

## ΔΟΜΗ & ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΙΝΩΝ: II

**Θέμις Αλισσάφη, PhD**

Επίκουρη Καθηγήτρια Βιολογίας  
Εργαστήριο Βιολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ  
Επιστημονική Υπεύθυνη Εργαστηρίου  
Ανοσολογικής Ρύθμισης, Ίδρυμα  
Ιατρολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

[talissafi@med.uoa.gr](mailto:talissafi@med.uoa.gr)

[www.alissafilab.com](http://www.alissafilab.com)

# Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών II

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: **Αλληλεπιδράσεις με Μικρά Μόρια και Πρωτεΐνες, Αντισώματα, G συνδεδεμένες πρωτεΐνες, Ένζυμα,**
2. Πως Ρυθμίζονται οι Πρωτεΐνες: **Ρύθμιση Ενζύμων, Φωσφορυλίωση**
3. Αποδόμηση των πρωτεϊνών: **Μονοπάτι Ουβικουΐτινης – Πρωτεοσώματος, Αυτοφαγία - Λυσοσώματα**

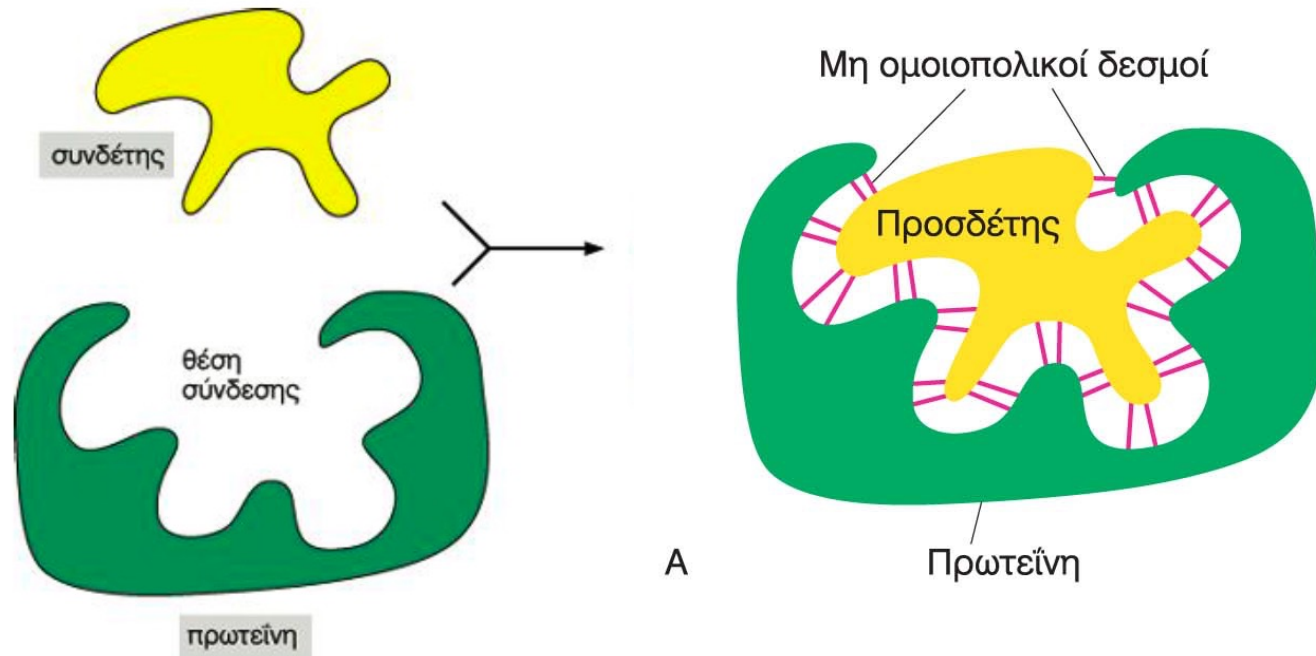
# Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών II

Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα, Αλληλεπιδράσεις με Μικρά Μόρια και Πρωτεΐνες,, G συνδεδεμένες πρωτεΐνες, Ένζυμα,
2. Πως Ρυθμίζονται οι Πρωτεΐνες: Ρύθμιση Ενζύμων, Φωσφορυλίωση
3. Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουϊτίνης – Πρωτεοσώματος, Αυτοφαγία - Λυσοσώματα

# 1.1 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αλληλεπιδράσεις με μόρια

- Οι βιολογικές ιδιότητες μιας πρωτεΐνης εξαρτώνται από τη φυσική αλληλεπίδραση της με άλλα μόρια
- Η σύνδεση μιας πρωτεΐνης με άλλα βιολογικά μόρια πάντοτε εμφανίζει μεγάλη **εξειδίκευση** (specificity)
- Το μόριο πρέπει να ταιριάζει απόλυτα με την θέση σύνδεσης της πρωτεΐνης, όπως το χέρι μέσα στο γάντι

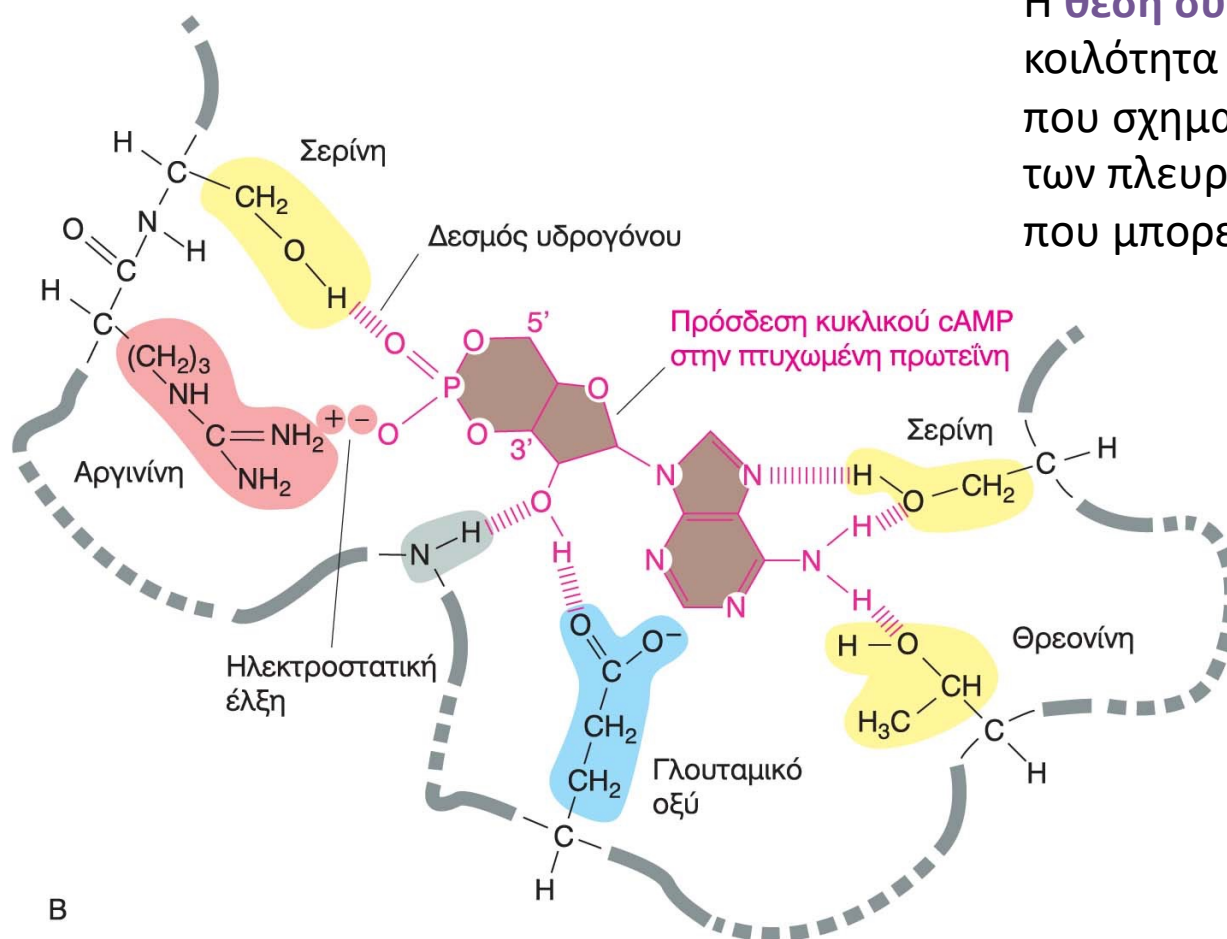
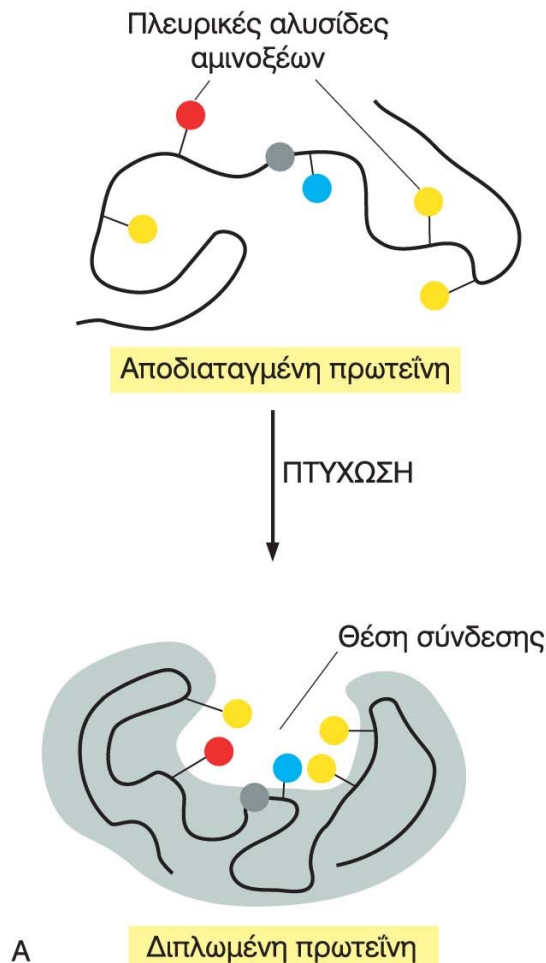


- Η ουσία η οποία συνδέεται με την πρωτεΐνη καλείται **συνδέτης** ή **προσδέτης** (ligand, *ligare*=συνδέομαι)
- Η ικανότητα μιας πρωτεΐνης να συνδέεται **εκλεκτικά** και με μεγάλη **συγγένεια** με ένα συνδέτη οφείλεται στο σχηματισμό **πολλαπλών** ασθενών **μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων** και ευνοϊκών **υδρόφοβων δυνάμεων**

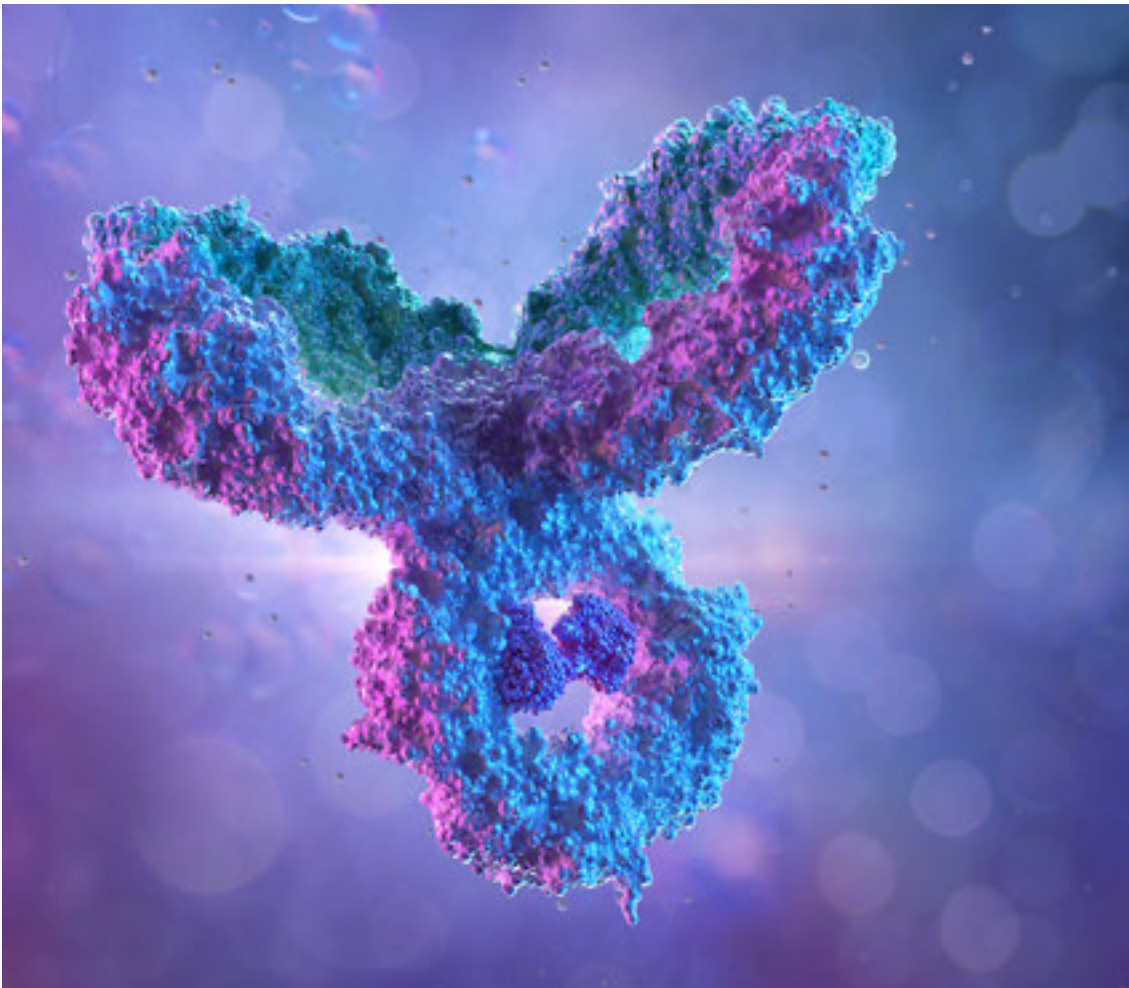
# 1.1 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αλληλεπιδράσεις με μόρια

**Θέση σύνδεσης:** η περιοχή της πρωτεΐνης που αλληλεπιδρά με το συνδέτη

Η **θέση σύνδεσης** αποτελείται από μια κοιλότητα στην επιφάνεια της πρωτεΐνης που σχηματίζεται από συγκεκριμένη διάταξη των πλευρικών αλυσίδων των αμινοξέων που μπορεί να απέχουν πολύ μεταξύ τους.



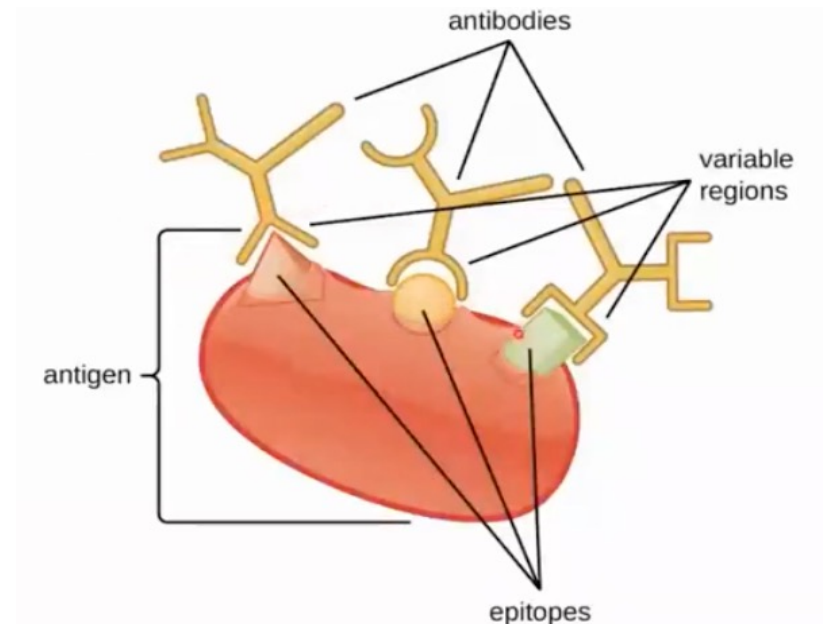
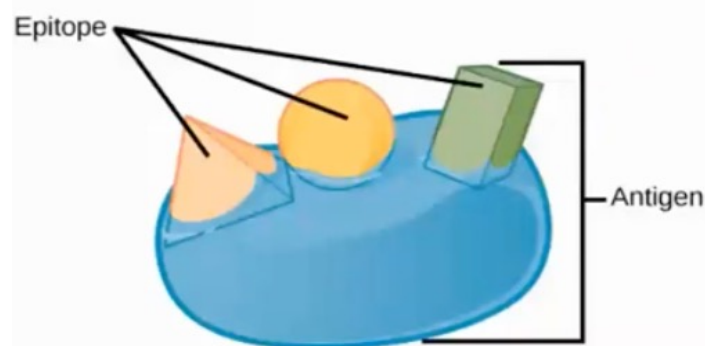
## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα



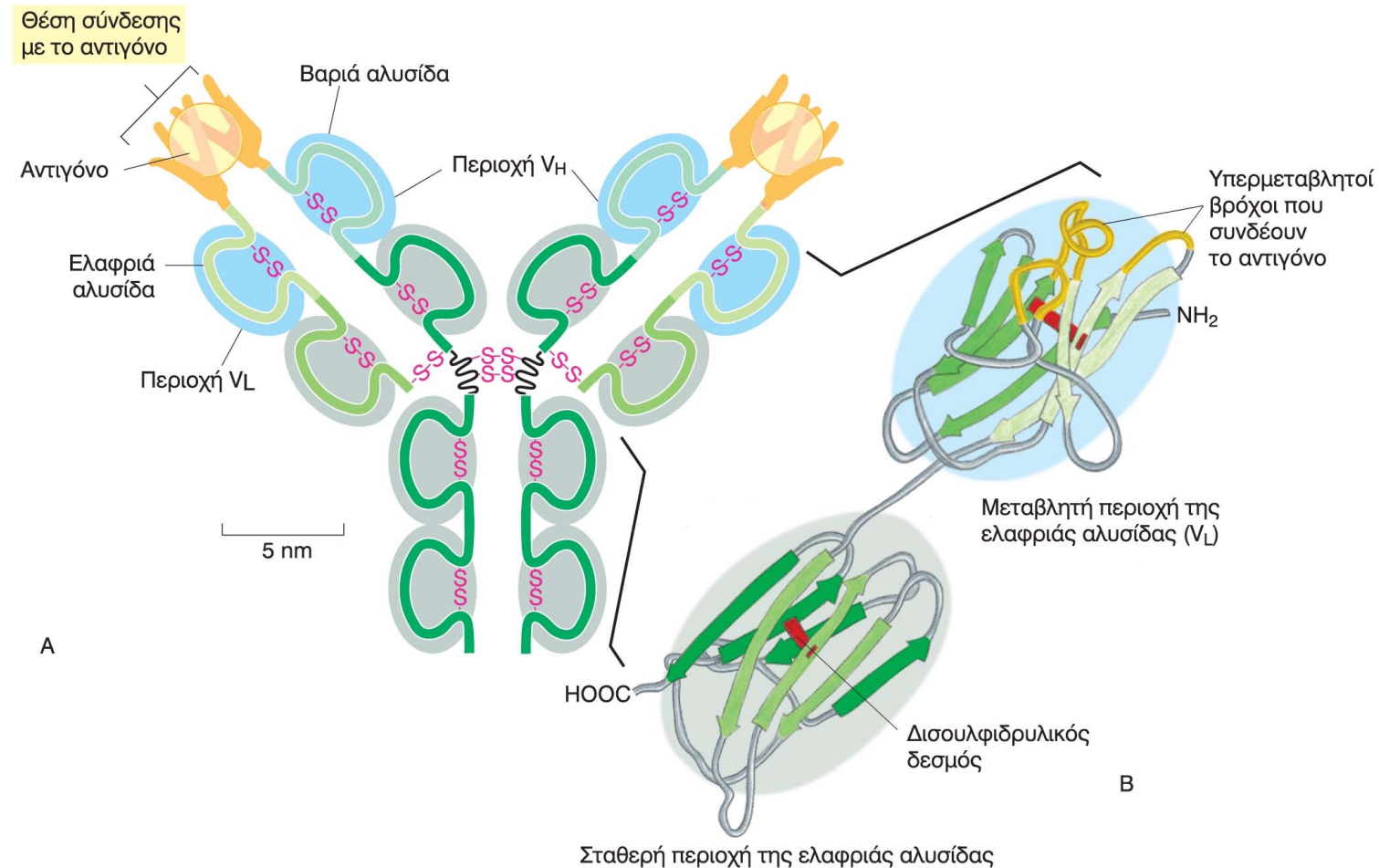
- **Αντίσωμα** γνωστό και ως **ανοσοσφαιρίνη** είναι μεγάλο πρωτεϊνικό μόριο, σχήματος Y.
- Κάθε αντίσωμα διαθέτει **διαφορετική θέση σύνδεσης**
- Παράγεται από τα B - λεμφοκύτταρα και χρησιμοποιείται από το ανοσοποιητικό σύστημα για να αναγνωρίσει και να ακινητοποιήσει «εισβολείς», όπως είναι τα βακτήρια και οι ιοί.
- Από δομικής σκοπιάς, τα αντισώματα είναι γλυκοπρωτεΐνες (πρωτεΐνες που περιέχουν αλυσίδες ολιγοσακχαριτών (γλυκάνες) ομοιοπολικά συνδεδεμένες με πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων).

## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

- **Αντιγόνο**, διεθνές σύμβολο: **Ag** : «γεννήτορας αντισωμάτων»
- Το αντιγόνο είναι μόριο ή μοριακή δομή (π.χ. τμήμα μακρομορίου), που μπορεί να δεσμευτεί από ένα «ειδικό προς το αντιγόνο» αντίσωμα ή υποδοχέα αντιγόνου Β λεμφοκυττάρου και να ενεργοποιήσει Β και Τ κυτταρικές ανοσολογικές απαντήσεις
- **Επίτοπος**: Το τμήμα ενός αντιγόνου (7-20 αμινοξέα) που αναγνωρίζεται και δεσμεύεται από ένα αντίσωμα ή από ένα Τ κύτταρο με σκοπό την πρόκληση απόκρισης του ανοσοποιητικού συστήματος



## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

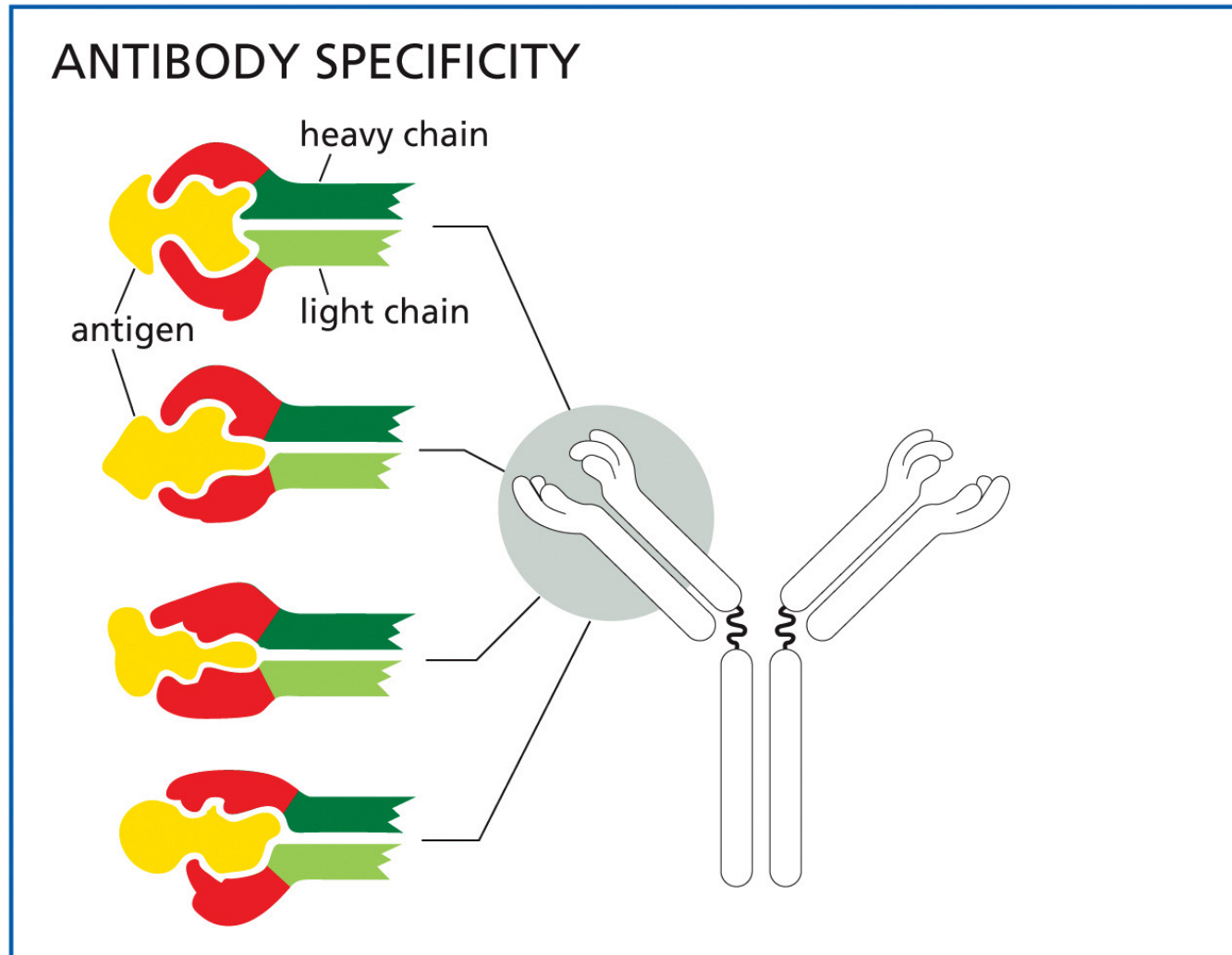


- Περιέχουν **δύο ταυτόσημες θέσεις** πρόσδεσης για το αντιγόνο
- Αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (δύο ταυτόσημες βαριές (H) και δύο ταυτόσημες ελαφριές (L))

Τα αντισώματα προσδένουν αντιγόνα μέσω αλληλεπιδράσεων τύπου δεσμών υδρογόνου

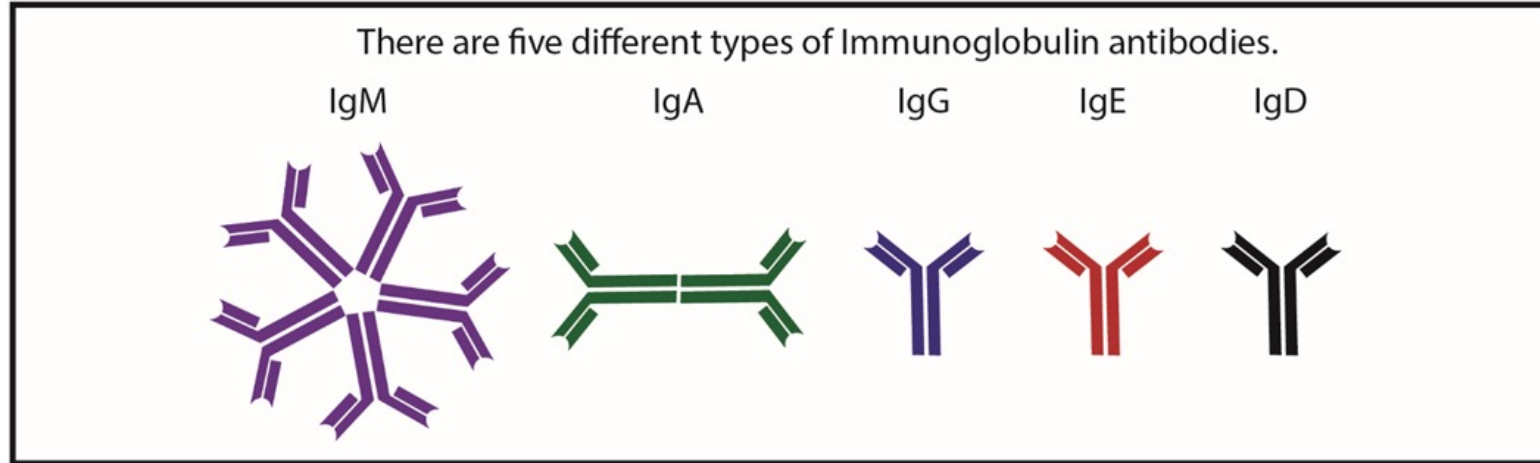


## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα



- Ένας άνθρωπος μπορεί να έρθει σε επαφή με **δισεκατομμύρια** διαφορετικά **αντιγόνα**.
- Συνεπώς, πρέπει να είναι σε θέση να παράγει, αντιστοίχως **δισεκατομμύρια** διαφορετικά **αντισώματα**
- Κάθε αντίσωμα αναγνωρίζει το αντίστοιχο αντιγόνο με μεγάλη εξειδίκευση

## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

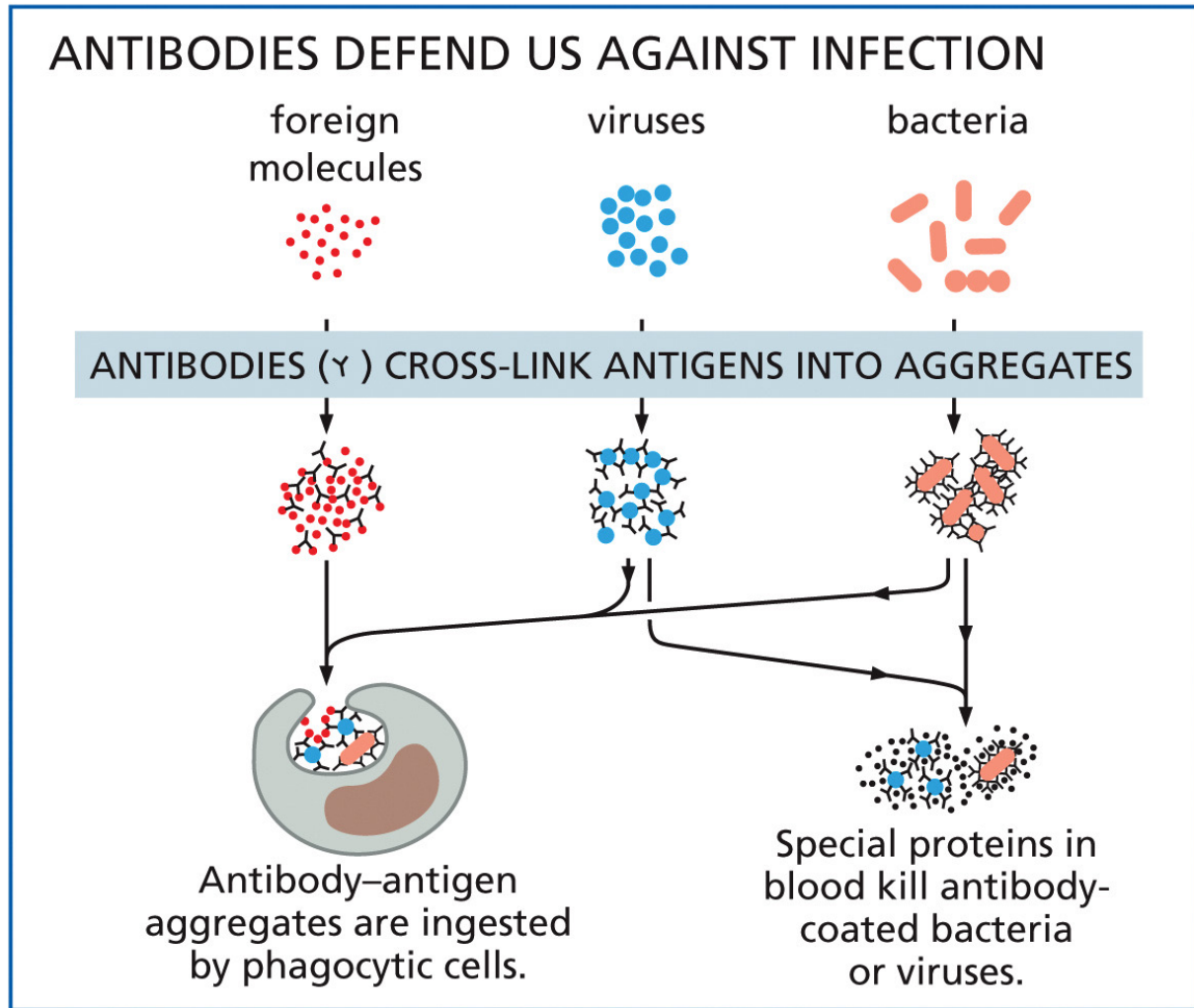


Τα είδη αντισωμάτων ομαδοποιούνται σε διαφορετικούς **ισότοπους**, ανάλογα σε ποιες βαριές αλυσίδες ανήκουν

	IgM	IgG subclasses (IgG1, IgG3)	IgE	IgA
Principal effector functions	Complement activation	Fc receptor-dependent phagocyte responses; complement activation; neonatal immunity (placental transfer)	Immunity against helminths  Mast cell degranulation (immediate hypersensitivity)	Mucosal immunity (transport of IgA through epithelia)

- Πέντε διαφορετικά ισότοπα αντισωμάτων είναι γνωστά σε θηλαστικά: IgA, IgD, IgE, IgG και IgM.
- Εκτελούν διαφορετικούς ρόλους, βοηθούν άμεσα την κατάλληλη ανοσολογική απόκριση για κάθε διαφορετικό τύπο ξένου αντικειμένου που αντιμετωπίζουν

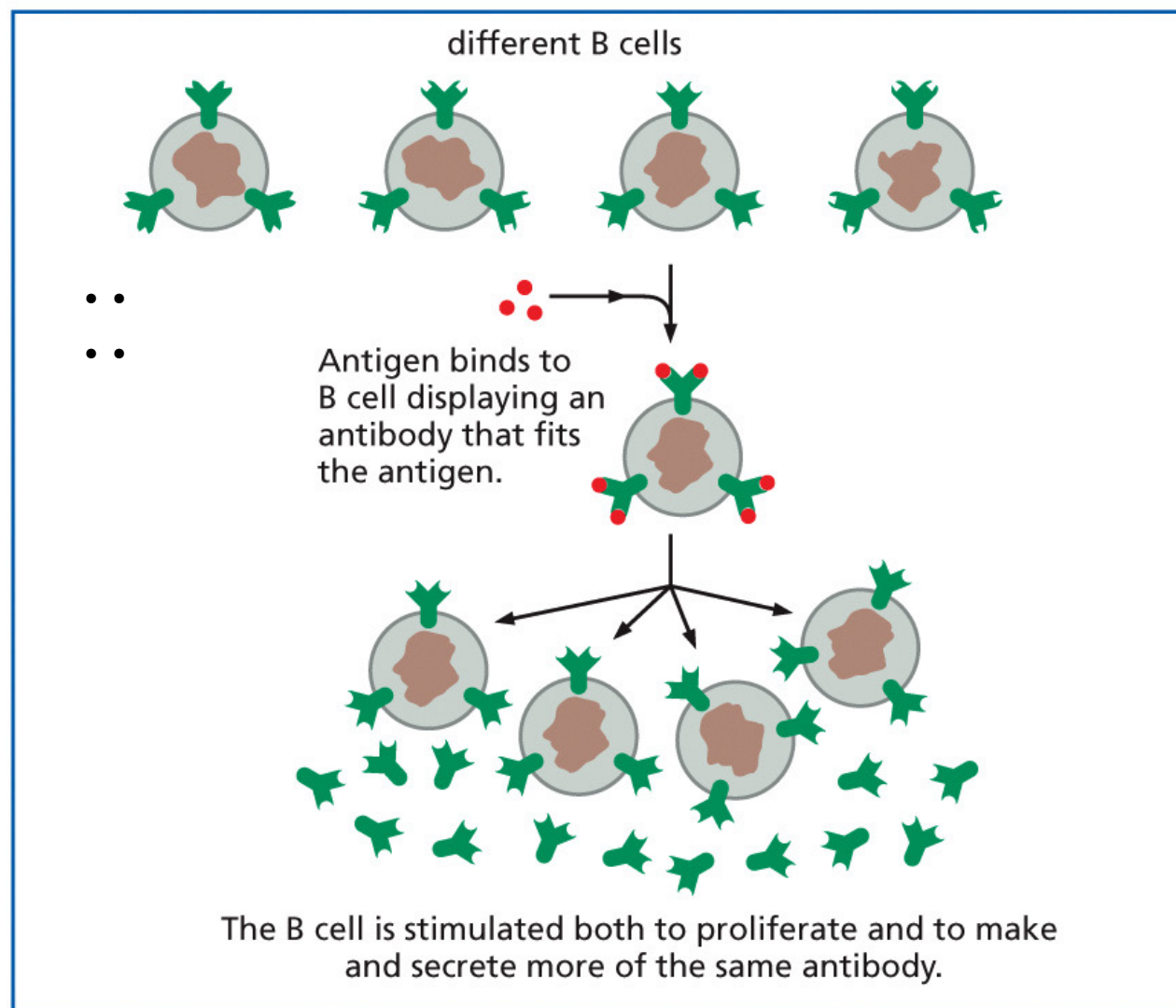
## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα



- Τα αντισώματα προφυλάσσουν από λοιμώξεις
- Σχηματίζουν σύμπλοκα με τα αντιγόνα

## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

### Τα Β κύτταρα παράγουν αντισώματα



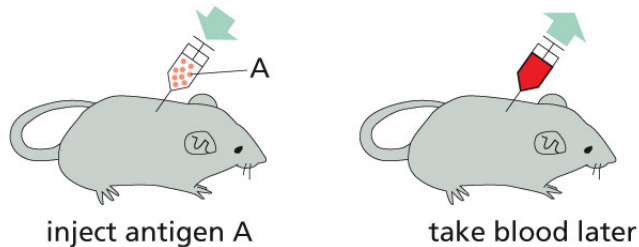
- Τα αντισώματα παράγονται από μια κατηγορία λεμφοκυττάρων του αίματος τα **Β λεμφοκύτταρα**
- Περίπου 10% των λεμφοκυττάρων του αίματος
- Παραγωγή στον μυελό
- Δείκτες: CD19, CD40, B220, IgM, IgD
- Σε κατάσταση ηρεμίας κάθε Β κύτταρο έχει προσδεμένα στην επιφάνεια του τα μόρια ενός συγκεκριμένου αντισώματος που λειτουργούν ως υποδοχείς για την αναγνώριση ενός ειδικού αντιγόνου.
- Μόλις το αντιγόνο συνδεθεί με τον υποδοχέα, το Β κύτταρο διεγείρεται για να διαιρεθεί σε πανομοιότυπους κλώνους ικανούς να εκκρίνουν μεγάλες ποσότητες του ίδιου αντισώματος σε διαλυτή μορφή, τα λεγόμενα **πλασματοκύτταρα**

# 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

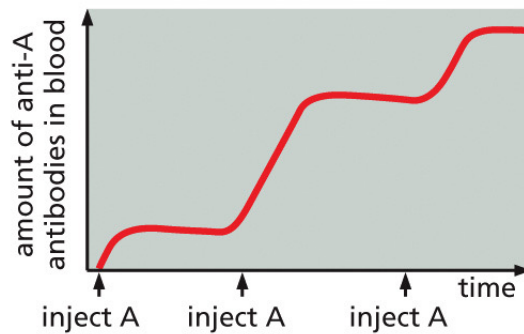
## Παραγωγή αντισωμάτων σε ζώα

### RAISING ANTIBODIES IN ANIMALS

Antibodies can be made in the laboratory by injecting an animal (usually a mouse, rabbit, sheep, or goat) with antigen A.



Repeated injections of the same antigen at intervals of several weeks stimulate specific B cells to secrete large amounts of anti-A antibodies into the bloodstream.



Because many different B cells are stimulated by antigen A, the blood will contain a variety of anti-A antibodies, each of which binds A in a slightly different way.

Πολυκλωνικά – Μονοκλωνικά Αντισώματα???

### Monoclonal Antibodies



Figure 5: A given clone of monoclonal antibodies reacts with a specific epitope on an antigen.

### Polyclonal Antibodies

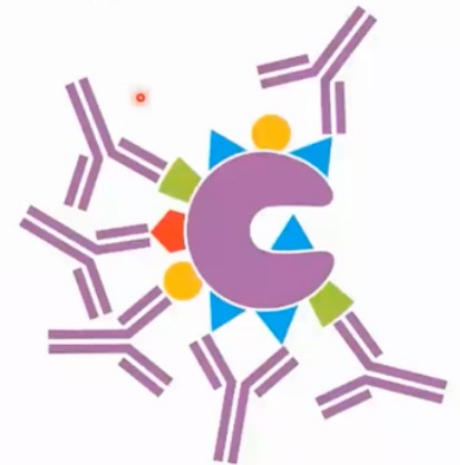
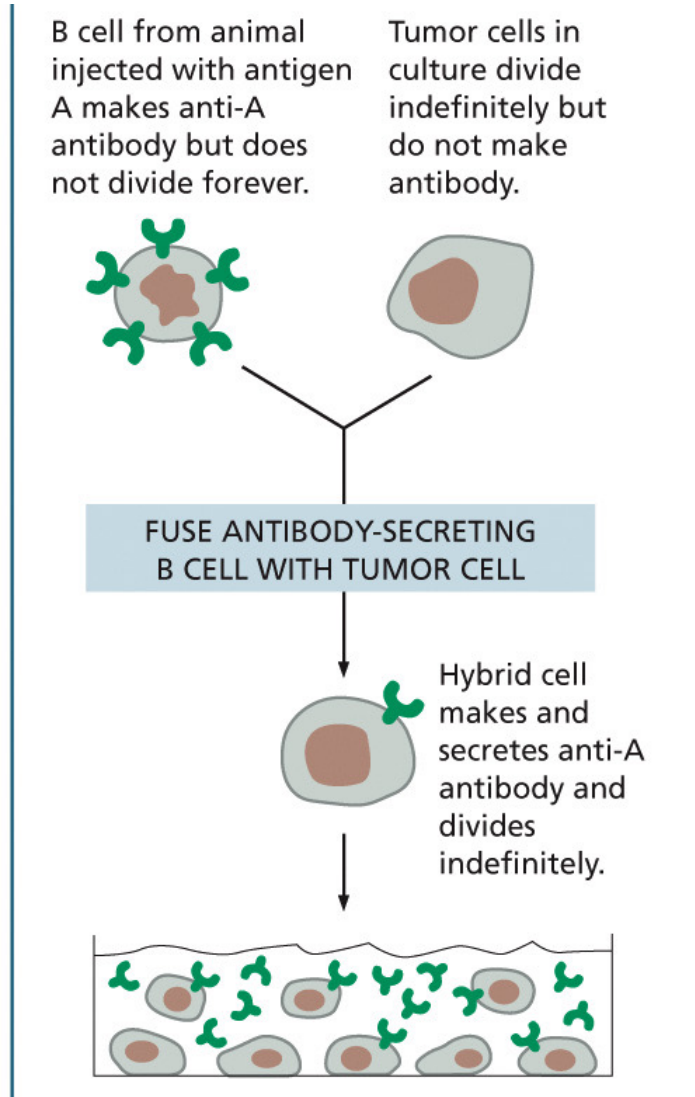


Figure 4: Schematic diagram of polyclonal antibodies binding to various epitopes on an antigen.

## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

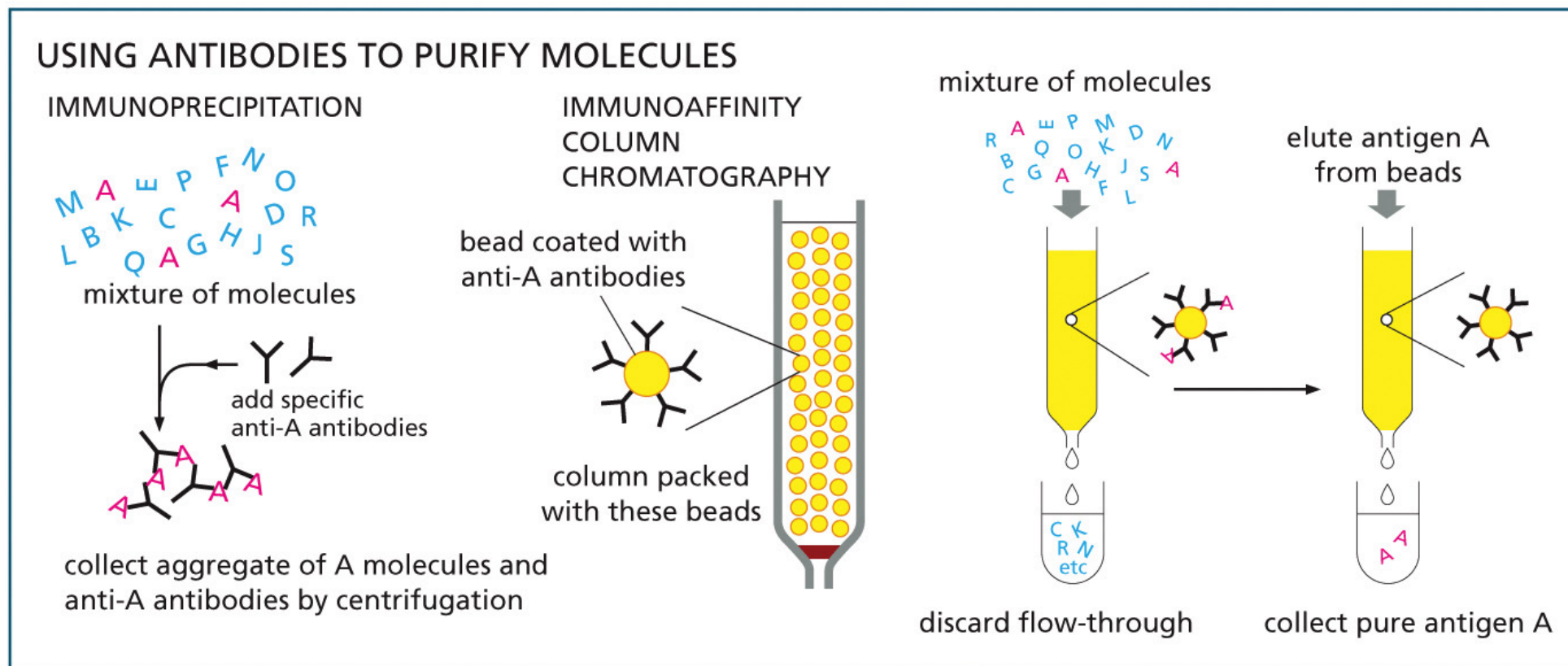
### Παραγωγή μονοκλωνικών αντισωμάτων



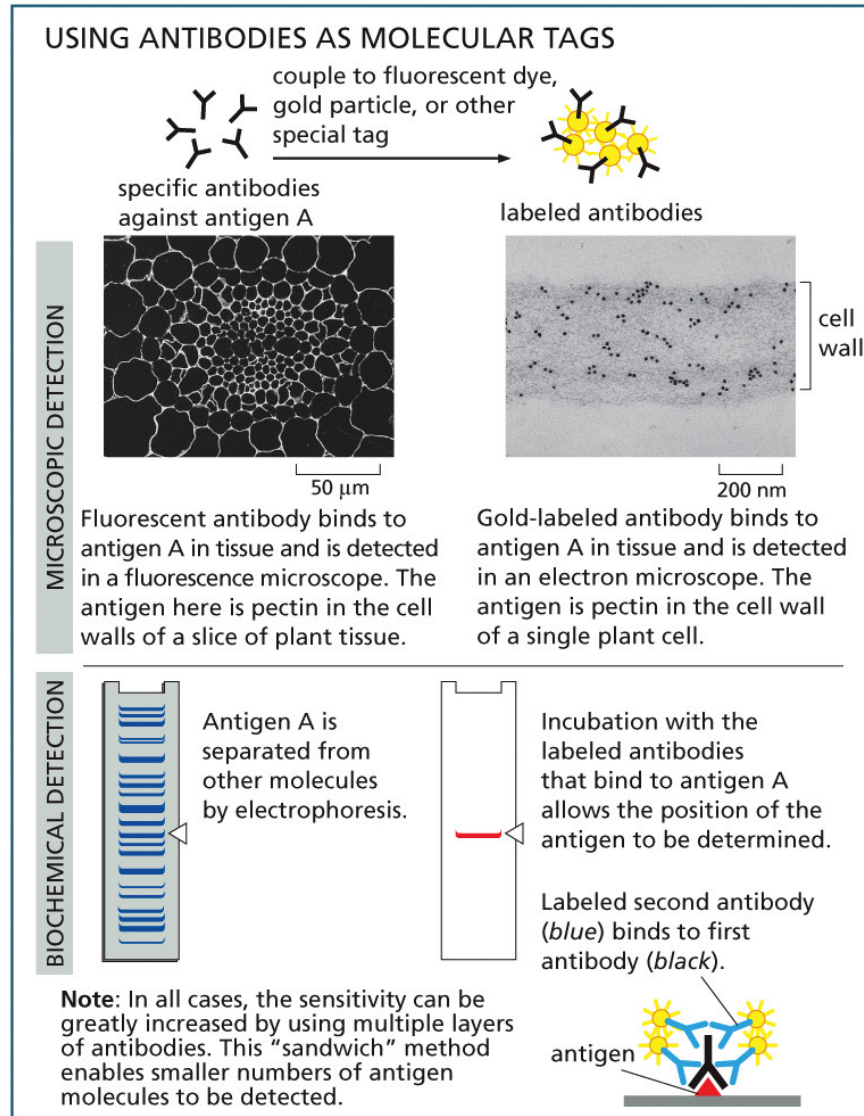
- Ένα ορισμένο είδος αντισώματος μπορεί να παραχθεί σε μεγάλες ποσότητες με σύντηξη ενός B κυττάρου, προερχόμενου από ένα ζώο το οποίο είχε ενεθεί το αντιγόνο A, μ' ένα κύτταρο ενός νεοπλάσματος των B λεμφοκυττάρων.
- Το υβριδικό κύτταρο που προκύπτει διαιρείται επ' άπειρον και εκκρίνει αντι-A αντίσωμα ενός μοναδικού (μονοκλωνικού) τύπου

## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

### Χρήση αντισωμάτων για απομόνωση μορίων



# 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα



Χρήση αντισωμάτων ως μοριακή ετικέτα για την ανίχνευση ουσιών  
Π.χ. ανοσοιστοχημεία, ανοσοφθορισμός, ELISA, WESTERN



## 1.2 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αντισώματα

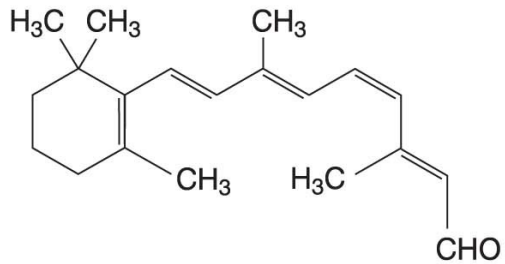
Ευρεία Χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων στην θεραπεία ασθενών



# 1.1 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Αλληλεπιδράσεις με μόρια

Οι πρωτεΐνες αποκτούν επιπρόσθετες λειτουργίες όταν συνδέονται ισχυρά με μικρά μόρια

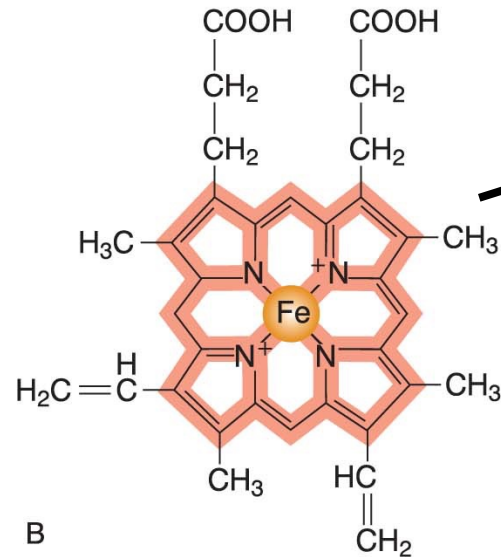
## Ρετινάλη



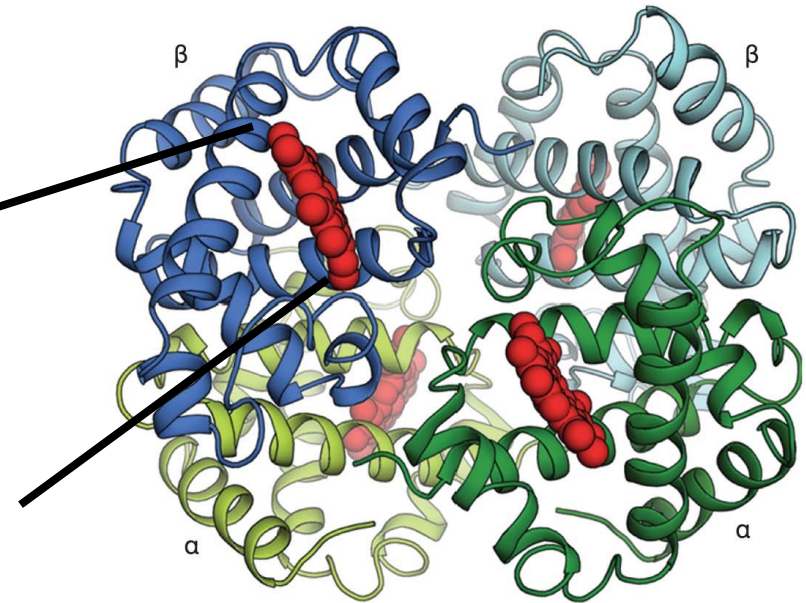
A

Η ρετινάλη συνδέεται ομοιοπολικά με την *ροδοψίνη*, μια φωτοευαίσθητη πρωτεΐνη που δρα ως υποδοχέας σημάτων στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, και την βοηθάει να ανιχνεύσει το φως

## Αίμη



B



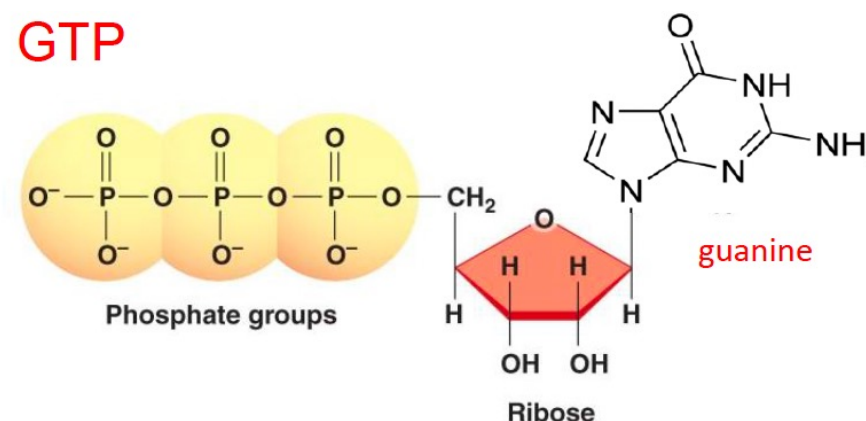
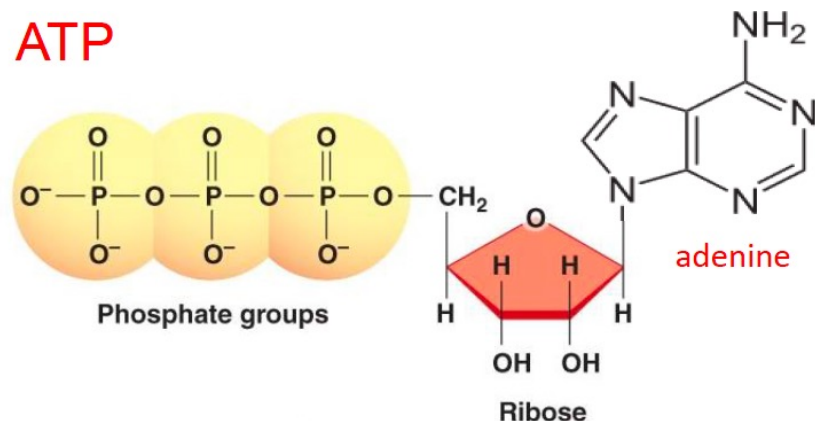
Ένα μόριο αιμοσφαιρίνης φέρει τέσσερις ομάδες *αίμης*, συνδεδεμένες με μη ομοιοπολικούς δεσμούς. Η αίμη συνδέεται με το οξυγόνο μέσω του σιδήρου της και βοηθάει έτσι στην μεταφορά του από τους πνεύμονες στους ιστούς. Προσδίδει στο αίμα το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα

## 1.3 Αλληλεπιδράσεις με μικρά μόρια: το παράδειγμα των G πρωτεϊνών

### G πρωτεΐνες:

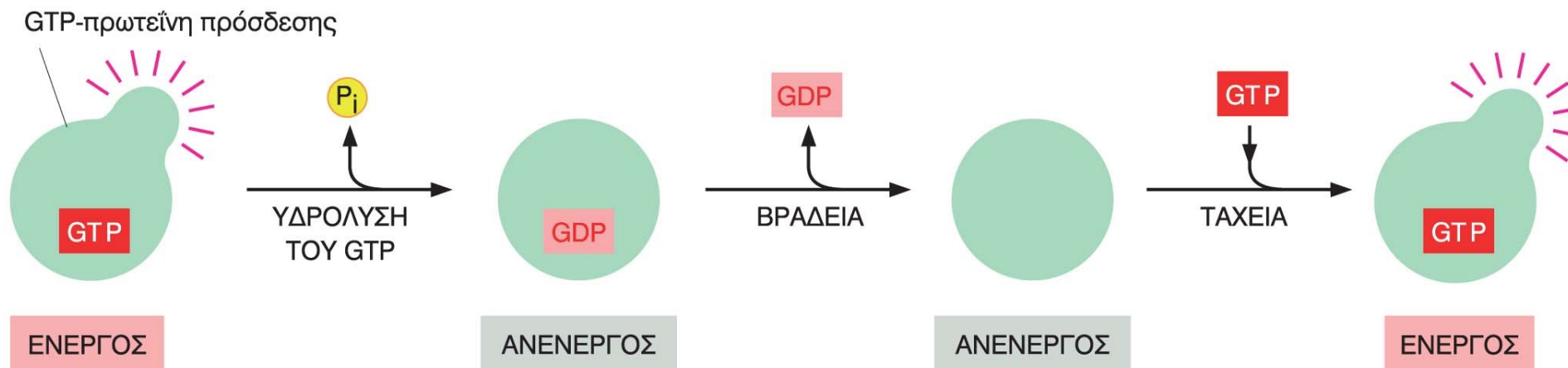
Η δομή και η λειτουργία τους καθορίζεται από την αλληλεπίδρασή τους με ένα μόριο **GTP** ή **GDP**

### ATP vs GTP



## 1.3 Αλληλεπιδράσεις με μικρά μόρια: το παράδειγμα των G πρωτεϊνών

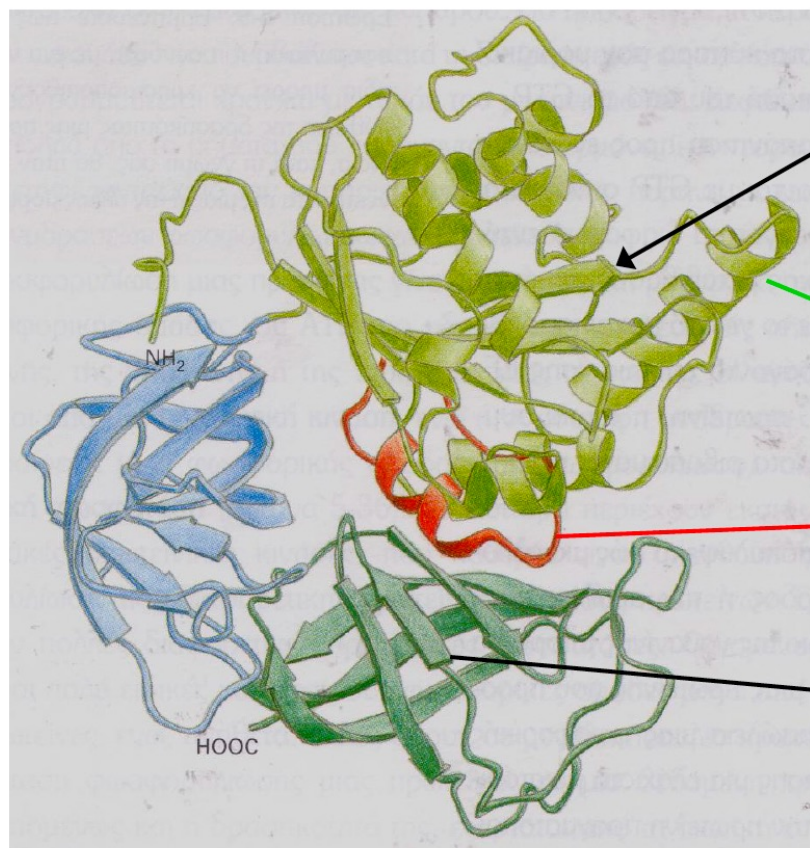
### Μεταβολές στην λειτουργία πρωτεϊνών με ανταλλαγή GDP/GTP



**Εικόνα 4-44.** Οι πρωτεΐνες που συνδέονται με GTP σχηματίζουν μοριακούς διακόπτες. Μια G-πρωτεΐνη απαιτεί την παρουσία ενός ισχυρά προσδεμένου μορίου GTP, προκειμένου να είναι ενεργός (διακόπτης ON). Η ενεργός πρωτεΐνη διακόπτει τη λειτουργία της υδρολύοντας το δεσμευμένο GTP σε GDP και ανόργανο φωσφορικό ( $P_i$ ), με αποτέλεσμα η πρωτεΐνη να αποκτά ανενεργό διαμόρφωση (διακόπτης OFF). Για την επανενεργοποίηση της πρωτεΐνης, το ισχυρά προσδεμένο GDP πρέπει να αποσπαστεί, ένα αργό βήμα που επιταχύνεται χάρη στη δράση άλλων σηματοδοτικών πρωτεϊνών. Μόλις διασταθεί το GDP, γρήγορα αντικαθίσταται από ένα μόριο GTP και η πρωτεΐνη επιστρέφει στην ενεργό διαμόρφωσή της.

# 1.3 Αλληλεπιδράσεις με μικρά μόρια: το παράδειγμα των G πρωτεϊνών

Ο παράγοντας επιμήκυνσης της μετάφρασης EF-Tu είναι μια G πρωτεΐνη



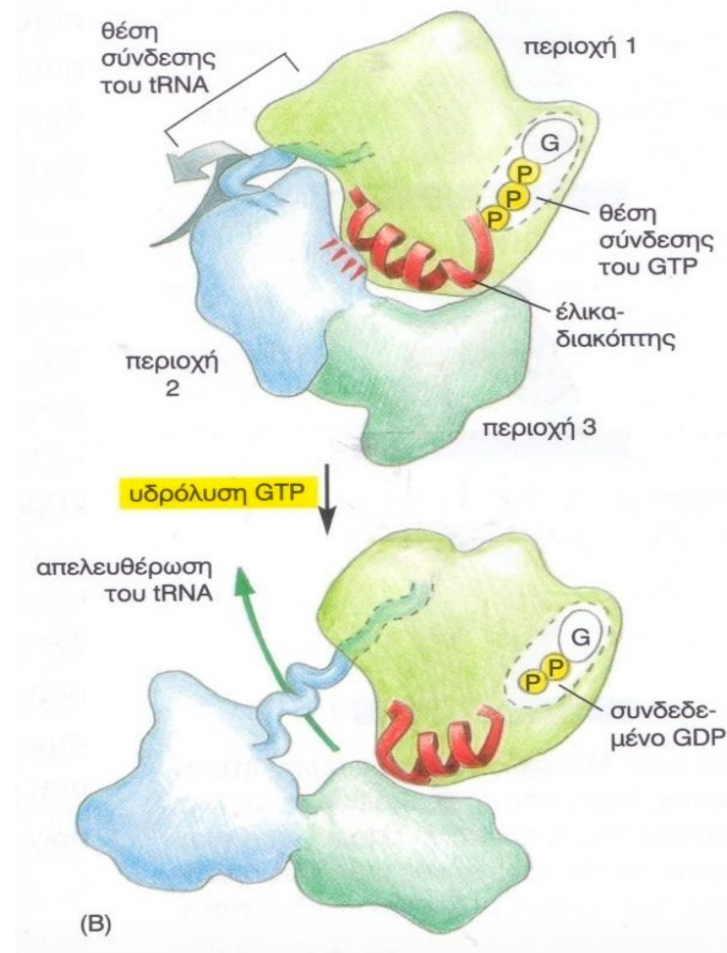
παράλληλο β-πτυχωτό φύλλο

α-έλικα

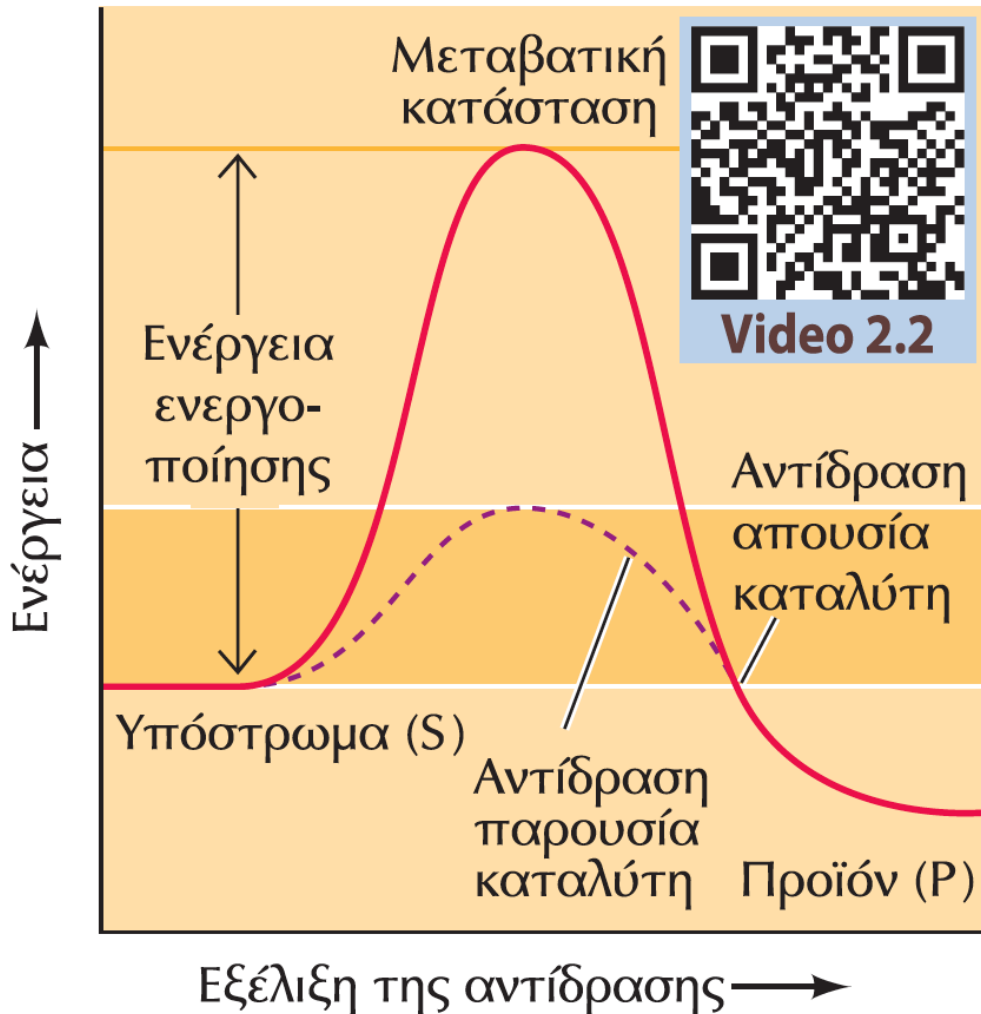
Διακόπτης αλληλο-επίδρασης με GTP

αντι-παράλληλο β-πτυχωτό φύλλο

Μοντέλο κορδέλας



## 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Ένζυμα

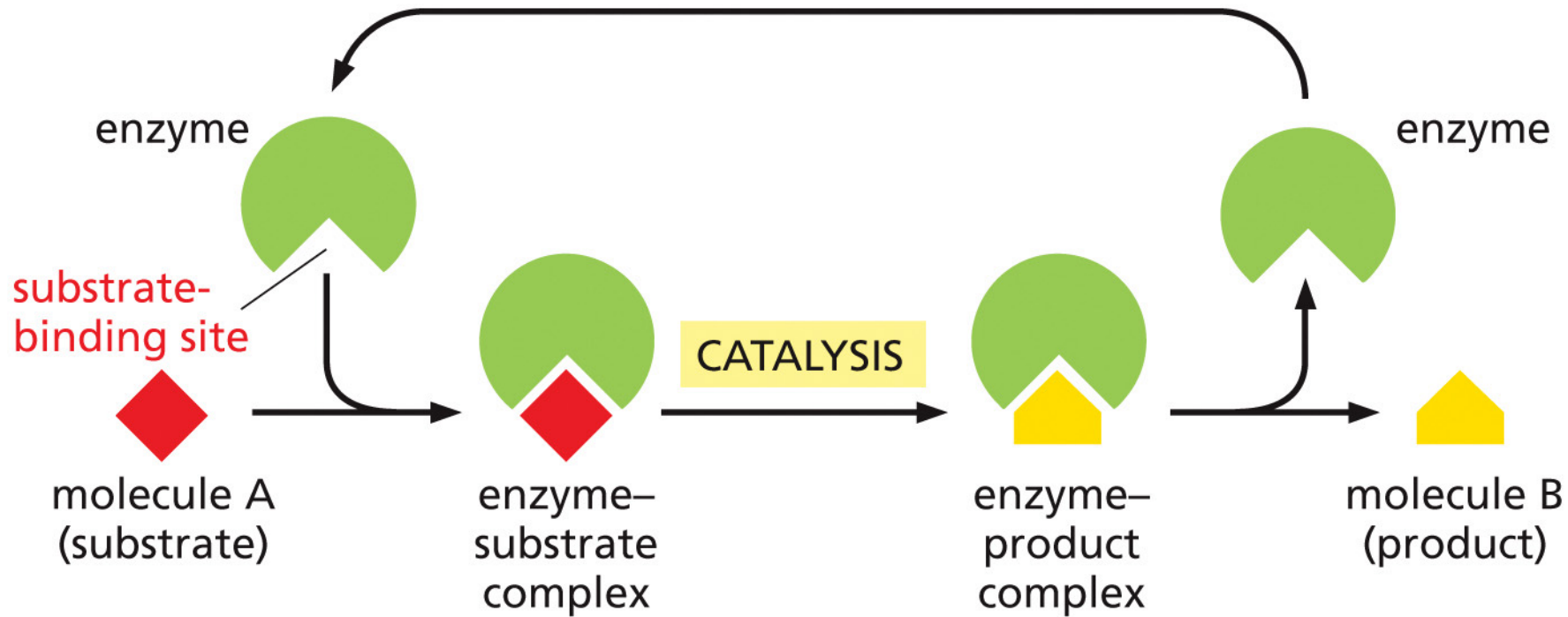


**Ένζυμα=Καταλύτες** που επιταχύνουν τις αντιδράσεις μειώνοντας την ενέργεια ενεργοποίησης.

- Αξιοσημείωτα μόρια που καθορίζουν σχεδόν όλες τις χημικές μετατροπές που συμβαίνουν στα κύτταρα.
- Προσδένουν έναν ή περισσότερους συνδέτες που καλούνται **υποστρώματα** και τα μετατρέπουν σε χημικώς τροποποιημένα προϊόντα.

## 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Ένζυμα

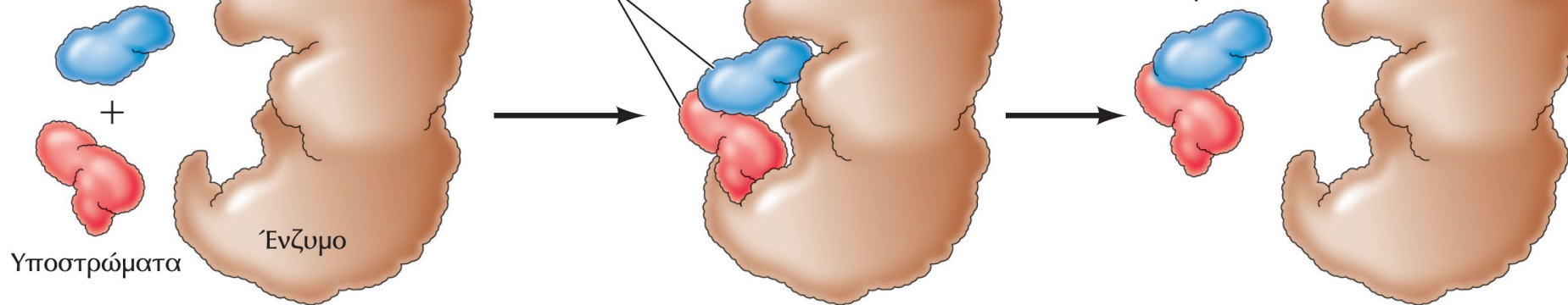
Τα ένζυμα μετατρέπουν το υπόστρωμα σε προϊόντα, ενώ τα ίδια παραμένουν αμετάβλητα



## 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Ένζυμα



Video 2.3



**Ενζυμική κατάλυση μιας αντίδρασης ανάμεσα σε δύο υποστρώματα.** Το ένζυμο παρέχει μια μήτρα επάνω στην οποία τα δύο υποστρώματα έρχονται στην κατάλληλη θέση και με τον κατάλληλο προσανατολισμό, ώστε να αντιδράσουν μεταξύ τους.



# 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Ένζυμα

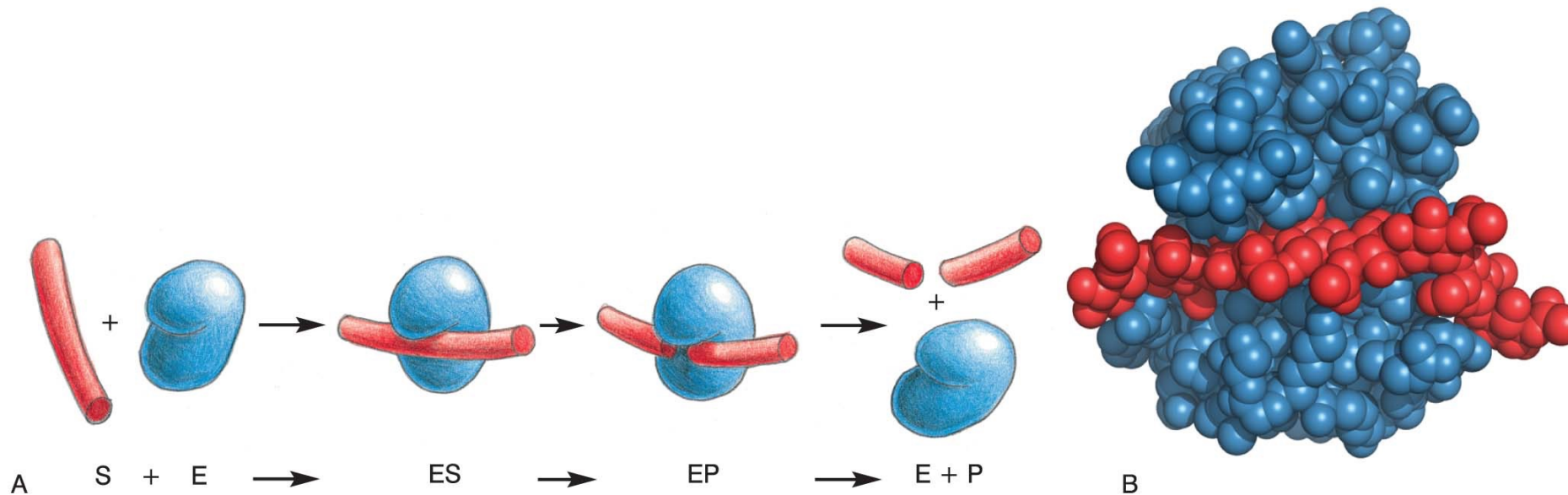
TABLE 4–1 SOME COMMON FUNCTIONAL CLASSES OF ENZYMES

Enzyme Class	Biochemical Function
Hydrolase	General term for enzymes that catalyze a hydrolytic cleavage reaction
Nuclease	Breaks down nucleic acids by hydrolyzing bonds between nucleotides
Protease	Breaks down proteins by hydrolyzing peptide bonds between amino acids
Ligase	Joins two molecules together; DNA ligase joins two DNA strands together end-to-end
Isomerase	Catalyzes the rearrangement of bonds within a single molecule
Polymerase	Catalyzes polymerization reactions such as the synthesis of DNA and RNA
Kinase	Catalyzes the addition of phosphate groups to molecules. Protein kinases are an important group of kinases that attach phosphate groups to proteins
Phosphatase	Catalyzes the hydrolytic removal of a phosphate group from a molecule
Oxido-reductase	General name for enzymes that catalyze reactions in which one molecule is oxidized while the other is reduced. Enzymes of this type are often called oxidases, reductases, or dehydrogenases
ATPase	Hydrolyzes ATP. Many proteins have an energy-harnessing ATPase activity as part of their function, including motor proteins such as myosin (discussed in Chapter 17) and membrane transport proteins such as the Na <sup>+</sup> pump (discussed in Chapter 12)

Enzyme names typically end in “-ase,” with the exception of some enzymes, such as pepsin, trypsin, thrombin, lysozyme, and so on, which were discovered and named before the convention became generally accepted, at the end of the nineteenth century. The name of an enzyme usually indicates the nature of the reaction catalyzed. For example, citrate synthase catalyzes the synthesis of citrate by a reaction between acetyl CoA and oxaloacetate.

## 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Ένζυμα

Πως όμως τα ένζυμα καταλύουν την χημική αντίδραση των υποστρωμάτων σε προϊόντα?  
Το παράδειγμα της Λυσοζύμης (δρα ως φυσικό αντιβιοτικό στο ασπράδι του αυγού, στο σίελο, τα δάκρυα και άλλες εκκρίσεις).  
Στα βακτήρια καταλύει την αποδόμηση των πολυσακχαριτών στο κυτταρικό τους τοίχωμα.  
Η αντίδραση αυτή είναι ουσιαστικά μία **υδρόλυση**

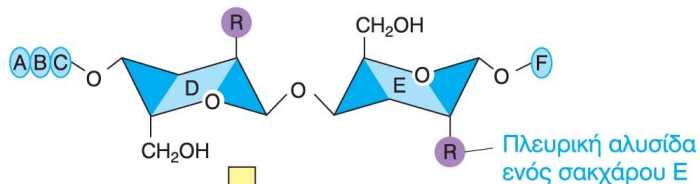


Όλα τα ένζυμα έχουν στην επιφάνειά τους μια ειδική θέση σύνδεσης, γνωστή ως **ενεργό κέντρο** (active site), όπου συμβαίνει η κατάλυση

# 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Ένζυμα

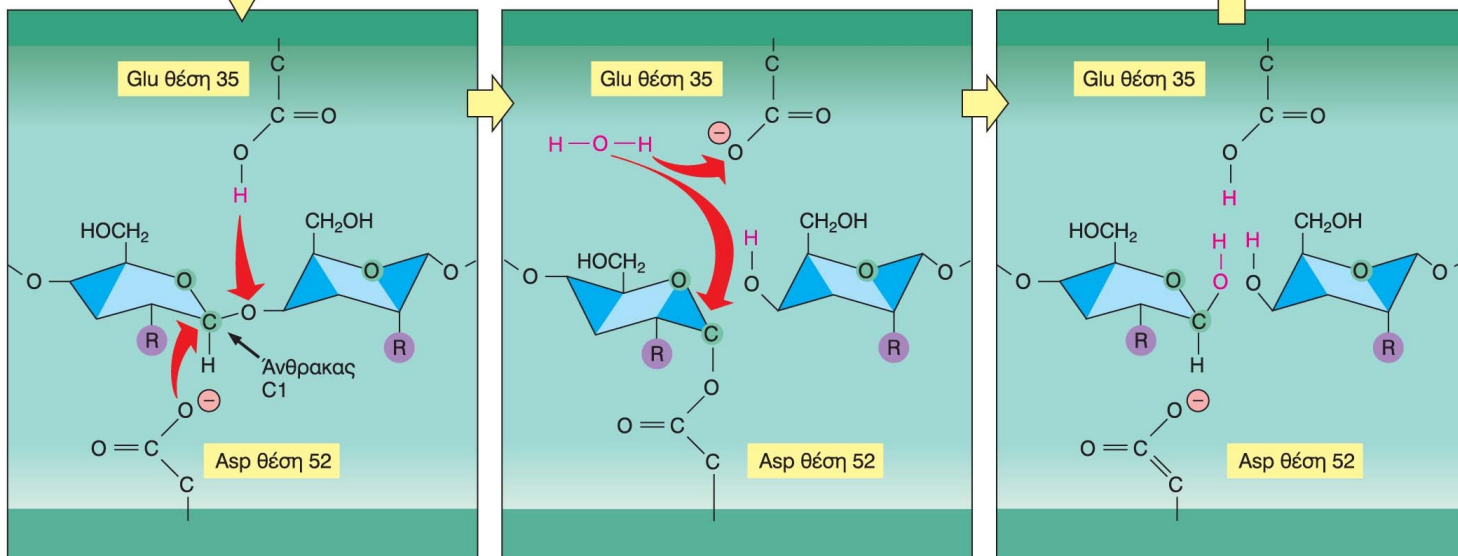
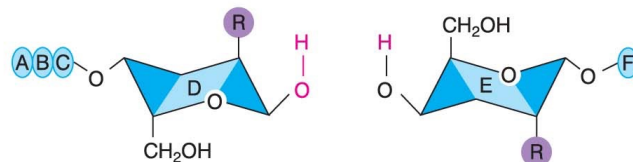
## ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ

Αυτό το υπόστρωμα είναι ένας ολιγοσακχαρίτης μ' έξι σάκχαρα, τα οποία συμβολίζονται με τα γράμματα A-Z. Στο διάγραμμα εικονίζονται τα σάκχαρα D και E



## ΠΡΟΪΟΝΤΑ

Τα τελικά προϊόντα, τα οποία προέκυψαν από την υδρόλυση, είναι ένας πολυσακχαρίτης με τέσσερα σάκχαρα (αριστερά) κι ένας δισακχαρίτης (δεξιά)



EY

ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΟ ΣΤΑΔΙΟ

ΕΠ

Στο σύμπλοκο ενζύμου-υπόστρωματος (EY), το αμινοξύ Glu θέση 35 στο ενεργό κέντρο του ενζύμου είναι τοποθετημένο έτσι ώστε να λειτουργεί ως οξύ, προσφέροντας ένα πρωτόνιο ( $H^+$ ) για τη διάσπαση του γειτονικού γλυκοζιτικού δεσμού μεταξύ των σακχάρων D και E

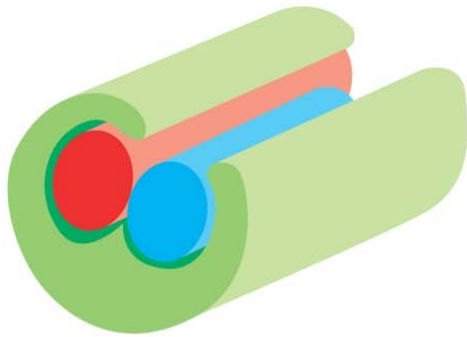
Αυτή είναι μια ασταθής μεταβατική κατάσταση, μ' ένα θετικό φορτίο στο σάκχαρο D. Τόσο η τάση που ασκείται στο σάκχαρο D, όσο και το παρακείμενο αρνητικό φορτίο του αμινοξέος Asp στη θέση 52, σταθεροποιούν αυτό το ενδιάμεσο, ελαττώνοντας πολύ την ενέργειά του πάνω στην επιφάνεια του ενζύμου

Η ταχεία προσθήκη ενός μορίου νερού (με πράσινο χρώμα) ολοκληρώνει την αντίδραση και οδηγεί σε αναγέννηση του πρωτονιωμένου Glu στη θέση 35, σχηματίζοντας το σύμπλοκο ενζύμου-προϊόντος (ΕΠ)

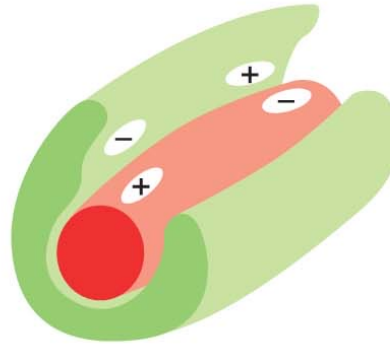
Προκειμένου ένα μόριο νερού να διασπάσει το δεσμό μεταξύ δύο σακχάρων, ο πολυσακχαρίτης πρέπει να παραμορφωθεί και ν' αποκτήσει μια συγκεκριμένη δομή, γνωστή και ως **μεταβατική κατάσταση** (transition state), στην οποία τ' άτομα γύρω από το δεσμό τροποποιούν την γεωμετρία και την κατανομή των ηλεκτρονίων τους.

Το μικροπεριβάλλον του ενεργού κέντρου ενός ενζύμου δημιουργεί τις κατάλληλες συνθήκες που ελαττώνουν πολύ την **ενέργεια ενεργοποίησης** της αντίδρασης, με αποτέλεσμα αυτή να πραγματοποιείται εκατομμύρια φορές ταχύτερα

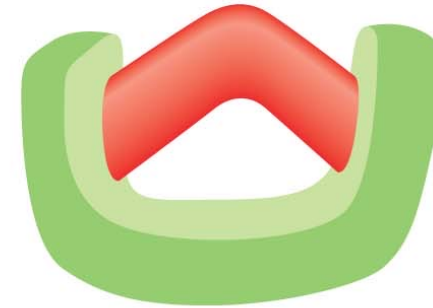
## 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Ένζυμα



A Το ένζυμο συνδέεται με δύο διαφορετικά υποστρώματα και τα προσανατολίζει κατάλληλα, έτσι ώστε να προωθήσει μια αντίδραση μεταξύ τους



B Η σύνδεση του υποστρώματος με το ένζυμο συνοδεύεται από αναδιάταξη ηλεκτρονίων στο υπόστρωμα και δημιουργία θετικών και αρνητικών φορτίων που ευνοούν μια αντίδραση

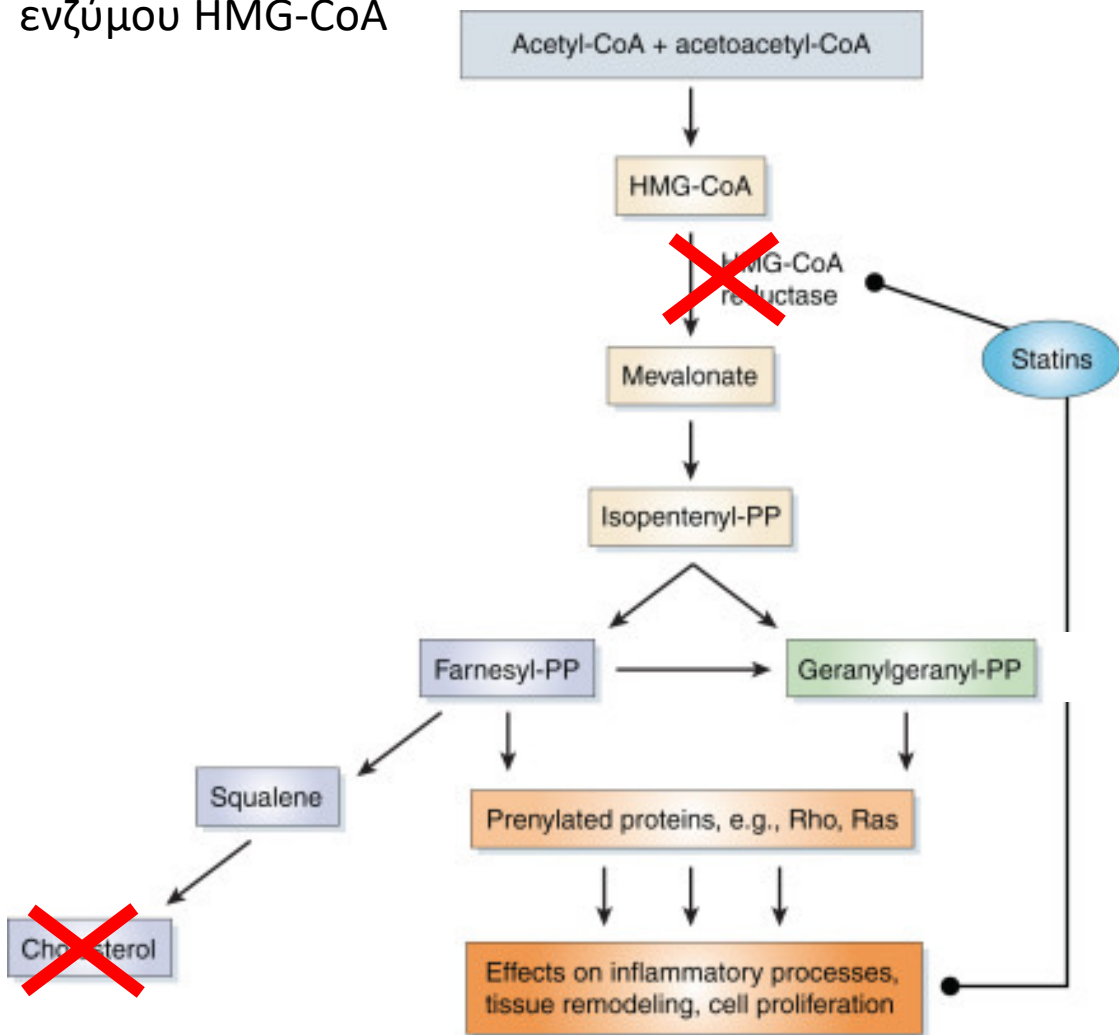


Γ Το ένζυμο στρεβλώνει το μόριο του υποστρώματος εξωθώντας το προς μια μεταβατική κατάσταση, έτσι ώστε να ευνοηθεί η αντίδραση

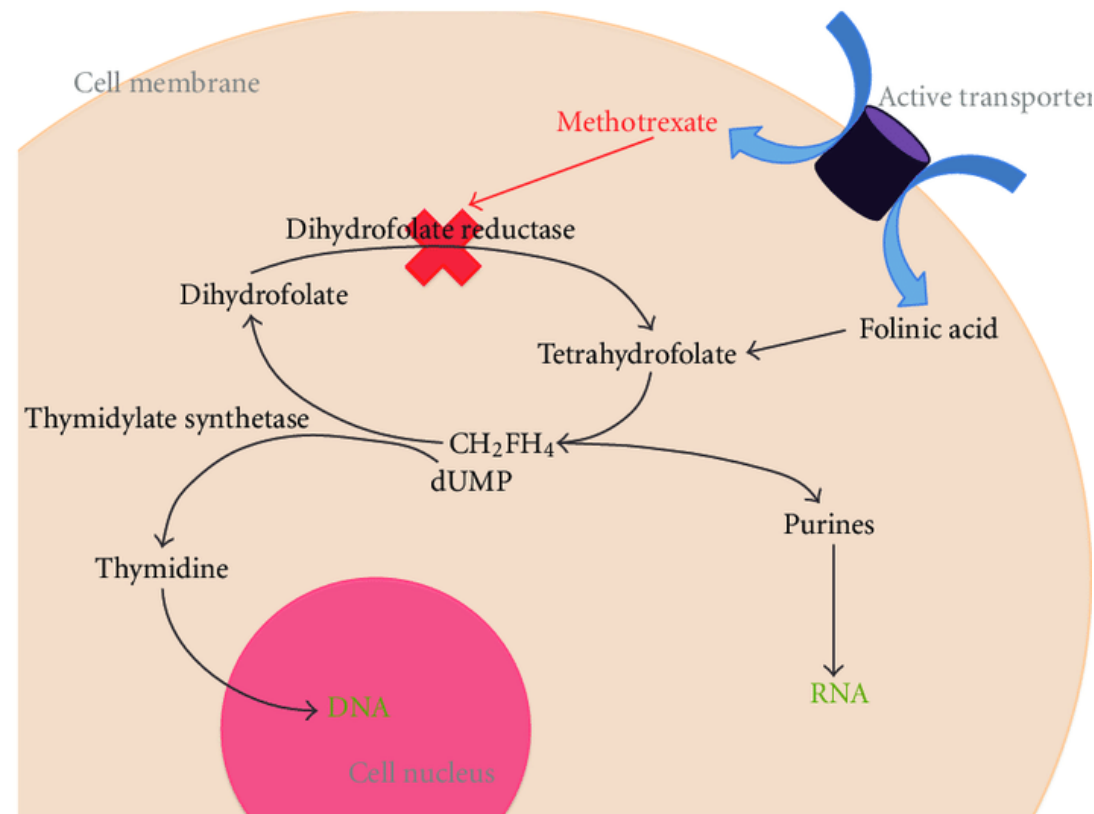
**Εικόνα 4-36. Μερικά γενικά χαρακτηριστικά της ενζυμικής κατάλυσης.** (A) Συγκράτηση των υποστρωμάτων σε ακριβή ευθυγράμμιση. (B) Αναδιάταξη της κατανομής του φορτίου σε ένα ενδιάμεσο αντίδρασης. (Γ) Τροποποίηση της γωνίας των δεσμών του υποστρώματος έτσι ώστε ν' αυξηθεί η ταχύτητα μιας συγκεκριμένης αντίδρασης.

# 1.4 Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: Πολλά φάρμακα αναστέλλουν ένζυμα

Οι στατίνες αναστέλλουν την αναγωγή του ενζύμου HMG-CoA



Η μεθοτρεξάτη αδρανοποιεί την αναγωγή του διϋδροφυλλικού και έτσι σταματά την σύνθεση του DNA των καρκινικών κυττάρων



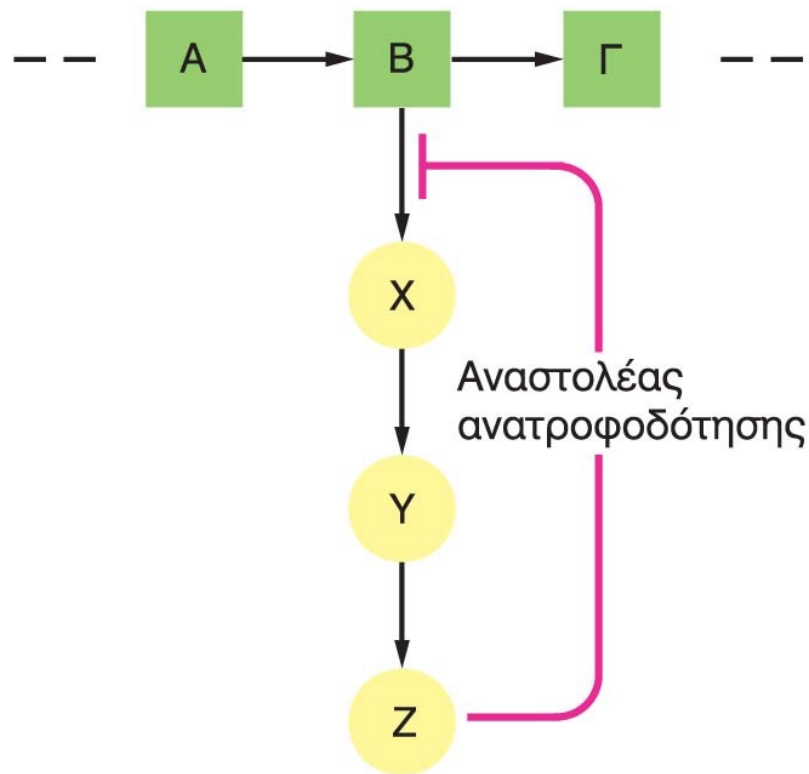
# Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών II

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

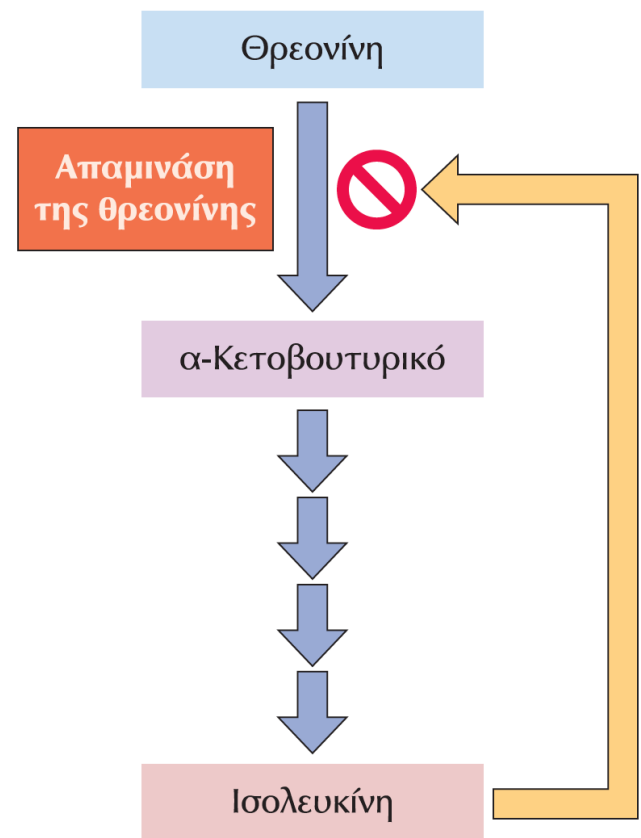
1. Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: **Αλληλεπιδράσεις με Μικρά Μόρια και Πρωτεΐνες, Αντισώματα, G συνδεδεμένες πρωτεΐνες, Ένζυμα,**
2. **Πως Ρυθμίζονται οι Πρωτεΐνες: Ρύθμιση Ενζύμων, Φωσφορυλίωση**
3. Αποδόμηση των πρωτεϊνών: **Μονοπάτι Ουβικουϊτίνης – Πρωτεοσώματος, Αυτοφαγία - Λυσοσώματα**

## 2.1 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Ρύθμιση Ενζύμων

Η καταλυτική δράση των ενζύμων συχνά ρυθμίζεται από άλλα μόρια



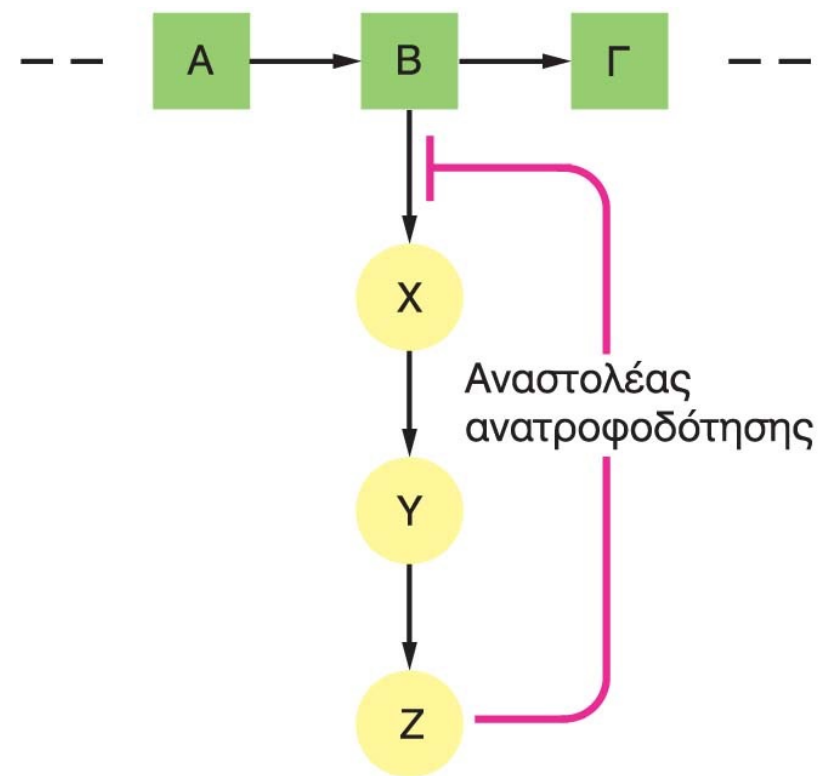
**Αναστολή από ανάδρομη τροφοδότηση:** ένα ένζυμο που δρα σ' ένα πρώιμο στάδιο μιας οδού αντιδράσεων αναστέλλεται από το προϊόν μιας μετέπειτα αντίδρασης της ίδιας οδού



## 2.1 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Ρύθμιση Ενζύμων

Άσκηση: Τι θα συμβεί αν αντί της αναστολής από ανάδρομη ανατροφοδότηση, που παρουσιάζεται στην εικόνα:

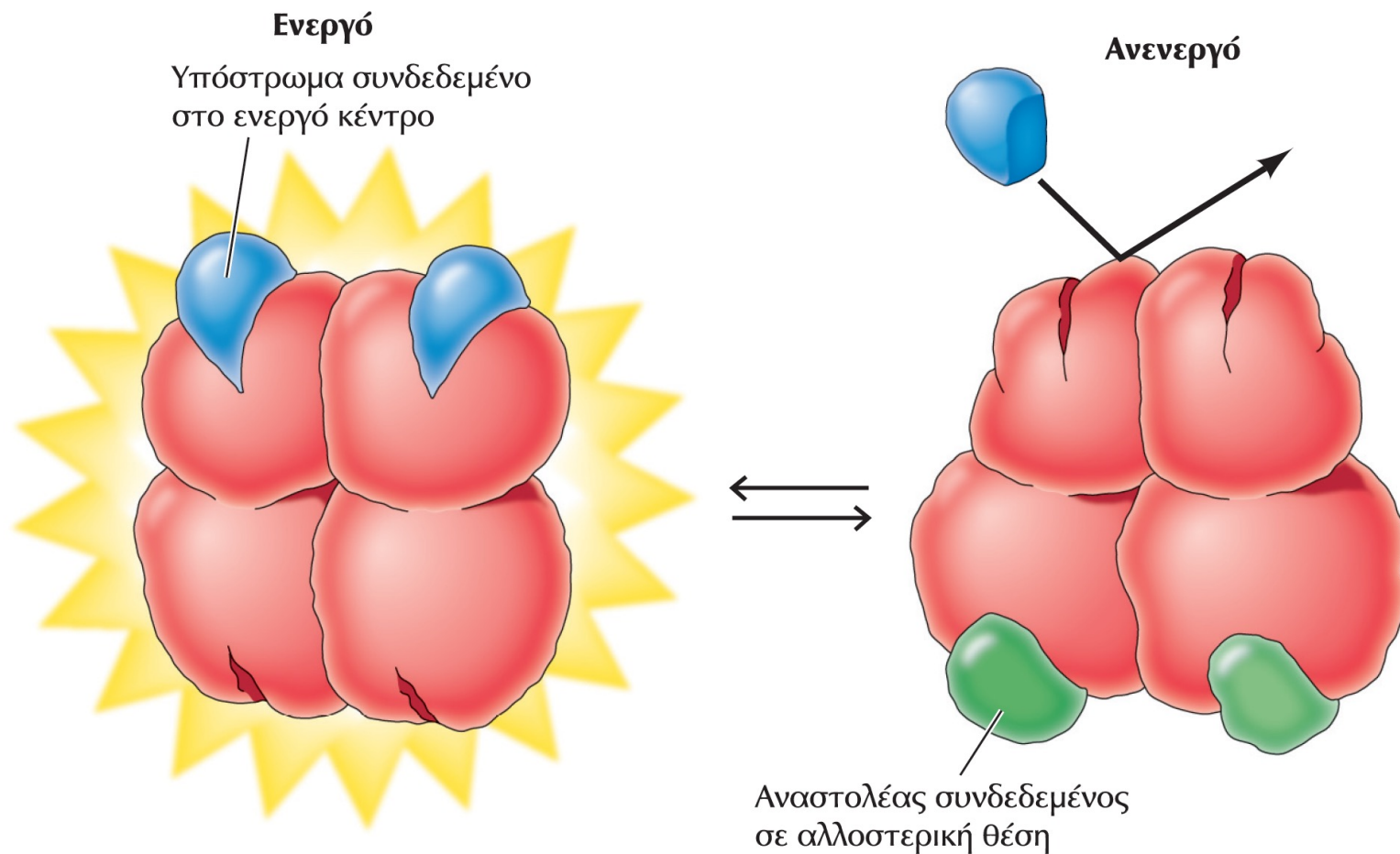
- A. η αναστολή από το Z επηρέαζε μόνο το βήμα B-Γ?
- B. η αναστολή από το Z επηρέαζε μόνο το βήμα Y-Z?
- Γ. ο Z ήταν θετικός ρυθμιστής του βήματος B-X?
- Δ. ο Z ήταν θετικός ρυθμιστής του βήματος B-Γ?





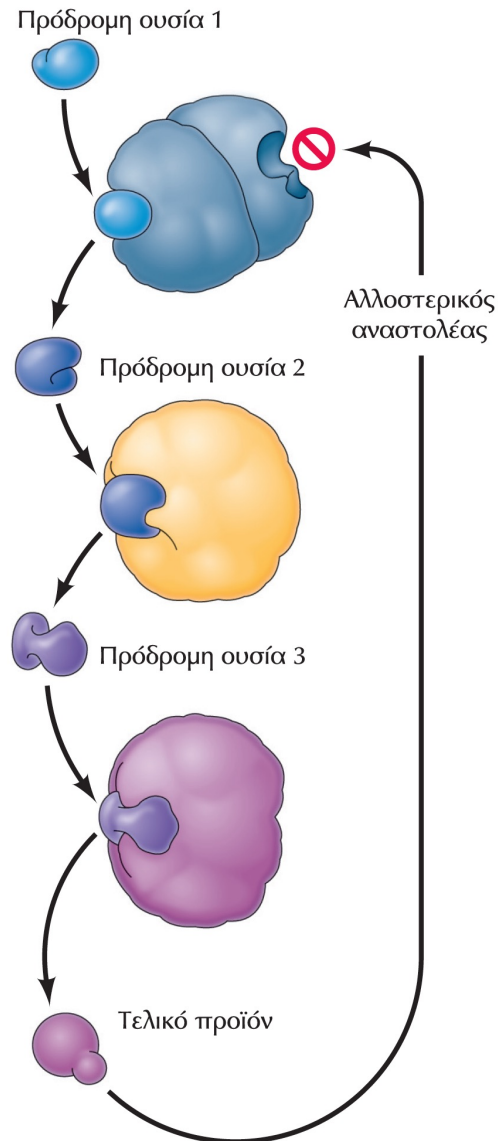
## 2.1 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Αλλοστερική Ρύθμιση Ενζύμων

Πως όμως συνδέεται ο αναστολέας, εφόσον αποτελεί μόριο με διαφορετική στερεοδομή και το ένζυμο διαθέτει ένα μόνο εξειδικευμένο ενεργό κέντρο?



**Αλλοστερική Ρύθμιση:** Πολλά ένζυμα έχουν στην επιφάνεια τους τουλάχιστον δύο διαφορετικές θέσεις πρόσδεσης: το ενεργό κέντρο και μια ακόμα αλλοστερική θέση πρόσδεσης του αναστολέα ή του επαγωγέα, αν πρόκειται για αρνητική ή θετική ρύθμιση του ενζύμου αντίστοιχα.

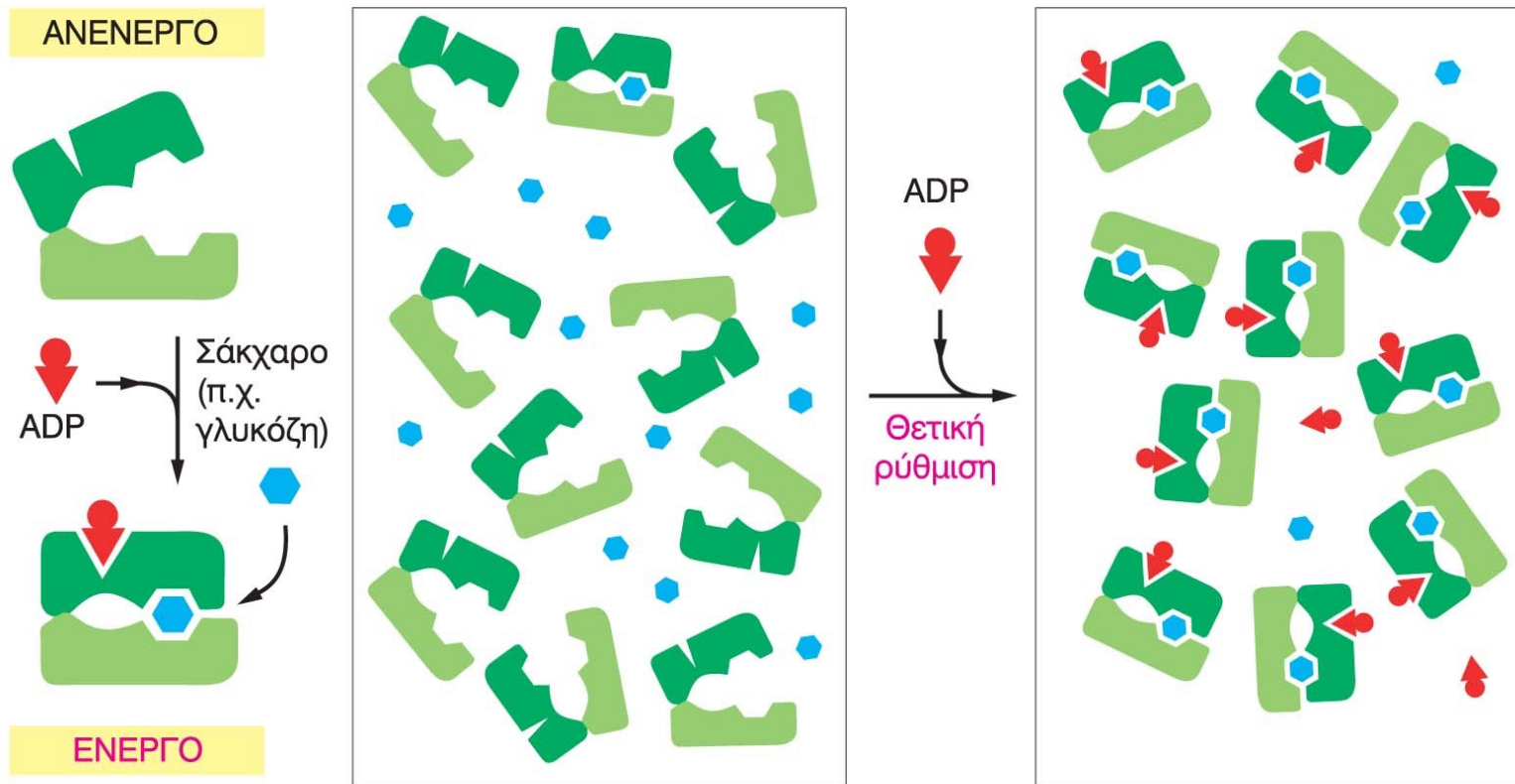
## 2.1 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Αλλοστερική Ρύθμιση Ενζύμων



**Αρνητική ανάδραση.** Το τελικό προϊόν ενός βιοχημικού μονοπατιού λειτουργεί ως αλλοστερικός αναστολέας του ενζύμου που καταλύει το πρώτο βήμα της σύνθεσής του.

Ωστόσο τα ένζυμα υπόκεινται και σε **θετική ρύθμιση**: η ενεργότητα ενός ενζύμου αντί να περιορίζεται από ένα ρυθμιστικό μόριο διεγείρεται από αυτό.

## 2.1 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Αλλοστερική Ρύθμιση Ενζύμων

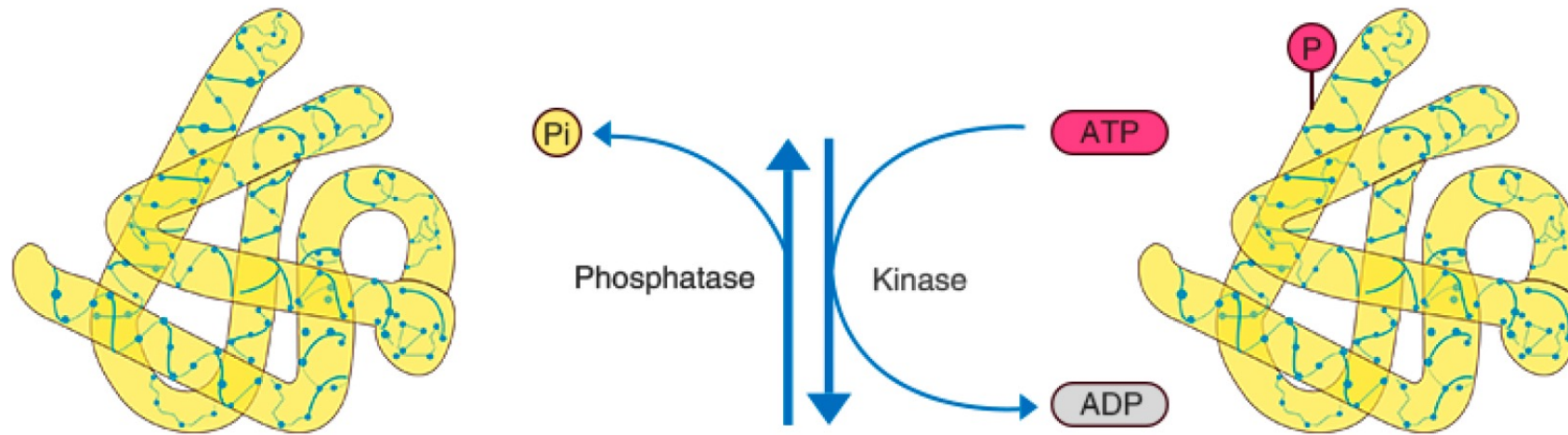


A Χωρίς ADP, 10% ενεργό      Γ Με ADP, 100% ενεργό

Η αλληλεπίδραση μεταξύ διαφορετικών θέσεων μιας πρωτεΐνης εξαρτάται από μεταβολές στη διαμόρφωσή της. Η σύνδεση ενός προσδέτη σε μια θέση προκαλεί την μετατροπή της διαμόρφωσης της πρωτεΐνης, ώστε να μεταβάλει την πρόσδεση ενός άλλου μορίου σε μια άλλη θέση

## 2.2 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Φωσφορυλίωση

**Φωσφορυλίωση:** η ομοιοπολική σύνδεση φωσφορικής ομάδας στην πλευρική αλυσίδα ενός αμινοξέος



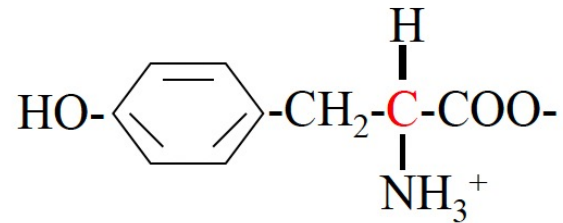
Για να πραγματοποιηθεί η φωσφορυλίωση χρειάζονται τουλάχιστον 3 στοιχεία:

- 1) Υπόστρωμα (πρωτεΐνη – όλες οι πρωτεΐνες? Ειδικές θέσεις?)
- 2) Ένζυμο
- 3) ATP (ενέργεια και φωσφορική ομάδα)

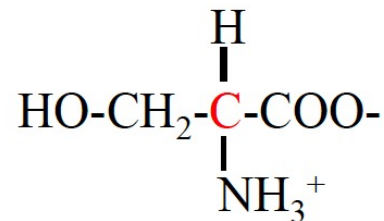
## 2.2 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Φωσφορυλίωση

Η φωσφορυλίωση πρωτεϊνών λαμβάνει χώρα σε 3 αμινοξέα που φέρουν ελεύθερη -OH στην πλευρική τους αλυσίδα

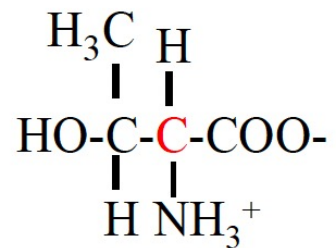
Tyrosine  
(Tyr)



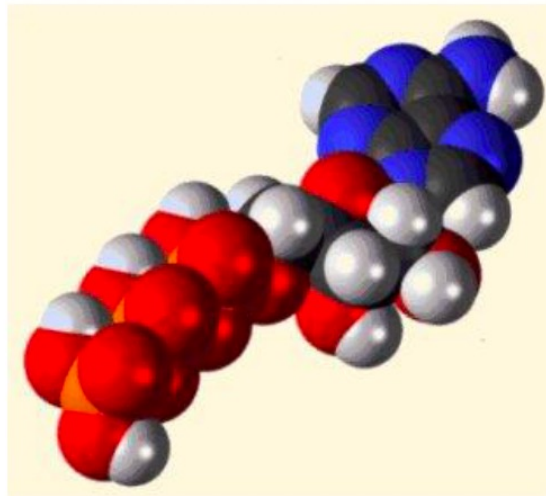
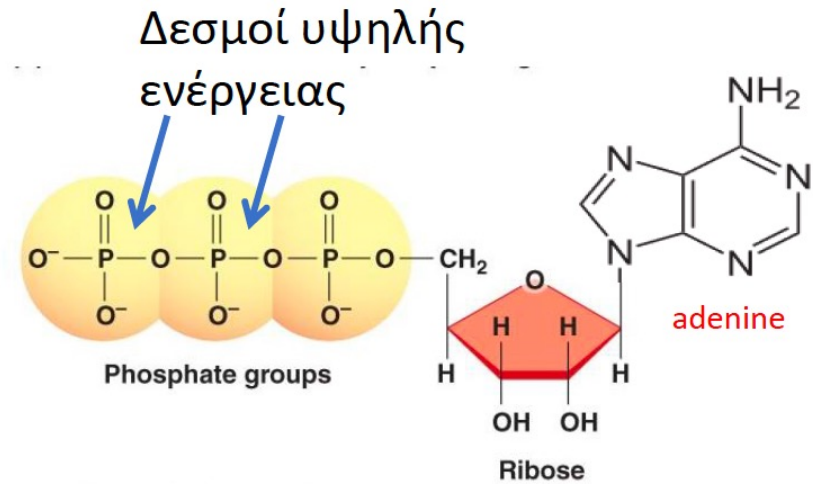
Serine  
(Ser)



Threonine  
(Thr)

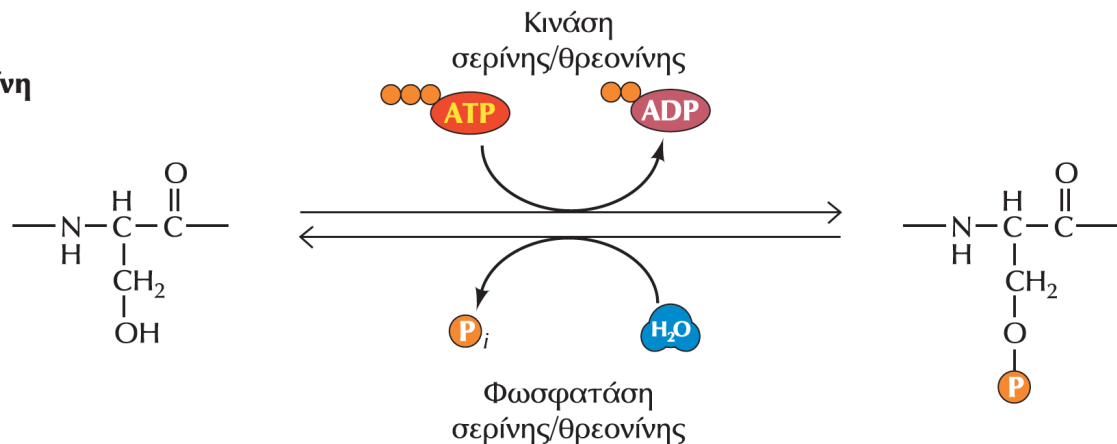


## 2.2 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Φωσφορυλίωση

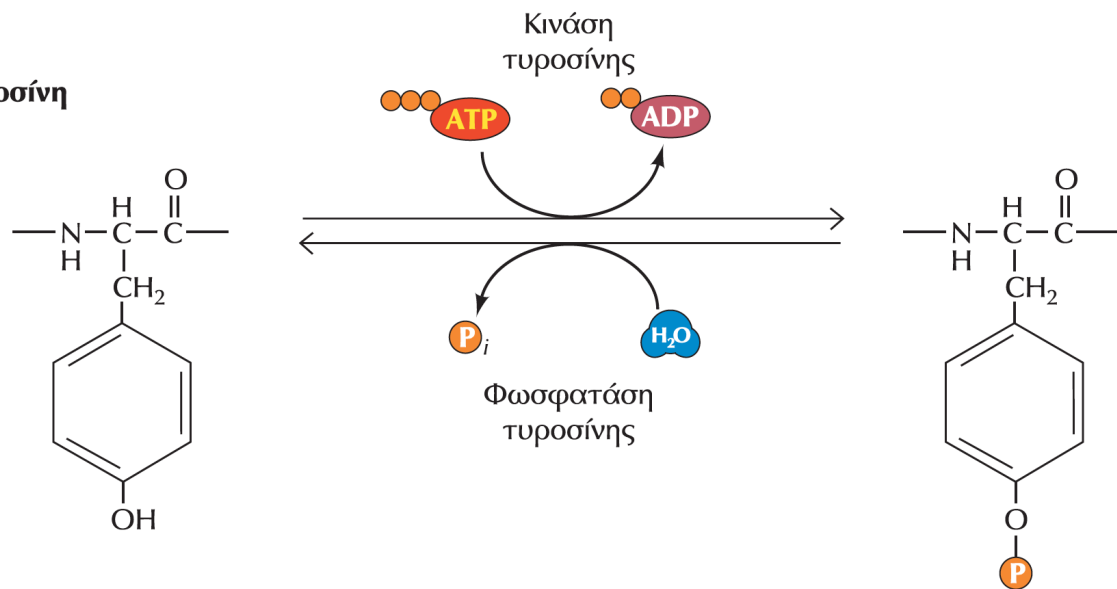


## 2.2 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Φωσφορυλίωση

Σερίνη

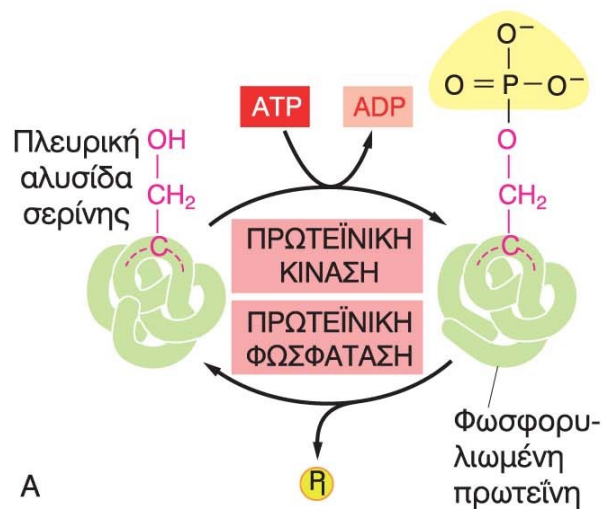


Τυροσίνη

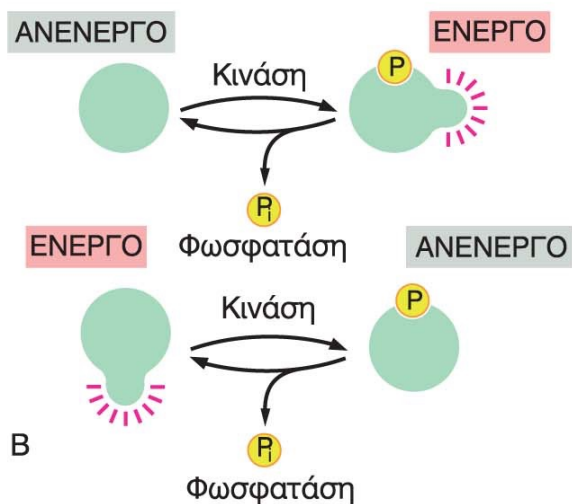


- Οι **πρωτεϊνικές κινάσες** καταλύουν τη μεταφορά φωσφορικών ομάδων από το ATP στις πλευρικές αλυσίδες σερίνης και θρεονίνης (πρωτεϊνικές κινάσες σερίνης/ θρεονίνης) ή τυροσίνης (πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης).
- Οι **πρωτεϊνικές φωσφατάσες** καταλύουν την απομάκρυνση των φωσφορικών ομάδων από τα αμινοξέα αυτά μέσω υδρόλυσης.

## 2.2 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Φωσφορυλίωση



A



B

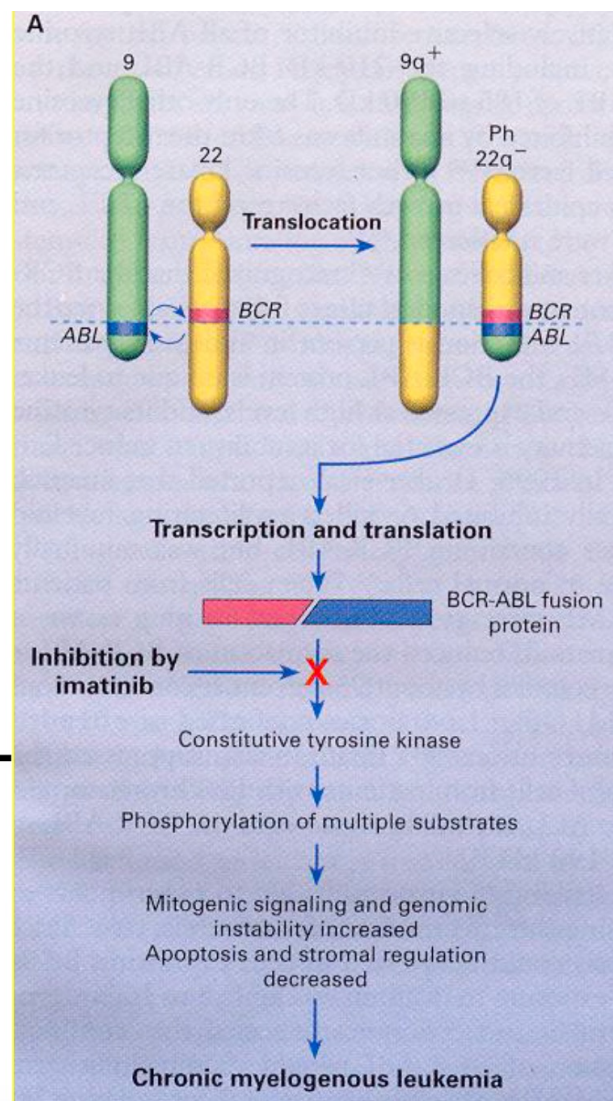
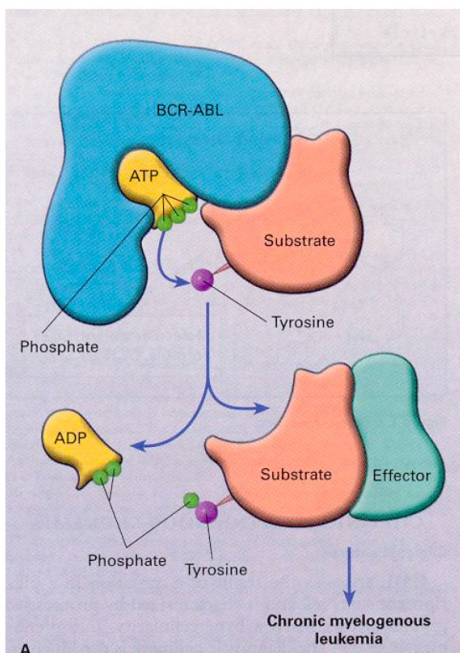
- Η φωσφορυλίωση καθορίζει την ενεργότητα των πρωτεϊνών αλλάζοντας την διαμόρφωσή τους. Κάθε φωσφορική ομάδα φέρει δύο αρνητικά φορτία, η προσθήκη της μπορεί ν' αλλάξει πολύ τη διαμόρφωσή της (π.χ. να προσελκύσει μια ομάδα θετικά φορτισμένων πλευρικών αλυσίδων άλλων αμινοξέων)
- Η φωσφορυλίωση μιας πρωτεΐνης από μια κινάση, αυξάνει ή ελαττώνει, κατά περίπτωση, την ενεργότητά της, ανάλογα με τη θέση της φωσφορυλίωσης και τη δομή της πρωτεΐνης



## 2.2 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Φωσφορυλίωση

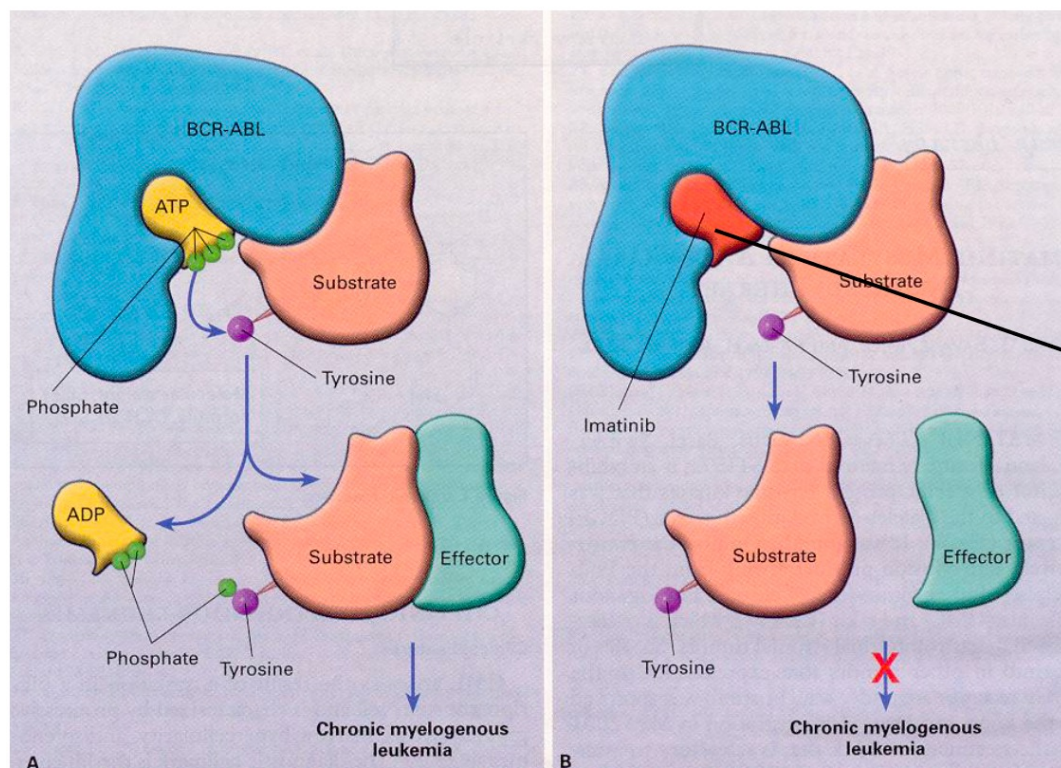
Διαταραχές στην φωσφορυλίωση πρωτεϊνών προκαλούν νοσήματα στον άνθρωπο

Μια χρωμοσωμική μετάθεση οδηγεί στην ιδιοσυστατή ενεργοποίηση της κινάσης ABL στη χρόνια μυελογενή Λευχαιμία (ΧΜΛ).



## 2.2 Πως ρυθμίζονται οι πρωτεΐνες: Φωσφορυλίωση

Γνωρίζοντας τη τριτοταγή δομή της πρωτεΐνης BCR-ABL, συντέθηκε η ένωση **ιματινίμπη** (με την εμπορική ονομασία Glivec) ως ανταγωνιστής του ATP που εισέρχεται στην αντίστοιχη κοιλότητα της κινάσης. Καθώς το Glivec δεν έχει φωσφορικές ομάδες, η κινάση δεν μπορεί να φωσφορυλιώσει τα υποστρώματα της και δεν σηματοδοτείται περαιτέρω ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός.

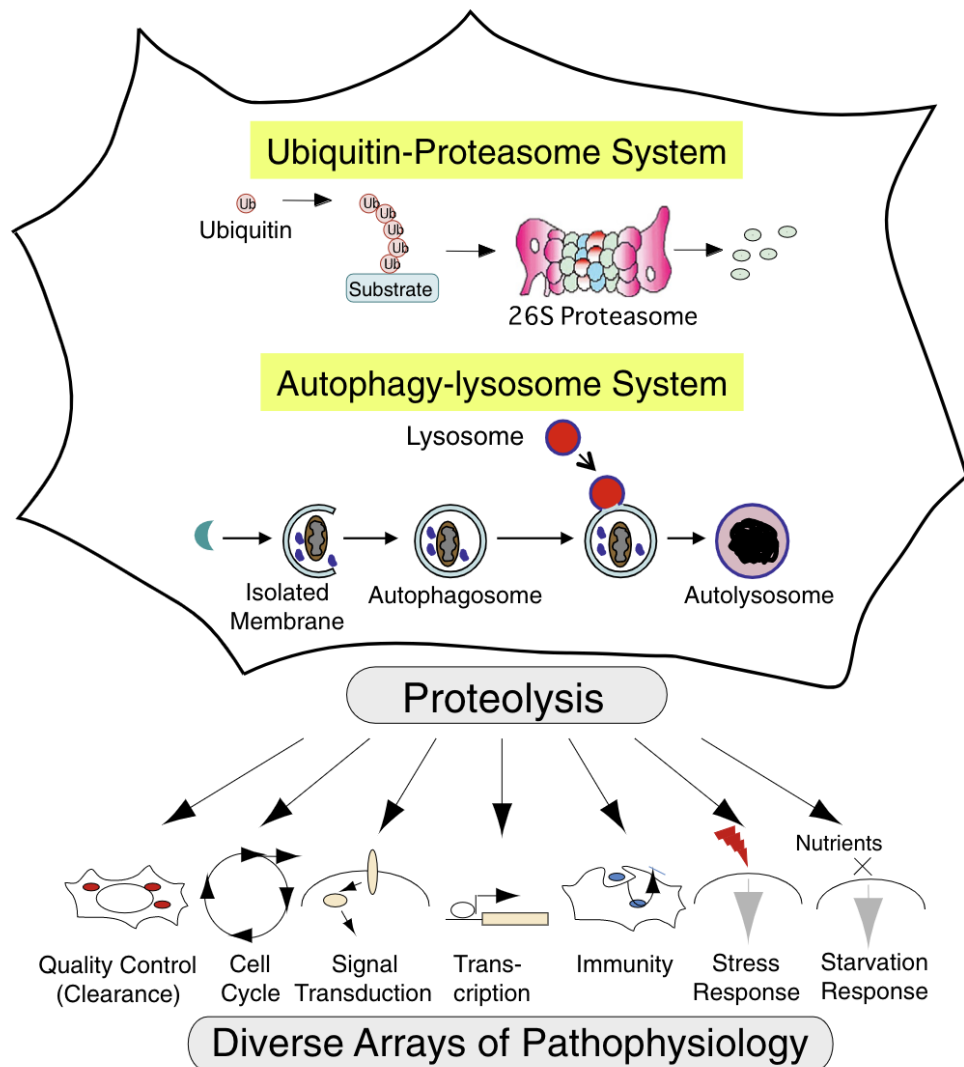


# Εκπαιδευτικοί Στόχοι Διάλεξης: Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών II

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: **Αλληλεπιδράσεις με Μικρά Μόρια και Πρωτεΐνες, Αντισώματα, G συνδεδεμένες πρωτεΐνες, Ένζυμα,**
2. Πως Ρυθμίζονται οι Πρωτεΐνες: **Ρύθμιση Ενζύμων, Φωσφορυλίωση**
3. **Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουΐτινης – Πρωτεοσώματος, Αυτοφαγία - Λυσοσώματα**

## 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Πρωτεόλυση



Όταν οι πρωτεΐνες υπερβούν τον μέσο όρο ζωής ή όταν υποστούν βλάβη πρέπει να απομακρυνθούν, γιατί η συσσώρευσή τους εμποδίζει την ομαλή λειτουργία του κυττάρου

Δύο βασικοί μηχανισμοί πρωτεόλυσης (αποδόμησης πρωτεϊνών):

- **Ουβικουιτίνη-Πρωτεόσωμα** (ubiquitin-proteasome, UPS). Αποδομεί κυρίως σχετικά μικρές, βραχύβιες, λάθος-αναδιπλωμένες και κατεστραμμένες πρωτεΐνες
- **Αυτοφαγία – Λυσόσωμα** (autophagy-lysosome pathway, ALP). Αναγνωρίζει και απομακρύνει μεγάλα και δυνητικά επικίνδυνα κυτταρικά στοιχεία, όπως αθροίσματα πρωτεϊνών ή δυσλειτουργικά οργάνδια

## 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Πρωτεόλυση

# The Nobel Prize in Chemistry 2004

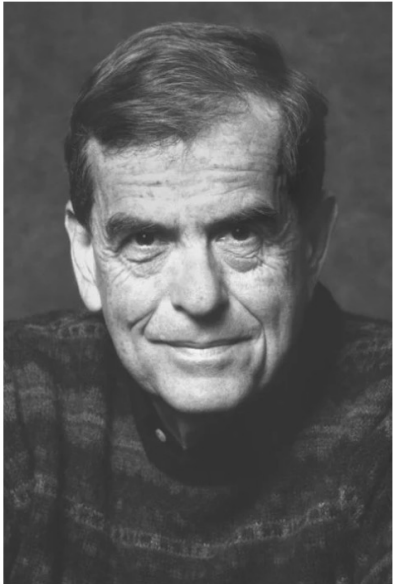


Photo: D. Porges

**Aaron Ciechanover**

Prize share: 1/3

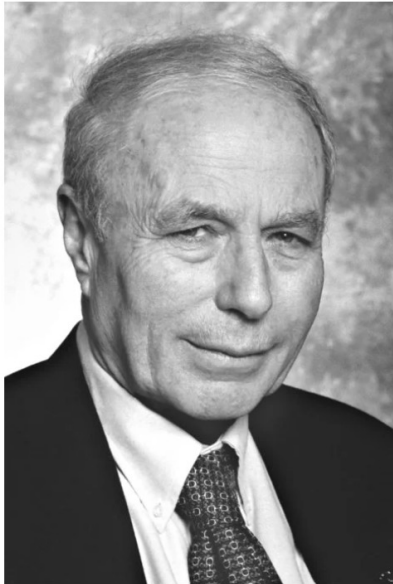


Photo: D. Porges

**Avram Hershko**

Prize share: 1/3

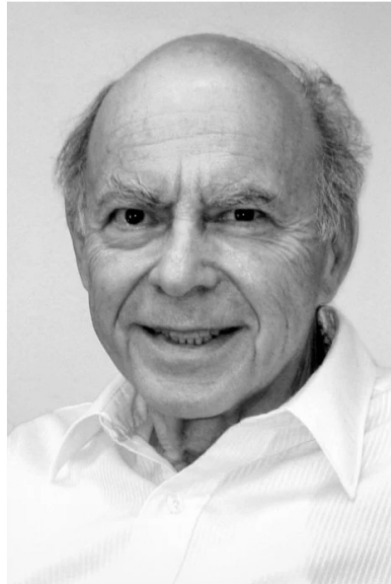


Photo from the Nobel  
Foundation archive.

**Irwin Rose**

Prize share: 1/3



The 2016 **Nobel Prize in  
Physiology or Medicine**  
has been awarded to:

**Yoshinori Ohsumi**

for his discoveries of  
**mechanisms for autophagy.**

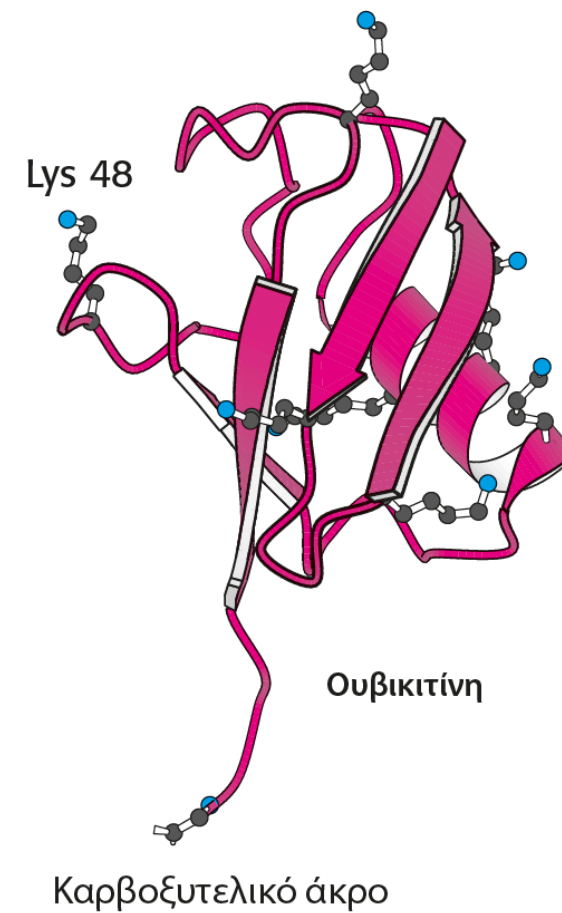
WSJ

## 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουΐνης – Πρωτεοσώματος

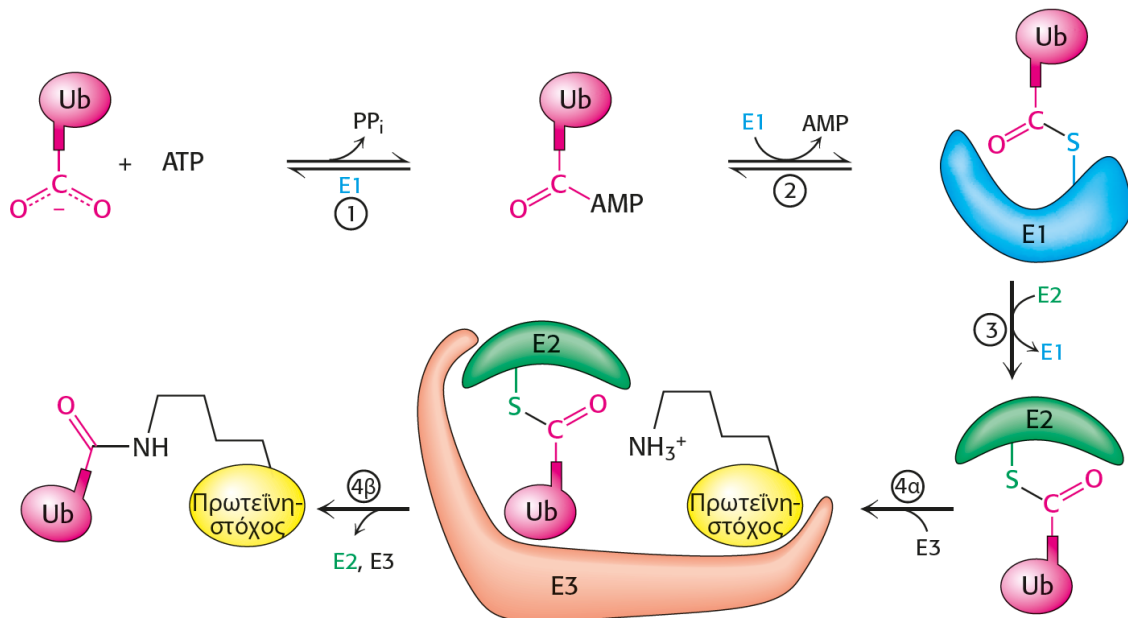
### Ουβικουΐνη

- 76 amino acids (αα)
- Διατηρημένο ανάμεσα σε είδη
- Διαφορά 3 αα μεταξύ ζυμομήκυτα και ανθρώπου

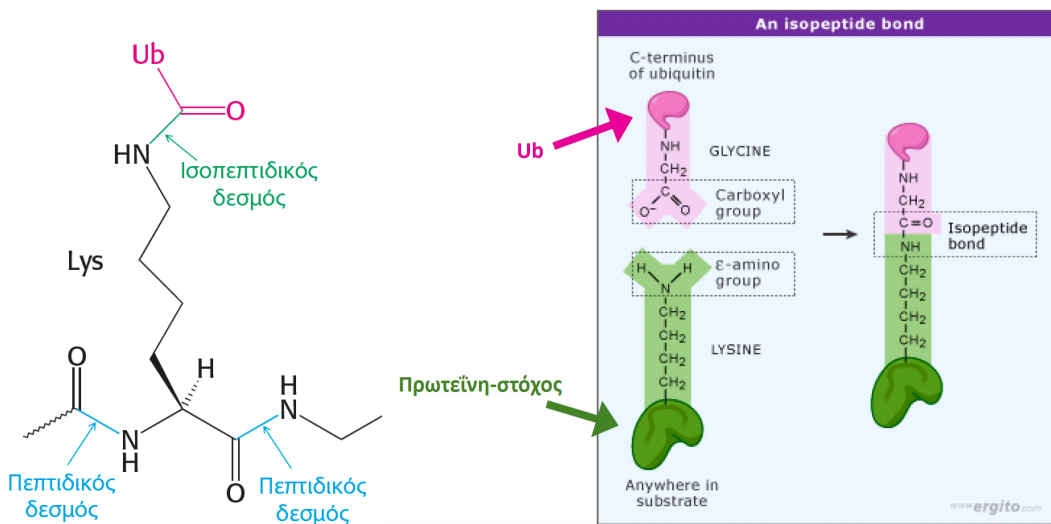
Αλληλουχία της ουβικουΐνης (Ub)



# 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουΐνης – Πρωτεοσώματος



**ΕΙΚΟΝΑ 23.3 Σύζευξη της ουβικιτίνης.** Το ένζυμο ενεργοποίησης της ουβικιτίνης, E1, αδενυλιώνει την ουβικιτίνη (Ub) (1) και τη μεταφέρει σε ένα από τα δικά του κατάλοιπα κυστεΐνης (2). Η ουβικιτίνη μεταφέρεται στη συνέχεια σε ένα κατάλοιπο κυστεΐνης του ενζύμου σύζευξης της ουβικιτίνης, E2, με τη δράση του ίδιου του ενζύμου E2. (3). Τελικά, η λιγάση ουβικιτίνης-πρωτεΐνης (E3) μεταφέρει την ουβικιτίνη σε ένα κατάλοιπο λυσίνης στην πρωτεΐνη-στόχο (4α και 4β).



Η γλυκίνη (Gly, G) της Ub προσδέεται ομοιοπολικά με Λυσίνη (Lys, K) της πρωτεΐνης-στόχου

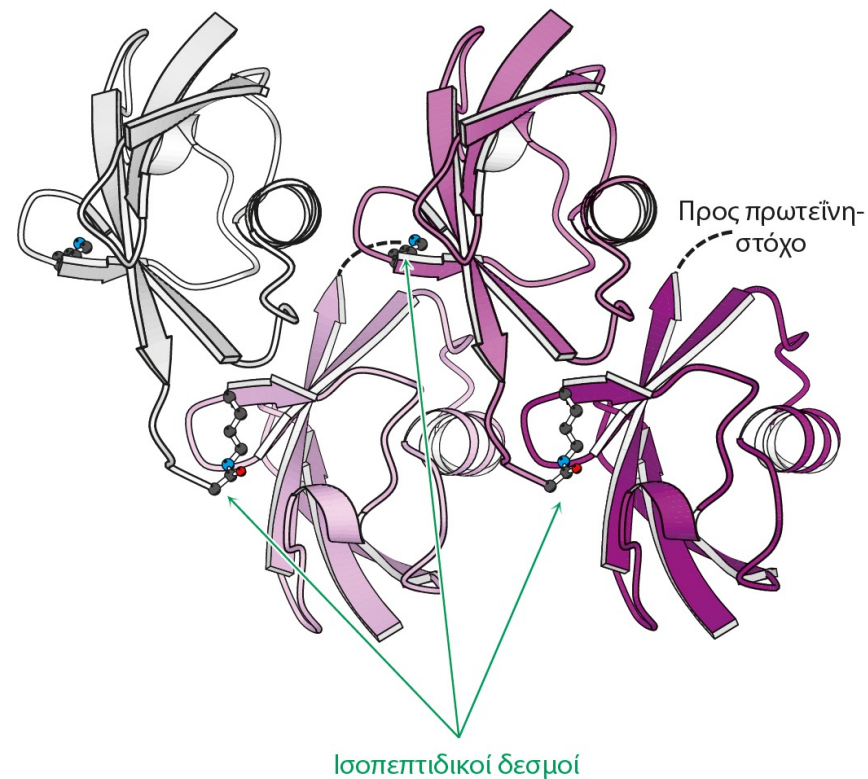
### 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουΐνης – Πρωτεοσώματος

Η Ub 2 χρησιμοποιεί τη Gly<sup>76</sup> για να συνδεθεί ομοιοπολικά με τη Lys<sup>48</sup> της Ub 1. Κατ' αντίστοιχο τρόπο συνδέονται και άλλα μόρια Ub για να σχηματίσουν μια αλυσίδα.

Η παρουσία > 4 μορίων Ub μαρκάρει την πρωτεΐνη για αποδόμηση.



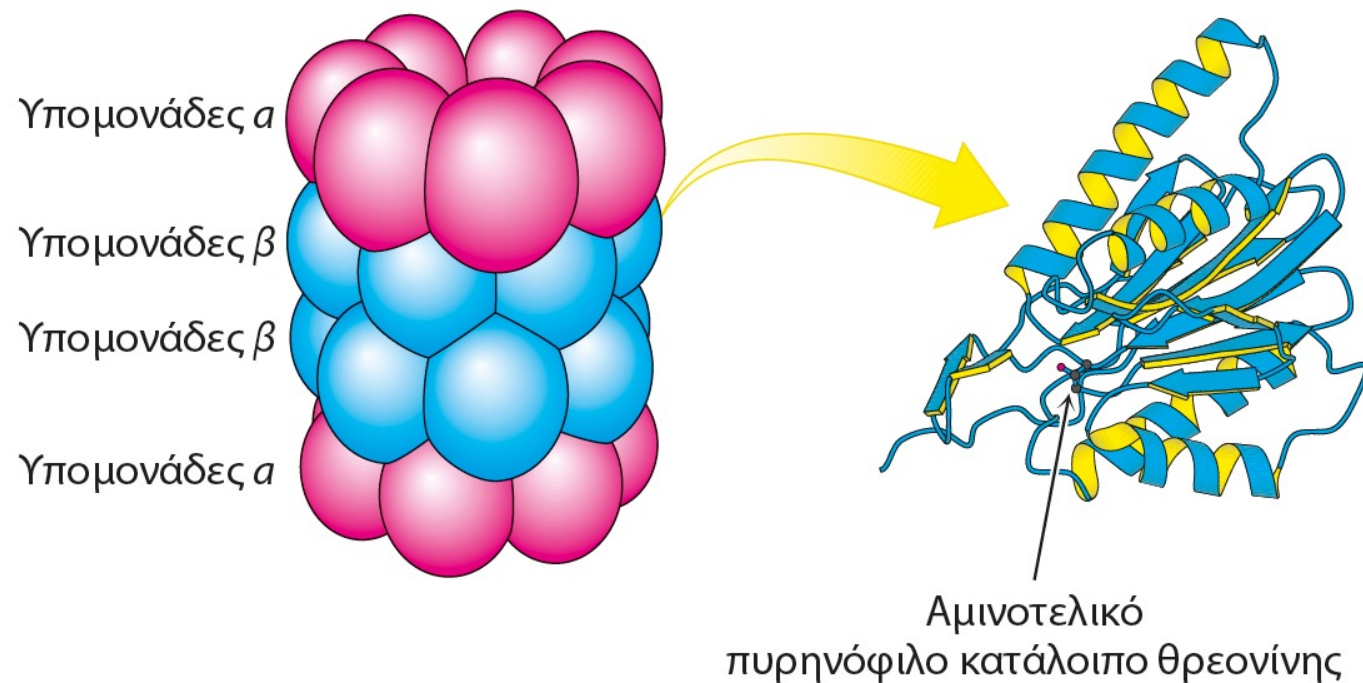
Δομή της Τετραουβικουΐνης





## 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουΐτινης – Πρωτεοσώματος

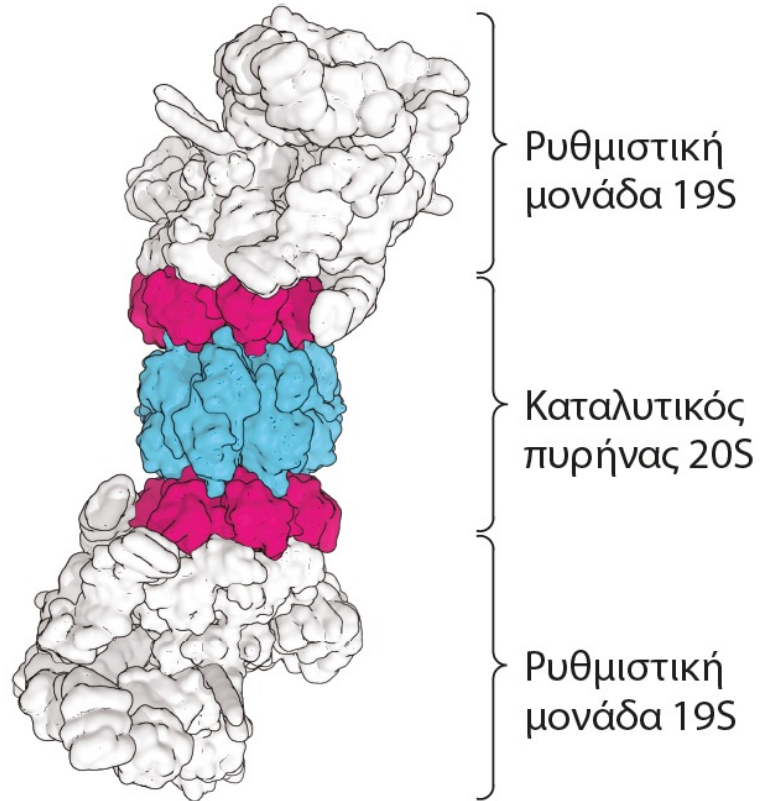
### Υπομονάδες και Δομή Πρωτεασώματος



**ΕΙΚΟΝΑ 23.5 Το πρωτεάσωμα 20S.** Το πρωτεάσωμα 20S απαρτίζεται από 28 ομόλογες υπομονάδες ( $\alpha$ , κόκκινο·  $\beta$ , μπλε) που διατάσσονται σε τέσσερις δακτυλίους των επτά υπομονάδων. Μερικές από τις υπομονάδες  $\beta$  (δεξιά) περιλαμβάνουν τα ενεργά κέντρα πρωτεάσης στα αμινοτελικά άκρα τους. [Σχεδιασμένη υπομονάδα από 1RYP.pdb.]

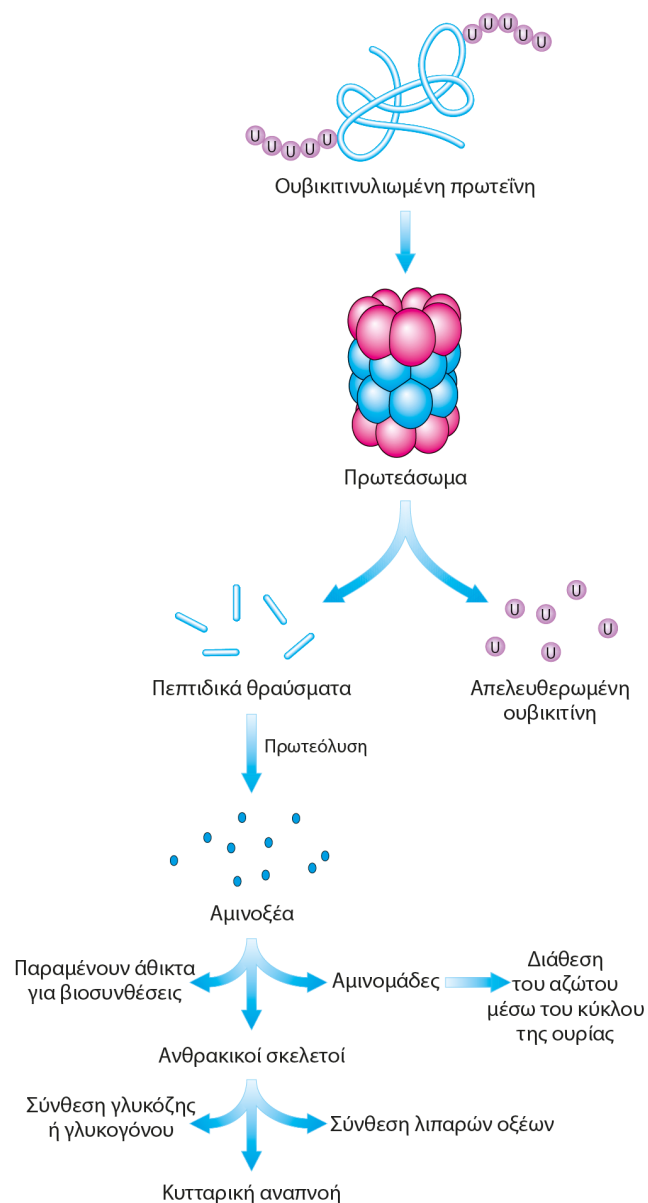
## 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουΐτινης – Πρωτεασώματος

### Υπομονάδες και Δομή Πρωτεασώματος



**ΕΙΚΟΝΑ 23.6 Το πρωτεάσωμα 26S.** Μια ρυθμιστική μονάδα 19S προσδένεται σε κάθε άκρο της καταλυτικής μονάδας 20S.

### 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουΐτινης – Πρωτεοσώματος

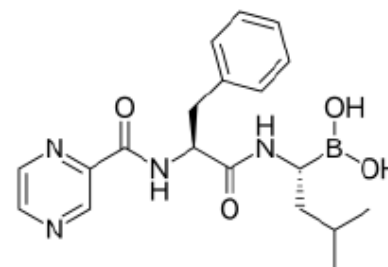


**ΕΙΚΟΝΑ 23.7 Το πρωτεάσωμα και άλλες πρωτεάσες παράγουν ελεύθερα αμινοξέα.** Οι ουβικτινυλιωμένες πρωτεΐνες υποβάλλονται σε επεξεργασία για την παραγωγή πεπτιδίων, από τα οποία ακολούθως απελευθερώνεται η ουβικτιτίνη και ανακυκλώνεται. Τα πεπτίδια στη συνέχεια πέπτονται περαιτέρω προς απόδοση ελεύθερων αμινοξέων, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε βιοσυνθετικές αντιδράσεις, κυρίως στη σύνθεση πρωτεϊνών. Εναλλακτικά, η αμινομάδα μπορεί να απομακρυνθεί και να μετατραπεί σε ουρία (σελ. 777) και ο ανθρακικός σκελετός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση υδατανθράκων ή λιπών ή να χρησιμοποιηθεί απευθείας ως καύσιμο της κυτταρικής αναπνοής.

## 3.1 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Μονοπάτι Ουβικουϊτίνης – Πρωτεοσώματος

### Παράδειγμα Κλινικής σημασίας του μονοπατιού ουβικουϊτίνης-πρωτεοσώματος


- Το μονοπάτι ουβικουϊτίνης-πρωτεοσώματος είναι υπεύθυνο για την αποδόμηση αρνητικών ρυθμιστών του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο πολλαπλό μύελωμα (ΠΜ).
- Η βορτεζομίδη (bortezomib), συντέθηκε ως αναστολέας του πρωτεοσώματος και εμφανίζει αντι-καρκινική δράση στο ΠΜ και άλλες κακοήθειες.



βορτεζομίδη

# 3.2 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Αυτοφαγία - Λυσόσωμα

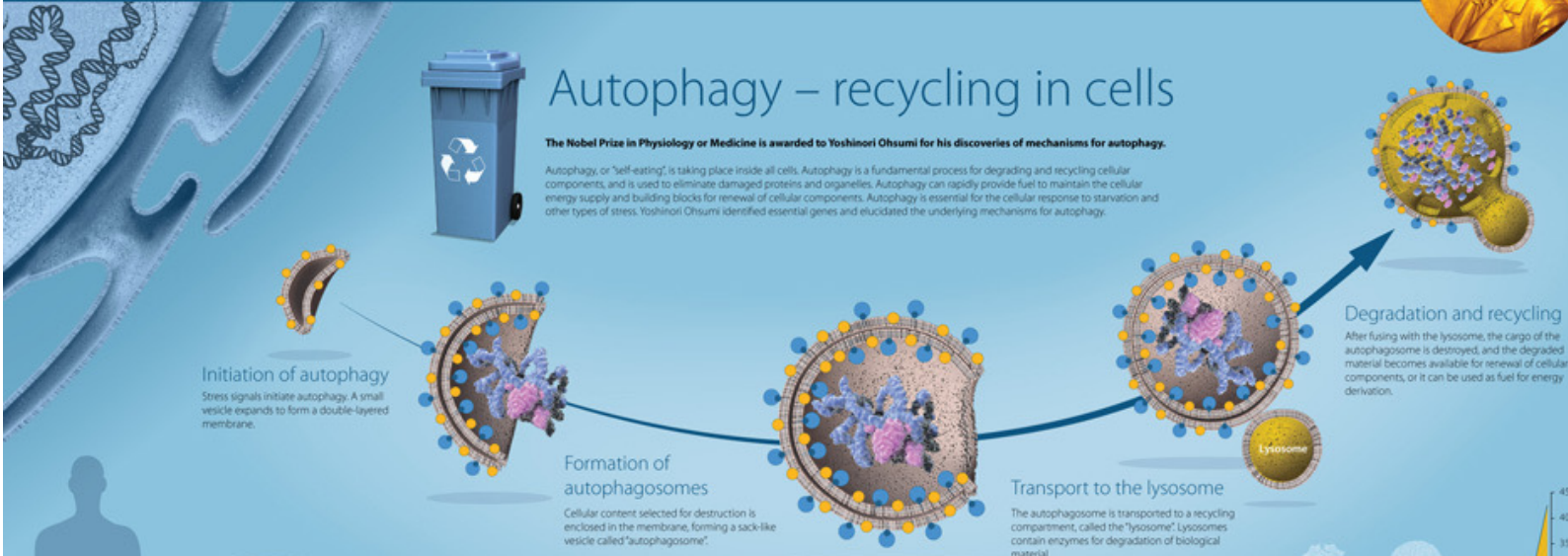
## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016



### Autophagy – recycling in cells

**The Nobel Prize in Physiology or Medicine is awarded to Yoshinori Ohsumi for his discoveries of mechanisms for autophagy.**

Autophagy, or "self-eating", is taking place inside all cells. Autophagy is a fundamental process for degrading and recycling cellular components, and is used to eliminate damaged proteins and organelles. Autophagy can rapidly provide fuel to maintain the cellular energy supply and building blocks for renewal of cellular components. Autophagy is essential for the cellular response to starvation and other types of stress. Yoshinori Ohsumi identified essential genes and elucidated the underlying mechanisms for autophagy.




**Initiation of autophagy**  
Stress signals initiate autophagy. A small vesicle expands to form a double-layered membrane.

**Formation of autophagosomes**  
Cellular content selected for destruction is enclosed in the membrane, forming a sack-like vesicle called "autophagosome".

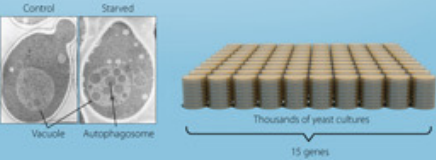
**Transport to the lysosome**  
The autophagosome is transported to a recycling compartment, the "lysosome". Lysosomes contain enzymes for degradation of biological material.

**Degradation and recycling**  
After fusing with the lysosome, the cargo of the autophagosome is destroyed, and the degraded material becomes available for renewal of cellular components, or it can be used as fuel for energy derivation.

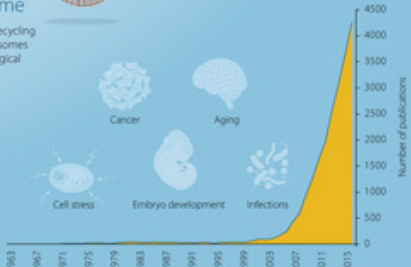
**Autophagy is a central function inside cells**  
During the 1960s researchers first observed that the cell could destroy its own contents by enclosing it in vesicles that were transported to the lysosome for degradation. Little was known until Yoshinori Ohsumi in the early 1990s used baker's yeast to study autophagy.



**Groundbreaking experiments**  
Yeast cells are relatively easy to study and are often used as a model for human cells. Ohsumi used yeast lacking degradation enzymes in the "vacuole", the yeast cell's lysosome. Autophagy was induced by starving the cells and when degradation was blocked, autophagosomes accumulated inside the vacuole (left images). This provided a simple way to study autophagy. Ohsumi then screened thousands of yeast mutants and identified 15 autophagy genes (right image). His further studies revealed the molecular machinery underlying autophagosome formation.



**Autophagy in health and disease**  
Ohsumi's initial breakthrough was published in 1992. Since then, the research field has expanded dramatically. We now know that autophagy controls many physiological functions. For example, autophagy can eliminate invading intracellular bacteria and viruses, a quality control mechanism that is critical for counteracting negative consequences of aging. Disrupted autophagy is associated with many diseases, including cancer, type 2-diabetes and age-associated neurodegeneration.

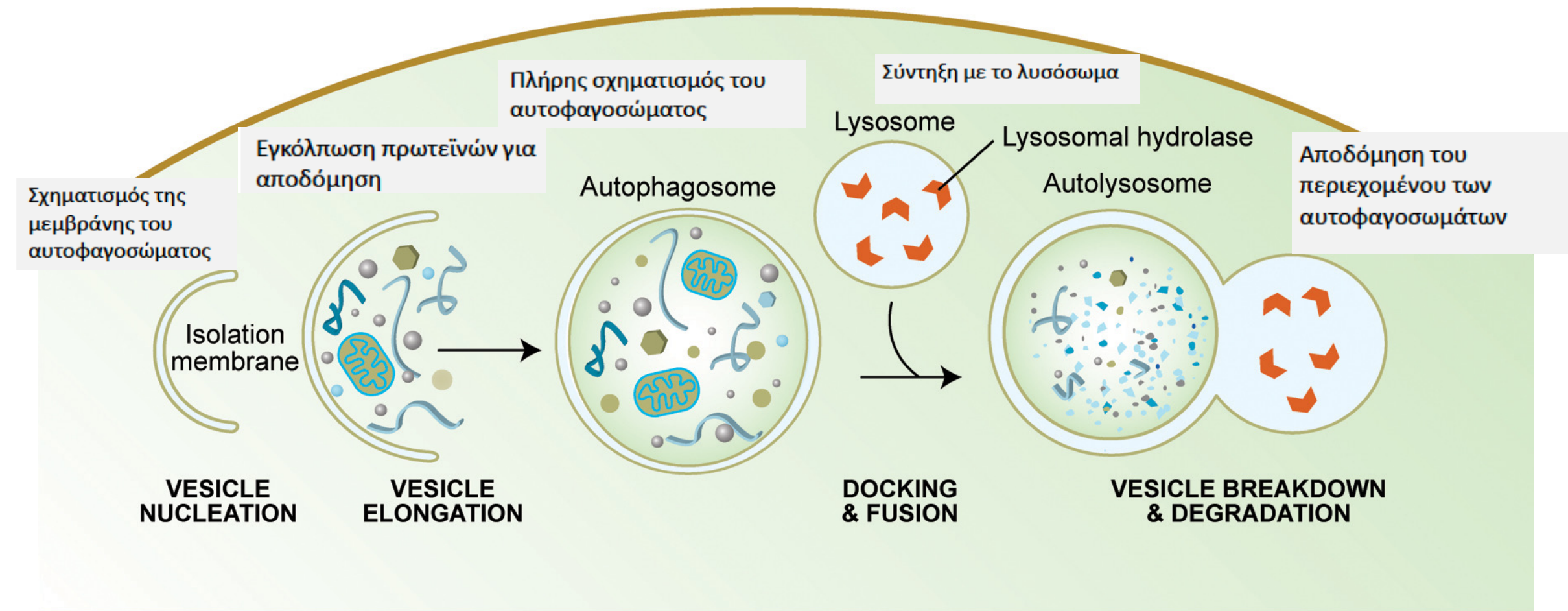


**Nobelforsamlingen**  
The Nobel Assembly at Karolinska Institutet

OH photo credits: ©Guth & Orkin, et al., 1961. Originally published in The Journal of Cell Biology, vol. 124, 953-959. ©Ohsumi & Levine, et al., 1992. Originally published in The Journal of Cell Biology, vol. 119, 301-311.

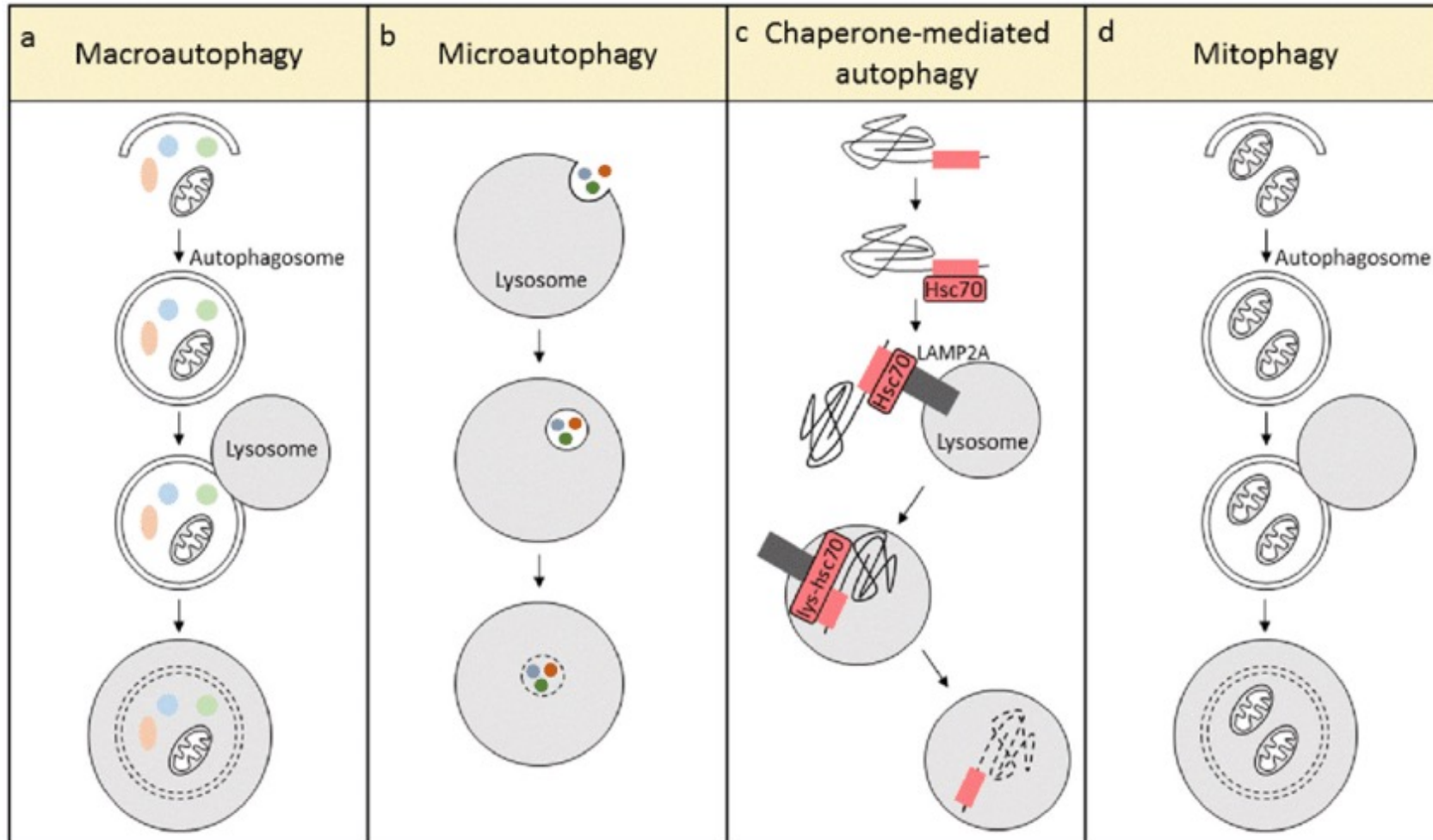
Illustrations and layout: Mathias Funder, www.nobelprizemedicine.org, www.nobelprize.org  
Text and scientific content: The Nobel Committee for Physiology or Medicine, Copyright © 2016. The Nobel Committee for Physiology or Medicine. The Nobel Prize and the Nobel Prize medal design mark are registered trademarks of the Nobel Foundation.

## 3.2 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Αυτοφαγία - Λυσόσωμα

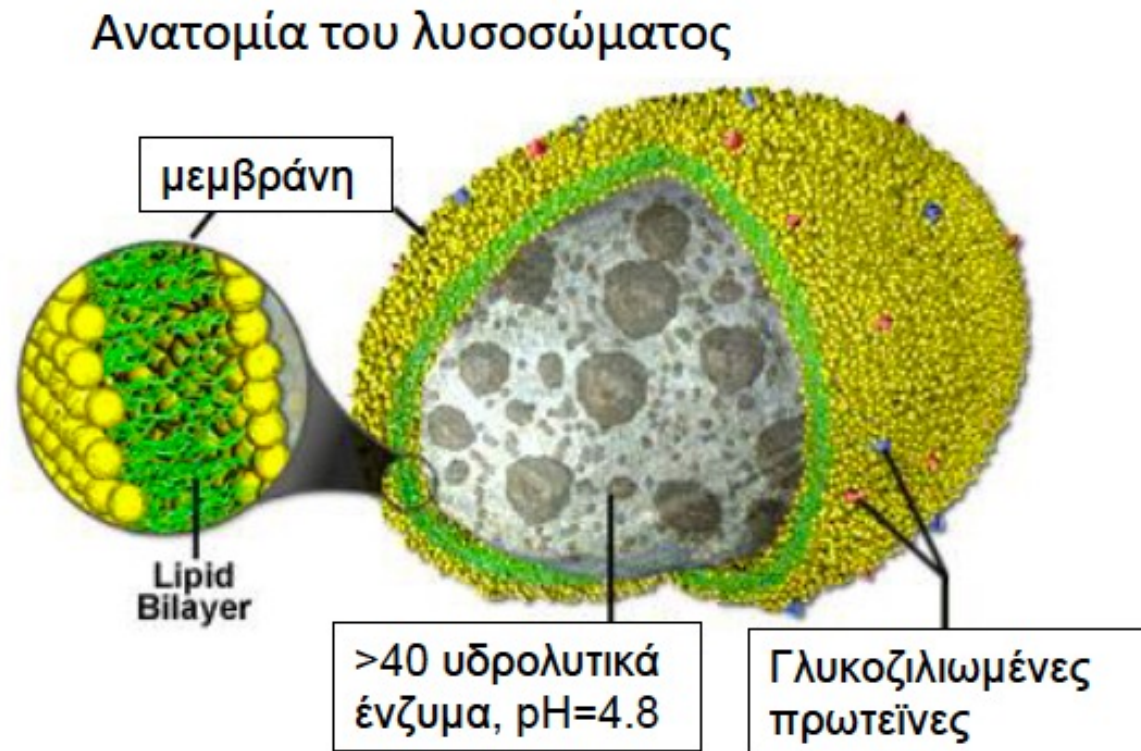


## 3.2 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Αυτοφαγία - Λυσόσωμα

Διαφορετικοί τύποι αυτοφαγίας



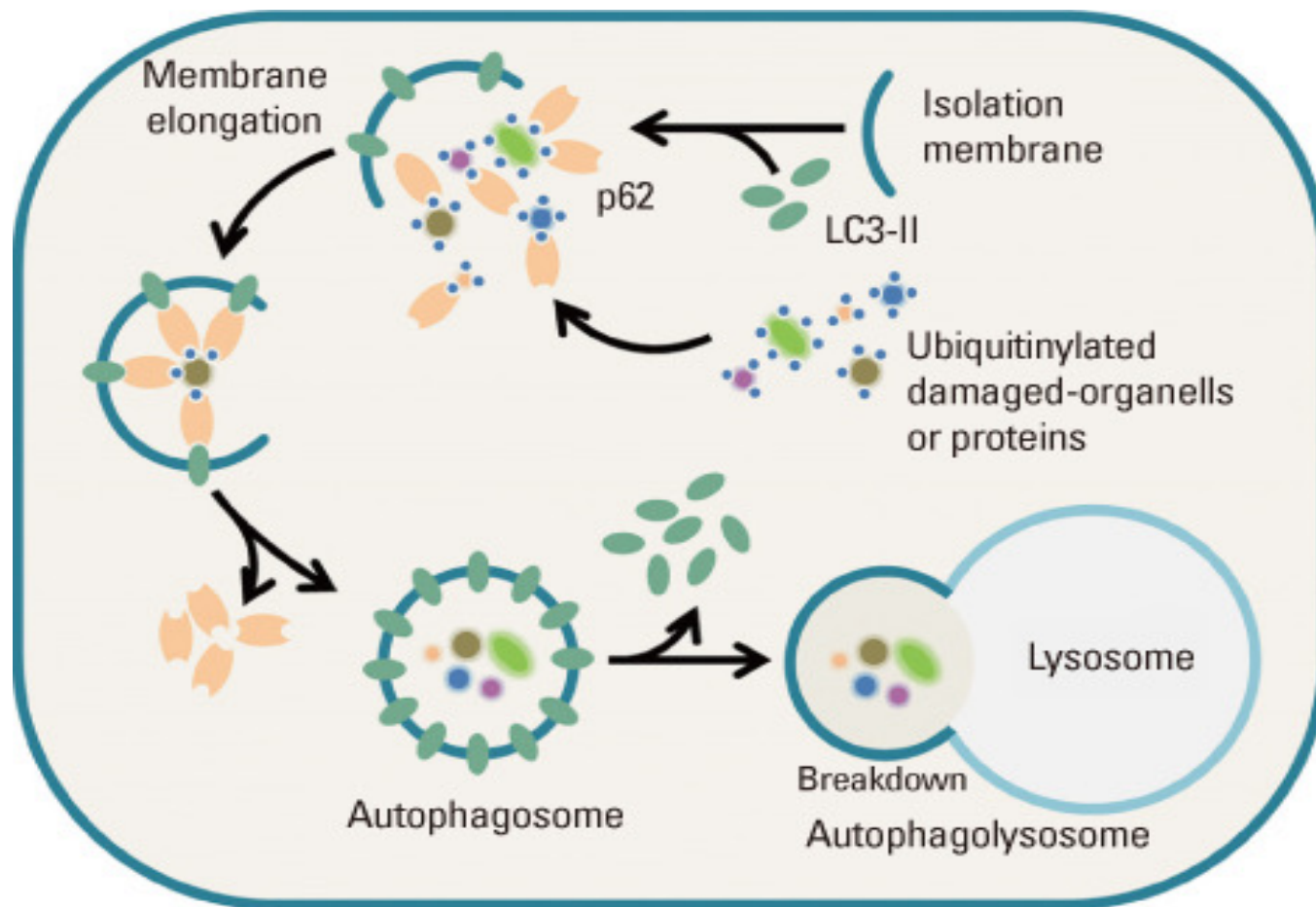
## 3.2 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Αυτοφαγία - Λυσόσωμα





## 3.2 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Αυτοφαγία - Λυσόσωμα

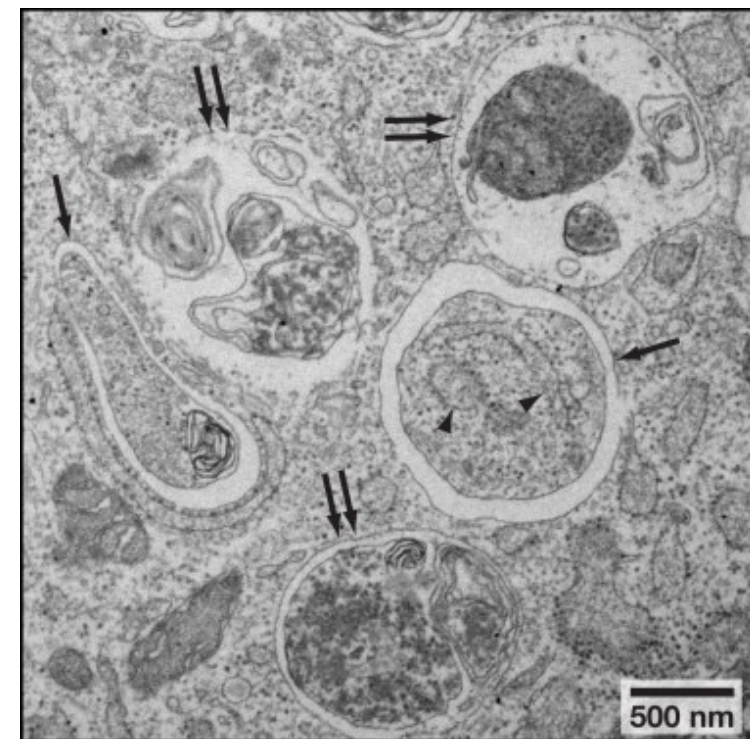
Η αυτοφαγία όπως μελετάται στο εργαστήριο



## 3.2 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Αυτοφαγία - Λυσόσωμα

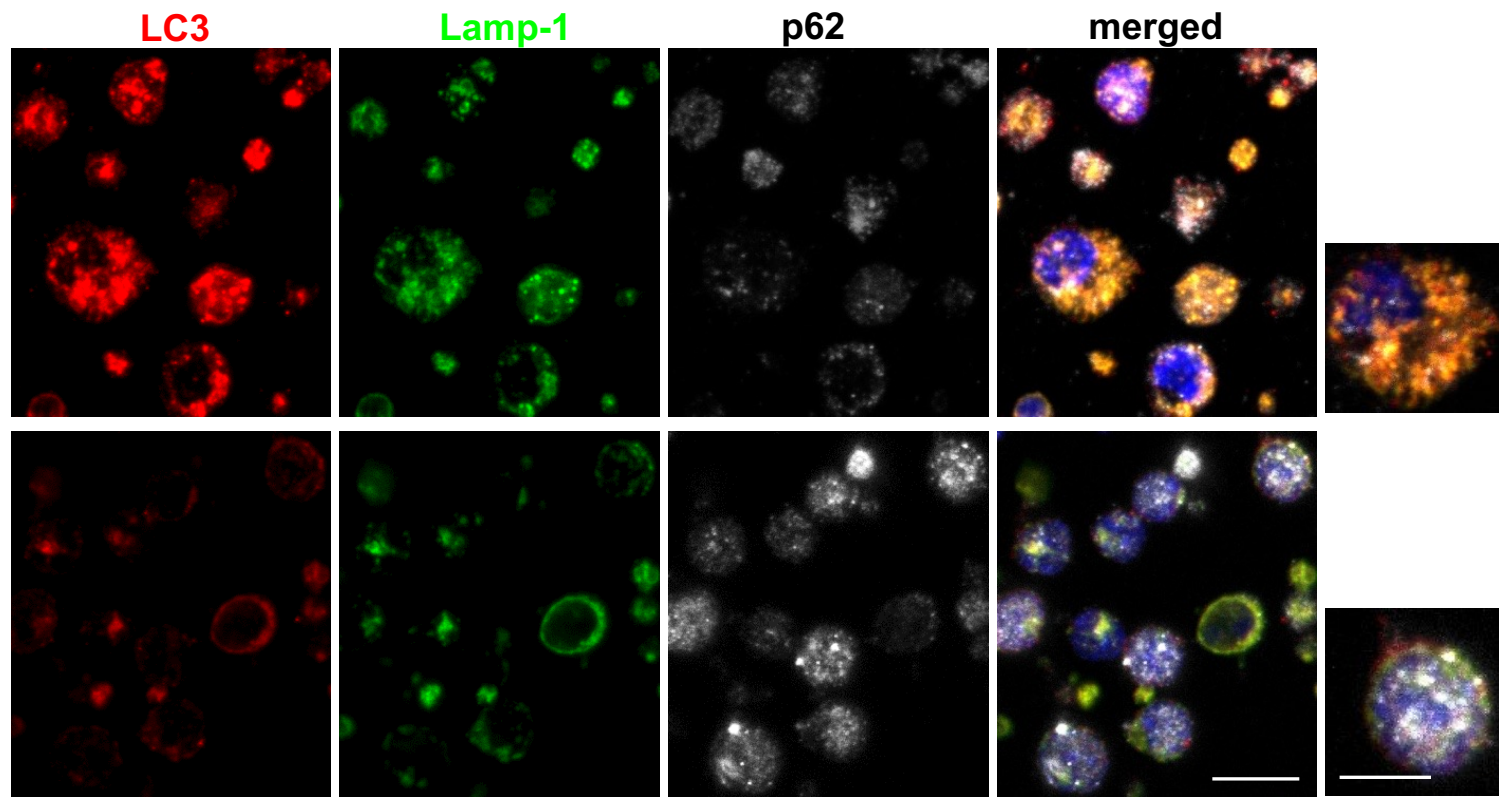
Η αυτοφαγία όπως μελετάται στο εργαστήριο

Ηλεκτρονική Μικροσκοπία



Τα βέλη δείχνουν τα αυτοφαγοσώματα (διπλές μεμβράνες)

Συνεστιακή Μικροσκοπία ανοσοφθορισμού



**LC3**: αυτοφαγόσωμα

**Lamp-1**: Λυσόσωμα

**p62**: προσδέτης ουβικουιλίνης και μεταφορέας πρωτεϊνών για αποδιάταξη

## 3.2 Αποδόμηση των πρωτεϊνών: Αυτοφαγία - Λυσόσωμα

### Θεραπευτική στόχευση Αυτοφαγίας: Το παράδειγμα του καρκίνου

Cancer type	Primary treatment <i>Autophagy inhibitor</i>	Study phase	Sponsor	Clinical trial identifier	Title
Advanced solid tumors	Sunitinib <i>HCQ</i>	I	CINJ	NCT00813423	Sunitinib and HCQ in advanced solid tumors
	Temozolomide <i>HCQ</i>	I	U Penn	NCT00714181	Temozolomide and HCQ in metastatic or unresectable solid tumors
	Temsirolimus <i>HCQ</i>	I	U Penn	NCT00909831	Temsirolimus and HCQ in refractory solid tumors
Breast cancer	Vorinostat <i>HCQ</i>	I	U Texas HSC S Ant	NCT01023737	Vorinostat and HCQ in advanced solid tumors
	Ixabepilone <i>HCQ</i>	I/II	CINJ	NCT00765765	Ixabepilone and HCQ in metastatic breast cancer
CML	Imatinib mesylate <i>HCQ</i>	II	U Glasgow	NCT01227135	Imatinib mesylate ± HCQ in CML in major cytogenetic response with residual disease
CLL	<i>HCQ</i>	II	NSLIJHS	NCT00771056	HCQ in previously untreated, asymptomatic B-CLL
Colorectal cancer	Capecitabine Oxaliplatin Bevacizumab <i>HCQ</i>	II	CINJ	NCT01006369	XELOX, bevacizumab and HCQ in metastatic colorectal cancer
	5-FU/leucovorin Oxaliplatin Bevacizumab <i>HCQ</i>	I/II	U Penn	NCT01206530	FOLFOX, bevacizumab and HCQ in colorectal cancer

DCIS	Tamoxifen CQ	I/II	Inova Health Care Serv	NCT01023477	Neoadjuvant tamoxifen, tamoxifen + CQ, or CQ in DCIS
Glioblastoma multiforme	Radiation Temozolomide <i>HCQ</i>	I/II	NCI	NCT00486603	Adjuvant radiation, temozolomide and HCQ in newly resected GBM
	CQ	III	NINN, Mexico	NCT00224978	Adjuvant CQ versus placebo in glioblastoma
Lung cancer, non-small cell	Carboplatin Paclitaxel Bevacizumab <i>HCQ</i>	I/II	CINJ	NCT00933803	Carboplatin, paclitaxel, bevacizumab and HCQ in advanced or recurrent NSCLC
	Erlotinib <i>HCQ</i>	II	Mass Gen Hosp	NCT00977470	Erlotinib ± HCQ in previously untreated metastatic NSCLC with EGFR mutations
Lung cancer, extensive small cell	Gefitinib <i>HCQ</i>	I/II	Nat U Hosp, Singapore	NCT00809237	Gefitinib and HCQ in metastatic NSCLC
	Cisplatin Etoposide CQ	I/II	Maastricht Rad Onc	NCT00969306	Cisplatin, etoposide and escalating CQ in extensive disease SCLC
Lung cancer, limited small cell	RT Cisplatin Etoposide CQ	I/II	Maastricht Rad Onc	NCT00969306	RT, cisplatin, etoposide and escalating CQ in limited disease SCLC
Melanoma	<i>HCQ</i>	0	CINJ	NCT00962845	Neoadjuvant HCQ in stage III or IV resectable melanoma
Multiple myeloma	Bortezomib <i>HCQ</i>	I/II	U Penn	NCT00568880	Bortezomib and HCQ in relapsed or refractory multiple myeloma
Pancreatic cancer	Gemcitabine <i>HCQ</i>	I/II	U Pittsburgh	NCT01128296	Neoadjuvant gemcitabine and HCQ in Stage IIb or III pancreatic cancer
Prostate cancer	<i>HCQ</i>	II	CINJ	NCT00726596	HCQ in patients with rising PSA after local prostate cancer treatment

# Δομή & Λειτουργία των Πρωτεϊνών II: Τι Πρέπει να γνωρίζετε?

## Τι πρέπει να γνωρίζετε:

1. Τρόπος Λειτουργίας των Πρωτεϊνών: **Αλληλεπιδράσεις με Μικρά Μόρια και Πρωτεΐνες, Αντισώματα, G συνδεδεμένες πρωτεΐνες, Ένζυμα,**
2. Πως Ρυθμίζονται οι Πρωτεΐνες: **Ρύθμιση Ενζύμων, Φωσφορυλίωση**
3. Αποδόμηση των πρωτεϊνών: **Μονοπάτι Ουβικουϊτίνης – Πρωτεοσώματος, Αυτοφαγία - Λυσοσώματα**

## Για μελέτη:

- Alberts: Κεφ. 4, σελ. 178-203
- Διαφάνειες στο e-class MED 1951
- Σημειώσεις στο e-class MED 1951