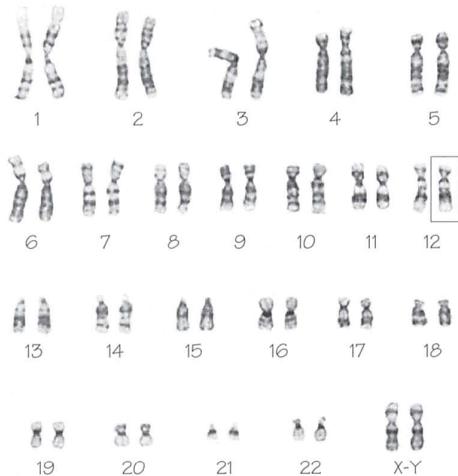
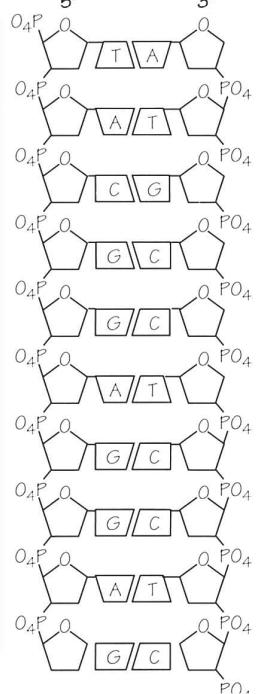


# 1 Φυσιολογία και γονιδίωμα

(α) Τα χρωμοσώματα του ανθρώπου



(β) DNA



**Στοιχεία DNA**

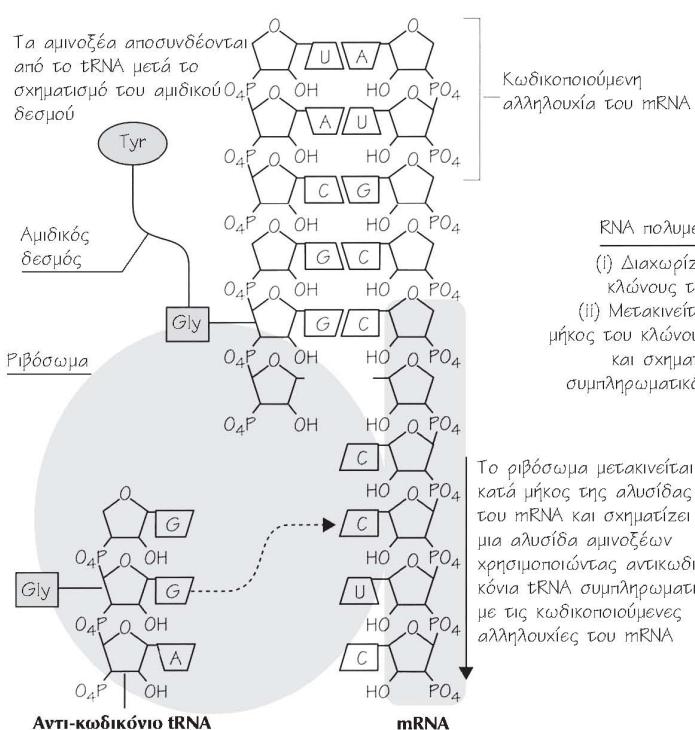
Δεօζυριβόζη  
 Φωσφορική  
 ομάδα  
 Θυμίνη  
 Αδενίνη  
 Κυτοσίνη  
 Γουανίνη

**Στοιχεία RNA**

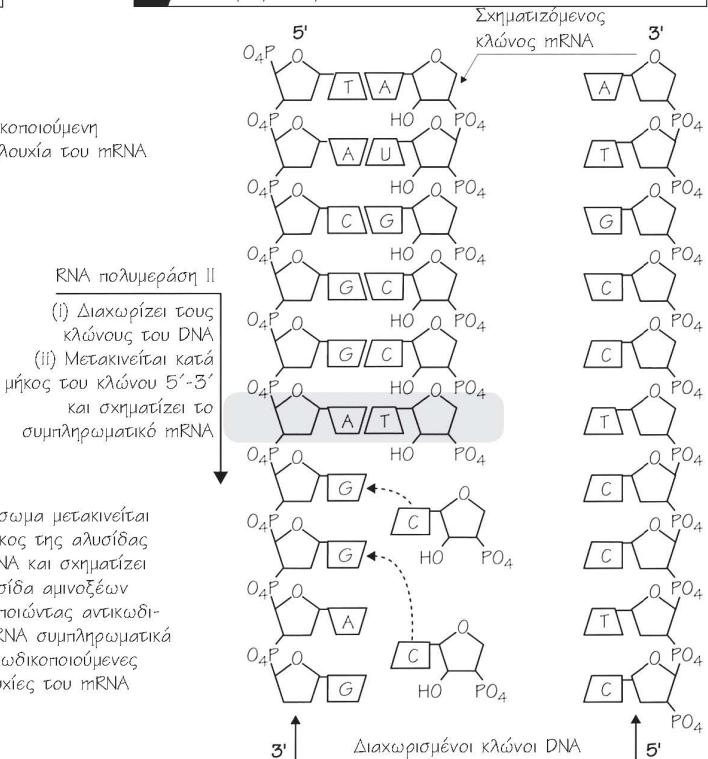
Ριβόζη  
 OH  
 Ουρακίλη

(δ) Μετάφραση (ενδοπλασματικό δίκτυο)

Αμινοζέα, Tyr=τυροσίνη, Gly=γλυκίνη



(γ) Μεταγραφή (πυρήνας)



## DNA και γονίδια

Η γενετική κληρονομιά του *homo sapiens* ανέρχεται σε 30.000 γονίδια, που περιλαμβάνονται στα 44 σωματικά χρωμοσώματα, τα οποία διατάσσονται ανα ζεύγη, συν τα χρωμοσώματα του φύλου X και Y (Εικ. 1α). Οι πολυκύτταροι οργανισμοί, όπως ο άνθρωπος, αποτελούνται από **ευκαρυωτικά κύτταρα** και τα γονίδια βρίσκονται αποθηκευμένα στον **πυρήνα** των κυττάρων (Κεφάλαιο 4). Το γενετικό υλικό περιλαμβάνει το **δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA)**, Εικ. 1β), μια αλυσίδα στην οποία εναλλάσσονται οι φωσφορικές ομάδες και τα σάικχαρα (δεοξυριβόζη), ενώ κάθε **βάση νουκλεοτίδιων** είναι συνδεδεμένη με μια ομάδα σαικχάρου. Το μάριο του DNA αυτο-οργανώνεται σε μια έλικα που αποτελείται από δύο πολικές, συμπληρωματικές αλυσίδες που τοποθετούνται κατά τρόπο ώστε το φωσφορικό άκρο (**5' άκρο**) της μιας αλυσίδας να βρίσκεται αντίθετα από την ομάδα σαικχάρου (**3' άκρο**) της άλλης.

Οι δυο κλώνοι της αλυσίδας συγκρατούνται με δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των ζευγών βάσεων. Τα νουκλεοτίδια του DNA είναι **η αδενίνη (A)**, **η κυτοσίνη (C)**, **η γουανίνη (G)** και **η θυμίνη (T)**. Η αδενίνη του ενός κλώνου της αλυσίδας θα βρίσκεται πάντα απέναντι από μια θυμίνη του άλλου κλώνου, ενώ η κυτοσίνη θα βρίσκεται πάντα απέναντι από μια γουανίνη. Το ανθρώπινο γονιδίωμα περιλαμβάνει περίπου  $3.2 \times 10^9$  (3,2 δισεκατομμύρια) **ζεύγη βάσεων**. Η γραμμική τοποθέτηση των βάσεων σχηματίζει το γενετικό κώδικα ή **το γονιδίωμα**. Στη μελέτη ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος που ανακοινώθηκε το 2001, περιγράφτηκαν οι αλληλουχίες των βάσεων σε κάθε χρωμόσωμα. Η πληροφορία αυτή από μόνη της δεν μας λέει που βρίσκεται κάθε γονίδιο, αφού υπολογίζεται ότι μόνο το 1,5% του γονιδιώματος μεταφράζεται. Κάθε γονίδιο κωδικοποιεί μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη και ενας μεγάλος αριθμός αλληλουχιών έχει ταυτοποιηθεί με τη διαδικασία της **κλωνοποίησης**. Το μέσο μήκος των αλληλουχιών του ανθρώπου είναι περίπου 27.000 ζεύγη βάσεων, παρόλο που μια μεσαίου μεγέθους πρωτεΐνη απαιτεί κώδικα που δεν περιέχει πάνω από 1.000 ζεύγη βάσεων. Τα **εξώνια** είναι μικρές αλληλουχίες που αντιστοιχούν στο DNA που μεταφράζεται, μεταξύ των οποίων παρεμβάλλονται τα **εσώνια**, αλληλουχίες πολύ μεγαλύτερου μήκους που δεν κωδικοποιούν για κάποια πρωτεΐνη. Επιπλέον, κάθε γονίδιο διαθέτει ρυθμιστικές αλληλουχίες που είναι υπεύθυνες για την ενέργοποίηση και την απενέργοποίηση του γονιδίου και καθορίζουν την αρχή και το τέλος του. Κάθε γονίδιο διαθέτει περιοχές που δεν μεταφράζονται, αλλά και μεταξύ των γονιδίων παρεμβάλλονται μακριές αλληλουχίες που δεν φαίνονται να έχουν κάποια χρησιμότητα και ονομάζονται «**κινητό υλικό**», το οποίο έχει τη δυνατότητα να αυτο-διπλασιάζεται και να εισέρχεται σε διάφορα σημεία κατά μήκος του μορίου του DNA.

## Γονιδιακή μεταγραφή και μετάφραση

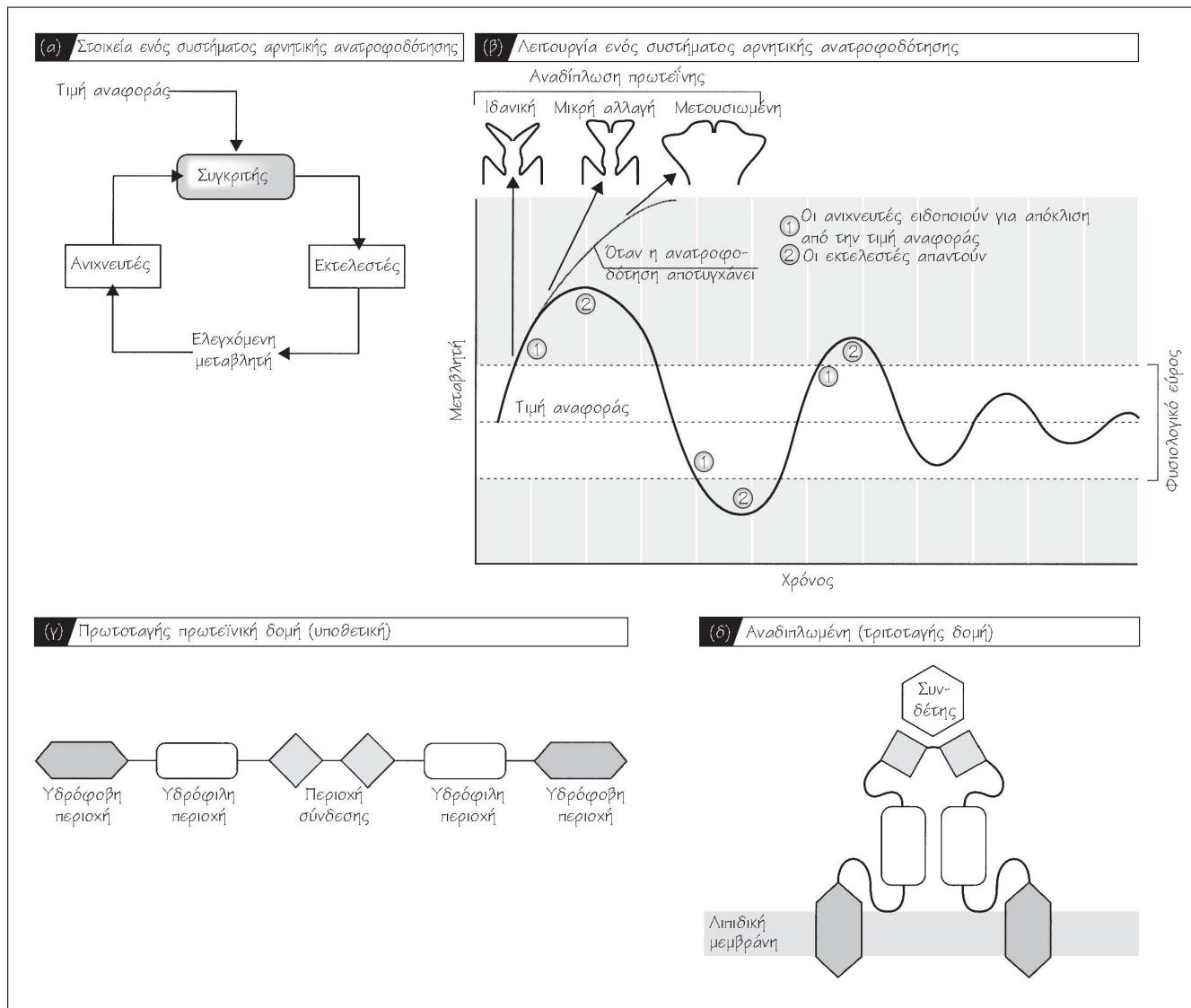
Η αποκωδικοποίηση ενός γονιδίου σε πρωτεΐνη είναι μια διαδικασία που διενεργείται σε δύο στάδια και περιλαμβάνει τη **μεταγραφή** του DNA σε **αγγελιοφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ (mRNA)**, η οποία ακολουθείται από τη **μετάφραση** του

mRNA σε πρωτεΐνη. Στους ευκαρυωτικούς οργανισμούς, ο γενετικός κώδικας «διαβάζεται» από το ένζυμο της **RNA πολυμεράσης II**, που σχηματίζει αλληλουχίες mRNA, χρησιμοποιώντας σαν εκμαγείο το μόριο του DNA. Η RNA πολυμεράση II συνδέεται στο DNA με τη βοήθεια μιας ομάδας πρωτεΐνων που είναι γνωστές ως **γενικοί μεταγραφικοί παράγοντες**. Οι παράγοντες αυτοί αναγνωρίζουν την αλληλουχία έναρξης ενός γονιδίου (εκκινητής), ξεδιπλώνουν το χρωμοσωμικό υλικό (μέσα στο οποίο βρίσκεται αναδιπλωμένο το DNA) και ανοίγουν ενα τμήμα της διπλής έλικας ώστε να επιτραπεί στην πολυμεράση να συνδεθεί. Μόνο ο ενας κλώνος του DNA διαβάζεται κάθε φορά και η μεταγραφή ξεκινά πάντα από το **5' άκρο** της αλληλουχίας. Η RNA πολυμεράση II μετακινείται κατά μήκος της αλληλουχίας του γονιδίου, σχηματίζοντας ενα κλώνο mRNA, συμπληρωματικό με την αρχική αλυσίδα του DNA (Εικ. 1γ). Στην περίπτωση του RNA, το σάικχαρο κάθε νουκλεοτίδιου είναι η ριβόζη και η **ουρακίλη (U)** αντικαθιστά τη θυμίνη. Έτσι, το mRNA σχηματίζεται με ουρακίλη στη θέση της αδενίνης του DNA, με κυτοσίνη αντί για γουανίνη και ούτω καθέξης, μέχρι την αλληλουχία που σηματοδοτεί το τέλος του γονιδίου. Κατά τη διάρκεια της μεταγραφής, όποιο RNA προέρχεται από εσώνια απομικρύνεται και τα λάθη της μεταγραφής διορθώνονται. Μόλις ολοκληρωθεί η μεταγραφή, ο κλώνος του mRNA μετακινείται από τον πυρήνα προς το **ενδοπλασματικό δίκτυο** (Κεφάλαιο 4), όπου δομές γνωστές ως **ριβοσώματα** μετατρέπουν το μήνυμα που φέρει το RNA σε πρωτεΐνη. Στο RNA, τρεις συνεχόμενες βάσεις (**κωδικόνια**) κωδικοποιούν για ενα από τα 20 αμινοξέα που βρίσκονται στις πρωτεΐνες του ανθρώπου ή αποτελούν σήματα έναρξης και λήξης της μεταγραφής. Το **μεταφορικό RNA (tRNA)** αποτελείται από αλληλουχίες τριών βάσεων, γνωστές ως **αντικωδικόνια**, που είναι συμπληρωματικά με τα κωδικόνια του mRNA (Εικ. 1δ). Κάθε είδος tRNA συνδέεται με ενα συγκεκριμένο αμινοξέα, έτσι ώστε, καθώς το ριβόσωμα μετακινείται κατά μήκος της αλυσίδας του mRNA, να σχηματίζεται μια αλυσίδα από αμινοξέα που να αντικατοπτρίζει την κωδικοποιούμενη αλληλουχία του μηνύματος του RNA.

## Τι μας λέει το γονιδίωμα

Τα πρωτεΐνικα προϊόντα της γονιδιακής μεταγραφής οργανώνονται μεταξύ τους και σε συνεργασία με άλλα βιολογικά μόρια. Οι λειτουργίες των πρωτεΐνων αυτών και των συμπλόκων που σχηματίζουν είναι το ίδιο σημαντικές όσο και το ίδιο το γονιδίωμα για τον καθορισμό της φύσης και των λειτουργικών χαρακτηριστικών των οργανισμών. Παρόλο που το γονιδίωμα του ποντικού εμφανίζει μεγαλύτερη από 90% ομολογία με το ανθρώπινο γονιδίωμα, υπάρχουν εμφανείς διαφορές ανάμεσα στα δυο είδη, μερικές από τις οποίες μπορούν να εξηγηθούν με μετα-γενωματικές διαδικασίες. Αν και η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος αποτελεί σημαντικό επίτευγμα, από μόνη της δε μας δίνει καμιά πληροφορία σχετικά με τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού. Αυτές οι γνώσεις μπορούν να προέλθουν από έρευνες σε συστήματα υψηλότερου επιπέδου, εκμεταλλευόμενοι τις νέες δυνατότητες που παρέχονται από τη γνώση του γενετικού κώδικα. Αυτή, είναι η μοντέρνα φυσιολογία.

## 2 Ομοιόσταση και φυσιολογία των πρωτεΐνων



**Ομοιόσταση** είναι η ικανότητα των φυσιολογικών συστημάτων να διατηρούν τις συνθήκες του σώματος σε σχετικά σταθερή κατάσταση. Πρόκειται ίσως για την πιο σημαντική έννοια στην φυσιολογία.

### Μηχανισμός αρνητικής ανατροφοδότησης

Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί ρυθμίζουν με ακρίβεια όλες τις φυσιολογικές μεταβλητές και λειτουργούν βάσει του μηχανισμού **αρνητικής ανατροφοδότησης**. Ο μηχανισμός της αρνητικής ανατροφοδότησης (Εικ. 2α) περιλαμβάνει τους **ανιχνευτές** (συνήθως πρόκειται για νευρωνικούς κυτταρικούς υποδοχείς) οι οποίοι ελέγχουν την εκάστοτε μεταβλητή, τον **συγκριτή** (συνήθως ένα νευρωνικό δίκτυο στο κεντρικό νευρικό σύστημα) που δέχεται μηνύματα από τους ανιχνευτές και επεξεργάζεται το μέγεθος του σήματος σε σχέση με την επιθυμητή τιμή για την κάθε μεταβλητή (**τιμή αναφοράς**) και τέλος τους **εκτελεστές** (μυς ή/και οδένες) που ενεργο-

ποιούνται από τους συγκριτές για να επαναφέρουν τις μεταβλητές στις καθορισμένες τιμές. Ο όρος αρνητική ανατροφοδότηση προέρχεται από το γεγονός ότι οι εκτελεστές μετατοπίζουν τη μεταβλητή προς την αντίθετη κατεύθυνση από τη μεταβολή που πραγματοποιήθηκε. Όταν λοιπόν η μερική πίεση του  $\text{CO}_2$  στο αίμα ξεπεράσει τα 40 mm Hg, οι μηχανισμοί του εγκεφαλικού στελέχους αυξάνουν τον ρυθμό αερισμού για να αποβάλουν την περίσσεια  $\text{CO}_2$  και το αντίθετο όταν τα επίπεδα του  $\text{CO}_2$  σημειώσουν πτώση (Κεφάλαιο 25). Ο όρος τιμή αναφοράς υποδεικνύει πως υπάρχει μία μοναδική ιδανική τιμή για κάθε φυσιολογική μεταβλητή, παρόλα αυτά στα φυσιολογικά συστήματα υπάρχει ανεκτικότητα στις τιμές και ως σημείο αναφοράς εννοούμε ένα μικρό εύρος τιμών μέσα στο οποίο οι φυσιολογικές λειτουργίες πραγματοποιούνται ομαλά (Εικ. 2β). Όχι μόνο δεν πρόκειται λοιπόν για μία και μόνο τιμή, αλλά σε κάποια συστήματα η τιμή αναφοράς μπορεί και να αλλάξει ανάλογα με τις

φυσιολογικές απαιτήσεις. Σε υψηλό υψόμετρο, για παράδειγμα, η χαμηλή μερική πίεση του  $O_2$  στον εισπνεόμενο αέρα προκαλεί αύξηση του ρυθμού αερισμού. Αρχικά, η αύξηση αυτή περιορίζεται από την απώλεια  $CO_2$ , αλλά μετά από 2-3 μέρες, το εγκεφαλικό στέλεχος μειώνει την τιμή αναφοράς του  $CO_2$  και επιτρέπει την περαιτέρω αύξηση του ρυθμού αερισμού, μια διαδικασία γνωστή ως **εγκλιματισμός**.

Ένα κοινό λειτουργικό γνώρισμα όλων των μηχανισμών αρνητικής ανατροφοδότησης είναι ότι προκαλούν ταλαντώσεις στη μεταβλητή που ρυθμίζουν (Εικ. 2β). Ο λόγος είναι πως μεσολαβεί κάποιο χρονικό διάστημα μέχρι να ανιχνευθεί η απόκλιση της μεταβλητής από την τιμή αναφοράς και να προκληθεί απάντηση. Εξαιτίας αυτής της καθυστέρησης υπάρχει πάντοτε μία μία μικρή απόκλιση της μεταβλητής, η οποία ενεργοποιεί τον μηχανισμό ανατροφοδότησης προκαλώντας μία μικρότερη απόκλιση της μεταβλητής προς την αντίθετη κατεύθυνση, μέχρις ότου οι ταλαντώσεις να επαναφέρουν την τιμή μέσα στα επιθυμητά για τις φυσιολογικές λειτουργίες δρια. Κανονικά, οι ταλαντώσεις αυτές δεν γίνονται αντίληπτές. Εν τούτοις, εάν οι καθυστερήσεις διαρκέσουν περισσότερο, τότε οι ταλαντώσεις μπορούν να καταστούν ακραίες. Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν σε ορισμένες περιπτώσεις μια κατάσταση γνωστή ως **αναπνοή Cheyne-Stokes**, κατά την οποία εναλλάσσονται περιόδοι έντονης αναπνευστικής δραστηριότητας με περιόδους μηδενικής αναπνοής (**άπνοιας**). Αυτό οφελεται μερικώς στην αργή ροή του αίματος από τους πνεύμονες προς τον εγκέφαλο, που έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη ανίχνευση των επιπέδων του  $CO_2$  στο αίμα.

Σε ορισμένες φυσιολογικές αποκρίσεις εμπλέκεται ο μηχανισμός θετικής ανατροφοδότησης προκαλώντας μια ταχεία ενίσχυση της δράσης. Παράδειγμα θετικής ανατροφοδότησης αποτελεί η έναρξη δυναμικού ενέργειας, όταν είσοδος νατρίου στο κύτταρο προκαλεί εκπόλωση, η οποία επαυξάνει την είσοδο νατρίου και κατά συνέπεια και την εκπόλωση (Κεφάλαιο 6). Άλλο παράδειγμα περιλαμβάνει ορισμένες ορμονικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στη διαδικασία της αναπαραγωγής (Κεφάλαιο 4). Η θετική ανατροφοδότηση είναι από τη φύση της ασταθής και χρειάζεται έναν μηχανισμό διακοπής του ανατροφοδοτικού βρόγχου ώστε να σταματήσει η διαδικασία, διπλανά συμβαίνει στη χρονο-εξαρτώμενη απενεργοποίηση των διαύλων νατρίου.

## Ομοιοστατικοί μηχανισμοί προστατεύουν τη δομή και τη λειτουργία των πρωτεΐνων

Οι ομοιοστατικοί μηχανισμοί, οι οποίοι περιγράφονται λεπτομερώς στο βιβλίο, είναι υπεύθυνοι για τη διαφύλαξη της ακεραιότητας των πρωτεΐνων της γονιδιακής μεταγραφής. Η φυσιολογική λειτουργία των πρωτεΐνων είναι απαραίτητη για τη ζωή και συνήθως προϋποθέτει σύνδεση με άλλα μόρια, συμπεριλαμβανομένων και άλλων πρωτεΐνων. Η ειδικότητα της σύνδεσης καθορίζεται από την τρισδιάστατη μορφή της πρωτεΐνης. Η **πρωτοταγής δομή** μιας

πρωτεΐνης καθορίζεται από την αλληλουχία των αμινοξέων, και γενετικές τροποποιήσεις που μεταβάλουν την αμινοξική αλληλουχία μπορούν να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη λειτουργία του τελικού μορίου. Σε αυτούς τους **πολυμορφισμούς** οφείλονται πολλές γενετικές παθήσεις. Η τελική μορφή του πρωτεΐνικου μορίου (**τριτοταγής δομή**) είναι αποτέλεσμα μιας διαδικασίας **αναδίπλωσης** της αμινοξικής αλυσίδας (Εικ. 2δ). Η αναδίπλωση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία με την οποία η πρωτεΐνη επιτυγχάνει τη στερεόδιαμόρφωση χαμηλότερης ενέργειας. Καθορίζεται από τις ιλεκτροχημικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων (όπως οι δεσμοί υδρογόνου και οι δυνάμεις van der Waals) και είναι τόσο σημαντική διαδικασία ώστε να επικουρείται από **πρωτεΐνες-μοριακούς συνοδούς** (chaperones) και από **πρωτεΐνες θερμικού σοκ** (heat shock proteins) που παρέχουν ένα ιδανικό περιβάλλον ώστε να αποκτήσει η πρωτεΐνη την τελική μορφή. Στους υγιείς ιστούς τα κύτταρα μπορούν να ανιχνεύσουν και να καταστρέψουν τις πρωτεΐνες που δεν έχουν αναδίπλωση σωστά, διότι αν συσωρευτούν θα βλάψουν τα κύτταρα και θα οδηγήσουν σε παθολογικές καταστάσεις, όπως στη **νόσο Alzheimer** και νόσο **Creutzfeldt-Jakob**. Η αναδίπλωση εξασφαλίζει πως οι λειτουργικές αλληλουχίες των αμινοξέων, που σχηματίζουν θέσεις πρόσδεσης για άλλα μόρια ή υδρόφοβες περιοχές για την ενσωμάτωση σε μεμβράνες, είναι σωστά προσανατολισμένες ώστε να μπορεί η πρωτεΐνη να επιτελέσει τη λειτουργία της.

Η σχετικά ασθενής φύση των δυνάμεων, που προκαλούν την αναδίπλωση των πρωτεΐνων, τις καθιστά ευαίσθητες στις αλλαγές του πρωτεΐνικου περιβάλλοντος. Κατά συνέπεια μεταβολές στην οξύτητα, στην οσμωτική πίεση, στη συγκέντρωση ορισμένων μορίων - ίοντων, στη θερμοκρασία ή και στην υδροστατική πίεση μπορούν να μεταβάλλουν την τριτοταγή δομή μιας πρωτεΐνης, καθώς και την αλληλεπιδρασή της με άλλα μόρια. Αυτές οι μεταβολές είναι συνήθως αναστρέψιμες και ορισμένες πρωτεΐνες εκμεταλλεύονται την ιδιότητα αυτή, για να ανιχνεύσουν αλλαγές στο εσωτερικό ή στο ξεωτερικό περιβάλλον. Παράδειγμα αποτελούν τα νευρικά κύτταρα που αντιδρούν στις μεταβολές του  $CO_2$  (χρημειούποδοχείς, Κεφάλαιο 25) και διαθέτουν πρωτεΐνικούς **διαύλους ιόντων** (Κεφάλαιο 5), οι οποίοι ανοίγουν ή κλείνουν παράγοντας ηλεκτρικές ωσεις (Κεφάλαιο 6) όταν η οξύτητα του μέσου που περιβάλλει τον υποδοχέα ξεπεράσει ορισμένες τιμές (το  $CO_2$  σε διάλυμα σχηματίζει οξύ). Υπάρχουν ωστόσο δρια στον βαθμό διακύμανσης του εσωτερικού περιβάλλοντος που μπορεί να ανεκτεί η πρωτεΐνη, πριν η δομή του μορίου της να μεταβληθεί τόσο πολύ, ώστε η πρωτεΐνη να καταστεί μη λειτουργική ή μη αναστρέψιμα αποδιαταγμένη. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται **μετουσίωση** (αυτό συμβαίνει στο λεύκωμα των αυγών με το μαγείρεμα). Τα συστήματα ομοιοστατικού ελέγχου αποτρέπουν την εμφάνιση ανάλογων καταστάσεων στον οργανισμό και διασφαλίζουν τη λειτουργικότητα των πρωτεΐνων.

### 3 Διαμερισματοποίηση των υγρών του σώματος

