

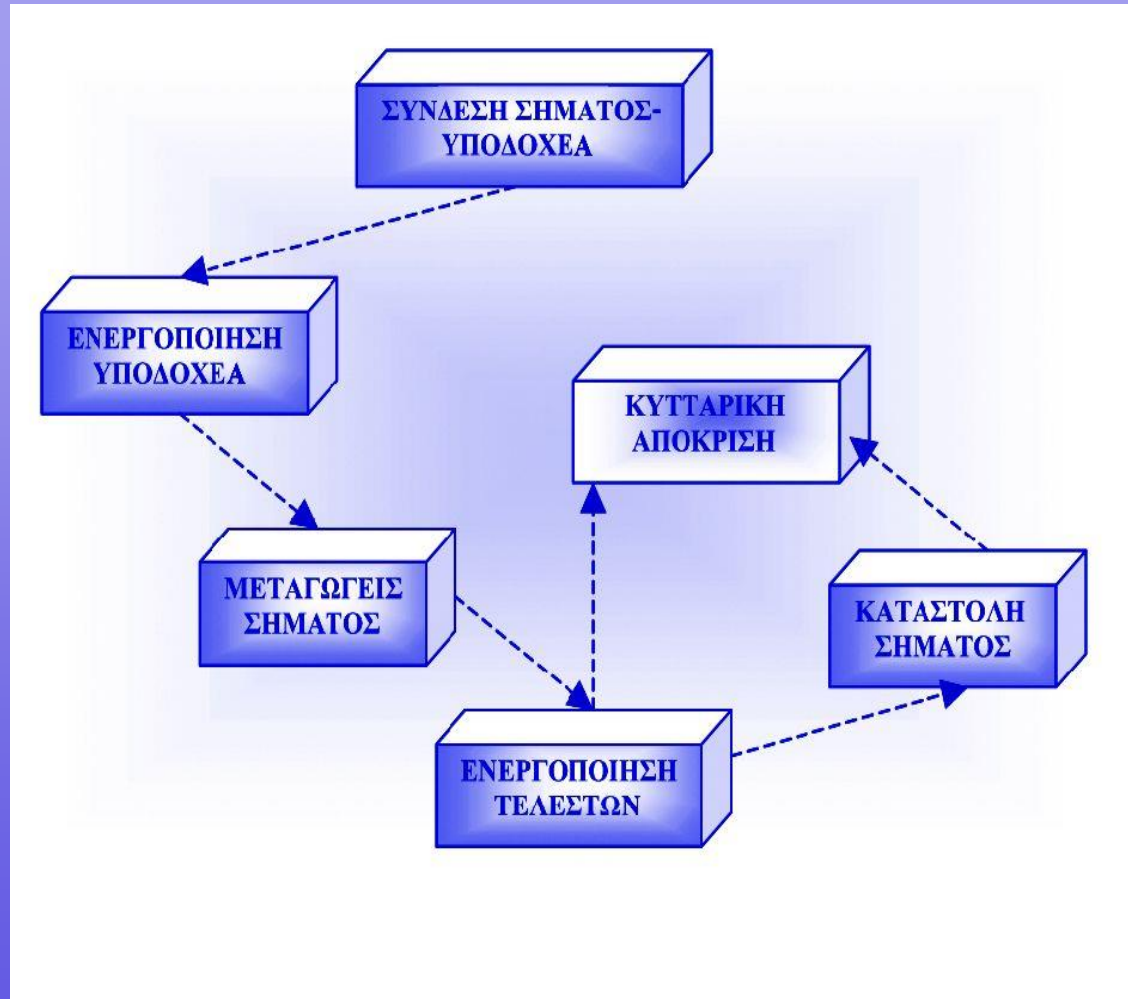
ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΣΗ

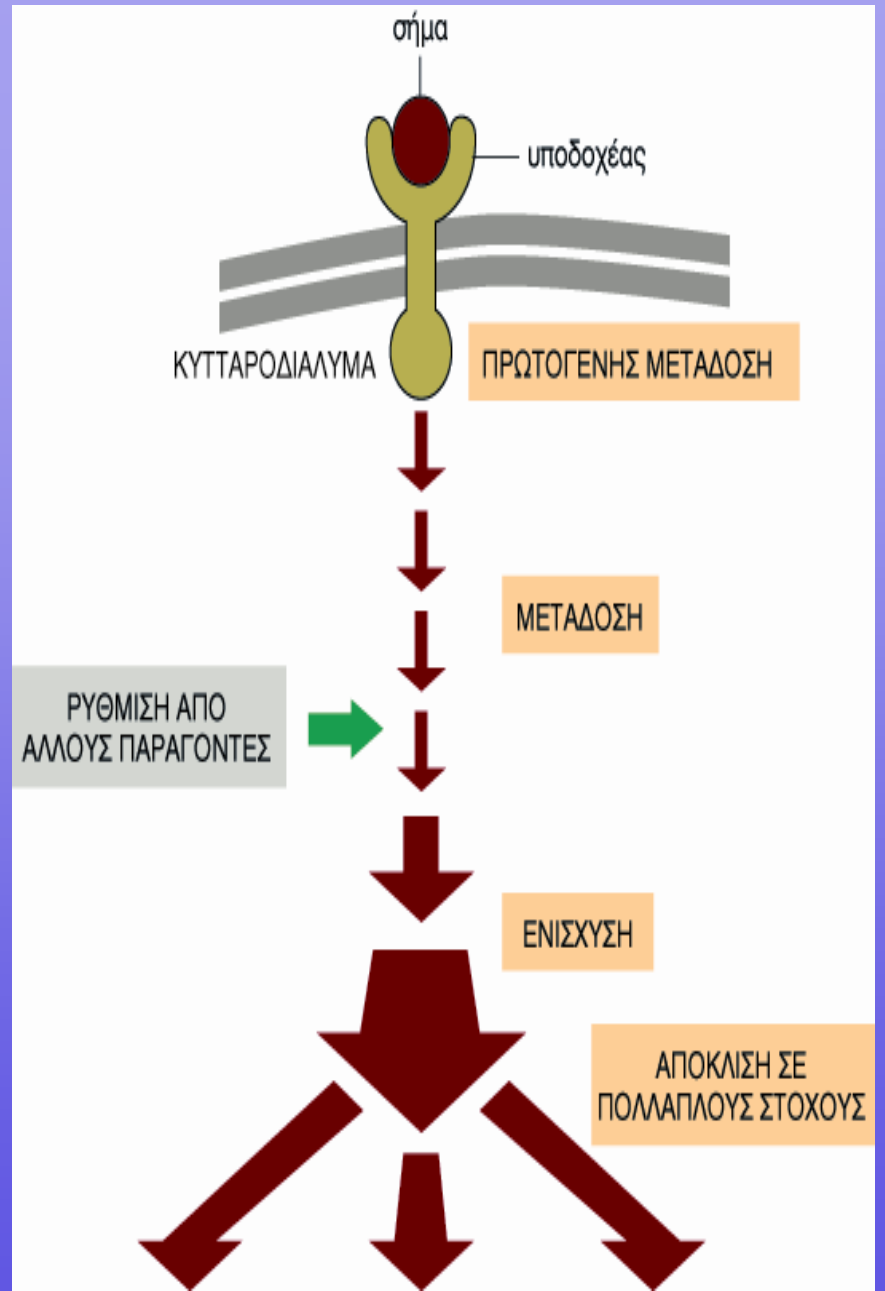
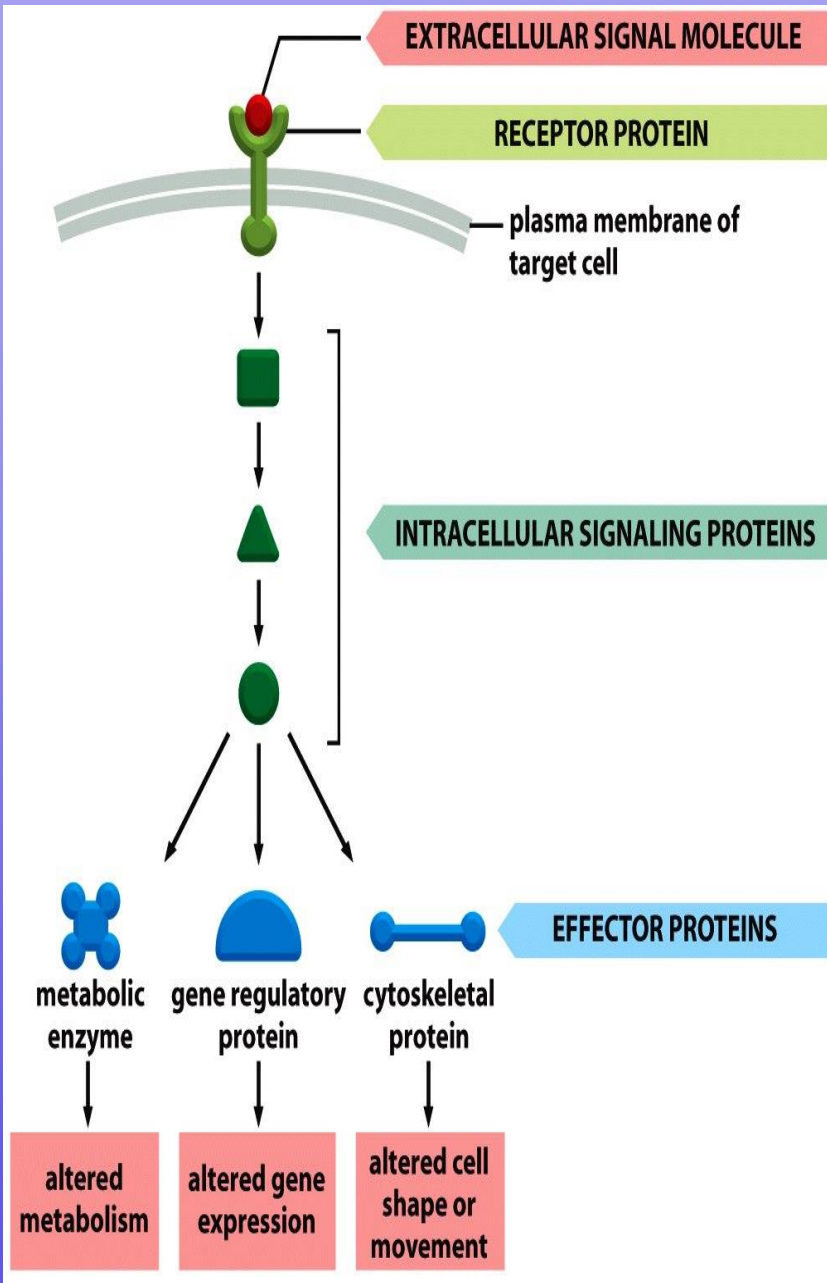


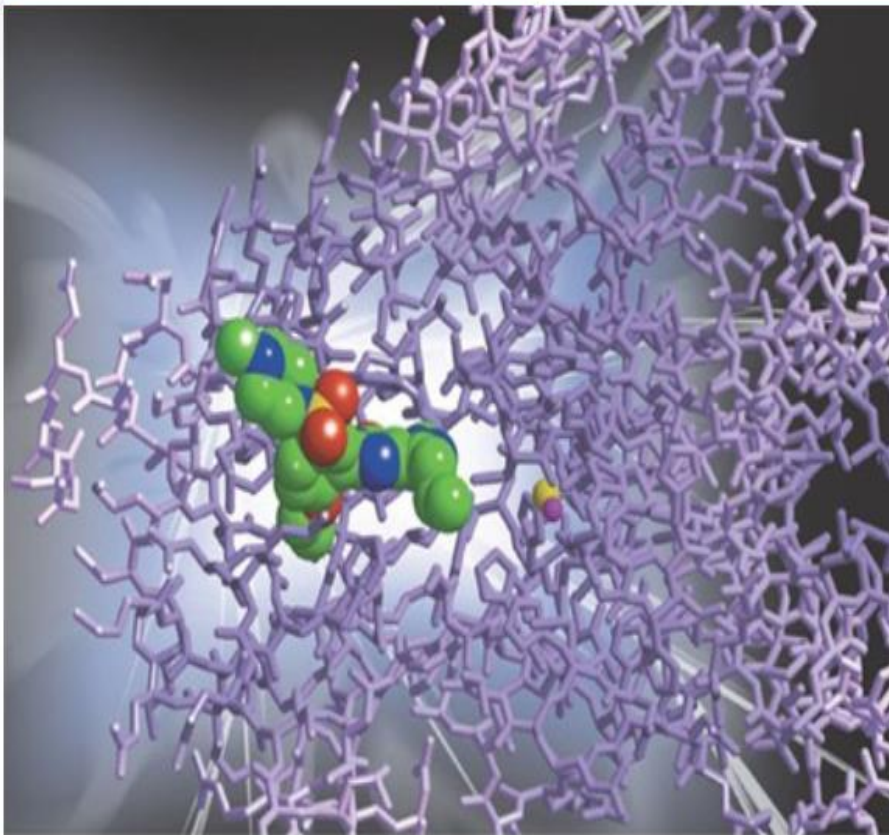
"Η επικοινωνία των ιδεών είναι η αρχή και η βάση του κοινωνικού δεσμού και για τούτο επιδιώκει την ανακάλυψη σημείων. Αυτή είναι η καταγωγή της διαμόρφωσης των κοινωνιών με τις οποίες γεννήθηκαν οι γλώσσες."

D' Alambert

ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ







Ορισμός

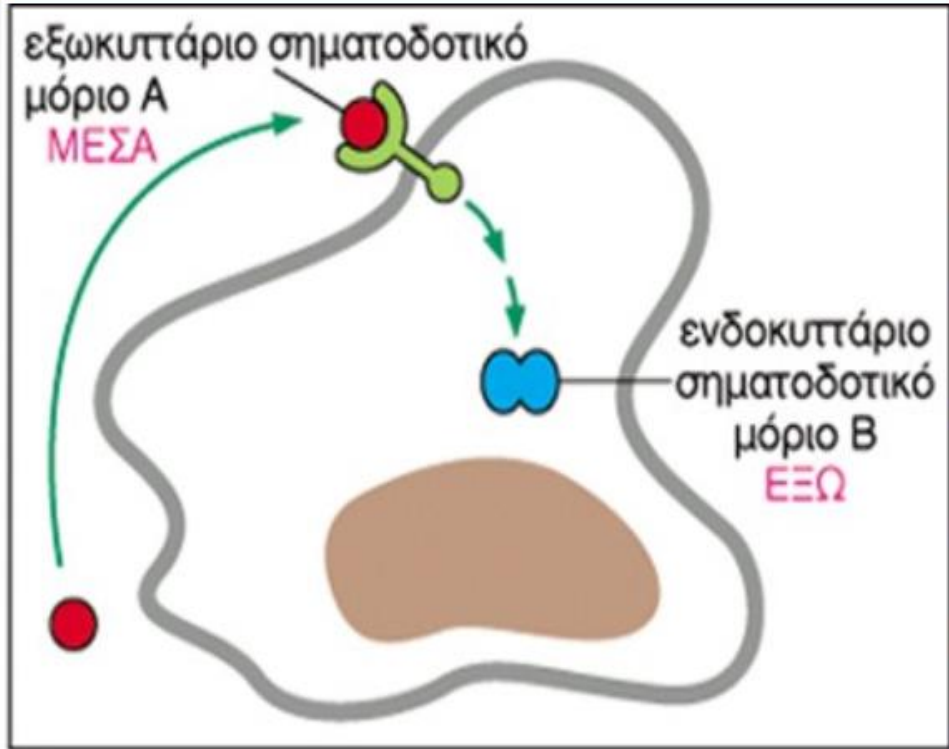
Κυτταρική Σηματοδότηση

Παραλαβή σήματος →
μεταβίβαση σήματος

Σήμα/Υποδοχέας

Μετάδοση

Απόκριση

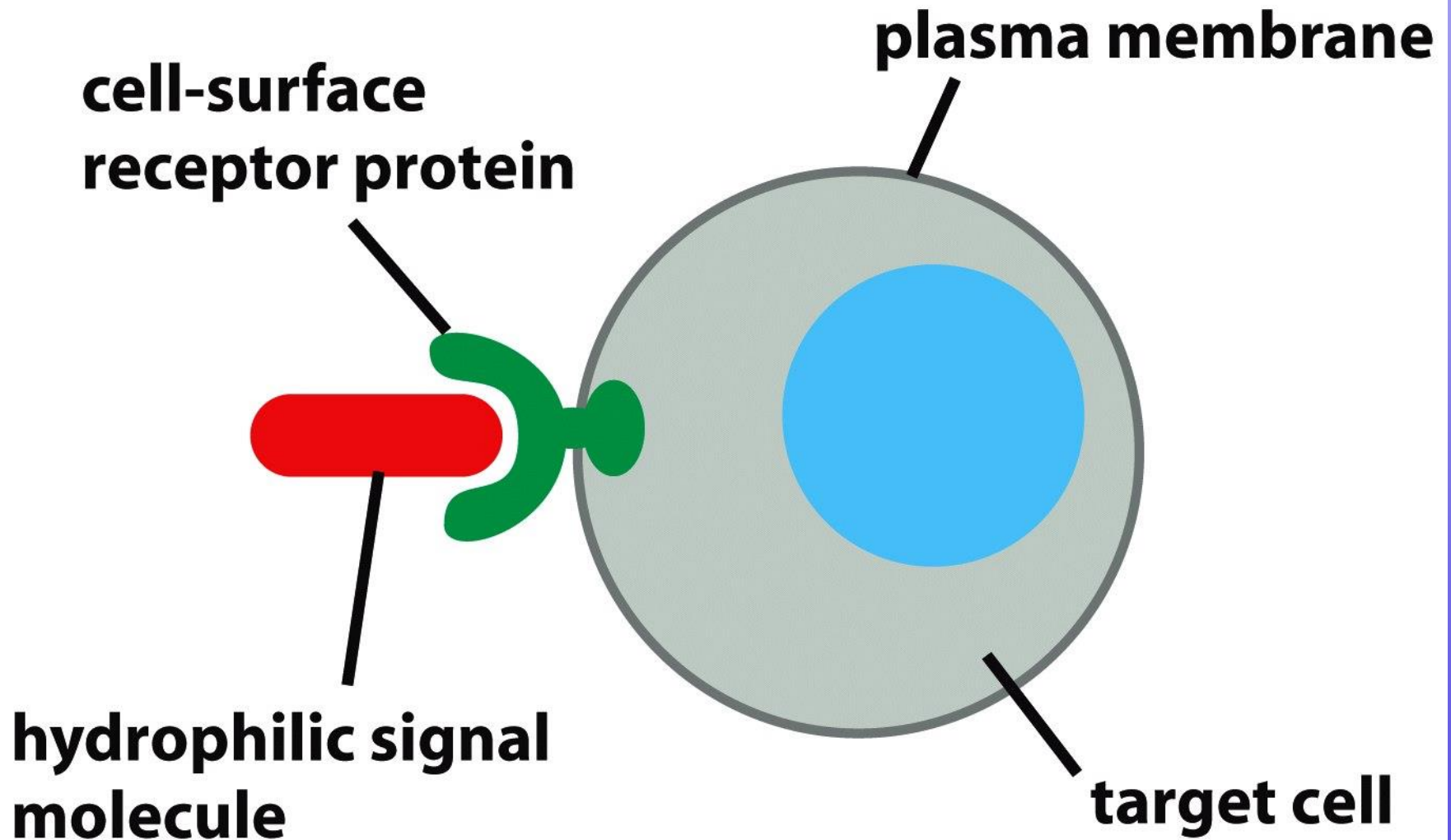


Σήμα/Υποδοχέας
Μετάδοση
Απόκριση

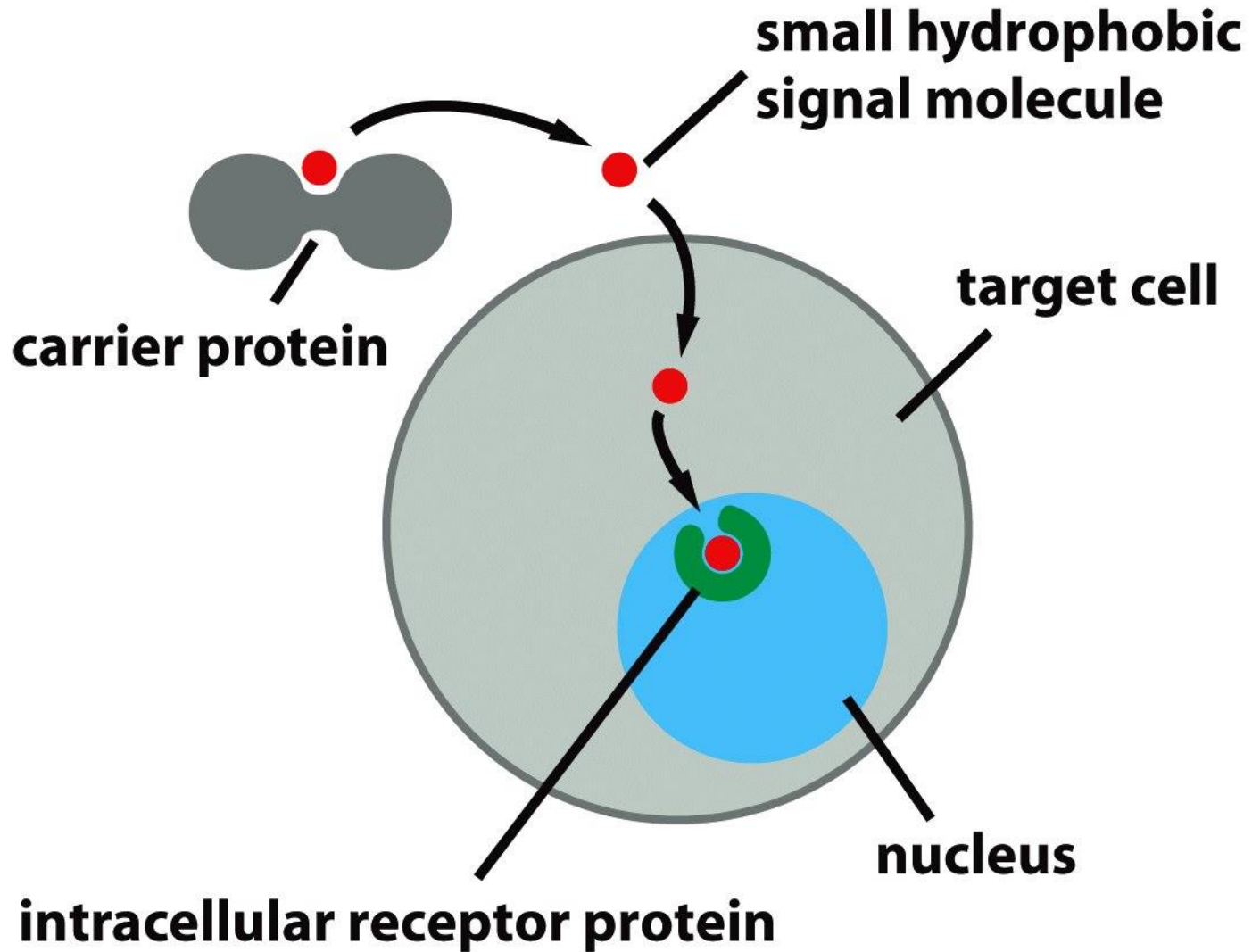
Τί είναι;

- Παραγωγή μορίου
- Σηματοδοτικό κύτταρο
- Κύτταρο στόχος
- Υποδοχέας
- Μεταβίβαση σήματος
- Σηματοδοτική οδός
- Ρύθμιση κυτταρικής συμπεριφοράς

CELL-SURFACE RECEPTORS

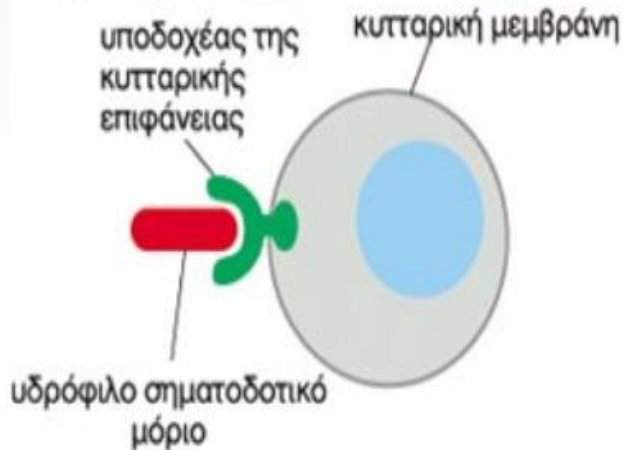


INTRACELLULAR RECEPTORS



Είδη σηματοδοτικών μορίων

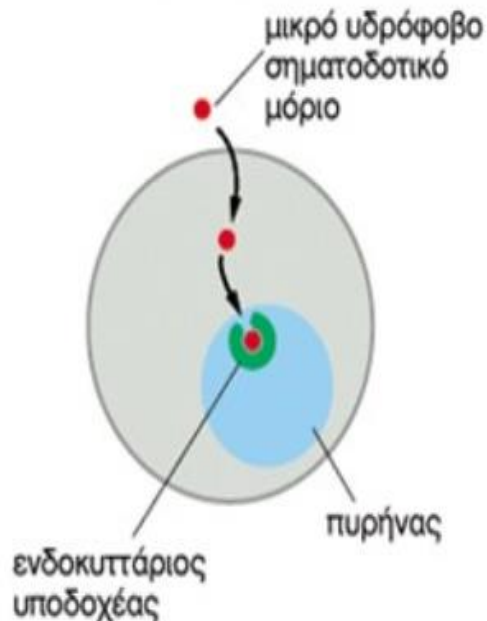
(A) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ



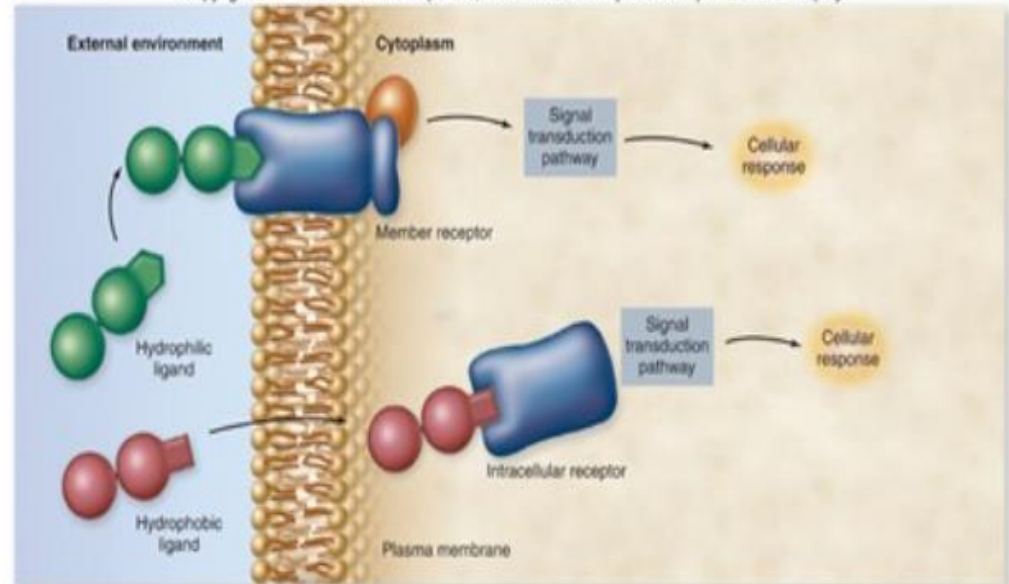
1. Μόρια που δεν διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη (μεγάλα, υδρόφιλα), είσοδος με τη βοήθεια υποδοχέων

2. Μόρια που διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη (μικρά και υδρόφοβα), μετά την είσοδο, ενεργοποιούν ενδοκυττάρια ένζυμα και υποδοχείς

(B) ΕΝΔΟΚΥΤΤΑΡΙΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ

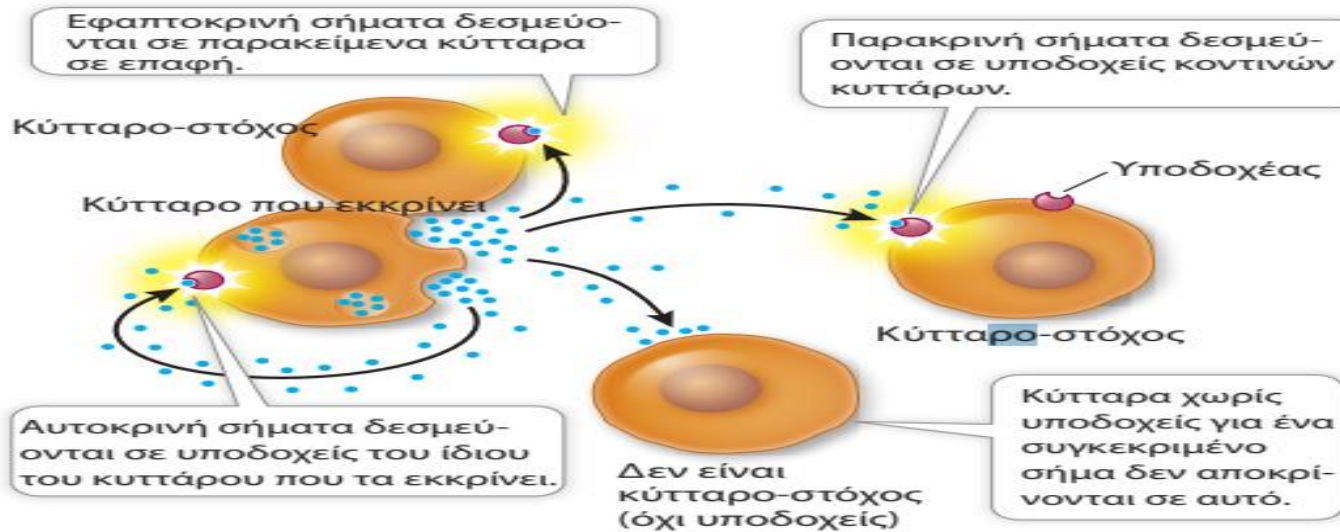


Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

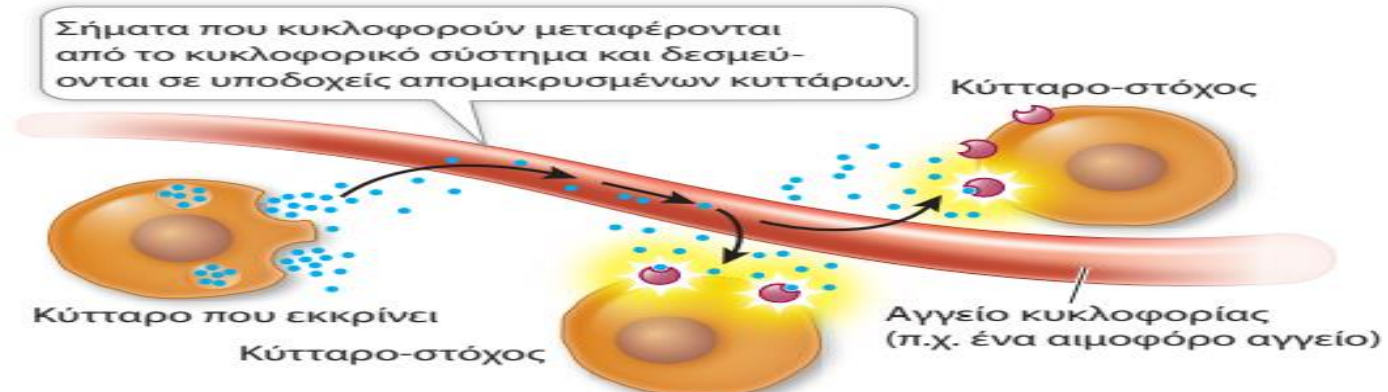


Τα σήματα δρουν σε μικρή ή μεγάλη απόσταση

(A) Κυτταρική σηματοδότηση σε τοπικό επίπεδο



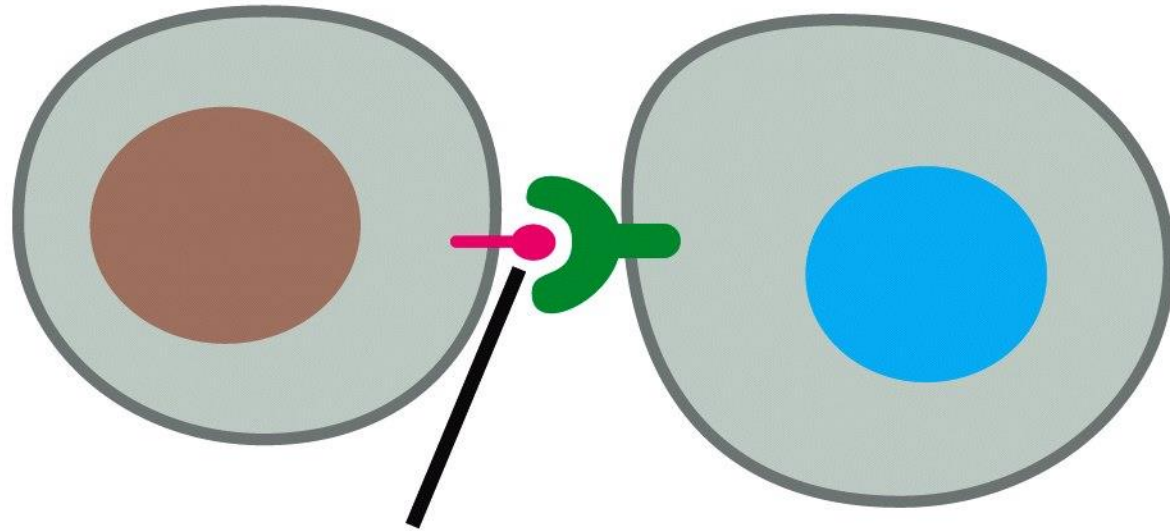
(B) Κυτταρική σηματοδότηση από απόσταση



CONTACT-DEPENDENT

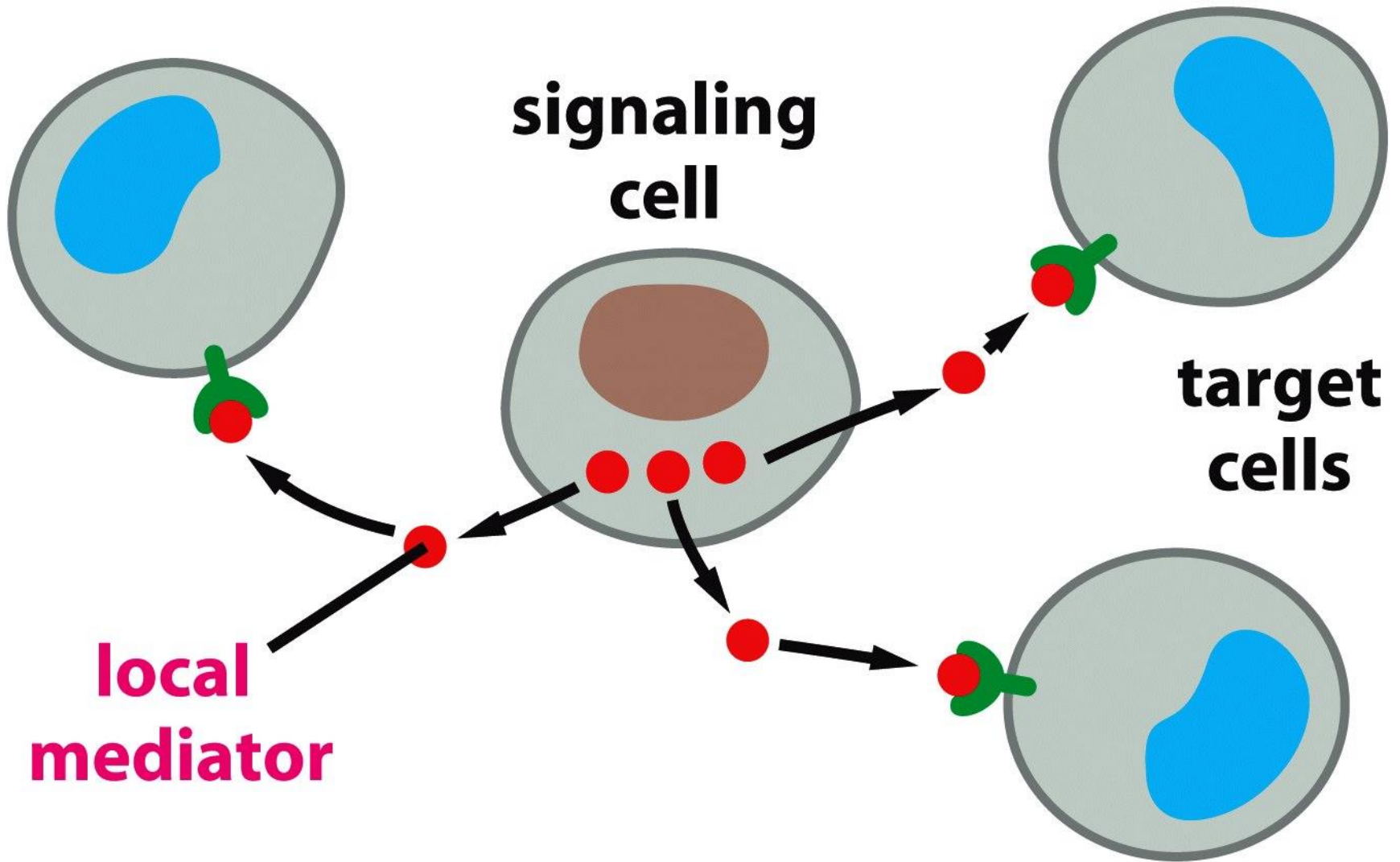
signaling cell

target cell

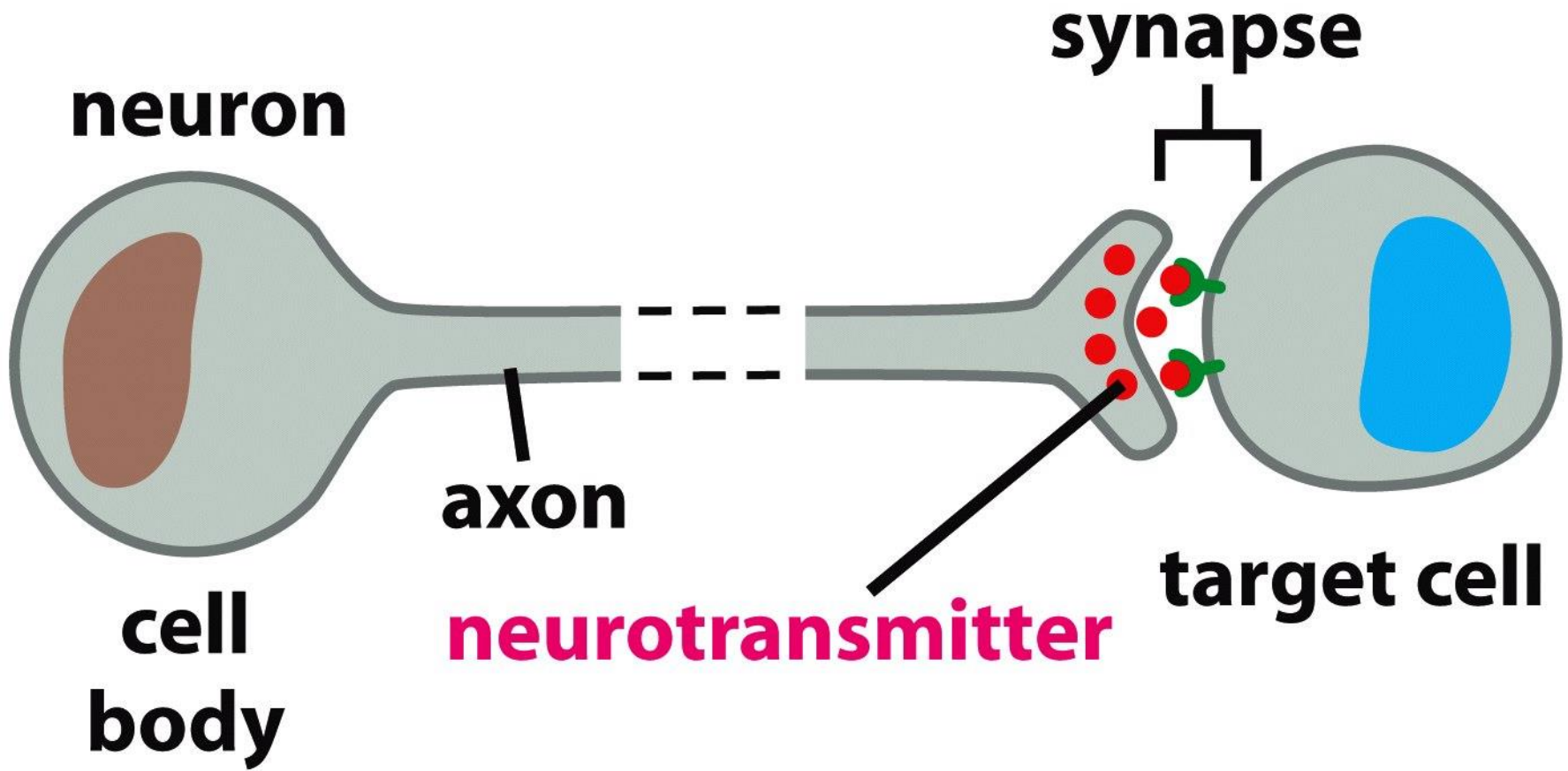


**membrane-
bound signal
molecule**

PARACRINE

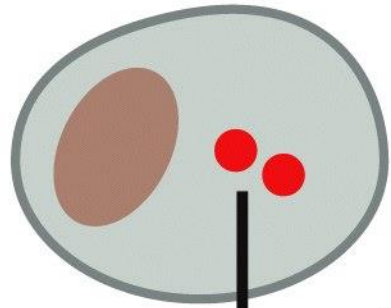


SYNAPTIC

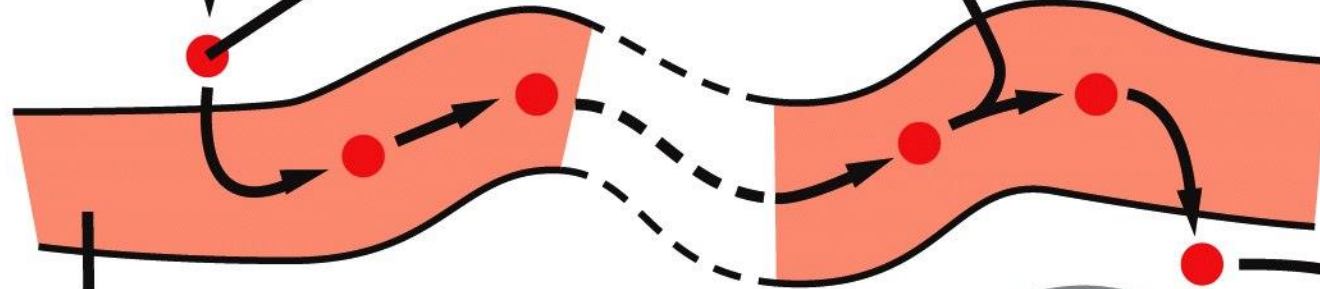


ENDOCRINE

endocrine cell



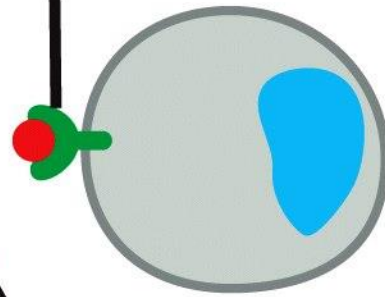
hormone



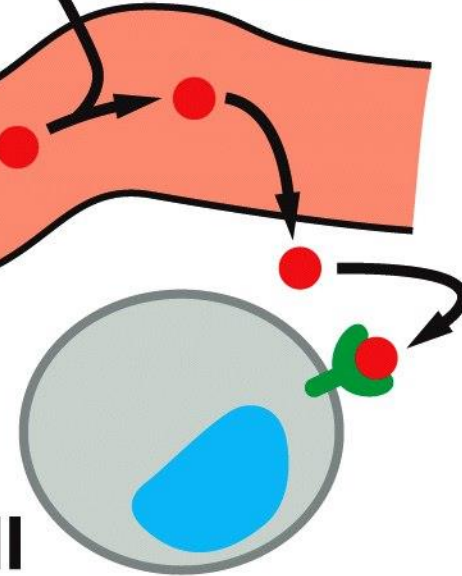
bloodstream

receptor

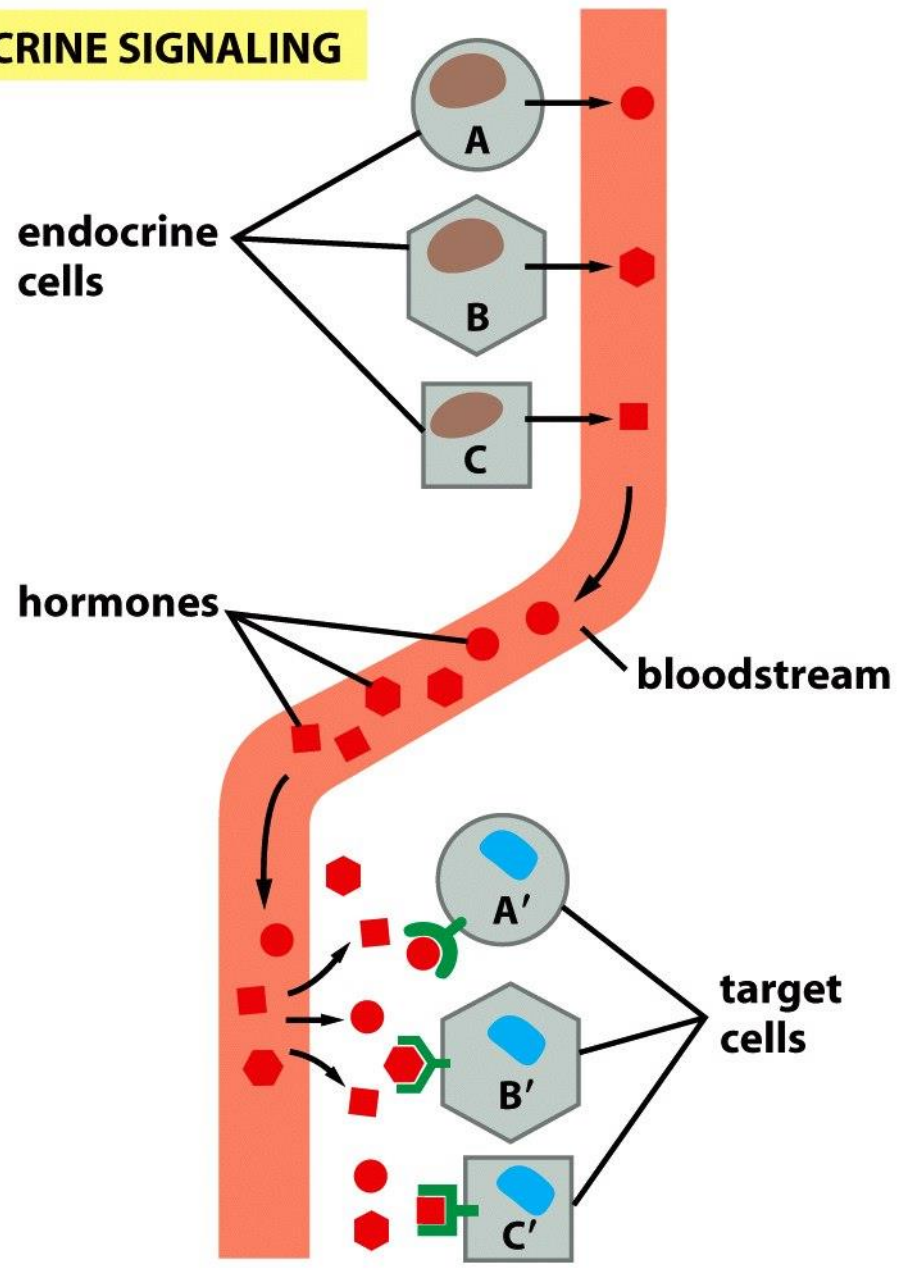
target cell



target cell

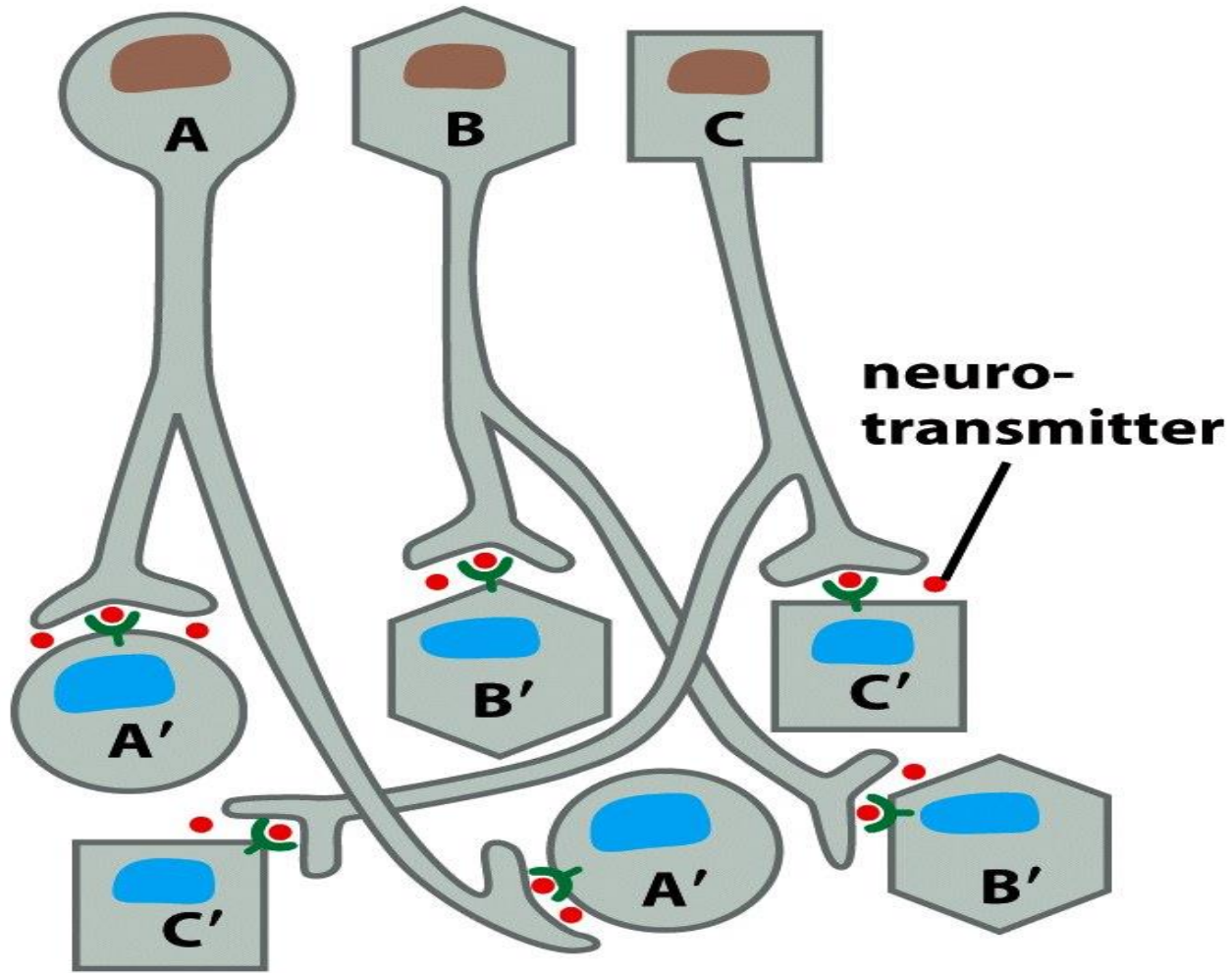


ENDOCRINE SIGNALING



SYNAPTIC SIGNALING

neurons

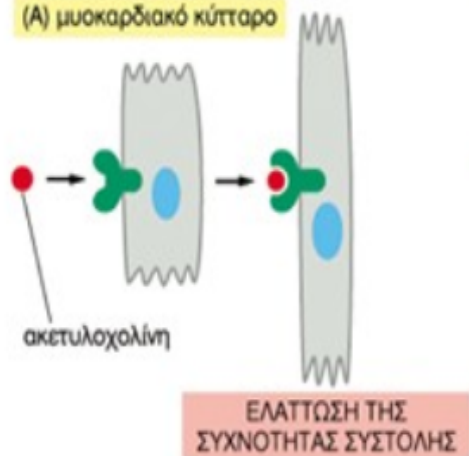


target cells

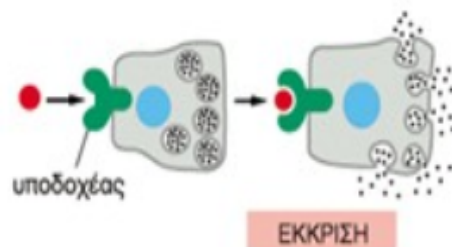
Το ίδιο σηματοδοτικό μόριο επάγει διαφορετικές απαντήσεις σε διαφορετικά κύτταρα-στόχους:

- Στο μυοκαρδιακό κύτταρο η ακετυλοχολίνη ελλατώνει τη συχνότητα των συστολών του
- Στο σιελογόνο αδένα η ακετυλοχολίνη προκαλεί έκκριση διαφόρων συστατικών
- Στο γραμμωτό μυϊκό κύτταρο η ακετυλοχολίνη προκαλεί συστολή

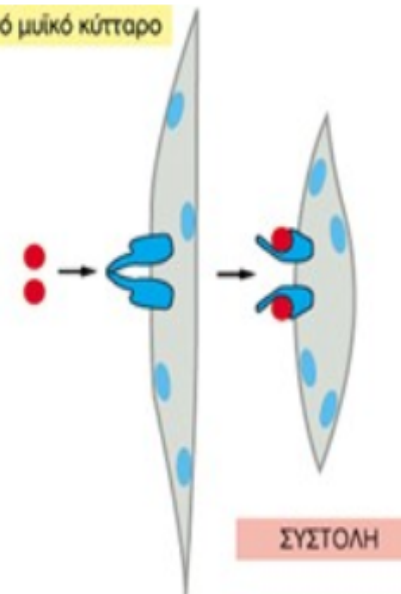
(Α) μυοκαρδιακό κύτταρο



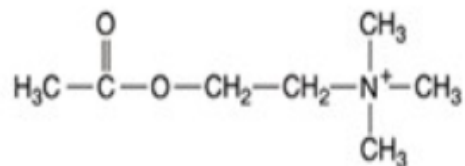
(Β) κύτταρο σιελογόνου αδένου



(Γ) γραμμικό μυϊκό κύτταρο



(Δ) ακετυλοχολίνη



Το ίδιο μόριο επάγει διαφορετικού είδους απόκριση ανάλογα με το κύτταρο στόχο

Πχ ακετυλοχολίνη

extracellular signal molecule

intracellular signaling pathway

cell-surface receptor protein

nucleus

FAST
(< sec to mins)

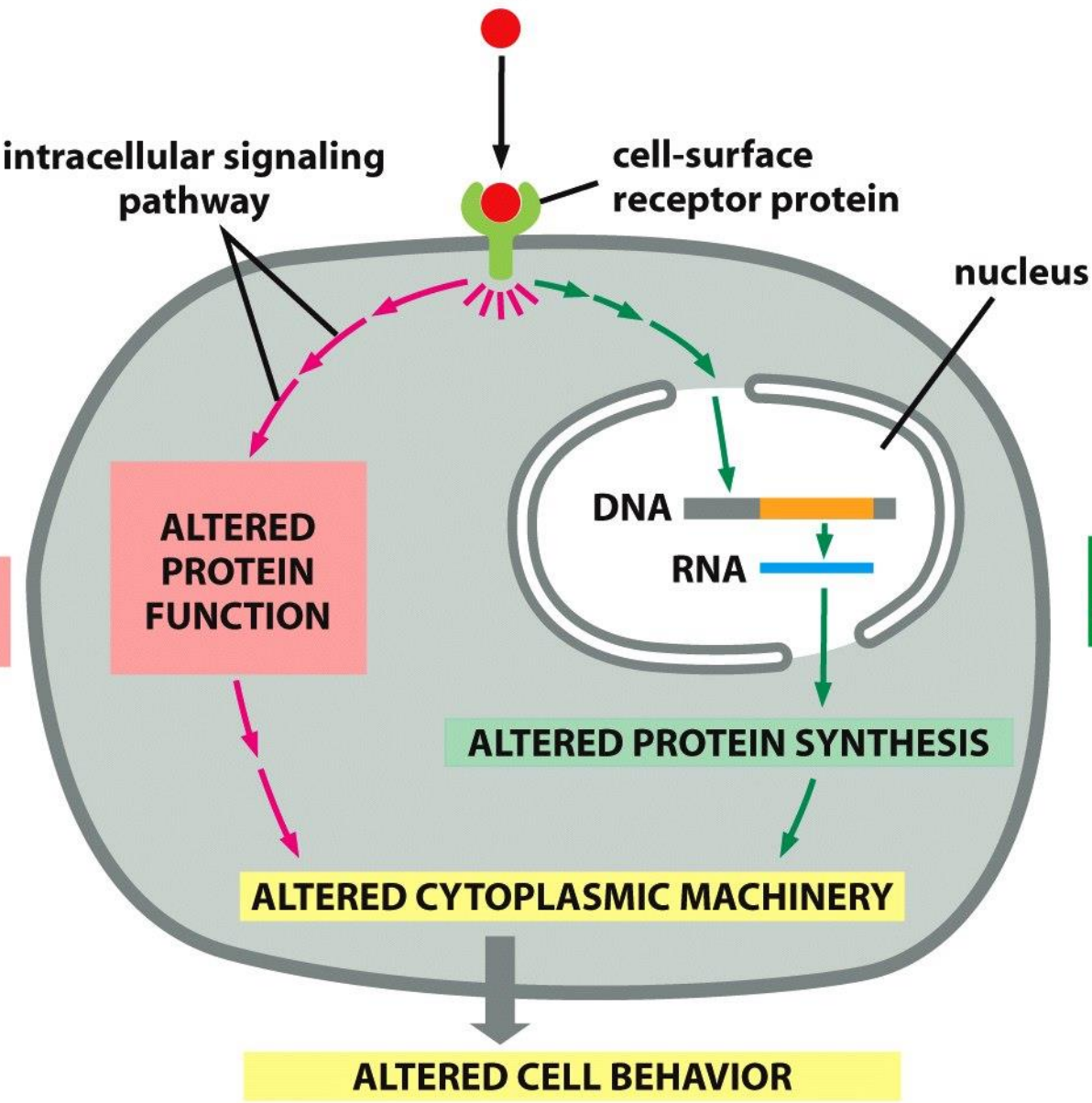
ALTERED PROTEIN FUNCTION

SLOW
(mins to hrs)

ALTERED PROTEIN SYNTHESIS

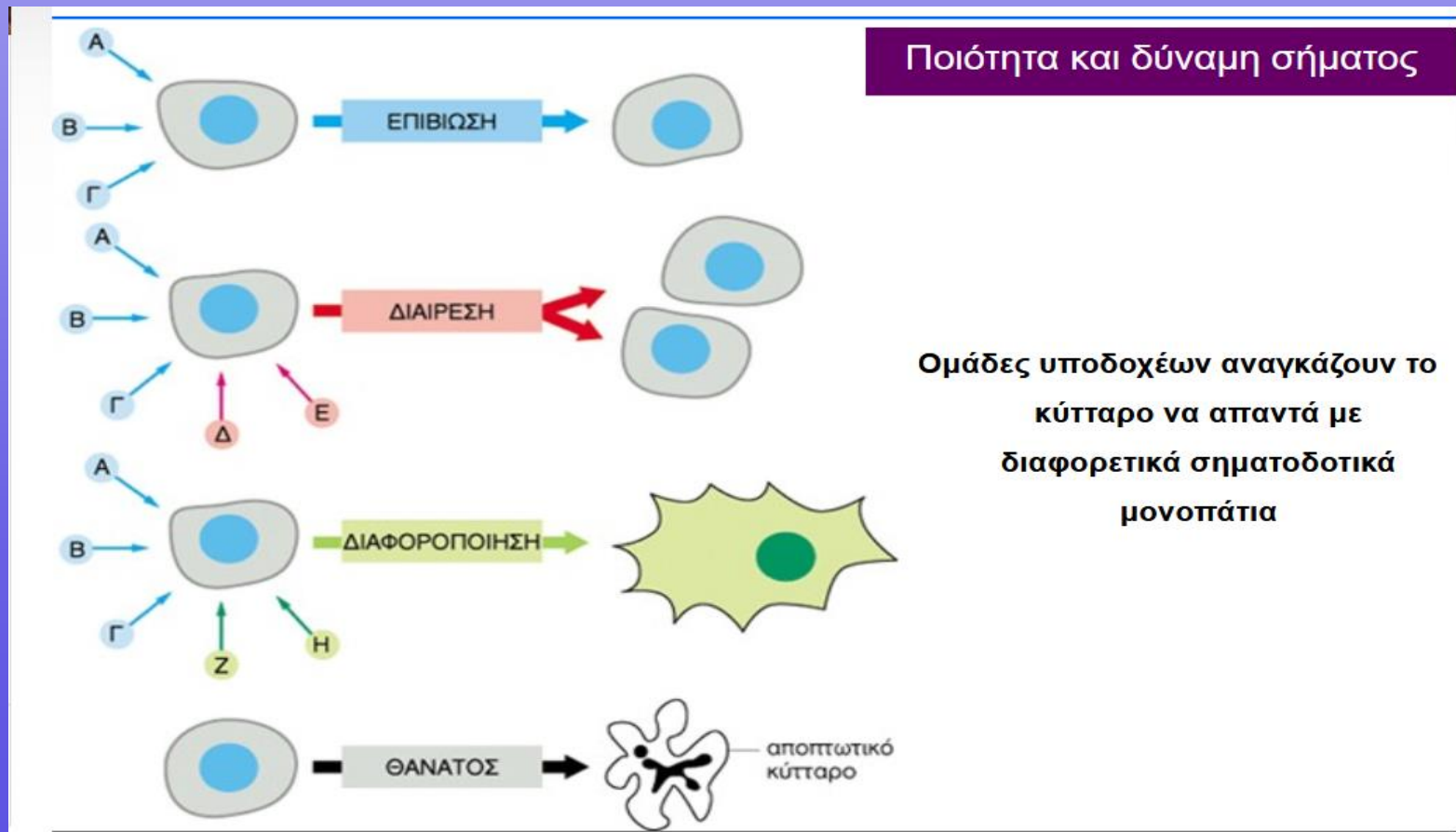
ALTERED CYTOPLASMIC MACHINERY

ALTERED CELL BEHAVIOR



Τα ενδοκυττάρια συστήματα μεταβίβασης των διαφόρων σημάτων αλληλεπιδρούν:

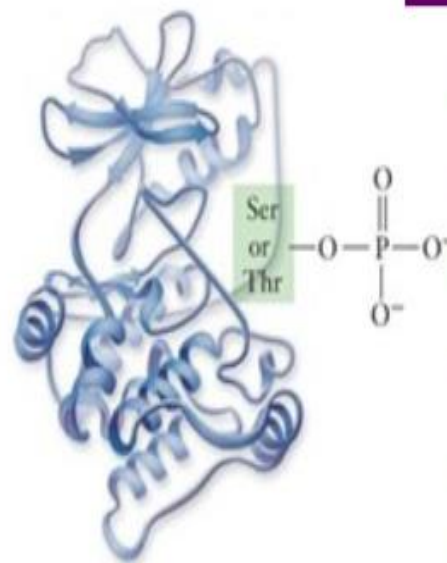
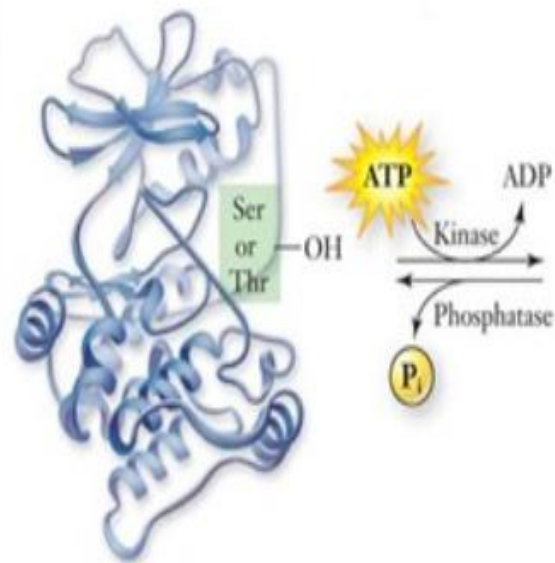
- Η παρουσία ενός σήματος τροποποιεί τις απαντήσεις ενός άλλου σήματος



Οι υποδοχείς μεταδίδουν σήματα μέσω ενδοκυττάρων σηματοδοτικών οδών

- Σηματοδοτικές αλληλουχίες:
 - μετασχηματίζουν το σήμα σε μορφή ικανή να διεγείρει απάντηση
 - μεταφέρουν το σήμα
 - ενισχύουν το σήμα
 - διανέμουν το σήμα σε διάφορες διεργασίες
 - τροποποίηση σύμφωνα με τις συνθήκες που επικρατούν στο κύτταρο

Μετάδοση σήματος

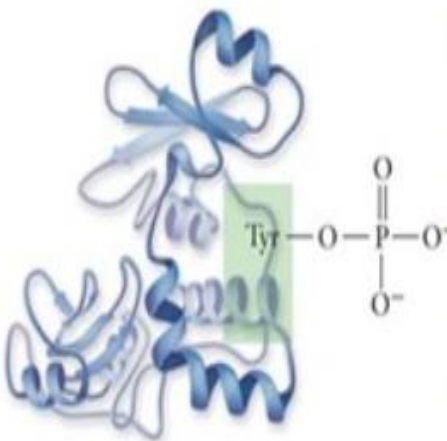
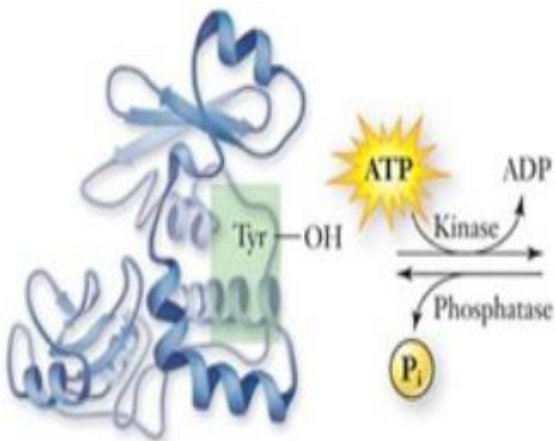


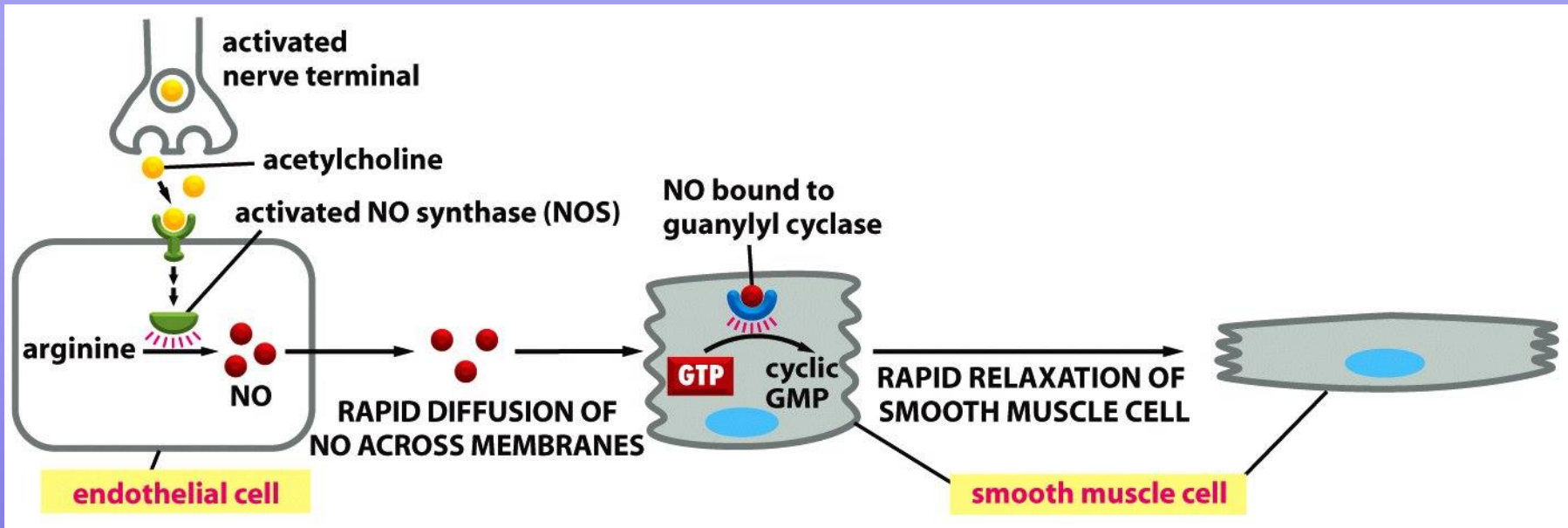
Η απάντηση ενός κυττάρου σε κάποιο σήμα, σηματοδοτεί την ενεργοποίηση ή απενεργοποίηση πρωτεϊνών

• Φωσφορυλίωση είναι ο συνηθέστερος τρόπος για να αλλάξει η δραστηριότητα μιας πρωτεΐνης

• Η κινάση (ένζυμο), προσθέτει ένα μόριο φωσφόρου στην πρωτεΐνη

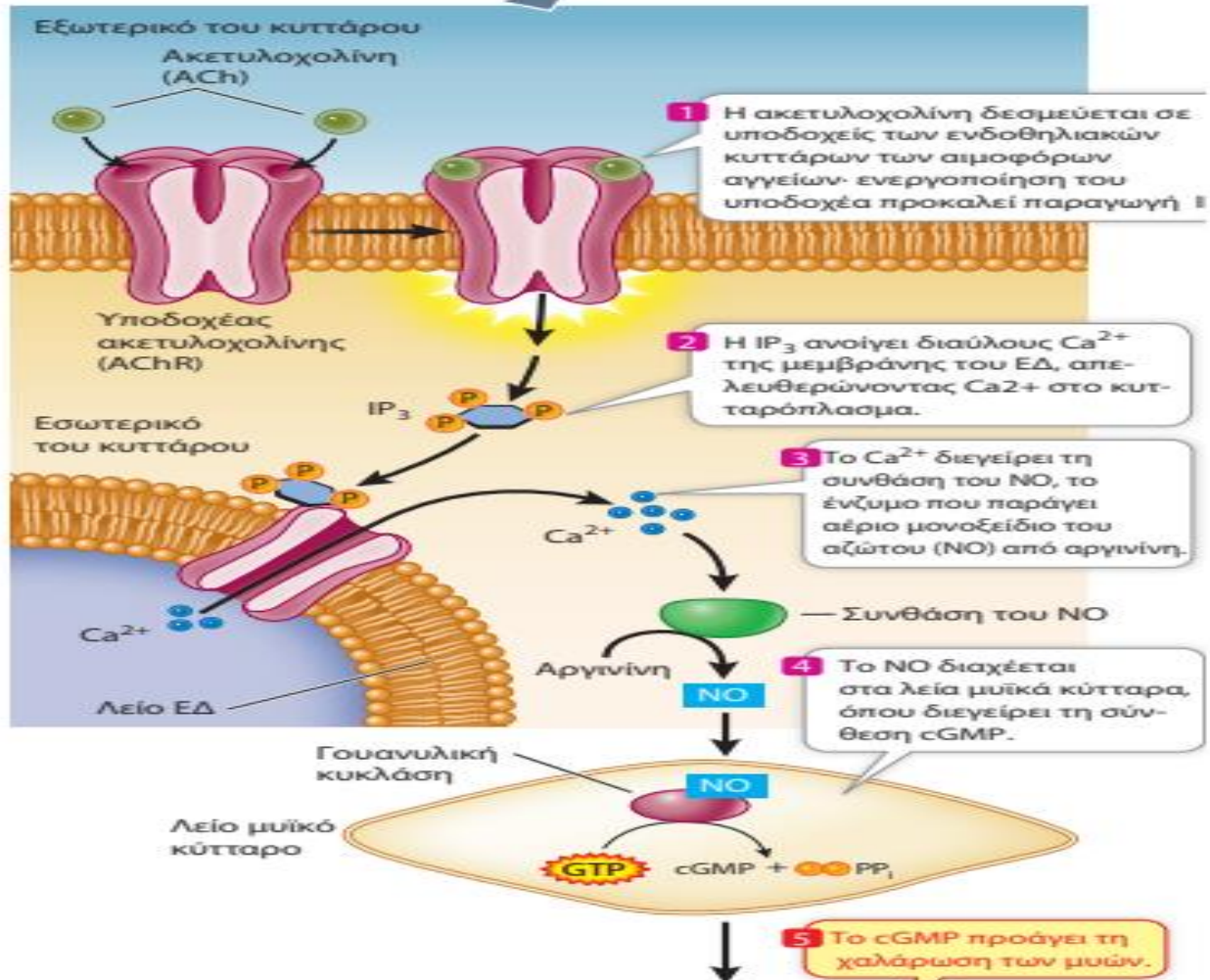
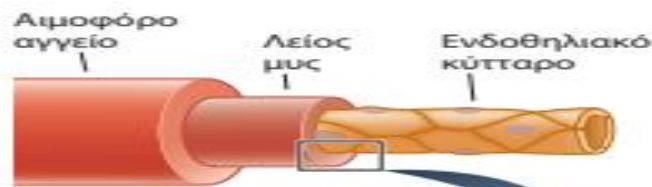
• Η φωσφατάση (ένζυμο), απομακρύνει ένα μόριο φωσφόρου από την πρωτεΐνη





Δράση νιτρογλυκερίνης για θεραπεία στηθάγχης: νιτρογλυκερίνη μετατρέπεται σε NO το οποίο προκαλεί χάλαση των αιμοφόρων αγγείων και ελαττώνει το καρδιακό φορτίο και τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο

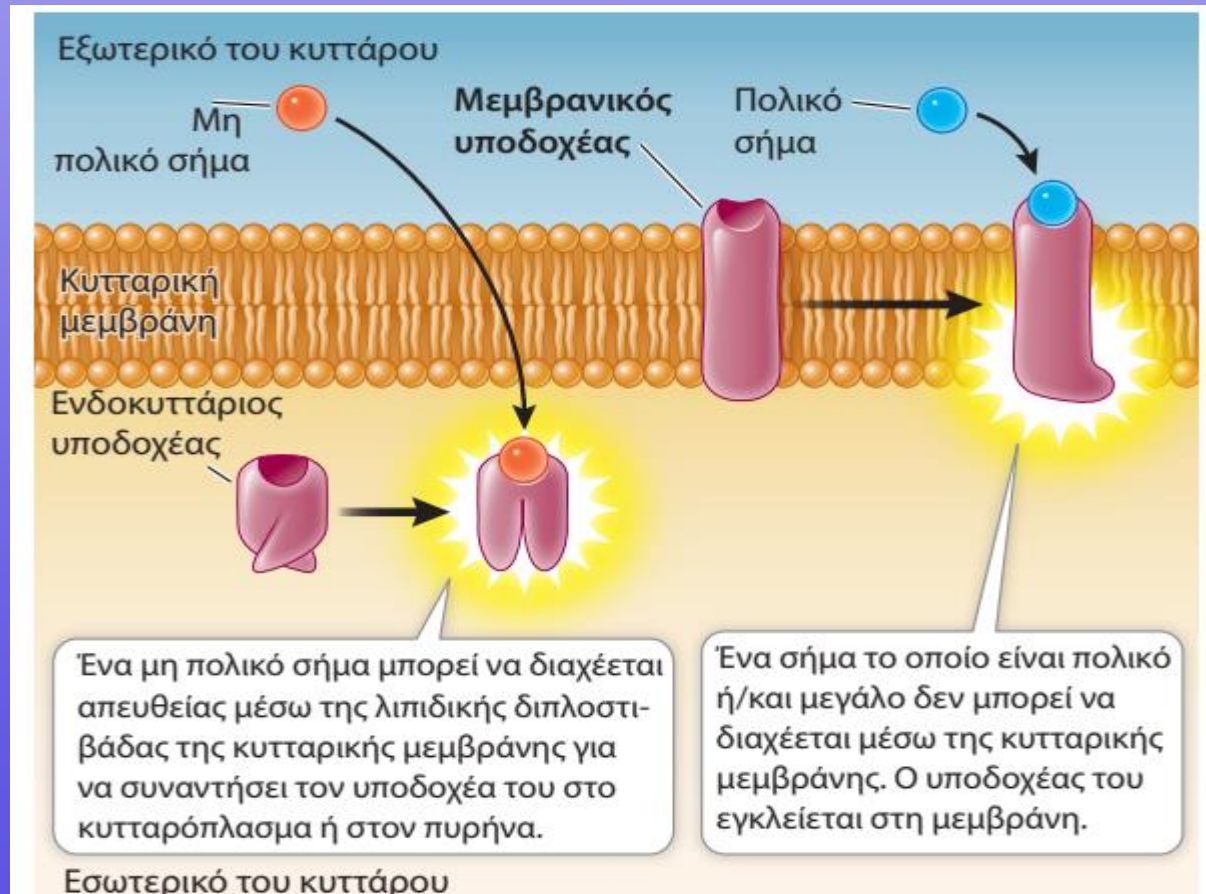
Δράση Viagra: στόχος του NO είναι η γουανυλική κυκλάση που καταλύει το σχηματισμό cGMP από GTP. Το Viagra αναστέλλει την αποδόμηση του GMP και παρατείνει το σήμα του NO



Υποδοχείς

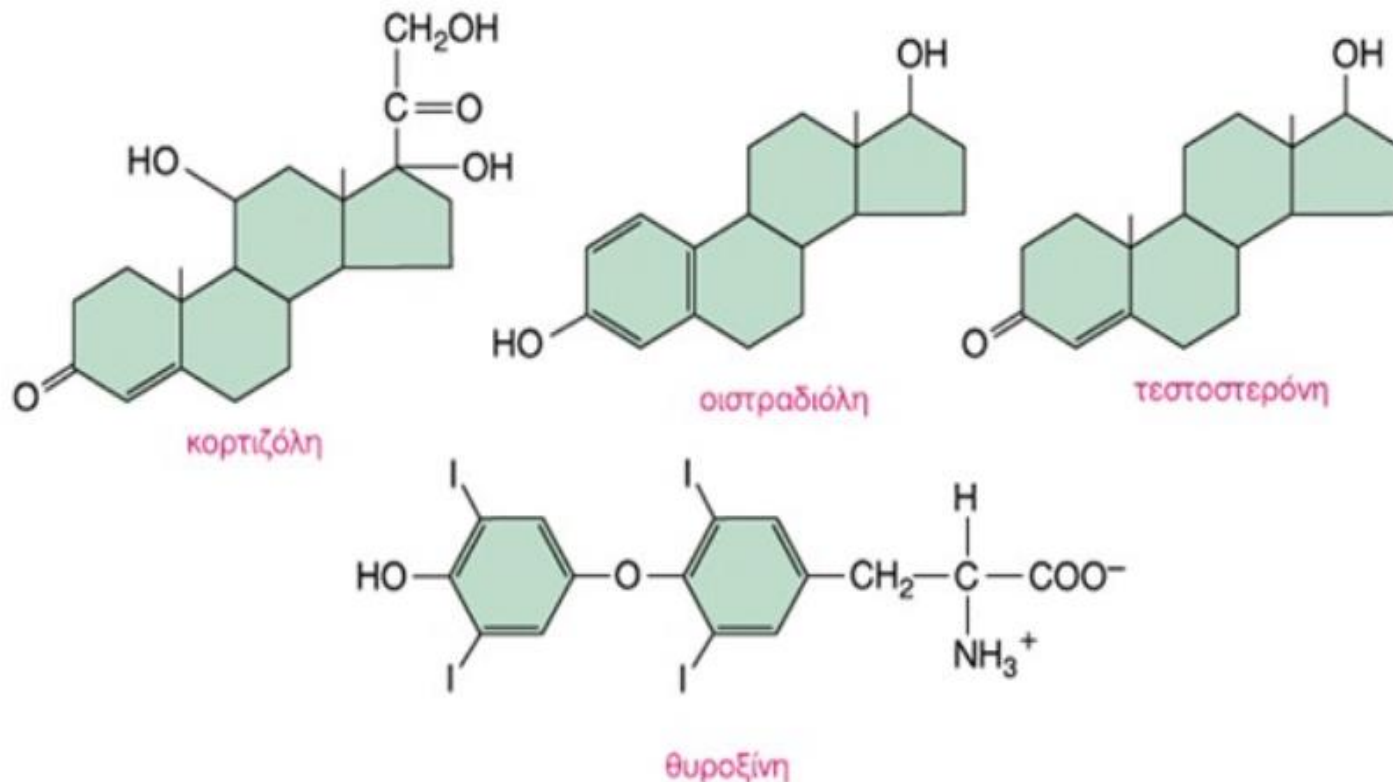
Υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας

Ενδοκυτταρικοί υποδοχείς



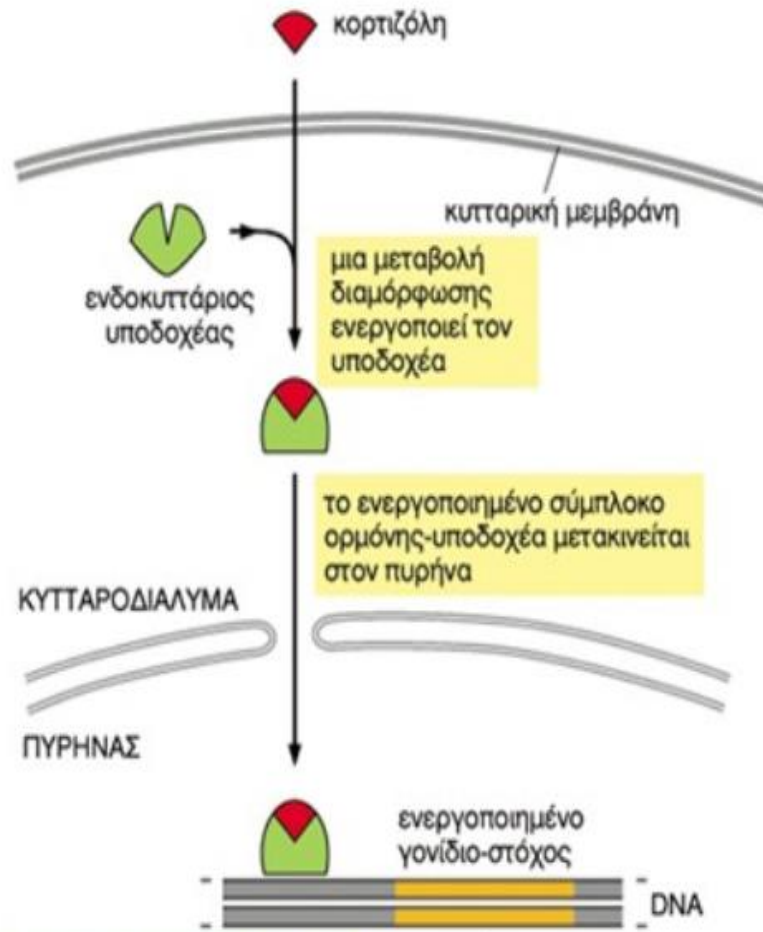
Ενδοκυττάρια Υποδοχείς

Μόρια όπως οι ορμόνες (στεροειδείς/θυροειδικές) και άλλα υδρόφοβα μόρια διαπερνούν τη μεμβράνη και προσδένονται σε ενδοκυττάρια υποδοχείς



Οι ορμόνες προκαλούν γονιδιακή ρύθμιση

Ενδοκυττάριοι Υποδοχείς



το ενεργοποιημένο σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα προσδένεται στη ρυθμιστική περιοχή των γονιδίων-στόχων και ενεργοποιεί τη μεταγραφή

↓ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ
RNA

Οι ορμόνες έχουν λιποδιαλυτή δομή

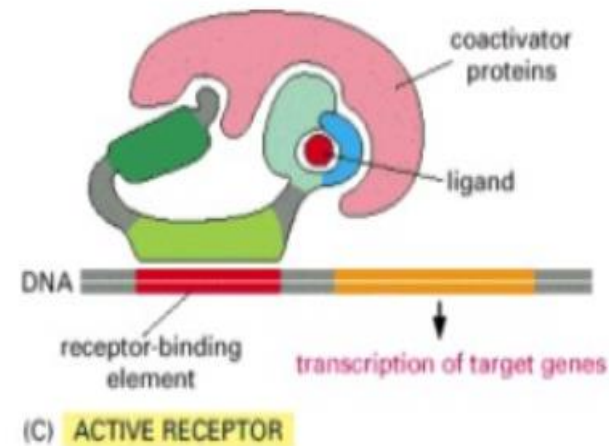
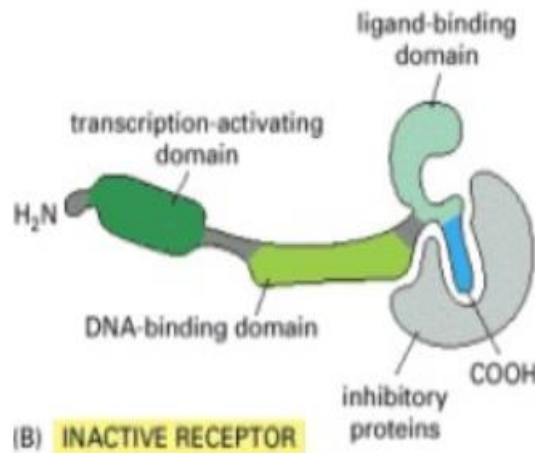
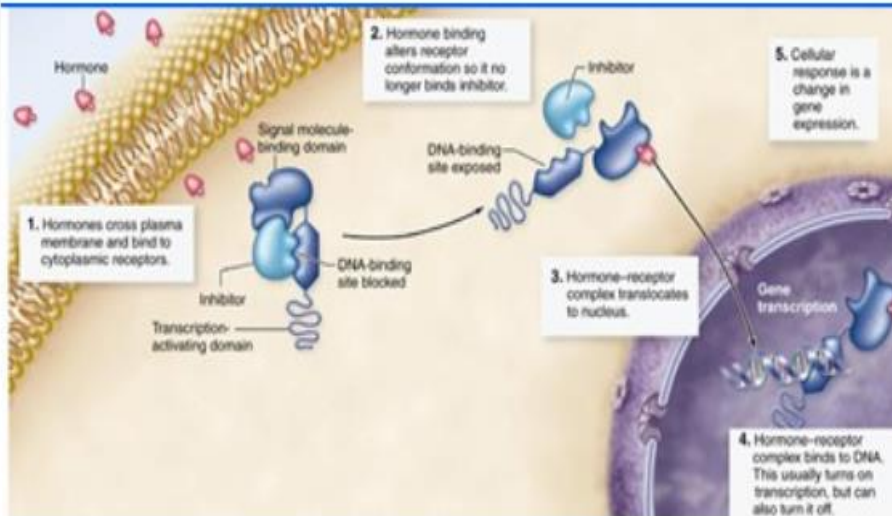
Διαπερνούν τη μεμβράνη για να προσδεθούν σε υποδοχέα

Κάθε ορμόνη έχει διαφορετικό υποδοχέα

Ο κάθε υποδοχέας δρα σε διαφορετική ομάδα ρυθμιστών

Κάθε ομάδα ρυθμιστών προκαλεί γονιδιακή ρύθμιση διαφορετικών γονιδίων

Ενδοκυττάριοι Υποδοχείς

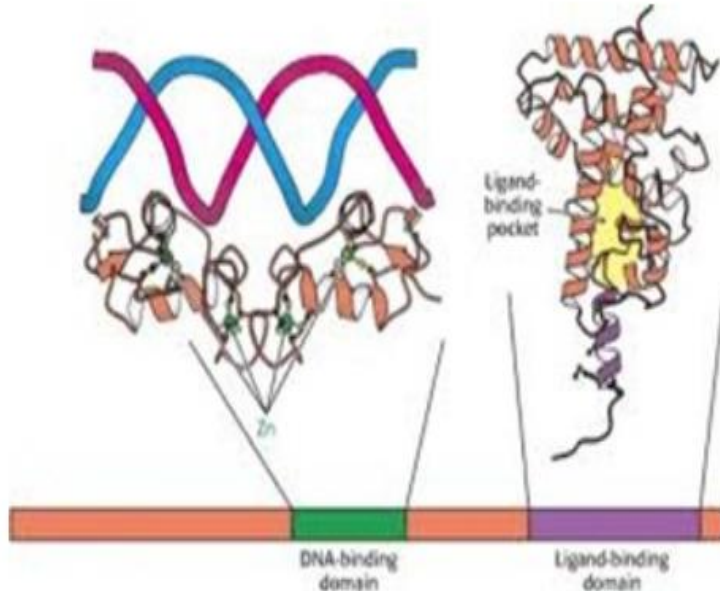
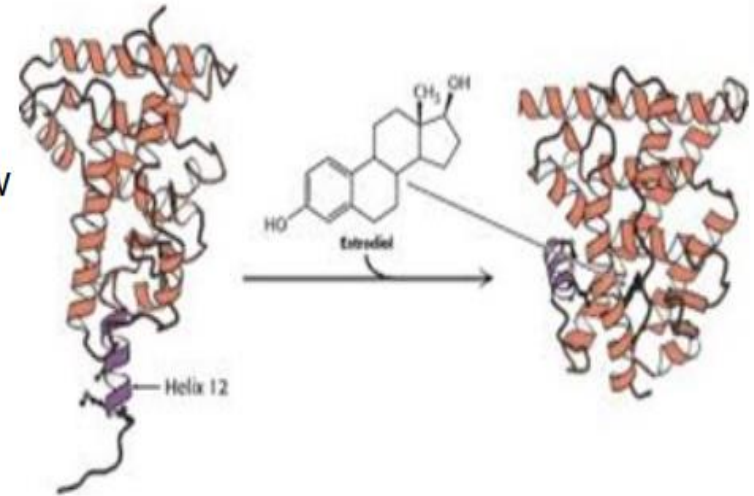


Μπορεί να ανασταλεί η προσδεσή τους σε υποδοχέα ή και στο σύμπλοκο και έτσι να μην υπάρξει γονιδιακή έκφραση

Ενδοκυττάριοι Υποδοχείς

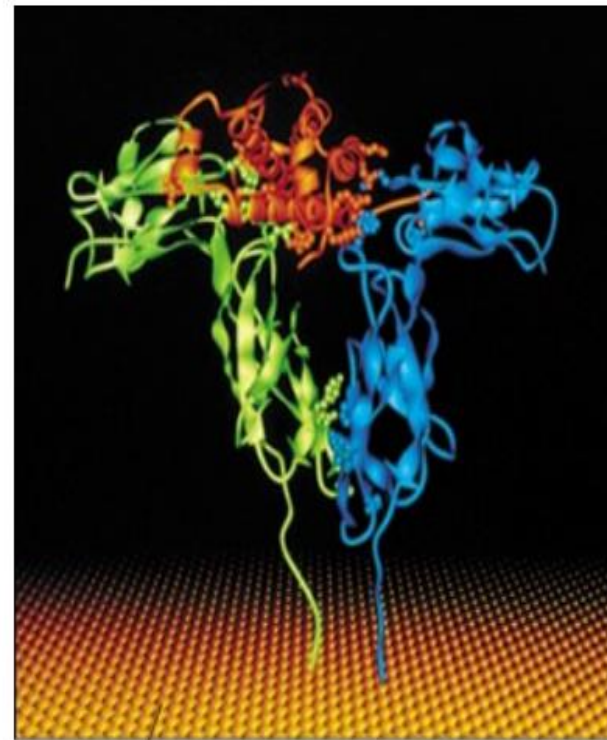
Οι ορμονικοί υποδοχείς έχουν 3 κύρια δομικά συστατικά

- σημείο πρόσδεσης ορμόνης
- σημείο πρόσδεσης DNA
- σημείο πρόσδεσης DNA ρυθμιστικών αλληλουχιών



Λόγω μεγέθους, τα περισσότερα σηματοδοτικά μόρια, συνδέονται με ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ

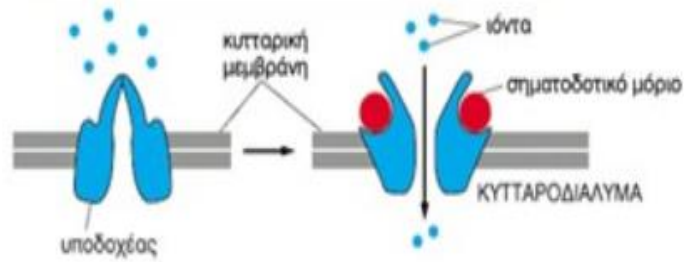
- Δίαυλοι ιόντων
- Σύνδεση με G-πρωτεΐνες
- Σύνδεση με ένζυμα



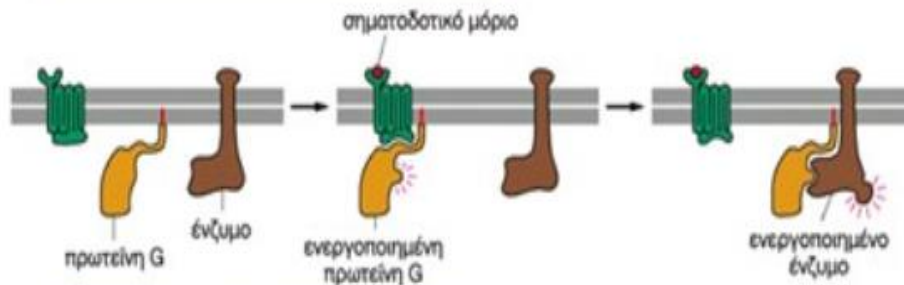
κυτταρική μεμβράνη

Υποδοχείς επιφανείας

(Α) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΙΑΛΟΥΣ ΙΟΝΤΩΝ

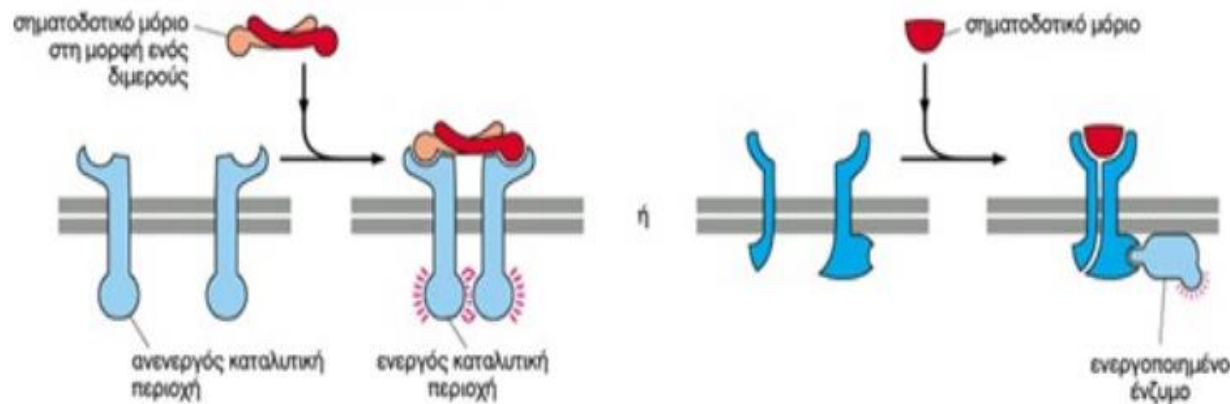


(Β) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ G



Οι πρωτεΐνες G, είναι σύμπλοκα 3 υπομονάδων

(Γ) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΝΖΥΜΑ



Ενζυμική ενεργότητα

20.1 Common signaling pathways are initiated by different receptors in a class

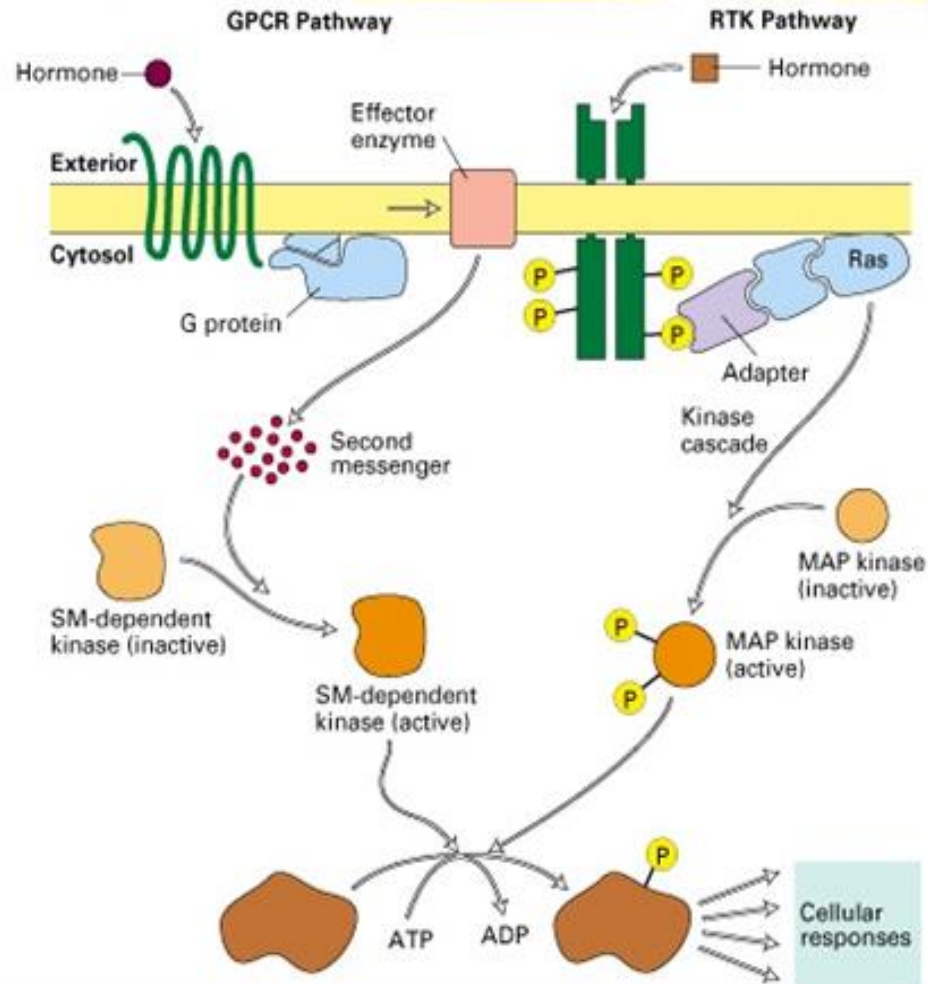
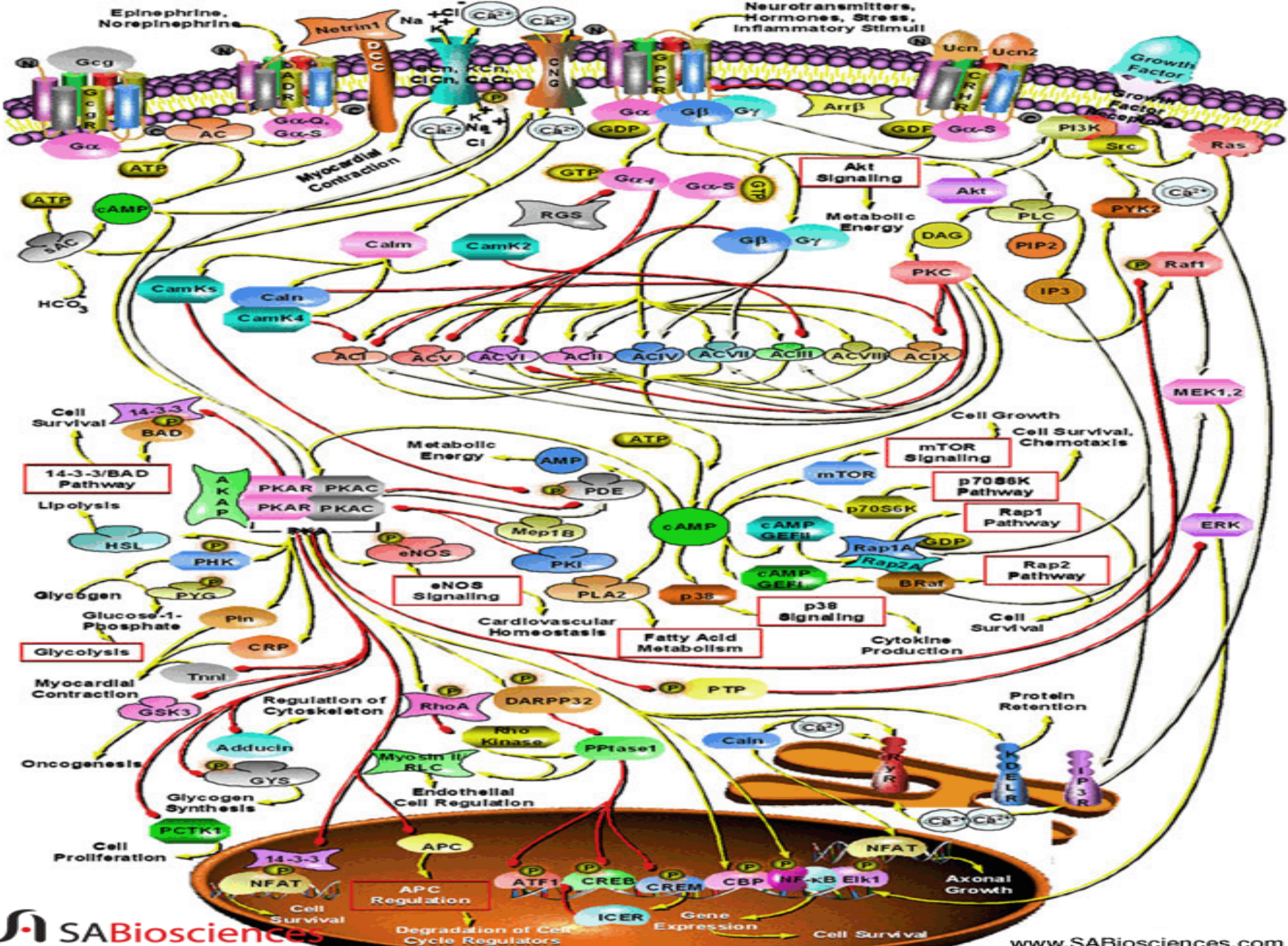


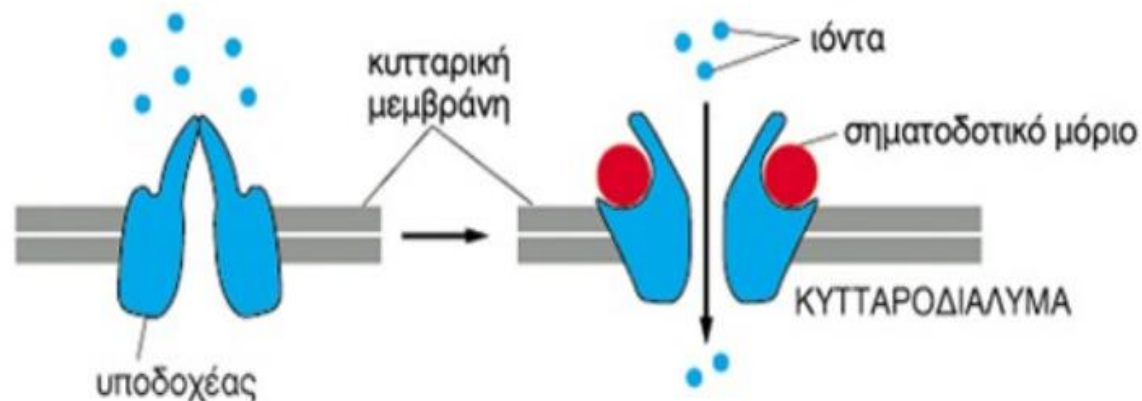
Figure 20-6



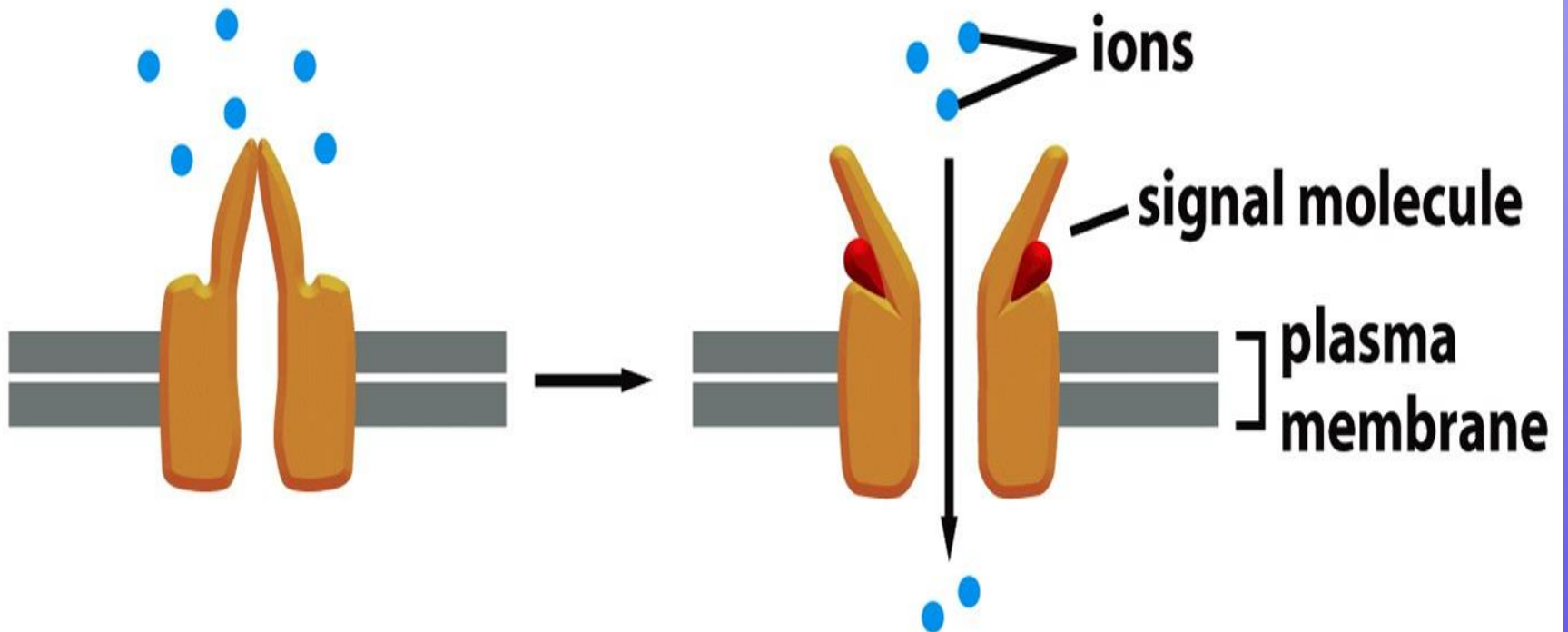
Χαρακτηριστικά Δίαυλων Ιόντων

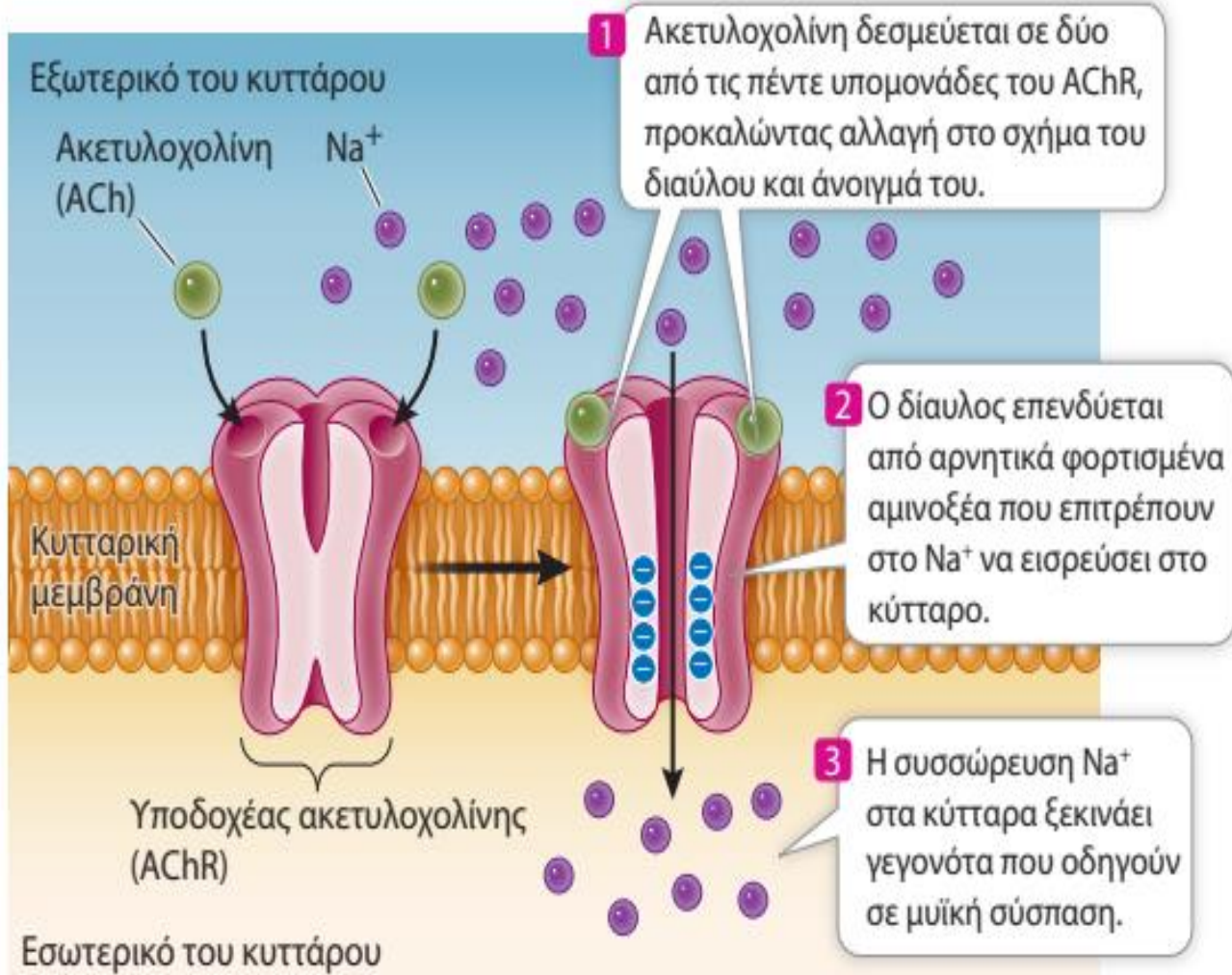
1. Μετατρέπουν απευθείας ένα χημικό σήμα (π.χ. από έναν νευροδιαβιβαστή) σ' ένα ηλεκτρικό σήμα, υπό μορφή μιας μεταβολής δυναμικού, διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης.
2. Με την πρόσδεση του νευροδιαβιβαστή, ανοίγουν ή κλείνουν για τη ροή συγκεκριμένων ιόντων (π.χ Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^-)
3. Η μεταβολή δυναμικού διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης ως αποτέλεσμα της ροής ιόντων επιφέρει μια νευρική ώση ή μεταβάλλει τη δράση μορίων στο κύτταρο.

(A) ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΔΙΑΥΛΟΥΣ ΙΟΝΤΩΝ

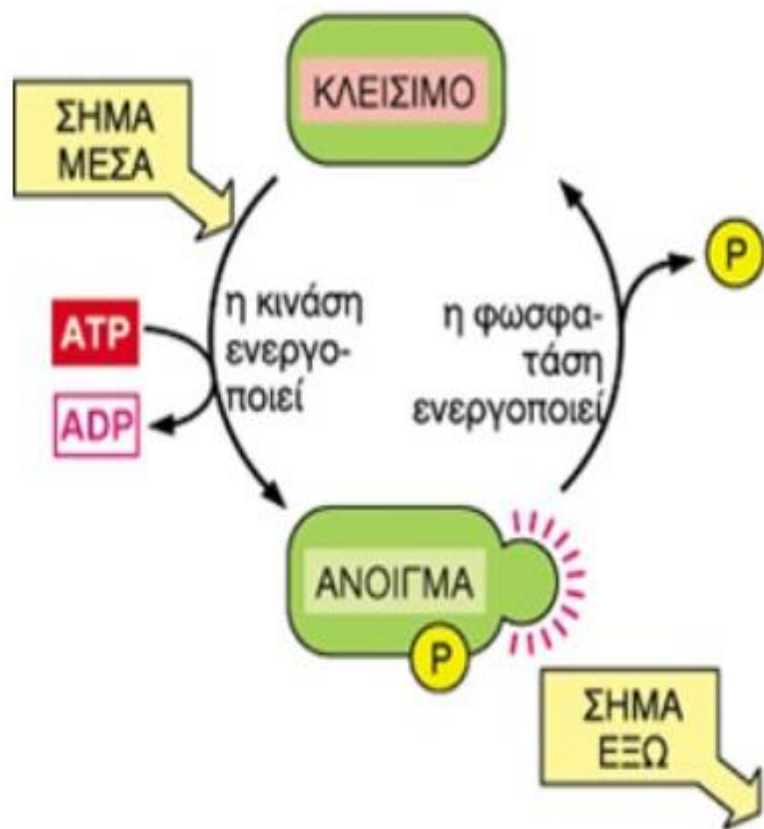


ION-CHANNEL-COUPLED RECEPTORS

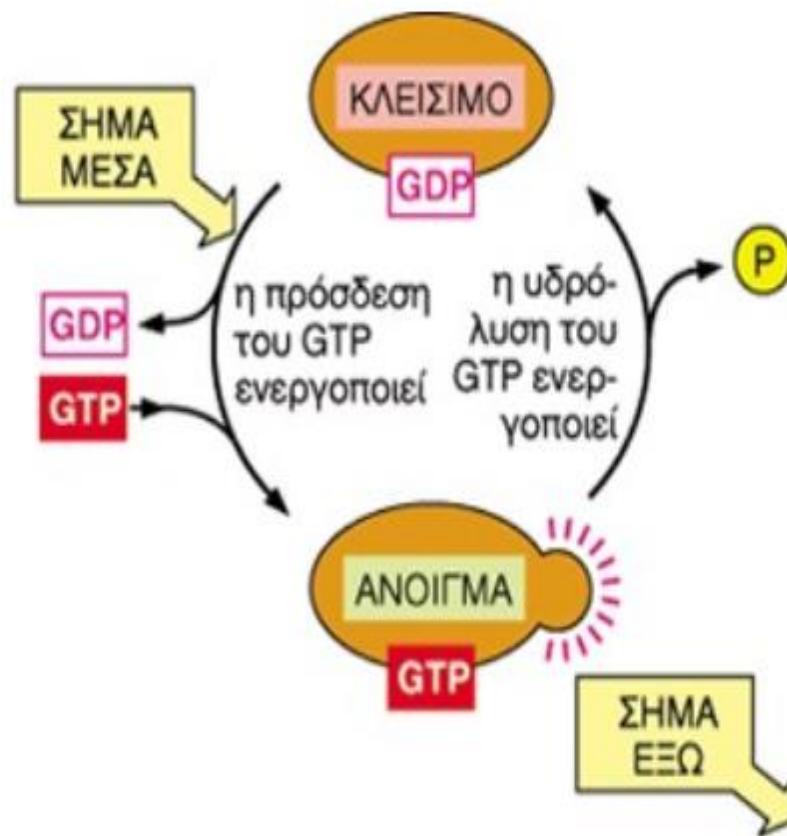




Μοριακοί διακόπτες

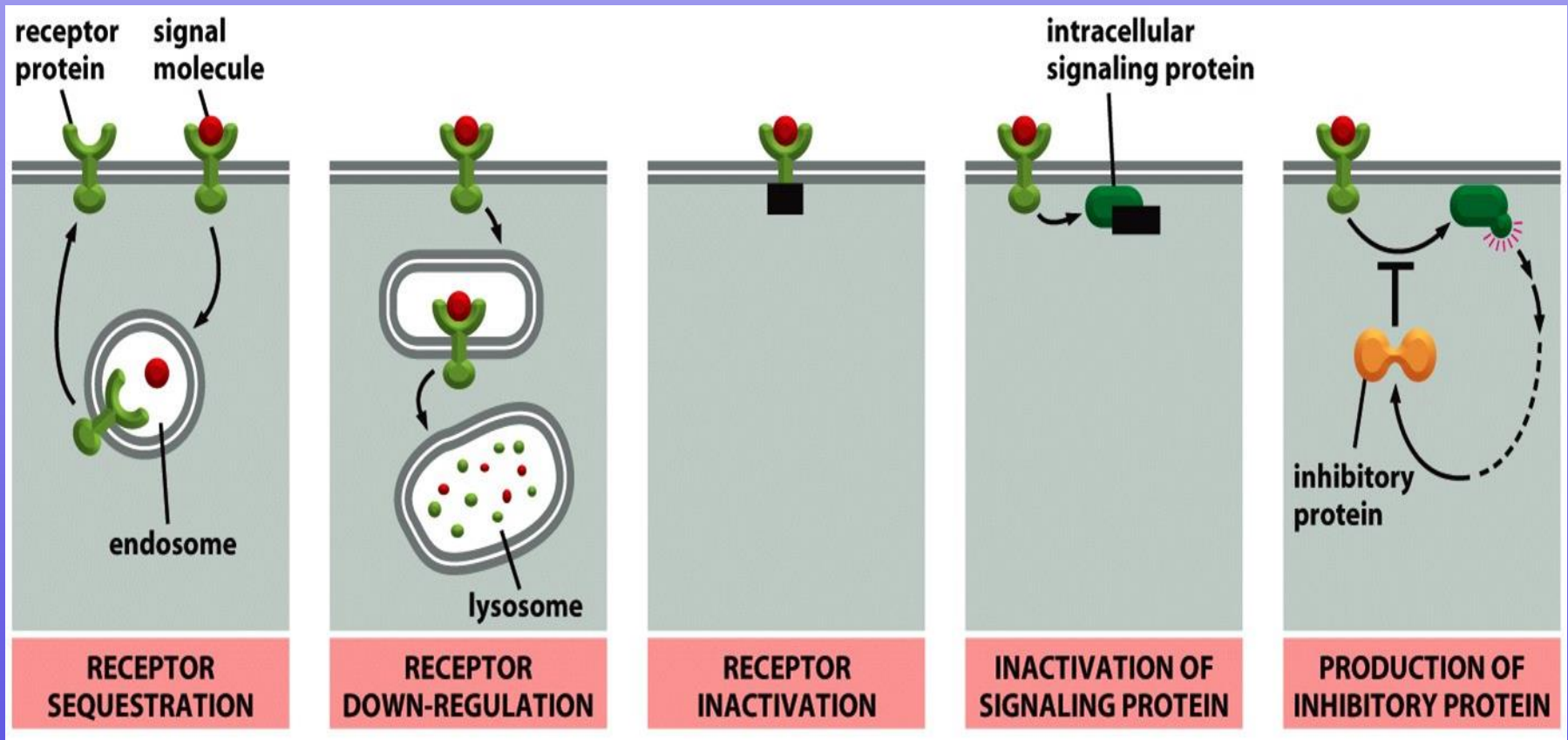


(A) ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΜΕ ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ



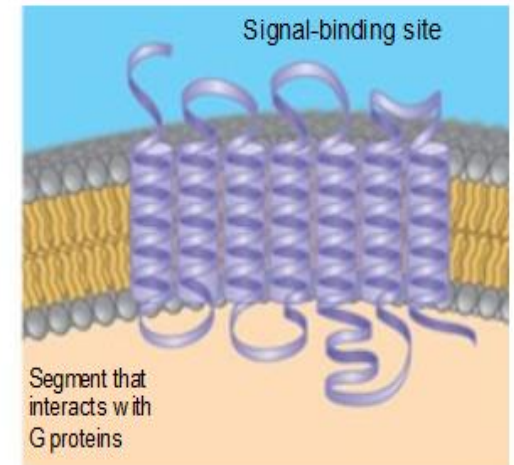
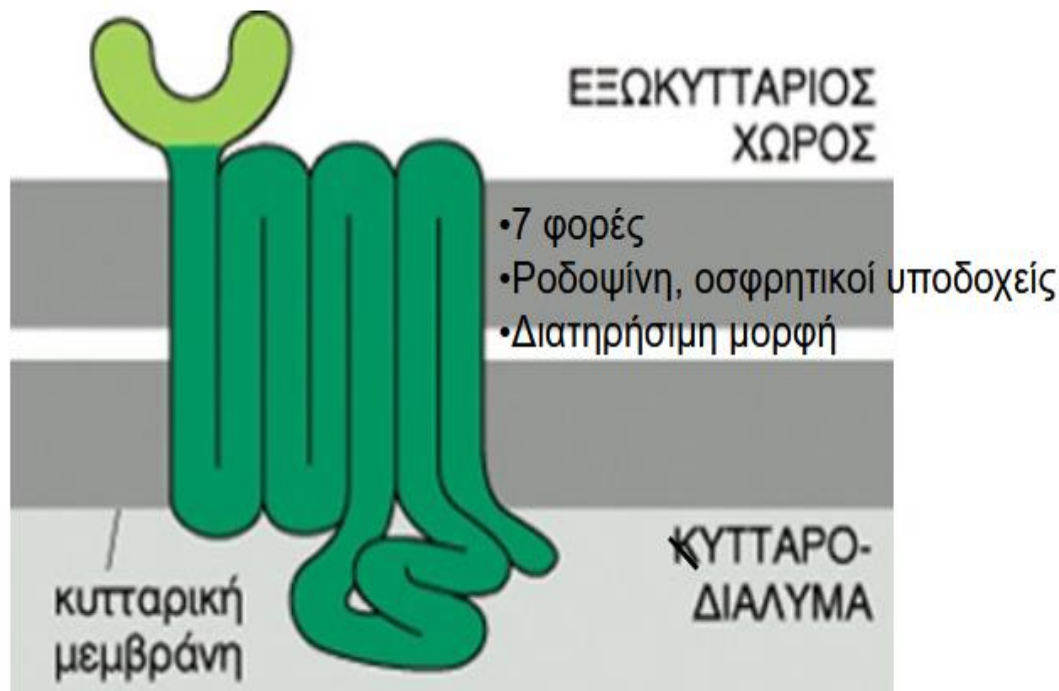
(B) ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ GTP

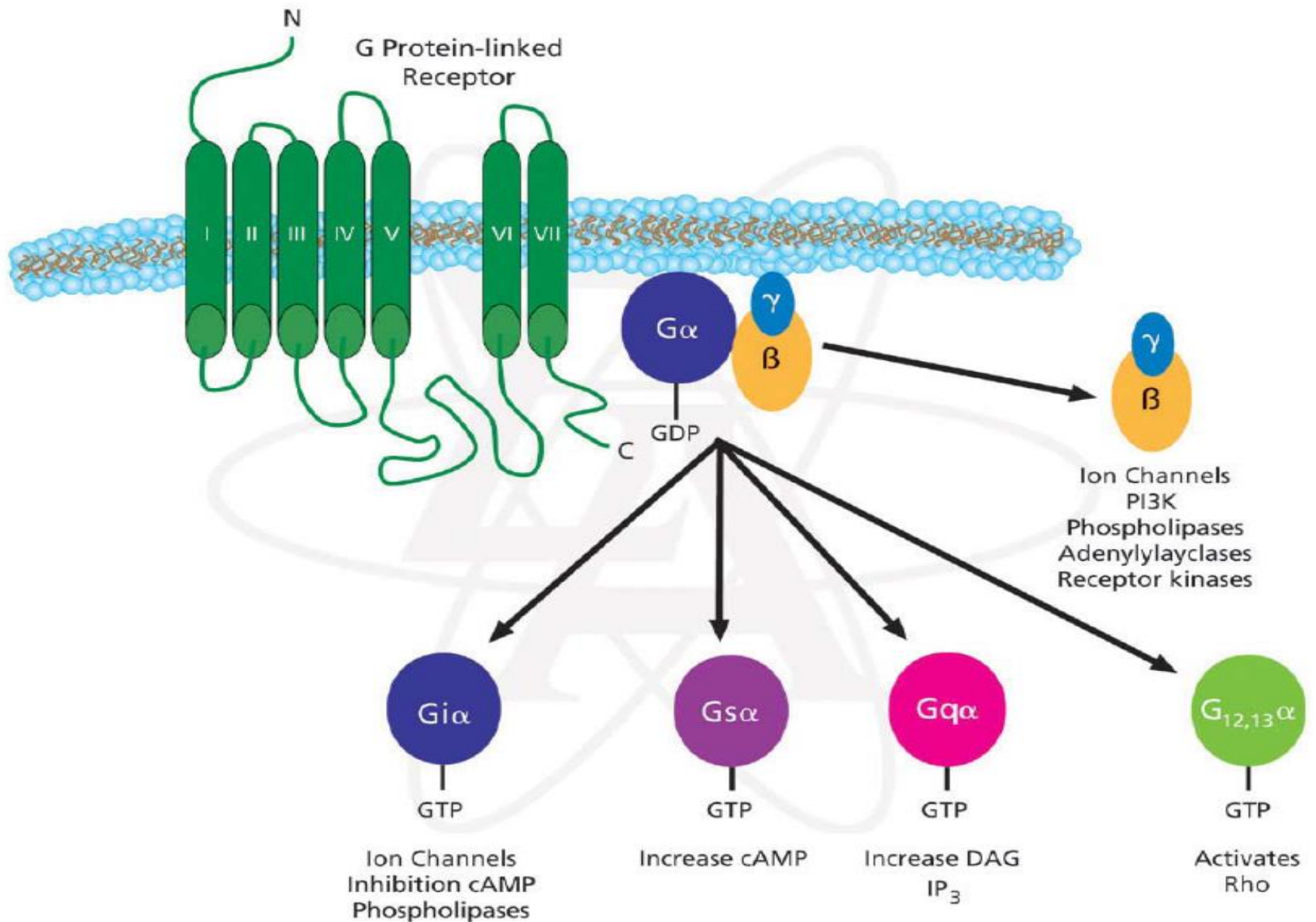
Απενεργοποίηση σημάτων

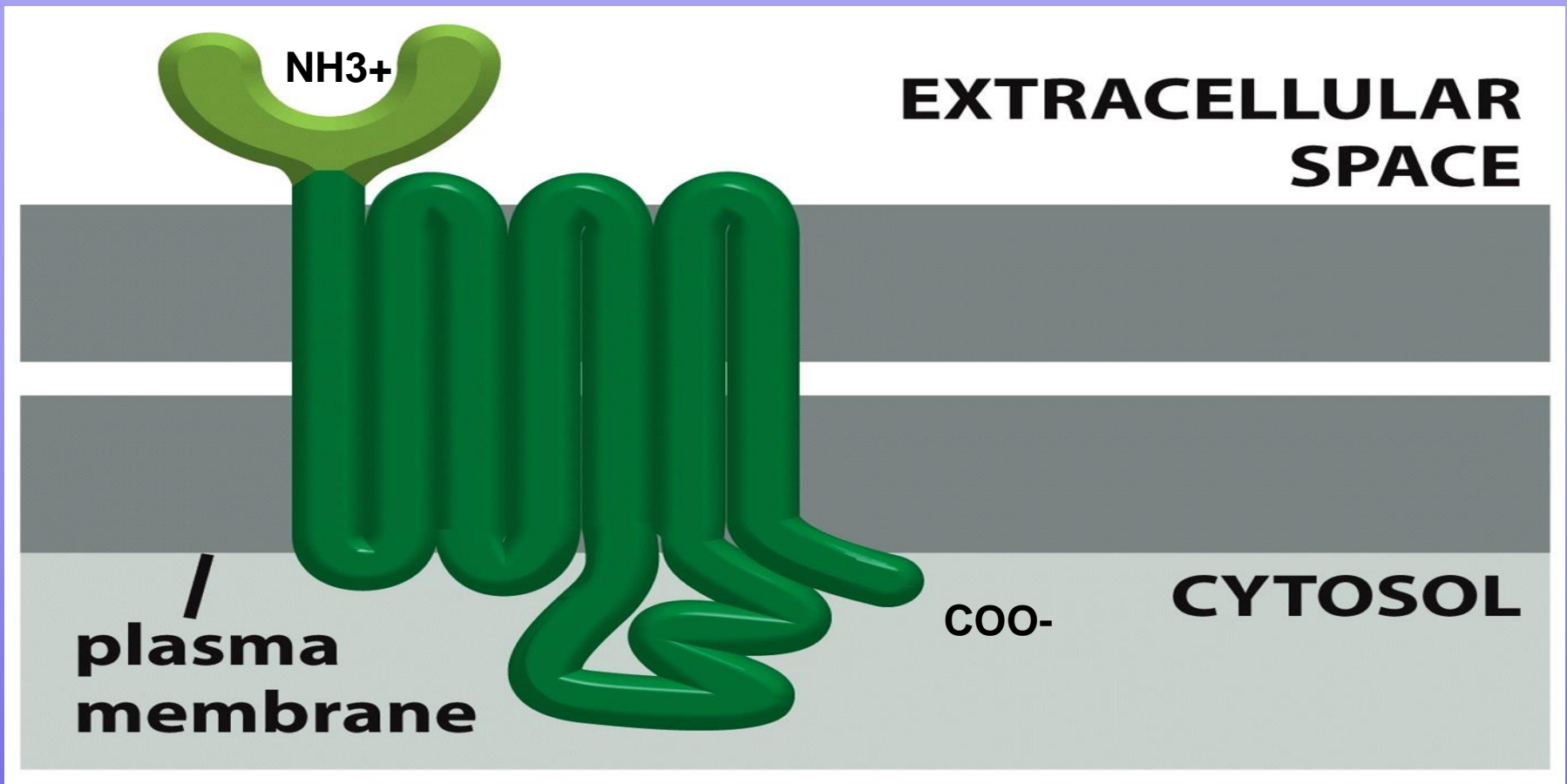


G πρωτεΐνες

1. Η μεγαλύτερη οικογένεια υποδοχέων
2. Ποικιλία σηματοδοτικών μορίων (πρωτεΐνες, πεπτίδια, αμινοξέα, λιπαρά οξέα)
3. Αποτελούνται από εξωκυττάριο, διαμεμβρανικό και κυτταροπλασματικό μέρος

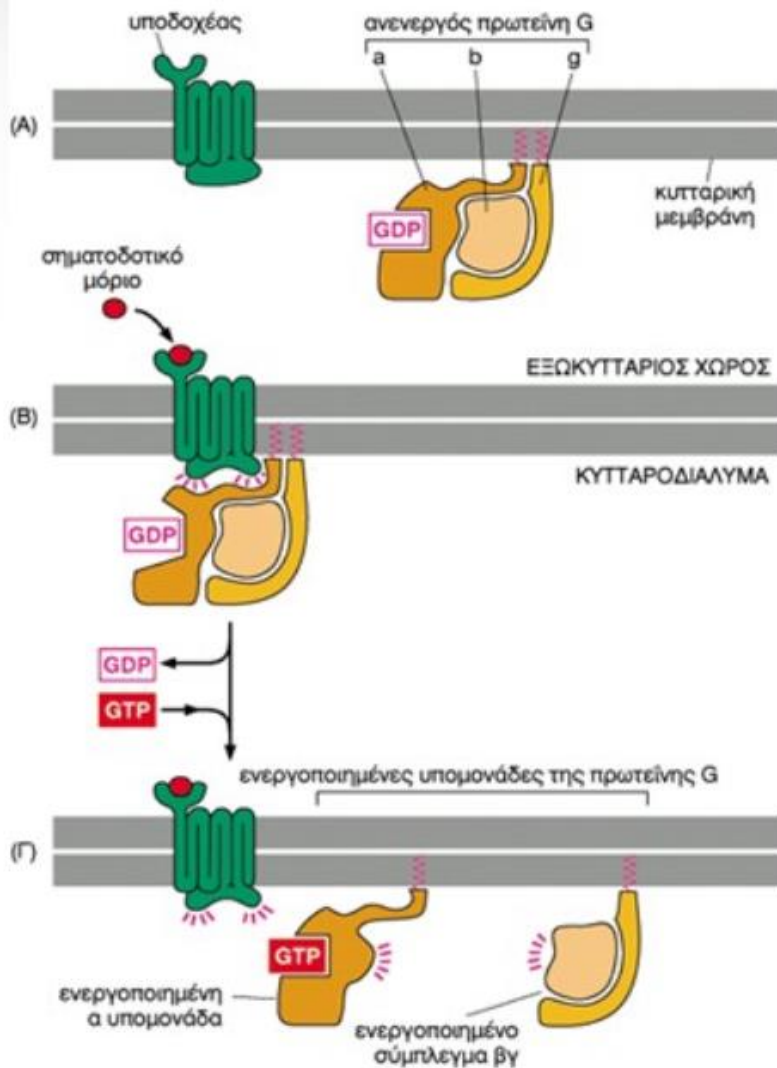






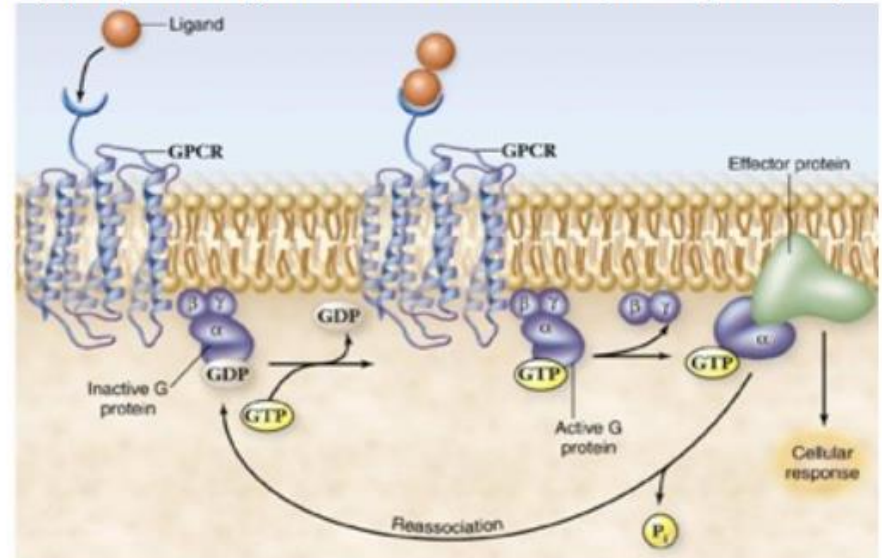
- Περιέχουν 7 διαμεμβρανικές έλικες, ένα εξωκυττάριο **αμινοτελικό** άκρο και ένα ενδοκυτταρικό **καρβοξυτελικό** άκρο.
- Γι'αυτό το λόγο ονομάζονται και 7-TM(**transmembrane**) υποδοχείς ή **heptahelical** υποδοχείς.

G-πρωτεΐνες



Υποδοχείς επιφανείας - G πρωτεΐνες

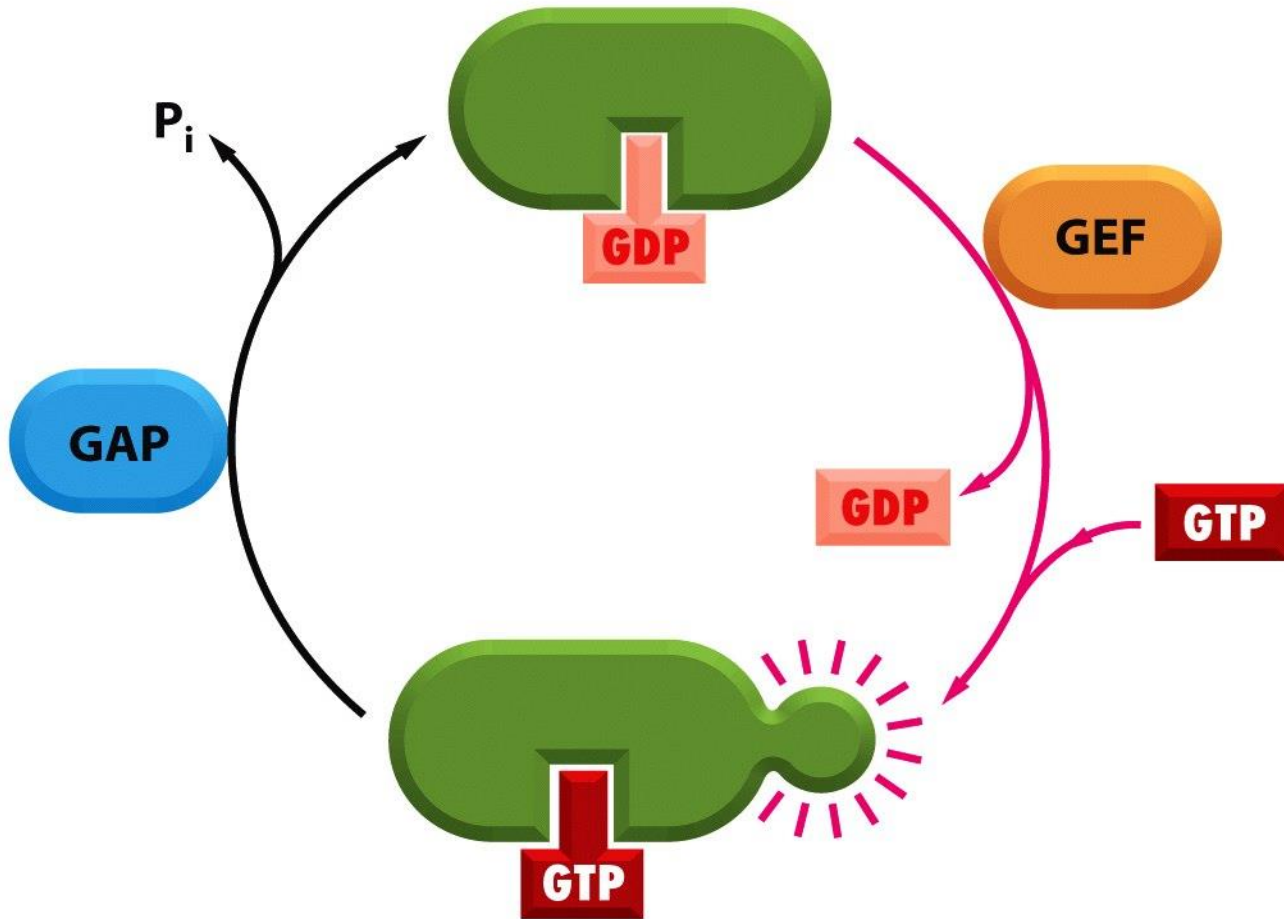
Δίεγερση υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες



ανάλογα με το χρόνο πρόσδεσης, έχουμε ισχυρό και παρατεταμένο

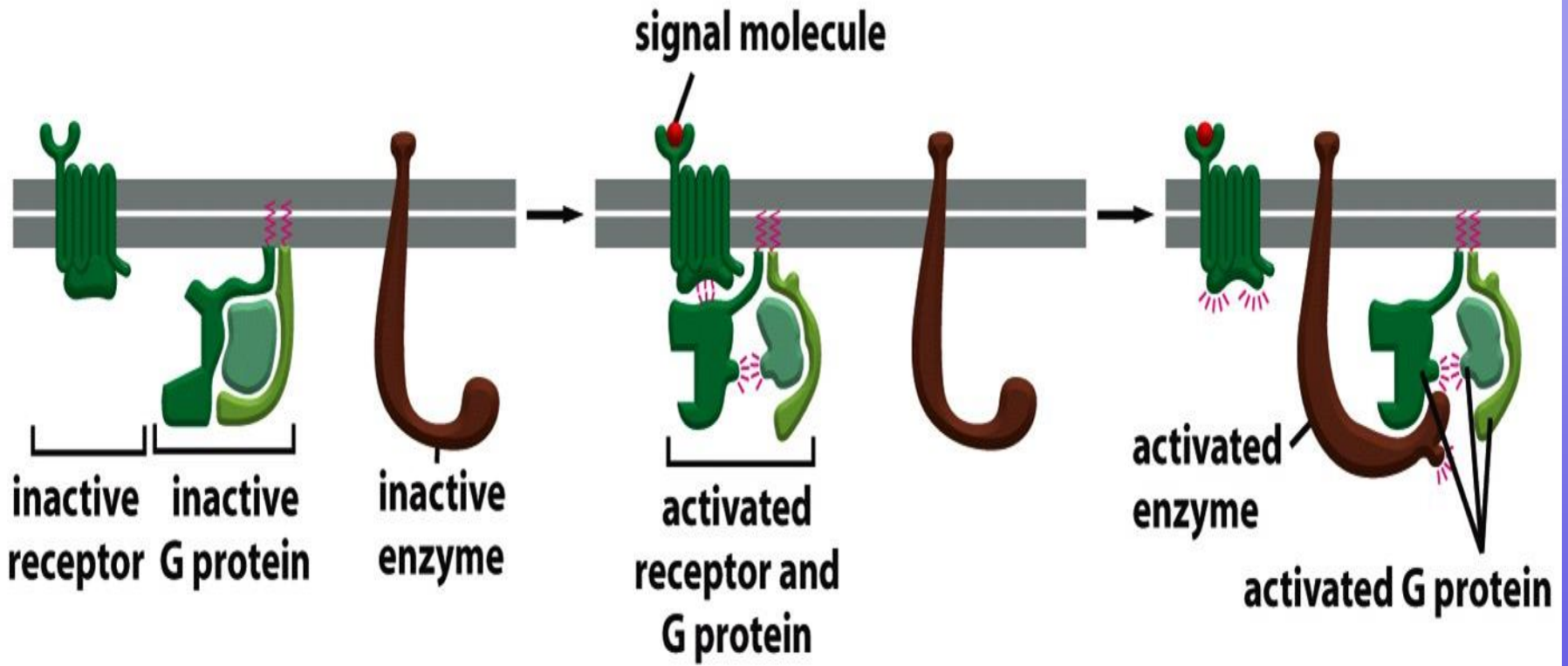
Και οι δύο μηχανισμοί εκατέρωθεν της αντίδρασης είναι σημαντικοί

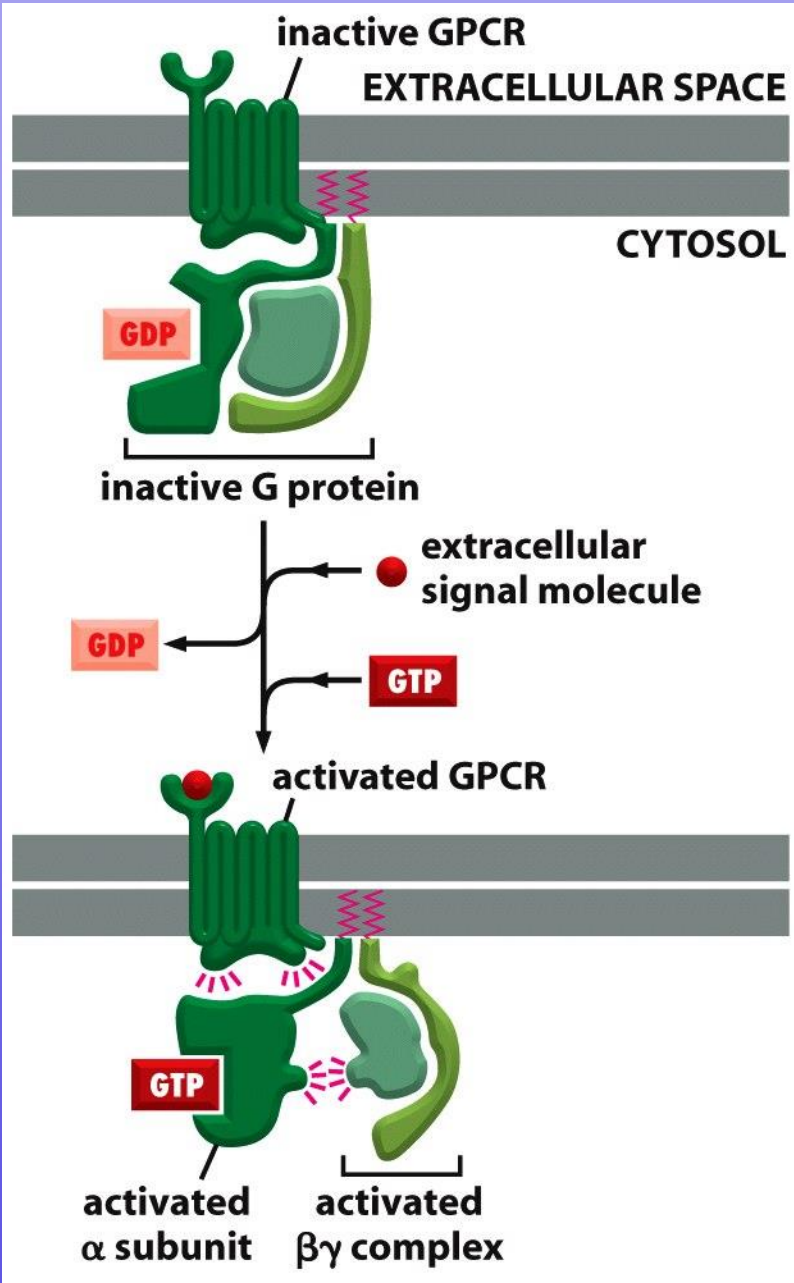
**INACTIVE
MONOMERIC GTPase**



**ACTIVE
MONOMERIC GTPase**

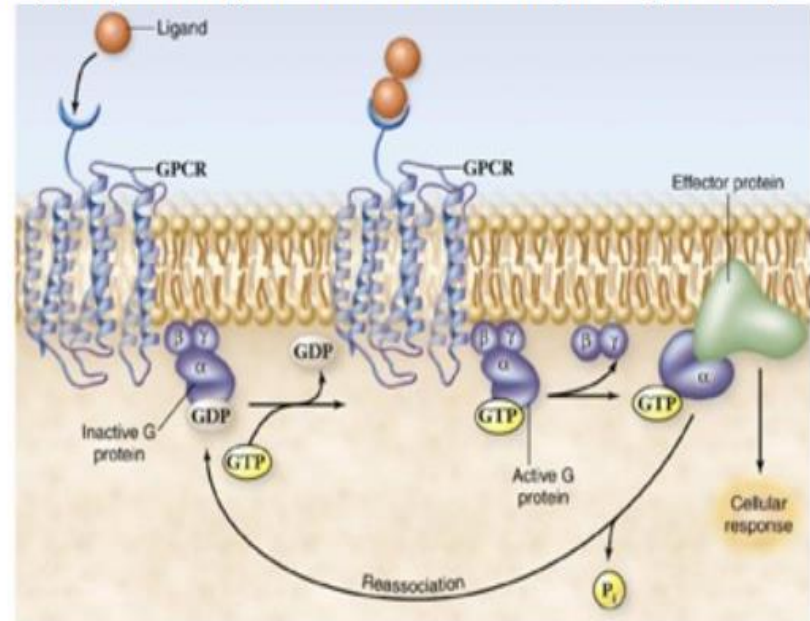
G-PROTEIN-COUPLED RECEPTORS





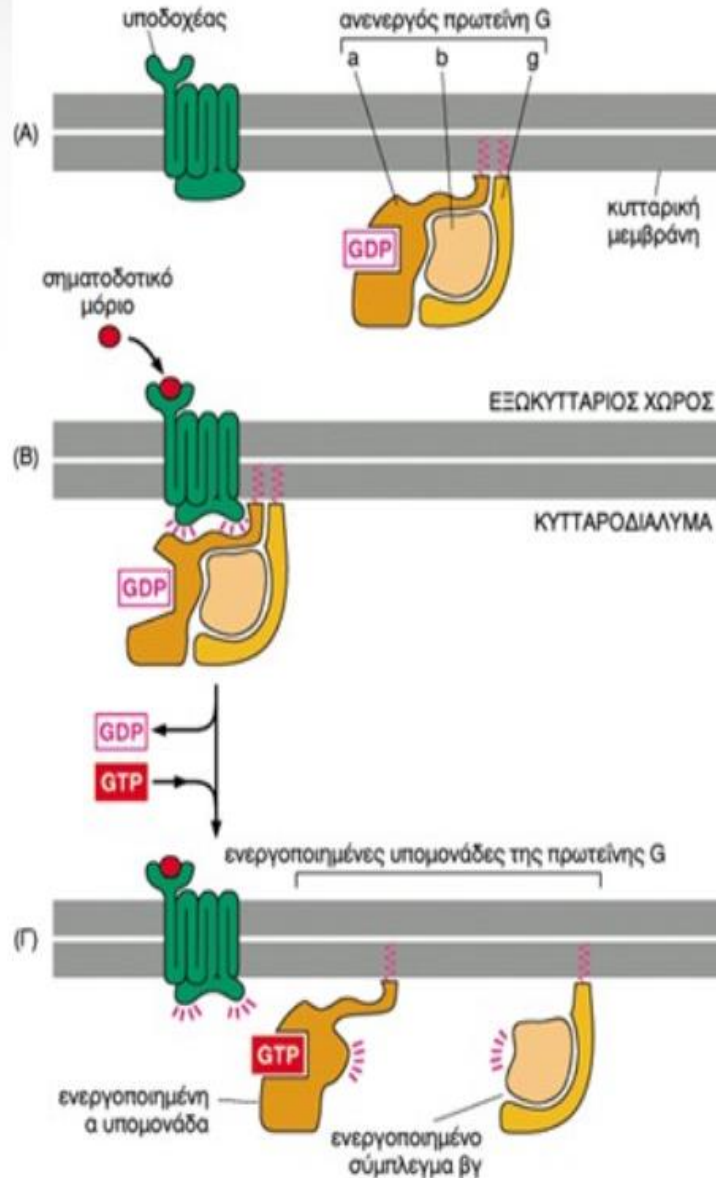
Υποδοχείς επιφανείας - G πρωτεΐνες

Δίεγερση υποδοχέων που συνδέονται με G πρωτεΐνες



ανάλογα με το χρόνο πρόσδεσης, έχουμε ισχυρό και παρατεταμένο

Και οι δύο μηχανισμοί εκατέρωθεν της αντίδρασης είναι σημαντικοί

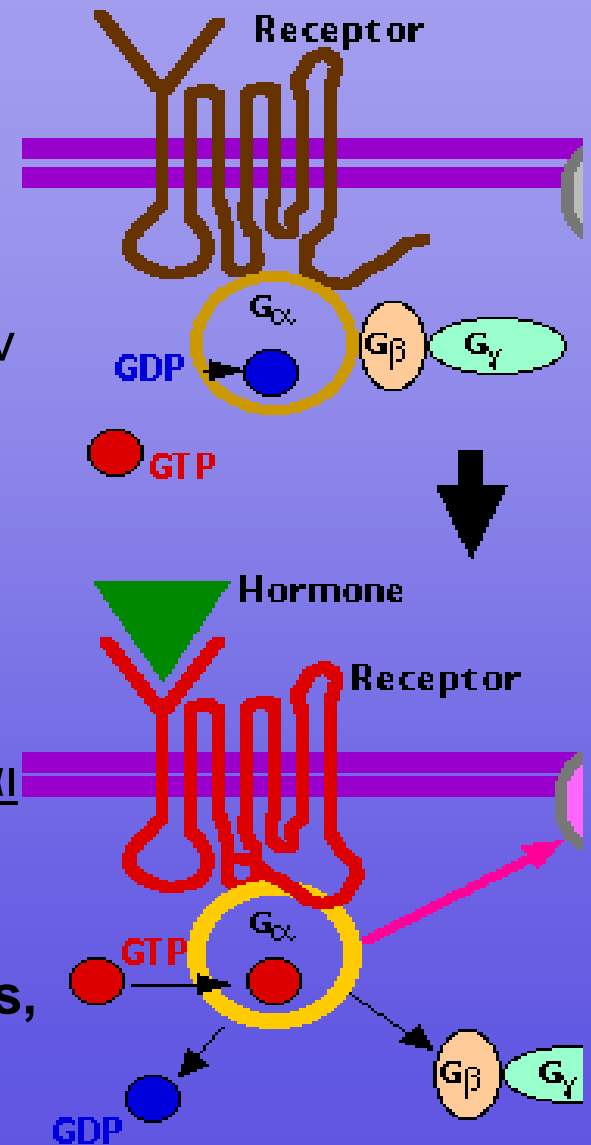


G-Πρωτεΐνες

- Οι GPCRs είναι γνωστοί για τις φυσιολογικές τους λειτουργίες, όπως είναι η νευροδιαβίβαση, η όραση, η όσφρηση και δράση ορμονών.
- Οι ποικίλες αυτές βιολογικές λειτουργίες οφείλονται στην ενεργοποίηση **ετεροτριμερών G-πρωτεϊνών**, που αποτελούνται από υπομονάδες α και στενά συνδεδεμένες υπομονάδες β και γ.
- Η α υπομονάδα είναι υπεύθυνη για την ένωση GTP και GDP και την υδρολυση του GTP.
- Οι β και γ υπομονάδες σχηματίζουν ένα **βγ σύμπλεγμα**.

G-Πρωτεΐνες

- Η σύνδεση μίας G-πρωτεΐνης στον διαμεμβρανικό υποδοχέα προκαλεί μορφολογικές αλλαγές στις G-πρωτεΐνες που διευκολύνουν την **απελευθέρωση** GDP και την **σύνδεση** του GTP.
- Με τη σύνδεση του GTP, η α υπομονάδα αποχωρίζεται από τις βγ.
- Ως αποτέλεσμα, η τριμερής πρωτεΐνη χωρίζεται σε ένα **διμερές βγ** και σε μια **α υπομονάδα**.
- Οι α υπομονάδες χωρίζονται σε 4 ομάδες: **G_{αs}**, **G_{αi}**, **G_{α12}**, **G_{αq}**.



Η ρύθμιση της G πρωτεΐνης είναι σημαντική για φυσιολογική λειτουργία

Η τοξίνη της χολέρας (*Vibrio cholerae*) προκαλεί σοβαρή διάρροια που οδηγεί σε σοκ και θάνατο αν ο οργανισμός δεν αναπληρώσει τα υγρά που έχασε

Η πρωτεΐνη G βρίσκεται συνεχώς σε ενεργό μορφή

Η τοξίνη της χολέρας τροποποιεί ομοιοπολικά την Gs:
ADP-ριβόζη μεταφέρεται από το NAD σε ένα κατάλοιπο αργινίνης της Gs, αναστέλλοντας την ικανότητα της να υδρολύει το GTP

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:

Η πρωτεΐνη G είναι συνεχώς σε ενεργή μορφή

Η αδενυλική κυκλάση παραμένει συνεχώς ενεργοποιημένη

Τα επίπεδα cAMP αυξάνονται υπερβολικά

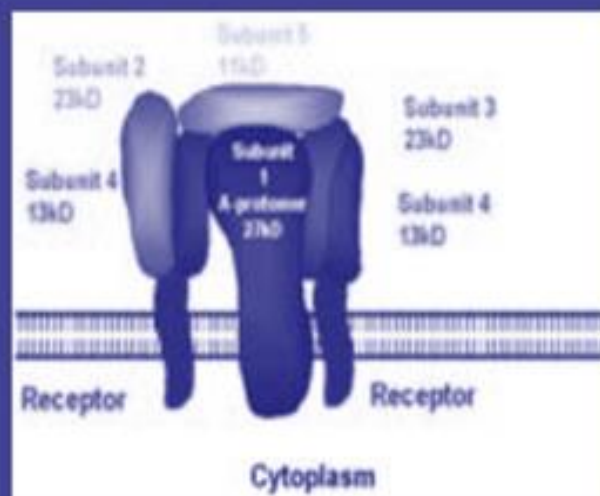
Ενεργοποίηση μεταφοράς ιόντων που οδηγεί σε απώλεια Na^+ και H_2O προς το έντερο



Η τοξίνη του κοκκύτη (*Bordetella pertussis*) παρεμποδίζει την αναστολή της αδενυλικής κυκλάσης

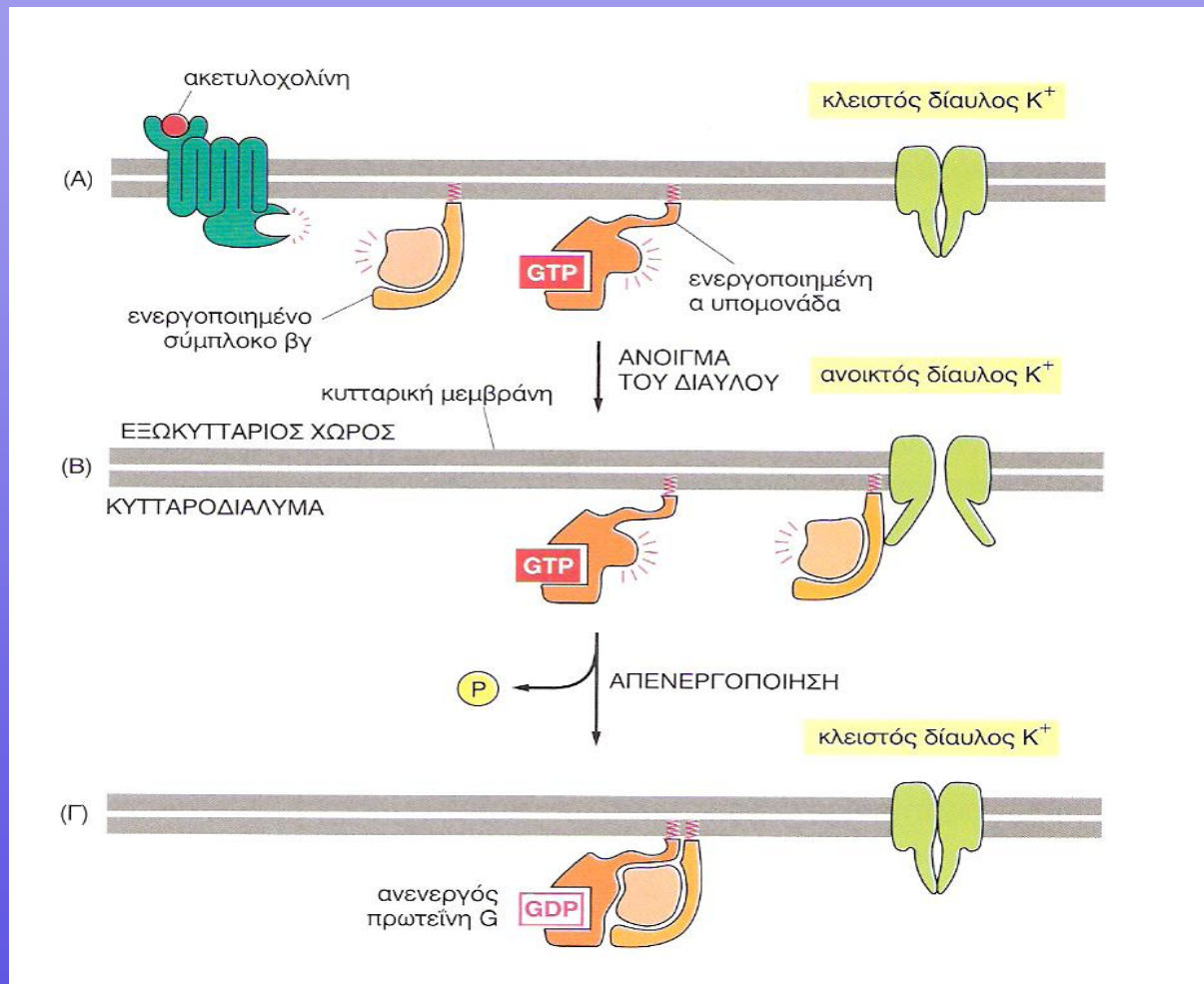
Η τοξίνη προκαλεί ομοιοπολική προσθήκη ADP-ριβόζης σε ένα κατάλοιπο κυστεΐνης στην ανασταλτική πρωτεΐνη G (Giα) και έτσι εμποδίζει την απενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης

Υψηλά επίπεδα cAMP

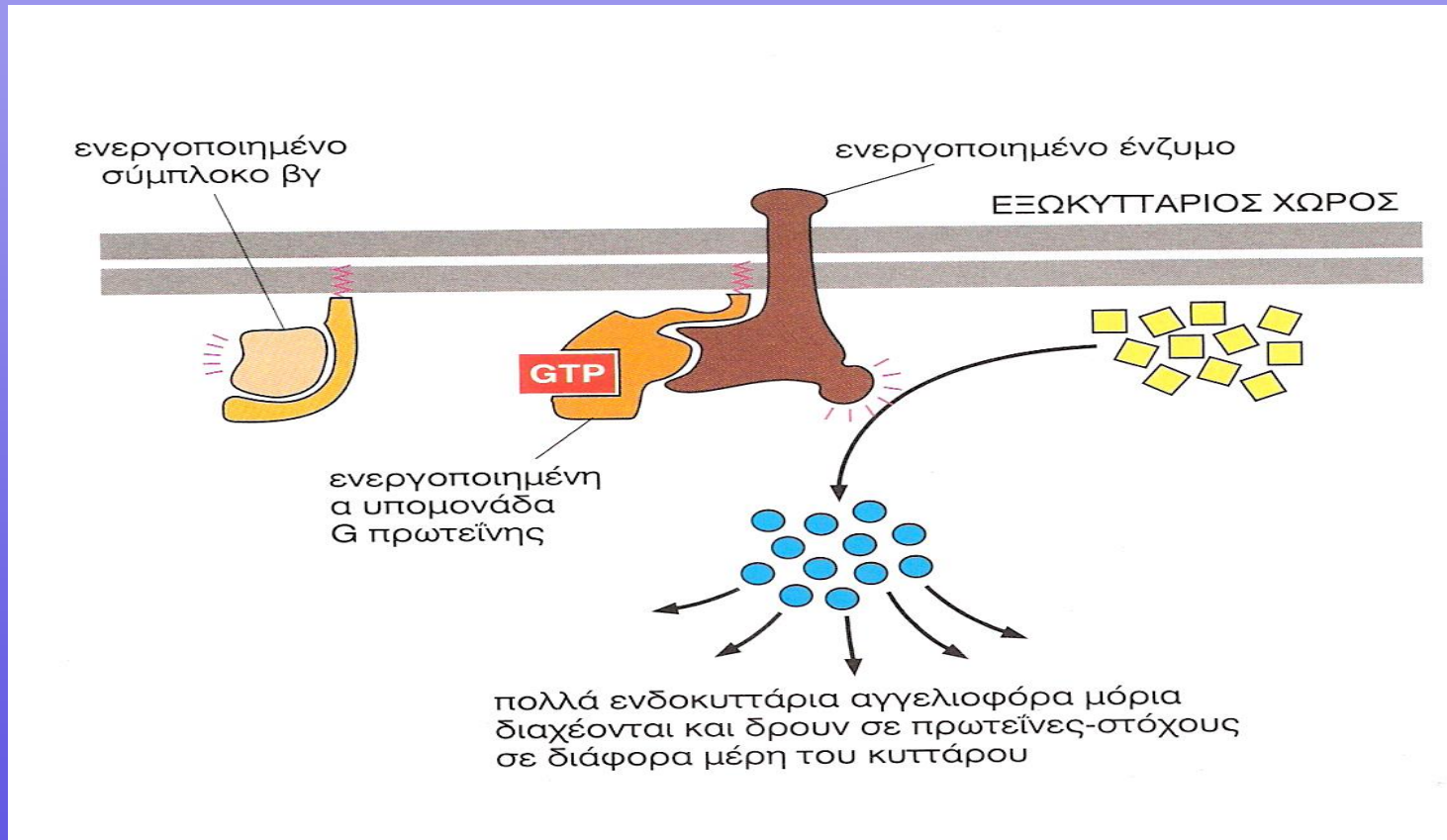


Σημ. Η ADP-ριβοζυλίωση είναι ένας γενικός μηχανισμός ρύθμισης της ενεργότητας πολλών πρωτεϊνών σε ευκαρυωτικά και προκαρυωτικά κύτταρα

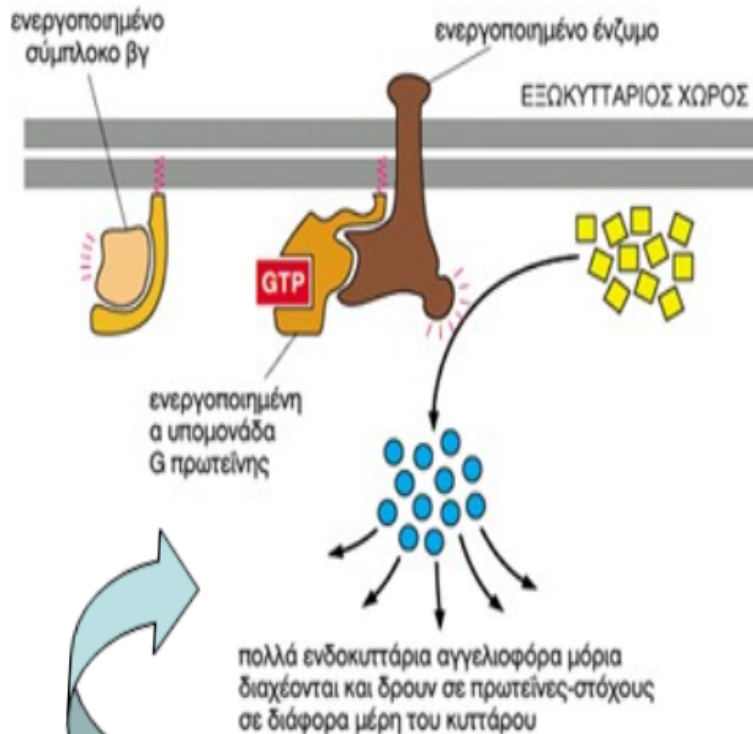
Μερικές G-πρωτεΐνες ρυθμίζουν διαύλους ιόντων



Ορισμένες G-πρωτεΐνες ενεργοποιούν μεμβρανικά ένζυμα



Μερικές G πρωτεΐνες ενεργοποιούν μεμβρανικά ένζυμα

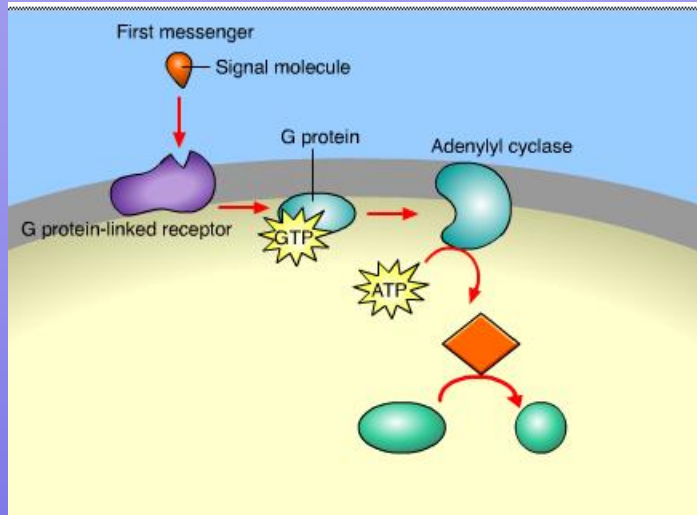


**Δεύτεροι
αγγελιοφόροι**

Κάθε ενεργοποιημένο ένζυμο δημιουργεί αγγελιοφόρα μόρια για να ενισχυθεί το σήμα

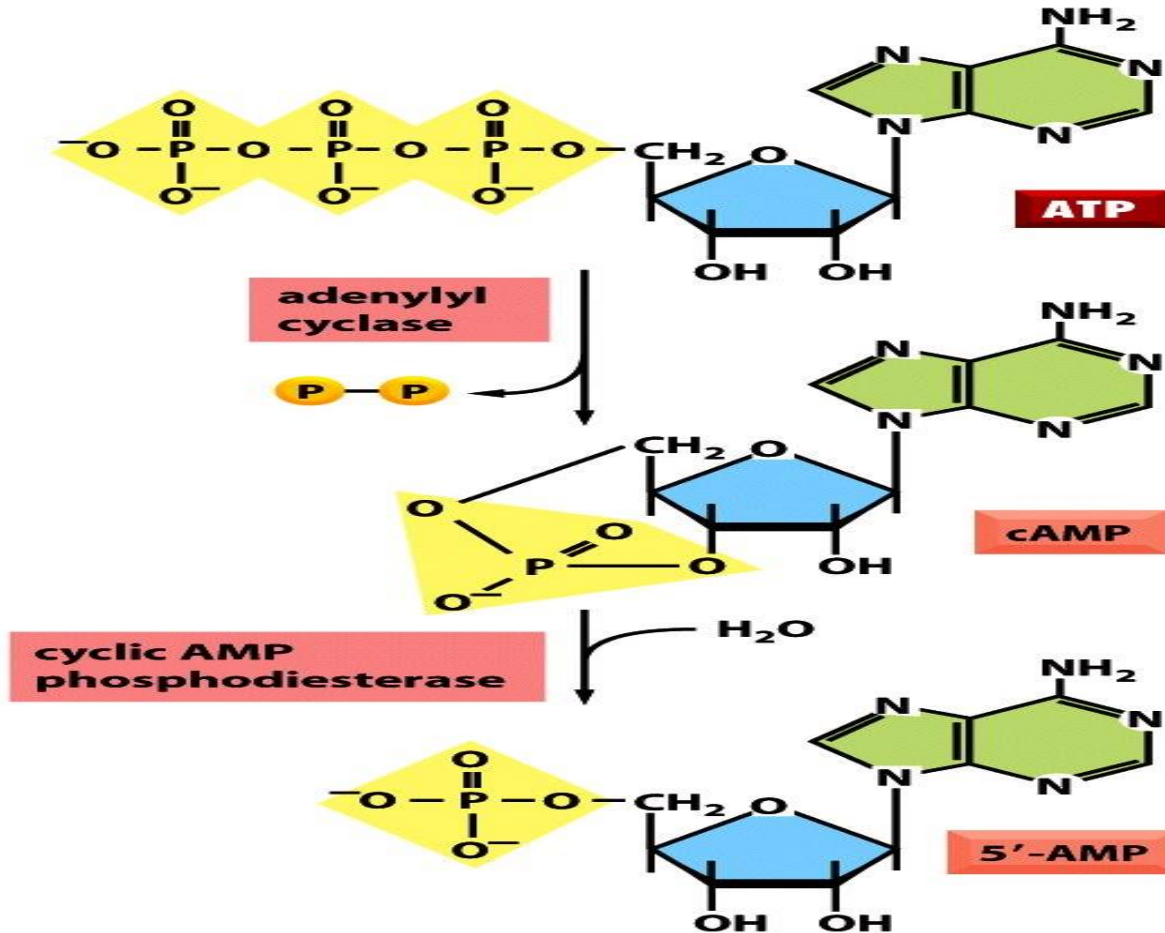
Τα πιο σύνηθη ένζυμα-στόχοι είναι η **αδενυλική κυκλάση**, υπεύθυνη για την παραγωγή του *κυκλικού AMP*

και η **φωσφολιπάση C** υπεύθυνη για την παραγωγή της *τριφωσφορικής ινοσιτόλης* και της *διακυλογλυκερόλης*



Οι υποδοχείς που είναι μεμβρανικές-πρωτεΐνες συνήθως προσβάλλουν τα κύτταρα μέσω μιας πολυσταδιακής διαδικασίας σηματοδοτικών μονοπατιών. Αυτά τα μονοπάτια επιτρέπουν τον πολλαπλασιασμό των σημάτων και τη συνεργασία και ρύθμιση των σημάτων. Η σηματοδότηση συχνά εμπλέκει και μικρότερα μόρια που ονομάζονται **δεύτεροι αγγελιοφόροι** αλλά και φωσφορυλίωση πρωτεϊνών μέσω ενζύμων που λέγονται **πρωτεϊνικές κινάσες**.

Πολλά εξωκυττάρια σήματα τα οποία δρουν μέσω υποδοχέων που συνδέονται με G-πρωτεΐνες επηρεάζουν την ενεργότητα της αδενυλικής κυκλάσης και επομένως μεταβάλλουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση του cAMP



Η φωσφοδιεστεράση του cAMP αποδομεί γρήγορα το cAMP σε AMP

Η οδός του cAMP ενεργοποιεί ένζυμα και γονίδια

Υποδοχείς επιφανείας - G πρωτεΐνες

Το cAMP σχηματίζεται από το ATP σε μία
αντίδραση κυκλοποίησης

2 φωσφορικές ομάδες αφαιρούνται

Η ελεύθερη ομάδα συνδέεται με
υδατανθρακικό υδροξύλιο

Παραγωγή AMP

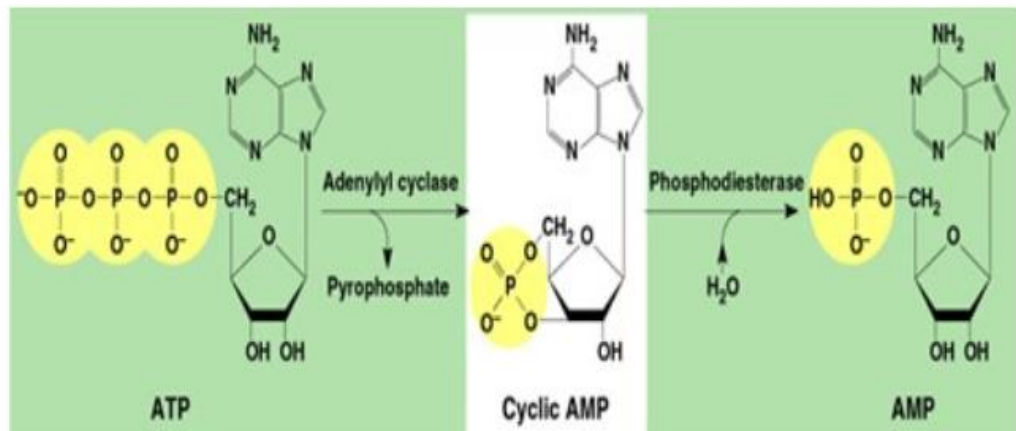
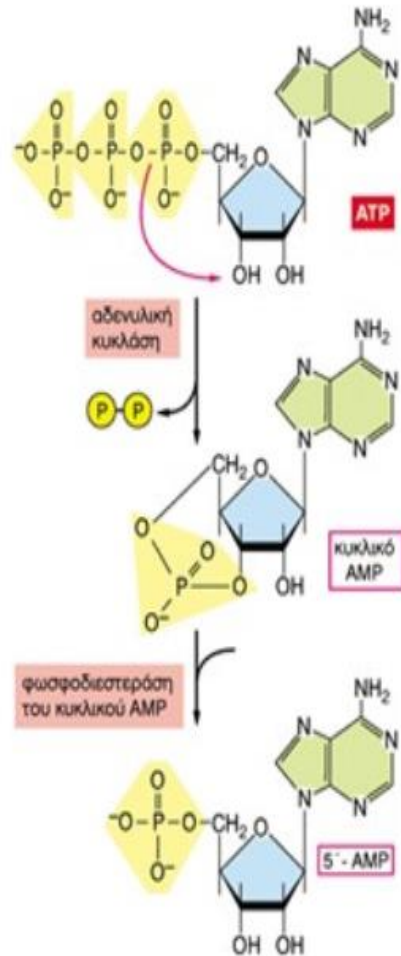


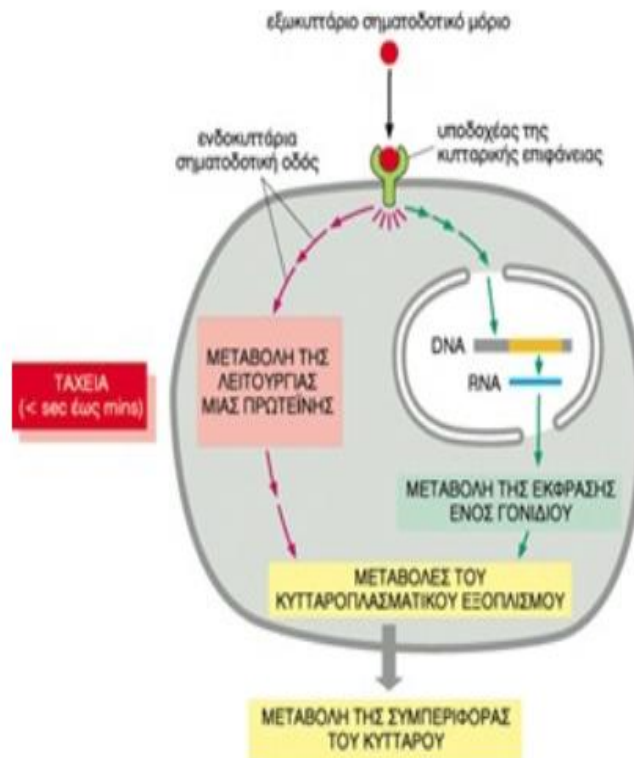
Table 15–1 Some Hormone-induced Cell Responses Mediated by Cyclic AMP

TARGET TISSUE	HORMONE	MAJOR RESPONSE
Thyroid gland	thyroid-stimulating hormone (TSH)	thyroid hormone synthesis and secretion
Adrenal cortex	adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	cortisol secretion
Ovary	luteinizing hormone (LH)	progesterone secretion
Muscle	adrenaline	glycogen breakdown
Bone	parathormone	bone resorption
Heart	adrenaline	increase in heart rate and force of contraction
Liver	glucagon	glycogen breakdown
Kidney	vasopressin	water resorption
Fat	adrenaline, ACTH, glucagon, TSH	triglyceride breakdown

Η οδός του cAMP ενεργοποιεί ένζυμα και γονίδια

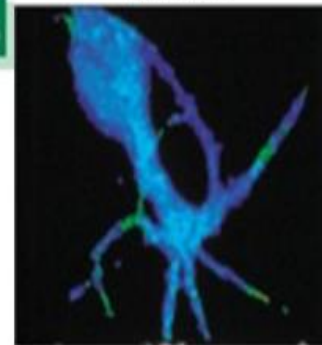
Υποδοχείς επιφανείας - G πρωτεΐνες

Απαντήσεις σε
εξωκυττάρια σήματα



Χαμηλή

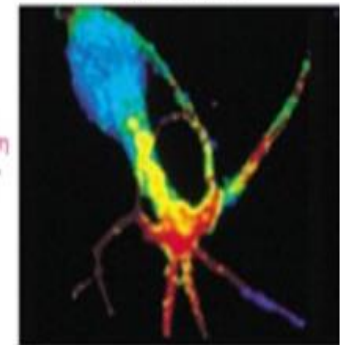
χρόνος 0 sec



(A)

Μέτρια - Υψηλή

χρόνος 20 sec

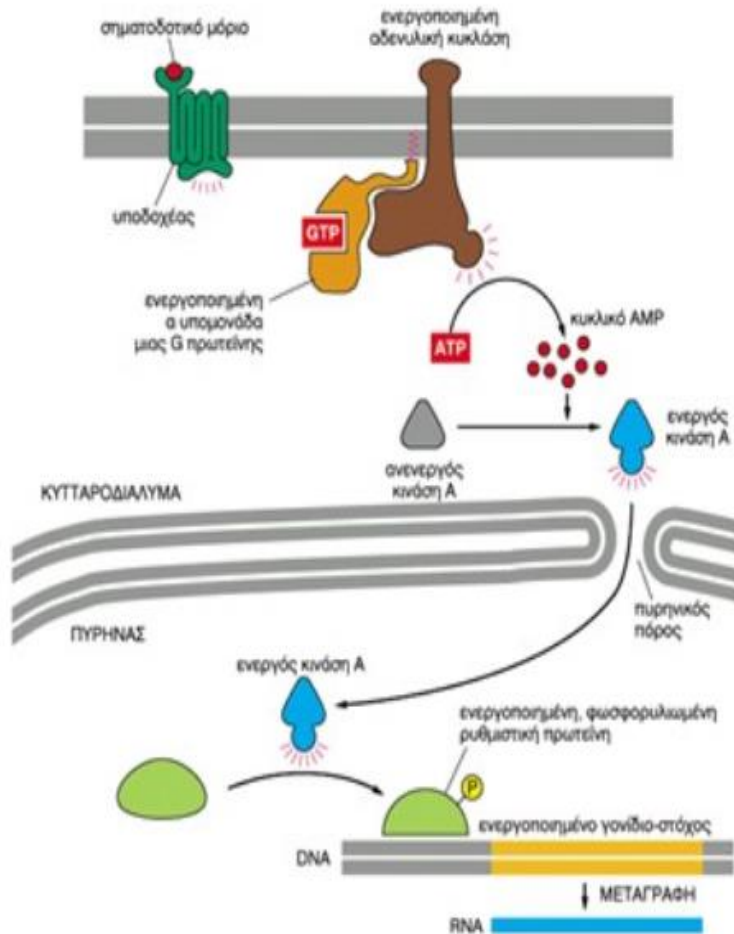


(B)

+ ospreotinin

Το cAMP αποδομείται γρήγορα και γι' αυτό υπάρχει συνεχόμενη παραγωγή για να ανταπεξέρχεται το κύτταρο στις ανάγκες του

Η οδός του cAMP ενεργοποιεί ένζυμα και γονίδια



Υποδοχείς επιφανείας - G πρωτεΐνες

Απαντήσεις σε εξωκυττάρια σήματα

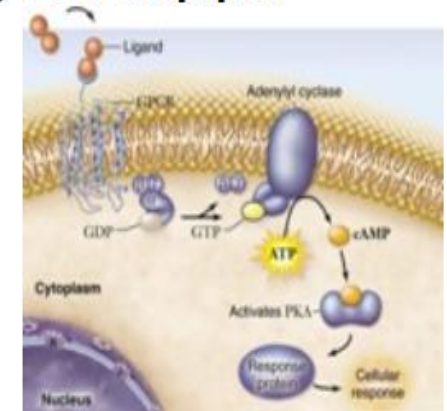
Σηματοδοτικό μόριο

Ενεργοποίηση αδενυλικής κυκλάσης

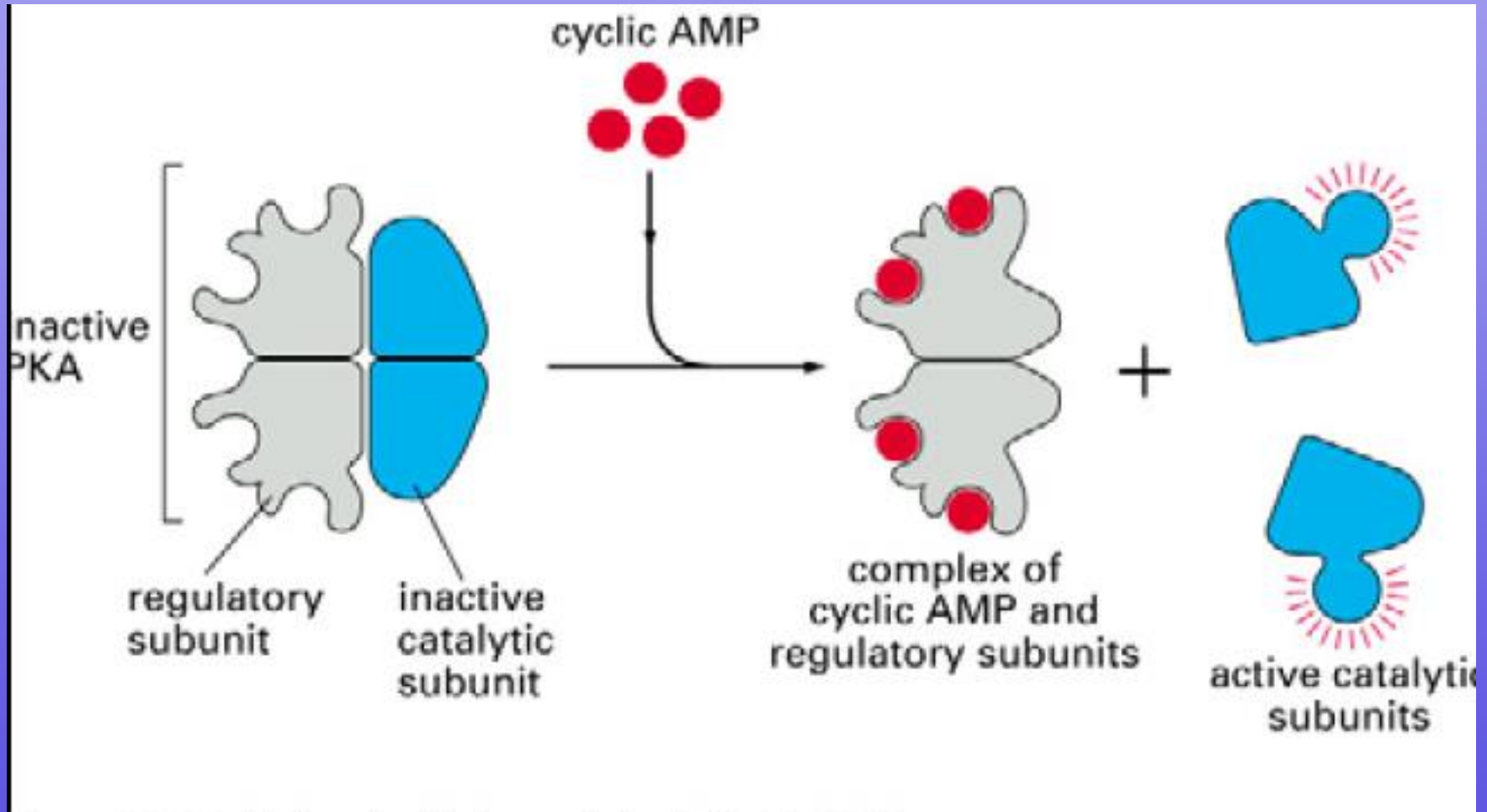
Αύξηση cAMP

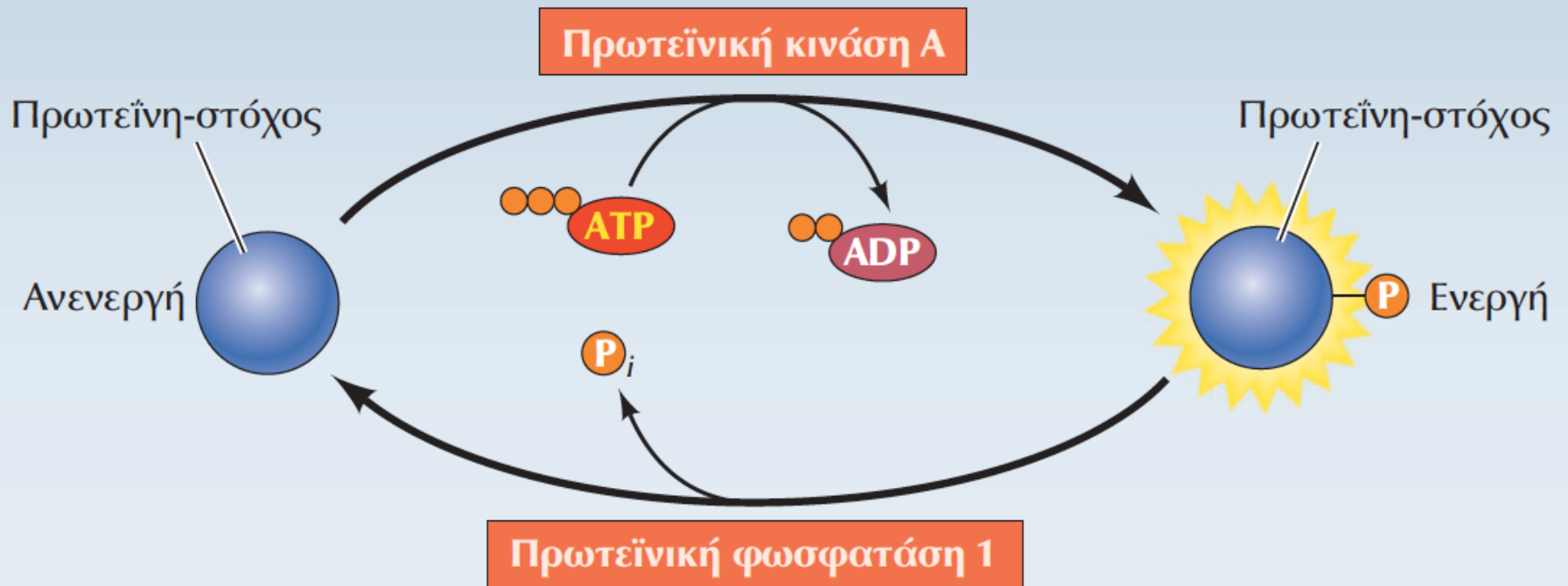
Ενεργοποίηση Α-κινάσης

Είσοδος στον πυρήνα



Το cAMP δρα μέσω ενεργοποίησης της εξαρτώμενης από το cAMP πρωτεϊνικής κινάσης (PKA)



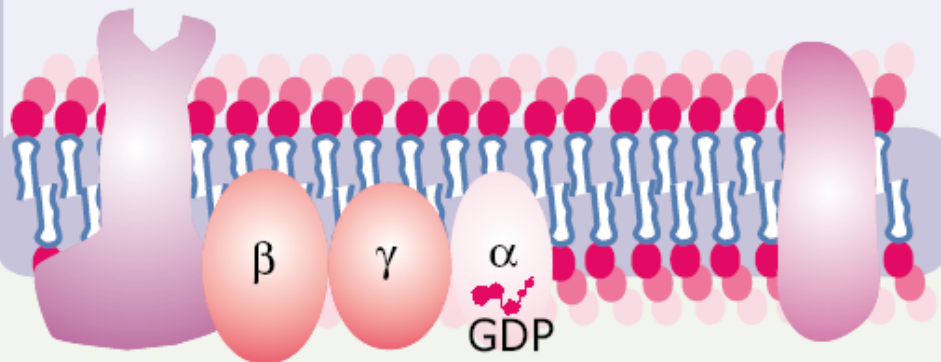


Ρύθμιση των επιπέδων φωσφορυλίωσης πρωτεϊνών από την ισορροπία ανάμεσα στην πρωτεϊνική κινάση Α και την πρωτεϊνική φωσφατάση 1. Η φωσφορυλίωση πρωτεϊνών-στόχων από την πρωτεϊνική κινάση Α αντιστρέφεται με τη δράση της πρωτεϊνικής φωσφατάσης 1.

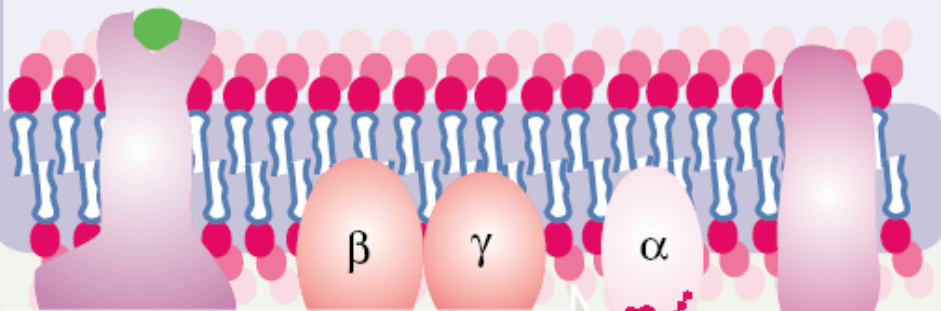
Η Gα διεγείρει την αδενυλική κυκλάση

Υποδοχέας Πρωτεΐνη G

Τελεστής



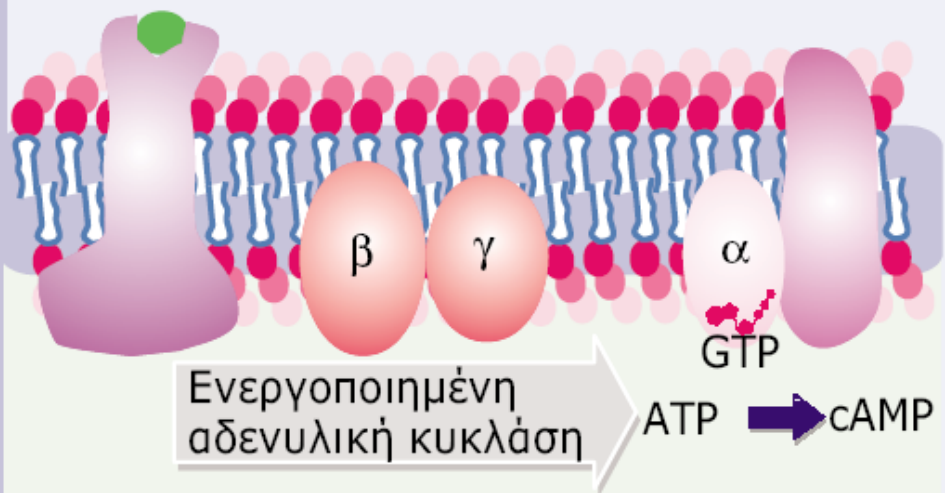
Ο υποδοχέας ενεργοποιεί την πρωτεΐνη G



Το GTP αντικαθιστά το GDP - αποσυνδέεται η υπομονάδα α

Εικόνα 28.12 Η αλληλεπίδραση της πρωτεΐνης G με τον ενεργοποιημένο υποδοχέα προκαλεί την αποσυγκρότησή της. Η υπομονάδα α διεγείρει την αδενυλική κυκλάση και προάγει τη σύνθεση του cAMP.

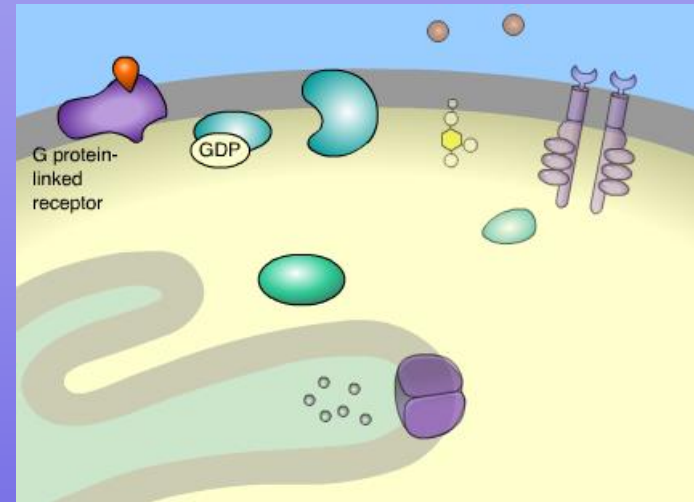
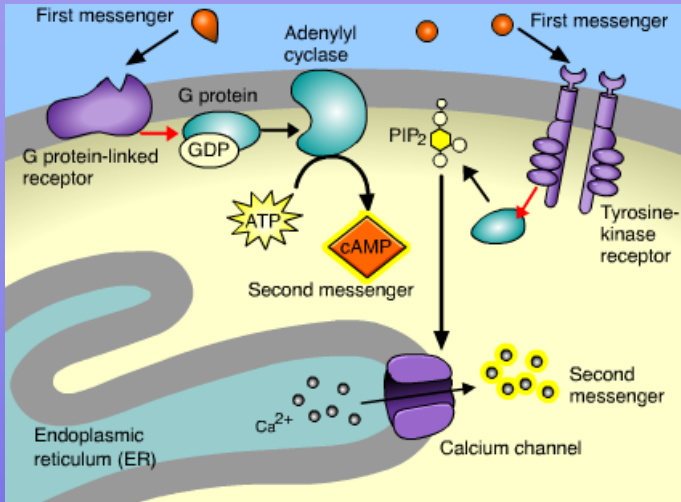
Ενεργοποίηση τελεστή



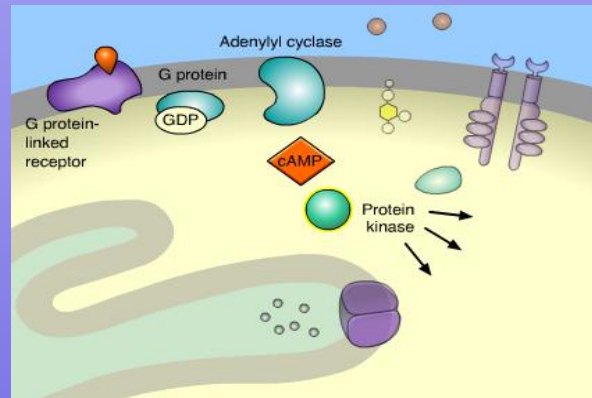
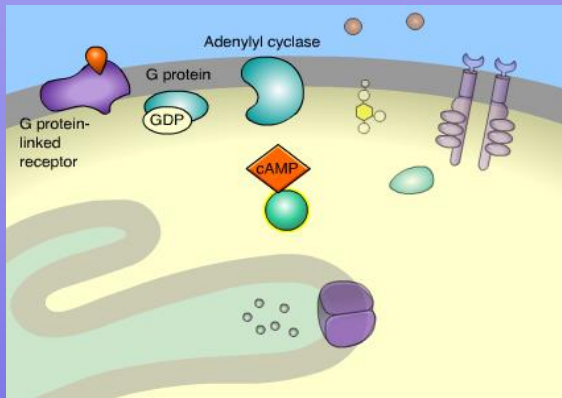
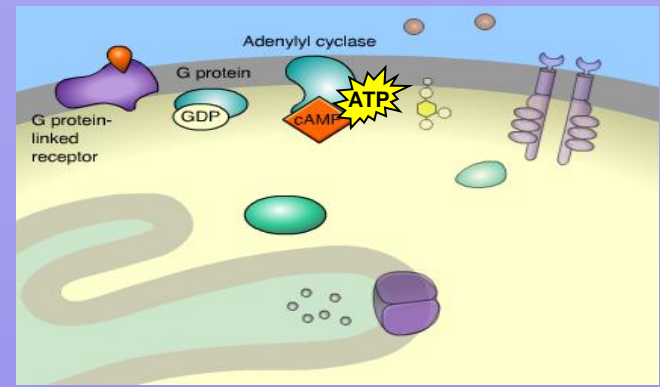
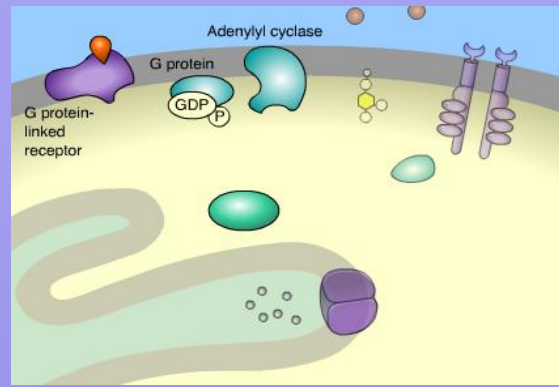
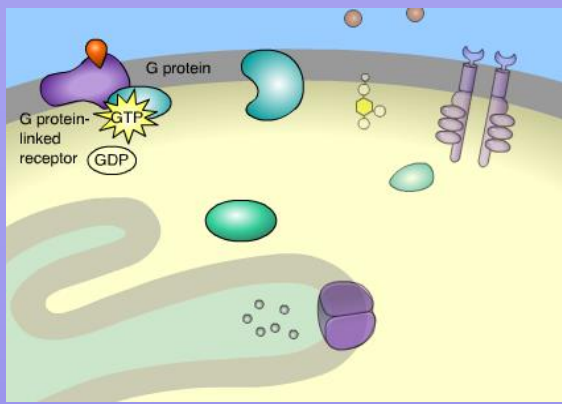
Ενεργοποιημένη αδενυλική κυκλάση → ATP → cAMP

©virtualtext www.ergito.com

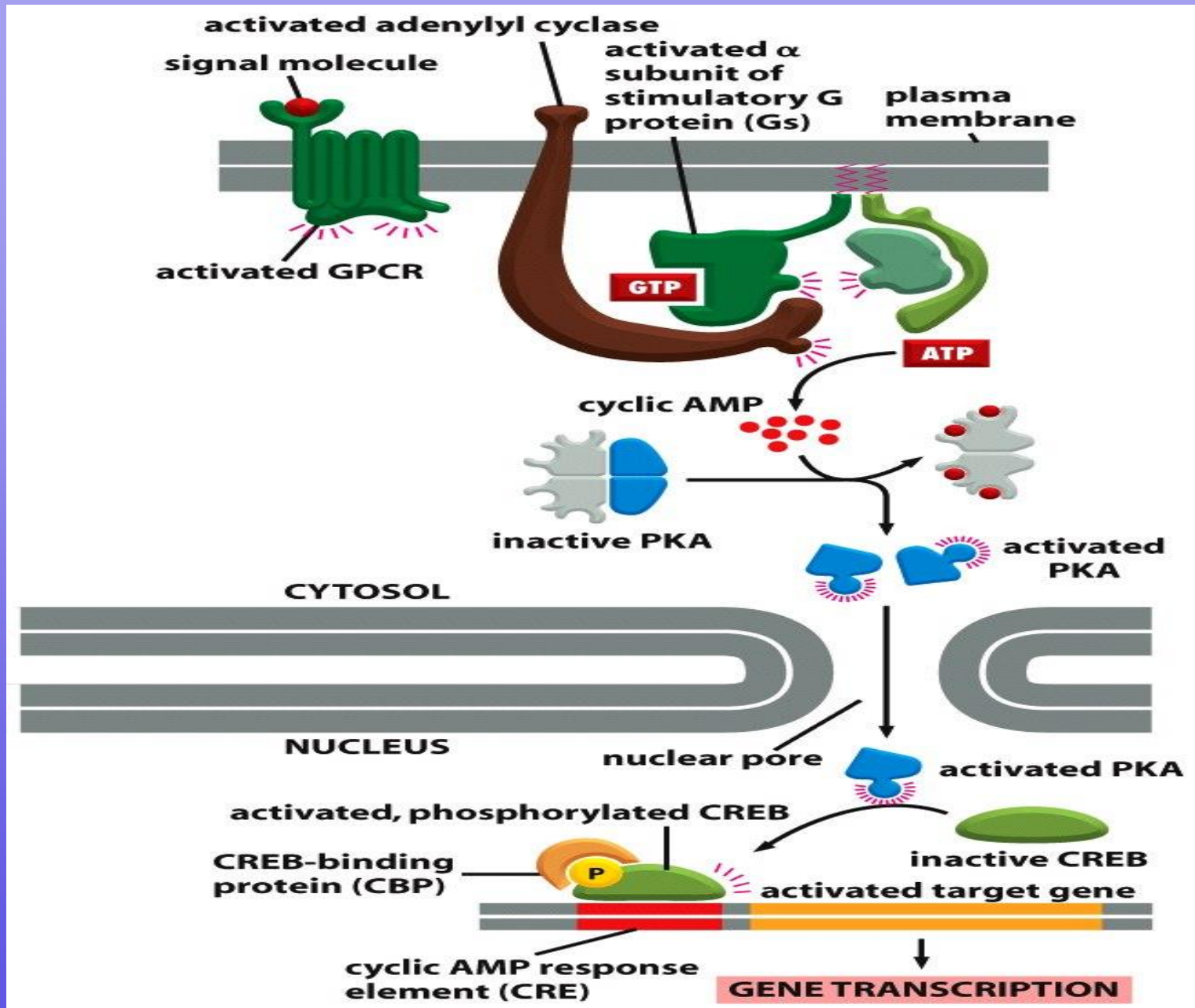
Η οδός του cAMP ενεργοποιεί ένζυμα και γονίδια



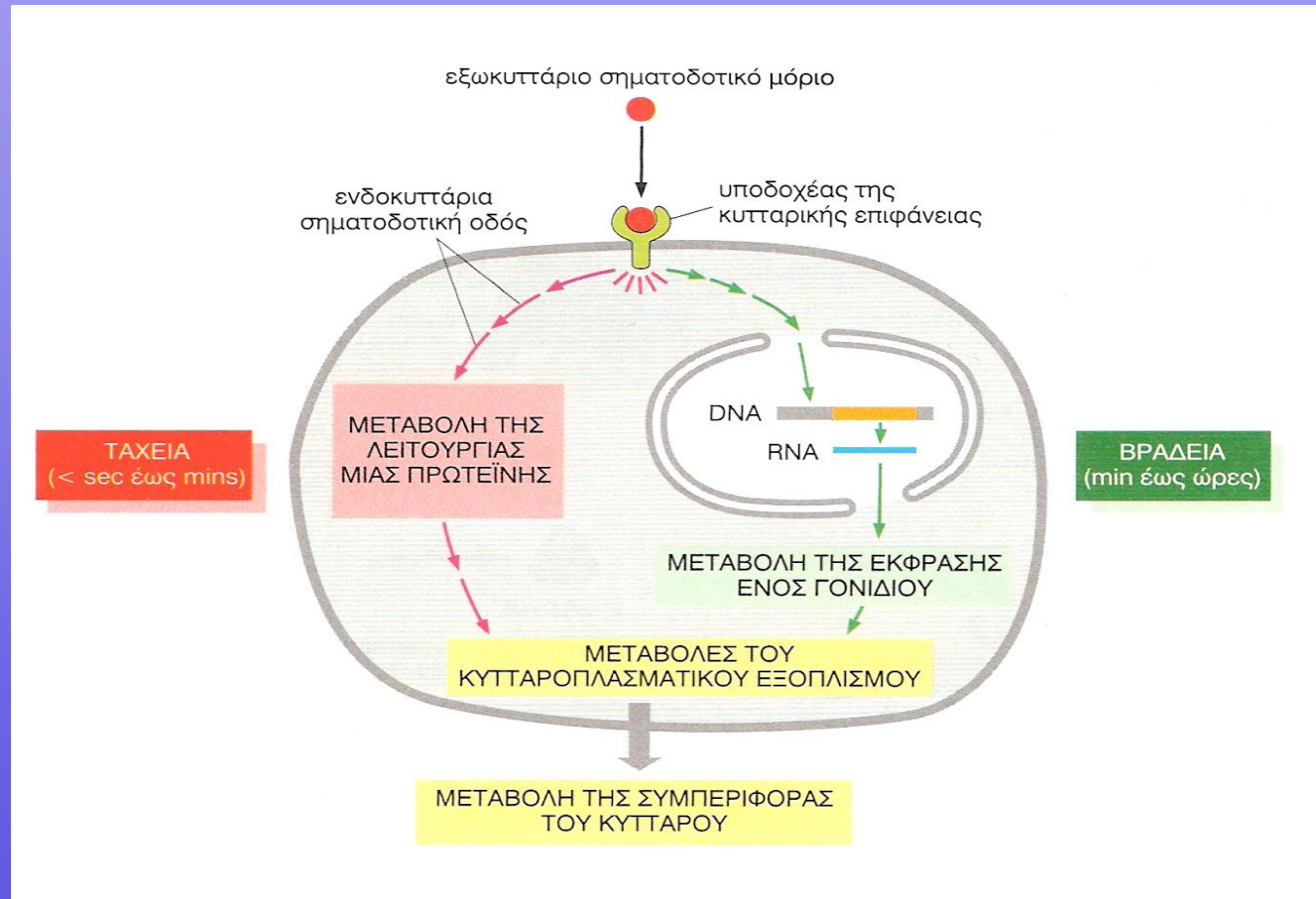
Το cAMP δρα σα δεύτερος αγγελιοφόρος σε μονοπάτια που ξεκινούν από υποδοχείς συνδεδεμένους με G πρωτεΐνες και με υποδοχείς κινάσης της τυροσίνης



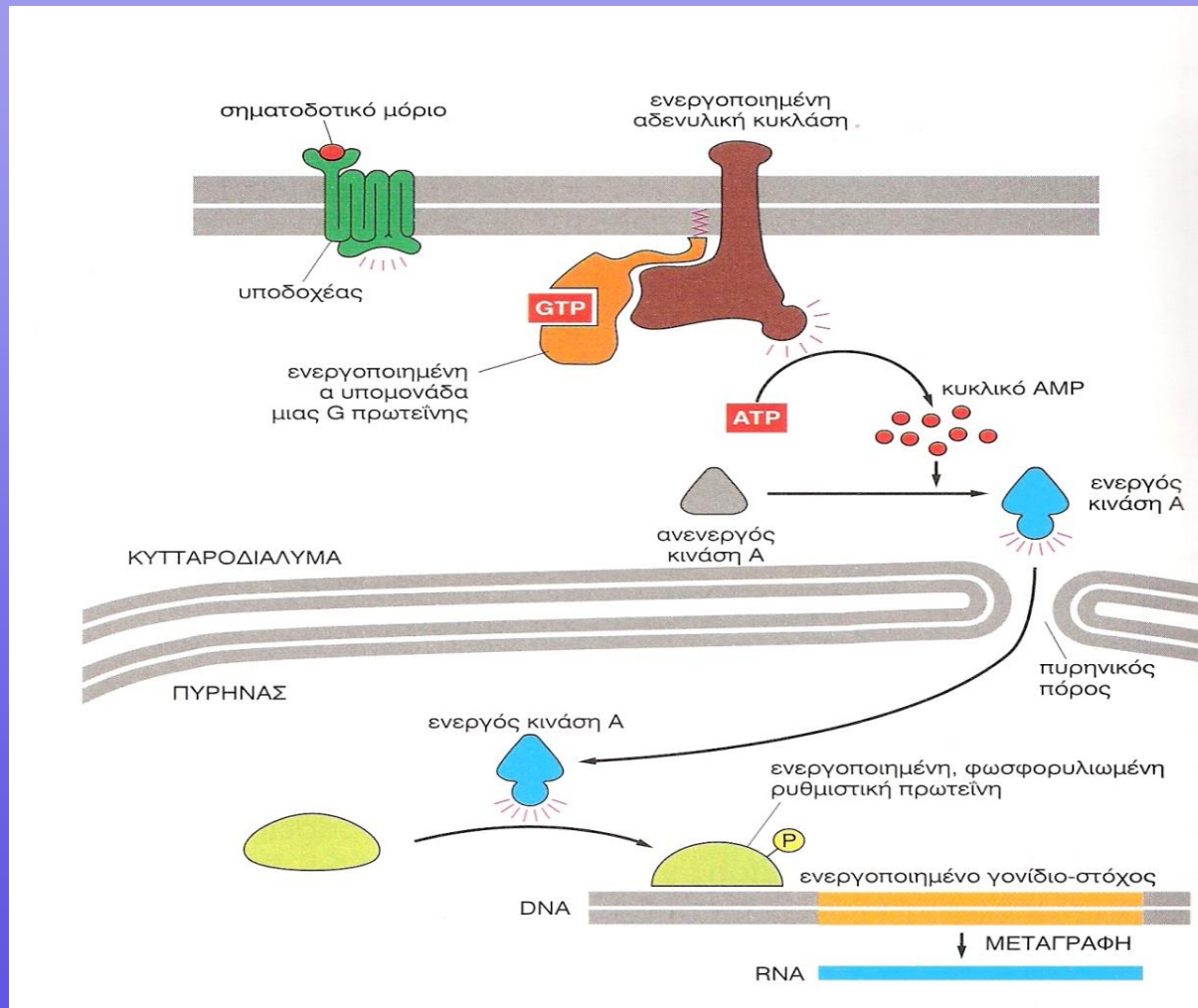
Η ορμόνη επινεφρίνη δρα μέσω του **cAMP** σαν δεύτερο αγγελιοφόρο. Ένα μόριο επινεφρίνης αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα, που δρα μέσω G πρωτεΐνης και ενεργοποιεί το ένζυμο **αδενυλική κυκλάση**. Η αδενυλική κυκλάση μετατρέπει το ATP σε cAMP το οποίο διαχέεται γρήγορα μέσα στο κύτταρο και διαγείρει περαιτέρω βήματα στο σηματοδοτικό μονοπάτι, όπως την ενεργοποίηση της **πρωτεϊνικής κινάσης**.



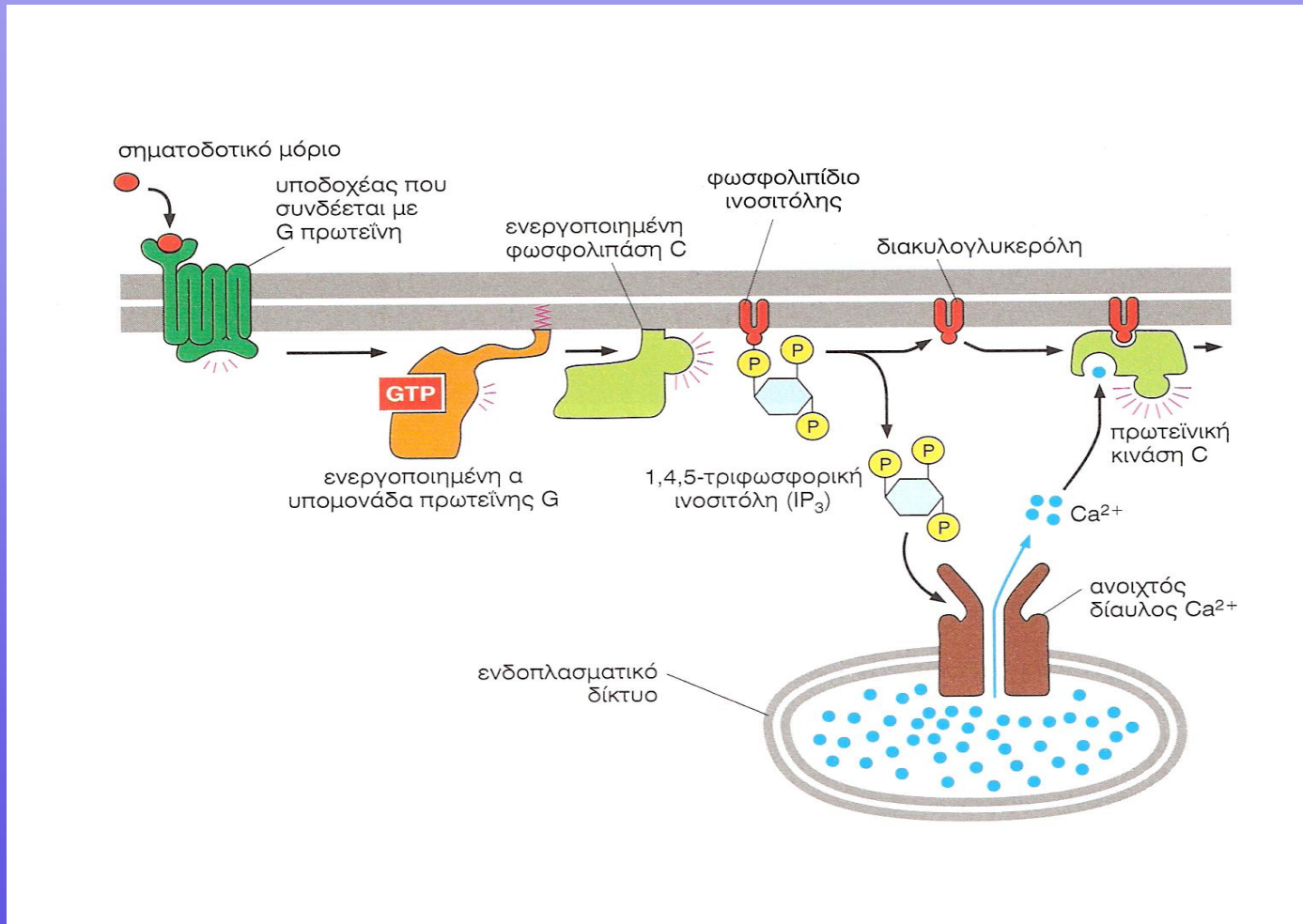
Σε μερικές περιπτώσεις οι επιδράσεις του cAMP εκδηλώνονται γρήγορα ενώ άλλες αργά



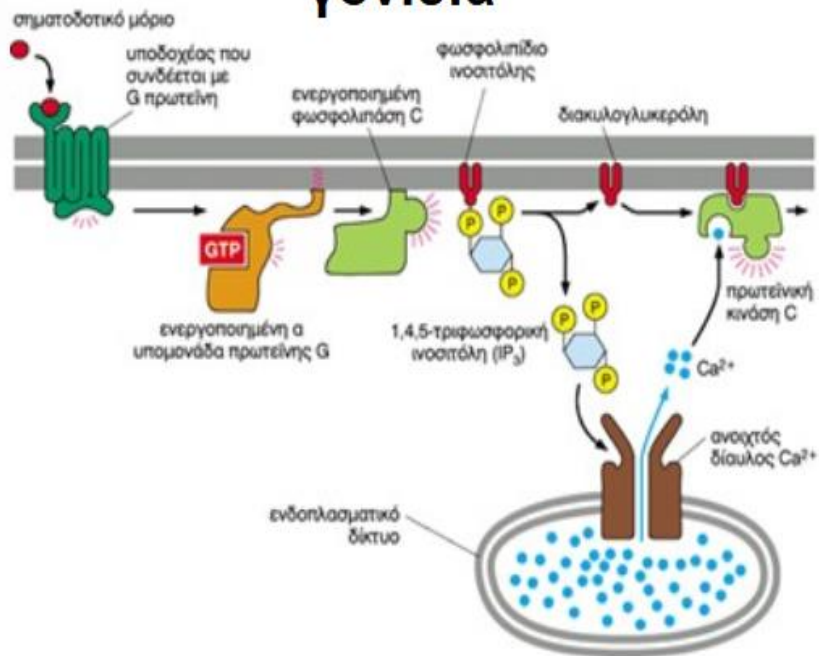
Ενεργοποίηση της μεταγραφής των γονιδίων από την αύξηση της συγκέντρωσης του cAMP



Φωσφολιπίδιο της ινοσιτόλης



Η οδός της φωσφολιπάσης C ενεργοποιεί ένζυμα και γονίδια

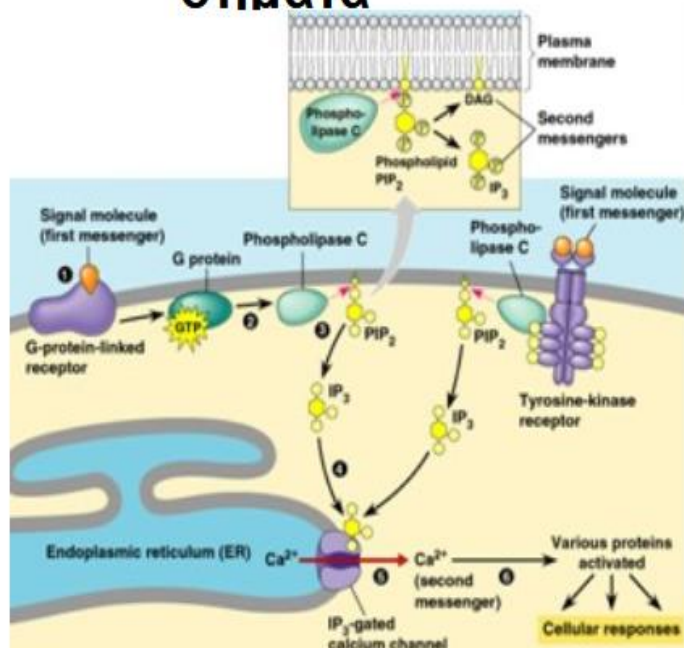


Υδρόλυση ινοσιτόλης από φωσφολιπάση C οδηγεί σε παραγωγή IP₃ και διακυλογλυκερόλης

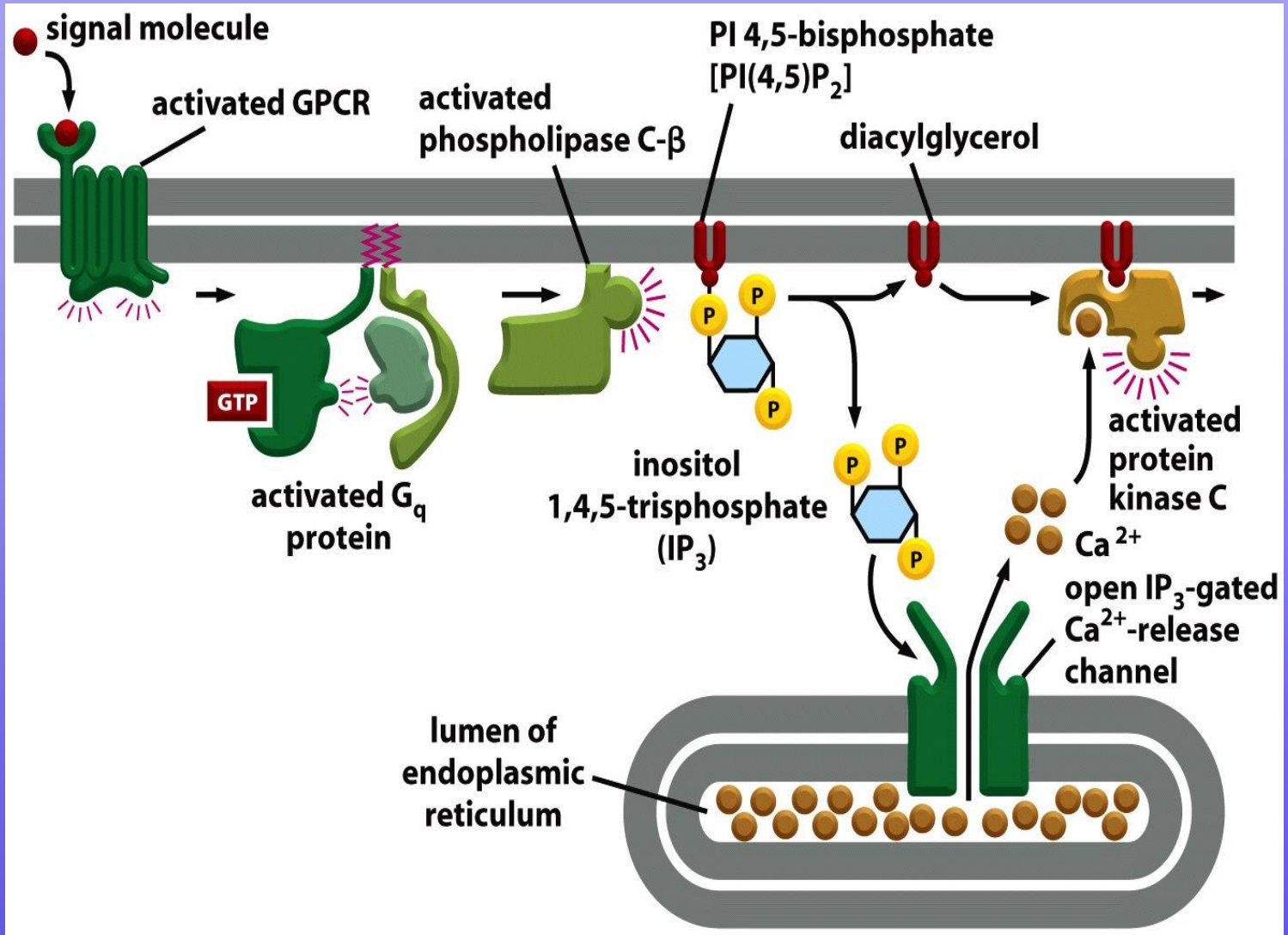
Η IP₃ προσδένεται σε διαύλους ασβεστίου

Υποδοχείς επιφανείας - G πρωτεΐνες

Απαντήσεις σε εξωκυττάρια σήματα



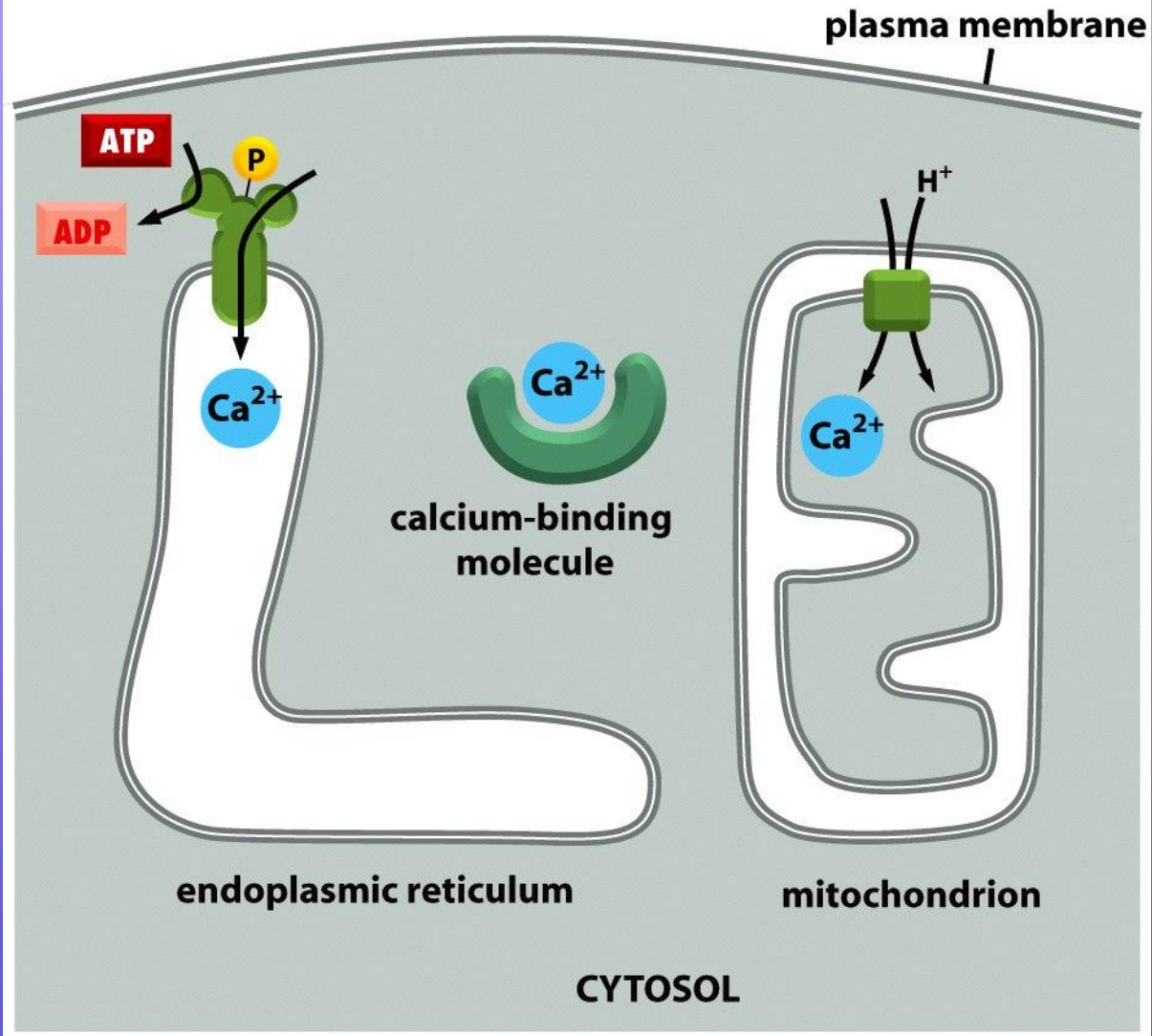
Η διακυλογλυκερόλη προσδένεται στην πρωτεϊνική κινάση C που μετατοπίζεται στο κυτταροδιάλυμα και αρχίζει να φωσφορυλιώνει πολλές άλλες πρωτεΐνες



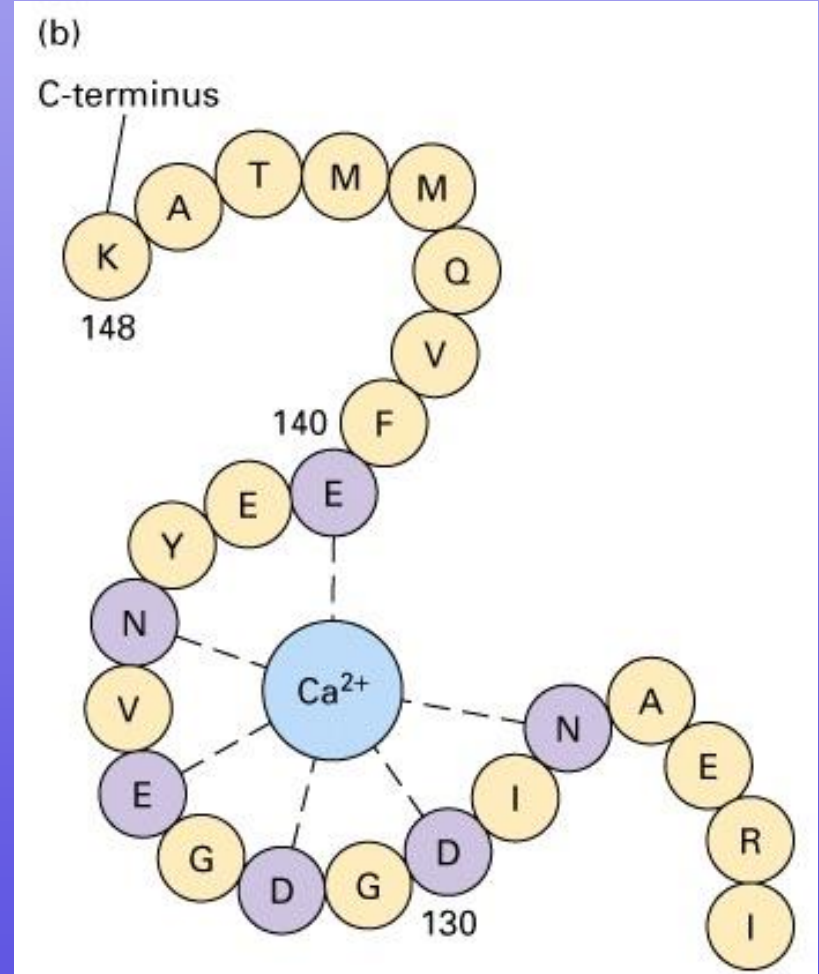
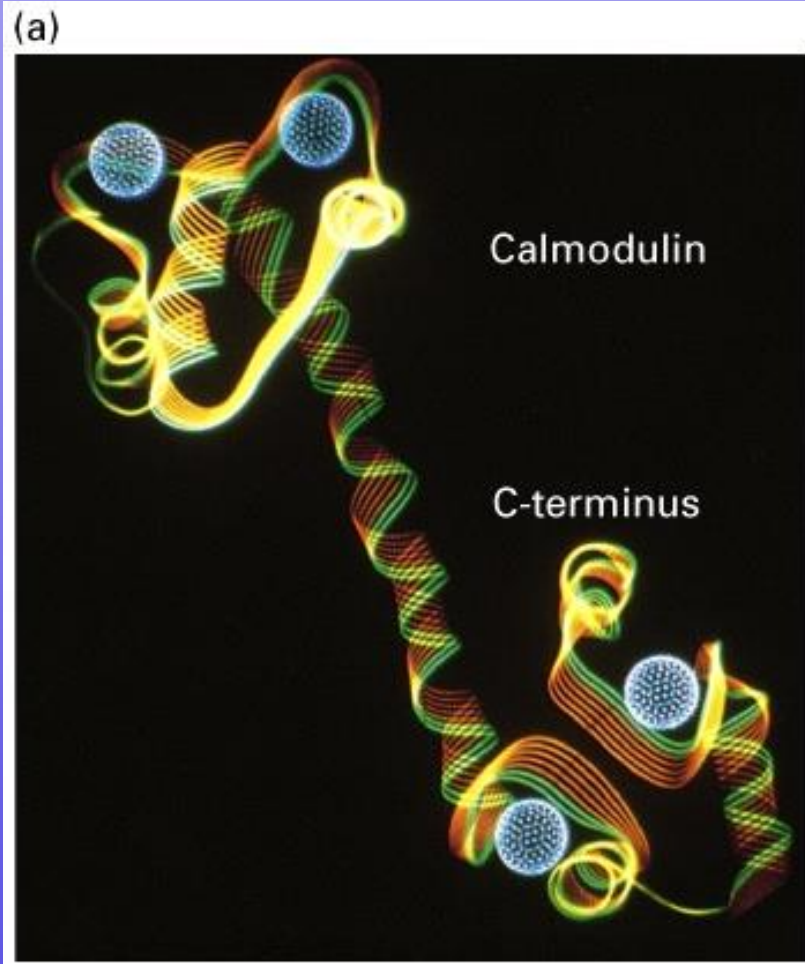
Ca²⁺-pump in ER membrane

Ca²⁺-binding molecules in cytoplasm

active Ca²⁺ import in mitochondrion

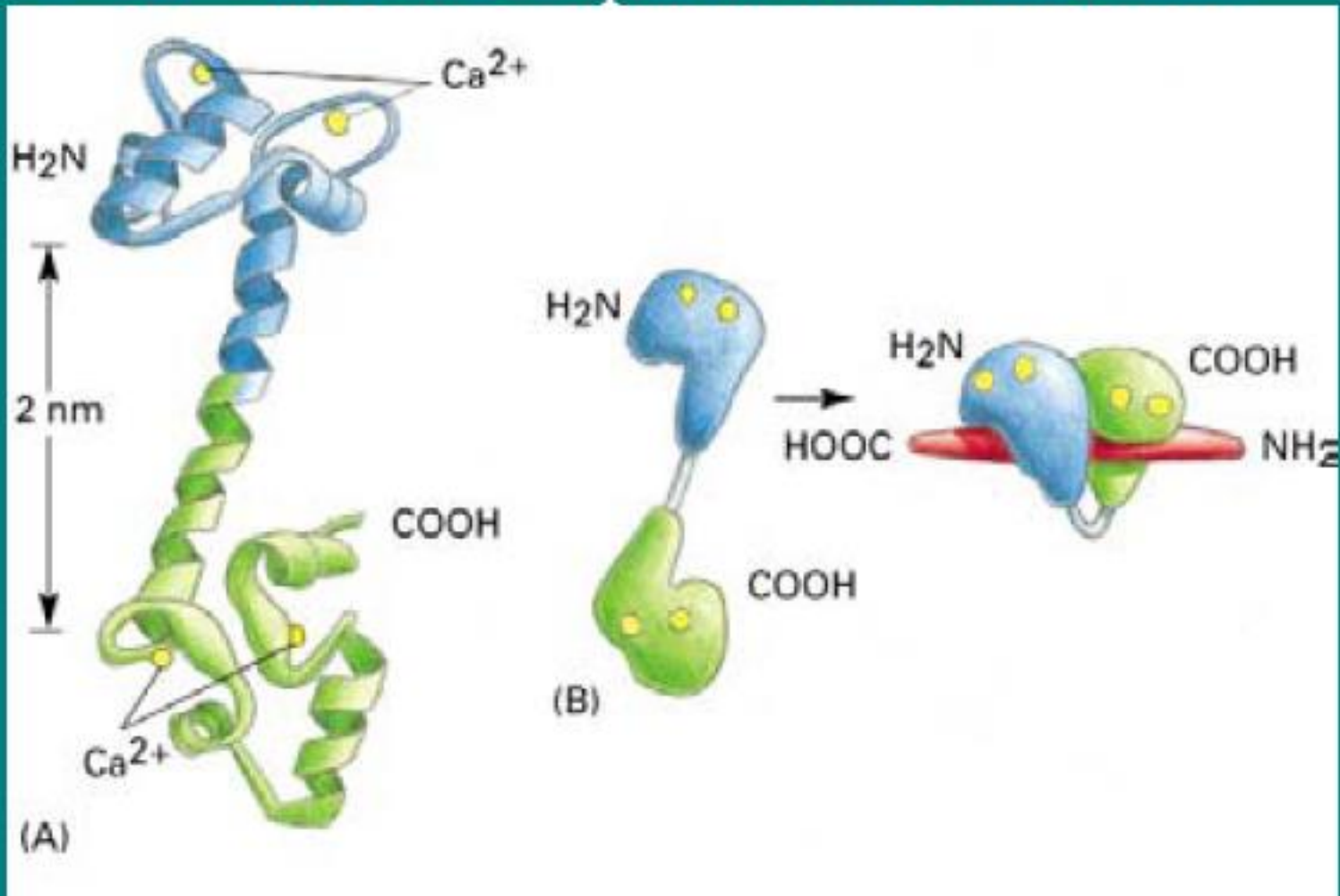


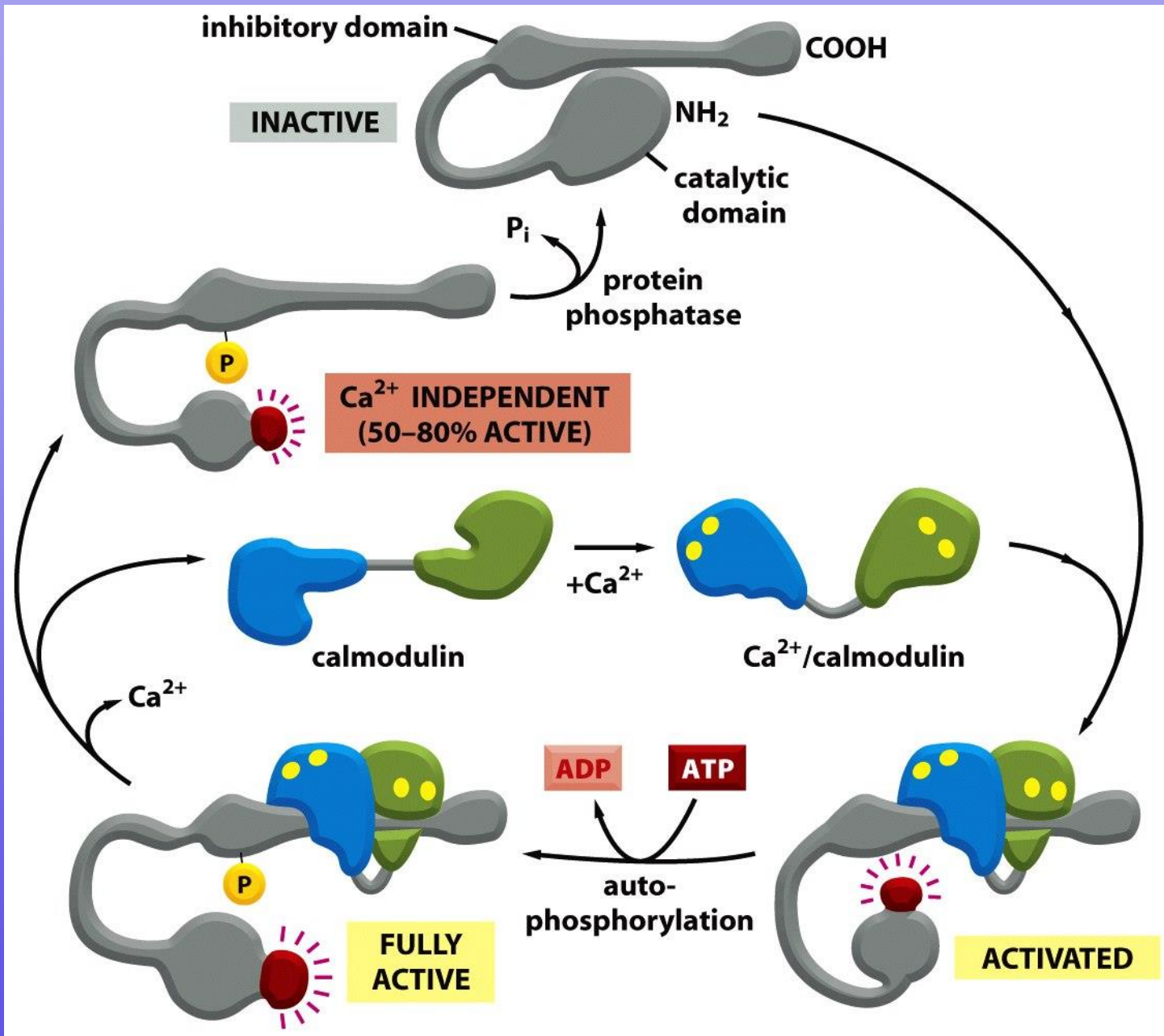
Καλμοδουλίνη: πρωτεΐνες που προσδέχονται Ca^{2+}

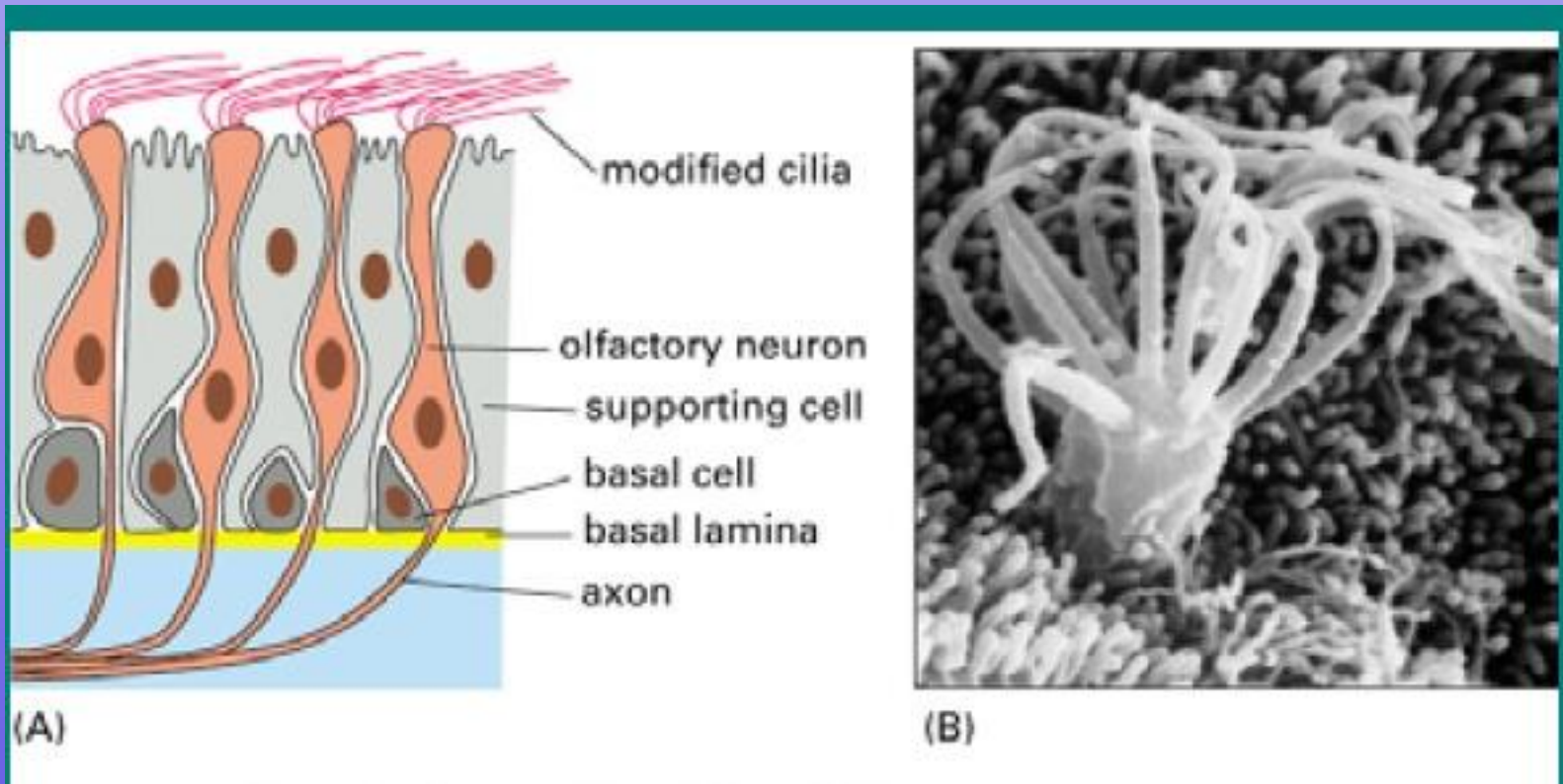


Second Messengers

- Ca^{2+} mediates responses via Calmodulin







Smell and
vision
utilize G-
protein-
linked
receptors

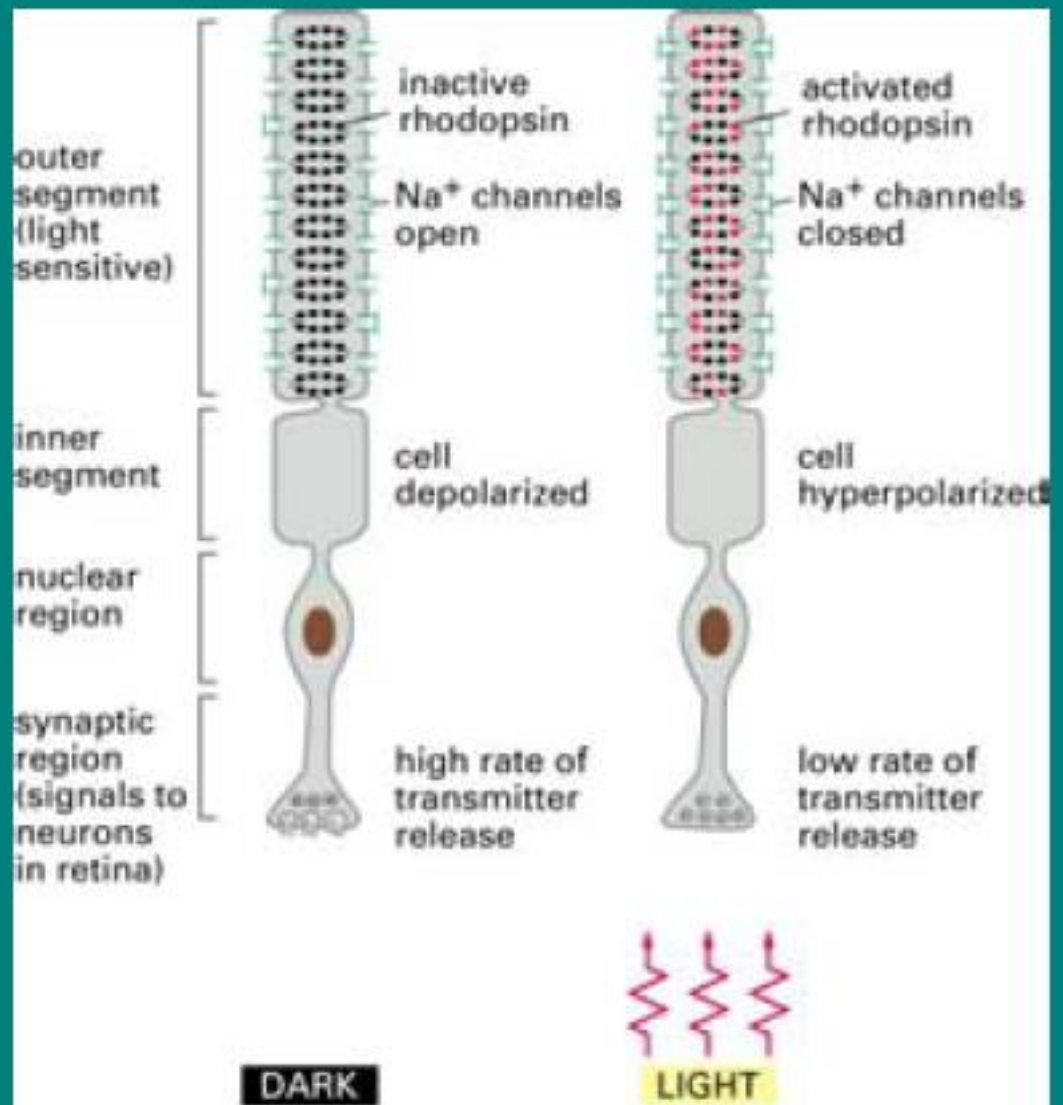


Figure 15-46. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



**one rhodopsin molecule
absorbs one photon**



**500 G-protein (transducin)
molecules are activated**



**500 cyclic GMP phosphodiesterase
molecules are activated**



**10^5 cyclic GMP molecules
are hydrolyzed**



**250 cation channels
close**



**$10^6 - 10^7$ Na^+ ions per second are prevented
from entering the cell
for a period of ~ 1 second**



**membrane potential is
altered by 1 mV**

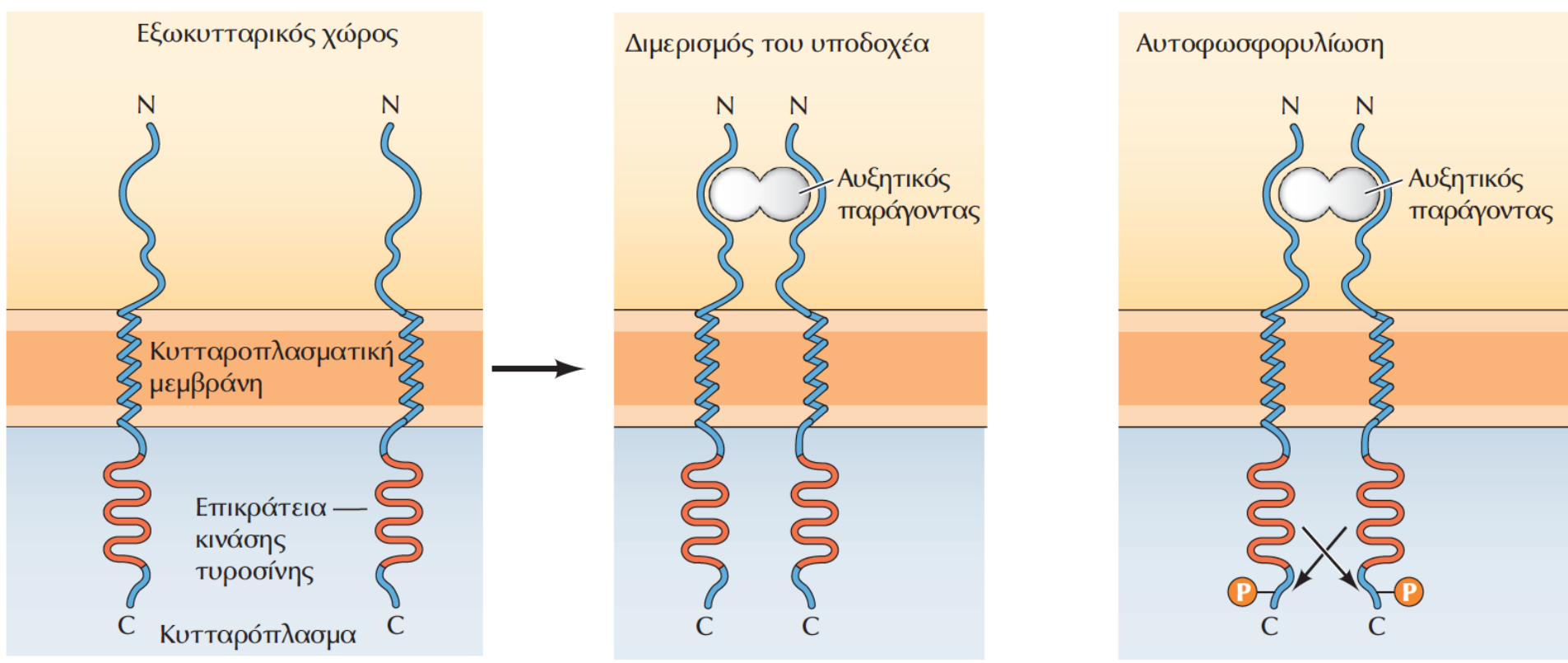


SIGNAL RELAYED TO BRAIN

ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΟΝΤΑΙ ΜΕ ΕΝΖΥΜΑ

6 ΥΠΟΠΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ

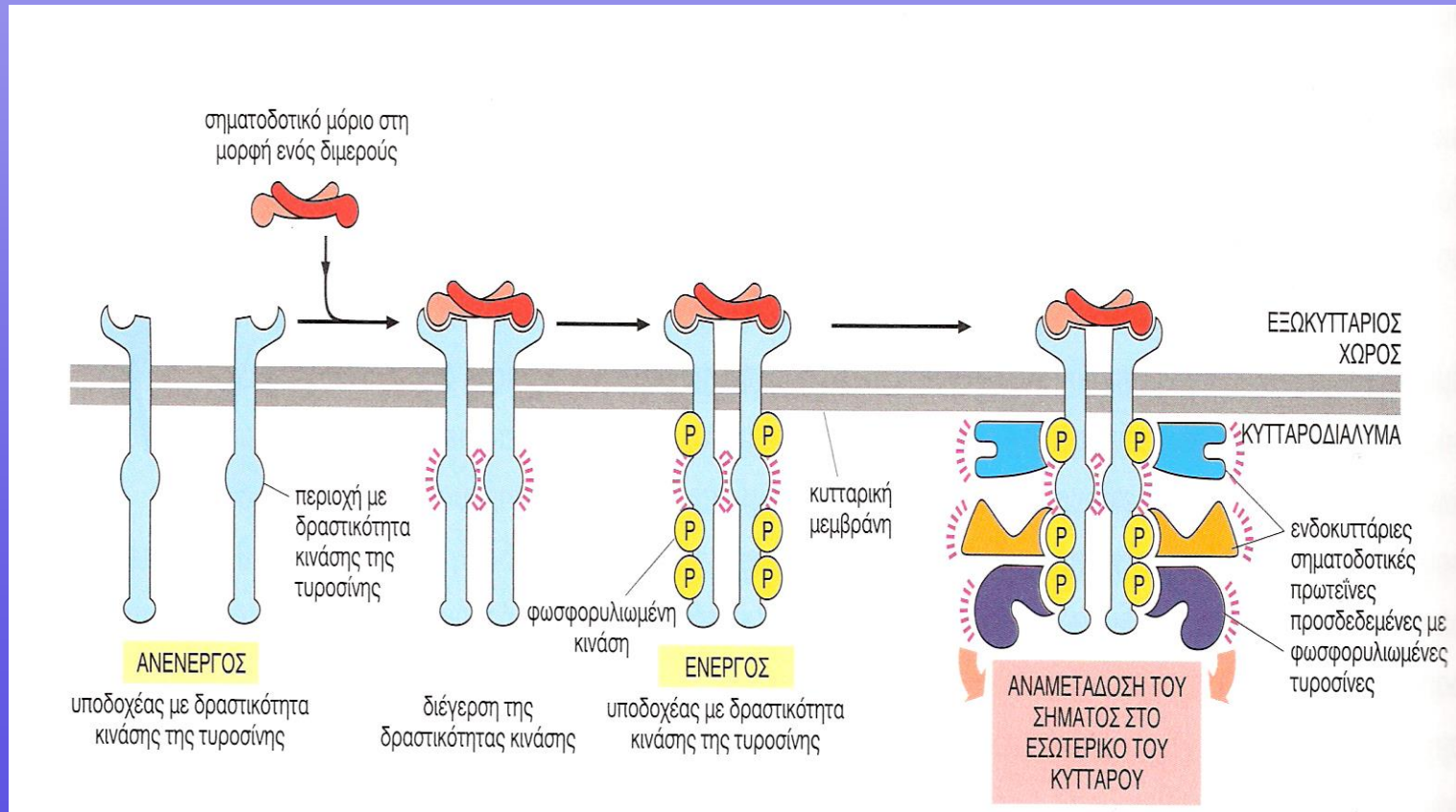
- **ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΚΙΝΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ**
- **ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗΝ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗ ΚΙΝΑΣΗ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ**
- **ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ-ΠΑΡΟΜΟΙΟΙ ΜΕ ΦΩΣΦΑΤΑΣΕΣ ΤΗΣ ΤΥΡΟΣΙΝΗΣ**
- **ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΚΙΝΑΣΗΣ ΣΕΡΙΝΗΣ/ΘΡΕΟΝΙΝΗΣ**
- **ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΓΟΥΑΝΥΛΙΚΗΣ ΚΥΚΛΑΣΗΣ**
- **ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΚΙΝΑΣΗ ΤΗΣ ΙΣΤΙΔΙΝΗΣ**

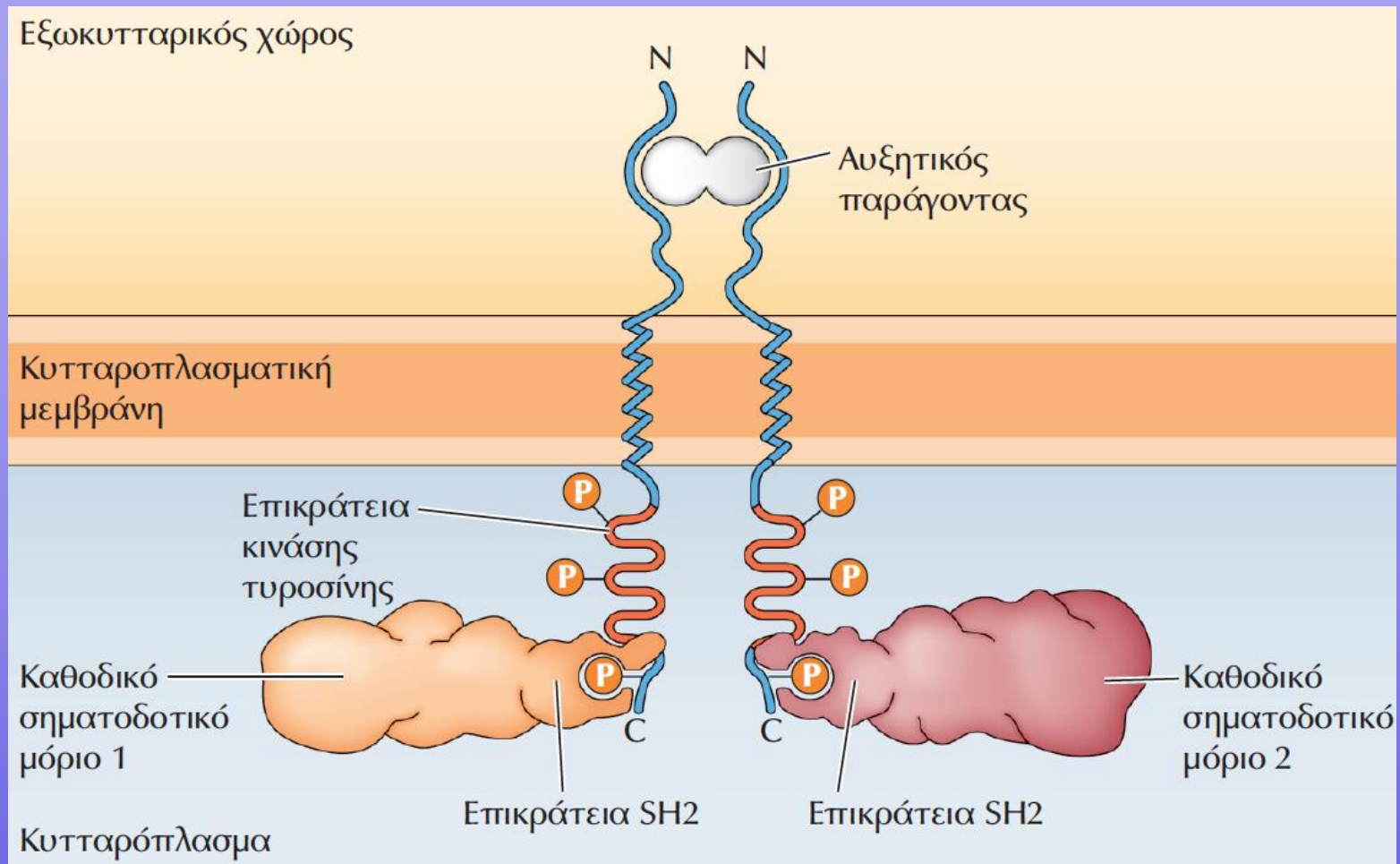


Υποδοχείς-κινάσες τυροσίνης. Κάθε υποδοχέας αποτελείται από την εξωκυτταρική αμινοτελική επικράτεια που ευθύνεται για τη δέσμευση του αντίστοιχου προσδέτη, από μία μονή διαμεμβρανική α-έλικα και από την κυτταροπλασματική καρβοξυτελική επι-κράτεια που φέρει ενεργότητα πρωτεϊνικής κινάσης τυροσίνης. Η πρόσ-δεση του αυξητικού παράγοντα επάγει τον διμερισμό του υποδοχέα. Ο διμερισμός προκαλεί την αυτοφωσφορυλίωση του υποδοχέα καθώς η μία πολυπεπτιδική αλυσίδα φωσφορυλιώνει την άλλη.

ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΕΝΖΥΜΑ

Η πρόσδεση του υποδοχέα προκαλεί 1. **διμερισμό** και οδηγεί σε επαφή των περιοχών με 2. **δραστικότητα κινάσης** που βρίσκονται στις ενδοκυτταρικές ουρές των μορίων του υποδοχέα. Το αποτέλεσμα είναι η 3. **ενεργοποίηση των κινάσων** που φωσφορυλιώνουν η μια την άλλη σε αρκετές πλευρικές αλυσίδες τυροσίνης που λειτουργούν σαν ειδικές θέσεις 4. **πρόσδεσης** για διαφορετικές ενδοκυτταρικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες.

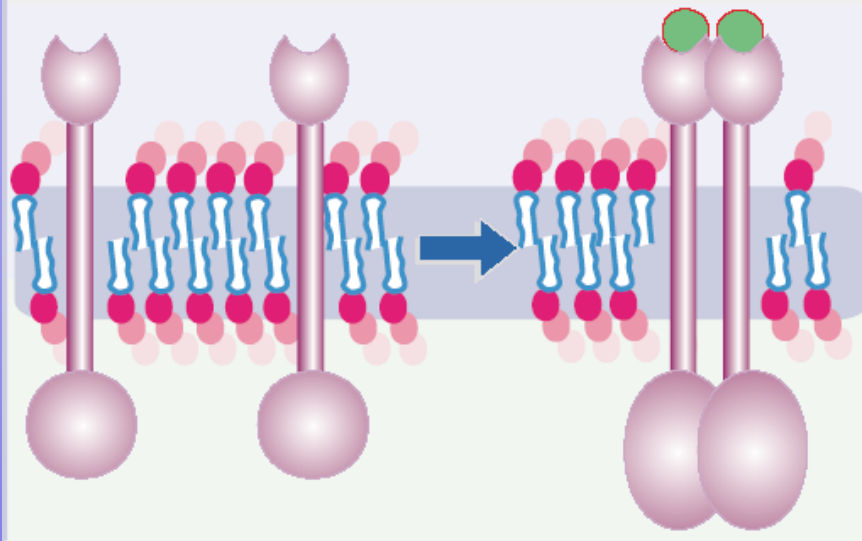




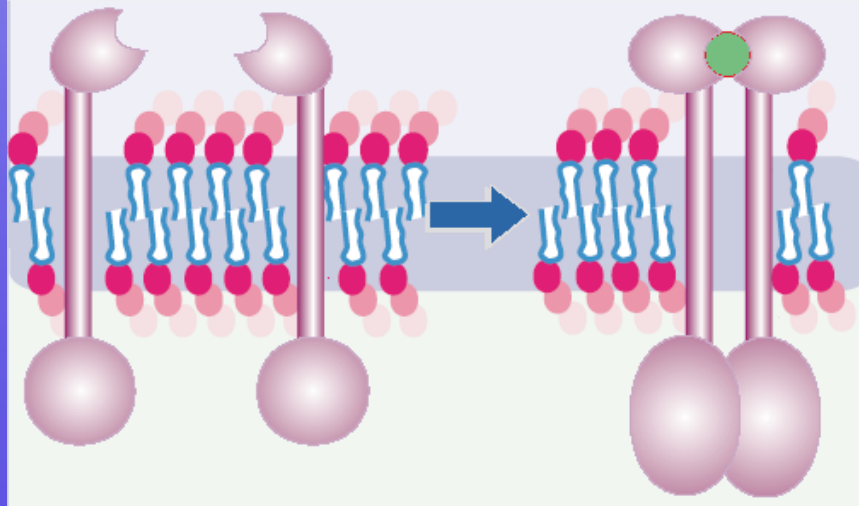
Σύνδεση των καθοδικών σηματοδοτικών μορίων με τους υποδοχείς-κινάσες τυροσίνης. Οι επικράτειες SH2 των καθοδικών σηματοδοτικών παραγόντων αναγνωρίζουν και προσ-δένονται ειδικά σε πεπτίδια των ενεργοποιημένων υποδοχέων τα οποία περιέχουν φωσφοτυροσίνες.

Ο διμερισμός μπορεί να συμβεί με διάφορους τρόπους

Η δέσμευση του προσδέτη προκαλεί το διμερισμό

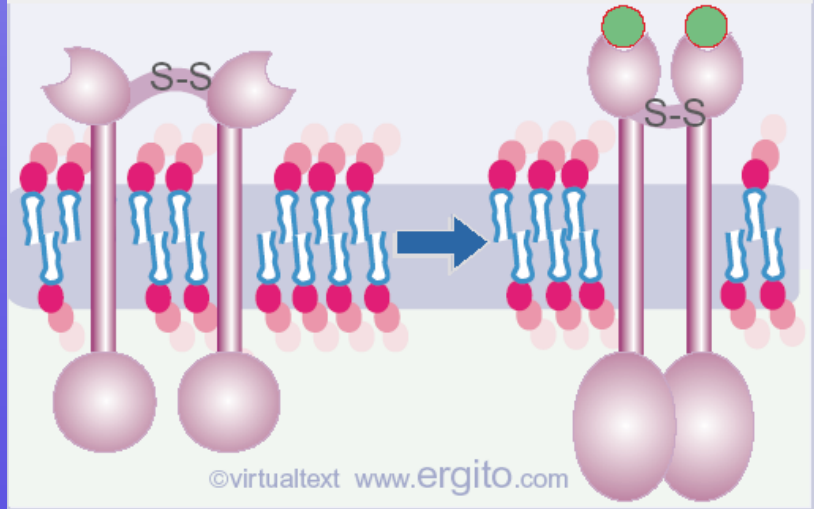


Δεσμεύεται ο προσδέτης και μέσω αυτού συνδέονται δύο μονομερή



Εικόνα 28.17 Η δέσμευση του προσδέτη ακολουθείται από το διμερισμό του υποδοχέα, ο οποίος επιτυγχάνεται με διάφορους τρόπους. Ανεξάρτητα από τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται, ο διμερισμός προκαλεί το σχηματισμό νέων επαφών ανάμεσα στις κυτταροπλασματικές επικράτειες.

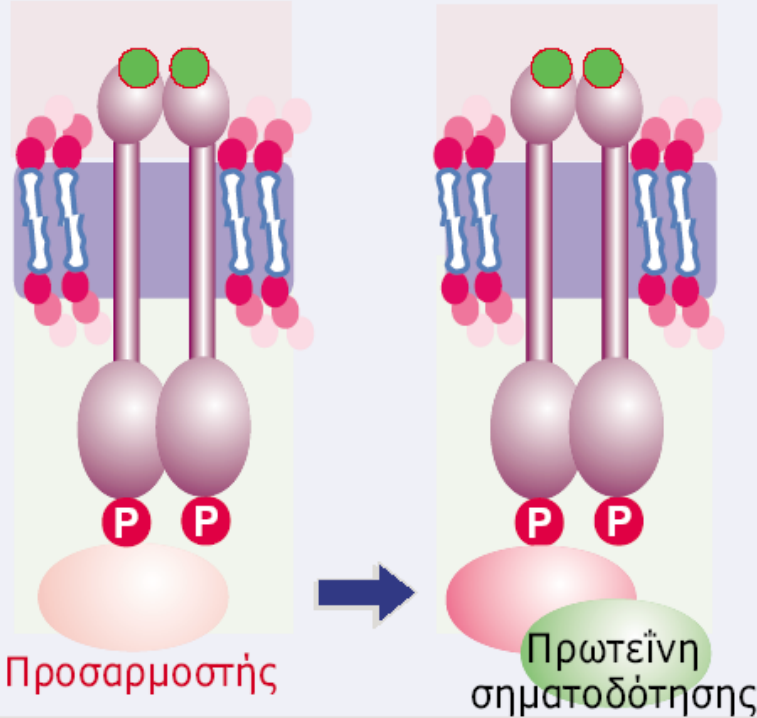
Η δέσμευση του προσδέτη προκαλεί αλλαγές στη στερεοδιάταξη των μονομερών



©virtualtext www.ergito.com

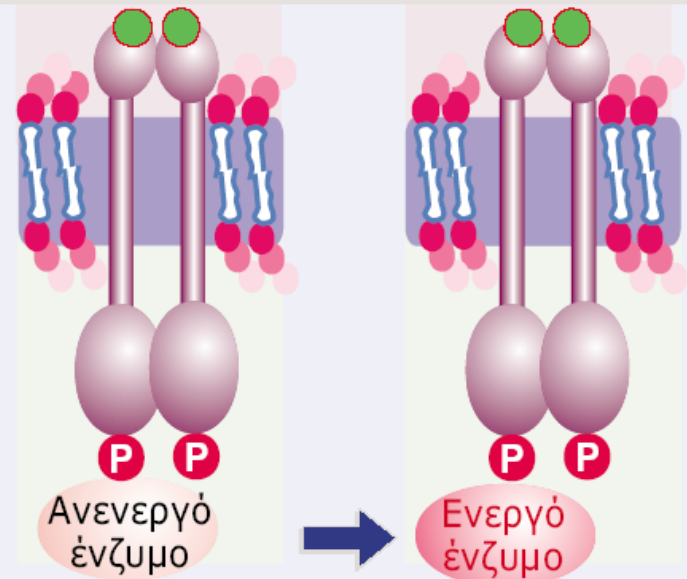
Η φωσφορυλίωση ενεργοποιεί τους υποδοχείς

Ενεργοποιημένος προσαρμοστής "στρατολογεί" άλλες πρωτεΐνες

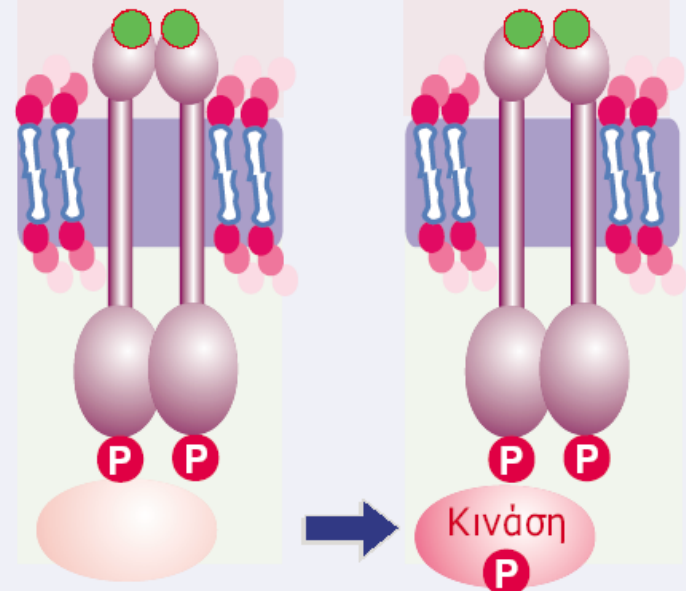


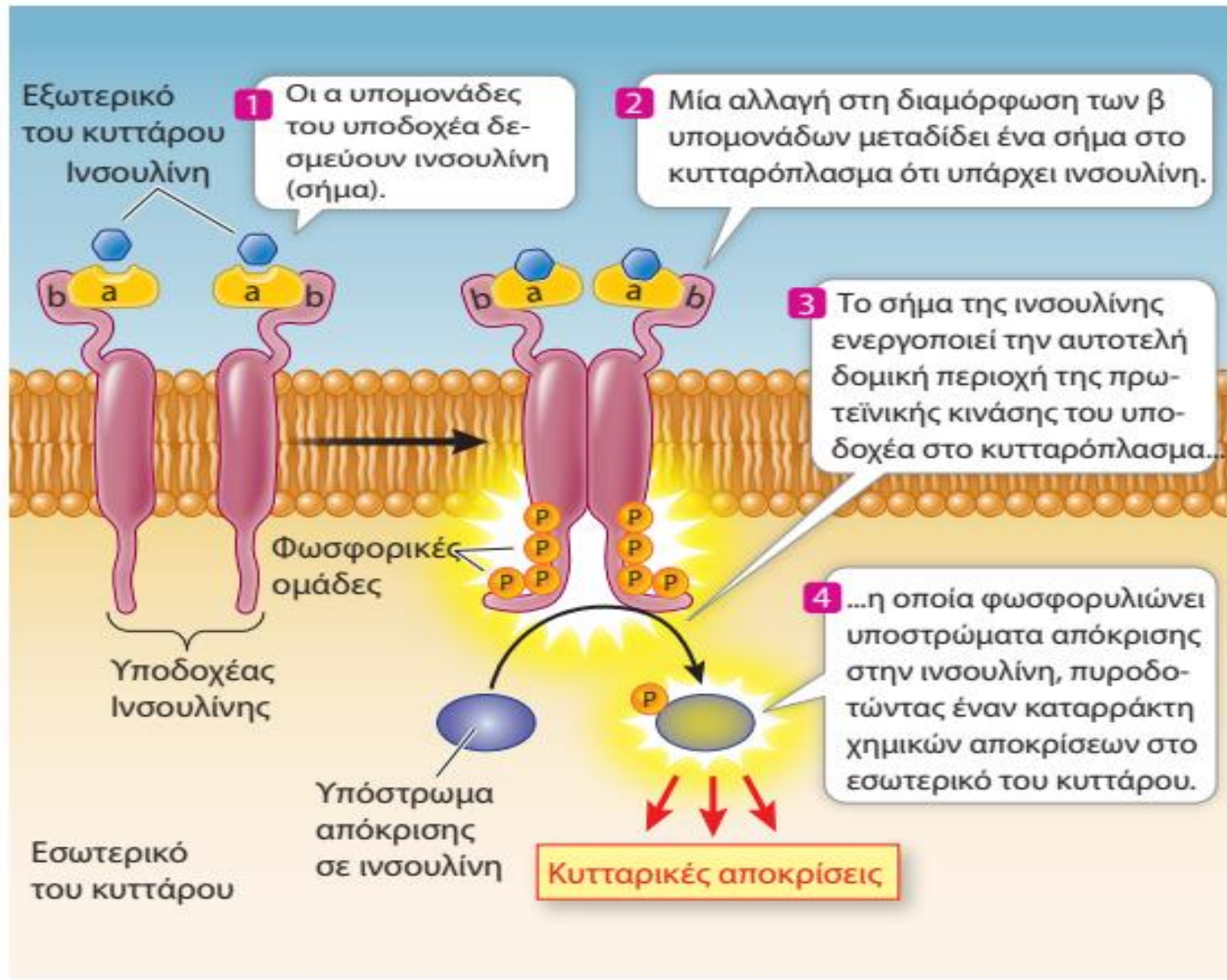
Εικόνα 28.18 Η φωσφορυλίωση της ενδοκυτταρικής επικράτειας ενός υποδοχέα δημιουργεί θέσεις πρόσδεσης για πρωτεΐνες του κυτταροδιαλύματος.

Ο στόχος ενεργοποιείται μέσω της αλληλεπίδρασής του με τον υποδοχέα

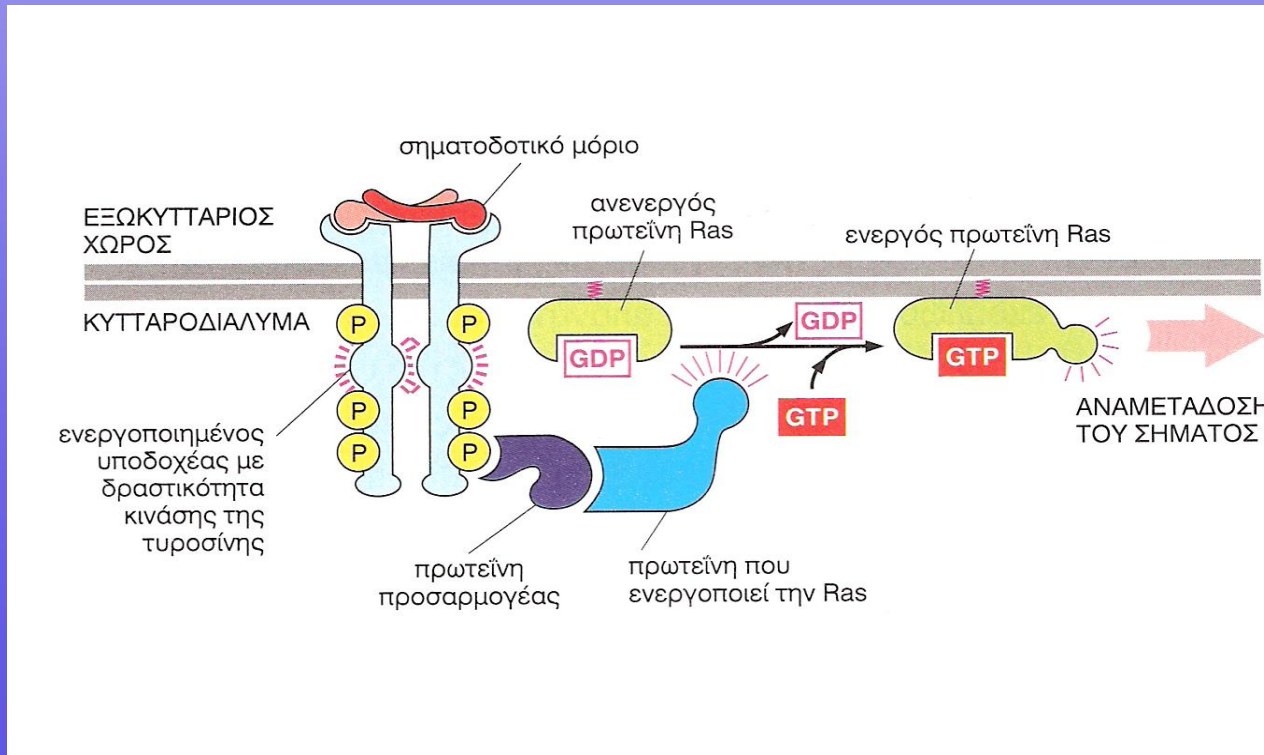
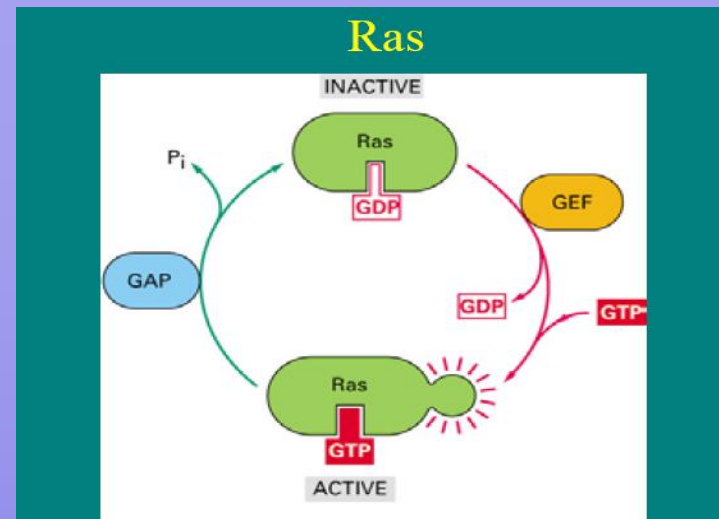


Ο στόχος φωσφορυλιώνεται

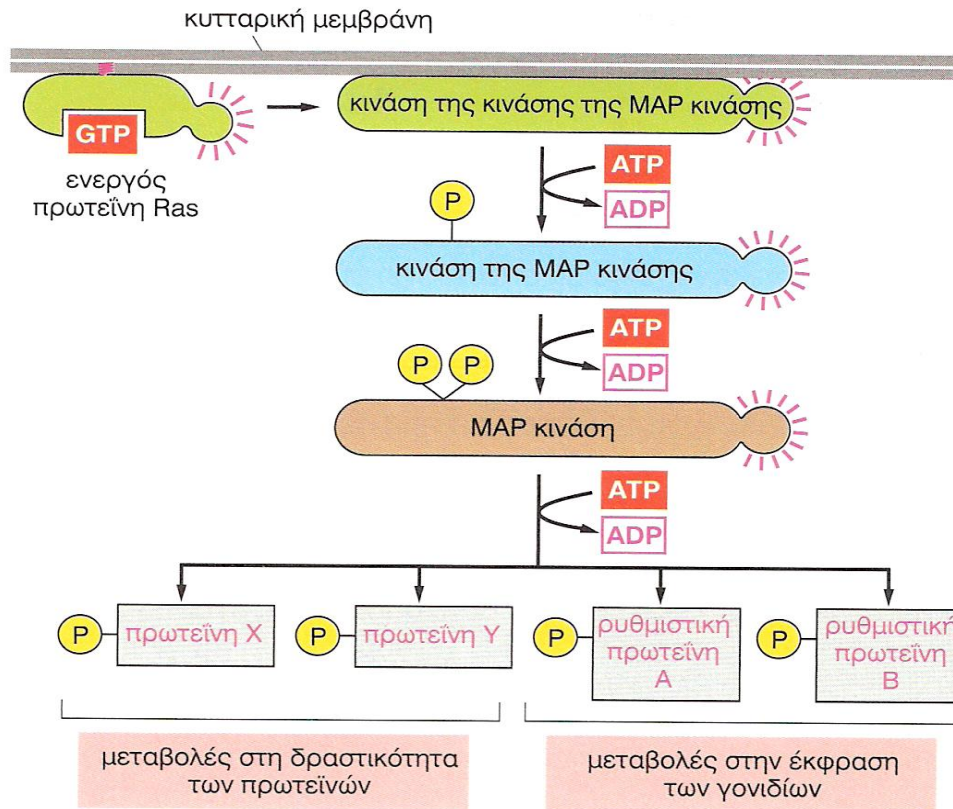




Ενεργοποίηση της πρωτεΐνης Ras

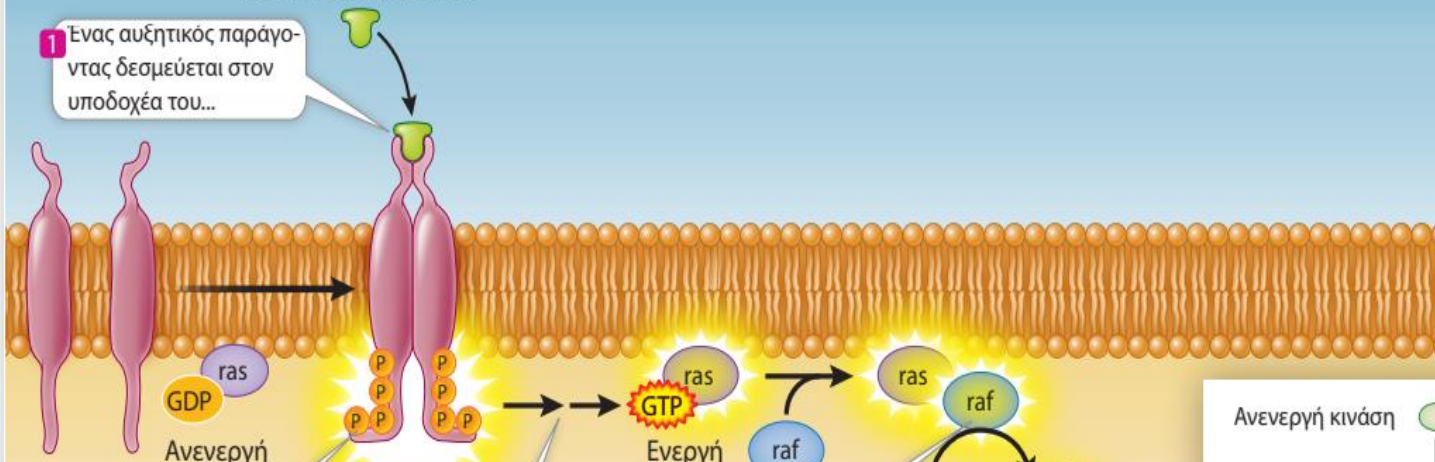


Η Ras ενεργοποιεί την ακολουθία φωσφορυλίωσης των MAP κινασών



Εξωτερικό του κυττάρου
Αυξητικός παράγοντας

1 Ένας αυξητικός παράγοντας δεσμεύεται στον υποδοχέα του...



2 ...ο οποίος αυτο-φωσφορυλιώνεται.

3 Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας ξεκινά μία σειρά γεγονότων που επιτρέπουν στη ras να δεσμεύσει GTP και να ενεργοποιηθεί.

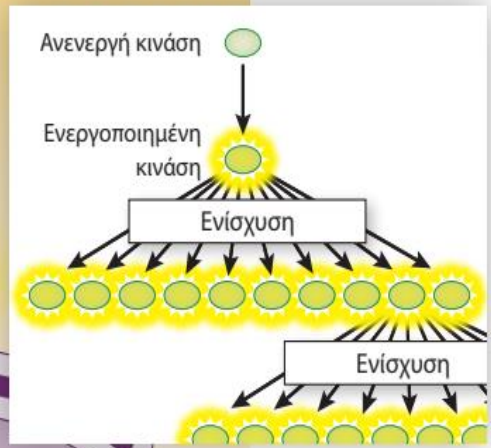
4 Η ενεργοποιημένη ras δεσμεύει και ενεργοποιεί raf.

5 Η ενεργοποιημένη raf είναι μία πρωτεϊνική κινάση η οποία φωσφορυλιώνει πολλά μόρια MEK.

6 Η ενεργοποιημένη MEK είναι μία πρωτεϊνική κινάση η οποία φωσφορυλιώνει πολλά μόρια κινάσης MAP.

7 Όταν η κινάση MAP ενεργοποιηθεί με φωσφορυλίωση, μπορεί να εισέλθει στον πυρήνα.

Κυτταρικές αποκρίσεις (συμπεριλαμβανομένης της διέγερσης της κυτταρικής διαίρεσης)



Εσωτερικό του κυττάρου

Πυρήνας

Ser/thr Kinase Cascade activated by Ras and PKC

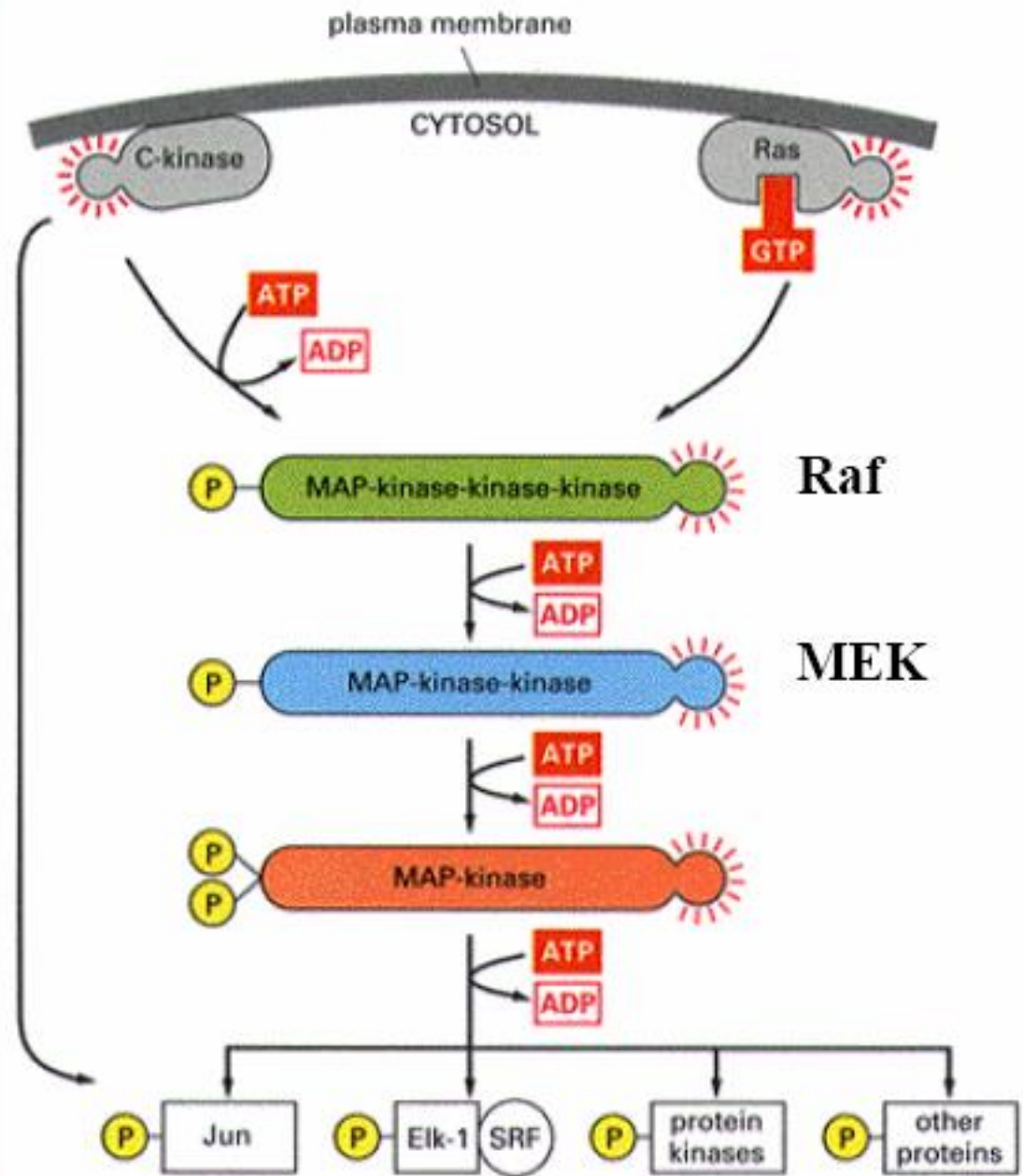


Figure 15-54 from: *Molecular Biology of the Cell* by Alberts et al. 1994, Garland Publishing Inc. New York, NY

20.5 Multiple MAP kinase pathways are found in eukaryotic cells

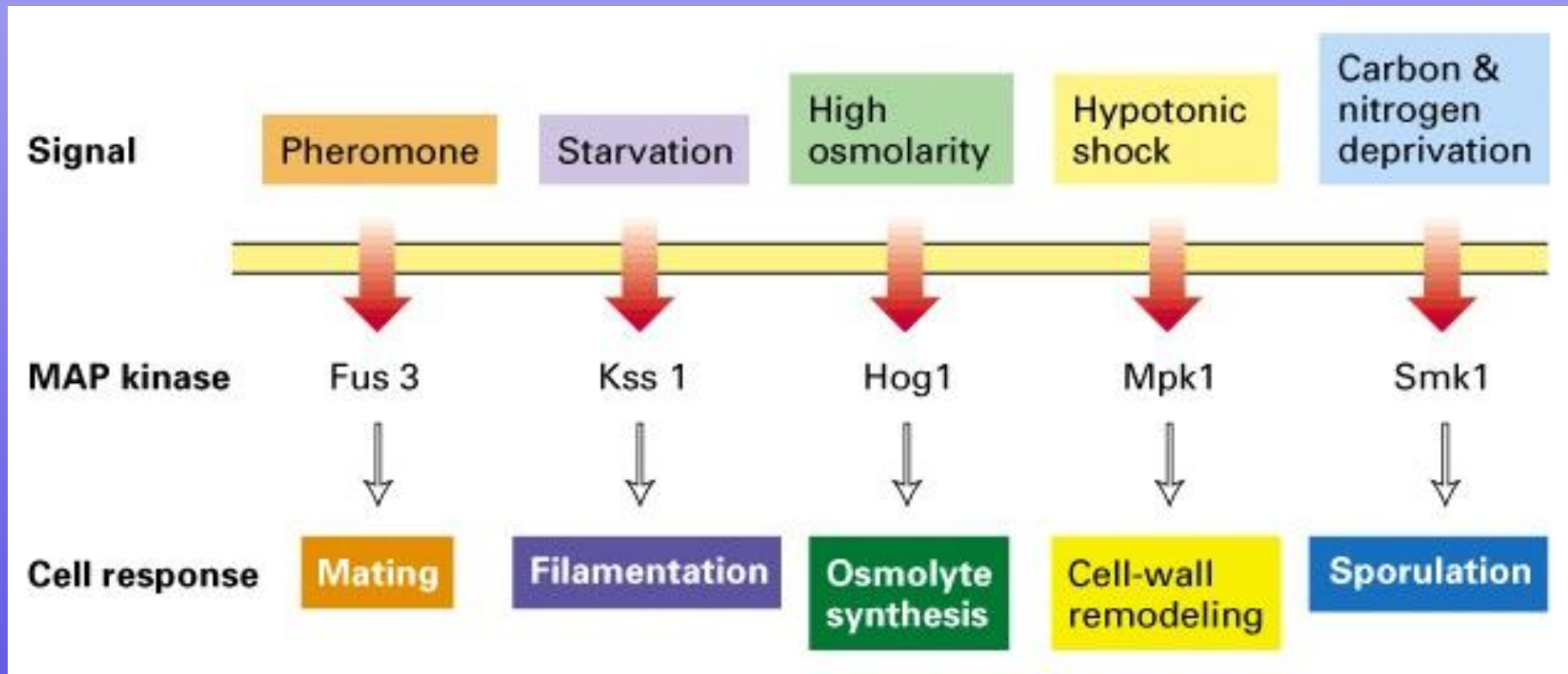


Figure 20-32

JAK/STAT Pathway

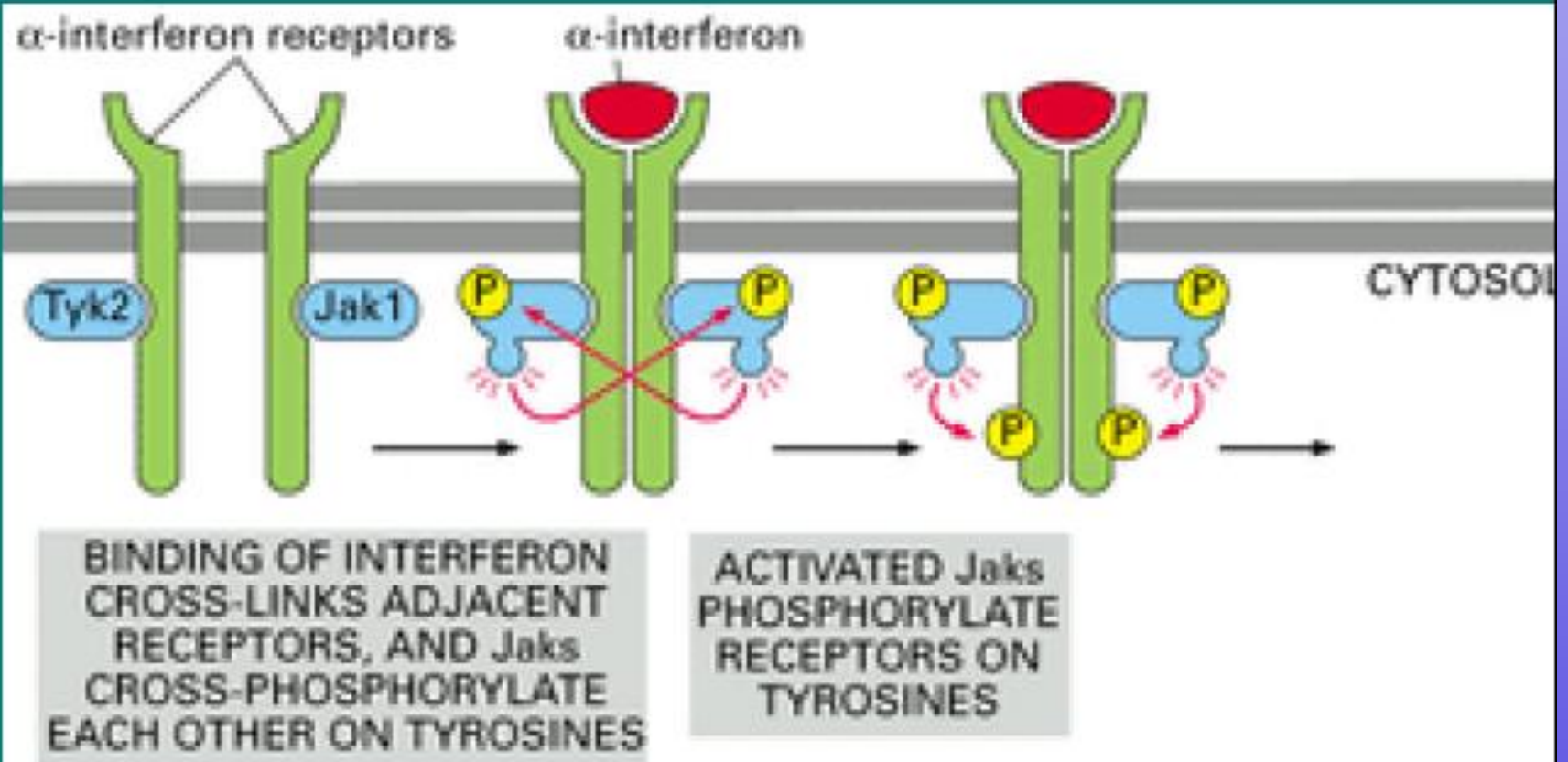
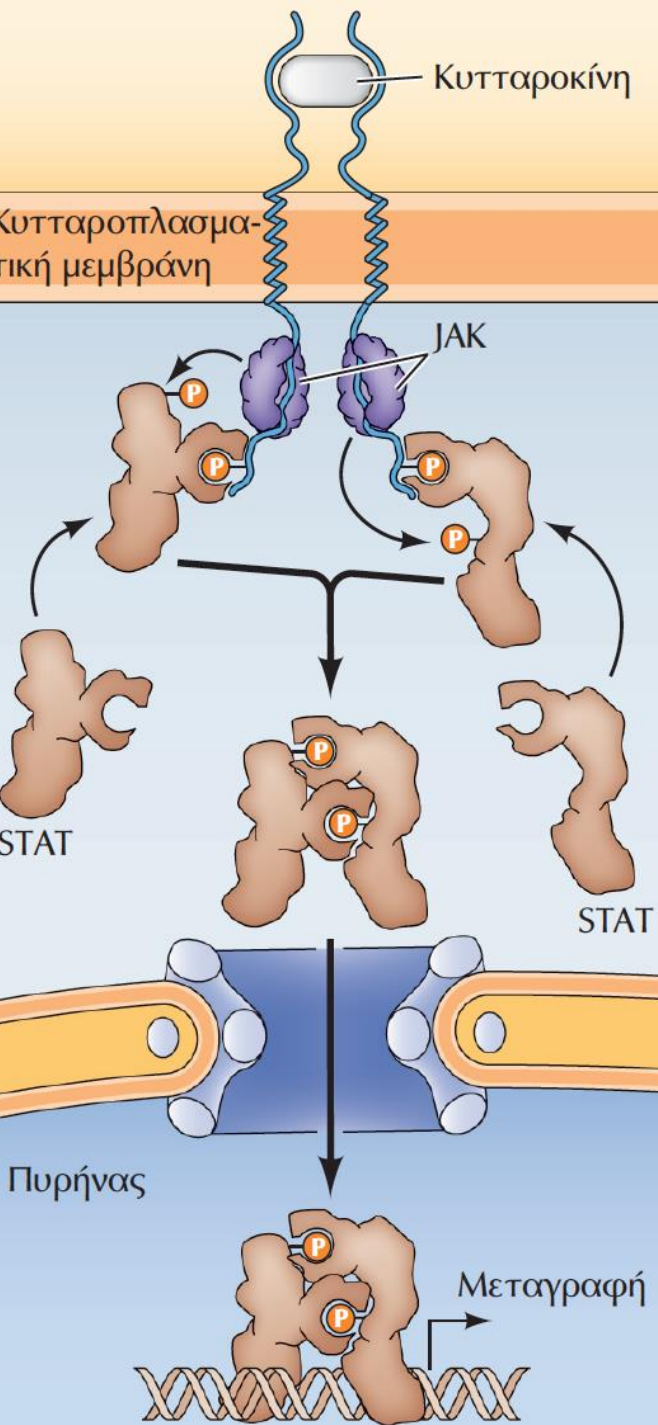
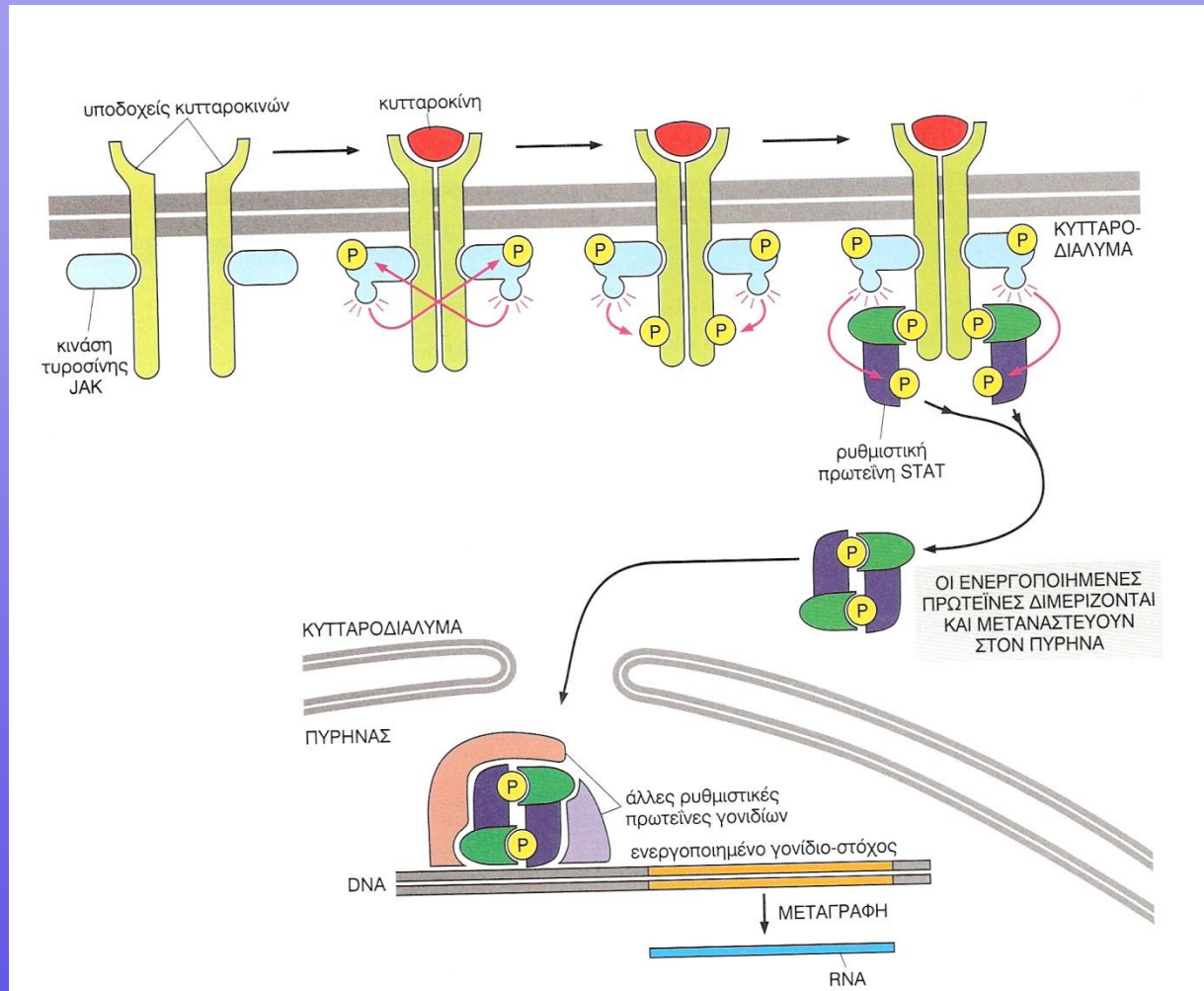


Figure 15-63 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

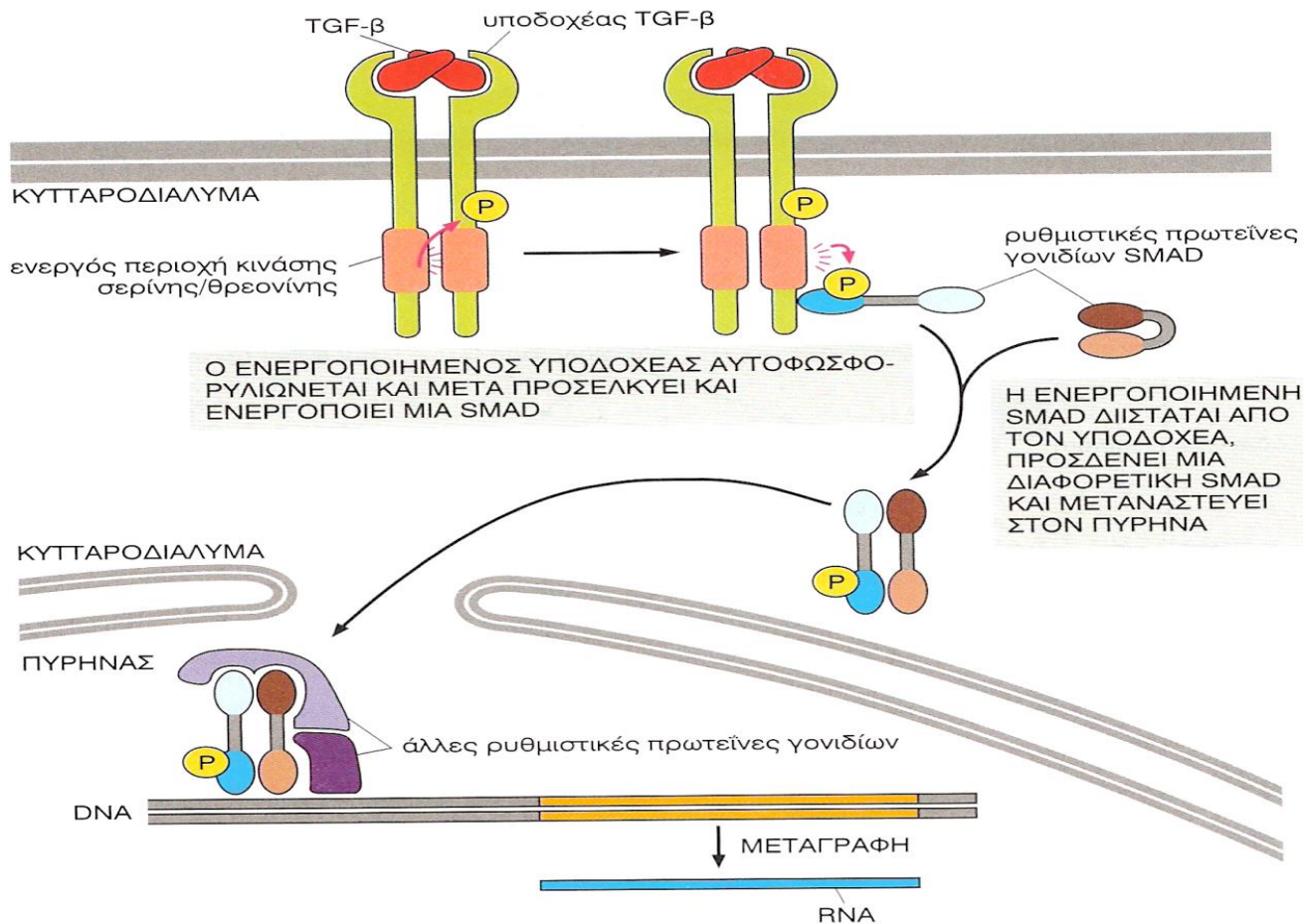


Το μονοπάτι JAK/STAT. Οι πρωτεΐνες STAT είναι μεταγραφικοί παράγοντες που διαθέτουν επικράτειες SH2, μέσω των οποίων οι STAT δεσμεύονται σε θέσεις πρόσδεσης που περιέχουν φωσφοτυροσίνη. Σε μη διεγερμένα κύτταρα, οι ανενεργές πρωτεΐνες STAT εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα. Η διέγερση υποδοχέων κυτταροκινών οδηγεί στην πρόσδεση των πρωτεϊνών STAT στους υποδοχείς, όπου φωσφορυλιώνονται από πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης JAK που είναι επίσης συνδεδεμένες με τον υποδοχέα. Στη συνέχεια, οι φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες STAT διμερίζονται και μετατοπίζονται στον πυρήνα, όπου ενεργοποιούν τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων.

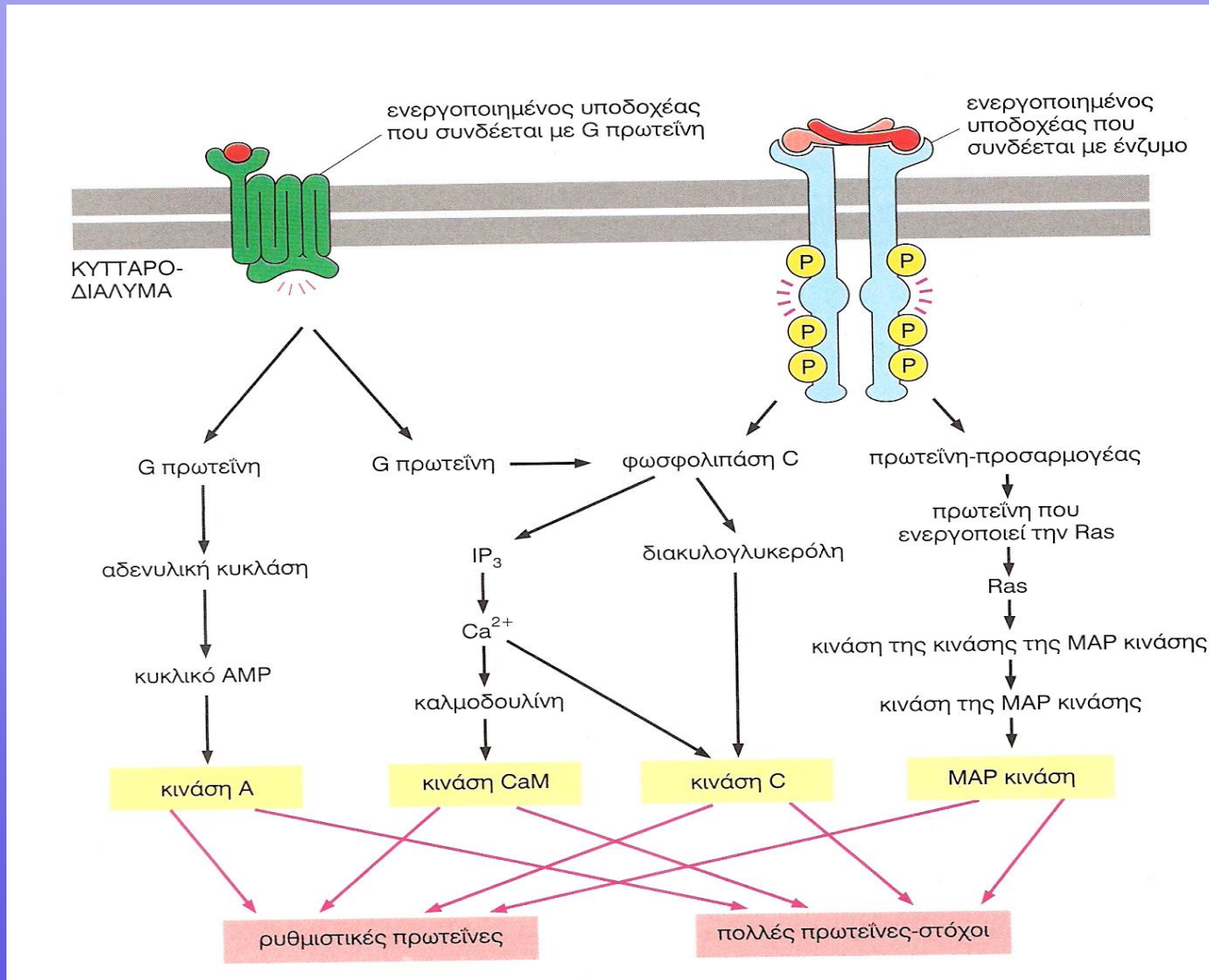
Οι υποδοχείς των κυτταροκινών σχετίζονται με κυτταροπλασματικές κινάσες της τυροσίνης



Οι υποδοχείς του TGF- β ενεργοποιούν ρυθμιστικές πρωτεΐνες γονιδίων άμεσα στην κυτταρική μεμβράνη



Παράλληλες σηματοδοτικοί οδοί και οι μεταξύ τους διασυνδέσεις



Πιθανοί μηχανισμοί ολοκλήρωσης σημάτων

