

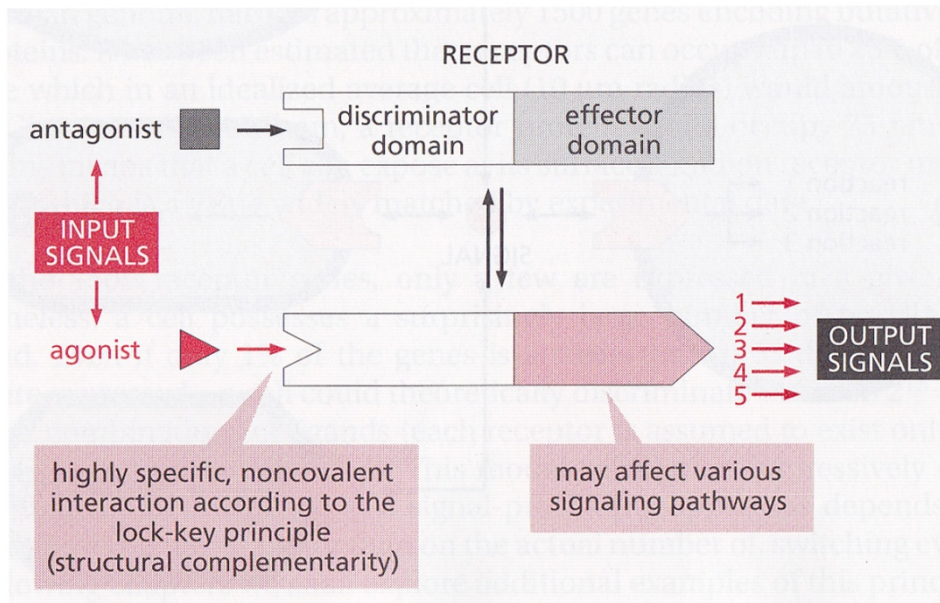
- **Υποδοχείς: πώς οι αντιδράσεις που παρέχουν ενέργεια συνδυάζονται με τη μεταγωγή σήματος**

Οι υποδοχείς είναι οι πρωτότυπες σηματοδοτικές πρωτεΐνες. Συνεπώς υπακούουν στους ίδιους κανόνες και νόμους, όπως όλες οι πρωτεΐνες που ανήκουν στα σηματοδοτικά δίκτυα επεξεργασίας πληροφοριών. Για παράδειγμα υφίστανται αλλοστερική ρύθμιση μέσω μη ομοιοπολικών αλληλεπιδράσεων (κυρίως μέσω της σύνδεσης των προσδετών), μετα-μεταγραφικών τροποποιήσεων για τον έλεγχο και τη λεπτή ρύθμιση της δραστηριότητας του υποδοχέα, ολιγομερισμό και συνεργασία με άλλες πρωτεΐνες μέσω των περιοχών αλληλεπίδρασης. Υπάρχει μόνο μια ιδιότητα που ξεχωρίζει τους υποδοχείς από τις άλλες σηματοδοτικές πρωτεΐνες: είναι εξειδικευμένες στην αναγνώριση *εξωκυττάρων σημάτων*, δρώντας ως αισθητήρια όργανα. Αυτά τα σήματα μπορεί να είναι ενδογενείς διαβιβάστες (όπως ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, κύρια μεταβολικά μόρια) ή περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Όπως οποιαδήποτε διαδικασία σηματοδότησης, η δραστηριότητα των υποδοχέων απαιτεί παροχή ενέργειας. Οι υποδοχείς είναι ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα συνδυασμού αντιδράσεων μεταγωγής σήματος και παροχής ενέργειας.

Η ύπαρξη των υποδοχέων προτάθηκε στο τέλος του 19^{ου} αιώνα. Ο Άγγλος φυσιολόγος J.N. Langley πρότεινε ότι για να καταστεί δραστική μια φαρμακευτική ουσία πρέπει να συνδεθεί σε μια «υποδεκτική ουσία» (receptive substance) του οργανισμού. Ενδογενή σήματα, όπως ορμόνες και νευροδιαβιβαστές δεν ήταν γνωστές εκείνη την εποχή. Την ίδια περίοδο, ο Paul Ehrlich πρότεινε ότι τα αντιγόνα, αλλά και άλλες ουσίες συνδέονται στην επιφάνεια του κυττάρου σε υποδοχείς, τους οποίους ονόμασε “Seitenketten” (πλευρικές αλυσίδες), θεωρώντας ότι αναγνωρίζουν το μοριακό σχήμα του προσδέτη σύμφωνα με την αρχή του κλειδιού-κλειδαριάς. Αυτή η αρχή μιας στερεο-εξειδικευμένης δομικής συμπληρωματικότητας είναι ακόμη η βάση της σύγχρονης θεωρίας των υποδοχέων (**Εικόνα 1.42**).



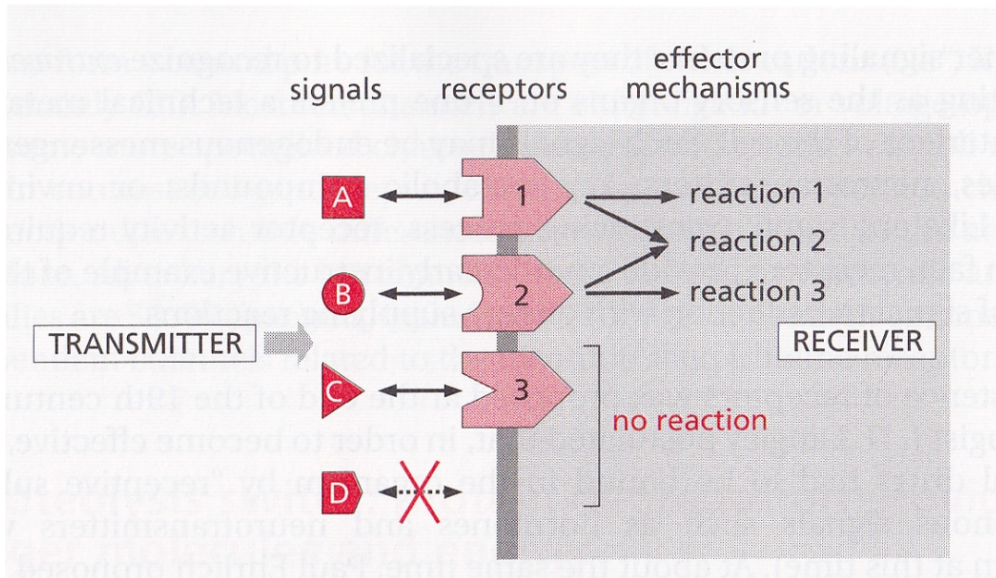
John Newport Langley (1852-1925)



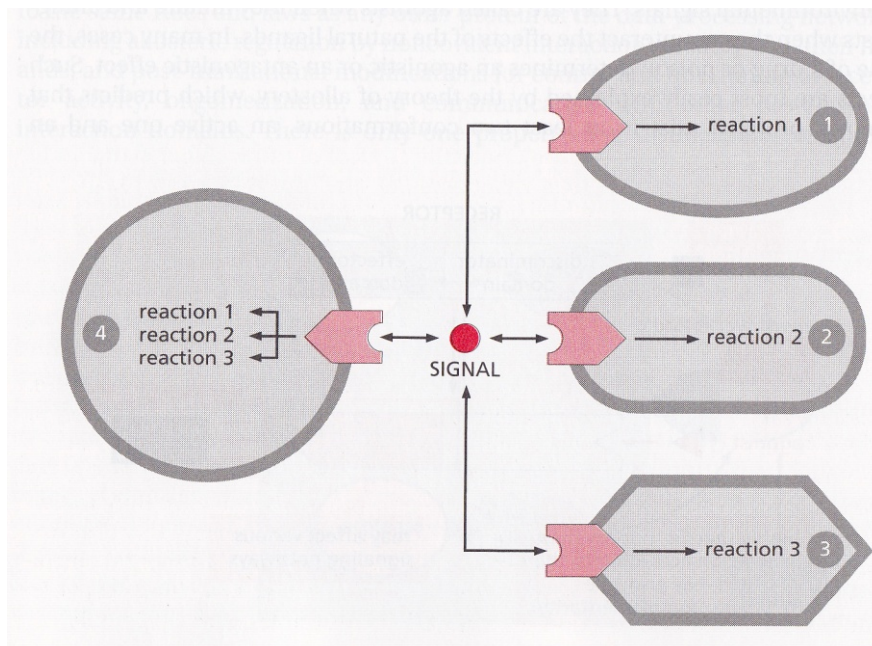
Εικόνα 1.44 Αρχές της λειτουργίας των υποδοχέων. Όπως κάθε σηματοδοτική πρωτεΐνη, οι υποδοχείς αποτελούνται από μια περιοχή υποδοχέα ή διάκρισης (discriminator domain) που αναγνωρίζει το σήμα εισόδου, και μια περιοχή διαβιβαστή ή τελεστή (effector domain) που δημιουργεί το σήμα εξόδου. Η πρωτεΐνη υποδοχέας 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. Από *Cellular Signal Processing*, F. Marks, U. Klingmüller and K. Müller-Decker, Garland Science Editions, 2009.

Ένας υποδοχέας μετατρέπει ένα εξωγενές σήμα εισόδου σε ενδοκυτταρικό σήμα, το οποίο συμμετέχει στο σηματοδοτικό δίκτυο μετάδοσης της πληροφορίας. Γι' αυτό, η πρωτεΐνη υποδοχέας αποτελείται από μια υψηλά εξειδικευμένη περιοχή υποδοχής ή διάκρισης του σήματος, και μια περιοχή τελεστή. Η αλληλεπίδραση της περιοχής αναγνώρισης με το σήμα εισόδου είναι πάντα μη ομοιοπολική και συνεπώς πλήρως αντιστρεπτή. Επάγει μια αλλοστερική ενεργοποίηση του τομέα τελεστή, ο οποίος στη συνέχεια μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλες σηματοδοτικές πρωτεΐνες.

Όταν ο υποδοχέας αναγνωρίζει το σήμα εισόδου με υψηλή εξειδίκευση, μπορεί να αλληλεπιδράσει με διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια, τα οποία πολλές φορές οδηγούν σε αντίθετα αποτελέσματα. Ωστόσο, ένα μεμονωμένο σηματοδοτικό μονοπάτι μπορεί επίσης να ελέγχεται από διαφορετικούς υποδοχείς. Επιπλέον, οι περισσότεροι υποδοχείς συναντώνται σε διαφορετικές ισομορφές, συνδυάζοντας μια σχεδόν όμοια περιοχή διάκρισης του σήματος με διαφορετικές περιοχές τελεστές. Όλα αυτά εξηγούν γιατί ένα σήμα μπορεί να είναι διφορούμενο και να εξαρτάται από τον τύπο του κυττάρου και το φυσιολογικό πλαίσιο (**Εικόνα 1.46**).

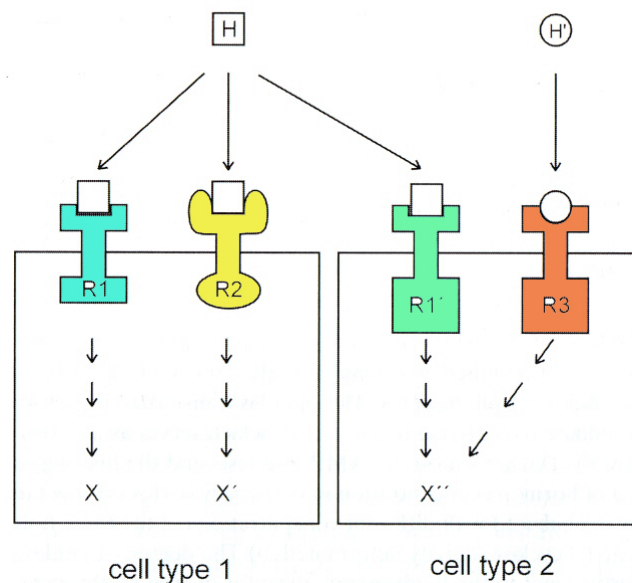


Εικόνα 1.45 Η αρχή του κλειδιού-κλειδαριάς στη λειτουργία των υποδοχέων. Τα σηματοδοτικά μόρια ταιριάζουν στη θέση πρόσδεσης του υποδοχέα, όπως το κλειδί ταιριάζει σε μια κλειδαριά. Ανάλογα με τον τύπο του τελεστή που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα, ένα σήμα (A ή B) μπορεί να επάγει διαφορετικές αντιδράσεις (1 ή 3), ή δύο διαφορετικά σήματα (A και B) μπορούν να επάγουν την ίδια αντίδραση (2). Υποδοχείς, οι οποίοι δεν συνδέονται με τελεστές (3) και σήματα χωρίς υποδοχέα (D) δεν έχουν αποτέλεσμα. Από *Cellular Signal Processing*, F. Marks, U. Klingmüller and K. Müller-Decker, Garland Science Editions, 2009.



Εικόνα 1.46 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). Από *Cellular Signal Processing*, F. Marks, U. Klingmüller and K. Müller-Decker, Garland Science Editions, 2009.

Μ' αυτόν τον τρόπο, ο ίδιος διαβιβαστής μπορεί να “πυροδοτήσει” διαφορετικές αντιδράσεις σε διαφορετικά είδη κυττάρων. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η αδρεναλίνη που μπορεί να προκαλέσει τη μεταγωγή του σήματος ενεργοποιώντας διαφορετικούς υποδοχείς που συνδέονται με διαφορετικούς τελεστές, παράγοντας διαφορετικούς 2^{ου}ς διαβιβαστές, όπως είναι το cAMP και η 1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη (1,4,5 IP₃). Επίσης, διαφορετικοί υποδοχείς μπορούν να ενεργοποιήσουν με τη σειρά τους διαφορετικά ενδοκυτταρικά μονοπάτια που οδηγούν όμως στην ίδια βιοχημική απόκριση. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η απελευθέρωση Ca²⁺ στο εσωτερικό του κυττάρου, από διαφορετικά ενδοκυτταρικά μονοπάτια.



Εικόνα 1.47 Ποικιλία υποδοχέων και σηματοδοτικών μονοπατιών.

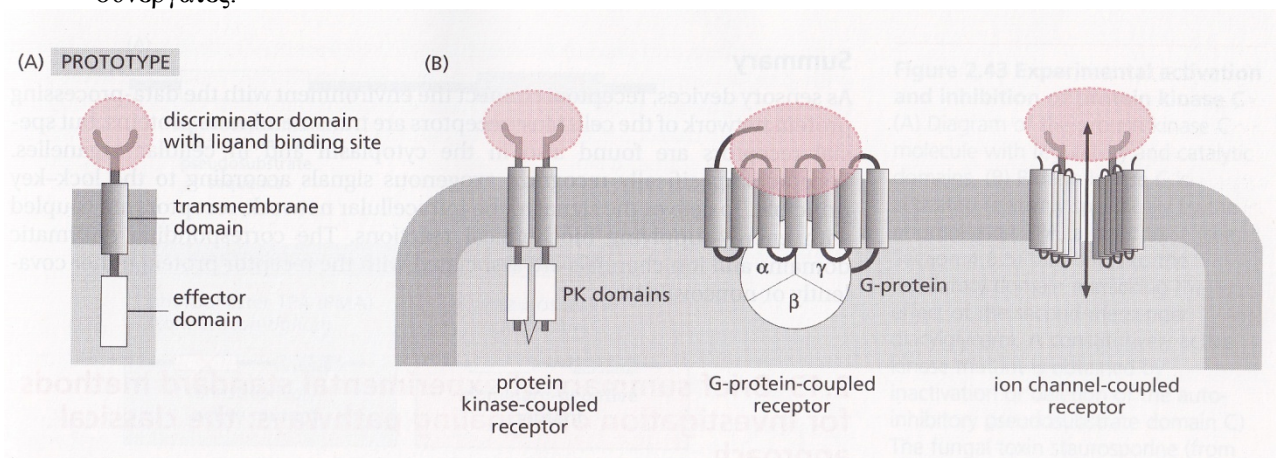
- α) Για έναν υποδοχέα με μια συγκεκριμένη εξειδίκευση με την ορμόνη (H) μπορεί να υπάρχουν διαφορετικοί υπότυποι (R1, R2) μέσα στο ίδιο κύτταρο ή σε άλλους κυτταρικούς τύπους (R1').
 - β) Η ορμόνη (H) μπορεί να προκαλέσει διαφορετικές αντιδράσεις (X, X') με τη σύνδεσή της σε διαφορετικούς τύπους υποδοχέων (R1, R2). Διαφορετικοί τύποι υποδοχέων R1 και R2 για την ίδια ορμόνη μπορεί να βρίσκονται στο ίδιο κύτταρο.
 - γ) Η σύνδεση δύο διαφορετικών ορμονών (H, H') σε διαφορετικούς υποδοχείς (R1', R3) μπορεί να προκαλέσουν την ίδια ενδοκυτταρική απόκριση.
- Τα χαρακτηριστικά α) και β) συνεισφέρουν στη μεγάλη ποικιλομορφία της σηματοδότησης, ενώ το γ) αναπαριστά την αρχή ότι σημαντικές βιοχημικές αντιδράσεις μπορούν να ρυθμίζονται από διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια.

Από G. Krauss, *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, Wiley-VCH Editions, 2001.

Οι υποδοχείς συνδέονται με όλα τα είδη των αντιδράσεων παροχής ενέργειας, με λειτουργία διακόπτη. Οι **υποδοχείς των λιπόφιλων προσδετών**, οι οποίοι μπορούν εύκολα να διαπεράσουν την πλασματική μεμβράνη (για παράδειγμα οι στεροειδείς ορμόνες) συναντώνται στο κυτταρόπλασμα ή στον πυρήνα. Αποτελούν

μια οικογένεια προσδετο-εξαρτώμενων πυρηνικών μεταγραφικών παραγόντων που λαμβάνουν την ενέργεια για σηματοδότηση από αλληλεπίδραση πρωτεΐνης-DNA και από την υδρόλυση του ATP από τις πρωτεΐνες συνοδούς. Άλλοι κυτταροπλασματικοί υποδοχείς, όπως η διαλυτές γουανυλικές κυκλάσες που συνδέουν NO δεν λειτουργούν ως μεταγραφικοί παράγοντες. Τέλος, τα φυτά εκφράζουν υποδοχείς ορμονών (για την αυξίνη και το γιββεριλλινικό οξύ) με μια ενσωματωμένη δραστικότητα E3 λιγάσης της ουβικουιτίνης που διεγείρεται μετά τη σύνδεση του προσδέτη, επάγοντας την έκφραση γονιδίων προκαλώντας την πρωτεολυτική αποικοδόμηση των μεταγραφικών καταστολέων.

Οι **υποδοχείς υδρόφιλων προσδετών**, οι οποίοι είναι ανίκανοι να διαπεράσουν την πλασματική μεμβράνη, είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που εκθέτουν την περιοχή διάκρισης του προσδέτη εξωκυτταρικά και την περιοχή τελεστή ενδοκυτταρικά. Η περιοχή τελεστής συνδέεται με διάφορες πρωτεΐνες διακόπτες, όπως οι GTPάσες, πρωτεϊνικές κινάσες και φωσφατάσες, κανάλια ιόντων κλπ (**Εικόνα 1.48**). Ανάλογα με τον τύπο του υποδοχέα, η σύνδεση είναι είτε ομοιοπολική, με την πρωτεΐνη τελεστή να αποτελεί τμήμα της πρωτεΐνης υποδοχέα, είτε λαμβάνει χώρα μέσω μη ομοιοπολικής αλληλεπίδρασης ανάμεσα σε συνεργάτες.



Εικόνα 1.48 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 (συνήθως δρουν ως διμερή), οι υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες (με 7 διαμεμβρανικές περιοχές και ως περιοχή τελεστής μια συνδεδεμένη ετεροτριμερήs Gαβγ πρωτεΐνη) και οι υποδοχείς – κανάλια ιόντων. Από *Cellular Signal Processing*, F. Marks, U. Klingmüller and K. Müller-Decker, Garland Science Editions, 2009.

Οι τρεις σημαντικότερες κατηγορίες διαμεμβρανικών υποδοχέων είναι οι εξής:

- (1) **Υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες:** έχουν μια χαρακτηριστική δομή 7 διαμεμβρανικών περιοχών και ενεργοποιούν, μέσω μιας ετεροτριμερούς G-πρωτεΐνης, ένζυμα που παράγουν δευτέρους διαβιβαστές. Παρότι το δομικό τους μοντέλο είναι προκαρυωτικής προέλευσης, συναντώνται μόνο σε ευκαρυώτες και αποτελούν την μεγαλύτερη οικογένεια υποδοχέων στα ζώα (όχι στα φυτά). Υποδοχέας και G-πρωτεΐνη αποτελούν πάντα ξεχωριστά κομμάτια.
- (2) **Υποδοχείς που συνδέονται με κινάσες:** βρίσκονται συνήθως ως διμερή, τα οποία ενεργοποιούνται μέσω trans-αυτοφωσφορυλίωσης. Υπάρχουν τρεις τύποι υποδοχέων που συνδέονται με κινάσες: υποδοχείς που συνδέονται με κινάσες His που συναντώνται κυρίως στους προκαρυώτες, υποδοχείς που

συνδέονται με κινάσες Ser/Thr, αφθονούν σε όλους τους οργανισμούς και υποδοχείς που συνδέονται με κινάσες Tyr που συναντώνται μόνο σε ζωικά κύτταρα. Ο υποδοχέας και η πρωτεϊνική κινάση μπορεί να είναι είτε ξεχωριστές πρωτεΐνες, είτε τμήματα μιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

- (3) **Υποδοχείς που συνδέονται με κανάλια ιόντων:** έχουν μια ή περισσότερες θέσεις σύνδεσης του προσδέτη και συναντώνται τόσο σε προκαρυωτικούς όσο και σε ευκαρυωτικούς οργανισμούς.

Ειδικές κατηγορίες υποδοχέων είναι οι **υποδοχείς – γουανυλικές κυκλάσες**, οι οποίοι μετά τη σύνδεση του προσδέτη καταλύουν τη σύνθεση του δεύτερου διαβιβαστή cGMP, και οι **υποδοχείς - πρωτεάσες ή υποδοχείς - Ε3 λιγάσες της ουβικουτίνης**, οι οποίοι απελευθερώνουν ένα πεπτίδιο δεύτερο διαβιβαστή ή επάγουν την αποικοδόμηση σηματοδοτικών πρωτεϊνών.

4. Εξωκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια: ορμόνες, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες

Τα κύτταρα που δέχονται το ερέθισμα απελευθερώνουν το χημικό σηματοδοτικό μόριο στο εξωκυττάριο υγρό. Όταν το κύτταρο-στόχος είναι μακριά, το σηματοδοτικό μόριο φθάνει στον προορισμό του μέσω του κυκλοφορικού συστήματος και ονομάζεται **ορμόνη**. Στην περίπτωση που οι ορμόνες είναι πρωτεϊνικής φύσεως και ρυθμίζουν την κυτταρική διαφοροποίηση ονομάζονται **αυξητικοί παράγοντες**.

Οι διαβιβαστές μπορεί να είναι: ορμόνες, φυτικές ορμόνες, κυτοκίνες, αυξητικοί παράγοντες, νευροδιαβιβαστές, το ATP ως εξωκυτταρικό μήνυμα, και φερομόνες.

■ Ορμόνες

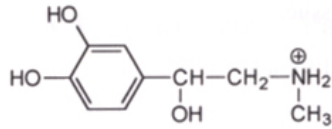
Η λέξη ορμόνη προέρχεται από τη λέξη «ορμά», θεωρώντας ότι είναι μόρια που κρύβουν μέσα τους μια ορμή, η οποία τα ωθεί να μεταφερθούν από το σημείο όπου παράγονται, σε μεγάλες αποστάσεις μέσα στον οργανισμό. Σήμερα ο όρος ορμόνη χαρακτηρίζει ένα σύνολο χημικών διαβιβαστών πολύ διαφορετικής σύστασης, που έχουν τη δυνατότητα να μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος στον ιστό-στόχο (ενδοκρινής σηματοδότηση). Ρόλο ορμονών παίζουν:

- Μικρά υδρόφιλα μόρια παράγωγα αμινοξέων (επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη, ισταμίνη).
- Υδρόφιλα πεπτίδια και πρωτεΐνες (ινσουλίνη, γλυκαγόνη, TSH, FSH).
- Λιπόφιλα μόρια, παράγωγα του αραχιδονικού, τα οποία παρά το λιπόφιλο χαρακτήρα τους δεν διαπερνούν την πλασματική μεμβράνη αλλά συνδέονται σε μεμβρανικούς υποδοχείς (προσταγλανδίνες).
- Λιπόφιλα μόρια που διαπερνούν την πλασματική και συνδέονται σε πυρηνικούς υποδοχείς (προγεστερόνη, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη, κορτιζόλη, αλδοστερόνη, ρετινοϊκό οξύ).

α) Υδρόφιλες Ορμόνες που αναγνωρίζονται από μεμβρανικούς υποδοχείς

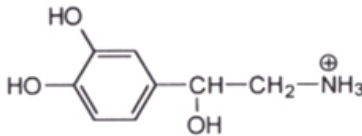
Παράγωγα αμινοξέων

Επινεφρίνη



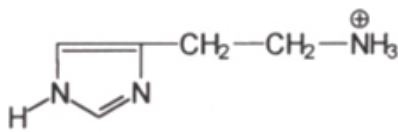
Παράγεται από το μυελό των επινεφριδίων και απελευθερώνεται σε περιπτώσεις πανικού προκαλώντας αύξηση της πίεσης του αίματος, σύσπαση των λείων μυών, καταβολισμό γλυκογόνου στο συκώτι, καταβολισμό λιπιδίων στο λιπώδη ιστό.

Νορεπινεφρίνη



Παράγεται από το μυελό των επινεφριδίων και απελευθερώνεται σε περιπτώσεις πανικού, με δράση παρόμοια της επινεφρίνης.

Ισταμίνη



Παράγεται από τα σιτευτικά κύτταρα και απελευθερώνεται σε περιπτώσεις φλεγμονής προκαλώντας διαστολή των αιμοφόρων αγγείων.

Πεπτιδικές, πρωτεϊνικές ορμόνες

Γλυκαγόνη (29aa)

Παράγεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και προκαλεί καταβολισμό του γλυκογόνου στο ήπαρ και λιπιδίων στο λιπώδη ιστό.

Ινσουλίνη (α-αλυσίδα: 21aa, β-αλυσίδα: 30aa)

Παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος και προκαλεί: πρόσληψη γλυκόζης από τους μύες και το λιπώδη ιστό, αποθήκευση τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό, καταβολισμό υδατανθράκων, πρωτεϊνοσύνθεση, κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αναστολή γλυκογενόλυσης.

Γαστρίνη (17aa)

Παράγεται από τα G-κύτταρα του στομάχου και προκαλεί έκκριση HCl και πεψίνης.

Σεκρετίνη (27aa)

Παράγεται από τα S-κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και εκκρίνεται ως απάντηση σε χαμηλό pH διεγείροντας την έκκριση παγκρεατικών πρωτεασών.

ACTH ή κορτικοτροπίνη (39aa)

Παράγεται από την πρόσθια υπόφυση, διεγείρει την παραγωγή κορτιζόλης στο φλοιό των επινεφριδίων, και την απελευθέρωση λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό.

Follicle stimulating hormone
FSH (α-αλυσίδα: 92αα, β-αλυσίδα: 118αα)

Παράγεται από την πρόσθια υπόφυση και ρυθμίζει την αύξηση των ωοκυττάρων και του ωοθυλακίου, την ωρίμανση κατά την εφηβεία και αναπαραγωγικές διεργασίες.

TSH (α-αλυσίδα: 92αα, β-αλυσίδα: 112αα)

Παράγεται από την οπίσθια υπόφυση και προκαλεί απελευθέρωση της θυροξίνης (T_4 ορμόνη) και της τριιωδοθυρονίνης (T_3 ορμόνη) από τον θυροειδή αδένα.

Βασοπρεσίνη (9αα)

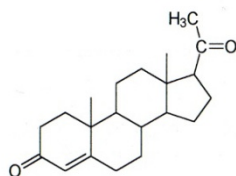
Παράγεται από την οπίσθια υπόφυση και διεγείρει την επαναρρόφηση νερού από τους νεφρούς.

β) Λιπόφιλες Ορμόνες που αναγνωρίζονται από κυτταροπλασματικούς υποδοχείς

Στεροειδή

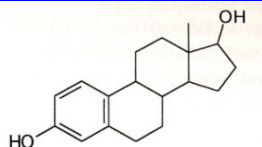
Βιοχημική και/ή φυσιολογική δράση

Προγεστερόνη



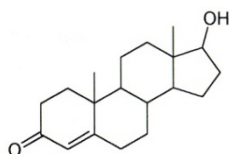
Παράγεται από τα ωάρια και τον πλακούντα και προετοιμάζει τη μήτρα για την εμφύτευση του εμβρύου.

Οιστραδιόλη



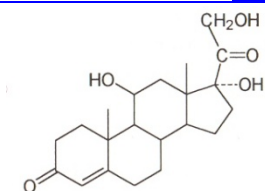
Παράγεται από τα κοκκιοκύτταρα των ωαρίων, προετοιμάζει τη μήτρα να δεχθεί τη βλαστοκύστη, υπεύθυνη για την ανάπτυξη δευτερευόντων θηλυκών φυλετικών χαρακτηριστικών (πχ των μαστών) και για την πάχυνση του ενδομητρίου.

Τεστοστερόνη



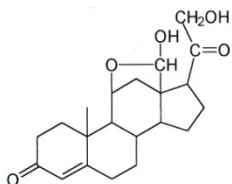
Παράγεται από τους όρχεις και τα ωάρια, είναι υπεύθυνη για τη διαφοροποίηση και ανάπτυξη του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος.

Κορτιζόλη



Παράγεται από τα επινεφρίδια, υπεύθυνη για το μεταβολισμό υδρογονανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών, αντιφλεγμονώδες και ανοσοκατασταλτικό.

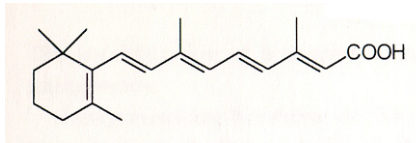
Αλδοστερόνη



Παράγεται από το φλοιό των επινεφριδίων και δρα στους νεφρούς επάγοντας την επαναρρόφηση νερού και νατρίου, και την απέκκριση καλίου. Κατά συνέπεια αυξάνει την πίεση του αίματος.

Ρετινοειδή

All-trans-
ρετινοϊκό
οξύ

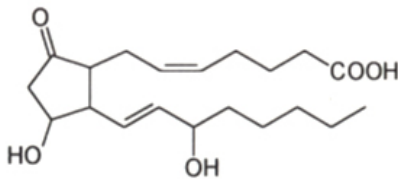


Ρυθμιστής της διαφοροποίησης και της μορφογένεσης σε διάφορα στάδια της ανάπτυξης.

γ) Λιπόφιλες Ορμόνες που αναγνωρίζονται από μεμβρανικούς υποδοχείς

Παράγωγα αραχιδονικού οξέος

Προσταγλανδίνη E₂

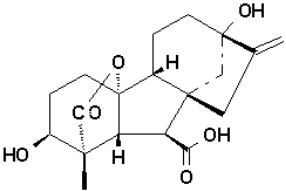
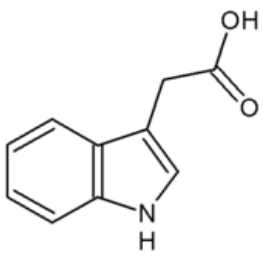
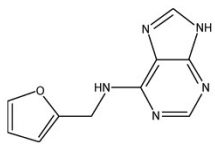
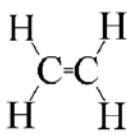
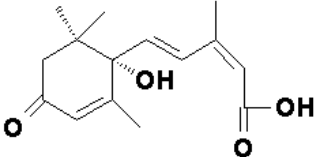


Παράγεται από τα περισσότερα είδη κυττάρων και η δράση της είναι συνήθως τοπική: από συσσώρευση αιμοπεταλίων έως σύσπαση της μήτρας.

■ Φυτικές Ορμόνες

Η ύπαρξη φυτικών ορμονών αρχικά προτάθηκε από τον Charles Darwin, στο έργο του *The Power of Movement of Plants* (1881), με βάση τα πειράματά του πάνω στον φωτοτροπισμό. Τα φυτά, σε αντίθεση με τα ζώα, δεν έχουν αδένες που παράγουν και εκκρίνουν ορμόνες. Αντ' αυτού, κάθε φυτικό κύτταρο είναι ικανό να παράγει ορμόνες. Οι φυτικές ορμόνες επηρεάζουν την ανάπτυξη σπόρων, την εποχή της ανθοφορίας, το φύλο των λουλουδιών, τη γήρανση των φύλλων και καρπών. Μπορούν να επηρεάσουν ιστούς που αναπτύσσονται προς τα πάνω και που μεγαλώνουν προς τα κάτω, το σχηματισμό και την ανάπτυξη βλαστικών κυττάρων, την ανάπτυξη και ωρίμανση φρούτων, ακόμη και το θάνατο των φυτών. Οι ορμόνες είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη των φυτών, και αν λείψουν, τα φυτά θα είναι μια μάζα αδιαφοροποίητων κυττάρων. Έτσι καλούνται επίσης ως παράγοντες ανάπτυξης. Σήμερα ως φυτικές ορμόνες χαρακτηρίζονται οι ουσίες που δρουν ως εξωκυτταρικά σήματα στα φυτά και ασκούν τη δράση τους είτε σε μια θέση μακριά από τη θέση όπου παράγονται, είτε στον ίδιο ιστό, είτε ακόμη στο ίδιο κύτταρο. Φυτικές ορμόνες είναι οι γιββεριλλίνες, η αυξίνη, η κυτοκίνη, το αιθυλένιο και το αβιζικό οξύ.

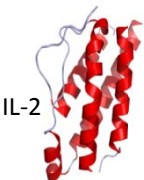

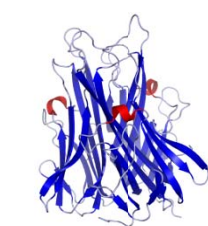
Περίληψη των δράσεων των φυτικών ορμονών

Ορμόνη	Πού παράγονται	Δράση	Πώς ανακαλύφθηκαν
<p>Γιββεριλλίνες (GA)</p> 	<p>Στα μεριστώματα των κορυφαίων οφθαλμών και ριζών, στα νεαρά φύλλα και στο έμβryo</p>	<p>Επάγουν την επιμήκυνση του βλαστού, την ανάπτυξη των καρπών, την άρση του ληθάργου στα σπέρματα.</p>	<p>Μύκητες που παράγουν γιββεριλλίνες προσβάλλουν φυτά ριζιού προκαλώντας υπερ-επιμήκυνση του βλαστού τους. Η ανάλυση αυτών των μηκύτων οδήγησε στην ανακάλυψη των γιββεριλλινών.</p>
<p>Αυξίνη (IAA)</p> 	<p>Στο έμβryo του σπέρματος, στα μεριστώματα των κορυφαίων οφθαλμών και στα νεαρά φύλλα</p>	<p>Καθορίζει τον κατά μήκος άξονα του φυτού, συμμετέχει στον φωτοτροπισμό, γεωτροπισμό, την επιμήκυνση του βλαστού, διατηρεί την κορυφαία κυριαρχία, ελέγχει την ανάπτυξη των καρπών, αναστέλλει την πτώση των φύλλων και των καρπών</p>	<p>Η πρώτη ορμόνη που απομονώθηκε και χαρακτηρίστηκε ως ο χημικός παράγοντας που διεγείρει τον φωτοτροπισμό.</p>
<p>Κυτοκινίνες</p> 	<p>Συνθέτονται στις ρίζες και μεταφέρονται σε όλο το φυτό</p>	<p>Διεγείρουν την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, ανταγωνίζονται την αυξίνη στον έλεγχο της επάκριας κυριαρχίας και της δημιουργίας πλευρικών ριζών, αναστέλλουν τη γήρανση των φύλλων</p>	<p>Αν και η ιστορία των κυτοκινινών ξεκίνησε από την ανακάλυψη ότι το γάλα ινδικής καρύδας διεγείρει την κυτταρική διαίρεση, απομονώθηκαν από το σπέρμα ρέγγας (ως κινετίνη) και τελικά ανιχνεύθηκαν στο καλαμπόκι (ως ζεατίνη).</p>
<p>Αιθυλένιο</p> 	<p>Στους ιστούς των ώριμων καρπών, στα γόνατα των βλαστών και στα γηρασμένα φύλλα και άνθη.</p>	<p>Επιταχύνει την ωρίμανση των κλιμακτηριακών καρπών, προκαλεί την τριπλή απόκριση στη μηχανική πίεση, επιταχύνει τη γήρανση των φύλλων</p>	<p>Ένα αέριο, το οποίο ανακαλύφθηκε από την ωρίμανση των καρπών σε ειδικούς χώρους που θερμαίνονταν με λάμπες κεροζίνης.</p>
<p>Αβιζικό οξύ (ABA)</p> 	<p>Στα φύλλα, στους βλαστούς, στις ρίζες και στα ανώριμα φρούτα.</p>	<p>Πρωθεί το λήθαργο των σπερμάτων, επιτρέπει στα φυτά να αντεπεξέλθουν στην ξηρασία κλείνοντας τα στόματα.</p>	<p>Ανακαλύφθηκε ως ο παράγοντας που αναστέλλει την εκβλάστηση των οφθαλμών και των σπερμάτων και προκαλεί την πτώση των φύλλων και των καρπών.</p>

■ Κυτοκίνες

Οι κυτοκίνες είναι μια ομάδα πεπτιδικών μορίων, τα οποία ανακαλύφθηκαν πρόσφατα. Παίζουν σημαντικό ρόλο στα κύτταρα, και ταξινομούνται χωριστά από τις ορμόνες γιατί παράγονται από πολλούς τύπους κυττάρων και ασκούν τη δράση τους σε κοντινή απόσταση, ή ακόμη και στο ίδιο κύτταρα από το οποίο απελευθερώθηκαν (παρακρινής και αυτοκρινής επικοινωνία). Στις κυτοκίνες ανήκουν κυρίως οι διαβιβαστές που ρυθμίζουν την ανοσολογική απόκριση στα θηλαστικά, και περιλαμβάνουν τις ιντερλευκίνες (IL-1, -35), τις ιντερφερόνες και τους παράγοντες νέκρωσης όγκων (TNFs, tumor necrosis factors). Σήμερα ως κυτοκίνες χαρακτηρίζονται πάνω από 80 πεπτίδια.

Περίληψη των δράσεων των κυτοκινών

Κυτοκίνη	Πού παράγονται	Δράση	Πώς ανακαλύφθηκαν
Ιντερλευκίνες (1-35)  IL-2	Η πλειοψηφία των ιντερλευκινών παράγεται από τα CD4 ⁺ T _H αλλά και από τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα.	Επάγουν την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των T-, B- και των αιμοποιητικών κυττάρων.	Το 1983, απομονώθηκε η ιντερλευκίνη-2, μια γλυκοπρωτεΐνη που προωθούσε τον πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων, η ύπαρξη της οποίας είχε προταθεί από το 1965.
Ιντερφερόνες  IFN-γ	Οι ιντερφερόνες είναι τύπου I (IFN-α, IFN-β) και τύπου II (IFN-γ). Παράγονται από κύτταρα του ανοσοποιητικού ως απάντηση σε παθογόνα.	Μεσολαμβάνουν (interfere), αναστέλλουν, την αντιγραφή του ιού μέσα στο κύτταρο-ξενιστή και ταυτόχρονα επάγουν την απόπτωση του μολυσμένου κυττάρου.	Η ύπαρξη ενός "viral inhibitory factor" στο μέρος ιστού που ενοφθαλμίστηκε με ανενεργό στέλεχος του ιού προτάθηκε το 1954. Το 1957, επαναβεβαιώθηκε η ύπαρξη ενός παράγοντα που "interfere" στην αύξηση του ιού της γρίπης, μετά από ένεση ανενεργού στελέχους του ιού σε αυγά κοτόπουλου. Ο παράγοντας απομονώθηκε το 1978 και ονομάστηκε ιντερφερόνη-τύπου I.
Tumor Necrosis Factors 	Ο TNF παράγεται από τα μακροφάγα, τα σιτευτικά, τα ενδοθηλιακά, τα καρδιομυοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα νευρικά κύτταρα.	Επάγει τη φλεγμονή, οδηγεί σε απόπτωση και αναστέλλει την ογκογένεση.	Το 1968, προτάθηκε η ύπαρξη ενός κυτταροτοξικού παράγοντα που παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και ονομάστηκε λεμφοτοξίνη. Το 1975, προτάθηκε η ύπαρξη ενός κυτταροτοξικού παράγοντα που παράγεται από τα μακροφάγα και ονομάστηκε TNF. Το 1984, η κλωνοποίηση των δύο παραγόντων έδειξε ομοιότητα, και ονομάστηκε ο TNF : TNFα και η λεμφοτοξίνη: TNFβ.

■ Αυξητικοί παράγοντες

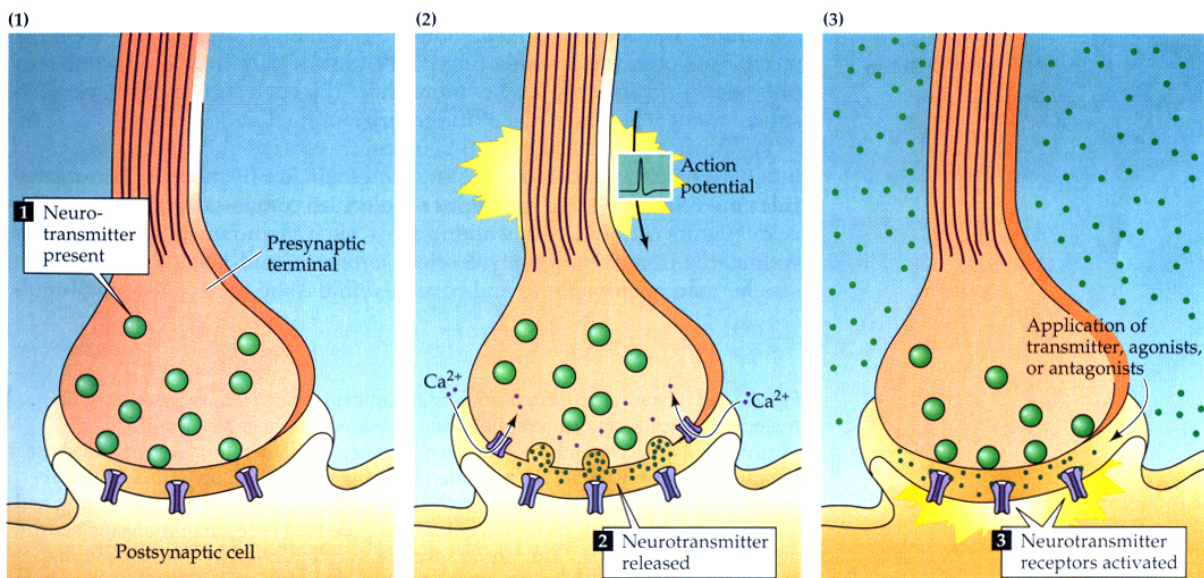
Τον όρο αυξητικός παράγοντας τον χρησιμοποιούμε για να χαρακτηρίσουμε μόρια, τα οποία έχουν ως λειτουργικό ρόλο τη ρύθμιση της αύξησης, της διαφοροποίησης και του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Συνήθως είναι πρωτεΐνες ή στεροειδείς ορμόνες. Οι αυξητικοί παράγοντες δρουν ως σηματοδοτικά μόρια, τα οποία συνδέονται στους υποδοχείς τους που βρίσκονται στην πλασματική μεμβράνη των κυττάρων-στόχων τους, και προκαλούν τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των κυττάρων-στόχων. Σήμερα, είναι γνωστές πάνω από 50 πρωτεΐνες με αυξητική δράση, η οποία διαμεσολαβείται από 14 διαφορετικές οικογένειες υποδοχέων.

Χαρακτηριστικότεροι αυξητικοί παράγοντες είναι ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF, epidermal growth factor), ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών (FGF, fibroblast growth factor), ο νευρικός αυξητικός παράγοντας (NGF, nerve growth factor), ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (PDGF, platelet-derived growth factor), καθώς επίσης πολλές κυτοκίνες έχουν ρόλο αυξητικού παράγοντα (ιντερλευκίνες, GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor, κλπ).

■ Νευροδιαβιβαστές

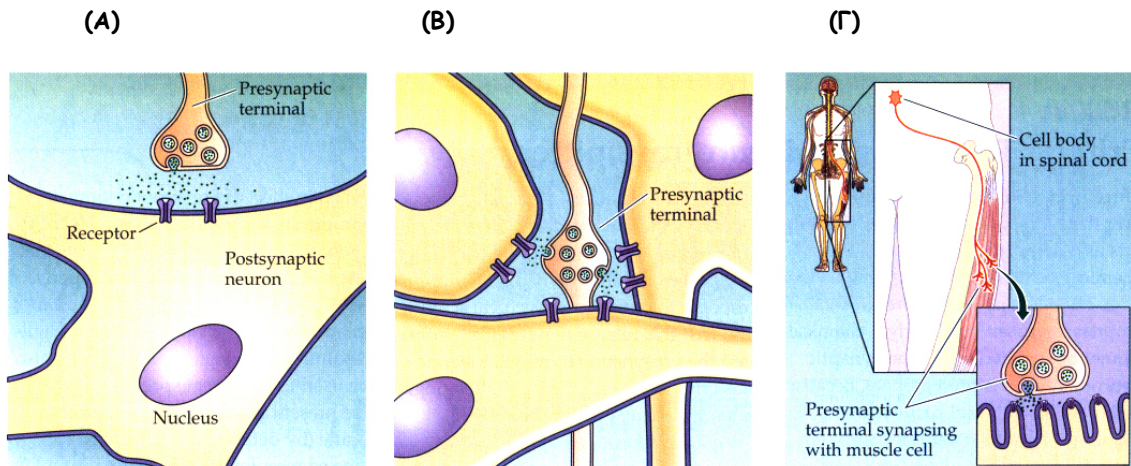
Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικά μόρια που ρυθμίζουν την επικοινωνία ανάμεσα σε νευρικά κύτταρα ή νευρικά κύτταρα και τα κύτταρα-στόχους τους (πχ. νευρικό-μυϊκό). Απελευθερώνονται από την προσυναπτική απόληξη στη συναπτική σχισμή. Υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια που πρέπει να πληροί μια ουσία για να θεωρείται νευροδιαβιβαστής:

1. Πρέπει να βρίσκεται μέσα σε κυστίδια στον προσυναπτικό νευρώνα.
2. Πρέπει να απελευθερώνεται ως απάντηση στην προσυναπτική εκπόλωση, και η απελευθέρωση πρέπει να είναι Ca^{2+} -εξαρτώμενη.
3. Ειδικό υποδοχείς της ουσίας πρέπει να βρίσκονται στο μετασυναπτικό κύτταρο.



Εικόνα 1.49 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. Από *Neuroscience, Purves et al, 2001*.

Οι νευροδιαβιβαστές σε αντίθεση με τις ορμόνες, οι οποίες μέσω του αίματος μεταφέρονται σε μεγάλες αποστάσεις και ενεργοποιούν τον ιστό-στόχο τους, δρουν μόνο στο γειτονικό τους περιβάλλον, σε απόσταση μικρότερη του μm. Στην περίπτωση ενός επιμήκους κινητηρίου νευρώνα, του οποίου ο άξονας φτάνει το ένα μέτρο, ο νευροδιαβιβαστής παράγεται στο σώμα του νευρώνα, μεταφέρεται μέσω του άξονα φτάνει στο συναπτικό άκρο, όπου και απελευθερώνεται για να δράσει μέσα στο εύρος της συναπτικής σχισμής.



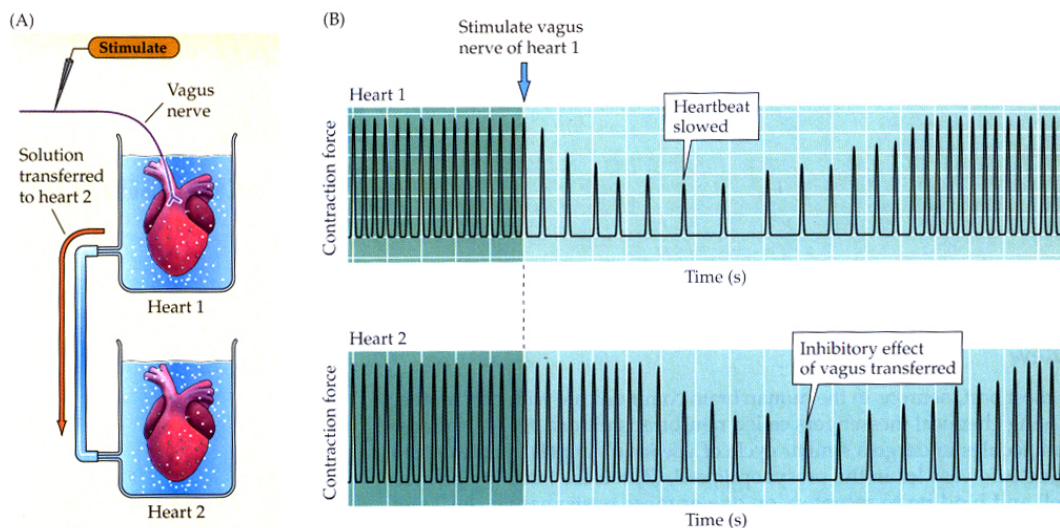
Εικόνα 1.50 Η δράση του νευροδιαβιβαστή περιορίζεται τοπικά στο χώρο όπου απελευθερώνεται, επηρεάζοντας μόνο ένα νευρώνα (A), περισσότερους από έναν (B) ή ένα μυϊκό κύτταρο. Από *Neuroscience, Purves et al, 2001*.

Οι νευροδιαβιβαστές χωρίζονται σε δυο μεγάλες κατηγορίες: τις **μικρού μοριακού βάρους ουσίες – νευροδιαβιβαστές** (βιογενείς αμίνες, αμινοξέα, πουρίνες και την ακετυλοχολίνη) και τα **νευροπεπτίδια** (μεγάλα μόρια 3-36 αμινοξέων, όπως τα οπιοειδή πεπτίδια).

Μικρομοριακοί νευροδιαβιβαστές	Νευροπεπτίδια
Αμίνες	Οπιοειδή πεπτίδια
<u>Τεταρτοταγείς αμίνες:</u> Ακετυλοχολίνη (ACh)	Met-εγκεφαλίνη
<u>Μονοαμίνες:</u> Κατεχολαμίνες: Νορεπινεφρίνη (NE)	Leu-εγκεφαλίνη
Επινεφρίνη	β-ενδορφίνη
Ντοπαμίνη (DA)	Δυνορφίνη A
Ινδολαμίνες: Σεροτονίνη (5-HT)	
Μελατονίνη	
Ισταμίνη	

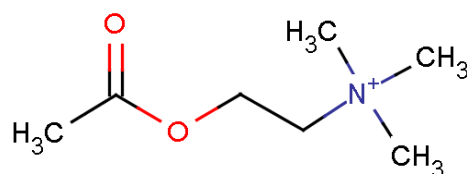
Αμινοξέα	Πεπτιδικές ορμόνες
γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) Γλουταμινικό οξύ Γλυκίνη	Οκυτοκίνη Ουσία P (SP) Χολεκυστοκινίνη (CCK) Βασοπρεσίνη Νευροπεπτίδιο Υ (NPY)

Η **ακετυλοχολίνη** ήταν ο πρώτος νευροδιαβιβαστής που ανακαλύφθηκε, και μαζί με αυτόν εδραιώθηκε η έννοια της χημικής διαβίβασης στο νευρικό σύστημα (Otto Loewi, 1921). Ο Loewi έδειξε ότι επιβραδύνεται ο καρδιακός ρυθμός όταν βυθίσουμε μια καρδιά βατράχου σε διάλυμα Ringer στο οποίο προηγουμένως είχαμε βυθίσει μια άλλη καρδιά βατράχου, που είχε βραδυκαρδία λόγω διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου (vagus nerve). Ο Loewi απέδειξε ότι η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου μεταδίδεται στην καρδιά μέσω ενός χημικού διαβιβαστή, τον οποίο ονόμασε *Vagusstoff* (vagus substance: ουσία του πνευμονογαστρικού). Απέδειξε επίσης ότι αυτή η ουσία-διαβιβαστής έχει παρασυμπαθητική δράση στην καρδιά και χωρίς να απαιτείται η παρουσία του πνευμονογαστρικού νεύρου.



Εικόνα 1.51 Το πείραμα του Loewi που αποδεικνύει τη χημική νευροδιαβίβαση. Ο Loewi έδειξε ότι επιβραδύνεται ο καρδιακός ρυθμός όταν βυθίσουμε μια καρδιά βατράχου σε ρυθμιστικό διάλυμα στο οποίο προηγουμένως είχαμε βυθίσει μια άλλη καρδιά βατράχου, που είχε βραδυκαρδία λόγω διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου (vagus nerve).

Οκτώ χρόνια αργότερα, ο Sir Henry Hallett Dale, απομόνωσε την ουσία από σπλήνα αλόγου και αναγνώρισε τη χημική της σύσταση ως ακετυλοχολίνη.



Το πρώτο νευροπεπτίδιο νευροδιαβιβαστής που ανακαλύφθηκε ήταν η **ουσία P** (SP, substance P). Ανακαλύφθηκε το 1931, από τους Ulf von Euler και John H. Gaddum, οι οποίοι βασισμένοι στα πειράματα του Dale, προσπάθησαν να απομονώσουν και άλλες δραστικές ουσίες από ομογενοποιημένα διαφόρων ιστών αλόγου. Πρότειναν ότι το εκχύλισμα από έντερο αλόγου, είχε ισχυρή δράση - προκαλούσε συστολή- στο μυϊκό ιστό του εντέρου κουνελιών. Το 1950 ανακαλύφθηκε ότι υπεύθυνο ήταν ένα εντεκαπεπτίδιο, του οποίου η κύρια δράση ήταν η μεταφορά αλγογόνων ερεθισμάτων μέσω των C-νευρικών ινών στον εγκέφαλο. Έκτοτε βρέθηκε σε επιλεγμένες περιοχές του εγκεφάλου (υποθάλαμος, αμυγδαλή), όπου μεσολαβεί στην έκφραση συναισθημάτων, αλλά και στο μηχανισμό πρόκλησης εμετού, έκκρισης σιέλου, αλλαγή του καρδιακού τόνου.

■ Το ATP ως εξωκυτταρικό μήνυμα

Αν και το ATP είναι ευρέως γνωστό ως το ενεργειακό νόμισμα των κυττάρων, μπορεί να υπάρξει και εξωκυτταρικά. Το ATP παράγεται από τον αναερόβιο μεταβολισμό της γλυκόλυσης, σε μικρές ποσότητες, οι οποίες όμως δεν είναι αρκετές για να υποστηρίξουν τις έντονες δραστηριότητες των κυττάρων, γι' αυτό η πλειοψηφία του ATP παράγεται από την αερόβια αναπνοή στα μιτοχόνδρια. Αν και είναι απαραίτητο για την επιβίωση των κυττάρων, το ATP μπορεί να απελευθερωθεί εξωκυτταρικά από κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν νευροδιαβιβαστές, από κύτταρα του μυελού των επινεφριδίων ή ακόμη από λεμφοκύτταρα. Ο κυτταρικός θάνατος επίσης μπορεί να οδηγήσει σε απελευθέρωση ενδοκυτταρικού ATP, και συνεπώς να αυξήσει τοπικά τη συγκέντρωσή του από nM σε μM. Ωστόσο τρεις διαφορετικές εξωνουκλεοτιδάσες είναι υπεύθυνες για την υδρόλυση του ATP σε αδενοσίνη, και συνεπώς για την απομάκρυνση του ATP από τον εξωκυτταρικό χώρο.

Παρόλα αυτά πολλά είδη κυττάρων έχουν στην επιφάνειά τους πουρινο-υποδοχείς, ικανούς να αναγνωρίσουν και να δεσμεύσουν το εξωκυτταρικό ATP. Κύτταρα που έχουν ανάλογους υποδοχείς είναι τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα, οι ινοβλάστες, τα λεία μυϊκά κύτταρα και τα κύτταρα του παγκρέατος.

Οι πουρινο-υποδοχείς κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες P₁ και P₂ ανάλογα με την εξειδίκευσή τους ως προς την αδενοσίνη, με τους P₂ να έχουν μεγαλύτερη συγγένεια με το ATP. Οι P₂ υποδιαιρούνται σε 4 ομάδες ανάλογα με τη δράση τους, και μπορεί να είναι GPCR ή υποδοχείς-κανάλια ιόντων. Ο ρόλος του εξωκυτταρικού ATP δεν είναι πλήρως γνωστός. Έχει βρεθεί ότι μεσολαβεί στην αναγνώριση αλγογόνων σημάτων που προέρχονται είτε από καταστροφή νευρώνων είτε χρόνια φλεγμονή, παίζει ρόλο στην επικοινωνία μεταξύ νευρώνων και γλοίας και επάγει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων μέσω της αύξησης του ενδοκυτταρικού Ca²⁺.

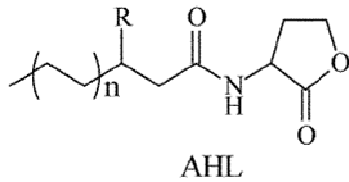
Επίσης είναι χαρακτηριστικό, ότι ορισμένα πρώτιστα, όπως η βλέννα *Dictyostelium discoideum*, χρησιμοποιούν ως εξωκυτταρικό σήμα ένα άλλο νουκλεοτίδιο, το cAMP, το οποίο είναι ευρέως γνωστό ως ενδοκυτταρικός δεύτερος διαβιβαστής. Βρέθηκε ότι το cAMP σε αυτούς τους οργανισμούς ρυθμίζει εξωκυτταρικά τη διαφοροποίηση και την κυτταρική προσκόλληση. Όταν η τροφή λείπει, το cAMP απελευθερώνεται στον εξωκυτταρικό χώρο, όπου προσελκύει τα κύτταρα που κολυμπούν ελεύθερα κοντά στο *Dictyostelium*. Δρα μέσω της σύνδεσής του σε υποδοχείς της πλασματικής μεμβράνης των κυττάρων-στόχων του.

■ Φερομόνες

Ο όρος φερομόνες αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1959 από τους Karlson και Luscher. Προέρχεται από τη λέξη «φέρω» μεταφέρω μακριά και τη λέξη «ορμόνη».

Είναι ουσίες που εκκρίνονται από ένα άτομο και δρουν σε ένα άλλο άτομο του ίδιου είδους.

Πολλά είναι τα βακτηριακά είδη που χρησιμοποιούν φερομόνες για την επικοινωνία τους, με ορατά αποτελέσματα εάν ο πληθυσμός των βακτηρίων έχει φτάσει σε μια συγκεκριμένη πυκνότητα. Ως απάντηση στις φερομόνες, το άλλο άτομο



μπορεί να παράγει φωτοβολία, τοξικά προϊόντα, ή να ενεργοποιείται για σύζευξη (μεταφορά πλασμιδίου). Η χημική δομή των βακτηριακών φερομονών ποικίλει, και περιλαμβάνει αμινοξέα, μικρά πεπτίδια, πρωτεΐνες και διακλαδισμένα λιπαρά οξέα. Μια από τις μεγαλύτερες ομάδες φερομονών είναι η AHLs (N-

acetyl-L-homoserine lactones). Οι AHLs όχι μόνο προκαλούν μια απάντηση σε ένα άλλο άτομο, αλλά επίσης επάγουν τη μεταγραφή γονιδίων της παραγωγής τους.

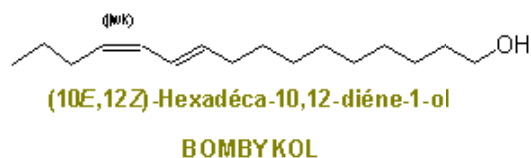
Φερομόνες δεν χρησιμοποιούν μόνο οι προκαρυώτες για την επικοινωνία τους, αλλά και οι ανώτεροι οργανισμοί. Ο θαλάσσιος μύκητας *Allomyces*, χρησιμοποιεί μια ουσία, την σιρεΐνη (sirein), για να προσελκύσει το άλλο φύλο. Ένας άλλος μύκητας, η *Achlya*, χρησιμοποιεί δύο στεροειδείς φερομόνες, μία παράγεται από το αρσενικό και η άλλη από το θηλυκό. Η ανίχνευσή της αρσενικής φερομόνης από το θηλυκό είναι καθοριστική για την ανάπτυξη του θηλυκού αναπαραγωγικού συστήματος, και όμοια το αρσενικό χρειάζεται να ανιχνεύσει τη θηλυκή φερομόνη.



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.

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.



Ανώτεροι οργανισμοί χρησιμοποιούν επίσης φερομόνες, μεταξύ των οποίων ψάρια, αμφίβια, ακόμη και θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου. Αν και είναι αδύνατο να συζητήσουμε όλες τις λεπτομέρειες η βασική ιδέα είναι ίδια: ένα

άτομο επικοινωνεί με ένα άλλο μέσω χημικών διαβιβαστών, με τρόπο ανάλογο της επικοινωνίας ανάμεσα σε δύο κύτταρα.

5. Ενίσχυση του σήματος

Τα σηματοδοτικά μονοπάτια ενισχύουν το αρχικό σήμα που δέχεται ο υποδοχέας κατά τη διάρκεια της μεταγωγής (**Εικόνα 1.52**). Σε πολλές περιπτώσεις, μερικά μόρια διαβιβαστή είναι αρκετά για να ξεκινήσουν σε ένα κύτταρο μια ενζυμική αντίδραση, κατά την οποία ενεργοποιούνται πολλά μόρια υποστρώματος.

Το ποσοστό ενίσχυσης ή παράγοντας ενίσχυσης (amplification factor) ποικίλει στα διαφορετικά επίπεδα του σηματοδοτικού μονοπατιού.

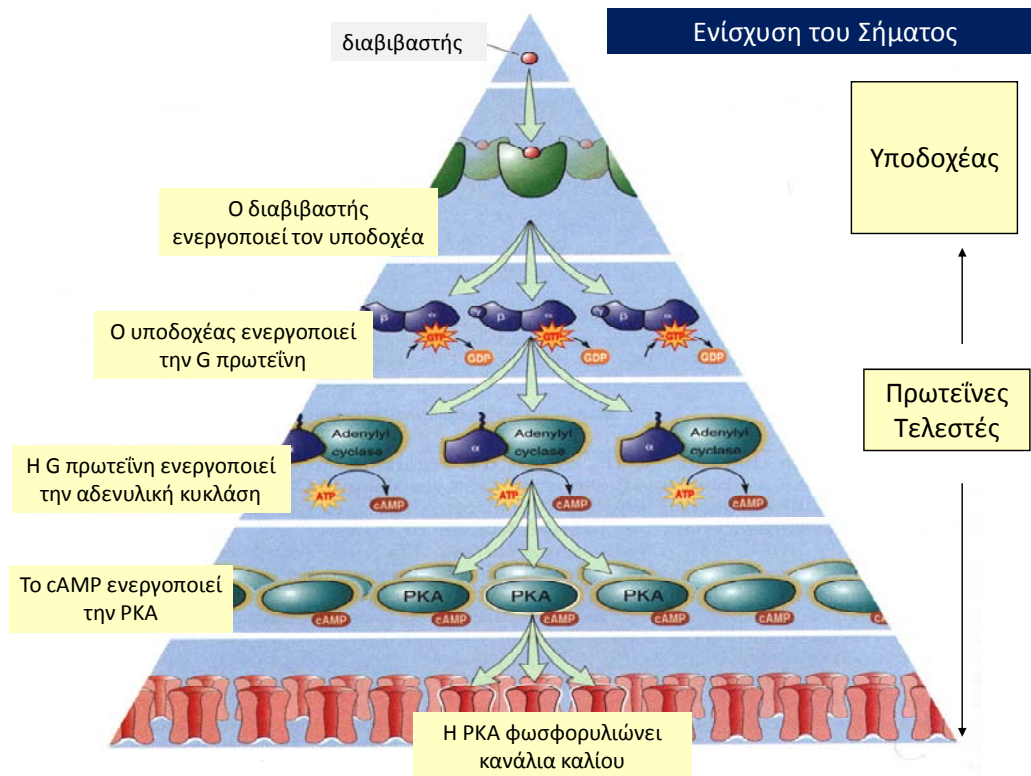
Μια αρχική ενίσχυση συμβαίνει στο επίπεδο του συμπλόκου διαβιβαστή-υποδοχέα. Ένας ενεργοποιημένος υποδοχέας είναι ικανός να ενεργοποιήσει προς τα κάτω πολλές πρωτεΐνες τελεστές (downstream effector proteins).

Η ενίσχυση του σήματος στο επίπεδο του συμπλόκου διαβιβαστή-υποδοχέα εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως:

α) Από τη διάρκεια ζωής του συμπλόκου διαβιβαστή-υποδοχέα: Η διάρκεια ζωής του συμπλόκου εξαρτάται από το ρυθμό αποσύνδεσης του δεσμευμένου διαβιβαστή.

β) Από τη συχνότητα της αντίδρασης με την πρωτεΐνη τελεστή (effector): Ένας ενεργοποιημένος υποδοχέας μπορεί να μεταδώσει περαιτέρω το μήνυμα εάν συναντήσει την πρωτεΐνη τελεστή. Η συχνότητα με την οποία αυτό συμβαίνει εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το ρυθμό διάχυσης των δύο συστατικών.

γ) Από την απενεργοποίηση του συμπλόκου διαβιβαστή-υποδοχέα: Η μετάδοση του μηνύματος από το σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα μπορεί να ανασταλεί μέσω τροποποιήσεων (όπως πρωτεϊνική φωσφορυλίωση), οι οποίες απενεργοποιούν το σύμπλοκο. Ένας άλλος μηχανισμός τερματισμού του μηνύματος είναι η εσωτερίκευση (internalization) του συμπλόκου στο εσωτερικό του κυττάρου. Κατά την εσωτερίκευση ένα τμήμα της μεμβράνης, μαζί με τις πρωτεΐνες που βρίσκονται πάνω του, αποκόβεται και μεταφέρεται στο εσωτερικό του κυττάρου. Εκεί ο υποδοχέας μπορεί είτε να επιστρέψει στη μεμβράνη του κυττάρου είτε να αποικοδομηθεί. Η εσωτερίκευση μπορεί να προσβάλλει τόσο δεσμευμένους με ορμόνη υποδοχείς όσο και αδέσμευτους.



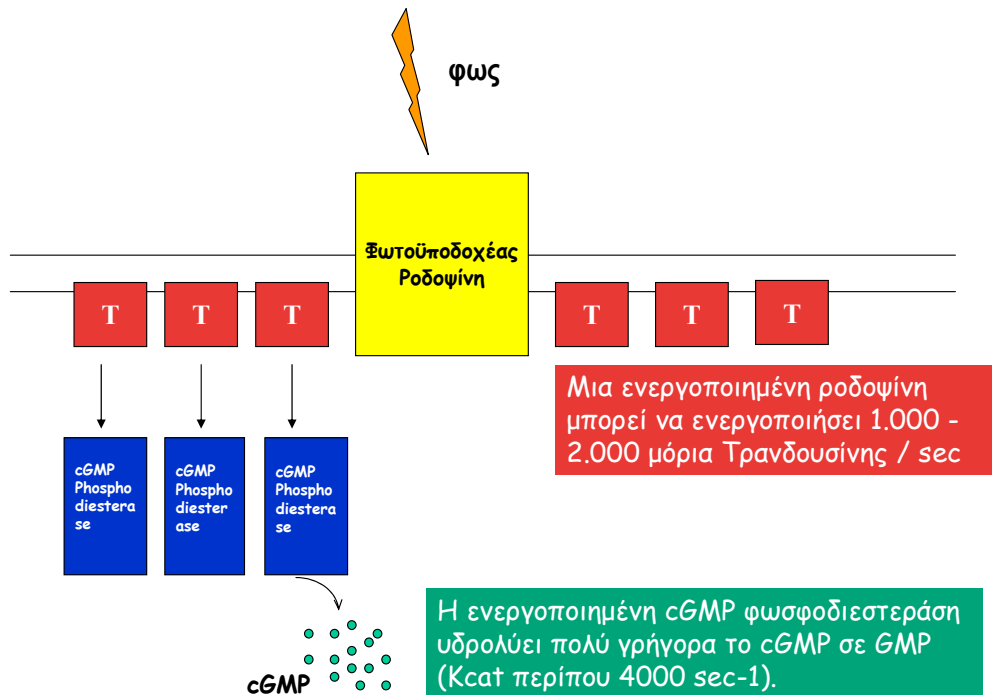
Εικόνα 1.52 Μηχανισμός ενίσχυσης του αρχικού σήματος. Ένας διαβιβαστής μπορεί να ενεργοποιήσει πολλούς υποδοχείς, καθένας από τους οποίους θα ενεργοποιήσει πολλές πρωτεΐνες G. Η α -υπομονάδα της κάθε πρωτεΐνης G θα ενεργοποιήσει πολλά μόρια-τελεστές (στην εικόνα την αδενυλοκυκλάση) και ο δεύτερος διαβιβαστής που παράγεται στο κυτταρόπλασμα (cAMP) θα ενεργοποιήσει πολλά ένζυμα (πρωτεϊνική κινάση A, PKA). Η PKA μπορεί να έχει ποικίλες δράσεις, στην εικόνα φαίνεται να φωσφορυλιώνει κανάλια K^+ .

■ Ενίσχυση του σήματος κατά τη διαδικασία της φωτοδιαβίβασης

Ένα από τα λίγα παραδείγματα όπου ο παράγοντας ενίσχυσης του σήματος στο επίπεδο του συμπλόκου ορμόνης-υποδοχέα μπορεί να προσδιοριστεί είναι η φωτοδιαβίβαση.

Κατά τη διαδικασία της φωτοδιαβίβασης, το φωτεινό σήμα προσλαμβάνεται από τους φωτοϋποδοχείς της ροδοψίνης των ραβδίων, ισομεριώνεται η 11-cis-ρετινάλη της ροδοψίνης σε all-trans-ρετινάλη οδηγώντας σε ενεργοποίηση των υποδοχέων. Η ενεργοποιημένη ροδοψίνη μεταφέρει το μήνυμα σε μια πρωτεΐνη G, την τρανσδουσίνη ή μεταγωγίνη (T: transducin), η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί τον επόμενο τελεστή, μια cGMP φωσφοδιεστεράση. Αυτή η φωσφοδιεστεράση υδρολύει το cGMP σε GMP. Στο πρώτο βήμα μεταγωγής του σήματος, από τον ενεργοποιημένο φωτοϋποδοχέα στην τρανσδουσίνη, ο παράγοντας ενίσχυσης είναι μεγάλος: **ένα μόριο ενεργοποιημένης ροδοψίνης μπορεί να ενεργοποιήσει 1000-2000 μόρια τρανσδουσίνης το δευτερόλεπτο.** Στο επόμενο βήμα, από την τρανσδουσίνη στην φωσφοδιεστεράση, δεν παρατηρείται καμιά ενίσχυση εφόσον ένα μόριο τρανσδουσίνης ενεργοποιεί ένα μόνο μόριο φωσφοδιεστεράσης. Η επόμενη ενίσχυση του σήματος παρατηρείται στο επίπεδο της ενεργοποιημένης φωσφοδιεστεράσης, η οποία υδρολύει πολύ γρήγορα το cGMP σε GMP (K_{cat} περίπου 4000 sec^{-1}).

Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα ενίσχυσης του αρχικού σήματος



Εικόνα 1.53 Κατά τη φωτοδιαβίβαση, το φωτεινό σήμα προσλαμβάνεται από τους φωτοϋποδοχείς της ροδοψίνης και τους ενεργοποιεί. Η ενεργοποιημένη ροδοψίνη μεταφέρει το μήνυμα στην τρανσδουσίνη (T: transducin), η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί μια cGMP φωσφοδιεστεράση. Στο πρώτο βήμα της μεταγωγής του σήματος: ένα μόριο ενεργοποιημένης ροδοψίνης μπορεί να ενεργοποιήσει 1000-2000 μόρια τρανσδουσίνης το δευτερόλεπτο. Στο επόμενο βήμα, από την τρανσδουσίνη στην φωσφοδιεστεράση, δεν παρατηρείται καμιά ενίσχυση. Η επόμενη ενίσχυση του σήματος παρατηρείται στο επίπεδο της ενεργοποιημένης φωσφοδιεστεράσης, η οποία υδρολύει πολύ γρήγορα το cGMP σε GMP (K_{cat} περίπου 4000 sec^{-1}).

Ο **χρόνος ζωής** της ενεργοποιημένης μορφής μιας σηματοδοτικής πρωτεΐνης αποτελεί ένα σημαντικό ρυθμιστικό σημείο στην αλληλουχία των κυτταρικών αντιδράσεων. Η παράταση ή η ελάττωση της διάρκειας της ενεργοποιημένης της μορφής μπορεί να οδηγήσει στην ενίσχυση ή στην εξασθένηση αντίστοιχα της μετάδοσης του μηνύματος.

Ο *in vivo* προσδιορισμός του παράγοντα ενίσχυσης (amplification factor) σπάνια είναι δυνατός. Για να προσδιορίσουμε τον παράγοντα ενίσχυσης θα πρέπει πρώτα να έχουμε προσδιορίσει ορισμένες παραμέτρους όπως:

- ο χρόνος ζωής της ενεργοποιημένης κατάστασης της σηματοδοτικής πρωτεΐνης
- η συγκέντρωση της πρωτεΐνης και του τελεστή (effector) στον οποίο δρα
- και τέλος το μέγεθος της διαδικασίας απενεργοποίησης.

Οι παράμετροι αυτοί είναι πολύ δύσκολο να προσδιοριστούν πειραματικά. Η συγκέντρωση των πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι αποτελεί έναν κύριο λανθάνοντα παράγοντα. Ένας επιπλέον παράγοντας σύγχυσης είναι η

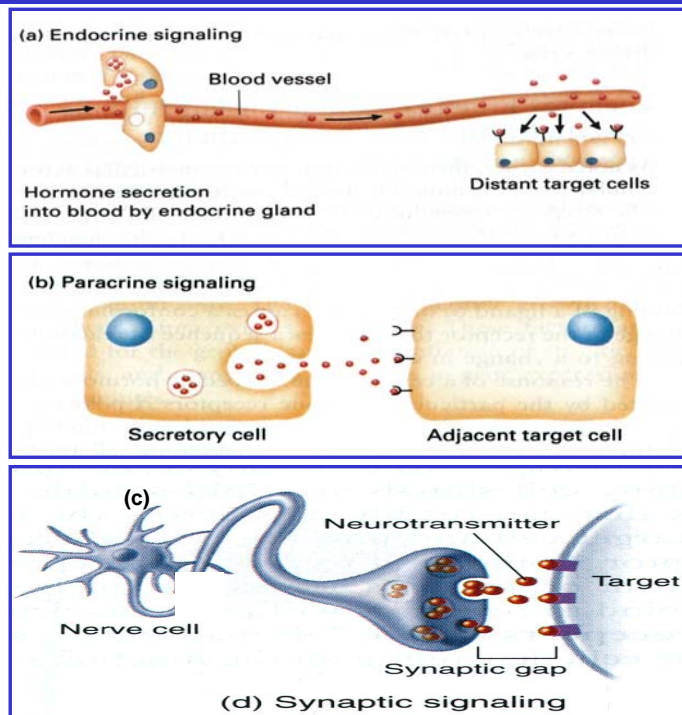
σύνδεση πολλών σηματοδοτικών πρωτεϊνών στη μεμβράνη, γεγονός που δεν επιτρέπει τον υπολογισμό της συγκέντρωσής τους.

6. Ρύθμιση της δια- και ενδο-κυτταρικής σηματοδότησης

Το αποτέλεσμα της επικοινωνίας ανάμεσα στο σηματοδοτικό κύτταρο και το κύτταρο-στόχο είναι μια συγκεκριμένη βιοχημική αντίδραση στο κύτταρο-στόχο. Η φύση και η έκταση αυτής της αντίδρασης εξαρτάται από πολλές μεμονωμένες διαδικασίες, οι οποίες συμμετέχουν είτε άμεσα είτε έμμεσα στη μεταγωγή του σήματος.

Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας ορμόνης είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας στην κυτταρική επικοινωνία

Οι ορμόνες αποθηκεύονται στα κύτταρα που τις παράγουν, μέσα σε ειδικά οργανίδια από τα οποία μπορούν γρήγορα να απελευθερωθούν όταν το κύτταρο δεχτεί το εξωκυτταρικό ερέθισμα



Εικόνα 1.54 Ένας κύριος ρυθμιστικός παράγοντας στη διακυτταρική επικοινωνία είναι η συγκέντρωση της ορμόνης. Οι ορμόνες και οι νευροδιαβιβαστές βρίσκονται αποθηκευμένες μέσα σε ειδικά κυστίδια στα σηματοδοτικά κύτταρα (signaling cells) και απελευθερώνονται όταν το κύτταρο δεχτεί ένα ερέθισμα. (a) Η ορμόνη μπορεί να είναι αποθηκευμένη σε ένα αδένιο, από όπου απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος και μεταφέρεται στα κύτταρα-στόχους. (b) Κατά την παρακρινή σηματοδότηση η ορμόνη βρίσκεται σε αποθηκευτικά κυστίδια στα εκκριτικά κύτταρα. (c) Κατά τη συναπτική νευροδιαβίβαση, ο νευροδιαβιβαστής είναι αποθηκευμένος σε συναπτικά κυστίδια του προσυναπτικού νευρώνα.

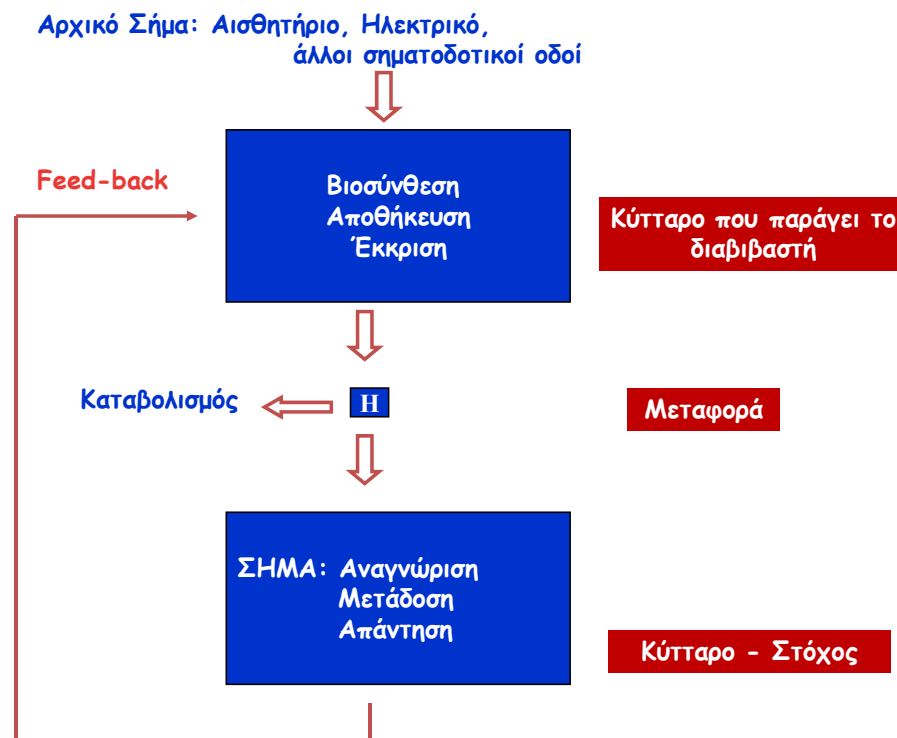
Ξεκινώντας από το κύτταρο που παράγει το διαβιβαστή, οι παρακάτω διαδικασίες συμμετέχουν στη μεταγωγή του σήματος στους ανώτερους οργανισμούς:

1. Βιοσύνθεση του διαβιβαστή από το σηματοδοτικό κύτταρο.
2. Αποθήκευση και έκκριση του διαβιβαστή.
3. Μεταφορά του διαβιβαστή στο κύτταρο-στόχο.

4. Σύνδεση του διαβιβαστή σε ειδικούς υποδοχείς του κυττάρου-στόχου.
5. Καταρράκτης βιοχημικών αντιδράσεων στο κύτταρο-στόχος: Μετάδοση και ενίσχυση του σήματος
6. Χημική αποικοδόμηση του διαβιβαστή.

Όλα τα παραπάνω βήματα υπόκεινται σε ρύθμιση και δεν είναι απομονωμένα από άλλες κυτταρικές οδούς, άλλα αντίθετα υπάρχει σύζευξη μεταξύ τους. Η βιοσύνθεση ενός διαβιβαστή για παράδειγμα, μπορεί να ελέγχεται από άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια. Είναι σήματα που επάγουν την έκκριση αποθηκευμένων διαβιβαστών. Επιπλέον, ο καταβολισμός του διαβιβαστή επίσης παίζει κύριο ρόλο στην αποτελεσματική συγκέντρωσή του μέσα στο κύτταρο.

Ρύθμιση της Δια- και Ενδοκυτταρικής Επικοινωνίας



Εικόνα 1.55 Σχηματική αναπαράσταση των διαδικασιών που μπορούν να επηρεάσουν τη δράση ενός διαβιβαστή μέσα στο κύτταρο. Στο σχήμα διακρίνεται η δυνατότητα ενός μηχανισμού ανάδρασης (feedback): για παράδειγμα το σήμα που απελευθερώνεται από το κύτταρο-στόχο μπορεί να ρυθμίσει την περαιτέρω σύνθεση ή έκκριση της ορμόνης από το σηματοδοτικό κύτταρο.

Η ποσότητα, η δραστηριότητα και η εξειδίκευση των υποδοχέων στα κύτταρα-στόχους επηρεάζει την έκταση της τελικής βιοχημικής αντίδρασης. Η προκαλούμενη αλληλουχία αντιδράσεων στο κύτταρο-στόχο μπορεί να ρυθμιστεί σε πολλές θέσεις, πχ φωσφορυλίωση που προκαλεί αλλαγή στη δραστηριότητα διαφόρων πρωτεϊνών.

Μια σηματοδοτική αλυσίδα δεν πρέπει να την θεωρούμε σαν ένα απομονωμένο γεγονός μέσα στον οργανισμό, αλλά πρέπει να τη βάζουμε μέσα στο συνολικότερο σύστημα της σηματοδοτικής διαβίβασης. Το κύτταρο διαθέτει ένα μεγάλο ρεπερτόριο

σηματοδοτικών μονοπατιών των οποίων η τελική απάντηση ρυθμίζεται και τα οποία διασταυρώνονται και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

Κάθε μεμονωμένο κύτταρο ενός πολυκύτταρου οργανισμού είναι προγραμματισμένο να αντιδράσει σε πολλά εξωτερικά μηνύματα με ένα χαρακτηριστικό και εξειδικευμένο τρόπο. Ο τρόπος αντίδρασης ενός κυτταρικού τύπου εξαρτάται από τους υποδοχείς που διαθέτει και τα μονοπάτια που χρησιμοποιούνται. Ο τρόπος ρύθμισης και διασταύρωσης-αλληλεπίδρασης των μονοπατιών δεν είναι μόνιμος καθ' όλη τη διάρκεια ανάπτυξης του οργανισμού, αλλά υπόκειται σε γενετικά προσδιορισμένες τροποποιήσεις.