ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ(ΕΚΠΑ)
ΚΑΤΑΤΑΚΤΗΡΙΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ
ΑΚ.ΕΤΟΥΣ 2022-2023
ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑ:
ΒΙΟΛΟΓΙΑ

ΘΕΜΑ 1. Τί χαρακτηρίζουμε ως αρμοστικότητα;

Ο όρος αρμοστικότητα χρησιμοποιείται από τους γενετιστές ως μέτρηση της επίδρασης που έχει μία κατάσταση στην αναπαραγωγή. Η αρμοστικότητα ορίζεται ως ο αριθμός των απογόνων των προσβεβλημένων από μια διαταραχή ατόμων που επιβιώνουν έως την αναπαραγωγική ηλικία, σε σύγκριση με μία κατάλληλη ομάδα ατόμων ελέγχου. Η αρμοστικότητα δεν αποτελεί μέτρο της φυσικής ή νοητικής ικανότητας. Για παράδειγμα, σε ορισμένες διαταραχές το προσβλημένο άτομο έχει φυσιολογικές νοητικές ικανότητες και είναι υγιές, αλλά έχει μηδενική αρμοστικότητα γιατί η διαταραχή από την οποία πάσχει έχει επίδραση στις αναπαραγωγικές του ικανότητες. Σε άλλες περιπτώσεις, μία σοβαρή γενετική διαταραχή μπορεί να έχει φυσιολογική αρμοστικότητα, γιατί η έναρξη της εκδήλωσης της διαταραχής συμβαίνει μετά το πέρας της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Όσον αφορά στη μοριακή βάση των μεταλλάξεων η έννοια της αρμοστικότητας αποτελεί τον κύριο παράγοντα που καθορίζει εάν μία μετάλλαξη θα χαθεί αμέσως, αν θα παγιωθεί στον πληθυσμό ή αν θα εξελιχθεί τελικά στο κυρίαρχο αλληλόμορφο του αντίστοιχου γενετικού τόπου. Η συχνότητα ενός αλληλομόρφου σε έναν πληθυσμό αντανακλά την ισορροπία μεταξύ του ρυθμού με τον οποίο τα μεταλλαγμένα αλληλόμορφα εμφανίζονται μέσω μεταλλάξεων και των επιπτώσεων της επιλογής. Εάν τροποποιηθεί ο ρυθμός μεταλλαξιγένεσης ή η αποτελεσματικότητα της επιλογής, τότε αναμένεται να αλλάξει και η συχνότητα του αλληλομόρφου. Το εάν ένα αλληλόμορφο θα μεταβιβαστεί στην επόμενη γενιά εξαρτάται από την αρμοστικότητά του (f). Εάν η πιθανότητα ενός μεταλλαγμένου αλληλομόρφου να μεταβιβαστεί στην επόμενη γενιά είναι ίση με αυτήν του φυσιολογικού αλληλομόρφου, τότε η f είναι ίση με 1. Εάν ένα αλληλόμορφο προκαλεί στειρότητα ή θάνατο, τότε η φυσική επιλογή δρα εντελώς εναντίον του και η f ισούται με 0. Από γενετική άποψη, μία μετάλλαξη που εμποδίζει την αναπαραγωγή ενός ενηλίκου είναι εξίσου θνησιγόνα με μία μετάλλαξη που προκαλεί αποβολή του εμβρύου, καθώς και στις δύο περιπτώσεις η μετάλλαξη δεν μεταβιβάζεται στην επόμενη γενιά. Η αρμοστικότητα αποτελεί, επομένως, το συνδυαστικό αποτέλεσμα της επιβίωσης και της γονιμότητας. Από βιολογική άποψη, η αρμοστικότητα δεν έχει κάποια άλλη επίδραση εκτός από τη συνεισφορά της στη γονιδιακή δεξαμενή της επόμενης γενιάς .

ΘΕΜΑ 2. Αναφέρατε τους χρωμοσωμικούς μηχανισμούς που μπορούν να οδηγήσουν σε απώλεια ετεροζυγωτίας δεικτών DNA στον καρκίνο.

ΠΡΟΣΒΑΣΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΑ ΦΡΟΝΤΙΣΤΗΡΙΑ

Οι γενετιστές που μελετούσαν τους πολυμορφισμούς του DNA κοντά στο γενετικό τόπο RB1, κατά την ανάλυση των αλληλομόρφων που παρατηρούνται σε ιστούς από όγκους ασθενών με ρετινοβλάστωμα, έκαναν μία ασυνήθιστη αλλά πολύ σημαντική ανακάλυψη. Τα προσβεβλημένα άτομα, ενώ ήταν ετερόζυγα για πολυμορφικούς δείκτες του χρωμοσώματος 13 κοντά στο γονίδιο RB1 σε φυσιολογικούς ιστούς, όπως π.χ, στα λευκοκύτταρα, εμφάνιζαν το ένα μόνο από τα δύο αλληλόμορφα αυτών των δεικτών στα κύτταρα του όγκου, αποκαλύπτοντας απώλεια ετεροζυγωτίας στην περιοχή του γονιδίου RB1. Στις οικογενείς περιπτώσεις, οι δείκτες του χρωμοσώματος 13 που είχαν διατηρηθεί ήταν αυτοί που μεταβιβάστηκαν από τον προσβεβλημένο γονέα, δηλαδή του χρωμοσώματος με το ανώμαλο αλληλόμορφο RB1. Επομένως, σε αυτές τις περιπτώσεις, η απώλεια ετεροζυγωτίας αποτελεί το δεύτερο χτύπημα στο εναπομείναν αλληλόμορφο. Η απώλεια ετεροζυγωτίας μπορεί να συμβεί με χρωμοσωματικό έλλειμμα, αλλά είναι δυνατόν να προκληθεί και μέσω άλλων μηχανισμών όπως ο μιτωτικός ανασυνδυασμός ή ο μη διαχωρισμός των χρωμοσωμάτων. Αποτελεί τον πιο συχνό μηχανισμό πρόκλησης μετάλλαξης, που καταστρέφει τη λειτουργία του εναπομείναντος φυσιολογικού αλληλομόρφου RB1 στους ετεροζυγώτες. Επίσης η απώλεια ετεροζυγωτίας μπορεί να συμβεί και μέσω επιγενετικών αλλαγών στα ογκοκατασταλτικά γονίδια, οι οποίες μεταβάλλουν την έκφραση γονιδίων χωρίς να αλλάζουν τη νουκλεοτιδική αλληλουχία του γονιδίου. Όταν δεν παρατηρείται απώλεια ετεροζυγωτίας, τότε το δεύτερο χτύπημα είναι συνήθως μία δεύτερη σωματική μετάλλαξη ή, μερικές φορές, η μεταγραφική καταστολή του μη μεταλλαγμένου αλληλομόρφου μέσω μεθυλίωσης του DNA. Η απώλεια ετεροζυγωτίας αποτελεί χαρακτηριστικό διαφόρων τύπων όγκου, τόσο κληρονομικών όσο και σποραδικών και συχνά θεωρείται ένδειξη εμπλοκής ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου στο νόσημα, ακόμα και εάν αυτό δεν έχει ταυτοποιηθεί.

ΘΕΜΑ 3. Ποια είναι η λειτουργία της μιτωτικής Cdk (M-Cdk), ποιες είναι οι συνέπειες της αιφνίδιας ελάττωσής της και με ποιους πιθανούς μηχανισμούς μπορεί να προκύψει;

Το σύστημα ελέγχου του κυτταρικού κύκλου καθοδηγεί τα μηχανικά εξαρτήματα του κυτταρικού κύκλου μέσω της κυκλικής ενεργοποίησης και απενεργοποίησης κρίσιμων πρωτεϊνών ή πρωτεϊνικών συμπλόκων που πυροδοτούν ή ρυθμίζουν την αντιγραφή του DNA, τη μίτωση και την κυτταροκίνηση. Η ρύθμιση σε μεγάλο βαθμό ασκείται μέσω φωσφορυλίωσης και αποφωσφορυλίωσης πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε αυτές τις διεργασίες. Οι αντιδράσεις φωσφορυλίωσης που ελέγχουν τον κυτταρικό κύκλο διενεργούνται από μία ειδική ομάδα πρωτεϊνικών κινασών, ενώ οι αντιδράσεις αποφωσφορυλίωσης από μία ομάδα φωσφατασών, αντιστοίχως. Στα κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, οι πρωτεϊνικές κινάσες του συστήματος ελέγχου

του κυτταρικού κύκλο είναι παρούσες σε όλες τις φάσεις του κύκλου. Ωστόσο, ενεργοποιούνται μόνο σε ορισμένες κατάλληλες χρονικές περιόδους και αμέσως μετά απενεργοποιούνται γρήγορα. Με δεδομένο ότι οι κινάσες του συστήματος ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι παρούσες σε όλες τις φάσεις του κύκλου, η ενεργοποίησή τους ευθύνεται σε μία άλλη ομάδα πρωτεϊνών του συστήματος ελέγχου που ονομάζονται κυκλίνες. Για το λόγο αυτό οι κινάσες του συστήματος ελέγχου αναφέρονται ως πρωτεϊνικές κινάσες εξαρτώμενες από τις κυκλίνες.

Στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου εμπλέκονται πολλά είδη κυκλινών και διαφορετικά σύμπλοκα κυκλίνης Cdk πυροδοτούν διαφορετικά βήματα του κυτταρικού κύκλου.

Η Μ-κυκλίνη δρα στη φάση G2 και προωθεί τα κύτταρα στη φάση Μ και το σύμπλοκό της με την αντίστοιχη Cdk ονομάζεται Μ-Cdk. Ένα από τα πιο αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά του συστήματος ελέγχου του κυτταρικού κύκλου είναι το γεγονός ότι ένα μόνο πρωτεϊνικό σύμπλοκο, η Μ-Cdk, αρκεί για να προκαλέσει όλες τις ετερογενείς και σύνθετες ανακατατάξεις που συμβαίνουν στα πρώτα στάδια της μίτωσης. Μεταξύ των πολλών καθηκόντων της, η Μ-Cdk προετοιμάζει τα διπλασιασμένα χρωμοσώματα για διαχωρισμό κι ενεργοποιεί τη συναρμολόγηση της μιτωτικής ατράκτου που θα διαχωρίσει τα διπλασιασμένα χρωμοσώματα και θα τα μοιράσει στα δύο θυγατρικά κύτταρα. Τα σύμπλοκα Μ-Cdk συσσωρεύονται καθόλη τη διάρκεια της φάσης G2. Αυτά τα σύμπλοκα αρχικά είναι ανενεργά, όμως ενεργοποιούνται στο τέλος της φάσης G2 όταν η ενεργοποίηση της φωσφατάσης Cdc25 αφαιρεί τις φωσφορικές ομάδες που αναστέλλουν τη δράση της Μ-κυκλίνης. Κάθε ενεργοποιημένο σύμπλοκο Μ-Cdk μπορεί να ενεργοποιήσει εμμέσως και άλλα σύμπλοκα, ενεργοποιώντας περισσότερα μόρια Cdc25 με φωσφορυλίωση. Επιπλέον, τα ενεργοποιημένα σύμπλοκα Μ-Cdk αναστέλλουν την κινάση Wee1 , που λειτουργεί ως αναστολέας τους κι έτσι προάγουν ακόμη περισσότερο την ενεργοποίησή τους. Συμπερασματικά, από τη στιγμή που θ' αρχίσει η ενεργοποίηση του συμπλόκου Μ-Cdk, η δραστικότητά του αυξάνει εκθετικά, ωθώντας απότομα το κύτταρο από φάση G2 στη φάση Μ.

Τα ίδια σύμπλοκα M-Cdk που εισάγουν το κύτταρο στη μίτωση προετοιμάζουν και την έξοδο. Η ενεργοποιημένη M-Cdk ενεργοποιεί το σύμπλοκο APC το οποίο με μια μικρή καθυστέρηση κατευθύνει την καταστροφή της M κυκλίνης και τελικά την απενεργοποίηση του συμπλόκου M-Cdk.

Η σταδιακή αύξηση της συγκέντρωσης της κυκλίνης που προαναφέρθηκε πηγάζει από την αυξανόμενη μεταγραφή των γονιδίων των κυκλινών και τη σύνθεση των αντίστοιχων πρωτεϊνών, ενώ η γρήγορη πτώση της συγκέντρωσής της επιταχύνεται από τη στοχευμένη ολοσχερή καταστροφή της πρωτεΐνης.

Η ξαφνική αποδόμηση της κυκλίνης M κατά τη μίτωση εξαρτάται από ένα μεγάλο ενζυμικό σύμπλοκο που καλείται σύμπλοκο προαγωγής της ανάφασης (APC) και προσθέτει μια αλυσίδα ουμπικουϊτίνης σε αυτές τις κυκλίνες. Οι πρωτεϊνες που σημαίνονται κατ' αυτόν τον τρόπο κατευθύνονται προς τα πρωτεοσωμάτια όπου αποδομούνται γρήγορα. Η ουμπικουϊτίνωση και η αποδόμηση των κυκλινών επαναφέρει την Cdk σε ανενεργό κατάσταση.

Η καταστροφή των κυκλινών μπορεί να συμβάλει στη μετάβαση από τη μια φάση του κυτταρικού κύκλου στην επόμενη. Συγκεκριμένα, η αποδόμηση των M-κυκλινών και η επακόλουθη απενεργοποίηση της M-Cdk οδηγεί στα μοριακά συμβάντα που καθοδηγούν το κύτταρο στην έξοδο από τη μίτωση.

ΘΕΜΑ 4. Περιγράψτε την επίπτωση της αύξησης της συγκέντρωσης του ασβεστίου (Ca^{2+}) στο φαινόμενο της μυϊκής συστολής.

Η συστολή ενός μυϊκού κυττάρου οφείλεται στην ταυτόχρονη συστολή όλων των σαρκομεριδίων, η οποία προκαλείται από την ολίσθηση των ινιδίων ακτίνης πάνω στα ινίδια μυοσίνης, χωρίς μεταβολή του μήκους των δύο ινιδίων. Η κίνηση της ολίσθησης δημιουργείται από τις κεφαλές της μυοσίνης που προεξέχουν από τα πλάγια του ινιδίου της μυοσίνης και αλληλεπιδρούν με γειτονικά ινίδια ακτίνης. Όταν ένας μυς διεγείρεται ώστε να συσταλεί, οι κεφαλές της μυοσίνης αρχίζουν να «περπατούν» κατά μήκος του ινιδίου ακτίνης με επαναλαμβανόμενους κύκλους προσκόλλησης και αποκόλλησης. Αυτή η συνδυασμένη δράση έλκει τα νημάτια της ακτίνης και της μυοσίνης να μετακινηθούν αντίθετα το ένα πάνω στο άλλο,

προκαλώντας τη συστολή του σαρκομεριδίου. Μετά την ολοκλήρωση της συστολής, οι κεφαλές της μυοσίνης χάνουν τελείως την επαφή τους με τα ινίδια ακτίνης και ο μυς χαλαρώνει. Κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου προσκόλλησης και αποκόλλησης, μια κεφαλή μυοσίνης προσδένει και υδρολύει ένα μόριο ATP. Θεωρείται ότι αυτό προκαλεί μια σειρά αλλαγών διαμόρφωσης του μορίου της μυοσίνης που μετακινούν το άκρο της κεφαλής κατά μήκος του ινιδίου της ακτίνης προς το συν άκρο. Αυτή η κίνηση, που επαναλαμβάνεται σε κάθε κύκλο υδρόλυσης του ATP, προωθεί το μόριο της μυοσίνης προς μια κατεύθυνση κατά μήκος του ινιδίου ακτίνης. Κατ' αυτόν τον τρόπο, οι κεφαλές της μυοσίνης έλκουν το ινίδιο της ακτίνης και προκαλούν την ολίσθησή του πάνω στο ινίδιο της μυοσίνης. Η συντονισμένη δράση πολλών κεφαλών μυοσίνης, που τραβούν τα ινίδια ακτίνης κατά μήκος ινιδίων της μυοσίνης, προκαλεί τη συστολή του σαρκομεριδίου. Μόλις ολοκληρωθεί η συστολή, οι κεφαλές της μυοσίνης χάνουν παντελώς την επαφή τους με τα ινίδια ακτίνης, και ο μυς χαλαρώνει.

Η δύναμη που προκαλεί τη μοριακή αλληλεπίδραση ανάμεσα στα ινίδια μυοσίνης και ακτίνης δημιουργείται μόνο όταν ο σκελετικός μυς δεχθεί κάποιο σήμα από ένα κινητικό νεύρο. Ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται από τη νευρική απόληξη πυροδοτεί ένα δυναμικό ενέργειας στην κυτταρική μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου. Μέσα σε χιλιοστά του δευτερολέπτου, αυτή η ηλεκτρική διέγερση διαδίδεται σε μια σειρά μεμβρανικών σωλήνων που καλούνται εγκάρσια σωληνάρια (σωληνάρια T) κι εκτείνονται από την κυτταρική μεμβράνη προς τα μέσα γύρω από κάθε μυϊκό ινίδιο. Στη συνέχεια, το ηλεκτρικό σήμα μεταφέρεται στο σαρκοπλασματικό δίκτυο, ένα διπλανό σύστημα διασυνδεδεμένων και πεπλατυσμένων κυστιδίων που περιβάλλει κάθε μυϊκό ινίδιο σαν δικτυωτή κάλτσα.

Το σαρκοπλασματικό δίκτυο είναι μια εξειδικευμένη περιοχή του ενδοπλασματικού δικτύου στα μυϊκά κύτταρα που περιέχει πολύ υψηλή συγκέντρωση ασβεστίου. Μόλις φτάσει μια ηλεκτρική διέγερση, μια μεγάλη ποσότητα Ca^{2+} απελευθερώνεται στο κυτταροδιάλυμα μέσω εξειδικευμένων ιοντικών διαύλων της μεμβράνης του σαρκοπλασματικού δικτύου, οι οποίοι ανοίγουν απαντώντας στην αλλαγή του δυναμικού της κυτταρικής μεμβράνης και των σωληναρίων T. Το Ca^{2+} χρησιμοποιείται ευρύτατα ως ενδοκυττάριο σηματοδοτικό ιόν

για την αναμετάδοση σημάτων από το εξωτερικό προς το εσωτερικό του κυττάρου. Στο μυ, η αύξηση της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα ενεργοποιεί ένα μοριακό διακόπτη που αποτελείται από εξειδικευμένες βοηθητικές πρωτεΐνες οι οποίες συνδέονται ισχυρά με τα ινίδια της ακτίνης. Μια από αυτές είναι η τροπομυοσίνη, ένα άκαμπτο και ραβδόμορφο πρωτεϊνικό μόριο που προσδένεται στο αυλάκι της έλικας της ακτίνης επικαλύπτοντας τα μονομερή ακτίνης κι εμποδίζει τη σύνδεση των κεφαλών της μυοσίνης με τα ινίδια ακτίνης. Η άλλη είναι η τροπονίνη, ένα πρωτεϊνικό σύμπλοκο που περιλαμβάνει μια ευαίσθητη στο ασβέστιο πρωτεΐνη η οποία διασυνδέεται με το άκρο ενός μορίου τροπομυοσίνης. Όταν αυξηθεί η συγκέντρωση του ασβεστίου στο κυτταροδιάλυμα, το Ca^{2+} προσδένεται στην τροπονίνη και προκαλεί μια αλλαγή στο σχήμα της. Στη συνέχεια, προκαλείται μια ελαφρά μετατόπιση των μορίων της τροπομυοσίνης που επιτρέπει στις κεφαλές της μυοσίνης να προσδεθούν στο ινίδιο της ακτίνης και να αρχίσει η συστολή.

Επειδή από την κυτταρική μεμβράνη το σήμα περνά (μέσω των εγκάρσιων σωληναρίων και του σαρκοπλασματικού δικτύου) σε κάθε σαρκομερίδιο του κυττάρου μέσα σε χιλιοστά του δευτερολέπτου, όλα τα μυϊκά ινίδια του κυττάρου συστέλλονται ταυτόχρονα. Η αύξηση του Ca^{2+} στο κυτταροδιάλυμα σταματά αμέσως μετά τη διακοπή του νευρικού σήματος, επειδή το Ca^{2+} γρήγορα αντλείται πίσω στο σαρκοπλασματικό δίκτυο μέσω των πολυάριθμων αντλιών ασβεστίου που βρίσκονται στη μεμβράνη του. Μόλις η συγκέντρωση του Ca^{2+} επανέλθει στο επίπεδο της ηρεμίας, τα μόρια της τροπονίνης και της τροπομυοσίνης επιστρέφουν στις αρχικές θέσεις τους, εμποδίζουν την πρόσδεση της μυοσίνης κι έτσι σταματούν τη συστολή.