

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ (ΕΚΠΑ)
ΚΑΤΑΤΑΚΤΗΡΙΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ
ΑΚ.ΕΤΟΥΣ 2017-2018
ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑ: ΒΙΟΛΟΓΙΑ**

1. *Αναφέρατε τρεις τρόπους με τους οποίους ελέγχεται το άνοιγμα της πύλης ενός ιοντικού διαύλου*

Απάντηση: Οι ιοντικοί δίαυλοι επιτρέπουν τη διέλευση ιόντων διαμέσου των μεμβρανών και χαρακτηρίζονται από επιλεκτικότητα. Η επιλεκτικότητά τους εξαρτάται από τη διάμετρο και το σχήμα του ιοντικού διαύλου και την κατανομή των φορτισμένων αμινοξέων που επενδύουν το εσωτερικό του, επιτρέποντας έτσι σε συγκεκριμένα ιόντα να διέλθουν. Οι ιοντικοί δίαυλοι στην πλειονότητά τους ανοίγουν όταν δεχθούν ένα συγκεκριμένο ερέθισμα. Ανάλογα με το ερέθισμα που οδηγεί στο άνοιγμα της πύλης του διαύλου αυτοί κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες α) τους διαύλους που ελέγχονται από την τάση (διαφορά δυναμικού της μεμβράνης), β) τους διαύλους που ελέγχονται από προσδέτες, οι οποίοι προσδένονται σε συγκεκριμένη περιοχή τους διαύλου και οδηγούν στη αλλαγή της δομής και άνοιγμά του και γ) τους διαύλους που ελέγχονται από το stress (μηχανικό ερέθισμα) και ανοίγουν από άσκηση μηχανικής δύναμης που ασκείται στον δίαυλο.

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

Οι τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι παίζουν κρίσιμο ρόλο στη μετάδοση της νευρικής ώσης τόσο στα νευρικά κύτταρα όσο και σε κύτταρα που συνάπτονται με νευρικά, όπως τα μυικά. Βρίσκονται σε πολλά είδη κυττάρων και «ανιχνεύουν» την τάση της μεμβράνης με ειδικές φορτισμένες πρωτεϊνικές περιοχές του διαύλου, που καλούνται αισθητήρες τάσης. Κάθε τέτοια πρωτεΐνη έχει έναν συγκεκριμένο ουδό τάσης και όταν η τάση τον υπερβεί οδηγεί στη μετάπτωση του διαύλου από την κλειστή στην ανοιχτή διαμόρφωση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιου διαύλου αποτελούν οι δίαυλοι νατρίου που επιτρέπουν τη διάδοση της νευρικής ώσης σε απόκριση προς την εκπόλωση που προκαλείται από ένα συνδετοεξεργτώμενο δίαυλο.

Οι συνδετοεξαρτώμενοι δίαυλοι ανοίγουν σε απόκριση πρόσδεσης ενός συνδέτη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι οι υποδοχείς των νευροδιαβιβαστών στις συνάψεις, οι οποίοι στις μεν διεγερτικές συνάψεις είναι δίαυλοι κατιόντων στις δε κατασταλτικές είναι δίαυλοι ανιόντων. Η διάνοξη του διαύλου σε απόκριση προς τον συνδέτη αλλάζει τη διαπερατότητα της μεμβράνης σε ιόντα και μετατρέπει το χημικό σήμα (νευροδιαβιβαστής) σε ηλεκτρικό, εκπολώνοντας τη μεμβράνη και οδηγώντας σε διάνοξη των τασεοελεγχόμενων διαύλων κατιόντων που άγουν την ηλεκτρική ώση. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης, ο οποίος ανοίγει σε απόκριση στην ακετυλοχολίνη και επιτρέπει τη διέλευση κατιόντων.

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

Το όργανο του Corti ανήκει στην κατηγορία των *διαύλων που ενεργοποιούνται από μηχανικά ερεθίσματα*. Το όργανο βρίσκεται κατά μήκος του κοχλίου στο έσω ους. Κάθε ακουστικό τριχωτό κύτταρο έχει μια συστάδα αποφυάδων που προβάλλουν πάνω από την επιφάνεια και καλούνται στερεοκροσσοί. Οι ηχητικοί παλμοί προκαλούν ταλάντωση της βασικής μεμβράνης η οποία προκαλεί την κλίση των στεροκροσσών. Η κλίση αυτή προκαλεί το τέντωμα των ινιδίων που συνδέουν τον έναν στερεοκροσσό με τον μηχανοποδοχέα του διπλανού στερεοκροσσού οδηγώντας σε διάνοιξη και εισροή κατιόντων, η οποία τελικά μετατρέπεται σε νευρική ώση που μέσω του ακουστικού νεύρου διαδίδεται στον εγκέφαλο. Ο μηχανισμός είναι εκπληκτικά ευαίσθητος επιτρέποντας και στον αμυδρότερο ήχο να γίνει αντιληπτός.

2. Ποιοι είναι οι ρόλοι των μοριακών συνοδών για τη μεταφορά πρωτεϊνών στα μιτοχόνδρια;

Απάντηση: Τα μιτοχόνδρια είναι ημιαυτόνομα οργανίδια με δικό του DNA. Παραταύτα, το δικό του γονιδίωμα δεν κωδικοποιεί για όλες τις μιτοχονδριακές πρωτεΐνες, κάποιες από τις οποίες κωδικοποιούνται από το DNA του πυρήνα. Οι πρωτεΐνες αυτές συντίθενται στα ελεύθερα ριβοσώματα και μετά πρέπει να εισαχθούν στο μιτοχόνδριο. Για την είσοδό τους στο οργανίδιο διαθέτουν κατάλληλη αλληλουχία εντοπισμού. Η πρωτεΐνη μετατοπίζεται ταυτόχρονα διαμέσου της εξωτερικής και της εσωτερικής μεμβράνης σε σημεία που αυτές εφάπτονται. Η σηματοδοτική αλληλουχία αναγνωρίζεται από έναν υποδοχέα της εξωτερικής μεμβράνης. Το σύμπλοκο του υποδοχέα με την προσδεδεμένη πρωτεΐνη διαχέεται εγκάρσια στη μεμβράνη μέχρι να φτάσει στη θέση επαφής των δύο μεμβρανών με τη βοήθεια μιας πρωτεΐνης μετατόπισης. Η σηματοδοτική αλυσίδα αποκόπτεται μέσα στο οργανίδιο από μια πεπτιδάση του σήματος. Οι πρωτεΐνες μοριακοί συνοδοί που τραβούν την πρωτεΐνη από τις μεμβράνες και τη βοηθούν να ανακτήσει τη διαμόρφωσή της.

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

Η λειτουργία των πρωτεϊνών μοριακών συνοδών σε φυσιολογικές συνθήκες αύξησης τους επικεντρώνεται στη διατήρηση της ομοιόστασης των πρωτεϊνών συμβάλλοντας στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών και βοηθώντας στη μετατόπιση κατά μήκος των ενδοκυττάρων μεμβρανών. Σε κατάσταση θερμικού σοκ προστατεύουν τις πρωτεΐνες από μετουσίωση.

3. Ποια είναι η κυτταρική λειτουργία της γ -τουμπουλίνης;

Απάντηση: Ο κυτταροσκελετός απαρτίζεται από τρεις κατηγορίες ινιδίων, τους μικροσωληνίσκους, τα ενδιάμεσα ινίδια και τα ινίδια ακτίνης. Οι μικροσωληνίσκοι, οι οποίοι είναι πολυμερή ενός διμερούς σφαιρικών πρωτεϊνών της α και β τουμπουλίνης. Τα διμερή αυτά διατάσσονται γραμμικά σχηματίζοντας ένα πρωτοϊνίδιο και 13 τέτοια πρωτοϊνίδια διατάσσονται κυλινδρικά σχηματίζοντας έναν κοίλο πρωτεϊνικό σωλήνα, τον μικροσωληνίσκο. Οι μικροσωληνίσκοι εξορμώνται από εξειδικευμένα κέντρα οργάνωσης τα οποία ελέγχουν τον αριθμό, την εντόπιση και τον προσανατολισμό τους στο κυτταρόπλασμα. Στα ζωικά κύτταρα το κεντροσωμάτιο που εντοπίζεται κοντά στον πυρήνα οργανώνει τη συστοιχία των μικροσωληνίσκων που διατάσσονται ακτινωτά προς όλο το κυτταρόπλασμα. Τα κεντροσωμάτια περιέχουν εκατοντάδες δομές σε σχήμα δακτυλίου που αποτελούνται από ένα άλλο είδος τουμπουλίνης, την γ -τουμπουλίνη. Κάθε δακτύλιος γ -τουμπουλίνης χρησιμεύει ως θέσης εμπυρήνωσης για τον πολυμερισμό ενός μικροσωληνίσκου. Τα διμερή $\alpha\beta$ -τουμπουλίνης προστίθενται στο δακτύλιο της γ -τουμπουλίνης με ειδικό προσανατολισμό, με αποτέλεσμα το πλην άκρο κάθε μικροσωληνίσκου να ενσωματώνεται στο κεντροσωμάτιο και η ανάπτυξη να γίνεται μόνο από το συν άκρο. Η γ -τουμπουλίνη ως συστατικό του κεντροσωματίου διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην οργάνωση του κυτταροσκελετού τόσο στη μεσόφαση όσο και στη φάση M (μιτωτική άτρακτος) καθώς τα διμερή της $\alpha\beta$ -τουμπουλίνης δεν μπορούν να πολυμεριστούν εάν δεν προηγηθεί εμπυρήνωση σε γ -τουμπουλίνη.

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

4. Πώς ρυθμίζουν οι πρωτεΐνες της οικογένειας Bcl-2 την απόπτωση του κυττάρου στα θηλαστικά;

Απάντηση: Ο απόλυτος αριθμός αλλά και οι αναλογίες των διαφόρων τύπων κυττάρων ρυθμίζονται με απόπτωση. Η απόπτωση είναι μια διεργασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, κατά την οποία το κύτταρο αποδομείται με πρωτεόλυση. Ο κυτταροσκελετός καταρρέει, η χρωματίνη θρυμματίζεται, ο πυρηνικός φάκελος διαρρηγνύεται και συνολικά το κύτταρο πακετάρεται σε κυστίδια τα οποία φαγοκυτταρώνονται άμεσα από φαγοκύτταρα. Η απόπτωση διεκπεραιώνεται χωρίς φλεγμονή και είναι εξαιρετικά διαδεδομένη τόσο σε αναπτυξιακές διαδικασίες όσο και σε περιπτώσεις που το κύτταρο έχει βλάβες που δεν επιδιορθώνονται. Η απόπτωση οδηγεί σε «ήσυχο» θάνατο και επιτρέπει την ανακύκλωση των υλικών του κυττάρου. Ο μηχανισμός που ευθύνεται για την απόπτωση είναι παρόμοιος σε όλα τα ζωικά κύτταρα και περιλαμβάνει μια κατηγορία πρωτεασών, τις προκασπάσες. Οι προκασπάσες ενεργοποιούνται με πρωτεόλυση προς ενεργές κασπάσες μετά από ειδικά σήματα που επάγουν την απόπτωση. Η ενεργοποίηση της απόπτωσης είναι του χαρακτήρα «όλου ή τίποτα». Η πρωτεολυτική ακολουθία είναι μη αντιστρεπτή, καταστροφική και αυτοενισχυόμενη.

Οι κύριες πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την ενεργοποίηση των προκασπασών είναι ενδοκυττάρια και ανήκουν στην οικογένεια της πρωτεΐνης Bcl-2. Ορισμένα μέλη αυτής της οικογένειας προάγουν την ενεργοποίηση των προκασπασών και τον κυτταρικό θάνατο, ενώ άλλα μέλη αναστέλλουν την απόπτωση. Δύο από τις σημαντικότερες πρωτεΐνες είναι η Bak και η Bax. Αυτές οι πρωτεΐνες ενεργοποιούν έμμεσα τις προκασπάσες, επάγοντας την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια στο κυτταρόπλασμα.

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

Το κυτόχρωμα c προάγει τη συναρμολόγηση μιας μεγάλης ακτινωτής δομής η οποία στρατολογεί συγκεκριμένα μόρια προκασπασών και σχηματίζει ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο, το αποπτωσωμάτιο. Εκεί τα μόρια των προκασπασών ενεργοποιούνται και πυροδοτούν την ακολουθία των κασπασών που οδηγεί σε απόπτωση. Οι πρωτεΐνες Bak και η Bax ενεργοποιούνται από άλλες πρωτεΐνες επαγωγής θανάτου της ίδιας οικογένειας, οι οποίες παράγονται ή ενεργοποιούνται από ποικίλες κυτταρικές βλάβες π.χ. θραύση κλώνου στο DNA (ενεργοποίηση του p53). Άλλα μέλη της οικογένειας όπως και η ίδια η Bcl-2 αναστέλλουν την απόπτωση. Μια από τις δράσεις τους είναι ότι δεν αφήνουν τις Bak και η Bax ν' απελευθερώσουν το κυτόχρωμα c από τα μιτοχόνδρια. Μερικές πρωτεΐνες της οικογένειας όπως η Bad, προσδένονται απ' ευθείας στα αντιαποπρωτικά μέλη της οικογένειας και αναστέλλουν τη δράση τους προάγοντας την απόπτωση. Η επιβίωση ενός κυττάρου θηλαστικού καθορίζεται από την ισορροπία ανάμεσα στο προαποπρωτικά και τα αντιαποπρωτικά μέλη της οικογένειας Bcl-2. Ανισορροπία οδηγεί είτε σε αυξημένη απόπτωση είτε σε μειωμένη απόπτωση. Μια τέτοια περίπτωση αποτελεί το θυλακοειδές λέμφωμα των B κυττάρων, στην οποία το γονίδιο της Bcl-2 έχει μετατεθεί από την αρχική του θέση στο χρωμόσωμα 18 στο χρωμόσωμα 14 και έχει τεθεί υπό τη ρυθμιστική δράση του υποκινητή των ανοσοσφαιρινών, με συνέπεια να εκφράζεται συνεχώς. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε αύξηση των B λεμφοκυττάρων, η οποία όμως δεν οφείλεται σε αυξημένο πολλαπλασιασμό αλλά σε μειωμένη απόπτωση.