

**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
(ΕΚΠΑ)**

ΚΑΤΑΤΑΚΤΗΡΙΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

ΑΚ.ΕΤΟΥΣ 2022-2023

ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑ: ΒΙΟΛΟΓΙΑ

1) Ευκαρυωτικό ριβόσωμα: δομή, μόρια που το συγκροτούν και τόπος σχηματισμού

Η ακριβής και γρήγορη μετάφραση του mRNA σε πρωτεΐνη προϋποθέτει τη λειτουργία μιας μοριακής μηχανής που γαντζώνεται πάνω σ' ένα mRNA, καταλαμβάνει και τοποθετεί τα σωστά μόρια tRNA και κατόπιν διασυνδέει ομοιοπολικά τα αμινοξέα που αυτά μεταφέρουν ώστε να σχηματιστεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα. Σε προκαρυώτες και ευκαρυώτες, η μηχανή που πραγματοποιεί αυτό το έργο είναι το ριβοσωμάτιο. Το ριβοσωμάτιο είναι ένα μεγάλο σύμπλοκο που απαρτίζεται από δεκάδες μικρές πρωτεΐνες (τις ριβοσωμικές πρωτεΐνες) και πολυάριθμα μόρια RNA που αποκαλούνται ριβοσωμικά RNA (rRNA). Ένα τυπικό κύτταρο περιέχει εκατομμύρια ριβοσωμάτια στο κυτταρόπλασμά του. Τα ριβοσώματα αποτελούνται από μια μεγάλη και μια μικρή υπομονάδα, οι οποίες προσαρμόζονται κατάλληλα η μια στην άλλη για να σχηματίσουν ένα πλήρες ριβοσωμάτιο. Η μικρή υπομονάδα συνταιριάζει τα μόρια tRNA στα κωδικόνια του mRNA, ενώ η μεγάλη καταλύει το σχηματισμό των ομοιοπολικών πεπτιδικών δεσμών οι οποίοι συνδέουν τα αμινοξέα σε μια πολυπεπτιδική αλυσίδα. Οι δύο υπομονάδες φτάνουν μαζί πάνω σ' ένα μόριο mRNA, συνήθως κοντά στην αρχή του (5' άκρο), για να ξεκινήσουν τη σύνθεση μιας πρωτεΐνης. Στη συνέχεια, το ριβοσωμάτιο μετακινείται κατά μήκος του mRNA και μεταφράζει την αλληλουχία των νουκλεοτιδίων σε μια ακολουθία αμινοξέων με ρυθμό ένα κωδικόνιο τη φορά. Το ριβοσωμάτιο χρησιμοποιεί τα μόρια tRNA για την προσθήκη ενός αμινοξέος στο άκρο της αυξανόμενης πολυπεπτιδικής αλυσίδας με τη σωστή σειρά. Μόλις ολοκληρωθεί η σύνθεση της πρωτεΐνης, οι δύο υπομονάδες του ριβοσωματίου δίστανται.

Στο κυτταροδιάλυμα υπάρχουν δύο διαφορετικοί πληθυσμοί ριβοσωματίων. Τα μεμβρανικά ριβοσωμάτια είναι προσκολλημένα στην πλευρά της μεμβράνης του ΕΔ (και στην εξωτερική πυρηνική μεμβράνη) που εφάπτεται με το κυτταροδιάλυμα και συνθέτουν τις πρωτεΐνες που θα μετατοπιστούν στο εσωτερικό του ΕΔ. Τα ελεύθερα ριβοσωμάτια δε συνδέονται με καμιά μεμβράνη και συνθέτουν όλες τις άλλες πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από το πυρηνικό DNA. Τα μεμβρανικά και τα ελεύθερα ριβοσωμάτια είναι δομικά και λειτουργικά πανομοιότυπα: διαφέρουν μόνο ως προς το είδος των πρωτεϊνών που συνθέτουν σε μια δεδομένη στιγμή. Όταν ένα ριβοσωμάτιο συνθέτει μια πρωτεΐνη που περιέχει σηματοδοτική αλληλουχία για το ΕΔ, αυτή η αλληλουχία κατευθύνει το ριβοσωμάτιο στη μεμβράνη του ΕΔ. Οι ριβοσωματικές υπομονάδες συντίθενται στον πυρηνίσκο, μία δομή μέσα στον πυρήνα, όπου εκεί μεταγράφονται τα γονίδια του ριβοσωμικού RNA. Εκεί, τα μόρια των ριβοσωμικών RNA συνδυάζονται με πρωτεΐνες για να δημιουργήσουν τα ριβοσωμάτια.

2) Πώς αποδομούνται οι πρωτεΐνες;

Αφού απελευθερωθεί η πρωτεΐνη από το ριβοσωμάτιο, το κύτταρο μπορεί να ρυθμίσει την ενεργότητα και τη διάρκεια ζωής της με διάφορους τρόπους. Όπως συμβαίνει και στον αριθμό των ατόμων ενός πληθυσμού, ο αριθμός των αντιγράφων μιας πρωτεΐνης σ' ένα κύτταρο εξαρτάται όχι μόνο από το πόσο γρήγορα δημιουργούνται αλλά επίσης και από το χρόνο ζωής τους. Ο χρόνος ζωής των διαφόρων πρωτεϊνών ποικίλλει πολύ. Οι δομικές πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στη συγκρότηση αρκετά σταθερών ιστών, όπως τα οστά ή οι μύες, έχουν χρόνο ζωής αρκετών μηνών ή ακόμα και ετών. Αντίθετα, άλλες πρωτεΐνες, όπως τα μεταβολικά ένζυμα και οι πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την αύξηση και την κυτταρική διαίρεση, έχουν πολύ μικρότερη διάρκεια ζωής, μερικές ημέρες, ώρες ή ακόμα και δευτερόλεπτα.

Τα κύτταρα παράγουν πολλές πρωτεΐνες με ρόλο τη διάσπαση άλλων πρωτεϊνών στα αμινοξέα τους, διεργασία γνωστή ως πρωτεόλυση. Τα ένζυμα που αποδομούν τις πρωτεΐνες, πρώτα σε μικρά πεπτίδια και τελικά σε αμινοξέα, καλούνται πρωτεάσες. Οι πρωτεάσες δρουν υδρολύοντας τους πεπτιδικούς δεσμούς που ενώνουν τα αμινοξέα μεταξύ τους. Μια λειτουργία των πρωτεολυτικών οδών είναι η γρήγορη αποδόμηση των πρωτεϊνών με μικρό χρόνο ζωής. Μια άλλη λειτουργία είναι η αναγνώριση και απομάκρυνση των πρωτεϊνών που έχουν υποστεί βλάβη ή έχουν διπλωθεί με λάθος τρόπο.

Στα ευκαρυωτικά κύτταρα, οι πρωτεΐνες αποδομούνται από μεγάλες πρωτεϊνικές μηχανές που καλούνται πρωτεοσωμάτια, τα οποία βρίσκονται τόσο στο κυτταρόπλασμα όσο και στον πυρήνα. Ένα πρωτεοσωμάτιο περιέχει ένα κεντρικό κοίλο κύλινδρο, ο οποίος σχηματίζεται από πρωτεάσες, των οποίων τα ενεργά κέντρα είναι στραμμένα προς την εσωτερική επιφάνεια του κυλίνδρου. Στα δύο άκρα του κυλίνδρου τοποθετείται ένα πώμα από μεγάλα πρωτεϊνικά σύμπλοκα, τα οποία σχηματίζονται τουλάχιστον από 10 διαφορετικά είδη πρωτεϊνικών υπομονάδων. Αυτά τα πρωτεϊνικά πώματα συνδέονται με τις πρωτεΐνες που προορίζονται για αποδόμηση και τις προωθούν στον εσωτερικό θάλαμο του κυλίνδρου χρησιμοποιώντας ενέργεια από την υδρόλυση του ATP. Εκεί, οι πρωτεάσες αποδομούν τις πρωτεΐνες σε μικρά πεπτίδια, τα οποία κατόπιν απελευθερώνονται. Η συγκεκριμένη διάταξη εξασφαλίζει ότι οι πρωτεάσες που βρίσκονται στο εσωτερικό του κυλίνδρου δεν δρουν ανεξέλεγκτα στο κύτταρο και, επιπλέον, τροφοδοτούνται με πολύ επιλεγμένα πρωτεϊνικά υποστρώματα.

Στους ευκαρυώτες, τα πρωτεοσωμάτια δρουν κυρίως σε πρωτεΐνες που έχουν σημαθεί γι' αποδόμηση με την ομοιοπολική πρόσδεση μιας μικρής πρωτεΐνης γνωστής ως ουμπικουϊτίνη. Εξειδικευμένα ένζυμα «σημαδεύουν» τις πρωτεΐνες που πρόκειται ν' αποδομηθούν με μια μικρή αλυσίδα μορίων ουμπικουϊτίνης. Στη συνέχεια, οι ουμπικουϊτινωμένες πρωτεΐνες αναγνωρίζονται, ξεδιπλώνονται και τροφοδοτούν το πρωτεοσωμάτιο το οποίο τις «συλλαμβάνει», μέσω ορισμένων πρωτεϊνών του πώματος. Οι πρωτεΐνες με μικρό χρόνο ζωής συχνά διακρίνονται από την παρουσία μιας βραχείας αλληλουχίας αμινοξέων η οποία χαρακτηρίζει την πρωτεΐνη ως υποψήφια να υποστεί ουμπικουϊτινώση και ν' αποδομηθεί στο πρωτεοσωμάτιο. Αυτό το πρωτεολυτικό σύστημα που εξαρτάται από την ουμπικουϊτίνη επίσης αναγνωρίζει και αποδομεί αποδιαταγμένες πρωτεΐνες, πρωτεΐνες με λάθος δίπλωμα, καθώς και πρωτεΐνες οι οποίες περιέχουν αμινοξέα που έχουν υποστεί οξειδωση ή κάποια άλλη βλάβη. Τα ένζυμα που καταλύουν την προσθήκη της ουμπικουϊτίνης σε αυτές τις πρωτεΐνες φαίνεται ότι αναγνωρίζουν ειδικά σήματα που εμφανίζονται στην επιφάνεια των πρωτεϊνών από λάθος δίπλωμα ή χημική βλάβη.

3) Τι είναι οι δεύτεροι αγγελιοφόροι. Δώστε 2 παραδείγματα

Τα περισσότερα εξωκυττάρια σηματοδοτικά μόρια είναι πρωτεΐνες, πεπτίδια ή μικρά, υδρόφιλα μόρια, τα οποία συνδέονται με υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας που διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη. Οι διαμεμβρανικοί υποδοχείς ανιχνεύουν ένα σήμα στο εξωτερικό και το μεταβιβάζουν, σε νέα μορφή, διαμέσου της μεμβράνης προς το εσωτερικό του κυττάρου. Ο υποδοχέας εκτελεί το πρώτο βήμα της μεταβίβασης: παραλαμβάνει το εξωτερικό σήμα και απαντά δημιουργώντας ένα νέο ενδοκυττάριο σήμα. Αυτό δεν είναι παρά το αρχικό συμβάν σε μια ακολουθία ενδοκυττάρων διεργασιών μεταβίβασης του σήματος. Στις διεργασίες αυτές, το σήμα μεταβιβάζεται «καθοδικά» μέσω διαδοχικών ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μορίων, καθένα από τα οποία παράγει ή ενεργοποιεί το επόμενο σηματοδοτικό μόριο, έως ότου ενεργοποιηθεί ένα μεταβολικό ένζυμο, πυροδοτηθεί ή κατασταλεί η έκφραση ενός γονιδίου ή δραστηριοποιηθεί ο κυτταροσκελετός. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η απάντηση του κυττάρου.

Οι υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες (G-protein-linked receptors, GPCR) είναι η μεγαλύτερη οικογένεια υποδοχών της κυτταρικής επιφάνειας. Οι υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες μπορούν να αλληλεπιδράσουν είτε με διαύλων ιόντων είτε με ενζυμικούς στόχους. Οι αλληλεπιδράσεις των G-πρωτεϊνών με διαύλους ιόντων μεταβάλλουν την κατάσταση και τη συμπεριφορά του κυττάρου. Οι αλληλεπιδράσεις τους με ενζυμικούς στόχους έχουν λιγότερο γρήγορες και πιο περίπλοκες συνέπειες, καθώς οδηγούν στο σχηματισμό επιπρόσθετων ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μορίων. Τα πιο συνήθη ένζυμα-στόχοι για τις G-πρωτεΐνες είναι η αδενυλική κυκλάση, η οποία παράγει το μικρό σηματοδοτικό μόριο κυκλικό AMP, και η φωσφολιτάση C, η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή δύο άλλων μικρών σηματοδοτικών μορίων, την τριφωσφορική ινοσιτόλη και την διακυλογλυκερόλη. Η τριφωσφορική ινοσιτόλη, με τη σειρά της, προάγει τη συσσώρευση κυτταροπλασματικού Ca^{2+} , ενός διαφορετικού ενδοκυττάρου σηματοδοτικού μορίου. Η αδενυλική κυκλάση και η φωσφολιτάση C ενεργοποιούνται από διαφορετικά είδη G-πρωτεϊνών επιτρέποντας στα κύτταρα να συνδέσουν το σχηματισμό μικρών μορίων με διαφορετικά εξωκυττάρια σήματα. Τα μικρά μόρια αυτών των οδών συχνά καλούνται δεύτεροι αγγελιοφόροι (όπου «πρώτοι αγγελιοφόροι» θεωρούνται τα εξωκυττάρια σήματα που αρχικά ενεργοποίησαν τα ένζυμα). Παράγονται σε μεγάλες ποσότητες και κατόπιν απομακρύνονται με διάχυση από τη θέση παραγωγής τους, ενισχύοντας και αναμεταδίδοντας το σήμα σε όλο το κύτταρο.

Πολλά εξωκυττάρια σήματα τα οποία δρουν μέσω GPCR επηρεάζουν την ενεργότητα της αδενυλικής κυκλάσης κι έτσι μεταβάλλουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του κυκλικού AMP. Συνήθως, η ενεργοποιημένη α υπομονάδα της G-πρωτεΐνης ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση, με συνέπεια να αυξάνει εντυπωσιακά κι αιφνίδια η σύνθεση του κυκλικού AMP από το ATP (το οποίο υπάρχει πάντοτε στα κύτταρα). Ένα δεύτερο ένζυμο, η φωσφοδιεστεράση του κυκλικού AMP, αποδομεί γρήγορα το κυκλικό AMP σε απλό AMP κι έτσι το σήμα τερματίζεται. Το κυκλικό AMP είναι υδατοδιαλυτό μόριο κι έτσι μπορεί να προωθήσει το σήμα από τη θέση της μεμβράνης όπου συντίθεται σε πρωτεΐνες που εντοπίζονται στο κυτταροδιάλυμα, στον πυρήνα ή σε άλλα οργανίδια. Το κυκλικό AMP δρα κυρίως μέσω ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης που εξαρτάται από το κυκλικό AMP (PKA). Αυτό το ένζυμο συνήθως είναι ανενεργό σ' ένα σύμπλοκο με μια άλλη πρωτεΐνη. Η πρόσδεση του κυκλικού AMP προκαλεί αλλαγή διαμόρφωσης που απελευθερώνει το ενεργό ένζυμο. Στη συνέχεια, η ενεργός πρωτεϊνική κινάση καταλύει τη φωσφορυλίωση ειδικών καταλοίπων σερίνης ή θρεονίνης συγκεκριμένων ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και μεταβάλλει την ενεργότητά τους. Σε διάφορα είδη κυττάρων υπάρχουν διαφορετικές ομάδες πρωτεϊνών-στόχων που είναι διαθέσιμες για

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ ΠΡΟΣΒΑΣΗ

φωσφορυλίωση, γεγονός που εξηγεί γιατί οι επιδράσεις του κυκλικού AMP ποικίλλουν από κύτταρο σε κύτταρο.

Μερικά εξωκυττάρια σηματοδοτικά μόρια ασκούν τη δράση τους μέσω μιας G-πρωτεΐνης που καλείται G α , η οποία ενεργοποιεί το μεμβρανικό ένζυμο -φωσφολιπάση C αντί για την αδενυλική κυκλάση. Μόλις ενεργοποιηθεί, η φωσφολιπάση C μεταδίδει το σήμα της διασπώντας ένα λιπίδιο που είναι συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης. Συγκεκριμένα, η φωσφολιπάση C δρα σ' ένα μεμβρανικό φωσφολιπίδιο ινοσιτόλης, το οποίο βρίσκεται σε μικρές ποσότητες στην εσωτερική πλευρά της λιπιδικής διπλοστιβάδας της κυτταρικής μεμβράνης. Η φωσφολιπάση C σχηματίζει δύο διαφορετικά αγγελιοφόρα μόρια, την 1,4,5-τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP3) και τη διακυλογλυκερόλη (diacylglycerol, DAG). Τόσο η IP3 όσο και η DAG παίζουν καίριο ρόλο στην ενδοκυττάρια σηματοδότηση. Η IP3 είναι ένα υδατοδιαλυτό φωσφορικό σάκχαρο που απελευθερώνεται στο κυτταροδιάλυμα, όπου προσδέεται σε διαύλους Ca²⁺ της μεμβράνης και προκαλεί το άνοιγμά τους. Τα ιόντα Ca²⁺ που είναι αποθηκευμένα στο ενδοπλασματικό δίκτυο εκρέουν γρήγορα προς το κυτταροδιάλυμα μέσω των ανοικτών διαύλων. Έτσι, η συγκέντρωση των ελεύθερων ιόντων Ca²⁺ στο κυτταροδιάλυμα, η οποία κανονικά είναι πολύ χαμηλή, αυξάνει απότομα. Εν συνέχεια, αυτά τα ιόντα Ca²⁺ ενεργοποιούν άλλες πρωτεΐνες.

4) Τι είναι οι επιγενετικές τροποποιήσεις και ποια μόρια επηρεάζουν

Για να διατηρήσει την ταυτότητά του ένα κύτταρο που πολλαπλασιάζεται, τα πρότυπα της έκφρασης των γονιδίων που είναι υπεύθυνα γι' αυτή την ιδιότητα πρέπει να διατηρούνται στη μνήμη του και να μεταβιβάζονται στους απογόνους του από γενιά σε γενιά. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί κυτταρικής μνήμης που μεταβιβάζουν πρότυπα έκφρασης γονιδίων από το μητρικό στα θυγατρικά κύτταρα χωρίς να μεταβάλλεται η νουκλεοτιδική αλληλουχία του DNA, οι οποίοι θεωρούνται ως μορφές επιγενετικής κληρονομής. Οι επιγενετικές τροποποιήσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο των προτύπων έκφρασης γονιδίων, επιτρέποντας στα κύτταρά μας τη μόνιμη καταγραφή παροδικών σημάτων που δέχονται από το περιβάλλον τους.

Τα κύτταρα διαθέτουν αρκετούς τρόπους για να διασφαλίσουν ότι οι απόγονοί τους θα «θυμούνται» το είδος τους. Ένας από τους πιο απλούς και πιο σημαντικούς τρόπους είναι ο μηχανισμός της θετικής ανάδρομης τροφοδότησης, κατά τον οποίο μια κύρια ρυθμιστική πρωτεΐνη ενεργοποιεί τη μεταγραφή του γονιδίου της συγχρόνως με την ενεργοποίηση διαφόρων άλλων γονιδίων. Κάθε φορά που το κύτταρο διαιρείται, αυτή η ρυθμιστική πρωτεΐνη κατανέμεται στα δύο θυγατρικά κύτταρα, όπου συνεχίζει να διεγείρει τον ίδιο μηχανισμό. Η συνεχής διέγερση διασφαλίζει ότι η ρυθμιστική πρωτεΐνη θα συνεχίσει να παράγεται στις επόμενες κυτταρικές γενιές. Αυτός ο μηχανισμός είναι κρίσιμος για τον καθορισμό των «αυτοσυντηρούμενων» κυκλωμάτων έκφρασης γονιδίων που επιτρέπουν σ' ένα κύτταρο να δεσμευτεί σε μια συγκεκριμένη κατεύθυνση διαφοροποίησης κι έπειτα να μεταβιβάσει αυτή τη δέσμευση στους απογόνους του. Παρότι οι μηχανισμοί θετικής ανάδρομης τροφοδότησης είναι κυρίως υπεύθυνοι για να διασφαλίσουν ότι τα θυγατρικά κύτταρα θα θυμούνται τι είδος κυττάρων προορίζονται να γίνουν, υπάρχουν και άλλοι τρόποι για να ενισχυθεί η κυτταρική ταυτότητα: ένας τέτοιος τρόπος είναι η μεθυλίωση του DNA. Στα κύτταρα των σπονδυλωτών, μεθυλίωση του DNA πραγματοποιείται αποκλειστικά σε βάσεις κυτοσίνης και συνήθως καταστέλλει τη μεταγραφή των γονιδίων μέσω της προσέγκυσης πρωτεϊνών που δεσμεύονται στις μεθυλιωμένες κυτοσίνες και εμποδίζουν τη μεταγραφή. Τα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA μεταβιβάζονται στα θυγατρικά κύτταρα με τη δράση ενός ενζύμου, το οποίο αναπαράγει το πρότυπο μεθυλίωσης του μητρικού κλώνου DNA στο θυγατρικό ενόσω συντίθεται. Ένας άλλος

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ ΠΡΟΣΒΑΣΗ

μηχανισμός για την κληρονόμηση προτύπων έκφρασης γονιδίων περιλαμβάνει την ομοιοπολική τροποποίηση των ιστονών. Όταν ένα κύτταρο αντιγράφει το DNA του, κάθε θυγατρική διπλή έλικα προσλαμβάνει τις μισές από τις ιστόνες της μητρικής διπλής έλικας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από τις ομοιοπολικές τροποποιήσεις που έχουν υποστεί στο μητρικό χρωμόσωμα. Τα ένζυμα που ευθύνονται γι' αυτές τις τροποποιήσεις μπορεί να προσδεθούν στις ιστόνες που προέρχονται από το μητρικό χρωμόσωμα και να επιφέρουν τις ίδιες τροποποιήσεις στα νέα γειτονικά μόρια ιστονών. Αυτός ο κύκλος τροποποιήσεων επανακαθιερώνει το πρότυπο της δομής της χρωματίνης που χαρακτήριζε το μητρικό χρωμόσωμα.

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ ΠΡΟΣΒΑΣΗ