

ΕΙΣΗΓΗΣΗ

Η ζωή και ο θάνατος των κυττάρων στους ιστούς

Φ. ΤΖΩΡΤΖΑΤΟΥ-ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΥ

Το κύτταρο ανακαλύφθηκε τον 17^ο αιώνα, την εποχή των πρώτων μικροσκοπίων και τον 19^ο αιώνα η κυτταρική θεωρία το κατανόησε ως τη θεμελιώδη λειτουργική μονάδα της ζωής και της αναπαραγωγής της.

Χαρακτηρίζεται από πειθαρχημένη εσωτερική αρχιτεκτονική δομή, όπου σχεδόν κάθε κυτταρική διεργασία διεκπεραιώνεται με θαυμαστό τρόπο.

Η αρχή ότι τα κύτταρα προέρχονται μόνο από προϋπάρχοντα κύτταρα και ότι κληρονομούν τα χαρακτηριστικά των μητρικών κυττάρων προσδίδει σ' αυτά μοναδικό χαρακτήρα.

Ο οργανισμός έχει σχεδόν 200 τύπους διαφορετικής ειδικότητας κύτταρα, αλλά με το ίδιο γενετικό υλικό. Εν τούτοις διαφέρουν σημαντικά, ανάλογα με το ποια γονίδια εκφράζονται σε πρωτεΐνες.

Οι κυτταρικοί τύποι κάθε ιστού πρέπει να παραμείνουν διαφορετικοί, παρόλο που συνυπάρχουν στο ίδιο περιβάλλον.

Κάθε ιστός περιέχει ένα πολύπλοκο μείγμα διαφορετικών κυττάρων και εξωκυττάριο στρώμα.

Τα κύτταρα κάθε ιστού, αλλά και ολόκληρου του

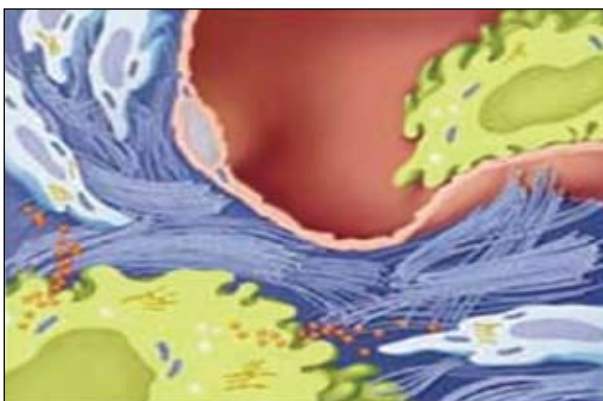
οργανισμού, δε ζουν απομονωμένα:

- Είναι ικανά να αντιλαμβάνονται τι συμβαίνει στο περιβάλλον.
- Να τροποποιούν τη δράση τους σύμφωνα με το τι συμβαίνει.
- Να απαντούν κατάλληλα.
- Να επικοινωνούν μεταξύ τους.

Το εξωκυττάριο στρώμα αποτελείται από ένα περίπλοκο δίκτυο μακρομορίων και είναι ουσιαστικό και πολύτιμο μέρος των ιστών.

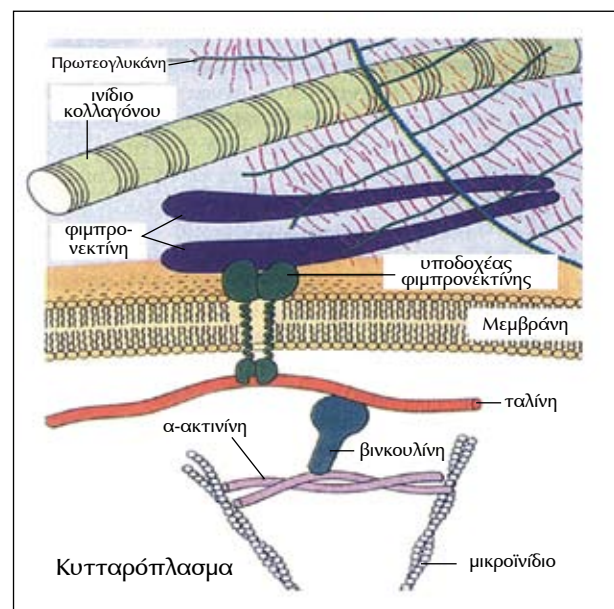
Το στρώμα αυτό γεμίζει από πρωτεογλυκάνες (ποικιλία πρωτεϊνών) και από ινώδεις πρωτεΐνες, όπως κολλαγόνο, ελαστίνη, ινωδονεκτίνη και λαμινίνη και έχουν δομικές και προσκολλητικές λειτουργίες, απαραίτητες για τη ζωή των κυττάρων.

Τα συστατικά του στρώματος επηρεάζουν τη συμπεριφορά των κυττάρων, συχνά ακόμα και των ίδιων των κυττάρων από τα οποία παράγεται το

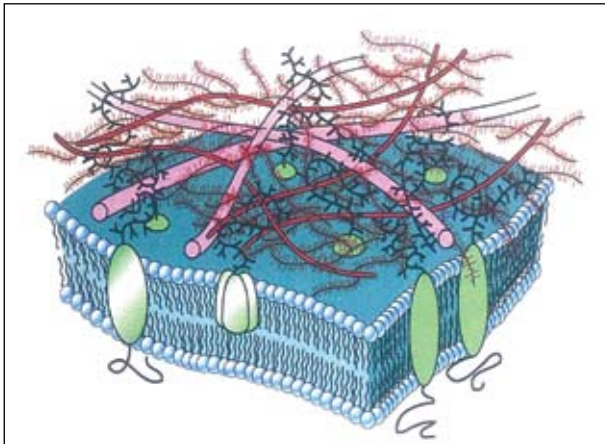


Activated fibroblasts regulate the fibrotic process involving the collagen fibers around an alveolus

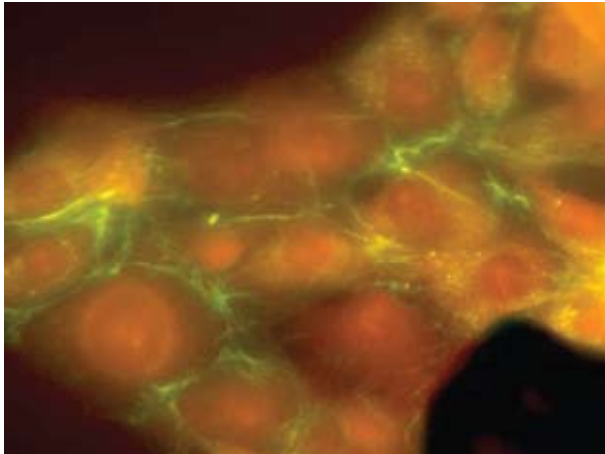
ΕΙΚΟΝΑ 1. Δεσμίδες κολλαγόνου εξωκυττάριο στρώματος.



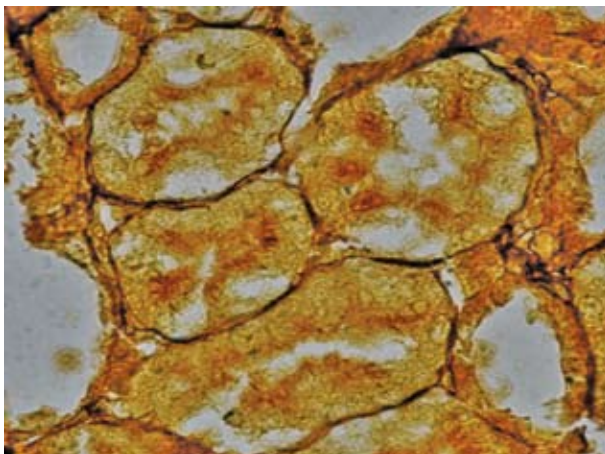
ΕΙΚΟΝΑ 2. Ινίδιο κολλαγόνου εξωκυττάριο στρώματος, μόριο πρωτεΐνης φιβρονεκτίνης (ινωδονεκτίνη), υποδοχέας της φιβρονεκτίνης, μόρια (πρωτεϊνών) πρωτεογλυκανών.



ΕΙΚΟΝΑ 3. Μόρια κολλαγόνου, πρωτεογλυκάνες, αυξητικοί παράγοντες στο εξωκυττάριο στρώμα του κυττάρου.



ΕΙΚΟΝΑ 4. Κύτταρα σε προσκόλληση.



ΕΙΚΟΝΑ 5. Κύτταρα σε προσκόλληση με διάφορους πόρους, που λειτουργούν ως ηθμοί για ανταλλαγή μορίων.

στρώμα: Είναι μια αλληλεπίδραση που έχει σημαντικές επιπτώσεις στην επιβίωση των κυττάρων, στον πολλαπλασιασμό, στη διαφοροποίηση, στο σχήμα και στη συμπεριφορά.

Οι πρωτεογλυκάνες εκτός του ότι παρέχουν ενυδατωμένο χώρο γύρω από τα κύτταρα, επιτελούν πολλές περίτεχνες λειτουργίες. Μπορούν να σχηματίζουν πηκτές, με ποικίλλουσα πυκνότητα φορτίων και ποικίλο μέγεθος πόρων, που δρουν ως ηθμοί για να ρυθμίζουν τη δίοδο μορίων διαμέσου του εξωκυττάριου χώρου. Μπορεί να προσδένουν αυξητικούς παράγοντες και άλλες πρωτεΐνες, που λειτουργούν ως σήματα για τα κύτταρα.

Η οργάνωση και η ανανέωση των ιστών

Όλα τα ιστικά στοιχεία πρέπει να οργανώνονται σωστά και πολλά από αυτά απαιτούν συνεχή συντήρηση και ανανέωση. Τα κύτταρα πεθαίνουν και πρέπει να αντικαθίστανται από νέα κύτταρα του σωστού είδους, στις σωστές θέσεις και στους σωστούς αριθμούς. Οι διαταραχές της ανανέωσης των ιστών ευθύνονται για σοβαρά νοσήματα του ανθρώπου.

Για την οργάνωση και ανανέωση των ιστών συνεισφέρουν 3 παράγοντες:

- 1) Η εκλεκτική διακυττάρια προσκόλληση.
- 2) Η κυτταρική επικοινωνία.
- 3) Η κυτταρική μνήμη.

Αυτοί οι 3 κύριοι παράγοντες συντηρούν την κυτταρική οργάνωση των ιστών και τη ζωή των ιστών.

1) Εκλεκτική διακυττάρια προσκόλληση

Τα κύτταρα έχουν στη μεμβράνη τους μόρια προσκόλλησης.

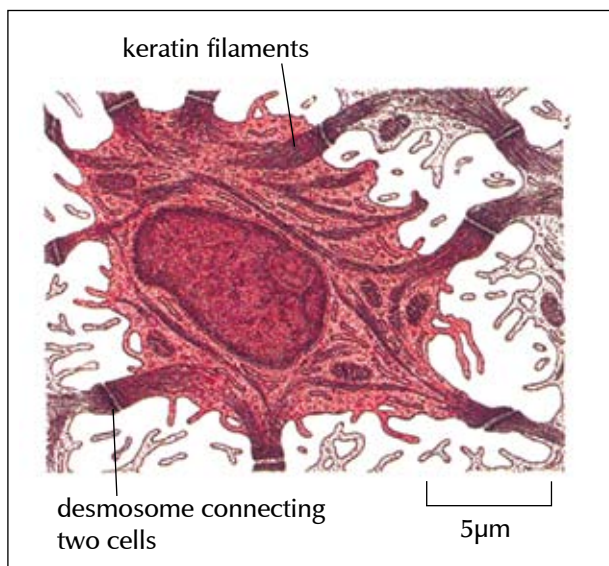
Τα κύτταρα πρέπει να προσκολλώνται στο εξωκυττάριο στρώμα και να έρπουν πάνω του ή σε ειδικά συστατικά του εξωκυττάριου στρώματος.

Επίσης προσκολλώνται εκλεκτικά σε κύτταρα ορισμένων άλλων ειδών ή προσκολλώνται σε άλλα κύτταρα του ίδιου είδους.

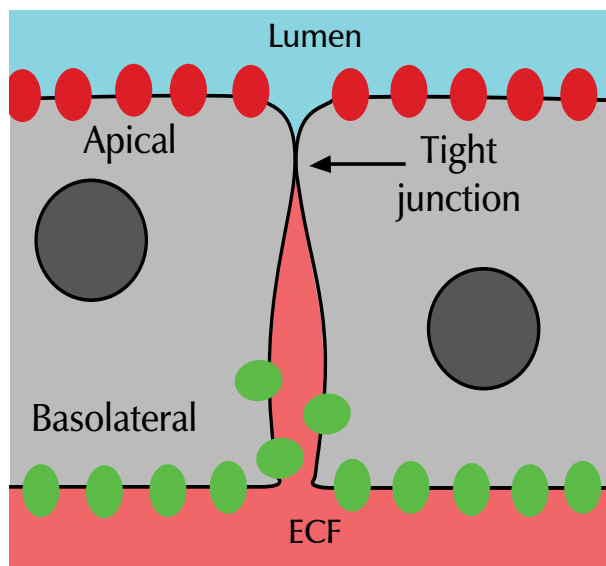
Η εκλεκτικότητα της προσκόλλησης αποτρέπει τη χαοτική ανάμειξη των διαφορετικών ειδών των κυττάρων ενός ιστού.

Τα μόρια προσκόλλησης της κυτταρικής επιφάνειας παίζουν ζωτικής σημασίας ρόλο στις κυτταρικές διεργασίες, όπως:

- στην επιβίωση,
- στον πολλαπλασιασμό,
- στη διαφοροποίηση.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Ισχυρές συνδέσεις με άλλα κύτταρα με ανταλλαγή ινιδίων.



ΕΙΚΟΝΑ 7. Ισχυρή σύνδεση δύο κυττάρων μόνο σε μία θέση.

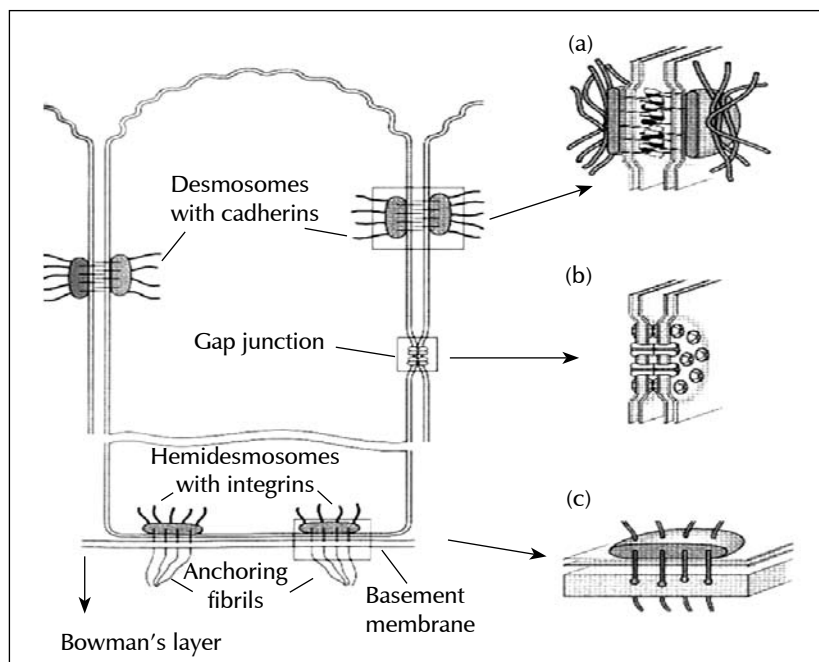
Τα μόρια προσκόλλησης είναι ικανά να μεταφέρουν πληροφορίες από το εξωκυττάριο στρώμα στο κύτταρο και από κύτταρο σε κύτταρο. Υπάρχουν 4 μεγάλες οικογένειες μορίων κυτταρικής προσκόλλησης: η ανοσοσφαιρινική υπεροικογένεια μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, οι ιντεγκρίνες, οι καντερίνες και οι σελεκτίνες.

Ιντεγκρίνες

Οι ιντεγκρίνες είναι μία οικογένεια διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών εκφραζόμενες ως αβ ετεροδιμερή. Αν και αρχικά είχαν αναγνωριστεί ως μόρια κυτταρικής προσκόλλησης, οι ιντεγκρίνες αναγνωρίζονται ως σηματοδοτικά μόρια για τη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της απόπτωσης, της γονιδιακής έκφρασης κ.λπ. Υπάρχουν περίπου 30 ιντεγκρίνες.

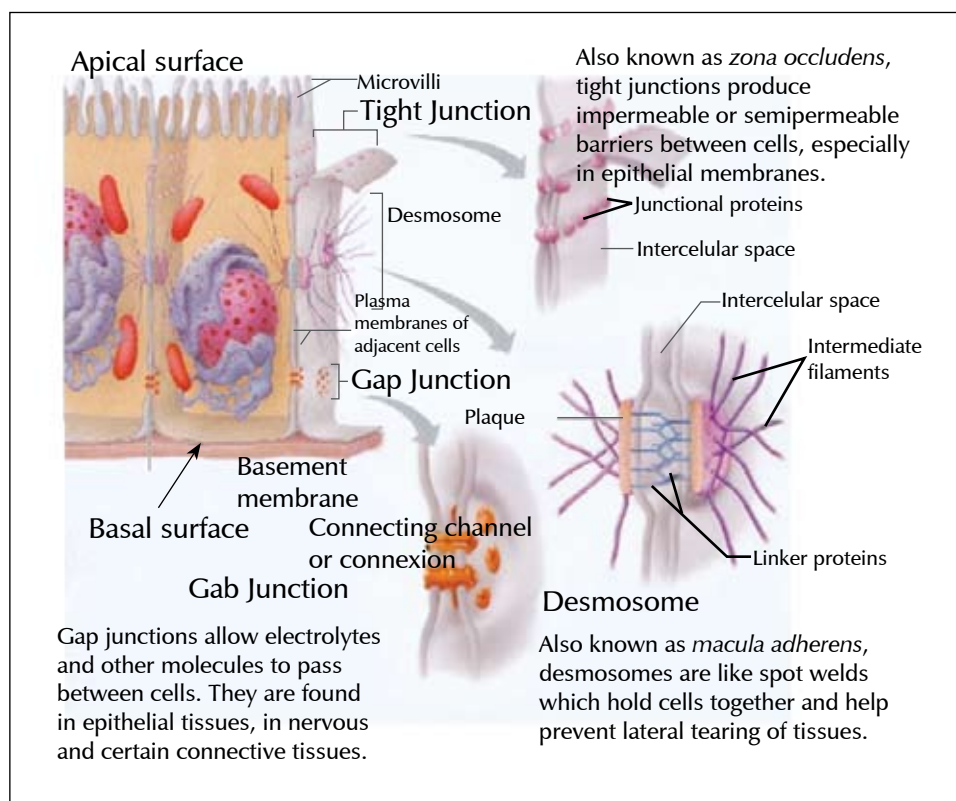
Ιδιότητες ιντεγκρινών:

Ρυθμίζουν ποικιλία κυτταρικών αντιδράσεων:

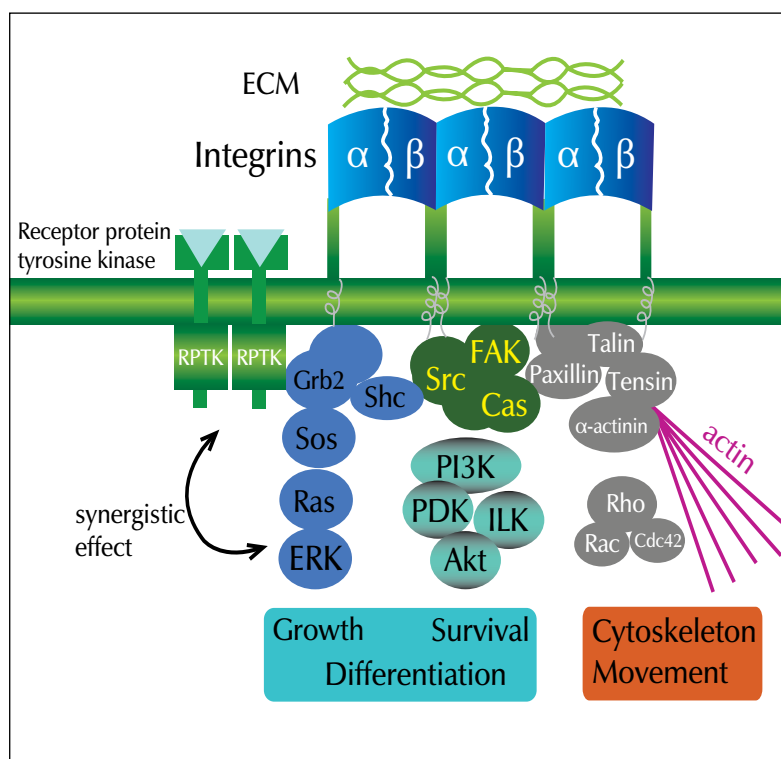


ΕΙΚΟΝΑ 8. Διάφορα είδη συνδέσεων μεταξύ κυττάρου προς κύτταρο και κυττάρου προς τη βασική μεμβράνη.

- Προσκόλληση
- Διείσδυση
- Μετανάστευση, πολλαπλασιασμό, επιβίωση
- Αλλαγή σχήματος του κυττάρου



ΕΙΚΟΝΑ 9. Διάφορες συνδέσεις κυττάρων (ως να κουμπώνουν τα κύτταρα).



ΕΙΚΟΝΑ 10. Ιντεγκρίνες ως προσκολλητικά και σηματοδοτικά μόρια.

- Μεταφορά μηνυμάτων
- απόπτωση

Πρωτεΐνες προσκόλλησης που δεσμεύονται με τις ιντεγκρίνες είναι:

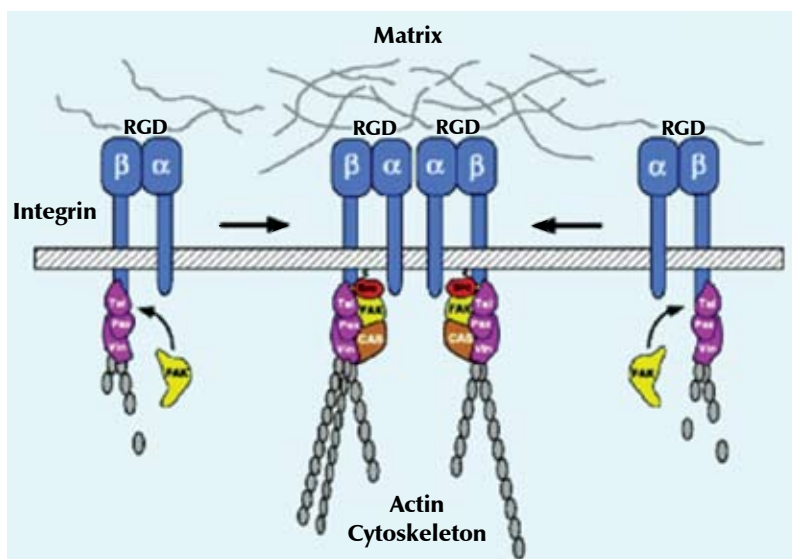
- Ινδονεκτίνη
- Κολлагόνα
- Ινωδογόνο
- Θρομβοσπονδίνη
- Παράγων von-Willebrand, κ.λπ.

Καντερίνες

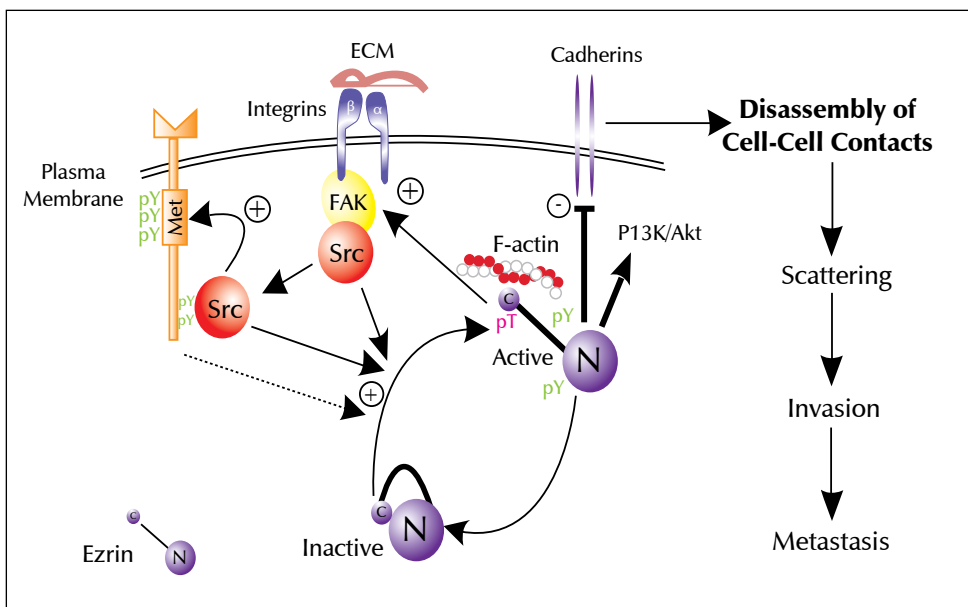
Οι καντερίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες, που ρυθμίζουν τις αλληλεπιδράσεις:

- κυττάρου-κύτταρο,
- τις εξωκυττάρια και
- τις συνδέσεις.

Η ειδικότητα της σύνδεσης με τις καντερίνες είναι ότι η σύνδεση είναι ομόφιλη, δηλαδή όταν ένα κύτταρο εκφράζει μία καντερίνη θα συνδεθεί με ένα κύτταρο που εκφράζει



ΕΙΚΟΝΑ 11. Ιντεγκρίνες ως προσκολλητικά μόρια με το εξωκυττάριο στρώμα και σηματοδοτικά μόρια για τον κυτταροσκελετό.



ΕΙΚΟΝΑ 12. Προσκολλητικά μόρια ιντεγκρίνες και καντερίνες. Διαταραχή αυτών συμβάλλει στη διήθηση και μετάσταση στον καρκίνο.

κ καντερίνη και δεν θα συνδεθεί με ένα κύτταρο που εκφράζει ψ καντερίνη. Μέχρι τελευταία, 30 καντερίνες έχουν ανακαλυφθεί. Ενδοκυτταρίως οι καντερίνες συνδέονται με τις πρωτεΐνες που ονομάζονται κατενίνες.

2) Κυτταρική επικοινωνία

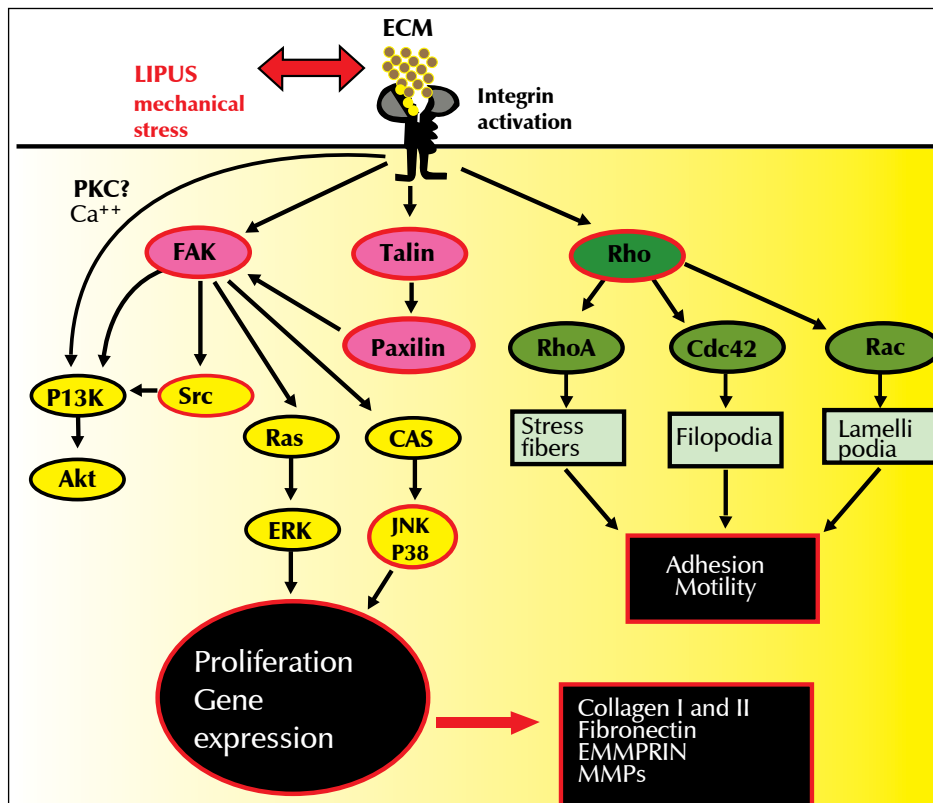
Κάθε είδος εξειδικευμένου κυττάρου διερευνά συνεχώς το περιβάλλον του για σήματα από άλλα κύτταρα, π.χ. αυξητικούς παράγοντες και προσαρμόζει κατάλληλα τον πολλαπλασιασμό και τις ιδιότητές του.

Στην πραγματικότητα η ίδια η επιβίωση των

κυττάρων εξαρτάται από την παρουσία τέτοιων σημάτων επικοινωνίας. Αυτή η επικοινωνία διασφαλίζει ότι νέα κύτταρα θα παράγονται μόνο όταν και όπου χρειάζονται.

Σηματοδοτικά μόρια

Τα κύτταρα για να αποστείλουν μηνύματα χρησιμοποιούν εξωκυττάρια μόρια, όπως: πρωτεΐνες, πεπτιδία, αμινοξέα, νουκλεοτίδια, στεροειδή, ορμόνες, παράγωγα λιπαρών οξέων, αέρια σε διάλυμα κ.λπ., ή ανταλλάσσουν ενδοκυττάρια μόρια για να μπορούν να συντονίζονται στα εξωκυττάρια μηνύματα.



ΕΙΚΟΝΑ 13. Ιντεγκρίνες ως σηματοδοτικά μόρια σε μεταβίβαση μηνύματος σε πολλούς στόχους.

Πως το κύτταρο αντιδρά

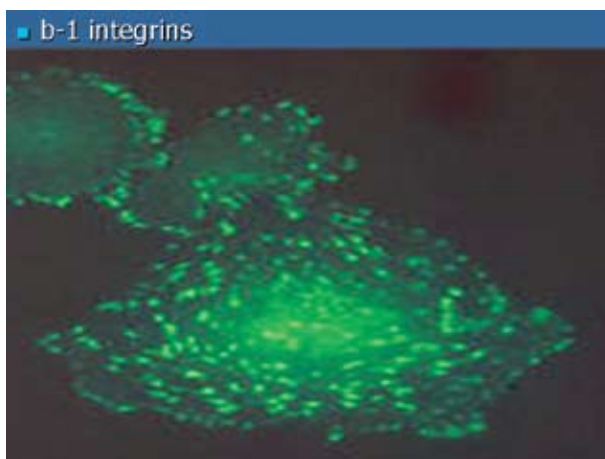
Στην πλειονότητα των περιπτώσεων, ένα κύτταρο για να αντιδράσει σε σηματοδοτικό μόριο πρέπει να διαθέτει έναν υποδοχέα για το μόριο αυτό, είτε στη μεμβράνη, είτε εντός του κυττάρου.

Χωρίς υποδοχέα το κύτταρο «κωφεύει» και δεν εκδηλώνει καμιά απάντηση στο συγκεκριμένο σήμα.

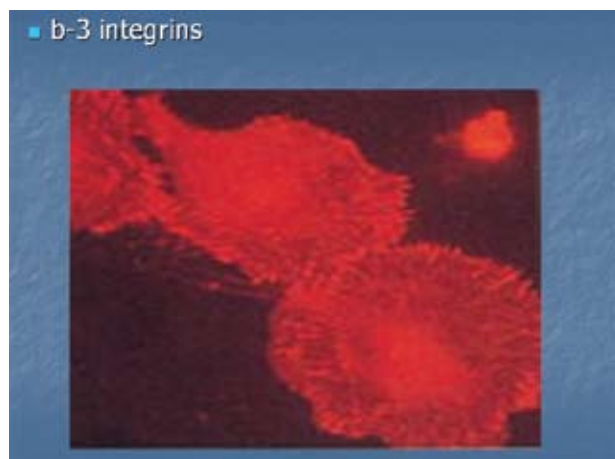
Ο υποδοχέας εκτελεί το πρώτο βήμα της μεταβίβασης.

Υπάρχουν περίπου 500-1.000 διαφορετικές πρωτεϊνικές κινάσες στο κύτταρο και το 2% του γονιδιώματος κωδικοποιεί για κινάσες. Οι σηματοδοτικές οδοί είναι στόχοι έρευνας και ανακάλυψης νέων φαρμάκων.

Πρακτικά όλες οι οδοί και όλα τα συστήματα



ΕΙΚΟΝΑ 14. Ανοσοϊστοχημεία υπομονάδος b-1 ιντεγκρίνης που εκφράζεται σε αρχέγονα κύτταρα.



ΕΙΚΟΝΑ 15. Ανοσοϊστοχημεία υπομονάδος b-3 ιντεγκρίνης.

ελέγχου του κυττάρου επικοινωνούν μεταξύ τους και υπάρχει μία συνεχής «στιχομυθία».

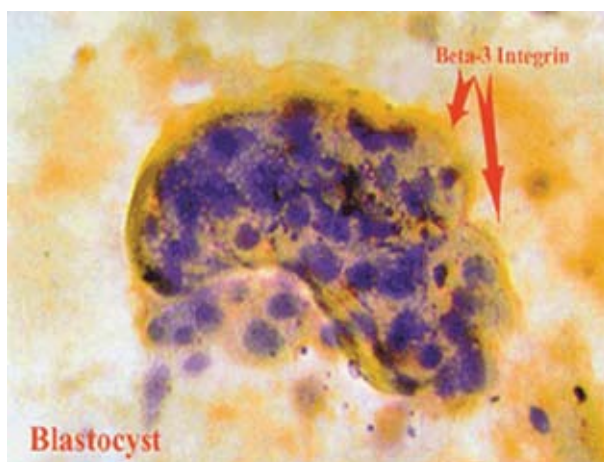
3) Κυτταρική μνήμη

Τα σήματα είναι παροδικά αλλά το κύτταρο διαθέτει μνήμη. Η κυτταρική μνήμη διατηρεί ένα εσωτερικό ίχνος των σημάτων στα οποία έχει εκτεθεί το κύτταρο. Πρόκειται για ένα είδος ιστορικού που εγγράφεται στο γονιδίωμα υπό μορφή μόνιμων, σταθερών καταστάσεων ενεργοποίησης ή καταστολής συγκεκριμένων γονιδίων. Συνεπώς, η συμπεριφορά του κυττάρου δεν καθοδηγείται απλώς από το παρόν περιβάλλον του, αλλά από το σύνολο των καταγεγραμμένων μνημονικών πληροφοριών.

Λόγω της κυτταρικής μνήμης, οι διαφορετικές ομάδες κυττάρων ερμηνεύουν το σήμα με διαφορετικό τρόπο, σύμφωνα με την αναπτυξιακή ιστορία τους.

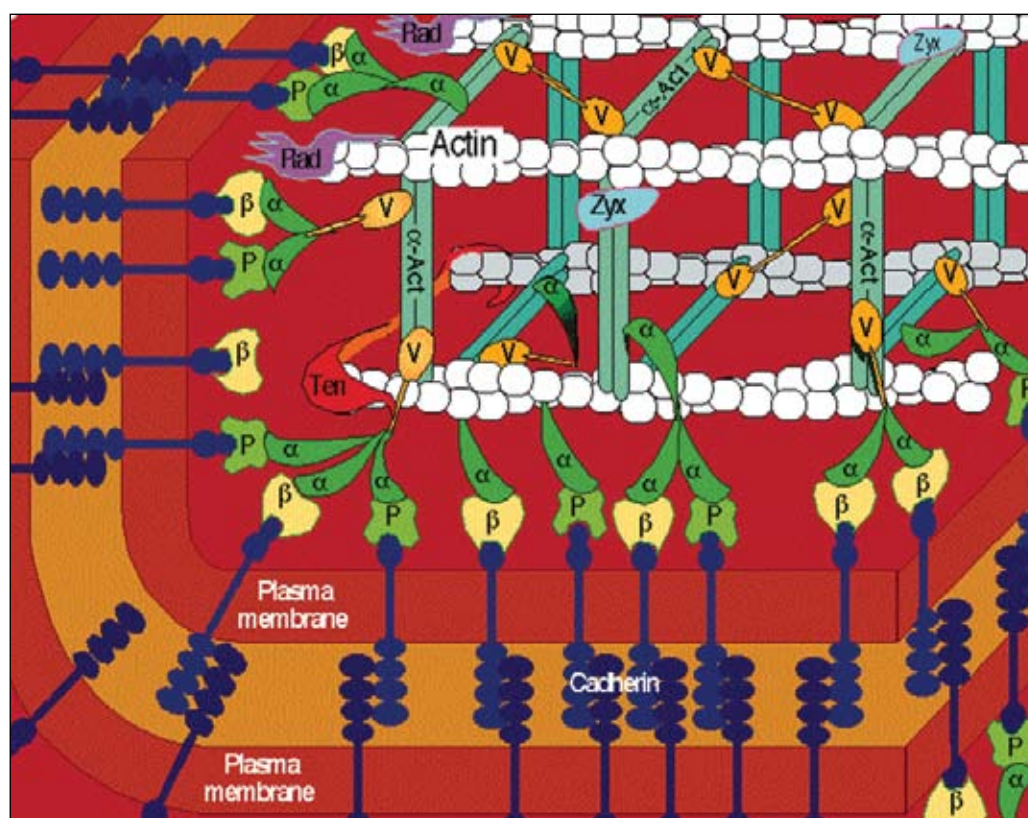
Χάρη στην κυτταρική μνήμη λίγοι βασικοί σηματοδοτικοί μηχανισμοί φαίνεται να επαρκούν για να καθοδηγήσουν τη δημιουργία μιας τεράστιας ποικιλίας εξαιρετικά περίτεχνων δομών.

Τα κύτταρα, λόγω της κυτταρικής μνήμης, δι-

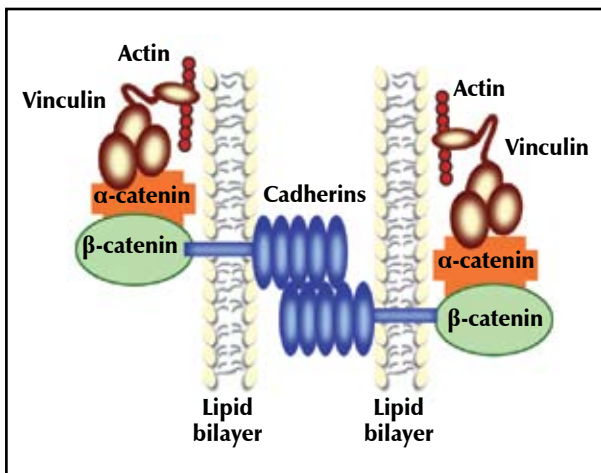


ΕΙΚΟΝΑ 16. Β-3 ιντεγκρίνη σε κύτταρα βλαστοκύστης.

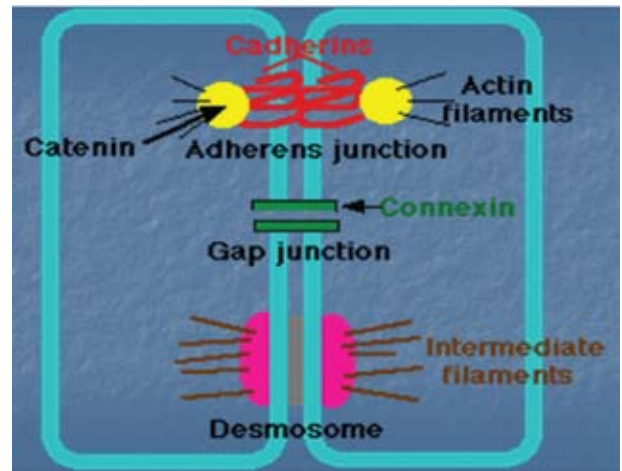
ατηρούν αυτόνομα το διακριτό χαρακτήρα τους και τον μεταβιβάζουν στους απογόνους τους και από τη διαίρεση της ινοβλάστης παράγονται περισσότερες ινοβλάστες, ενώ από τη διαίρεση ενός επιθηλιακού κυττάρου περισσότερα επιθηλιακά κύτταρα.



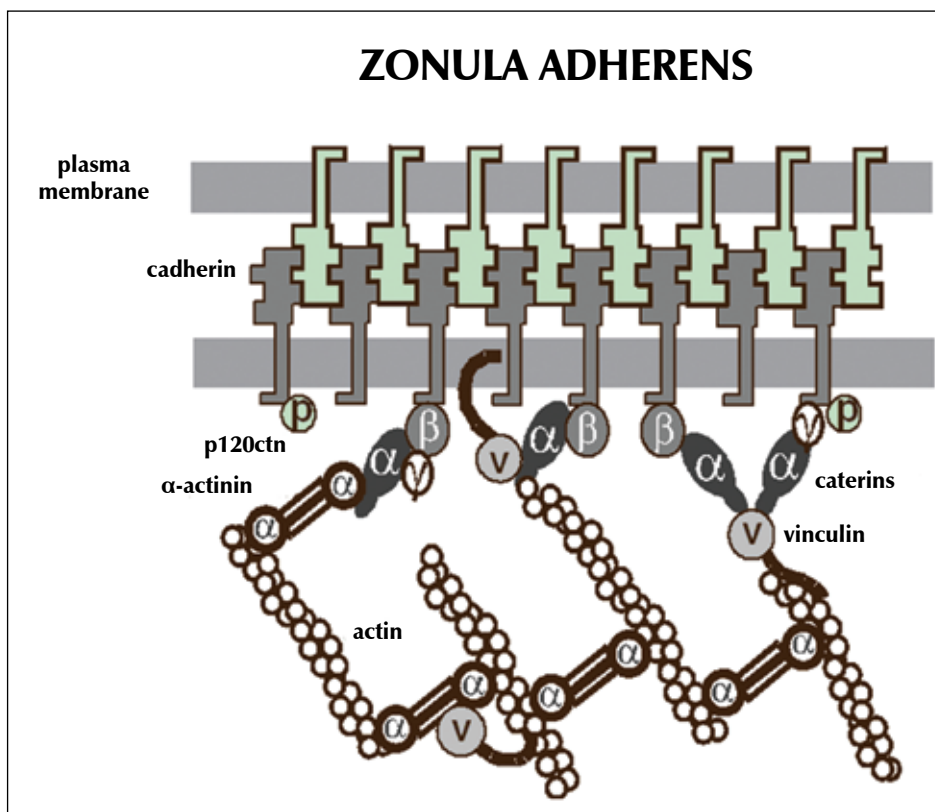
ΕΙΚΟΝΑ 17. Ομόφιλη σύνδεση καντερινών μεταξύ 2 κυττάρων.



ΕΙΚΟΝΑ 18. Σύνδεση μεταξύ καντερινών και ενδοκυττάρια σύνδεση καντερινών με τις πρωτεΐνες κατενίνες.



ΕΙΚΟΝΑ 19. Η σύνδεση μεταξύ καντερίνης και κατενίνης είναι ισχυρή και διαταραχή αυτής συμβάλλει στη διήθηση και μετάσταση στον καρκίνο.



ΕΙΚΟΝΑ 20. Ισχυρές συνδέσεις καντερινών προς καντερίνες και ενδοκυτταρίως προς κατενίνες και κυτταροσκελετό.

Αυτή η αρχή διατηρεί την ποικιλότητα των κυτταρικών τύπων ενός ιστού.

Θα αναφερθεί παράδειγμα συντήρησης και ανανέωσης ενός ιστού και θα εστιαστεί στο δέρμα επειδή βρίσκεται σε επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον και η οργάνωσή του είναι τέτοια που να χρειάζεται συνεχή συντήρηση και ανανέωση.

Επιδερμίδα

Η επιδερμίδα υφίσταται συχνά βλάβες από τον εξωτερικό χώρο, περισσότερο από οιοδήποτε άλλο ιστό του σώματος. Οι ανάγκες για επιδιόρθωση και ανανέωση είναι το κεντρικό σημείο της οργάνωσής της.

Η επιδερμίδα αποτελείται από πολύστοιβο επι-

θήλιο. Τα κύτταρα αλλάζουν εμφάνιση από τη μία στιβάδα στην άλλη και αυτά που αποτελούν την πλέον ενδότερη στιβάδα που προσκολλάται στην υποκείμενη βασική μεμβράνη ονομάζονται βασικά κύτταρα, τα οποία είναι αυτά που διαιρούνται.

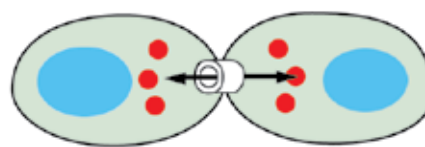
Βασική μεμβράνη

Η βασική μεμβράνη είναι μία ιδιαίτερη μορφή του εξωκυττάριου στρώματος. Η βασική μεμβράνη αποτελείται από ένα πυκνό πλέγμα από κολλαγόνα τύπου IV, γλυκοπρωτεΐνες, όπως λαμινίνη, ινοδωνεκτίνη, πρωτεογλυκάνες και εγκλωβισμένους αυξητικούς παράγοντες. Ο τύπος VI του κολλαγόνου είναι ένα κρίσιμο στοιχείο της αρχιτεκτονικής κατασκευής της βασικής μεμβράνης.

Ανανέωση της επιδερμίδας

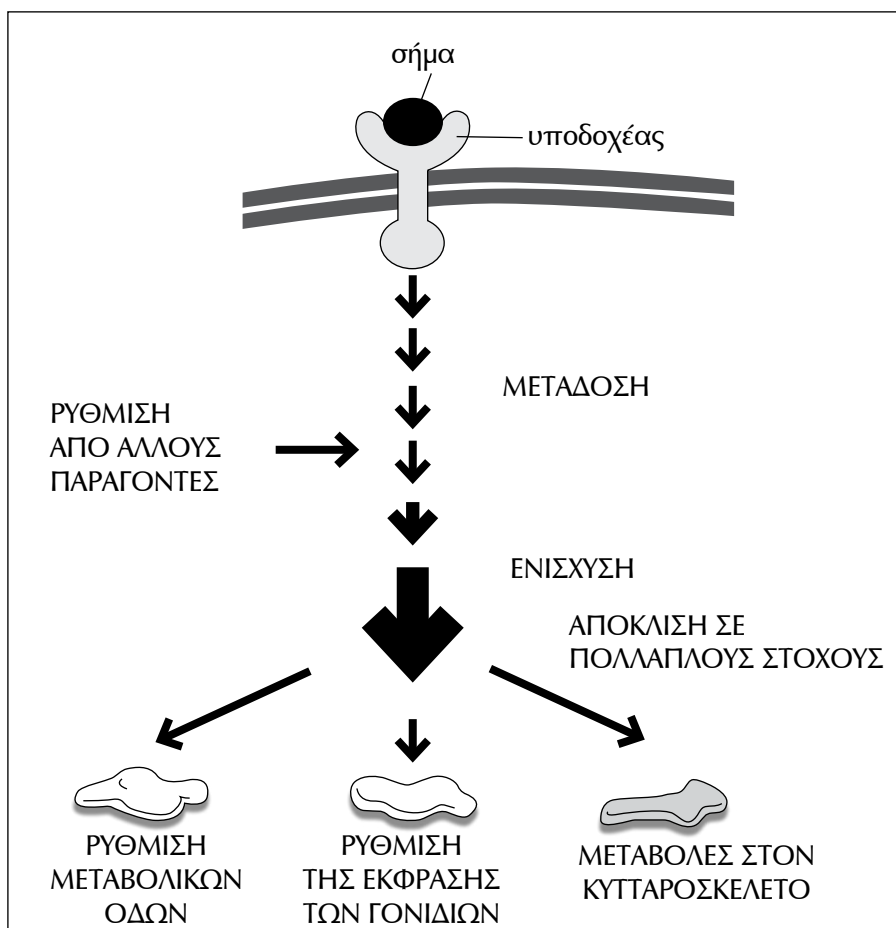
Η ανανέωση της επιδερμίδας γίνεται από τα αρχέγονα κύτταρα που βρίσκονται στη βασική μεμβράνη. Η πορεία αυτή μπορεί να διατηρηθεί μόνο εφόσον ο πληθυσμός της βασικής στιβάδας

Signaling via gap Junctions

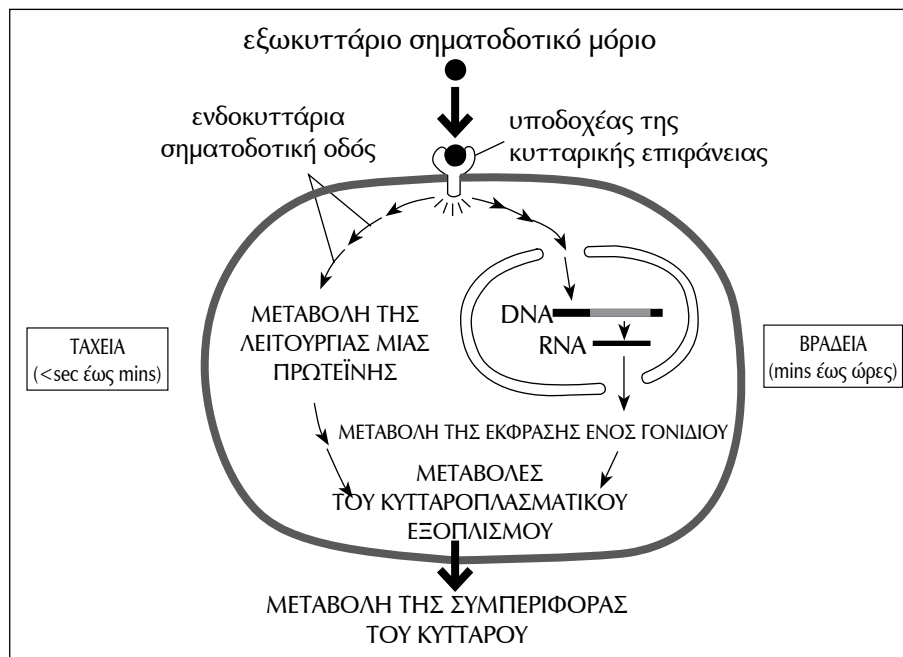


Cells connected by gap junctions share small molecules, including small intracellular signaling molecules, and can therefore respond to extracellular signals in a coordinated way.

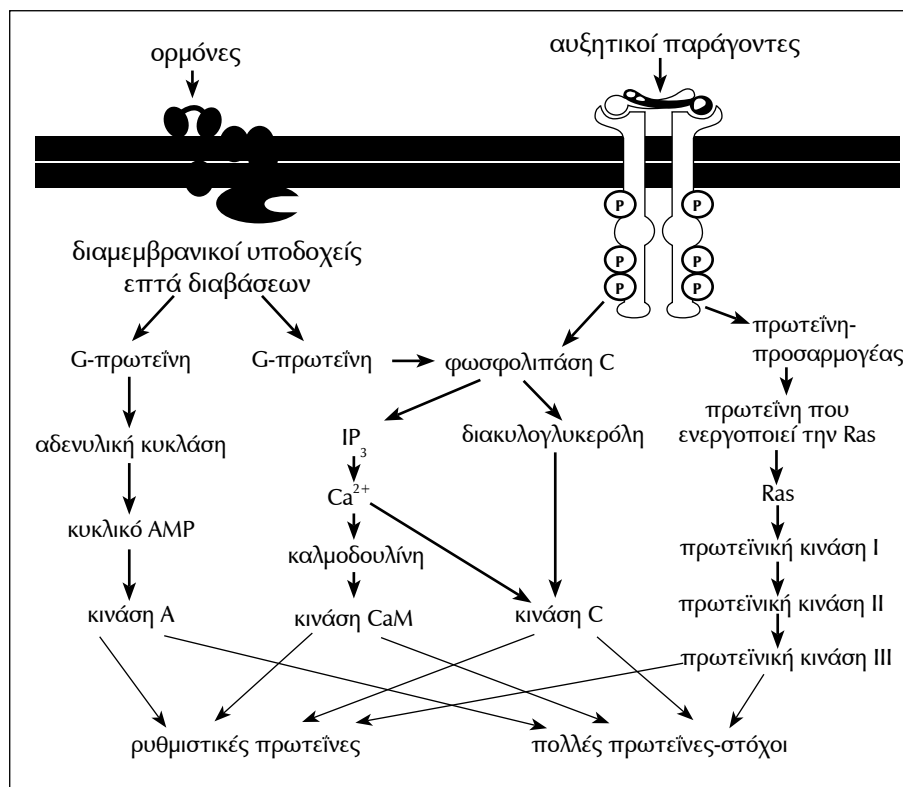
ΕΙΚΟΝΑ 21. Κύτταρα ανταλλάσσουν μόρια μεταξύ τους για να συντονιστούν και να δεχθούν εξωκυττάρια σήματα.



ΣΧΗΜΑ 1. Ο υποδοχέας παραλαμβάνει το σήμα, το μετατρέπει ανάλογα με την αναπτυξιακή ιστορία του κυττάρου σε άλλο μόριο, δηλ. το ίδιο σήμα αλλιώς θα το μεταφράσει ένα λεμφοκύτταρο και αλλιώς ένας νευρώνας. Στην πορεία η μεταβίβαση του μηνύματος ρυθμίζεται από άλλους παράγοντες, ενισχύεται και αποσχίζεται σε διάφορους στόχους ανάλογα με το είδος του κυττάρου και του μηνύματος.



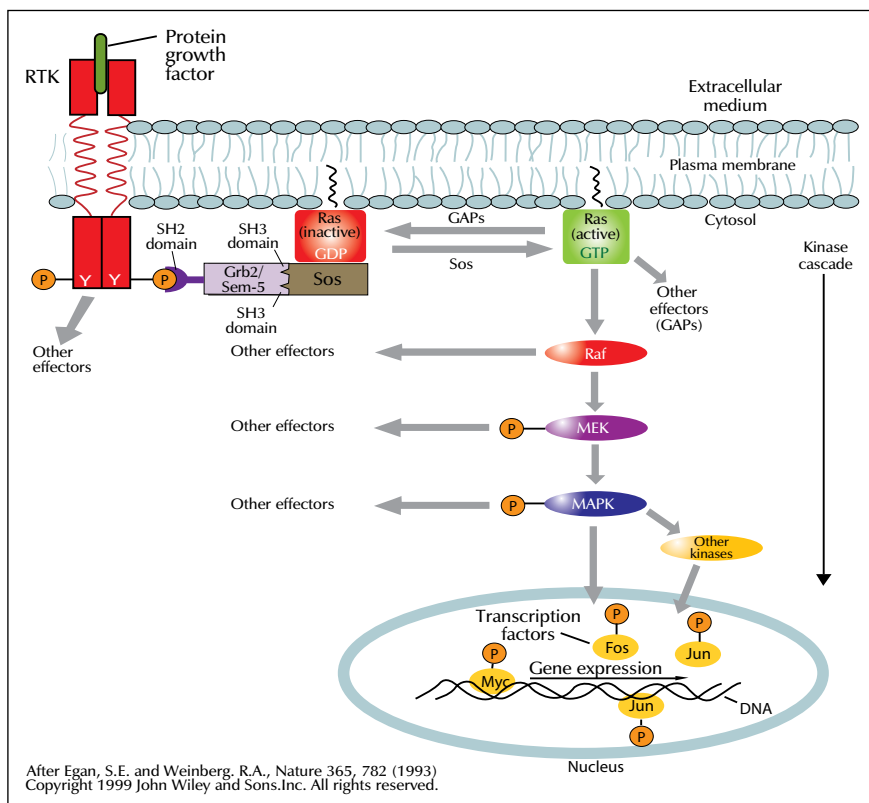
ΣΧΗΜΑ 2. Δύο τρόποι οδών μεταβίβασης μηνύματος. Ταχεία μεταβίβαση του μηνύματος, π.χ. σηματοδοτικό μόριο αδρεναλίνης συνδέεται με τον υποδοχέα των μυοκαρδιοκυττάρων και προκαλεί ταχυκαρδία μετά από ένα απότομο ξάφνιασμα και βραδεία οδός για να πολλαπλασιαστεί το κύτταρο, το μήνυμα διέρχεται μέσω του πυρήνα, ενεργοποιεί γονίδια, συνθέτει RNA – πρωτεΐνες.



ΣΧΗΜΑ 3. Τέσσερις σηματοδοτικές οδοί που χρησιμοποιούν 2 ειδών υποδοχείς για μεταφορά του μηνύματος. Αλληλεπίδραση μεταξύ των οδών.

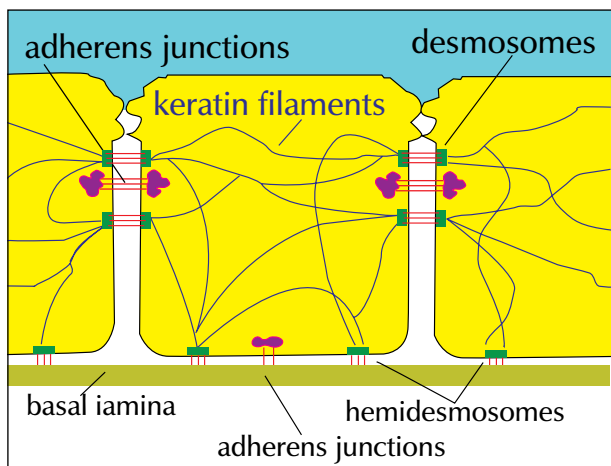
είναι αυτοανανεούμενοι. Πρέπει, επομένως, να περιέχει κύτταρα που παράγουν ένα μίγμα προγονικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των θυγατρικών, τα οποία παραμένουν αδιαφοροποίητα όπως οι γονείς τους. Όλα αυτά τα κύτταρα ονομάζονται αρχέγονα κύτταρα (stem cells).

Όταν τα αρχέγονα κύτταρα διαιρούνται προστιθέμενα στον πληθυσμό της βασικής στιβάδας, άλλα κύτταρα (αδελφία ή ξαδελφία) γλιστρούν, ολισθαίνουν από τη βασική στιβάδα στη στιβάδα των ακάνθινων κυττάρων, κάνοντας το πρώτο βήμα προς τα έξω. Για να παραμείνει ως αρχέγο-

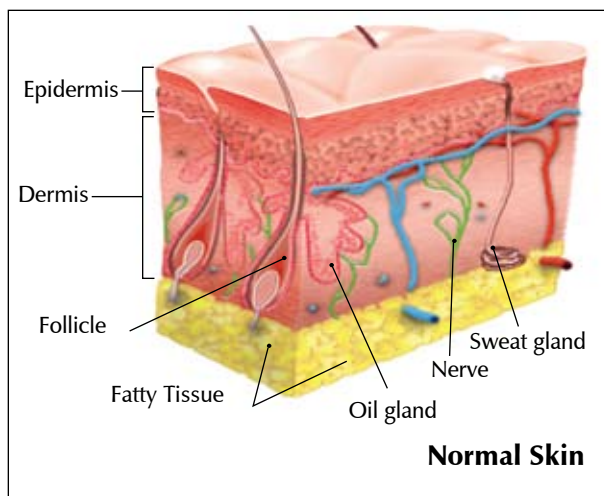


ΕΙΚΟΝΑ 22. Η πρωτεΐνη ras βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης σε ανενεργό μορφή, ενεργοποιείται μετά από την επίδραση ενός εξωκυττάριου μηνύματος, π.χ. αυξητικό παράγοντα και με τις πρωτεϊνικές κινάσες μεταφέρεται το μήνυμα φωσφορυλιώνοντας ή μια κινάση την άλλη μέχρι τον πυρήνα για να δώσει το μήνυμα στο κύτταρο να πολλαπλασιαστεί. Όταν η ras είναι φυσιολογική η μεταφορά του μηνύματος τελειώνει, αποφωσφορυλιώνονται οι πρωτεϊνικές κινάσες και απενεργοποιείται η πρωτεΐνη ras μέχρι νέο μήνυμα. Σε περίπτωση μετάλλαξης η πρωτεΐνη ras είναι συνεχώς ενεργοποιημένη και η μεταφορά του μηνύματος

είναι συνεχής, ακόμη και χωρίς αυξητικό παράγοντα. Μεταλλαγμένη ras παρατηρείται στο 30% των καρκίνων.



ΕΙΚΟΝΑ 23. Συνεχής επικοινωνία των κυττάρων και «στιχομυθία».



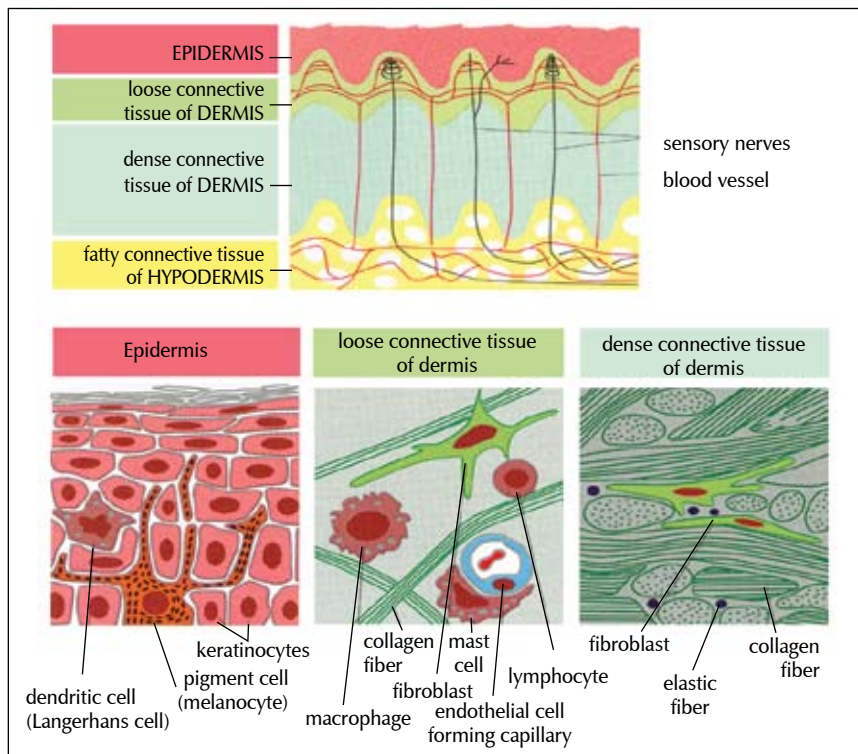
ΕΙΚΟΝΑ 24. Δέρμα με τα στοιχεία του.

νο το κύτταρο είναι απαραίτητο να παραμείνει προσκολλημένο στη βασική μεμβράνη.

Τα αρχέγονα κύτταρα

Ο σκοπός του αρχέγονου κυττάρου δεν είναι να επιτελεί την εξειδικευμένη λειτουργία του διαφο-

ροποιημένου κυττάρου, αλλά να παράγει κύτταρα που θα κάνουν αυτή τη λειτουργία. Ωστόσο, παρότι δεν είναι διαφοροποιημένα τα αρχέγονα κύτταρα, είναι προκαθορισμένα (determined): εκφράζουν σταθερά ομάδες ρυθμιστικών πρωτεϊνών, που διασφαλίζουν ότι οι διαφοροποιημένοι απόγονοί



ΕΙΚΟΝΑ 25. Στοιχεία του δέρματος.

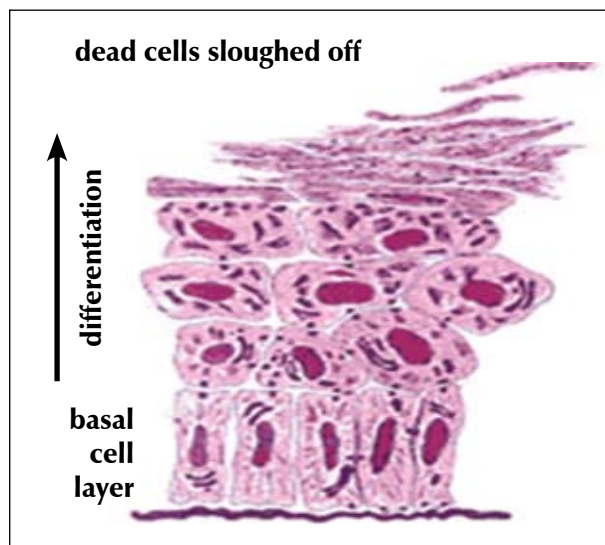
τους θα ανήκουν στους κατάλληλους κυτταρικούς τύπους.

Τα αρχέγονα κύτταρα συχνά δεν έχουν χαρακτηριστική εμφάνιση, γεγονός που δυσχεραίνει την ταυτοποίησή τους. Το πρότυπο της κυτταρικής ανανέωσης ποικίλει από ιστό σε ιστό.

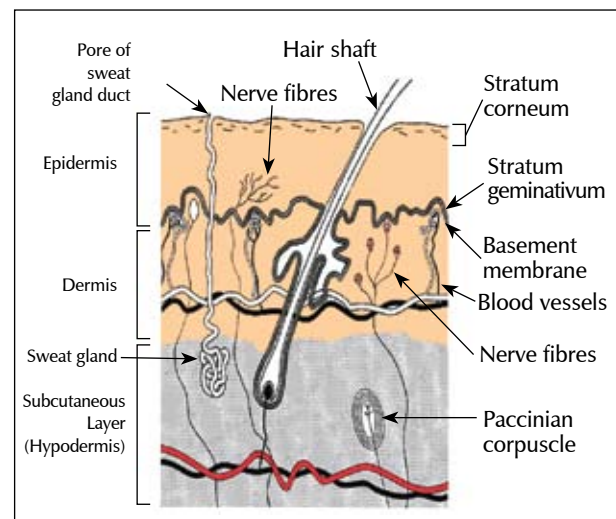
Τα αρχέγονα κύτταρα διατηρούνται στους αντίστοιχους ιστούς μαζί με τα διαφοροποιημένα

κύτταρα. Όταν ένα αρχέγονο κύτταρο διαιρείται, τα θυγατρικά κύτταρα έχουν 2 επιλογές: είτε να παραμείνουν αρχέγονα, είτε να ακολουθήσουν την πορεία που οδηγεί προς την τελική διαφοροποίηση. Το τελικά διαφοροποιημένο κύτταρο δεν διαιρείται.

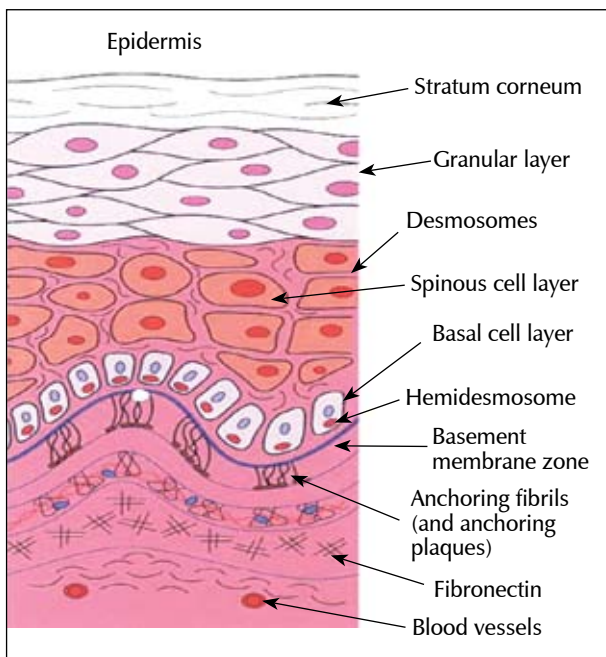
Σε ένα πληθυσμό αρχέγονων κυττάρων της βασικής στιβάδας, που όλα φαίνονται αδιαφορο-



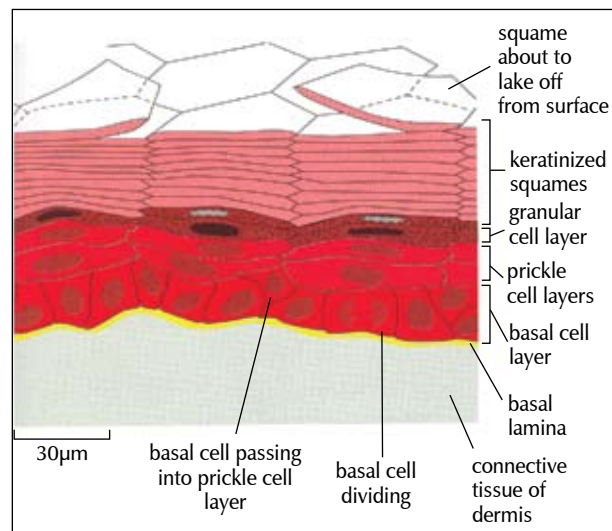
ΕΙΚΟΝΑ 26. Πολύστιβο επιθήλιο.



ΕΙΚΟΝΑ 27. Θύλακας της τρίχας περιέχει βασική μεμβράνη απαραίτητη για την ανανέωση.



ΕΙΚΟΝΑ 28. Στοιχεία της επιδερμίδας.



ΕΙΚΟΝΑ 29. Στιβάδες κυττάρων ποικίλης διαφοροποίησης. Η ενδότερη στιβάδα που είναι προσκολλημένη στη βασική μεμβράνη είναι η στιβάδα με τα αρχέγονα κύτταρα, δηλαδή τα κύτταρα που διαιρούνται.

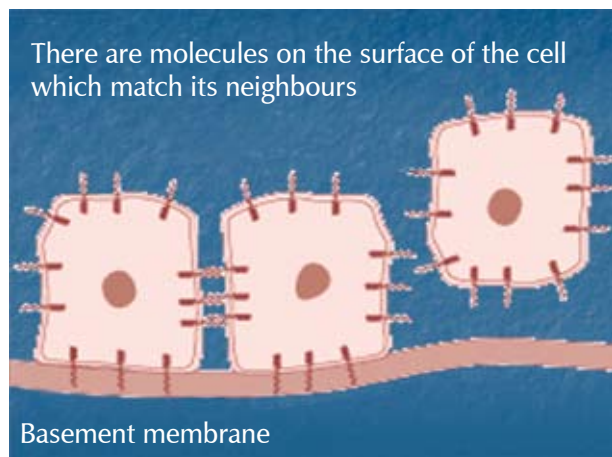
ποίητα, υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην ικανότητα των κυττάρων για πολλαπλασιασμό. Μερικά μπορεί να είναι ανίκανα να πολλαπλασιαστούν, άλλα πηγαίνουν για λίγες διαιρέσεις και μετά σταματούν και άλλα προχωρούν σε πολλές διαιρέσεις. Αυτή η δυνατότητα διαιρέσεων σχετίζεται με την έκφραση της b-1 υπομονάδας της ιντεγκρίνης. Αθροίσματα κυττάρων με υψηλά επίπεδα αυτού του μορίου μπορούν να βρεθούν στη βασική στιβάδα άθικτης επιδερμίδας.

Οι ιδιότητες αυτές, της ποικιλίας στην ικανότητα διαιρέσεων του αρχέγονου κυττάρου, βοηθούν στο να εξασφαλιστεί ότι ο πληθυσμός των αρχέγονων κυττάρων δεν αυξάνεται χωρίς περιορισμό. Αν αυξηθούν παραπάνω από το κανονικό όριο της βασικής μεμβράνης, τα κύτταρα χάνουν το χαρακτήρα του αρχέγονου κυττάρου. Όταν αυτός ο κανόνας σπάσει αναπτύσσεται καρκίνος.

Επειδή τα αρχέγονα κύτταρα μπορούν να πολλαπλασιάζονται, όπως επίσης και να παράγουν διαφοροποιημένους απογόνους, εξυπηρετούν τόσο την αύξηση και την επιδιόρθωση, όσο και τη φυσιολογική συντήρηση των ιστών.

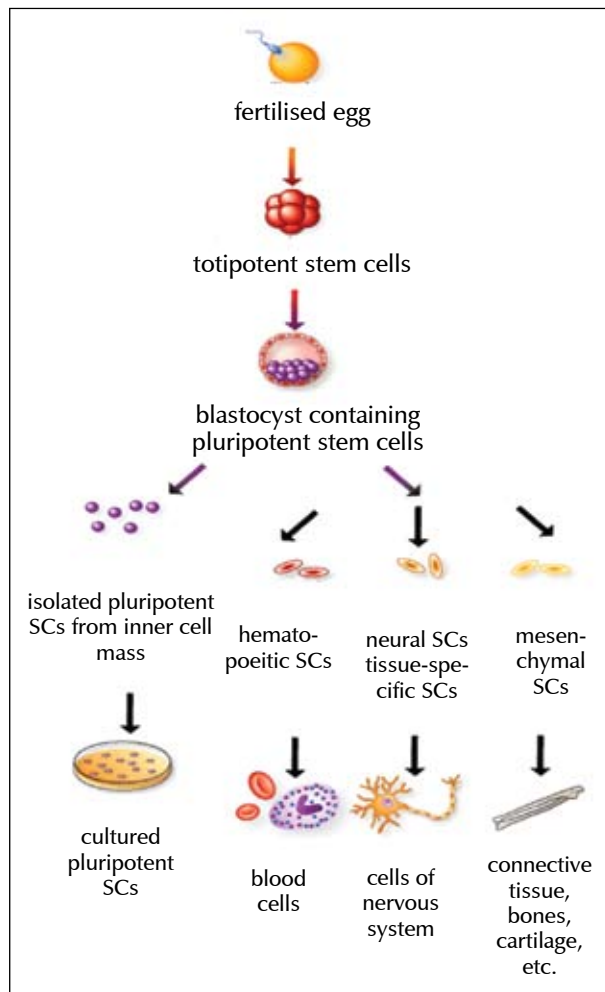
Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός εξαρτάται από σήματα που προέρχονται από άλλα κύτταρα

Για να πολλαπλασιαστεί ένα κύτταρο χρειάζεται



ΕΙΚΟΝΑ 30. Αρχέγονα κύτταρα προσκολλημένα στη βασική μεμβράνη, ενώ ένα κύτταρο αποκολλάται και βαίνει προς διαφοροποίηση.

διεγερτικά σήματα από άλλα κύτταρα, συνήθως τα γειτονικά. Διεγερτικά σήματα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού είναι κυρίως πρωτεϊνικοί αυξητικοί παράγοντες. Αυτές οι εκκρινόμενες σηματοδοτικές πρωτεΐνες προσδένονται σε υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και ενεργοποιούν ενδοκυττάρια σηματοδοτικές οδούς που διεγείρουν την κυτταρική διαίρεση.



ΕΙΚΟΝΑ 31. Διαφοροποίηση ολοδύναμου αρχέγονου κυττάρου.

Ένας από τους πρώτους αυξητικούς παράγοντες που ταυτοποιήθηκε ήταν ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας (platelet-derived growth factor, PDGF), του οποίου οι δράσεις είναι παρόμοιες με αυτές πολλών άλλων αυξητικών παραγόντων. Όταν πήζει το αίμα π.χ. σε ένα τραύμα, τα αιμοπετάλια που έχουν ενσωματωθεί στο θρόμβο εκλύουν PDGF. Ο PDGF προσδένεται σε υποδοχείς με δράση κινάσης της τυροσίνης, οι οποίοι εντοπίζονται στα επιζώντα κύτταρα στη θέση του τραύματος και τα διεγείρει να πολλαπλασιαστούν και να επουλώσουν το τραύμα.

Η ανανέωση της επιδερμίδας κατευθύνεται από πολλά αλληλεπιδρώντα σήματα

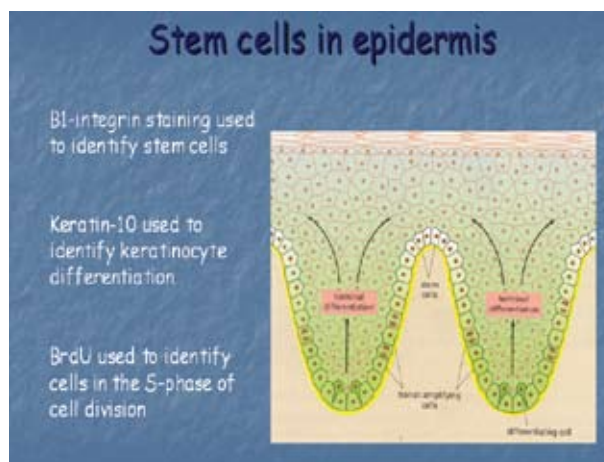
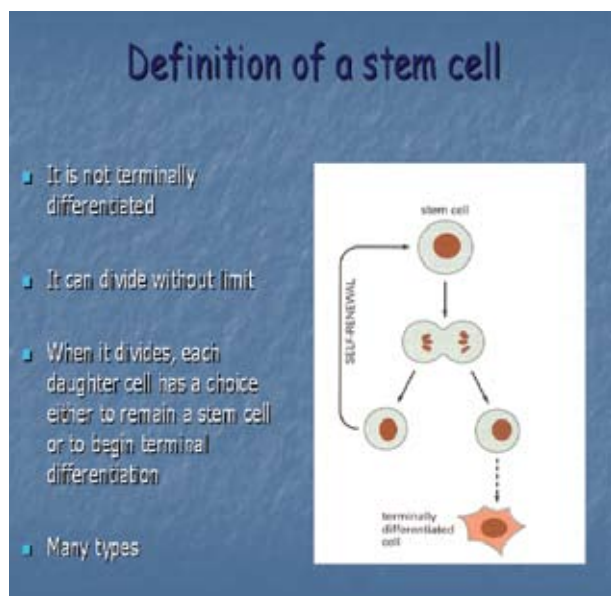
Οι παράγοντες EGF (epidermal growth factor), FGF (fibroblast growth factor), Wnt (wingless), Hedgehog, Notch, BMP/TGFβ (bone morphogenetic protein /transforming growth factor β superfamily) και οι σηματοδοτικοί οδοί της ιντεγκρίνης είναι όλοι εμπλεκόμενοι στην ανανέωση (και σχεδόν εμπλέκονται σε όλους τους ιστούς). Π.χ. μεταλλάξεις σε συστατικά των οδών Hedgehog, Wnt, μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρκίνου.

Οι διαφορετικοί ιστοί ανανεώνονται με διαφορετική ταχύτητα

Τα κύτταρα των ιστών ποικίλουν σημαντικά ως προς την ταχύτητα και το πρότυπο της ανανέωσής τους. Π.χ. τα κύτταρα που επενδύουν το έντερο αντικαθίστανται κάθε λίγες μέρες, ή τα νευρικά

Source	Potential	Type of Cell
Zygote	totipotent	
Blastocyst	pluripotent	embryonic stem cell
Adult	self-renewing	
	multipotent	multipotent stem cell
Organ	self-renewing	progenitor
	limited potential	
	limited renewal	
	limited division	committed progenitor
	no division	differentiated
	functional	

ΕΙΚΟΝΑ 32. Διαφοροποίηση ολοδύναμου αρχέγονου κυττάρου. Τα αρχέγονα κύτταρα μπορούν να προέρχονται από ένα έμβryo-βλαστοκύστη ή από έναν ενήλικα-σωματικό ιστό και έτσι ονομάζονται εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα και ενήλικα αρχέγονα κύτταρα (σωματικά-ειδικά κύτταρα ιστών - adult stem cells).



ΕΙΚΟΝΑ 34. Συνύπαρξη αρχέγονων κυττάρων με διαφοροποιημένα κύτταρα διαφόρων σταδίων.

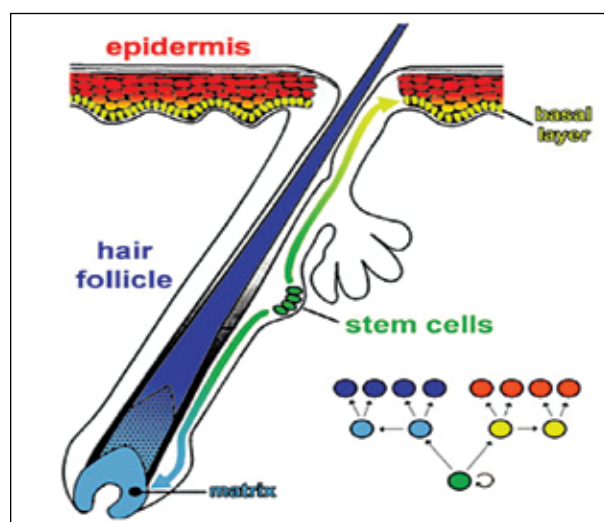
ΕΙΚΟΝΑ 33. Αρχέγονο κύτταρο σε διαίρεση. Το αρχέγονο κύτταρο δεν είναι τελικά διαφοροποιημένο, μπορεί να διαιρείται χωρίς περιορισμό, όταν διαιρείται κάθε θυγατρικό κύτταρο έχει την επιλογή είτε να παραμείνει αρχέγονο, είτε να οδηγηθεί προς την τελική διαφοροποίηση.

κύτταρα επιζούν δια βίου. Ανάμεσα στα δύο άκρα εκτείνεται ένα ολόκληρο φάσμα προτύπων κυτταρικής αντικατάστασης και ιστικής ανανέωσης. Στο δέρμα, στις εξωτερικές στιβάδες της επιδερμίδας συμβαίνει συνεχής απόπτωση κυττάρων και αντικατάστασή τους από κύτταρα που προέρχονται από τις εσωτερικές στιβάδες. Έτσι, η επιδερμίδα ανανεώνεται περίπου εντός 1-2 μηνών, το ήπαρ σε 1 χρόνο, τα οστά σε 10 χρόνια κ.ο.κ.

Η ζωή εξαρτάται από τις διεργασίες ανανέωσης.

Η ανανέωση στην επιδερμίδα δεν είναι τόσο απλό γεγονός όπως αναφέρθηκε. Υπάρχουν πολλά σημεία που πρέπει να ελεγχθούν ανάλογα με τις καταστάσεις π.χ.:

- ο ρυθμός της διαίρεσης του αρχέγονου κυττάρου,
- η πιθανότητα ότι ένα αρχέγονο θυγατρικό κύτταρο θα παραμείνει ως αρχέγονο κύτταρο,
- ο αριθμός των κυτταρικών διαιρέσεων των ενδιάμεσων κυττάρων (transit amplifying cells),
- ο χρόνος εξόδου από τη βασική στιβάδα,
- ο χρόνος που το κύτταρο θα συμπληρώσει το



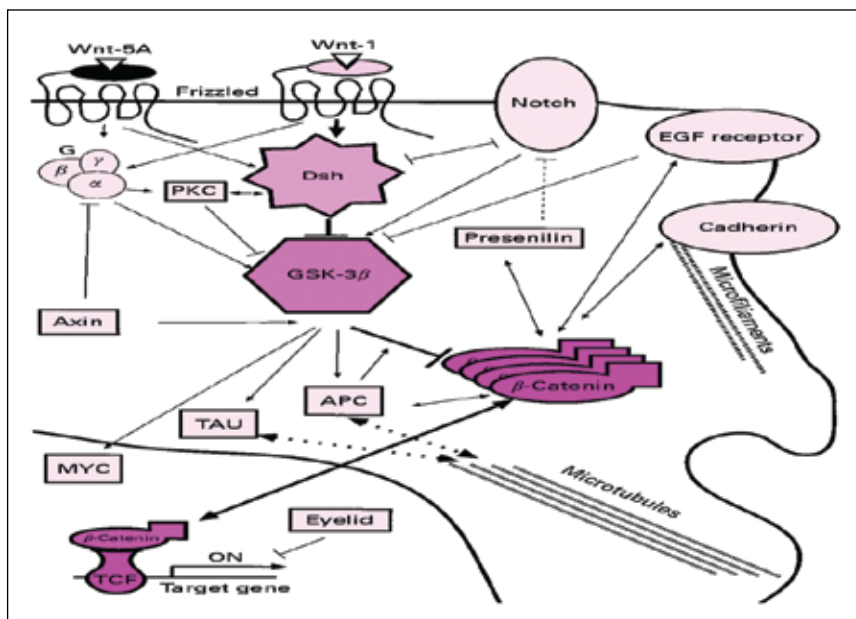
ΕΙΚΟΝΑ 35. Επιδερμίδα με τη βασική μεμβράνη που είναι προσκολλημένα τα αρχέγονα κύτταρα, θύλακας της τρίχας που περιέχει τα αρχέγονα κύτταρα.

τελικό διαφοροποιητικό του πρόγραμμα και θα αποβληθεί από την επιφάνεια κ.λπ.

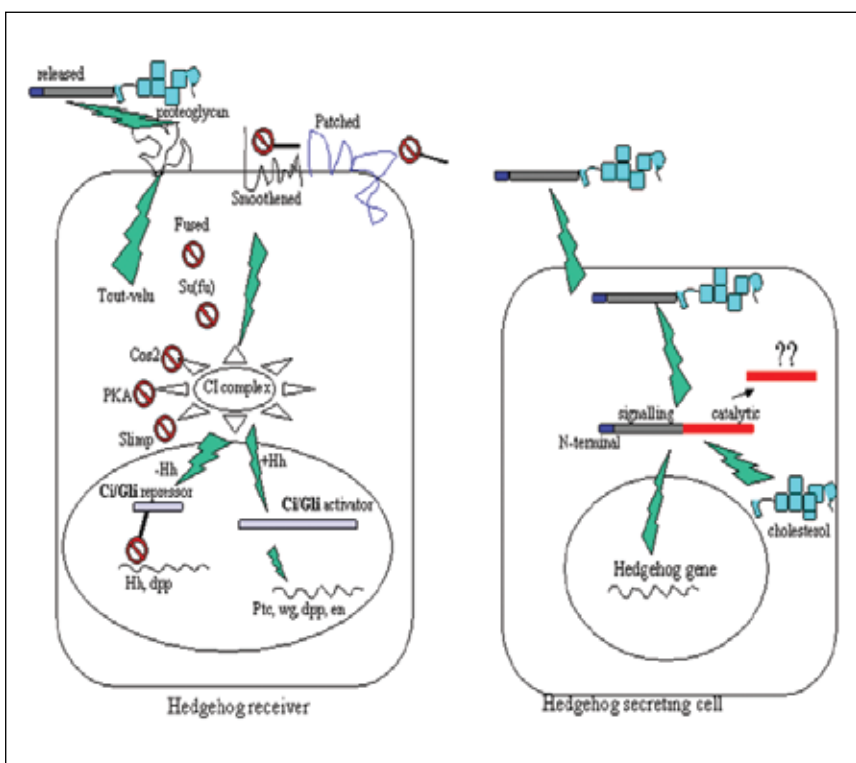
Θάνατος των κυττάρων

Ο θάνατος των κυττάρων αντιρροπεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, έτσι ώστε οι ιστοί ούτε να συρρικνώνονται, ούτε να αυξάνουν.

Το μέγεθος των ιστών διατηρείται σταθερό μέσω της ρύθμισης της ταχύτητας τόσο του κυτταρικού θανάτου, όσο και της κυτταρικής γέννησης.



ΕΙΚΟΝΑ 36. Οδοί διαφόρων παραγόντων.



ΕΙΚΟΝΑ 37. Οδός του παράγοντα Hedgehog.

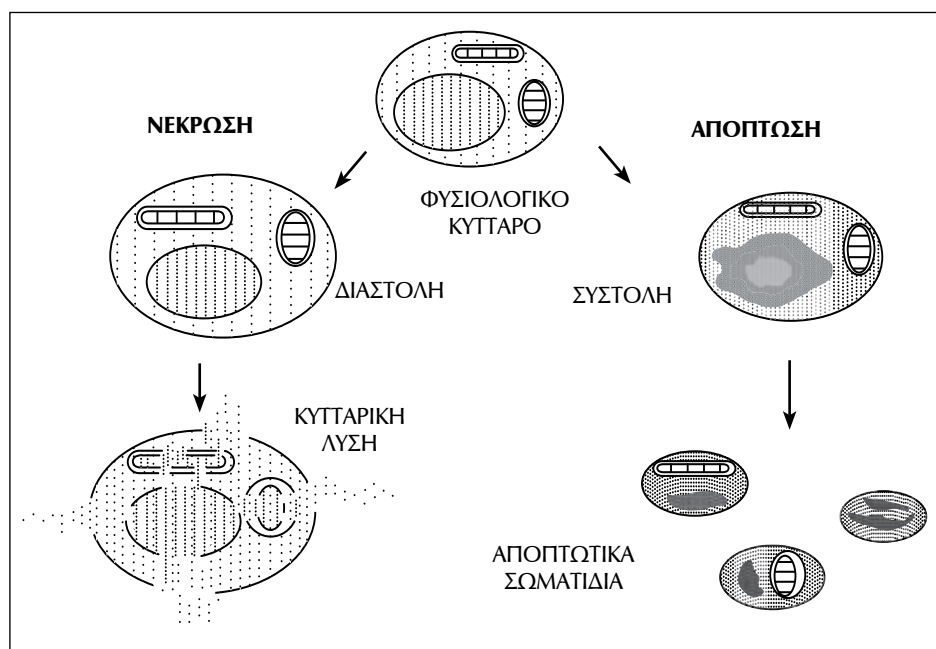
Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος (απόπτωση)

Τα κύτταρα χρειάζονται σήματα από άλλα κύτταρα, όχι μόνο για να πολλαπλασιαστούν, αλλά και για να επιβιώσουν.

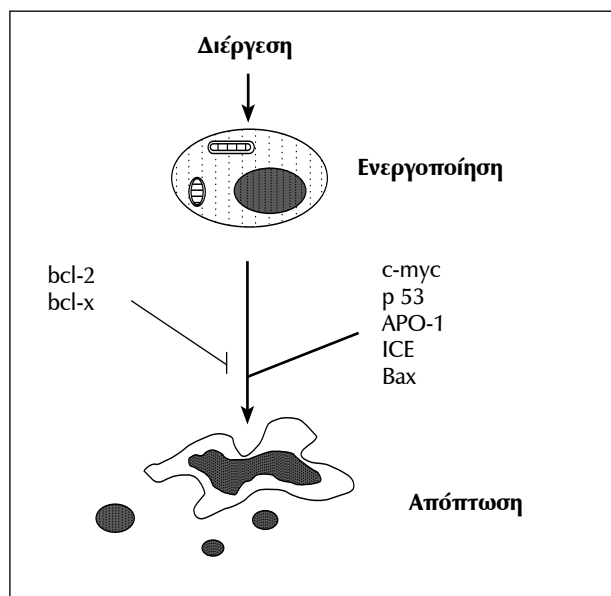
Το γεγονός ότι η επιβίωση των κυττάρων εξαρτάται από την παρουσία σημάτων από άλλα κύτταρα

διασφαλίζει ότι τα κύτταρα θα επιβιώσουν μόνο όταν και όπου χρειάζεται.

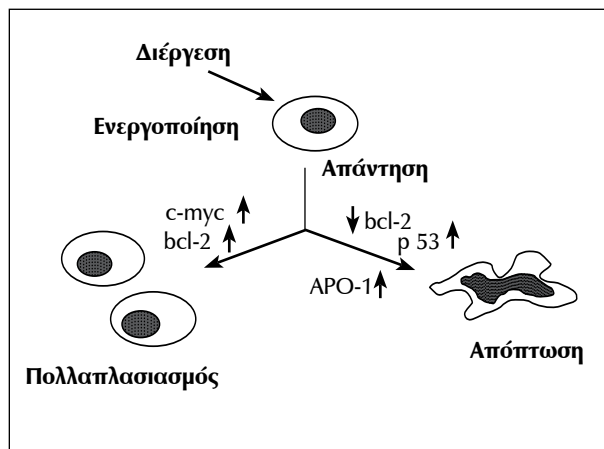
Χωρίς τους σχετικούς παράγοντες επιβίωσης τα κύτταρα ενεργοποιούν ένα ενδοκυττάριο πρόγραμμα αυτοκτονίας και πεθαίνουν με μια διεργασία γνωστή ως Προγραμματισμένος Κυτταρικός Θάνατος (Απόπτωση).



ΕΙΚΟΝΑ 38. Δύο είδη θανάτου, της νέκρωσης και της απόπτωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 39. Γονίδια που ρυθμίζουν την απόπτωση.



ΕΙΚΟΝΑ 40. Ρυθμιστικά γονίδια της απόπτωσης.

Απόπτωση - Νέκρωση

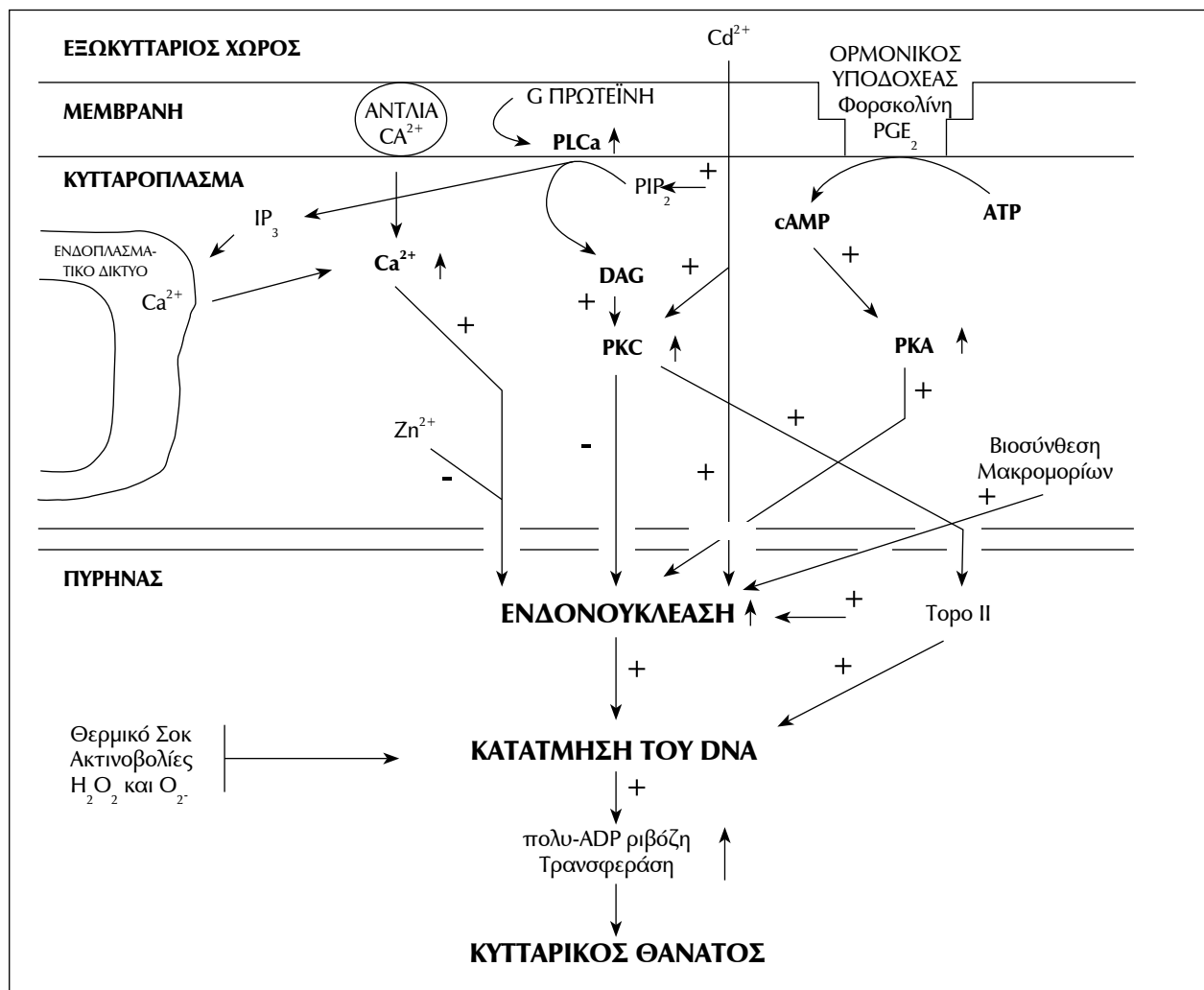
Τα κύτταρα που πεθαίνουν μετά από οξεία βλάβη, δηλ. νέκρωση, τυπικά διογκώνονται, γίνεται λύση της μεμβράνης, κατακερματίζονται και στη συνέχεια διασπείρουν το περιεχόμενό τους πάνω στα γειτονικά κύτταρα, προκαλώντας επιβλαβή φλεγμονώδη απάντηση.

Ένα κύτταρο που υφίσταται προγραμματισμένο

κυτταρικό θάνατο ή αλλιώς απόπτωση, πεθαίνει ήσυχως χωρίς να παραβλάπτει τα γειτονικά κύτταρα.

Το κύτταρο στην απόπτωση συρρικνώνεται και συμπυκνώνεται, ο κυτταροσκελετός καταρρέει, το πυρηνικό περίβλημα αποσυναρμολογείται και το DNA θρυμματίζεται σε μικρά κλάσματα.

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι η επι-



ΣΧΗΜΑ 4. Οδός κυτταρικού θανάτου.

φάνεια του κυττάρου που πεθαίνει με απόπτωση τροποποιείται και εκδηλώνει ιδιότητες που προκαλούν την άμεση φαγοκυττάρωσή του, είτε από τα γειτονικά του κύτταρα, είτε από ένα μακροφάγο, χωρίς καμιά διαρροή των συστατικών του.

Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος

Ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος είναι ενεργή οδός κυτταρικής αυτοκτονίας, που έχει ανάγκη από:

- α) μηνύματα ενεργοποίησης
- β) ενδοκυτταρική μεταφορά του μηνύματος
- γ) έκφραση γονιδίων
- δ) σύνθεση πρωτεϊνών

Ο μηχανισμός που ευθύνεται για αυτό το είδος της ελεγχόμενης κυτταρικής αυτοκτονίας (από-

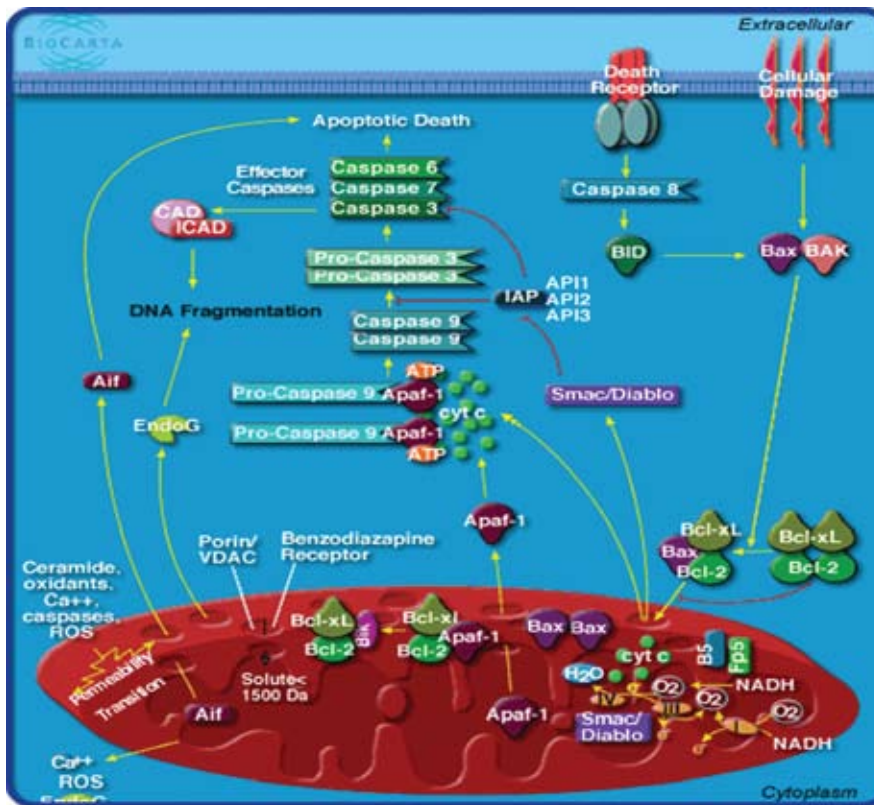
πτωσης) φαίνεται να είναι παρόμοιος σε όλα τα κύτταρα. Περιλαμβάνει μια οικογένεια πρωτεασών (ενζύμων που διασπούν άλλες πρωτεΐνες), οι οποίες ενεργοποιούνται σε απάντηση προς διάφορα σήματα που επάγουν τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο.

Γενετική ρύθμιση της απόπτωσης

Η απόπτωση είναι ενεργός οδός κυτταρικής αυτοκτονίας και χρειάζεται γενετική ρύθμιση.

Γονίδια που ρυθμίζουν την απόπτωση είναι:

- C-myc
- P53
- APO-1\Fas
- Bax
- ICE

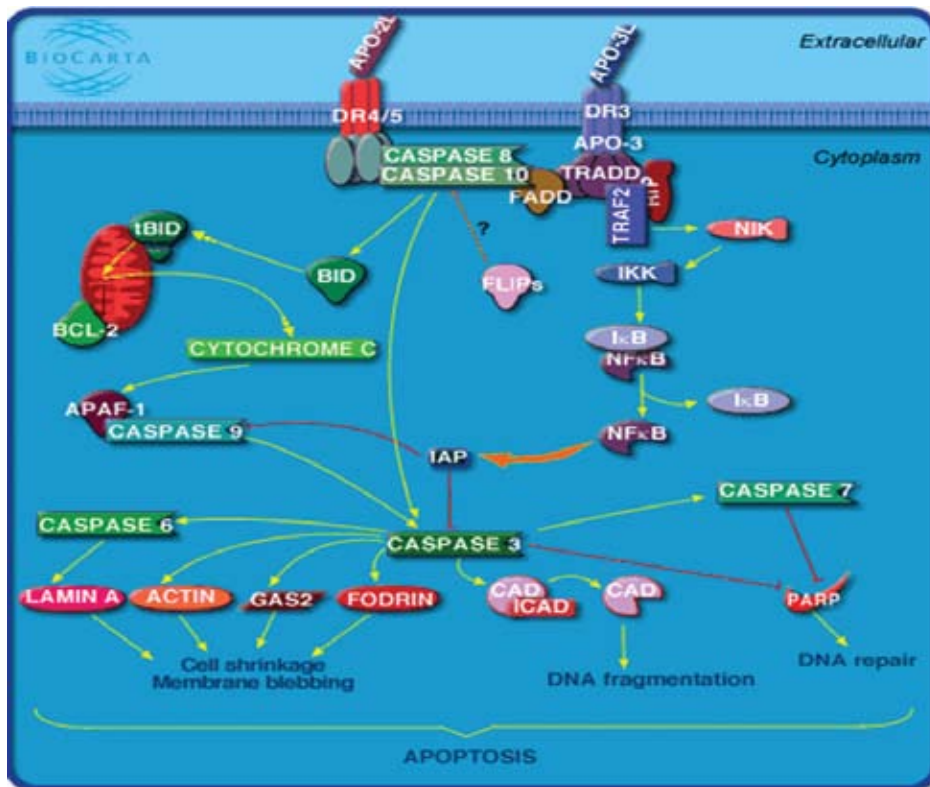


ΕΙΚΟΝΑ 41. Αποπτωτική οδός που ενεργοποιείται από τον υποδοχέα θανάτου. Caspases είναι ένζυμα γνωστά ως πρωτεάσες που διασπούν άλλες πρωτεΐνες. Ονομάζονται και εκτελεστικές "executioner" για το ρόλο τους στο κύτταρο.

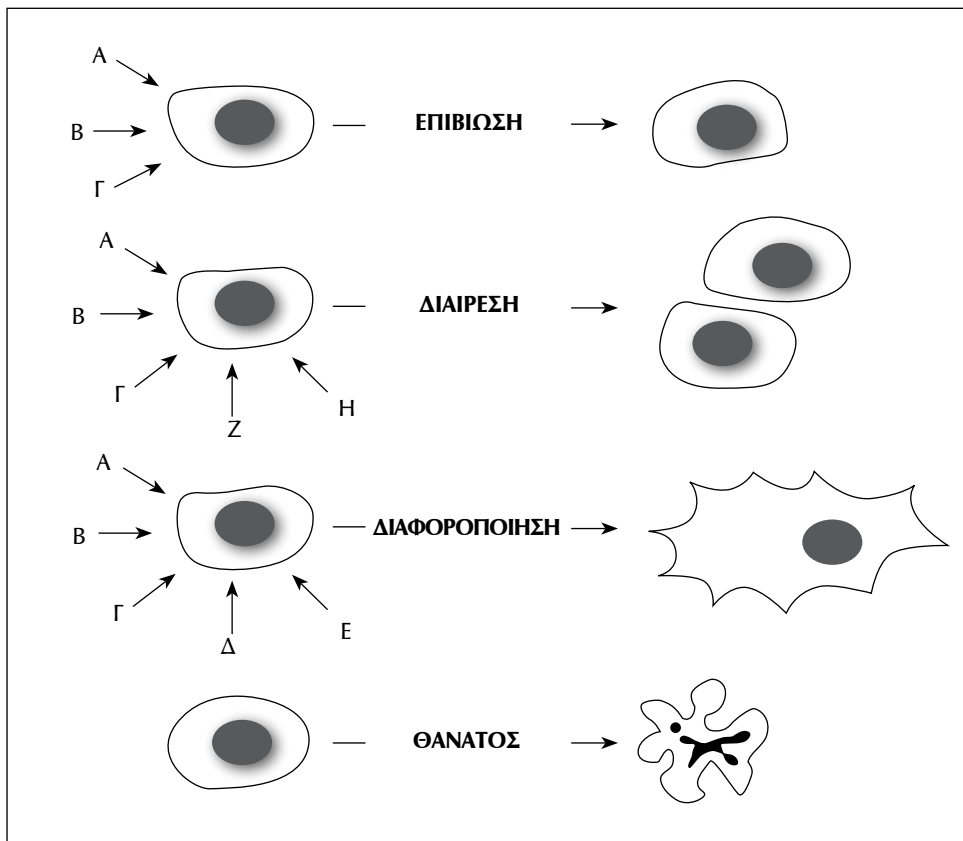
EΙΚΟΝΑ 42. Αποπτωτική οδός που ενεργοποιείται από το Fas/FasL Ligand και χρησιμοποιείται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Διαταραχή αυτής της οδού ενοχοποιείται για την ανάπτυξη αυτοάνοσων νοσημάτων.

Ο μηχανισμός της από-
πτωσης περιλαμβάνει 3
στάδια:

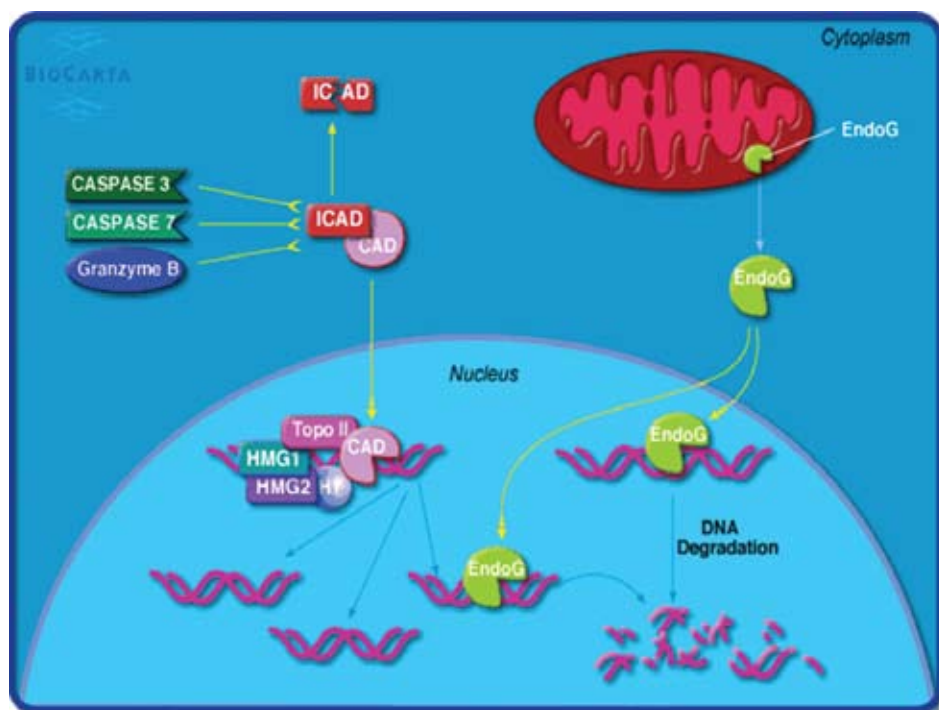
- α) το μήνυμα για τη διέγερση της απόπτωσης και τη μεταφορά του στον ενδοκυττάριο χώρο,
- β) την ενεργοποίηση διαφόρων κυτταροπλασματικών ενζυμικών συστημάτων και τη βιοσύνθεση μακρομορίων,
- γ) την κατάτμηση του DNA και το θάνατο του κυττάρου.



ΕΙΚΟΝΑ 43. Αποπτωτική οδός που ρυθμίζεται από την οικογένεια APO.



ΣΧΗΜΑ 5. Η επιβίωση, η διαίρεση και η διαφοροποίηση εξαρτώνται από σήματα από άλλα κύτταρα. Ο θάνατος συμβαίνει γιατί αποσύρονται τα θετικά μηνύματα επιβίωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 44. Αποπτωτική οδός που ξεκινά από το μιτοχόνδριο.

Γονίδια που αναστέλλουν την απόπτωση είναι:
- Bcl-2, bcl-x

Από τα ανωτέρω αντιλαμβάνεται κανείς την πολυπλοκότητα των κυτταρικών διεργασιών και τους πολυμήχανους μηχανισμούς που εμπλέκονται.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell, Garland Science, New York 2002.
- Ari S. Introduction to Cellular Signal Transduction. New York: Birkhauser Boston, 1999.
- Beckerle M. Cell Adhesion, Oxford, University Press 2002.
- Chiu A, Mahendra S. Human embryonic stem cells, Humana Press, Totowa NJ, USA, 2003.
- Drukker M, Katchman E, Katz G, et al. Human embryonic stem cells and their differentiation derivatives are less susceptible to human rejection than adult cells. Stem cells 2006; 24:221-229.
- Kerr JB. Atlas of Functional Histology, Mosby Ltd, London,

1999.

- Lodish H, Baltimore D, Berk A, et al. Molecular cell Biology, W.H. Freeman Co, 2005, USA.
- Montagna W, Kligman AM, Carlisle KS. Atlas of Normal Human Skin, Springer, 1992.
- Schulz WA. Molecular Biology of Human Cancers, Springer, 2005.
- Sell S. Stem cells. Humana Press, Totowa NJ, USA, 2003.
- Streier L. Biochemistry, New York, WH. Freeman Co, 1997.
- Turnpenny L, Spalluto C, Perrett R, et al. Evaluating human embryonic germ cells: concord and conflict at pluripotent stem cells. Stem cells 2006; 24:212-220.
- Turksen K. Adult stem cells, Humana press, Totowa NJ, USA, 2004.
- Tzortzatou-Stathopoulou F. Genome and Proteome in Oncology, Nova Science Publishers Inc., New York, 2005.
- Και από το Internet.