

Ρύθμιση του αριθμού ή μεγέθους κυττάρων

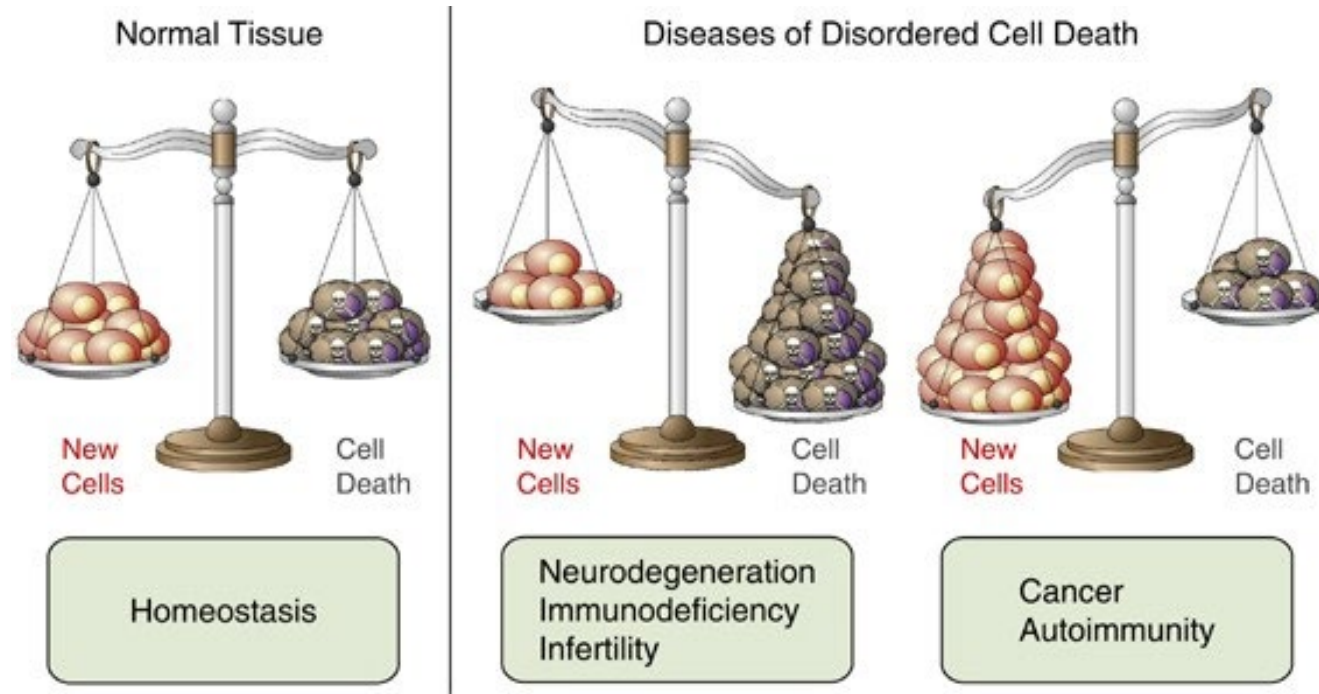
Προγραμματισμένος Κυτταρικός Θάνατος

Ρύθμιση του αριθμού ή μεγέθους κυττάρων

- Η κυτταρική ανάπτυξη (συσσώρευση μάζας-μέγεθος) και ο πολλαπλασιασμός (κυτταρική διαίρεση-αριθμός) είναι διακριτές διαδικασίες.
- Τα κύτταρα μπορούν να αναπτυχθούν χωρίς να διαιρούνται (για παράδειγμα, η ανάπτυξη των μεταμιτωτικών νευρώνων) και να πολλαπλασιάζονται χωρίς να αναπτύσσονται (για παράδειγμα, οι διαχωριστικές διαιρέσεις ενός γονιμοποιημένου ωαρίου).

**Ανάπτυξη
Ενήλικο άτομο**

Για την ομοιόσταση του οργανισμού απαιτείται
επακριβής ρύθμιση του αριθμού των κυττάρων



- Ρύθμιση του ρυθμού κυτταρικού
πολλαπλασιασμού

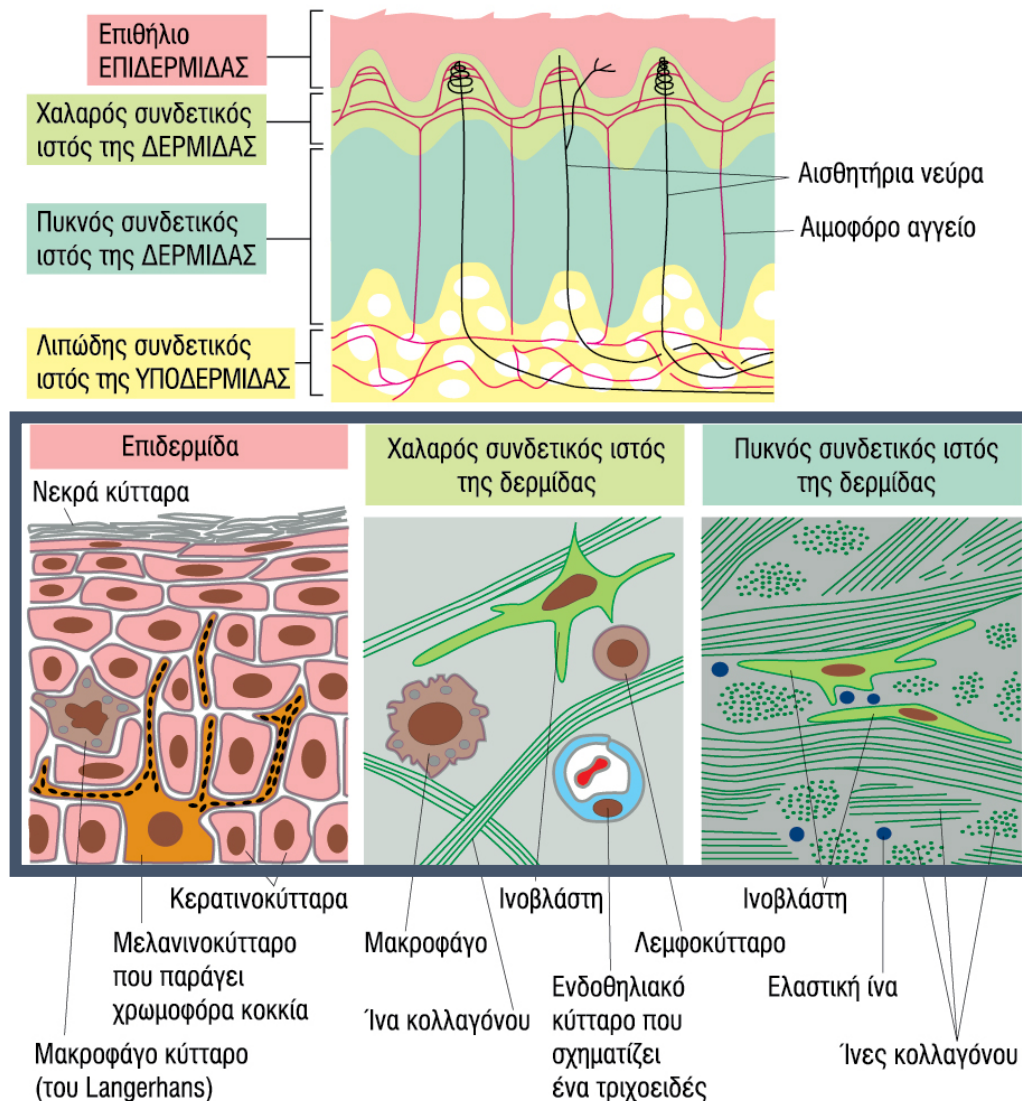
- Ρύθμιση του κυτταρικού
θανάτου

Απορρύθμιση = ασθένεια

30 trillion cells in human body

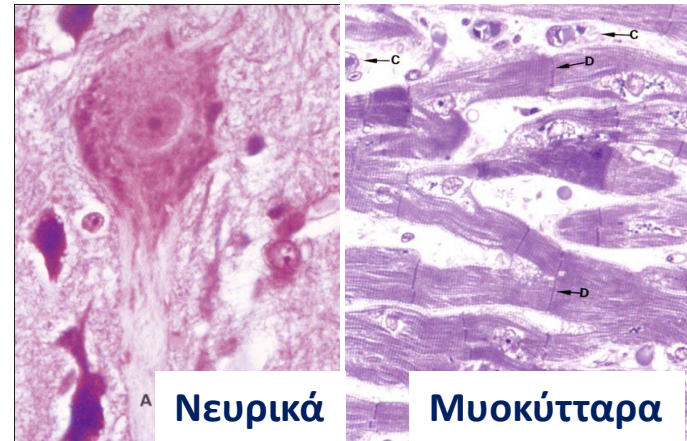
Κάθε ιστός-μείγμα πολλών κυτταρικών τύπων

ΕΙΚΟΝΑ 20-33 Το δέρμα των θηλαστικών αποτελείται από ένα μίγμα κυτταρικών τύπων. Σχηματικά διαγράμματα της κυτταρικής αρχιτεκτονικής του δέρματος. Το δέρμα μπορεί να θεωρηθεί ως ένα μεγάλο όργανο αποτελούμενο από δύο κύριους ιστούς: επιθηλιακός ιστός (επιδερμίδα), προς τα έξω, και συνδετικός ιστός, προς τα μέσα. Η εξωτερική στιβάδα της επιδερμίδας αποτελείται από επίπεδα νεκρά κύτταρα, από τα οποία έχουν εξαφανιστεί τα ενδοκυττάρια οργανίδια (βλέπε Εικόνα 20-37). Ο συνδετικός ιστός περιλαμβάνει τη σκληρή *δερμίδα* (από την οποία παρασκευάζεται το δέρμα) και την υποκείμενη λιπώδη *υποδερμίδα*. Κάθε ιστός περιέχει ποικίλους τύπους κυττάρων. Η δερμίδα και η υποδερμίδα είναι πλούσιες σε αιμοφόρα αγγεία και νεύρα. Μερικές νευρικές ίνες επίσης εκτείνονται και στην επιδερμίδα.

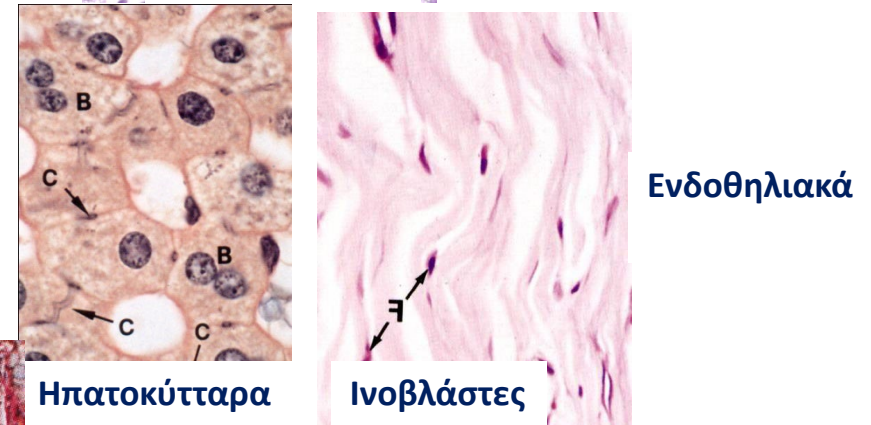


Ταξινόμηση ιστών ανάλογα με δυνατότητα αναγέννησης

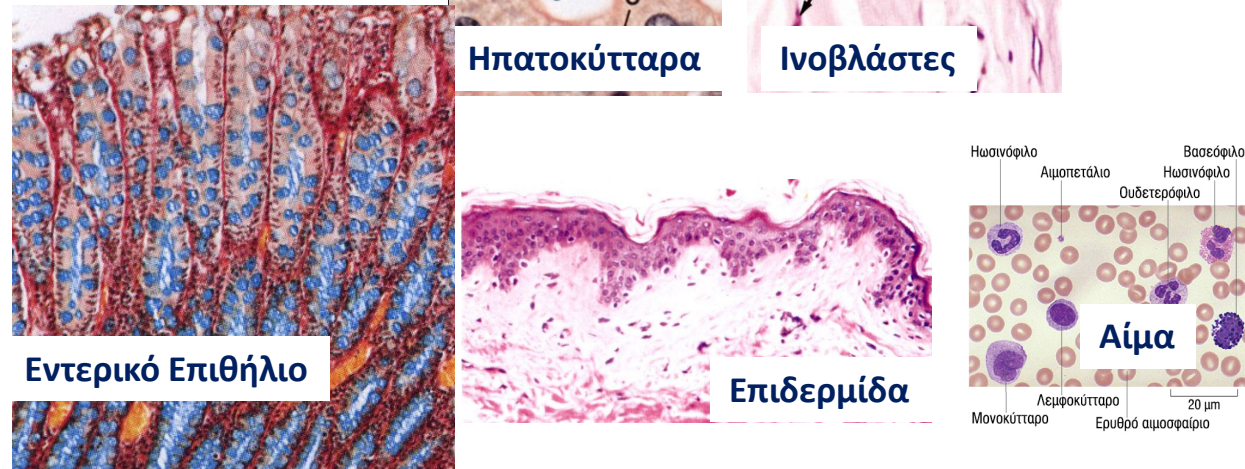
Στατικοί (static) ή μόνιμοι



Δυνητικά ανανεούμενοι ή σταθεροί

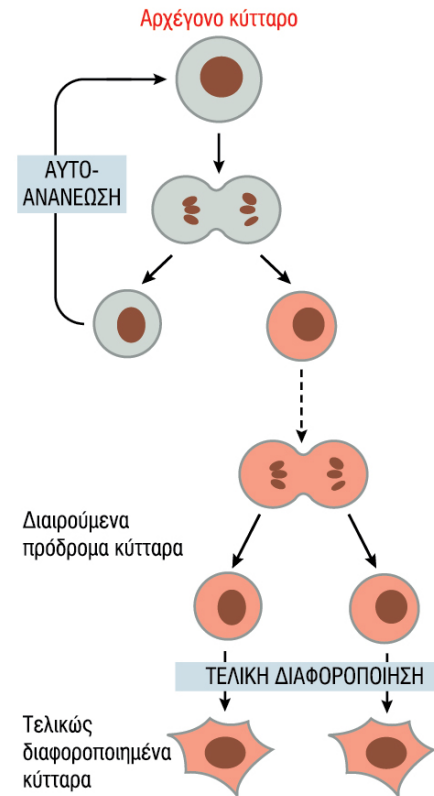


Ανανεούμενοι (labile)



Κύτταρα ανανεούμενων ιστών ανανεώνονται από τη διαφοροποίηση αρχέγονων κυττάρων (stem cells)

Αρχέγονο κύτταρο:
Αυτοανανέωση και
παραγωγή
διαφοροποιημένων
κυττάρων που
κάνουν
συγκεκριμένη
λειτουργία



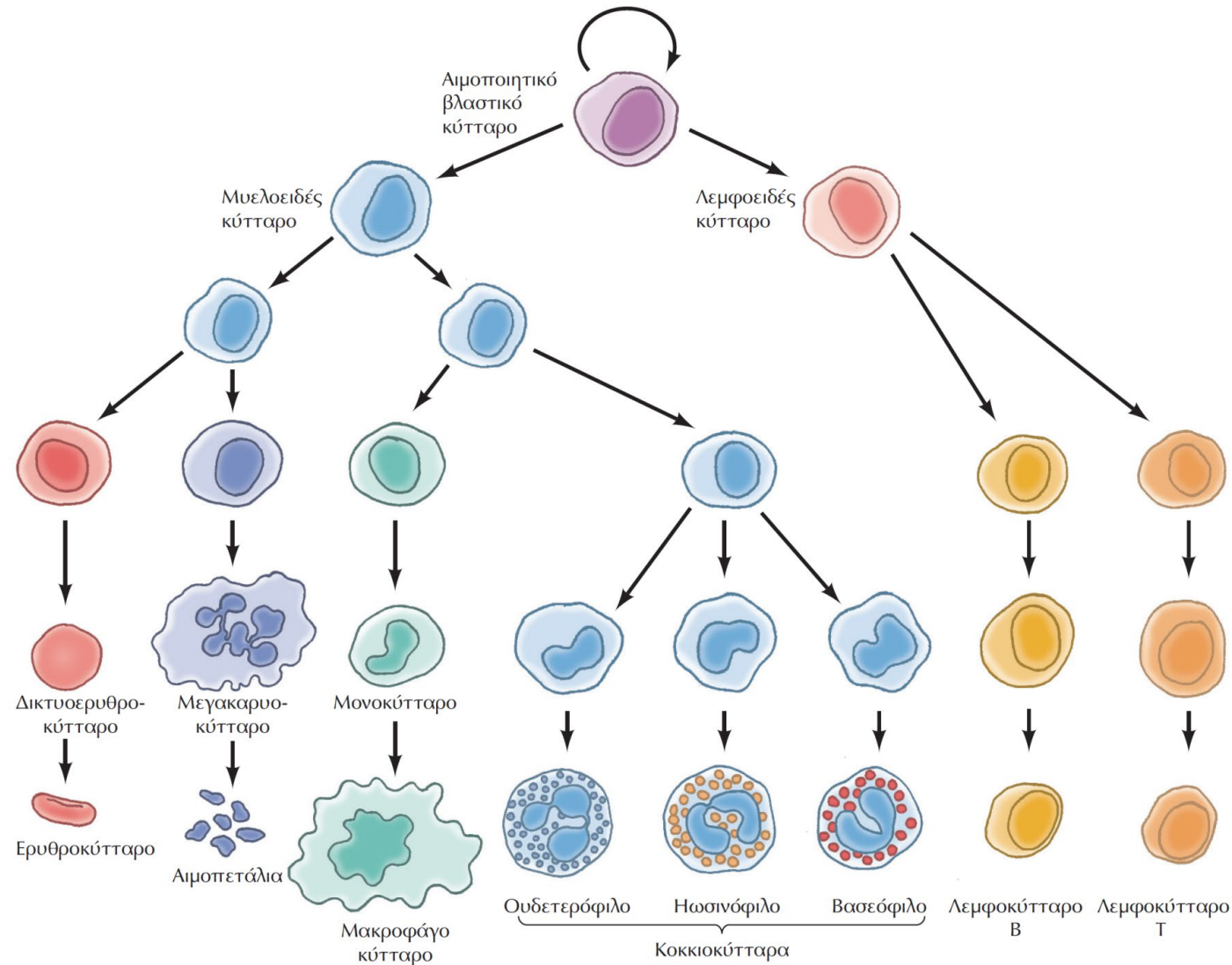
Πολλαπλασιαζόμενα
πρόδρομα κύτταρα

Πχ ερυθροκύτταρα στο
αίμα ή απορροφητικά
βλεννογόνου εντέρου
(δεν διαιρούνται)

ΕΙΚΟΝΑ 20-34 Κάθε θυγατρικό κύτταρο που προκύπτει από τη διαίρεση ενός αρχέγονου κυττάρου μπορεί είτε να παραμείνει αρχέγονο είτε να προχωρήσει μέχρι την τελική διαφοροποίηση. Τα τελικά διαφοροποιημένα κύτταρα συνήθως αναπτύσσονται από πρόδρομα κύτταρα τα οποία διαιρούνται λίγες φορές προτού διαφοροποιηθούν. Οι διαιρέσεις των αρχέγονων κυττάρων δημιουργούν επίσης δύο αρχέγονα κύτταρα ή δύο πρόδρομα κύτταρα, για όσο χρονικό διάστημα διατηρείται η δεξαμενή των αρχέγονων κυττάρων.

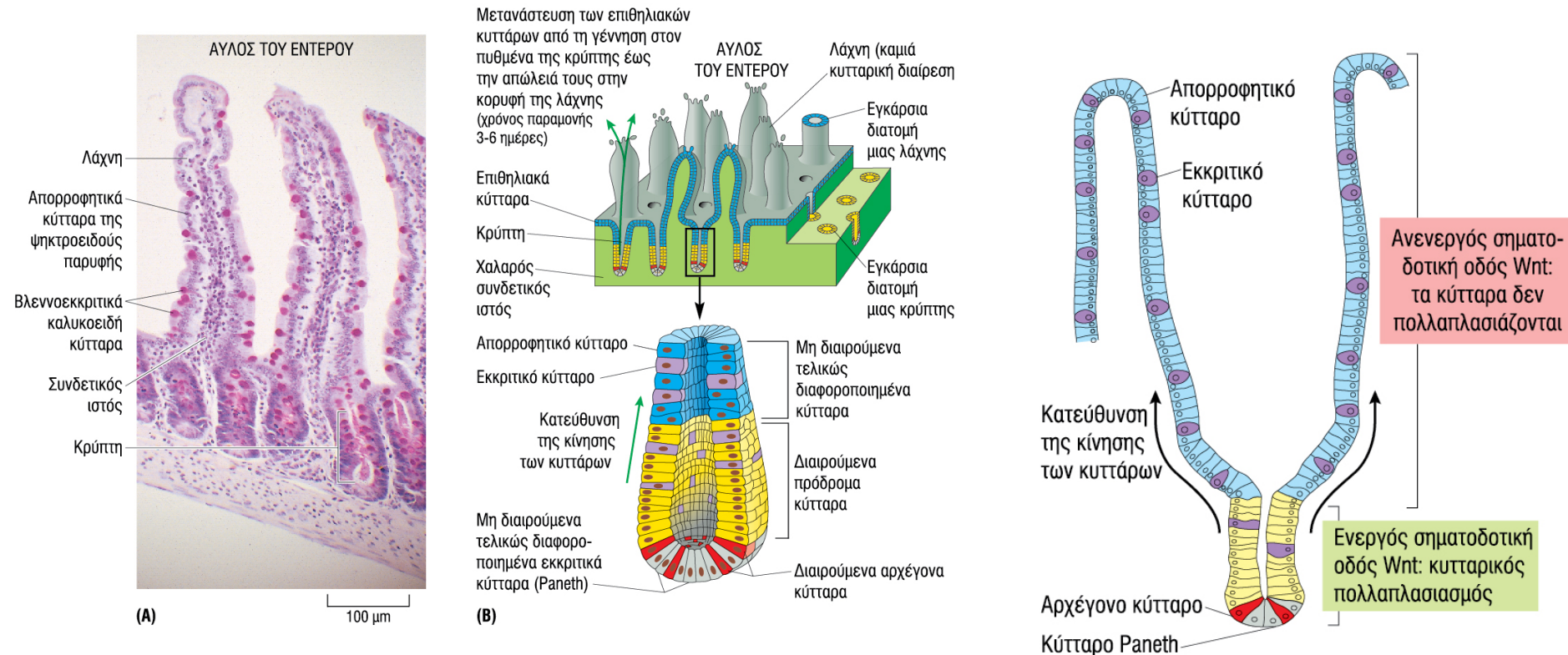
Ανανεούμενοι: αίμα (<ημέρα –μήνες)

Αναπλήρωση κυττάρων του αίματος: βλαστοκύτταρα, προγονικά και διαφοροποιημένα κύτταρα του αίματος

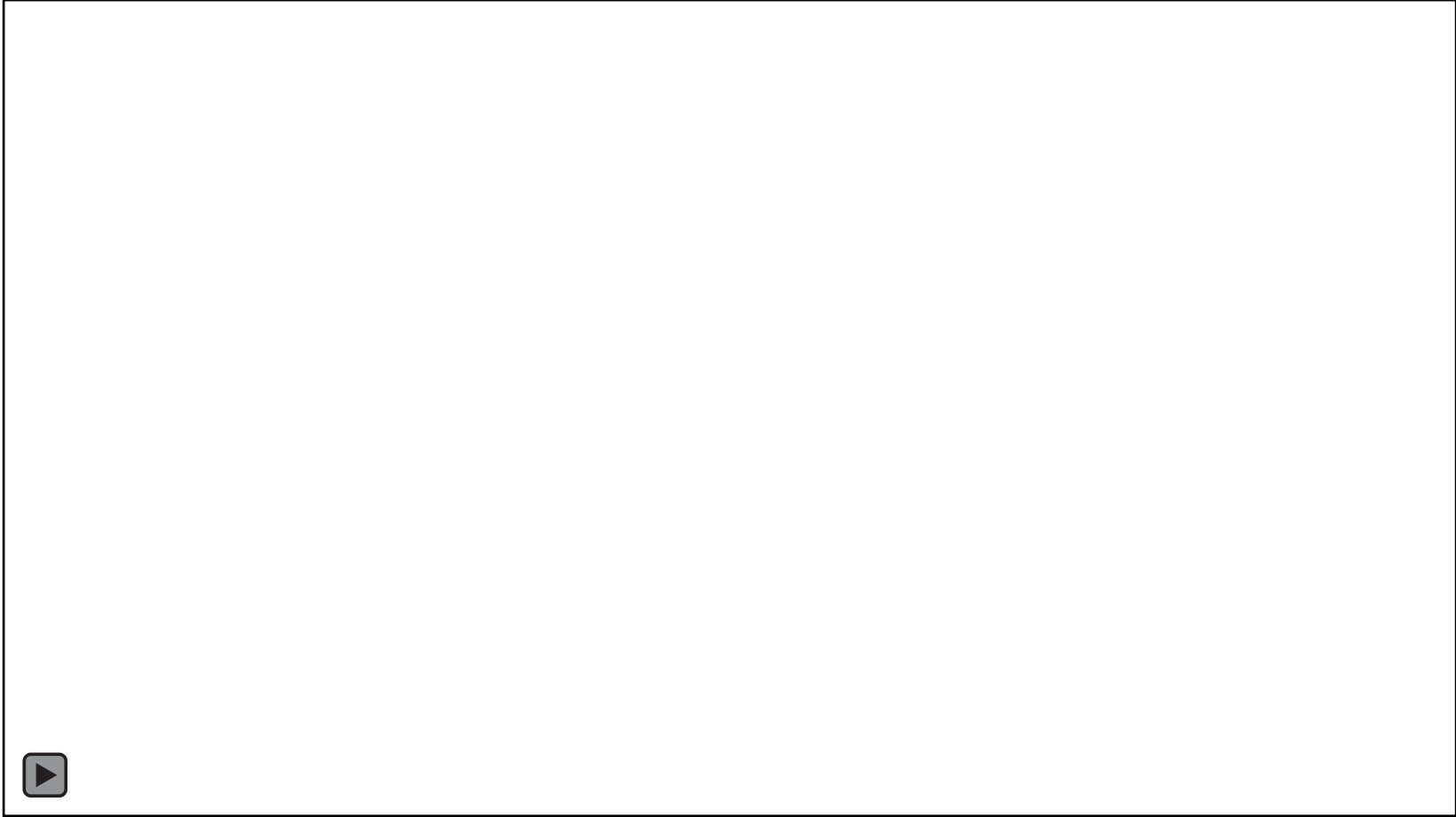


Ανανεούμενοι: εντερικό επιθήλιο (3-6 ημέρες)

Αναγέννηση εντερικού επιθηλίου μέσω βλαστοκυττάρων στις κρύπτες

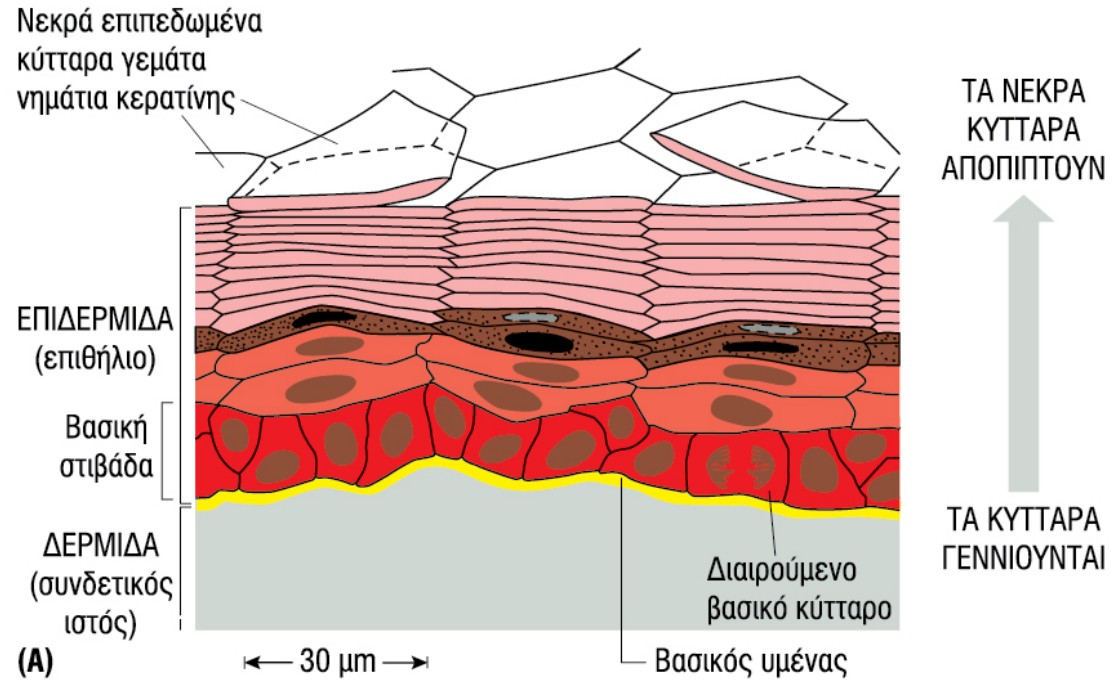


ΕΙΚΟΝΑ 20-35 Η ανανέωση της επένδυσης του εντέρου των θηλαστικών. (Α) Μικρογραφία διατομής από ένα μέρος του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου όπου φαίνονται οι λάχνες και οι κρύπτες. Στο επιθήλιο των λαχνών, ανάμεσα στα απορροφητικά κύτταρα της ψηκτροειδούς παρυφής βρίσκονται διάσπαρτα βλεννοεκκριτικά καλυκοειδή κύτταρα (μωβ). Στο βλεννογόνο επίσης υπάρχουν μικρότεροι αριθμοί δύο άλλων τύπων εκκριτικών κυττάρων που προέρχονται από τα ίδια αρχέγονα κύτταρα: εντεροεκκριτικά κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν τις εντερικές ορμόνες (δεν εικονίζονται), και κύτταρα του Paneth, τα οποία εκκρίνουν βακτηριοκτόνες πρωτεΐνες. **(Β)** Το πρότυπο της κυτταρικής ανακύκλωσης και ο πολλαπλασιασμός των αρχέγονων και των πρόδρομων κυττάρων. Τα αρχέγονα κύτταρα παράγουν κυρίως πολλαπλασιασζόμενα πρόδρομα κύτταρα που ολισθαίνουν συνεχώς προς τα πάνω και διαφοροποιούνται σε εκκριτικά ή απορροφητικά κύτταρα, τα οποία αποπύπτουν από τις άκρες των λάχνων. Τα αρχέγονα κύτταρα οδηγούν επίσης στην παραγωγή κυττάρων Paneth, τα οποία παραμένουν στον πυθμένα της κρύπτης.



Ανανεούμενοι: επιδερμίδα (πλήρης ανανέωση ανά 2 μήνες)

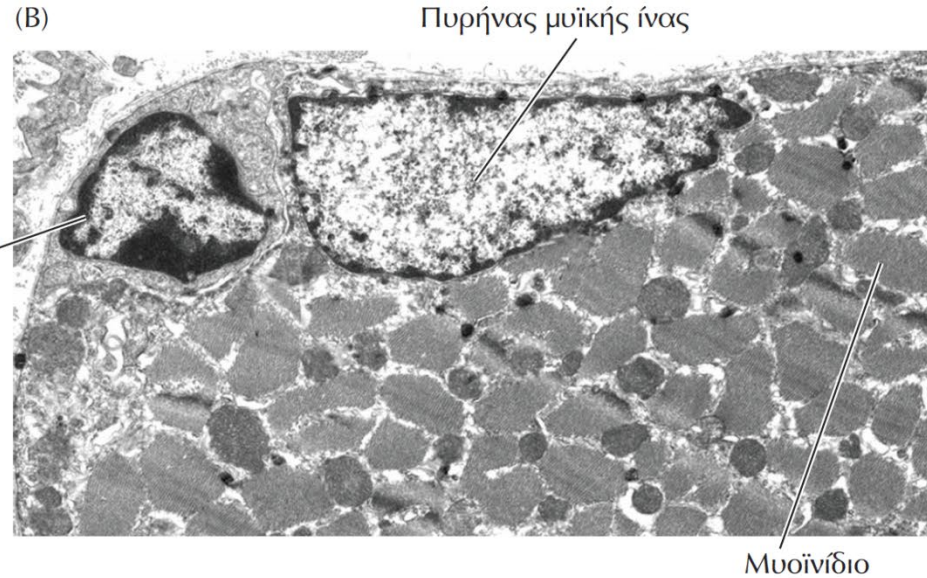
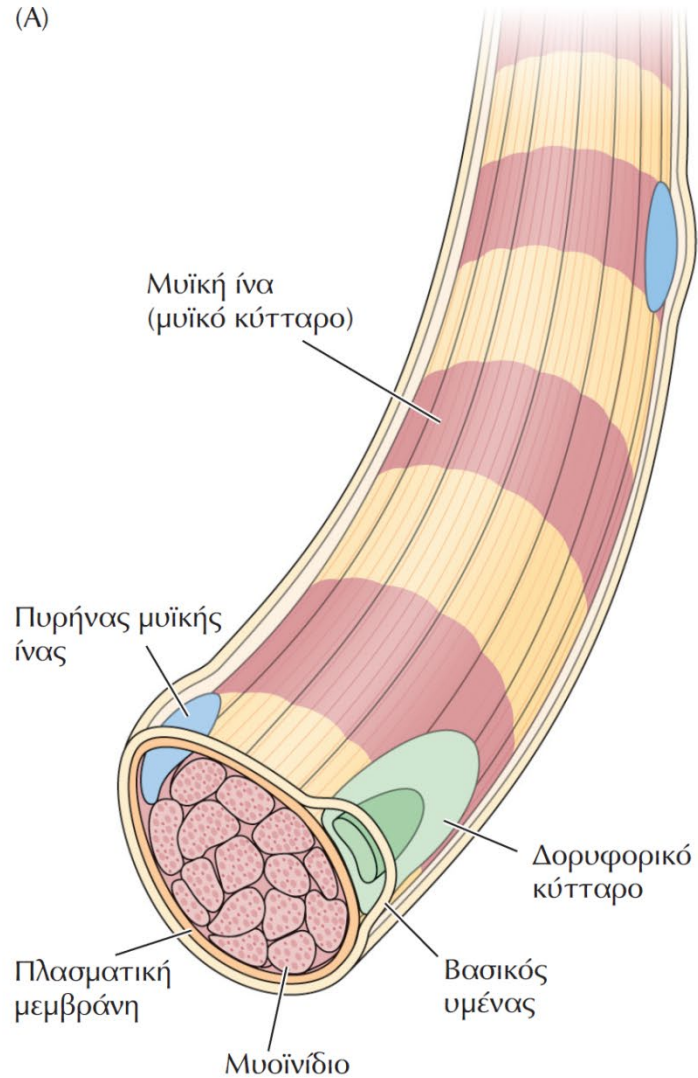
Αναγέννηση επιδερμίδας μέσω βλαστοκυττάρων βασικής στιβάδας



ΕΙΚΟΝΑ 20-36 Το πρότυπο της κυτταρικής ανανέωσης στην επιδερμίδα. (A) Νέα κύτταρα γεννιούνται από τη διαίρεση των αρχέγονων κυττάρων στη βασική στιβάδα. Στη συνέχεια, χάνουν την επαφή τους με τον βασικό υμένα, παύουν να διαιρούνται και μετακινούνται προς τα έξω, ενώ παράλληλα διαφοροποιούνται. Τελικά, τα κύτταρα πεθαίνουν με ειδικό τρόπο: ο πυρήνας και άλλα οργανίδια αποδομούνται και το κύτταρο συρρικνώνεται στη μορφή ενός επιπεδωμένου λεπιού γεμάτου ινίδια κερατίνης. Τα λέπια αργότερα θ' αποπέσουν από την επιφάνεια του δέρματος.

Στατικοί - Μόνιμοι

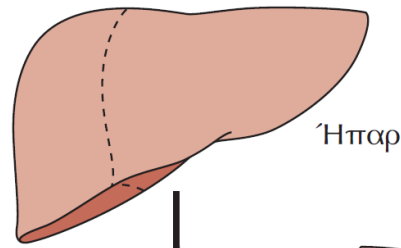
Αναγέννηση μυϊκού ιστού



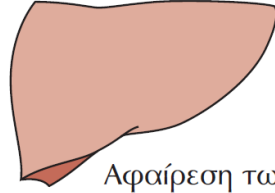
**Δυνατότητα (περιορισμένη)
αναγέννησης μόνιμων ιστών μέσω
βλαστοκυττάρων (νευρικός, μυϊκός)**

Δυνητικά ανανεούμενοι

**Ήπαρ: ηπατοκύτταρα φυσιολογικά
διαιρούνται κάθε 1 έτος**

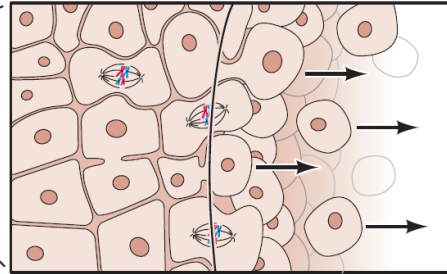
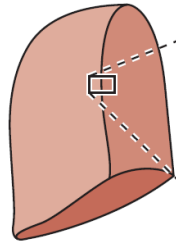


Ήπαρ

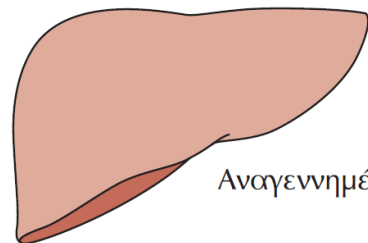


Αφαίρεση των δύο
τρίτων του ήπατος

**ηπατεκτομή : διέγερση πολλαπλασιασμού
→ ταχεία ανάπλαση**



Πολλαπλασιασμός των κυττάρων
που απέμειναν

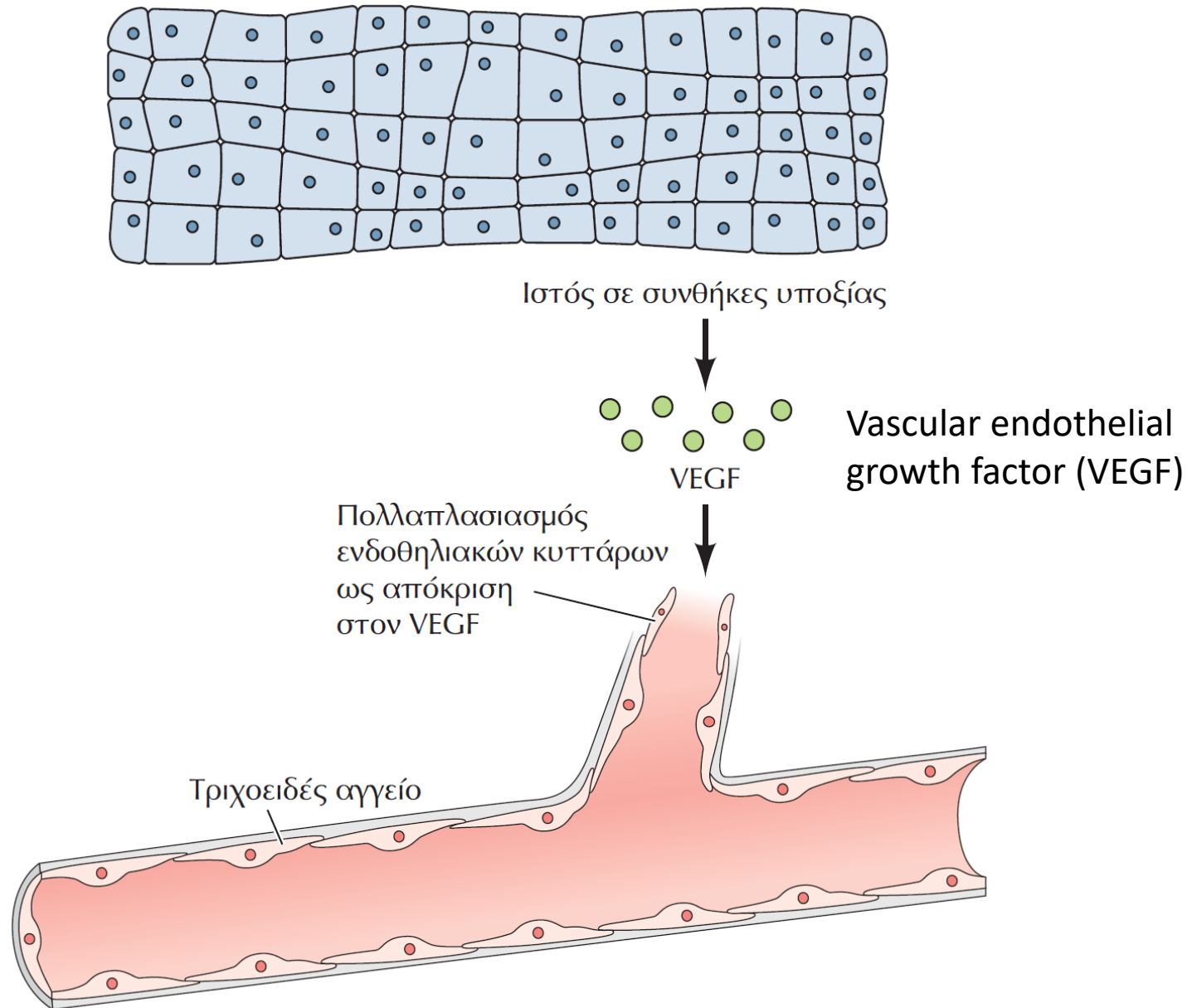


Αναγεννημένο ήπαρ

**διόγκωση: διέγερση κυτταρικού θανάτου
→ ταχεία επαναφορά μεγέθους**

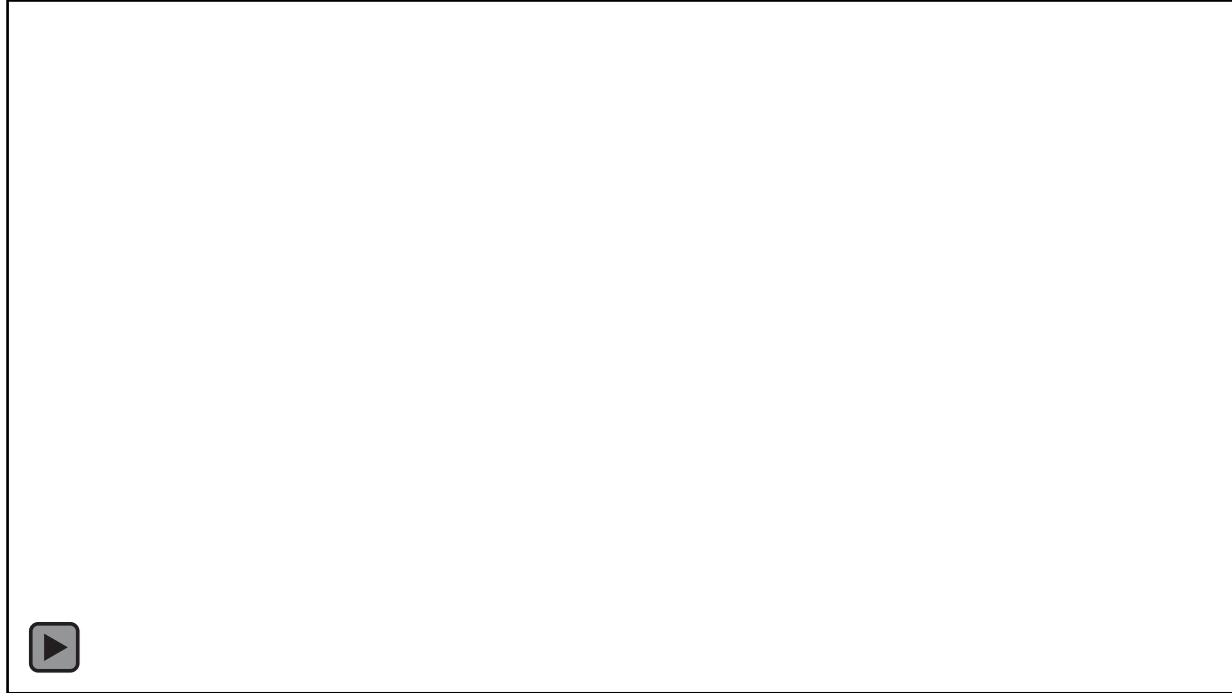
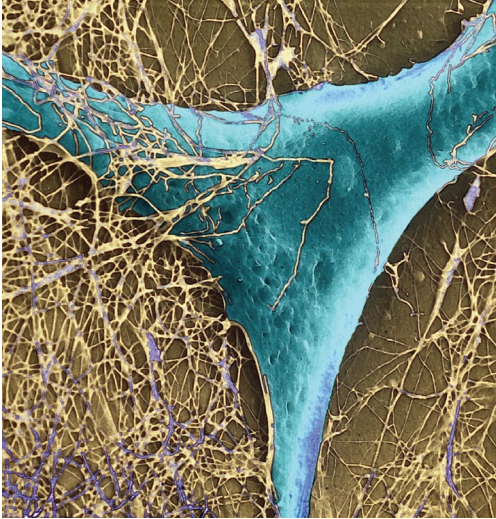
Δυνητικά ανανεούμενοι

Ενδοθηλιακά κύτταρα αγγείων επάγονται να διαιρεθούν στην υποξία



Δυνητικά ανανεούμενοι

Ινοβλάστες

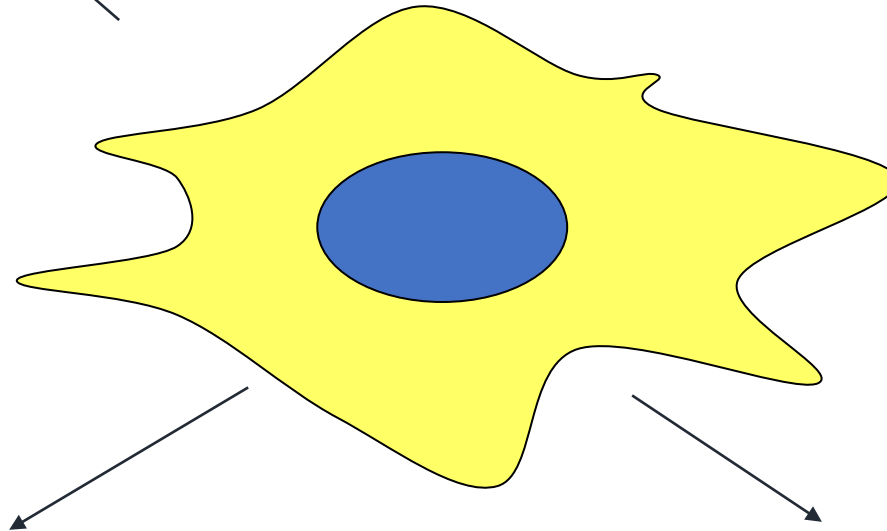


Τραύμα: επαγωγή κυτταρικού πολλαπλασιασμού → επούλωση

Απόσυρση από τον
Κυτταρικό κύκλο
-Quiescence-
Resting phase
Φάση ηρεμίας

Πολλαπλασιασμός

Γήρανση (senescence)



Οι «μοίρες»

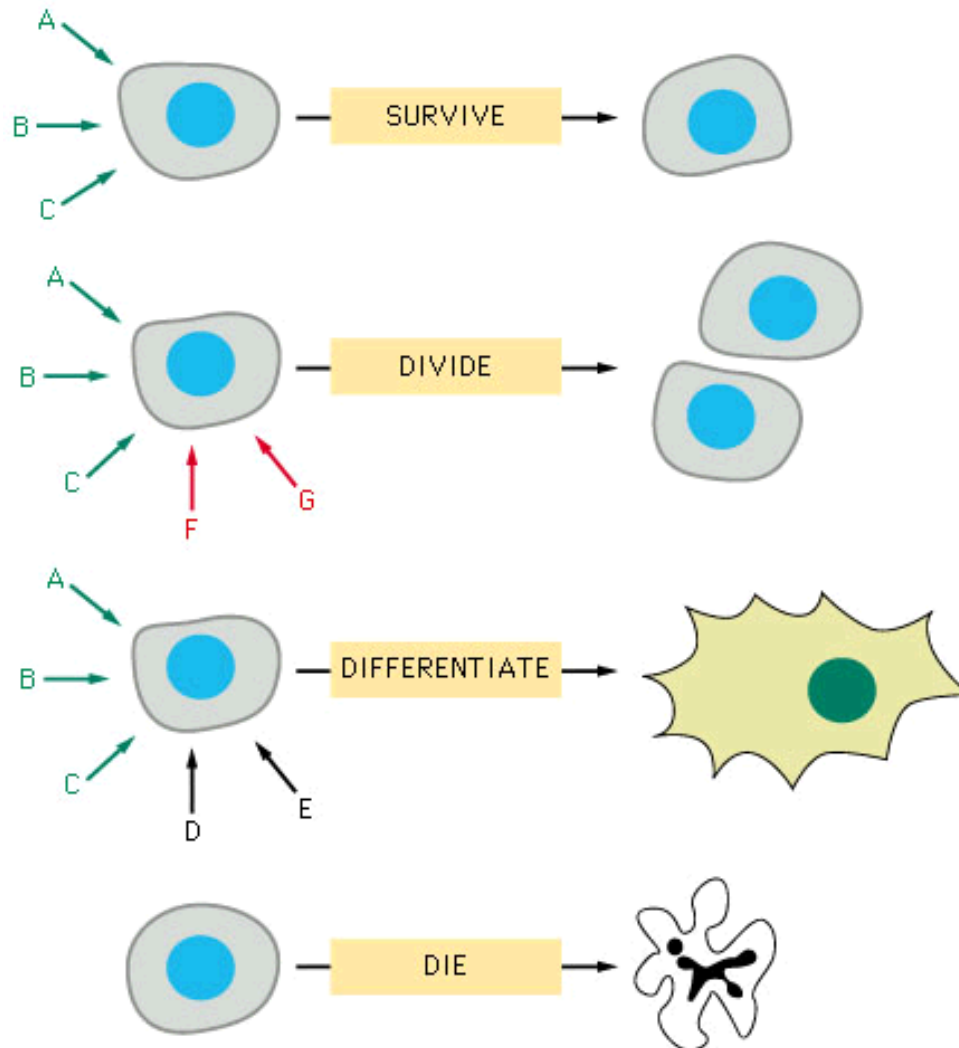


Απόπτωση

Διαφοροποίηση

**Πώς τα κύτταρα επικοινωνούν με το περιβάλλον τους και
αποφασίζουν τη μοίρα τους;**

Ο πολλαπλασιασμός, η επιβίωση, η διαφοροποίηση
και ο θάνατος των κυττάρων ρυθμίζεται από **εξωκυτταρικά σήματα**



Παράγοντες επιβίωσης
(survival factors)

Μιτογόνα ερεθίσματα
(mitogens)

Παράγοντες διαφοροποίησης
(differentiation factors)

Παράγοντες κυτταρικού θανάτου

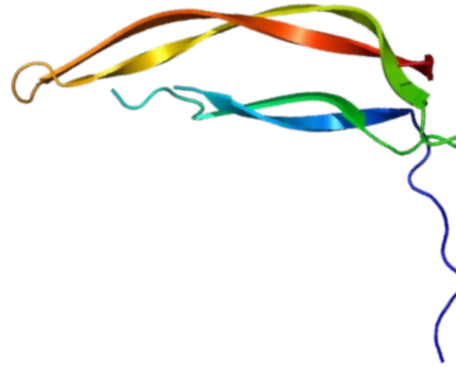
Αυξητικοί παράγοντες

Η ανακάλυψη: Ινοβλάστες σε καλλιέργεια
μεγαλώνουν παρουσία ορού αίματος
αλλά όχι πλάσματος



Διαφορά ορού-πλάσματος : πήξη
αιμοπετάλια εκλύουν έναν αυξητικό παράγοντα καλούμενο
αιμοπεταλιακό αυξητικό παράγοντα
(Platelet Derived Growth Factor, **PDGF**)

Απομόνωση: **πρωτεΐνη**



Ο PDGF φυσιολογικά επάγει τη διαίρεση των ινοβλαστών
κατά την επούλωση των τραυμάτων

Αυξητικοί παράγοντες

Πολυπεπτίδια

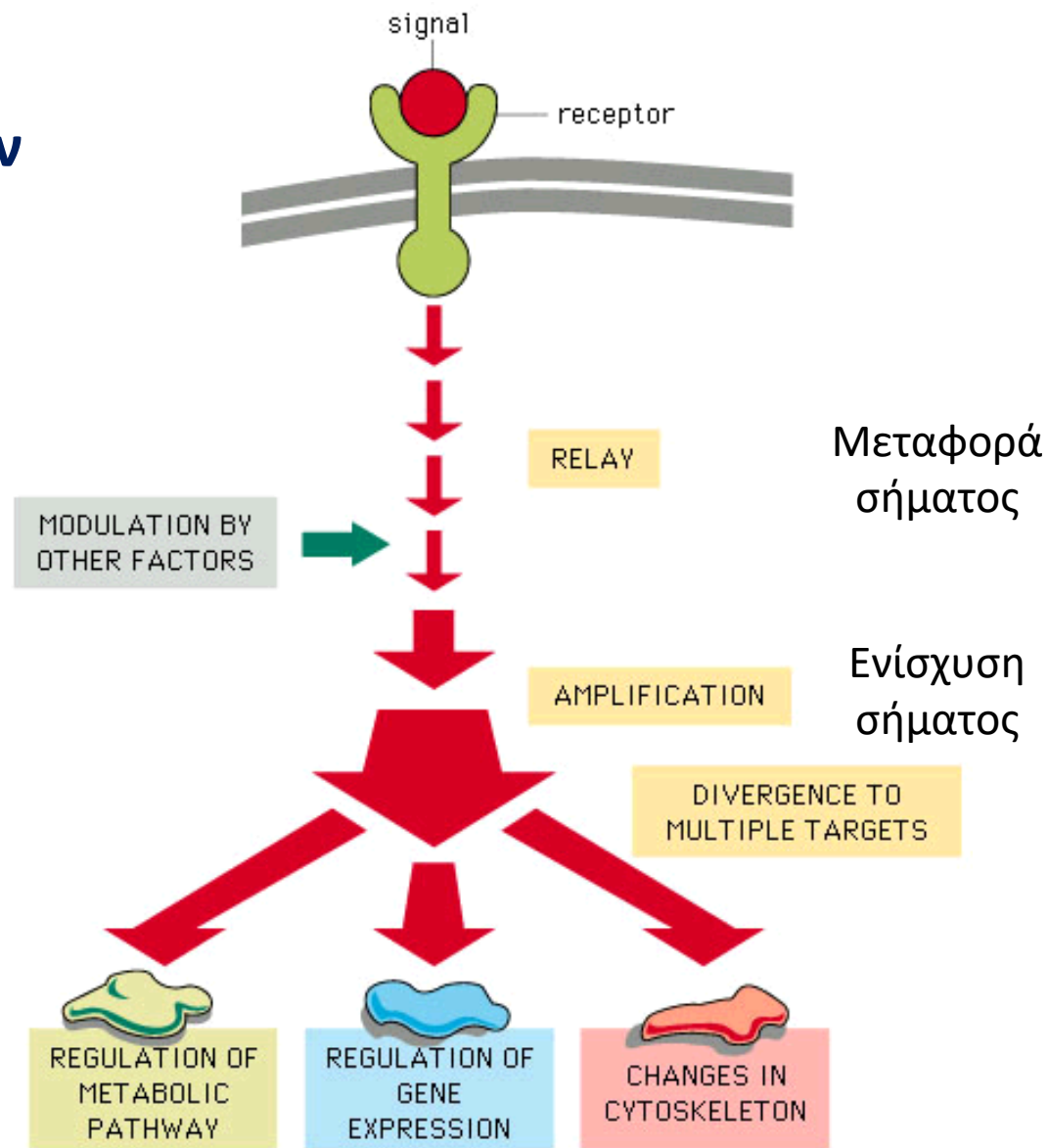


PDGF	πολλαπλασιασμός κυττάρων συνδετικού ιστού
HGF	πολλαπλασιασμός ηπατοκυττάρων
EGF	πολλαπλασιασμός επιδερμικών κυττάρων
FGF	πολλαπλασιασμός ινοβλαστών

Τοπικοί διαμεσολαβητές : αυτοκρινή ή παρακρινή δράση

Πως οι αυξητικοί παράγοντες δίνουν την εντολή για ανάπτυξη/κυτταρική διαίρεση;

Μεταγωγή σήματος Αυξητικών παραγόντων



©1998 GARLAND PUBLISHING

(Τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται ανεξέλεγκτα, ανεξάρτητα των εξωκυττάρων σημάτων που λαμβάνουν)

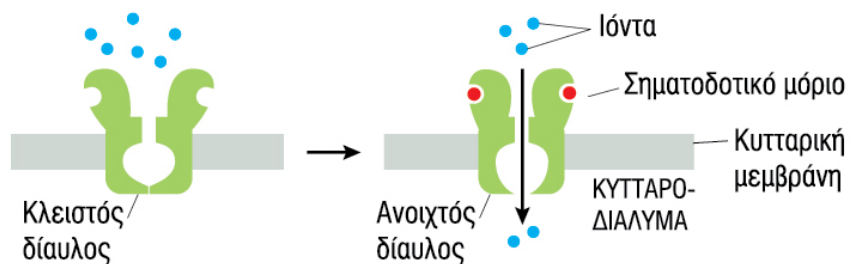
Από Βιολογία I....

Τρία μονοπάτια μεταγωγής σήματος

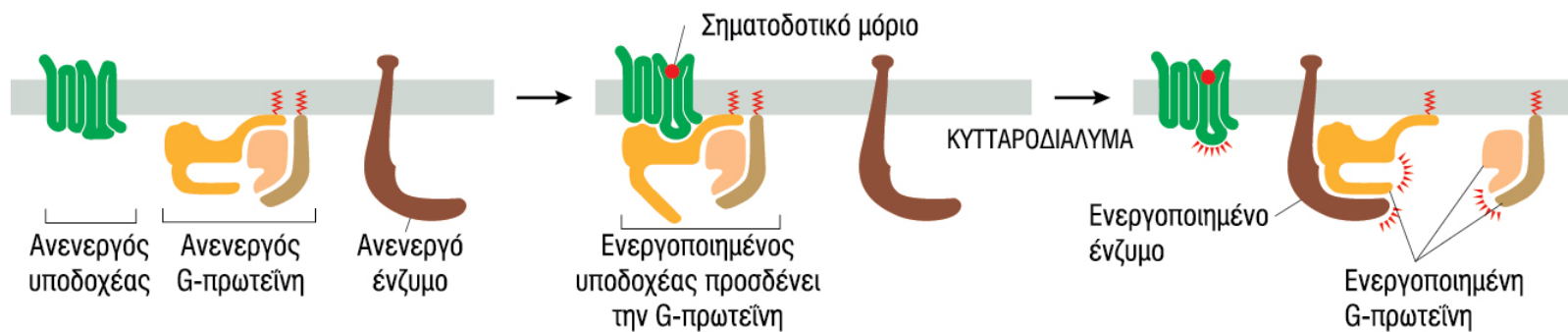
- Υποδοχείς συνδεόμενοι με διαύλους ιόντων
- Υποδοχείς συνδεόμενοι με G-πρωτεΐνες
- Υποδοχείς συνδεόμενοι με ένζυμα ←

Αυξητικοί Παράγοντες

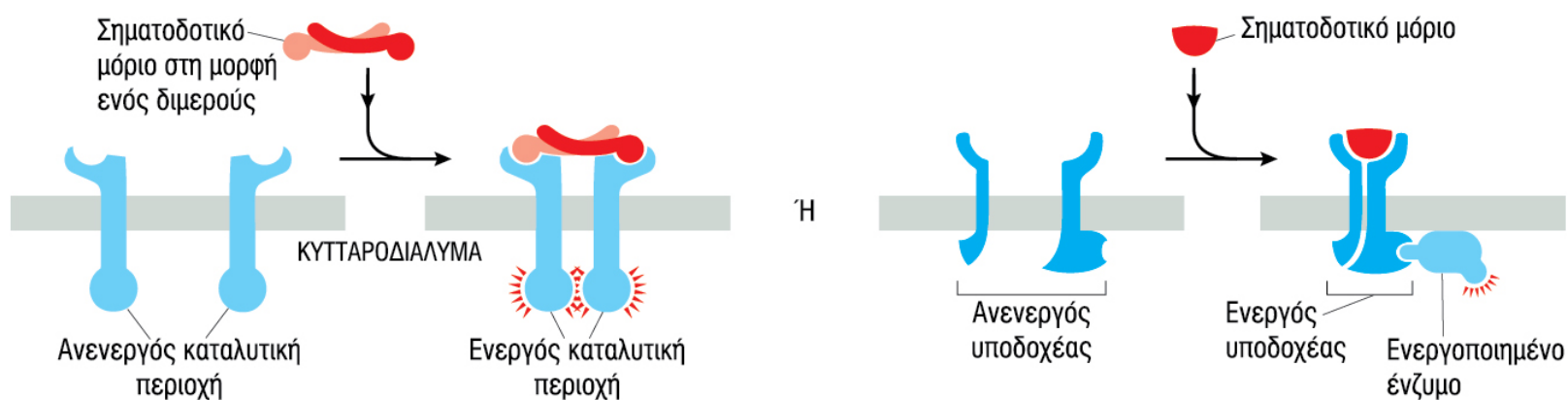
(Α) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΙΑΥΛΟΥΣ ΙΟΝΤΩΝ



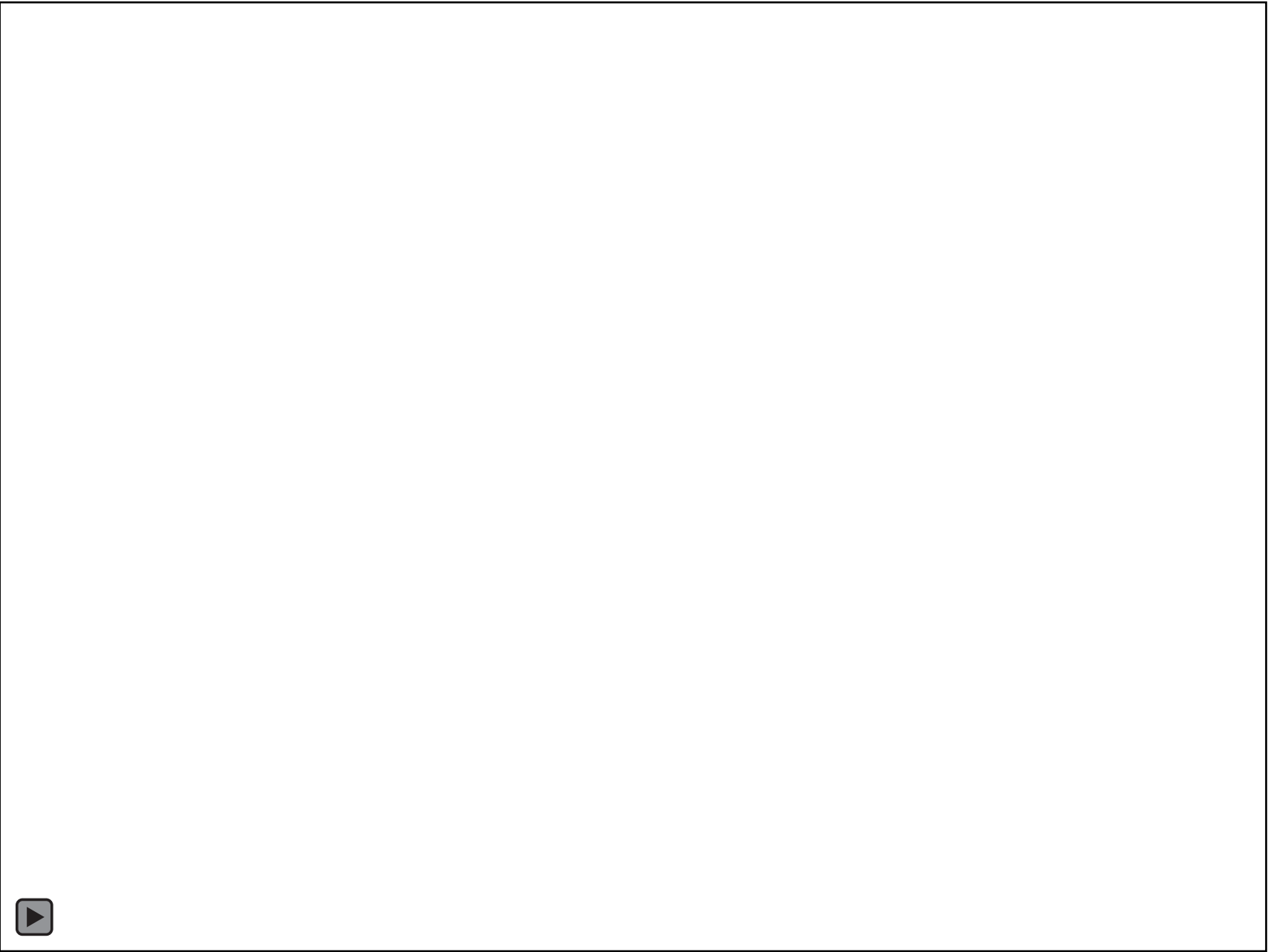
(Β) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ G-ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ



(Γ) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΝΖΥΜΑ



Π.χ. RTKs: receptor tyrosine kinases



Πώς οι αυξητικοί παράγοντες επάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό;

**Σύνδεση σε υποδοχείς μεμβράνης (κινάση τυροσίνης),
διμερισμός υποδοχέων**

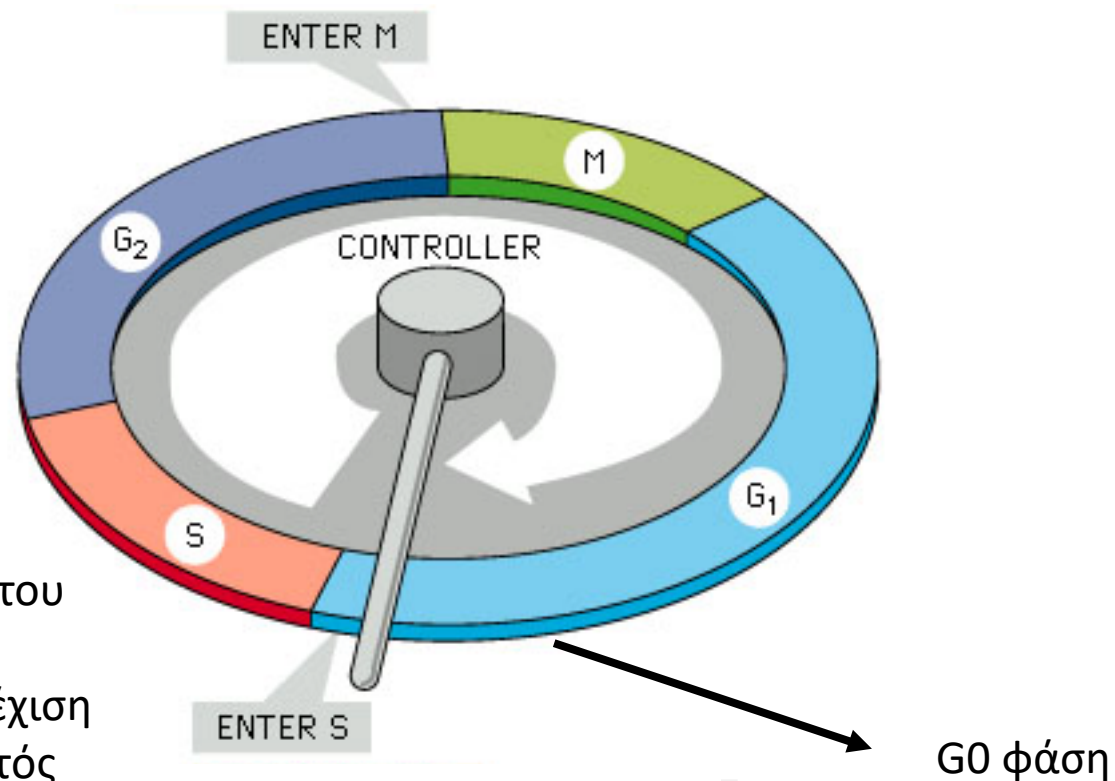
Μεταγωγή σήματος (Ras, κινάσες Ser/Thr, MAPK κλπ)

Μεταγραφή (c-Myc, CREB)

Ρύθμιση παραγόντων κυτταρικού κύκλου (πχ μετάβαση από G1 σε S)

Η έναρξη του κυτταρικού κύκλου απαιτεί αυξητικούς παράγοντες (μετάβαση από τη φάση G1 στην φάση S)

Είναι το σημείο στο τέλος του G1 όπου τα κύτταρα περιορίζονται από τη συνέχιση του κυτταρικού κύκλου εκτός εάν υπάρχουν εξωκυτταρικοί αυξητικοί παράγοντες για να ωθήσουν το κύτταρο.



**Το σημείο περιορισμού
του κυτταρικού κύκλου
Restriction point**

Η πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος (pRb):

κύριος διαμεσολαβητής ελέγχου πολλαπλασιασμού από αυξητικούς
παράγοντες

κύριο μοριακό φρένο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού

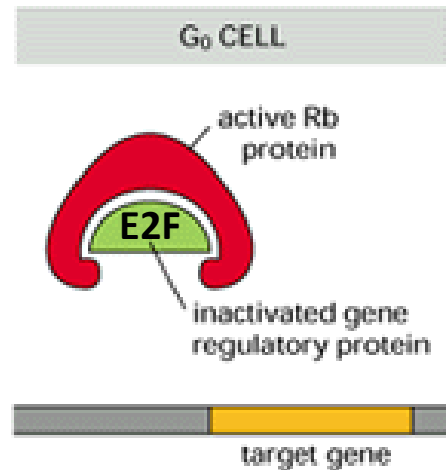
pRb (protein): 110 kDa πρωτεΐνη.
Φυσιολογική λειτουργία: παρεμπόδιση της εισόδου στον
κυτταρικό κύκλο απουσία αυξητικών παραγόντων

Μοριακός μηχανισμός δράσης: αδρανοποίηση μεταγραφικού παράγοντα

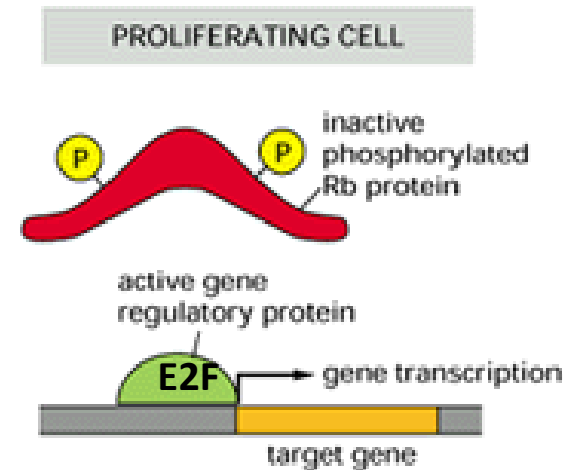
Ρετινοβλάστωμα: οφθαλμικός όγκος των παιδιών
ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός ρετινοβλαστών
μεταλλαγή σε γονίδιο ρετινοβλαστώματος (Rb)

Μοριακός μηχανισμός δράσης του Rb

Απουσία αυξητ. παραγ



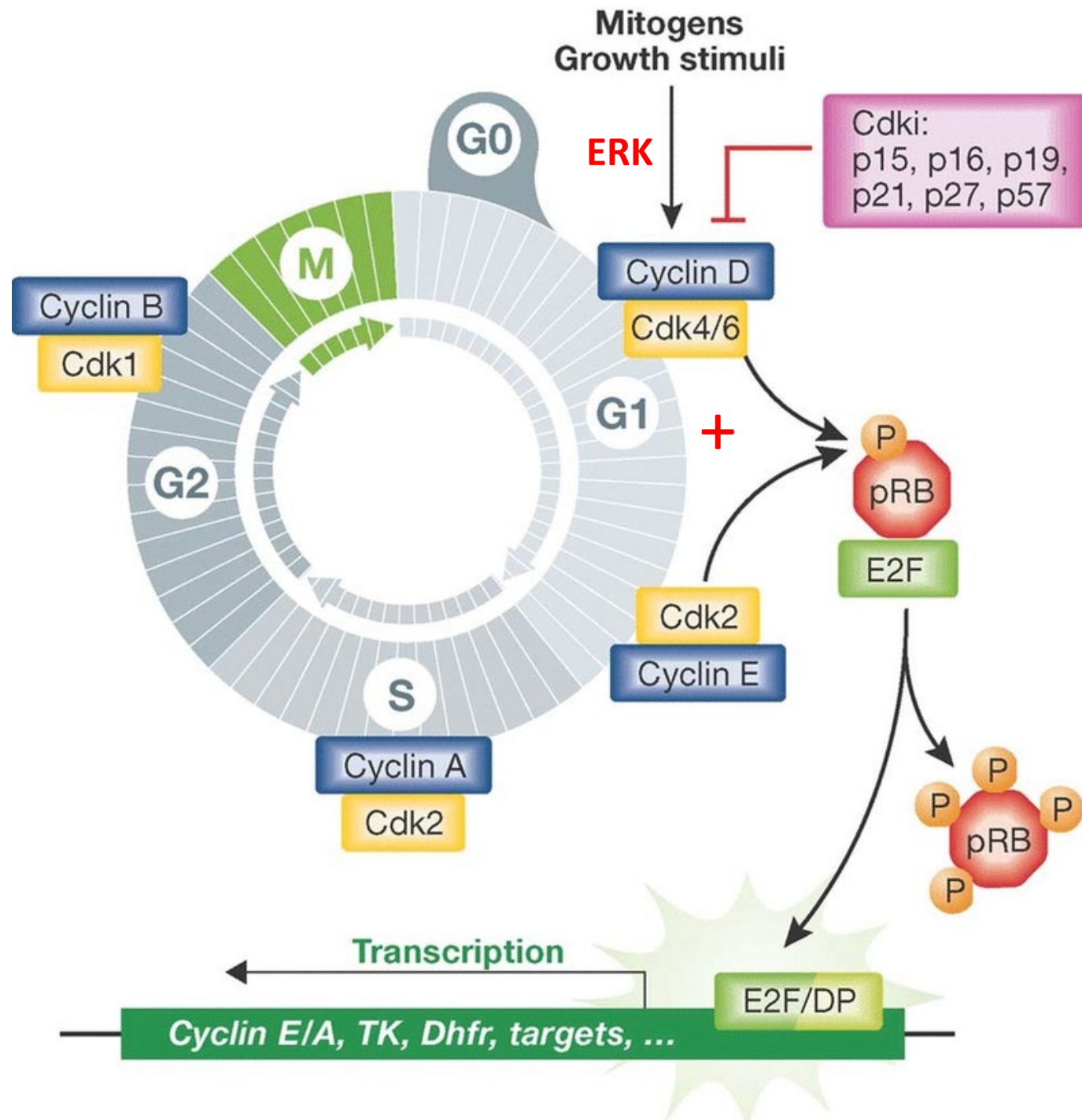
Παρουσία αυξητ. παραγ



Το Rb

αναστέλλει την μεταγραφή γονιδίων απαραίτητων για τον κυτταρικό κύκλο
Προσδένεται με έναν μεταγραφικό παράγοντα (E2F) και τον αδρανοποιεί
Όταν φωσφορυλιωθεί ελευθερώνει τον μεταγραφικό παράγοντα

- ➔ μεταγραφή γονιδίων κυτταρικού κύκλου
- ➔ κυτταρικός πολλαπλασιασμός

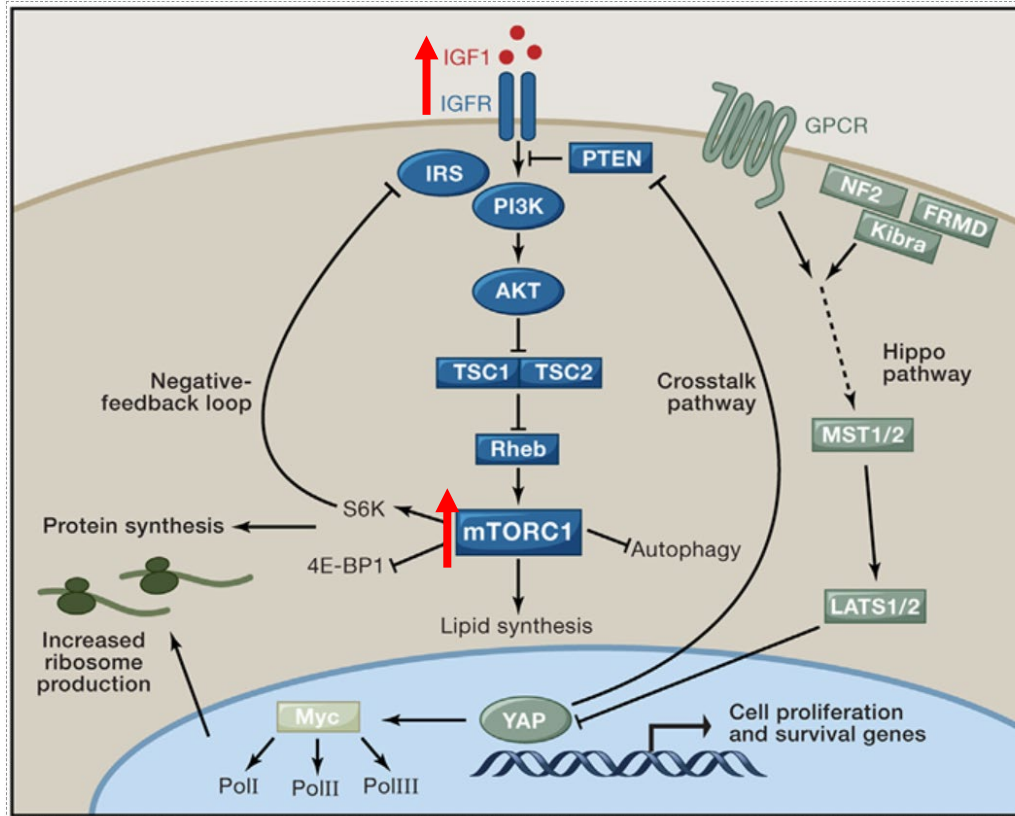


Ρύθμιση του μεγέθους κυττάρων

- Το μέγεθος και ο ρυθμός ανάπτυξης ενός κυττάρου καθορίζονται από την ισορροπία μεταξύ των **ρυθμών συσσώρευσης μακρομορίων** (μέσω σύνθεσης και πρόσληψης) και **της απώλειάς τους** (μέσω αποικοδόμησης και έκκρισης), οι οποίοι μπορούν να ποικίλλουν βαθμιαία ανάλογα με τις μεταβολές στα επίπεδα σηματοδότησης των αυξητικών παραγόντων.
- Το μέγεθος ενός ενήλικου οργανισμού καθορίζεται τόσο από **ενδογενή αναπτυξιακά προγράμματα** όσο και από **εξωκυτταρικά σήματα**, τα οποία ενσωματώνονται για τον έλεγχο του αριθμού και του μεγέθους των κυττάρων.
- Το μέγεθος των κυττάρων **μέσα σε έναν ιστό** θα είναι η «ένδειξη» των ρυθμών ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού τους, τόσο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης όσο και στην ενήλικη ζωή, οι οποίοι ελέγχονται από **ενδογενή προγράμματα** και τα **επίπεδα των εξωκυτταρικών αυξητικών παραγόντων**, καθώς και από άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν αυτές τις οδούς, όπως τα **επίπεδα θρεπτικών ουσιών, τα μηχανικά σήματα** — τα οποία μπορούν να δράσουν τόσο θετικά όσο και αρνητικά
- Οι διαφορές στο **μέγεθος των ζώων** καθορίζονται κυρίως **γενετικά** και **αντανακλούν κυρίως διαφορές στον αριθμό των κυττάρων** και όχι διαφορές στο μέγεθος των κυττάρων.

Ρύθμιση του μεγέθους κυττάρων

Ο **IGF-1** (Insulin-like Growth Factor 1 - Ινσουλινόμορφος Αυξητικός Παράγοντας 1), είναι μια πρωτεϊνική ορμόνη με δομή παρόμοια με της ινσουλίνης, η οποία παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη και στη διατήρηση των ιστών στους ενήλικες



Το **mTORC1** (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1) είναι ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που λειτουργεί ως ο «κεντρικός διακόπτης» του μεταβολισμού και της ανάπτυξης στα κύτταρα των θηλαστικών

Βασικές Λειτουργίες

- **Ρύθμιση Ανάπτυξης:** Ενεργοποιείται όταν υπάρχει αφθονία θρεπτικών συστατικών (αμινοξέων), ινσουλίνης και ενέργειας (ATP) για να προωθήσει τον αναβολισμό
- **Πρωτεϊνοσύνθεση:** Διεγείρει την παραγωγή νέων πρωτεϊνών και λιπιδίων, απαραίτητων για τη δημιουργία νέων κυττάρων
- **Αναστολή Αυτοφαγίας:** Όταν το mTORC1 είναι ενεργό, σταματά τη διαδικασία της «αυτοφαγίας» (τον εσωτερικό καθαρισμό του κυττάρου), καθώς το κύτταρο εστιάζει στην ανάπτυξη και όχι στην ανακύκλωση

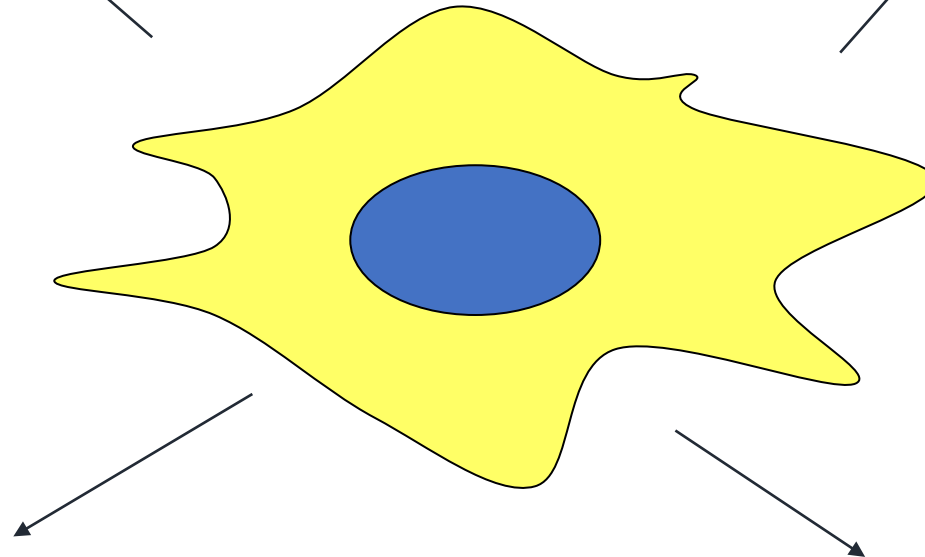
Παράγοντας μεταγραφής **Myc**. Ο Myc αυξάνει την κυτταρική ανάπτυξη και το μέγεθος των κυττάρων σε πολλαπλούς ιστούς και οργανισμούς, και αυτό συνδέεται με αυξημένα επίπεδα ριβοσωμικού RNA (rRNA), μέγεθος πυρήνα, αυξημένη βιογένεση πρωτεϊνών και τον μεταβολικό επαναπρογραμματισμό που απαιτείται για την κυτταρική ανάπτυξη.

Σηματοδοτικό μονοπάτι **Hippo**: είναι ένα εξελικτικά διατηρημένο δίκτυο που λειτουργεί ως κύριος ρυθμιστής του μεγέθους των οργάνων, της κυτταρικής πολλαπλασιασμού και της ισορροπίας των ιστών

Απόσυρση από τον
Κυτταρικό κύκλο
(Quiescence)
Φάση ηρεμίας

Πολλαπλασιασμός

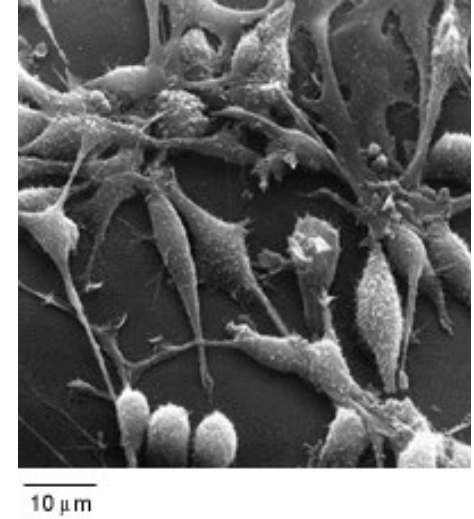
Γήρανση
(Replicative Senescence)



Απόπτωση

Διαφοροποίηση

Κυτταρική γήρανση Replicative Senescence



Τα φυσιολογικά ανθρώπινα κύτταρα δεν διαιρούνται απεριόριστα σε καλλιέργεια

Hayflick : άνθρωποι ινοβλάστες πραγματοποιούν περίπου 60 διαιρέσεις σε καλλιέργεια (όριο Hayflick)

Μετά παραμένουν μεταβολικά ενεργοί αλλά δεν διαιρούνται παρουσία αυξητικών παραγόντων

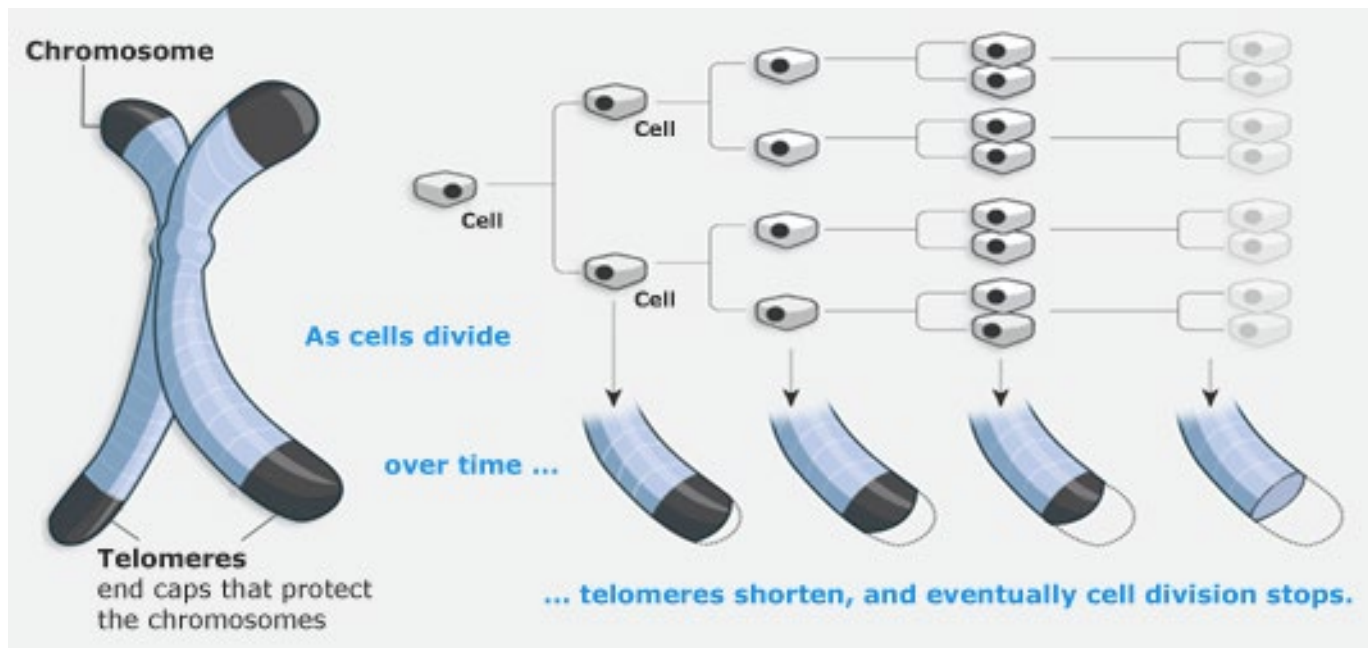
Μοριακά μονοπάτια Κυτταρικής Γήρανσης

1. Βράχυνση Τελομερών

η τελομεράση εκφράζεται μόνο σε βλαστοκύτταρα
και όχι στα περισσότερα κύτταρα των ώριμων ιστών

Διαδοχικές διαιρέσεις οδηγούν σε σταδιακή βράχυνση των τελομερών

Βράχυνση πέραν ενός ορίου οδηγεί σε βλάβες στο γονιδίωμα και οριστικό
σταμάτημα του κυτταρικού κύκλου



Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν τελομεράση και διαιρούνται απεριόριστα

Μοριακά μονοπάτια Κυτταρικής Γήρανσης

2. Υπερενεργοποίηση ογκογονιδίων και DNA damage

προκαλούν κυτταρική γήρανση

Κεντρικοί παράγοντες υπεύθυνοι για κυτταρική γήρανση

pRb, p53

Η κυτταρική γήρανση αποτελεί εγγενή ογκοπροστατευτικό μηχανισμό

Τα καρκινικά κύτταρα έχουν αδρανοποιήσει (μέσω μεταλλάξεων) τα μοριακά μονοπάτια της κυτταρικής γήρανσης

- **δεν γηράσκουν = διαιρούνται απεριόριστα**

Απόπτωση



Ο Προγραμματισμένος Κυτταρικός
Θάνατος

**Εκατομμύρια νέα κύτταρα γεννιούνται στον ανθρώπινο οργανισμό
κάθε δευτερόλεπτο - Εκατομμύρια από τα υπάρχοντα κύτταρα
πρέπει να πεθάνουν**

Δύο είναι οι κύριες μορφές κυτταρικού θανάτου:

Νέκρωση

Απόπτωση

Διαφορές Νέκρωσης - Απόπτωσης

Νέκρωση

Θάνατος από οξεία βλάβη

- Παθητική διαδικασία
- Το κύτταρο διογκώνεται
- Η κυτταρική μεμβράνη διαρρηγνύεται
- Τα κυτταρικά συστατικά διασκορπίζονται
- Προκαλείται φλεγμονή

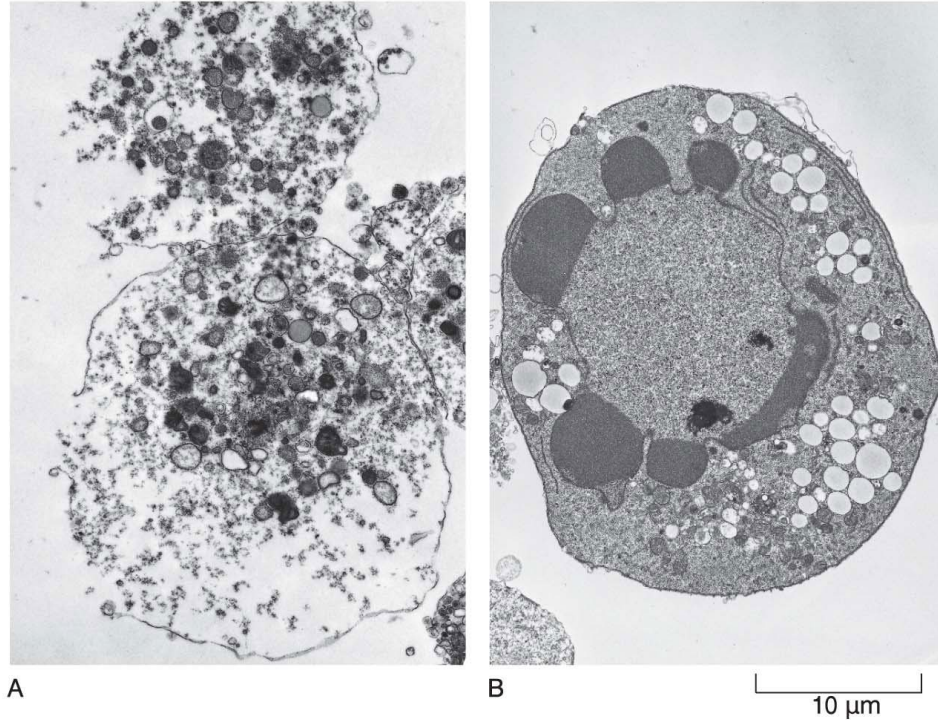
Απόπτωση

Προγραμματισμένος Κυτταρικός Θάνατος

- Ενεργητική διαδικασία
- Το κύτταρο καταστρέφεται «εκ των έσω»
- Το κύτταρο συρρικνώνεται
- Ο πυρήνας κατακερματίζεται
- Τα υπολείμματα του κυττάρου (αποπτωτικά σωμάτια) γρήγορα φαγοκυτταρώνονται
- Δεν προκαλείται φλεγμονή

Νέκρωση

Απόπτωση



Εικόνα 18-37. Η απόπτωση σκοτώνει τα κύτταρα γρήγορα και ήσυχα. Ηλεκτρομικρογραφίες που δείχνουν κύτταρα τα οποία έχουν πεθάνει με νέκρωση (Α) ή απόπτωση (Β και Γ). Τα κύτταρα στα (Α) και (Β) πέθαναν σε ιστική καλλιέργεια, ενώ το κύτταρο στο (Γ) πέθανε σ' έναν αναπτυσσόμενο ιστό και καταβροχθίστηκε από ένα γειτονικό κύτταρο. Παρατηρείστε ότι το κύτταρο στο (Α) μοιάζει να έχει εκραγεί ενώ τα κύτταρα στο (Β) και στο (Γ) έχουν συμπυκνωθεί αλλά φαίνονται σχετικά ακέραια. Τα μεγάλα κενोटόπια στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου στο (Β) είναι ένα συχνό αλλά όχι σταθερό χαρακτηριστικό της απόπτωσης. (Με την άδεια της Julia Burne).

Παραδείγματα απόπτωσης

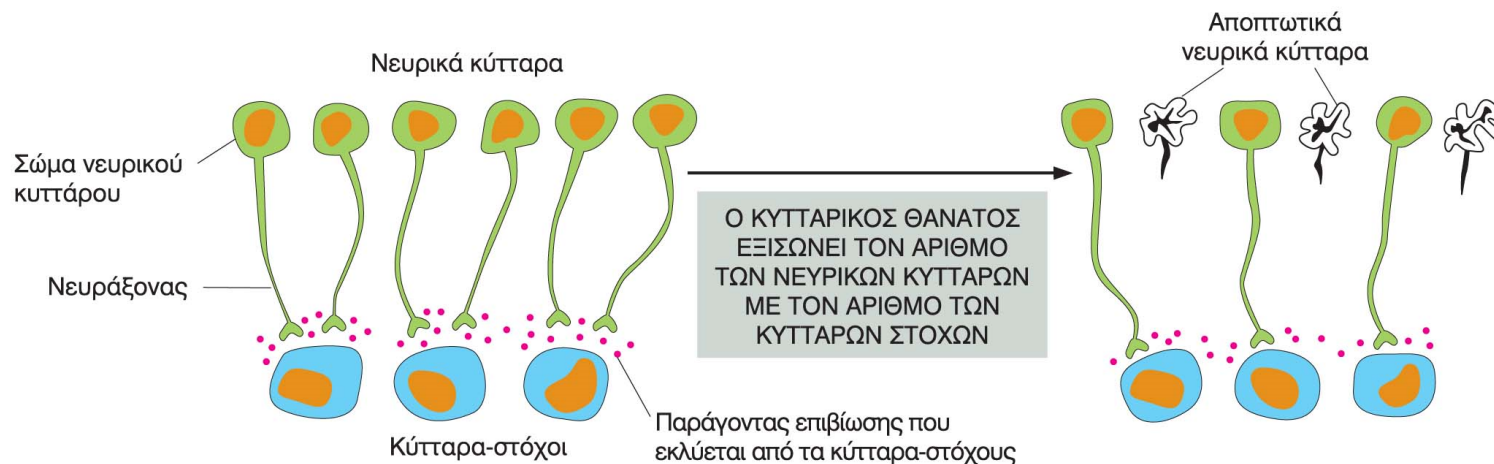
Στο ενήλικο άτομο

- 5×10^{11} κύτταρα του αίματος καταστρέφονται καθημερινά με απόπτωση (αντίστοιχος αριθμός νέων κύτταρων παράγονται στο μυελό των οστών)
- κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιούς καταστρέφονται από τα Τ-λεμφοκύτταρα ώστε να περιοριστεί η εξάπλωση του ιού
- κύτταρα με βλάβες στο γενετικό υλικό τους, οι οποίες δεν μπορούν να επιδιορθωθούν, αποπίπτουν

Παραδείγματα απόπτωσης

Κατά την ανάπτυξη

- κατά την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος, πάνω από 50% των αναπτυσσόμενων νευρώνων αποπύπτουν

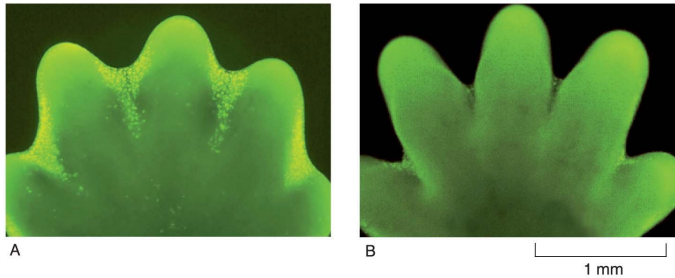


Εικόνα 18-41. Ο κυτταρικός θάνατος εξισώνει τον αριθμό των αναπτυσσόμενων νευρικών κυττάρων με τον αριθμό των κυττάρων-στόχων με τα οποία έρχονται σ' επαφή. Τα νευρικά κύτταρα που παράγονται είναι περισσότερα απ' όσα μπορεί να συντηρήσει η περιορισμένη ποσότητα του παράγοντα επιβίωσης, τον οποίο εκλύουν τα κύτταρα-στόχοι. Έτσι, για ορισμένα κύτταρα η ποσότητα του παράγοντα επιβίωσης δεν επαρκεί για να διατηρήσει σε καταστολή το εγγενές πρόγραμμα αυτοκτονίας, με συνέπεια τα κύτταρα αυτά να υφίστανται απόπτωση. Αυτή η στρατηγική της υπερπαραγωγής που ακολουθείται από διαλογή διασφαλίζει ότι όλα τα κύτταρα-στόχοι θα εφάπτονται με νευρικά κύτταρα, όπως επίσης και ότι τα «πλεονάζοντα» νευρικά κύτταρα θα εξαλείφονται αυτόματα.

Παραδείγματα απόπτωσης

- για την διάπλαση του σώματος συχνά απαιτείται η καταστροφή δομών που προϋπάρχουν.

π.χ. διάπλαση δακτύλων στα θηλαστικά

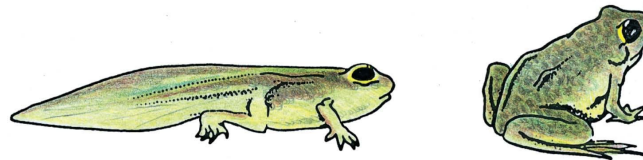


Εικόνα 18-35. Η απόπτωση στο πέλμα του αναπτυσσόμενου ποντικού διαπλάθει τα δάκτυλα.

(Α) Το πέλμα έχει χρωστεί με μια χρωστική η οποία σημαίνει ειδικά τα κύτταρα που αποπίπτουν. Τ' αποπτωτικά κύτταρα φαίνονται ως ανοιχτές πράσινες κουκίδες ανάμεσα στ' αναπτυσσόμενα δάκτυλα. (Β) Ο θάνατος αυτών των κυττάρων απομακρύνει τον ιστό που παρεμβάλλεται ανάμεσα στ' αναπτυσσόμενα δάκτυλα, όπως φαίνεται στο πέλμα που έχει φω-

τογραφηθεί μια μέρα αργότερα. Εδώ, φαίνονται λίγα αποπτωτικά κύτταρα, υποδεικνύοντας πόσο γρήγορα απομακρύνονται τ' αποπτωτικά κύτταρα από έναν ιστό. (Από W. Wood et al., *Development* 127:5245-5252, 2000. © The Company of Biologists).

εξαφάνιση ουράς γυρίνου βατράχου



Εικόνα 18-36. Κατά τη μεταμόρφωση του γυρίνου σε βάτραχο συμβαίνει απόπτωση. Καθώς ο γυρίνος μεταμορφώνεται σε βάτραχο, τα κύτταρα της ουράς του υφίστανται απόπτωση, με συνέπεια να εξαφανίζεται η ουρά. Όλες οι μεταβολές που συμβαίνουν κατά τη μεταμόρφωση, ανάμεσά τους και η επαγωγή της απόπτωσης στην ουρά, διεγείρονται από την αύξηση της θυρεοειδικής ορμόνης στο αίμα.

Παραδείγματα παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με βλάβες στους μηχανισμούς απόπτωσης

Υπολειτουργία

Καρκίνος

Αυτοάνοσα νοσήματα

Υπερλειτουργία

Νευροεκφυλιστικές ασθένειες

AIDS (Οι πρωτεΐνες του ιού HIV μπορούν να οδηγήσουν σε απόπτωση μη μολυσμένων παρενρισκομένων CD4+ T κυττάρων, συμβάλλοντας σε ανοσοανεπάρκεια)

Διαβήτης τύπου I (κυτταρικός θάνατος β παγκρεατικών κυττάρων)

Μορφολογικές αλλαγές κατά την απόπτωση

Αλλαγές στην κυτταρική μεμβράνη

- μόρια **φωσφατιδυλοσερίνης**, που φυσιολικά βρίσκονται στην κυτταροπλασματική πλευρά της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, βγαίνουν στην εξωκυτταρική
 - μερική αναστροφή κυτταρικής μεμβράνης
αναγνώριση από φαγοκύτταρα

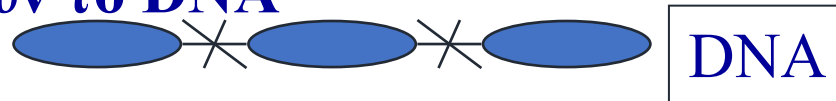
Μορφολογικές αλλαγές κατά την απόπτωση

Αλλαγές στην κυτταρική μεμβράνη

- μόρια **φωσφατιδυλοσερίνης**, που φυσιολικά βρίσκονται στην κυτταροπλασματική πλευρά της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, βγαίνουν στην εξωκυτταρική (μερική αναστροφή)
αναγνώριση από φαγοκύτταρα
- η κυτταρική μεμβράνη δημιουργεί εγκολπώσεις και «σφαιρίδια» (**blebbing**)

Αλλαγές στον πυρήνα

- η χρωματίνη συμπυκνώνεται
- ειδικές νουκλεάσες διασπούν το DNA

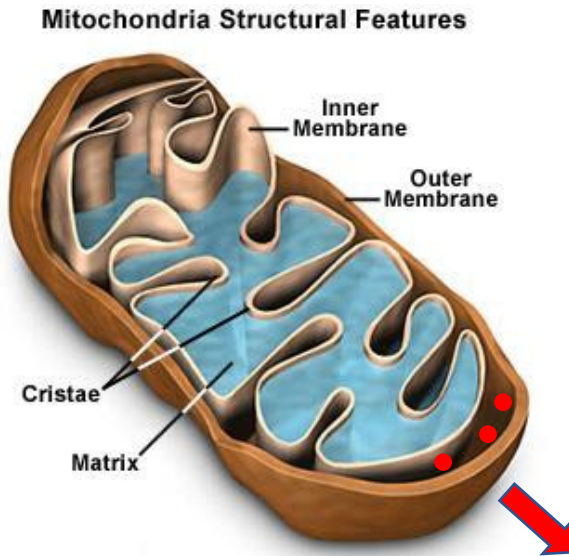


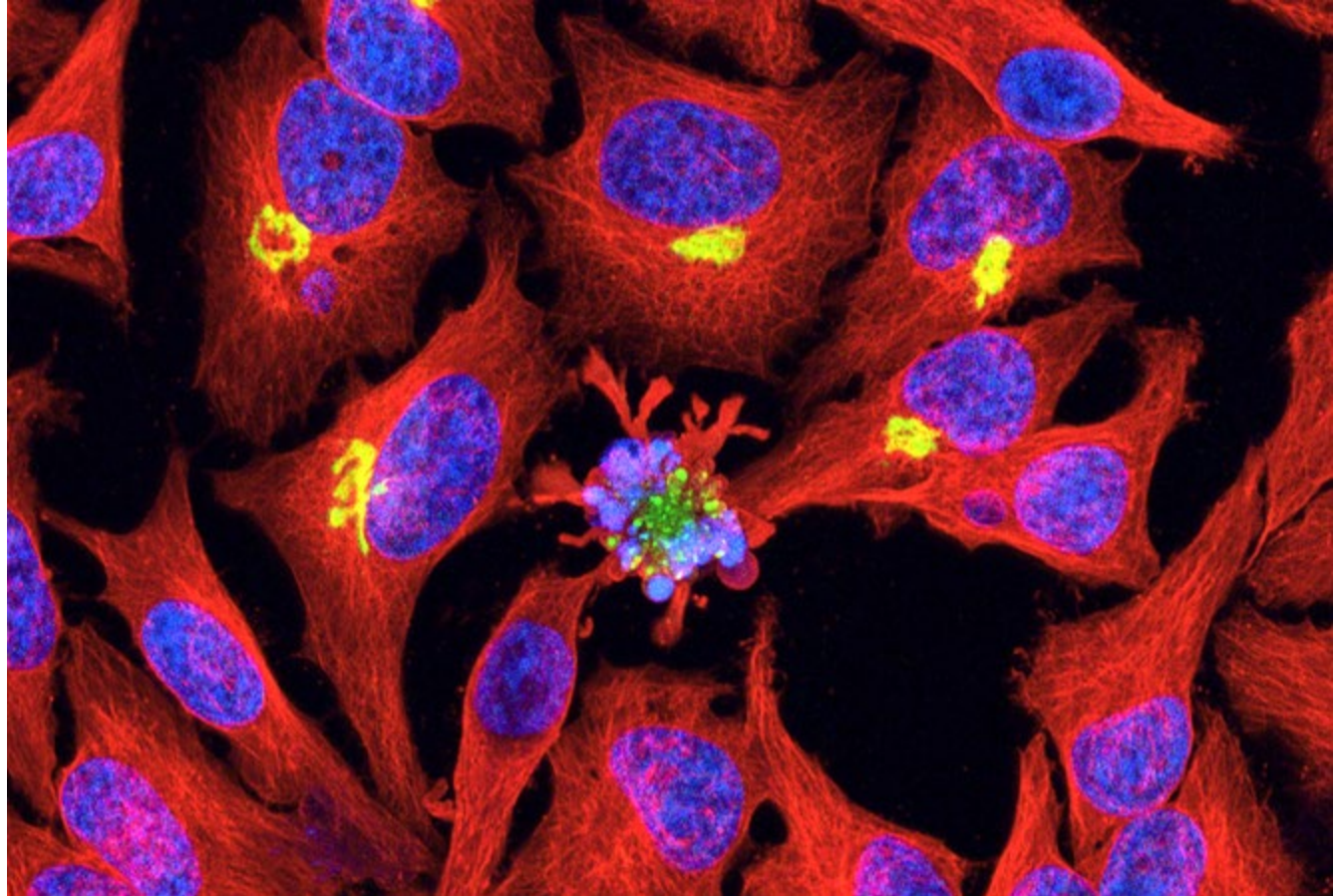
- ο πυρήνας κατακερματίζεται

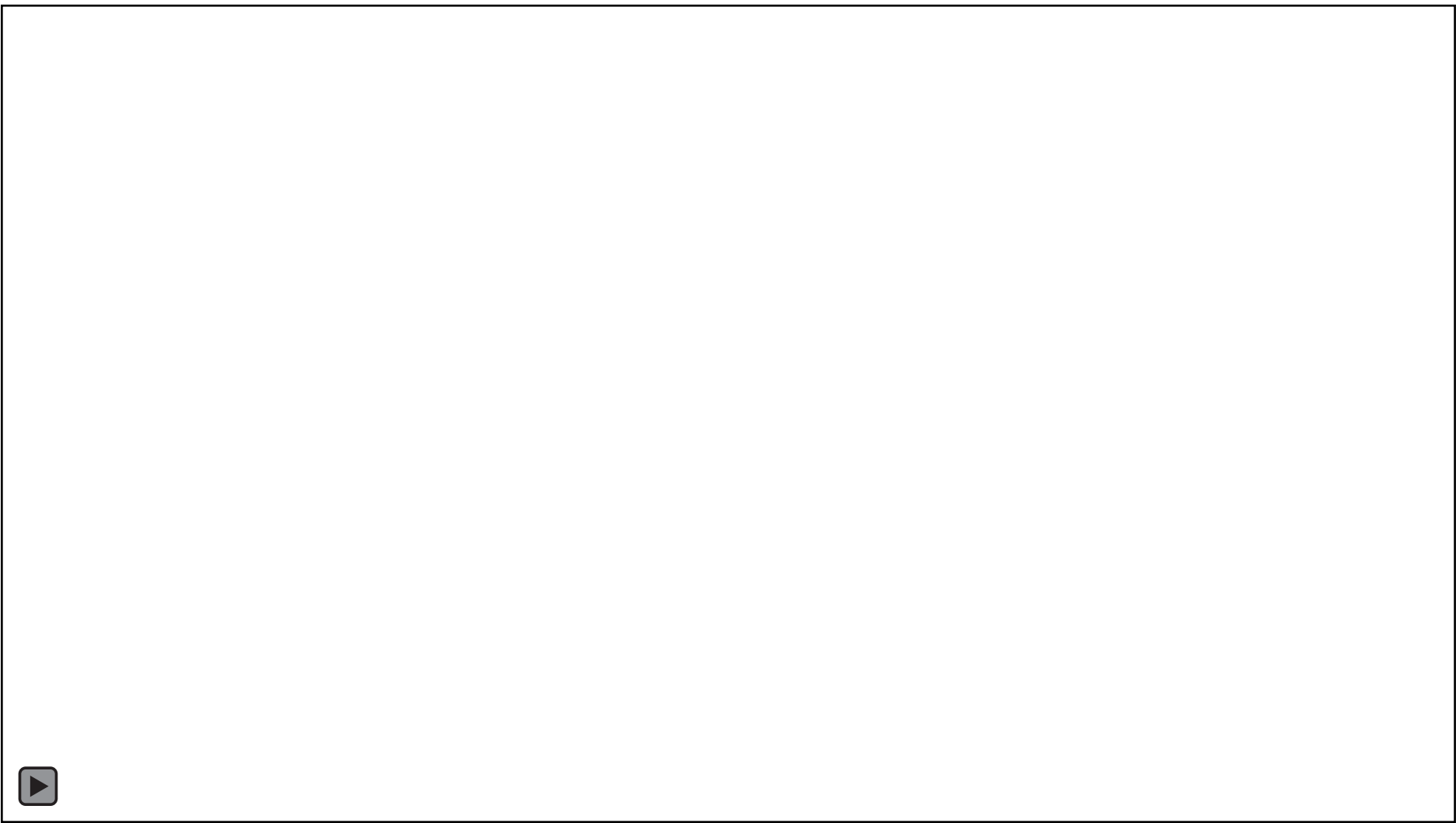
Μορφολογικές αλλαγές κατά την απόπτωση

Αλλαγές στα μιτοχόνδρια

- έξοδος κυτοχρώματος C στο κυτταρόπλασμα



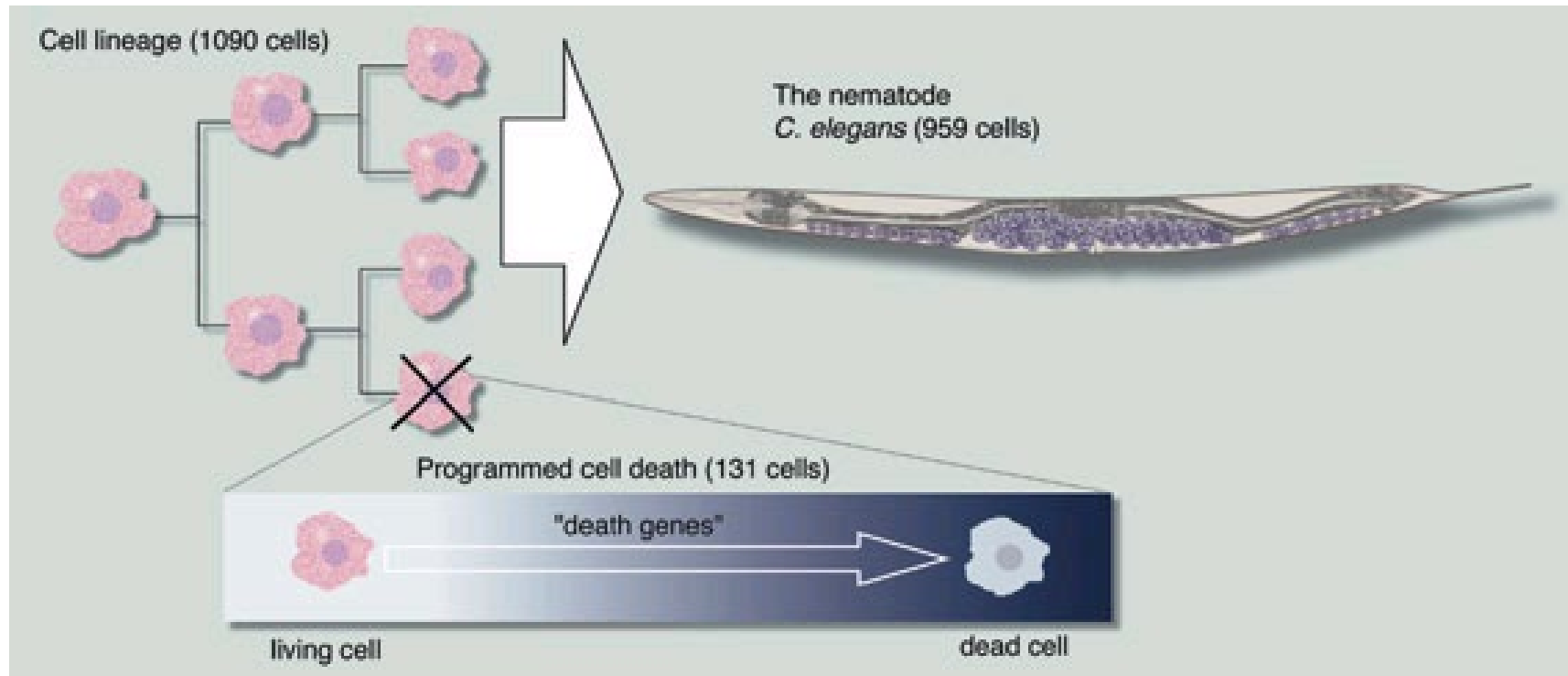




Μοριακός Μηχανισμός Απόπτωσης

Ένας μικρός σκώληκας και το βραβείο Nobel

- 2002 Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας και Ιατρικής απενεμήθη στους Brenner, Horvitz, and Sulston για την έρευνα τους στην απόπτωση του νηματοειδούς σκώληκα *Caenorhabditis elegans*.



Ενεργοποίηση ειδικών πρωτεασών

Κασπάσες (Caspases)

Cysteine στο ενεργό κέντρο
Διασπούν μετά από **aspartate**

Κασπάσες (Caspases)

Πρωτεάσες. **12** έχουν βρεθεί στον άνθρωπο.

Οι μισές ενέχονται στην απόπτωση

Διασπούν κυτταρικούς στόχους απόπτωσης
πχ λαμίνες για κατακερματισμό πυρήνα,
ενεργοποίηση νουκλεάσης γενωμικού DNA

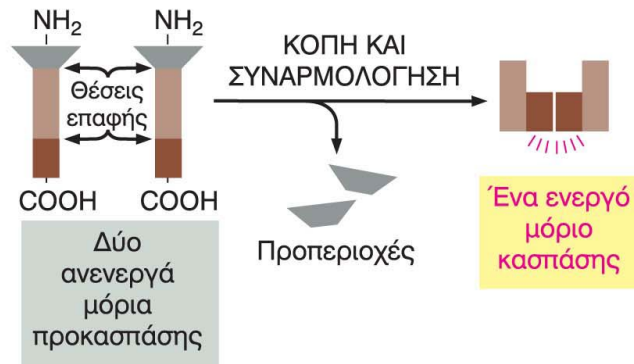
Βρίσκονται σε όλα τα κύτταρα ως **ανενεργά προένζυμα**

Ενεργοποιούνται από ενδοκυτταρικό και εξωκυτταρικά
σήματα απόπτωσης

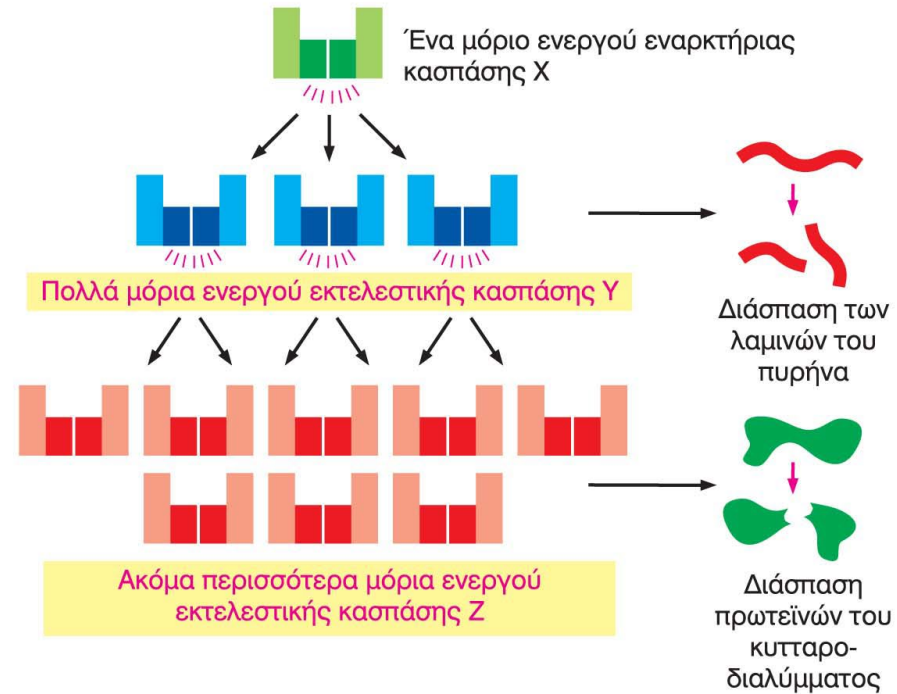
Καταρράκτης ενεργοποίησης – ενίσχυση σήματος

Οι κασπάσες ενεργοποιούνται με πρωτεόλυση

A Ενεργοποίηση κασπασών



B Ακολουθία κασπασών



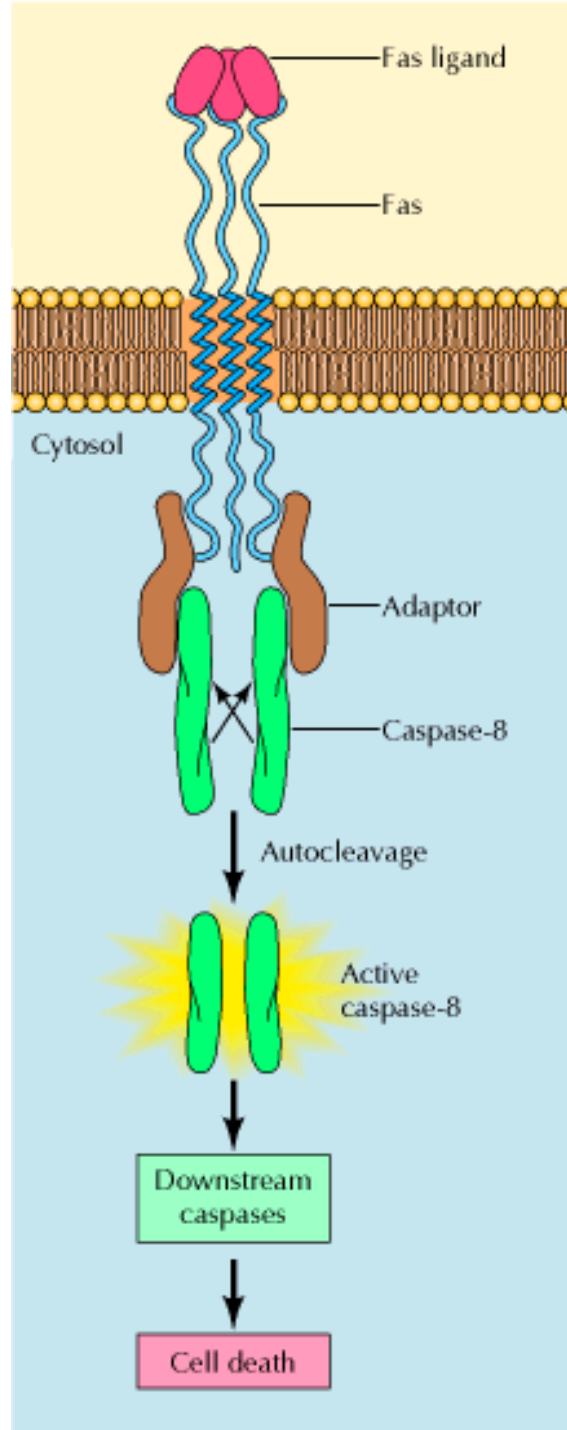
Εικόνα 18-38. Η απόπτωση διεκπεραιώνεται από μια ενδοκυττάρια πρωτεολυτική ακολουθία. (Α) Κάθε πρωτεάση αυτοκτονίας (κασπάση) παράγεται ως ανενεργό προένζυμο (προκασπάση), το οποίο συνήθως ενεργοποιείται με πρωτεόλυση από ένα άλλο μέλος της ίδιας οικογένειας πρωτεασών: δύο κλάσματα που έχουν προκύψει από την πρωτεολυτική διάσπαση δύο μορίων προκασπάσης συνδέονται και σχηματίζουν μια ενεργό κασπάση, η οποία αποτελείται από δύο μικρές και δύο μεγάλες υπομονάδες. Τα τμήματα που αφαιρούνται (προπεριοχές) συνήθως αποδομούνται. **(Β)** Κάθε ενεργοποιημένο μόριο πρωτεάσης διασπά κι έτσι ενεργοποιεί πολλά μόρια προενζύμου που μπορούν στη συνέχεια να ενεργοποιήσουν ακόμα περισσότερα μόρια πρωτεάσης. Έτσι, η αρχική ενεργοποίηση λίγων μορίων πρωτεάσης οδηγεί σε εκρηκτική ενεργοποίηση πολλών μορίων ενζύμου. Ορισμένες ενεργοποιημένες πρωτεάσες αποδομούν καίριες πρωτεΐνες του κυττάρου, π.χ. τις λαμίνες του πυρήνα, και προκαλούν ελεγχόμενο θάνατο του κυττάρου. Η πρωτεολυτική ακολουθία αρχίζει όταν ενεργοποιηθούν οι εναρκτήριες προκασπάσες, όπως θα δούμε αργότερα.

Δύο κύρια μονοπάτια ενεργοποίησης απόπτωσης

Μέσω υποδοχέων κυτταρικής μεμβράνης

Μέσω μιτοχονδρίων

Μονοπάτι Υποδοχέων



Σήματα θανάτου (Tumor Necrosis Factor, FAS ligand/προσδέτης)

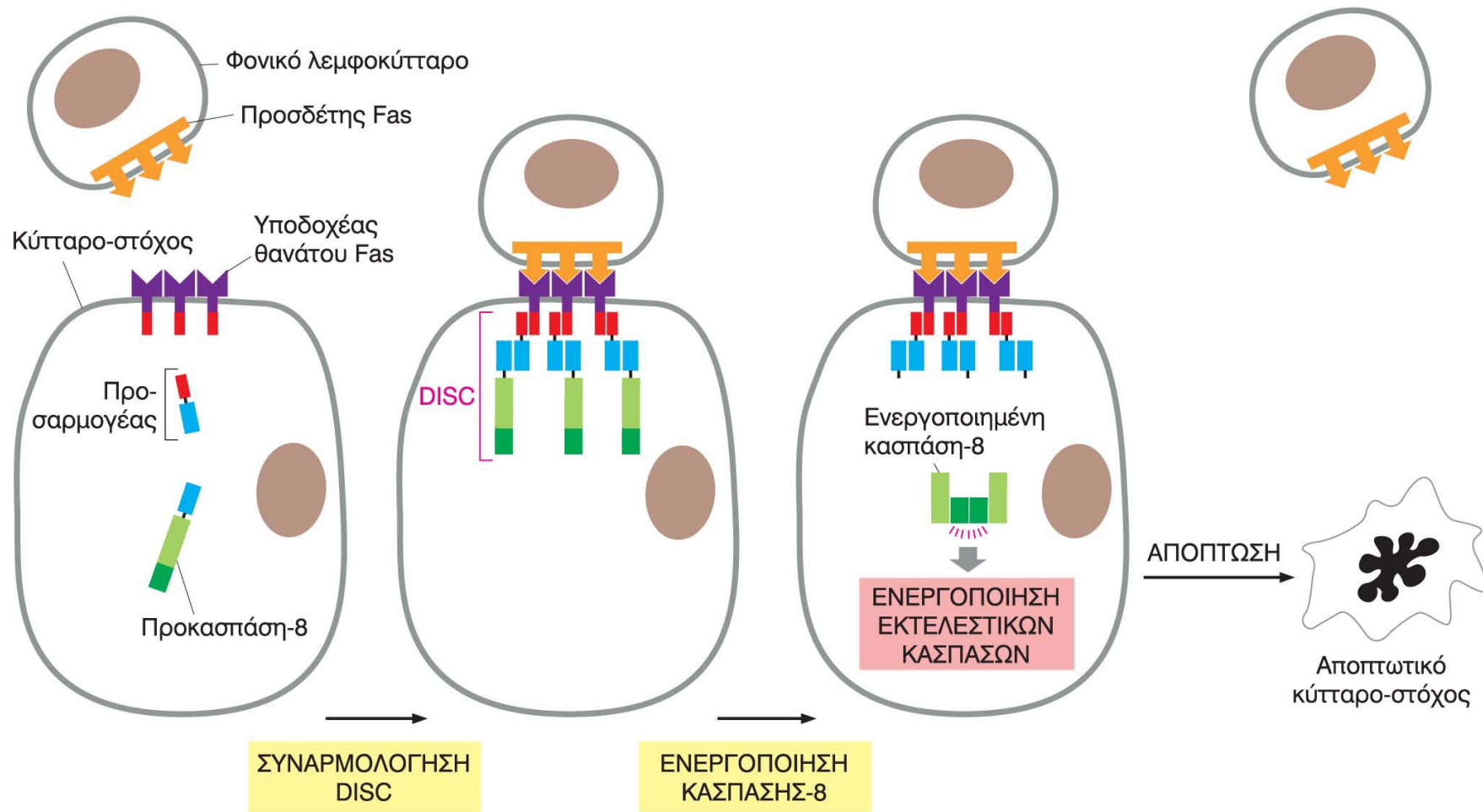
Ειδικοί υποδοχείς μεμβράνης
(Death receptors πχ Fas, υποδοχέας TNF)

Adaptors
(Death περιοχές)

Ενεργοποίηση κασπάσης 8

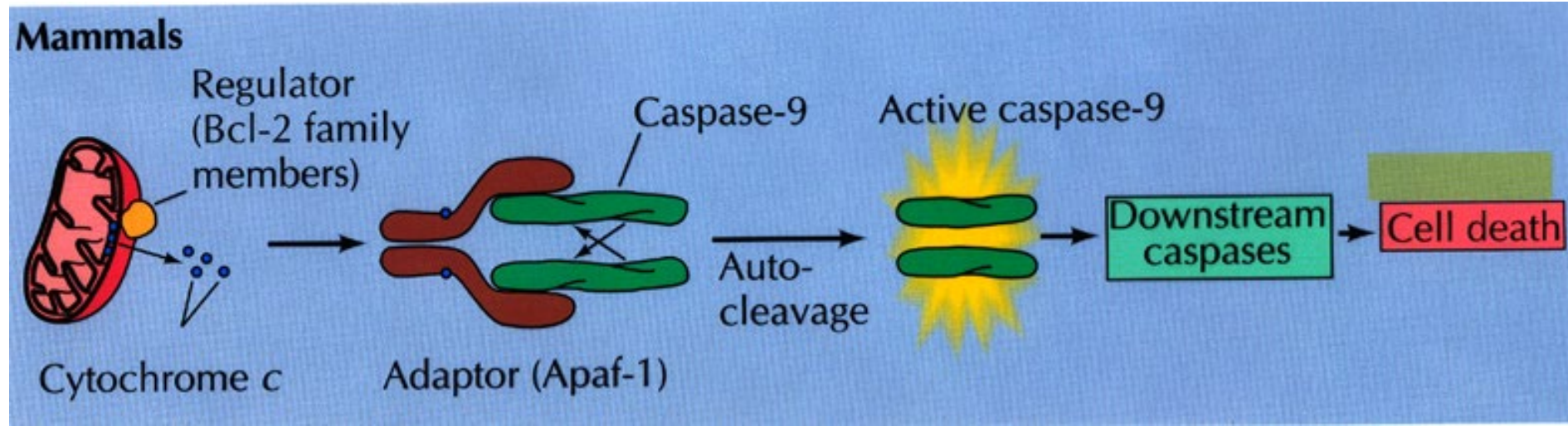
Καταρράκτης ενεργοποίησης κασπασών

Απόπτωση



Εικόνα 18-40. Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς θανάτου πυροδοτούν την έναρξη μιας ενδοκυττάριας σηματοδοτικής οδού που οδηγεί σε **απόπτωση**. Ο προσδέτης Fas πάνω στην επιφάνεια ενός φονικού λεμφοκυττάρου ενεργοποιεί τους υποδοχείς Fas στην επιφάνεια ενός κυττάρου-στόχου. Αυτό πυροδοτεί τη συναρμολόγηση μιας συλλογής ενδοκυττάρων πρωτεϊνών για το σχηματισμό ενός σηματοδοτικού συμπλόκου που προωθεί το θάνατο (DISC), το οποίο περιλαμβάνει μια ειδική ενεργή προκασπάση (προκασπάση-8 ή 10). Οι προκασπάσεις διασπούν κι ενεργοποιούν η μια την άλλη και οι ενεργοί κασπάσες που προκύπτουν ενεργοποιούν τις εκτελεστικές προκασπάσεις στο κυτταροδιάλυμα, πυροδοτώντας σε μια πρωτεολυτική ακολουθία κασπασών και απόπτωση.

Μονοπάτι Μιτοχονδρίων

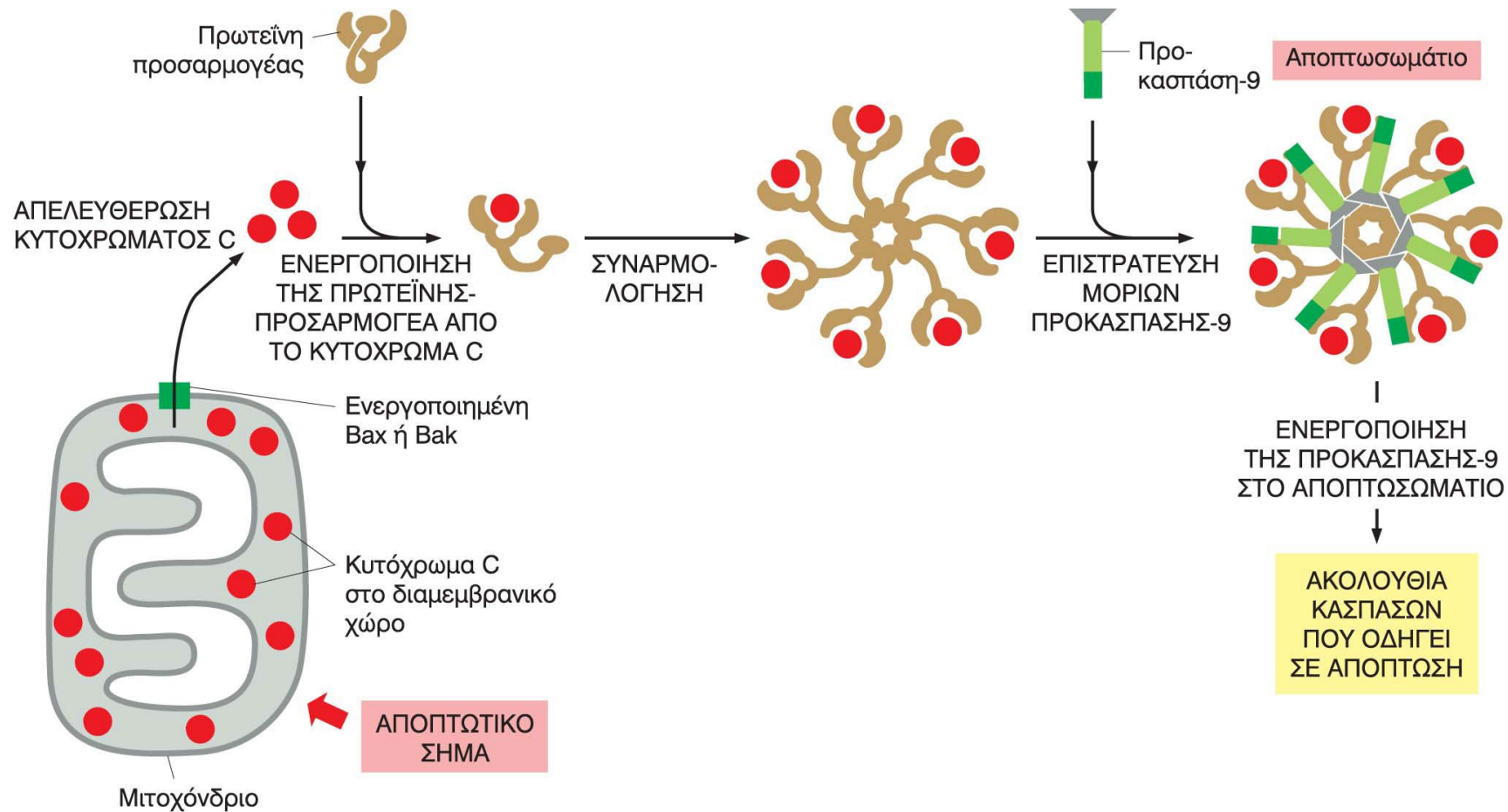


Αποπτωτικό σήμα προκαλεί έξοδο **κυτοχρώματος C** από μιτοχόδρια
(οικογένεια **Bcl2**: apoptotic (Bcl-2, Bcl-xL) and pro-apoptotic (Bax, Bak, BH3-only proteins))

Κυτόχρωμα C οδηγεί σε ενεργοποίηση **κασπάσης 9** (αποπτώσωμα)

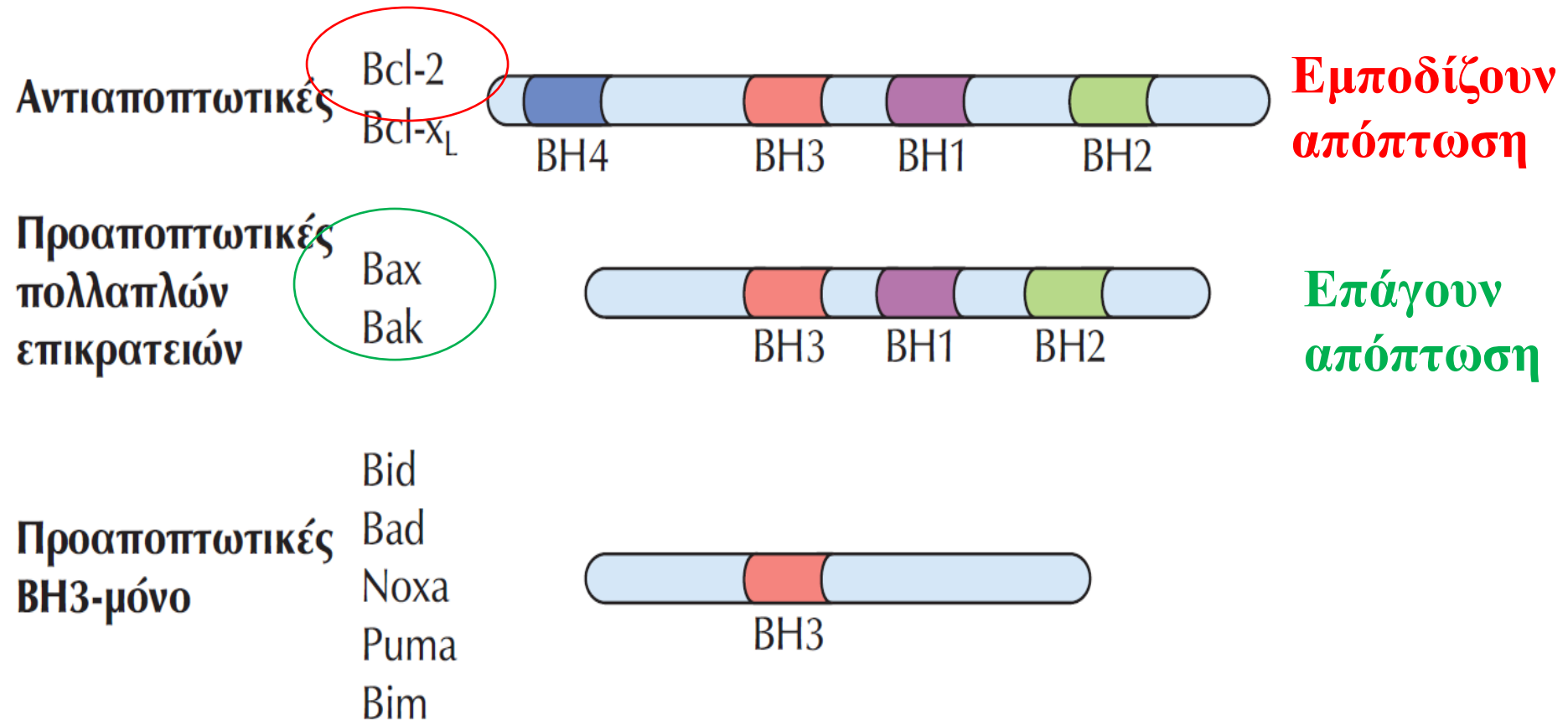
ενεργοποίηση καταρράκτη κασπασών

απόπτωση



Εικόνα 18-39. Η απόπτωση ρυθμίζεται από ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2. Όταν μια από τις προαποπτωτικές πρωτεΐνες Bak ή Bax της οικογένειας Bcl-2 ενεργοποιηθεί από κάποιο αποπτωτικό σήμα, συσσωρεύεται στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη και προκαλεί -με άγνωστο μηχανισμό- απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από το διαμεμβρανικό χώρο του μιτοχονδρίου στο κυτταροδιάλυμα (μαζί με άλλες πρωτεΐνες που δεν εικονίζονται). Εκεί το κυτόχρωμα c προσδένεται σε μια πρωτεΐνη-προσαρμογέα και προκαλεί τη συναρμολόγησή της σε μια ακτινωτή δομή μ' επτά βραχίονες. Αυτό το σύμπλοκο επιστρατεύει επτά μόρια της προκασπάσης-9 και σχηματίζει μια δομή που καλείται αποπτωσωμάτιο. Στο αποπτωσωμάτιο, τα μόρια της προκασπάσης-9 ενεργοποιούνται και στη συνέχεια ενεργοποιούν εκτελεστικές προκασπάσες του κυτταροδιαλύματος, πυροδοτώντας μια ακολουθία κασπασών που οδηγεί σε απόπτωση.

Οικογένεια πρωτεϊνών Bcl2 : ρυθμιστές της απόπτωσης



Απόπτωση

- Ρυθμιζόμενη διαδικασία **κυτταρικής αυτοκτονίας**.
Διαφορετική από παθητική διαδικασία νέκρωσης
- Απαραίτητη για ομοιόσταση και ανάπτυξη (κύτταρα αίματος, προσβολή από ιούς, βλάβες στο γενετικό υλικό – νευρικά κύτταρα, B και T λεμφοκύτταρα, άκρα)
- Μορφολογικές αλλαγές σε απόπτωση
μερική αναστροφή μεμβράνης,
κατακερματισμός DNA και πυρήνα
έκλυση κυτοχρώματος C από μιτοχόνδρια

Μοριακός Μηχανισμός Απόπτωση

- ποικίλα ερεθίσματα
 - βλάβες στο DNA (p53)
 - προσδέτες (σήματα θανάτου TNFα)
 - διακυτταρική επαφή (κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα)
 - έλλειψη αυξητικών παραγόντων
- ενεργοποίηση 2 μονοπατίων
 - μεμβρανικού υποδοχέα (Death receptor)
 - μιτοχονδρίων (έκλυση κυτοχρώματος C)
- ενεργοποίηση κασπασών (ειδικές πρωτεάσες)
- πρωτεόλυση ενδοκυτταρικών στόχων