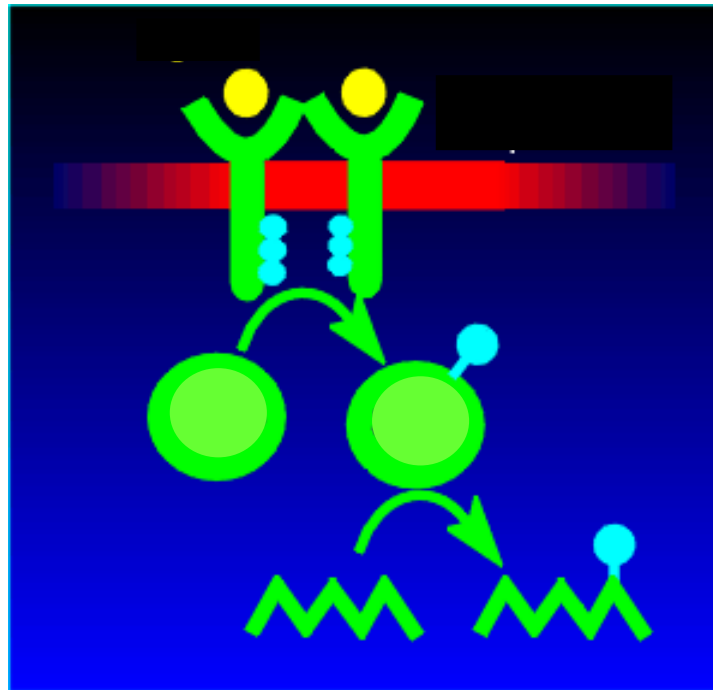


Κυτταρική επικοινωνία & Μεταγωγή σήματος



Ευθυμία Κιτράκη, Καθηγήτρια Βιολογίας Τμήμα Οδοντιατρικής ΕΚΠΑ

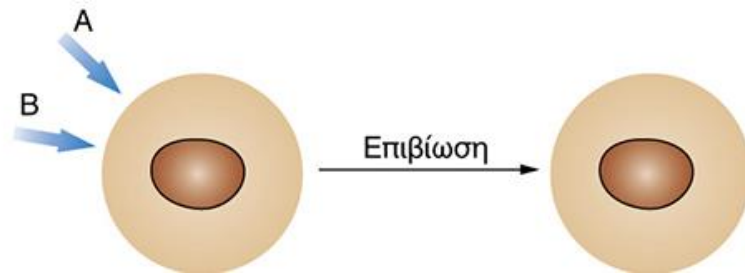
ΘΕΜΑ: Διακυτταρική επικοινωνία και Μεταγωγή σήματος

Εκπαιδευτικοί στόχοι:

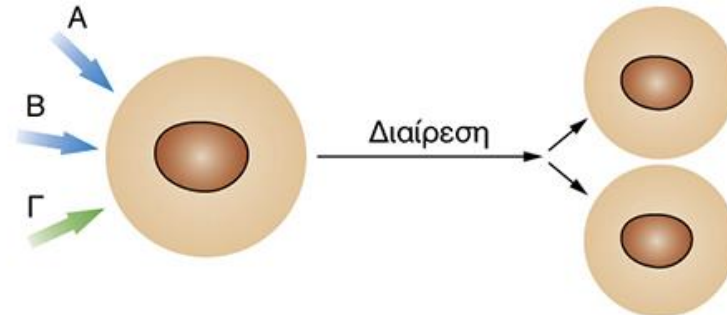
- ❖ Διακυτταρική επικοινωνία
 - Χασματοσύνδεσμοι (Κοννεξίνες)
 - Επικοινωνία διαμεσολαβούμενη από την επαφή
- ❖ Ενδοκρινής, παρακρινής, αυτοκρινής και νευρωνική σηματοδότηση
 - Η φύση των σημάτων
 - Κατηγορίες σημάτων που έχουν υποδοχείς εντός του κυττάρου ή στην μεμβράνη
 - Μηχανισμός σηματοδότησης /δράσης των στεροειδών ορμονών
 - Κατηγορίες μεμβρανικών υποδοχέων σημάτων (διάυλοι ιόντων , υποδοχείς συνδεδεμένοι με G πρωτεΐνες , υποδοχείς με ενζυμική δραστικότητα)
 - Πρωτεΐνες-μοριακοί διακόπτες (κινάσες /φωσφατάσες και G-πρωτεΐνες)
 - Δεύτεροι αγγελιοφόροι (ορισμός & επιγραμματικά παραδείγματα)
 - Πώς το NO συνδέεται με το Viagra
 - Πώς εξηγούνται οι γρήγορες και αργές δράσεις ενός σηματοδοτικού μορίου
 - Ρόλος και ρύθμιση λειτουργίας της πρωτεΐνης Ras

Ένα ζωικό κύτταρο εξαρτάται από **σήματα** για τις βασικές λειτουργίες του

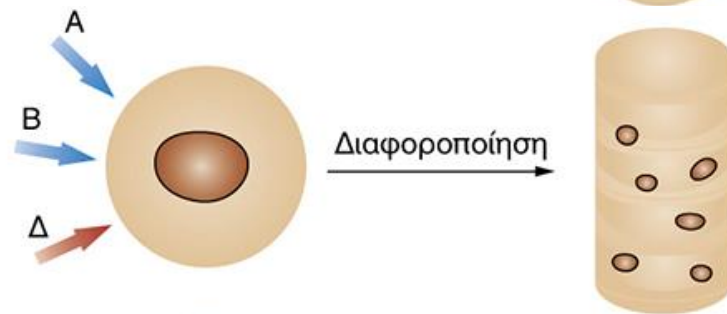
Σήματα επιβίωσης



Σήματα διαίρεσης



Σήματα διαφοροποίησης



Σήματα θανάτου



ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ

βασίζεται στην σύνδεση των δύο κυττάρων

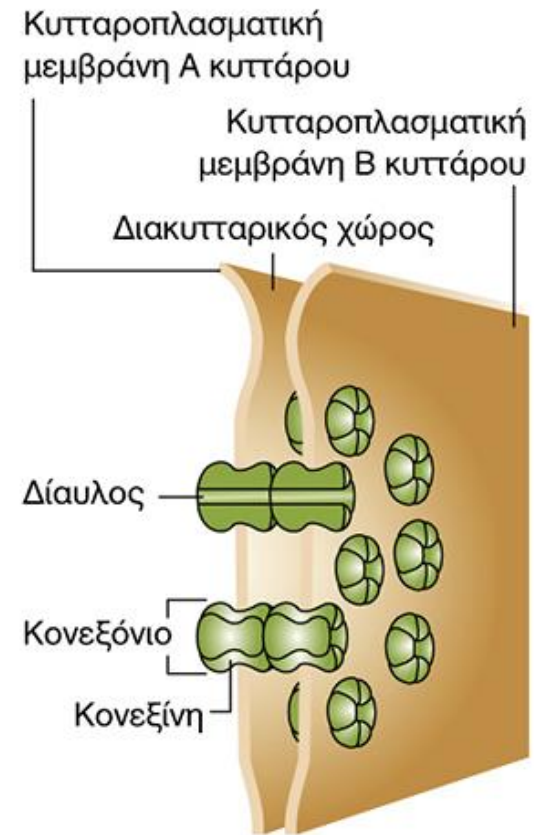
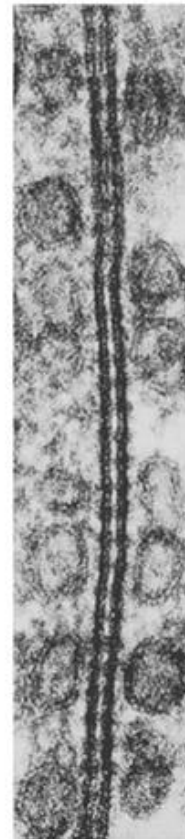
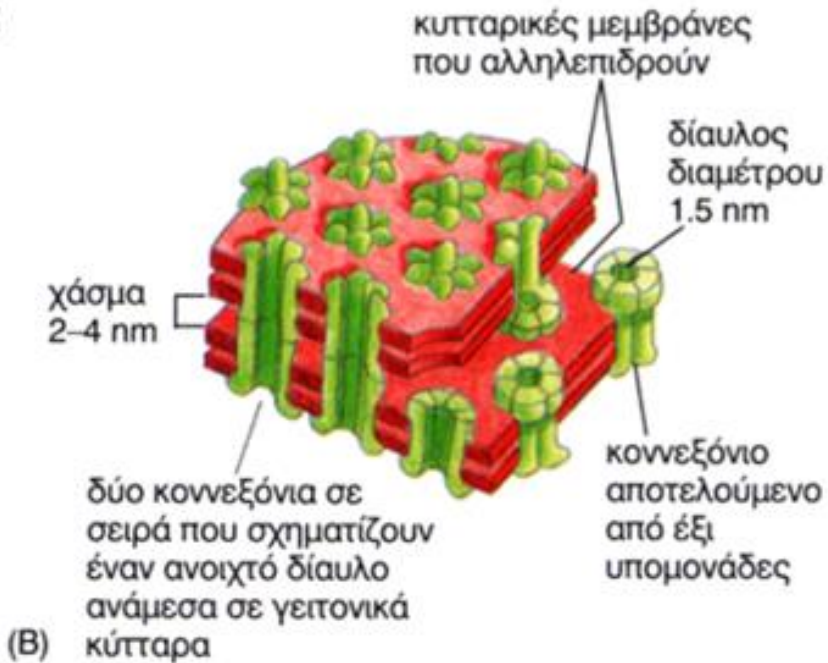
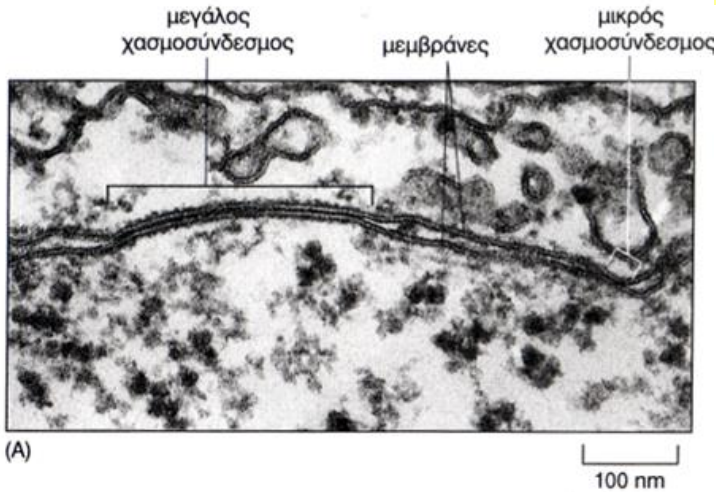


μέσω χασματοσύνδεσμων ή



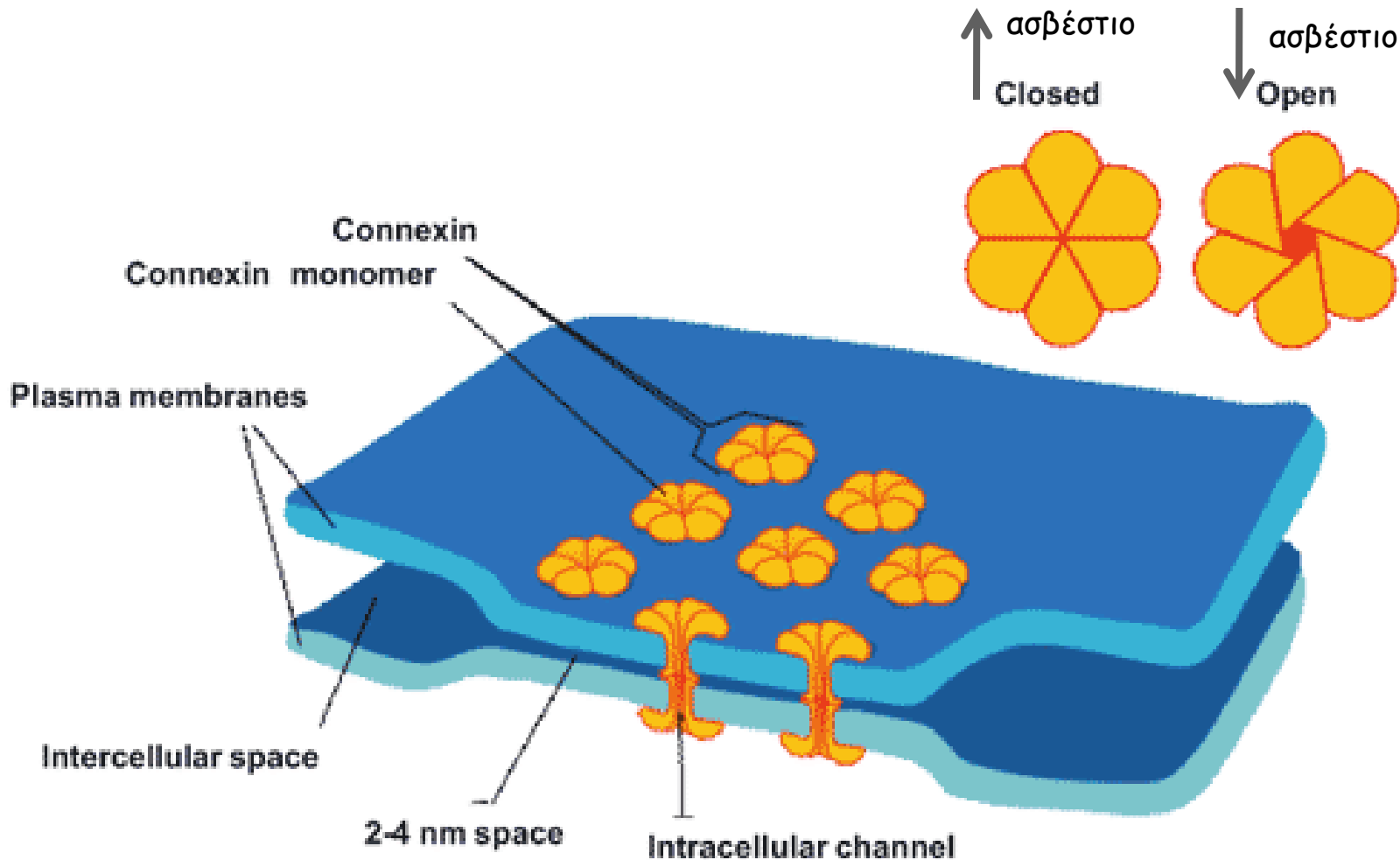
μέσω επαφής
μεμβρανικών πρωτεϊνών

ΧΑΣΜΑΤΟΣΥΝΔΕΣΜΟΙ (gap junctions)



ΧΑΣΜΑΤΟΣΥΝΔΕΣΜΟΙ:

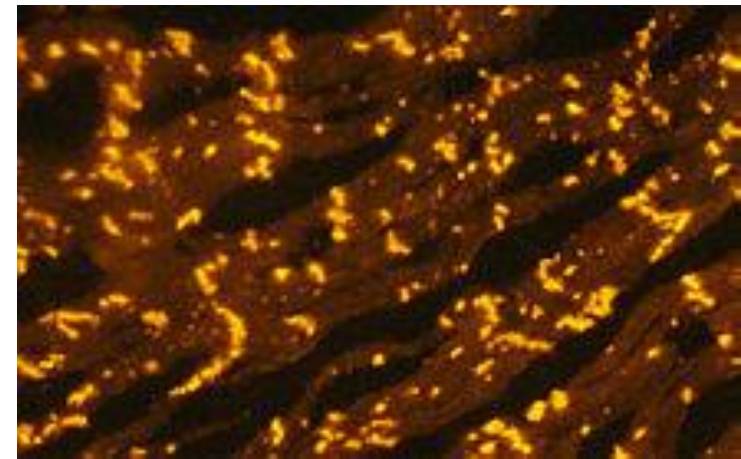
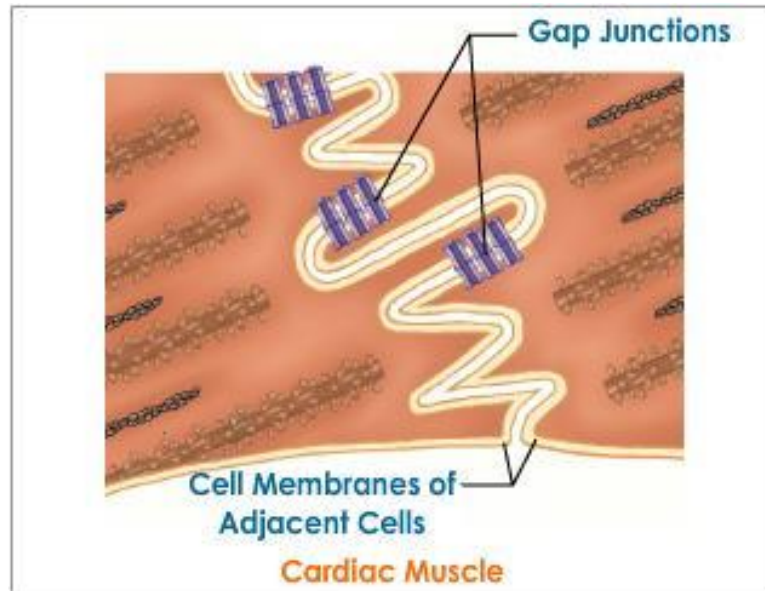
το άνοιγμα / κλείσιμο των κοννεξονίων ρυθμίζεται από το ασβέστιο



ΧΑΣΜΑΤΟΣΥΝΔΕΣΜΟΙ: γιατί είναι σημαντικοί ?

Παρέχουν:

- άμεση σύνδεση παρακείμενων κυττάρων του ίδιου ιστού για συντονισμό τους, με διάδοση μικρών 'σημάτων' (<1 kDalton) και
- άμεση ηλεκτρική σύνδεση (συντονισμός καρδιακής λειτουργίας)



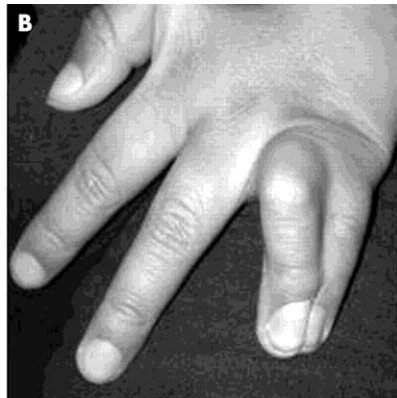
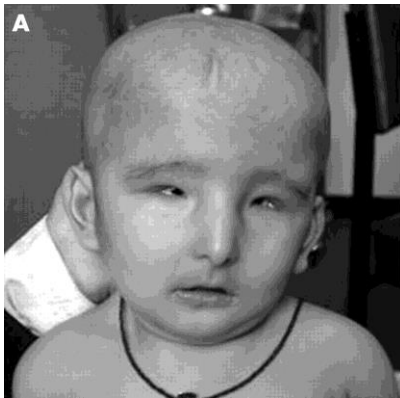
Εντόπιση της κοννεξίνης43 στα κύτταρα του μυοκαρδίου

ΧΑΣΜΑΤΟΣΥΝΔΕΣΜΟΙ: γιατί είναι σημαντικοί ?

- Στον αναπτυσσόμενο οργανισμό οι κοννεξίνες παρέχουν σύνδεση στα παρακείμενα προγονικά κύτταρα.
- Αυτό είναι απαραίτητο για την ομαλή ανάπτυξη ιστών και οργάνων

Oculo-dento-digital dysplasia (ODDD) οφθαλμο-οδοντο -δακτυλική δυσπλασία

- Σπάνια αυτοσωμική επικρατής νόσος (με πλήρη διεισδυτικότητα & ποικίλη εκφραστικότητα) λόγω μεταλλάξεων στο γονίδιο *GJA1* για την **κοννεξίνη 43**



J Med Genet 2006;43:e37

Μικροφθαλμία, λεπτή μακριά μύτη, συνδακτυλία, σπαστική παραπληγία, νευροεκφύλιση



Paznekas et al 2003

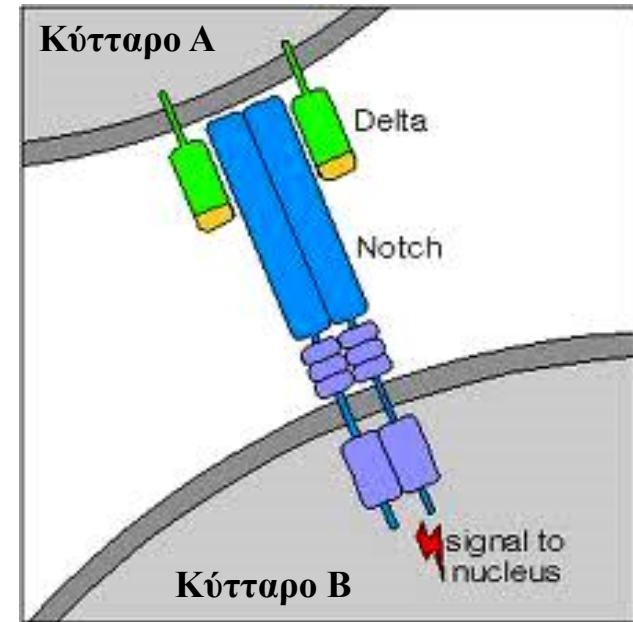
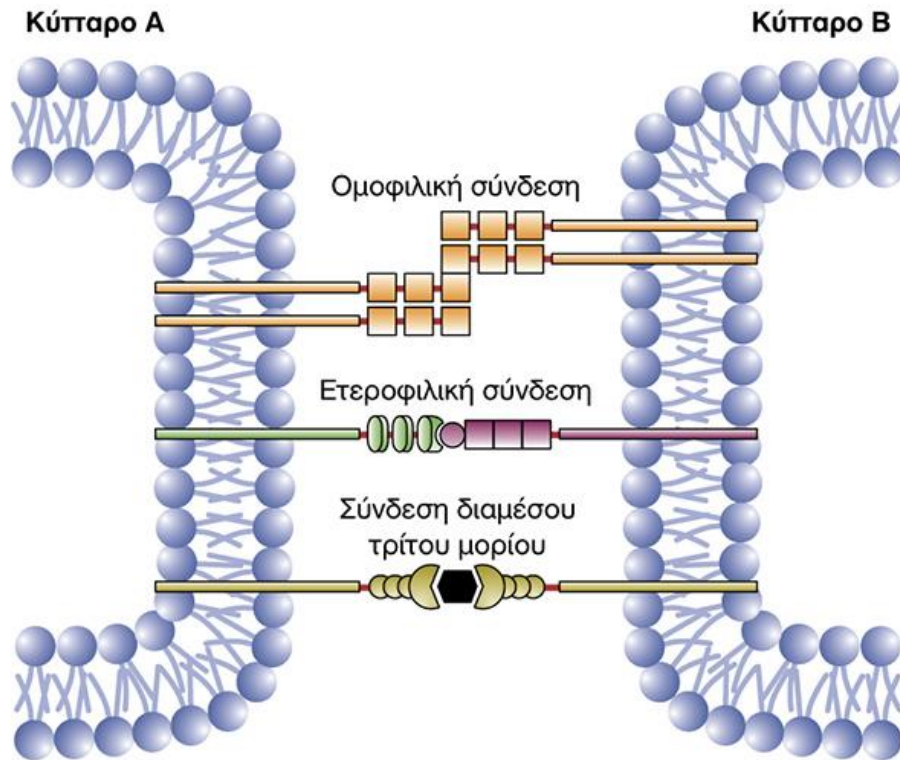
Μικροδοντία



Musa et al 2009

Υποπλασία αδαμαντίνης

ΔΙΑΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ Εξ επαφής, που διαμοσολαβείται από μεμβρανικές πρωτεΐνες

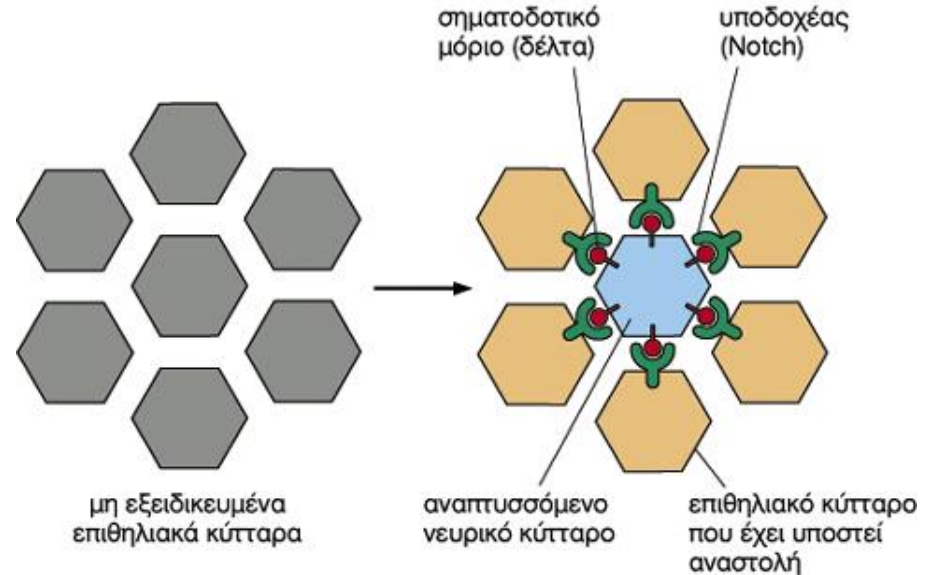


Παράδειγμα στην πρώιμη ανάπτυξη:
η σηματοδότηση μεταξύ του
διαμεμβρανικού σήματος (Delta) και
του διαμεμβρανικού υποδοχέα (Notch)

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ



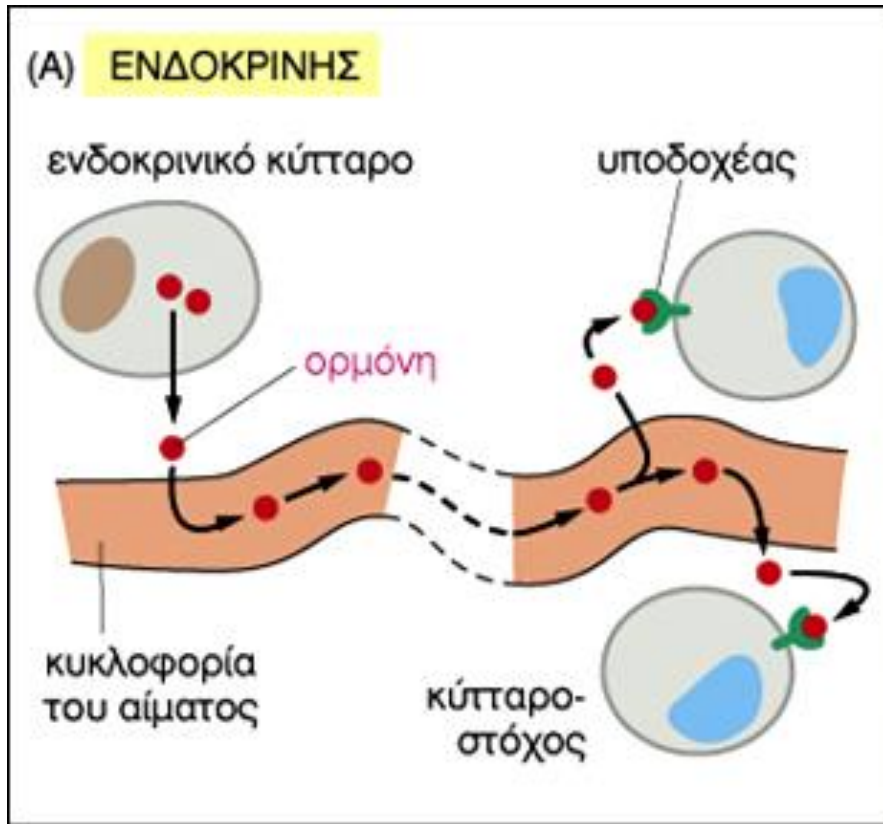
- Τρόπος σηματοδότησης στην πρώιμη ανάπτυξη που καθορίζει την κυτταρική και ιστική διαφοροποίηση



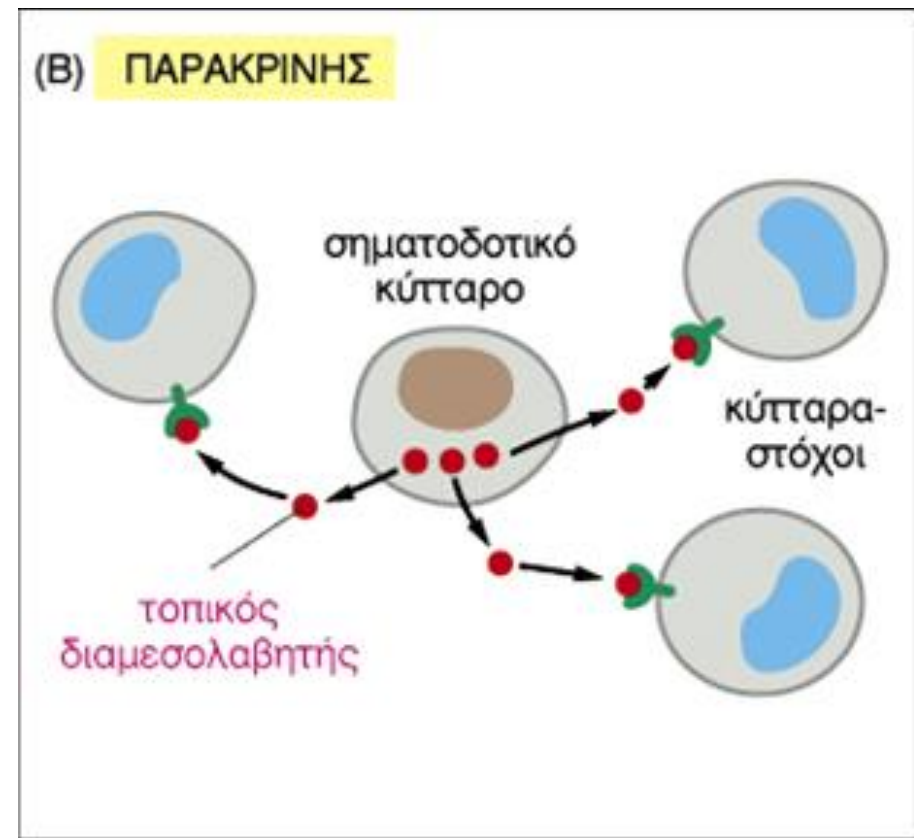
Παράδειγμα: η σηματοδότηση Notch-Delta στο αναπτυσσόμενο νευρικό σύστημα καθορίζει την διαφοροποίηση κυττάρων προς νευρώνες:

Το κύτταρο «μελλοντικός-νευρώνας» εμφανίζει στην επιφάνειά του το **σήμα (Delta)** που αποτρέπει όσα γειτονικά του διαθέτουν τον υποδοχέα Notch να διαφοροποιηθούν σε νευρώνες

❖ Ενδοκρινής, παρακρινής, αυτοκρινής και νευρωνική σηματοδότηση



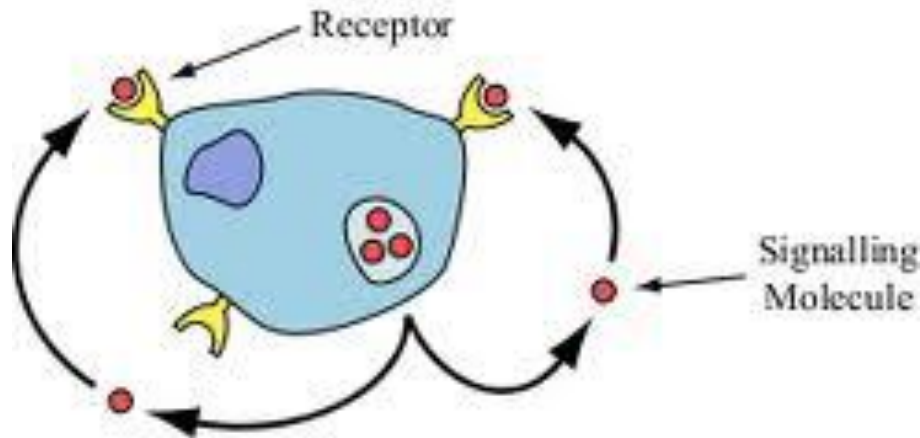
- Συχνός τρόπος σηματοδότησης που χρησιμοποιούν οι **ορμόνες** των ενδοκρινών αδένων



- Συχνός τρόπος σηματοδότησης που χρησιμοποιούν οι **αυξητικοί παράγοντες**

❖ Ενδοκρινής, παρακρινής, αυτοκρινής και νευρωνική σηματοδότηση

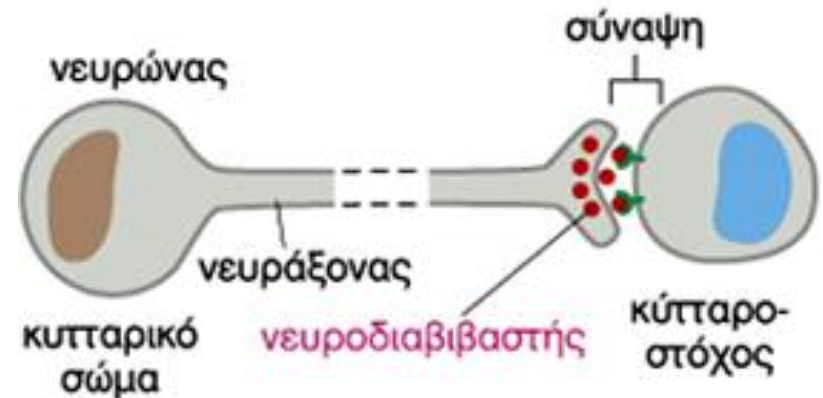
ΑΥΤΟΚΡΙΝΗΣ



- Το σήμα εκκρίνεται και δρα σε μεμβρανικούς υποδοχείς του κυττάρου που το παράγει

- Συχνός τρόπος σηματοδότησης της κυτταρικής αύξησης σε **καρκινικά κύτταρα**

ΝΕΥΡΩΝΙΚΗ



- Τρόπος σηματοδότησης μεταξύ **νευρικών** κυττάρων ή μεταξύ **νευρικού & μυϊκού κυττάρου**

Η χημική φύση των σημάτων

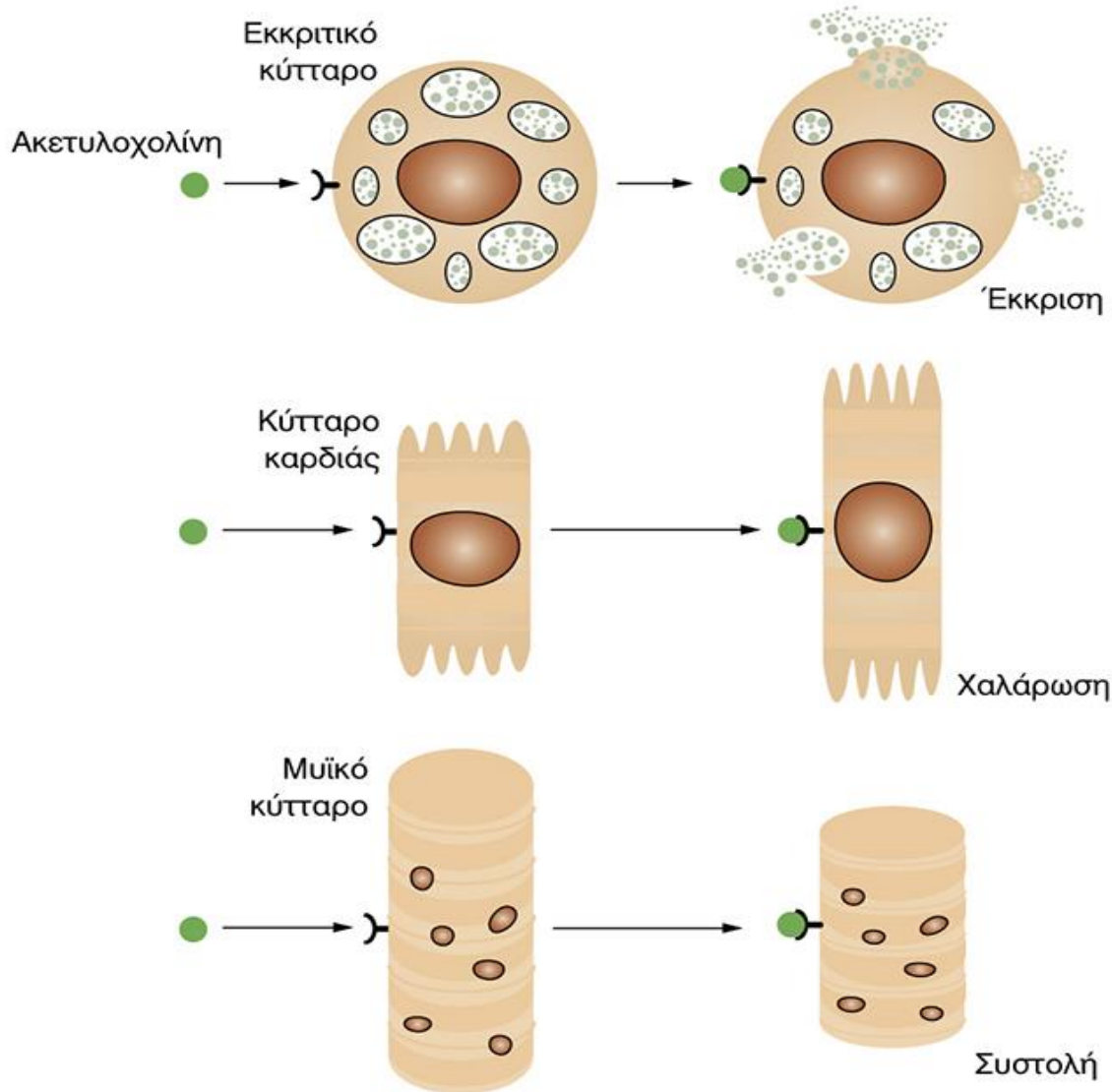
- Πρωτεΐνες
- Πεπτίδια
- Αμινοξέα
- Στεροειδή
- Αέρια

Χαρακτηριστικά των σημάτων

- Σε μικρές ποσότητες
- Βραχύβια (γρήγορη ανακύκλωση/ απόσυρση)
- Το ίδιο σήμα μπορεί να έχει πλειοτροπικές δράσεις



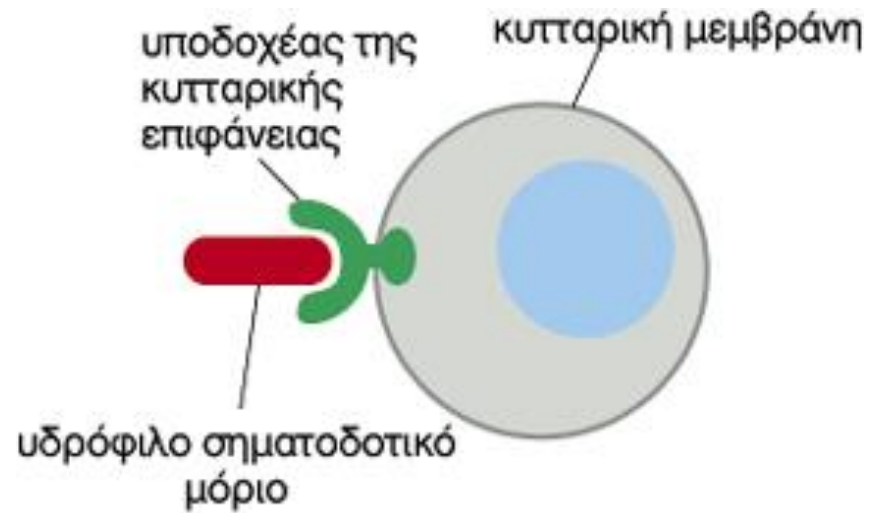
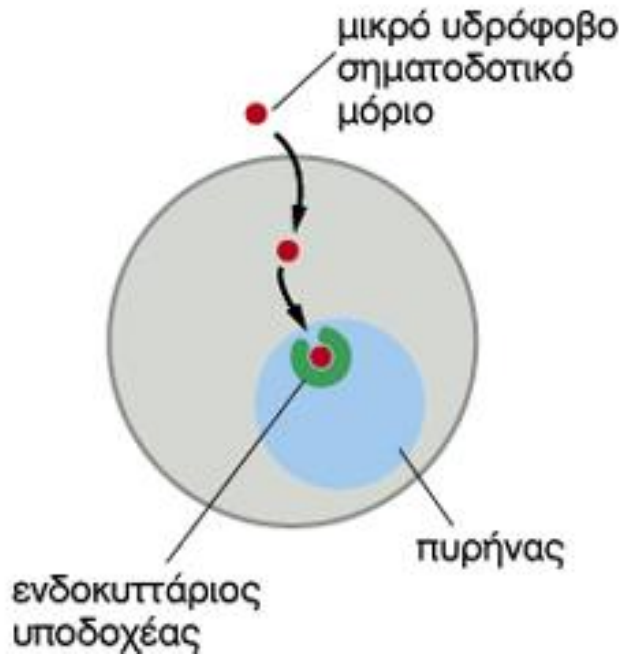
Πλειοτροπική Δράση σημάτων- το παράδειγμα της ακετυλοχολίνης



Κατηγορίες σημάτων & παραδείγματα

Κατηγορία σήματος	Παράδειγμα
•ΟΡΜΟΝΕΣ	Αδρεναλίνη, Ινσουλίνη, Οιστραδιόλη, Κορτιζόλη, Θυροξίνη
•ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	FGF, EGF, PDGF, IGF
•ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ	Ακετυλοχολίνη, γ-αμινο βουτυρικό οξύ (GABA), Μονοξείδιο του αζώτου (NO)
•ΜΟΡΙΑ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ	πρωτεΐνη Delta

ανάλογα με τη σύστασή τους,
άλλα **σήματα** διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και άλλα όχι

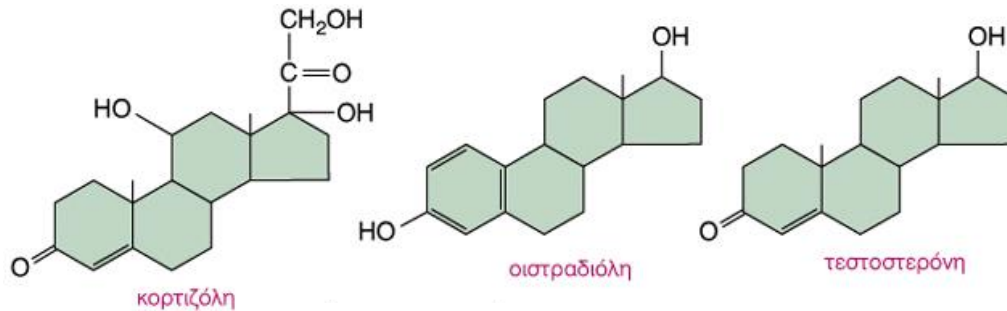


➤ Σήματα που διαπερνούν τη μεμβράνη έχουν Ενδοκυττάριους υποδοχείς

➤ Σήματα που δεν διαπερνούν τη μεμβράνη έχουν Μεμβρανικούς υποδοχείς

Σήματα που διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη

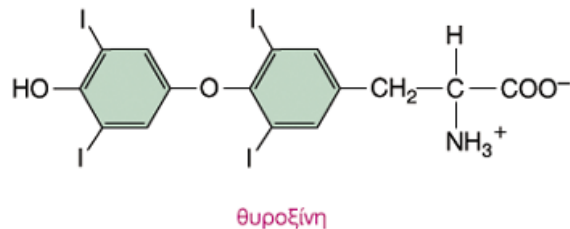
➤ ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ



Ενδεικτικοί ΡΟΛΟΙ

- Απάντηση στο stress
- Αναπαραγωγή
- Συμπεριφορά

➤ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

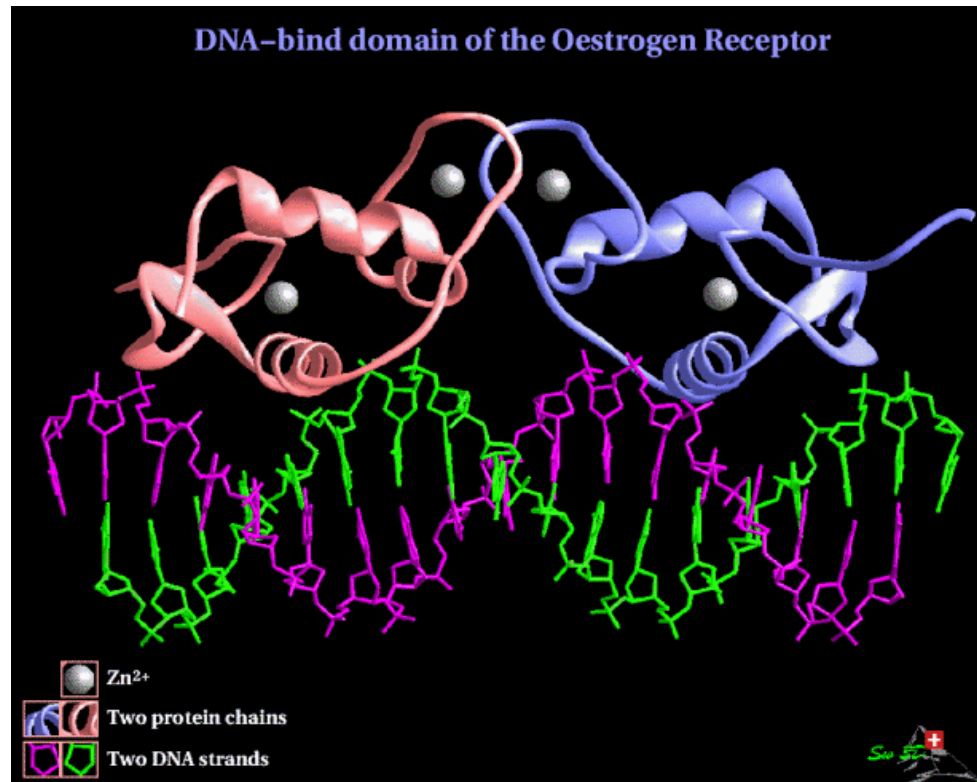


- Ρύθμιση μεταβολισμού
- Θερμορύθμιση

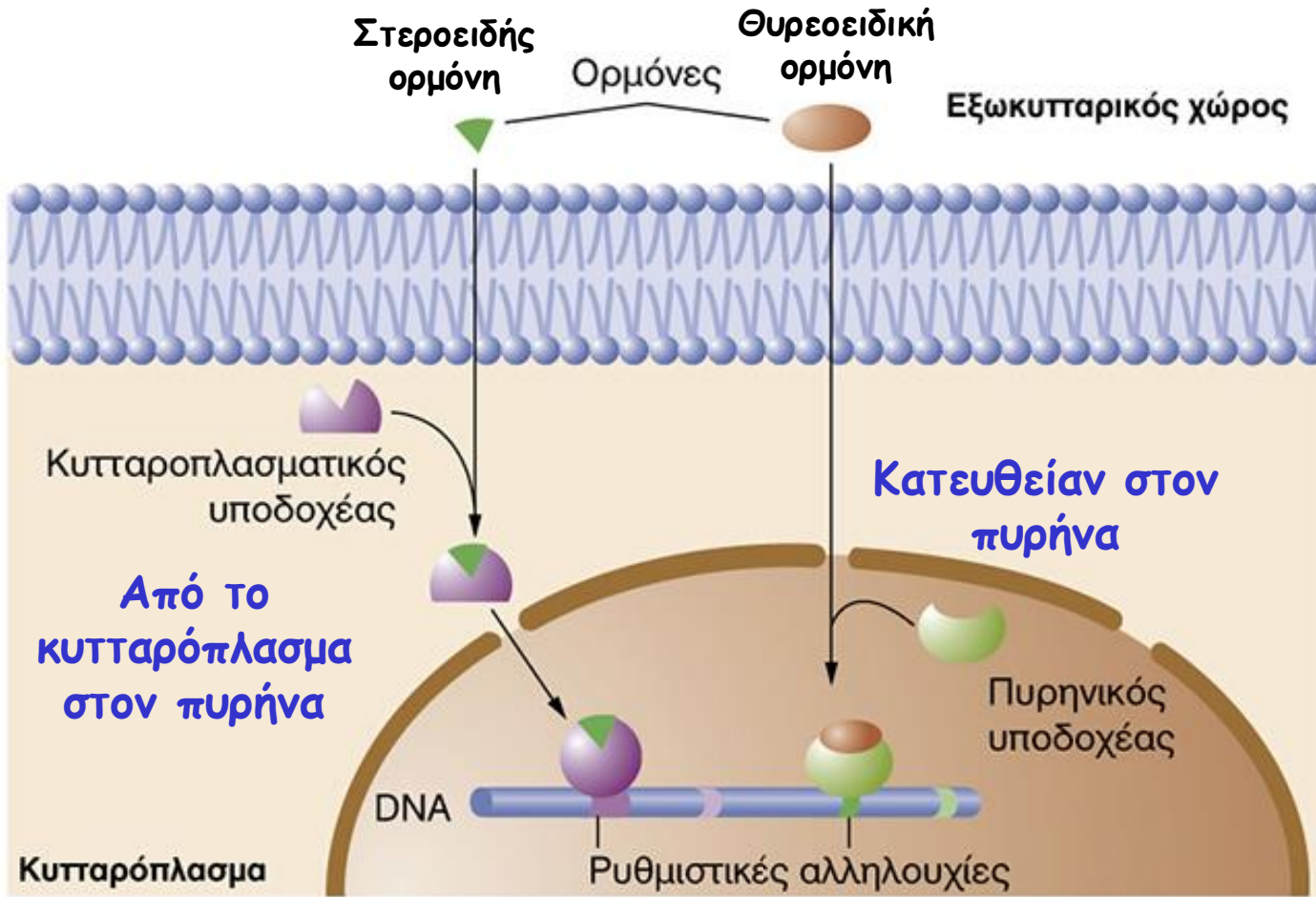
➤ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ (NO)

- Τοπικός νευροδιαβιβαστής
- Αγγειοδιαστολή στα αγγεία κ.ά

- Οι **στεροειδείς** & **θυρεοειδικές** ορμόνες συνδέονται σε ενδοκυττάριους υποδοχείς, που βρίσκονται σε **κυτταρόπλασμα** & **πυρήνα**, αντίστοιχα
- Οι υποδοχείς τους δρουν ως ειδικοί μεταγραφικοί παράγοντες

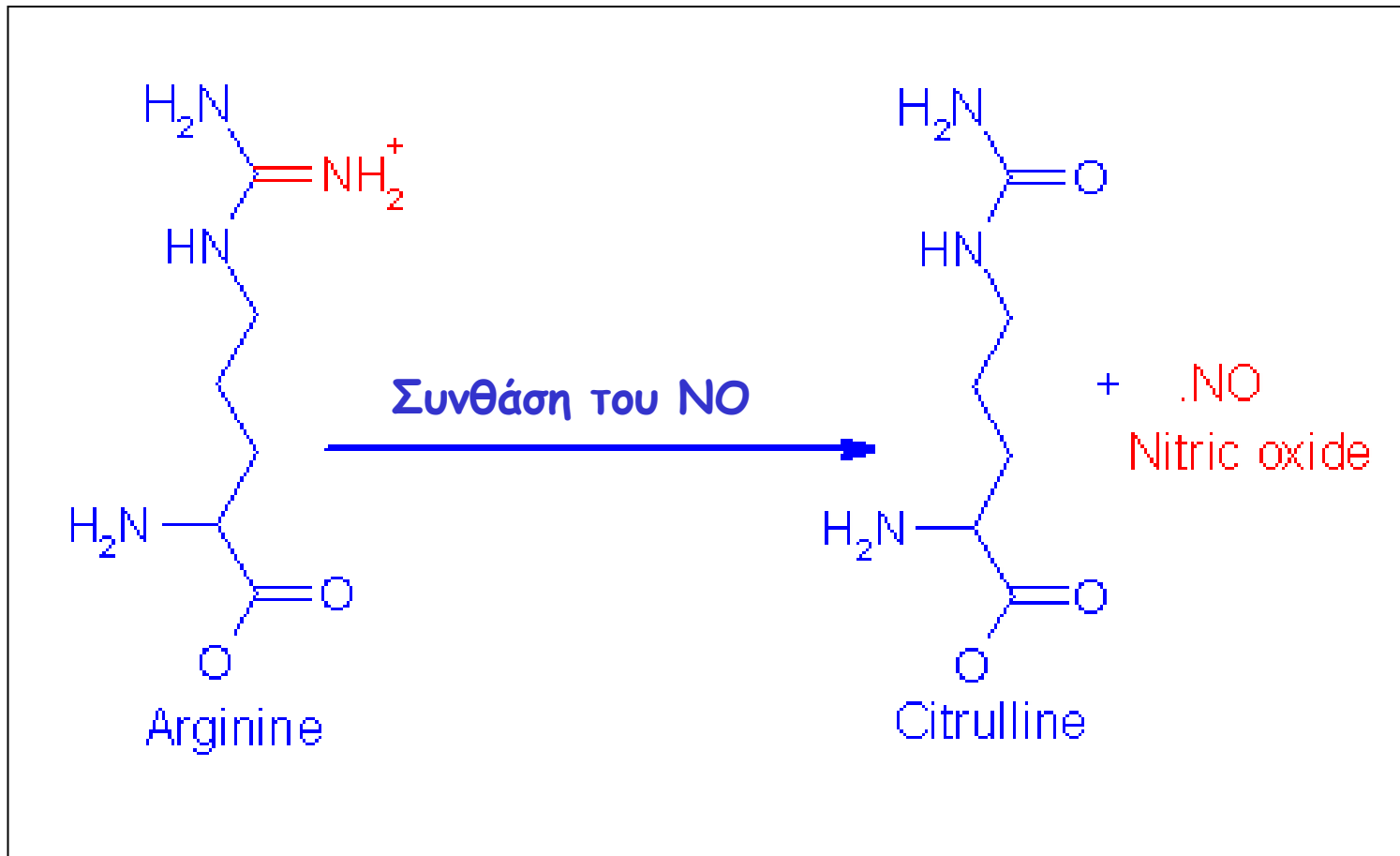


Μηχανισμός δράσης των στεροειδών & θυρεοειδικών ορμονών



Ρύθμιση της μεταγραφής γονιδίων

ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΖΩΤΟΥ, NO

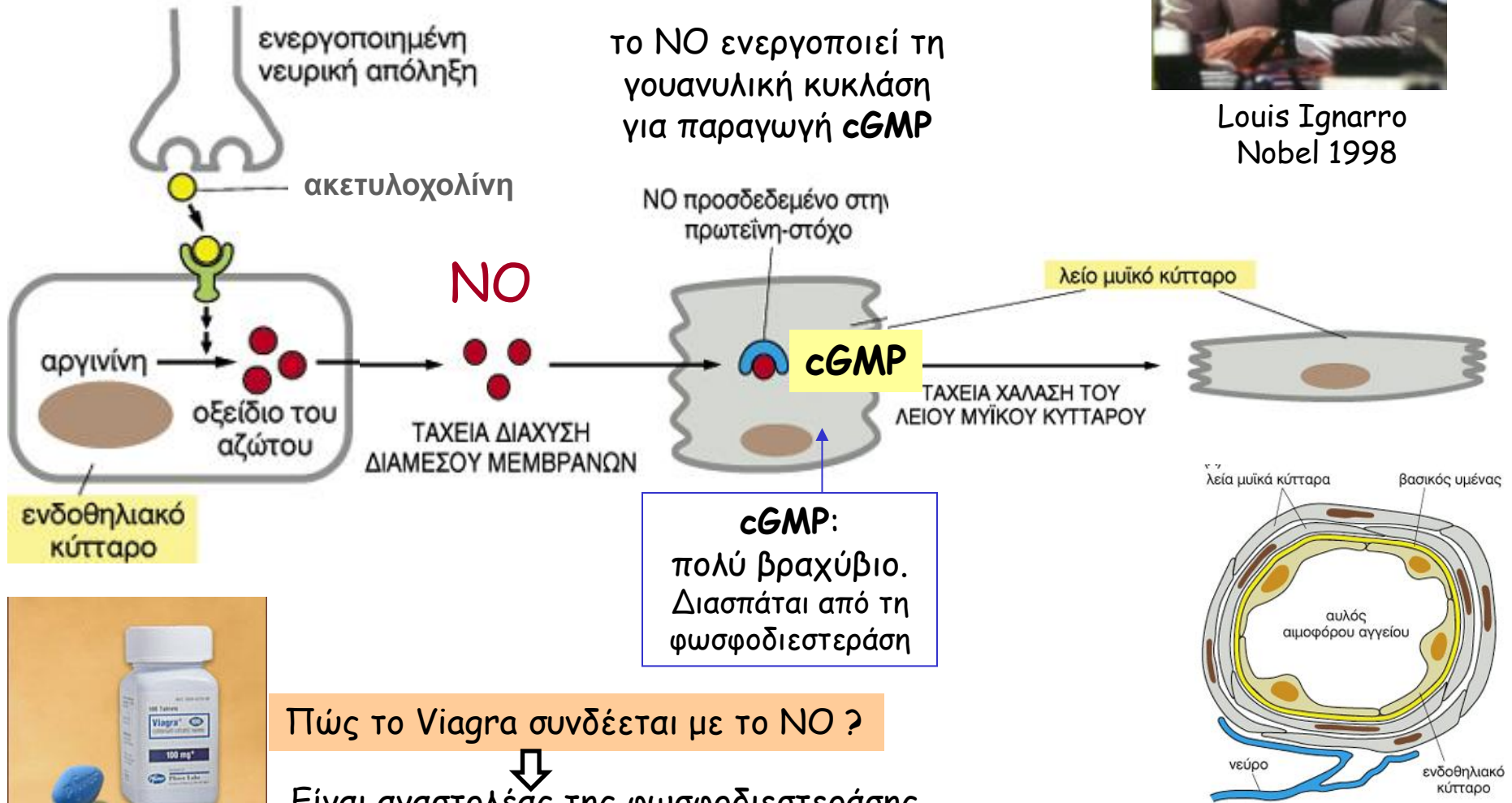


➤ Το NO λειτουργεί ως αέριος νευροδιαβιβαστής

Το NO οδηγεί σε 'χάλαση' των μυών των αγγείων με αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή



Louis Ignarro
Nobel 1998



Πώς το Viagra συνδέεται με το NO ?

↓
Είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης

Σήματα που δεν διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη

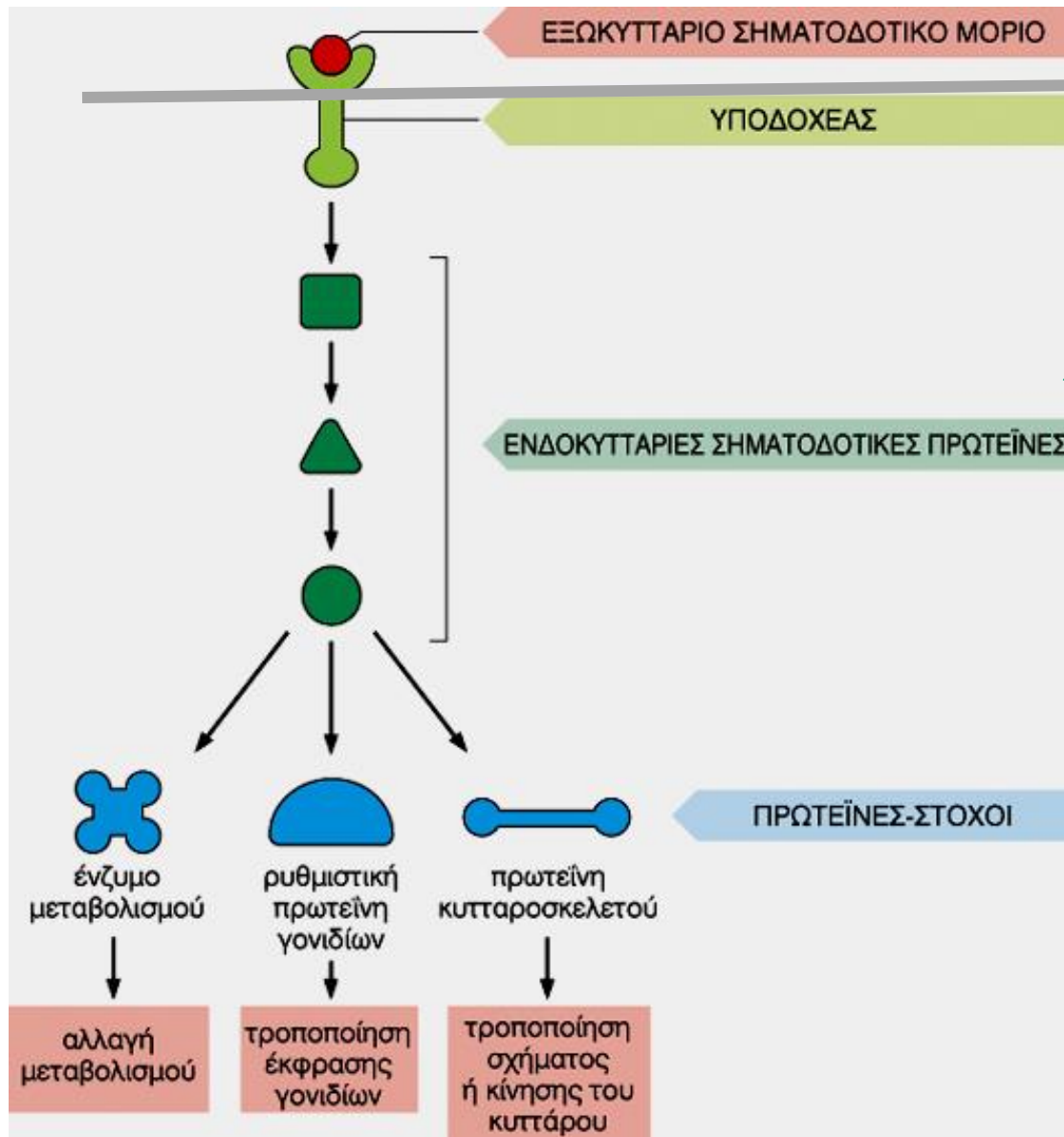
• ΠΕΠΤΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

• ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

• ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ

Τα σήματα που δεν διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη διαθέτουν ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς

Μεταγωγή ενός εξωκυττάριου σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου

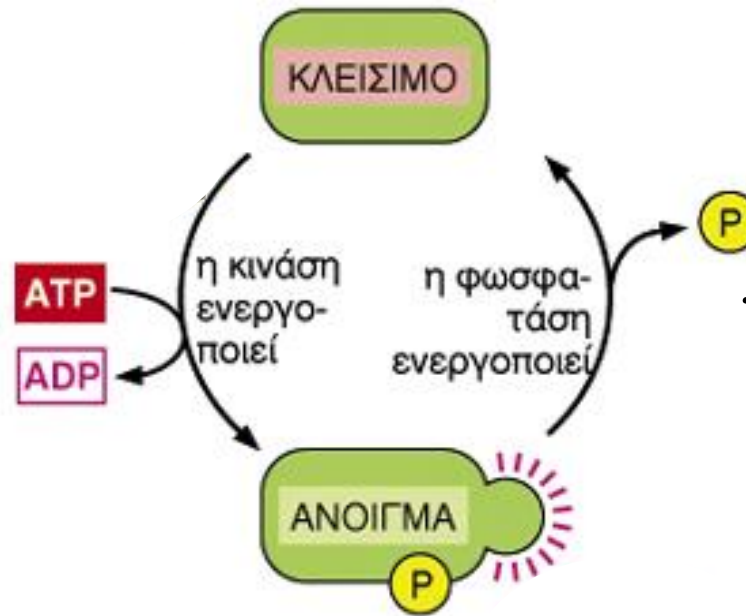


Ορισμένες ενδοκυττάριας σηματοδοτικές πρωτεΐνες δρουν σαν **Μοριακοί διακόπτες: Ανοίγουν & Κλείνουν το κύκλωμα σηματοδότησης**

Κατηγορίες Πρωτεϊνών - Μοριακών διακοπών

1) Κινάσες (προσθέτουν) - Φωσφατάσες (αφαιρούν): φωσφορικές ομάδες σε πρωτεΐνες

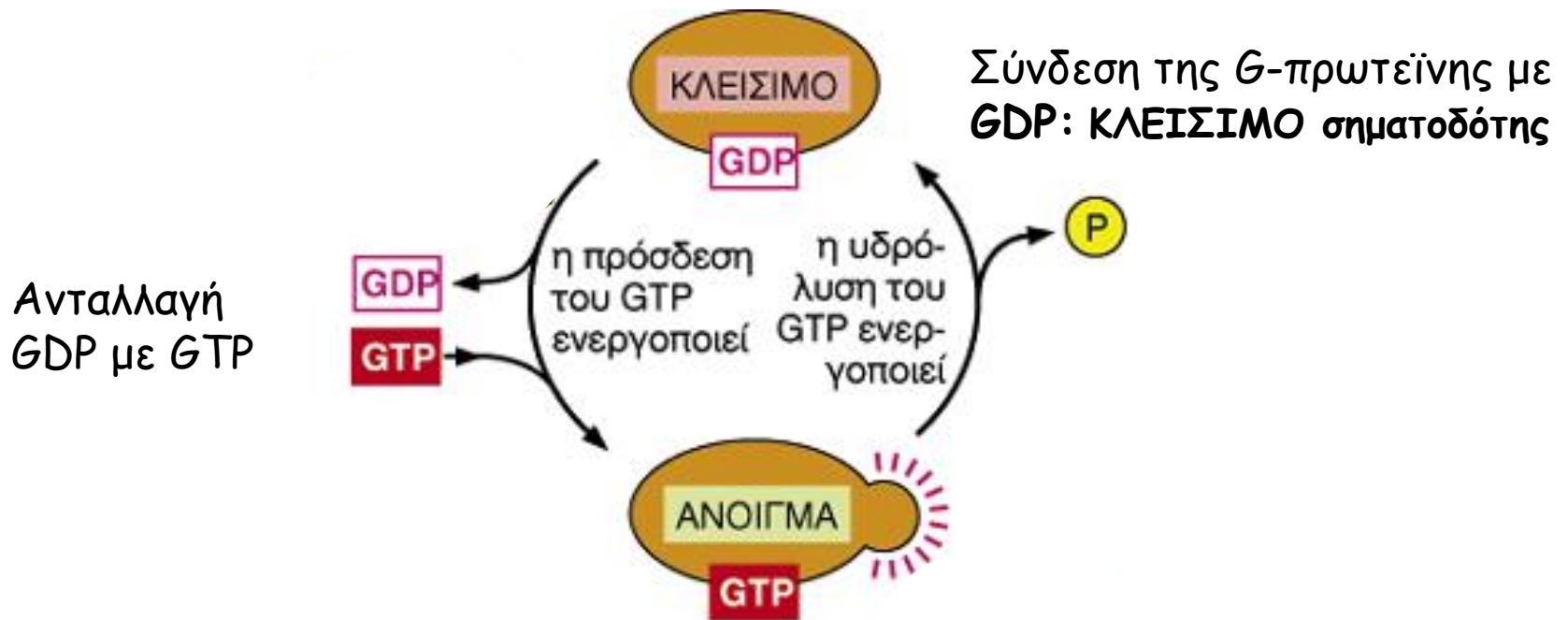
Κινάση : ενεργοποιεί
το **ΑΝΟΙΓΜΑ**
της σηματοδότησης
με προσθήκη **P**
σε σηματοδοτικά
μόρια



Φωσφατάση :
ενεργοποιεί το
ΚΛΕΙΣΙΜΟ
της σηματοδότησης
με αφαίρεση **P**
από σηματοδοτικά
μόρια

Κατηγορίες πρωτεϊνών - Μοριακών διακοπών

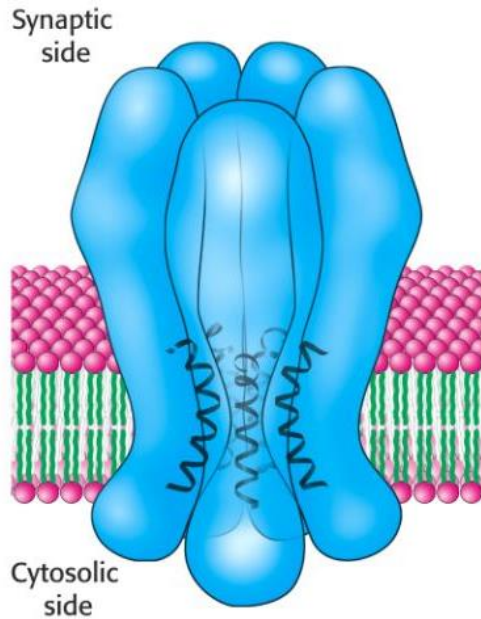
2) **G**-πρωτεΐνες: συνδέουν (και ανταλλάσσουν) το **GTP** ή το **GDP** είναι ενεργές σε σύνδεση με **GTP** & απενεργοποιούνται σε σύνδεση με **GDP**



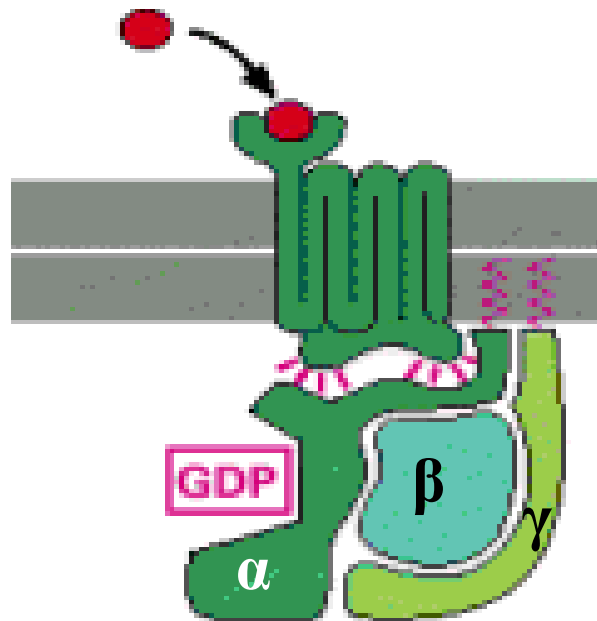
Σύνδεση της **G**-πρωτεΐνης με **GTP**:
ΑΝΟΙΓΜΑ της σηματοδότησης

Κατηγορίες μεμβρανικών Υποδοχέων

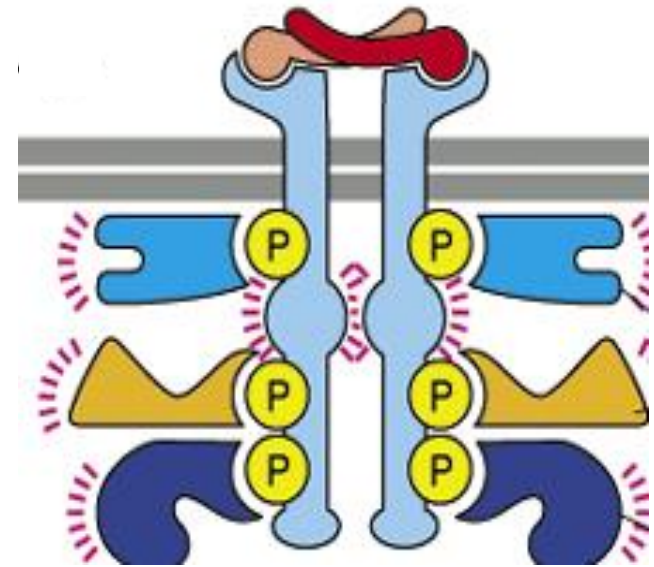
Υποδοχείς
διάυλοι ιόντων



Υποδοχείς που
συνδέονται
με G-πρωτεΐνες

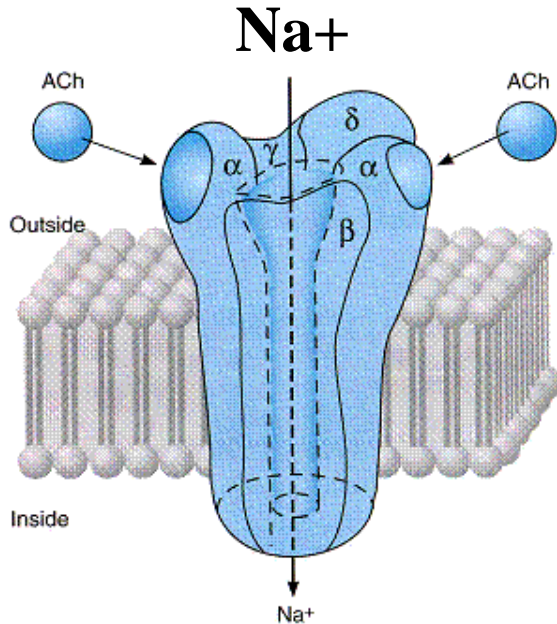


Υποδοχείς που
εμφανίζουν
ενζυμική
δραστικότητα
κινάσης



Υποδοχείς διάυλοι ιόντων

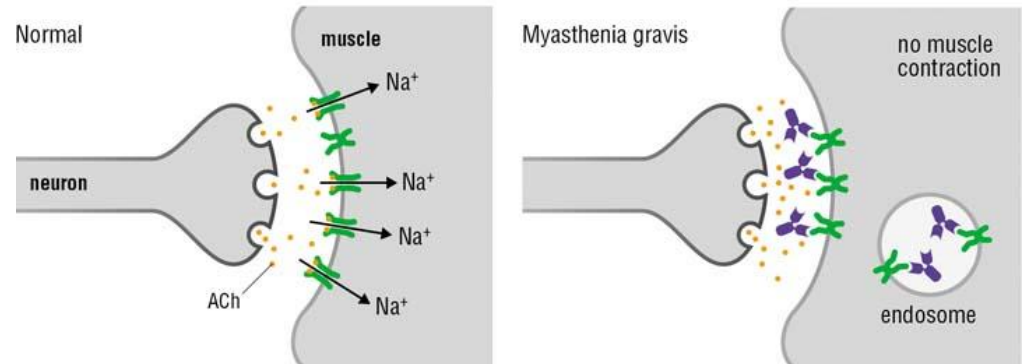
Ο νικοτινικός υποδοχέας της ακετυλοχολίνης είναι ένας διάυλος ιόντων Νατρίου



Βαρεία μυασθένεια (MYASTHENIA GRAVIS):

Οφείλεται σε δημιουργία **αυτο-αντισωμάτων** για τον νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης

From **Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease** by DeFranco, Locksley and Robertson

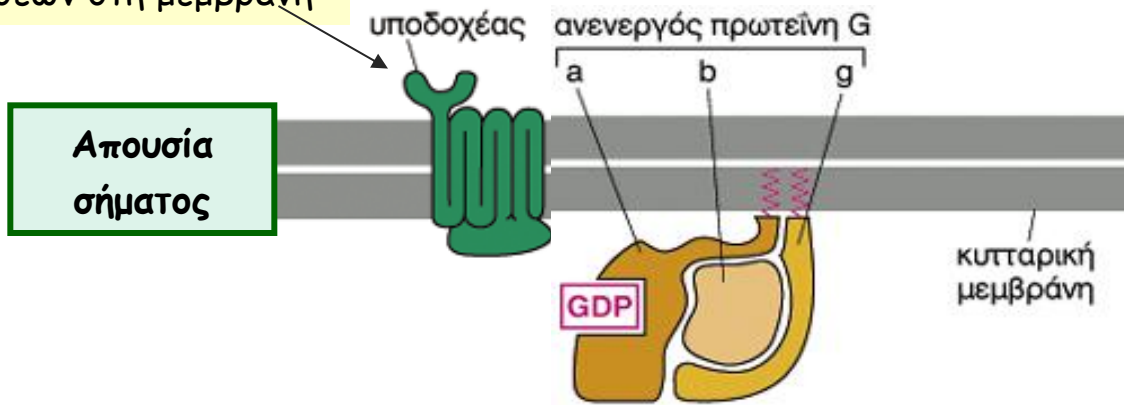


© 1999–2007 New Science Press



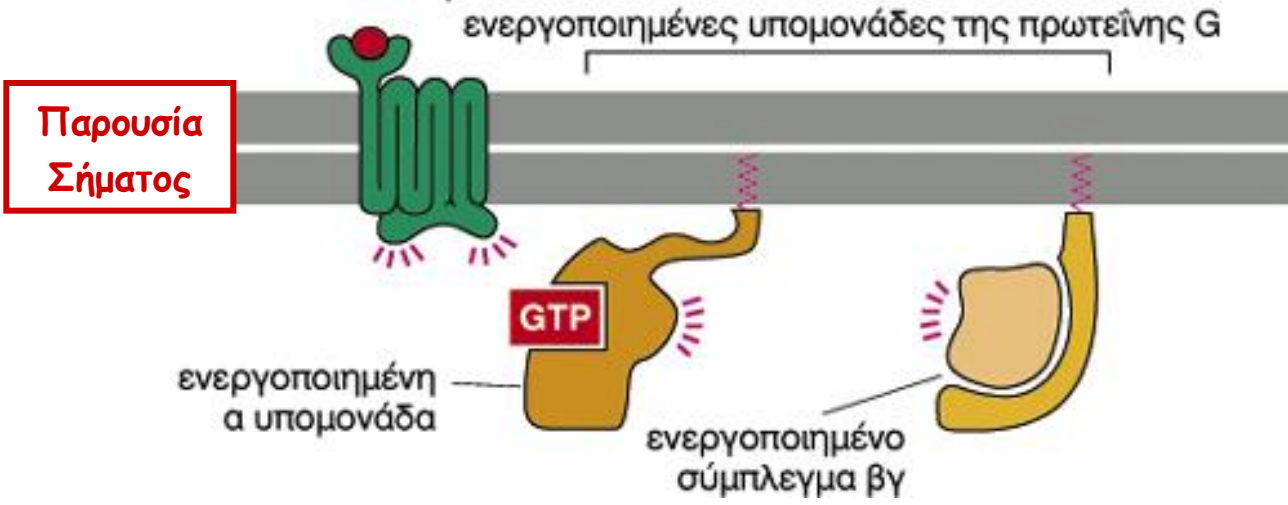
Υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες

Οφιοειδής υποδοχέας ή 7-διαβάσεων στη μεμβράνη



Απουσία σήματος

Οι G-πρωτεΐνες είναι ανεργές: συνδέονται με το GDP

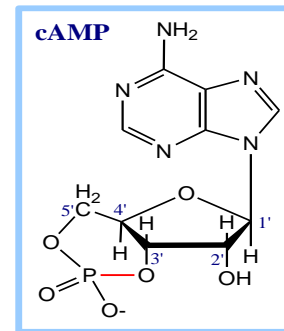
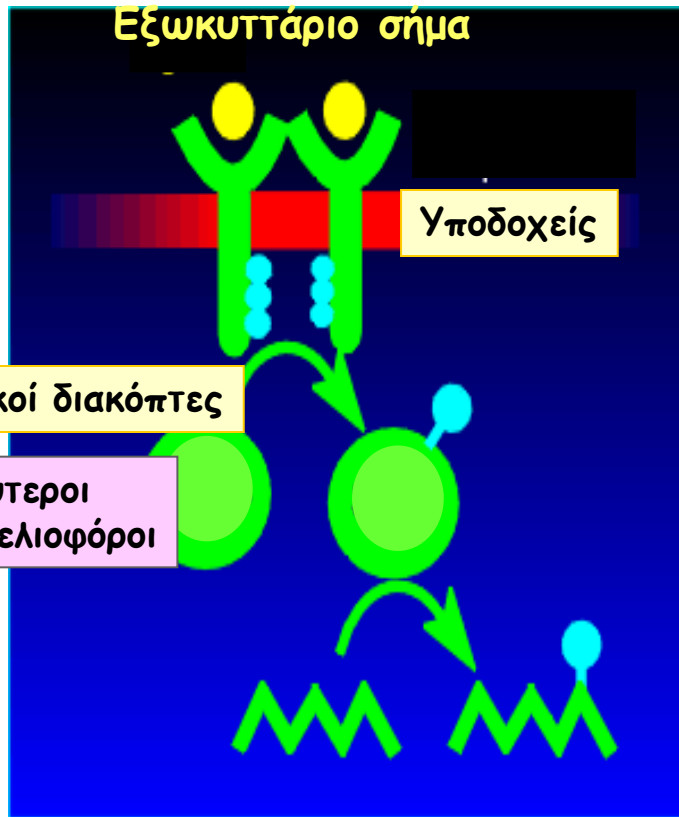


Παρουσία Σήματος

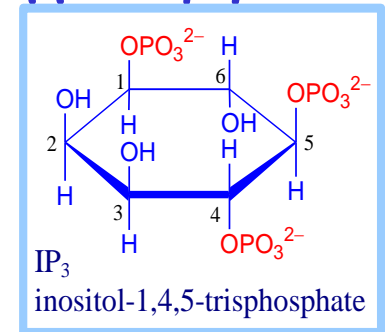
Όταν υπάρχει σήμα, ο υποδοχέας ενεργοποιεί την G-πρωτεΐνη: την οδηγεί να ανταλλάξει το GDP με GTP

Οι ενεργοποιημένες G-πρωτεΐνες, συχνά ενεργοποιούν παρακείμενα μεμβρανικά ένζυμα για παραγωγή δεύτερων αγγελιοφόρων

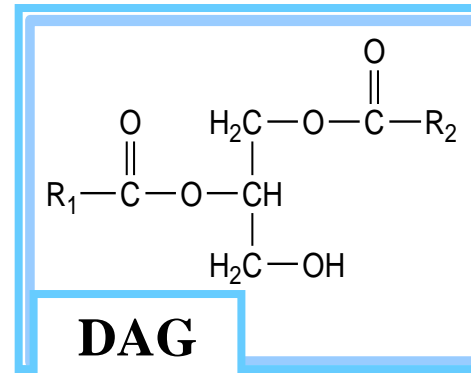
Δεύτεροι αγγελιοφόροι



Κυκλικό AMP
(cAMP)



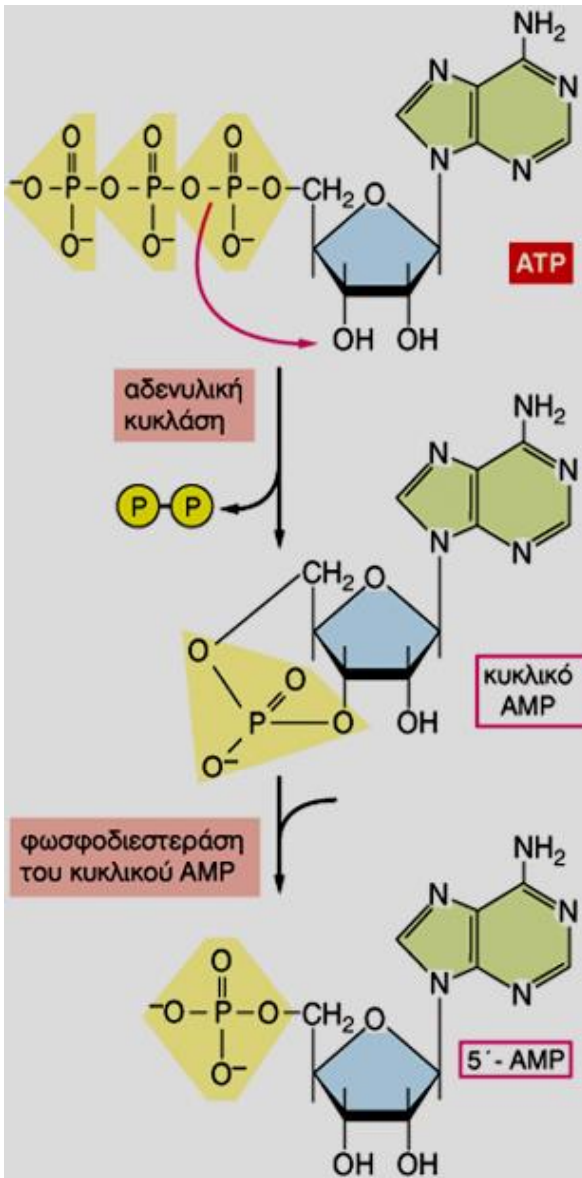
Τριφωσφορική
ινοσιτόλη



Διάκυλο-γλυκερόλη

Ασβέστιο

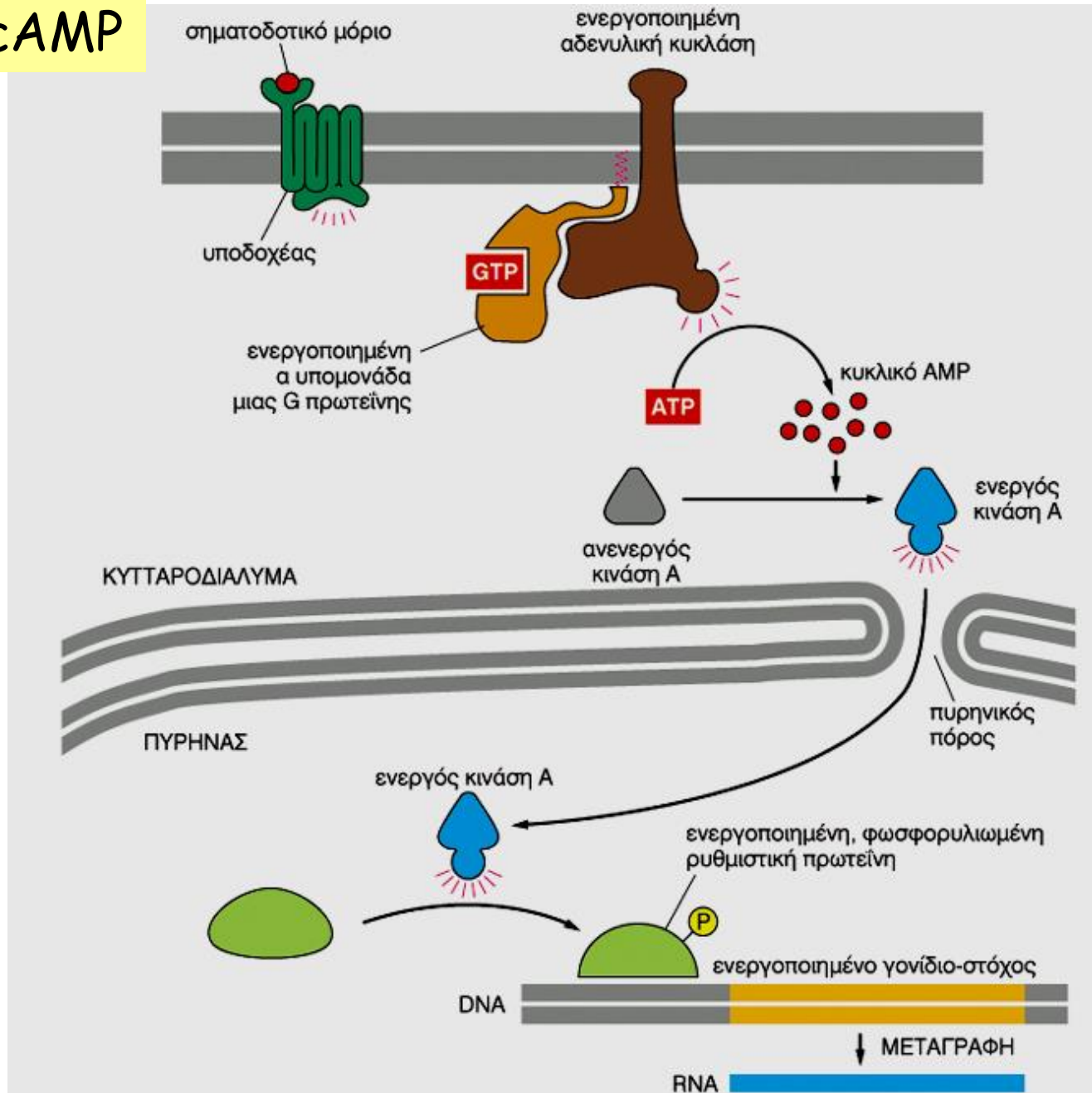
Το κυκλικό AMP (cAMP) δημιουργείται στο κυτταρόπλασμα από την αδενυλική κυκλάση, όταν αυτή ενεργοποιηθεί π.χ από μια G-πρωτεΐνη



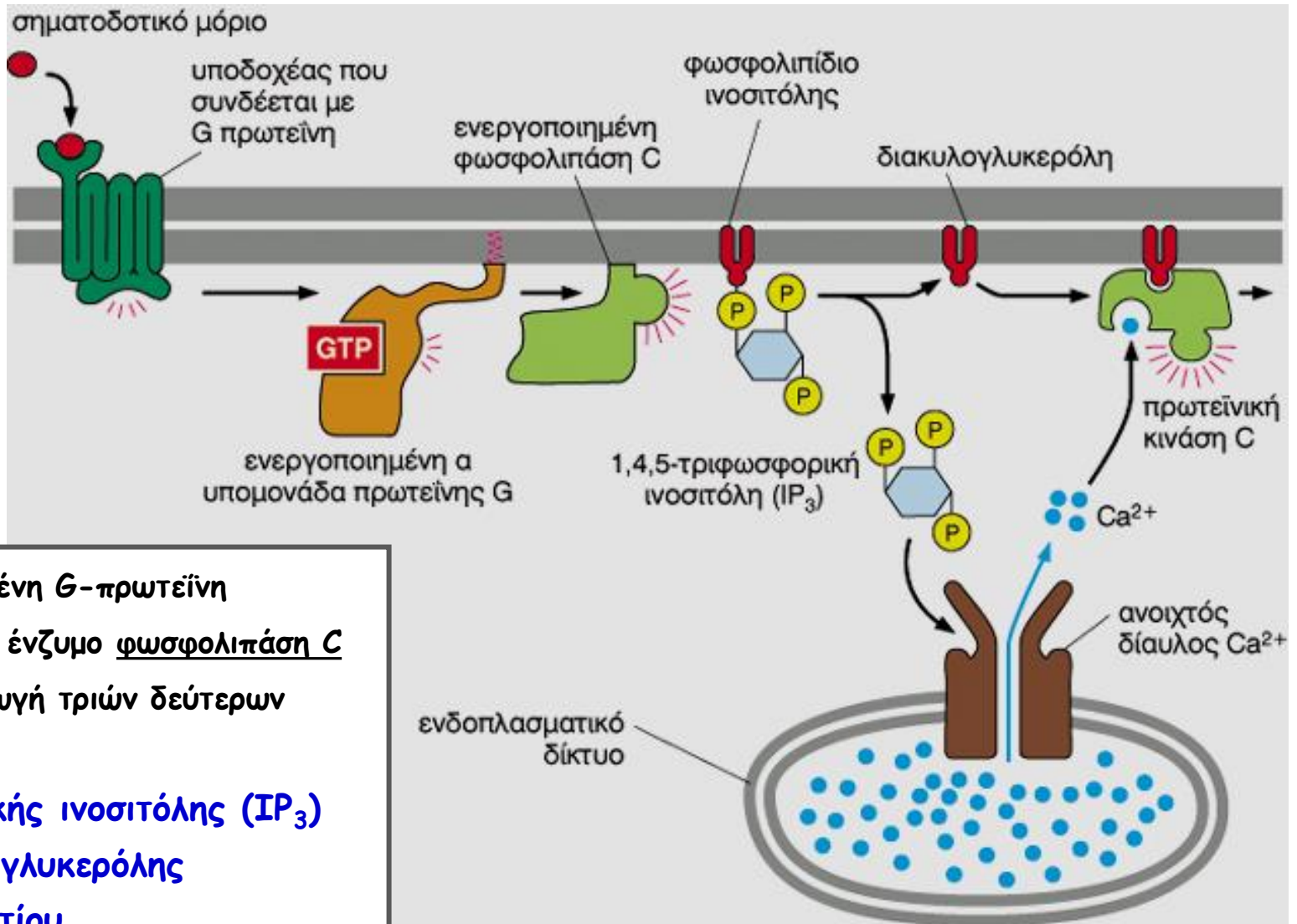
το cAMP είναι ο συχνότερος δεύτερος αγγελιοφόρος

το cAMP είναι βραχύβιο καθώς αποικοδομείται άμεσα από την φωσφοδιεστεράση του cAMP

Οδός του cAMP



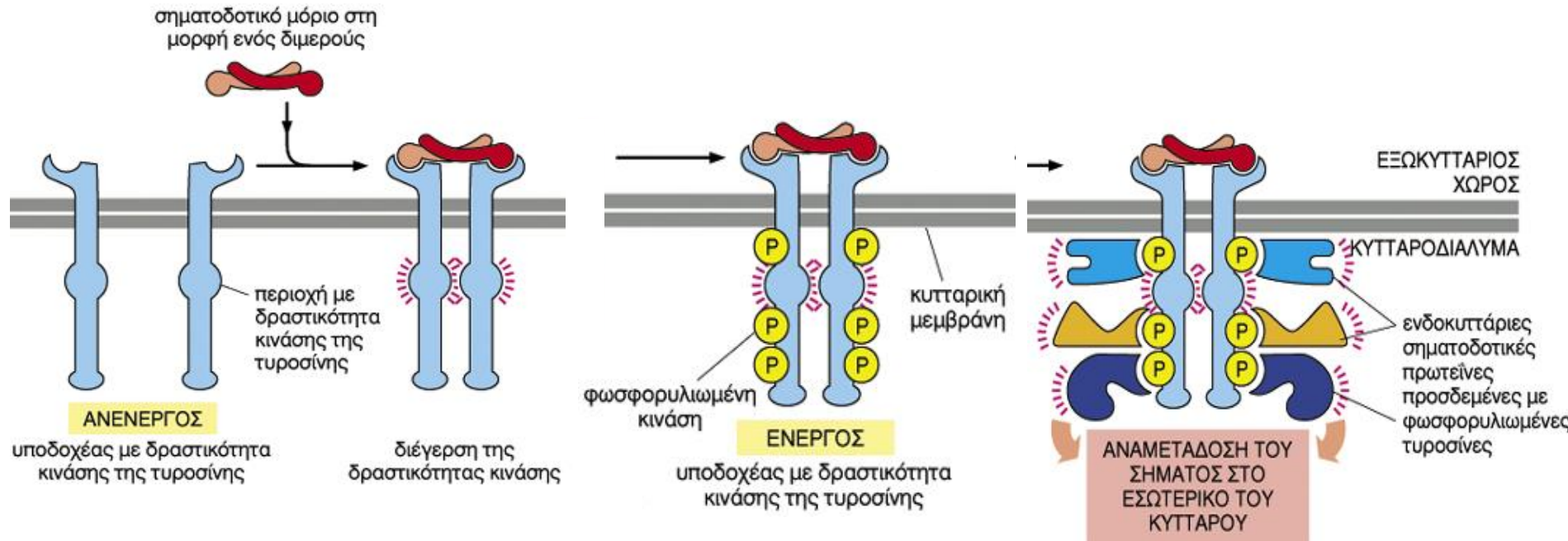
Η κλασική οδός των φωσφοϊνοσιτιδίων ινοσιτόλης



Η ενεργοποιημένη G-πρωτεΐνη ενεργοποιεί το ένζυμο φωσφολιπάση C για την παραγωγή τριών δεύτερων αγγελιοφόρων:

Τριφωσφορικής ινοσιτόλης (IP₃)
Διάκυλο-γλυκερόλης
Ασβεστίου

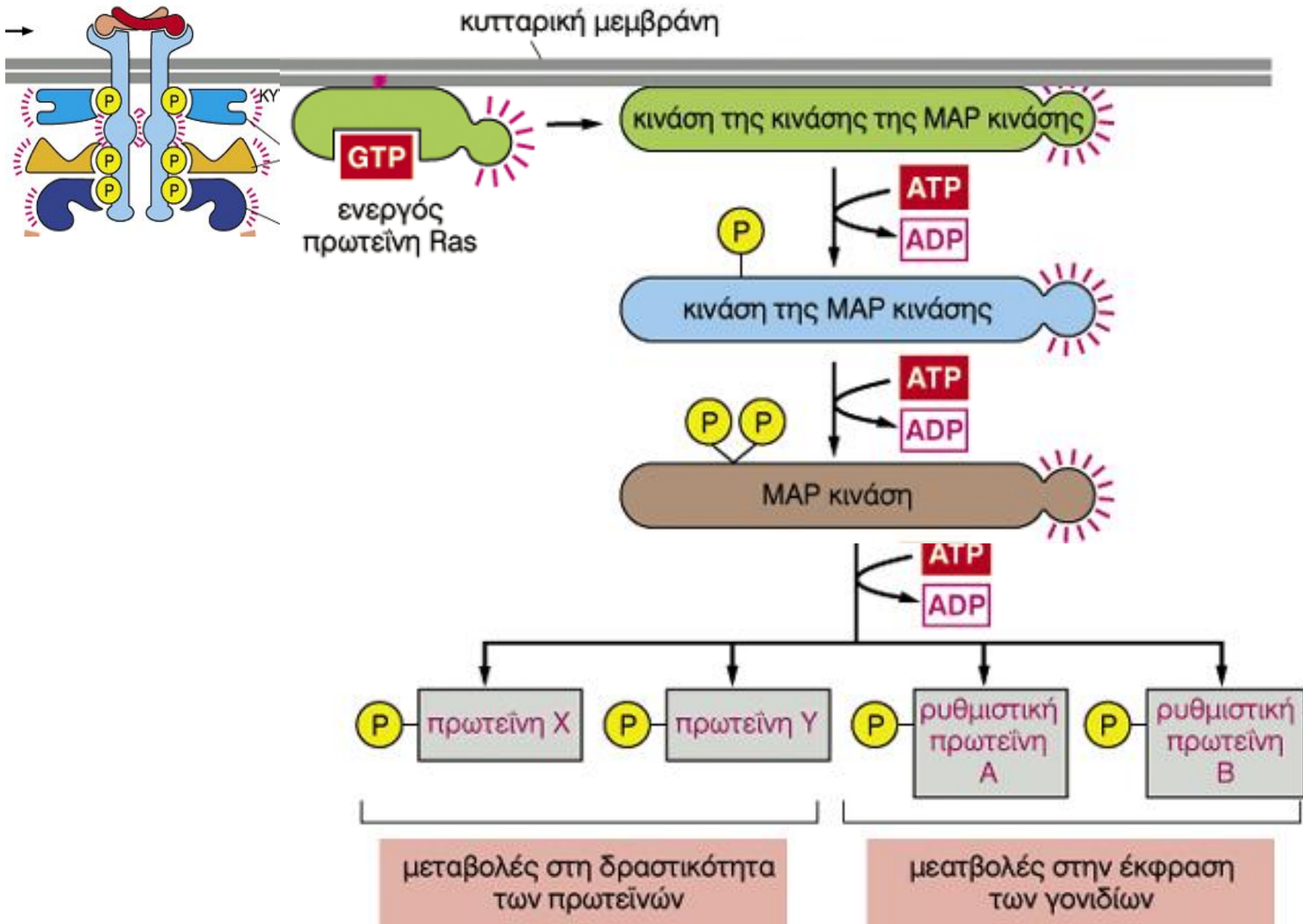
Σηματοδότηση μέσω Υποδοχέων με ενζυμική δραστικότητα κινάσης τυροσίνης



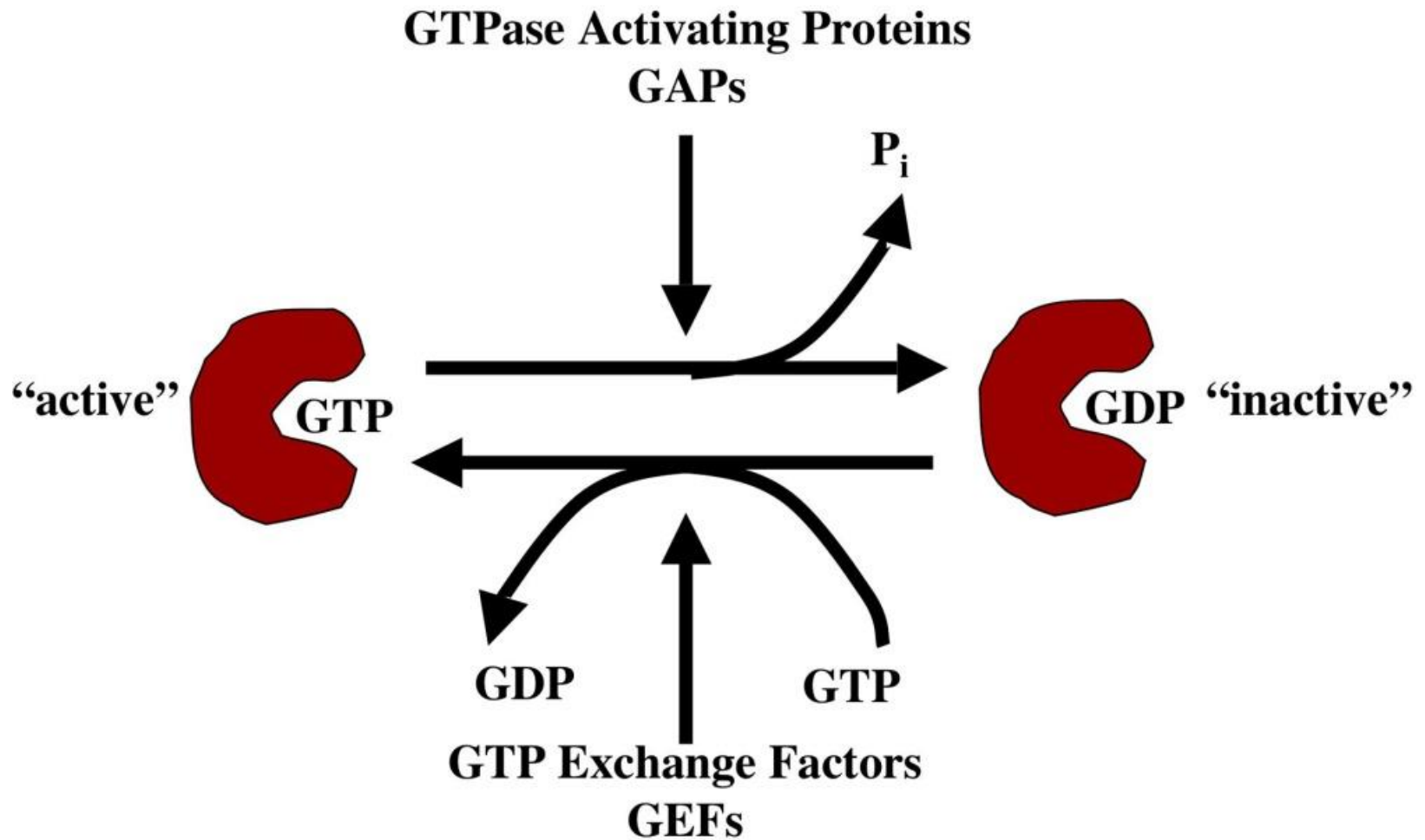
Από έναν ενεργοποιημένο υποδοχέα ξεκινούν πολλές οδοί σηματοδότησης

πχ Η οδός Ras / MAP κινασών

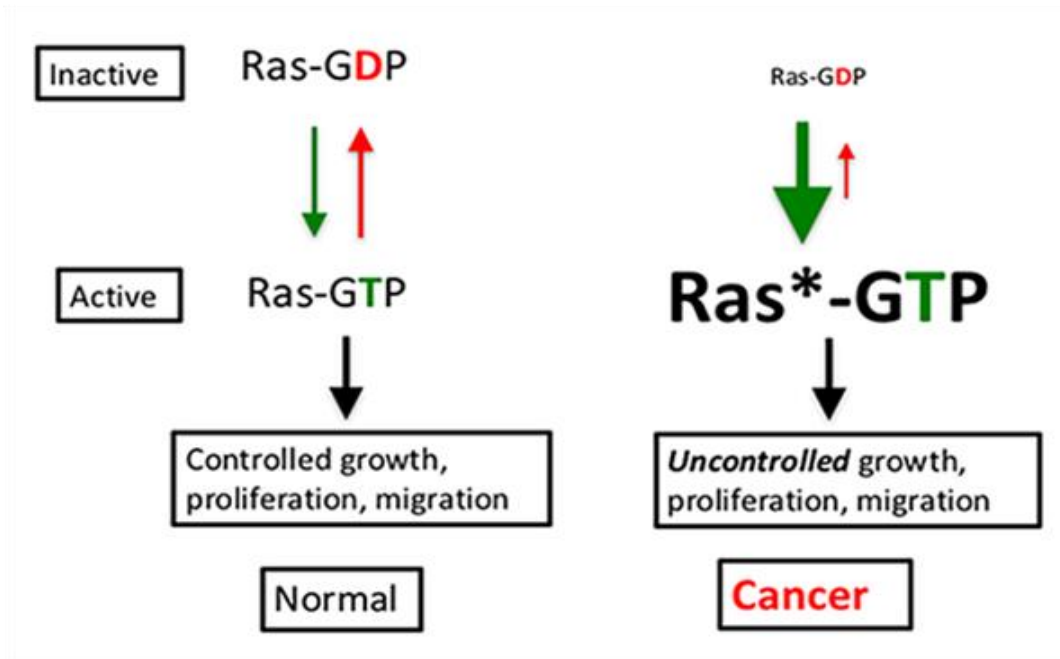
Η οδός Ras / MAP κινασών



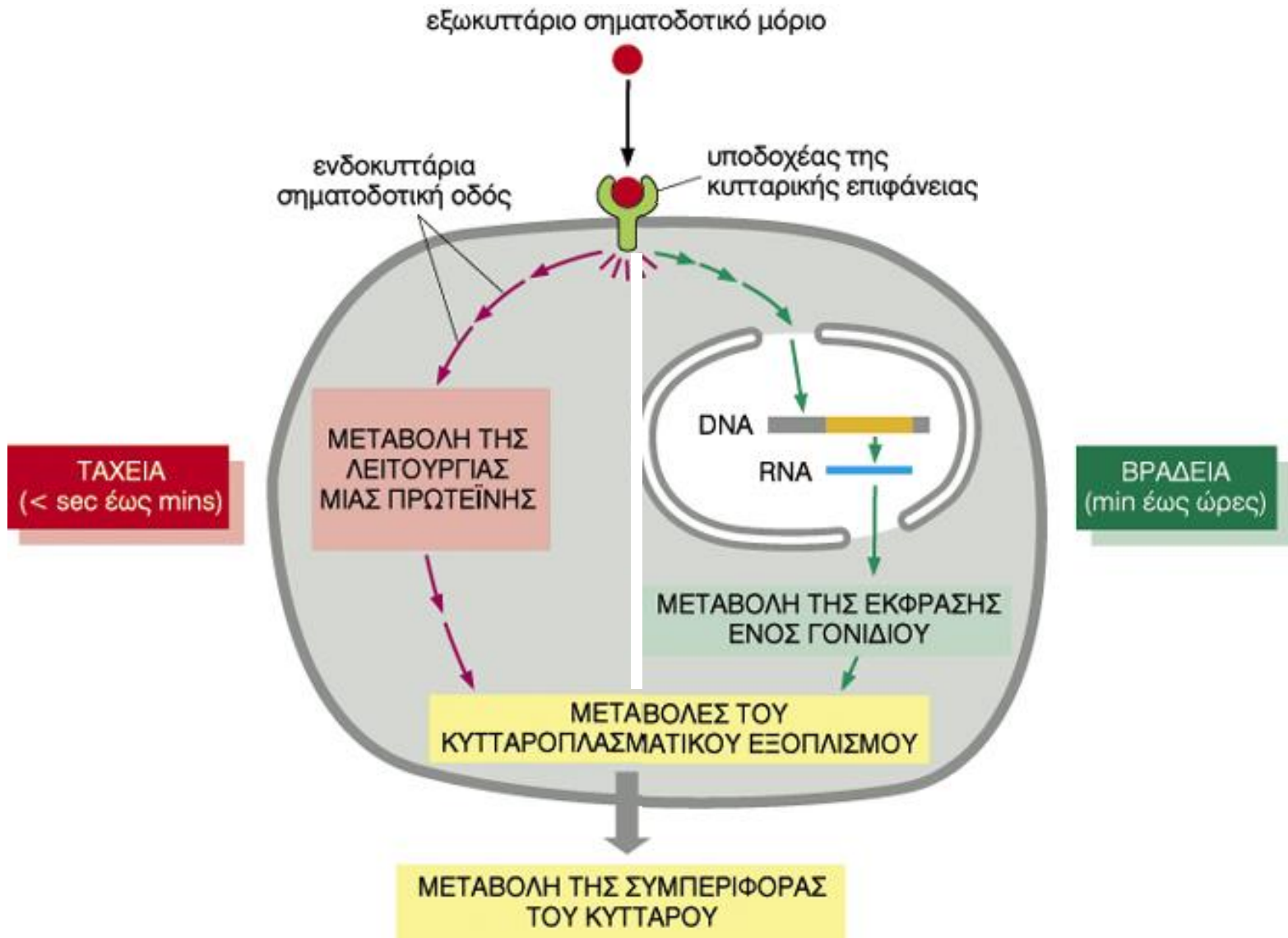
Η πρωτεΐνη RAS είναι μια μονομερής G-πρωτεΐνη -μοριακός διακόπτης

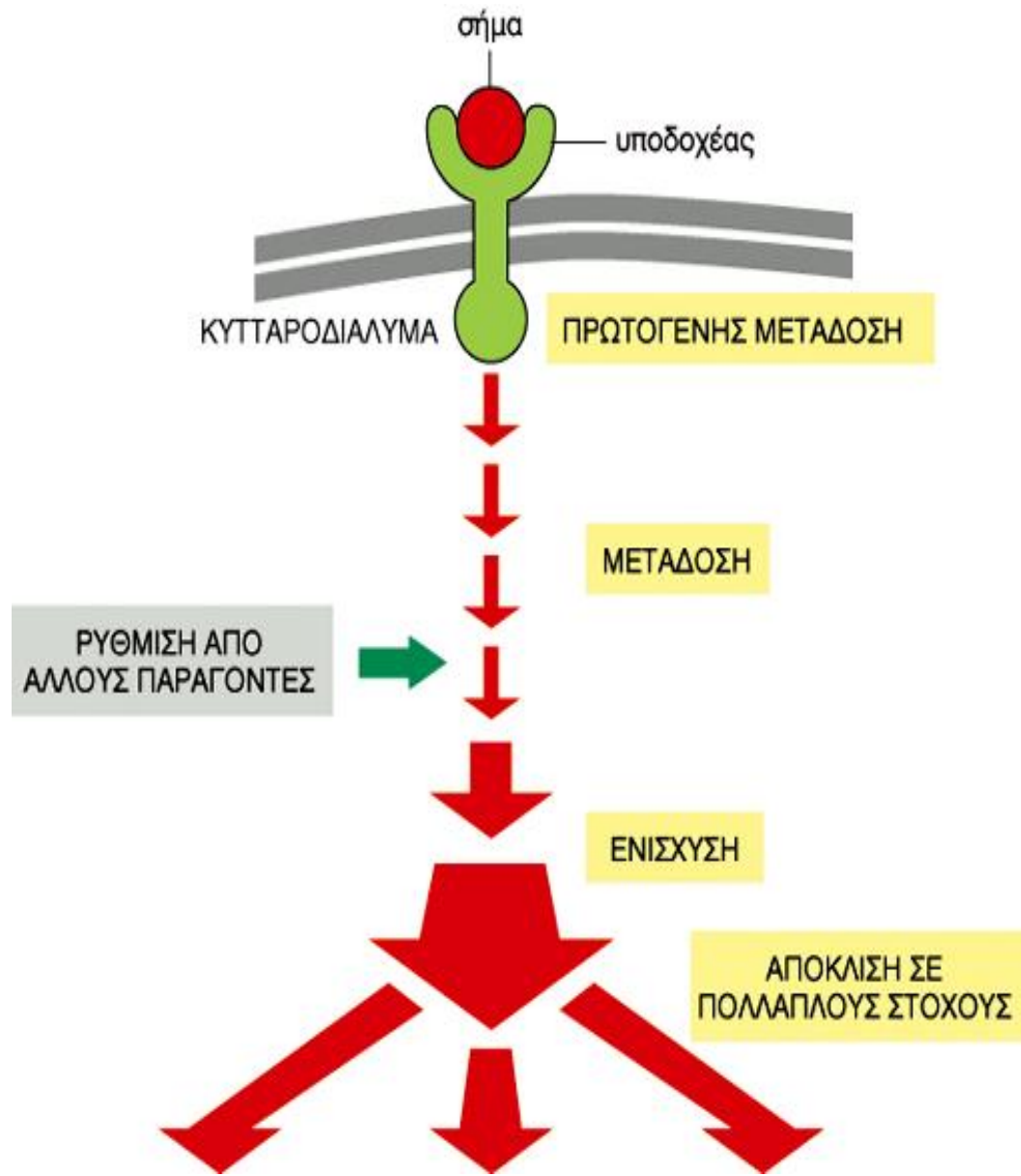


Η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη RAS είναι μια ογκοπρωτεΐνη



Γρήγορες και αργές δράσεις ενός σηματοδοτικού μορίου





Συνομιλία οδών

