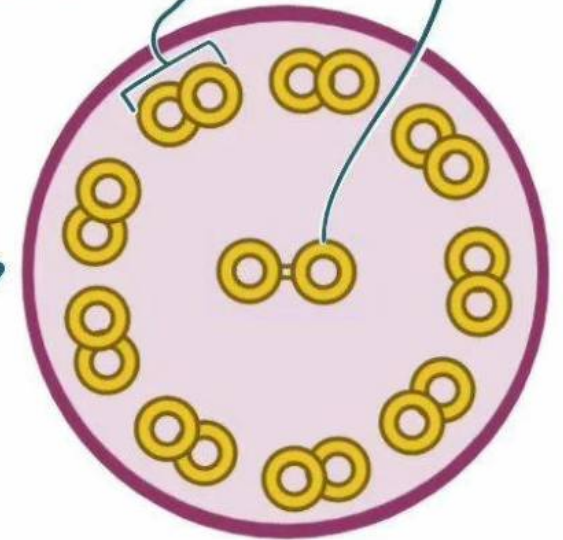
CILIA



EPITHELIAL CELLS

CENTRAL
MICROTUBULE

MICROTUBULE
DOUBLETS



EACH CILIUM has:

* MICROTUBULES
ARRANGED in a
9+2 PATTERN

HIGH
YIELD

Τα κύτταρα έχουν το σκελετό τους

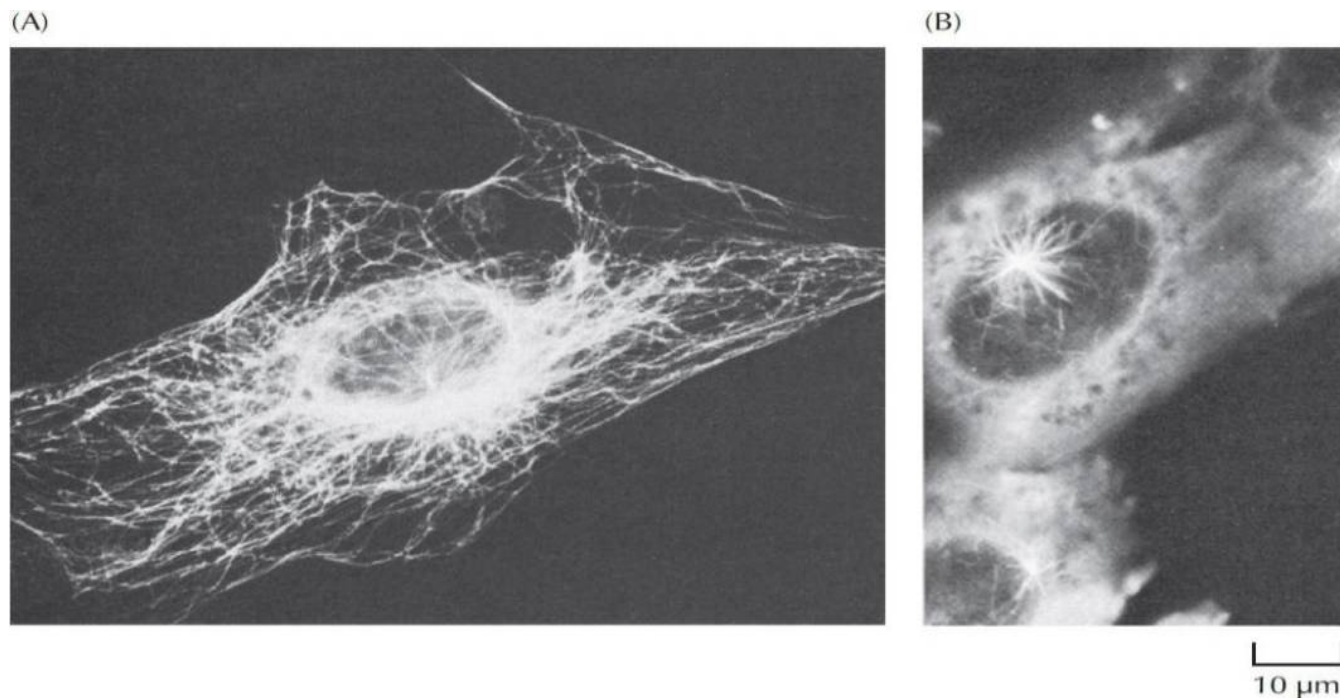
Ο κυτταροσκελετός είναι ένα δίκτυο από ινίδια που εκτείνονται σε όλο το κυτταρόπλασμα και σχηματίζουν ένα δυναμικό σκελετό

- Χρησιμεύει στη στήριξη και την κίνηση του κυττάρου
- Παρέχει μηχανική στήριξη του κυττάρου
- συγκρατεί τα διάφορα οργανίδια του κυττάρου στις θέσεις του μέσα στο κύτταρο
- Δίνει τη δυνατότητα στο κύτταρο να αλλάζει σχήμα
- Σε συνεργασία με συσταλτές πρωτεΐνες επιτελείται η κίνηση

Ποια κύτταρα έχουν κυτταροσκελετό -> Όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα



Τα κύτταρα έχουν το σκελετό τους



- Εικόνες μικροσωληνίσκων από ινοβλάστες ποντικών, όπως φαίνονται με μικροσκοπία ανοσοφθορισμού χρησιμοποιώντας αντίσωμα έναντι της τουμπουλίνης.

(A) Η κατανομή των μικροσωληνίσκων σε ένα μεσοφασικό κύτταρο.

(B) Εικόνα του ίδιου κυττάρου έπειτα από αποσυναρμολόγηση των μικροσωληνίσκων μετά από επώαση με κολσεμίδιο για μία ώρα, απομάκρυνση του φαρμάκου και «ανάρρωση» του κυττάρου για 30 λεπτά.



Οι λειτουργίες του κυτταροσκελετού

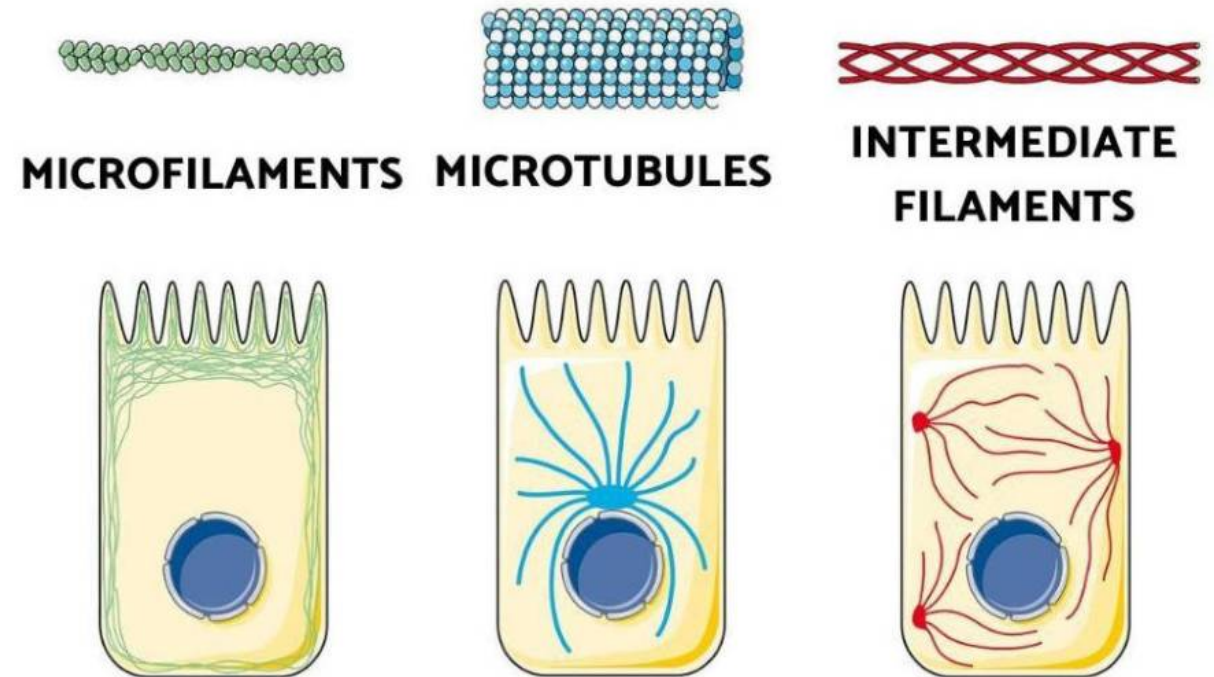
- Ο κυτταροσκελετός αποτελείται από δίκτυα διασυνδεδεμένων ινωδών πρωτεϊνών
- Ο κυτταροσκελετός συμμετέχει στη κίνηση και στις δομικές αλλαγές του κυττάρου
 - Δυναμικό ικρίωμα για το κύτταρο
 - Εσωτερικό δίκτυο
 - Δίκτυο οδών μεταφοράς
 - Συσκευή παροχής ενέργειας και άλλων δυνάμεων που μπορούν να επηρεάσουν το σχήμα του κυττάρου - κυτταρική κίνηση
 - Αγκυροβόλιο για τα mRNAs
 - Κυτταρική διαίρεση



Τα ινίδια του κυτταροσκελετού

Ο κυτταροσκελετός βασίζεται σε ένα πλέγμα που αποτελείται από τρία είδη πρωτεϊνικών ινιδίων:

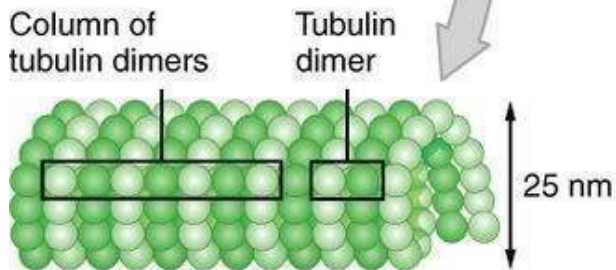
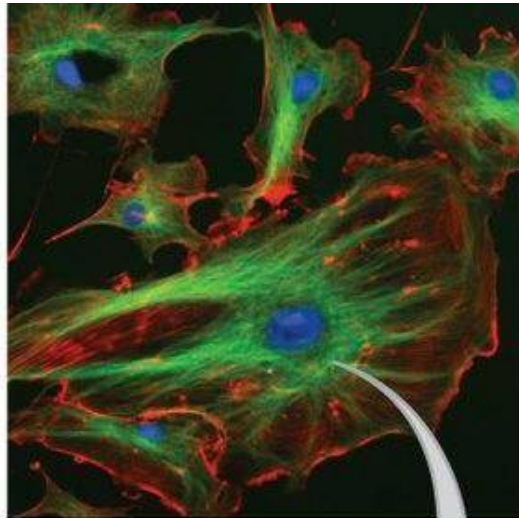
- Ενδιάμεσα ινίδια
- Μικροϊνίδια (ή Ινίδια ακτίνης)
- Μικροσωληνίσκοι



- Οι συνδέσεις μεταξύ των διαφόρων ινιδίων του κυτταροσκελετού λαμβάνουν χώρα με τη βοήθεια μιας πλειάδας συνδετικών και κινητήριων πρωτεϊνών.

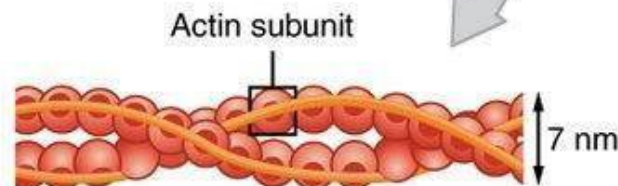
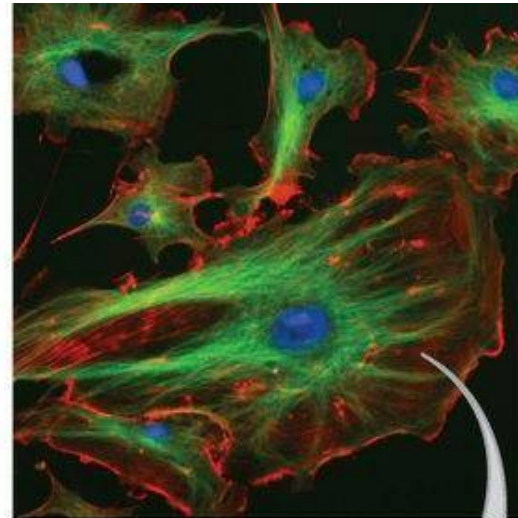


Τα ινίδια του κυτταροσκελετού



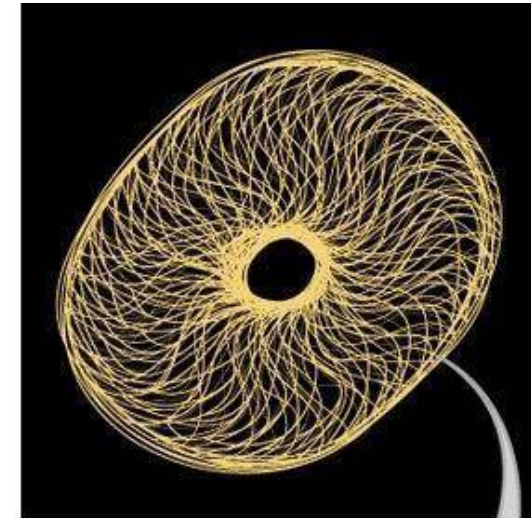
(a)

Μικροσωληνίσκοι
microtubules



(b)

Μικροϊνίδια
microfilaments



(c)

Ενδιάμεσα ινίδια
intermediate filaments

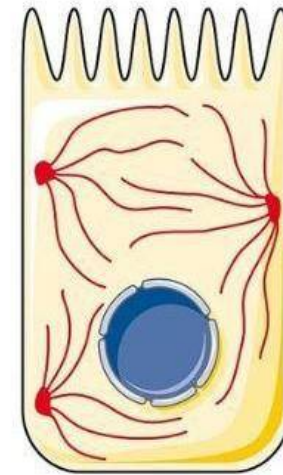


Τα ινίδια του κυτταροσκελετού

- **Ενδιάμεσα ινίδια**
- Μικροϊνίδια (ή Ινίδια ακτίνης)
- Μικροσωληνίσκοι

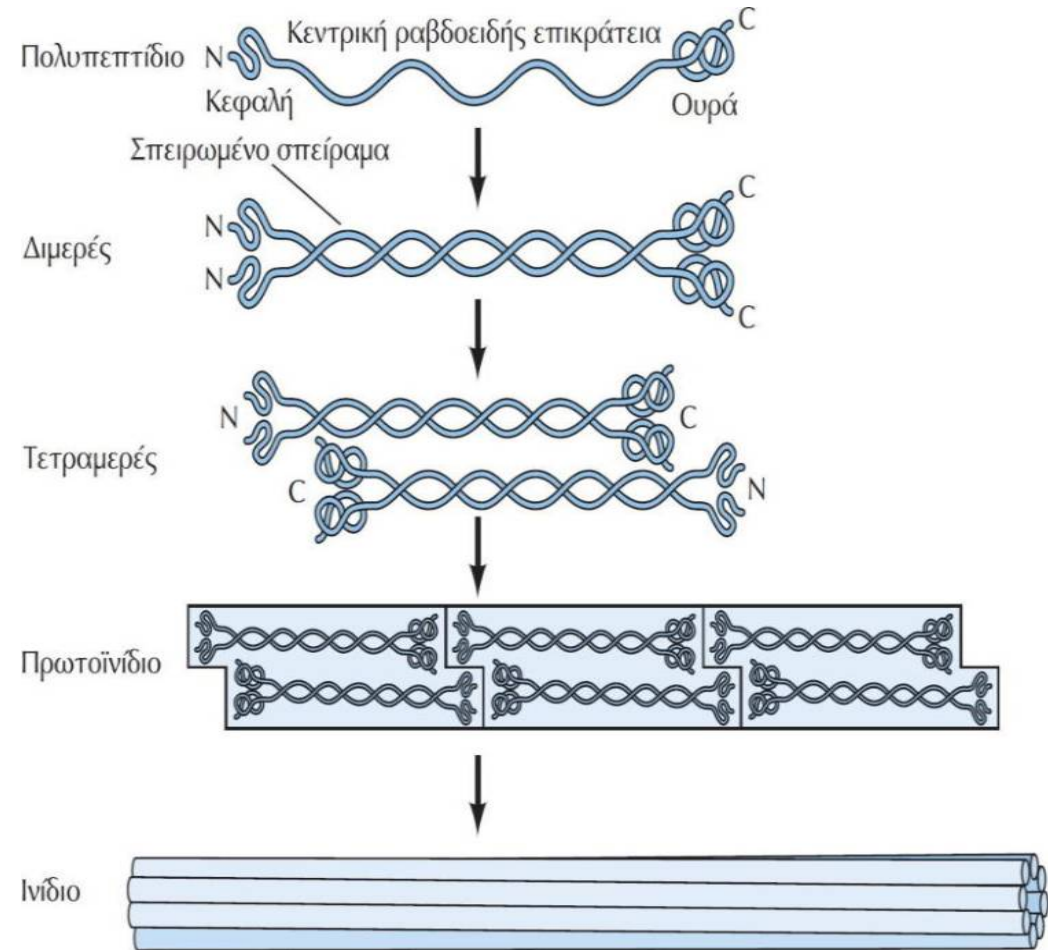


**INTERMEDIATE
FILAMENTS**



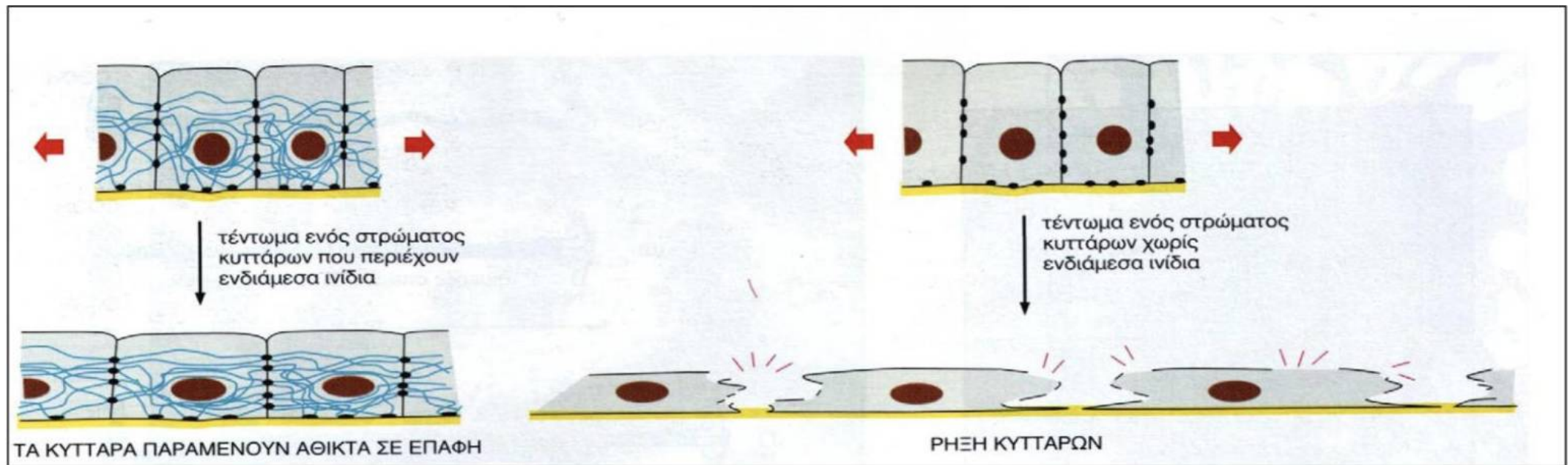
Σχηματισμός των ενδιάμεσων ινιδίων

- Οι κεντρικές ραβδοειδείς επικράτειες των δύο πολυπεπτιδικών αλυσίδων συστρέφονται η μία γύρω από την άλλη σε δομή σπειρωμένου σπειράματος και σχηματίζουν διμερή.
- Στη συνέχεια, τα διμερή συνδέονται σε αντιπαράλληλη κλιμακωτή διάταξη και σχηματίζουν τετραμερή.
- Τα τετραμερή συνδέονται στη σειρά δημιουργώντας πρωτοϊνίδια, καθώς και πλευρικά μεταξύ τους ώστε να σχηματιστούν ινίδια.
- **Κάθε ινίδιο περιέχει περίπου οκτώ πρωτοϊνίδια τυλιγμένα το ένα γύρω από το άλλο σε μια δομή όμοια με καραβόσχοινο.**



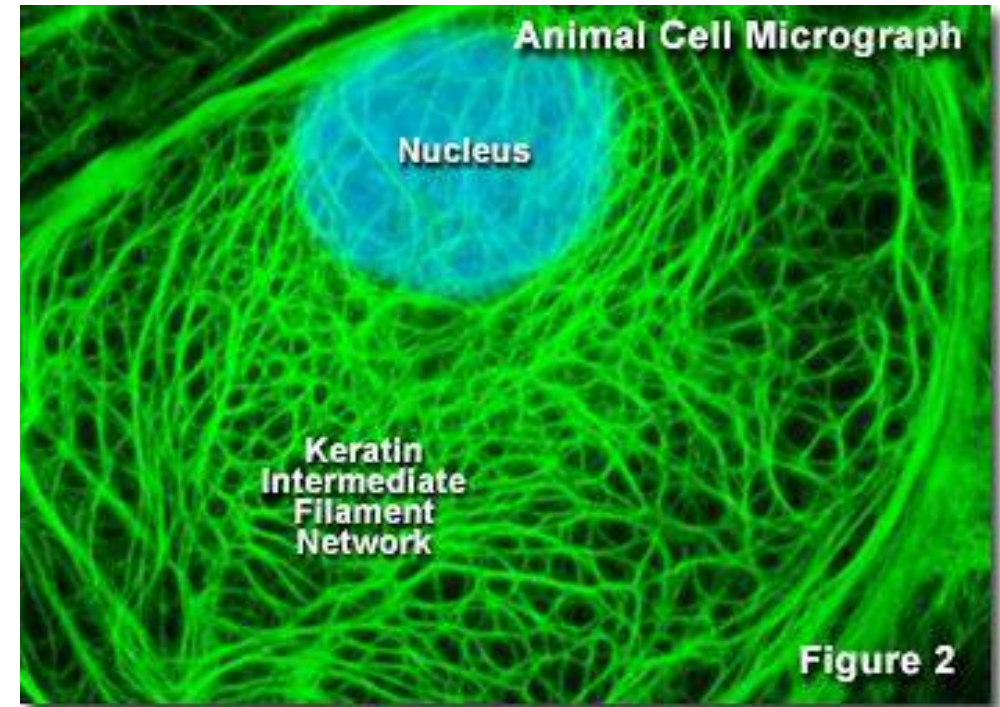
Ενδιάμεσα ινίδια

- ο ρόλος τους είναι δομικός, προσδίδοντας στα κύτταρα μηχανική αντοχή στην τάση
- Μεγάλη ελαστική δύναμη: εξασφάλιση αντοχής των κυττάρων σε μηχανικές πιέσεις



Τα ενδιάμεσα ινίδια σχηματίζουν δίκτυα

- Φωτογραφία ηλεκτρονικού μικροσκοπίου που δείχνει επιθηλιακά κύτταρα τα οποία έχουν σημανθεί με φθορίζοντα αντισώματα έναντι της κερατίνης (πράσινο), ενώ οι πυρήνες έχουν σημανθεί με μπλε χρώση.
- Το δίκτυο των ενδιάμεσων ινιδίων εκτείνεται σ' όλο το κυτταρόπλασμα, περιβάλλει τον πυρήνα και φτάνει μέχρι την περιφέρεια, όπου συνδέονται με τα γειτονικά μέσω των δεσμοσωμάτων



Κατηγορίες ενδιάμεσων ινιδίων

1. **Κυτταροπλασματικά** (Κερατίνες, Βιμεντίνη, Νευροινίδια)
2. **Πυρηνικά** (Πυρηνικές λαμίνες)

Γενικά τα ενδιάμεσα ινίδια:

- Απαντώνται μόνο σε ζωικά κύτταρα
- Ετερογενής ομάδα – 6 κύριες οικογένειες - κωδικοποιούνται από περίπου 50 διαφορετικά γονίδια
- Διασυνδέονται μεταξύ τους με **αλυσίδες πλεκτίνης**



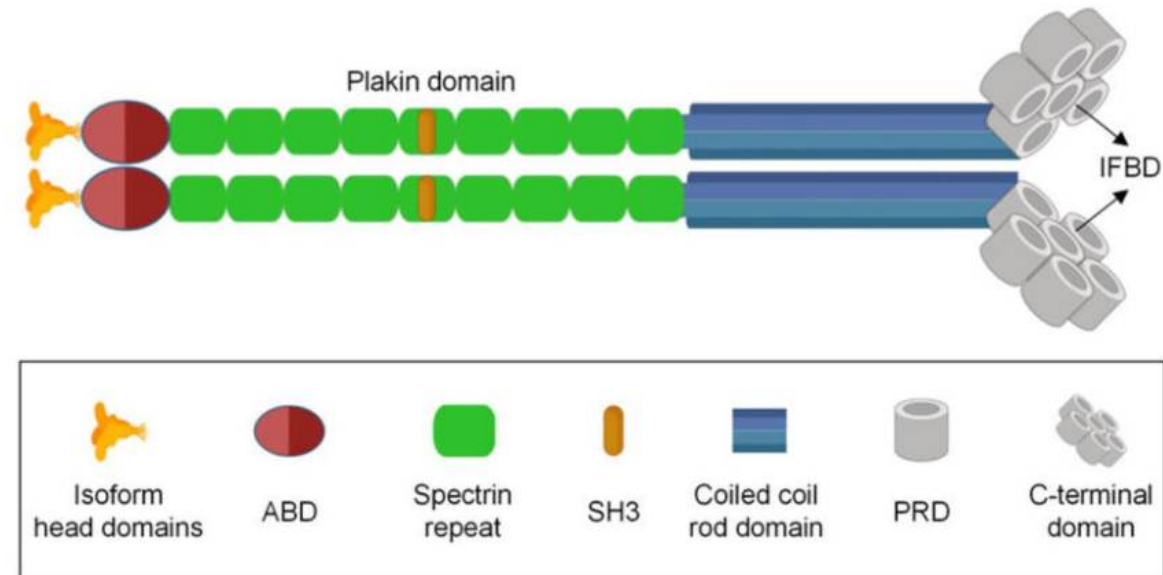
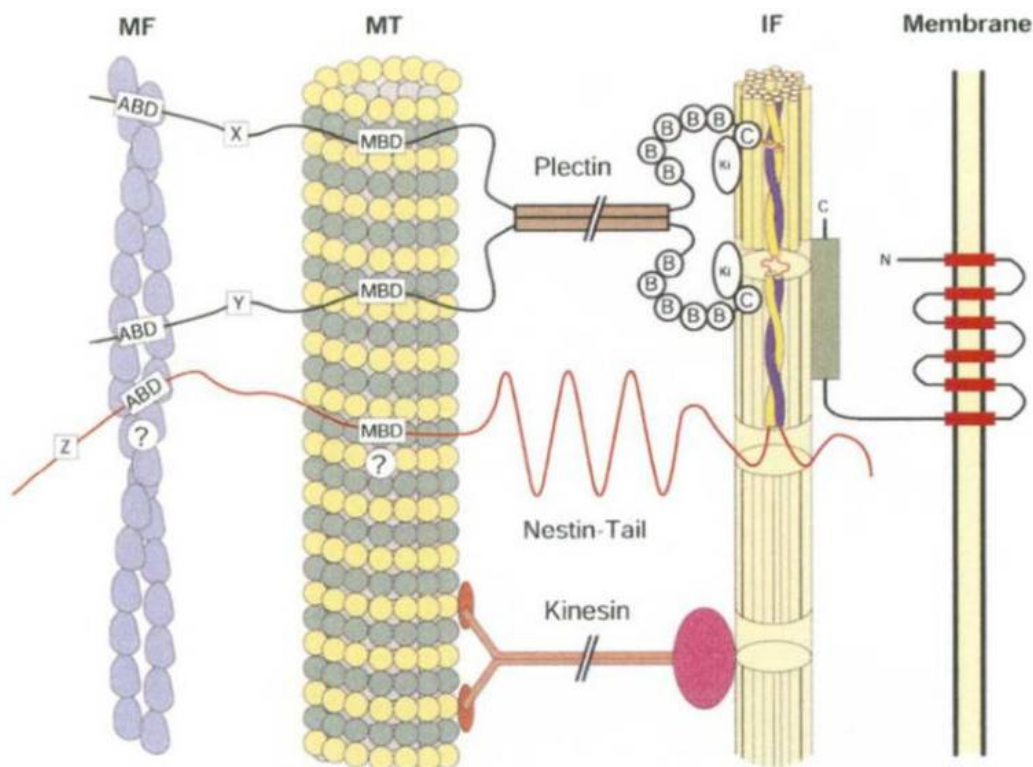
Πλεκτίνες και κυτταροσκελετικά δίκτυα (1)

- Η πλεκτίνη είναι μία μεγάλη σε μέγεθος πρωτεΐνη που διασυνδέει μεταξύ τους όλες τις ομάδες των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών
- Η ανθρώπινη πλεκτίνη έχει τουλάχιστον 8 ισομορφές – προϊόντα διαφορετικής ωρίμανσης mRNA προέρχονται από ένα γονίδιο
- Θέσεις πρόσδεσης ακτίνης υπάρχουν στο N-τελικό άκρο της πλεκτίνης, ενώ θέσεις σύνδεσης σε ενδιάμεσα ινίδια στο C-τελικό της άκρο
- Η πλεκτίνη συνδέεται με μικροσωληνίσκους αλλά και με διάφορες κινητήριες πρωτεΐνες
- Το ένα άκρο των πλεκτινών δεσμεύεται πάντα σε ένα ενδιάμεσο ινίδιο ενώ το άλλο μπορεί να συνδέεται σε άλλο ενδιάμεσο ινίδιο, μικροσωληνίσκο ή μικροϊνίδιο (ινίδιο ακτίνης)



Πλεκτίνες και κυτταροσκελετικά δίκτυα (1)

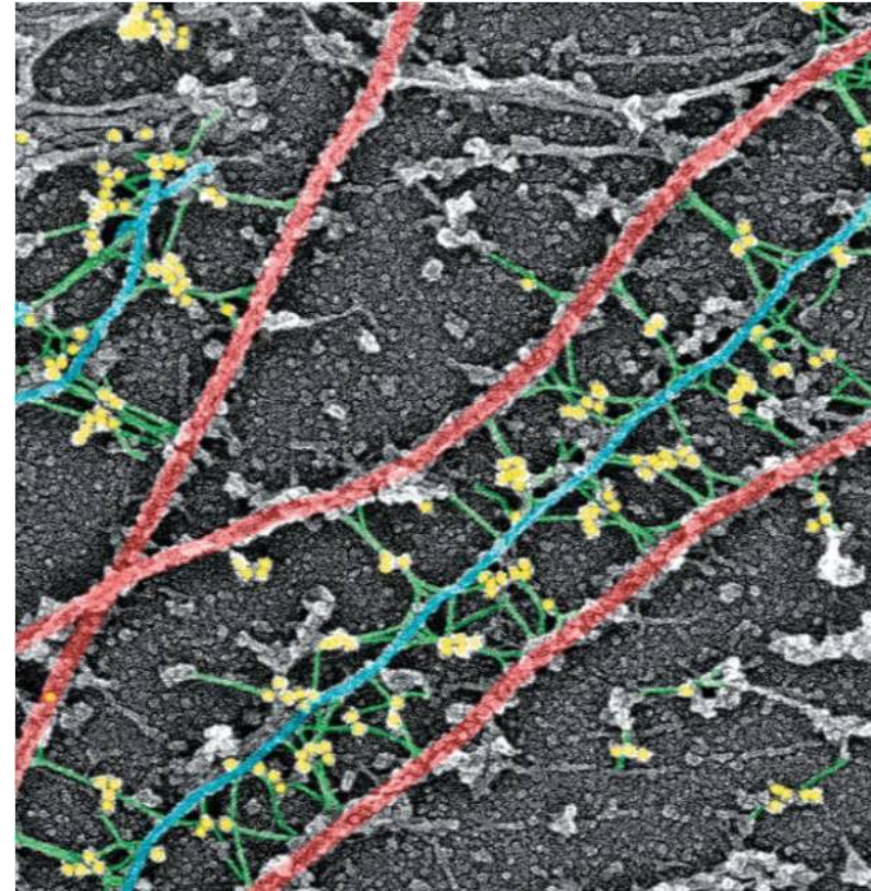
- Θέσεις πρόσδεσης ακτίνης υπάρχουν στο N-τελικό άκρο της πλεκτίνης ενώ θέσεις σύνδεσης σε ενδιάμεσα ινίδια στο C-τελικό της άκρο
- Το ένα άκρο των πλεκτινών δεσμεύεται πάντα σε ένα ενδιάμεσο ινίδιο ενώ το άλλο μπορεί να συνδέεται σε άλλο ενδιάμεσο ινίδιο, μικροσωληνίσκο ή μικροϊνίδιο (ινίδιο ακτίνης)



Wang, Z.; Wang, W.; Luo, Q.; Song, G. Plectin: Dual Participation in Tumor Progression. *Biomolecules* **2024**, *14*, 1050. <https://doi.org/10.3390/biom14091050>

Πλεκτίνες και κυτταροσκελετικά δίκτυα (2)

- Φωτογραφία ενός ινοβλάστη ο οποίος έχει σημανθεί με αντισώματα έναντι της πλεκτίνης και έναντι κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών.
- Η φωτογραφία έχει βαφεί τεχνητά, για να φανούν η πλεκτίνη (πράσινο), τα αντισώματα που δρουν έναντι της πλεκτίνης (κίτρινο), τα ενδιάμεσα ινίδια (μπλε) και οι μικροσωληνίσκοι (κόκκινο).



Κατηγορίες Ενδιάμεσων Ινιδίων

- **Ινίδια κερατίνης** σε επιθηλιακά κύτταρα διαφορετικές κερατίνες από τις οποίες:
 - 8 (σκληρές) στα νύχια και στα μαλλιά
 - 20 (κυττοκερατίνες) στα επιθήλια που καλύπτουν εσωτερικές κοιλότητες
 - Στην επιδερμίδα συναντάμε διάφορα είδη κερατίνης στα διάφορα στρώματα
- **Ινίδια βιμεντίνης** και ινίδια συναφή με τη βιμεντίνη
 - Βιμεντίνη (η πιο ευρέως διαδεδομένη) βρίσκεται σε κύτταρα του συνδετικού ιστού (ινοβλάστες, λιποκύτταρα), ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων, στα λευκά αιμοσφαίρια
 - Δεσμίνη σε μυϊκά κύτταρα (ζώνη Z) (μυοειδική πρωτεΐνη)
- **Νευροϊνίδια** σε νευρικά κύτταρα

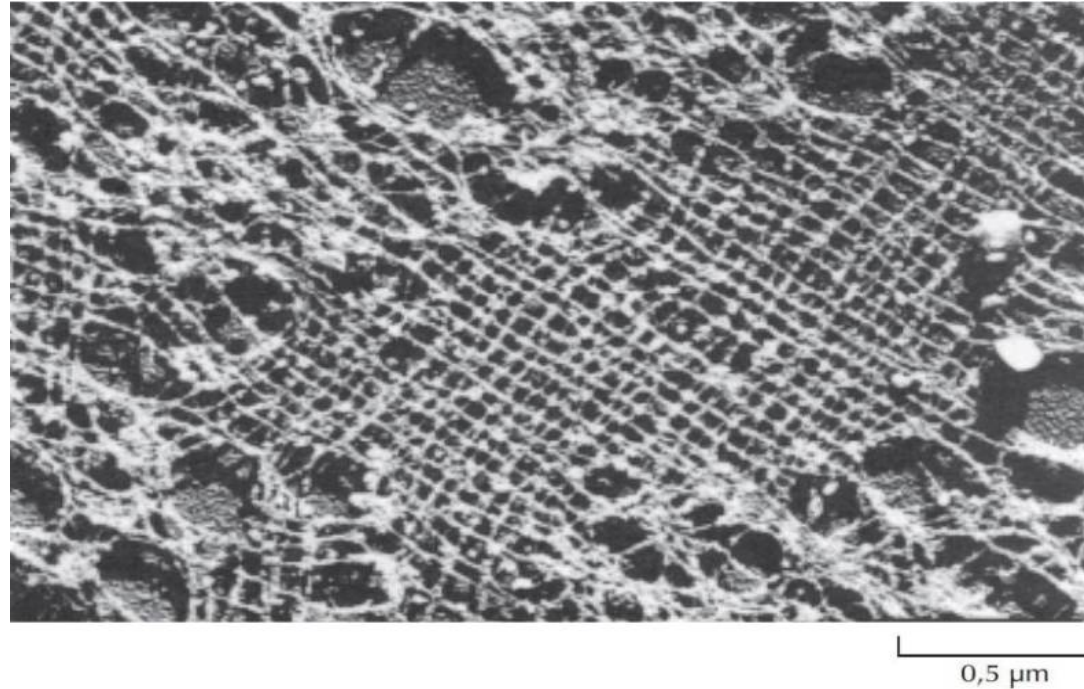


Κατηγορίες Ενδιάμεσων Ινιδίων

Ενδιάμεσα νημάτια	Εντόπιση
Κυτοκερατίνες	Επιθηλιακά κύτταρα
Δεσμίνη	Μυς (λείος και γραμμωτός)
Γλοιακή όξινη ινιδική πρωτεΐνη	Αστροκύτταρα
Πρωτεΐνη νευροϊνιδίου	Νευρώνες
Πυρηνική λαμίνη	Πυρήνας όλων των κυττάρων
Βιμεντίνη	Ιστοί μεσοδερμικής προέλευσης



Πυρινικά ενδιάμεσα ινίδια: Πυρηνικές λαμίνες

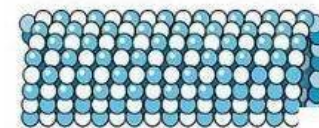


- Ο πυρηνικός υμένας είναι ένα δίκτυο διασυνδεδεμένων ενδιάμεσων ινιδίων, των πυρηνικών λαμινών, που εντοπίζεται κάτω από την εσωτερική πυρηνική μεμβράνη
- Είναι απαραίτητος για τη στήριξη και την σταθερότητα του πυρηνικού φακέλου

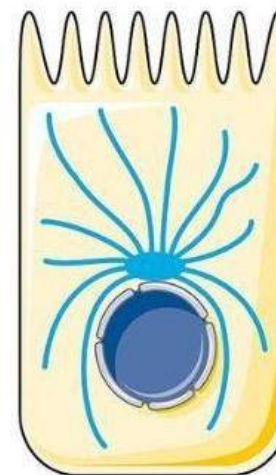


Τα ινίδια του κυτταροσκελετού

- Ενδιάμεσα ινίδια
- Μικροϊνίδια (ή Ινίδια ακτίνης)
- **Μικροσωληνίσκοι**



MICROTUBULES



Μικροσωληνίσκοι

- Σωλήνες διαμέτρου 25nm
- Σχηματίζονται με τον **πολυμερισμό της τουμπουλίνης**, μια ετεροδιμερή πρωτεΐνη που αποτελείται από δυο ισχυρά συνδεδεμένες σφαιρικές υπομονάδες
- Κάθε υπομονάδα αποτελείται από περίπου 450 αμινοξέα
- Οι δυο υπομονάδες είναι η **α-τουμπουλίνη** και η **β-τουμπουλίνη**
- Η μεγαλύτερη συγκέντρωση μικροσωληνίσκων βρίσκεται στους άξονες και τους δενδρίτες του εγκεφάλου



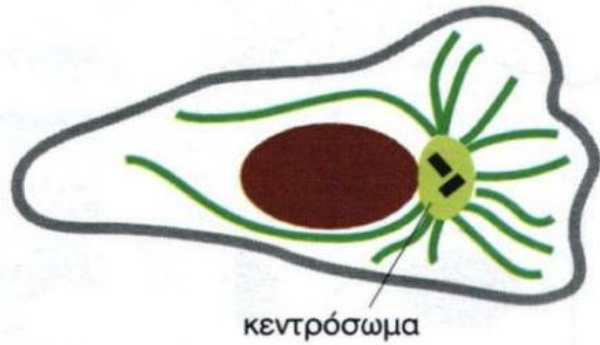
Λειτουργίες των μικροσωληνίσκων

- Κίνηση των κυττάρων και των κυτταρικών οργανιδίων
- Στήριξη του κυττάρου, ενίσχυση της δομής του κυττάρου
- Αποτελούν τις «ράγες» για την κίνηση των οργανιδίων
- Διαχωρίζουν τα χρωμοσώματα κατά τη μείωση
- Συστατικά των κροσσών και μαστιγίων

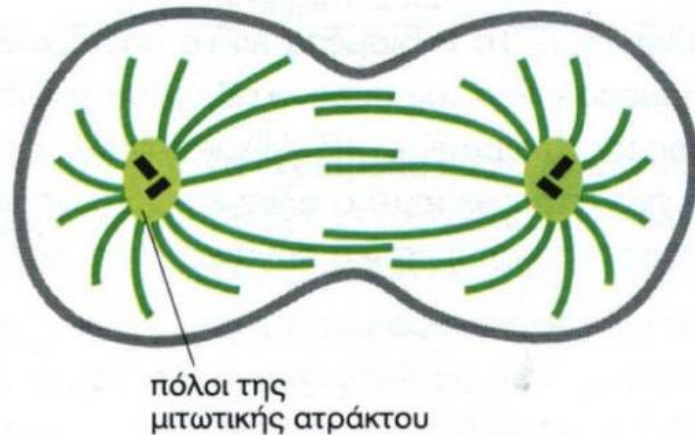


Μικροσωληνίσκοι

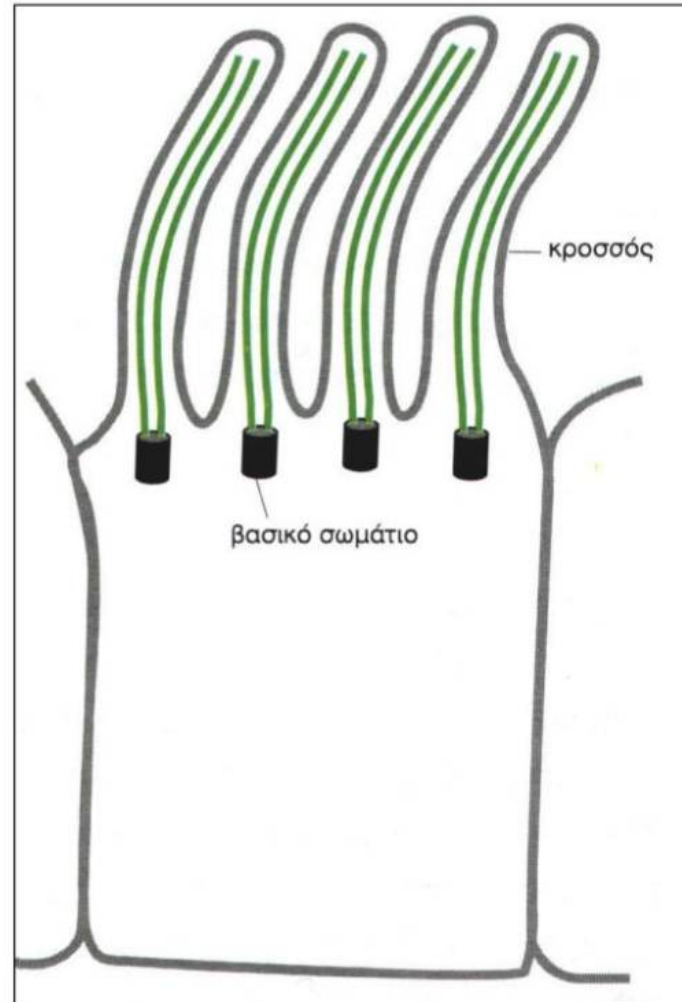
(A) ΚΥΤΤΑΡΟ ΣΕ ΜΕΣΟΦΑΣΗ



(B) ΔΙΑΙΡΟΥΜΕΝΟ ΚΥΤΤΑΡΟ



ΚΡΟΣΣΩΤΟ ΚΥΤΤΑΡΟ

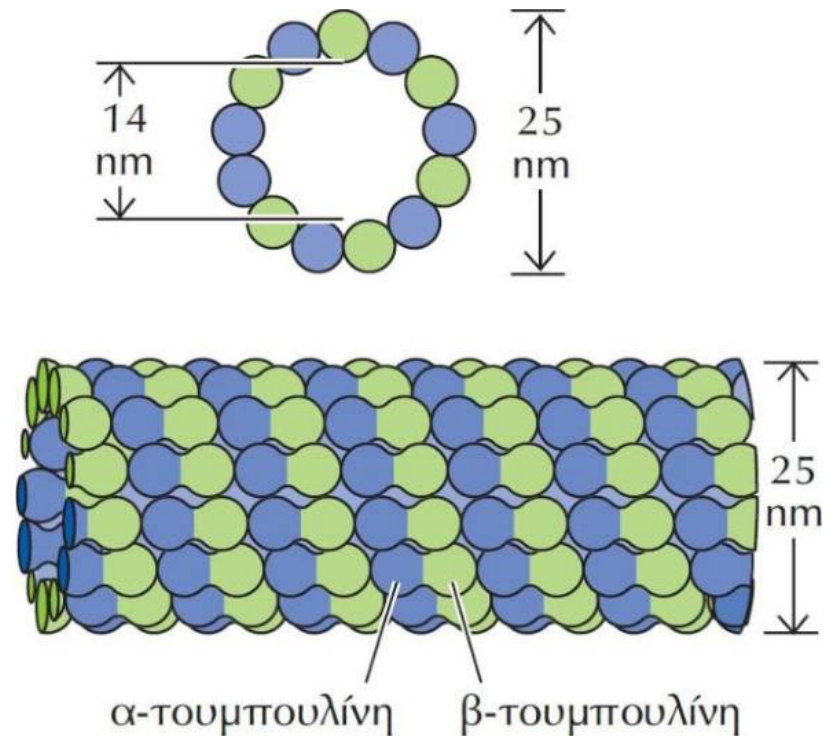


Εντοπισμός
μικροσωληνίσκων στα
ευκαρυωτικά κύτταρα

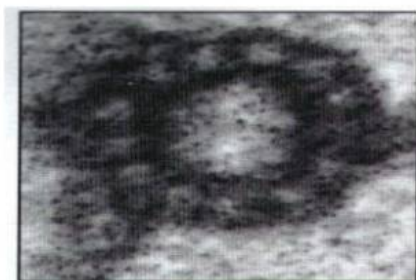


Δομή των μικροσωληνίσκων

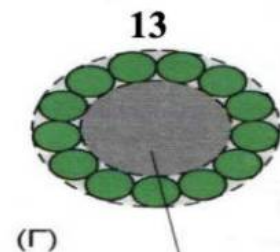
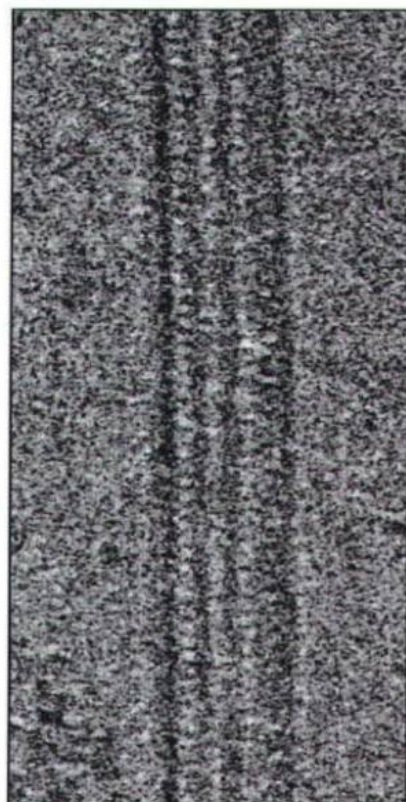
- Οι πρωτεΐνες α- και β-τουμπουλίνη αποτελούν τις δομικές μονάδες των μικροσωληνίσκων.
- Μονομερή α-τουμπουλίνης και β- τουμπουλίνης σχηματίζουν διμερή αβ-τουμπουλίνης τα οποία πολυμερίζονται και σχηματίζουν τους μικροσωληνίσκους.
- Οι μικροσωληνίσκοι αποτελούνται από **13 πρωτοϊνίδια** συναρμολογημένα γύρω από έναν κενό εσωτερικά πυρήνα, δηλαδή σχηματίζουν έναν «σωλήνα».



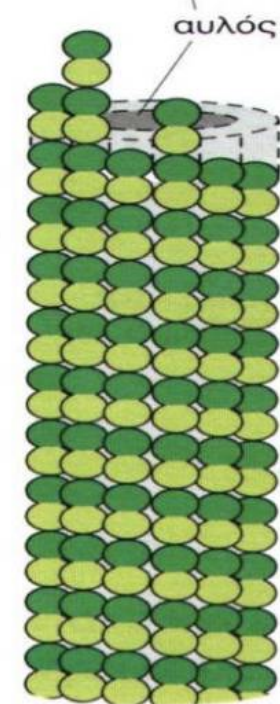
Δομή των μικροσωληνίσκων



(A)



(Γ)

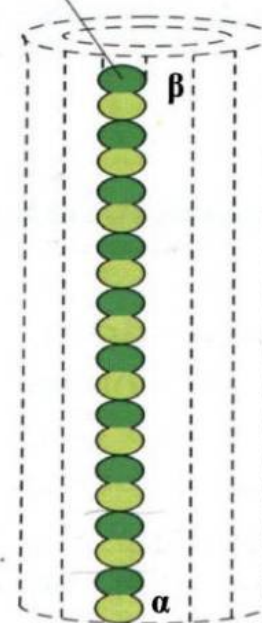


μικροσωληνίσκος

(Δ)



πρωτοϊνίδιο



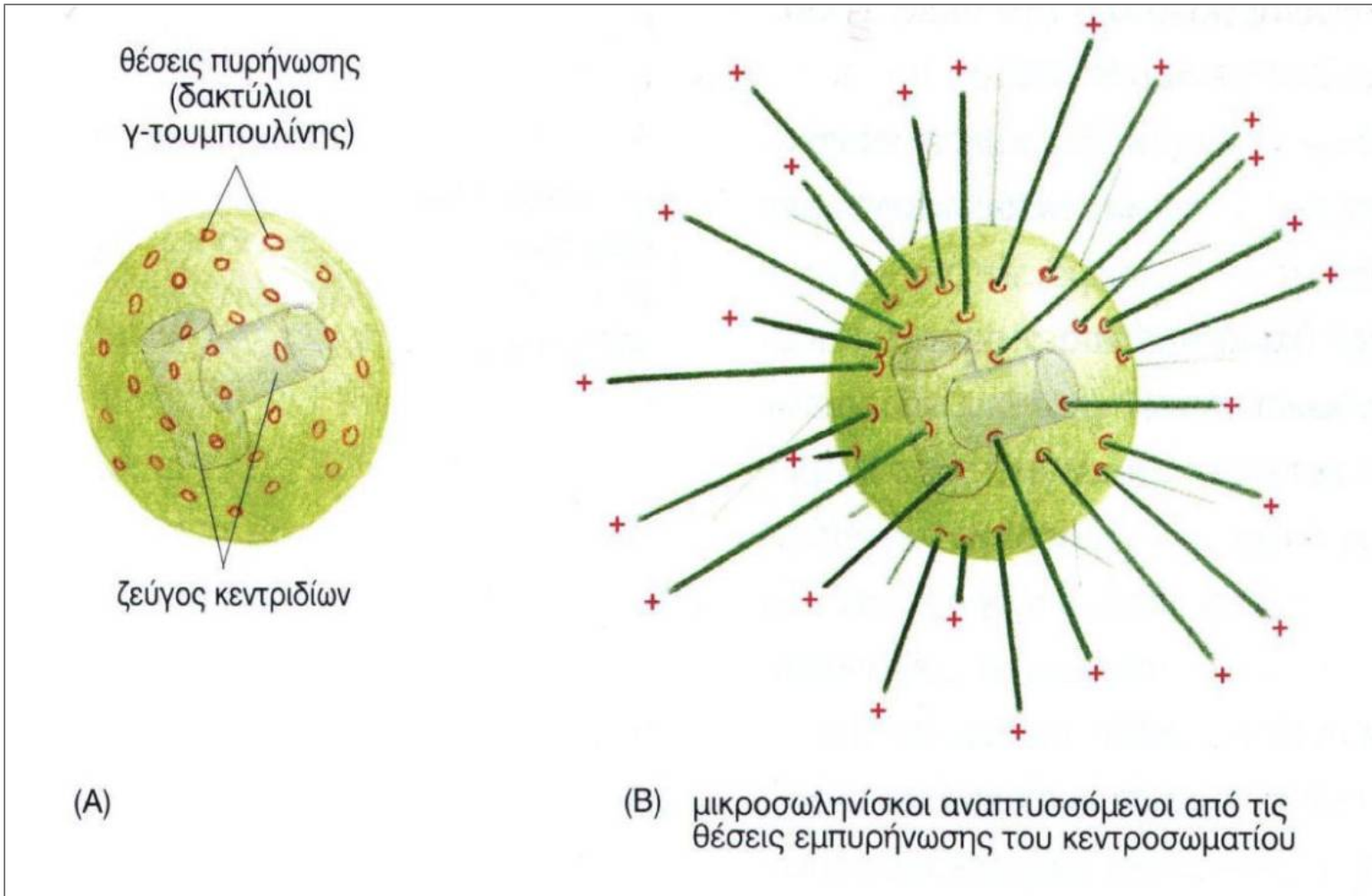
ΠΟΛΙΚΟΤΗΤΑ

(Ε)

Η πολικότητα καθορίζει τη συναρμολόγηση και την κατεύθυνση της ενδοκυττάριας μεταφοράς.



ΚΕΝΤΡΟΣΩΜΑΤΙΟ: κέντρο οργάνωσης μικροσωληνίσκων (MTOC: Microtubule Organizing Center)



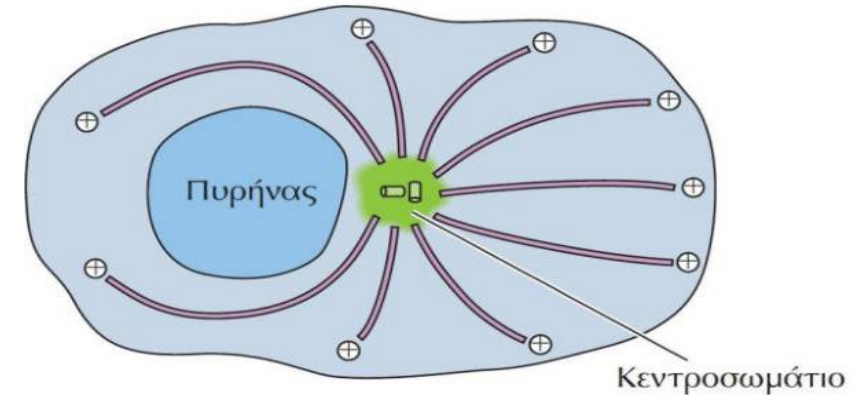
Κάθε δακτύλιος γ-τουμπουλίνης χρησιμεύει σαν θέση εκκίνησης ή θέση εμπυρήνωσης (nuclear site), όπου προστίθενται τα διμερή α-β- τουμπουλίνης.



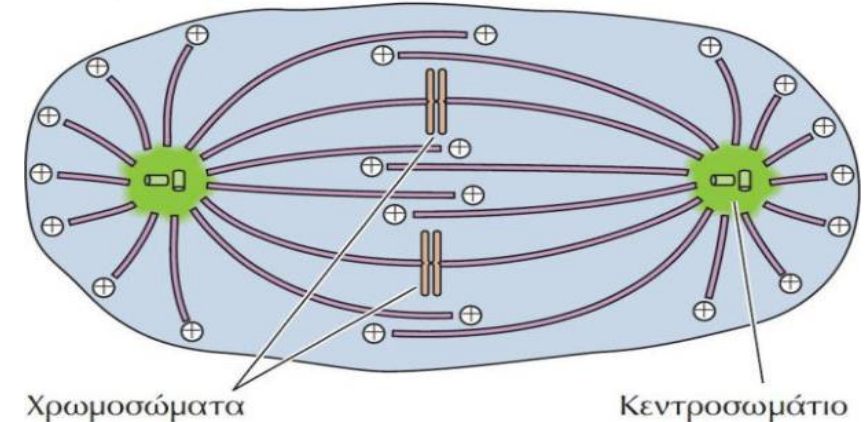
Τα κεντροσωμάτια αποτελούν κέντρα πολυμερισμού τουμπουλίνης

- Τα (–) άκρα των μικροσωληνίσκων είναι αγκυροβολημένα στο κεντροσωμάτιο.
- Στα μεσοφασικά κύτταρα, το κεντροσωμάτιο βρίσκεται κοντά στον πυρήνα και οι μικροσωληνίσκοι επεκτείνονται προς την περιφέρεια του κυττάρου.
- Κατά τη μίτωση, τα διπλασιασμένα κεντροσωμάτια διαχωρίζονται και οι μικροσωληνίσκοι αναδιοργανώνονται για να σχηματίσουν τη μιτωτική άτρακτο.

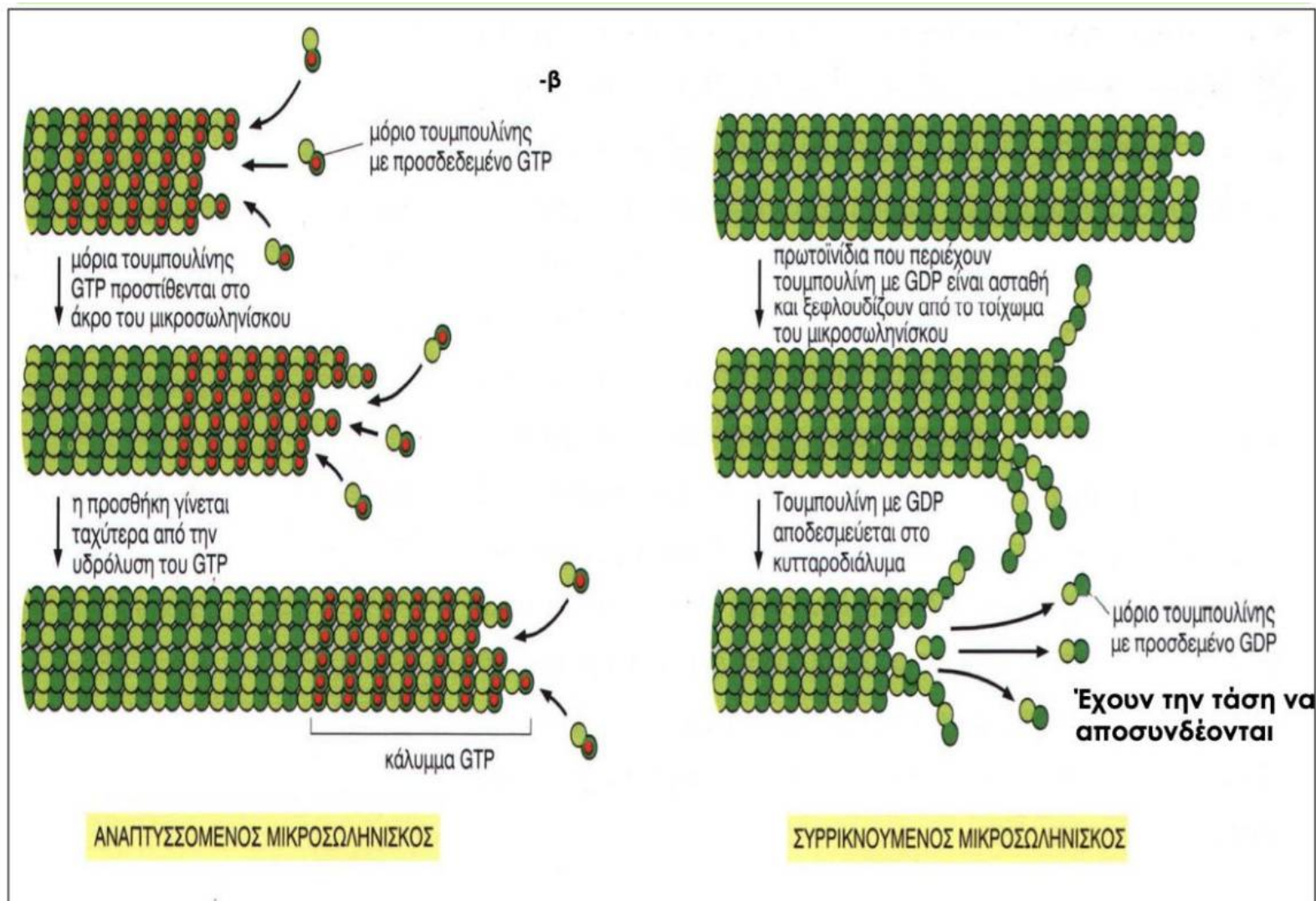
Κύτταρο σε μεσόφαση



Κύτταρο σε μίτωση



Πολυμερισμός και αποπολυμερισμός των μικροσωληνίσκων



Πολυμερισμός και αποπολυμερισμός των μικροσωληνίσκων

- Δυναμική αστάθεια προκύπτει από την υδρόλυση του GTP που είναι προσδεδεμένο στη β-τουμπουλίνη κατά τη διάρκεια του πολυμερισμού ή αμέσως μετά τον πολυμερισμό της, γεγονός που μειώνει τη συγγένεια πρόσδεσης της τουμπουλίνης για γειτονικά μόρια.
- Η ανάπτυξη των μικροσωληνίσκων συνεχίζεται όσο διατηρείται μια υψηλή συγκέντρωση GTP-τουμπουλίνης.
- Τα νέα μόρια GTP- τουμπουλίνης προστίθενται με ρυθμό πολύ ταχύτερο από τον ρυθμό υδρόλυσης του GTP, ώστε να διατηρείται ένα κάλυμμα GTP στο αυξανόμενο άκρο.
- Ωστόσο, αν ο ρυθμός υδρόλυσης του GTP γίνει ταχύτερος από τον ρυθμό προσθήκης νέων υπομονάδων, η παρουσία της GTP-τουμπουλίνης στο άκρο (+) του μικροσωληνίσκου οδηγεί σε αποσυναρμολόγηση και συρρίκνωση.



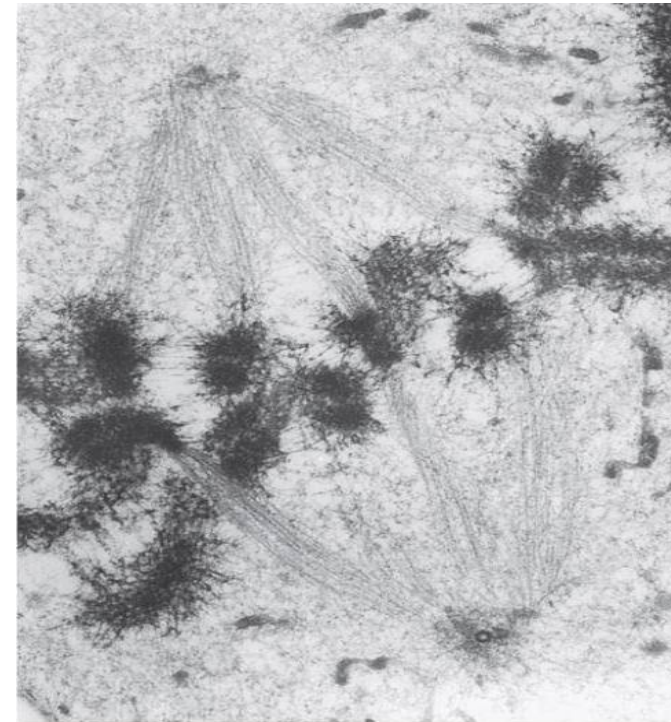
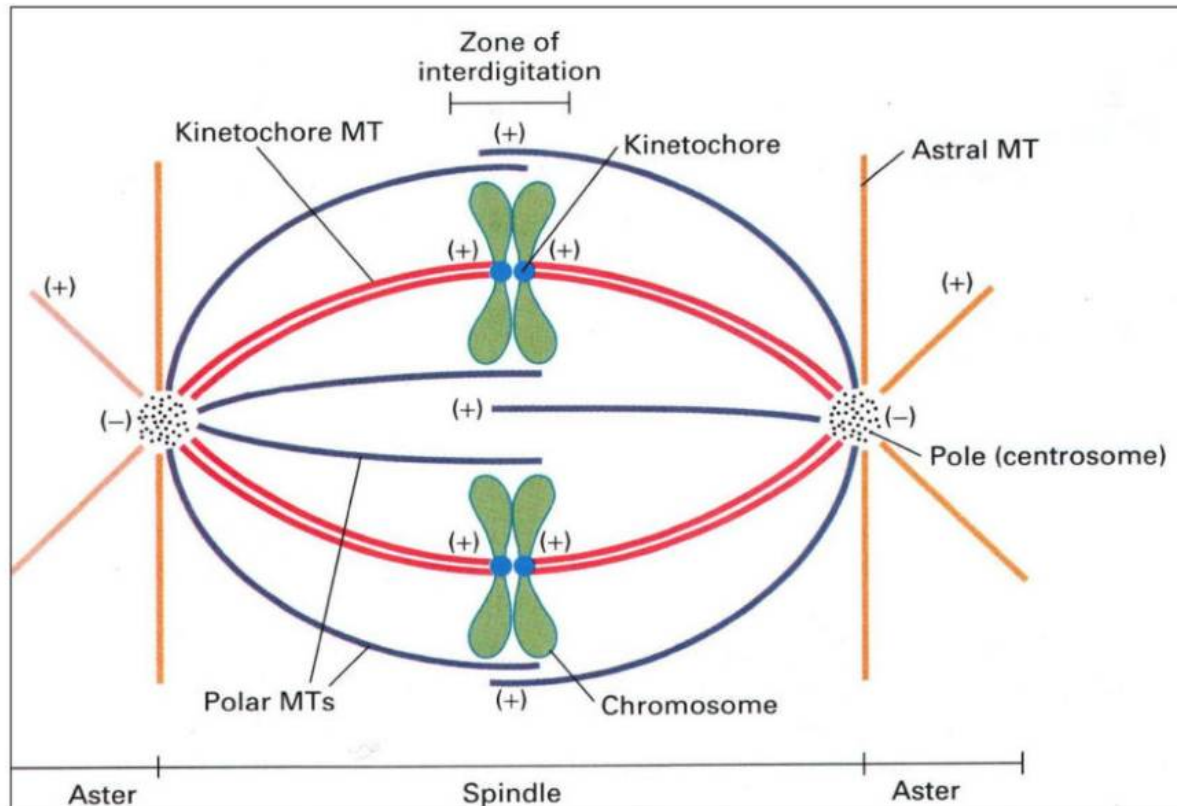
Βιολογικός ρόλος των μικροσωληνίσκων

- Οι προσπάθειες εύρεσης αντικαρκινικών ουσιών οδήγησαν στη ταυτοποίηση μιας σειράς από φυσικών ή συνθετικών προϊόντων που επηρεάζουν τη δομή ή/και τις λειτουργίες των μικροσωληνίσκων.
- **Πολλά φάρμακα προκαλούν αποπολυμερισμό των μικροσωληνίσκων**
 - Παραδείγματα με θεραπευτική σημασία:
 - Βινβλαστίνη/βινκριστίνη - φυτικής προέλευσης-θεραπεία διαφόρων μορφών λευχαιμίας και λεμφώματος.
 - Ποδοφυλλοτοξίνη-φυτικής προέλευσης- θεραπεία κονδυλωμάτων.
 - Γκριζεοφουλβίνη –από ασκομύκητες- αντιμυκητιασικό.
- **Άλλα φάρμακα προκαλούν σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων**
 - Ταξόλη -φυτικής προέλευσης (από το φλοιό του κωνοφόρου δένδρου *Taxus brevifolia*) - αντικαρκινικό.



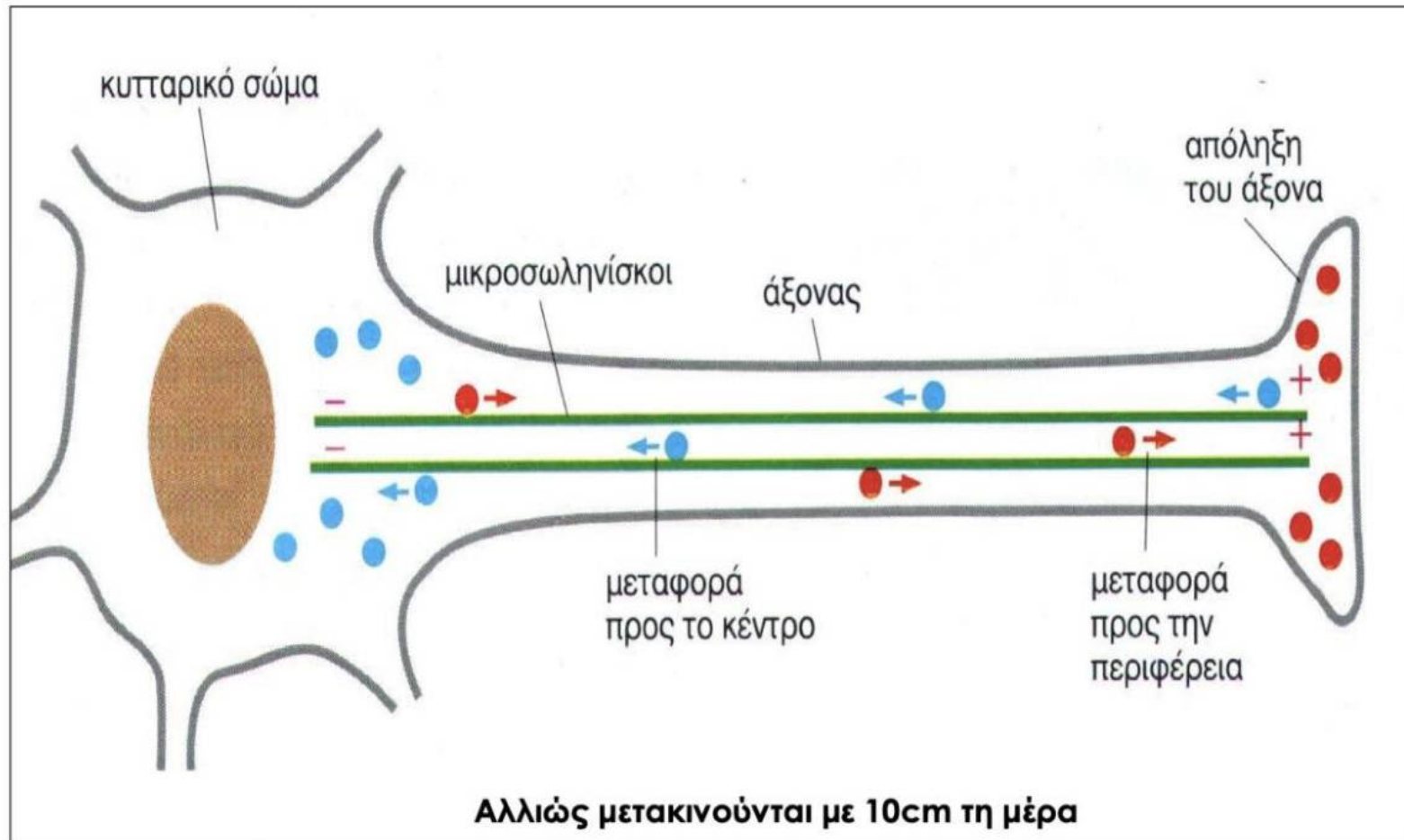
Ο ρόλος των μικροσωληνίσκων στη μίτωση

- Όταν τα κύτταρα εισέρχονται στη φάση ΜΙΤΩΣΗΣ, οι μικροσωληνίσκοι μεταπίπτουν συχνότερα από τη φάση αύξησης στη φάση συρρίκνωσης
- Στη μετάφαση, οι μικροσωληνίσκοι της ατράκτου προσδένονται στα συμπυκνωμένα χρωμοσώματα



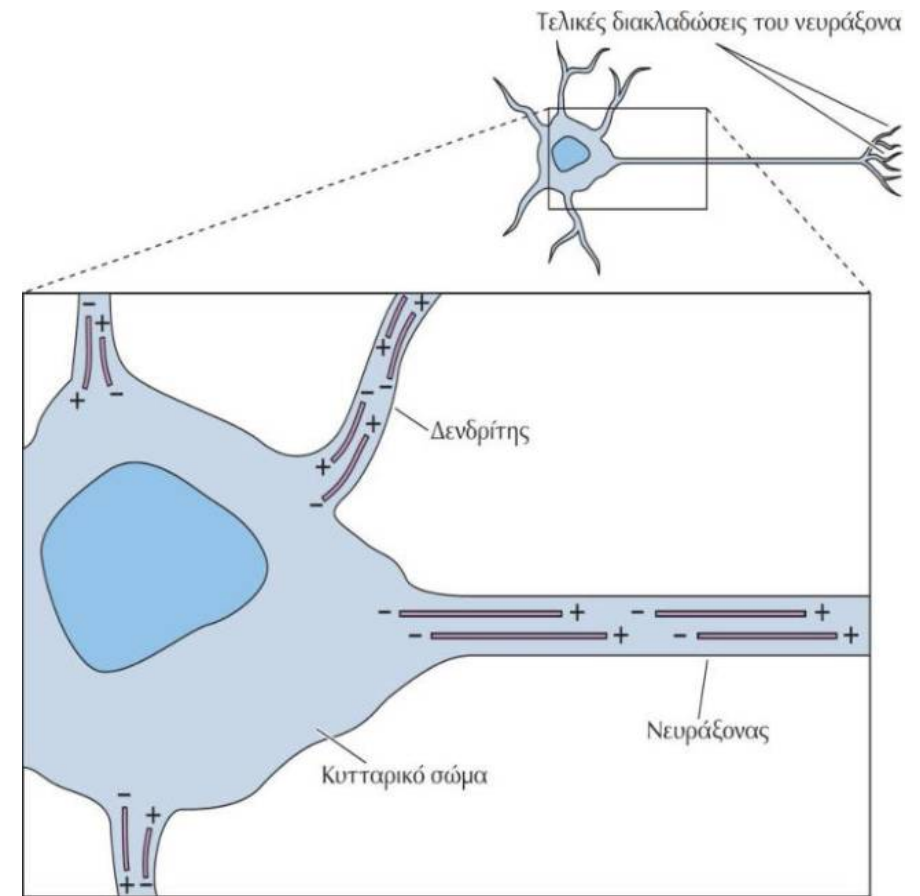
Οι μικροσωληνίσκοι οργανώνουν το εσωτερικό του κυττάρου

Στο νευρικό κύτταρο, κατά μήκος των μικροσωληνίσκων διακινούνται κυστίδια και πρωτεΐνες για έκκριση που κατασκευάζονται στο σώμα, αλλά είναι απαραίτητα στη σύναψη



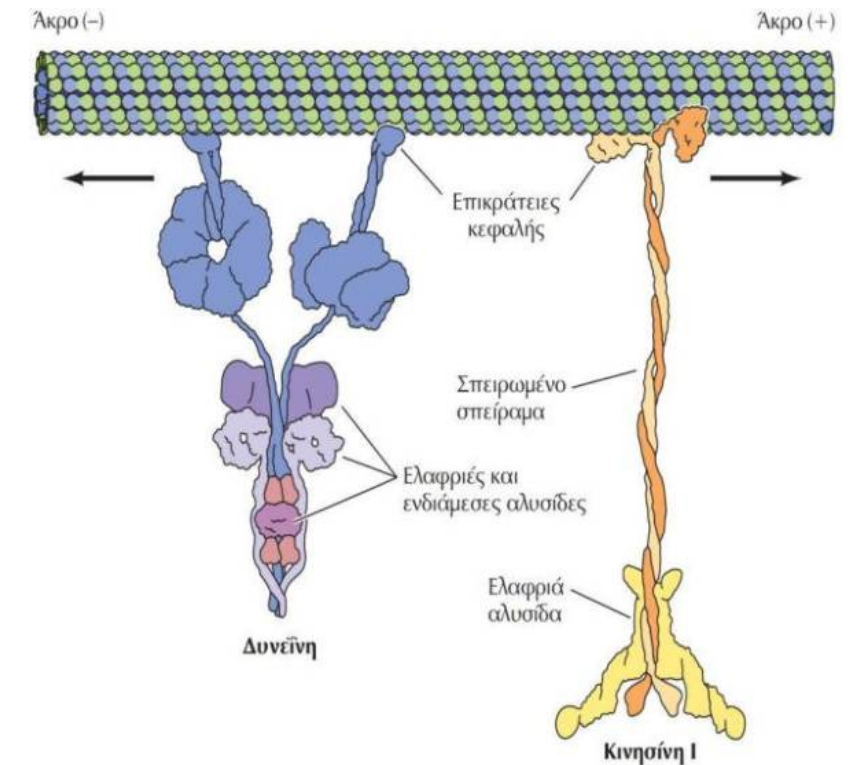
Οι μικροσωληνίσκοι ως οδοί αξονικής μεταφοράς

- Από το κυτταρικό σώμα κάθε νευρώνα εκτείνονται δύο διακριτοί τύποι αποφύσεων, ο νευράξονας και οι δενδρίτες
- Οι μικροσωληνίσκοι των δενδριτών είναι προσανατολισμένοι με τα άκρα (+) και προς τις δύο κατευθύνσεις, τόσο προς το κυτταρικό σώμα όσο και μακριά από αυτό
- Αντίθετα, όλοι οι μικροσωληνίσκοι του νευράξονα έχουν τον ίδιο προσανατολισμό, με τα άκρα (+) στραμμένα προς το τελικό άκρο του νευράξονα



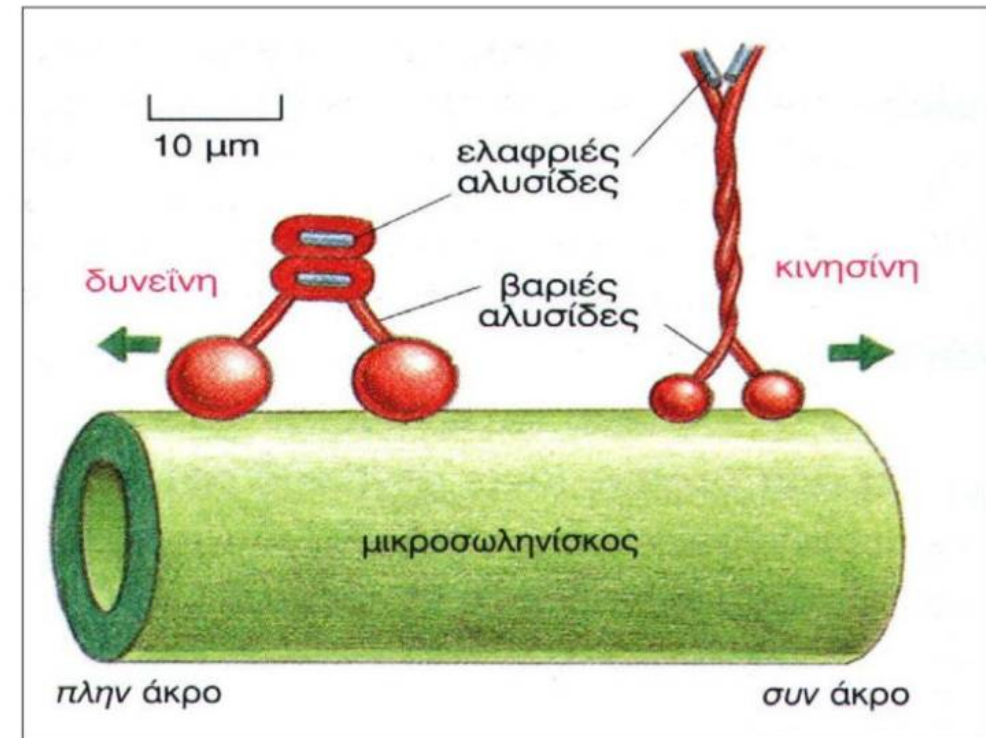
Κινητήριες πρωτεΐνες των μικροσωληνίσκων

- Η **κινησίνη** και η **δυνεΐνη** κινούνται σε αντίθετες κατευθύνσεις κατά μήκος των μικροσωληνίσκων, προς το άκρο (+) και το άκρο (-) αντίστοιχα
- Η κινησίνη αποτελείται από δύο βαριές αλυσίδες και δύο ελαφριές αλυσίδες
- Οι σφαιρικές κεφαλές των βαριών αλυσίδων προσδένονται στους μικροσωληνίσκους και είναι οι κινητήριες επικράτειες του μορίου της κινεσίνης
- Η δυνεΐνη αποτελείται από δύο ή τρεις βαριές αλυσίδες συνδεδεμένες με πολυάριθμες ελαφριές και ενδιάμεσου μεγέθους αλυσίδες.
- Οι σφαιρικές κεφαλές των βαριών αλυσίδων είναι οι κινητήριες επικράτειες του μορίου της δυνεΐνης



Ο ρόλος των μικροσωληνίσκων στην κυστιδιακή μεταφορά

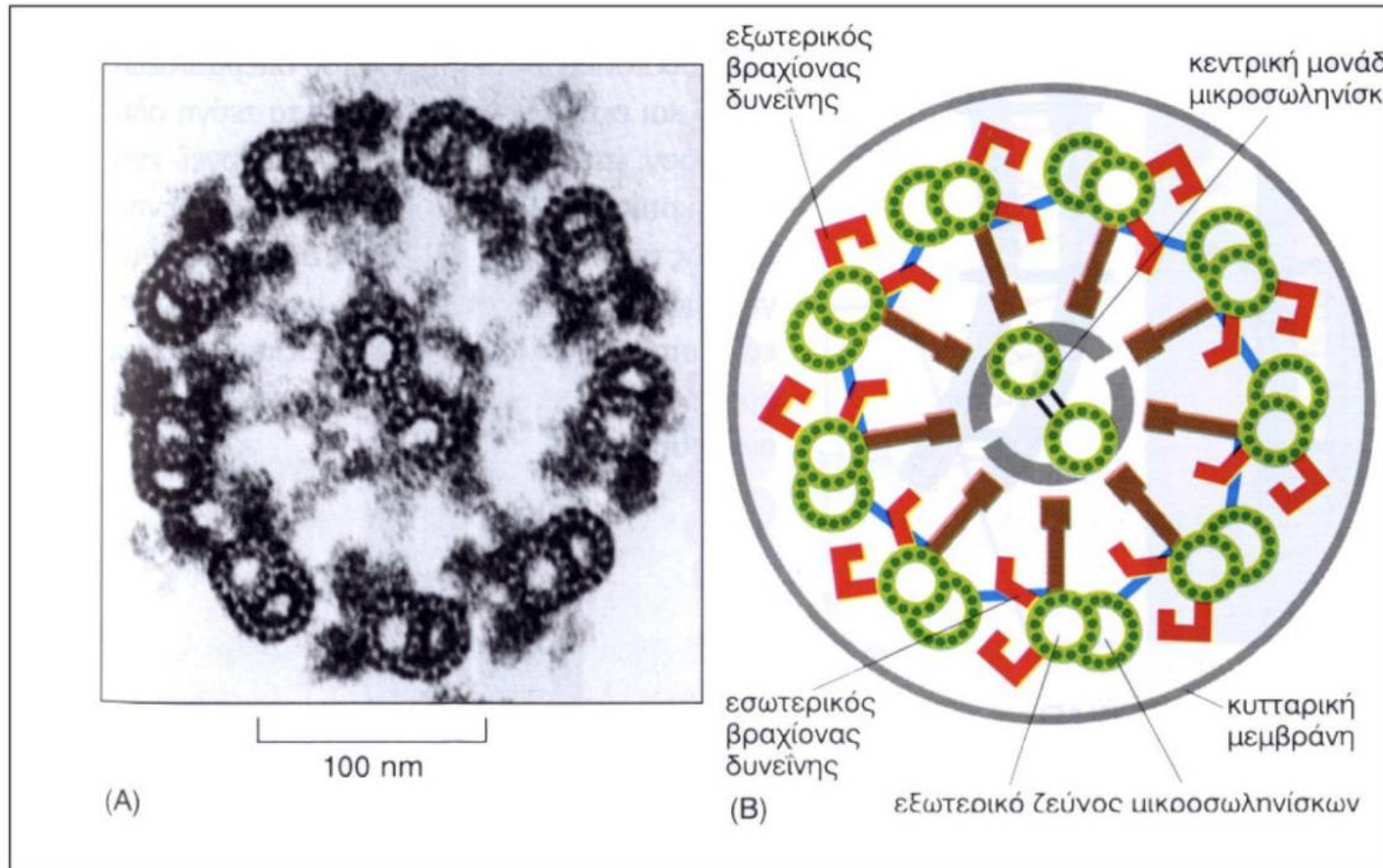
- Η κινεσίνη και άλλα μέλη της οικογένειας των κινησινών που έχουν κατεύθυνση προς τα άκρα (+) μεταφέρουν κυστίδια και οργανίδια προς τα άκρα (+) των μικροσωληνίσκων.
- Τα άκρα (+) των μικροσωληνίσκων εκτείνονται προς την περιφέρεια του κυττάρου.
- Οι δυνεΐνες που έχουν κατεύθυνση προς τα άκρα (-) μεταφέρουν φορτία προς τα άκρα (-) των μικροσωληνίσκων, τα οποία βρίσκονται αγκυροβολημένα στο κενροσωμάτιο, στο εσωτερικό του κυττάρου.



Οι κινητήριες πρωτεΐνες συμμετέχουν στην κυστιδιακή μεταφορά καθώς συνδέονται με κυστίδια, τα οποία αναγνωρίζουν ως φορτίο, και τα μεταφέρουν είτε προς τη περιφέρεια ή προς το εσωτερικό του κυττάρου.



Οι μικροσωληνίσκοι δομούν τα μαστίγια και τους κροσσούς των ευκαρυωτικών οργανισμών



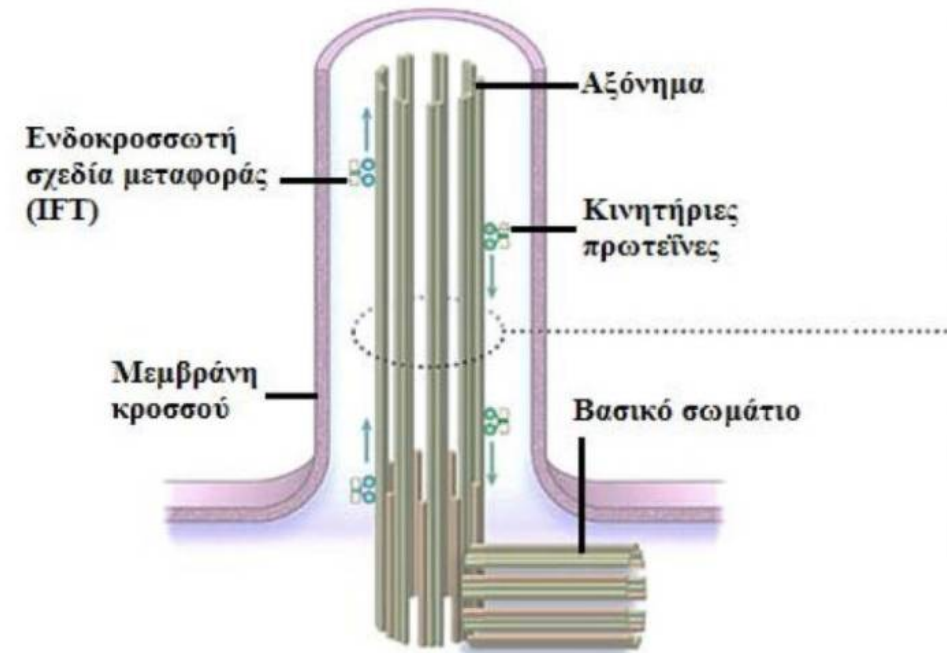
Η 9+2 δομή των
μαστιγίων και
κροσσών



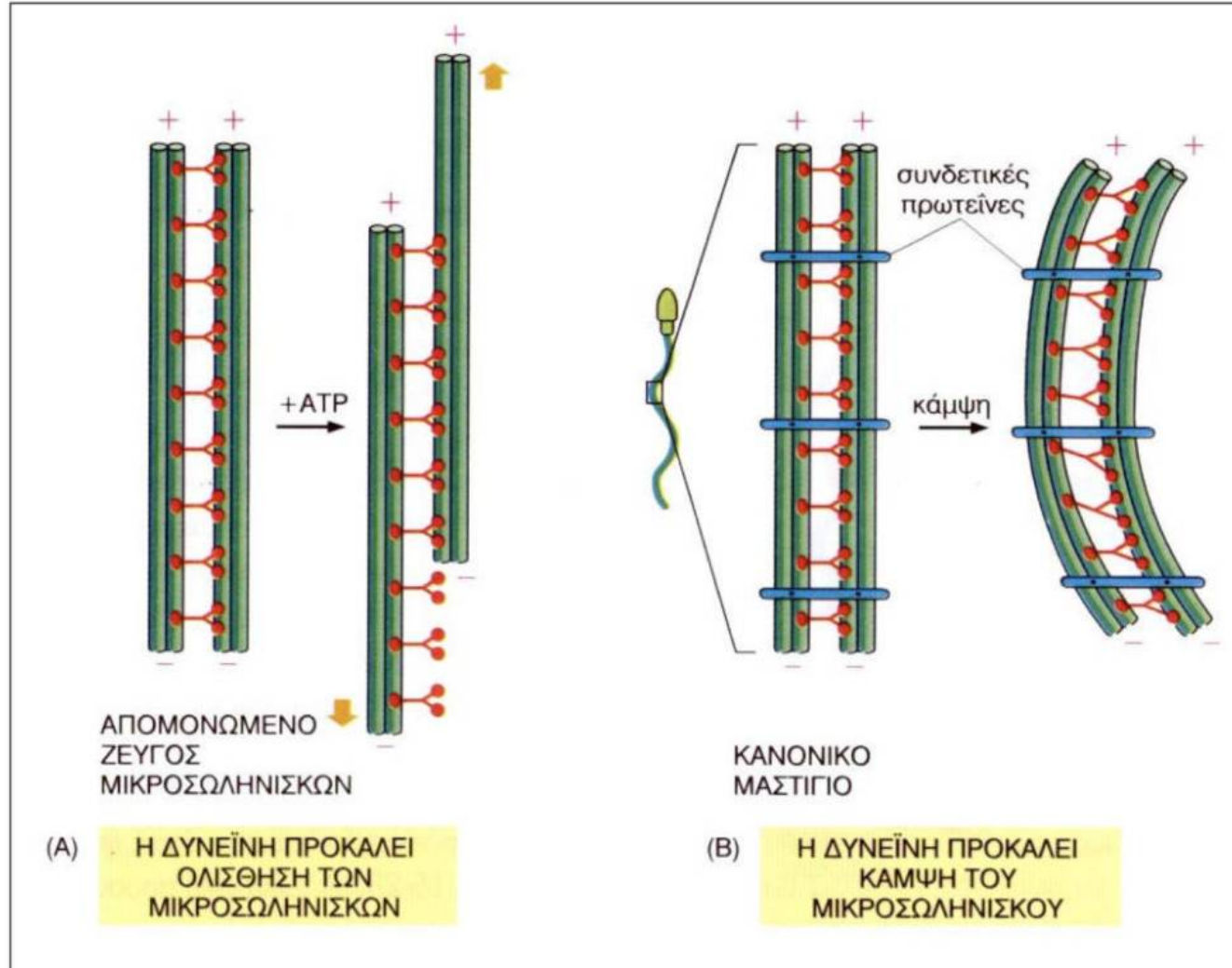
Οι μικροσωληνίσκοι δομούν τα μαστίγια και τους κροσσούς των ευκαρυωτικών οργανισμών

Οι κροσσοί εμφανίζουν μια κυματοειδή συγχρονισμένη κίνηση η οποία βοηθά στη μεταφορά υγρών ή άλλων στοιχείων, βρίσκονται κυρίως στο:

- Επιθήλιο της αναπνευστικής οδού, όπου απομακρύνουν την παραγόμενη από καλυκοειδή κύτταρα βλέννη, διατηρώντας έτσι ελεύθερους τους αεραγωγούς
- Επιθήλιο ωαγωγών, όπου συμβάλλουν στη μεταφορά του γονιμοποιημένου ωαρίου στην ενδομητρική κοιλότητα



Οι μικροσωληνίσκοι δομούν τα μαστίγια και τους κροσσούς των ευκαρυωτικών οργανισμών

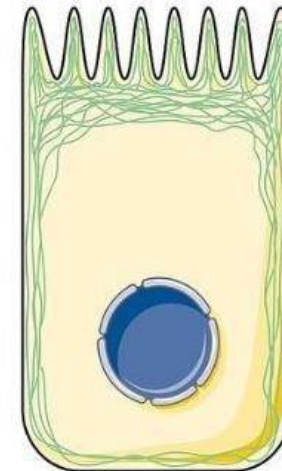


Τα ινίδια του κυτταροσκελετού

- Ενδιάμεσα ινίδια
- **Μικροϊνίδια (ή Ινίδια ή νημάτια ακτίνης)**
- Μικροσωληνίσκοι

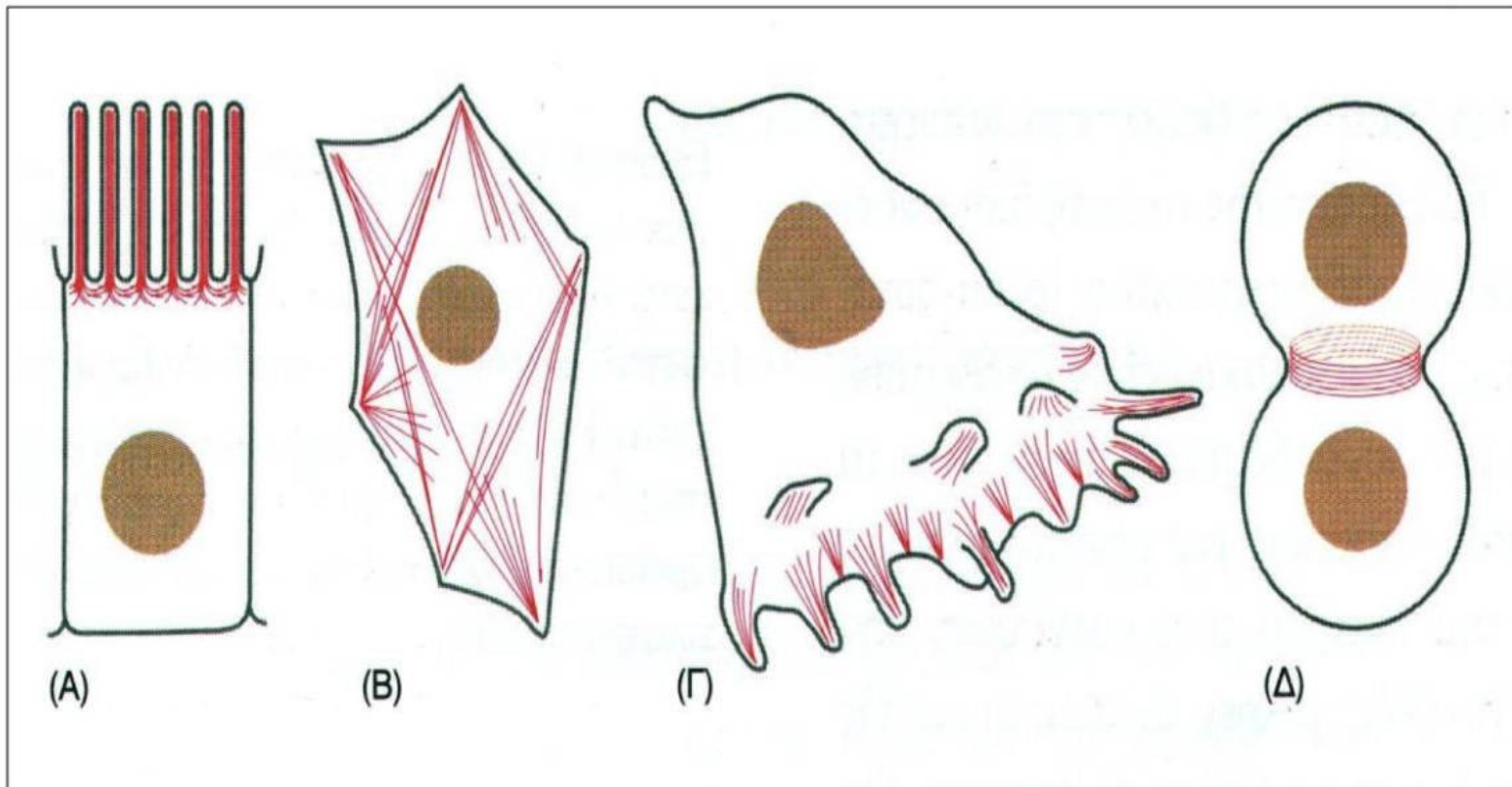


MICROFILAMENTS



Νημάτια ακτίνης

- Ελικοειδές πολυμερές της πρωτεΐνης ακτίνη
- Είναι εύκαπτες δομές με διάμετρο 7 νανόμετρα που οργανώνονται σε ποικίλες γραμμικές δέσμες
- Πρόκειται για τα πιο λεπτά ινίδια του κυτταροσκελετού



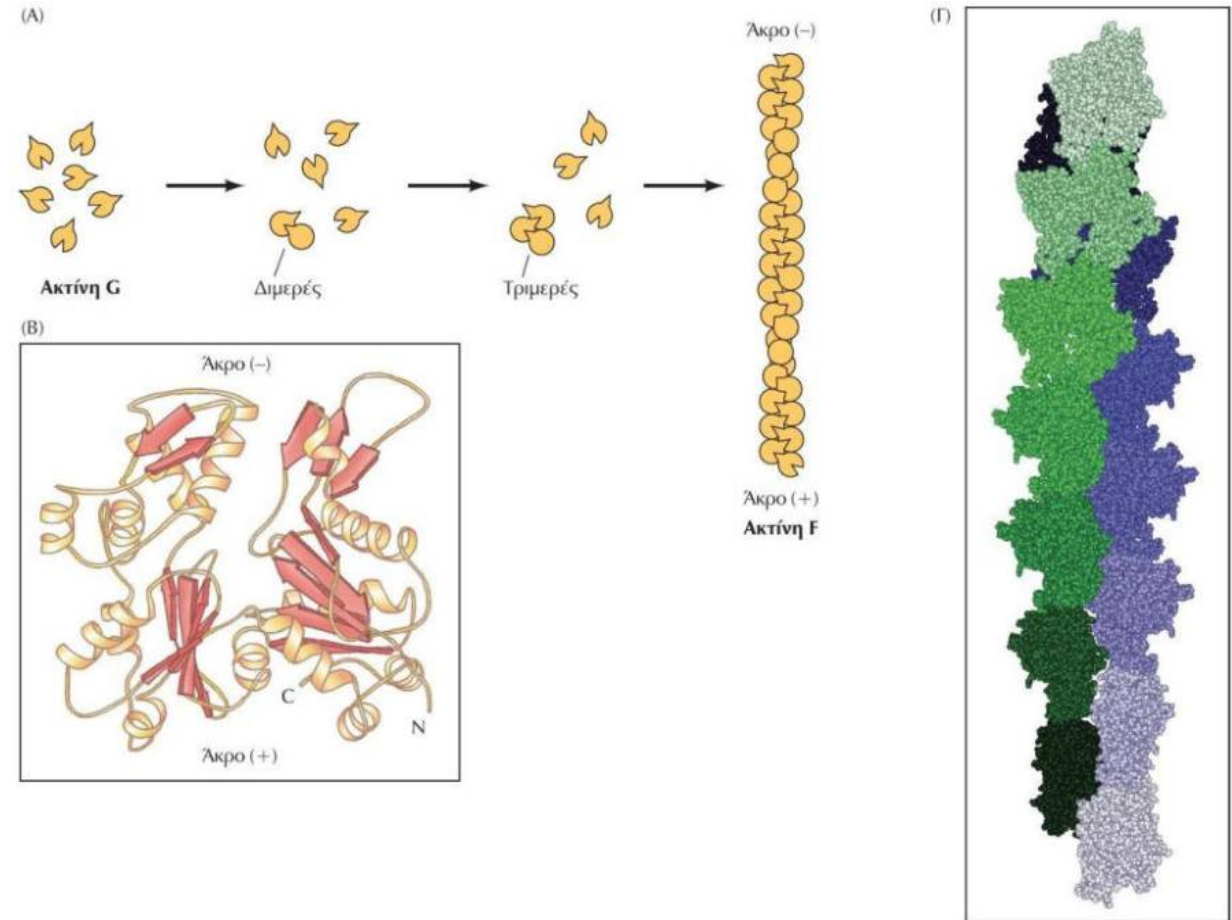
Σχηματίζουν:

- άκαμπτες μικρολάχνες
- δεσμίδες συστολής στο κυτταρόπλασμα
- παροδικές προεκβολές
- δακτύλιο που διαχωρίζει στα δυο το διαιρούμενο ζωικό κύτταρο

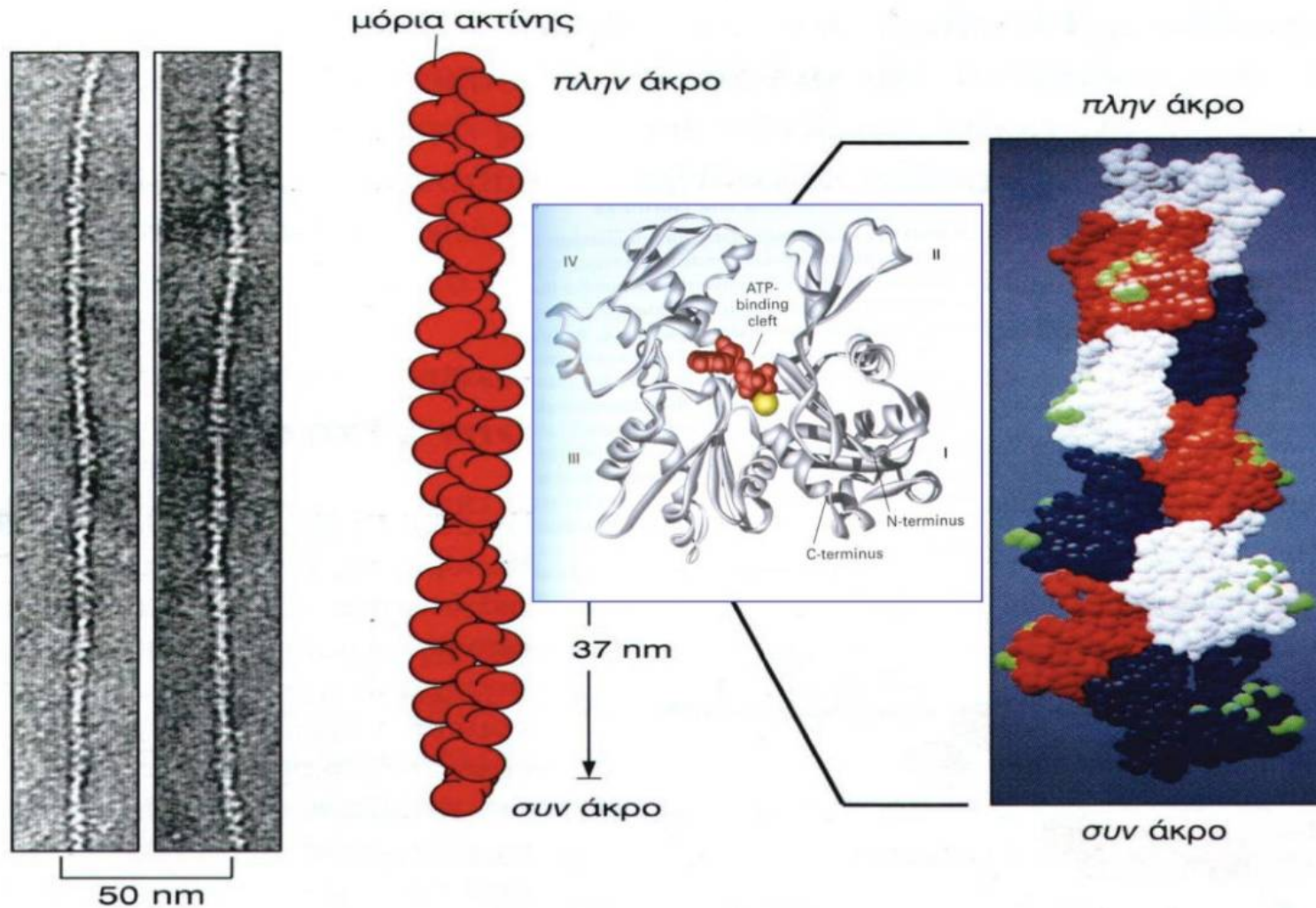


Δομή των νηματίων της ακτίνης

- (Α) Μονομερή ακτίνης (ακτίνη G) πολυμερίζονται και σχηματίζουν ινίδια ακτίνης (ακτίνη F).
- Το πρώτο βήμα είναι ο σχηματισμός διμερών και τριμερών, τα οποία αυξάνονται στη συνέχεια με προσθήκη μονομερών και στα δύο άκρα.
- (Β) Δομή ενός μονομερούς ακτίνης.
- (Γ) Χωροπληρωτικό μοντέλο της ακτίνης F.
- Δεκατέσσερα μονομερή ακτίνης αναπαρίστανται με διαφορετικά χρώματα



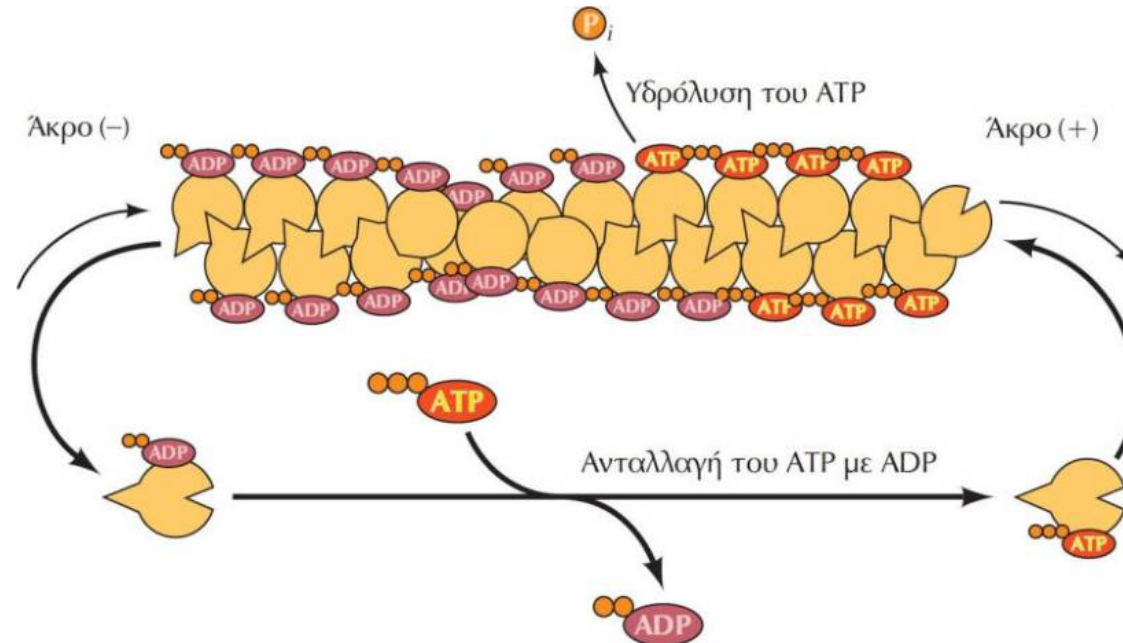
Δομή των νηματίων της ακτίνης



Κάθε νημάτιο μπορεί να θεωρηθεί σαν μια δίκλωνη έλικα με μια επαναλαμβανόμενη στροφή κάθε 37 nm



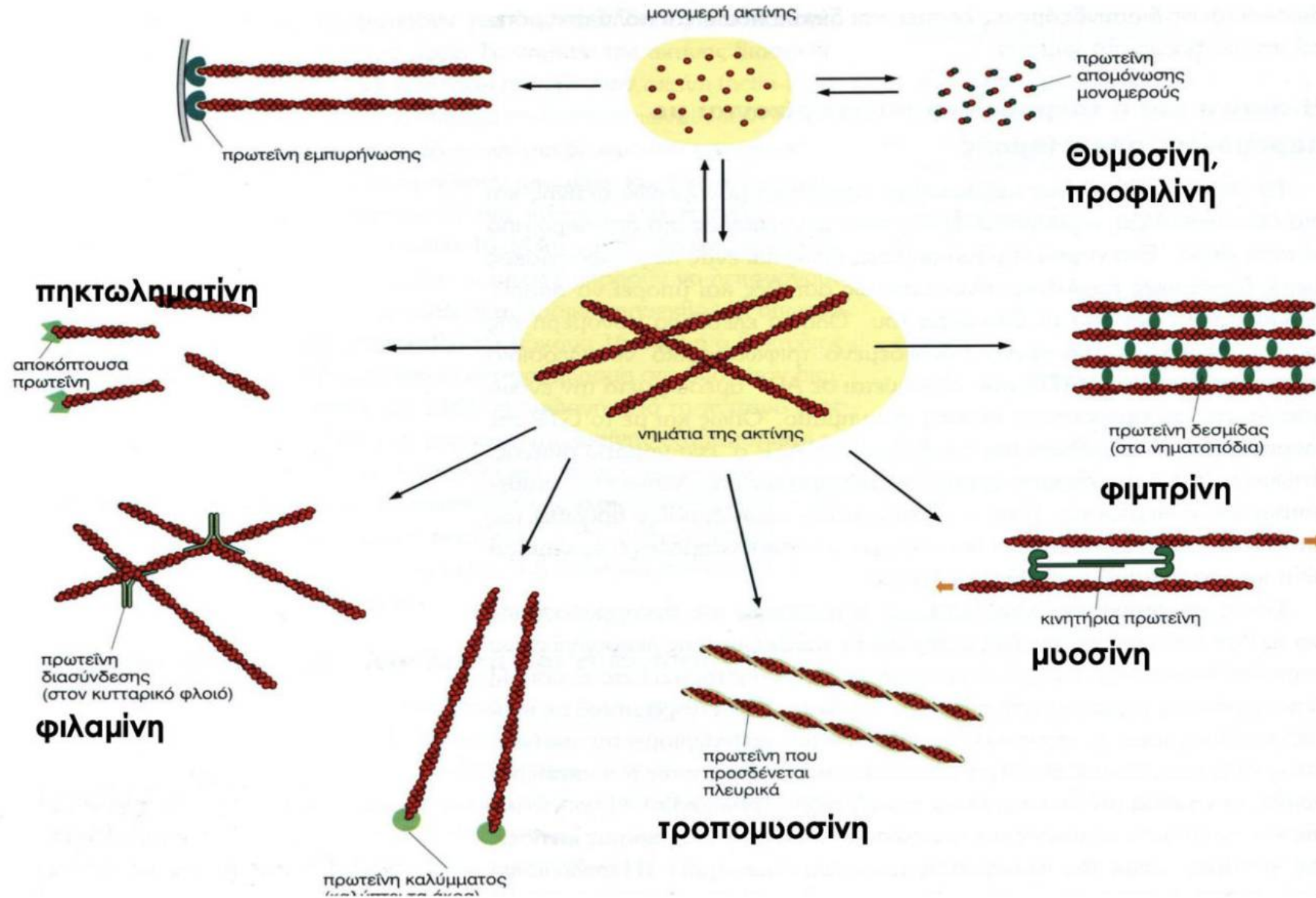
Η υδρόλυση του ATP κατά τον πολυμερισμό της ακτίνης



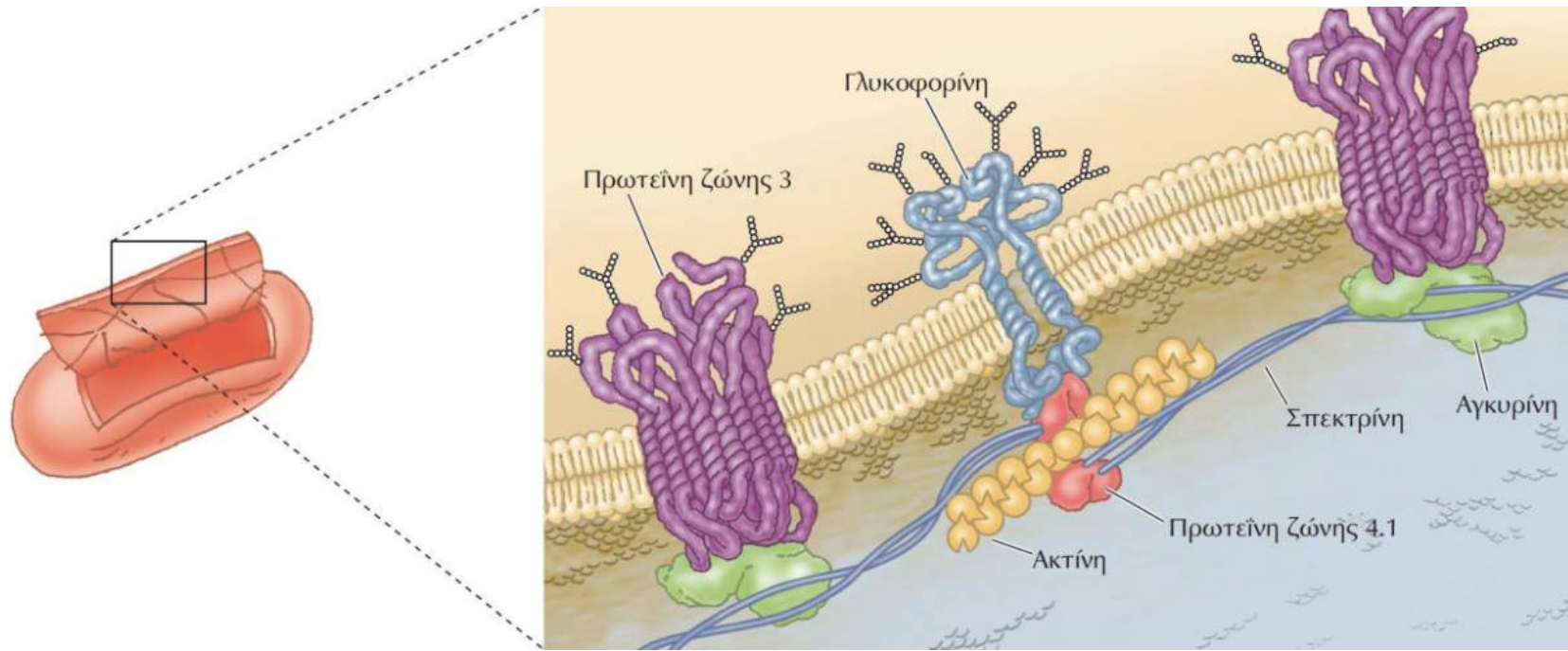
- Τα άκρα (-) των ινιδίων ακτίνης αυξάνονται βραδύτερα απ' ό,τι τα άκρα (+).
- Μονομερή ακτίνης που φέρουν προσδεμένο ATP (ATP-ακτίνη) συνδέονται στα ταχέως αυξανόμενα άκρα (+) και στη συνέχεια το προσδεμένο ATP υδρολύεται σε ADP.
- Επειδή η ADP-ακτίνη αποσυνδέεται από τα ινίδια πιο εύκολα απ' ό,τι η ATP-ακτίνη, η κρίσιμη συγκέντρωση μονομερών για προσθήκη ακτίνης από το άκρο (-) είναι υψηλότερη από την κρίσιμη συγκέντρωση για προσθήκη ακτίνης από το άκρο (+).



Η ακτίνη προσδένεται με πολλές κατηγορίες πρωτεϊνών (1)



Η ακτίνη αποτελεί απαραίτητο συστατικό του κυτταρικού φλοιού

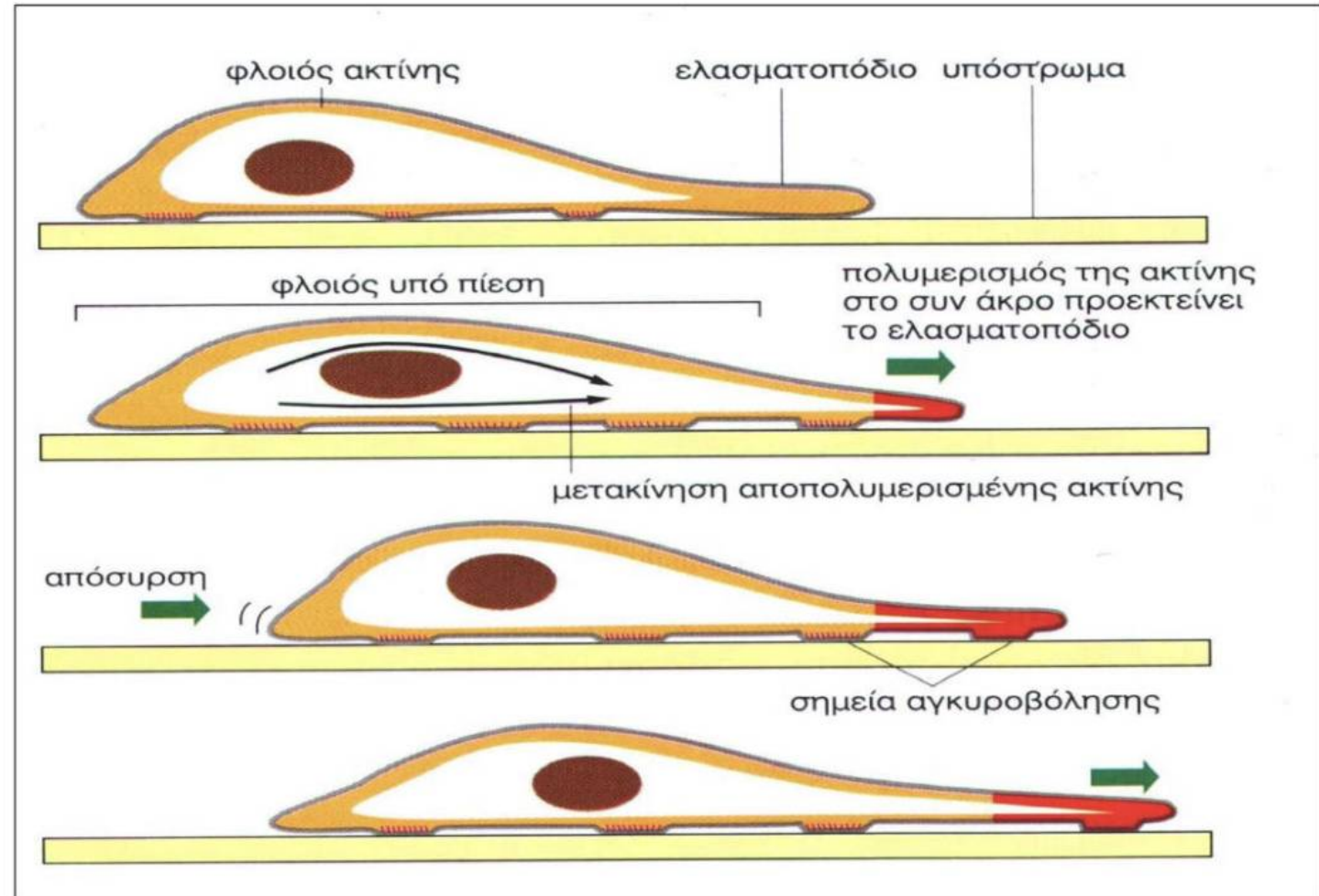


- Κάτω από την πλασματική μεμβράνη, τα νημάτια ακτίνης συνδέονται με πρωτεΐνες και δημιουργούν το μεμβρανικό κυτταροσκελετό, ο οποίος ελέγχει το σχήμα του κυττάρου και προσδίδει μηχανική αντοχή
- Η κυτταροπλασματική μεμβράνη συνδέεται με ένα δίκτυο τετραμερών σπεκτρίνης που είναι διασυνδεδεμένα μέσω ινιδίων ακτίνης μικρού μήκους σε συνδυασμό με την πρωτεΐνη ζώνης 4.1
- Το δίκτυο σπεκτρίνης-ακτίνης συνδέεται με τη μεμβράνη μέσω της αγκυρίνης



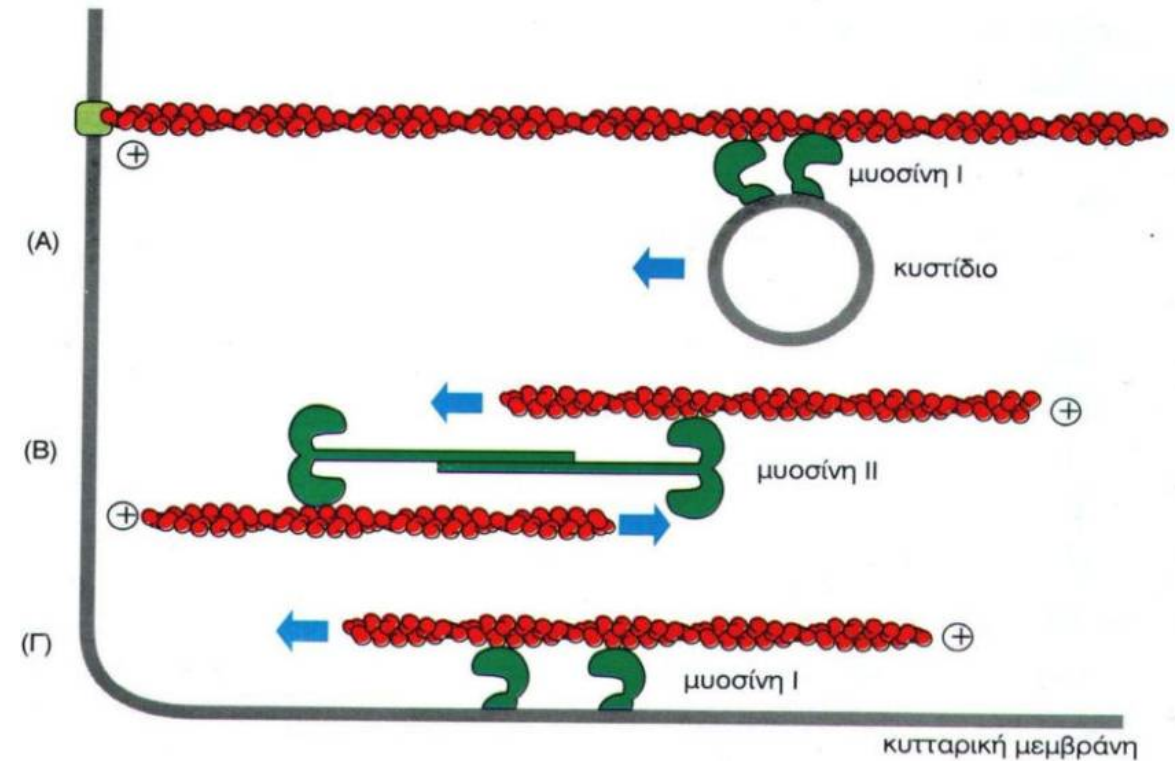
Ο ερπυσμός των κυττάρων εξαρτάται από την ακτίνη

- Η κίνηση των κυττάρων σε μια επιφάνεια μπορεί να θεωρηθεί ότι περιλαμβάνει τρία διαδοχικά στάδια συντονισμένων κινήσεων:
- (1) προέκταση της προπορευόμενης παρυφής,
- (2) προσκόλληση της προπορευόμενης παρυφής στο υπόστρωμα και
- (3) απόσυρση του οπίσθιου μέρους του κυττάρου στο κυτταρικό σώμα

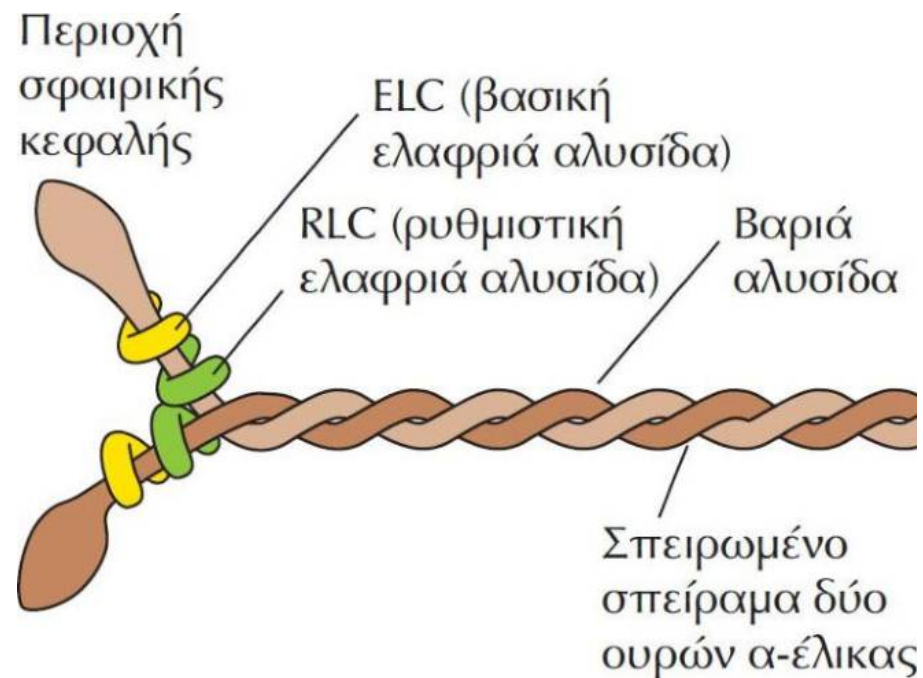


Ακτίνη - Μυοσίνη

- Η ακτίνη διασυνδέεται με τη μυοσίνη και σχηματίζει συσταλτικές δομές
- Όλες οι κινητήριες πρωτεΐνες που εξαρτώνται από την ακτίνη ανήκουν στην οικογένεια της μυοσίνης
- Προσδένουν και υδρολύουν ATP -> ενέργεια για να κινηθούν κατά μήκος της ακτίνης (από - προς το +)
- Μυοσίνη I και II



Μυοσίνη II

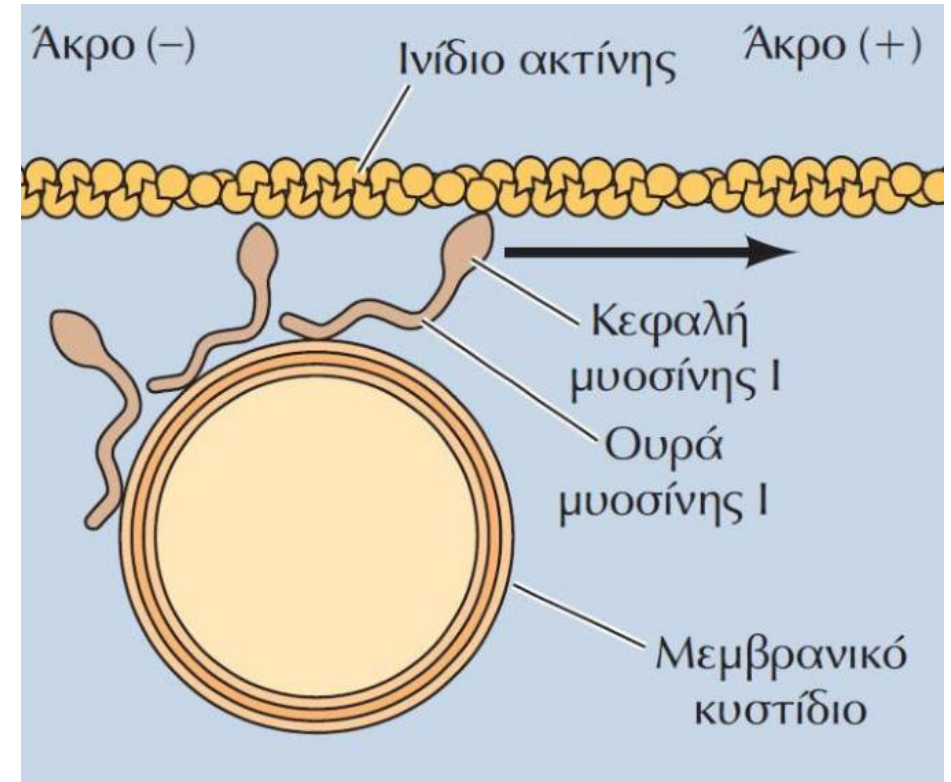


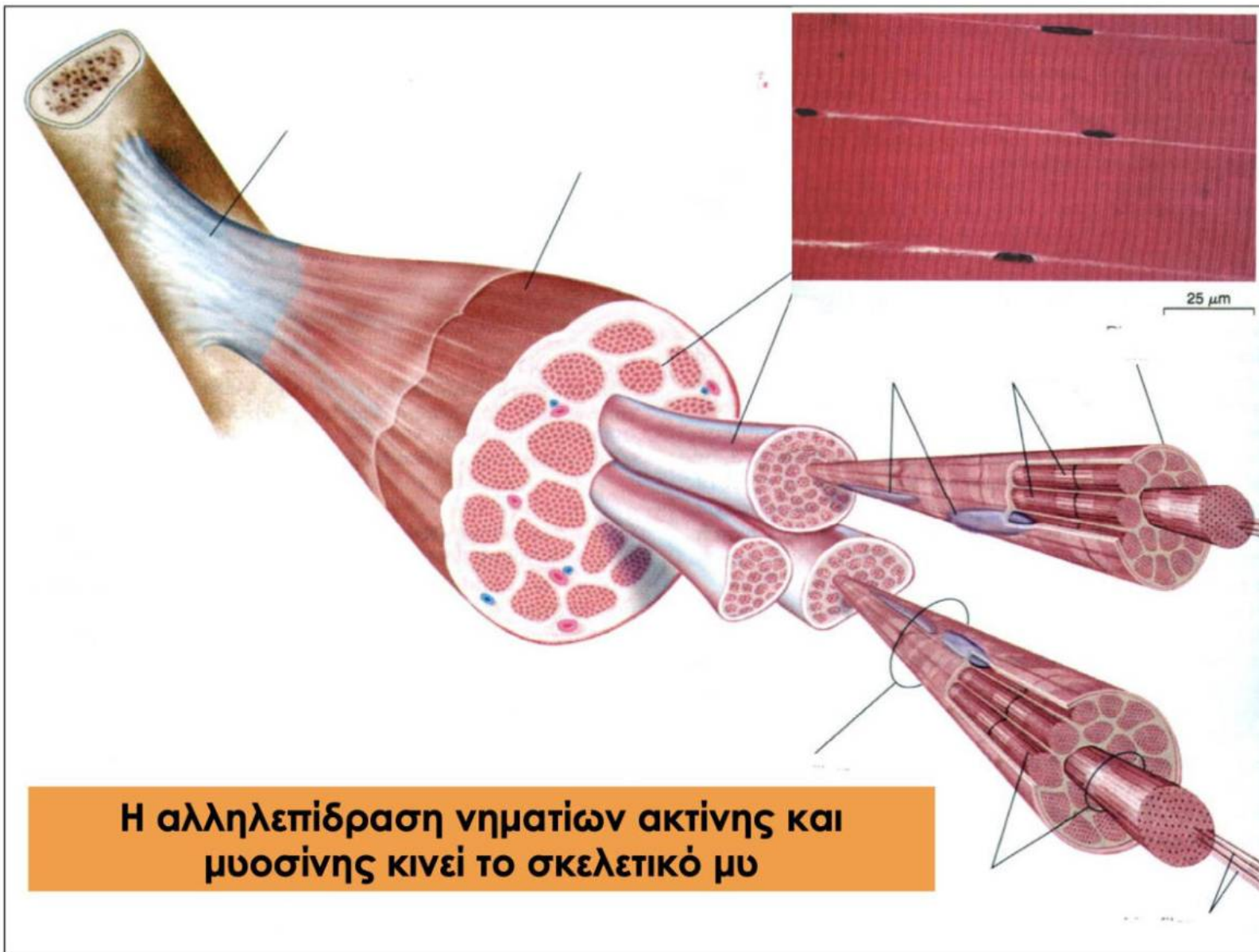
- Το μόριο της **μυοσίνης II** αποτελείται από δύο βαριές αλυσίδες και δύο ζεύγη ελαφριών αλυσίδων (που ονομάζονται βασικές ελαφριές αλυσίδες και ρυθμιστικές ελαφριές αλυσίδες).
- Οι βαριές αλυσίδες έχουν σφαιρικές περιοχές κεφαλής και μακρές ουρές α-έλικας που συστρέφονται η μία γύρω από την άλλη και σχηματίζουν διμερή.



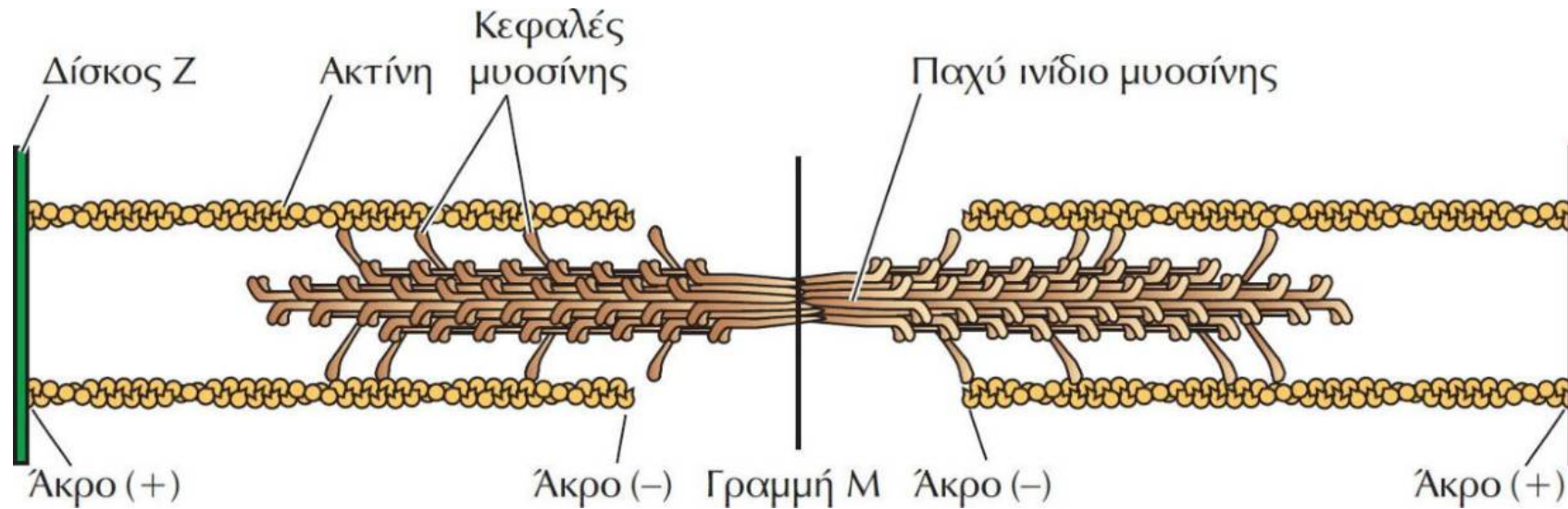
Μυοσίνη I

- Η **μυοσίνη I** περιέχει μια κεφαλή παρόμοια με αυτή της μυοσίνης II, αλλά έχει μια ουρά σχετικά μικρού μήκους και δεν μπορεί να σχηματίσει διμερή ή ινίδια.
- Αν και δεν μπορεί να προκαλέσει σύσπαση, η μυοσίνη I κινείται κατά μήκος των ινιδίων ακτίνης, προς το άκρο (+), μεταφέροντας διάφορα φορτία (όπως μεμβρανικά κυστίδια) που προσδένονται στην περιοχή της ουράς της.



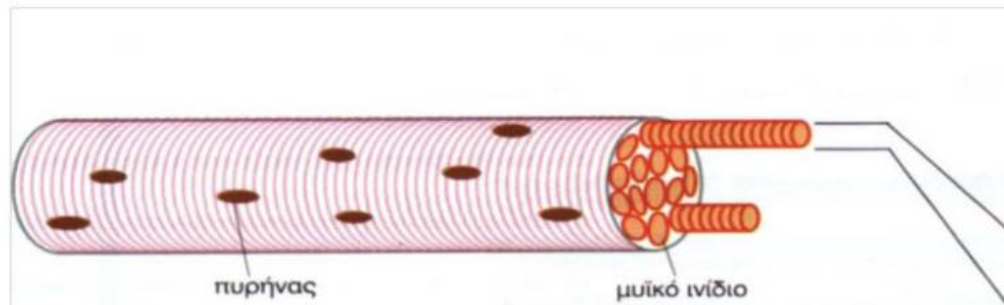


Ινίδια μυοσίνης

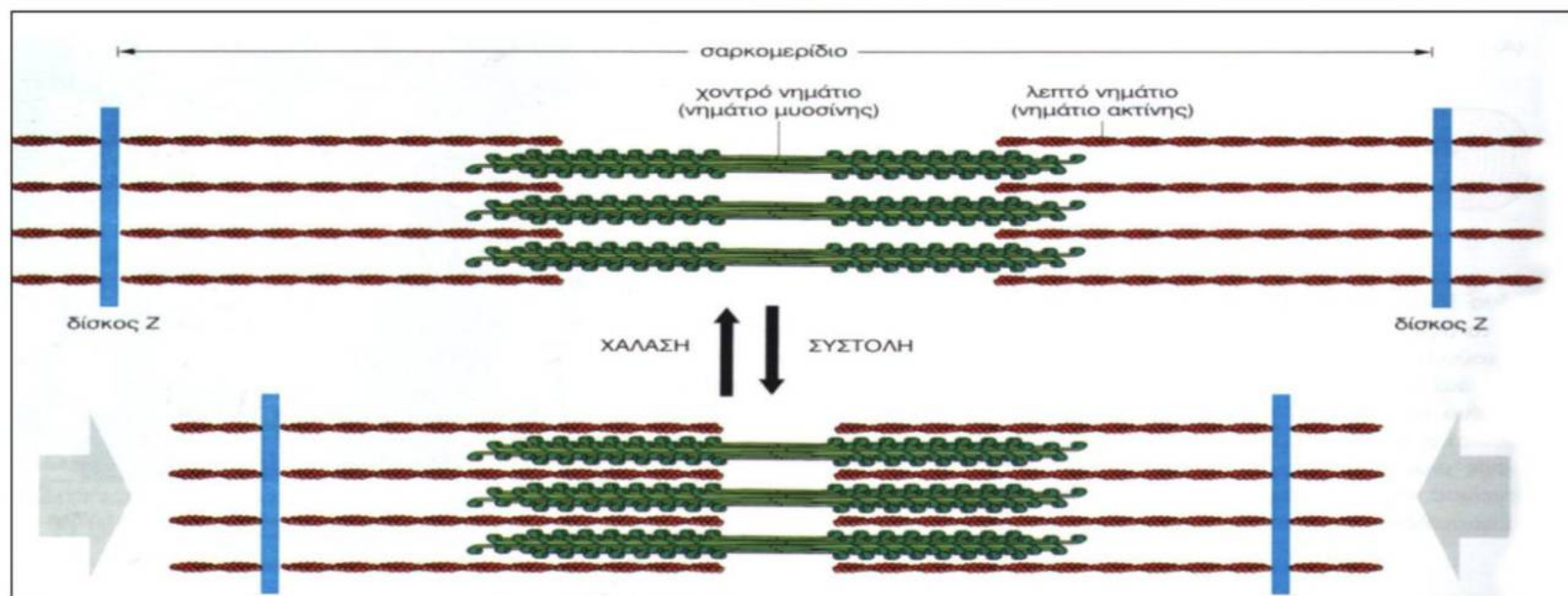


- Τα παχιά ινίδια σχηματίζονται μέσω της στοίχισης **εκατοντάδων μορίων μυοσίνης II** σε κλιμακωτή διάταξη.
- Οι σφαιρικές κεφαλές της μυοσίνης προσδένονται στην ακτίνη, σχηματίζοντας γέφυρες διασύνδεσης μεταξύ των ινιδίων μυοσίνης και των ινιδίων ακτίνης.
- Ο προσανατολισμός τόσο των ινιδίων ακτίνης όσο και των ινιδίων μυοσίνης αναστρέφεται στο όριο της γραμμής M, ώστε η σχετική πολικότητα των άκρων τους να παραμένει ίδια και στις δύο πλευρές του σαρκομερούς.

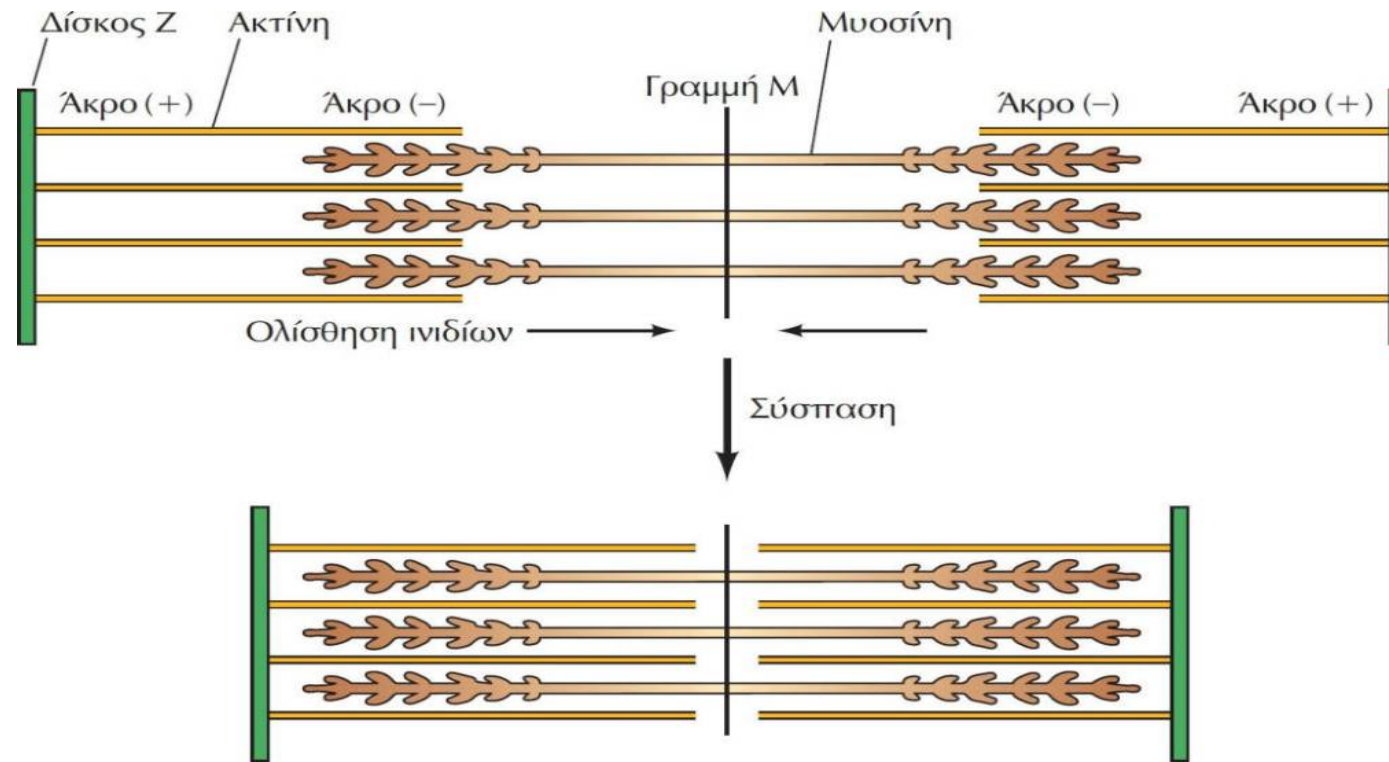




Η αλληλεπίδραση νηματίων ακτίνης και μυοσίνης κινεί το σκελετικό μυ



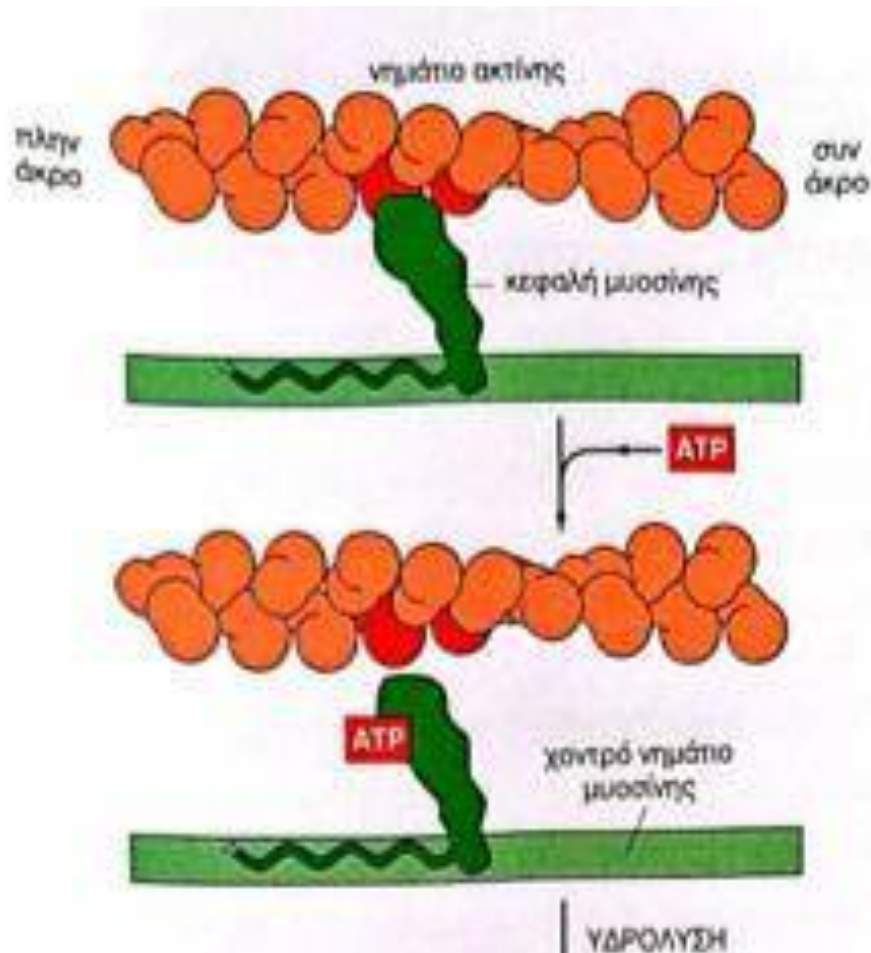
Το μοντέλο του ολισθαίνοντος νηματίου της μυϊκής συστολής



- Τα ινίδια ακτίνης ολισθαίνουν έναντι των ινιδίων μυοσίνης με κατεύθυνση προς το μέσο του σαρκομερούς
- Η ολίσθηση έχει ως αποτέλεσμα να συμπύσσεται το σαρκομερές, χωρίς να αλλάζει το μήκος των ινιδίων



Το μοντέλο του ολισθαίνοντος νηματίου της μυϊκής συστολής

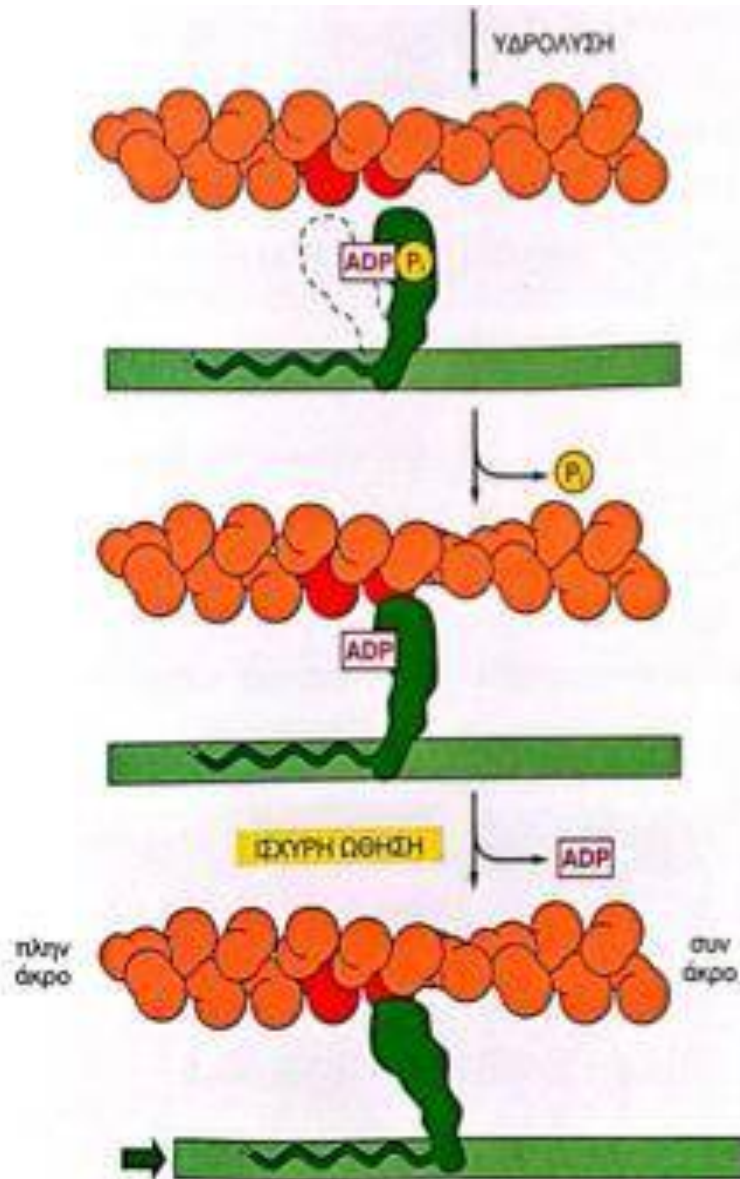


ΠΡΟΣΚΟΛΗΣΗ: Στην αρχή του κύκλου που φαίνεται σε αυτή την εικόνα, μια κεφαλή μυοσίνης, χωρίς προσδεμένο νουκλεοτιδίο, είναι προσκολλημένη ισχυρά πάνω σ' ένα νηματίο ακτίνης σε μια «άκαμπτη» διαμόρφωση (ονομάζεται έτσι, επειδή είναι υπεύθυνη για τη μεταθανάτια ακαμψία, rigor mortis). Σ' έναν ενεργά συσπασμένο μυ, αυτή η κατάσταση διαρκεί πολύ λίγο και λήγει αμέσως μετά την πρόσδεση ενός μορίου ATP στη μυοσίνη

ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ: Ένα μόριο ATP προσδένεται στην ευρεία σχισμή, στο «πίσω» μέρος της κεφαλής (δηλαδή στην πλευρά που είναι πιο μακριά από το νηματίο της ακτίνης) και αμέσως προκαλεί μια μικρή αλλαγή της διαμόρφωσης των περιοχών που προσδένονται στην ακτίνη. Αυτό μειώνει τη συγγένεια της κεφαλής για την ακτίνη και της επιτρέπει να κινηθεί κατά μήκος του νηματίου. (Στο σχέδιο η απόσταση μεταξύ της κεφαλής και της ακτίνης φαίνεται μεγάλη για να τονιστεί η αλλαγή, στην πραγματικότητα όμως η κεφαλή παραμένει πολύ κοντά στην ακτίνη)



Το μοντέλο του ολισθαίνοντος νηματίου της μυϊκής συστολής



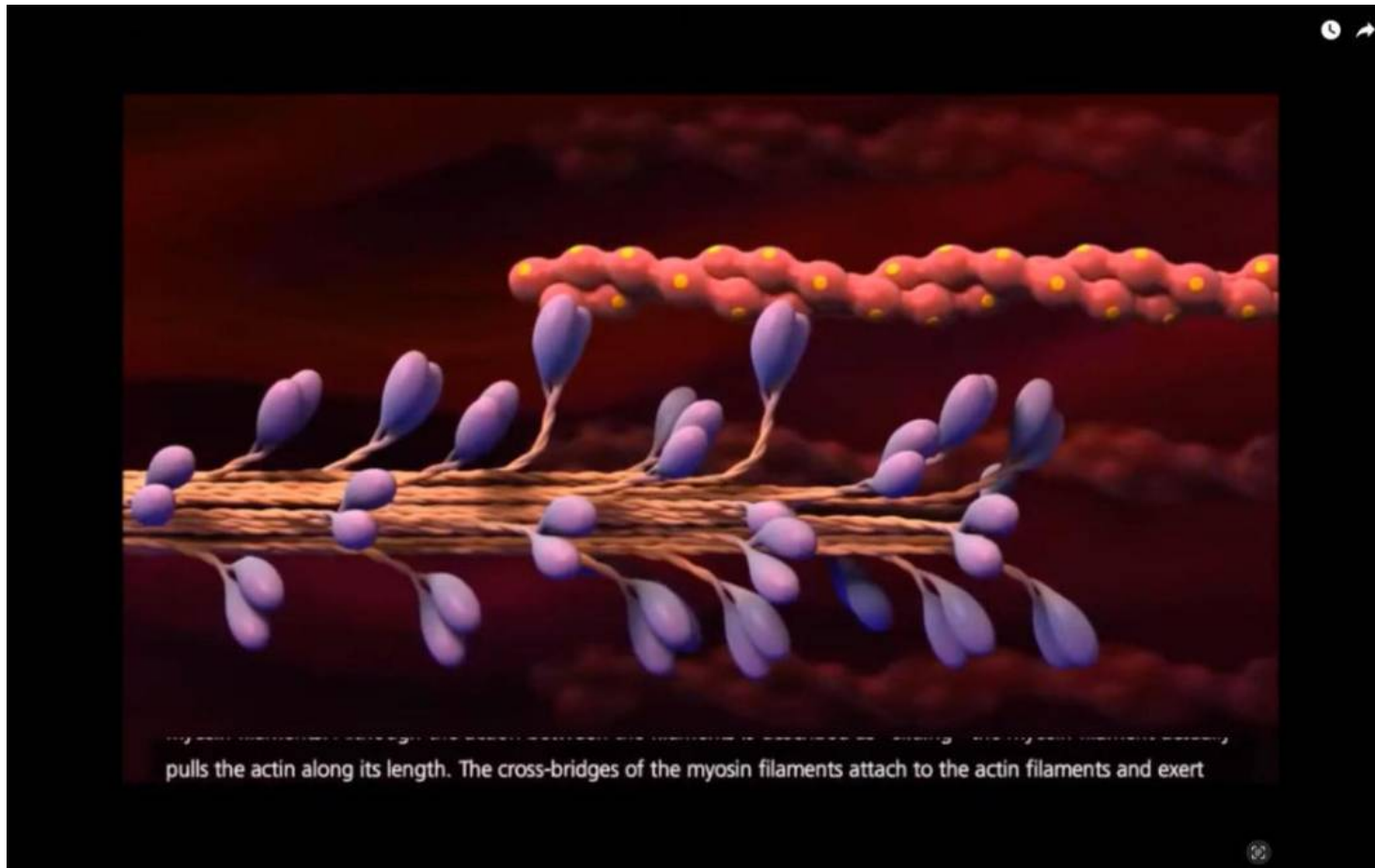
ΑΝΟΡΘΩΣΗ: Η σχομή κλείνει σαν στρείδι γύρω από το μέρος του ATP, πυροδοτώντας μια μεγάλη αλλαγή του σχήματος που προκαλεί τη μετατόπιση της κεφαλής κατά μήκος του νηματίου, σε μια απόσταση περίπου 5 nm. Το ATP υδρολύεται, αλλά το ADP και ο P_i που παράγονται, παραμένουν προσδεμένα στην πρωτεΐνη

ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ: Η ασθενής πρόσδεση της κεφαλής και της μυοσίνης στη νέα θέση πάνω στο νημάτιο της ακτίνης προκαλεί απελευθέρωση του ανόργανου φωσφορικού που παράγεται από την υδρόλυση του ATP και ταυτόχρονα η κεφαλή προσδένεται ισχυρά στην ακτίνη. Η απελευθέρωση πυροδοτεί μια ισχυρή ώθηση, δηλαδή παράγει ενέργεια, η οποία αλλάζει τη διαμόρφωση και η κεφαλή ανακτά την αρχική της δομή. Κατά τη διάρκεια της ισχυρής ώθησης, η κεφαλή χάνει το προσδεμένο ADP και έτσι επιστρέφει για ν' αρχίσει ένας νέος κύκλος

ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗ: Στο τέλος του κύκλου, η κεφαλή της μυοσίνης είναι πάλι προσκολλημένη ισχυρά στο νημάτιο της ακτίνης με μια άκαμπτη διαμόρφωση. Παρατηρείστε ότι η κεφαλή έχει μετακινηθεί σε μια νέα θέση πάνω στο νημάτιο της ακτίνης



Το «βάδισμα» της μυοσίνης



<https://youtu.be/E4nUCdIHilk?si=Vj7eA7m3ghLL18YO>

<https://www.youtube.com/watch?v=E4nUCdIHilk>



N. Μαρινάκης, MSc, PhD, ErCLG
Εργαστήριο Γενετικής, ΔΠΘ

Κύριες κατηγορίες νοσημάτων του κυτταροσκελετού

- 1.Μυϊκές δυστροφίες** – διαταραχή σύνδεσης ακτίνης με μεμβράνη (π.χ. Duchenne, Becker)
- 2.Αιματολογικές διαταραχές** – αστάθεια κυτταρικού σκελετού ερυθρών (π.χ. σφαιροκυττάρωση)
- 3.Δερματολογικά νοσήματα** – ρήξη κερατινικών ινιδίων (π.χ. epidermolysis bullosa simplex)
- 4.Νευρολογικές/νευροεκφυλιστικές νόσοι** – διαταραχή σταθερότητας μικροσωληνίσκων (π.χ. Alzheimer, Alexander disease)
- 5.Κινητικές δυσλειτουργίες κροσσών** – ανωμαλίες δυνεΐνης (π.χ. πρωτογενής δυσκινησία κροσσών)
- 6.Διαταραχές συνδετικού ιστού και μηχανικής μεταγωγής** – διαταραχή μικροϊνιδίων και σηματοδότησης TGF- β (π.χ. σύνδρομο Marfan)

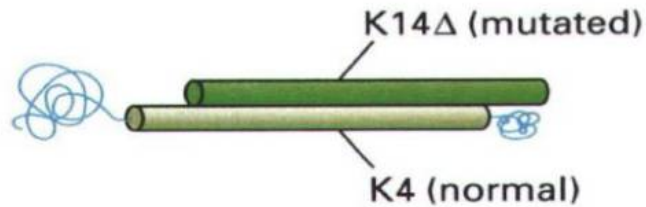


Νοσήματα του κυτταροσκελετού

Νόσημα	Πρωτεΐνη / Δομή	Γονίδιο	Κύρια Κλινικά Χαρακτηριστικά	Σχόλια / Παθοφυσιολογία
Duchenne Μυϊκή Δυστροφία (DMD)	Δυστροφίνη (ακτίνη-μεμβράνη)	<i>DMD</i>	Προοδευτική μυϊκή αδυναμία, ψευδοϋπερτροφία, καρδιομυοπάθεια	Διακοπή σύνδεσης κυτταροσκελετού με σαρκείλημα
Becker Μυϊκή Δυστροφία (BMD)	Δυστροφίνη	<i>DMD</i>	Ηπιότερη μορφή DMD, βραδύτερη εξέλιξη	Μερικώς λειτουργική δυστροφίνη
Κληρονομική Σφαιροκυττάρωση	Σπεκτρίνη, Ανκυρίνη, Band 3	<i>ANK1, SPTA1, SPTB, SLC4A1</i>	Αναιμία, ίκτερος, σπληνομεγαλία	Αστάθεια μεμβράνης ερυθρών, αιμόλυση
Αταξία-Telangiectasia	ATM kinase, ρύθμιση μικροσωληνίσκων	<i>ATM</i>	Αταξία, τηλαγγιεκτασίες, ανοσοανεπάρκεια	Αστάθεια DNA και κυτταροσκελετική αστάθεια
Alexander disease	GFAP (ενδιάμεσα ινίδια)	<i>GFAP</i>	Σπαστικότητα, λευκοεγκεφαλοπάθεια, επιληψία	Rosenthal fibers στα αστροκύτταρα
Epidermolysis Bullosa Simplex	Κερατίνες K5, K14	<i>KRT5, KRT14</i>	Φυσαλίδες στο δέρμα, ευθραυστότητα επιθηλίου	Ρήξη κερατινικών ινιδίων στη βασική στιβάδα
Πρωτογενής Δυσκινησία Κροσσών	Δυνεΐνη, ακτίνη μικροσωληνίσκων	<i>DNAH5, DNAI1</i>	Χρόνιες λοιμώξεις, υπογονιμότητα, σύνδρομο Kartagener	Δυσλειτουργία κινητικότητας κροσσών
Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD)	Ακτίνη, ιντεγκρίνες	<i>ITGB2, FERMT3</i>	Υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, κακή επούλωση	Ελαττωμένη πρόσφυση και ψευδοπόδια
Σύνδρομο Marfan	Ινιδιλίνη-1 (Fibrillin-1), μικροϊνίδια εξωκυτταρίου χώρου	<i>FBN1</i>	Υπερελαστικότητα, ανευρύσματα αορτής, επιμήκη χαρακτηριστικά, εξάρθρωση φακού	Διαταραχή μικροϊνιδίων → μηχανική αστάθεια & δυσρύθμιση TGF-β σηματοδότησης

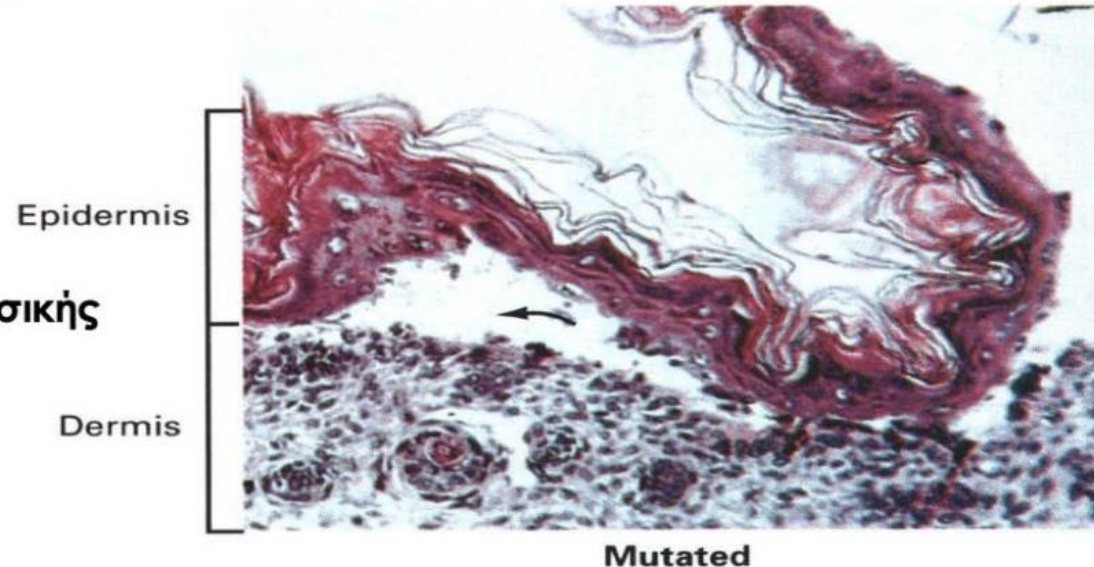
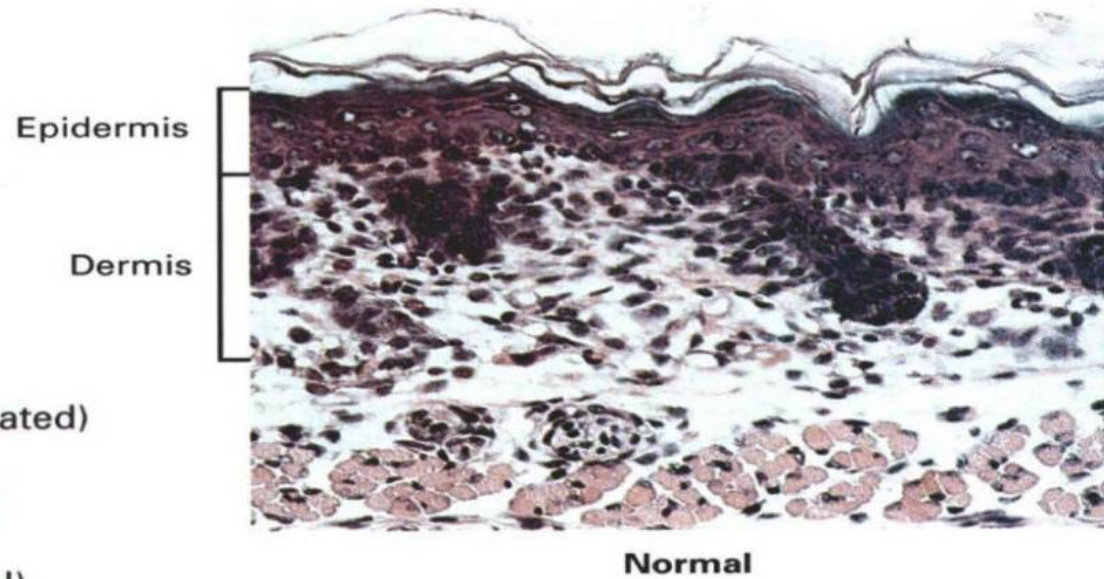
Νοσήματα του κυτταροσκελετού

ΠΟΜΦΟΛΥΓΩΔΗΣ ΕΠΙΔΕΡΜΟΛΥΣΗ



Ινίδια κερατίνης

Θάνατος των κυττάρων της βασικής
στιβάδας



Ομάδα διαταραχών που προκαλούν ευθραυστότητα δέρματος, οδηγώντας στον σχηματισμό φουσκαλών και ελκών

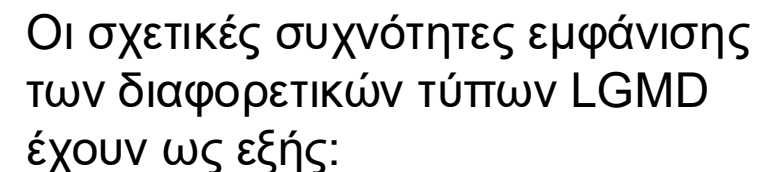


N. Μαρινάκης, MSc, PhD, ErCLG
Εργαστήριο Γενετικής, ΔΠΘ

Νοσήματα του κυτταροσκελετού

- Η κυτταρική μεμβράνη της μυϊκής ίνας ονομάζεται σαρκείλημμα, το κυτταρόπλασμά της σαρκόπλασμα και το ενδοπλασματικό της δίκτυο σαρκοπλασματικό δίκτυο αντίστοιχα
- Στη δομή του σαρκειλήματος του κυτταροσκελετού συμμετέχουν οι α , β , γ , δ σαρκογλυκάνες (α , β , γ , δ -SG), για την διαδικασία επιδιόρθωσης της μεμβράνης η δυσφερλίνη (DYSF), για το σαρκομερίδιο η τελονίνη (TCAP), και η τιτίνη (TTN), για το μυϊκό κυτταρόπλασμα η καλπαΐνη-3 (CAPN3) και η TRIM32 και για τη γλυκοζυλίωση των ενζύμων η φουκουτίνη (FKRP) και POMT2





- Guglieri, M., et al., Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. *Hum Mutat*, 2008. 29(2): p. 258-66.



N. Μαρινάκης, MSc, PhD, ErCLG
Εργαστήριο Γενετικής, ΔΠΘ

Νοσήματα του κυτταροσκελετού

❖ Μυϊκή δυστροφία Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD)

- Η πιο κοινή μορφή μυϊκής δυστροφίας της παιδικής ηλικίας, 1/3500 γεννήσεις αρρένων.
- Εμφανίζεται σε αγόρια κάτω των 5 ετών και προκαλεί προοδευτική μυϊκή αδυναμία που οδηγεί σε θάνατο από αναπνευστικές επιπλοκές πριν την ηλικία των 20 ετών
- Τα κυριότερα συμπτώματα περιλαμβάνουν: **Μυϊκή αδυναμία των κάτω άκρων, αστάθεια βάδισης, νήσσειο βάδισμα, σημείο Gower**
- Σημαντική ένδειξη της νόσου είναι τα αυξημένα επίπεδα CK (>10X του φυσιολογικού)



❖ Μυϊκή δυστροφία Becker (Becker Muscular Dystrophy, BMD)

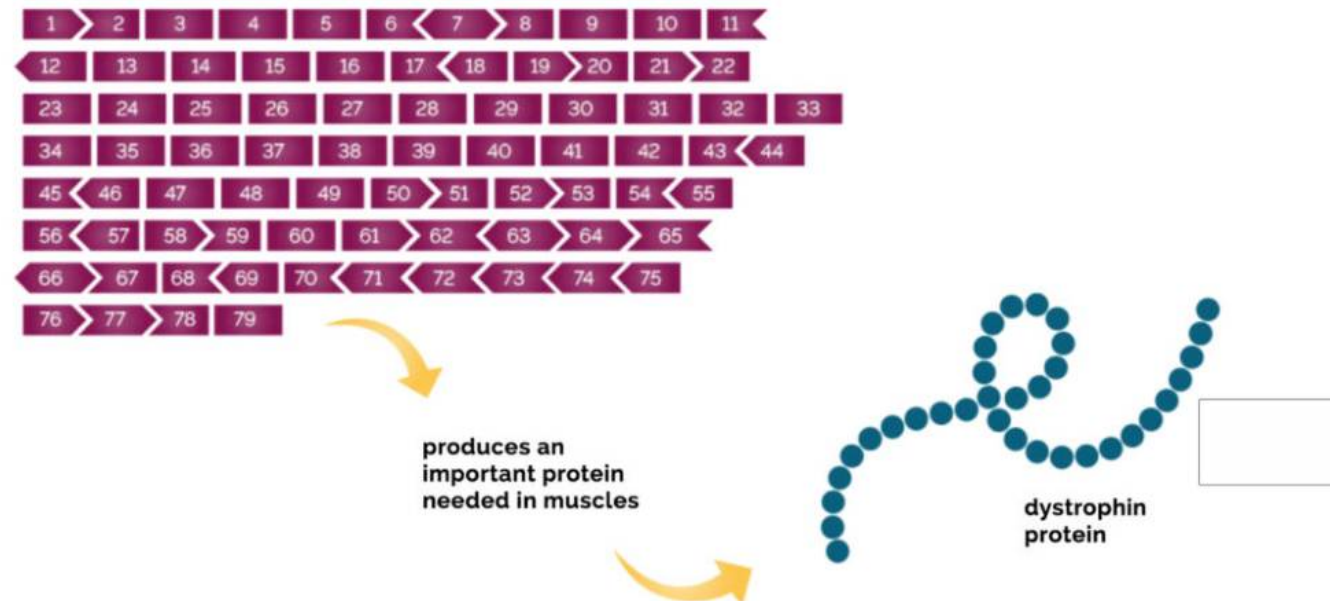
- Οι ασθενείς με **BMD** εμφανίζουν **ηπιότερη εικόνα** από τα άτομα με DMD και μεγάλη κλινική ετερογένεια
- Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου 1/18.000 γεννήσεις αρρένων



Νοσήματα του κυτταροσκελετού

Δυστροφινοπάθεια (DMD/BMD)

- Οφείλεται σε παθογόνες παραλλαγές του γονιδίου της **δυστροφίνης *DMD*** (Χρ21.2-p21.1)
- Το γονίδιο *DMD* έχει μέγεθος 2.4Mb και αποτελείται από 79 εξόνια,
- Εντοπίζεται στη μεμβράνη των σαρκομεριδίων των σκελετικών μυών, του καρδιακού μυ και των νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου



The gene that produces dystrophin is the largest human gene, with 79 exons.



Ν. Μαρινάκης, MSc, PhD, ErCLG
Εργαστήριο Γενετικής, ΔΠΘ

Ενδεικτική βιβλιογραφία

- Geoffrey M. Cooper, **Το Κύτταρο: Μια Μοριακή Προσέγγιση**, Ακαδημαϊκές εκδόσεις ι. Μπάσδρα & ΣΙΑ Ο.Ε., 2021
- Alberts Bruce, Hopkin Karen, Johnson Alexander, Morgan David, Raff Martin, Roberts Keith, Walter Peter, **Βασικές Αρχές Κυτταρικής Βιολογίας 5η έκδοση**, BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, 2021
- Alberts B., Heald R., Johnson A., Morgan D., Raff M., Roberts K., Walter P., Wilson J., Hunt T, **Μοριακή Βιολογία του Κυττάρου 7η αγγλική/ 2η ελληνική έκδοση**, BROKEN HILL PUBLISHERS LTD, 2024
- Hohmann T, Dehghani F. The Cytoskeleton-A Complex Interacting Meshwork. Cells. 2019 Apr 18;8(4):362. doi: 10.3390/cells8040362. PMID: 31003495; PMCID: PMC6523135.
- <https://open.oregonstate.edu/cellbiology/chapter/cytoskeleton/>

