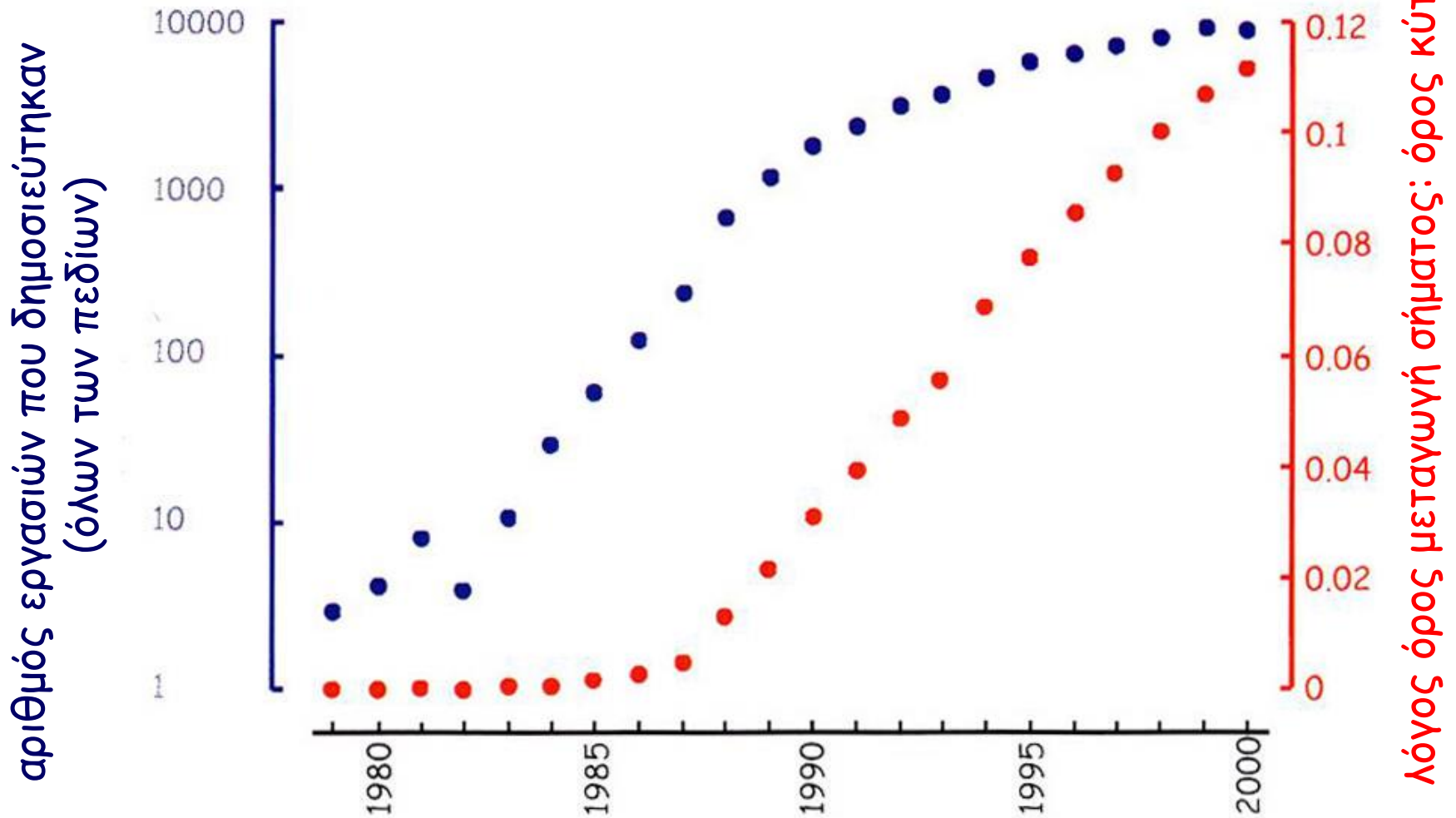


# 2014

Δευτέρα	Τρίτη
17/02 1 <sup>ο</sup> : Εισαγωγή-I	18/02 2 <sup>ο</sup> : Εισαγωγή-II
24/02 3 <sup>ο</sup> : Εισαγωγή-I	25/02 4 <sup>ο</sup> : Χασμοσύνδεσμοι
03/03 <b>Καθαρά Δευτέρα</b>	04/03 5 <sup>ο</sup> : Notch – Κανάλια-I
10/03 6 <sup>ο</sup> : Κανάλια-II	11/03 7 <sup>ο</sup> : GPCRs-I
17/03 Test στα μαθήματα 1 <sup>ο</sup> – 6 <sup>ο</sup>	18/03 8 <sup>ο</sup> : GPCRs-II
24/03 9 <sup>ο</sup> : GPCRs-III	25/03 <b>Αργία</b>
31/03 10 <sup>ο</sup> : Ο ρόλος του Ca <sup>2+</sup>	01/04 11 <sup>ο</sup> : Γουανυλικές Κυκλάσες
07/04 Test στα μαθήματα 7 <sup>ο</sup> – 11 <sup>ο</sup>	08/04 12 <sup>ο</sup> : Φωτομεταγωγή - NO
14/04 <b>Πάσχα</b>	15/04 <b>Πάσχα</b>
21/05 <b>Πάσχα</b>	22/05 <b>Πάσχα</b>
28/04 13 <sup>ο</sup> : Κινάσες Ser/Thr - Φωσφατάσες	29/04 14 <sup>ο</sup> : Υποδοχείς κινάσες Tyr
05/05 15 <sup>ο</sup> : Δομικές περιοχές	06/05 16 <sup>ο</sup> : Μικρές GTPάσες-I
12/05 17 <sup>ο</sup> : Μικρές GTPάσες-II	13/05 18 <sup>ο</sup> : MAP Κινάσες
19/05 Test στα μαθήματα 12 <sup>ο</sup> – 18 <sup>ο</sup>	20/05 19 <sup>ο</sup> : Υποδοχείς συνδεδεμένοι με κινάσες Tyr
26/05 20 <sup>ο</sup> : Υποδοχείς κινάσες Ser/Thr	27/05 21 <sup>ο</sup> : Πυρηνικοί Υποδοχείς
02/06 22 <sup>ο</sup> : Ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου I	03/06 23 <sup>ο</sup> : Ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου II
09/06 <b>Του Αγίου Πνεύματος</b>	03/06 Test στα μαθήματα 18 <sup>ο</sup> – 23 <sup>ο</sup>

## Εμφάνιση του όρου ΜΕΤΑΓΩΓΗ ΣΗΜΑΤΟΣ



*Springer, M.S., Goy, M.E., Adler, J. Protein methylation in behavioural control mechanisms and in signal transduction. Nature 1979; 280: 279-84*

# Βιολογικά σήματα

- **Περιβαλλοντικά ερεθίσματα:** ήχος, φως, θερμοκρασία, άγγιγμα, γεύση και οσμή, μόρια, ξενοβιοτικά, τοξικές ουσίες, άλλοι στρεσογόνοι παράγοντες.
- **Μεταξύ οργανισμών:** φερομόνες, φυλετικές ορμόνες, ήχος, όψη, άγγιγμα, γεύση, οσμή.
- **Μεταξύ κυττάρων:** ορμόνες, φυτικές ορμόνες, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, νευροδιαβιβαστές, μονοξείδιο του αζώτου, ATP, διαμεμβρανικές πρωτεΐνες.
- **Εντός των κυττάρων:** δεύτεροι διαβιβαστές (όπως τα κυκλικά νουκλεοτίδια, η διακυλογλυκερόλη, η τριφωσφορική ινοσιτόλη, τα φωσφοϊνοσιτίδια, το  $Ca^{2+}$ ) και οι περιοχές αλληλεπίδρασης των πρωτεϊνών.
- **Εντός των πρωτεϊνικών μορίων:** αλλαγές στη διαμόρφωση.

Η δια- και ενδοκυτταρική μεταγωγή σήματος ακολουθεί τους ίδιους κανόνες με τη γλώσσα, όπου τα σήματα (οι λέξεις και οι προτάσεις) έχουν κάποια έννοια μόνο για αυτούς που είναι καλοί γνώστες της γλώσσας ή κατέχουν το πρόγραμμα αποκωδικοποίησης.

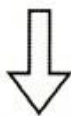
Η επεξεργασία των διαφορετικών σημάτων απαιτεί ένα δίκτυο από μηχανισμούς - διακόπτες, οι οποίοι θα παίρνουν αποφάσεις του τύπου Ναι-Όχι και θα είναι ικανοί να προσαρμόζονται και να μαθαίνουν.



1. Περιβαλλοντικό σήμα (αισθητήριο, χημικό, ηλεκτρικό, κλπ)



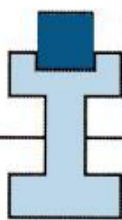
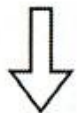
2. Σύνθεση χημικού σήματος, Αποθήκευση, Έκκριση



Σήμα μεταξύ κυττάρων:  
χημικός διαβιβαστής  
messenger



3. Μεταφορά του σήματος



Υποδοχέας

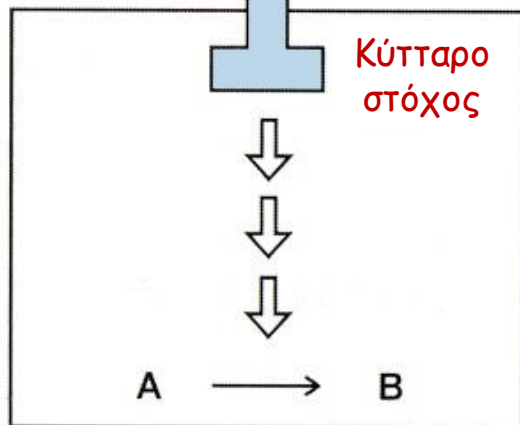
Κύτταρο  
στόχος

Αναγνώριση  
του σήματος

Μεταγωγή  
σήματος

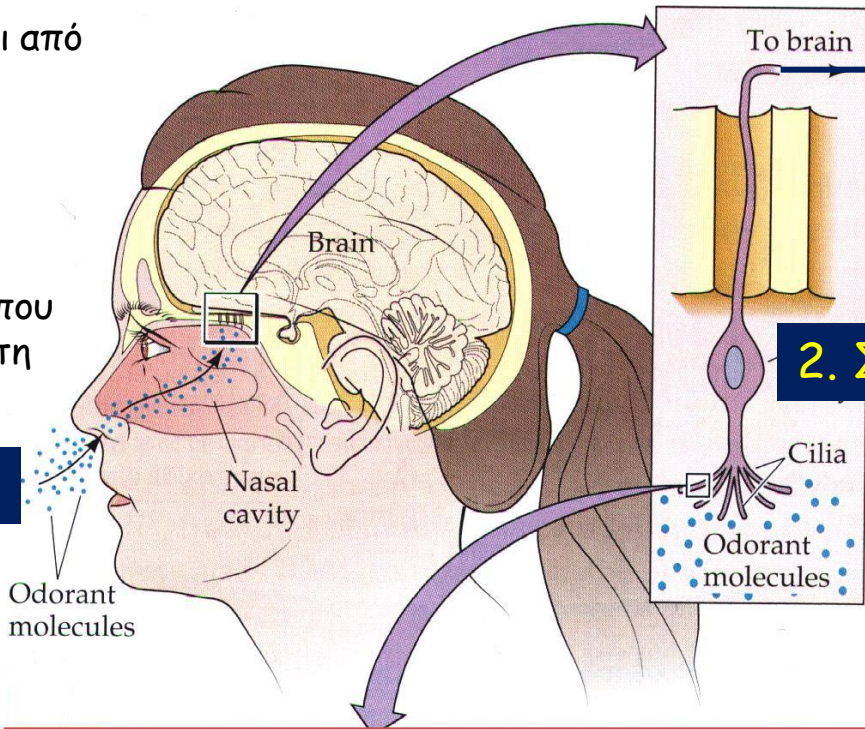
Βιοχημική  
απάντηση

4. Επαγωγή  
βιοχημικών  
αντιδράσεων



Τα δίκτυα μεταγωγής σήματος αποτελούνται από πρωτεΐνες, οι οποίες έχουν τη μοναδική ικανότητα να επεξεργάζονται τα δεδομένα σύμφωνα με λογικές αρχές του τύπου Ναι-Όχι αλλάζοντας τη διαμόρφωσή τους.

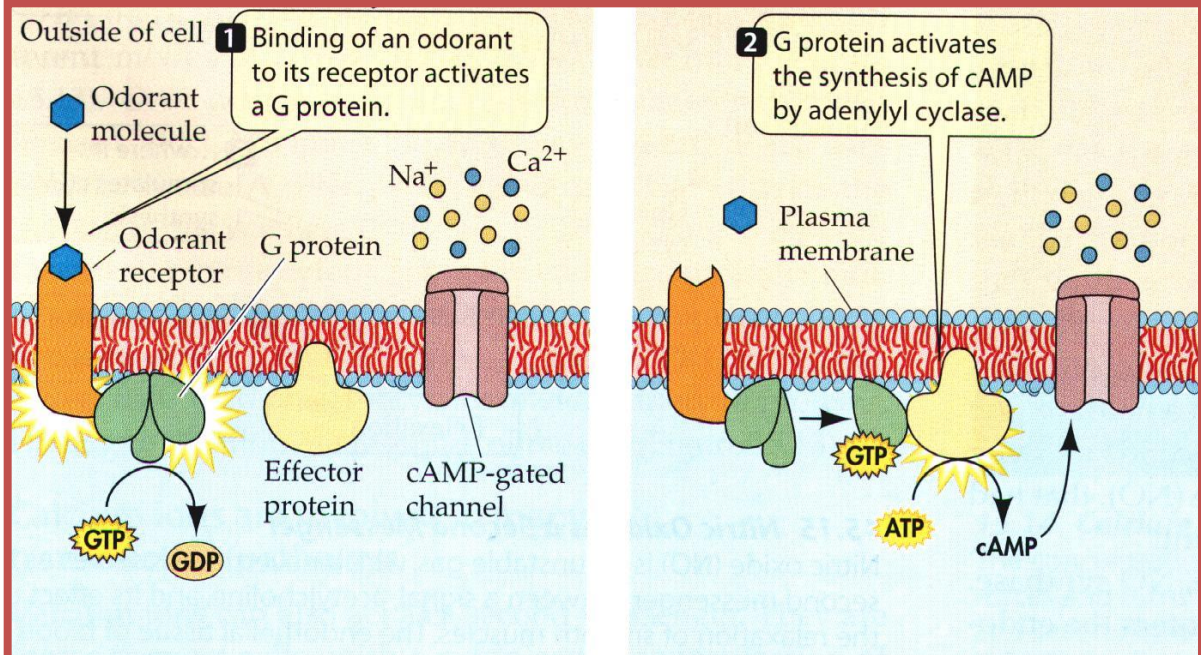
### 1. Ερέθισμα



### 3. Κύτταρο-στόχος

### 2. Σηματοδοτικό κύτταρο

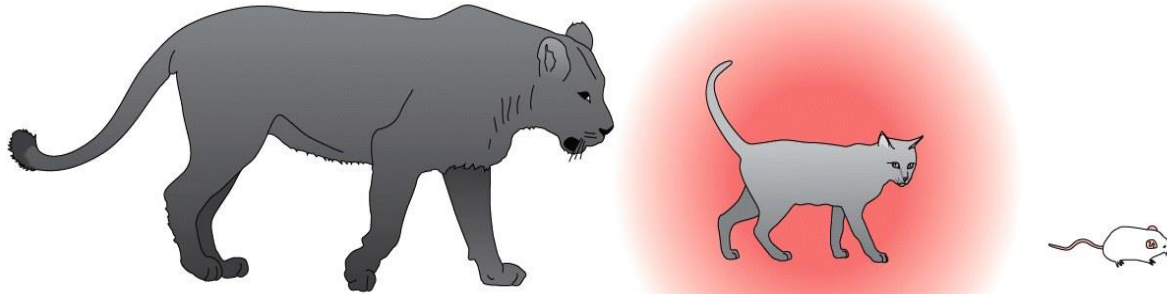
Οι πρωτεΐνες αυτού του δικτύου επικοινωνούν η μία με την άλλη μέσω ενός μικρού αριθμού απλών βιοχημικών αντιδράσεων. Η πολυπλοκότητα αυξάνεται από έναν απεριόριστο αριθμό συνδυασμών από λίγα στοιχεία και όχι από έναν τεράστιο αριθμό από πολύπλοκες δομές και αντιδράσεις.



Ο όρος **μεταγωγή σήματος** (signal transduction) αναφέρεται στους μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους το κύτταρο επεξεργάζεται τις πληροφορίες που μεταφέρουν τα εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα, και δημιουργεί την κατάλληλη απόκριση που εξασφαλίζει με τον καλύτερο τρόπο την επιβίωσή του.

**Μεταγωγή σήματος** είναι η διαδικασία της αποκωδικοποίησης των σημάτων από το δέκτη, παρόλο που η επεξεργασία σήματος θα ήταν ένας καταλληλότερος όρος.

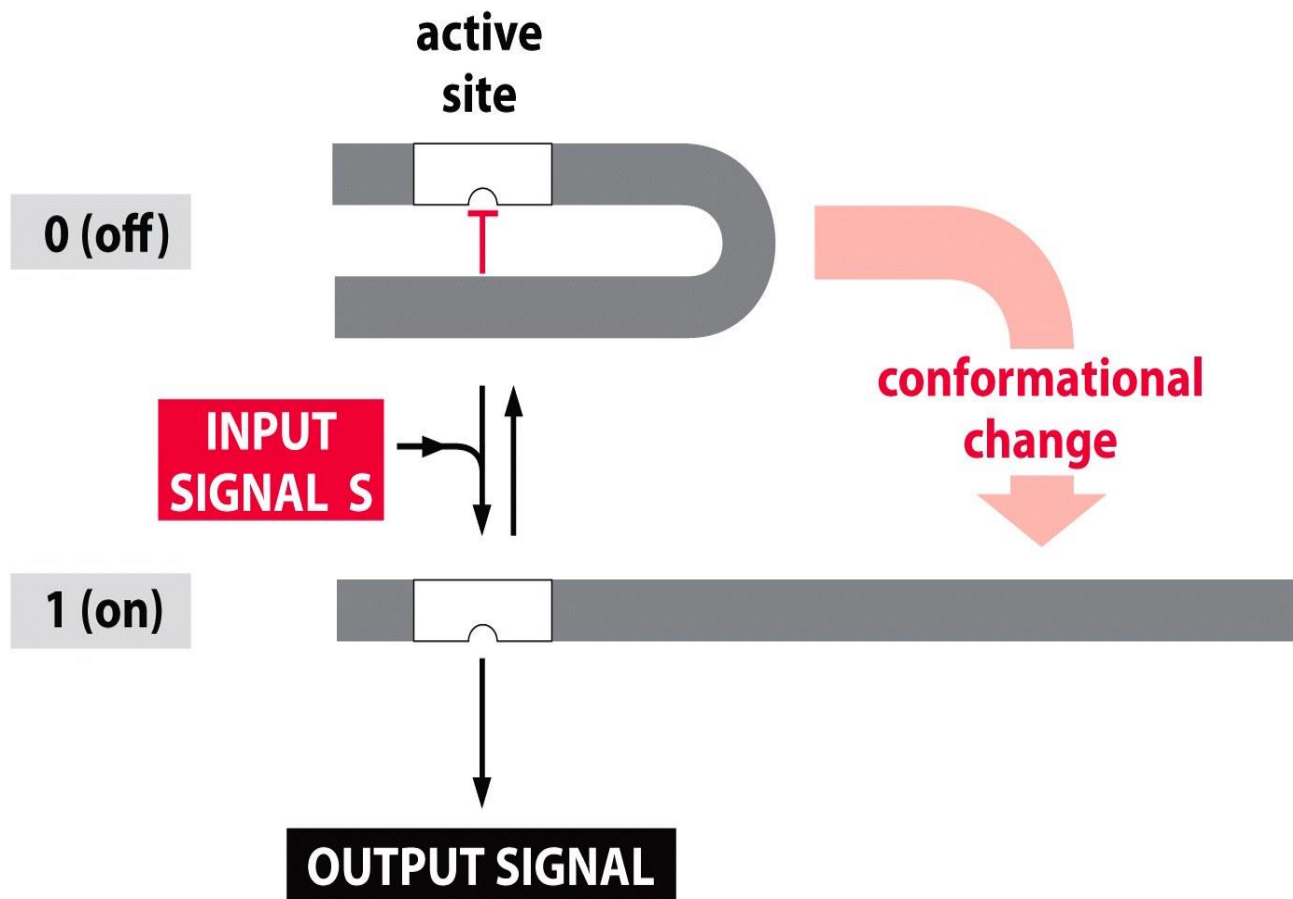
## Τα σήματα είναι διαφορεόμενα



cAMP	prokaryotes	transcriptional co-activator
	<i>D. discoideum</i>	attractant and hormone
	vertebrates	second messenger with various meanings

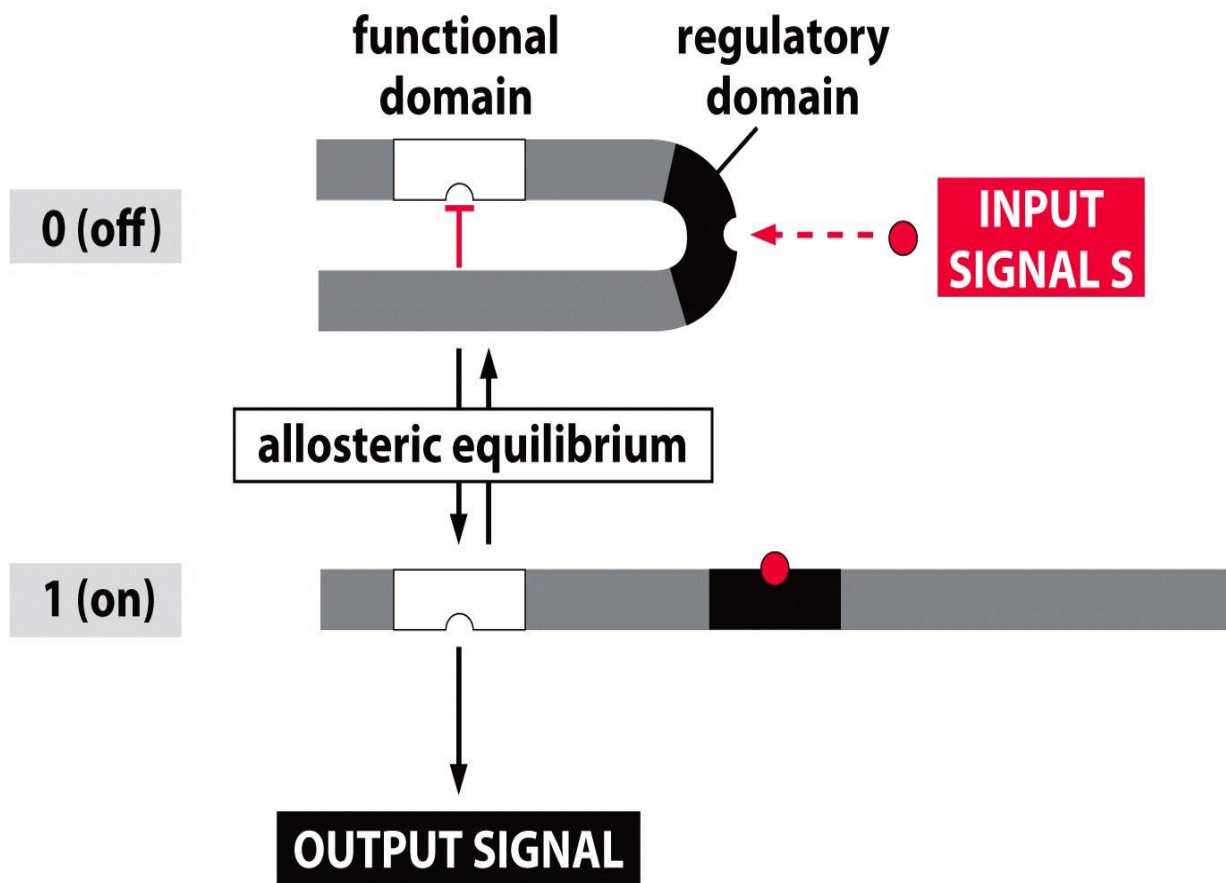
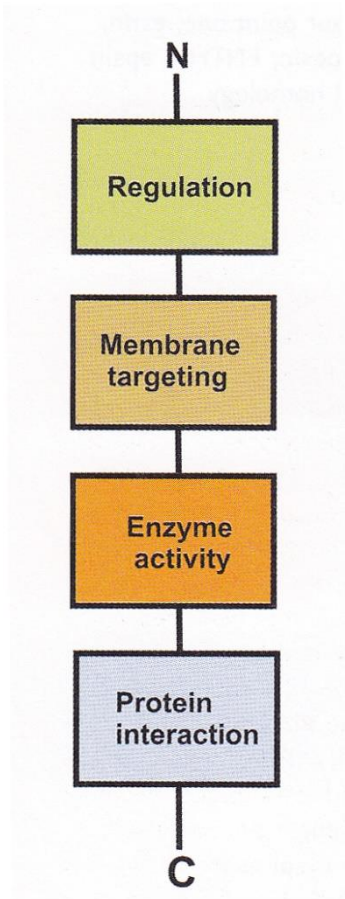
Οιστραδιόλη	μήτρα	proliferation, differentiation
	κόλπος	epithelial keratinization
	εγκέφαλος	control of hormone biosynthesis
	ωαγωγός ωοθήκης	synthesis of ovalbumin and other proteins
	ήπαρ	synthesis of vitellogenin

Όπως η οσμή ενός μέσου μεγέθους ζώου έχει αποτρεπτική επίδραση σε μικρά ζώα αλλά ελκύει ένα μεγαλύτερο ζώο, τα βιολογικά σήματα έχουν τελείως διαφορετικές σημασίες ανάλογα με το είδος, τον τύπο του ιστού και το φυσιολογικό πλαίσιο, δηλαδή, ανάλογα με το πρόγραμμα αποκωδικοποίησης σημάτων.



Πρωτεΐνες ως διακόπτες. Οι περισσότερες πρωτεΐνες υφίστανται σε τουλάχιστον δύο διαφορετικές λειτουργικές καταστάσεις (εδώ αποκαλούνται καταστάσεις 0 και 1) οι οποίες αντιπροσωπεύονται από διαφορετικές διαμορφώσεις. Στην κατάσταση 0 η πρωτεΐνη υποτίθεται ότι είναι ανενεργή (στην κλειστή ή off θέση) επειδή σ' αυτήν τη διαμόρφωση το ενεργό κέντρο μπλοκάρεται από μία ενδομοριακή αλληλεπίδραση. Ένα «σήμα εισόδου» είναι κάθε επίδραση που μετατρέπει ή αλλάζει τη μία κατάσταση στην άλλη. Η αλλαγή στη διαμόρφωση αίρει την αυτο-αναστολή της πρωτεΐνης, έχοντας ως αποτέλεσμα ένα «σήμα εξόδου» που παράγεται από το ενεργό κέντρο (άλλο σήμα εξόδου μπορεί να προκαλέσει την αντίθετη 1→0 αλλαγή). Αυτή η στοιχειώδης μονάδα επεξεργασίας δεδομένων είναι μια υπεραπλούστευση επειδή μέσα στο κύτταρο οι πρωτεΐνες υφίστανται σε περισσότερες από δύο καταστάσεις ή διαμορφώσεις



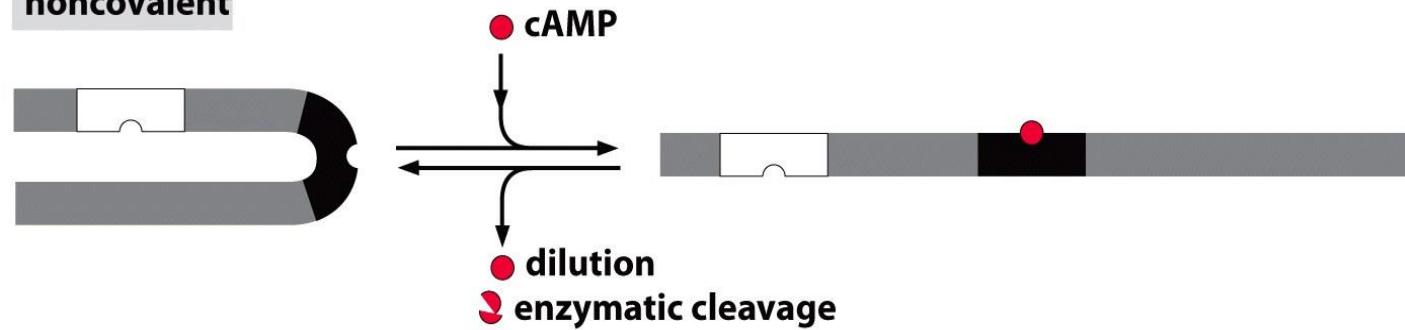


### Αλλοστερικοί διακόπτες στη λειτουργία των πρωτεϊνών

Μια πρωτεΐνη με ξεχωριστή ρυθμιστική και καταλυτική περιοχή υφίσταται σε τουλάχιστον δύο διαμορφώσεις, 0 και 1, οι οποίες βρίσκονται σε μια αλλοστερική ισορροπία. Ένα διεγερτικό σήμα εισόδου (αγωνιστής) μονιμοποιεί τη διαμόρφωση 1, σε αντίθεση, ένα ανασταλτικό σήμα εισόδου (ανταγωνιστής) μονιμοποιεί τη διαμόρφωση 0 (δεν φαίνεται).

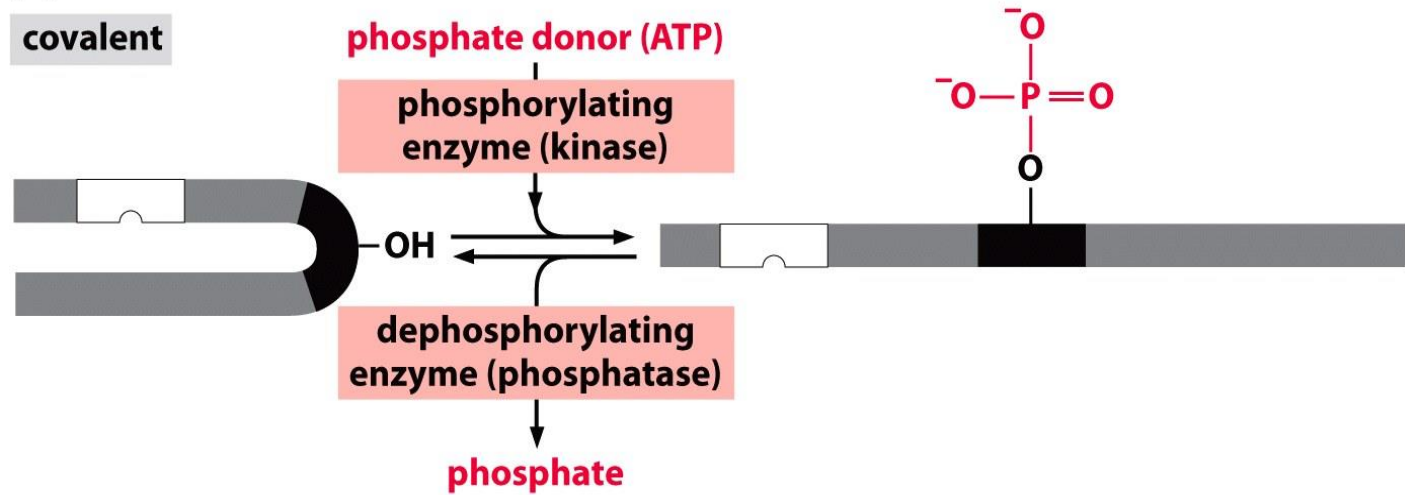
(A)

noncovalent



(B)

covalent



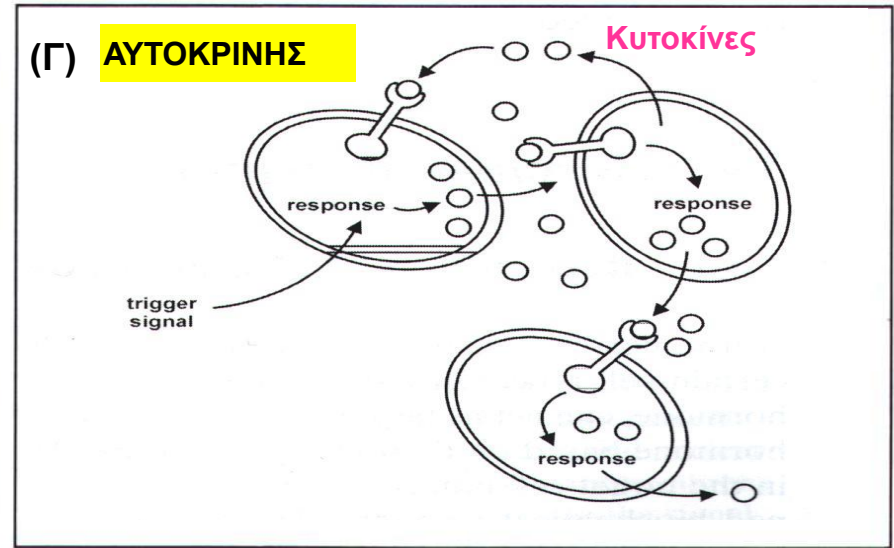
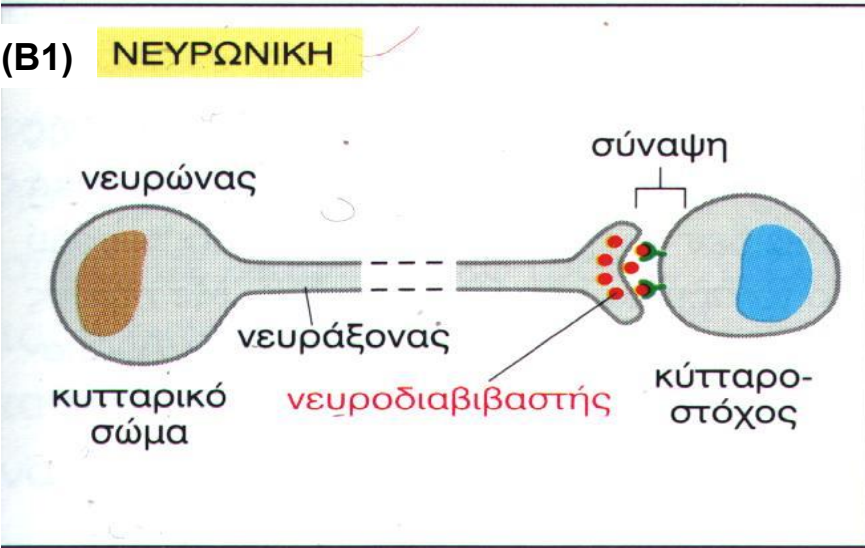
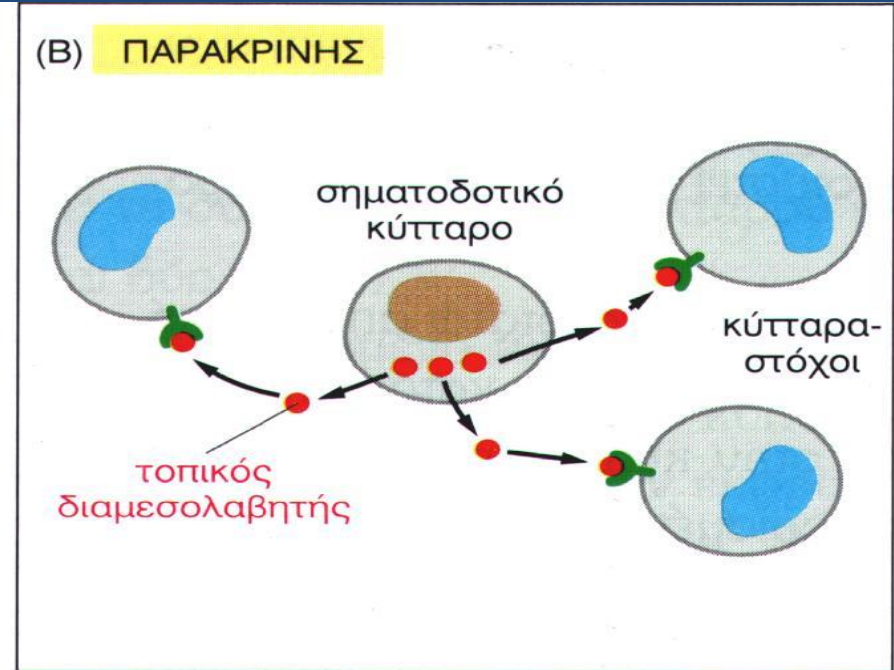
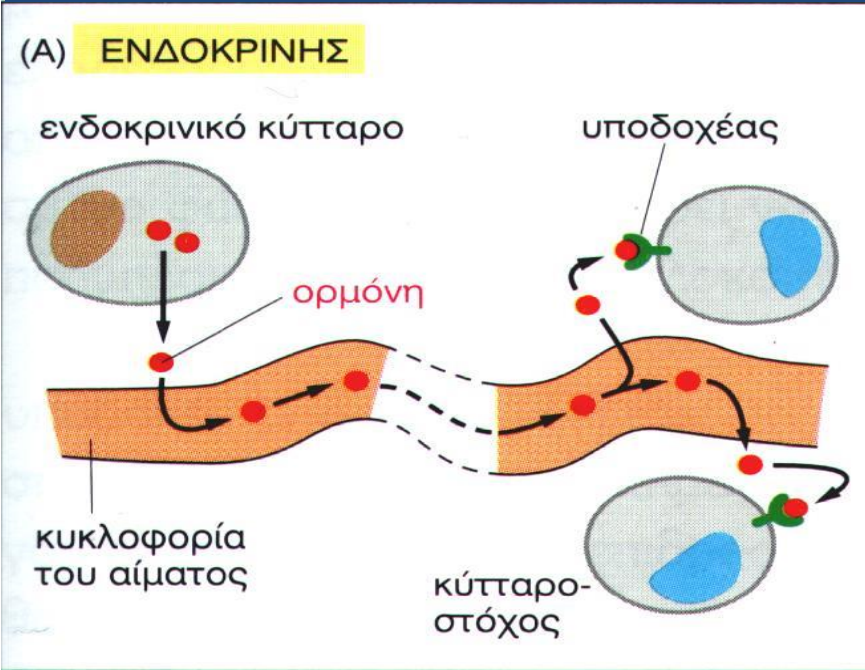
### Αλληλεπιδράσεις σηματοδοτικών μορίων με πρωτεΐνες

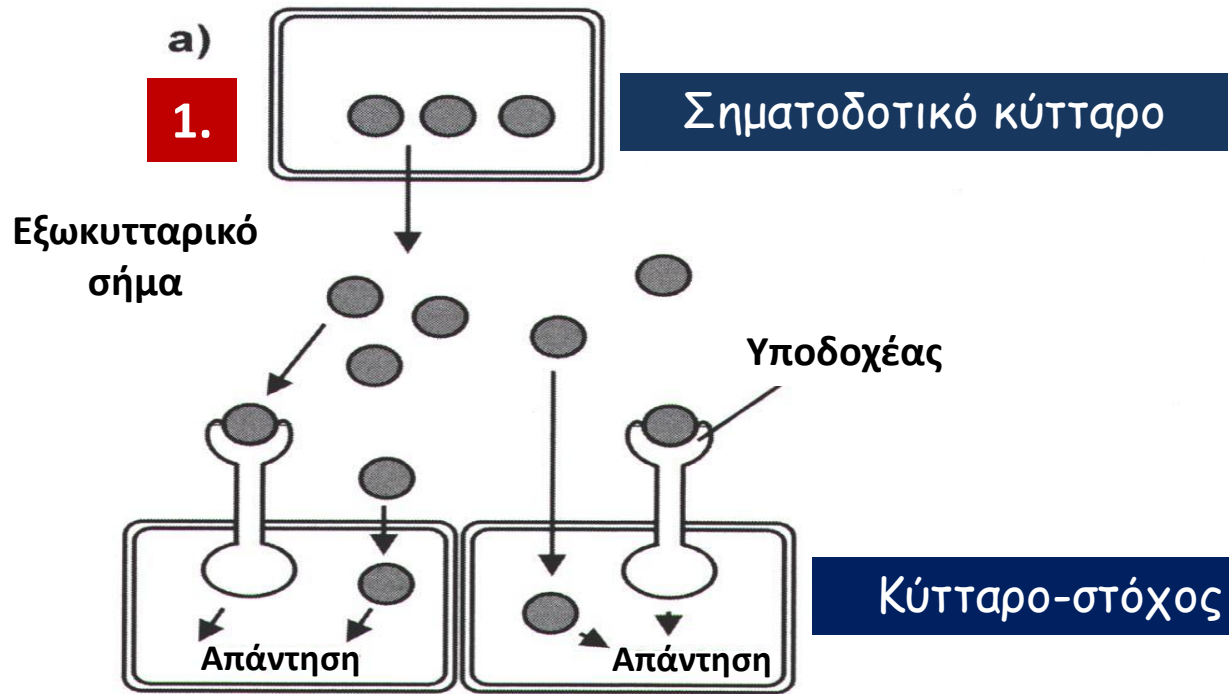
(A) Πρόσδεση του cAMP ως παράδειγμα μη ομοιοπολικής αλληλεπίδρασης. Το σήμα του cAMP "σβήνει" είτε λόγω αραίωσης είτε λόγω ενζυμικής διάσπασης, οδηγώντας την αντίδραση προς την αντίθετη κατεύθυνση. Με ανάλογο τρόπο, αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και οι πρωτεΐνες.

(B) Φωσφορυλίωση ως παράδειγμα μιας ομοιοπολικής αντίδρασης ή μετα-μεταφραστικής τροποποίησης. Οι αντιδράσεις και προς τις δύο κατευθύνσεις απαιτούν ενζυμική κατάλυση.

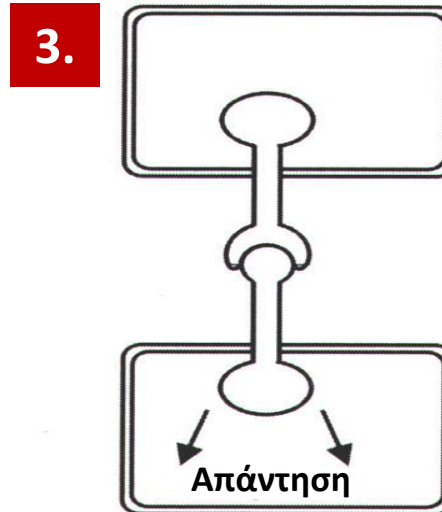
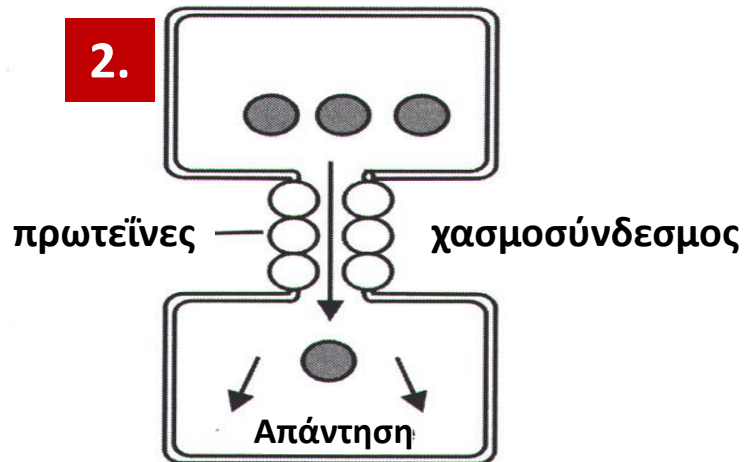
# Ιδιωτικός ή δημόσιος χαρακτήρας της σηματοδότησης

## Ενδοκρινής, παρακρινής, αυτοκρινής ή σηματοδότηση μέσω επαφής



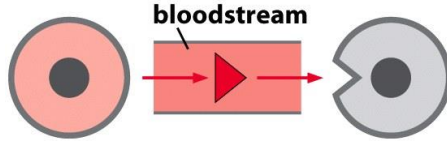


Σηματοδότηση μέσω επαφής (juxtacrine)

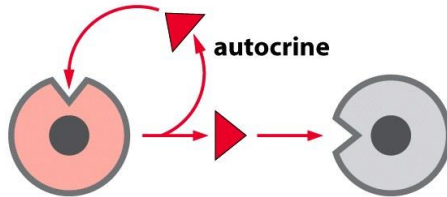


## INTERCELLULAR

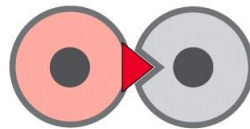
### ENDOCRINE



### PARACRINE

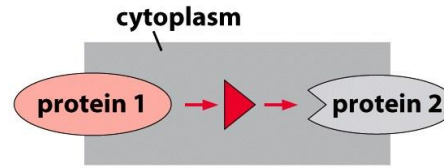


### JUXTACRINE

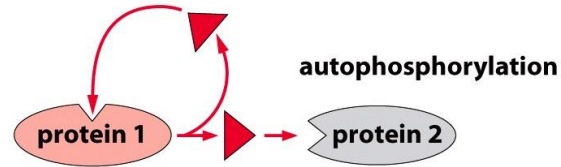


## INTERMOLECULAR

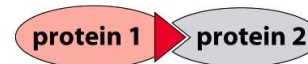
### 2nd MESSENGER



### PHOSPHORYLATION



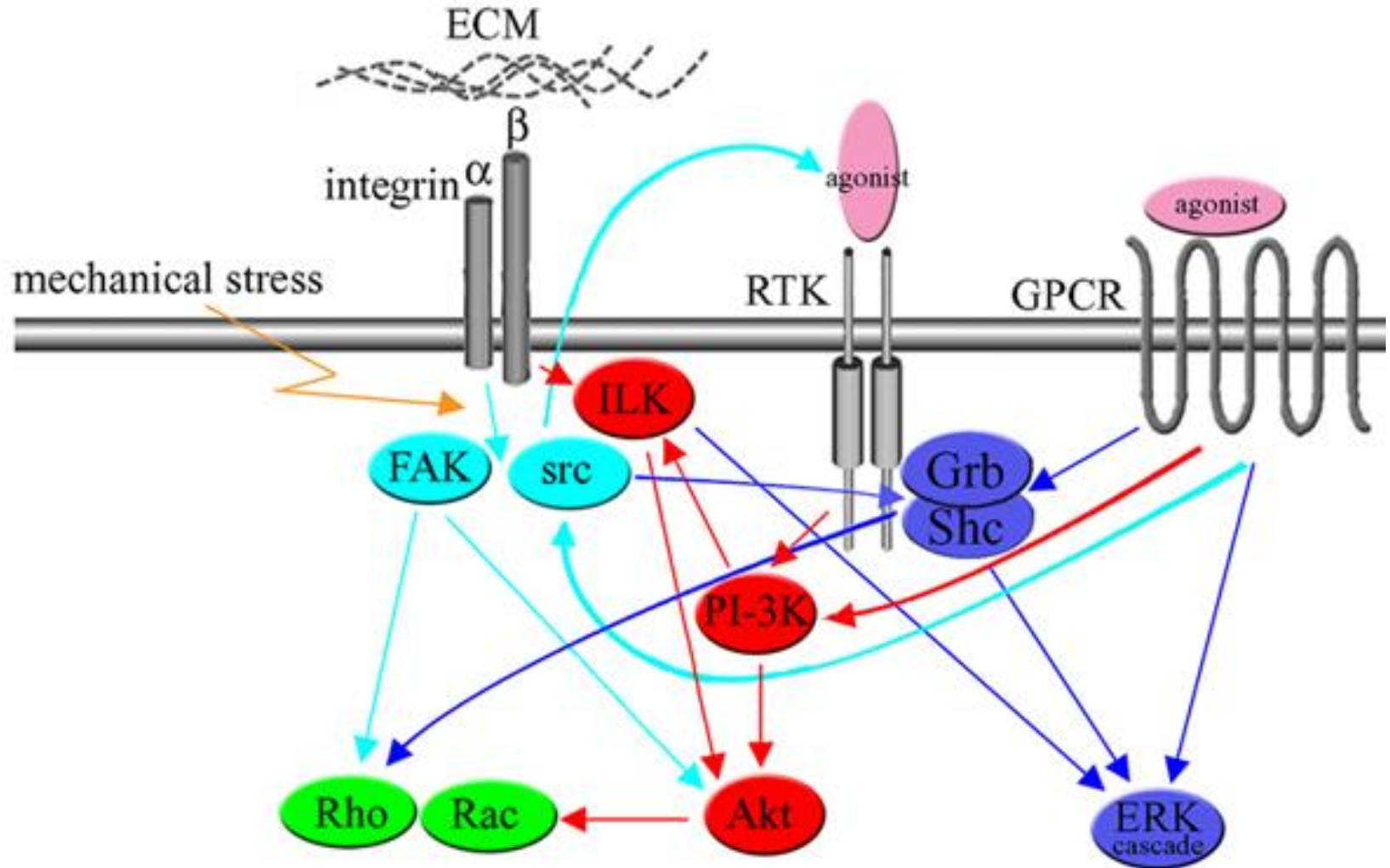
### DIRECT CONTACT



## Διαφορετικοί τύποι διακυτταρικής και διαμοριακής σηματοδότησης

Η σηματοδότηση ονομάζεται ενδοκρινής όταν το σηματοδοτικό μόριο (ορμόνη) μεταφέρεται με την κυκλοφορία του αίματος, παρακρινής όταν το σήμα διαχέεται μεταξύ γειτονικών κυττάρων κατά μήκος του εξωκυττάρου χώρου (τυπική για νευροδιαβιβαστές και για τοπικούς διαμεσολαβητές) και αυτοκρινής όταν το σήμα δρα εκ νέου στο σηματοδοτικό κύτταρο που το έχει απελευθερώσει (τυπική για την ανοσολογική απόκριση και τις αναπτυξιακές διαδικασίες). Η σηματοδότηση μέσω άμεσης επαφής των κυττάρων, με μεμβρανικές σηματοδοτικές πρωτεΐνες, ονομάζεται juxtacrine (τυπική για τις αναπτυξιακές διαδικασίες). Ενώ η ενδοκρινής σηματοδότηση έχει δημόσιο χαρακτήρα, τα παρα-, αυτο- και juxtacrine σήματα είναι περισσότερο ιδιωτικού χαρακτήρα. Τα σήματα συμβολίζονται με κόκκινα τρίγωνα. Στη διαμοριακή σηματοδότηση, σηματοδοτικά μόρια (όπως οι δεύτεροι διαβιβαστές), τα οποία παράγονται από ενζυμικά ενεργές πρωτεΐνες, διαχεόμενα μέσω του κυτταροπλάσματος, παρέχουν διαμοριακή, μεγάλης εμβέλειας σηματοδότηση. Η περισσότερο ιδιωτικού χαρακτήρα, παρα- και αυτοκρινής σηματοδότηση, οφείλεται σε αλληλεπιδράσεις που εξαρτώνται από την επαφή μεταξύ των πρωτεϊνών. Η πρωτεϊνική φωσφορυλίωση αποτελεί ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα. Άμεση επαφή μεταξύ πρωτεϊνών μπορεί να χαρακτηριστεί ως juxtacrine σηματοδότηση.

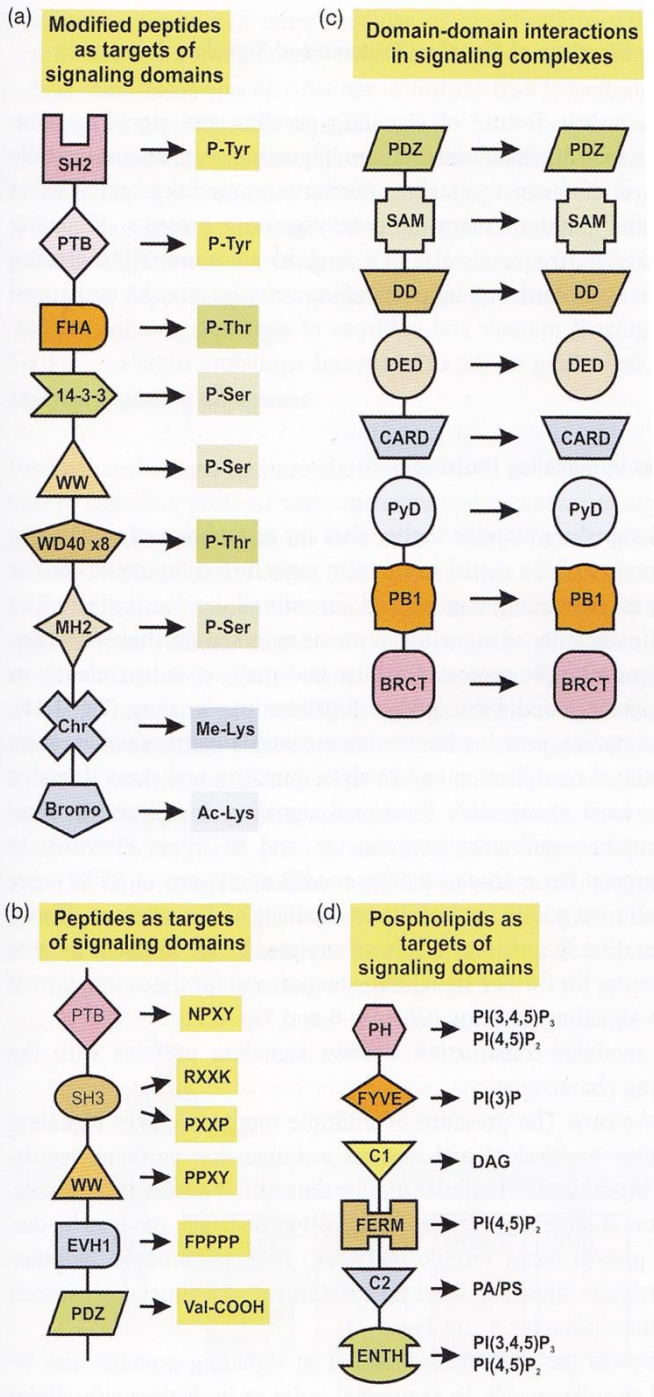
# Διασταυρούμενη επικοινωνία και πολυπλοκότητα των σηματοδοτικών δικτύων

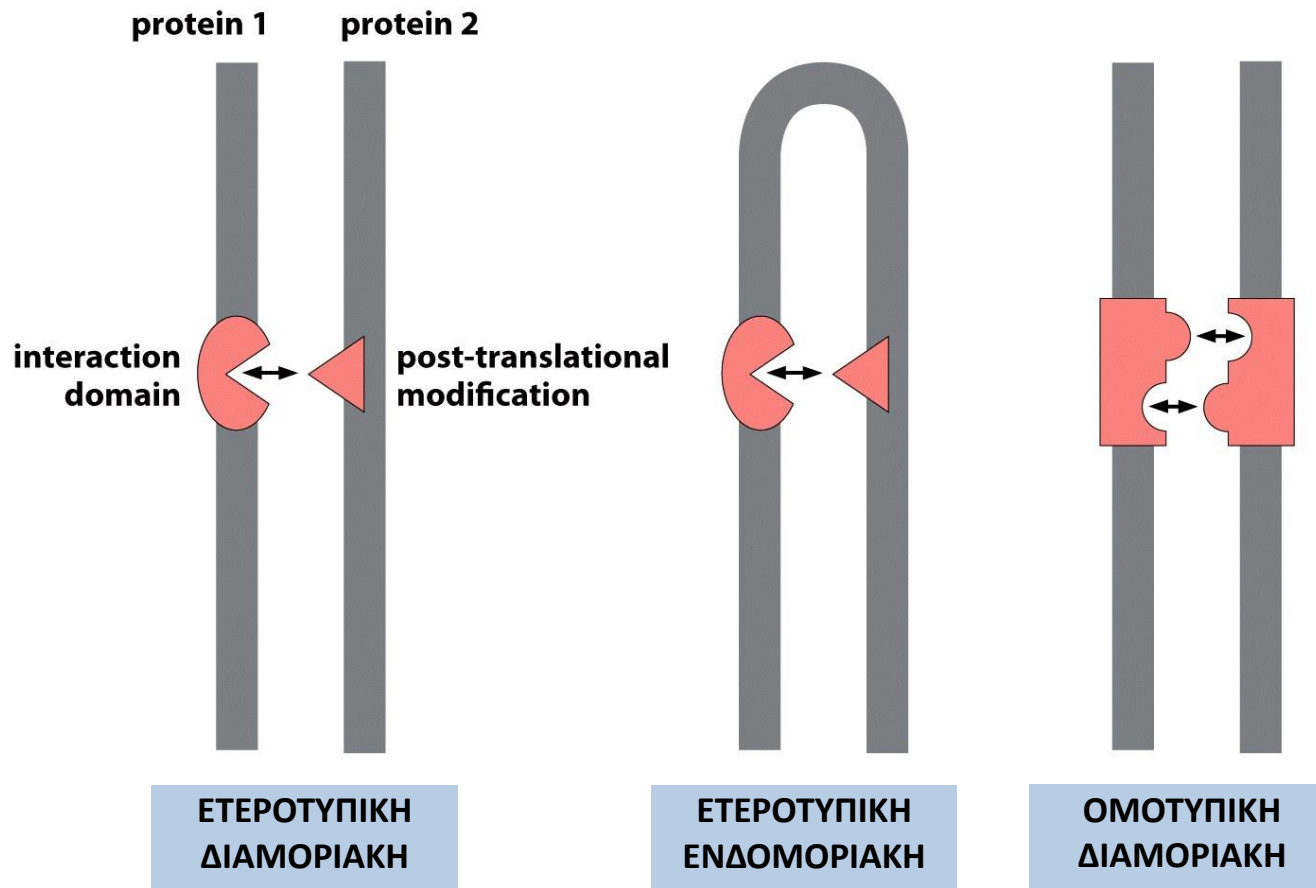


Συγκρινόμενος με το μέγεθος ενός γονιδιώματος, ο αριθμός των γονιδίων που κωδικοποιούν σηματοδοτικές πρωτεΐνες, είναι μάλλον μέτριος. Μέχρι σήμερα, η ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος έχει δείξει ότι, από τα 30.000 γονίδια, τα 1.500 περίπου κωδικοποιούν υποδοχείς, 500 κωδικοποιούν πρωτεϊνικές κινάσες, 150 κωδικοποιούν πρωτεϊνικές φωσφατάσες και 1500 κωδικοποιούν μεταγραφικούς παράγοντες

# Πώς συγκροτείται το σηματοδοτικό δίκτυο

Interaction partner	Interaction domain
<b>Group 1:</b> the recognition site is a short amino acid sequence	
Pro-x-x-Pro	SH3
Arg-x-x-Lys	SH3
Pro-Pro-x-Tyr	WW
x-y-z-Val-COOH or -Leu-COOH	PDZ
<b>Group 2:</b> the recognition site is a short amino acid sequence containing a covalent modification	
phospho-Tyr	SH2, PTB
phospho-Ser	14-3-3, WW, MH2, etc.
phospho-Thr	FHA, WD 40
acetyl-Lys	bromo
methyl-Lys	chromo
ubiquityl-Lys, polyubiquityl-Lys	UIM, UBA, CUE, UEV, PAZ, NZF, etc.
<b>Group 3:</b> the recognition site is a membrane component	
diacylglycerol	C1
phosphatidylserine	C2
phosphatidic acid	C2
phosphoinositides, Gβγ subunits	PH
3-phosphorylated phosphoinositides	FYVE
3-phosphorylated phosphoinositides	PX
<b>Group 4:</b> the interaction domain is identical with the recognition domain (homotypical interaction)	
death domain (DD)	DD
death effector domain (DED)	DED
CARD	CARD
PDZ	PDZ
SAM	SAM

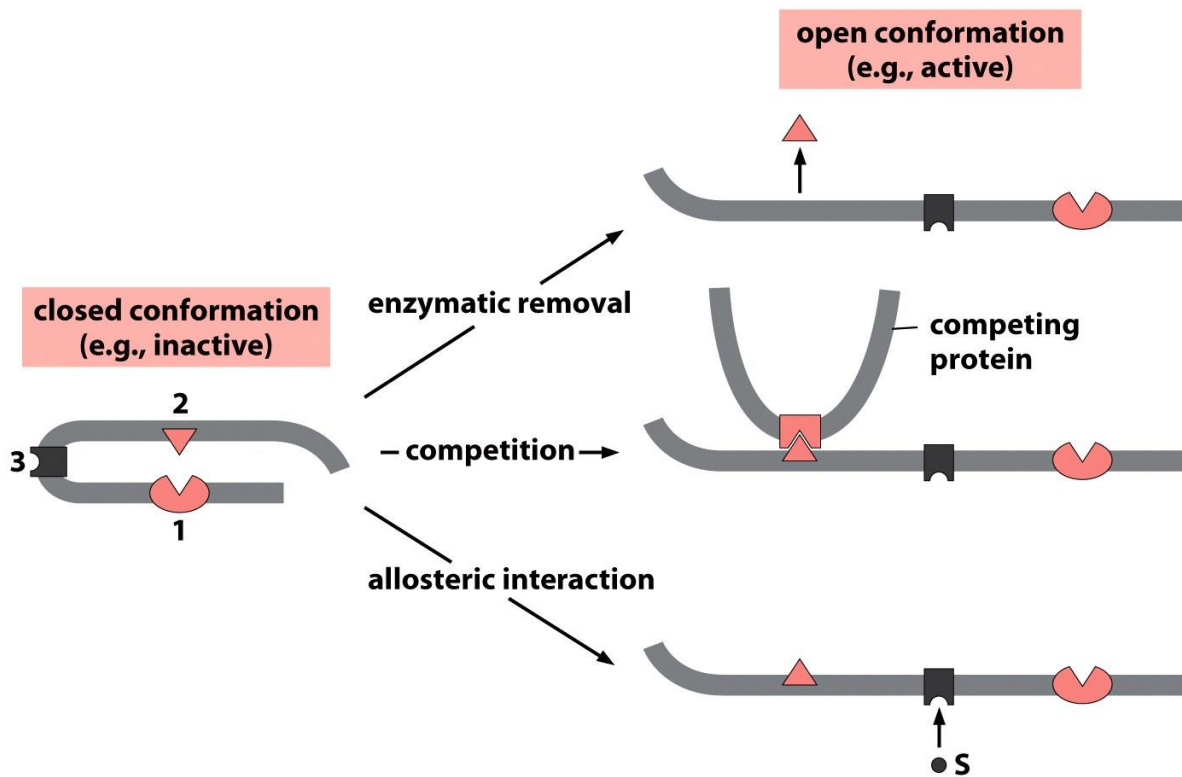




Πρωτεϊνικές περιοχές αλληλεπίδρασης, οι οποίες αποτελούν θέσεις δέσμευσης για πρωτεΐνες που έχουν ένα ειδικό σήμα αναγνώρισης

- A.** Ετεροτυπική διαμοριακή αλληλεπίδραση, κατά την οποία η περιοχή αλληλεπίδρασης της μιας πρωτεΐνης αναγνωρίζει μια μετα-μεταφραστική τροποποίηση μιας άλλης πρωτεΐνης.
- B.** Ετεροτυπική ενδομοριακή αλληλεπίδραση, κατά την οποία η περιοχή αλληλεπίδρασης της μιας πρωτεΐνης αναγνωρίζει μια μετα-μεταφραστική τροποποίηση που συμβαίνει μέσα στο ίδιο πρωτεϊνικό μόριο.
- Γ.** Ομοτυπική αλληλεπίδραση μεταξύ δύο πανομοιότυπων περιοχών αλληλεπίδρασης.

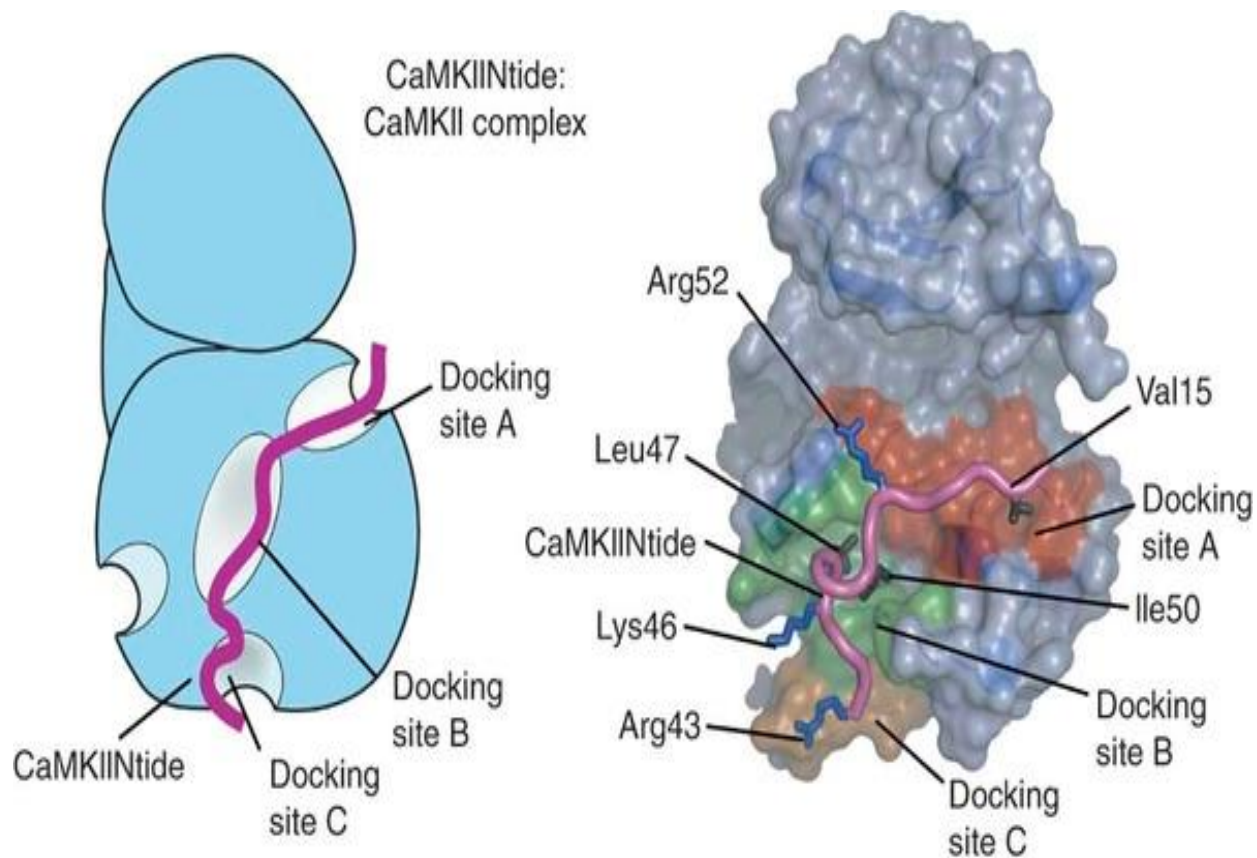




### Αλλαγή της διαμόρφωσης με άρση της ενδομοριακής αλληλεπίδρασης

Λόγω αλληλεπίδρασης μεταξύ των περιοχών 1 και 2, η πρωτεΐνη παραμένει σε κλειστή-ανενεργή διαμόρφωση (η περιοχή 1 αναπαριστά το ενεργό κέντρο). Υπάρχουν τουλάχιστον τρεις τρόποι (που αντιπροσωπεύουν σήματα εισόδου), με τους οποίους η κλειστή διαμόρφωση μπορεί να μετατραπεί σε ανοιχτή, έτσι ώστε η πρωτεΐνη να ενεργοποιηθεί:

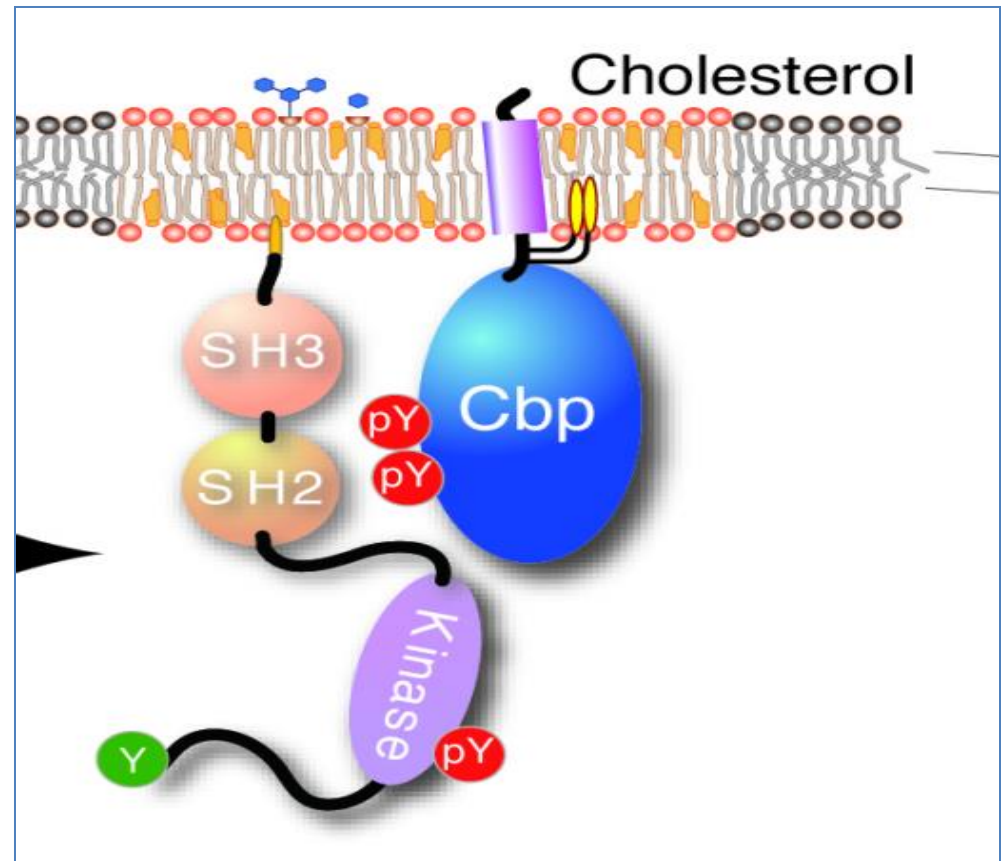
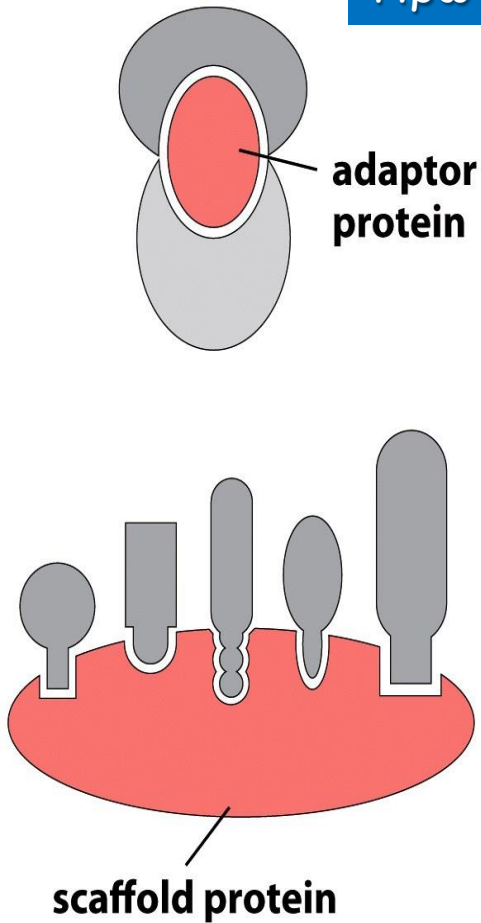
1. Η ενζυμική αφαίρεση ενός κρίσιμου καταλοίπου, γενικά μια ομοιοπολική τροποποίηση ενός αμινοξέος της περιοχής 2.
2. Η αλληλεπίδραση με μια ανταγωνιστική πρωτεΐνη που έχει μια θέση δέσμευσης για την περιοχή 2.
3. Η ομοιοπολική ή μη ομοιοπολική αλλοστερική αλληλεπίδραση ενός σηματοδοτικού μορίου S με την ρυθμιστική περιοχή 3. Το S ενδέχεται να είναι ένα χαμηλού μοριακού βάρους μόριο, όπως είναι ένας δεύτερος διαβιβαστής, ένα μεμβρανικό λιπίδιο, μια πρωτεΐνη, ένα νουκλεϊνικό οξύ ή μια ομοιοπολική τροποποίηση, όπως η φωσφορυλίωση.



## Περιοχές αγκυροβόλια (docking domains) στην κινάση CaMKII

Σύμφωνα με βασική αρχή της Βιοχημείας, προκειμένου να αναγνωριστεί το υπόστρωμα από το ένζυμο πρέπει να δεσμευτεί στερεοειδικά στο καταλυτικό κέντρο του ενζύμου. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα μεταβολικά ένζυμα, οι περισσότερες πρωτεΐνες μεταγωγής σήματος, μπορούν να αλληλεπιδρούν με μια μεγάλη ποικιλία υποστρωμάτων. Αυτό ισχύει, για παράδειγμα, για την πλειονότητα των πρωτεϊνικών κινασών. Γι' αυτές τις πρωτεΐνες, ο συμβατικός μηχανισμός αναγνώρισης υποστρώματος θα δημιουργούσε πρόβλημα εξειδίκευσης. Ως εκ τούτου, οι κινάσες έχουν συχνά επιπλέον θέσεις δέσμευσης υποστρωμάτων, οι οποίες, με υψηλό βαθμό εξειδίκευσης, αναγνωρίζουν στο υπόστρωμα ένα μοτίβο αγκυροβόλιο (docking) που είναι ξεχωριστό από τη θέση που αλληλεπιδρά με το καταλυτικό κέντρο.

## Πρωτεΐνες προσαρμογής και πρωτεΐνες σκαλωσιάς



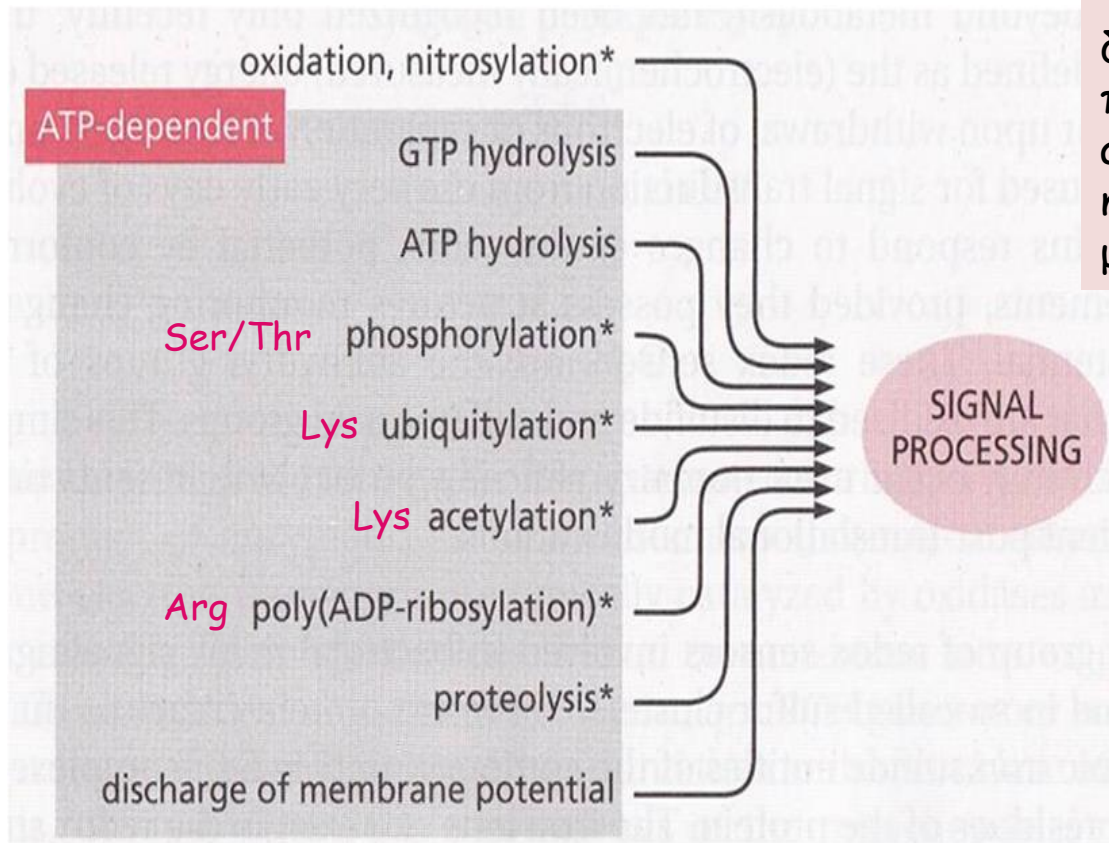
Μέσω των περιοχών αλληλεπίδρασης, οι πρωτεΐνες προσαρμογής (adaptor proteins) και οι πρωτεΐνες σκαλωσιάς (scaffold proteins), συνδέουν πρωτεΐνες προκειμένου να σχηματίσουν λειτουργικές μονάδες και πολυπρωτεϊνικά σύμπλοκα.

Η κινάση c-Src συνδέεται στην πρωτεΐνη προσαρμογέα **Cbp** (η SH2 περιοχή αλληλεπίδρασης της κινάσης συνδέεται στις φωσφορυλιωμένες Tyr -pY, της Cbp). Μέσω αυτής της αλληλεπίδρασης η κινάση στρατολογείται στη μεμβράνη.

## Συνοψίζοντας:

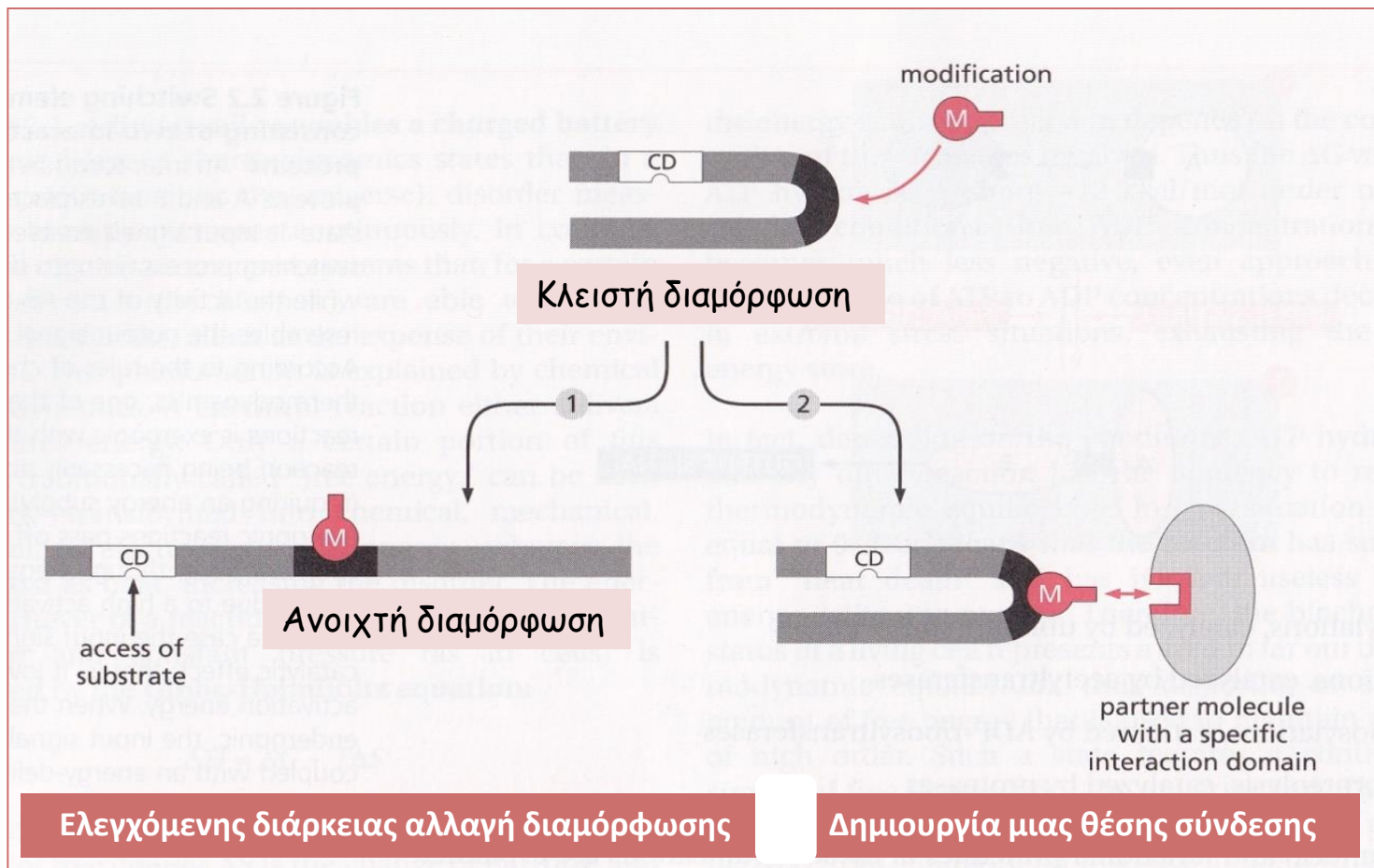
1. Η κυτταρική επεξεργασία δεδομένων στηρίζεται στη δομή των πρωτεϊνών, η βάση της οποίας είναι αυτοτελείς δομικές μονάδες, που αποτελούνται από ειδικές ακολουθίες αμινοξέων που εκπληρώνουν το ρόλο των λειτουργικών περιοχών ή περιοχών με ικανότητα αλληλεπίδρασης.
2. Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης, αυτές οι αυτοτελείς δομικές μονάδες, έχουν συνδυαστεί σε πρότυπα μιας διαρκώς αυξανόμενης πολυπλοκότητας.
3. Οι πρωτεΐνες μεταγωγής σήματος διαφέρουν από τα μεταβολικά ένζυμα και τις δομικές πρωτεΐνες, γιατί διαθέτουν έναν **ιδιαίτερα μεγάλο αριθμό περιοχών αλληλεπίδρασης** που λαμβάνουν σήματα εισόδου ή επιτρέπουν άλλα είδη ειδικών αλληλεπιδράσεων (όπως η στόχευση υποστρωμάτων και κυττάρων και οι ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις).
4. Οι περιοχές αλληλεπίδρασης είτε αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της πρωτεϊνικής δομής, είτε σχηματίζονται κατ' απαίτηση, με μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις αμινοξέων.
5. Οι πρωτεΐνες προσαρμογής και οι πρωτεΐνες σκαλωσιάς είναι εξειδικευμένες στη συναρμολόγηση πρωτεϊνών και άλλων παραγόντων σε σύμπλοκα μεταγωγής σήματος.

# Εφοδιασμός του δικτύου με ενέργεια: Βασική Βιοχημεία της Μεταγωγής Σήματος



Τα συστήματα επεξεργασίας δεδομένων βασίζονται στην παροχή ενέργειας, όπως ένας Η/Υ απαιτεί διαρκή τροφοδότηση με ηλεκτρισμό και ένας εγκέφαλος μεταβολική ενέργεια.

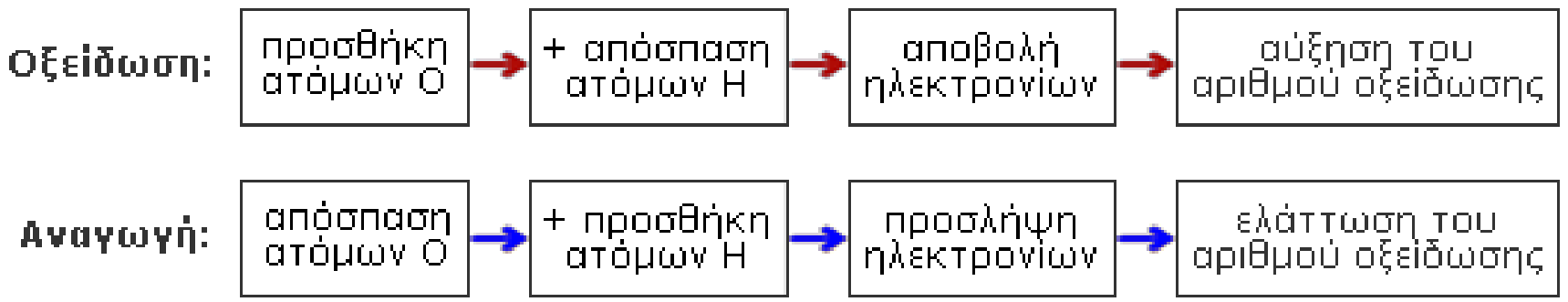
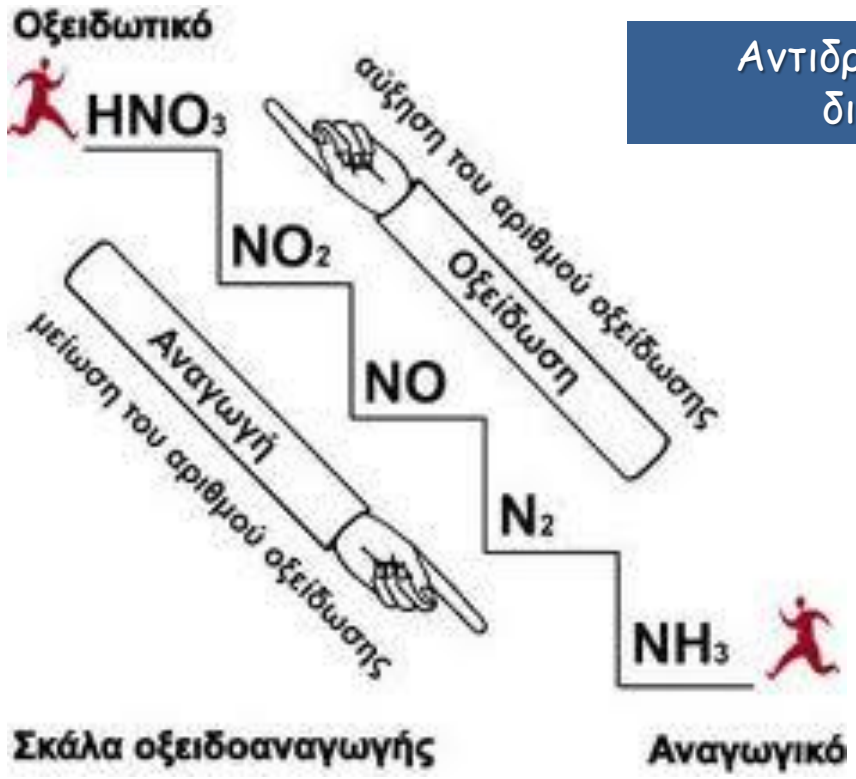
**Οι συχνότερες αντιδράσεις διακόπτες στην κυτταρική επεξεργασία σήματος.** Οι αντιδράσεις, που συνοψίζονται εδώ, οδηγούν σε μη-ομοιοπολικές αλλαγές ή ομοιοπολικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις (σημειώνονται με αστερίσκους) των πρωτεϊνών μεταγωγής σήματος. Αυτές εξαρτώνται από ή συνδέονται με διαδικασίες παροχής ενέργειας, όπως η υδρόλυση του ATP (γκρι πλαίσιο) ή με αντιδράσεις οξειδοαναγωγής.



### Δύο συνέπειες των ομοιοπολικών μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων

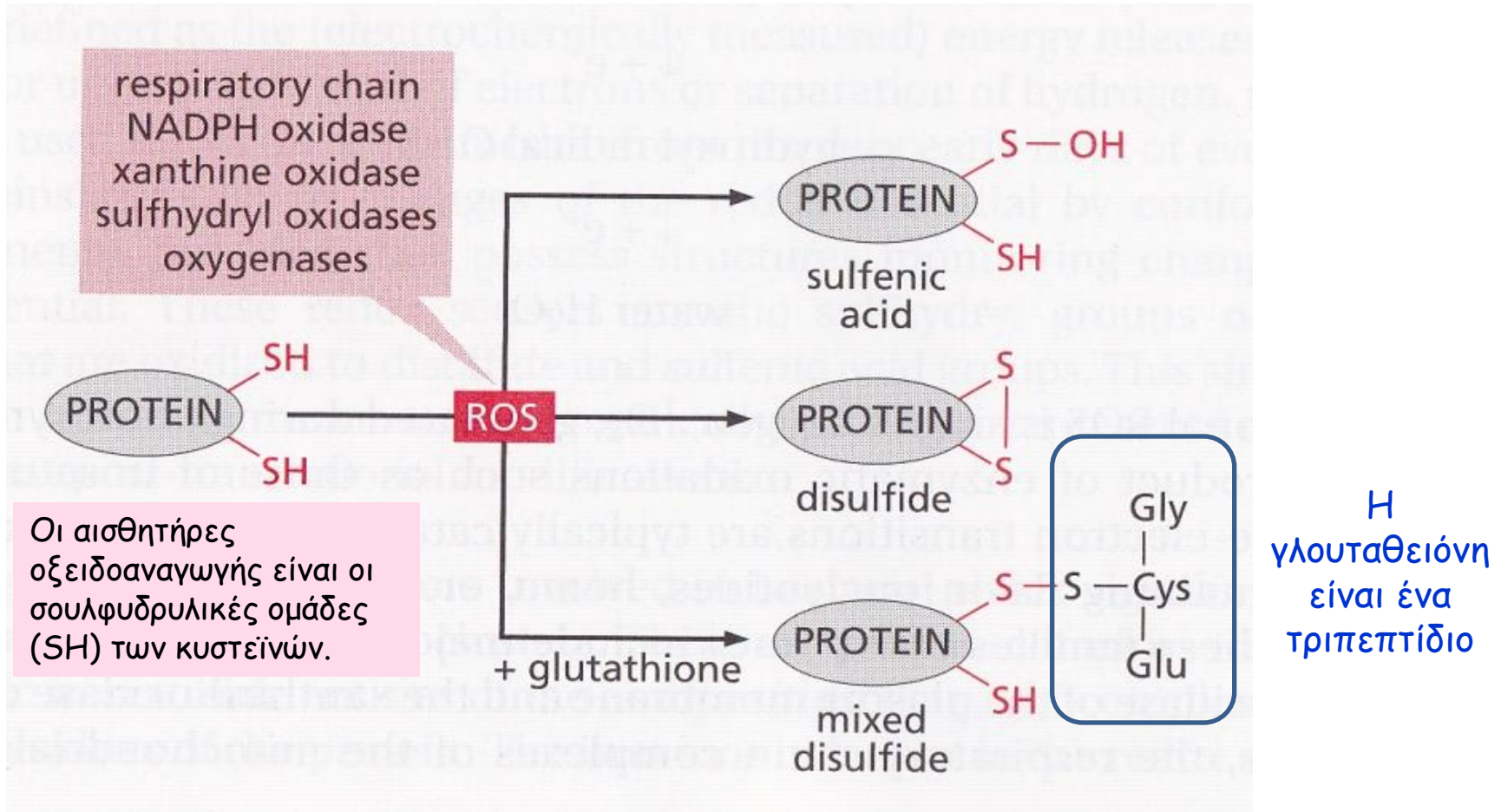
Η ομοιοπολική τροποποίηση (M) μπορεί να αλλάξει τη διαμόρφωση μιας πρωτεΐνης (πχ. ενζύμου) με τέτοιο τρόπο ώστε είτε να γίνει προσβάσιμη η καταλυτική περιοχή (CD) του ενζύμου, επιτρέποντας την προσέγγιση του υποστρώματος (μονοπάτι 1), είτε να δημιουργηθεί μια θέση σύνδεσης για ένα μόριο με συμπληρωματική δομική περιοχή αλληλεπίδρασης (μονοπάτι 2). Αυτός ο μηχανισμός παίζει ένα ρόλο κλειδί στο σχηματισμό των πρωτεϊνικών σηματοδοτικών συμπλεγμάτων και στην ενδοκυτταρική τοποθέτηση των πρωτεϊνών. Συχνά μια μόνο τροποποίηση έχει και τα δύο αποτελέσματα. Η εικόνα αυτή μπορεί να γενικευτεί: εκτός από την καταλυτική περιοχή ενός ενζύμου, κάθε αλληλεπιδρώσα περιοχή (για παράδειγμα ένα σημείο πρόσδεσης για έναν αλλοστερικό τελεστή ή ένα συστατικό του κυτταροσκελετού) μπορεί είτε να εκτεθεί, είτε να καλυφθεί από την αλλαγή στη στερεοδιαμόρφωση, που προκαλείται από μια μετα-μεταφραστική τροποποίηση.

Αντιδράσεις οξειδοαναγωγής και νιτροσυλίσωσης ως διακόπτες: μια ισορροπία σε λεπτή γραμμή



# Αντιδράσεις οξειδοαναγωγής και νιτροσουλίωσης ως διακόπτες: μια ισορροπία σε λεπτή γραμμή

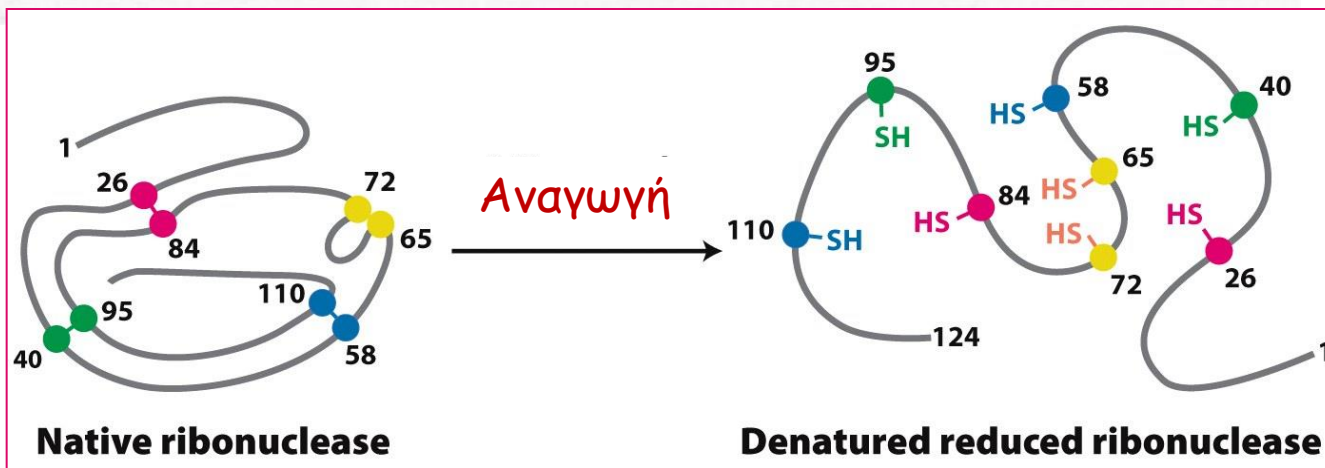
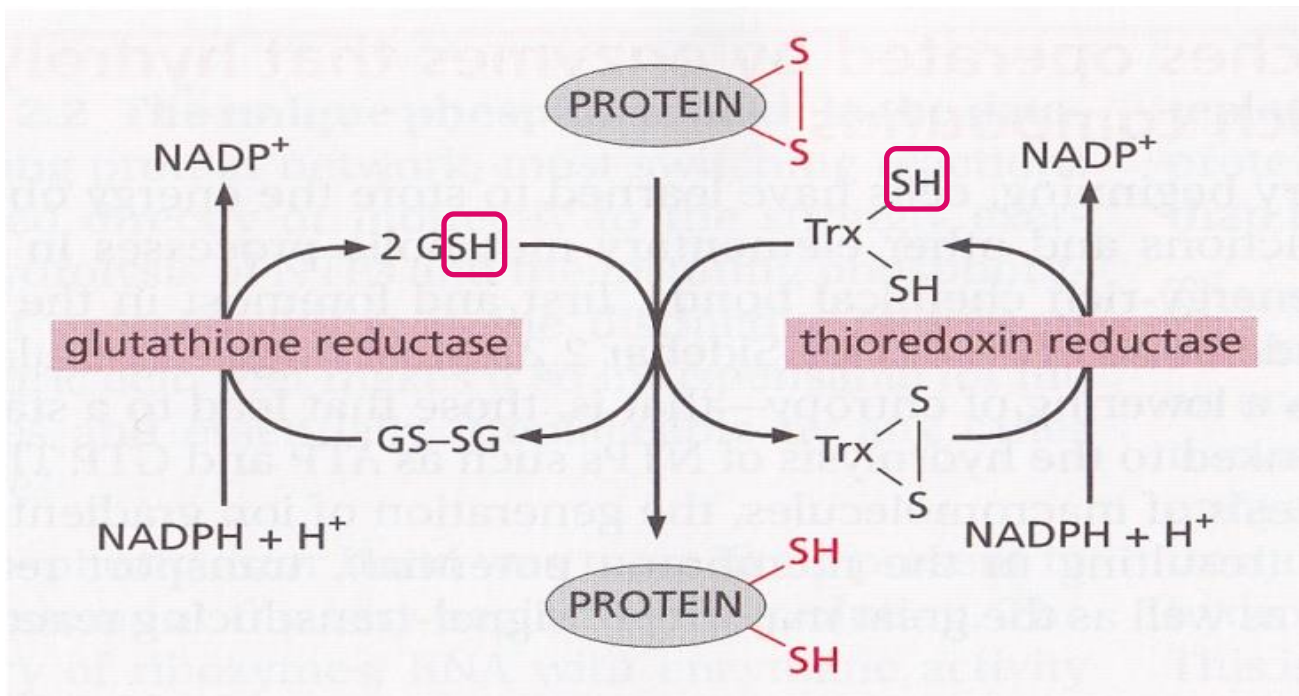
Οι αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, από τις αρχαιότερες μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας ενός αερόβιου κυττάρου

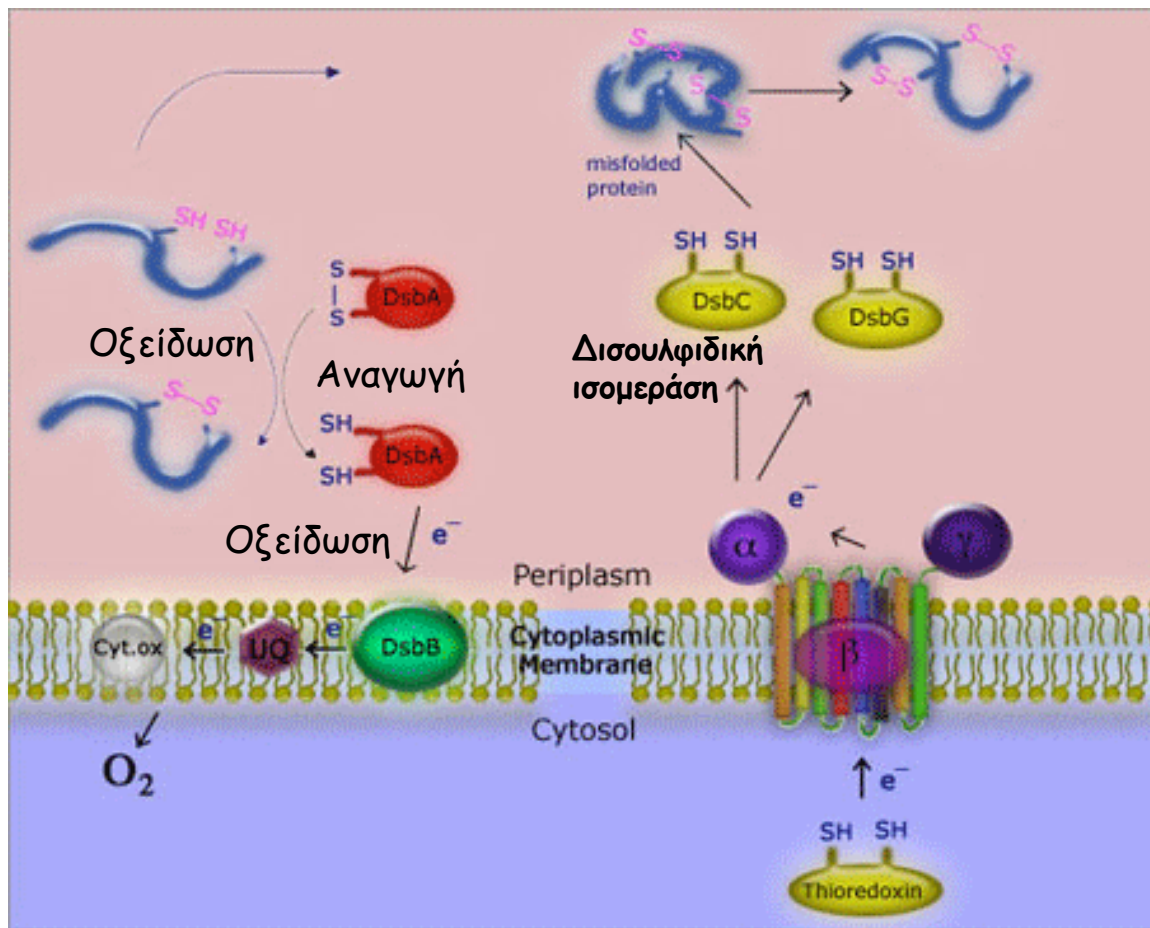


**ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ:** Στην πορεία διαφόρων ενζυμικών ή μη αντιδράσεων, παράγονται ενεργές ρίζες οξυγόνου (ROS) που οξειδώνουν σουλφυδρυλικές ομάδες (S-H) κυστεϊνών σε ομάδες σουλφενικού οξέος (S-OH) ή σε δισουλφιδικές ομάδες, ενδομοριακές (Cys-S-S-Cys) ή διαμοριακές (εδώ ανάμεικτες με γλουταθειόνη).

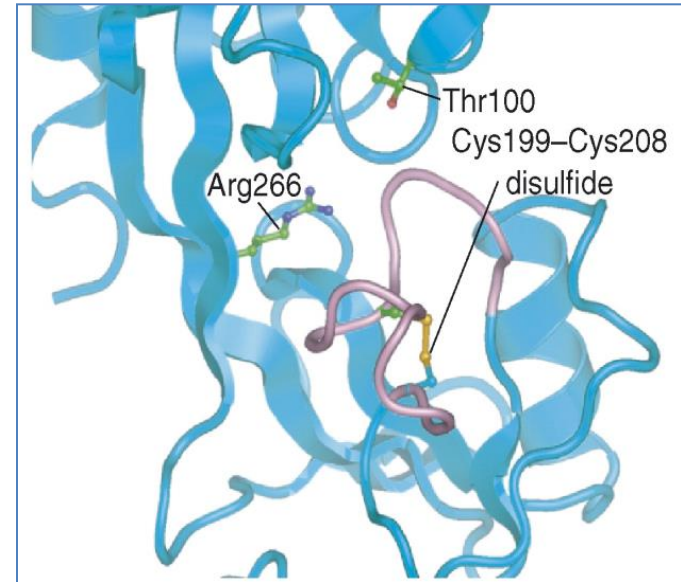


Η διαδικασία της οξειδωσης αντιστρέφεται από αναγωγάσες που χρησιμοποιούν πεπτίδια (γλουταθειόνη) ή πρωτεΐνες (θειορεδοξίνη) με σουλφυδρικές ομάδες, ως αναγωγικά μέσα και ανηγμένους συμπαραγόντες, όπως το NADH και το NADPH ως δότες ηλεκτρονίων.

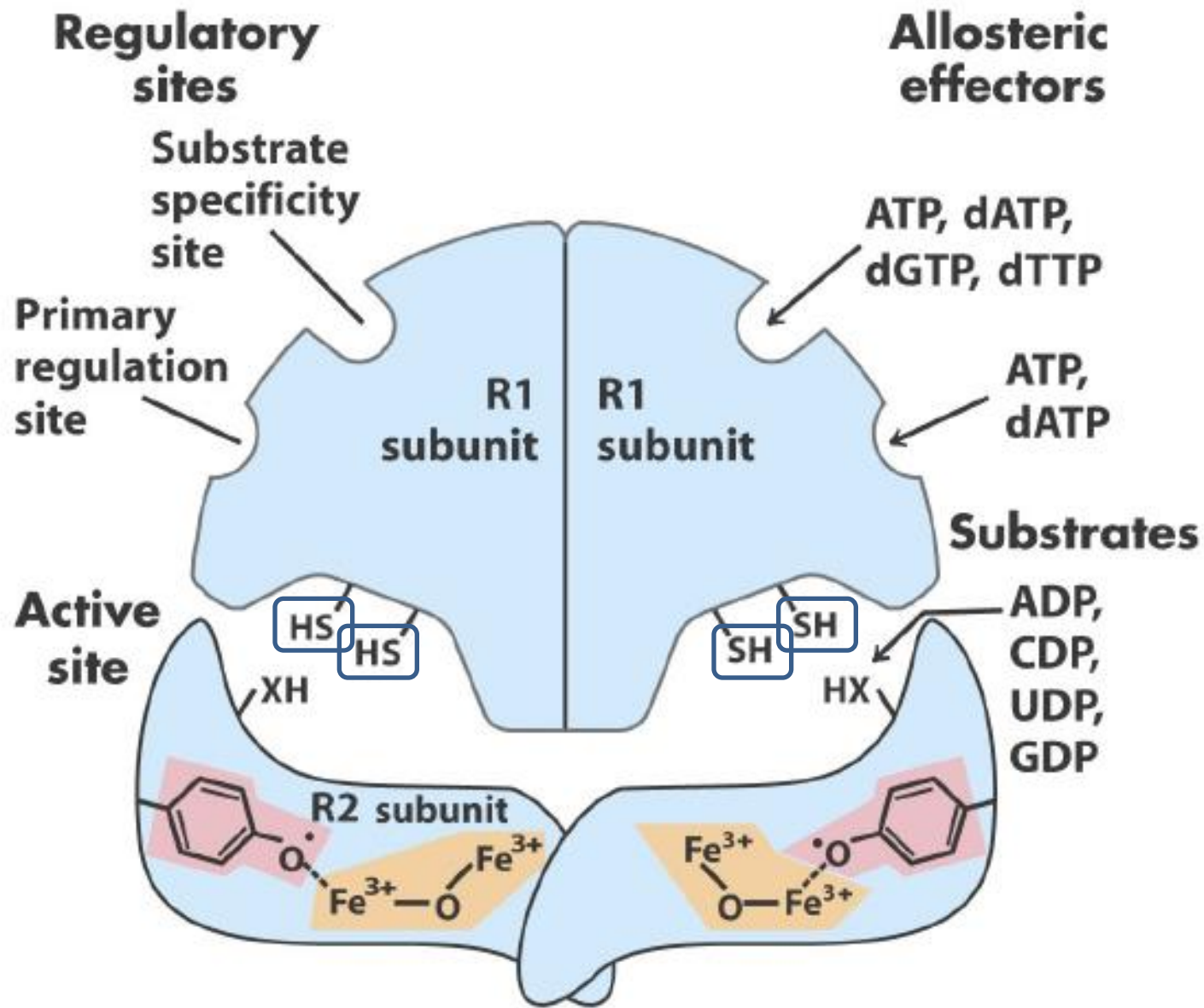




Η DsbA είναι μια οξειδοαναγωγική που βρίσκεται στο περίπλασμα των Gram-negative βακτηρίων, σε οξειδωμένη μορφή. Ο δισουλφιδικός δεσμός της είναι ασταθής, και γρήγορα μεταφέρεται σε μη διαμορφωμένες πρωτεΐνες (τοξίνες που πρόκειται να εκκρίνει το βακτήριο). Στη συνέχεια η DsbA επανοξειδώνεται από την DsbB, η οποία προσλαμβάνει  $e^-$  και τα μεταφέρει στην αναπνευστική αλυσίδα. Οι DsbC και DsbG διορθώνουν τους λάθος δισουλφιδικούς δεσμούς που υπάρχουν σε πρωτεΐνες του περιπλάσματος..

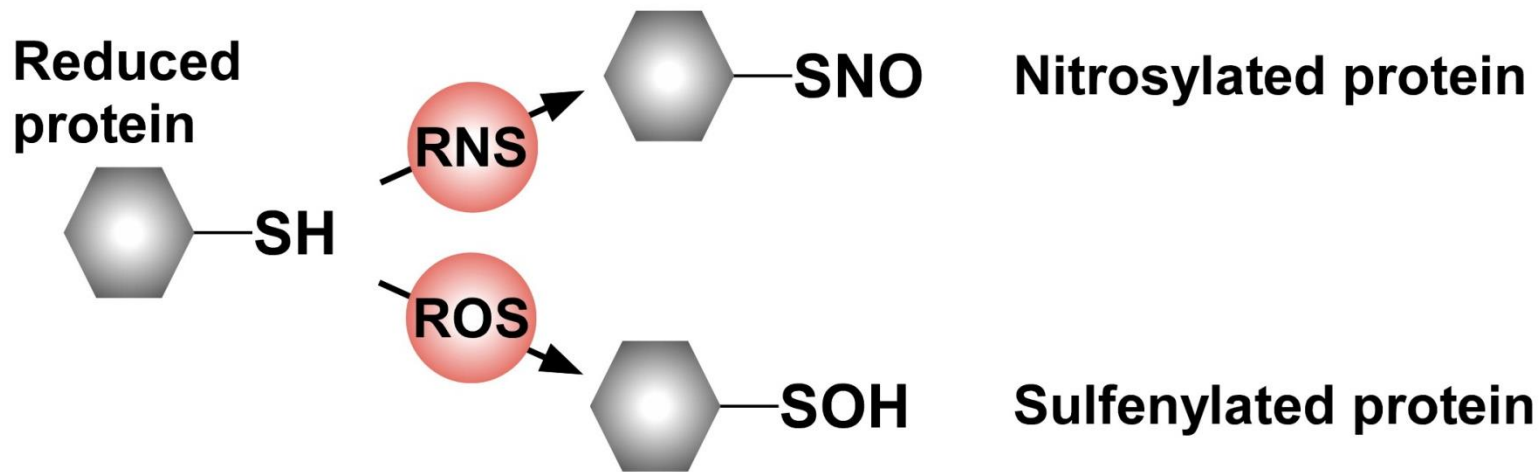


Δημιουργία δισουλφιδικού δεσμού ανάμεσα σε δύο κυστεΐνες (Cys199-Cys208) της ίδιας πρωτεΐνης, μετά από οξείδωση. Barford D. *The role of cysteine residues as redox-sensitive regulatory switches. Curr Opin Struct Biol. 2004;14:679-86.*

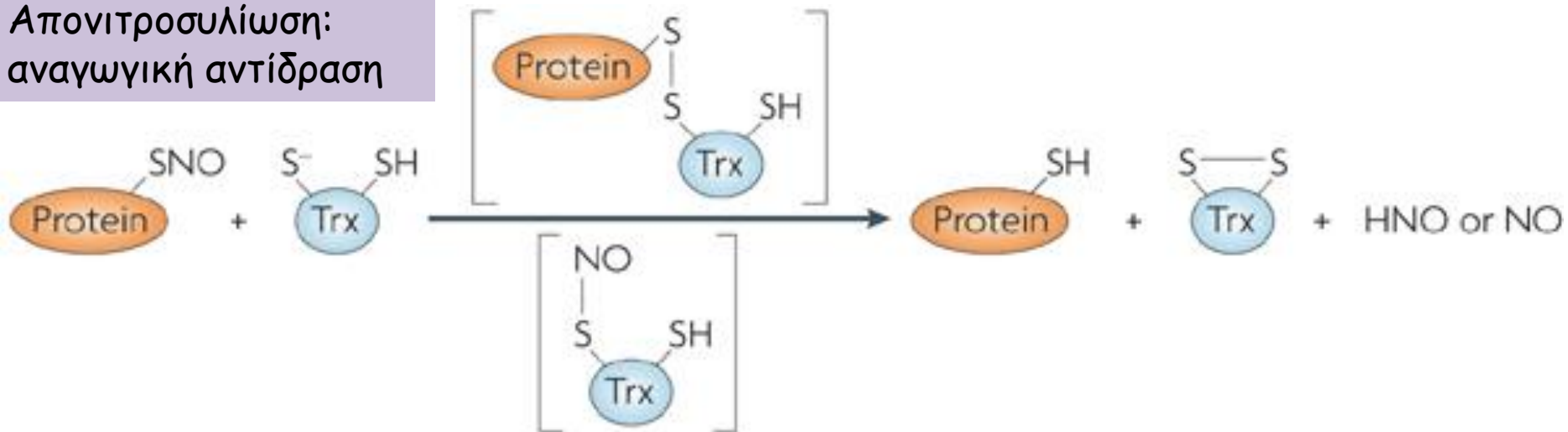


Στα ένζυμα, η οξειδωση και η δημιουργία δισουλφιδικών δεσμών στο ενεργό τους κέντρο θα επηρεάσει την καταλυτική τους δραστηριότητα.

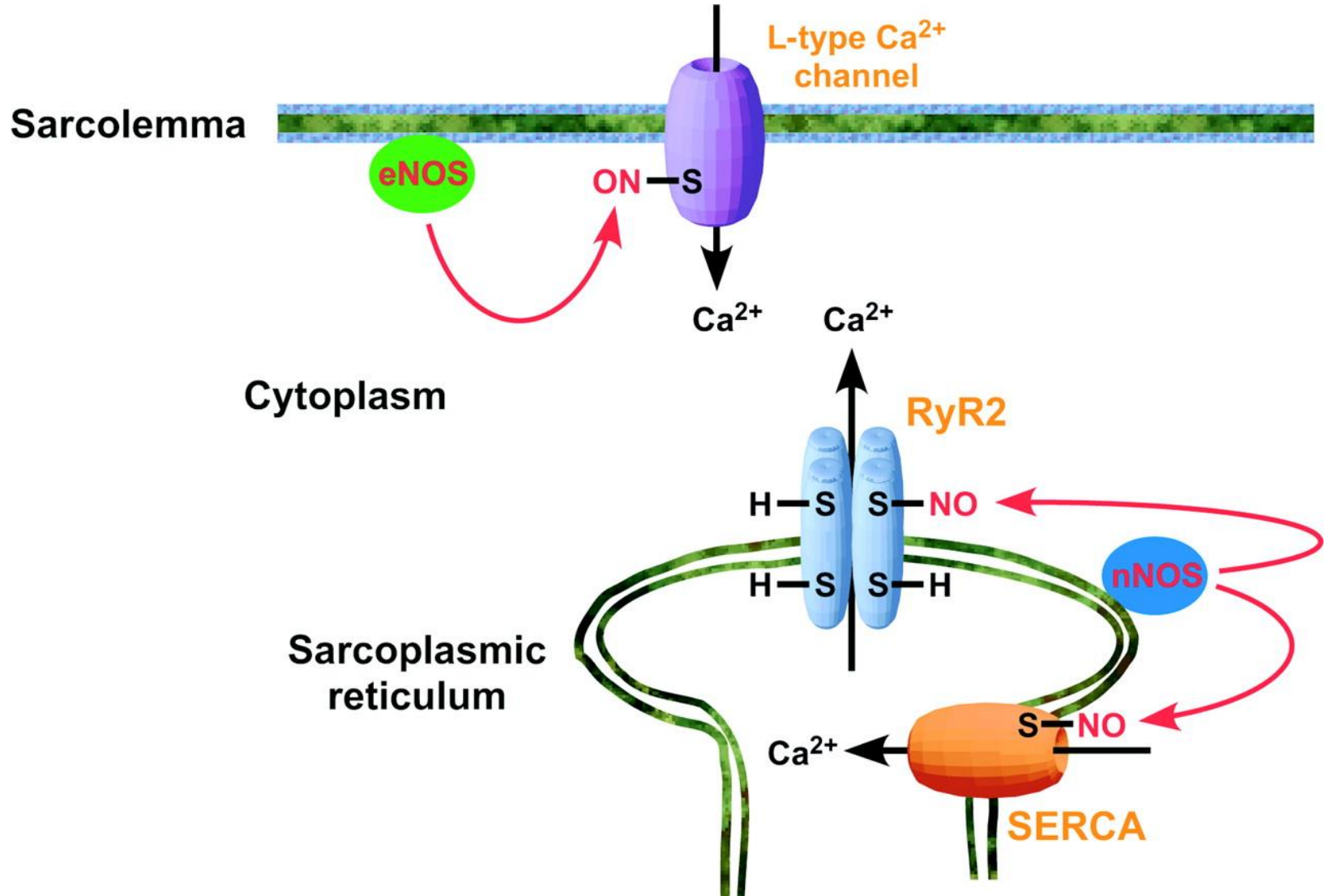
Μετα-μεταφραστική τροποποίηση της σηματοδότησης με οξείδωση είναι η νιτροσυλίωση των ομάδων S-H των κυστεϊνών στις πρωτεΐνες, λόγω υπερπαραγωγής RNS (Reactive Nitrogen species).



Απονιτροσυλίωση:  
αναγωγική αντίδραση



Αν και η νιτροσυλίωση είναι κατά κανόνα, μια μη-ενζυμική αντίδραση, προσβάλλει μόνο επιλεγμένα κατάλοιπα κυστεΐνης. Η αιτία είναι η χωροταξική προσβασιμότητα μιας SH ομάδας που επηρεάζεται από ενδομοριακές αλληλεπιδράσεις. Μια επιπλέον αιτία της επιλεκτικότητας είναι ο υποκυτταρικός εντοπισμός των NO συνθασών σε σχέση με τα πρωτεϊνικά υποστρώματα της νιτροσυλίωσης.

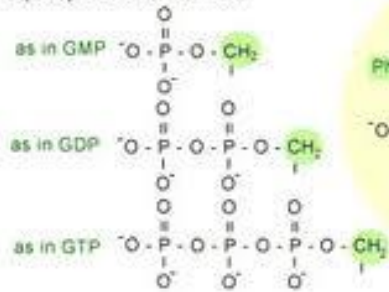


# Ένζυμα ως διακόπτες που υδρολύουν ενεργειακά πλούσιες χημικές ενώσεις (GΤΡάσες, ΑΤΡάσες, κινάσες)

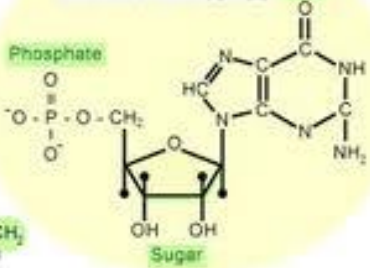
Η υδρολυτική διάσπαση του δεσμού του γ-φωσφορικού οξέος των ΝΤΡs, αν και ισχυρά εξεργονική, δεν πραγματοποιείται αυθόρμητα αλλά απαιτεί κατάλυση. Αυτό επιτυγχάνεται από δύο τύπους ενζύμων: τις **νουκλεοσιδικές τριφωσφατάσες** (ΝΤΡάσες: ΑΤΡάσες, GΤΡάσες) και τις **κινάσες**. Οι ΝΤΡάσες μεταφέρουν το κατάλοιπο γ-φωσφορικού του ΝΤΡ στο νερό, παράγοντας ελεύθερα ανόργανα φωσφορικά (P<sub>i</sub>). Οι κινάσες μεταφέρουν το κατάλοιπο γ-φωσφορικού στα πυρηνόφιλα κατάλοιπα άλλων μορίων, τα οποία φωσφορυλιώνονται (R-ΧΗ → R-ΧΡ).

## Types of Phosphates

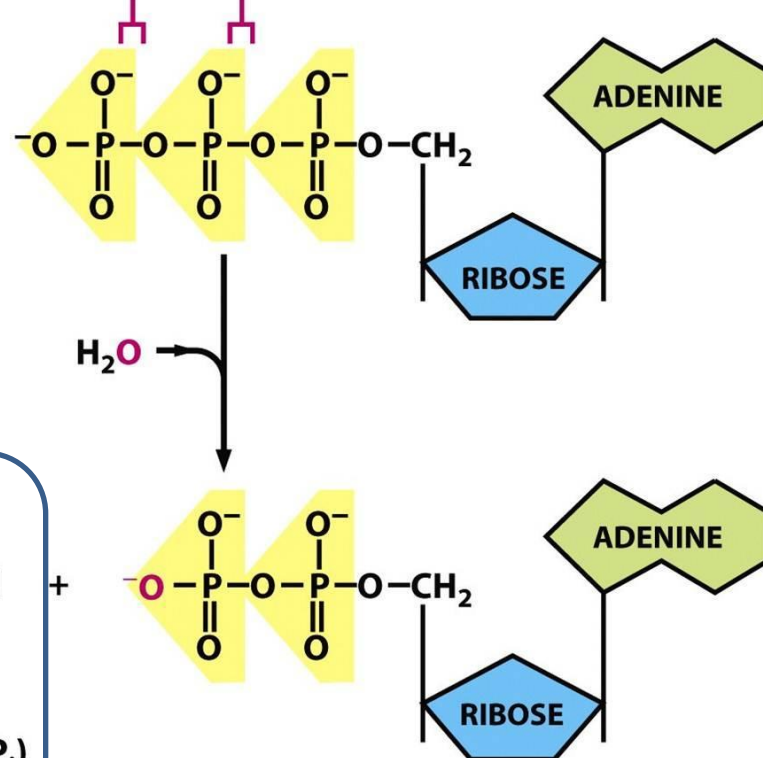
The phosphates are normally joined to the C5 hydroxyl of the ribose or deoxyribose sugar. Mono-, di-, and triphosphates are common.



## Guanine Nucleotide



## phosphoanhydride bonds

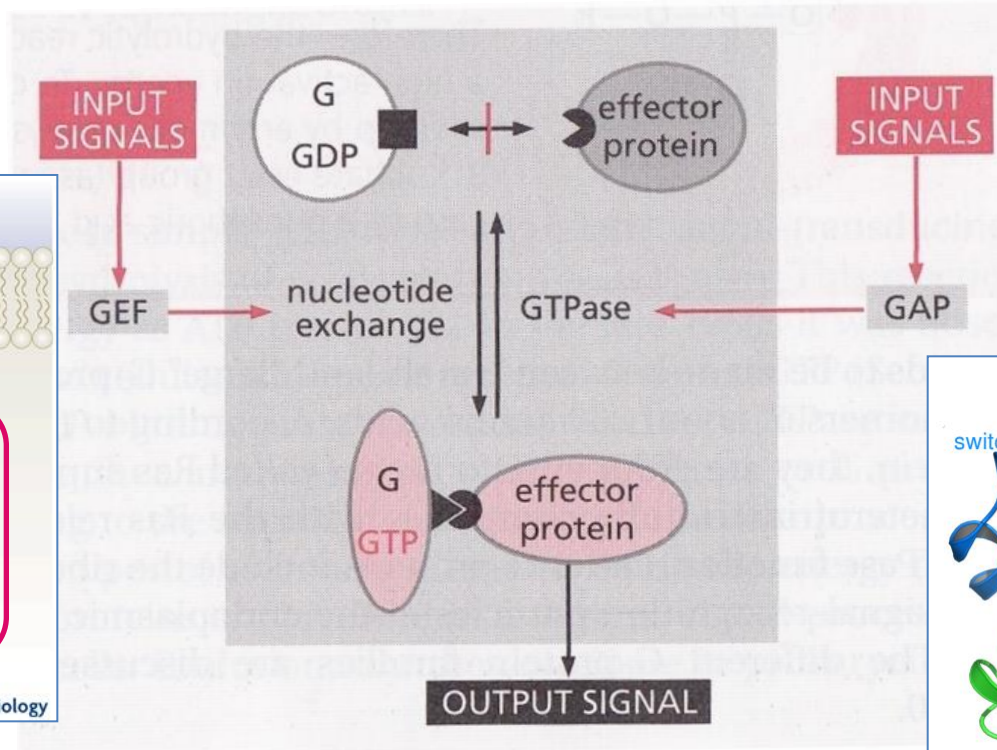
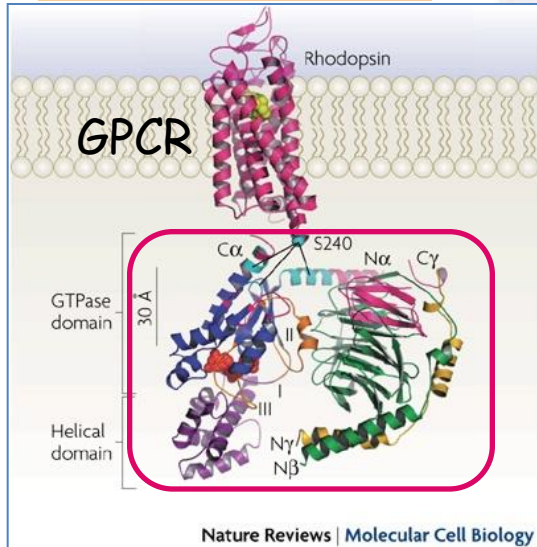


ATP

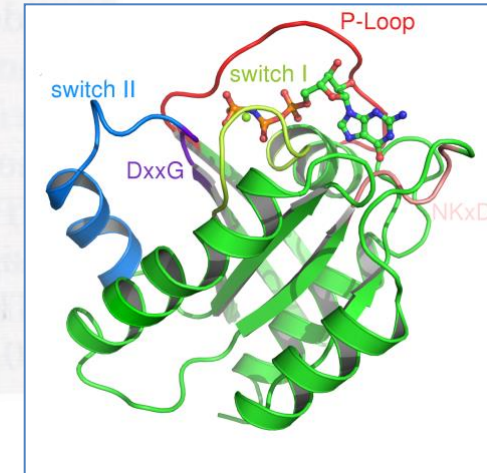
ADP

# Ένζυμα ως διακόπτες που υδρολύουν ενεργειακά πλούσιες χημικές ενώσεις (GTPάσες)

## Γαβγ protein

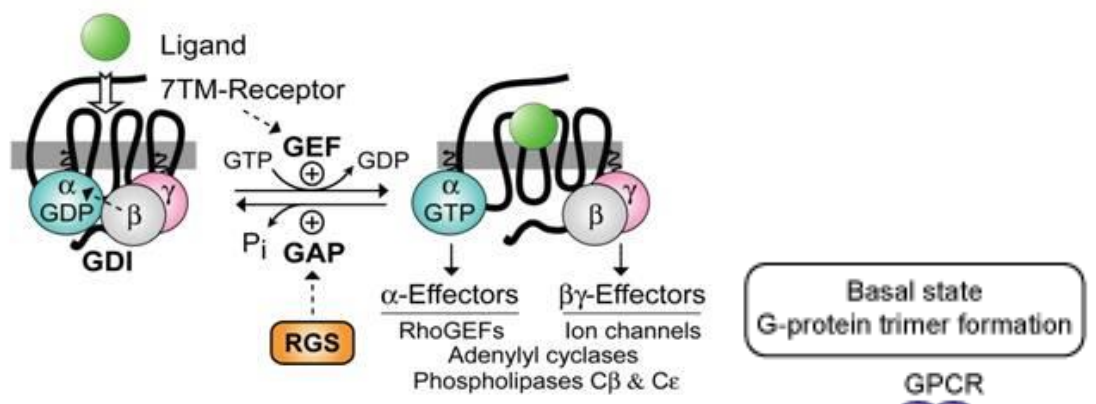


## Ras

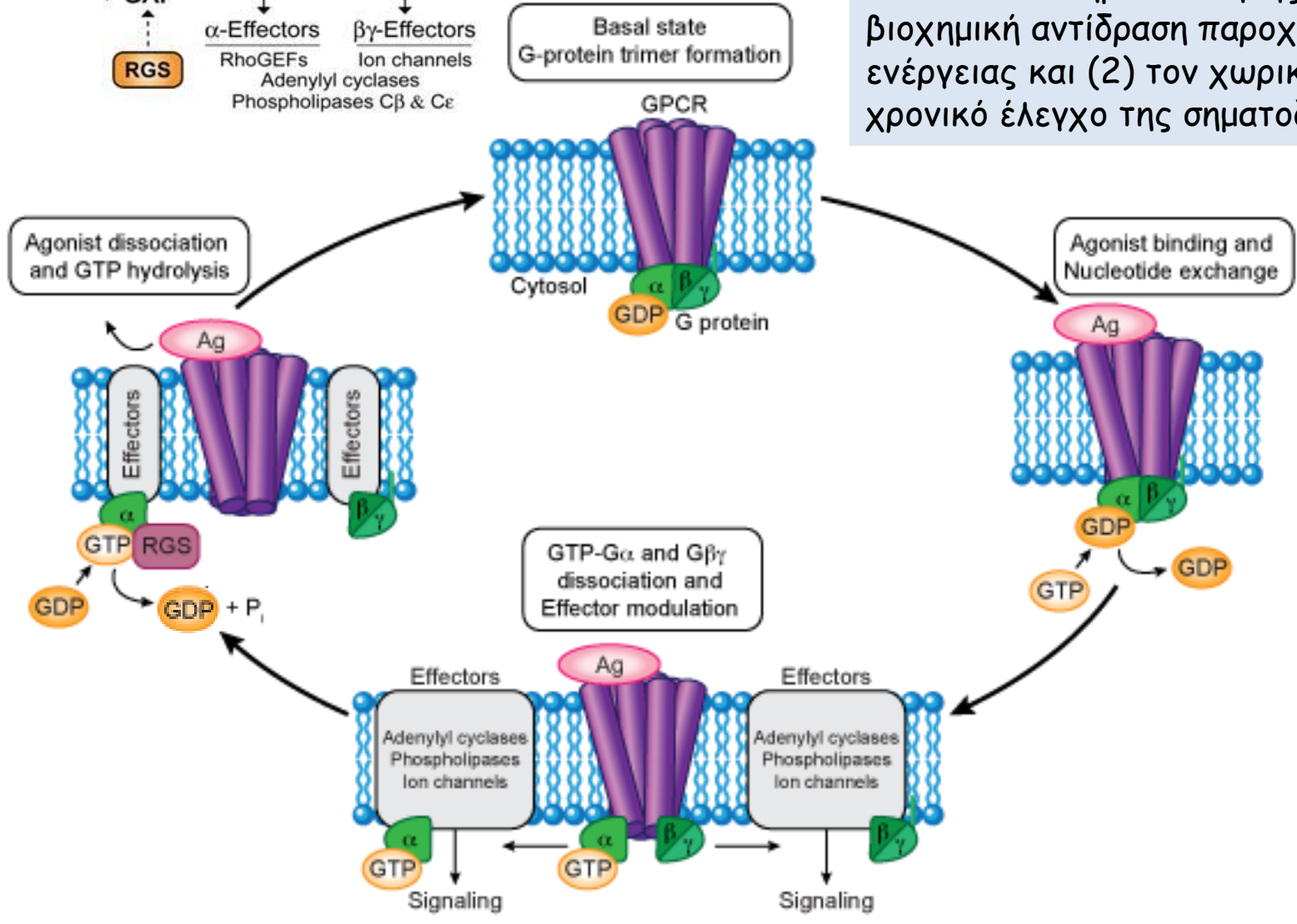


## GTPάσες ως ελεγχόμενοι χρονοδιακόπτες

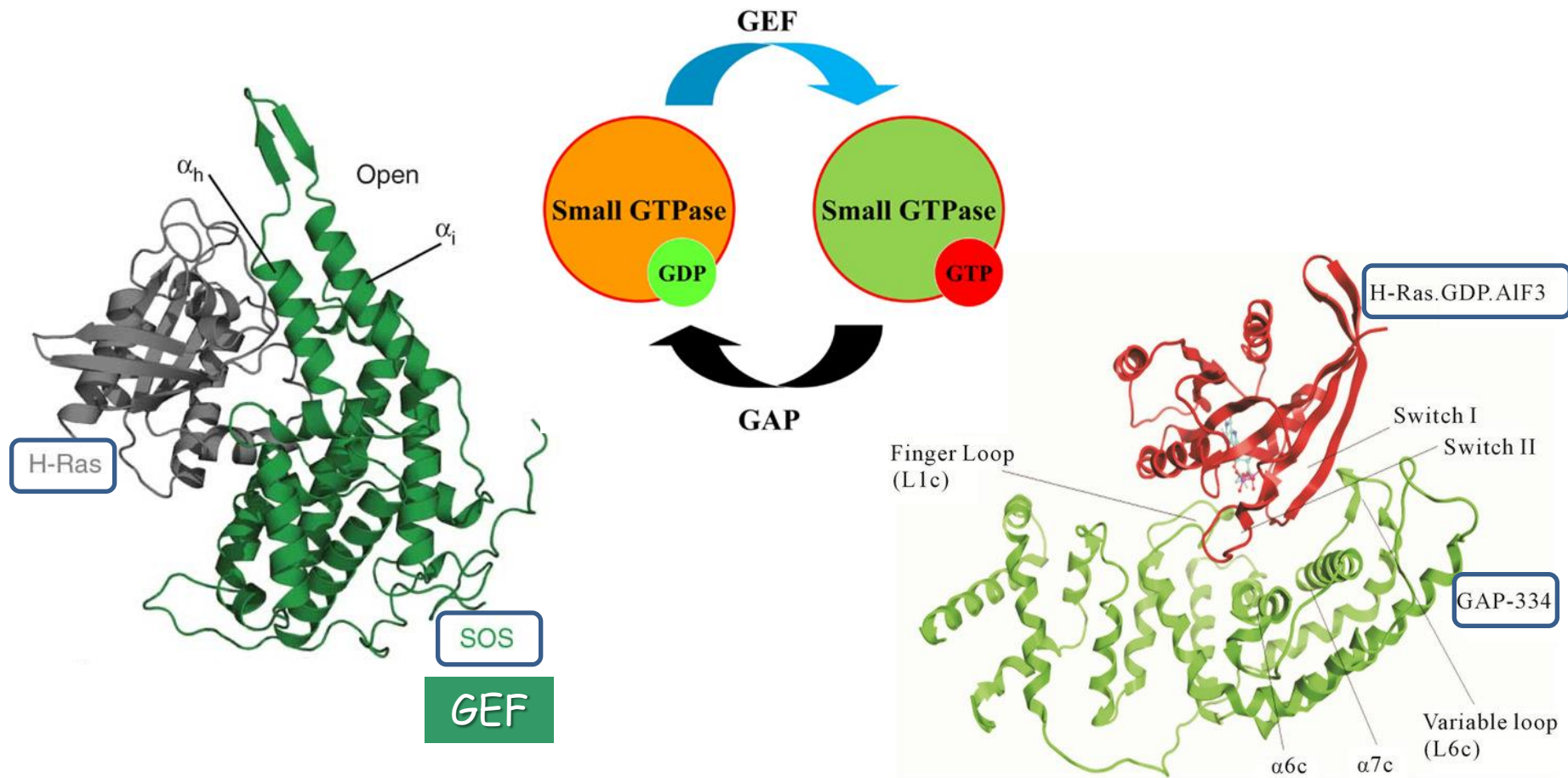
Όταν έχει συνδεδεμένο το GDP, η G-πρωτεΐνη ή GTPάση (G) δεν μπορεί να αλληλεπιδράσει με την πρωτεΐνη τελεστή (effector protein). Μόνο όταν το GDP ανταλλάσσεται με GTP (με κατάλυση από τον παράγοντα ανταλλαγής νουκλεοτιδίου γουανίνης, GEF) η στερεοδιαμόρφωση τροποποιείται αλλοστερικά, επιτρέποντας την επαφή με μια περιοχή πρόσδεσης της πρωτεΐνης τελεστή, η οποία αλλάζει δομικά και λειτουργικά. Ο διακόπτης επιστρέφει στο 0 από την ενδογενή δράση GTPάσης της G (που διεγείρεται από τη ρυθμιστική πρωτεΐνη ενεργοποίησης της GTPάσης, GAP). Τα εισερχόμενα σήματα ελέγχουν τη δραστηριότητα του GEF ή της GAP, ενώ η λειτουργική αλλαγή της πρωτεΐνης τελεστή, που επιφέρεται από την G, αντιπροσωπεύει το εξερχόμενο σήμα.



Με έναν υποδειγματικό τρόπο οι G-πρωτεΐνες επιδεικνύουν δύο βασικά χαρακτηριστικά της μεταγωγής σήματος: (1) τη σύνδεση των διαδικασιών σηματοδότησης με μια βιοχημική αντίδραση παροχής ενέργειας και (2) τον χωρικό και χρονικό έλεγχο της σηματοδότησης.







Η αντίδραση  $GTP$ άσης (υδρόλυση του  $GTP$ ), η οποία τερματίζει τη σηματοδότηση των  $G$ -πρωτεϊνών, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από ένα βασικό κατάλοιπο αμινοξέος (κυρίως  $Arg$ ) στο καταλυτικό κέντρο της  $G$ -πρωτεΐνης, που εξουδετερώνει το αρνητικό φορτίο των φωσφορικών ομάδων και, συνεπώς, διευκολύνει την πυρηνόφιλη προσβολή του νερού στο  $GTP$ . **Οι μικρές  $G$ -πρωτεΐνες στερούνται το κρίσιμο κατάλοιπο  $Arg$** , γι' αυτό έχουν πολύ χαμηλή δραστηριότητα  $GTP$ άσης. Το κατάλοιπο  $Arg$  που λείπει, παρέχεται από μια άλλη πρωτεΐνη που ονομάζεται πρωτεΐνη ενεργοποίησης  $GTP$ άσης ( $GAP$ :  $GTPases$  activating proteins). Για να κυριολεκτήσουμε, οι μικρές  $G$ -πρωτεΐνες είναι ετεροδιμερείς  $GTP$ άσες που αποτελούνται από μια καταλυτική υπομονάδα και μια ρυθμιστική υπομονάδα, ( $GAP$ ). Εκτός από τους  $GEFs$ , οι  $GAPs$  είναι στόχοι των εισερχόμενων σημάτων που ελέγχουν τη δραστηριότητα των  $G$ -πρωτεϊνών.



Alfred Gilman (1941 - )

University of Virginia,  
Charlottesville



Martin Rodbell (1925 - 1998)

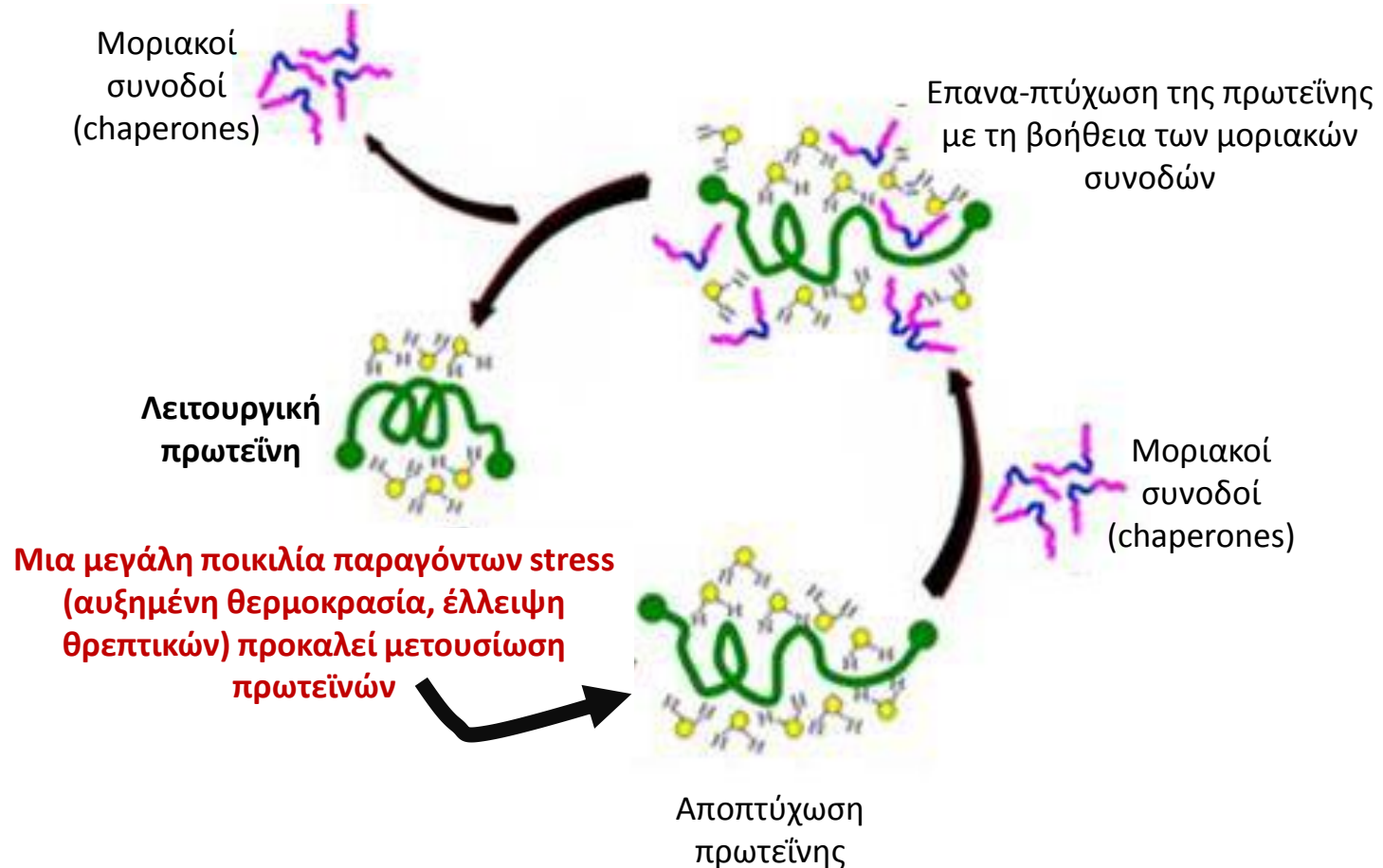
National Institute of Health,  
Bethesda

*Rodbell, M. The role of hormone receptors and GTP-regulatory proteins in membrane transduction. Nature 1980; 284: 17-22.*

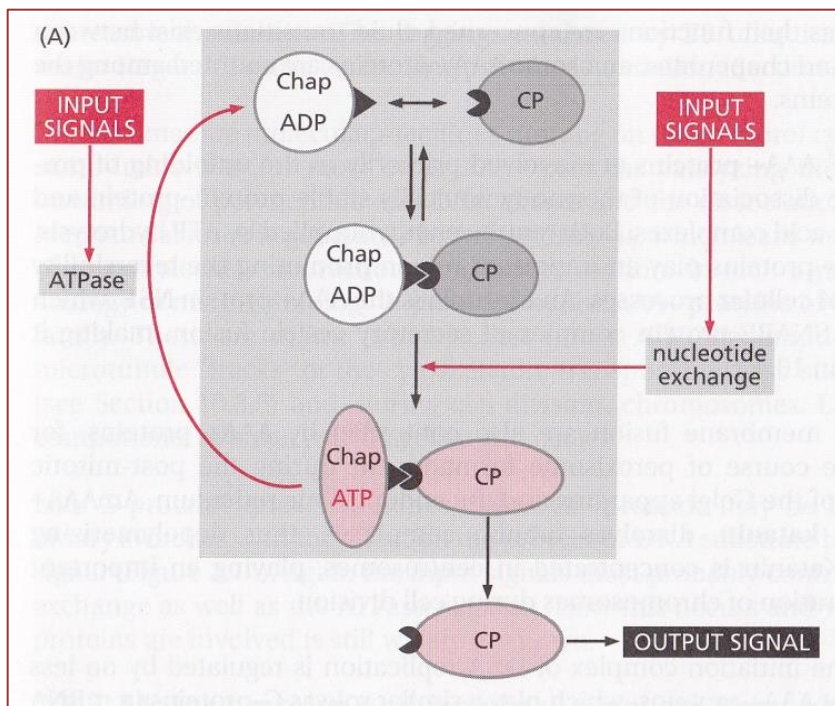
*Ο πρώτος που δανείστηκε συνειδητά τον όρο μεταγωγή σήματος για να περιγράψει το ρόλο των πρωτεϊνών G στη ρύθμιση του μεταβολισμού.*

**Βραβείο Nobel το 1994**, για την ανακάλυψη των G-πρωτεϊνών και του ρόλου που παίζουν στη μεταγωγή σήματος στα κύτταρα.

# Ένζυμα ως διακόπτες που υδρολύουν ενεργειακά πλούσιες χημικές ενώσεις (ΑΤΡάσες)

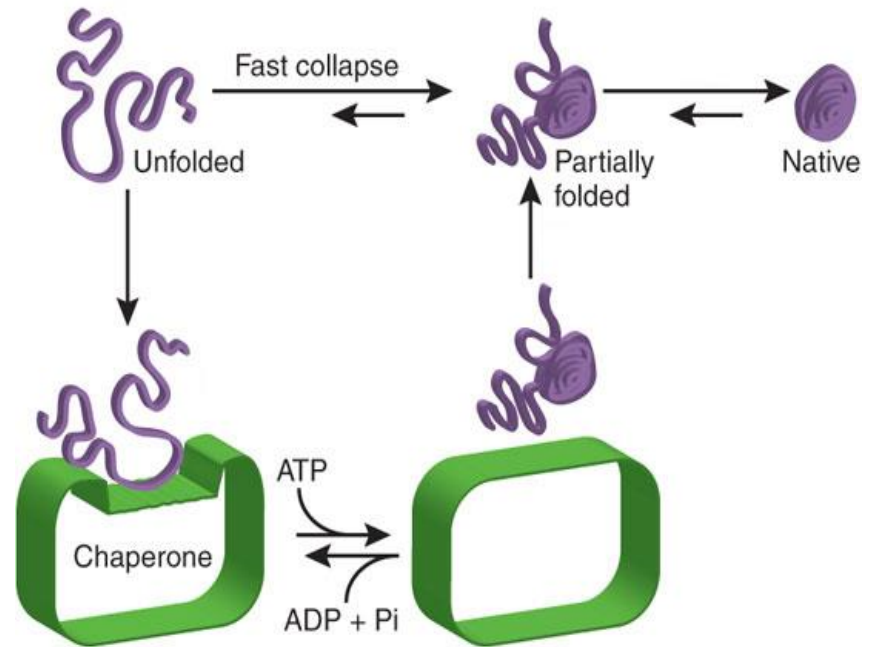


**Ο ρόλος των πρωτεϊνών συνοδών (ΑΤΡάσες) στη διαμόρφωση των πρωτεϊνών**  
Επάγουν το σχηματισμό των λειτουργικών διαμορφώσεων των πρωτεϊνών, οι οποίες είναι θερμοδυναμικά ασταθείς.



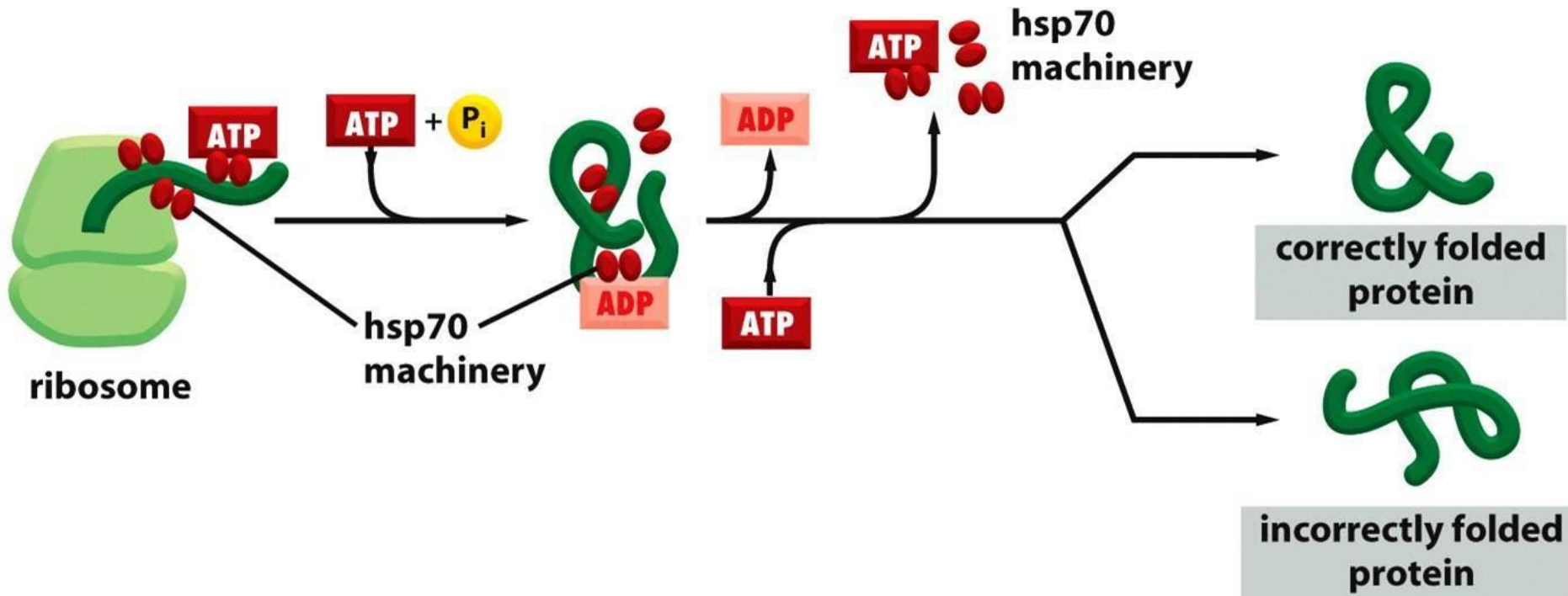
### Πρωτεΐνη συνοδός ως διακόπτης.

Η συνοδός (Chap) που φέρει ADP, αλληλεπιδρά μη ομοιοπολικά με μια πρωτεΐνη-πελάτη (CP). Μετά την ανταλλαγή ADP-ATP, η συνοδός αλλάζει τη διαμόρφωσή της και επάγει μια αλλαγή διαμόρφωσης της πρωτεΐνης-πελάτη. Αμέσως μετά την υδρόλυση του ATP, το σύμπλοκο διασπάται και η συνοδός επιστρέφει στη διαμόρφωση με συνδεδεμένο το ADP. Σήματα εισόδου επηρεάζουν τόσο την ανταλλαγή νουκλεοτιδίων, όσο και την αντίδραση ATPάσης. Η μεταβολή διαμόρφωσης (και λειτουργίας) της πρωτεΐνης-πελάτη είναι το σήμα εξόδου.

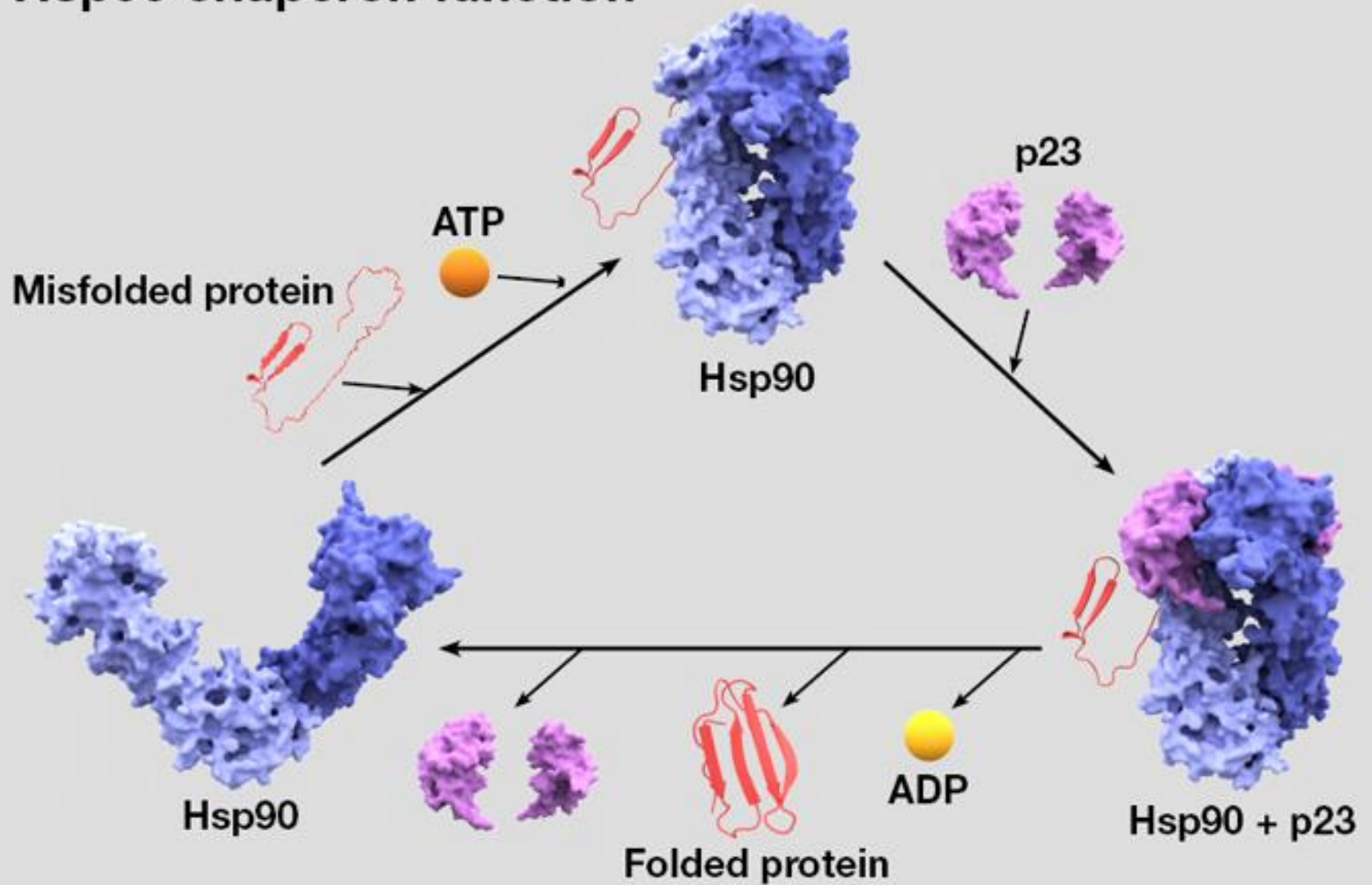


Η συνοδός (chaperone) συνδέει την ανώριμη πρωτεΐνη (unfolded: χωρίς να έχει υποστεί πτύχωση) και επάγει τη τελική διαμόρφωση της πρωτεΐνης «πελάτη» μετά την πρόσληψη του ATP.

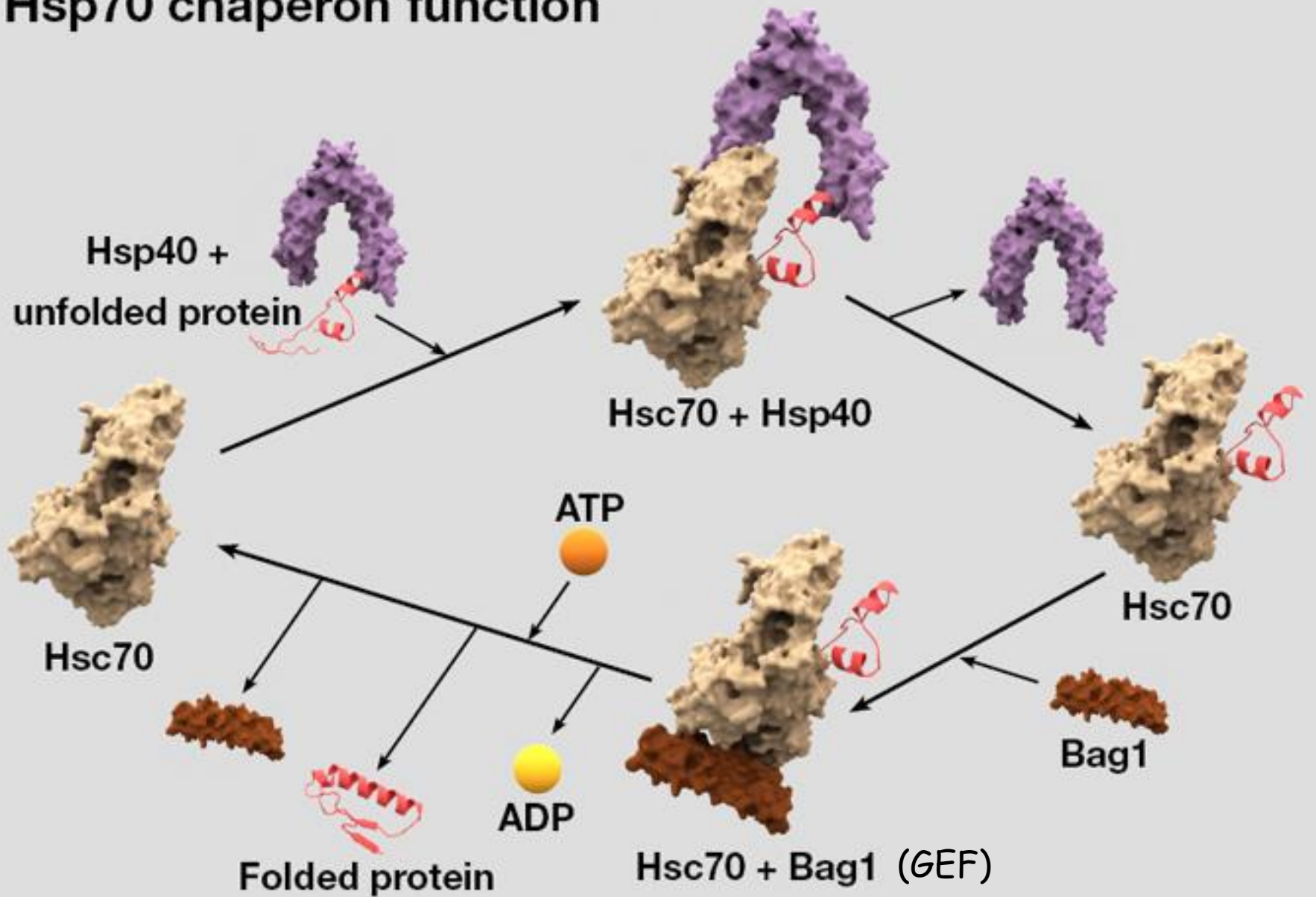
Η συνοδός HSP70 (η οποία βρίσκεται τόσο στα προκαρυωτικά, όσο και στα ευκαρυωτικά κύτταρα) προωθεί την πτύχωση πολυπεπτιδικών αλυσίδων που βρίσκονται σε διαδικασία αύξησης

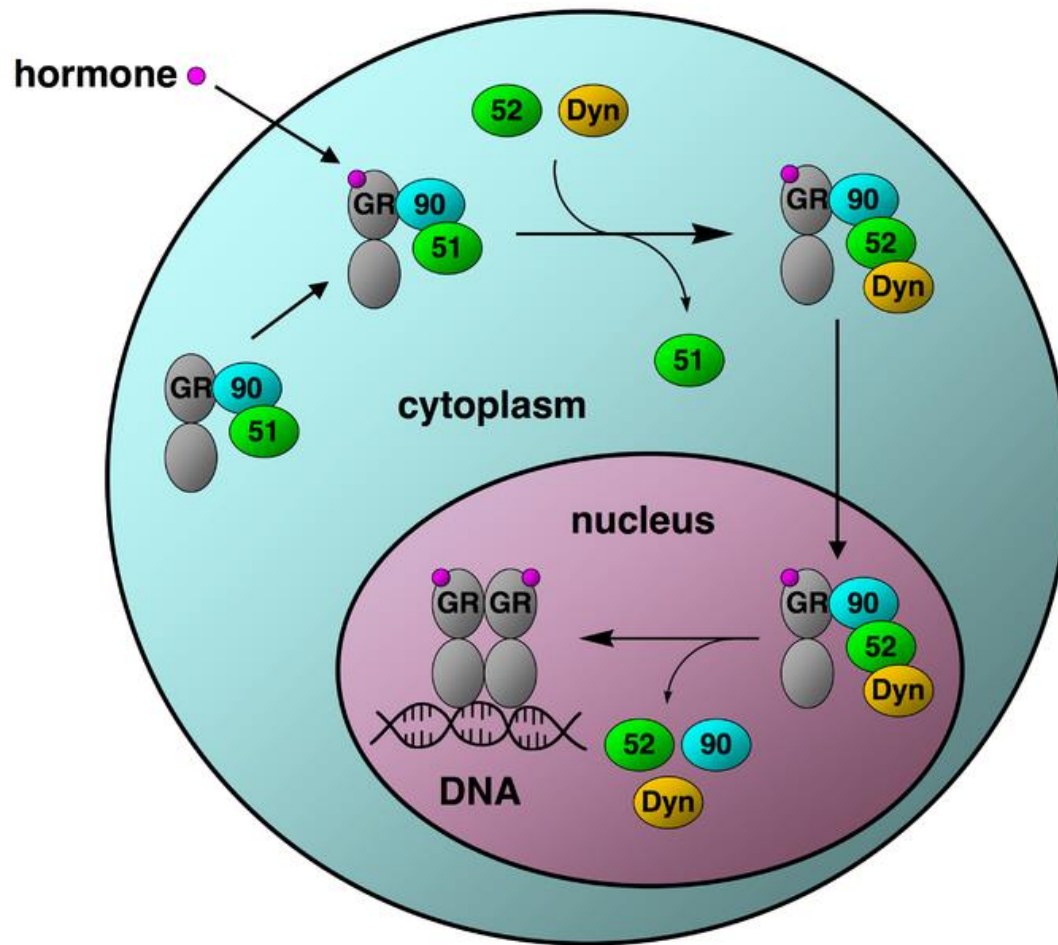


# Hsp90 chaperon function



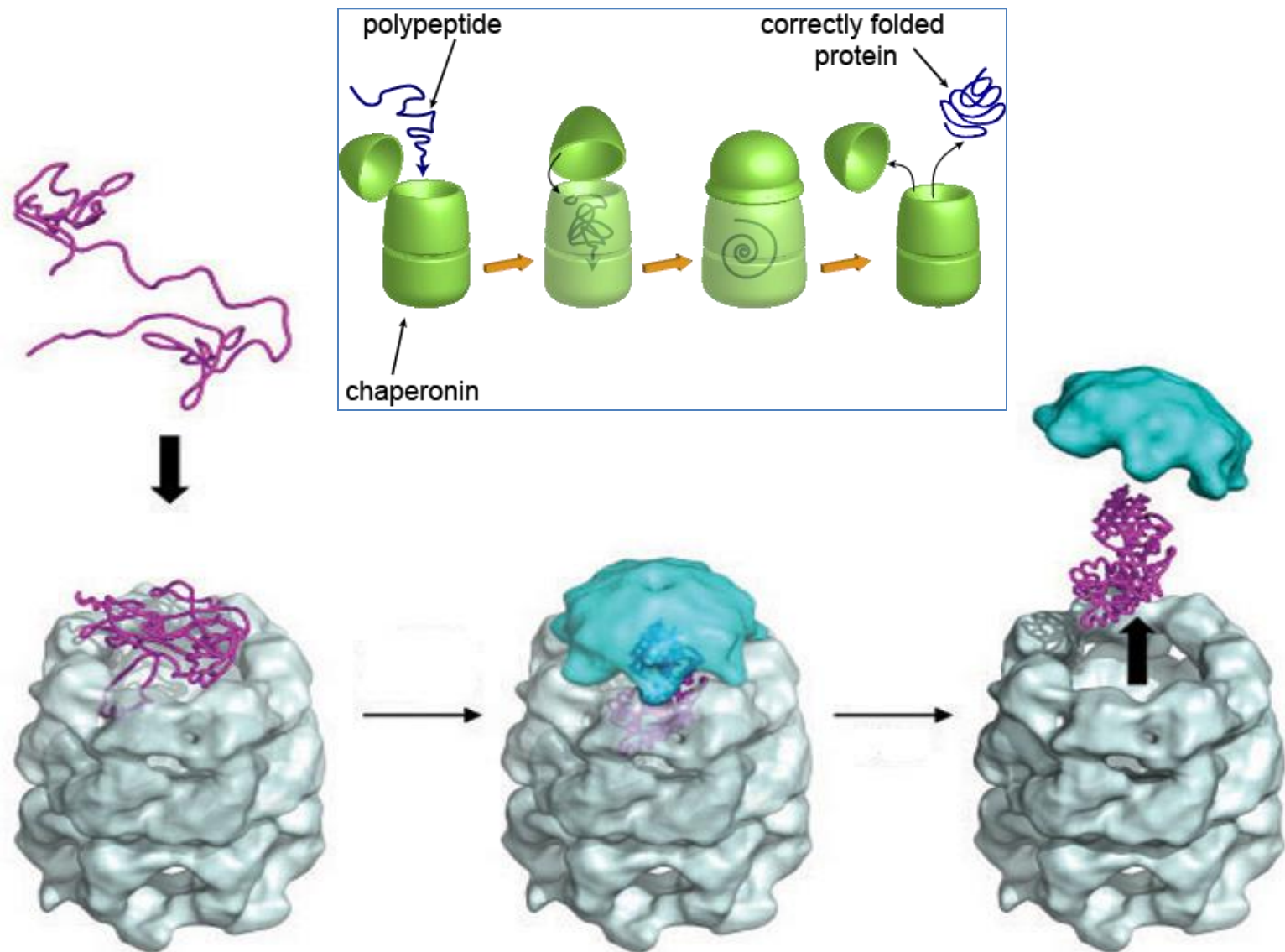
# Hsp70 chaperon function





Ο υποδοχέας γλυκοκορτικοειδών (GR) είναι το πιο μελετημένο παράδειγμα ενός υποδοχέα στεροειδών του οποίου η λειτουργία εξαρτάται αποφασιστικά από αλληλεπιδράσεις με Hsp90. Σε περίπτωση απουσίας στεροειδούς ορμόνης κορτιζόλης, ο GR βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα σε σύμπλοκο με αρκετές πρωτεΐνες συνοδούς που περιλαμβάνουν τις Hsp90. Αυτές οι συνοδοί διατηρούν το GR σε κατάσταση ικανή να δεσμεύει τις ορμόνες του. Ένας δεύτερος ρόλος της Hsp90 είναι να δεσμεύσει ανοσοφιλίνες (π.χ., FKBP52) οι οποίες συνδέουν το σύμπλοκο GR με την οδό διακίνησης της πρωτεΐνης dynein, η οποία μεταθέτει τον ενεργοποιημένο υποδοχέα από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα. Όταν βρεθεί στον πυρήνα, το GR διμερίζεται και δεσμεύεται με ειδικές αλληλουχίες του DNA και με τον τρόπο αυτό upregulates την έκφραση των γονιδίων που αποκρίνονται GR.

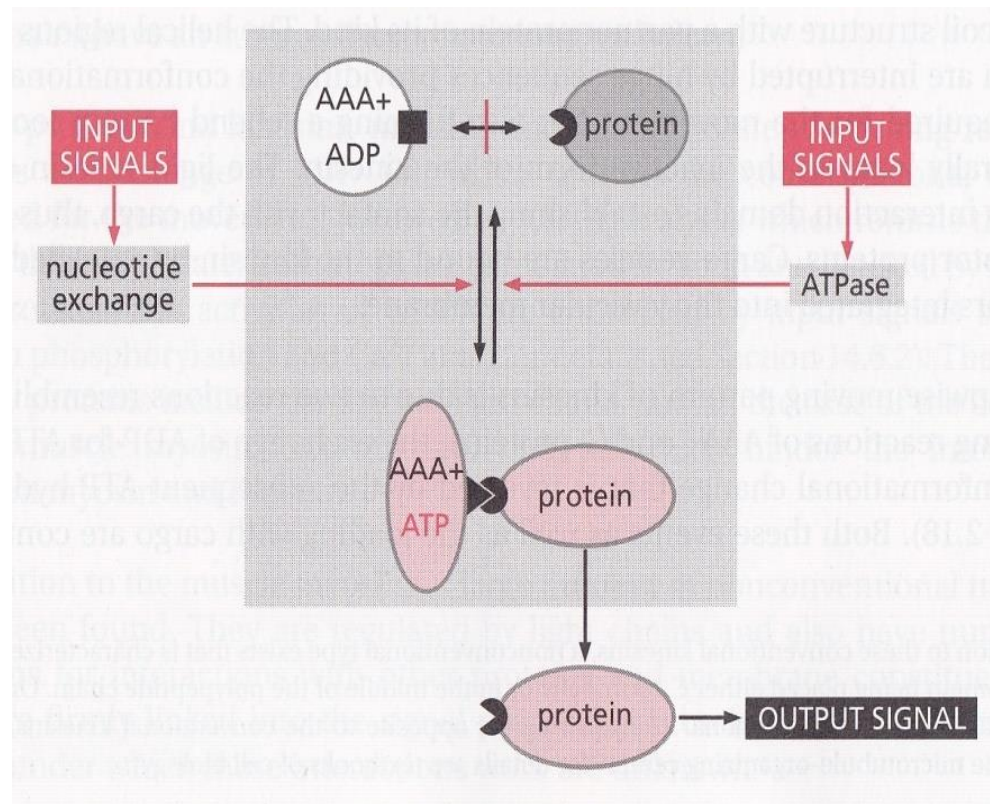




Οι chaperonins είναι μεγάλα κυλινδρικά σύμπλοκα (κάθε δακτύλιος: 6-7 πρωτεΐνες-συνοδοί) που βοηθούν στην αναδίπλωση των πρωτεϊνών

<http://www.youtube.com/watch?v=Bt-ukth7UKQ>

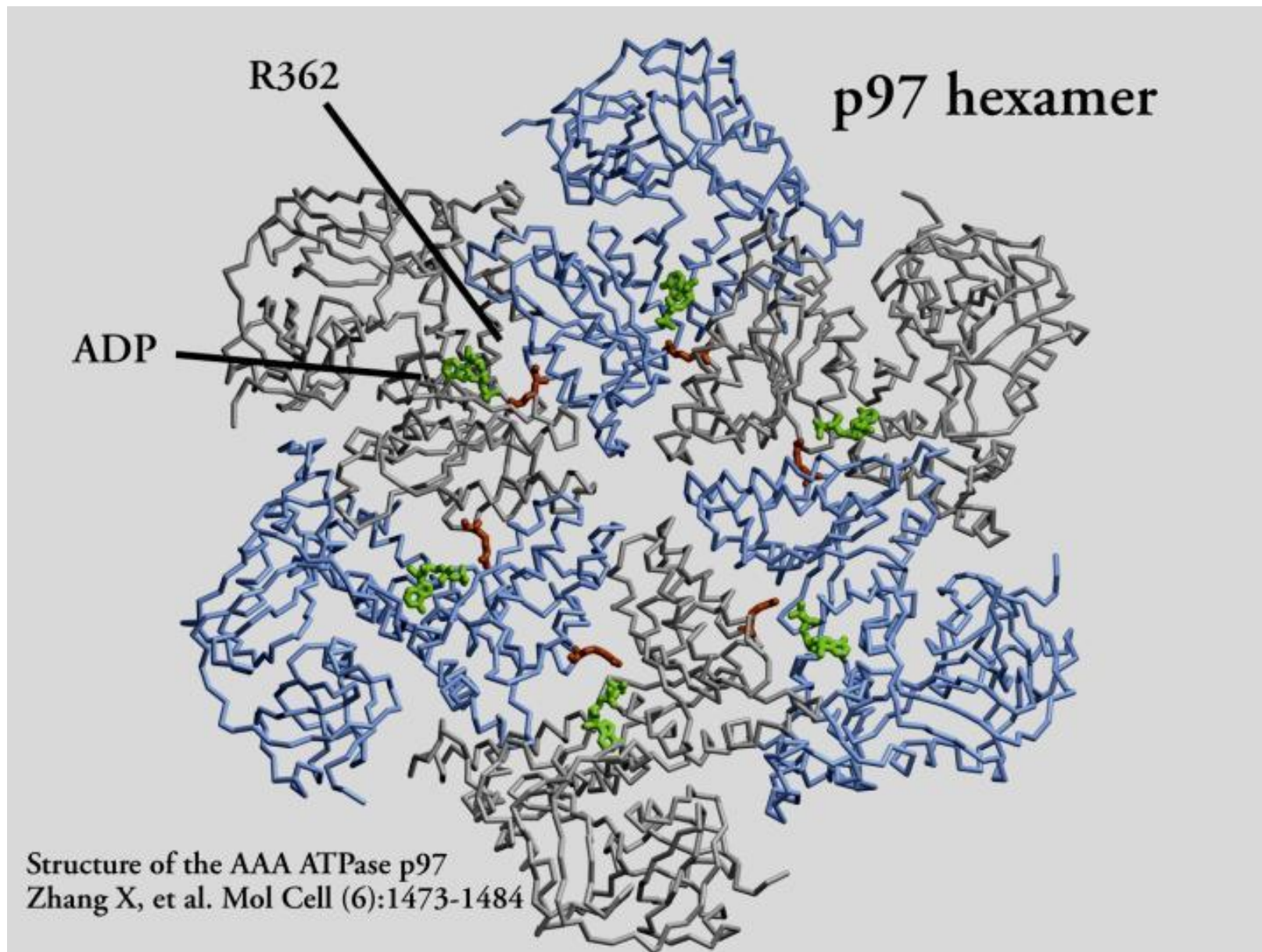
# Ένζυμα ως διακόπτες που υδρολύουν ενεργειακά πλούσιες χημικές ενώσεις (ΑΤΡάσες)

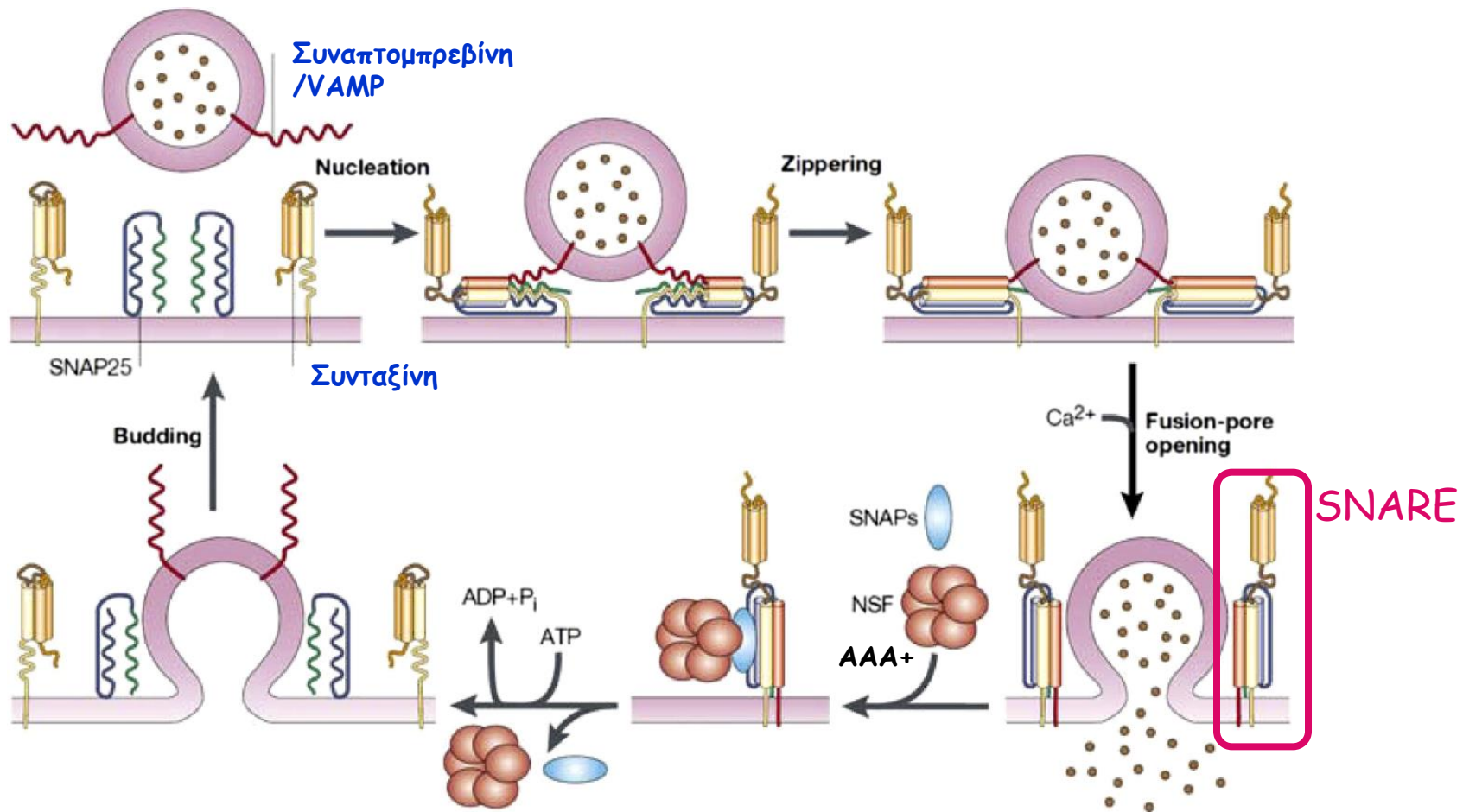


## Πρωτεΐνες AAA+ (ATPases Associated with diverse cellular Activities)

Είναι ΑΤΡάσες που συνδέονται με ποικίλες κυτταρικές δραστηριότητες. Εμπλέκονται κατά κύριο λόγο στην αποπύχωση των πρωτεϊνών και στην αποσύνδεση των θερμοδυναμικά σταθερών συμπλόκων πρωτεϊνών-πρωτεϊνών και πρωτεϊνών-νουκλεϊνικών οξέων. Και τα δύο απαιτούν ενέργεια που παρέχεται από την υδρόλυση του ΑΤΡ. Ως εκ τούτου, οι ΑΑΑ+ πρωτεΐνες παίζουν σημαντικό ρόλο στην προώθηση της αναστρεψιμότητας και της επανάληψης των κυτταρικών διαδικασιών.

Οι AAA+ είναι ομοεξαμερείς. Οι 6 υπομονάδες δημιουργούν ένα δαχτυλίδι με μία οπή στο κέντρο

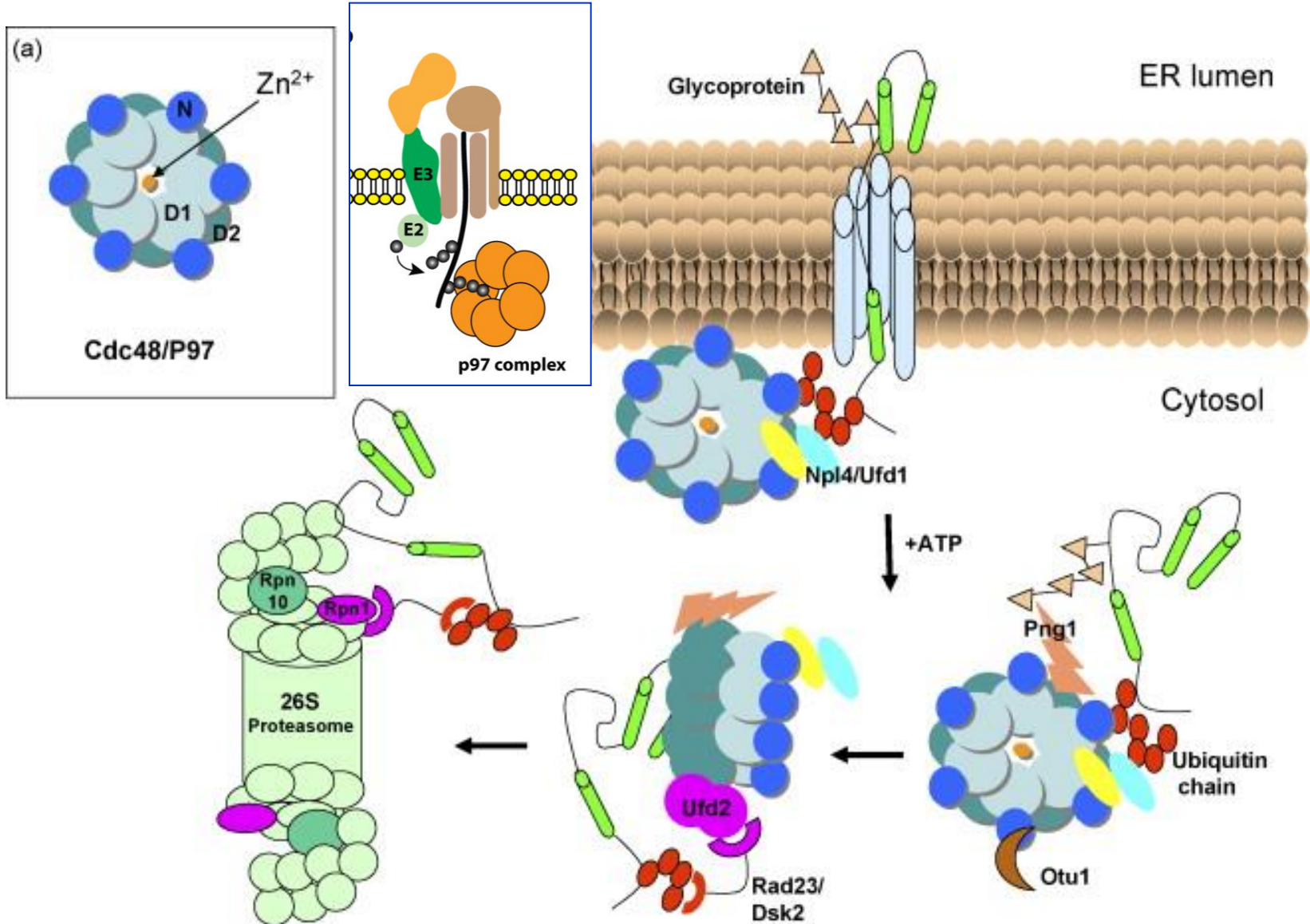




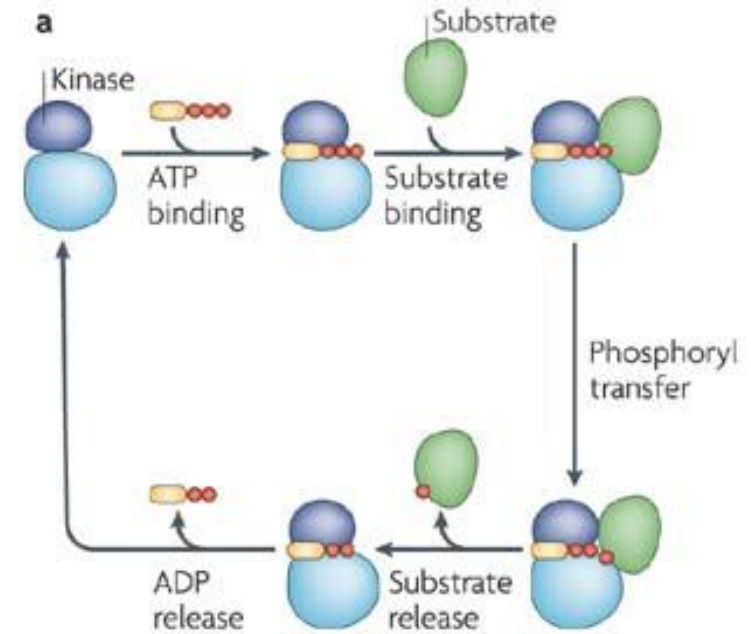
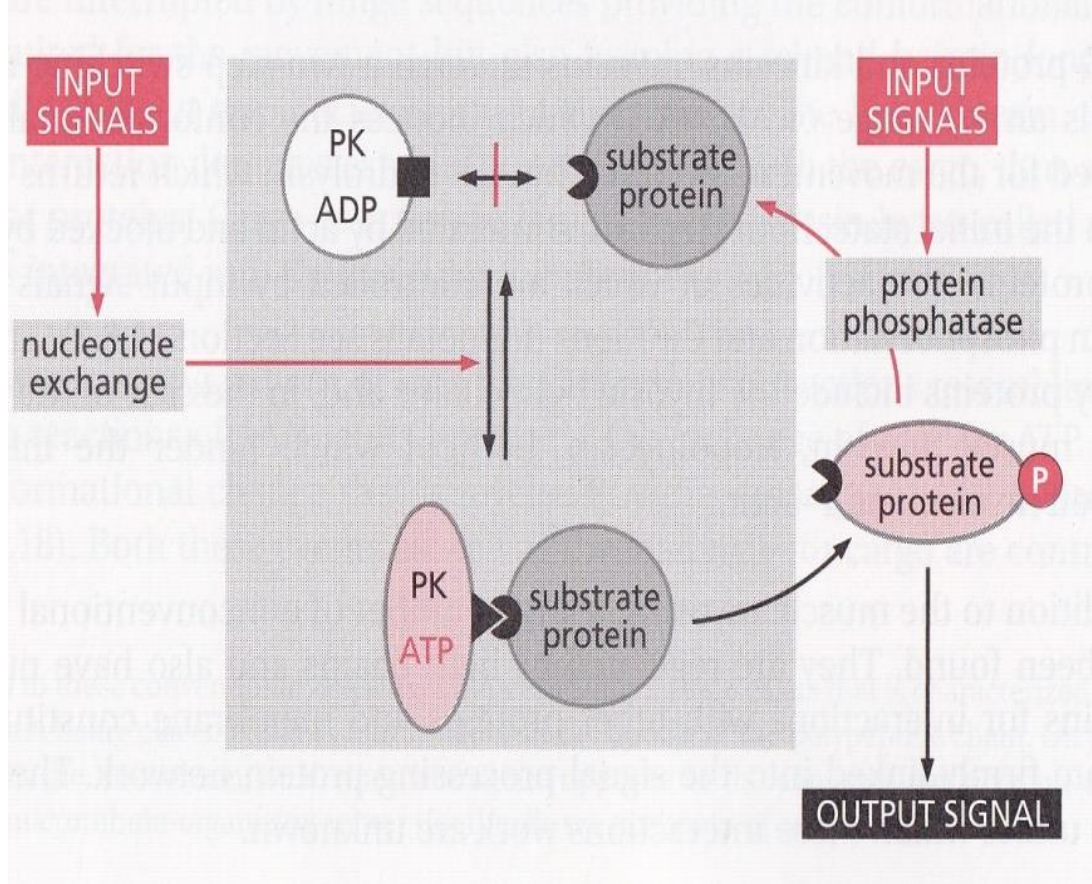
### Η δράση της NSF, μιας πρωτεΐνης AAA+

Η συνταξίνη, βρίσκεται σε μια κλειστή διαμόρφωση, η οποία χρειάζεται να ανοίξει για να συνδεθεί με τις κυστιδικές πρωτεΐνες συναπτομπρεβίνη και VAMP, και να δημιουργηθεί το σύμπλοκο SNARE (Soluble NSF Attachment Protein REceptor) που θα οδηγήσει στη σύντηξη του κυστιδίου με τη μεμβράνη. Μετά τη σύντηξη, το AAA+ ένζυμο N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF) και οι διαλυτές SNAPs (soluble NSF-attachment proteins) αποσυνθέτουν το σύμπλοκο SNARE, τα συστατικά του οποίου παραμένουν στη μεμβράνη προκειμένου να επανα-χρησιμοποιηθούν.

# AAA+ πρωτεάσες: p97

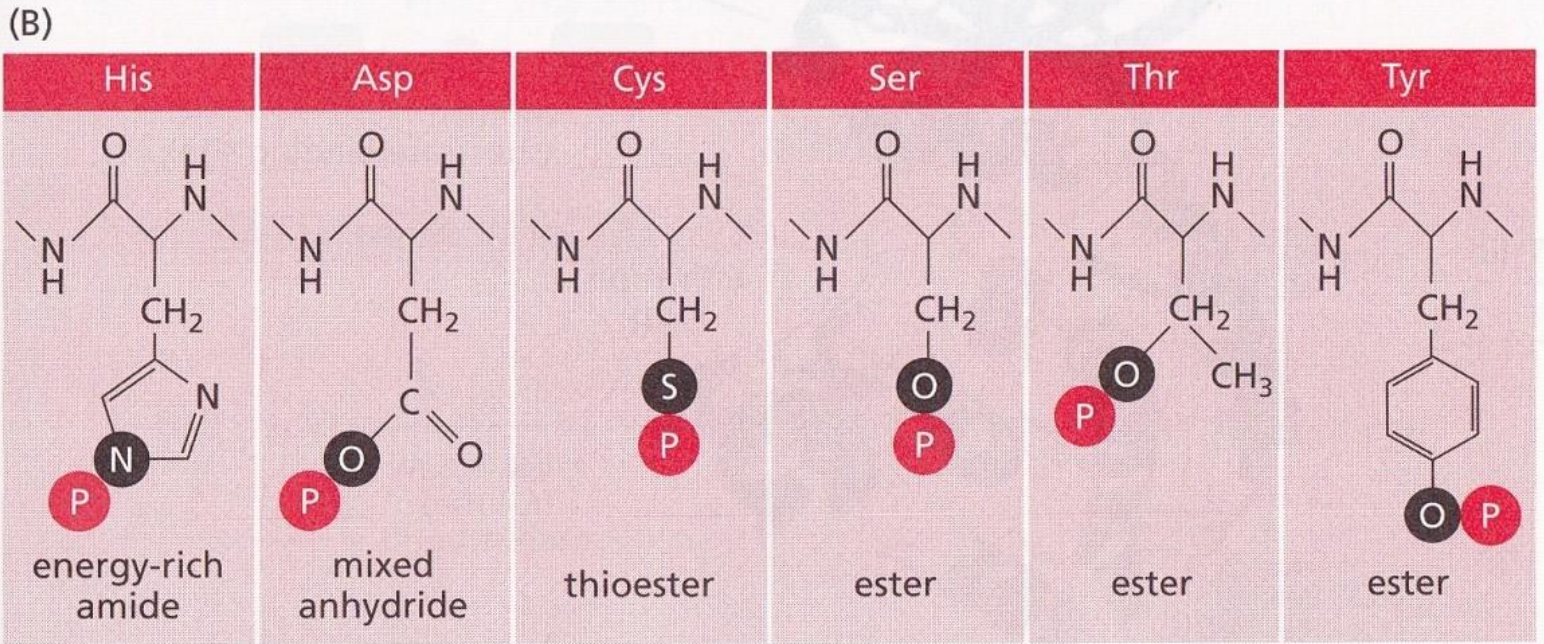
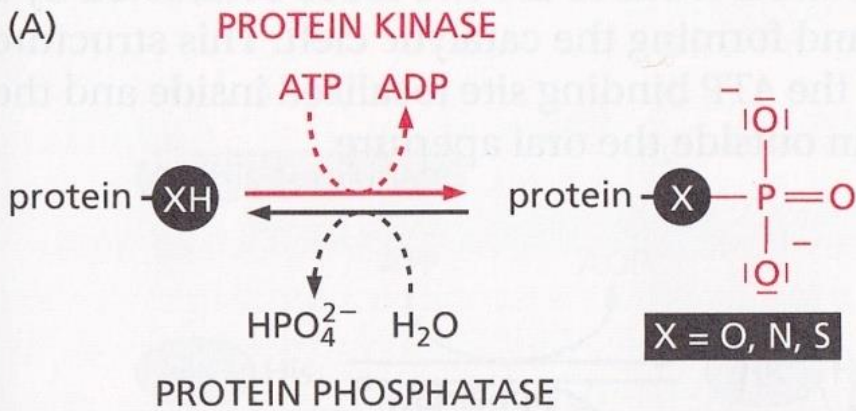


Η αντιστρεπτή φωσφορυλίωση, η πλέον διαδεδομένη μετα-μεταφραστική τροποποίηση της δομής των πρωτεϊνών, επηρεάζει τουλάχιστον το 1/3 όλων των κυτταρικών πρωτεϊνών.



### Η φωσφορυλίωση πρωτεϊνών ως Διακόπτης

Ο διακόπτης αποτελείται από μια πρωτεϊνική κινάση (PK), μια πρωτεϊνική φωσφατάση και την πρωτεΐνη-υπόστρωμα. Σε περίπτωση απουσίας του ATP, η πρωτεϊνική κινάση είναι ανενεργή (εδώ εμφανίζεται ως φέρουσα ADP). Η ενεργή κινάση μεταφέρει ένα φωσφορικό κατάλοιπο (P) από το ATP στην πρωτεΐνη-υπόστρωμα, η διαμόρφωση και η λειτουργία της οποίας αλλάζει, αποτελώντας το σήμα εξόδου. Μια φωσφατάση θέτει το διακόπτη πίσω στο 0. Σήματα εισόδου ελέγχουν την ενεργοποίηση της κινάσης και της φωσφατάσης.



Αντιστρεπτή φωσφορυλίωση μιας -XH ομάδας σε μια πρωτεΐνη, που καταλύεται από μια πρωτεϊνική κινάση και μια πρωτεϊνική φωσφατάση.

Διακρίνονται κατάλοιπα αμινοξέων που φωσφορυλιώνονται (οι μαύροι κύκλοι δείχνουν τη θέση X του δέκτη φωσφορικών, οι κόκκινοι κύκλοι συμβολίζουν την φωσφορυλομάδα  $\text{PO}_3^{2-}$ ).

## Πρωτεϊνικές κινάσες: έχουν κεντρικό ρόλο στη μεταγωγή σήματος

Οι πρωτεϊνικές κινάσες αποτελούν μια από τις πιο γνωστές οικογένειες ενζύμων. Στο ανθρώπινο γονιδίωμα, έχουν βρεθεί 518 γονίδια κινασών (1,7% του συνόλου των γονιδίων, η τρίτη μεγαλύτερη οικογένεια γονιδίων) καθώς και περισσότερα από 100 ανενεργά ψευδογονίδια. Οι αντίστοιχοι αριθμοί στα άλλα είδη είναι 130 (2,1%, η μεγαλύτερη οικογένεια γονιδίων) για το ζυμομύκητα *Saccharomyces cerevisiae*, 454 (2,4%, η δεύτερη μεγαλύτερη οικογένεια γονιδίων) για τη *Drosophila melanogaster* και 1049 (4,1%, η μεγαλύτερη οικογένεια γονιδίων) για το *Arabidopsis thaliana*. Στους προκαρυώτες, γονίδια πρωτεϊνικών κινασών καλύπτουν επίσης ένα σημαντικό ποσοστό του γονιδιώματος.

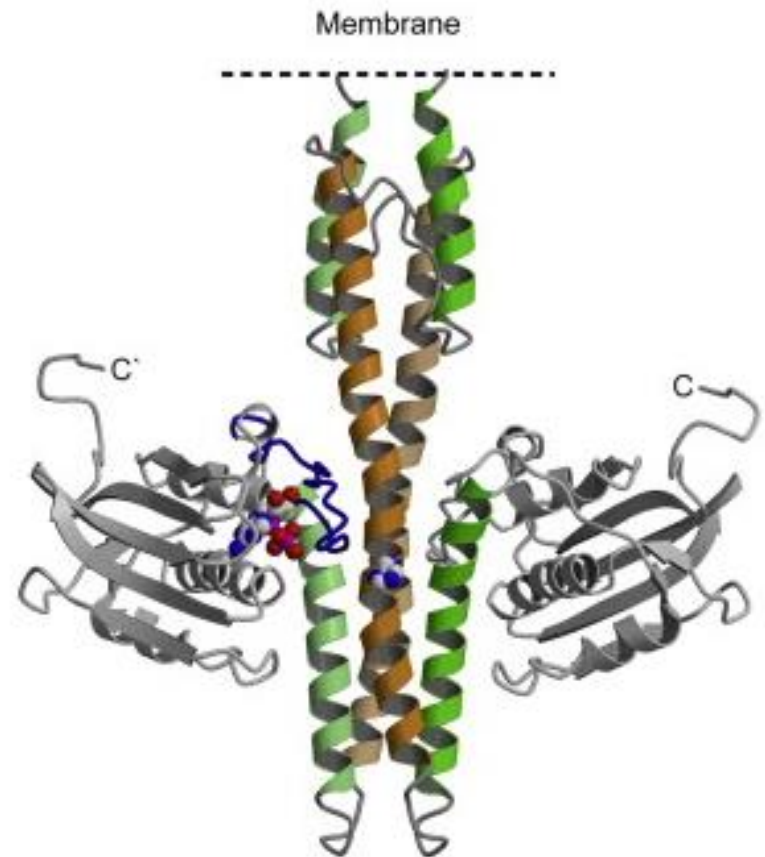
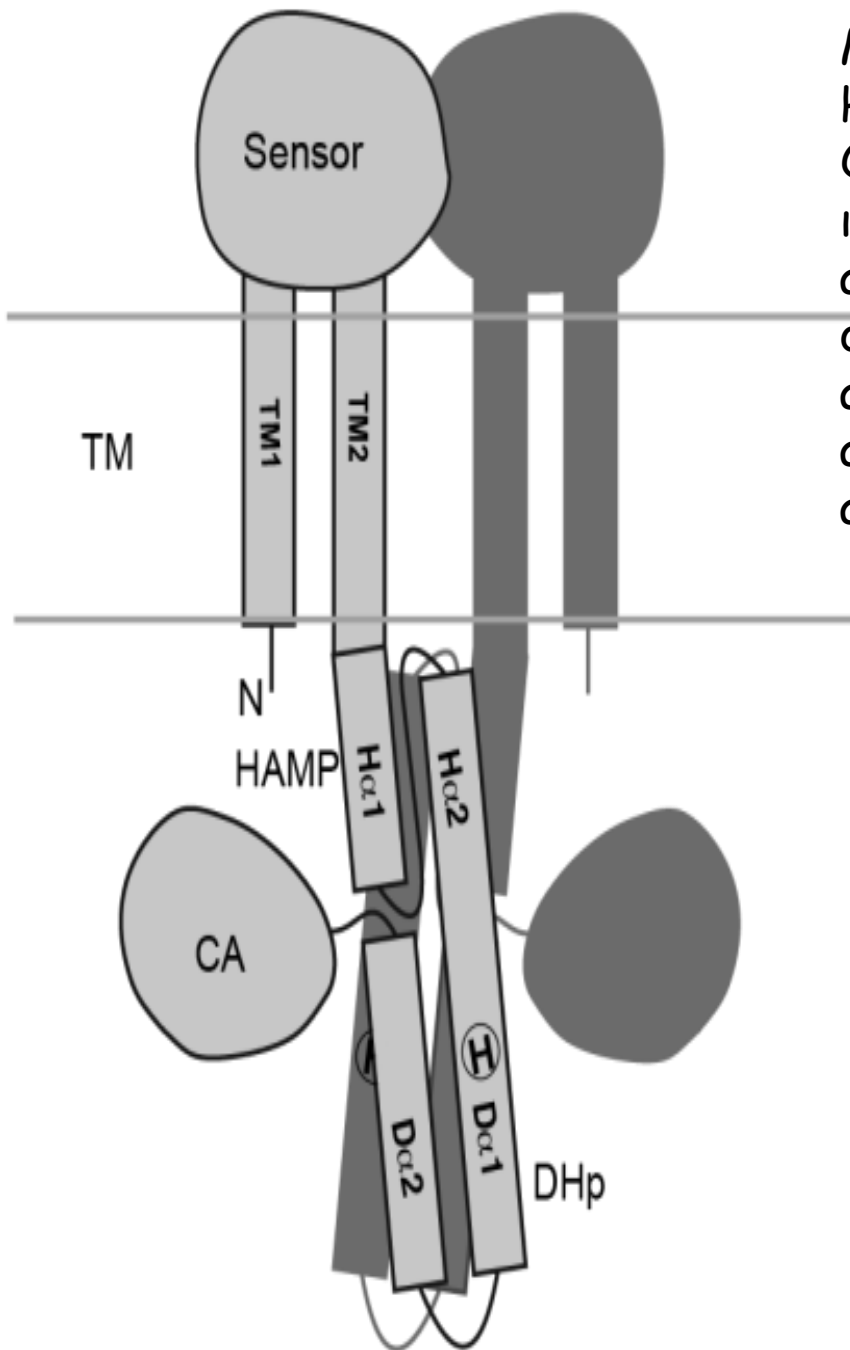
Υπάρχουν δύο μεγάλες οικογένειες κινασών:

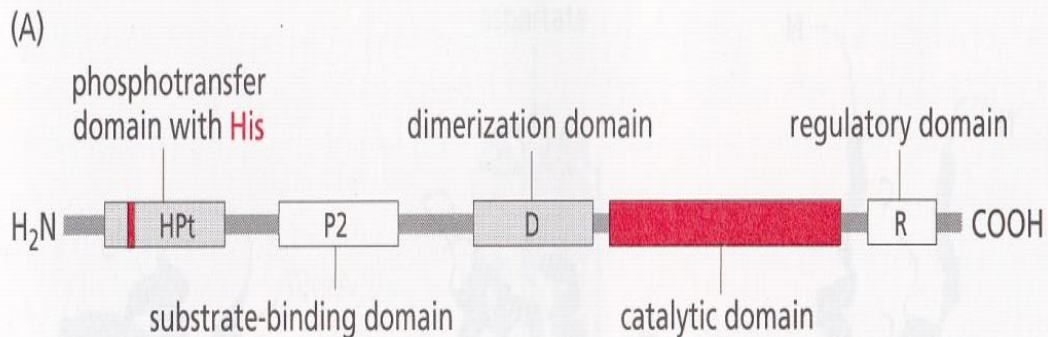
1. Οι προκαρυωτικές αυτοκινάσες ιστιδίνης και
2. Οι ευκαρυωτικές πρωτεϊνικές κινάσες. Οι ευκαρυωτικές κινάσες, οι οποίες βρίσκονται και σε προκαρυώτες, καταλύουν τη φωσφορυλίωση, καταλοίπων είτε της Ser και της Thr, είτε της Tyr, ή σε πολύ λίγες περιπτώσεις και των τριών αμινοξέων. Δεν σχετίζονται με τις αυτοκινάσες της ιστιδίνης.



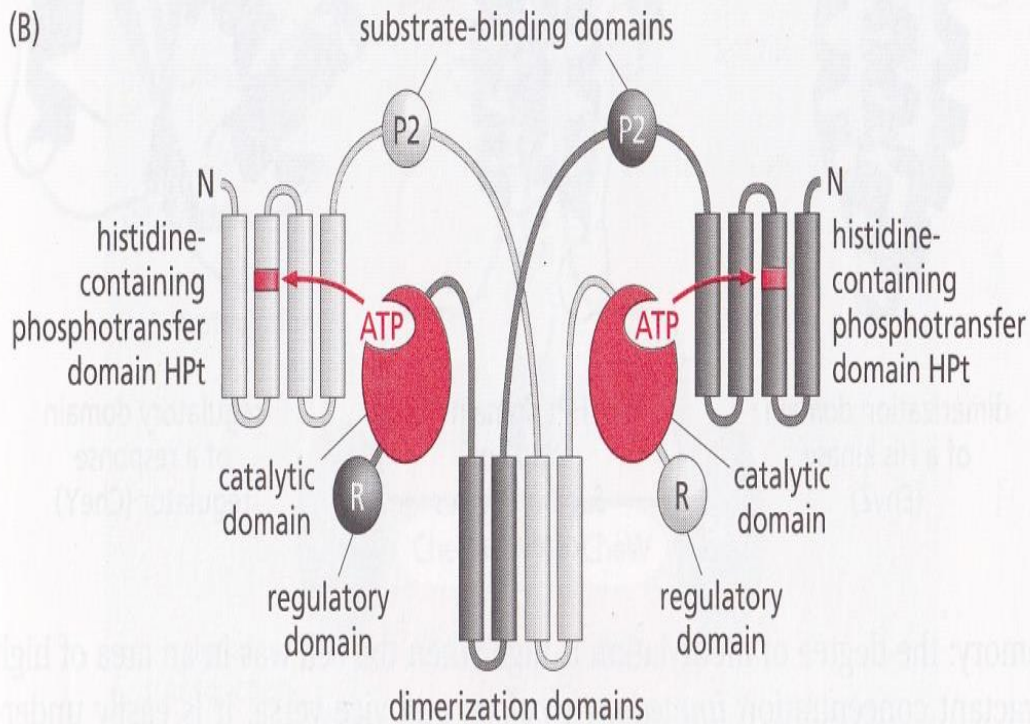
## Μοριακή δομή της ομοδιμερούς Κινάσης His

Ο καταλυτικός τομέας μιας αυτοκινάσης ιστιδίνης αποτελείται περίπου από 160 αμινοξέα, συστατικά ενός  $\alpha, \beta$  σάντουιτς, το οποίο αποτελείται από πέντε αντιπαράλληλα, ομοεπίπεδα  $\beta$ -φύλλα, πάνω από τα οποία βρίσκεται ένα στρώμα τριών  $\alpha$ -ελίκων.



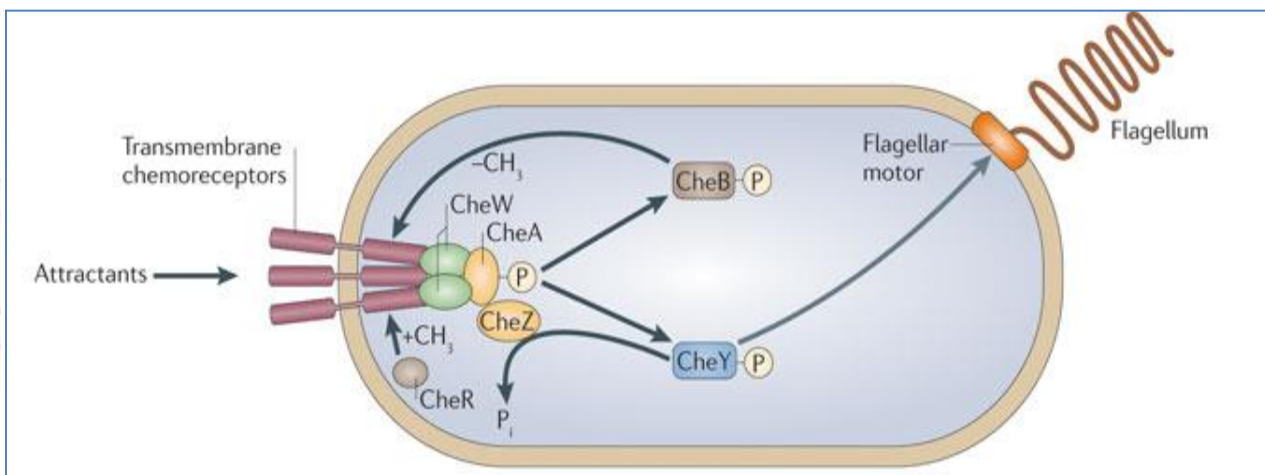
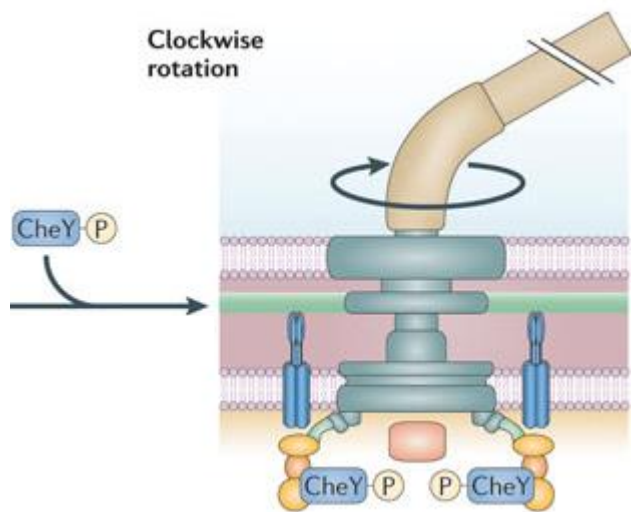
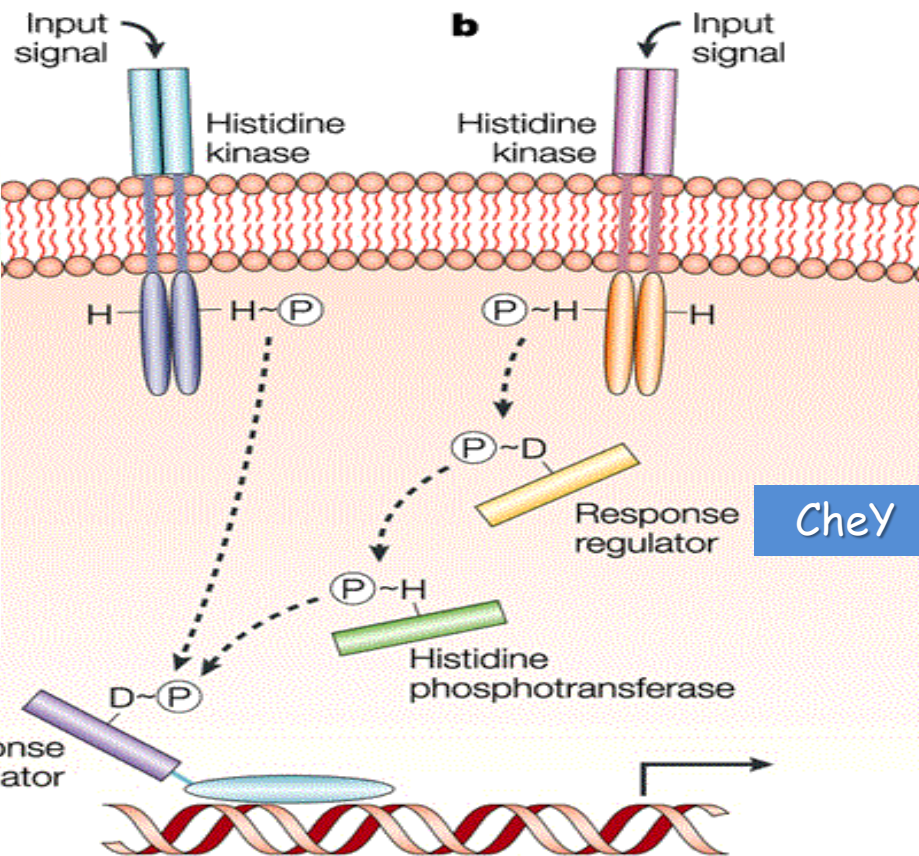
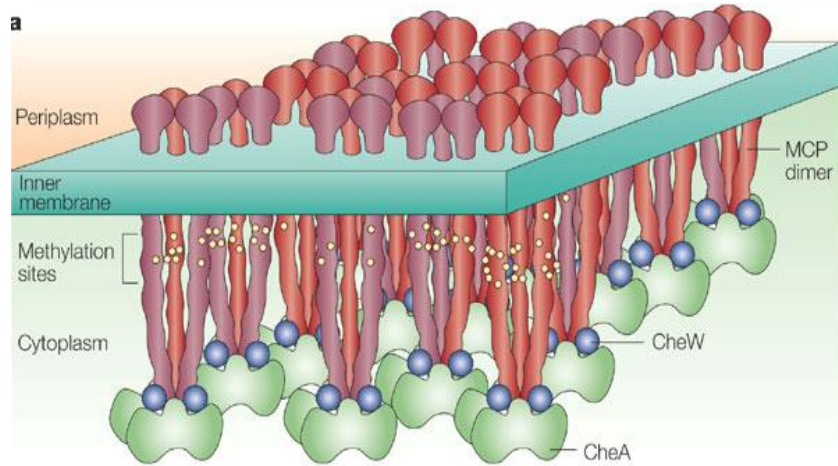


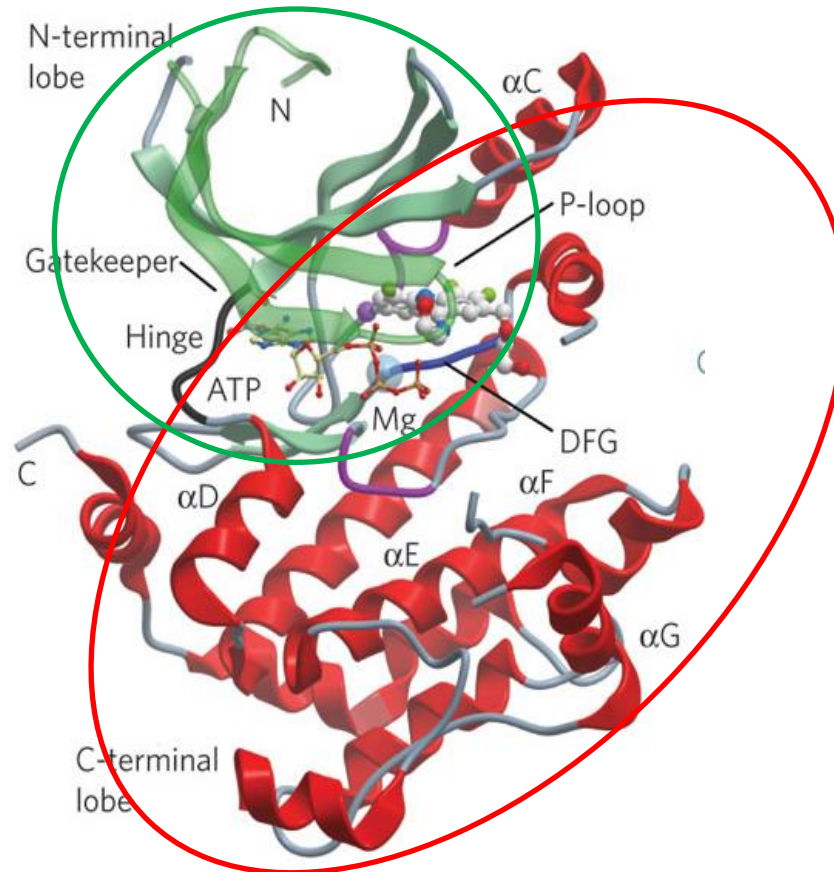
**Κινάση His CheA, στα βακτήρια, η δράση της ελέγχεται από τα θρεπτικά**



(A) η δομή με βάση τα δομικά μοτίβα της CheA,

(B) το ομοδιμερές CheA. Τα αυτοφωσφορυλιωμένα κατάλοιπα His συμβολίζονται με κόκκινα τετράγωνα, η καταλυτική περιοχή -περιοχή όπου συνδέεται το ATP- με κόκκινο κύκλο.

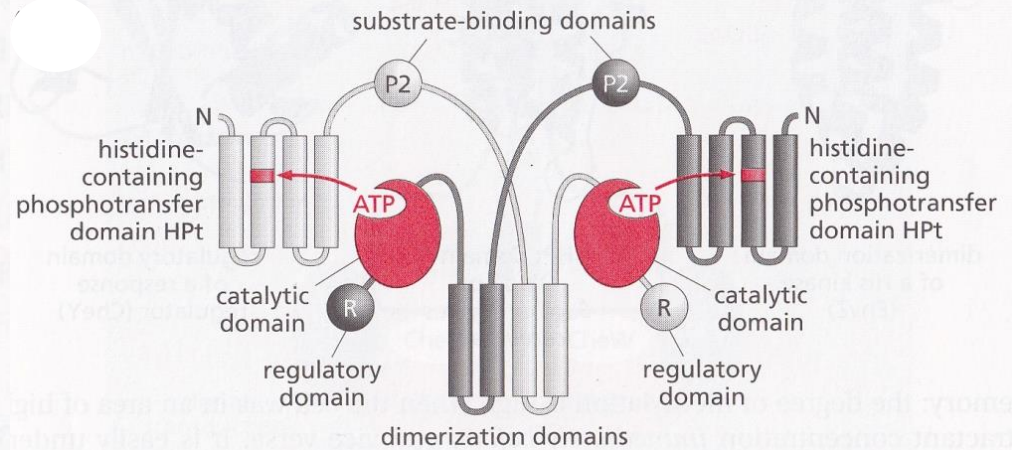
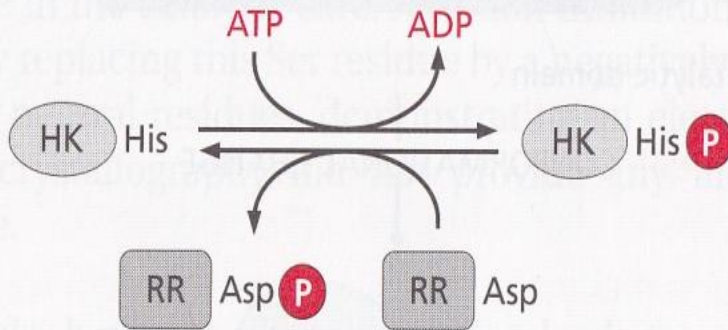




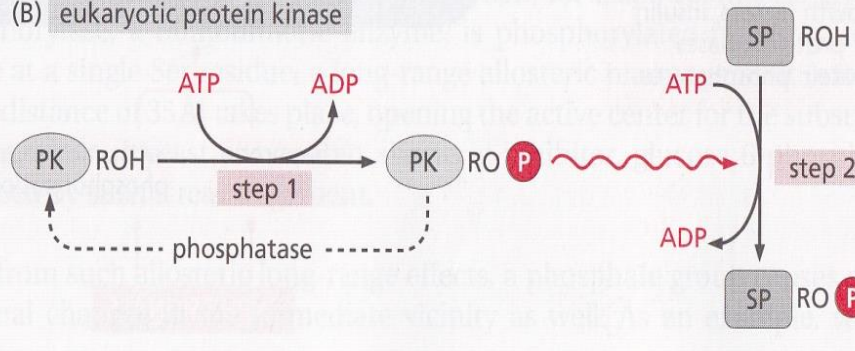
## Δομή ευκαρυωτικών πρωτεϊνικών κινασών

Τα κυρίαρχα δομικά χαρακτηριστικά των ευκαρυωτικών κινασών: οι δύο βρόχοι που συνδέονται με αλληλουχία εύκαμπτης άρθρωσης (hinge) και οι οποίοι δημιουργούν την καταλυτική σχισμή. Η δομή αυτή ανοίγει και κλείνει σαν ένα στόμα, με τη θέση δέσμευσης για το ATP να εντοπίζεται μέσα, ενώ η θέση δέσμευσης για την πρωτεΐνη-υπόστρωμα να εντοπίζεται έξω από το άνοιγμα στόματος

### (A) His autokinase



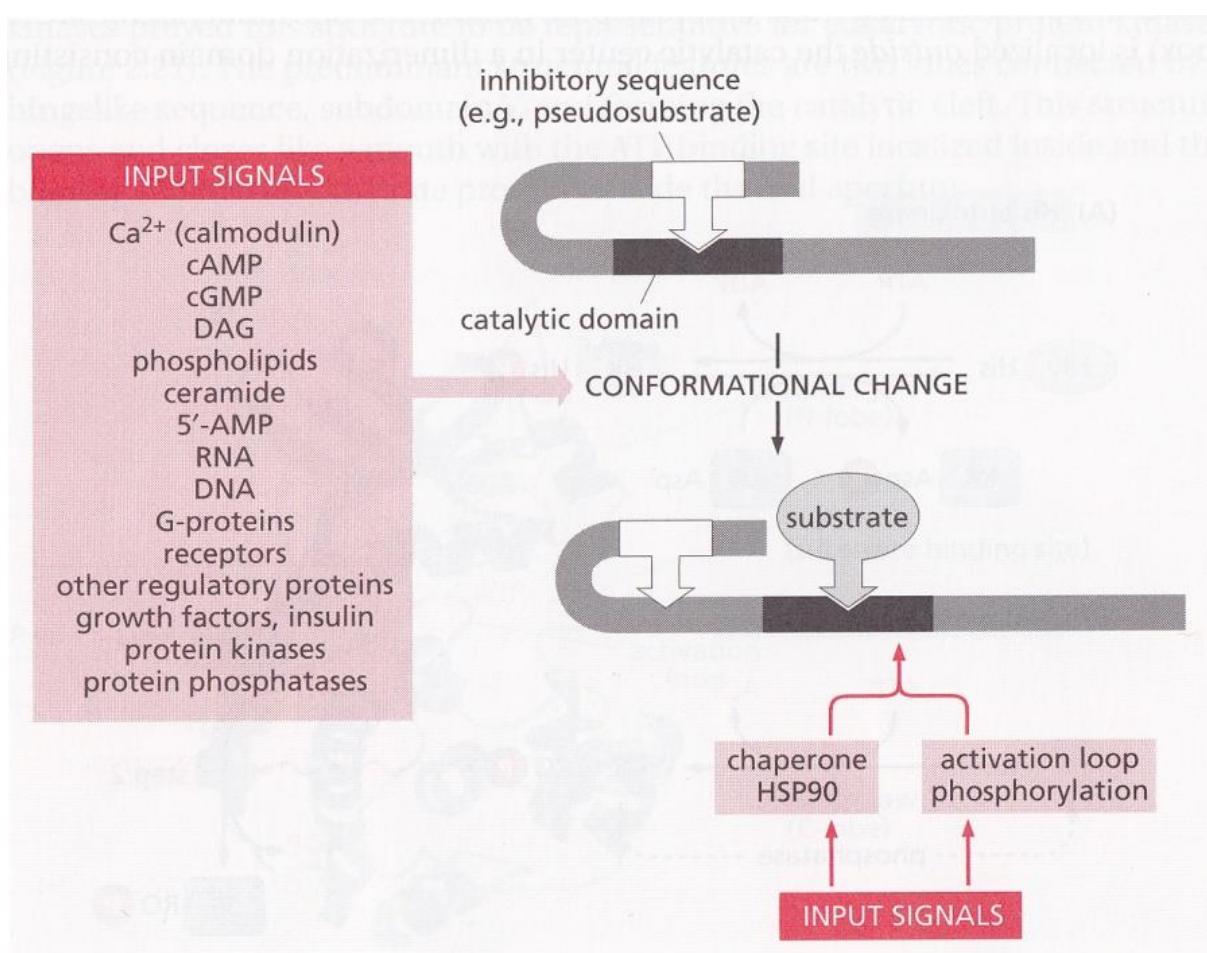
### (B) eukaryotic protein kinase



### Διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης για αυτοκινάσες His και πρωτεϊνικές κινάσες ευκαρυωτικών

(A) Αμέσως μετά την αυτοφωσφορυλίωση, οι αυτοκινάσες His (HK) παρέχουν φωσφορικά για την αυτοφωσφορυλίωση πρωτεϊνών που ονομάζονται ρυθμιστές απόκρισης (RR) σε κατάλοιπα Asp.

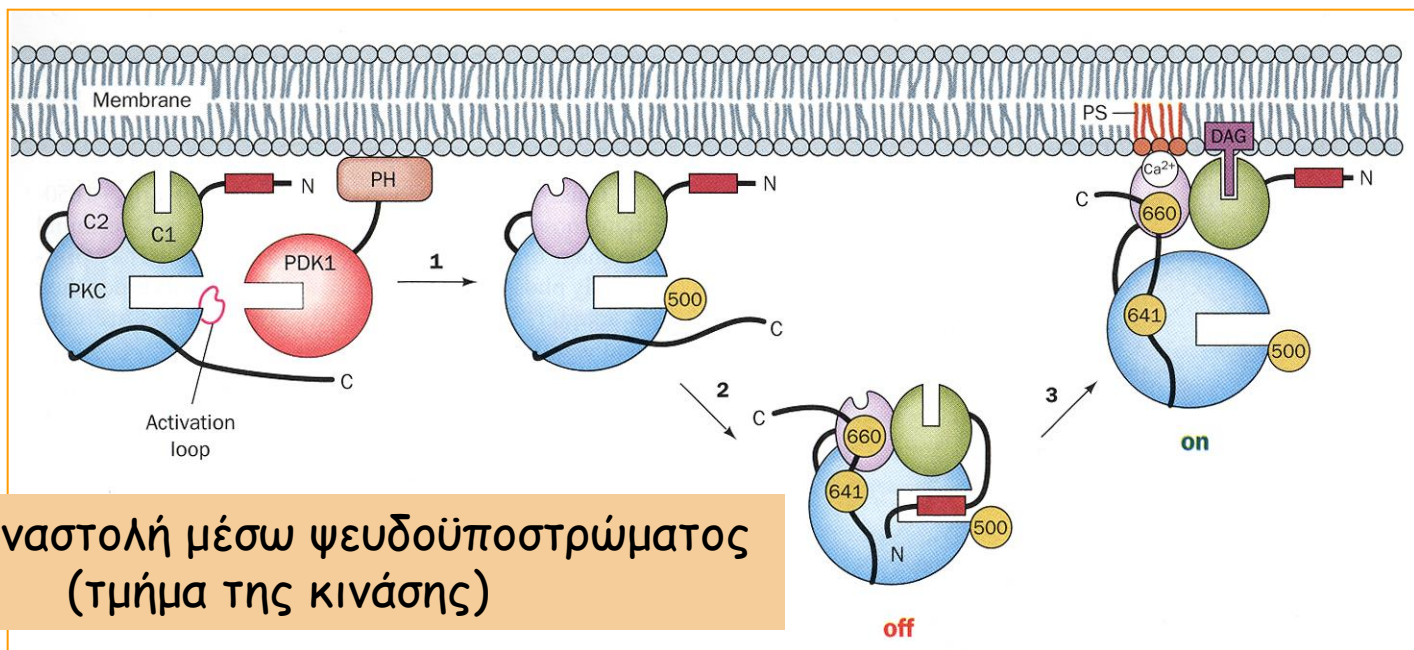
(B) Πρωτεϊνικές κινάσες ευκαρυωτικών κυττάρων (PK) καταλύουν την φωσφορυλίωση των πρωτεϊνικών υποστρωμάτων (SP) από ATP (βήμα 2). Για να αποκτήσουν πλήρη ενζυμική δραστηριότητα, πολλές από αυτές πρέπει να υποστούν πρώτα αυτοφωσφορυλίωση (ή να φωσφορυλιωθούν από άλλη κινάση, βήμα 1). Ωστόσο, σε αντίθεση με τις αυτοκινάσες His, η φωσφορυλίωση προκύπτει σε υδροξυ-αμινοξέα, όπως οι Ser, Thr, και Tyr (ROH). Αυτές οι φωσφορυλομάδες (P) δεν μπορούν να μεταφερθούν σε άλλες πρωτεΐνες αλλά, αντί γι' αυτό, αλλάζουν τη διαμόρφωση της κινάσης, διευκολύνοντας την αλληλεπίδραση με το ATP και το πρωτεϊνικό υπόστρωμα SR. Για να τερματιστεί η φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών στα ευκαρυωτικά κύτταρα, μια πρωτεϊνική φωσφατάση είναι απαραίτητη για την αδρανοποίηση της (αυτο)φωσφορυλιωμένης κινάσης.



## Η ενεργοποίηση των ευκαρυωτικών πρωτεϊνικών κινασών

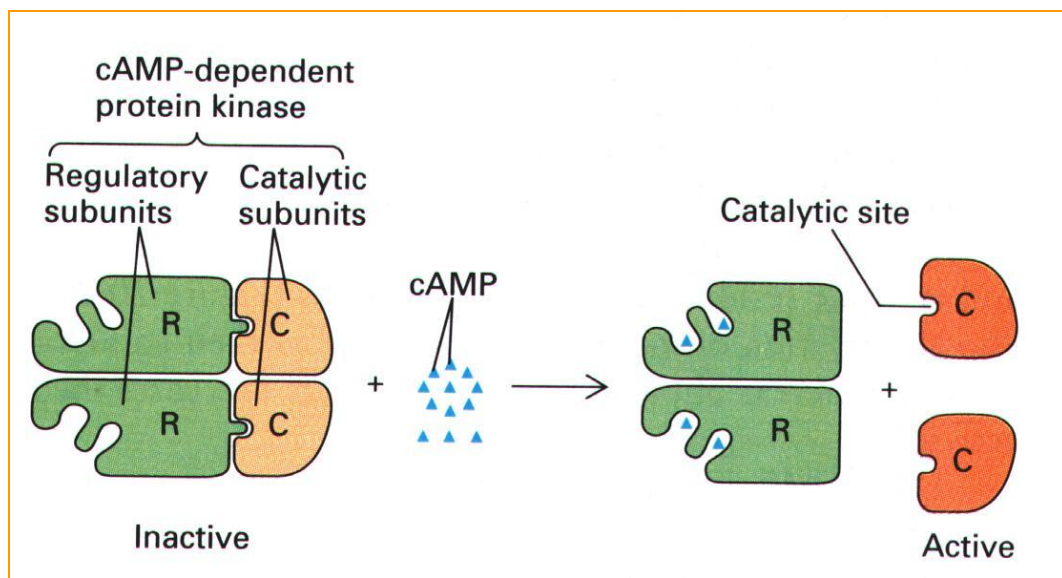
Σε μια ανενεργή πρωτεϊνική κινάση, ο καταλυτικός τομέας παρεμποδίζεται από μια ανασταλτική πεπτιδική αλληλουχία. Η αλληλεπίδραση με έναν ενεργοποιητή επάγει μια διαμορφωτική αλλαγή με την οποία η ανασταλτική ακολουθία εκτοπίζεται και ο καταλυτικός τομέας ανοίγει για την αλληλεπίδραση με την πρωτεΐνη του υποστρώματος και το ATP. Για να αποκτήσουν πλήρη δραστηριότητα, πολλές πρωτεϊνικές κινάσες απαιτούν, επιπλέον, μια φωσφορυλίωση του βρόχου ενεργοποίησης στο καταλυτικό κέντρο, το οποίο συχνά απαιτεί τη βοήθεια ενός συνοδού, όπως η HSP90.

# Η αλληλεπίδραση της κινάσης με ένα σήμα εισόδου, επάγει μια διαμορφωτική αλλαγή εκτοπίζοντας το ανασταλτικό ψευδοϋποστρώμα από το καταλυτικό κέντρο



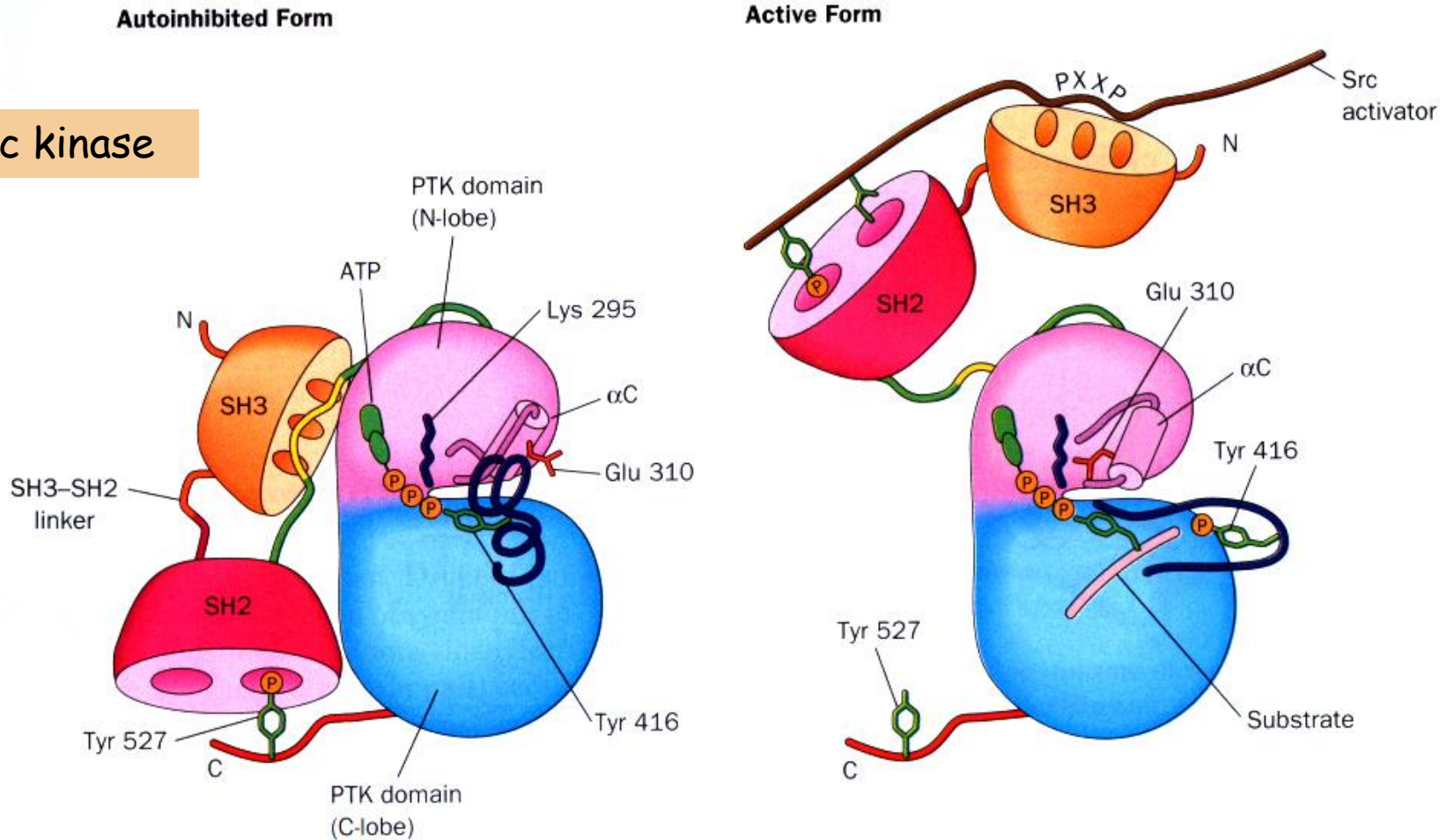
1. PKC: Αναστολή μέσω ψευδοϋποστρώματος (τμήμα της κινάσης)

2. PKA: Αναστολή μέσω ψευδοϋποστρώματος (τμήμα ρυθμιστικών υπομονάδων)



Εκτός από τις αλληλουχίες ψευδοϋποστρώματος, και άλλες ανασταλτικές δομές μπορούν να επιφέρουν ενδογενή αυτο-αναστολή. Ένα παράδειγμα παρέχεται από τις περιοχές που περιέχουν ένα φωσφορυλιωμένο κατάλοιπο τυροσίνης, το οποίο αλληλεπιδρά ειδικά με συγκεκριμένες περιοχές SH2 που συνδέουν φωσφο-Tyr.

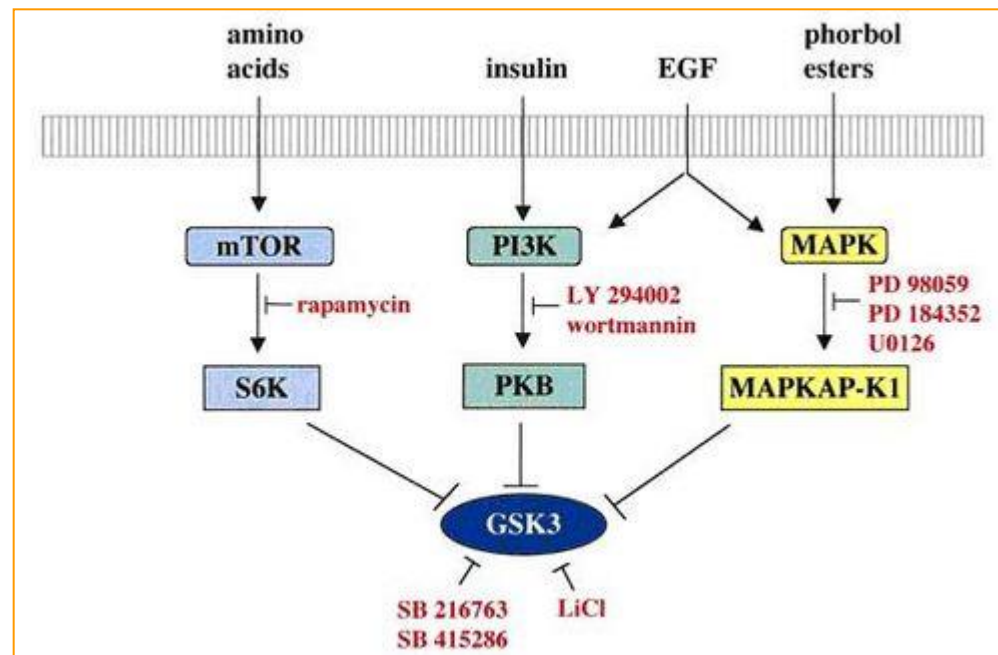
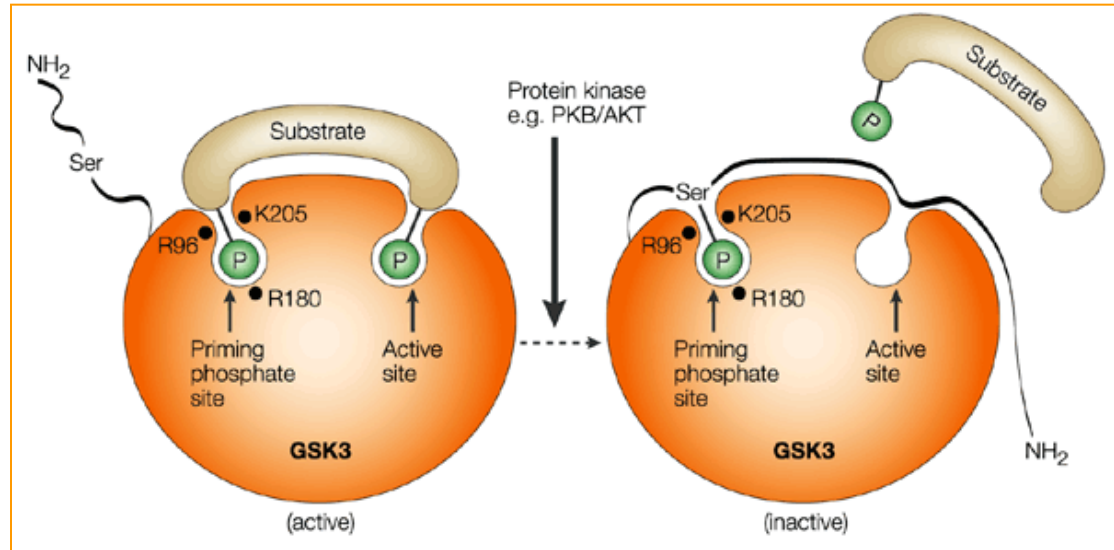
## Src kinase



Η ενεργοποίηση αυτού του τύπου των κινασών, απαιτεί μια ενζυματική αποφωσφορυλίωση των κρίσιμων καταλοίπων Tyr, ή μια ανταγωνιστική αλληλεπίδραση με μια πρωτεΐνη που έχει περιοχή σύνδεσης φωσφο-Tyr.



# Η κινάση 3 της συνθάσης του γλυκογόνου (GSK3) είναι ιδιοσύστατα ενεργή και αναστέλλεται από σήματα εισόδου



## PROTEIN PHOSPHORYLATION

14-3-3  
proteins



Απόσυρση

ubiquitin-  
proteasome  
pathway

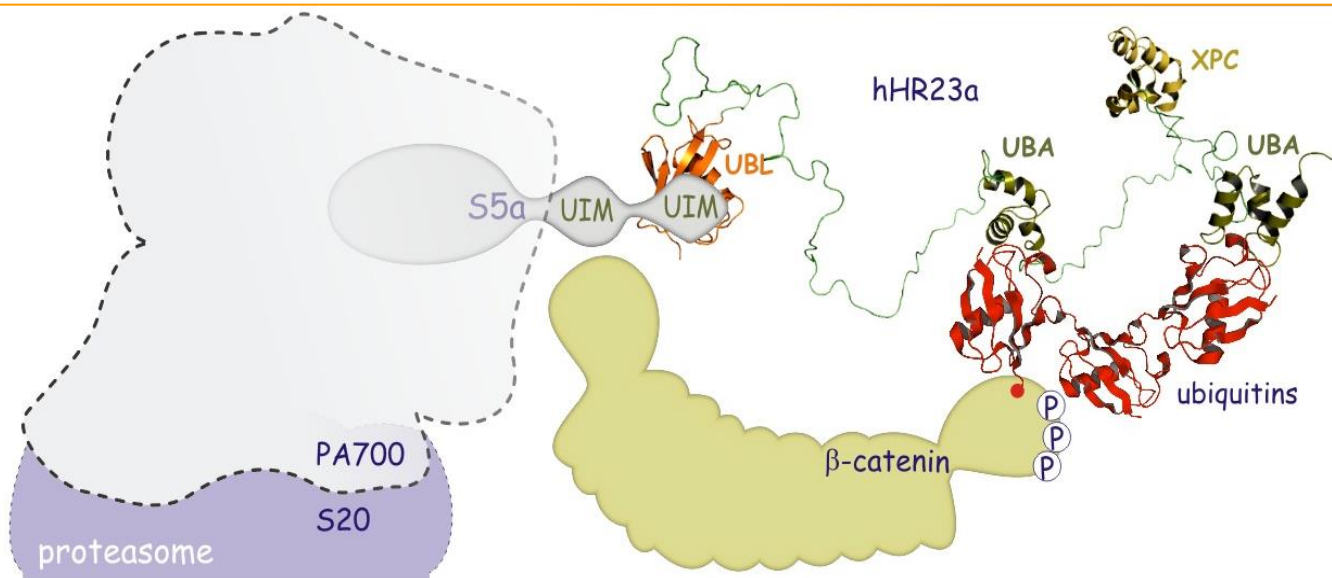


Αποικοδόμηση

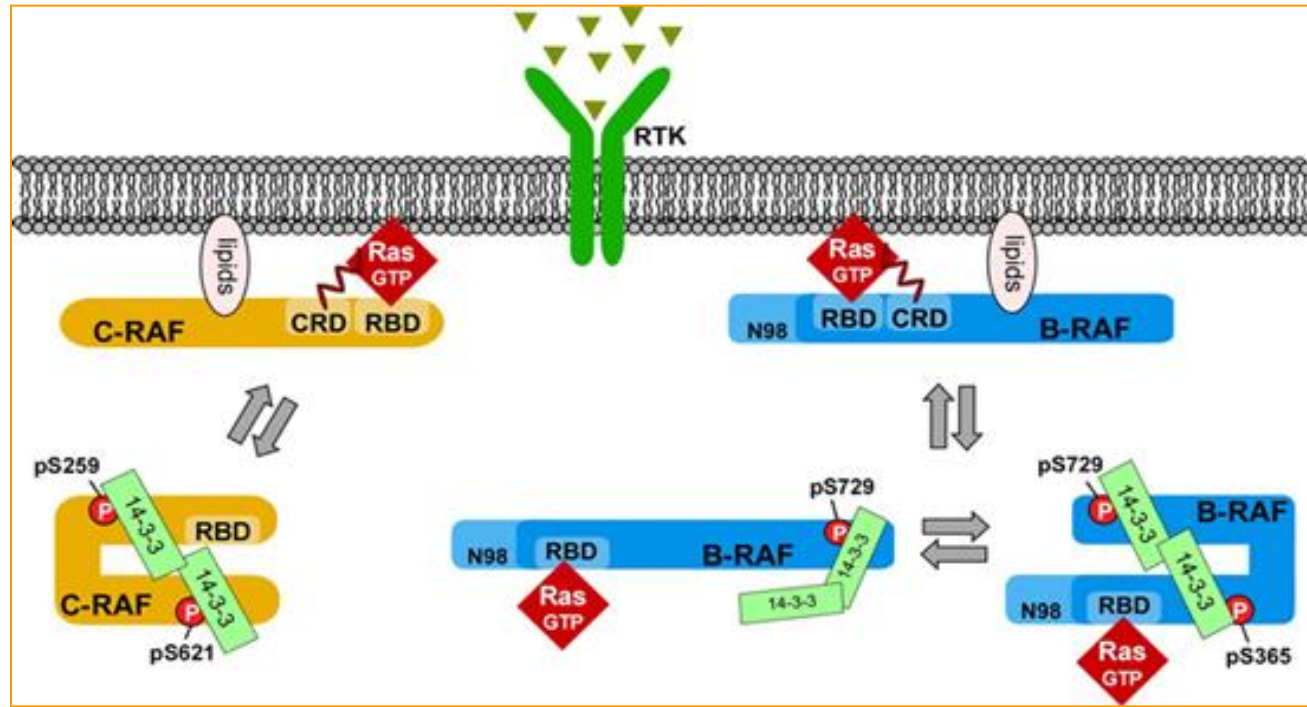
complex  
formation

activation  
inactivation

Εκτός από το σχηματισμό των πολυπρωτεϊνικών συμπλόκων σηματοδότησης, η αποικοδόμηση και η απόσυρση των πρωτεϊνών είναι μεγάλης σημασίας για τη μετάδοση του σήματος. Και στις δύο διαδικασίες, η φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών παίζει σημαντικό ρόλο.

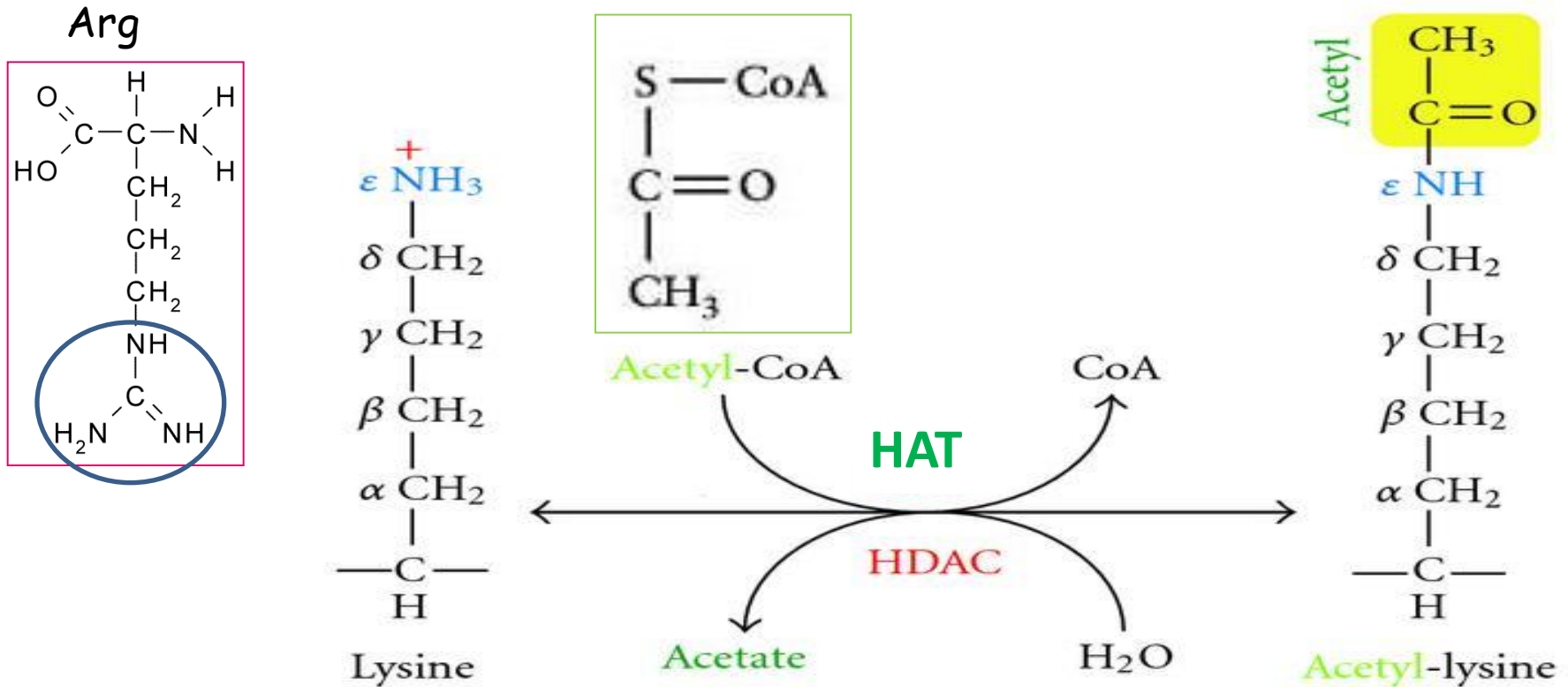


Ένα σημαντικό μονοπάτι της πρωτεόλυσης κάνει χρήση ουβικουτίνωσης για τη στόχευση της πρωτεΐνης προς τα πρωτεοσώματα. Η ουβικουτίνωση καταλύεται από τρία ένζυμα, με τις **λιγάσες της ουβικουτίνης** (ένζυμα E3) να έχουν την εξειδίκευση για το υπόστρωμα. Πολλές λιγάσες της ουβικουτίνης αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες-υποστρώματά τους μόνο όταν αυτές έχουν φωσφορυλιωθεί.



Το ίδιο ισχύει και για την απόσυρση των πρωτεϊνών. Οι βασικοί παράγοντες σε αυτό το παιχνίδι είναι οι **14-3-3 πρωτεΐνες**, οι οποίες αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες-συνεταίρους τους από ειδικές αλληλουχίες αμινοξέων που φέρουν φωσφορυλιωμένα κατάλοιπα Ser.

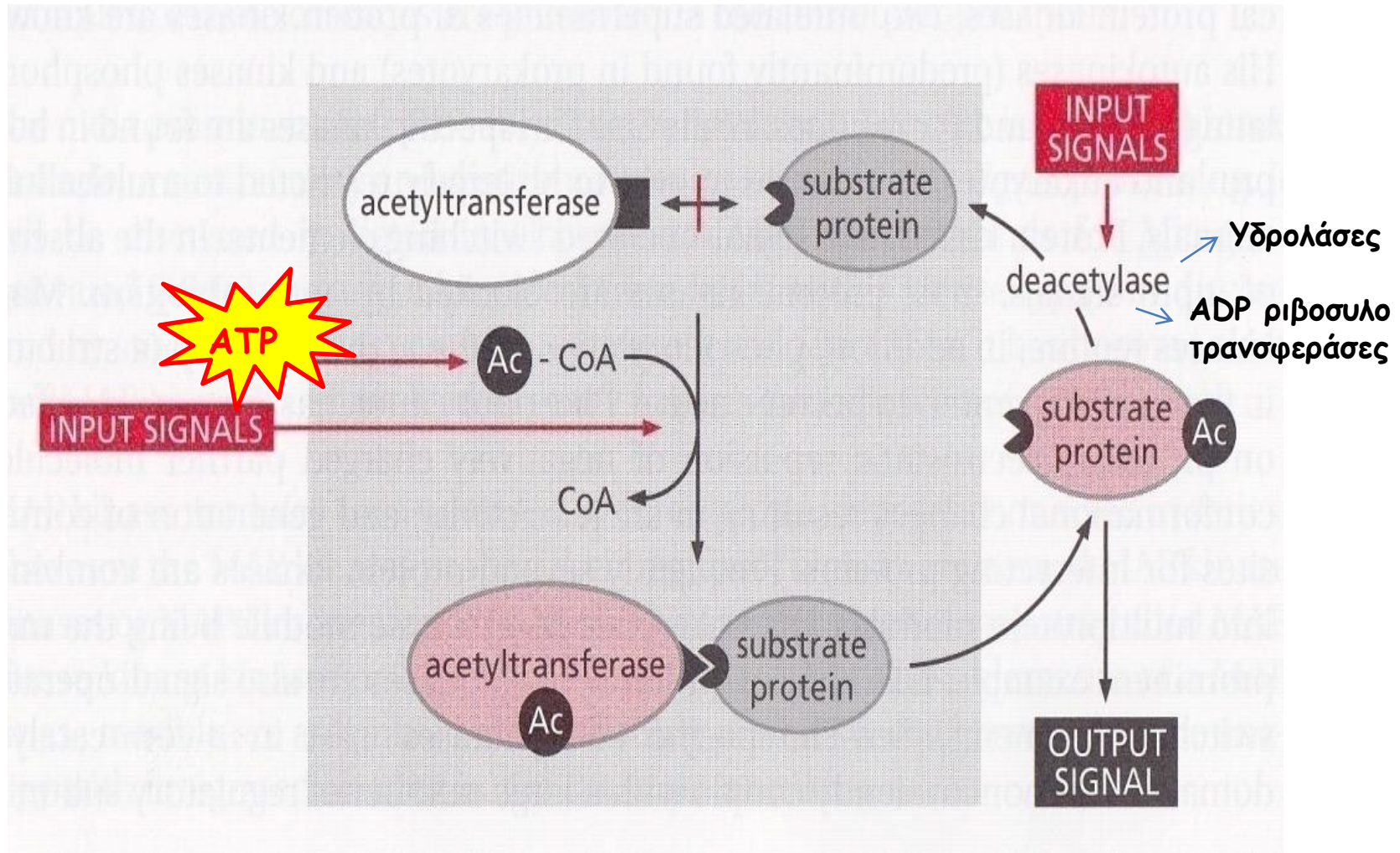
# Η ακετυλίωση των πρωτεϊνών: αντίδραση διακόπτης



Η ακετυλίωση των πρωτεϊνών αποτελεί μια επιπλέον μετα-μεταφραστική τροποποίηση με σηματοδοτικό χαρακτήρα.

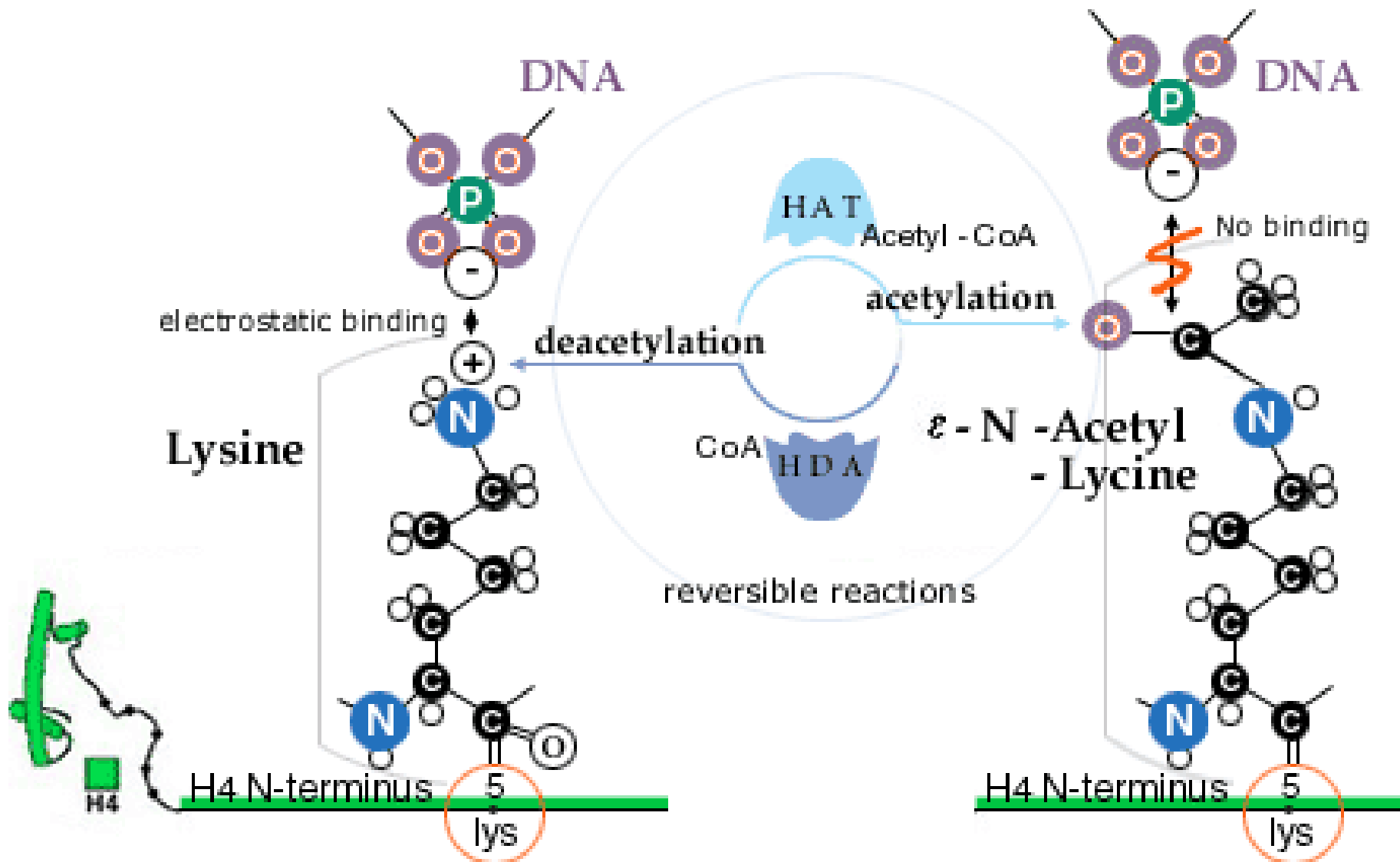
Καταλύεται από τις **ακετυλοτρανσφεράσες**, οι οποίες μεταφέρουν μια ακετυλομάδα από το ακετυλοσυνένζυμο Α στην  $\epsilon$ -αμινομάδα της λυσίνης, ή στην γουανιδινομάδα της αργινίνης. Αντίστοιχα, **αποακετυλάσες**, υδρολύουν τον αμιδικό δεσμό και έτσι πραγματοποιείται η αντίστροφη διαδικασία. Η ενέργεια για το γύρισμα του διακόπτη παρέχεται από τη διάσπαση του πλούσιου σε ενέργεια θειοεστερικού δεσμού του ακετυλο-CoA. Η επανασύνδεση της ακετυλομάδας με το CoA απαιτεί ενέργεια.

## Η ακετυλίωση των πρωτεϊνών: αντίδραση διακόπτης



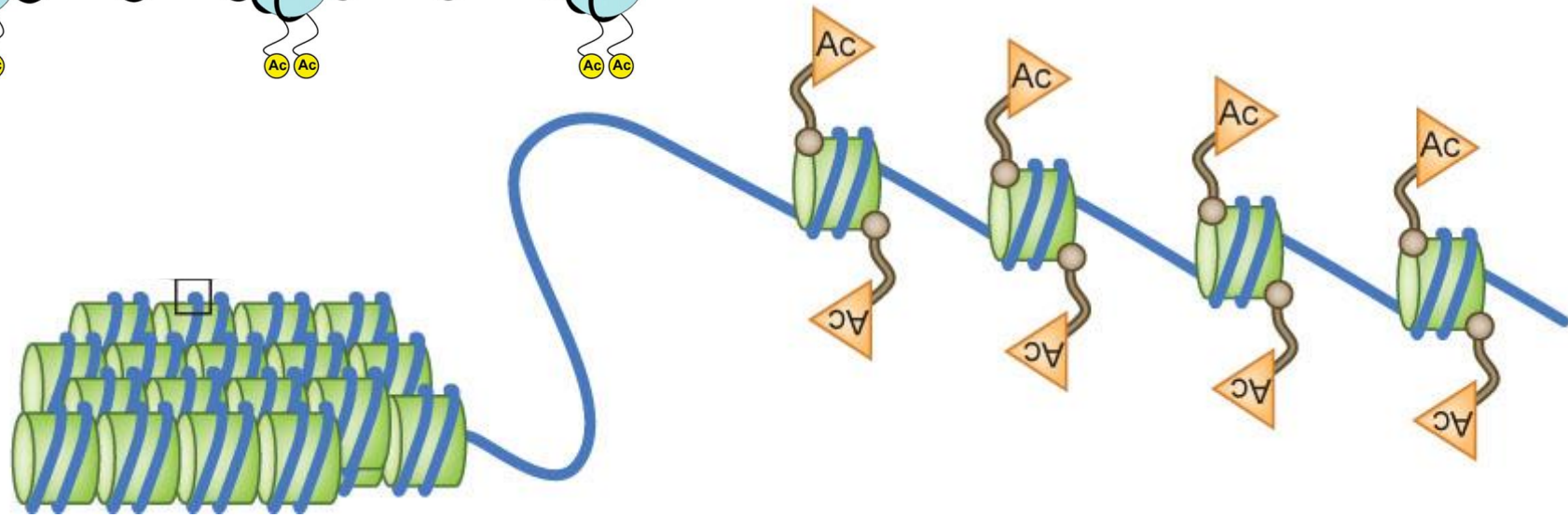
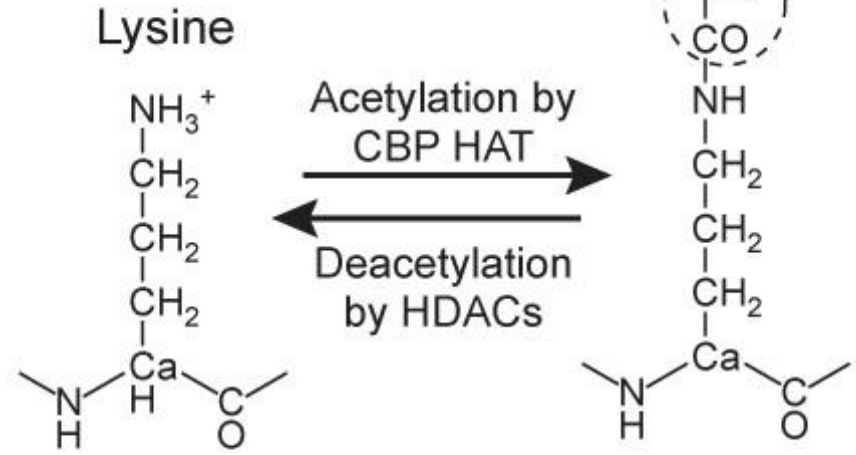
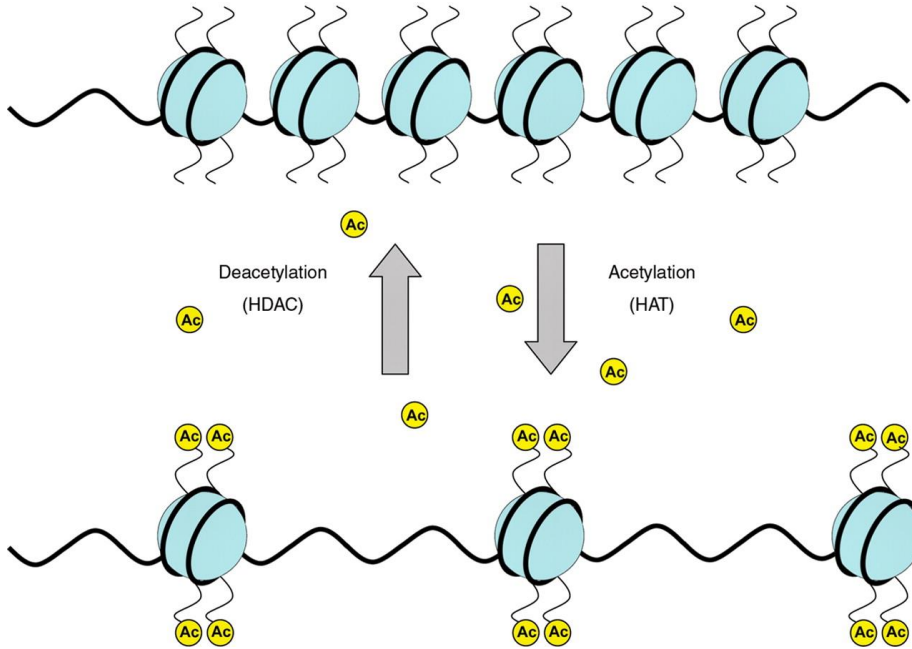
- Η ενέργεια για το γύρισμα του διακόπτη παρέχεται από τη διάσπαση του πλούσιου σε ενέργεια θειοεστερικού δεσμού του ακετυλο-CoA.
- Η επανασύνδεση της ακετυλομάδας με το CoA απαιτεί ενέργεια.

# Η ακετυλίωση των ιστονών οδηγεί στην αποσύνδεση DNA-ιστόνης

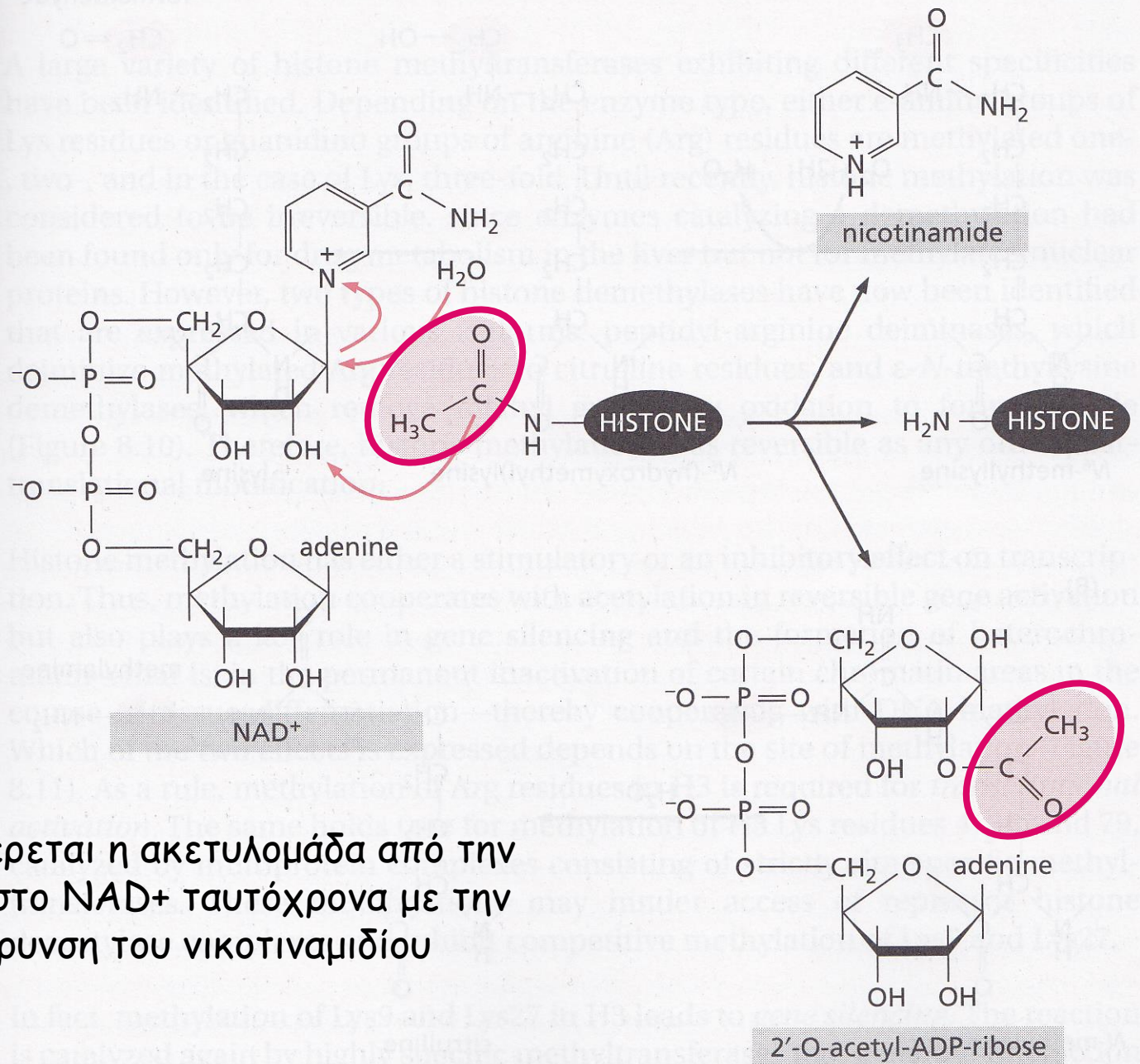


# Η ακετυλίωση των ιστονών οδηγεί στο ξετύλιγμα του DNA

Acetylated lysine



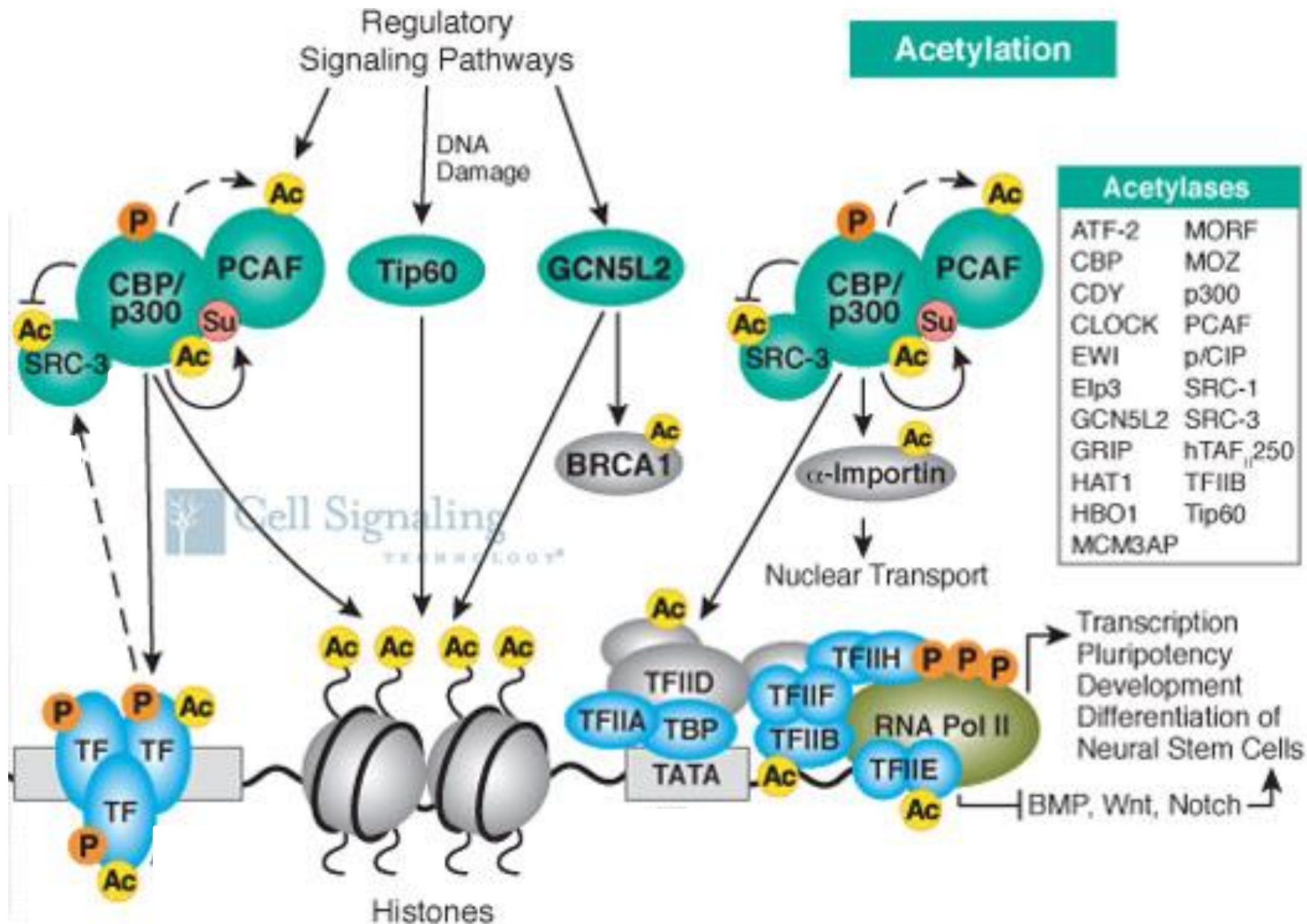
# Η από-ακετυλίωση των ιστονών από την ADP-ribosyltransferase (sirtuins)



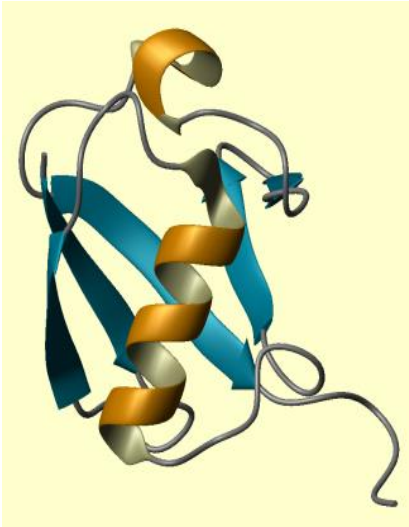
Μεταφέρεται η ακετυλομάδα από την ιστόνη στο NAD<sup>+</sup> ταυτόχρονα με την απομάκρυνση του νικοτιναμιδίου



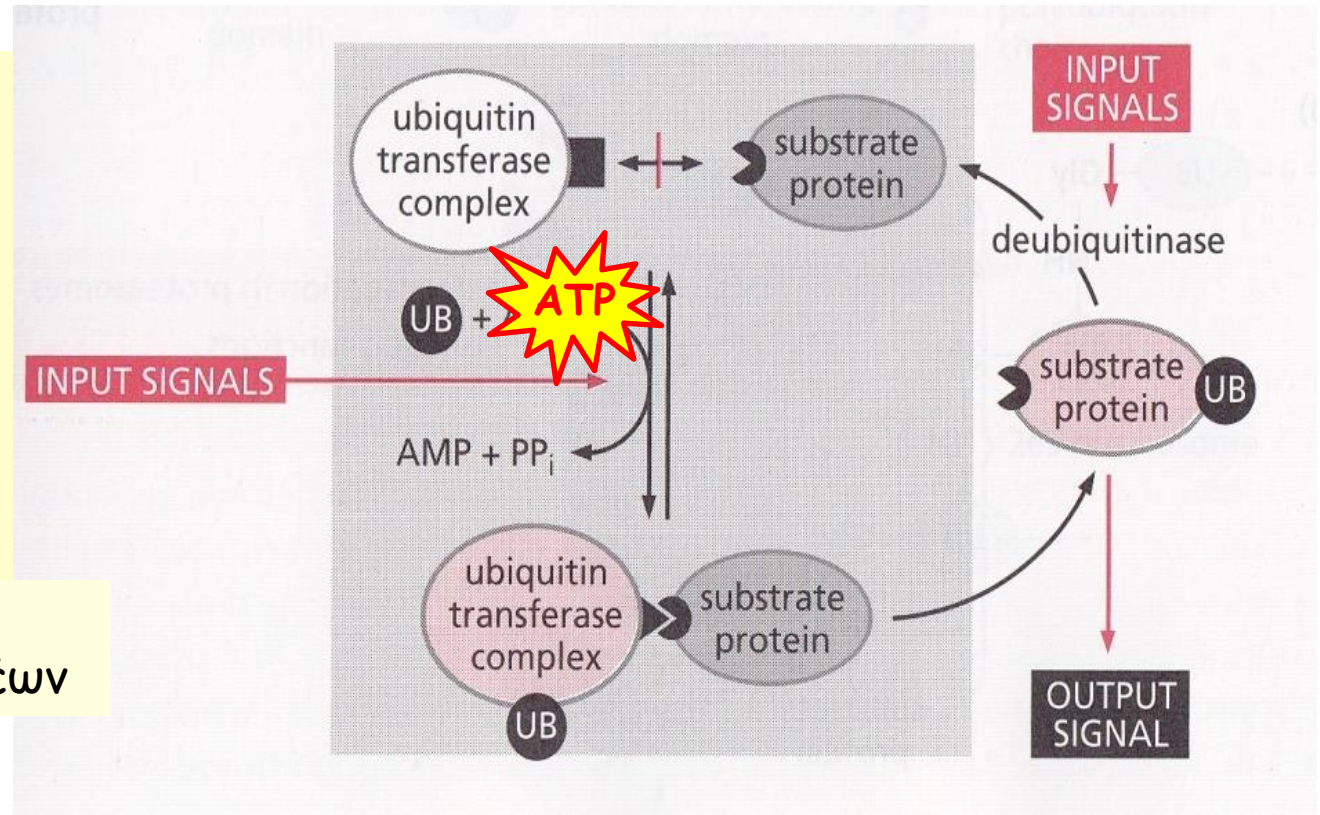
# Ο ρόλος της ακετυλίωσης στην έναρξη της μεταγραφής των γονιδίων



# Ουβικουιτίνωση πρωτεϊνών: κάτι περισσότερο από ένα μήνυμα πρωτεϊνικής αποικοδόμησης



Ουβικουιτίνη:  
Πεπτίδιο 76 αμινοξέων



Οι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις των πρωτεϊνών επιτυγχάνονται, όχι μόνο με την προσθήκη ομάδων χαμηλού μοριακού βάρους, όπως φωσφορυλομάδων και ακετυλομάδων, αλλά επίσης και με την προσθήκη πεπτιδίων, με ομοιοπολικό δεσμό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενός τέτοιου πεπτιδίου είναι η **ουβικουιτίνη**, που βρίσκεται σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Η πρόσδεσή της στις πρωτεΐνες αποτελεί μια συνήθη σηματοδοτική διαδικασία, εφάμιλλη της φωσφορυλίωσης και της ακετυλίωσης.

Το 2004, οι Aaron Ciechanover, Avram Hershko και Irwin Rose τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel Χημείας για την ανακάλυψη της εξάρτησης της πρωτεϊνικής αποικοδόμησης από την ουβικουΐνη



Aaron Ciechanover  
(1947- )



Avram Hershko  
(1937- )



Irwin Rose  
(1936- )

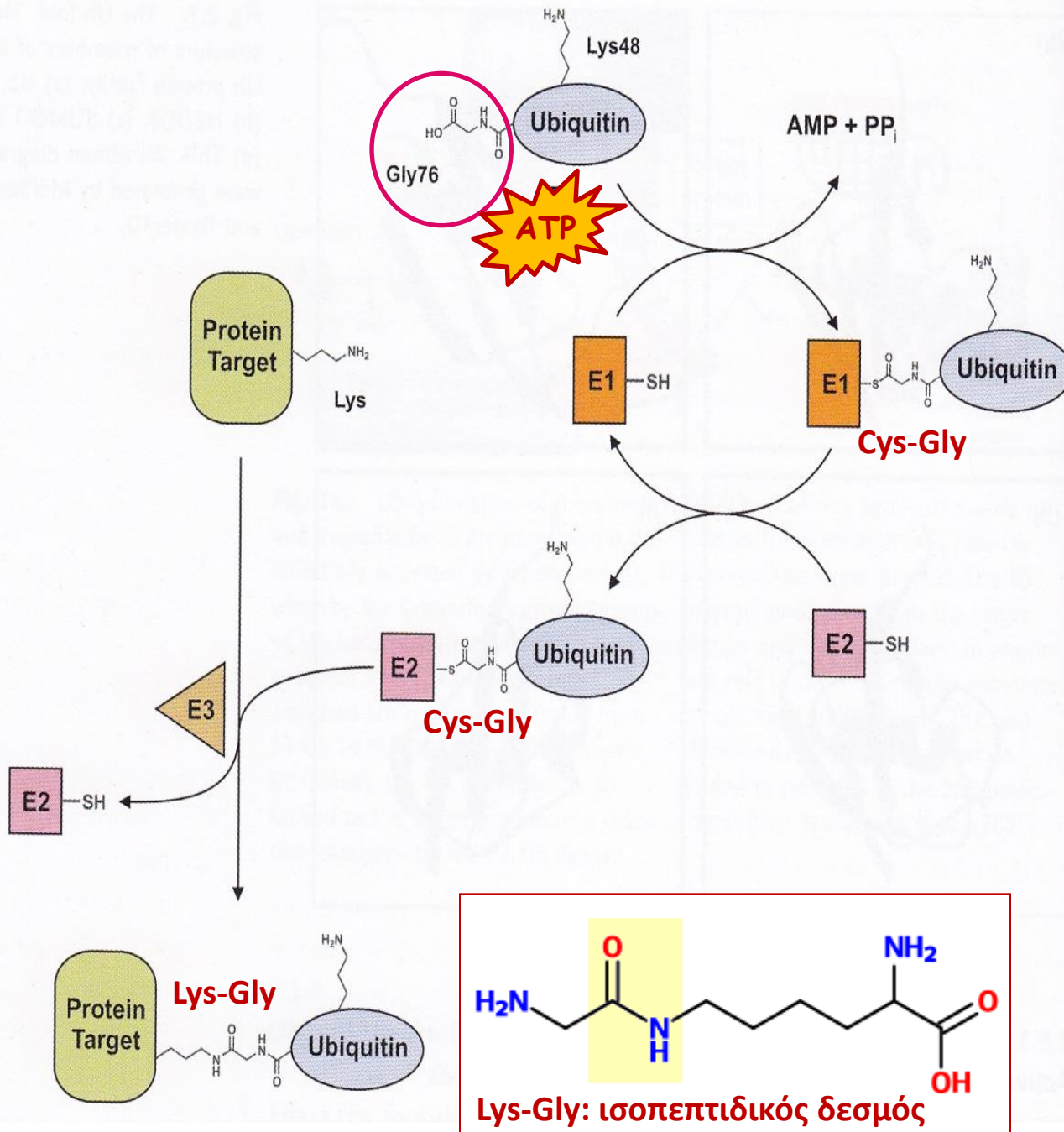
- Το κύτταρο λειτουργεί ως ένας ιδιαίτερα αποδοτικός σταθμός ελέγχου, όπου οι πρωτεΐνες ζουν ένα ορισμένο χρονικό διάστημα και μετά αποδομούνται με έναν έντονο ρυθμό. Η ανακύκλωση των πρωτεϊνών επιτρέπει στο κύτταρο να αντικαθιστά ελαττωματικές πρωτεΐνες και να αλλάζει την πρωτεϊνική του σύσταση ανάλογα με τις μεταβαλλόμενες περιβαλλοντικές συνθήκες.
- Πειράματα από τη δεκαετία '50, έδειξαν **ότι η διάσπαση των πρωτεϊνών του κυττάρου απαιτεί ενέργεια**. Αυτό μπέρδευε τους ερευνητές, και είναι ακριβώς αυτό το παράδοξο που κρύβεται πίσω από το βραβείο Νόμπελ του 2004: ότι σε κάποιες περιπτώσεις η αποδόμηση των πρωτεϊνών μέσα στο κύτταρο απαιτεί ενέργεια, ενώ σε κάποιες άλλες πραγματοποιείται χωρίς πρόσθετη ενέργεια.
- Η αποδόμηση δεν γίνεται αδιάκριτα αλλά πραγματοποιείται μέσω μιας διαδικασίας που κάνει λεπτομερή έλεγχο, έτσι ώστε οι πρωτεΐνες να διασπώνται όταν κάποια στιγμή παραλάβουν μια ειδική μοριακή ετικέτα, κάτι σαν το 'φιλί του θανάτου'. Όταν οι πρωτεΐνες ειδοποιούνται με την άφιξη αυτών των μορίων για την αποδόμηση τους, αποσύρονται σε ορισμένες περιοχές των κυττάρων που περιέχουν κυτταρικά απόβλητα, το λεγόμενο πρωτεάσωμα, όπου εκεί τεμαχίζονται σε μικρά κομμάτια και καταστρέφονται.

## Μono-ουβικουιλίνωση.

Το **E1**, το ένζυμο που ενεργοποιεί την ουβικουιλίνη, συνδέει την ουβικουιλίνη (UB) ως ένα πλούσιο σε ενέργεια θειοεστέρα μέσω ενός δεσμού Gly-Cys. Η αντίδραση απαιτεί την υδρόλυση ενός μορίου ATP.

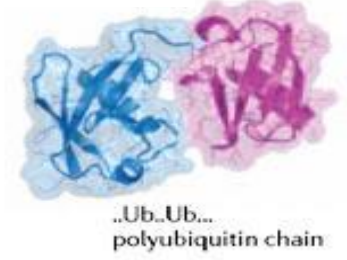
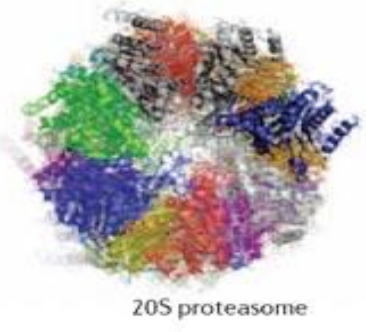
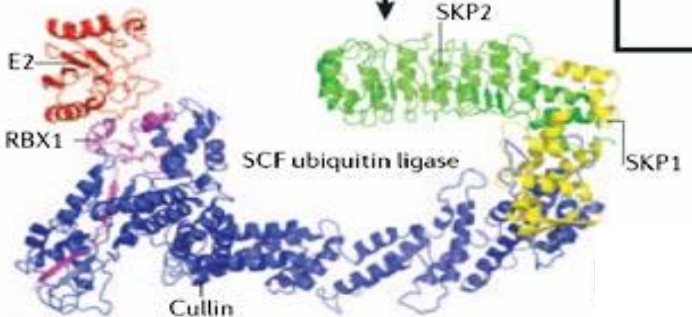
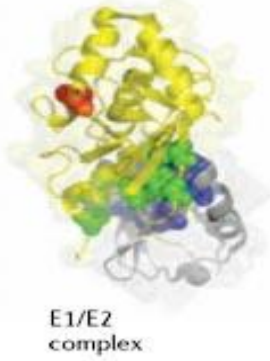
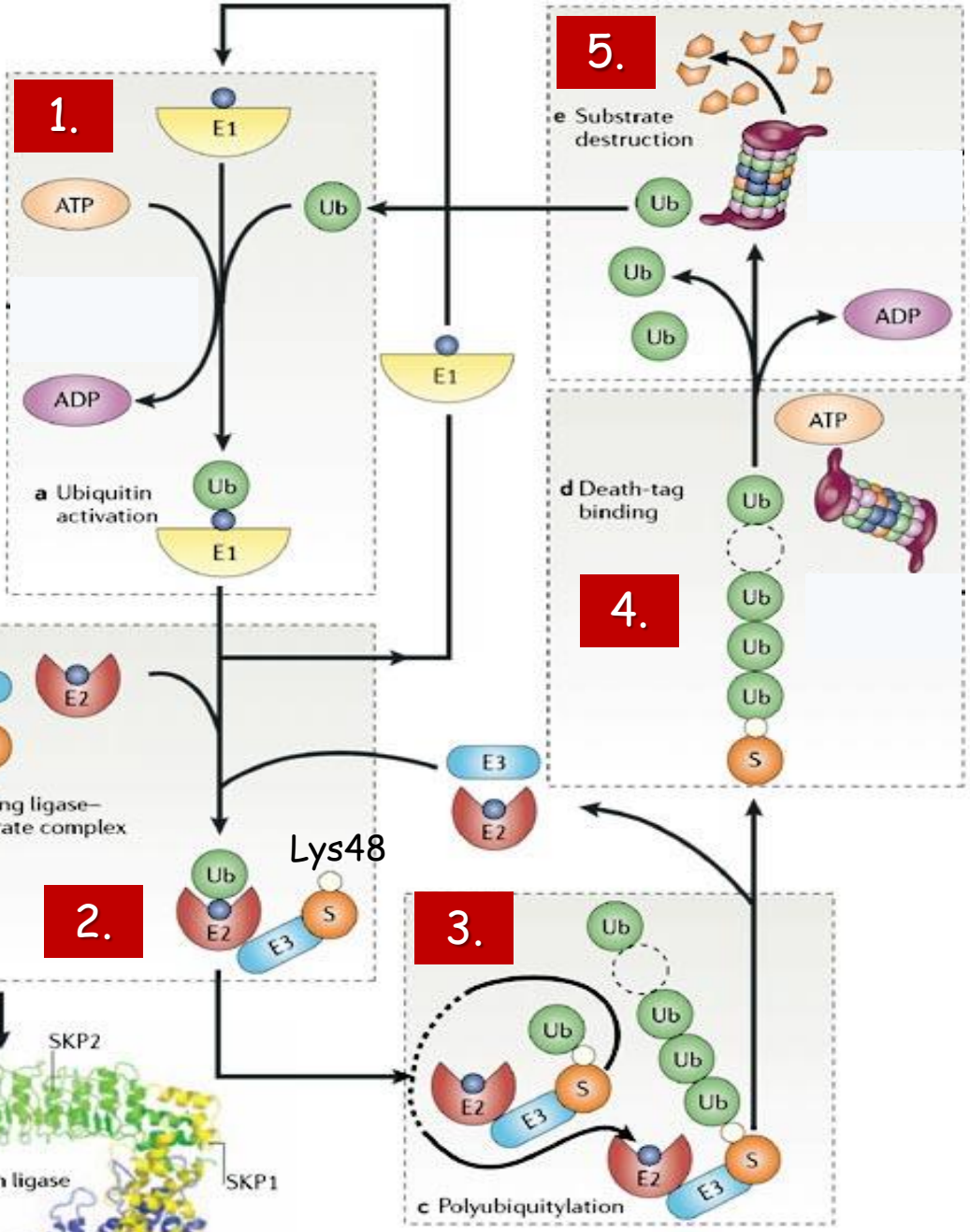
Το **E2**, το ένζυμο σύζευξης της ουβικουιλίνης, προσλαμβάνει την ουβικουιλίνη από το E1, την συνδέει μέσω ενός πλούσιου σε ενέργεια δεσμού θειο-εστέρα, και στη συνέχεια την μεταφέρει στην πρωτεΐνη υπόστρωμα, όπου δημιουργείται ένας ισοπεπτιδικός δεσμός μεταξύ του καρβοξυτελικού του άκρου της γλυκίνης και της ε-αμινομάδας ενός καταλοίπου λυσίνης.

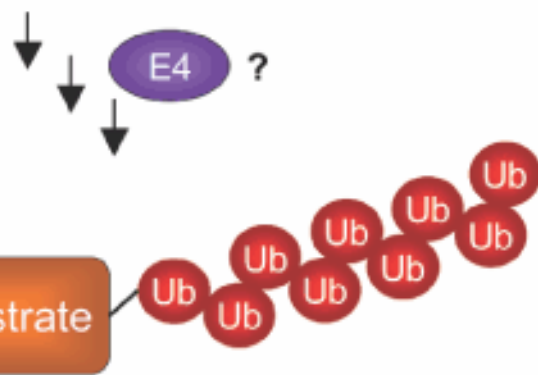
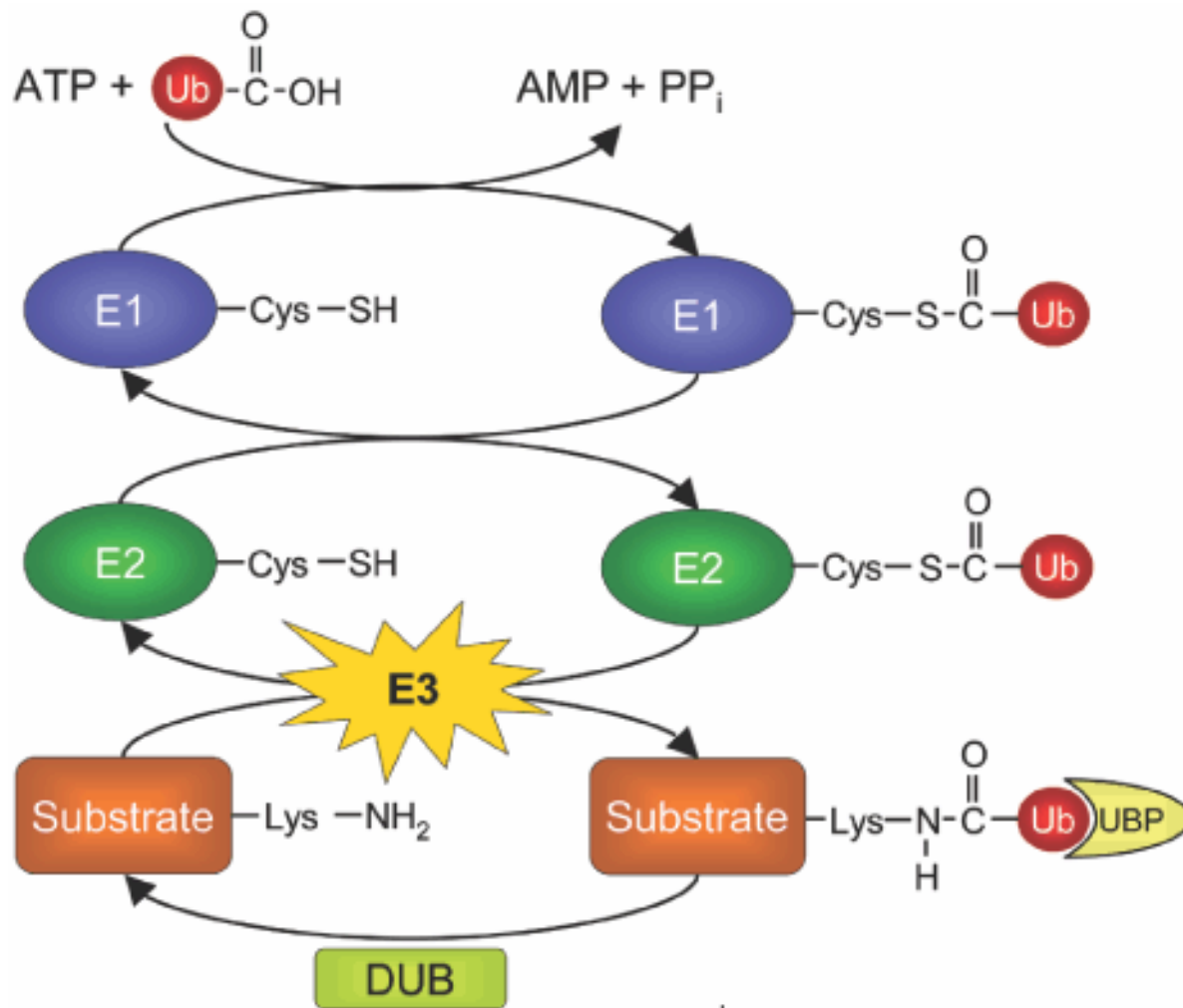
Η πρωτεΐνη υπόστρωμα μεταφέρεται από το **E3**, μια λιγάση της ουβικουιλίνης, που δρα ως προσαρμογέας ή πρωτεΐνη σκαλωσιά. Το E3 παίζει ένα ρόλο κλειδί καθώς καθιστά την ουβικουιλίνωση μια εξειδικευμένη αντίδραση και επιπλέον ρυθμίζεται από σήματα εισόδου.



**Πολυ-ουβικουτίνωση.**

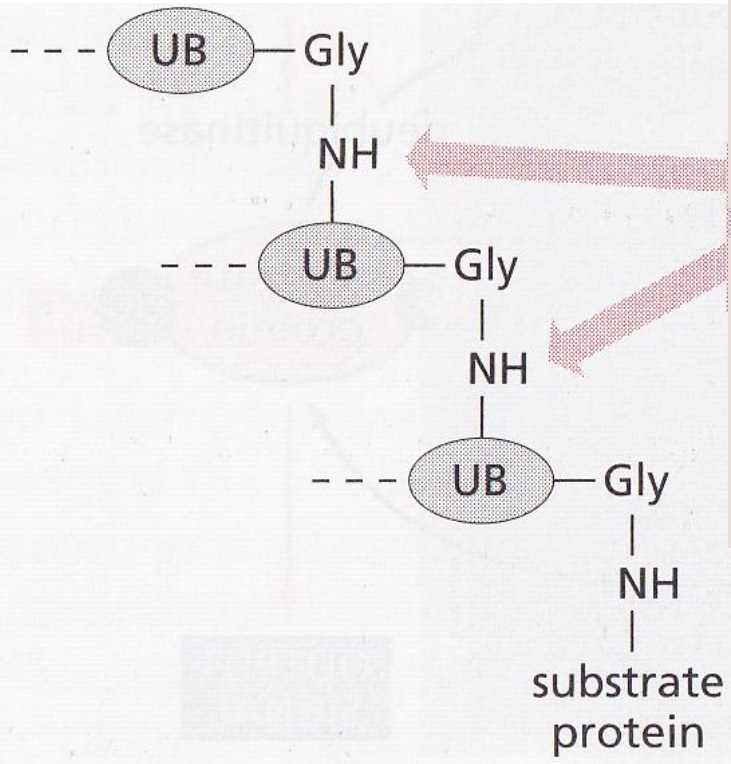
Σύνδεση πολλών καταλοίπων ουβικουτίνης μέσω ισοπεπτιδικών δεσμών στη Lys48 της πρωτεΐνης-υπόστρωμα, η οποία στη συνέχεια οδηγείται στα πρωτεασώματα για αποικοδόμηση.





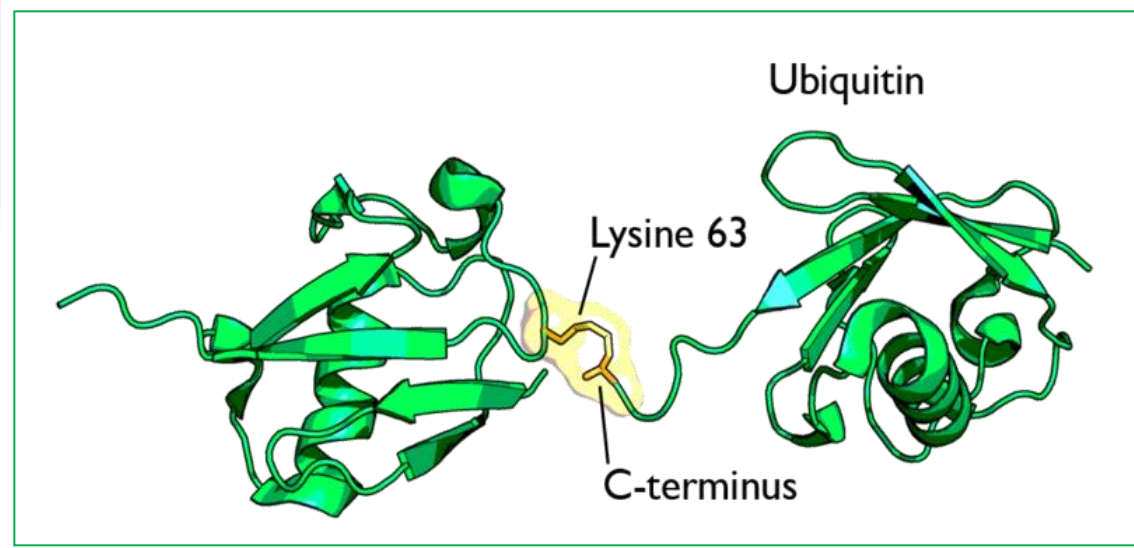
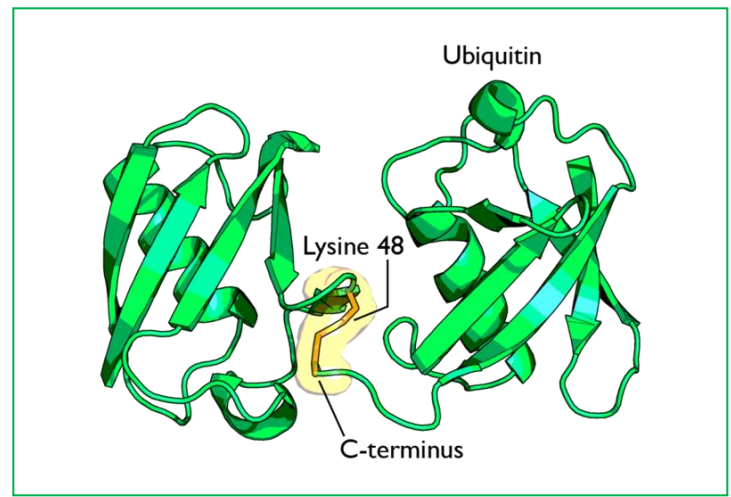
### Πολυ-ουβικουιλίνωση.

Σύνδεση πολλών καταλοίπων ουβικουιλίνης μέσω ισοπεπτιδικών δεσμών στη Lys48 της πρωτεΐνης-υπόστρωμα, η οποία στη συνέχεια οδηγείται στα πρωτεασώματα για αποικοδόμηση.

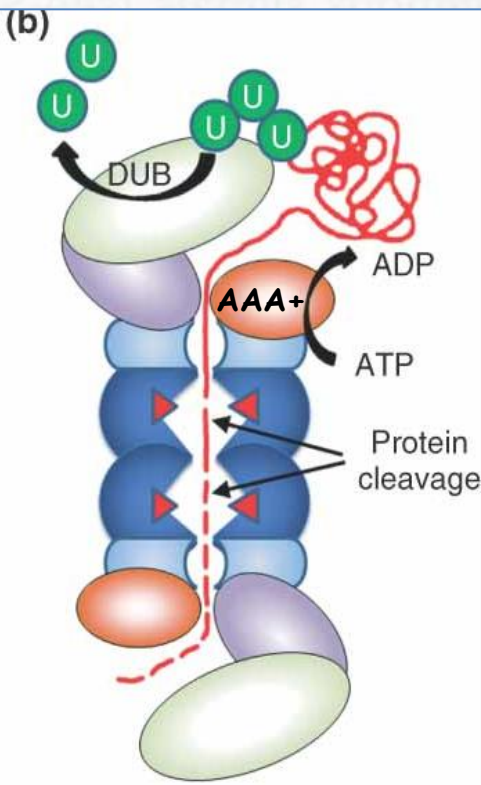
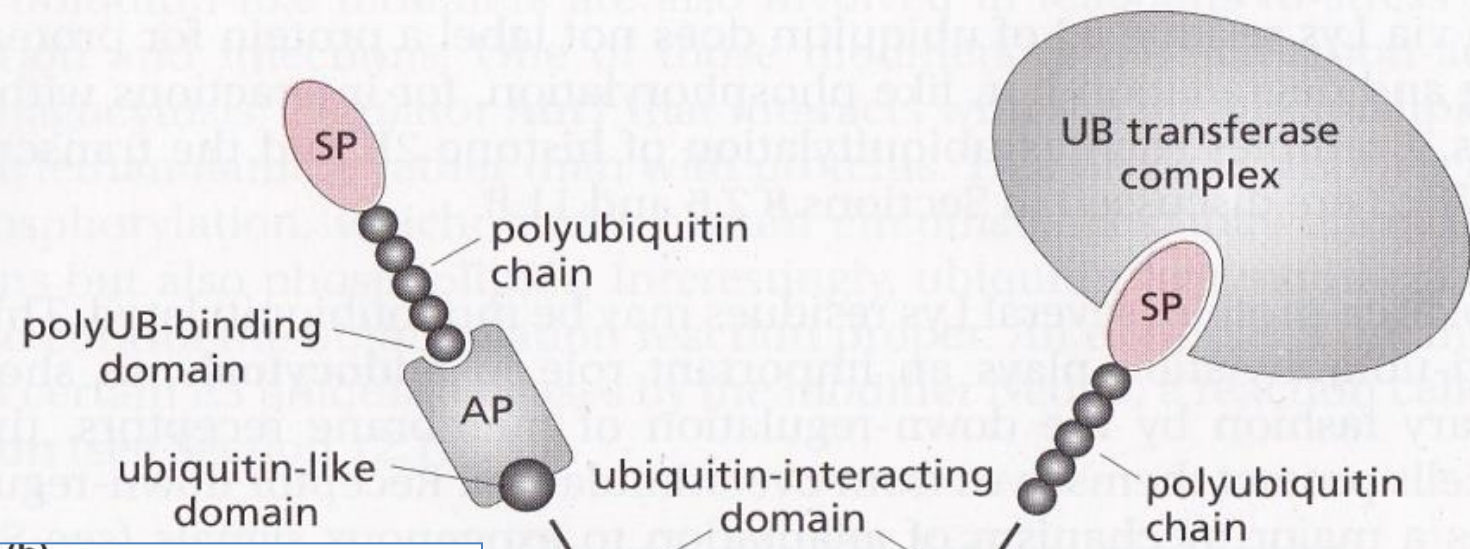


Lysine 48-linked polyubiquitin chains target proteins for destruction

Lysine 63-linked chains are not associated with proteasomal degradation of the substrate protein. Instead, they allow the coordination of other processes such as endocytic trafficking, inflammation, translation, and DNA repair.

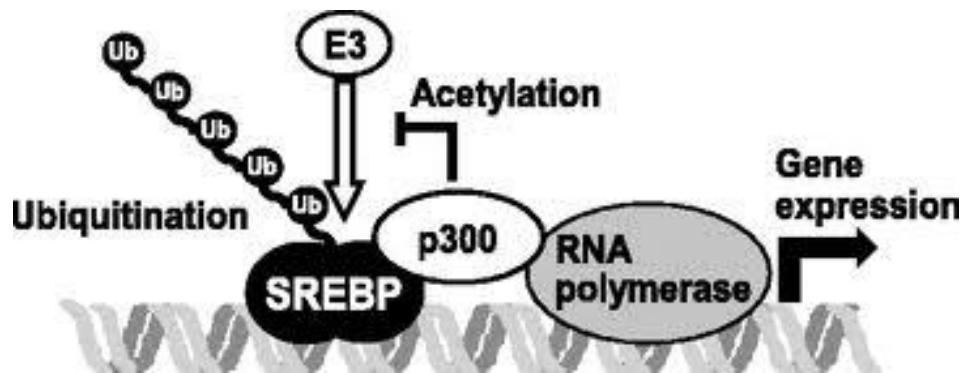


# Μεταφορά των πολυ-ουβικουιτινωμένων πρωτεϊνών στο πρωτεόσωμα



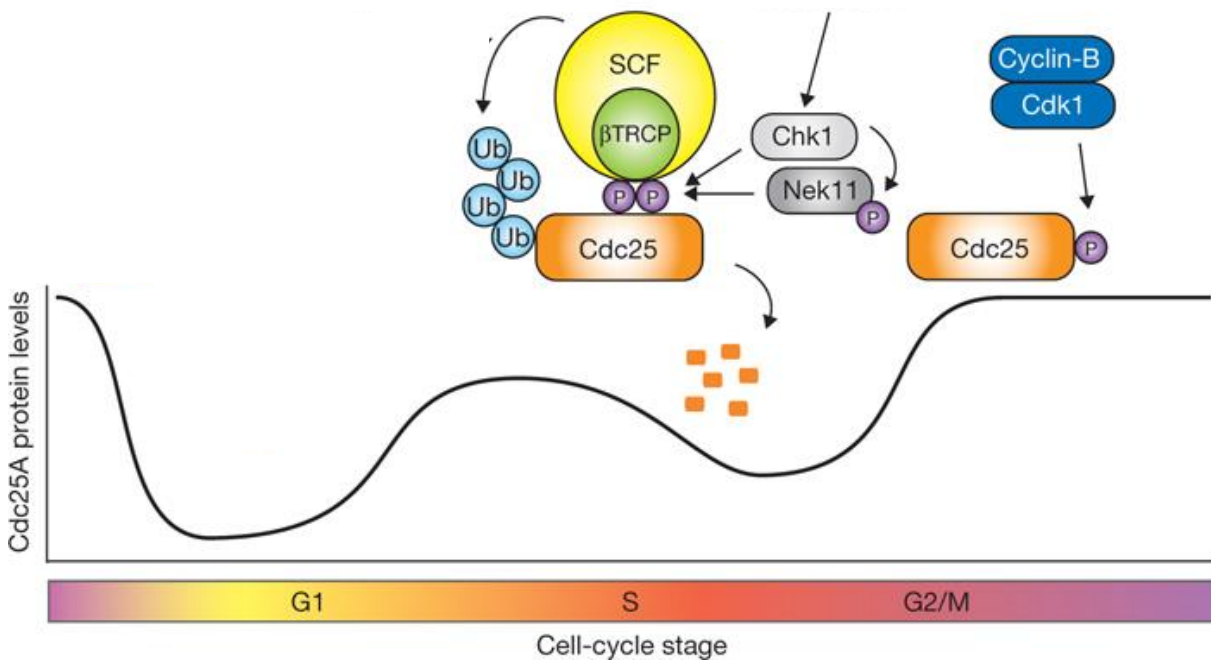
<http://www.youtube.com/watch?v=jo8gx61BR-Y>





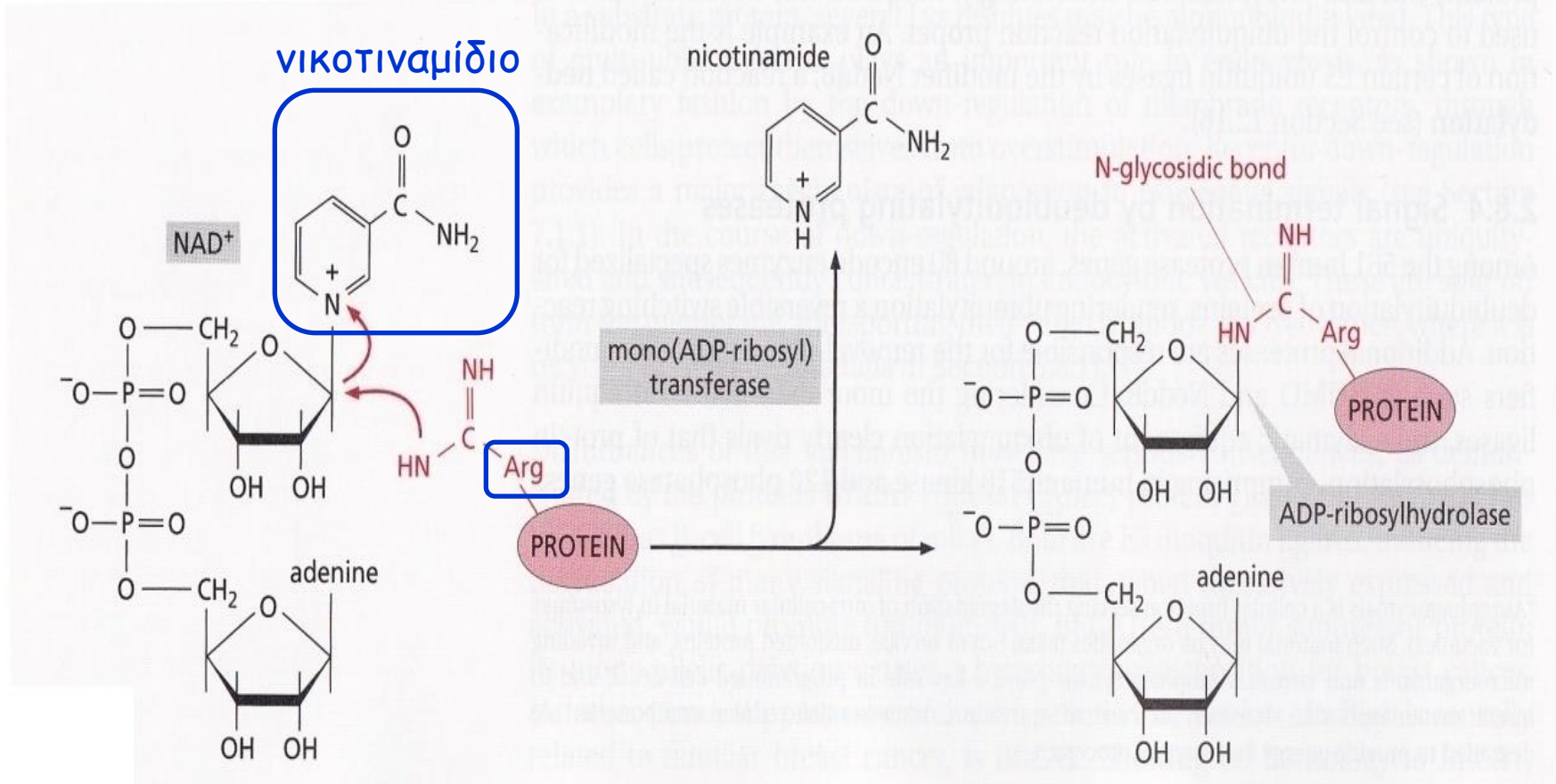
Μέλη των μεταγραφικών παραγόντων SREBP (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins) ουβικουιτινώνονται και αποικοδομούνται μέσω μονοπατιού εξαρτώμενου από την ίδια τη μεταγραφική τους δραστηριότητα. Η έκφραση των SREBP-ρυθμιζόμενων γονιδίων εξαρτάται από την p300/CBP. Ωστόσο, η μεταγραφική δραστηριότητά του ταυτόχρονα στοχοποιεί το SREBP για αποικοδόμηση μέσω του συστήματος ουβικουιτίνης-πρωτεοσώματα. Παράλληλα, η p300/CBP ακετυλιώνει τον SREBP σε κατάλοιπα Lys, τα οποία αποτελούν και θέσεις ουβικουιτίνωσης, με σκοπό τη σταθεροποίησή του και την επιμήκυνση της διάρκειας της μεταγραφής.

**DNA damage checkpoint**



Η βλάβη στο DNA οδηγεί στην παρεμπόδιση του κυτταρικού κύκλου για να δώσει στο κύτταρο τη δυνατότητα είτε να επιδιορθώσει τη βλάβη, είτε να οδηγηθεί σε απόπτωση. Τα σήματα λήξης, περιλαμβάνουν την ουβικουιτινο-εξαρτώμενη αποικοδόμηση της φωσφατάσης Cdc25, η οποία επιτρέπει τη μετάβαση στη φάση της αντιγραφής.

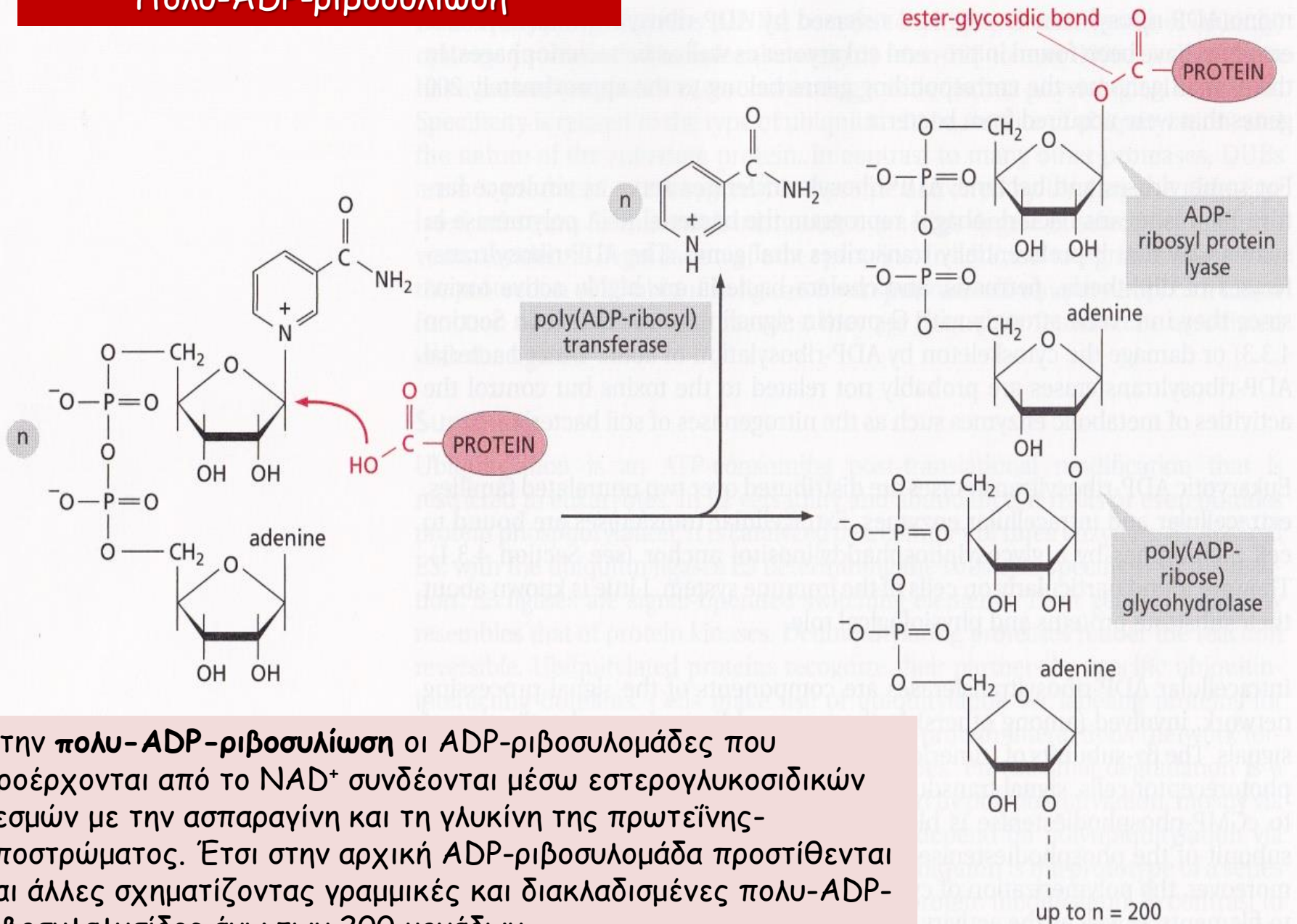
Η ADP-ριβοσυλίωση χρησιμοποιεί την ελεύθερη ενέργεια που απελευθερώνεται από τον μεταβολισμό του  $\text{NAD}^+$  στη μεταγωγή σήματος



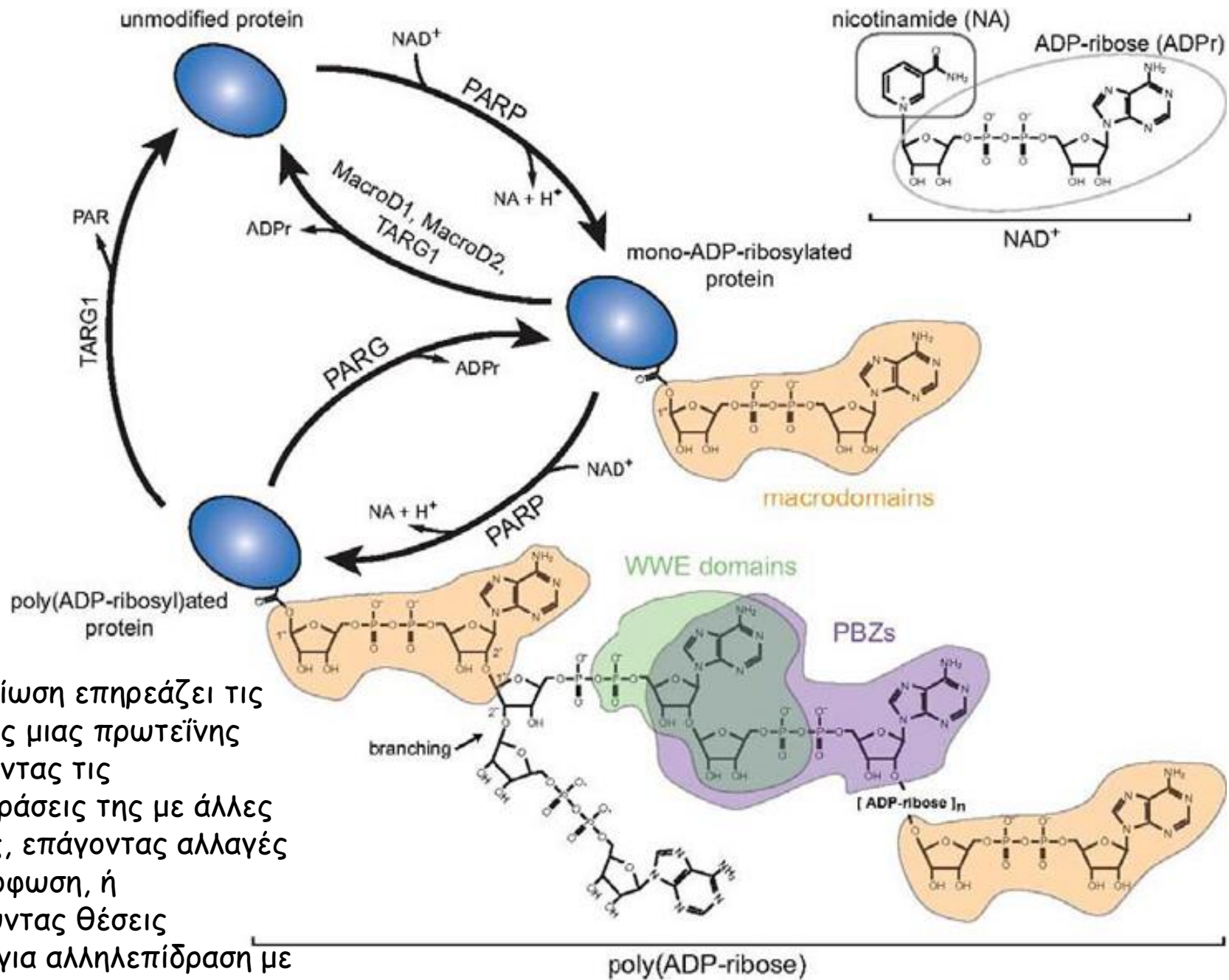
### Μono-ADP ριβοσυλίωση

Μέσω της μονο-ADP-ριβοσυλοτρανσφεράσης, το κατάλοιπο νικοτιναμιδίου του συνενζύμου  $\text{NAD}^+$  (νικοτιναμιδο-αδενινο δινουκλεοτίδιο) απομακρύνεται από το  $\text{NAD}^+$  και αντικαθίσταται από μια πρωτεΐνη, η οποία συνδέεται στην ADP-ριβόζη μέσω ενός καταλοίπου Arg. Η υδρόλυση αυτού του δεσμού καταλύεται από μια ADP-ριβοσυλο-υδρολάση. Και τα δύο ένζυμα ελέγχονται από σήματα εισόδου. Η ενέργεια για το γύρισμα του διακόπτη προέρχεται από την υδρόλυση του N-γλυκοσιδικού δεσμού του  $\text{NAD}^+$ .

# Πολυ-ADP-ριβοσυλίωση



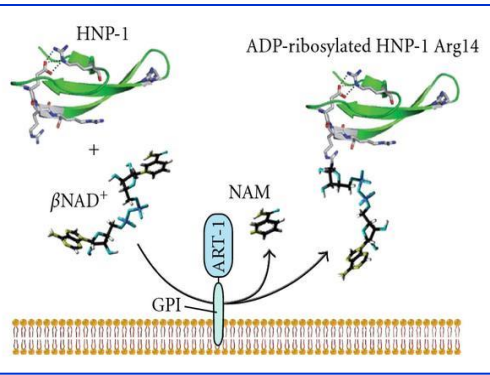
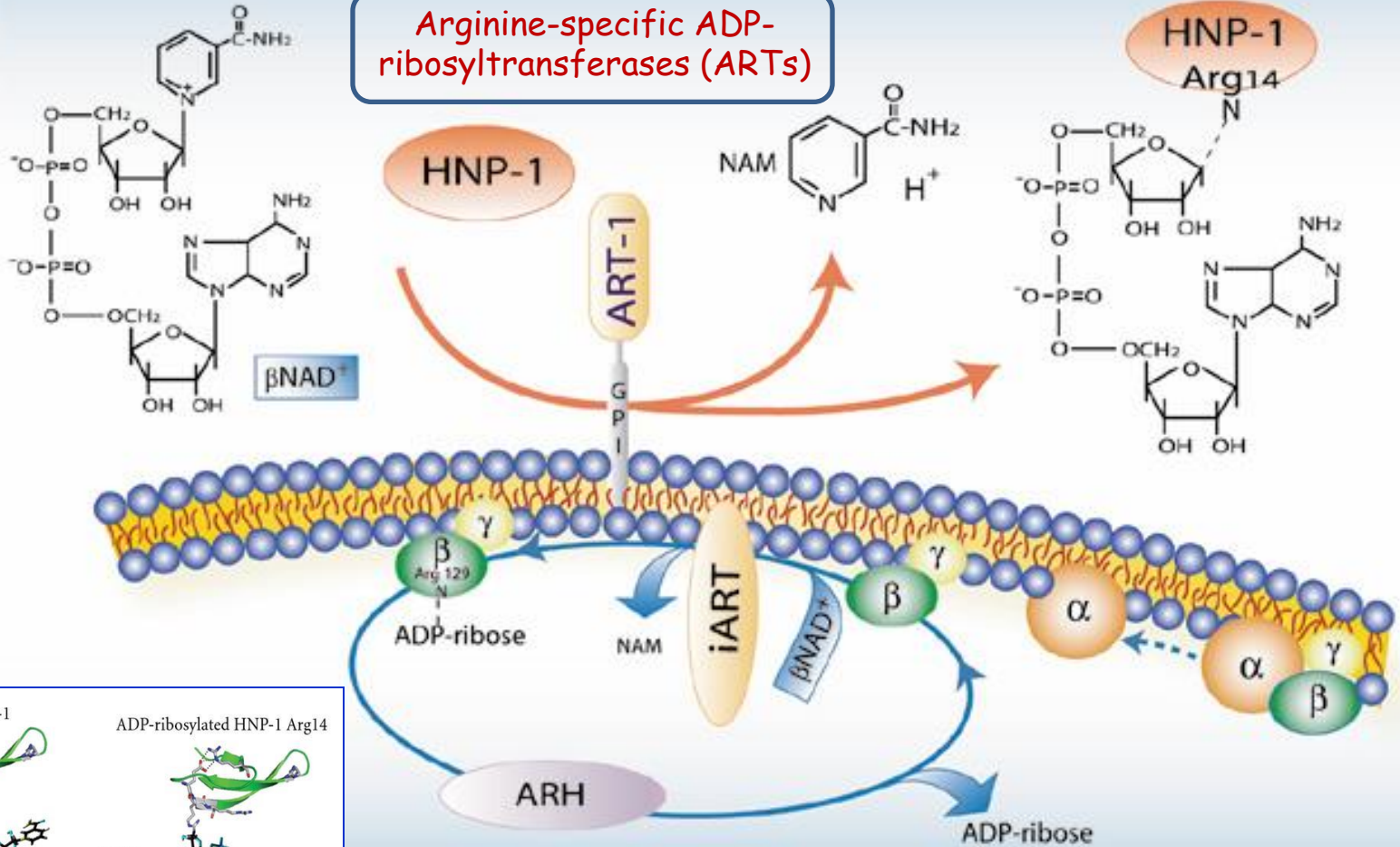
Στην **πολυ-ADP-ριβοσυλίωση** οι ADP-ριβοσυλομάδες που προέρχονται από το NAD<sup>+</sup> συνδέονται μέσω εστερογλυκοσιδικών δεσμών με την ασπαραγίνη και τη γλυκίνη της πρωτεΐνης-υποστρώματος. Έτσι στην αρχική ADP-ριβοσυλομάδα προστίθενται και άλλες σχηματίζοντας γραμμικές και διακλαδισμένες πολυ-ADP-ριβοσυλαλυσίδες άνω των 200 μονάδων.



Η ριβοσυλίωση επηρεάζει τις λειτουργίες μιας πρωτεΐνης αναστέλλοντας τις αλληλεπιδράσεις της με άλλες πρωτεΐνες, επάγοντας αλλαγές στη διαμόρφωση, ή δημιουργώντας θέσεις σύνδεσης για αλληλεπίδραση με νέους συνεργάτες.

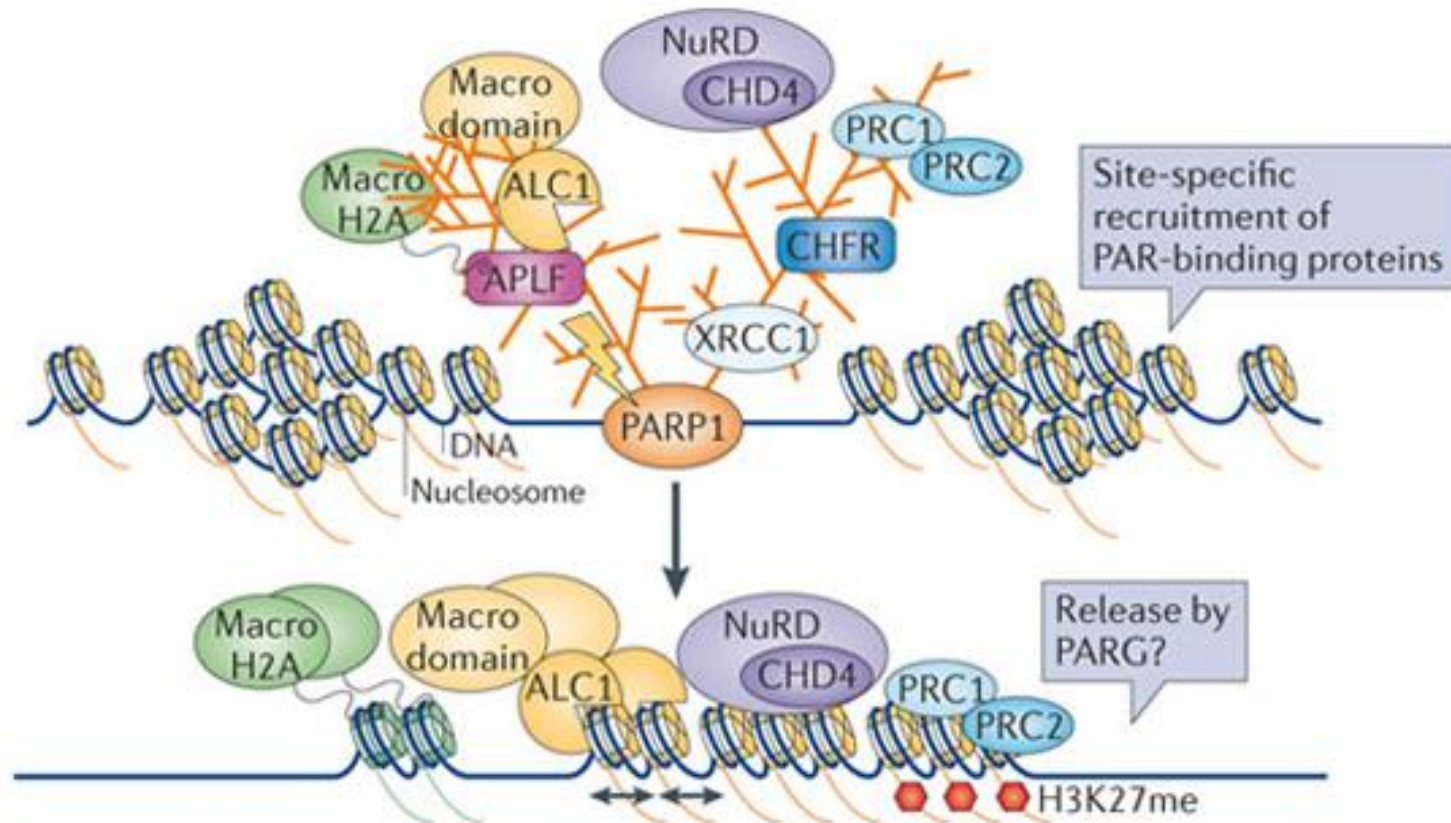
Οι εξωκυτταρικές τρανσφεράσες συνδέονται στην κυτταρική μεμβράνη μέσω μιας άγκυρας γλυκοσυλο-φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης. Βρίσκονται κυρίως σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και λίγα είναι γνωστά για τον φυσιολογικό τους ρόλο και τις πρωτεΐνες-υποστρώματά τους.

**Arginine-specific ADP-ribosyltransferases (ARTs)**



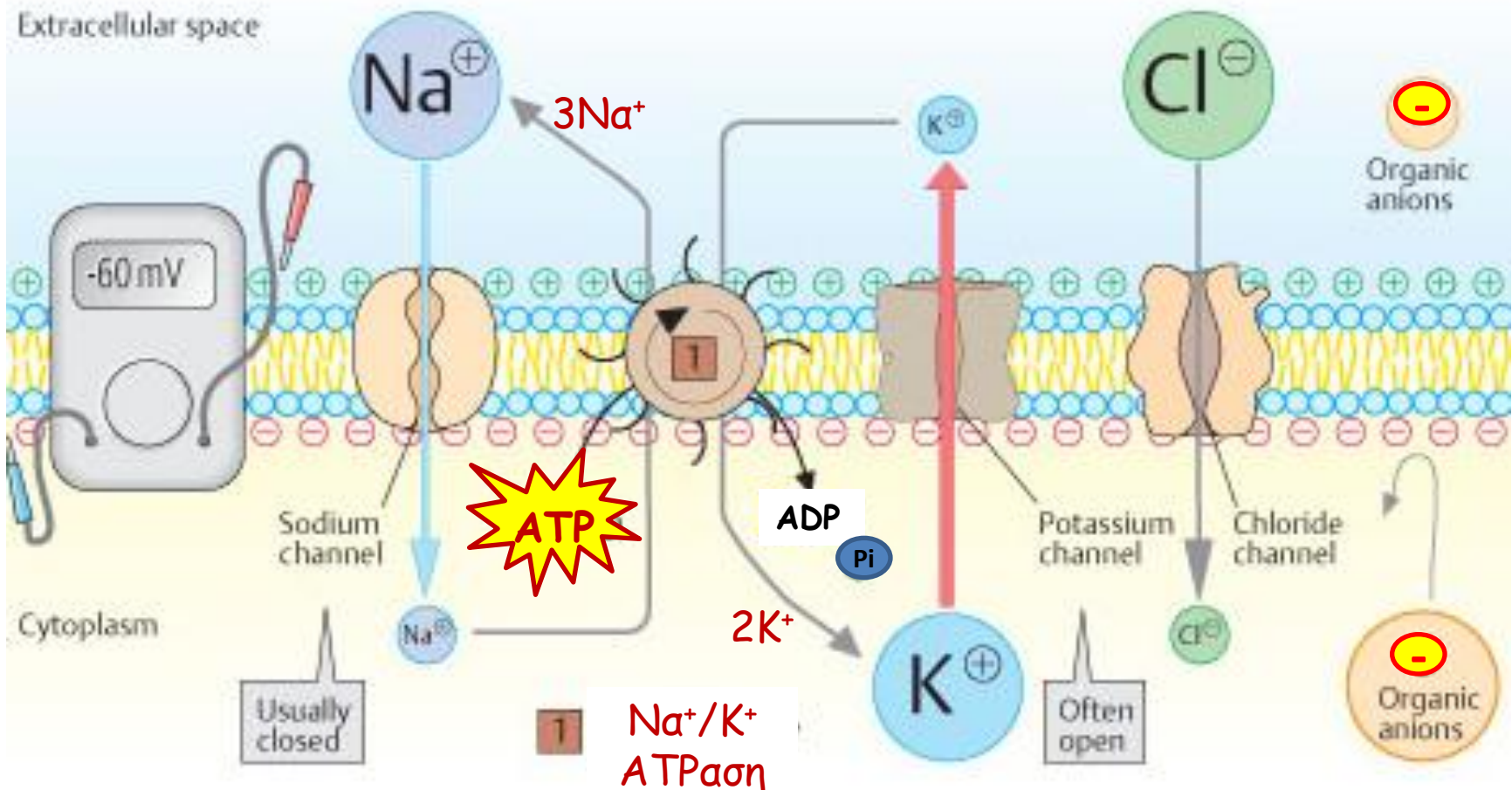
## Η πολυ-ADP-ριβοσυλίωση των ιστονών αλλάζει τη δομή της χρωματίνης δημιουργώντας μια πιο χαλαρή δομή

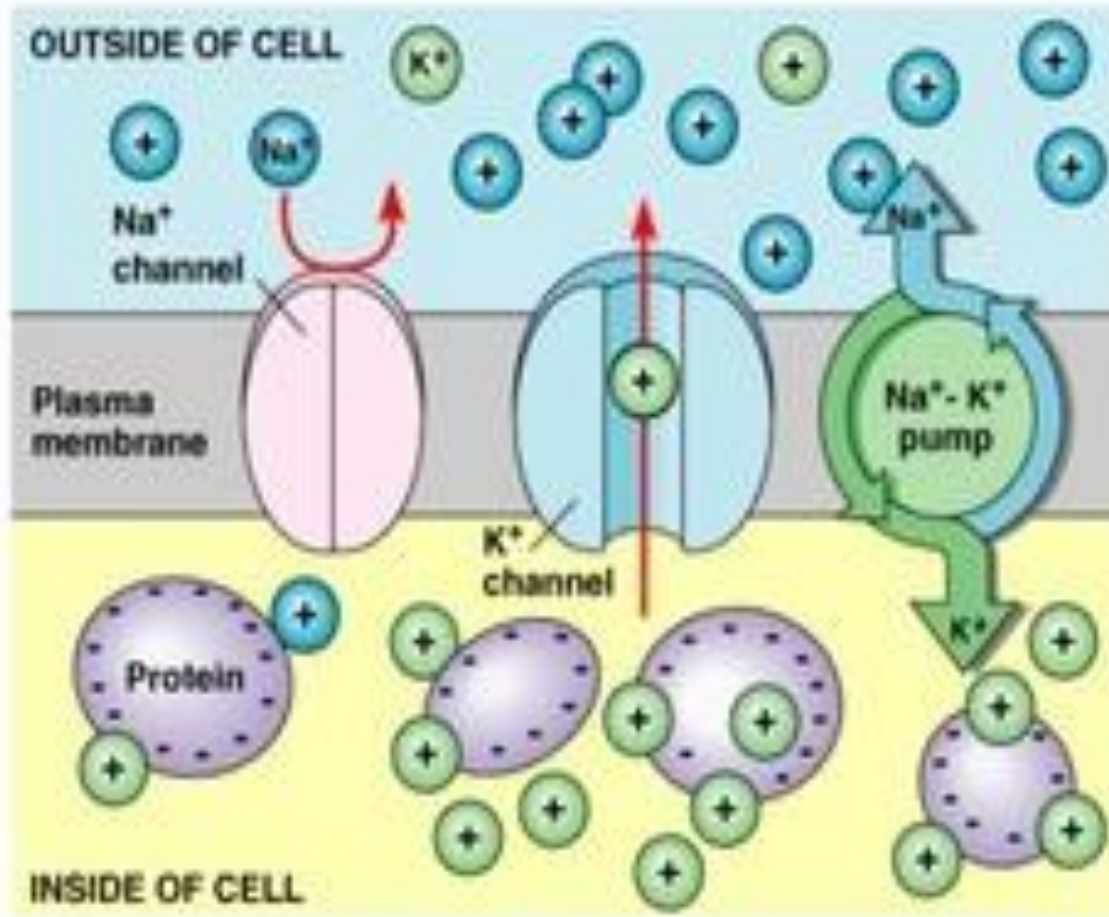
Ως απάντηση σε καταστροφή του DNA, οι DNA-damage-dependent poly(ADP-ribose) polymerases (PARPs) ριβοσυλιώνουν διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων οι ιστόνες και η XRCC1, μια πρωτεΐνη σκαλωσιά, η οποία προσελκύει και συνδέει πρωτεΐνες υπεύθυνες για την επιδιόρθωση του DNA.



# Το δυναμικό της μεμβράνης είναι μια πλούσια πηγή ενέργειας για το κύτταρο

Ως δυναμικό μεμβράνης ορίζεται το ηλεκτροστατικό φορτίο που δημιουργείται από την άνιση κατανομή των ιόντων νατρίου, καλίου, ασβεστίου και χλωρίου εκατέρωθεν των μεμβρανών. Αυτός ο «πυκνωτής» μπορεί να εκφορτιστεί και η ενέργειά του να χρησιμοποιηθεί για τη μεταγωγή σήματος και να επαναφορτιστεί με την παροχή μεταβολικής ενέργειας. Με άλλα λόγια, οι κυτταρικές μεμβράνες δρουν ως ηλεκτρικές μπαταρίες, οι οποίες τροφοδοτούν έναν υπολογιστή.

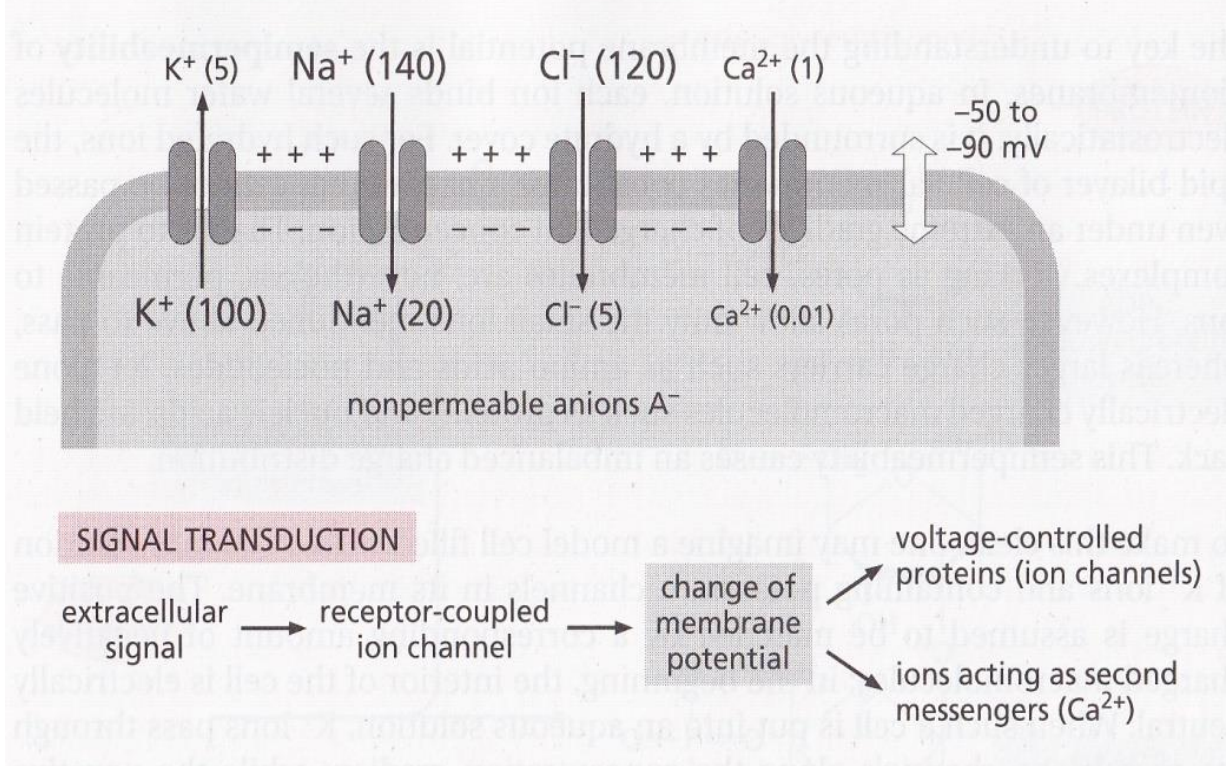




Για να διατηρήσουν το δυναμικό ηρεμίας στα  $-50$  με  $-90\text{mV}$ , οι αντλίες πρέπει να λειτουργούν συνεχώς λόγω κυτταροπλασματικής έλλειψης  $\text{K}^+$ , καθώς συγκεκριμένοι τύποι καναλιών  $\text{K}^+$  είναι συνεχώς ανοιχτοί.

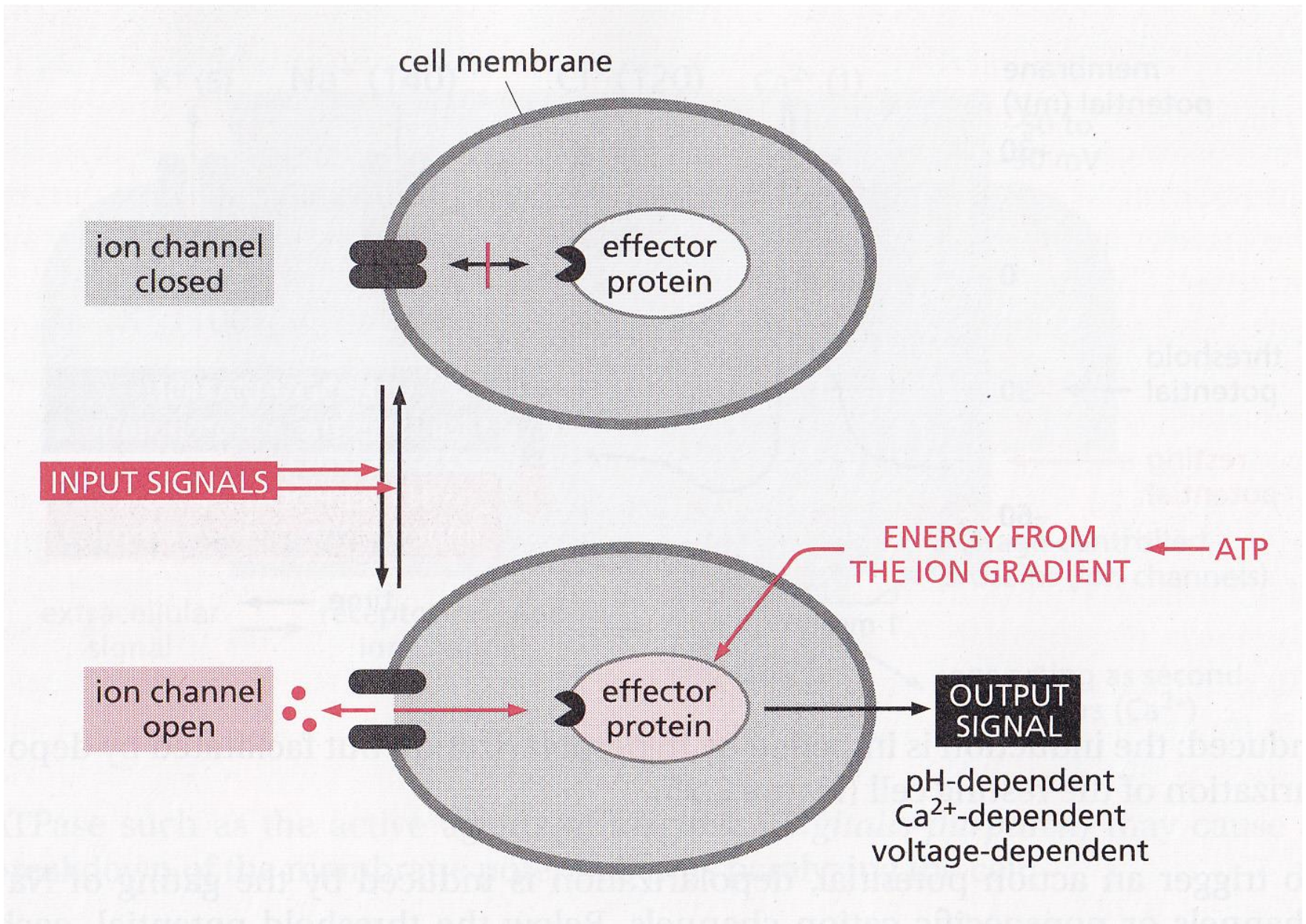


# Κανάλια ιόντων ως διακόπτες: πώς χρησιμοποιείται το ηλεκτρικό φορτίο

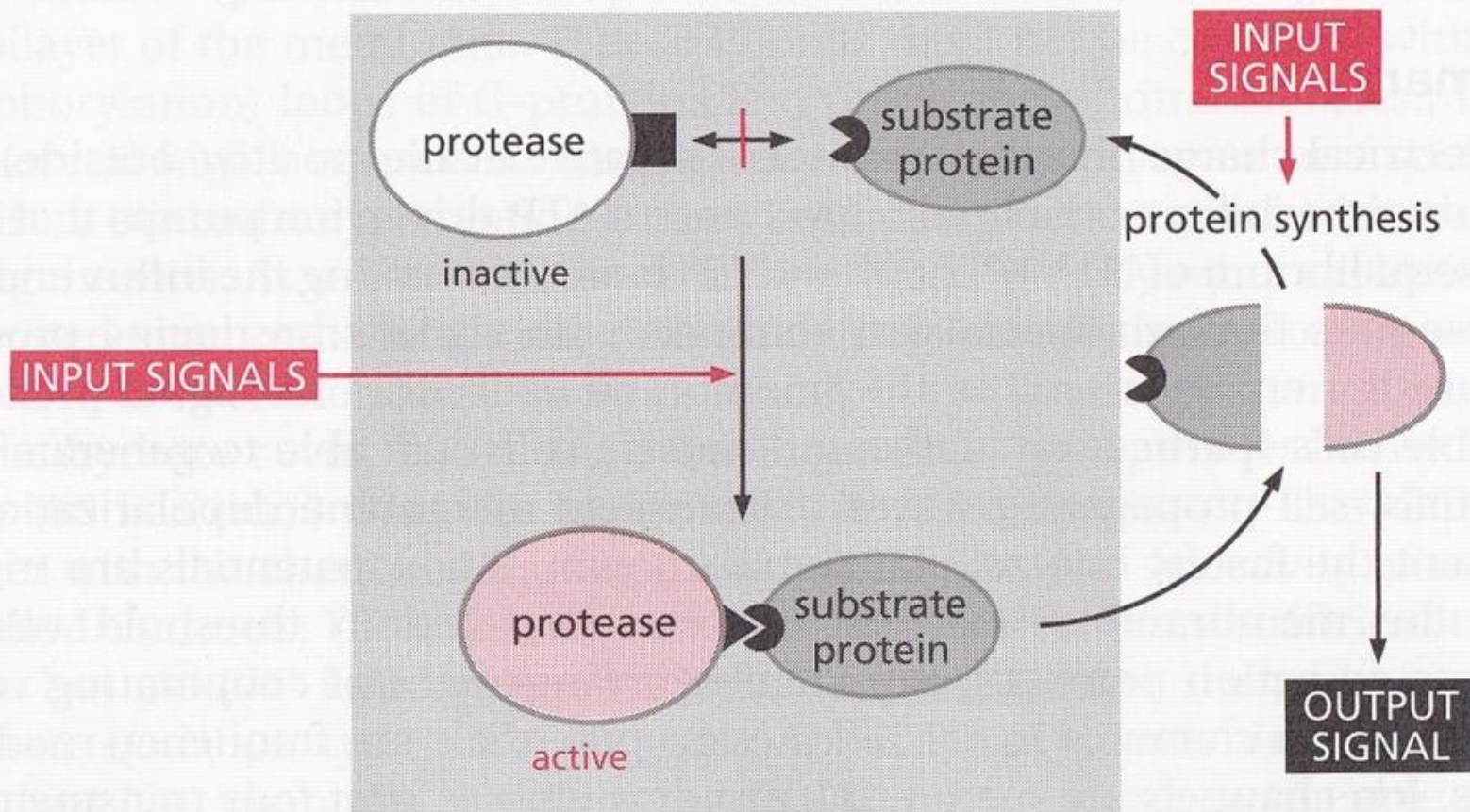


Στην εικόνα φαίνεται η κατανομή των ιόντων εκατέρωθεν της πλασματικής μεμβράνης και το δυναμικό ηρεμίας που δημιουργείται από τις αντλίες  $Na^+/K^+$ -ΑΤΡάση και  $Ca^{2+}$ -εξαρτώμενη ΑΤΡάση. **Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν το μέσο όρο της συγκέντρωσης ιόντων σε  $mmoles/l$ .** Οι συγκεκριμένες τιμές διαφέρουν ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο.

Τα σήματα μεταβάλλουν την κατανομή των ιόντων ελέγχοντας τα κανάλια ιόντων ή τις αντλίες. Αυτό μπορεί να οδηγήσει είτε σε μια αύξηση του αρνητικού δυναμικού της μεμβράνης (υπερπόλωση) είτε σε μια μείωση (εκπόλωση). Η αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης αναγνωρίζεται ως σήμα από τασεο-εξαρτώμενες πρωτεΐνες, κυρίως από κανάλια ιόντων. Σε αντίθεση με τα ιόντα  $K^+$ ,  $Na^+$  και  $Cl^-$ , η είσοδος των ιόντων  $Ca^{2+}$  στο κύτταρο, μέσω των καναλιών  $Ca^{2+}$ , δεν επηρεάζει το δυναμικό της μεμβράνης, αλλά δρα ως δεύτερος διαβιβαστής.

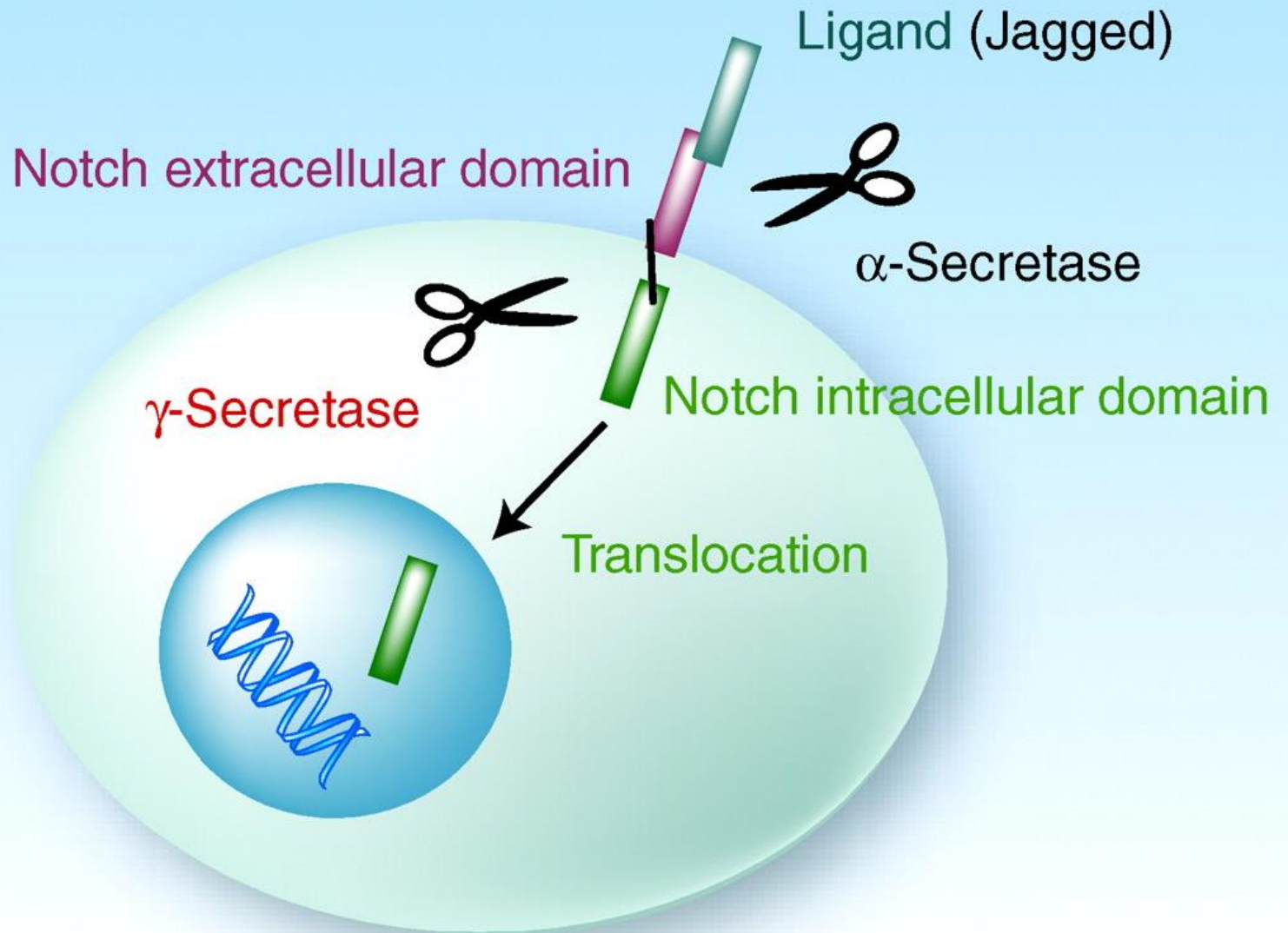


## Πρωτεόλυση ως διακόπτης

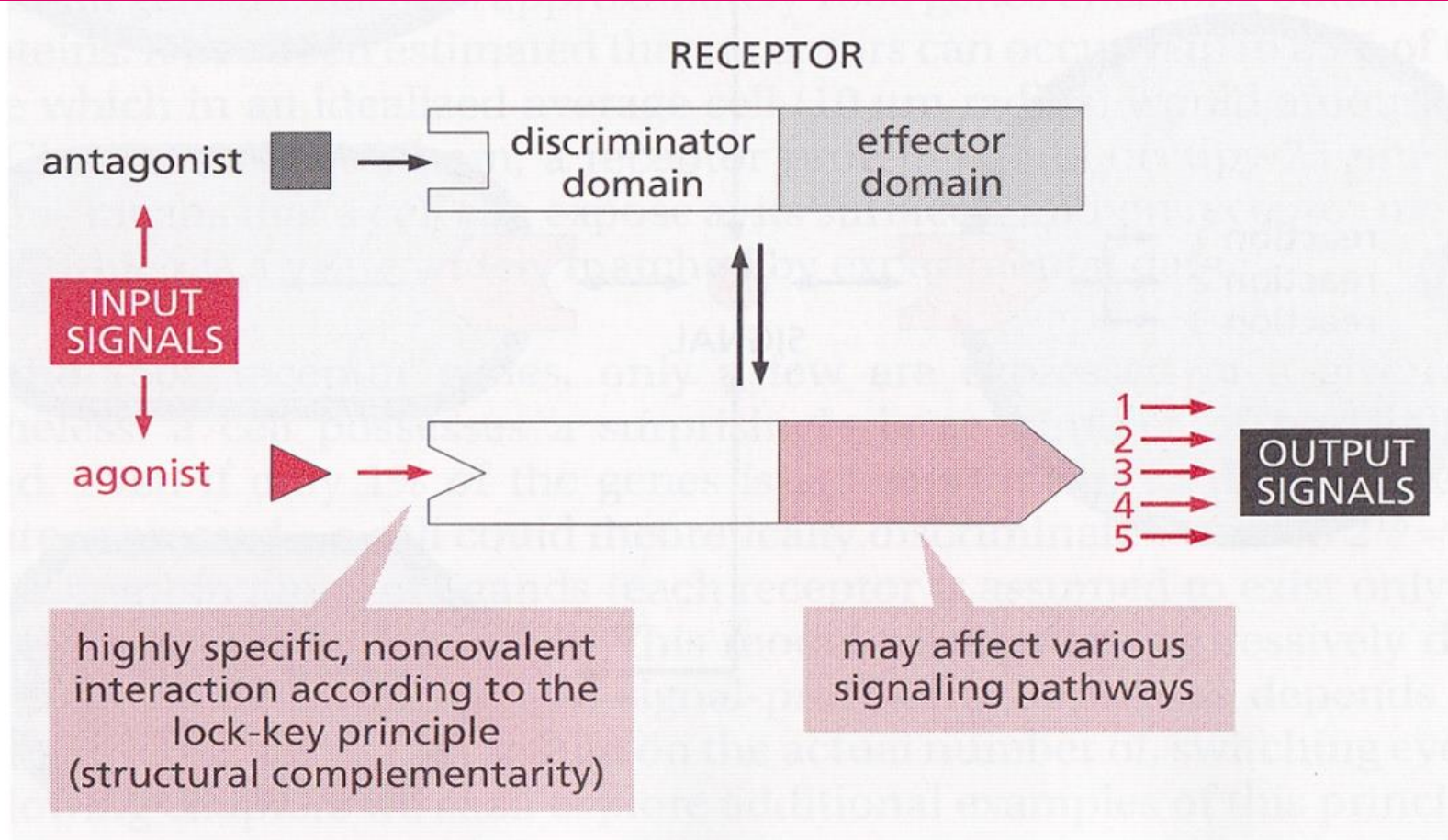


Ένα σήμα εισόδου ενεργοποιεί μια πρωτεάση, η οποία απελευθερώνει ένα δραστικό τμήμα μιας ανενεργούς πρόδρομης πρωτεΐνης. Το τμήμα αυτό αποτελεί το σήμα εξόδου. Η ενέργεια για να γυρίσει ο διακόπτης προέρχεται από την υδρόλυση του πεπτιδικού δεσμού.

# Notch Signaling Pathway



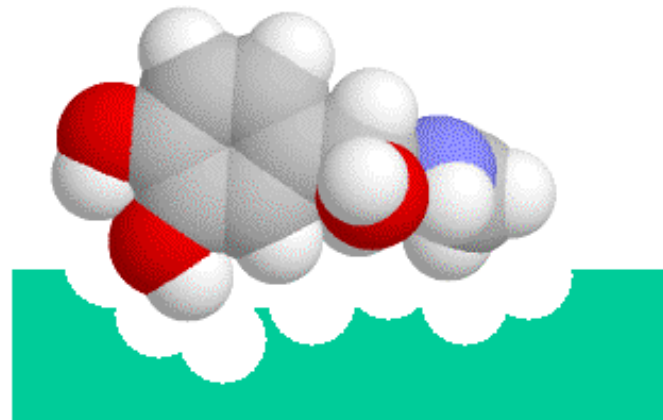
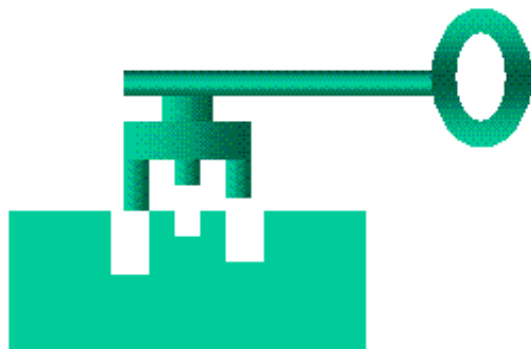
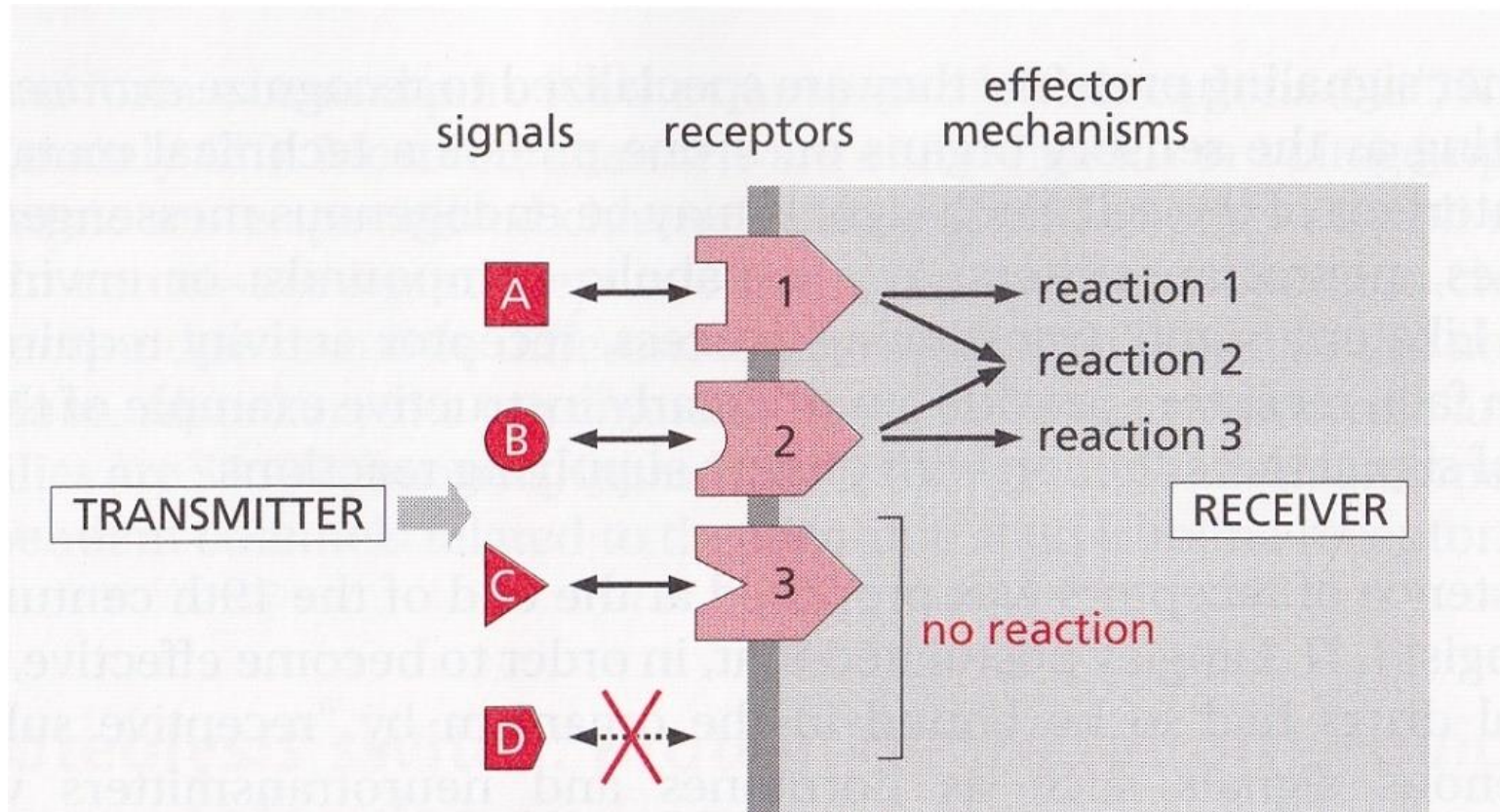
## Υποδοχείς: πώς οι αντιδράσεις που παρέχουν ενέργεια συνδυάζονται με τη μεταγωγή σήματος

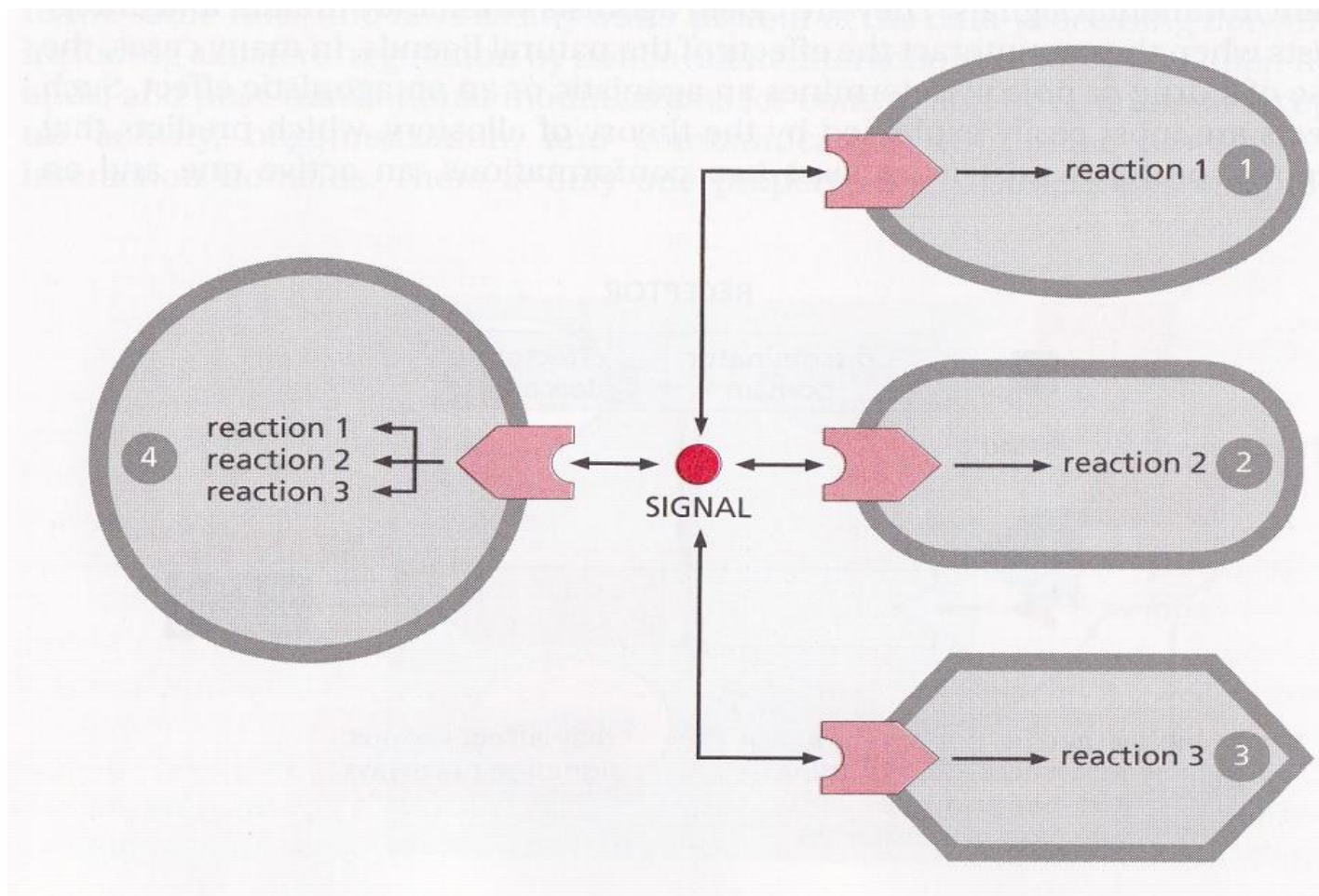


### Αρχές της λειτουργίας των υποδοχέων

Όπως κάθε σηματοδοτική πρωτεΐνη, οι υποδοχείς αποτελούνται από μια περιοχή υποδοχέα ή διάκρισης (discriminator domain) που αναγνωρίζει το σήμα εισόδου, και μια περιοχή τελεστή (effector domain) που δημιουργεί το σήμα εξόδου. Η πρωτεΐνη υποδοχέας βρίσκεται σε μια αλλοστερική ισορροπία ανάμεσα σε μια ανενεργή και σε μια ενεργή διαμόρφωση. Τα σήματα εισόδου σταθεροποιούν είτε την ανενεργή είτε την ενεργή μορφή, επάγοντας είτε αγωνιστικά είτε ανταγωνιστικά αποτελέσματα

# Η αρχή του κλειδιού-κλειδαριάς στη λειτουργία των υποδοχέων



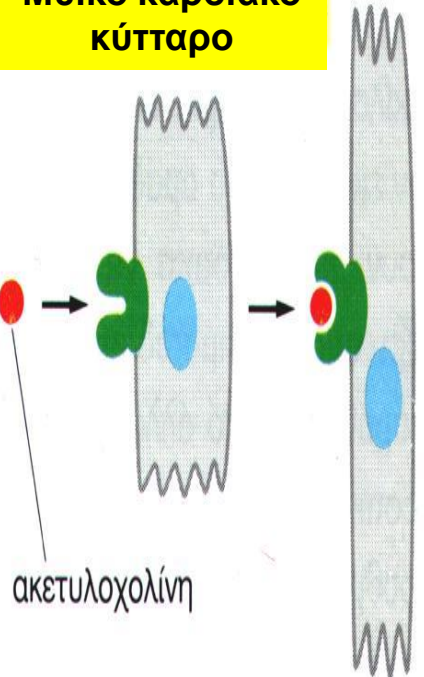


## Διφορούμενα σήματα

Όπως μια κλειδαριά με ένα κλειδί μπορεί να ανοίξει τις πόρτες διαφορετικών δωματίων, ένα σήμα μπορεί να επάγει διαφορετικές αντιδράσεις σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων (κύτταρα 1, 2 και 3) υπό τον όρο ότι ο υποδοχέας του θα έχει διαφορετικές περιοχές τελεστές. Υποδοχείς με διαφορετικές περιοχές τελεστές μπορεί να υπάρχουν και στο ίδιο κύτταρο (κύτταρο 4).

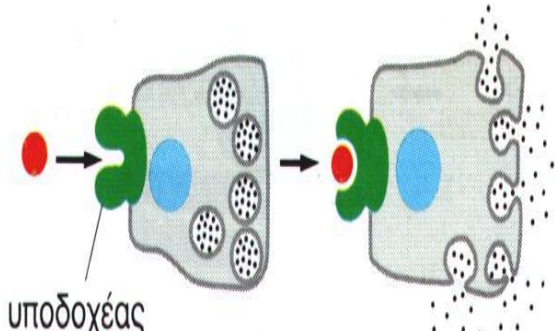
Ο αριθμός των διαφόρων τύπων υποδοχέων είναι πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των εξωκυττάριων σημάτων με τα οποία αντιδρούν

Μυϊκό καρδιακό κύτταρο



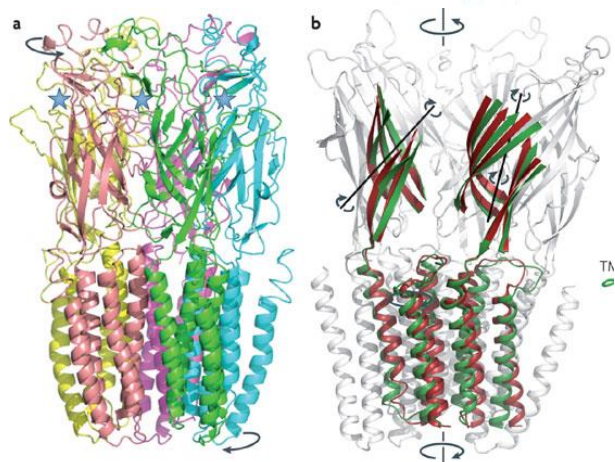
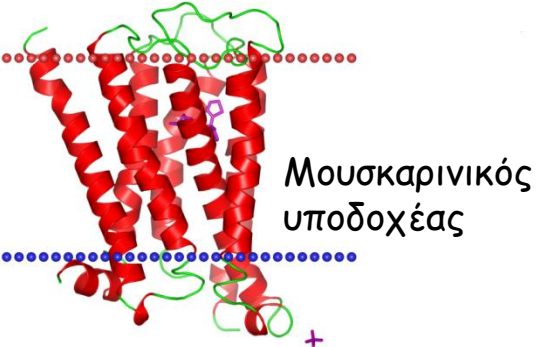
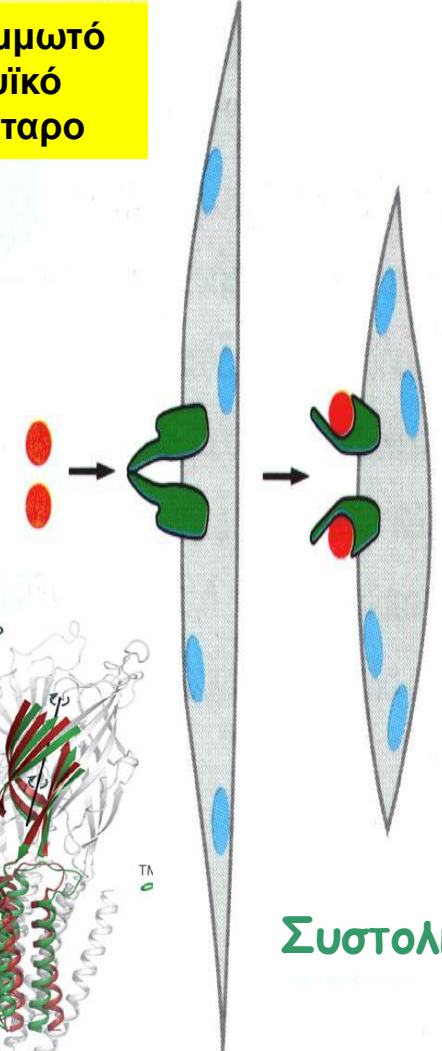
Χάλαση

Κύτταρο σιελογόνου αδένου



Έκκριση

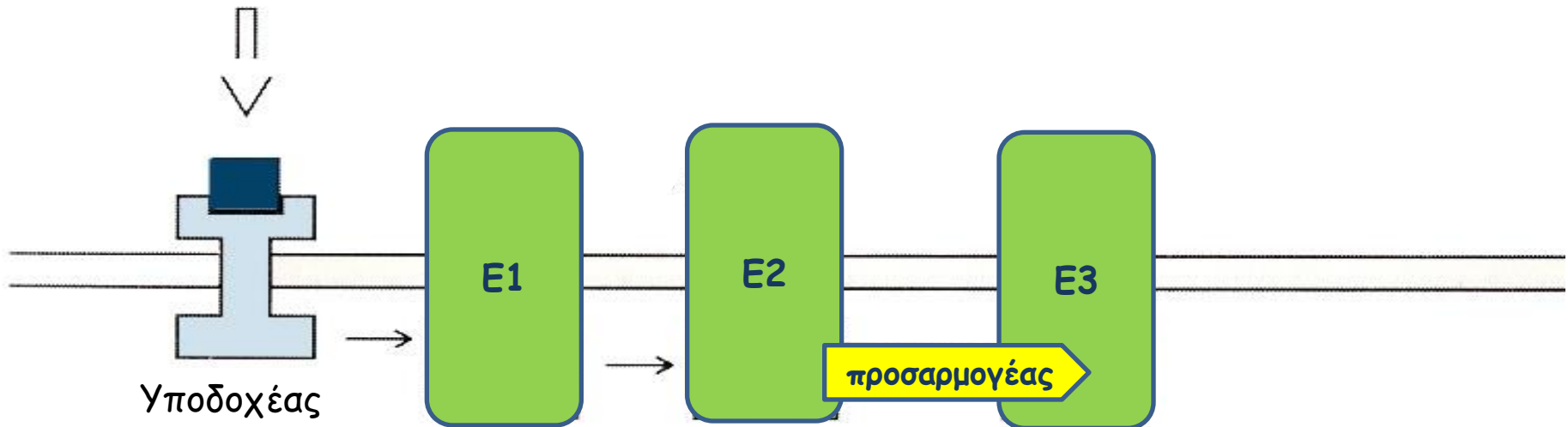
Γραμμωτό μυϊκό κύτταρο



Νικοτινικός υποδοχέας



Χημικός Διαβιβαστής



Υποδοχέας

E1

E2

E3

προσαρμογέας

A

B

Ενδοκυτταρικός 2<sup>ος</sup>  
Διαβιβαστής

E4

E4

E4

διαβιβαστής

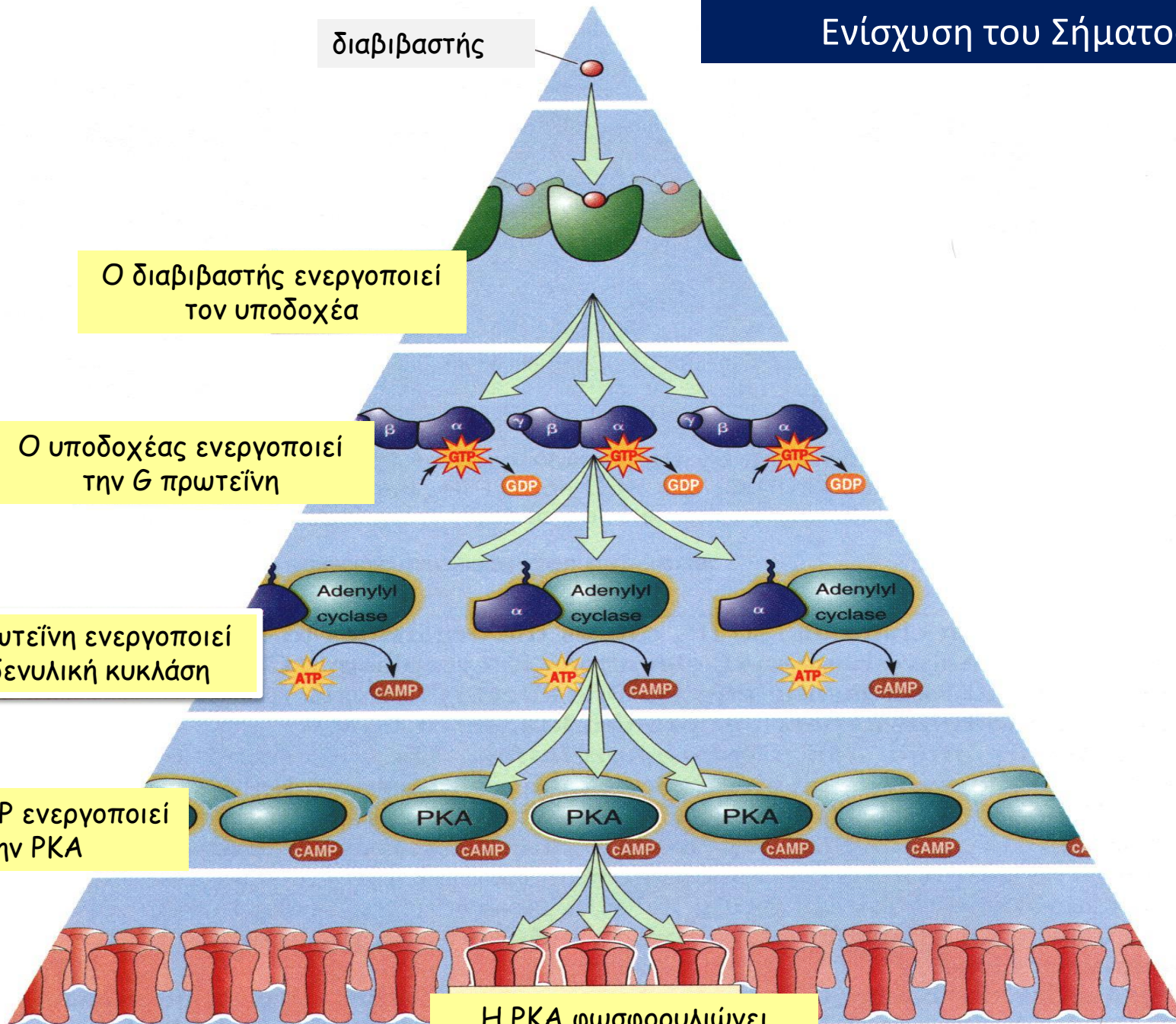
Ο διαβιβαστής ενεργοποιεί τον υποδοχέα

Ο υποδοχέας ενεργοποιεί την G πρωτεΐνη

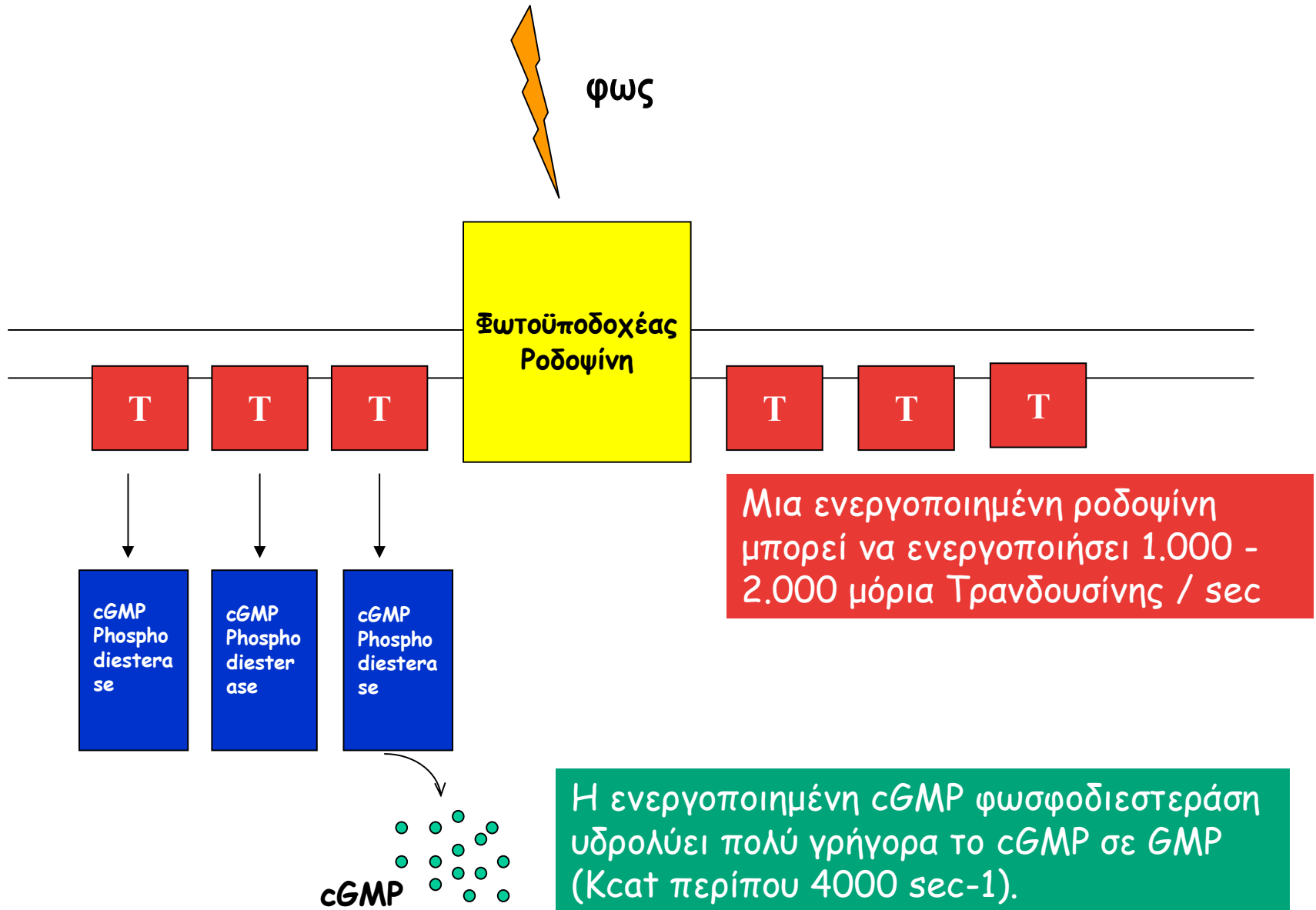
Η G πρωτεΐνη ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση

Το cAMP ενεργοποιεί την PKA

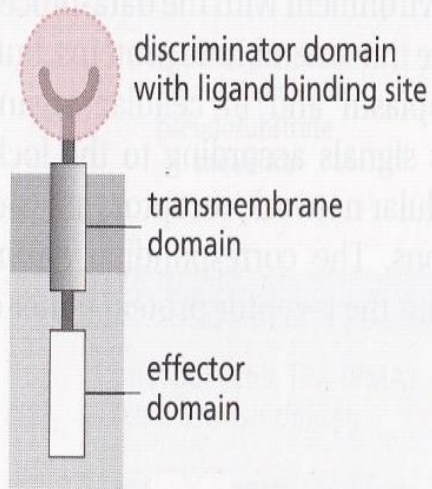
Η PKA φωσφορυλιώνει κανάλια καλίου



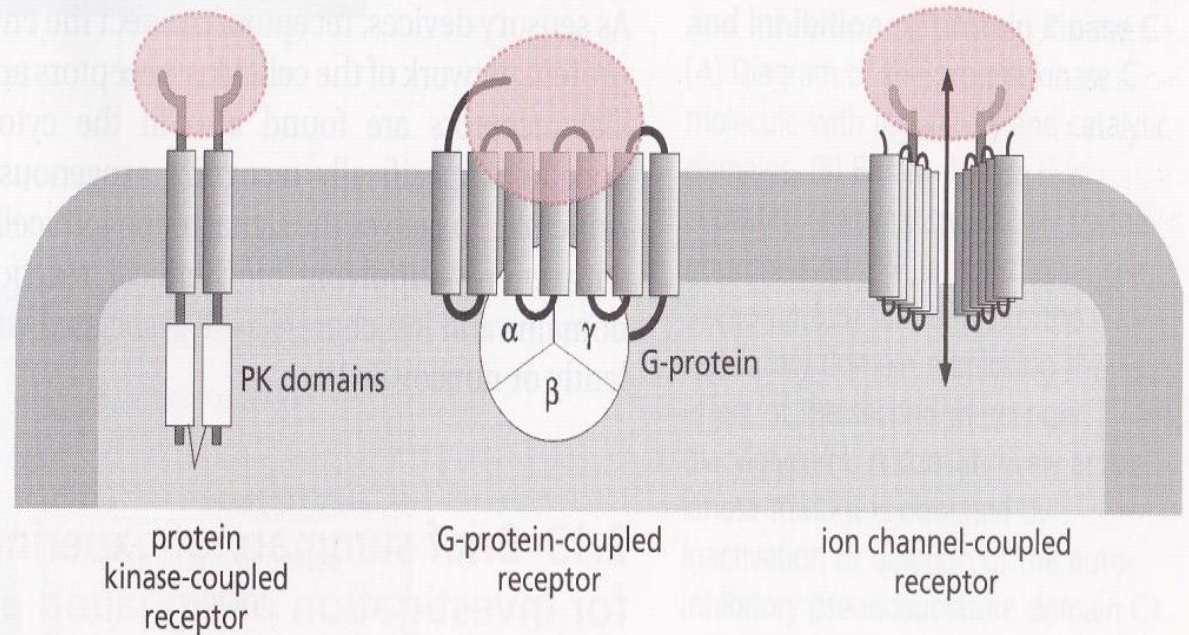
# Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα ενίσχυσης του αρχικού σήματος



(A) PROTOTYPE



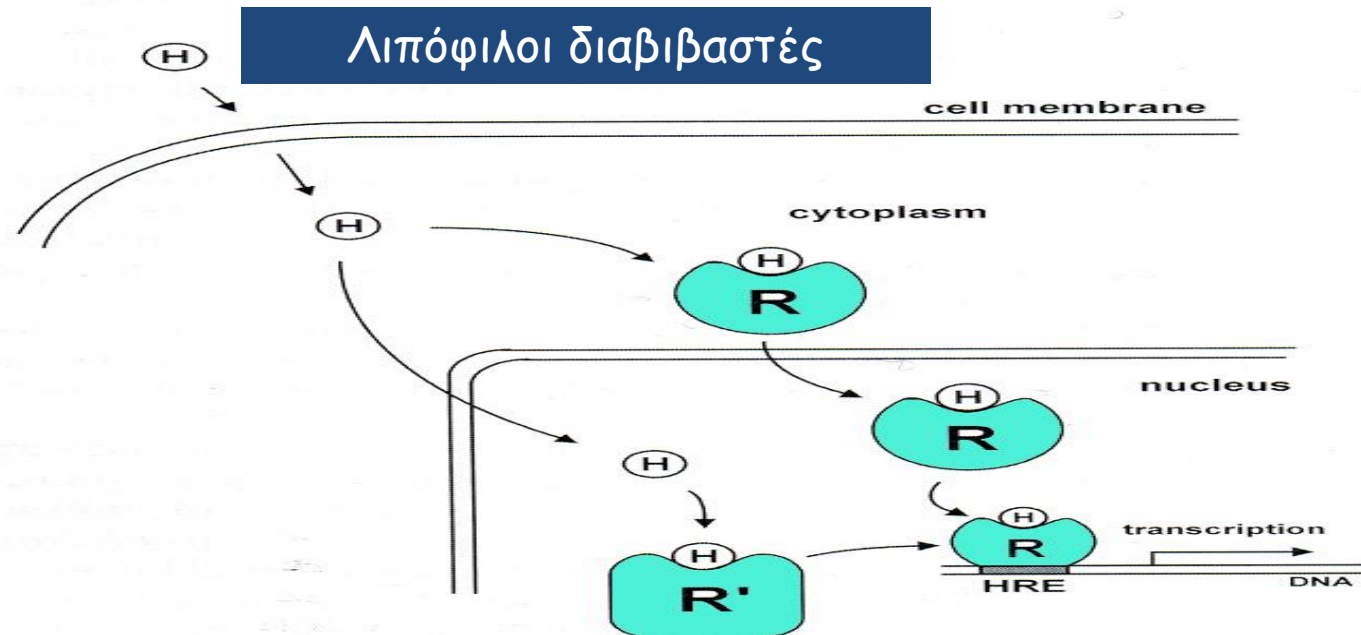
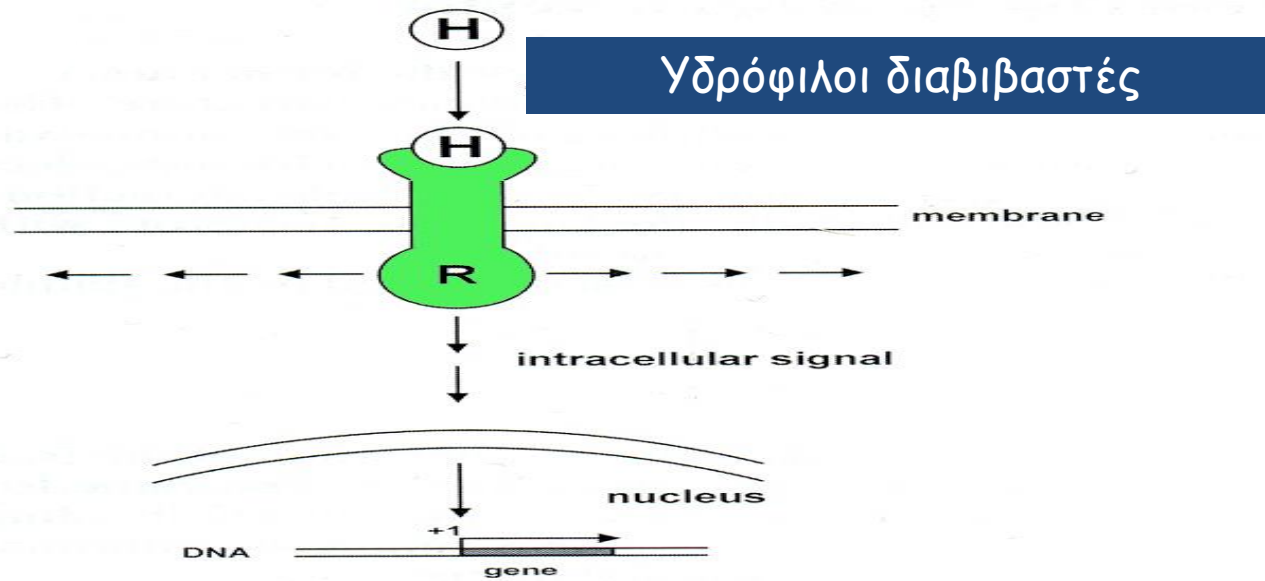
(B)



## Οι τρεις μεγαλύτερες κατηγορίες διαμεμβρανικών υποδοχέων

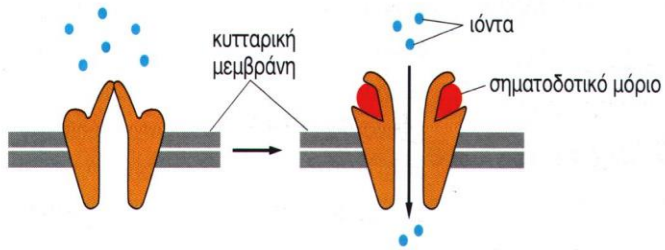
(A) Πρωτότυπο ενός διαμεμβρανικού υποδοχέα που αποτελείται από μια εξωκυτταρική περιοχή διάκρισης του σήματος, μια διαμεμβρανική περιοχή και μια ενδοκυτταρική περιοχή τελεστή.

(B) Οι τρεις σημαντικότεροι τύποι υποδοχέων είναι οι υποδοχείς που συνδέονται με κινάσες (συχνά δρουν ως διμερή), οι υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες (με 7 διαμεμβρανικές περιοχές και ως περιοχή τελεστής μια συνδεδεμένη μια ετεροτριμερή Gαβγ πρωτεΐνη) και οι υποδοχείς - κανάλια ιόντων.

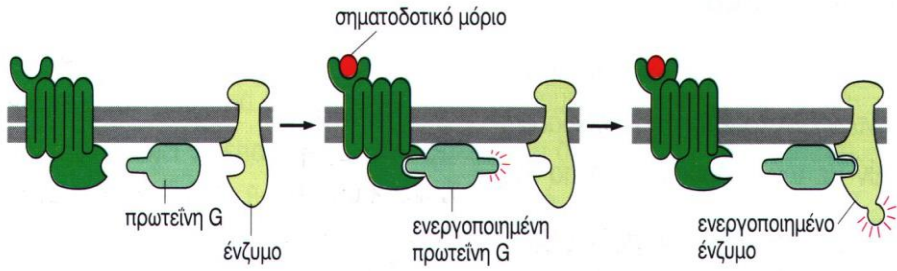


# Είδη Υποδοχέων

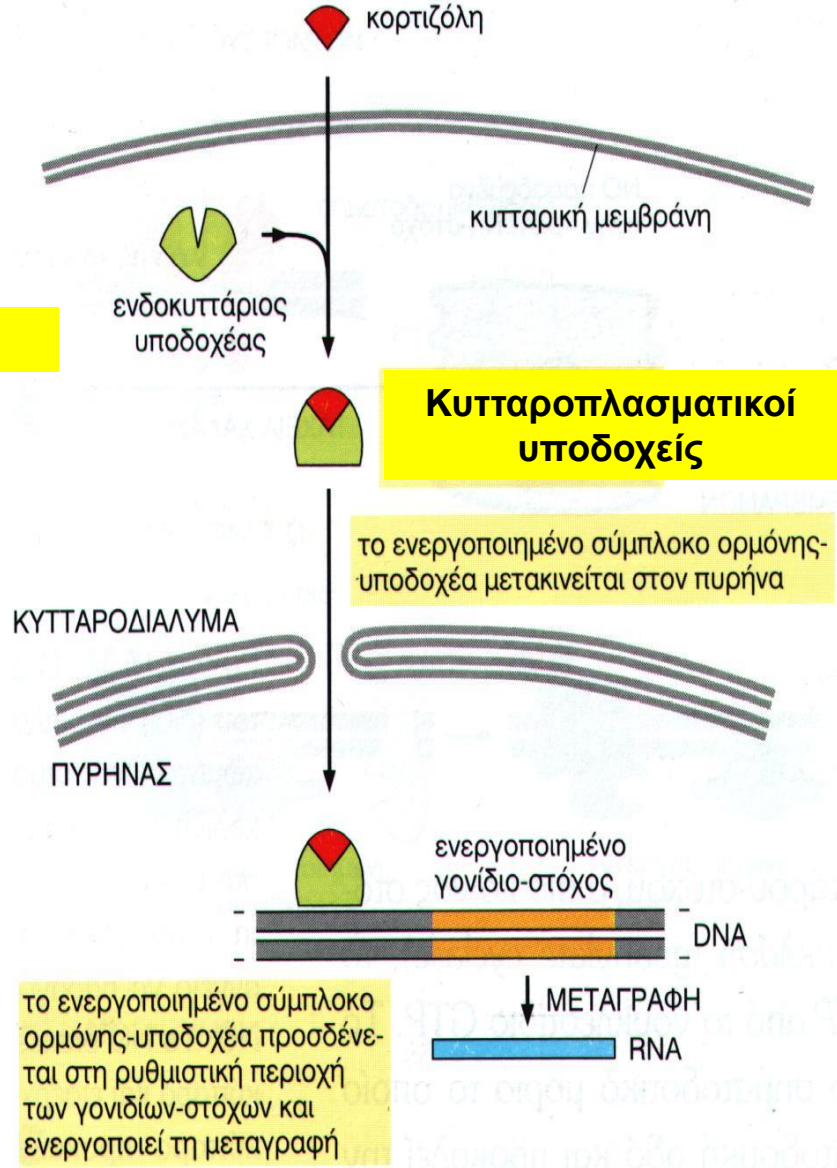
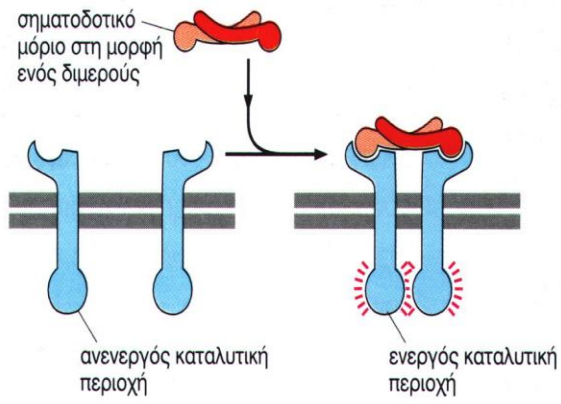
## Υποδοχείς-κανάλια ιόντων



## Υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνες G



## Υποδοχείς με δραστικότητα κινάσης

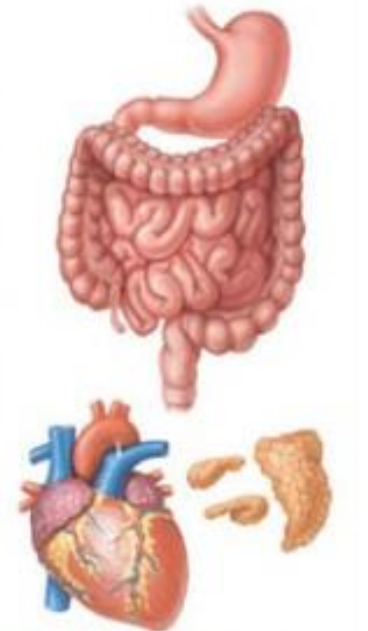
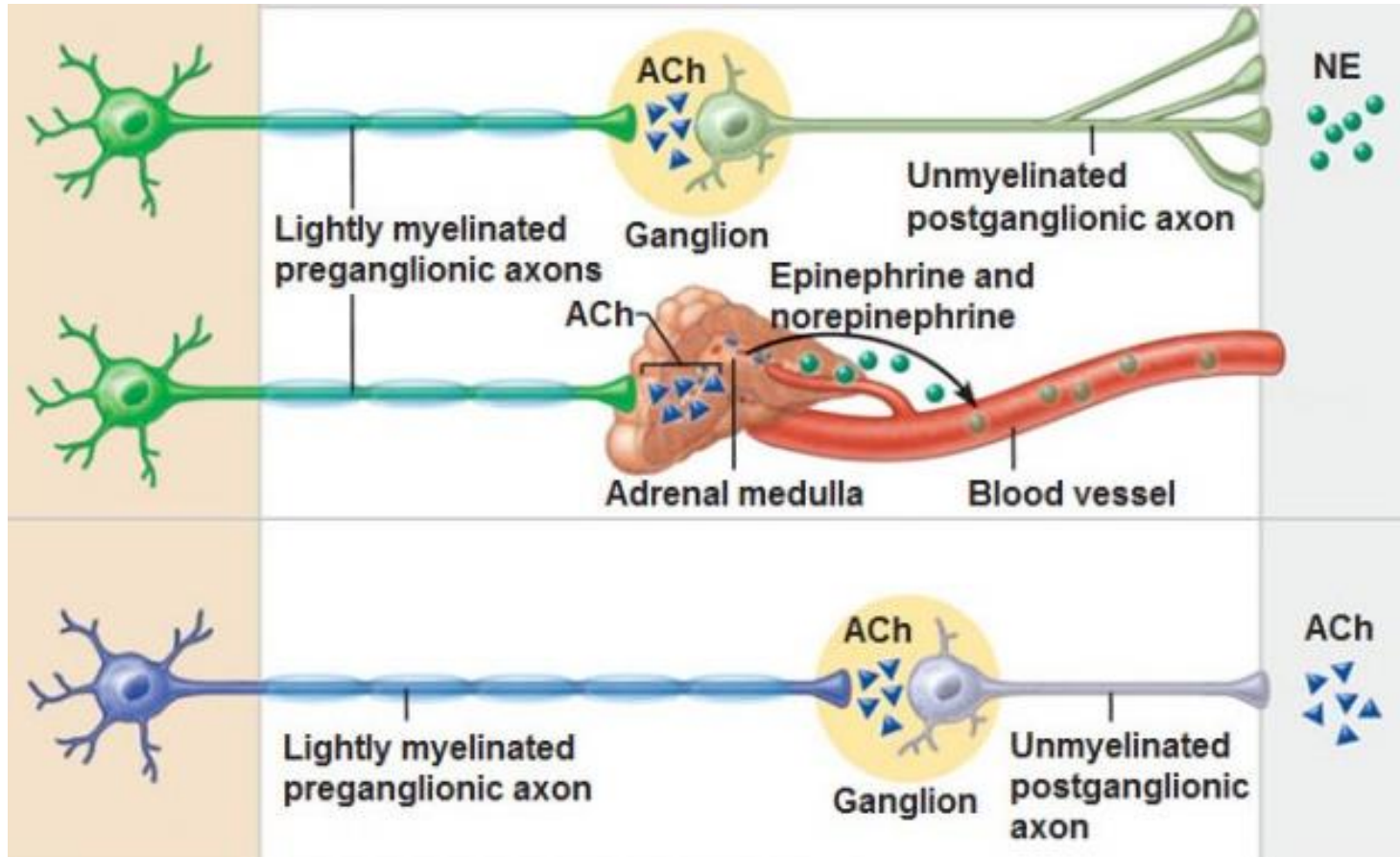


## Τα είδη των διαβιβαστών

- Ορμόνες : Μικρά υδρόφιλα μόρια (αδρεναλίνη/νοραδρεναλίνη, ισταμίνη)  
Υδρόφιλα πεπτίδια και πρωτεΐνες (ινσουλίνη, γλυκαγόνη, TSH, FSH)  
Λιπόφιλα μόρια που συνδέονται σε μεμβρανικούς υποδοχείς  
(προσταγλανδίνες)  
Λιπόφιλα μόρια που συνδέονται σε πυρηνικούς υποδοχείς  
(προγεστερόνη, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη, κορτιζόλη,  
αλδοστερόνη, ρετινοϊκό οξύ)
- Κυτοκίνες: ιντερλευκίνες (IL1-35), ιντερφερόνες (IFN $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), TNFs.  
Περίπου 80 πεπτίδια (10-70kD) με παρακρινή και αυτοκρινή δράση.
- Αυξητικοί παράγοντες: PDGF, EGF, FGF
- Νευροδιαβιβαστές: αδρεναλίνη/νοραδρεναλίνη, σεροτονίνη, ακετυλοχολίνη,  
ντοπαμίνη, νευροπεπτίδια
- ATP/cAMP
- Φερομόνες

# Τα είδη των διαβιβαστών

## Η ΝΕ ορμόνη και νευροδιαβιβαστής

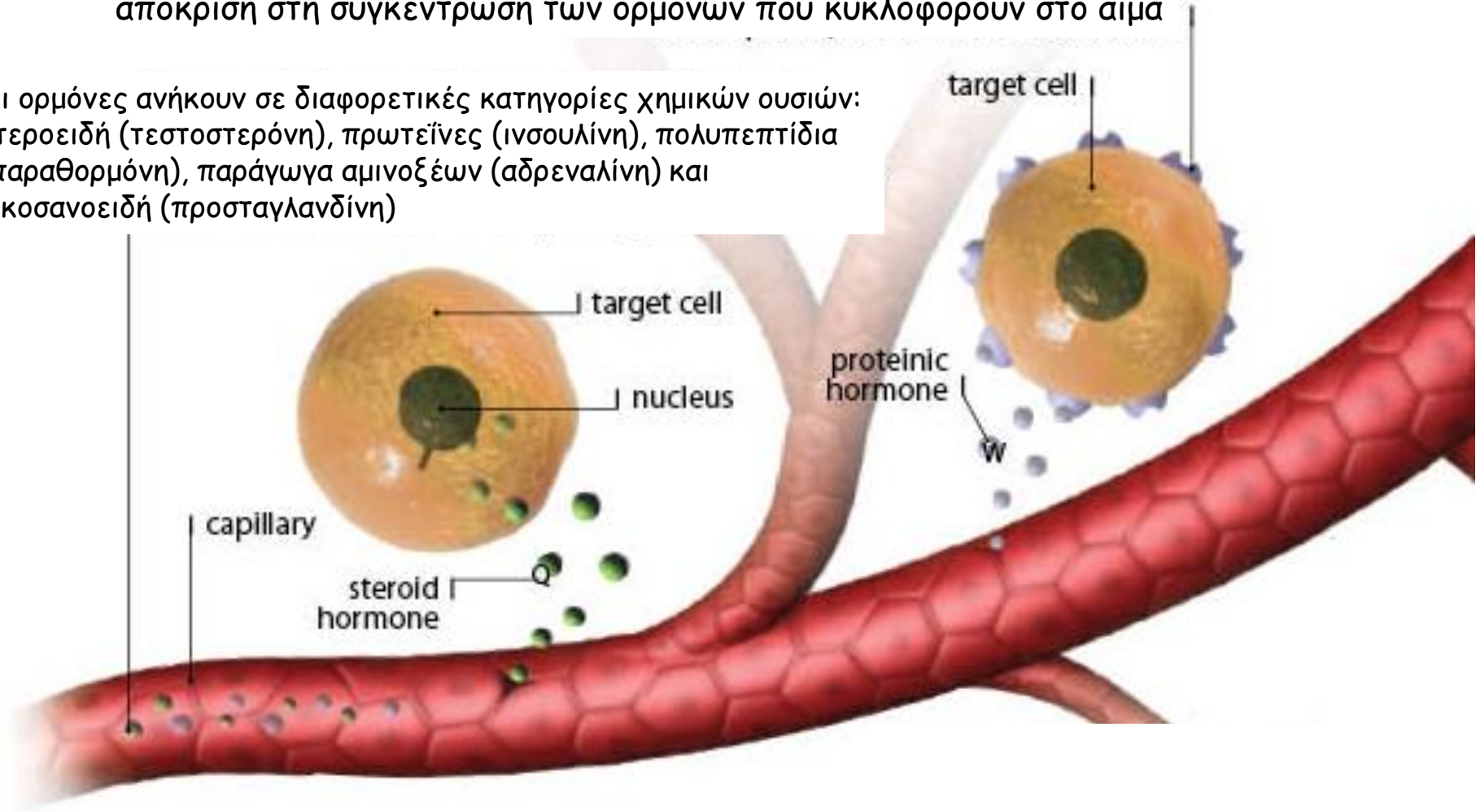


Smooth muscle (e.g., in gut), glands, cardiac muscle



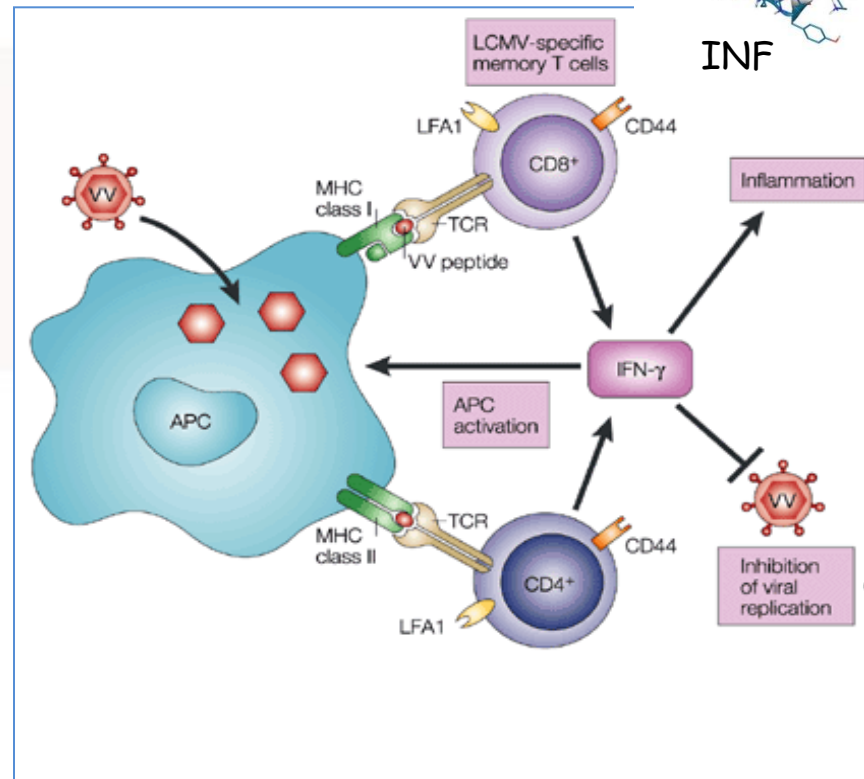
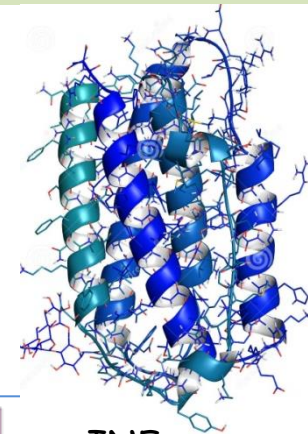
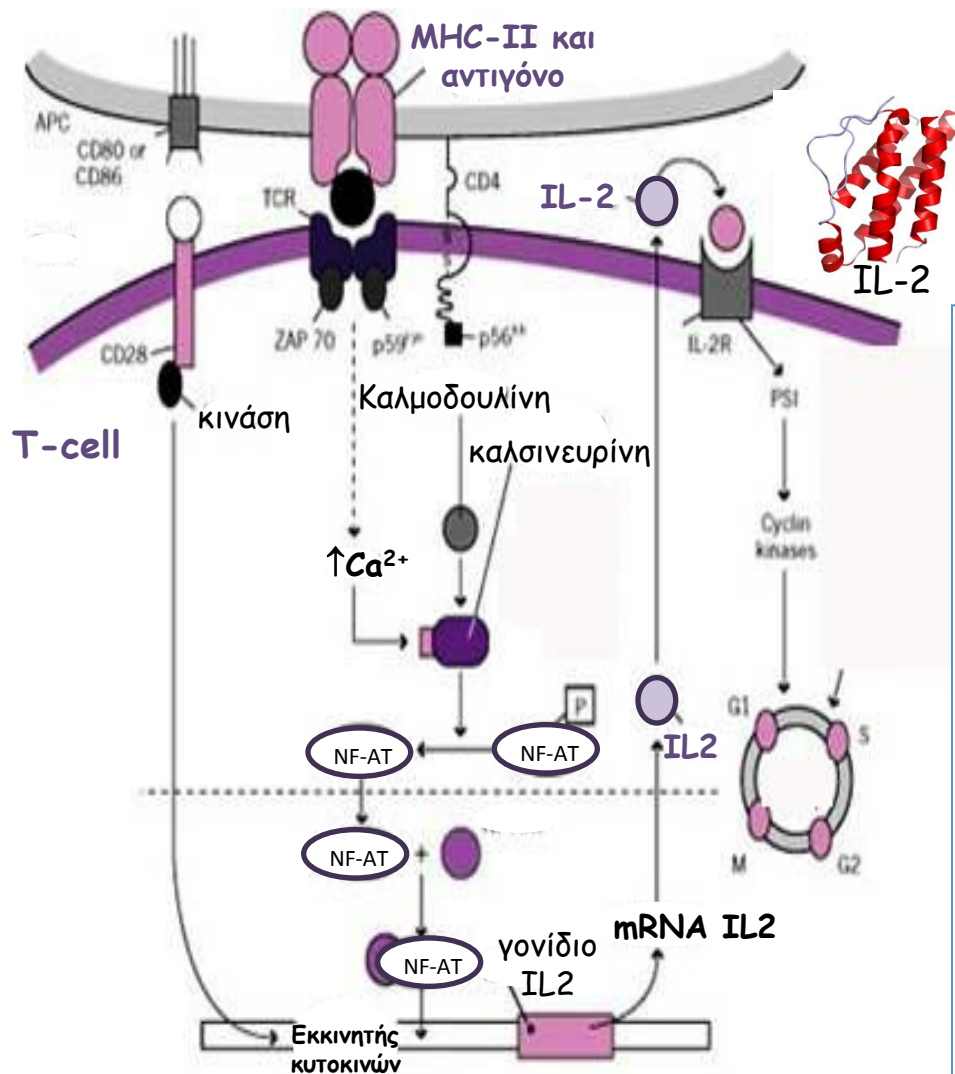
Κάθε κύτταρο-στόχος έχει από 5.000 έως 10.000 υποδοχείς στην επιφάνειά του. Ο αριθμός τους μπορεί να μειωθεί ή να αυξηθεί ως απόκριση στη συγκέντρωση των ορμονών που κυκλοφορούν στο αίμα

Οι ορμόνες ανήκουν σε διαφορετικές κατηγορίες χημικών ουσιών: στεροειδή (τεστοστερόνη), πρωτεΐνες (ινσουλίνη), πολυπεπτίδια (παραθορμόνη), παράγωγα αμινοξέων (αδρεναλίνη) και εικοσανοειδή (προσταγλανδίνη)

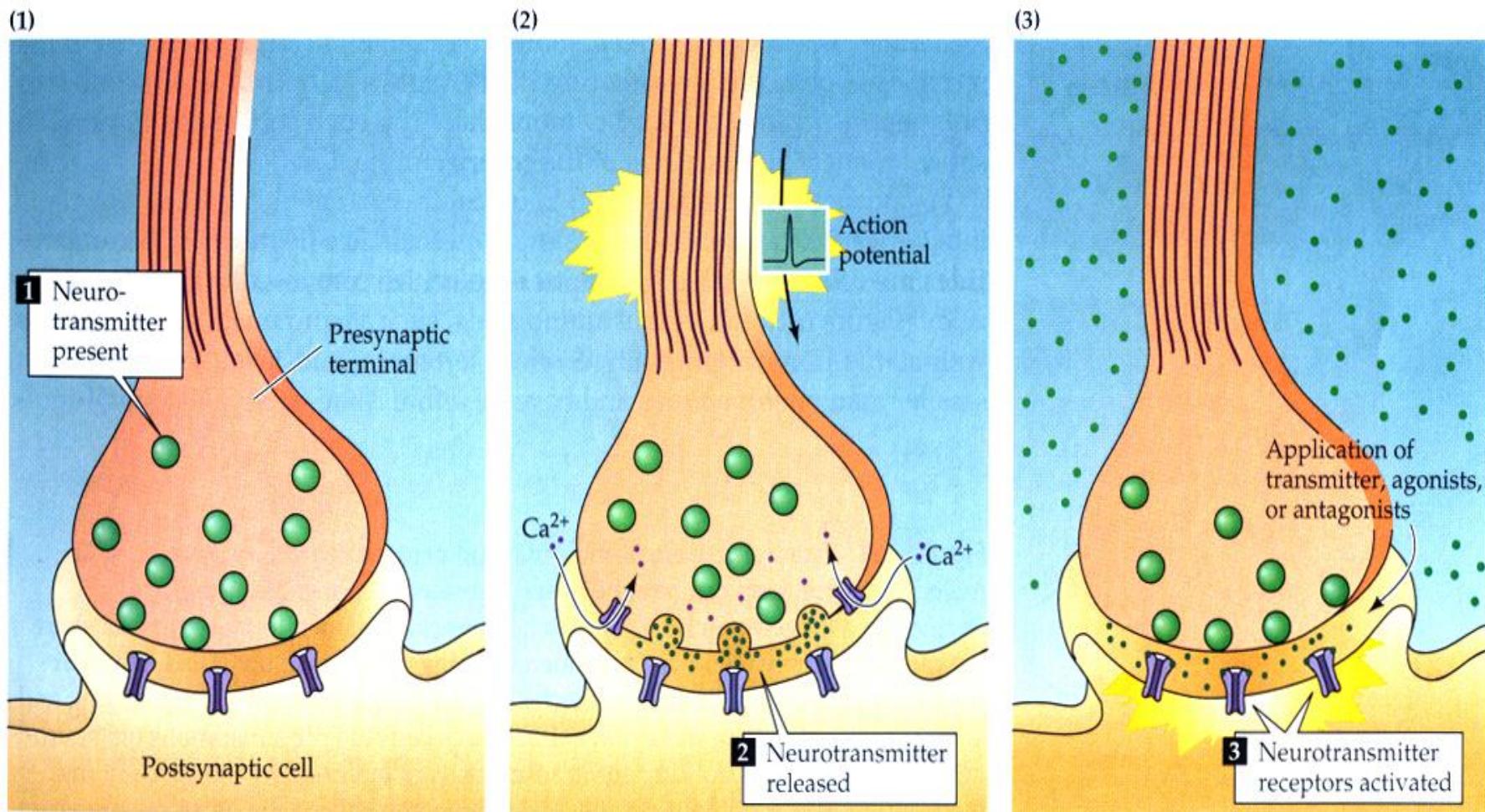


# Κυτοκίνες:

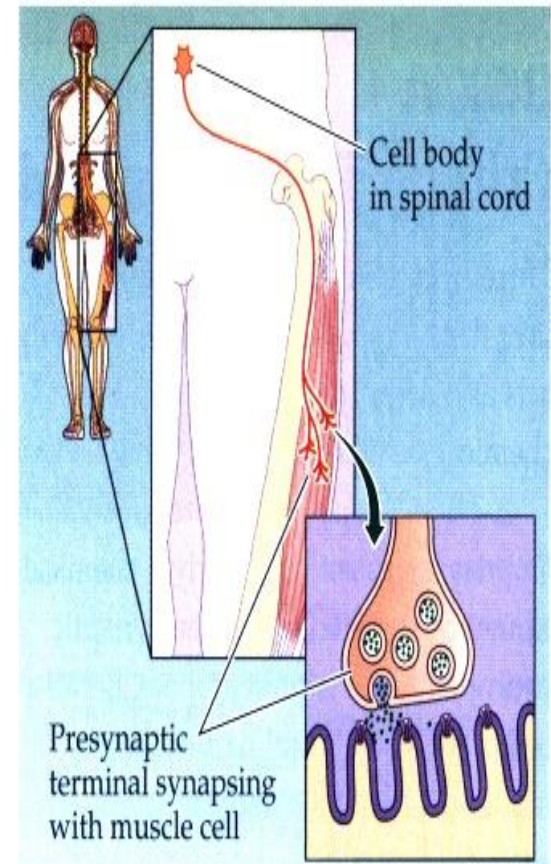
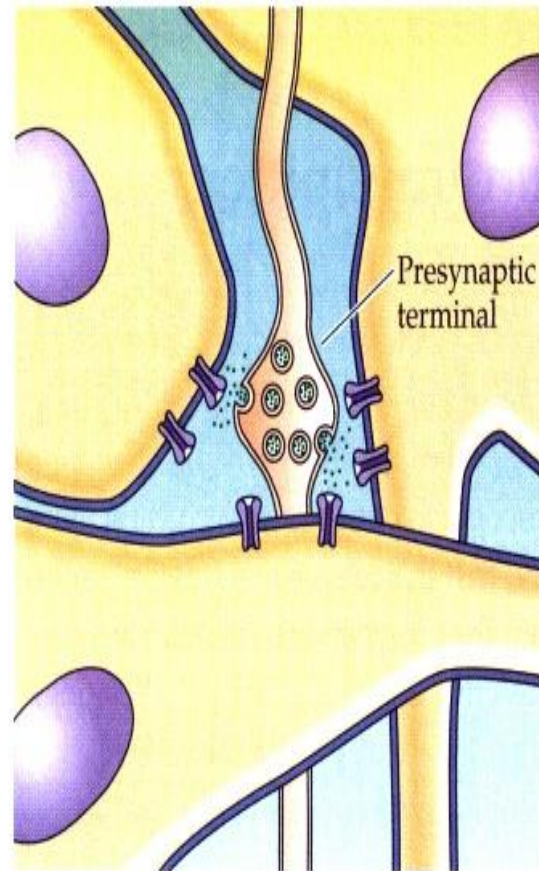
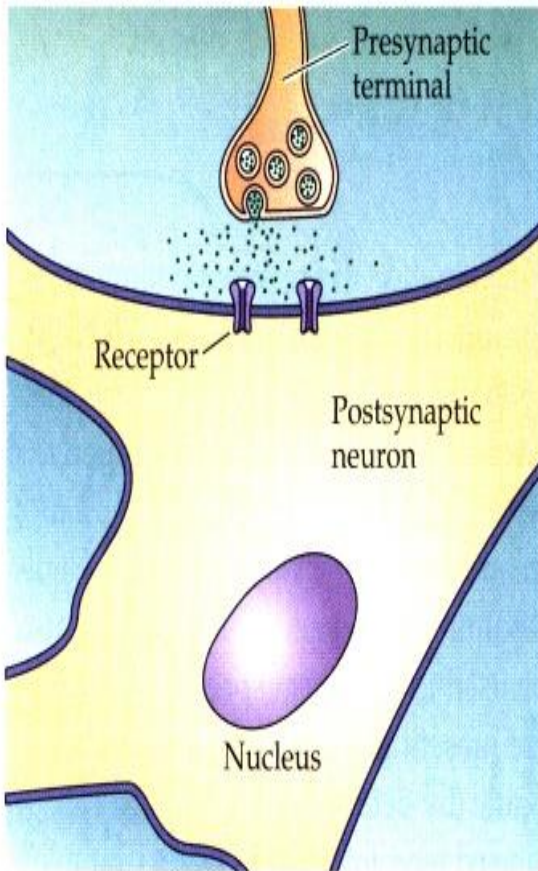
Ιντερλευκίνες (ILs) Μεσολαβούν στην επικοινωνία ανάμεσα στα λευκοκύτταρα  
Ιντερφερόνες Μεσολαβούν στην αντιγραφή του ιού μέσα στο κύτταρο ξενιστή



# Τα τρία κριτήρια που πρέπει να πληροί μια ουσία για να θεωρείται νευροδιαβιβαστής

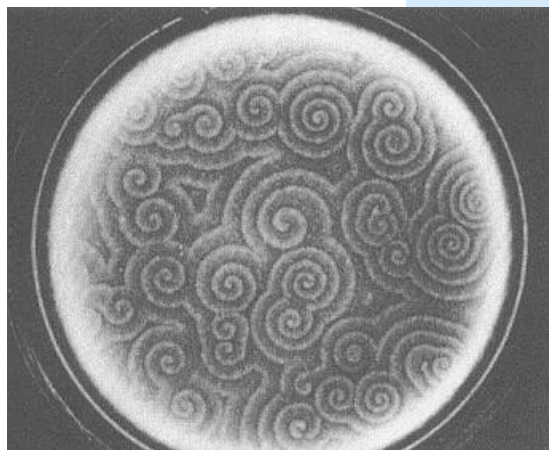
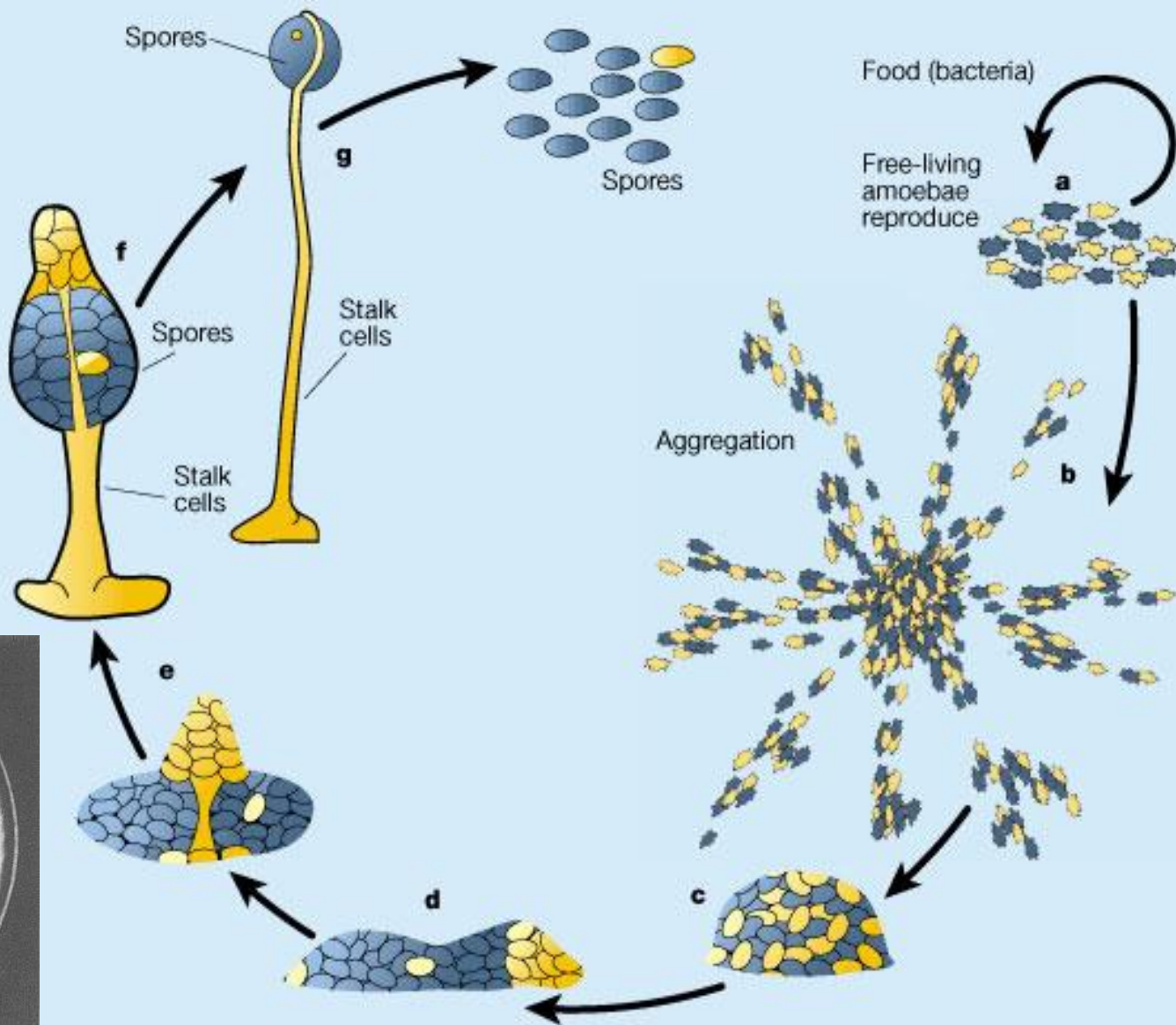
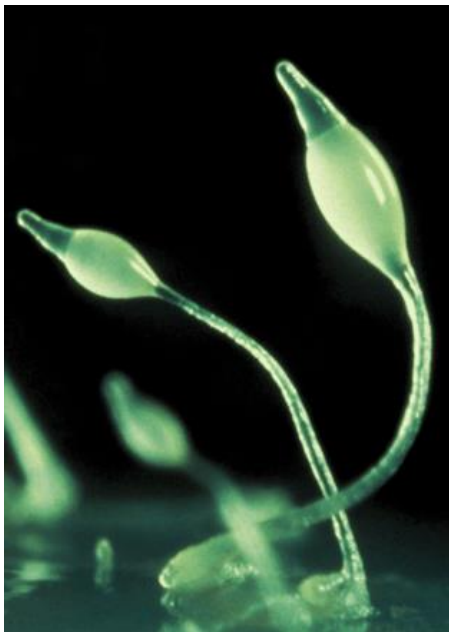


(1) Να βρίσκεται μέσα σε κυστίδια (2) να απελευθερώνεται  $Ca^{2+}$ -εξαρτώμενα, και (3) στο μετασυναπτικό κύτταρο να βρίσκονται υποδοχείς της ουσίας

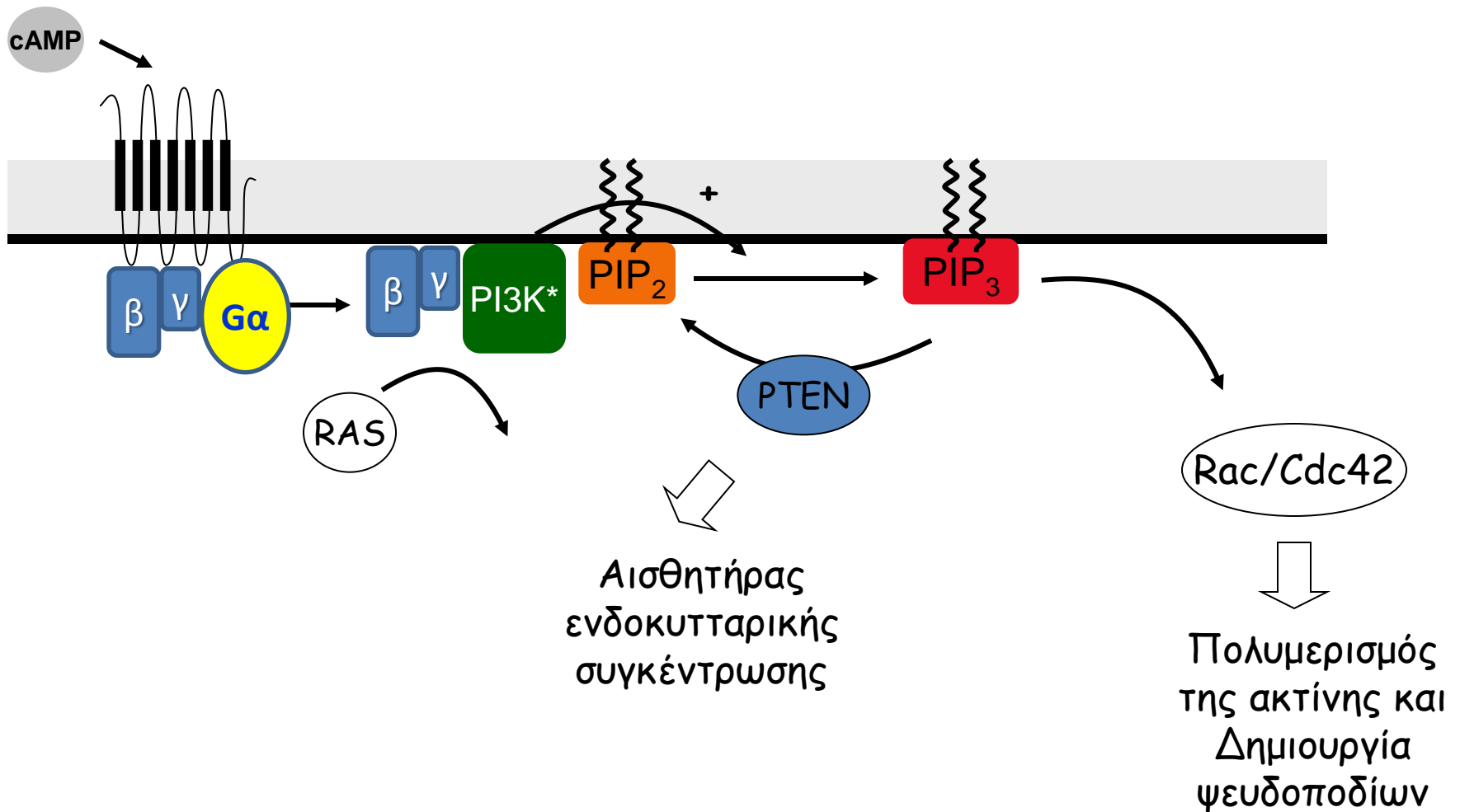


Η δράση του νευροδιαβιβαστή περιορίζεται τοπικά στο χώρο όπου απελευθερώνεται, επηρεάζοντας μόνο ένα νευρώνα (Α), περισσότερους από έναν (Β) ή ένα μυϊκό κύτταρο (Γ)

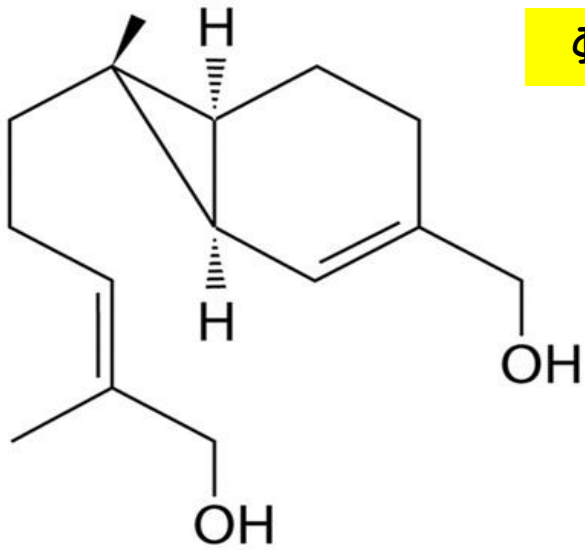
Δημιουργία πολυκυτταρικού συσσωματώματος του *Dictyostelium discoideum*, λόγω έλλειψης θρεπτικών



Το σηματοδοτικό μονοπάτι που ενεργοποιείται από το εξωκυτταρικό cAMP με σκοπό τη δημιουργία πολυκυτταρικού συσσωματώματος του *Dictyostelium discoideum*, λόγω έλλειψης θρεπτικών



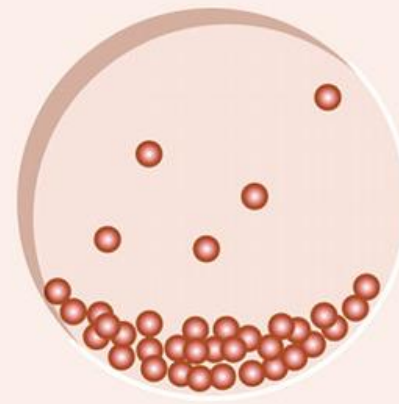
Φερομόνες



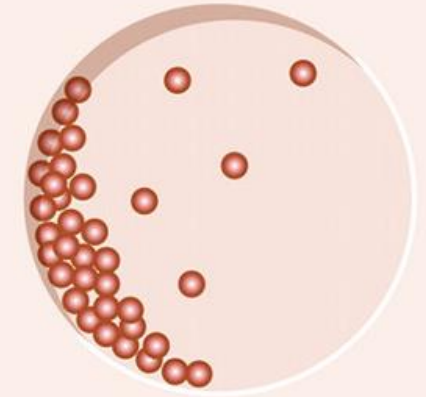
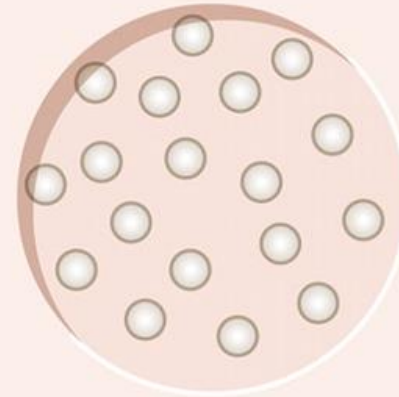
Sirenin



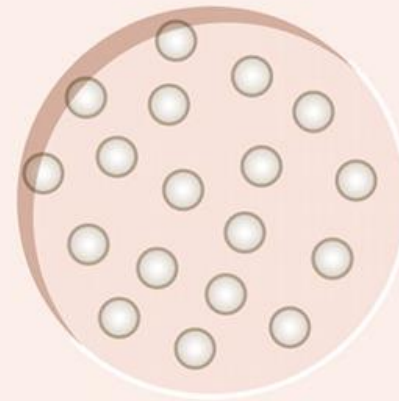
Allomyces



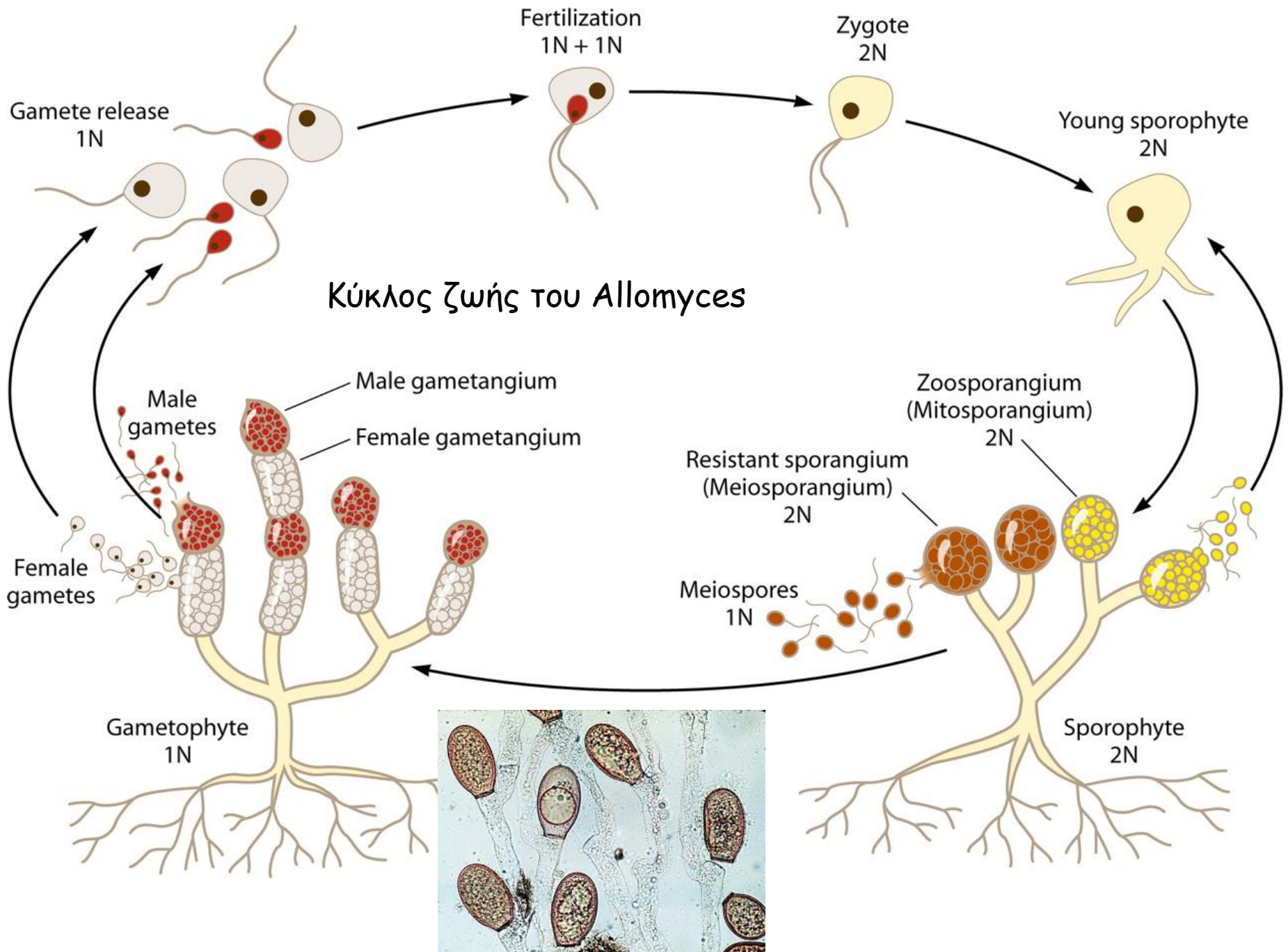
Male gametangia



Male gametangia



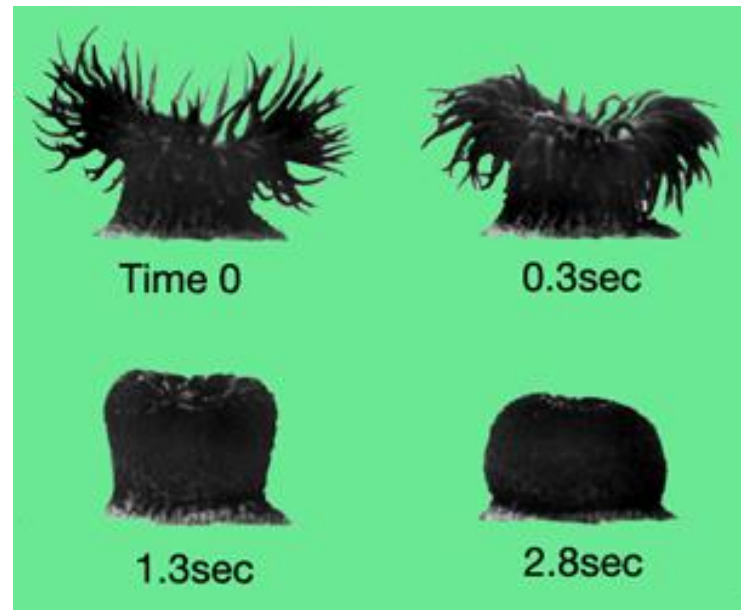
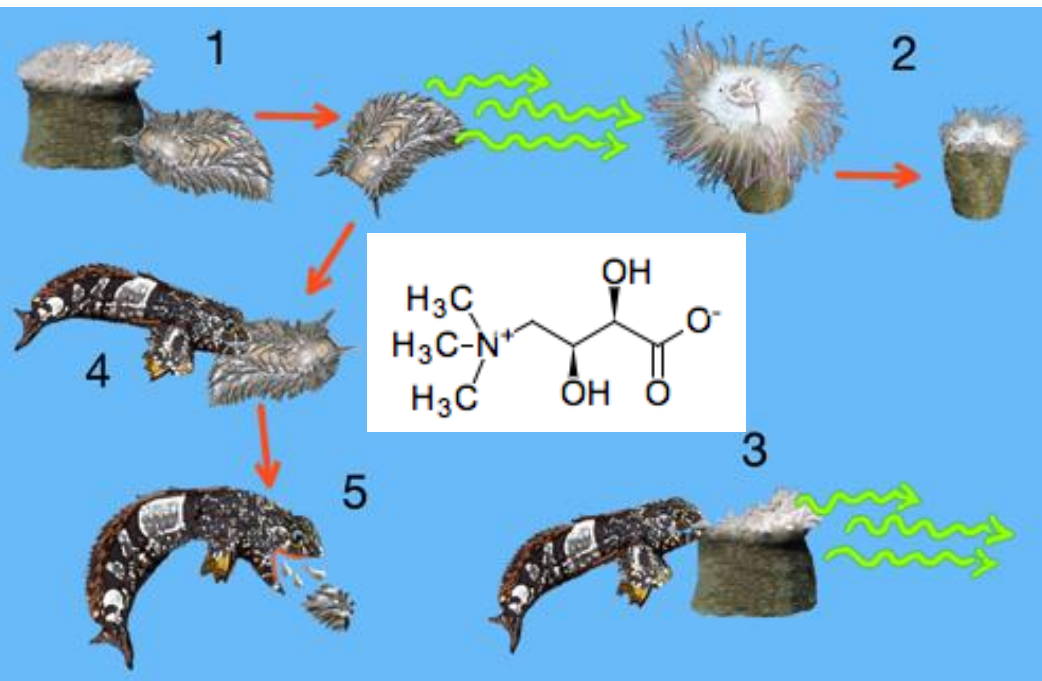
Female gametangia



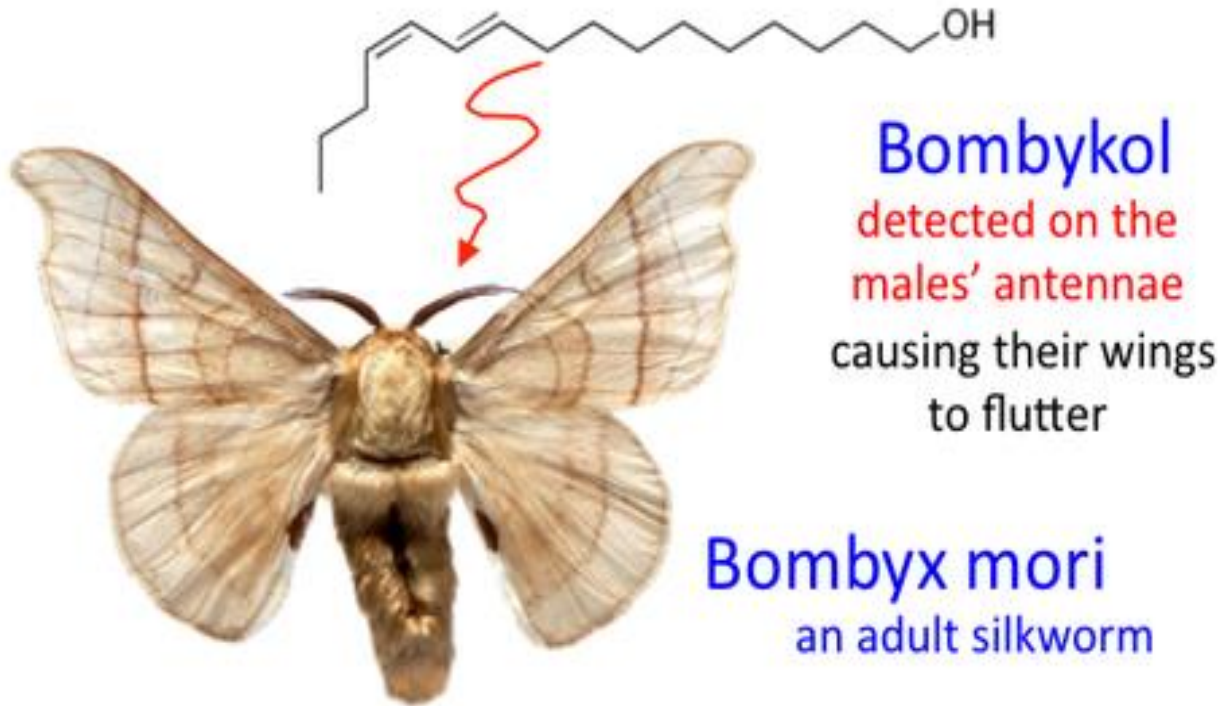




Η θαλάσσια ανεμώνη *Anthopleura elegantissima* χρησιμοποιεί ένα θετικά φορτισμένο οργανικό συστατικό που ονομάζεται **ανθοπλευρίνη**. Είναι μια πολύ ενδιαφέρουσα φερομόνη καθώς διανέμεται από ένα δεύτερο είδος. Όταν η ανεμώνη τρώγεται από το θαλάσσιο σαλιγκάρι, το σαλιγκάρι πέπτει τη φερομόνη της ανεμώνης και στη συνέχεια την απελευθερώνει στο περιβάλλον. Σε αυτήν την περίπτωση, η φερομόνη δρα ως προειδοποίηση για την επικινδυνότητα του σαλιγκαριού στις άλλες ανεμώνες που δέχονται το μήνυμα.



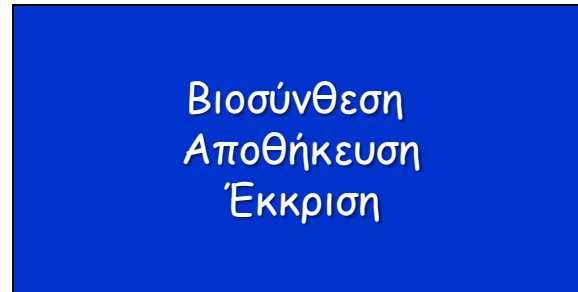
# Pheromones of the Silk Moth



Το μεγαλύτερο μέρος της έρευνας που αφορά τις φερομόνες διεξήχθη από τον Adolph Butenard, έναν Γερμανό οργανικό χημικό, ο οποίος εργάστηκε με το μεταξοσκώληκα *Bombyx mori*. Το έντομο αυτό χρησιμοποιεί ως φερομόνη για την προσέλκυση συντρόφου, τη βομβυκόλη, ένα ακόρεστο λιπαρό οξύ με C16.

# Ρύθμιση της Δια- και Ενδοκυτταρικής Επικοινωνίας

Εξωτερικό ερέθισμα: Αισθητήριο, Ηλεκτρικό,  
άλλοι σηματοδοτικοί οδοί



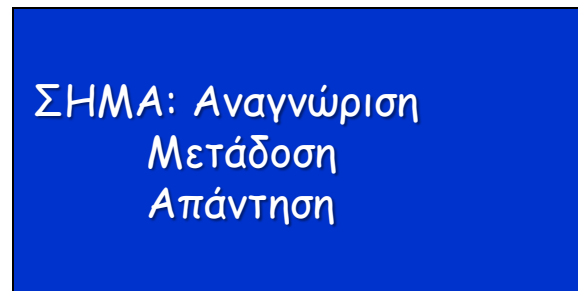
Κύτταρο που παράγει το  
διαβιβαστή



Καταβολισμός



Μεταφορά



Κύτταρο - Στόχος

Feed-back

