

1. ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ

Μέσο: ΤΟ ΒΗΜΑ ΚΥΡΙΑΚΗΣ_ΒΗΜΑ SCIENCE

Ημ. Έκδοσης: . . .25/08/2019 Ημ. Αποδελτίωσης: . . .25/08/2019

Σελίδα: 1



www.ite.gr

ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑ- ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ

**Η βλαστικότητα των κυττάρων
εξαρτάται από αυτά τα οργανίδια,
διαπιστώνουν ερευνητές του ΙΤΕ**

ΣΕΛ. 2-3





Η αθανασία των βλαστικών κυττάρων

Στη δυνατότητά τους να διαιρούνται εσαεί και να λειτουργούν ως αναγεννητική παρακαταθήκη των ιστών συμβάλλουν καθοριστικά τα «ειδικά» μιτοχόνδριά τους, λένε ερευνητές του ΙΤΕ

ΤΗΣ ΙΩΑΝΝΑΣ ΣΟΥΦΛΕΡΗ
soufler@ovima.gr

Η α έχετε όλοι προσέξει αυτή τη βασική διαφορά φυτών και ζώων: κόβετε ένα κλαράκι ενός φυτού και γρήγορα το φυτό φτάνει ένα άλλο. Και ακόμη περισσότερο, από το κλαράκι μπορεί κανείς να φτιάξει ένα νέο ολόκληρο φυτό! Χάνεται σε ατύχημα ένα χέρι ή ένα πόδι ενός θηλαστικού και το θηλαστικό είναι καταδικασμένο να μείνει χωρίς χέρι ή πόδι. Με εξαίρεση τις σαλαμάνδρες, οι οποίες μπορούν να αναγενήσουν μια κομμένη ουρά, τα παραδείγματα αναγέννησης στο ζωικό βασίλειο σπανίζουν.

Και τα ζώα όμως διαθέτουν κύτταρα με αναγεννητικές ιδιότητες, τα οποία ονομάζονται βλαστικά. Τα κύτταρα αυτά υπάρχουν σε συγκεκριμένες θέσεις στους ιστούς και αποτελούν μια πολύτιμη παρακαταθήκη. Κάθε φορά που γηρασμένα κύτταρα αποίτιπουν (πεθαίνουν προγραμματισμένα) αντικαθίστανται χάρη στις διαιρέσεις των βλαστικών. Συνήθως από αυτές τις διαιρέσεις δεν προκύπτουν δύο ίδια κύτταρα: το ένα, συχνά μικρότερο σε μέγεθος, παραμένει βλαστικό (έτσι ώστε σε επόμενη περίπτωση ανάγκης να μπορέσει να ξαναδιαιρέσει), ενώ το μεγαλύτερο παίρνει τον δρόμο για τη διαφοροποίηση, αλλάζει δηλαδή δομή και λειτουργία και γίνεται όμοιο με αυτό που προορίζεται

να αντικαταστήσει. Το δεύτερο αυτό κύτταρο χάνει στην πορεία την ικανότητά του να διαιρείται και μετά την παρέλευση ικανού χρόνου θα μπει και αυτό στον δρόμο της απόπτωσης.

«Μεγάλα» ερωτήματα
Πού οφείλεται όμως η βλαστικότητα των κυττάρων; Τι ιδιαίτερο έχουν αυτά τα κύτταρα ώστε να μπορούν να διαιρούνται στο διηνεκές; Αυτά τα ερωτή-



Ο Δρ Νικόλαος Χαρμπίλας, ερευνητής του ΙΤΕ

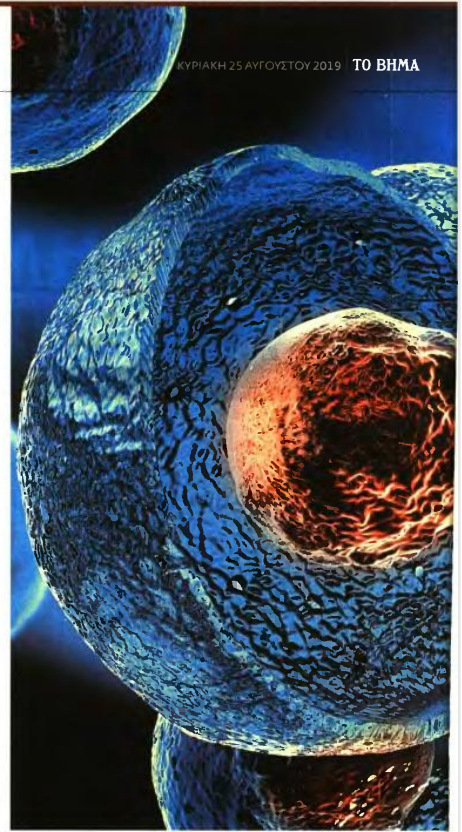
ματα θέλησαν να διερευνήσουν επιστήμονες του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB) του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ) της Κρήτης και όπως προκύπτει από την πρόσφατη δημοσίευσή τους στην επιστημονική επιθεώρηση «Cell Death & Differentiation» κατέληξαν σε ένα απροσδόκτο εύρημα: τα μιτοχόνδρια, τα οργανίδια τα οποία μεταξύ άλλων αποτελούν

τα σημεία παραγωγής ενέργειας του κυττάρου, φαίνεται να παίζουν κομβικό ρόλο στη διατήρησή ή μη της βλαστικότητας.

Η δημοσίευση υπογράφεται από τον δρ Νικόλαο Χαρμπίλα και τον δρ Νεκτάριο Ταβερναράκη, καθηγητή στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης και πρόεδρο του ΙΤΕ, τον οποίο συναντήσαμε στο γραφείο του για να μας δώσει περισσότερες λεπτομέρειες. **«Το πού οφείλεται η βλαστικότητα παραμένει ένα καιρό ερώτημα παρά τις προόδους που έχουν γίνει. Ξέρουμε, παράδειγματος χάριν, να δημιουργούμε βλαστικά κύτταρα από διαφοροποιώντας ενήλικα κύτταρα, ωστόσο οι προϋποθέσεις για τη διατήρησή της βλαστικότητας διερευνώνται ακόμη»** μας είπε ο κ. Ταβερναράκης και πρόσθεσε ότι η δημοσίευσή αυτή αποτελεί προϊόν «της εργασίας του Νίκου για τη διδακτορική διατριβή του και κράτησε πάνω από 4 χρόνια».

Αφενός η στανιότητα, αφεντέρου η θέση τους στους διάφορους ιστούς καθιστούν τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα των θηλαστικών δύσκολα στη μελέτη τους. Έτσι οι ερευνητές καταφεύγουν σε ζώα-μοντέλα. Η ερευνητική ομάδα του κ. Ταβερναράκη χρησιμοποίησε για τον πειραματισμό της τον νηματώδη *Caenorhabditis elegans*. Το πολύ καλά μελετημένο αυτό πειραματόζωο προσφέρει πλήθος πλεονεκτημάτων τόσο για μελέτες μοριακής βιολογίας όσο και για μελέτες γενετικής τα ως εκ τούτου έχει καταστεί το

Τα εμβρυικά βλαστικά κύτταρα έχουν άπειρο δυναμικό



ΚΥΡΙΑΚΗ 25 ΑΥΓΟΥΣΤΟΥ 2019 ΤΟ ΒΗΜΑ

πειραματόζωο επιλογής για πολλά εργαστήρια ανά τον κόσμο. Η συντριπτική πλειονότητα των κυττάρων ενός ώριμου *C. elegans* είναι διαφοροποιημένα. Εξαίρεση αποτελούν τα πρόδρομα γαμετικά κύτταρα, τα κύτταρα δηλαδή από τα οποία

θα προκύψουν τα ωάρια και τα οποία εντοπίζονται στις γονάδες (ωοθήκες) του ζώου. Όπως περιέγραψε ο δρ Ταβερναράκης, οι γονάδες του *C. elegans* έχουν πεταλοειδές σχήμα. Στη μία άκρη εντοπίζονται τα βλαστικά κύτταρα και στην άλλη τα ώριμα γαμετικά κύτταρα. Κατά συνέπεια σε αυτόν τον πολύ συγκεκριμένο θώκο λαμβάνει χώρα όλη η διαδικασία κατά την οποία ένα κύτταρο από βλαστικό γίνεται πλήρως διαφοροποιημένο και έτσι οι γονάδες του *C. elegans* αποτέλεσαν ιδανικό «υλικό» για τη μελέτη της βλαστικότητας.

Ρελαντί ή τέρμα γκάκι;
«Μια από τις πρώτες παρατηρήσεις μας ήταν το γεγονός ότι



ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ

Μιτοχόνδρια

■ Τα μιτοχόνδρια είναι κυβερνητικά οργανίδια με μέγεθος που κυμαίνεται από 0,75 έως 3 μικρόμετρα. Χαρακτηρίζονται από ένα περίπλοκο σύστημα εσωτερικών μεμβρανών.

■ Χρωστούν το όνομά τους στον γερμανό μικροβιολόγο Καρλ Μπέντα (Carl Benda, 1857-1933), ο οποίος όταν τα πρωτοπαρήγαγε στο μικροσκόπιο, το ένα δίπλα στο άλλο, θεώρησε ότι σχηματίζουν κλωστές και χρησιμοποίησε τις ελληνικές λέξεις μίτος (κλωστή) και χόνδρος (κόκκος) για να τα περιγράψει.

■ Σήμερα ξέρουμε ότι τα μιτοχόνδρια αποτελούν τα «εργοστάσια» παραγωγής ενέργειας του κυττάρου: χρησιμοποιούν το οξυγόνο και την τροφή για να παράγουν, μέσω μιας σειράς αντιδράσεων, την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP, adenosine triphosphate), το μόριο που λειτουργεί ως το ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου.

■ Ο αριθμός των μιτοχονδρίων στα κύτταρα ποικίλλει και σχετίζεται με τις ενεργειακές ανάγκες τους. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια δεν έχουν καθόλου μιτοχόνδρια (καθώς όταν ωριμάζουν και εισέρχονται στην αιματική κυκλοφορία

λειτουργούν ως απλοί μεταφορείς της αιμοσφαιρίνης), ενώ τα κύτταρα του ήπατος τα οποία είναι ιδιαίτερα ενεργά από μεταβολικής απόψεως μαρτυρούν να διαθέτουν πάνω από 2.000 μιτοχόνδρια το καθένα.

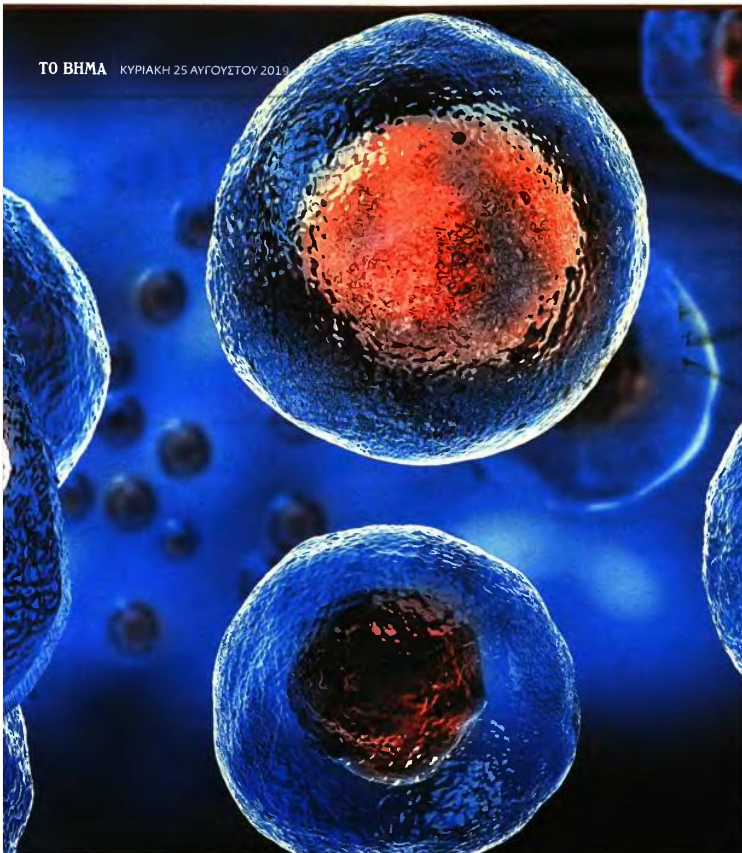
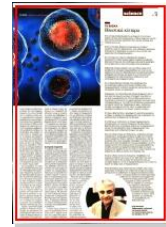
■ Η εξελικτική προέλευση των μιτοχονδρίων συμβαδίζει χρονικά με την εμφάνιση των ευκαρυωτικών οργανισμών, των οργανισμών δηλαδή που φέρουν πυρήνα (κάρυο) και κυτταρικά οργανίδια και οι οποίοι υπήρξαν οι πρόγονοι των πολυκύτταρων οργανισμών.

■ Σύμφωνα με τη θεωρία της ενδοσυμβίωσης, τα μιτοχόνδρια ήταν προκαρυωτικοί οργανισμοί (ήταν δηλαδή βακτήρια) με ικανότητα να χρησιμοποιούν το οξυγόνο για να τραφούν. Οι οργανισμοί αυτοί εισήλθαν σε άλλους μικροοργανισμούς (οι οποίοι πιθανότατα στερούνταν την ικανότητα αξιοποίησης του οξυγόνου) και δημιούργησαν μια συνεργατική, συμβιωτική σχέση με αμοιβαία όφελος. Βαθμιαίως, οι φιλοξενούμενοι αυτοί οργανισμοί εξελίχθηκαν στα μιτοχόνδρια όπως τα ξέρουμε σήμερα.

■ Οι ενδείξεις που συνηγορούν υπέρ της βακτηριακής

προέλευσης των μιτοχονδρίων είναι πολλές, κυριότερες εκ των οποίων είναι οι ακόλουθες: πρώτον, το κύτταρο δεν μπορεί να συνθέσει μιτοχόνδρια από το μηδέν. Αυτά πολλαπλασιάζονται με διαίρεση των προϋπαρχόντων. Δεύτερον, διαθέτουν το δικό τους γενετικό υλικό, το οποίο έχει κυκλική μορφή, όπως συμβαίνει και με το γενετικό υλικό των βακτηρίων. Τρίτον, διαθέτουν τον δικό τους μηχανισμό σύνθεσης πρωτεϊνών, ο οποίος μοιάζει περισσότερο με τον μηχανισμό των βακτηρίων παρά με εκείνον των ευκαρυωτικών κυττάρων. Τέταρον, όπως θα ήταν αναμενόμενο, τα αντιβιοτικά τα οποία αναστέλλουν τη σύνθεση των πρωτεϊνών στα βακτήρια κάνουν το ίδιο και με τη σύνθεση των πρωτεϊνών των μιτοχονδρίων, ενώ αντίστροφα τοξίνες οι οποίες αναστέλλουν την πρωτεϊνική σύνθεση στα ευκαρυωτικά κύτταρα δεν έχουν επίδραση στην πρωτεϊνοσύνθεση των μιτοχονδρίων.

■ Η δυνατότητα των μιτοχονδρίων να αξιοποιούν το οξυγόνο υπήρξε κομβική στην εξέλιξη των ευκαρυωτικών οργανισμών, οι οποίοι βαθμιαίως από μονοκύτταρα εξελίχθηκαν σε πολυκύτταρους.



ΤΟ ΒΗΜΑ ΚΥΡΙΑΚΗ 25 ΑΥΓΟΥΣΤΟΥ 2019

ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ

Βλαστικά κύτταρα

► Τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται με διαίρεση: ένα κύτταρο αυξάνει και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες διαίρεται στα δύο. Έτσι από ένα κύτταρο προκύπτουν δύο, από δύο τέσσερα, από τέσσερα οκτώ κ.ο.κ.

► Από τις συνεχείς διαιρέσεις συγκεκριμένων κυττάρων προκύπτει, κατά την εμβρυογένεση, ένας ολόκληρος οργανισμός (ένα σωμα για τη δημιουργία του οποίου είναι η σύντηξη ενός ωαρίου και ενός σπερματοζωαρίου).

► Τα κύτταρα των οποίων οι αλληλόπληρες διαιρέσεις δημιουργούν το λίγον ημερών έμβryo ονομάζονται εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα και είναι ολοδύναμα: από αυτά θα προκύψουν στη συνέχεια όλοι οι ιστοί και τα όργανα ενός οργανισμού.

► Βλαστικά κύτταρα υπάρχουν και στα ενήλικα άτομα: αυτά αποτελούν τις κυτταρικές παρακαταθήκες των ιστών και των οργάνων. Έτσι από τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα θα προκύψουν με διαίρεση νέα κύτταρα που έρχονται να αντικαταστήσουν τα γηρασμένα (τα οποία αποίπτιουν, πεθαίνουν με πολύ συντητημένο και ελεγχόμενο τρόπο).

► Τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα είναι πολυδύναμα (και όχι ολοδύναμα), καθώς υπό κανονικές συνθήκες είναι προγραμματισμένα να δώσουν ορισμένους και όχι όλους τους κυτταρικούς τύπους του οργανισμού.

► Προφανώς, τα ενήλικα βλαστικά κύτταρα διαφέρουν από τα γειτονικά τους όχι μόνο ως προς το δυναμικό τους αλλά και ως προς τη μορφολογία τους. Είναι συνήθως μικρότερα και στρογγυλά και στερούνται των χαρακτηριστικών που έρχονται με τη διαφοροποίηση, με την υιοθέτηση δηλαδή μιας συγκεκριμένης κυτταρικής ταυτότητας. Παραδείγματος χάριν, τα βλαστικά κύτταρα του νευρικού ιστού δεν έχουν τις χαρακτηριστικές προεξοχές (νευράξονες) των ώριμων νευρικών κυττάρων.

► Ο όρος «βλαστικότητα» περιγράφει την ικανότητα ορισμένων κυττάρων να παραμένουν αδιαφοροποίητα και να διατηρούν την ικανότητά τους να διαιρούνται στο διηνεκές.

► Αντιθέτως με τα βλαστικά, τα πλήρως διαφοροποιημένα κύτταρα χάνουν την ικανότητα διαίρεσης. Με άλλα λόγια, η βλαστικότητα είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη διαφοροποίηση και όσο ένα κύτταρο βαίνει προς τη διαφοροποίηση τόσο περισσότερο από το βλαστικό δυναμικό του χάνει.

► Σε ένα ενήλικο άτομο των θηλαστικών, τα βλαστικά κύτταρα εντοπίζονται σε συγκεκριμένες θέσεις σε κάθε ιστό. Οι θέσεις αυτές ονομάζονται «θώκοι» (niches). Ο «θάνατος» από την οικολογία αυτός όρος περιγράφει επακριβώς το γεγονός ότι τα βλαστικά κύτταρα απολαμβάνουν ένα μικροπεριβάλλον και στην πραγματικότητα είναι απόρροια αυτού του μικροπεριβάλλοντος. Δηλαδή, μπορούν και παραμένουν βλαστικά χάρη σε χημικά μηνύματα που λαμβάνουν και των οποίων οι συγκεκριμένες είναι αυξημένες σε σχέση με εκείνες στον περίγυρό τους.

► Συχνά οι θώκοι αυτοί είναι πολυάριθμοι: η διαβάθμιση των χημικών μηνυμάτων από τη μια ως την άλλη άκρη τους είναι τέτοια ώστε από τα δύο κύτταρα που προκύπτουν από μια κυτταρική διαίρεση, το ένα να παραμείνει βλαστικό ενώ το άλλο να παίρνει τον δρόμο προς τη διαφοροποίηση.

► Πώς διατηρείται όμως η βλαστικότητα; Δηλαδή, μέσω ποιων μηχανισμών ανταποκρίνονται τα βλαστικά κύτταρα στα χημικά μηνύματα που τα καθοδηγούν να παραμείνουν βλαστικά; Πάνω σε αυτό το ερώτημα εργάζονται πολλά εργαστήρια, καθώς από τις απαντήσεις που λαμβάνονται εξαρτώνται πολλές μελλοντικές ιατρικές εφαρμογές οι οποίες εκτείνονται από την πρόληψη των συνεπειών της γήρασης (η διατήρηση της βλαστικότητας σημαίνει μεγαλύτερες παρακαταθήκες κυτταρικής ανανέωσης) μέχρι τον καρκίνο (ο οποίος συχνά προκύπτει ως αποτέλεσμα της απορρύθμισης της βλαστικότητας).

Ο Δρ Νεκτάριος Ταβερναράκης, καθηγητής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και πρόεδρος του ΙΤΕ



τα μιτοχόνδρια των βλαστικών κυττάρων δεν είναι διαφοροποιημένα. Δεν έχουν διπλάδι ούτε το εήλικες σχήμα ούτε τη χαρακτηριστική εσωτερική μορφολογία των μιτοχονδρίων που απαντώνται σε διαφοροποιημένα κύτταρα. Αντιθέτως, είναι σφαιρικά και στερούνται του δικτύου εσωτερικών μεμβρανών. Από μεταβολικής απόψεως τα μιτοχόνδρια αυτά μοιάζουν να έχουν πέσει σε χειμερία νάρκη. Η ενέργεια που παράγουν είναι ίσα-ίσα για να διατηρηθεί το κύτταρο στη ζωή και τίποτε άλλο» μας είπε ο δρ Ταβερναράκης και προσέθεσε: «Όταν λοιπόν τα κύτταρα διαθέτουν άπειρο βλαστικό δυναμικό διαθέτουν επίσης και σχεδόν ανενεργά μιτοχόνδρια. Καθώς τα κύτταρα αρχίζουν να διαφοροποιούνται, τα μιτοχόνδρια που δούλευαν στο ρελαντί αυξάνουν την ενεργότητά τους και στο τέλος πατούν τέρμα γκάζι!».

Τα μιτοχόνδρια, τα οποία έχουν προέλθει εξελικτικά από την ενδοσυμβίωση δύο οργανισμών, θεωρούνται ημιαυτόνομα οργανίδια καθώς περιέχουν δικό τους DNA. Με άλλα λόγια, για τη λειτουργία τους απαιτείται τόσο η έκφραση γονιδίων που βρίσκονται στον πυρήνα του κυττάρου όσο και η έκφραση των δικών τους γονιδίων. Έτσι, το επόμενο στάδιο της μελέτης των ερευνητών του ΠΤΕ ήταν να εξετάσουν τι συμβαίνει σε μοριακό επίπεδο. Να δουν δηλαδή πώς επιτυγχάνεται «το πάτημα του γκασιού» εκ μέρους των μιτοχονδρίων αλλά και τι συνέπειες έχει αυτό.

Αρχικά η ερευνητική ομάδα εξέτασε τις συνέπειες της διατάραξης της αξιοποίησης του μιτοχονδριακού DNA κατά την πορεία της διαφοροποίησης των μιτοχονδρίων, από σχεδόν ανε-

νεργά σε πλήρως ενεργά. Διαπίστωσε ότι η παρέμβαση της οδηγούσε τα ζώα σε στειρότητα, γεγονός που επιβεβαίωσε τη σημασία της έκφρασης του μιτοχονδριακού DNA στην πορεία διαφοροποίησης των κυττάρων. «Τα ευρήματά μας σημαίνουν ότι το ζήτημα της μιτοχονδριακής πολυμερσίας, του ενήριου που ελέγχει την έκφραση των μιτοχονδριακών γονιδίων, μέσα στα ίδια τα μιτοχόνδρια, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη διαφοροποίηση και εν τέλει την ωρίμαση των ωοκυττάρων» σημείωσε ο δρ Ταβερναράκης.

Δυναμική ισορροπία

Τι συμβαίνει όμως όταν η συγκεντρωσι της μιτοχονδριακής πολυμερσίας μειώνεται περαματικά; «Διαπιστώσαμε ότι τότε δημιουργείται ένας καρκινικός φαινότυπος καθώς τα κύτταρα συνεχίζουν μεν να πολλαπλασιάζονται αλλά δεν διαφοροποιούνται. Βαθμύδον αυτό έχει σαν συνέπεια την καταστροφή των γονάδων των πειραματόζώων. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι οι γονάδες μπορούν να διασωθούν αν ενεργοποιήσουμε τους μηχανισμούς απόπτωσης, τους μηχανισμούς δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, γεγονός που οδηγεί και στη μείωση του μεγέθους των όγκων» σημείωσε ο δρ Ταβερναράκης. Με άλλα λόγια, όταν τα βλαστικά κύτταρα εμποδίζονται να διαφοροποιηθούν δημιουργούνται καρκινικοί όγκοι, η περαιτέρω ανάπτυξη των οποίων αναστέλλεται όταν τα κύτταρά τους καθοδηγηθούν να πεθάνουν.

Τι σχέση όμως μπορεί να έχουν οι παρατηρήσεις που γίνονται στον *C. elegans* με άλλους πιο εξελιγμένους οργανισμούς; «Ακριβώς η διαδικασία

που μελέτησαμε διεξοδικά στον *C. elegans* ακολουθείται και στην πορεία της διαφοροποίησης των βλαστικών κυττάρων των θηλαστικών όπως φάνηκε από παράλληλες μελέτες που κάναμε σε ποντίκι. Πρόκειται δηλαδή για μια διαδικασία η οποία είναι εξελικτικά συντηρημένη, όπως λέμε εμείς οι βιολόγοι» απάντησε ο δρ Ταβερναράκης.

Οι εξελικτικά συντηρημένες διαδικασίες, αυτές δηλαδή που παραμένουν εν πολλοίς αναλλοίωτες από είδος σε είδος, είναι διαδικασίες ζωτικής σημασίας και διαμεσολαβούνται από τα ίδια ή παρόμοια μόρια. Όπως διαπίστωσαν οι έλληνες ερευνητές, στην προκειμένη περίπτωση κομβικής σημασίας μόριο φαίνεται να είναι η ινσουλίνη. «Η ομοιότητα και η διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων ρυθμίζονται και μέσω της ινσουλίνης. Δεν είναι λοιπόν περιεργο το εύρημα ότι τα άτομα που πάσχουν από διαβήτη εμφανίζουν μειωμένους αριθμούς αδιαφοροποίητων βλαστικών κυττάρων σε σχέση με τα υγιή» μας είπε ο δρ Ταβερναράκης.

Ριχνοντας φως σε διαδικασίες όπως οι παραπάνω οι έλληνες ερευνητές καταδεικνύουν τις λεπτές ισορροπίες που πρέπει να τηρούνται προκειμένου ένας οργανισμός να βρισκείται σε ομοιόσταση, να λειτουργεί με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, ενώ ταυτόχρονα εντοπίζουν σημεία παρέμβασης για μελλοντικές θεραπευτικές εφαρμογές.