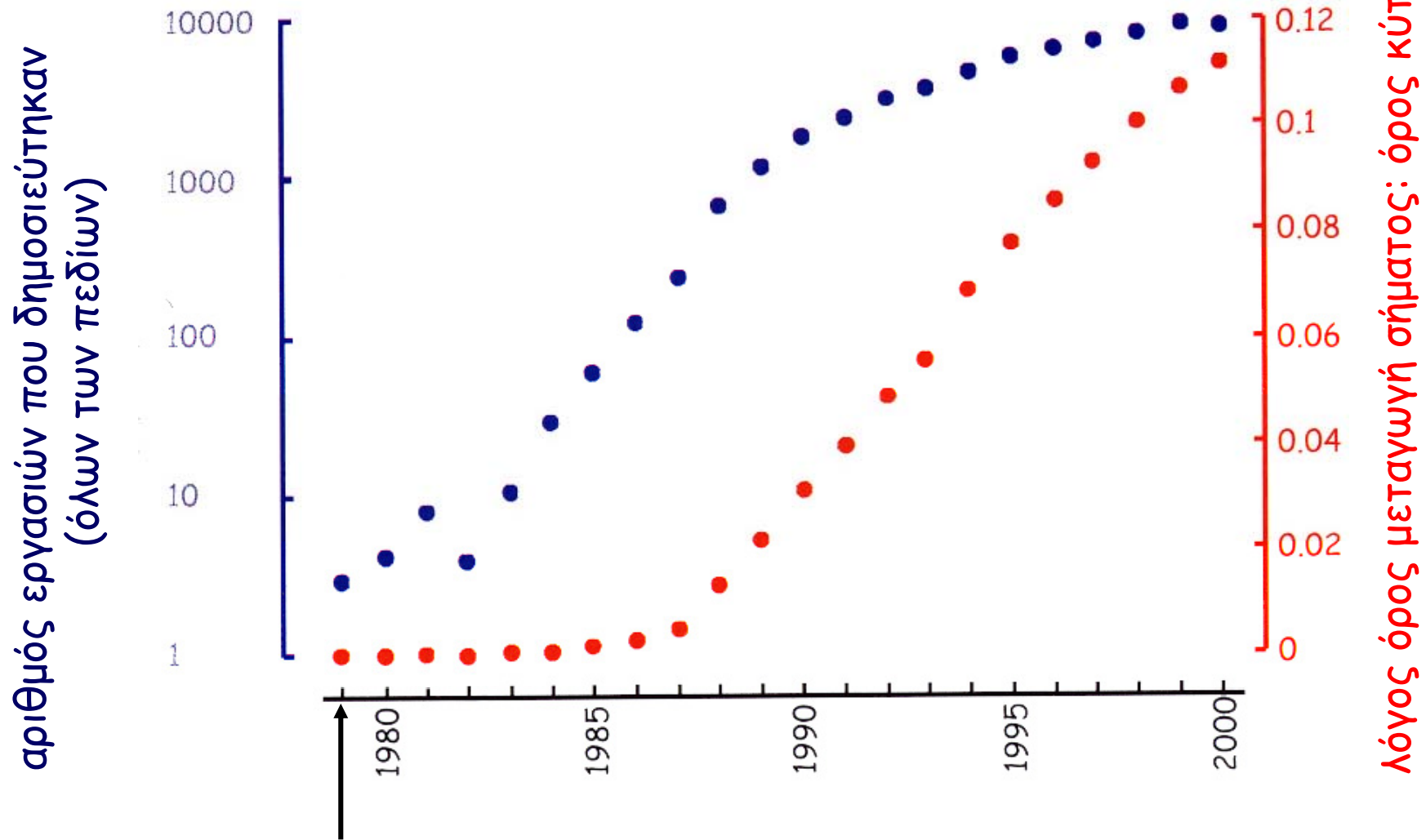
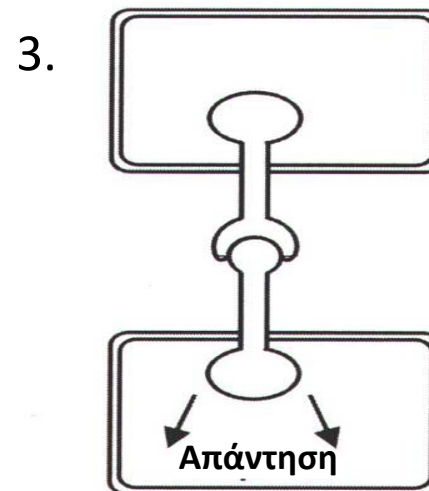
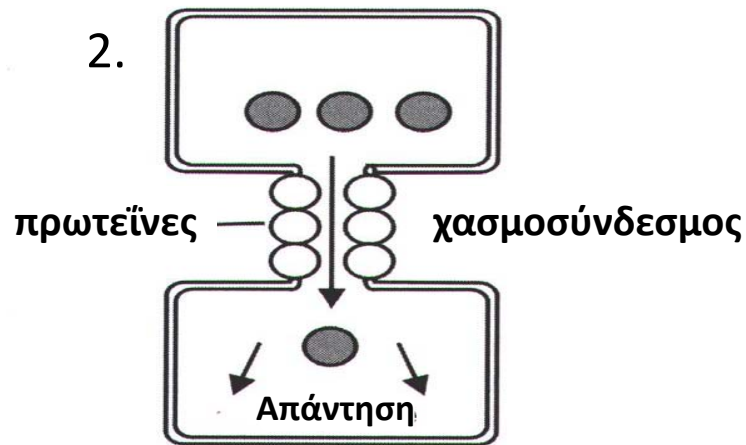
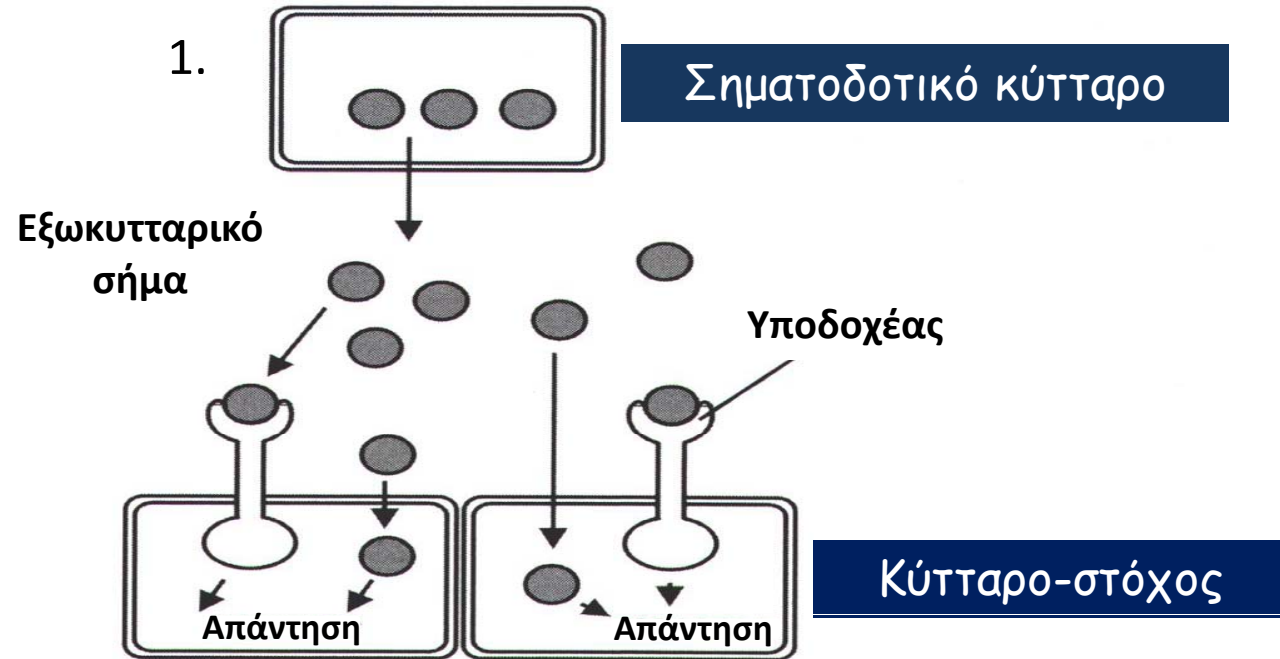


Εμφάνιση του όρου ΜΕΤΑΓΩΓΗ ΣΗΜΑΤΟΣ



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

3 Γενικοί τρόποι διακυτταρικής επικοινωνίας

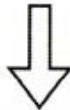




1. Ερέθισμα
(χημικό, ηλεκτρικό, οπτικό)



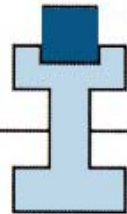
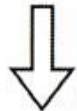
2. Σύνθεση χημικού μηνύματος



Σήμα:
χημικός
διαβιβαστής



3. Μεταφορά του μηνύματος



Υποδοχέας

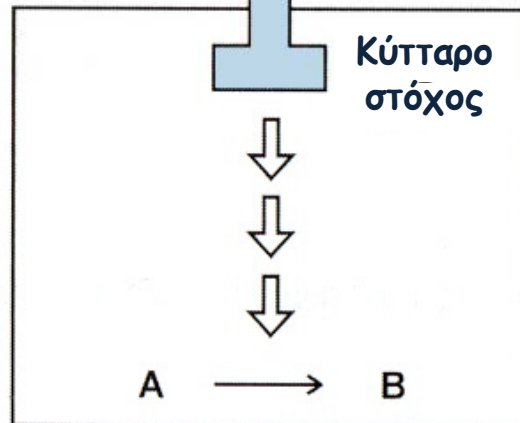
Κύτταρο
στόχος

Αναγνώριση
του σήματος

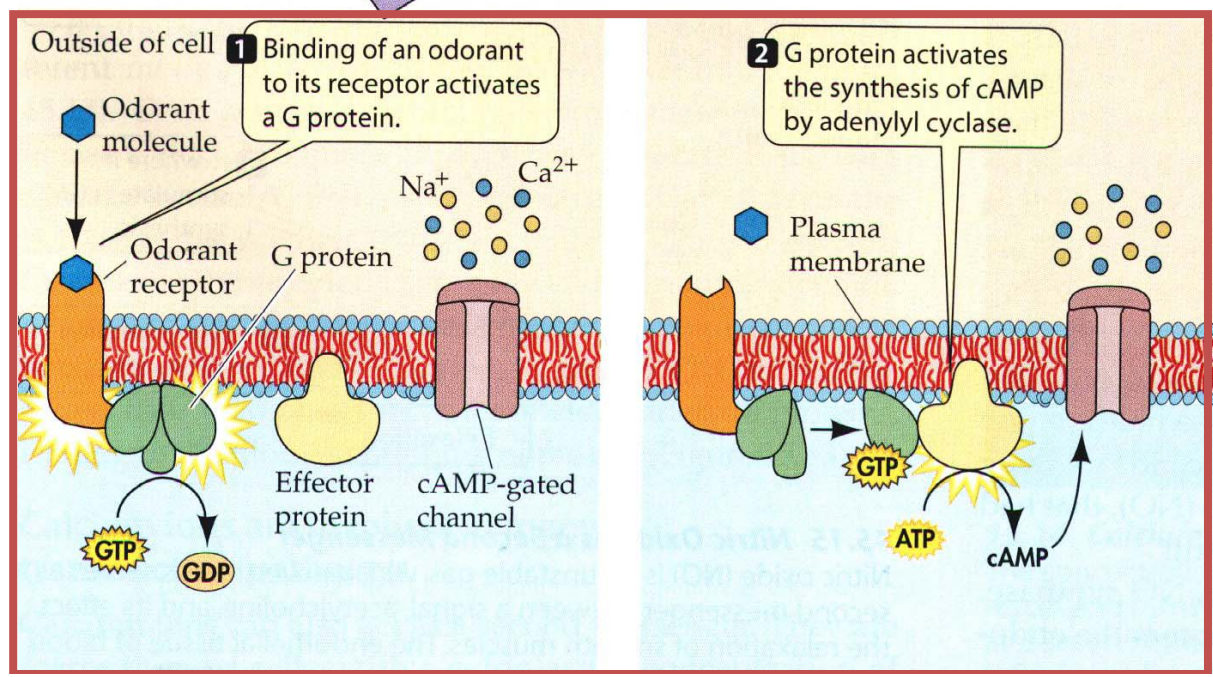
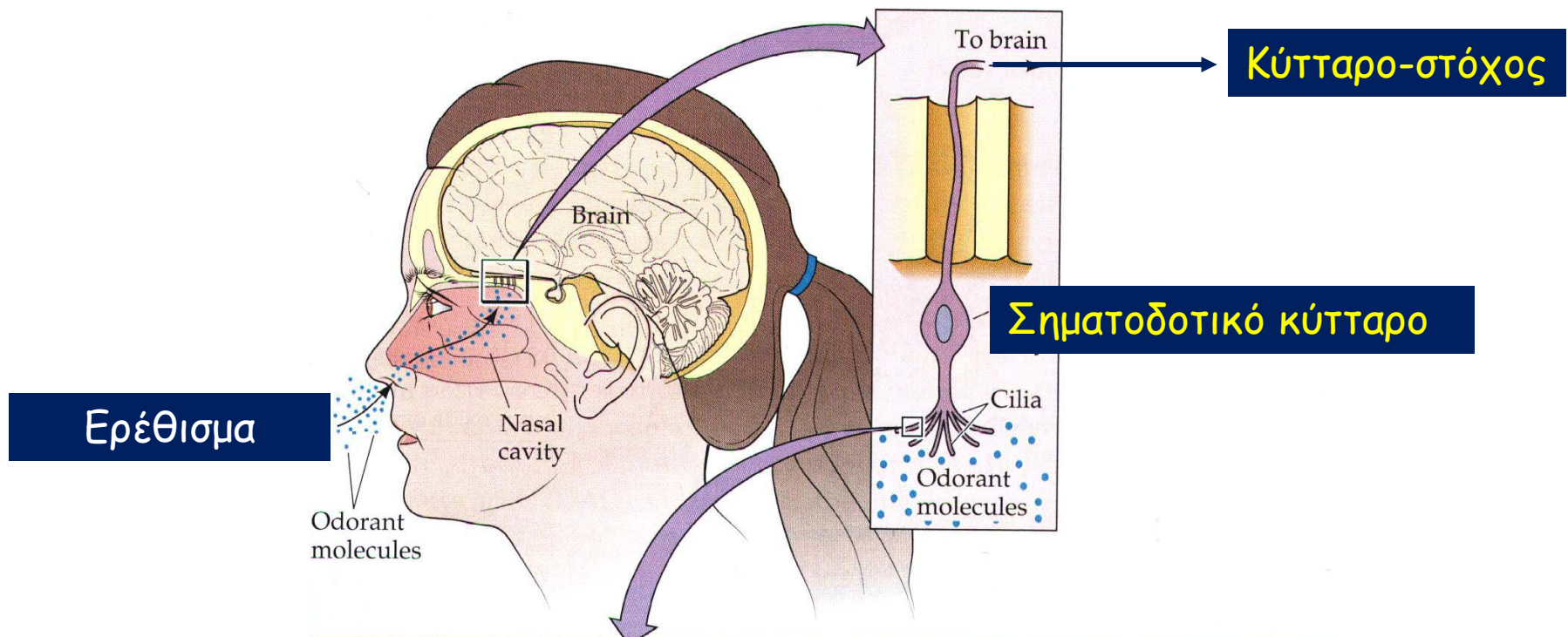
Μεταγωγή
σήματος

Βιοχημική
απάντηση

4. Επαγωγή
βιοχημικών
αντιδράσεων



A → B



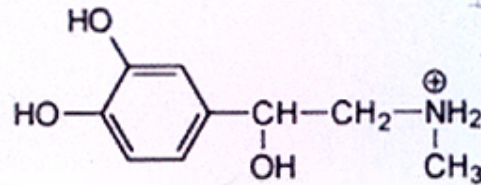
Τα είδη των διαβιβαστών

- Ορμόνες : Μικρά υδρόφιλα μόρια (επινεφρίνη, 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)
- Φυτικές ορμόνες:
- Κυτοκίνες:
- Αυξητικοί παράγοντες:
- Νευροδιαβιβαστές:
- ΑΤΡ ως εξωκυτταρικό μήνυμα:
- Φερομόνες:

Μικρά υδρόφιλα μόρια: παράγωγα αμινοξέων

Επινεφρίνη

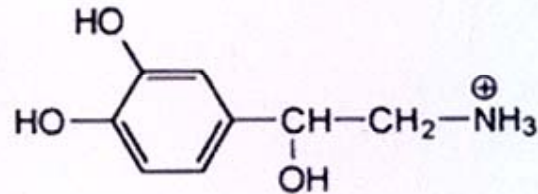
Παράγεται από το μυελό των επινεφριδίων



Αύξηση της πίεσης του αίματος, σύσπαση των λείων μυών, καταβολισμός γλυκογόνου στο συκώτι, καταβολισμός λιπιδίων στο λιπώδη ιστό

Απελευθερώνεται σε περιπτώσεις πανικού: fright, fight, flight ορμόνη

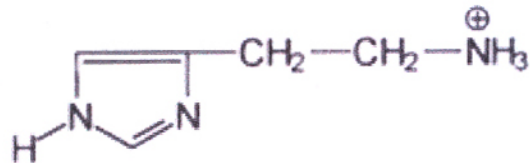
Νορεπινεφρίνη



Σύσπαση αρτηριών

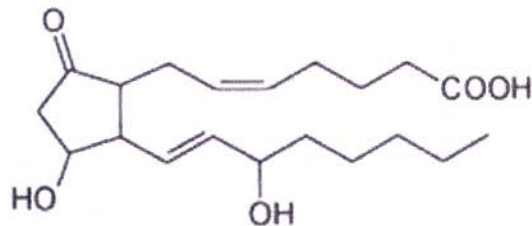
Ισταμίνη

Παράγεται από τα σιτευτικά κύτταρα



Απελευθερώνεται σε περιπτώσεις φλεγμονής προκαλώντας διαστολή των αιμοφόρων αγγείων

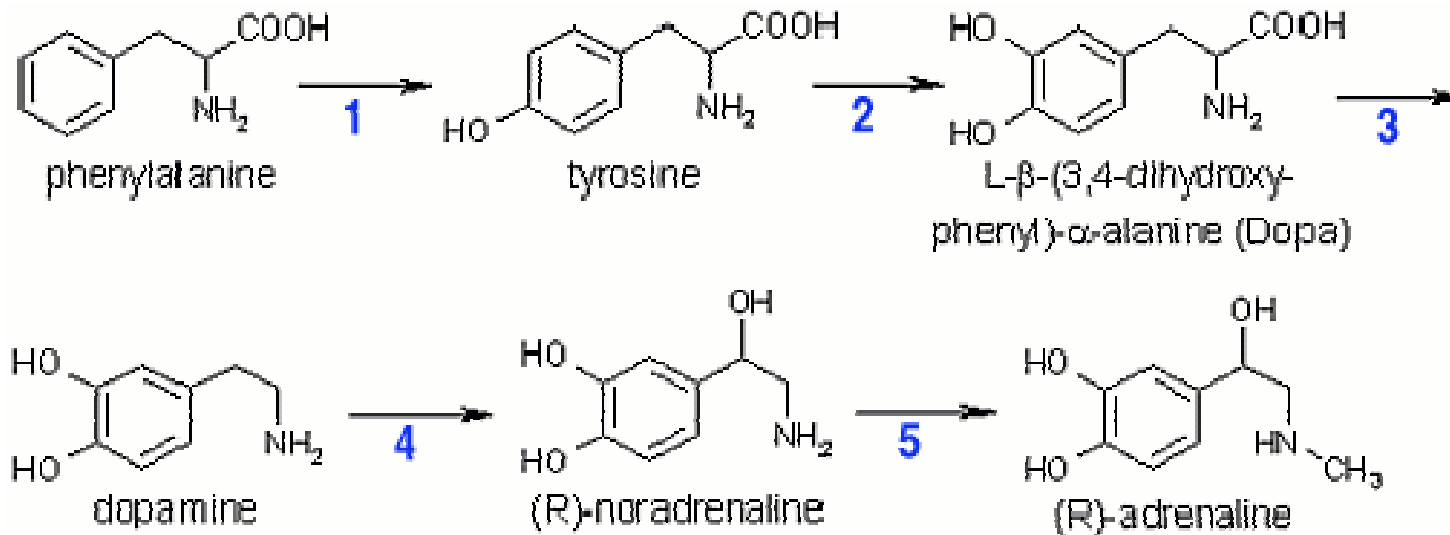
Λιπόφιλες ορμόνες: παράγωγα λιπαρών οξέων που συνδέονται σε μεμβρανικούς υποδοχείς



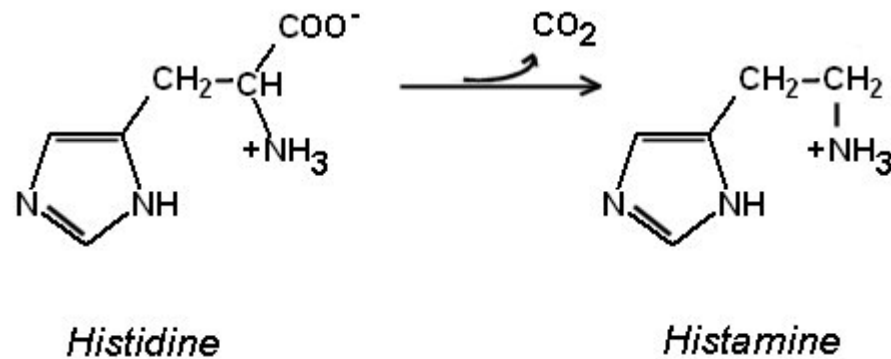
Προσταγλανδίνη Ε

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

Βιοσύνθεση της νοραδρεναλίνης/αδρεναλίνης



Βιοσύνθεση της ισταμίνης



Geoffrey West

Το 1953 ανακάλυψε την ισταμίνη και τα σιτευτικά κύτταρα, σε ένα 10χρονο cocker spaniel (Judy) που έχει όγκο σιτευτικών κυττάρων.

Περιγραφή του Henry Dale για την ανακάλυψη της αδρεναλίνης

Ο Dr George Oliver, ένας γιατρός από το Harrogate, χρησιμοποιούσε τον χειμερινό ελεύθερο χρόνο του κάνοντας πειράματα στην οικογένειά του, με μηχανήματα δικής του επινόησης, για κλινικές μετρήσεις. Σε ένα από αυτά τα πειράματα χρησιμοποίησε ένα όργανο για τη μέτρηση του πάχους της κερκιδικής αρτηρίας, και έχοντας κάνει στο γιο του, ο οποίος αξίζει ένα εξαιρετικό μνημόνιο, μια ένεση εκχυλίσματος επινεφριδιακού αδένου, που ετοίμασε από υλικό που προμηθεύτηκε από τον τοπικό χασάπη, ο Oliver πίστεψε ότι παρατήρησε μια συστολή ή, σύμφωνα με κάποιον που μετέφερε την ιστορία, μια διαστολή της κερκιδικής αρτηρίας. Ότι και να ήταν, πήγε στο Λονδίνο να πει στον Καθηγητή Schäfer αυτά που πίστευε ότι ανακάλυψε, και τον βρήκε απασχολημένο πάνω σε ένα πείραμα, όπου κατέγραφε την αρτηριακή πίεση ενός σκύλου. Ο Schäfer ήταν δύσπιστος ως προς την ιστορία του Oliver, και δεν θέλησε να διακόψει το πείραμά του. Αλλά ο Oliver περίμενε χωρίς βιασύνη υποστηρίζοντας ότι μόνο μια δόση του επινεφριδιακού του εκχυλίσματος αρκεί να ενεθεί σε μια φλέβα για να υπάρξει αποτέλεσμα. Όταν ο Schäfer τέλειωσε το πείραμά του, και μόνο για πείσει τον Oliver ότι όλα αυτά δεν είχαν κανένα νόημα, έκανε την ένεση στο σκύλο και τότε έμεινε άφωνος βλέποντας τον υδράργυρο να ανεβαίνει στο αρτηριακό μονόμετρο, μέχρι ο καταγραφέας να φτάσει στα άκρα.

Έτσι λοιπόν ανακαλύφθηκε η εξαιρετικά δραστική ουσία που παράγεται κατά ένα μέρος από τον αδένου των επινεφριδίων, και είναι γνωστή ως αδρεναλίνη

Συνηθίζεται στην **Ευρώπη** να δίνεται το όνομα **αδρεναλίνη** στην ουσία 4-[1-υδροξυ-2-(μεθυλαμινο)αιθυλο]-1,2-βενζενοδιόλη, εναλλακτικά 3,4-διυδροξυ-α-[(μεθυλαμινο)μεθυλο]βενζολική αλκοόλη.

Στις **ΗΠΑ**, η ίδια ουσία καλείται **επινεφρίνη**. Γιατί προτίμησαν οι Ευρωπαίοι τη λατινική ρίζα ενώ οι Αμερικανοί την ελληνική;



John Jacob Abel

1900. Απομόνωση από επινεφρίδια της πρώτης ορμόνης ως καθαρό κρυσταλλικό προϊόν. $C_{17}H_{15}NO_4$

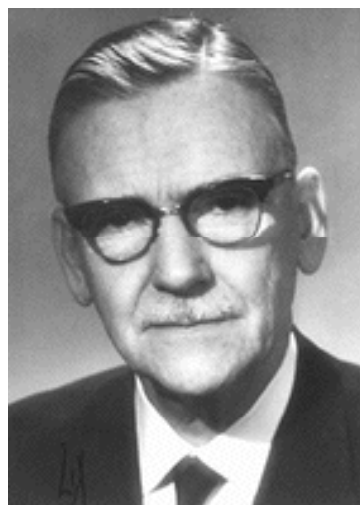
ΗΠΑ: $C_{10}H_{13}NO_3$ επινεφρίνη

Abel, J.J., de Taveau, R. On the decomposition products of epinephrin hydrate. *J. Biol. Chem.* 1905; 1: 1-32.

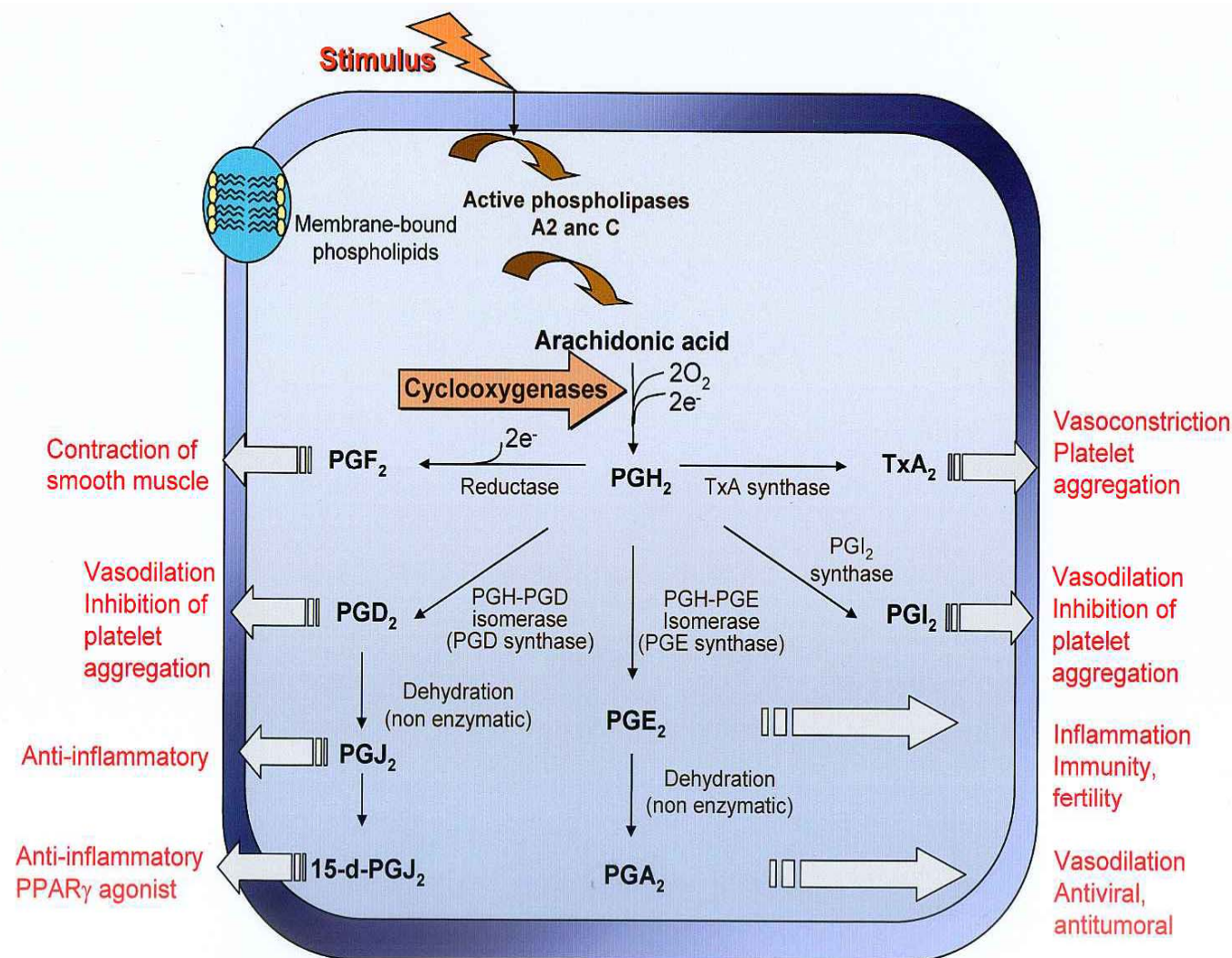


Jokichi Takamine

$C_9H_{13}NO_3$ αδρεναλίνη



Ulf von Euler
1905-1983



Το 1930-31 ανακάλυψε την Substance P.

Το 1935 ανακάλυψε τις προσταγλανδίνες από υγρά του προστάτη.

Το 1946 ανακάλυψε ότι η νοραδρεναλίνη είναι ορμόνη/νευροδιαβιβαστής.

Το 1970 πήρε το βραβείο Nobel.

Υδρόφιλες ορμόνες: πεπτίδια και πρωτεΐνες

Γλυκαγόνη (29αα)

Παράγεται από τα α-κύτταρα
του παγκρέατος

Γλυκογενόλυση στο συκώτι, απελευθέρωση λιπαρών οξέων από τα τριγλυκερίδια στο λιπώδη ιστό

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

Παράγεται από τα β-κύτταρα
του παγκρέατος

Διεγείρει την:
Μεταφορά γλυκόζης στους μύες και στο λιπώδη ιστό, καταβολισμός υδρογονανθράκων, αποθήκευση τριγλυκεριδίων στο λιπώδη ιστό, πρωτεϊνοσύνθεση, κυτταρικός πολλαπλασιασμός, αναστολή γλυκογενόλυσης

Γαστρίνη (17αα)

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

Σεκρετίνη (27αα)

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

ACTH (39αα)

Παράγεται από την πρόσθια υπόφυση, διεγείρει την έκκριση κορτιζόλης από το φλοιό των επινεφριδίων.

Follicle stimulating hormone

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

Παράγεται από την πρόσθια υπόφυση και ρυθμίζει την αύξηση, 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 (T₄ ορμόνη) και T₃ από τον θυροειδή αδένα.

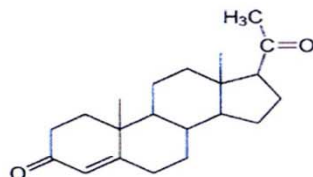
Βαζοπρεσίνη (9αα)

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

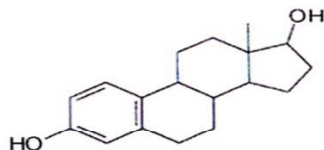
Λιπόφιλες ορμόνες: στεροειδή και ρετινοειδή

Στεροειδή

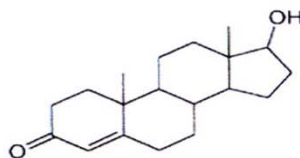
Προγεστερόνη



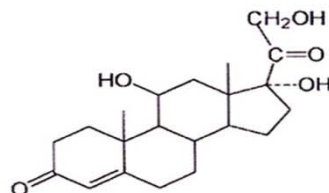
Οιστραδιόλη



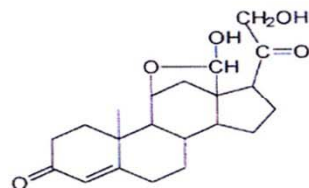
Τεστοστερόνη



Κορτιζόλη

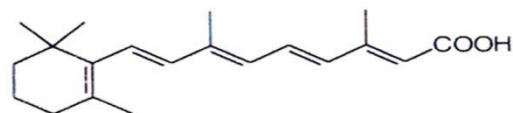


Αλδοστερόνη



Ρετινοειδή

All-trans-
ρετινικό
οξύ



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

Ανάπτυξη δευτερευόντων θηλυκών φυλετικών χαρακτηριστικών (πχ των μαστών), υπεύθυνα για την πάχυνση του ενδομητρίου.

Διαφοροποίηση και αύξηση του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος, διέγερση των δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών, αύξηση σκελετικών μυών.

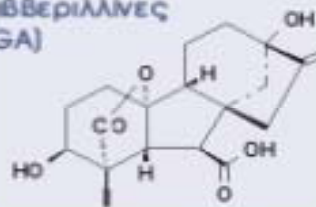
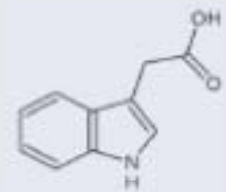
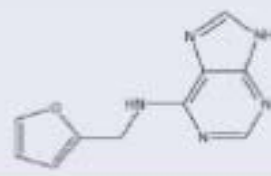
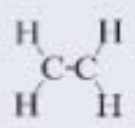
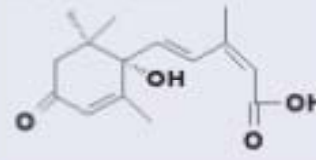
Μεταβολισμός υδρογονανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών, αντι-φλεγμονώδες και ανοσοκατασταλτικό.

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.

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

Τα είδη των διαβιβαστών

- Ορμόνες : Μικρά υδρόφιλα μόρια (επινεφρίνη, 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)
- Φυτικές ορμόνες: γιββεριλλίνες, αυξίνη, κυτοκινίνη, αιθυλένιο, αψιζικό οξύ)
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.

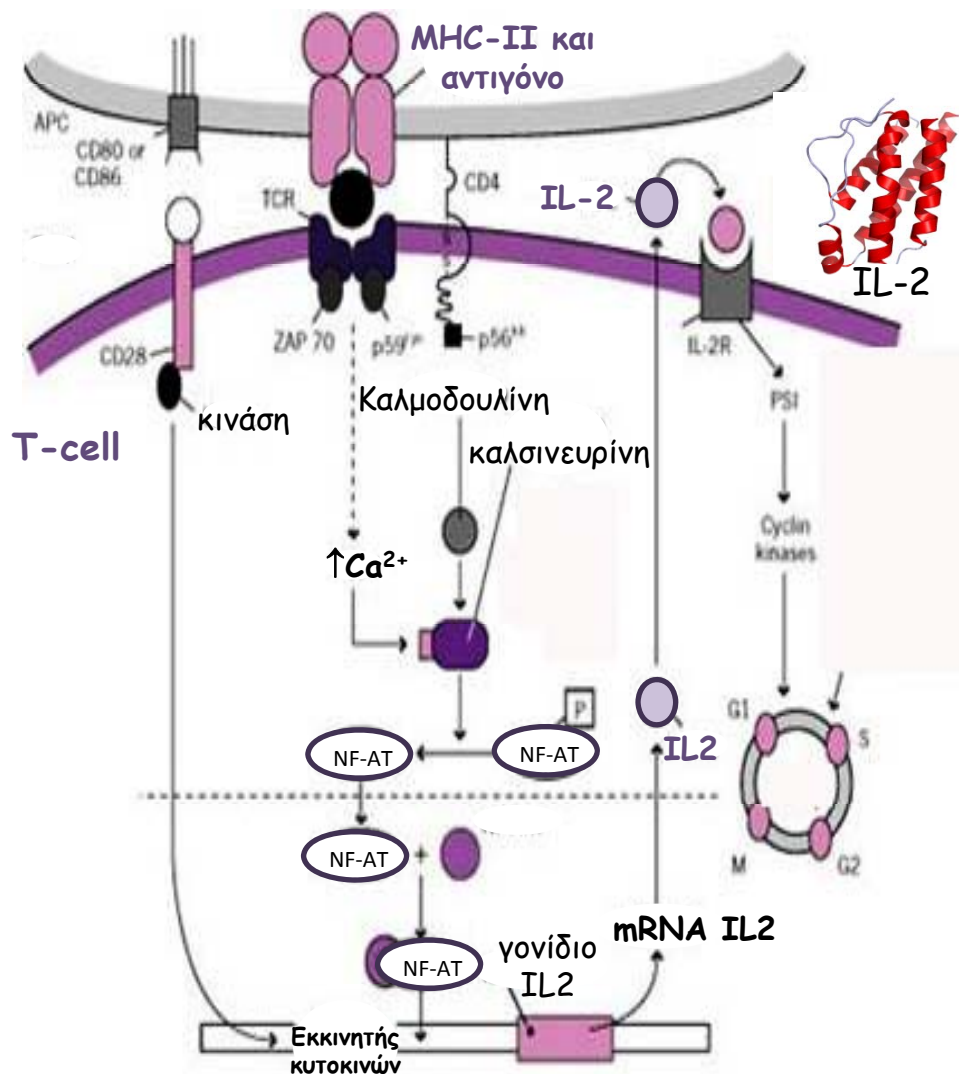
Ορμόνη	Πού παράγεται	Δράση	Πώς ανακαλύφθηκε
Γιββεριλλίνες (GA) 	Στα μεριστώματα των κορυφαίων οφθαλμών και ριζών, στα νεαρά φύλλα και στο έμβρυο.	Επάγουν την επιμήκυνση του βλαστού, την ανάπτυξη των καρπών, την άρση του λήθαργου στα σπέρματα.	Μύκητες που παράγουν γιββεριλλίνες προσβάλλουν φυτά ριζιού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

Τα είδη των διαβιβαστών

- Ορμόνες : Μικρά υδρόφιλα μόρια (επινεφρίνη, 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)
- Φυτικές ορμόνες: γιββεριλλίνες, αυξίνη, κυτοκινίνη, αιθυλένιο, αψιζικό οξύ)
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.
- Κυτοκίνες: ιντερλευκίνες (IL-1 έως -35), ιντερφερόνες (IFN α , β , γ), TNFs.
Περίπου 80 πεπτίδια (10-70kD) με παρακρινή και αυτοκρινή δράση.

Ιντερλευκίνες (IL)

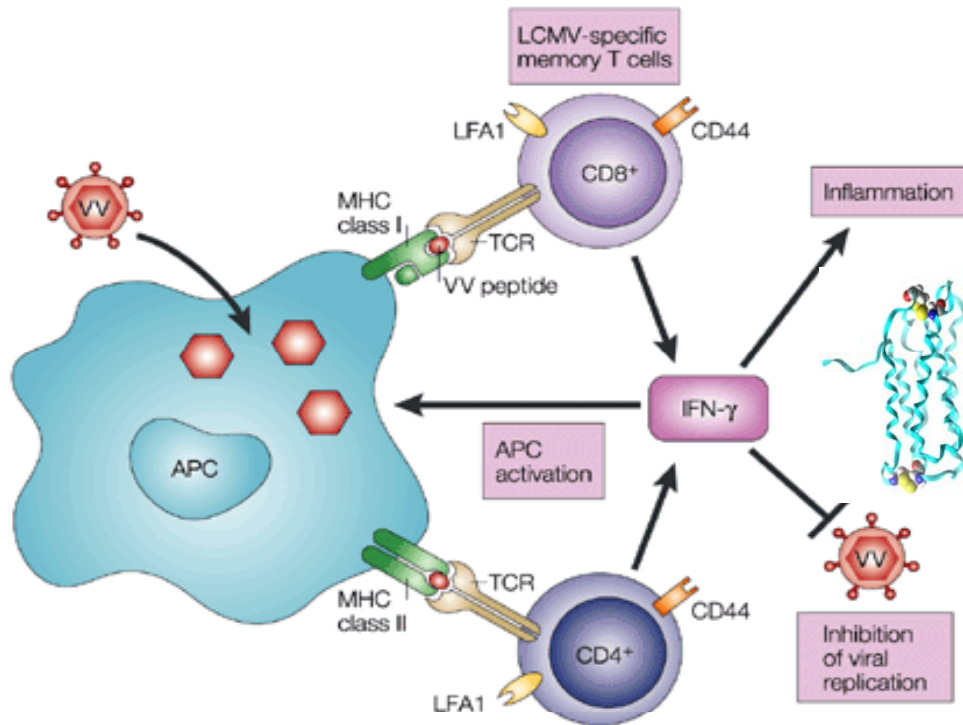
Μεσολαβούν στην επικοινωνία ανάμεσα (Inter) στα λευκοκύτταρα (leukocytes)



Το 1965, σε καλλιέργεια λευκοκυττάρων ανακαλύφθηκε ένας διαλυτός παράγοντας που προκαλούσε πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων, και ονομάστηκε Blastogenic Factor.

Το 1975, σε καλλιέργεια T-κυττάρων ανακαλύφθηκε ένας παράγοντας που προκαλούσε πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και ονομάστηκε T-cell growth factor.

Το 1983, ο Kendal Smith από το Dartmouth Medical School, απομόνωσε τον παράγοντα. Ήταν μια γλυκοσυλιωμένη πρωτεΐνη 15 kDa. Ονομάστηκε ιντερλευκίνη-2 (παρότι απομονώθηκε πρώτη) γιατί τα πειράματα έδειχναν την ύπαρξη ενός άλλου παράγοντα (IL-1) που παράγεται από τα μακροφάγα και διευκολύνει την παραγωγή IL-2 από τα T-κύτταρα.



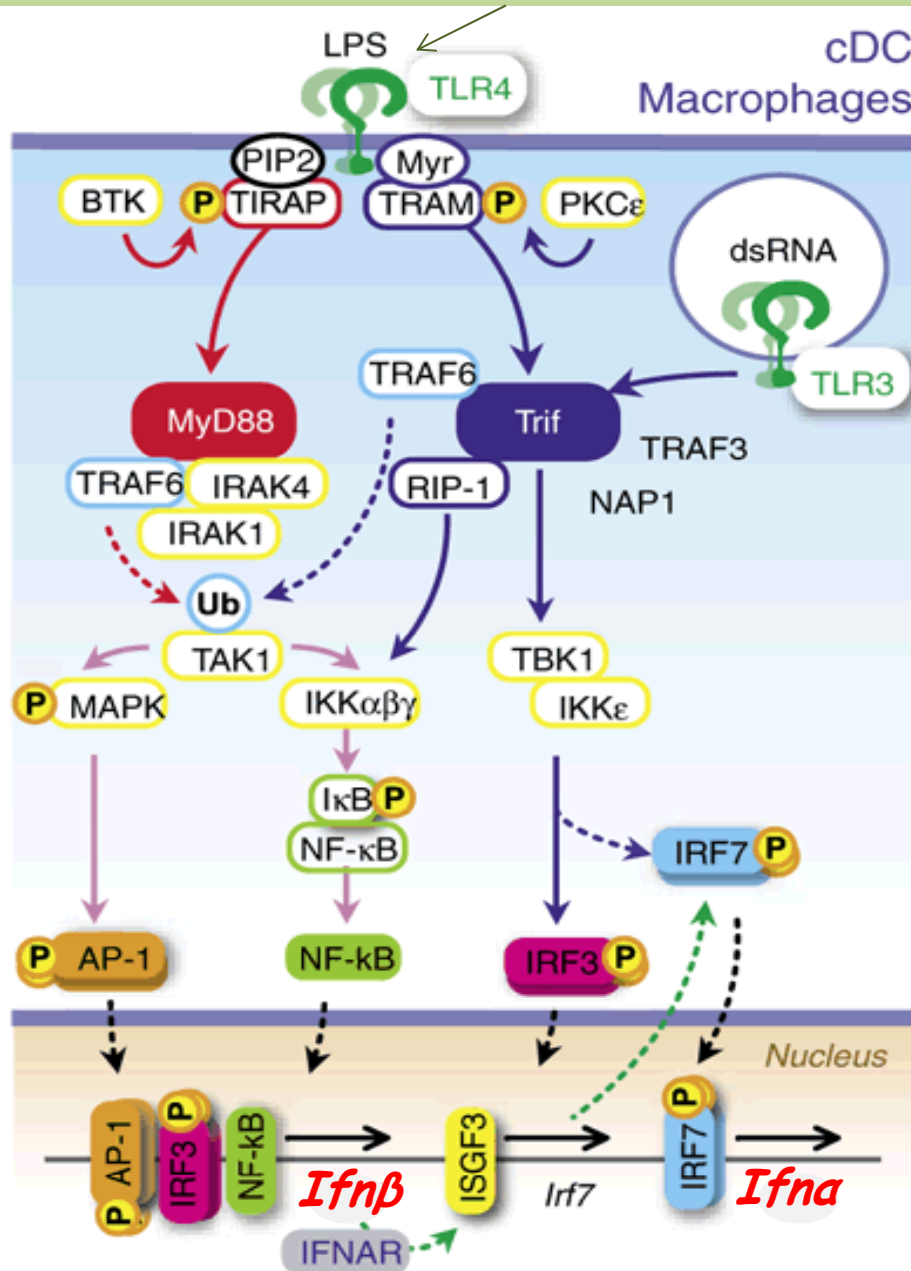
Ιντερφερόνες (IFN)
Μεσολαβούν (Interfere) στην αντιγραφή του ιού μέσα στο κύτταρο ξενιστή

IFNs-I: INF-α, INF-β και INF-Ω
INF-II: INF-γ (κυτταροτοξικός αντικαρκινικός παράγοντας)

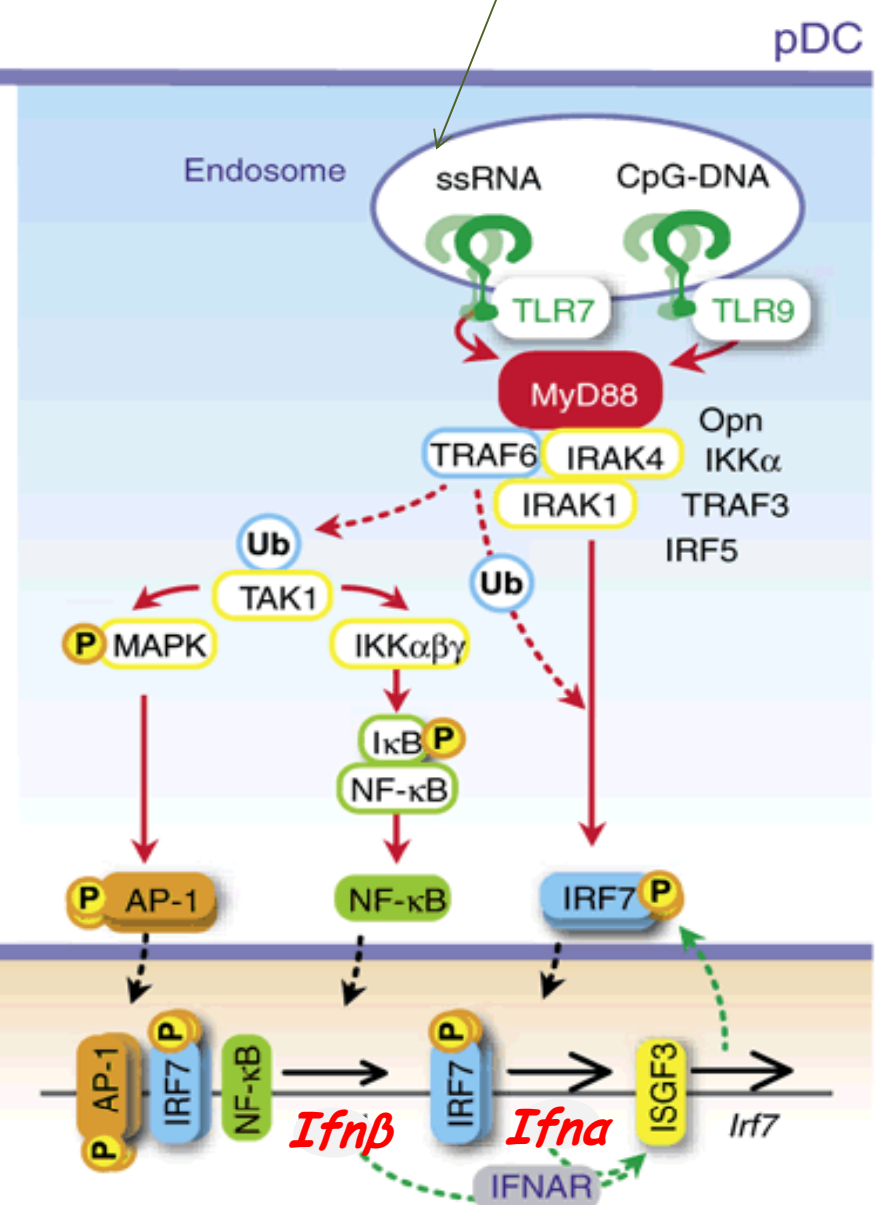
Το 1954, προτάθηκε τους Nagano και Kojima, από το πανεπιστήμιο του Τόκιο, η ύπαρξη ενός "viral inhibitory factor" που βρίσκεται στα μέρη ιστού, ο οποίος έχει ενοφθαλμιστεί με ανενεργό στέλεχος ενός ιού. Το 1958, οι δύο Γιαπωνέζοι έδειξαν ότι η αντι-ϊική δραστηριότητα διαρκούσε 1-4 μέρες και δεν οφείλονταν στην παραγωγή αντισωμάτων.

Το 1957, προτάθηκε από το National Institute for Medical Research στο Λονδίνο, από τους Alick Isaacs και Jean Lindenmann, 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.

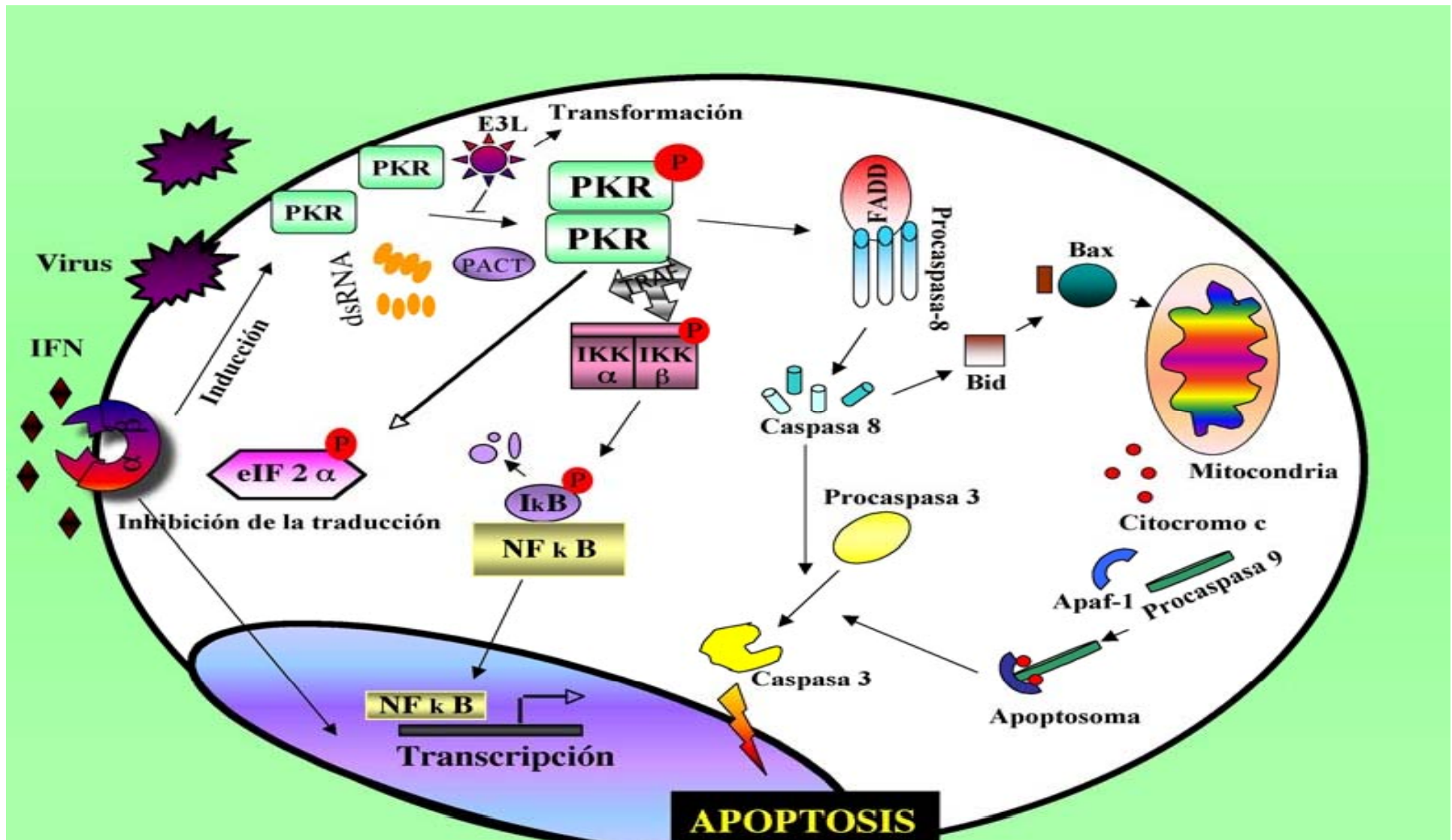
Ιικές γλυκοπρωτεΐνες, βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες



Δίκλωνο RNA του ιού



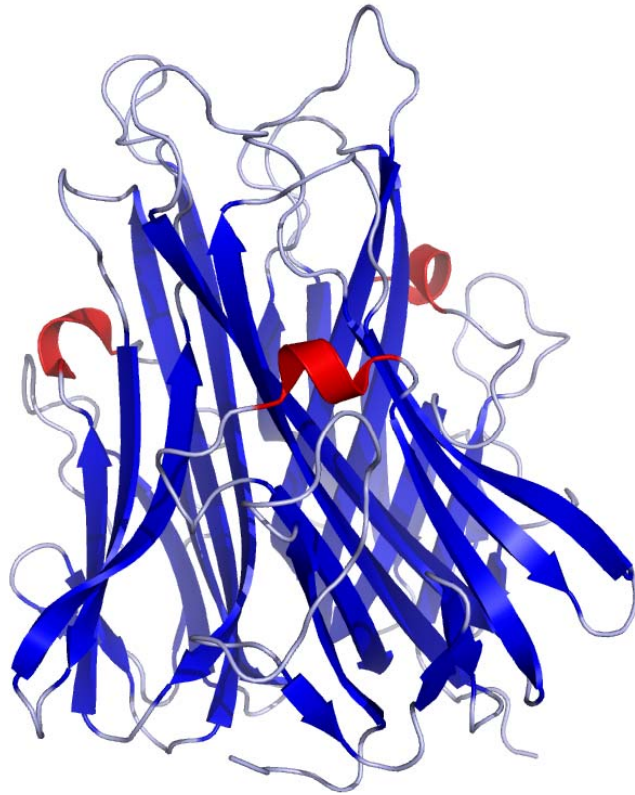
Ο ιός επάγει την παραγωγή IFNs



Καθώς ένα μολυσμένο με ιό κύτταρο πεθαίνει απελευθερώνει μαζί με τα αντίγραφα του ιού και ιντερφερόνη (η οποία έχει σκοπό να προστατεύσει τα γειτονικά κύτταρα από την μόλυνση).

Το κύτταρο ως απάντηση στην IFN παράγει την **κινάση PKR**.

Η PKR φωσφορυλιώνει την **πρωτεΐνη eIF2α** (αναστέλλει τη μεταγραφή του ιού) και ταυτόχρονο οδηγεί το κύτταρο σε απόπτωση.



TNF : Tumor Necrosis Factor
Επάγει τη φλεγμονή, οδηγεί σε
απόπτωση και αναστέλλει την
ογκογένεση

Το 1968, προτάθηκε ταυτόχρονα από τα πανεπιστήμια Yale και California, η ύπαρξη ενός κυτταροτοξικού παράγοντα που παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και ονομάστηκε λεμφοτοξίνη.

Το 1975, προτάθηκε από το Memorial Cancer Center, 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 : TNF α και η λεμφοτοξίνη: TNF β .

Το 1985, ανακαλύφθηκε ότι η ορμόνη καχεξίνη που προκαλούσε καχεξία (ελάττωση βάρους, ατροφία μυών, κούραση, ανορεξία) ήταν ο TNF.

Τα είδη των διαβιβαστών

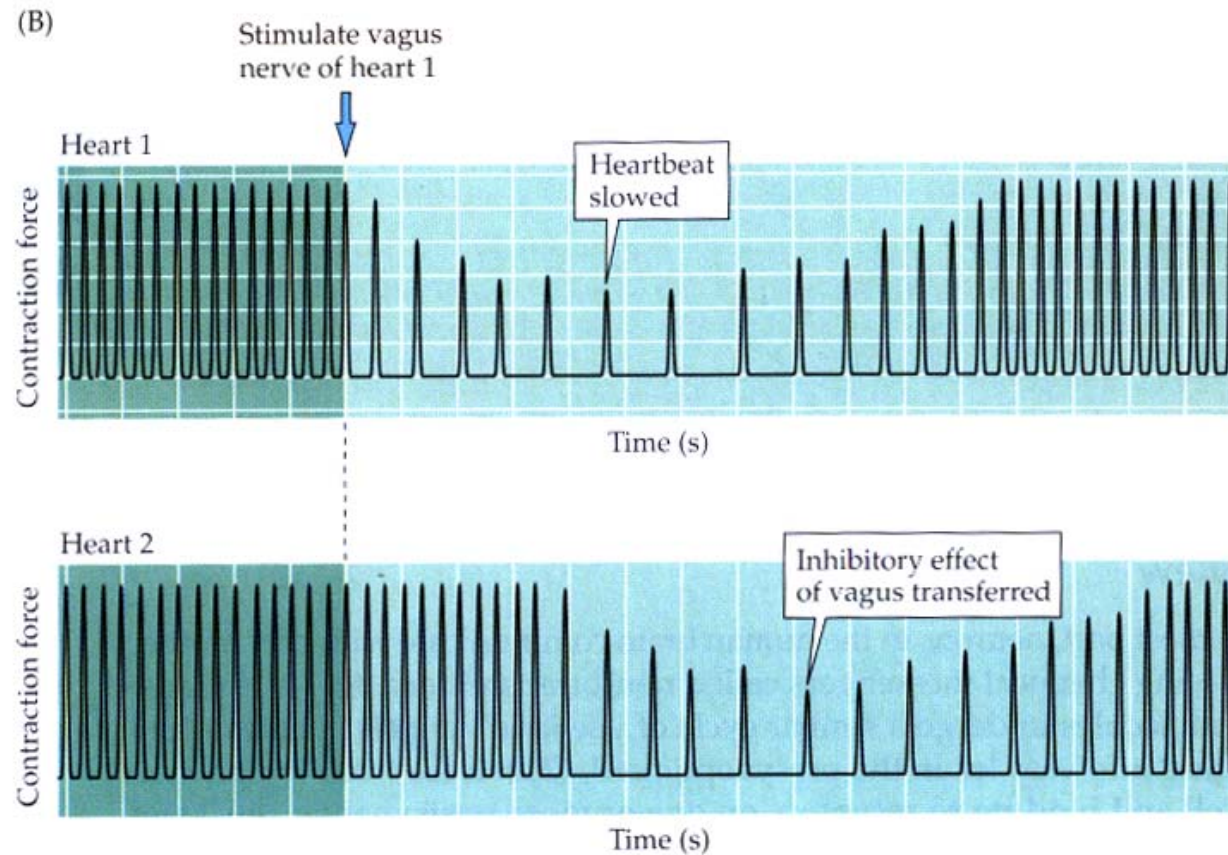
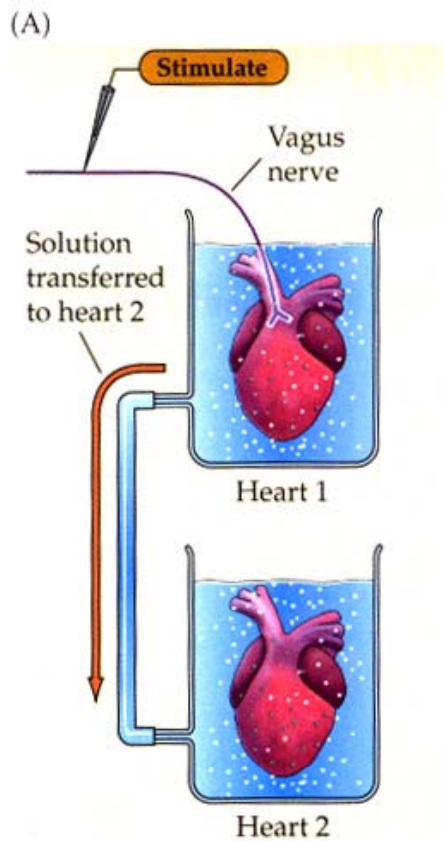
- Ορμόνες : Μικρά υδρόφιλα μόρια (επινεφρίνη, ισταμίνη)
Υδρόφιλα πεπτίδια και πρωτεΐνες (ινσουλίνη, γλυκαγόνη, TSH, FSH)
Λιπόφιλα μόρια που συνδέονται σε μεμβρανικούς υποδοχείς
(προσταγλανδίνες)
Λιπόφιλα μόρια που συνδέονται σε πυρηνικούς υποδοχείς
(προγεστερόνη, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη, κορτιζόλη,
αλδοστερόνη, ρετινοϊκό οξύ)
- Φυτικές ορμόνες: γιββεριλλίνες, αυξίνη, κυτοκινίνη, αιθυλένιο, αψιζικό οξύ
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.
- Κυτοκίνες: ιντερλευκίνες(IL1-35), ιντερφερόνες (IFN α , β , γ), TNFs.
Περίπου 80 πεπτίδια (10-70kD) με παρακρινή και αυτοκρινή δράση.
- Αυξητικοί παράγοντες: PDGF, EGF, FGF



Otto Loewi

1903: Ιδέα της χημικής μεταγωγής ανάμεσα στα νεύρα

Vagusstoff: ουσία του πνευμονογαστρικού
Ακετυλοχολίνη = ελάττωση της σύσπασης

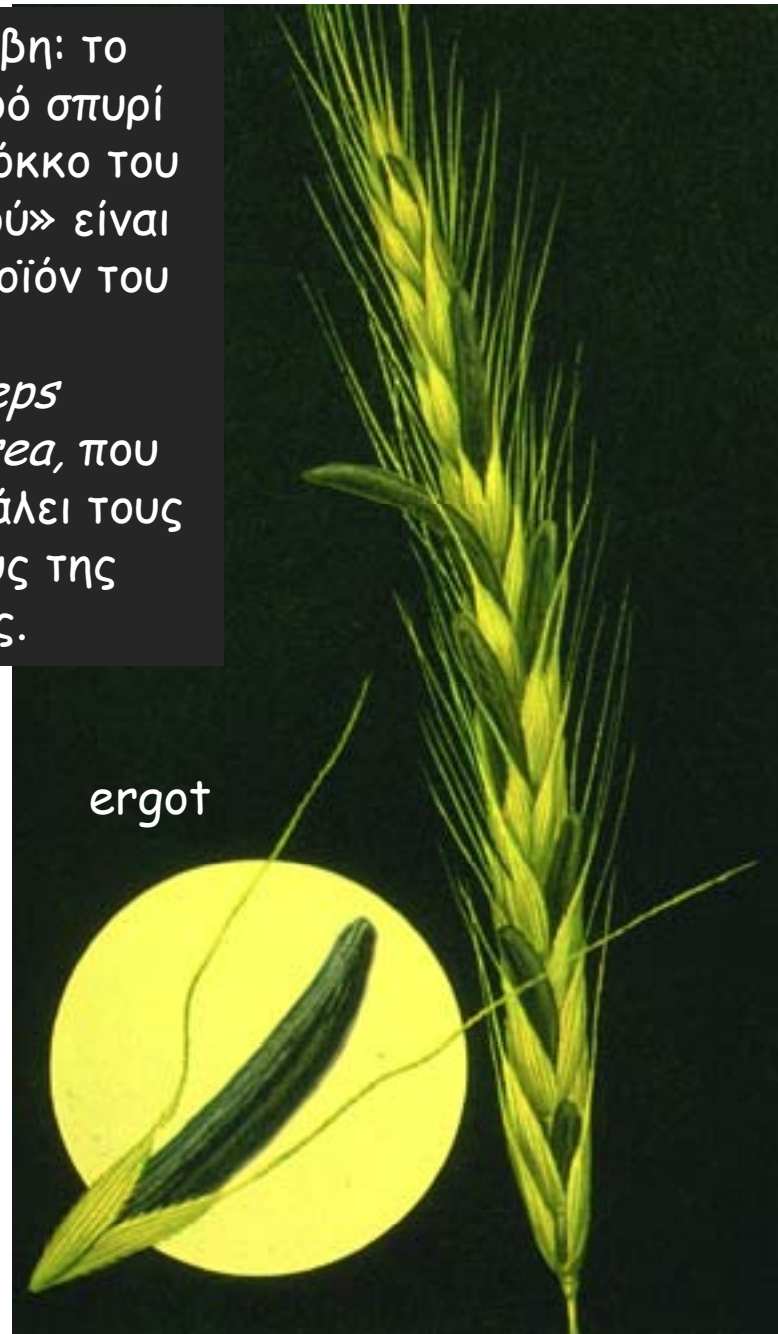


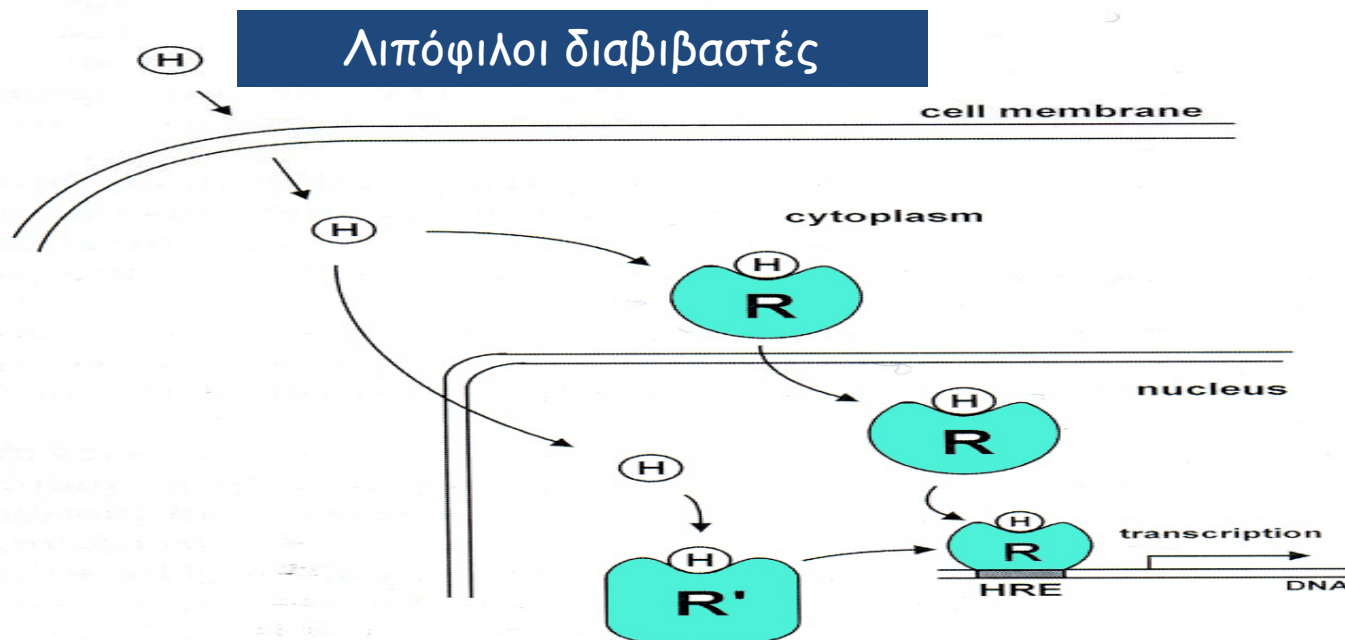
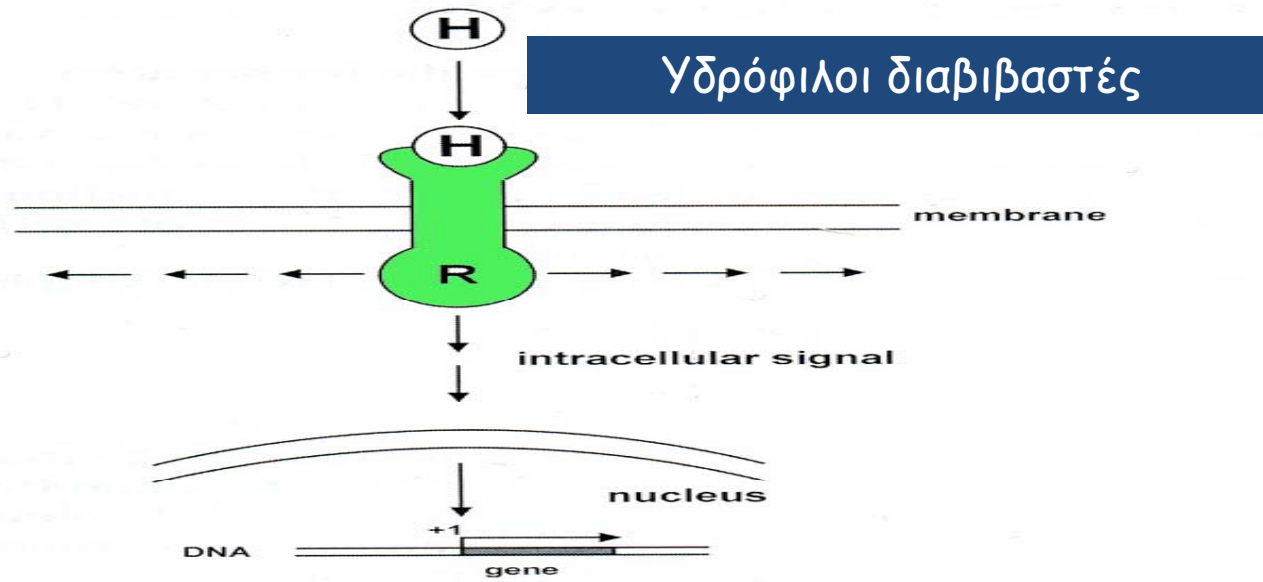


Sir Henry Dale

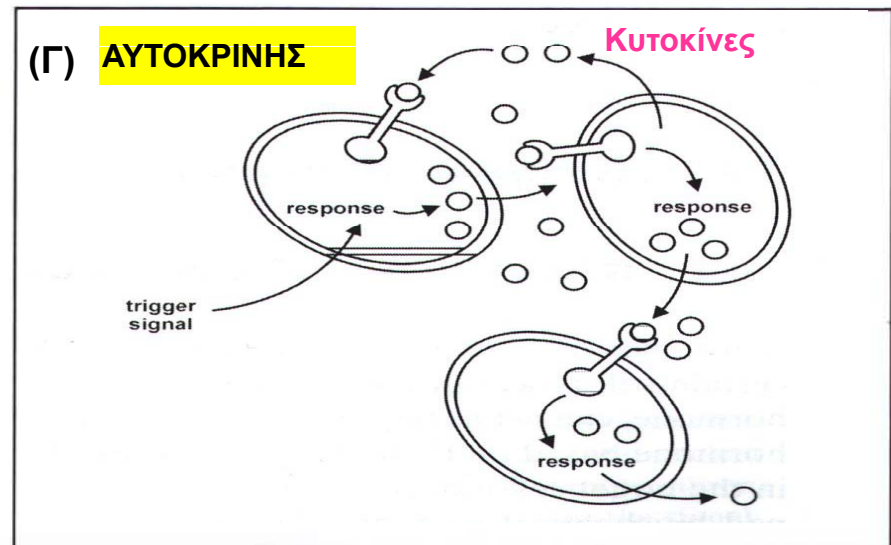
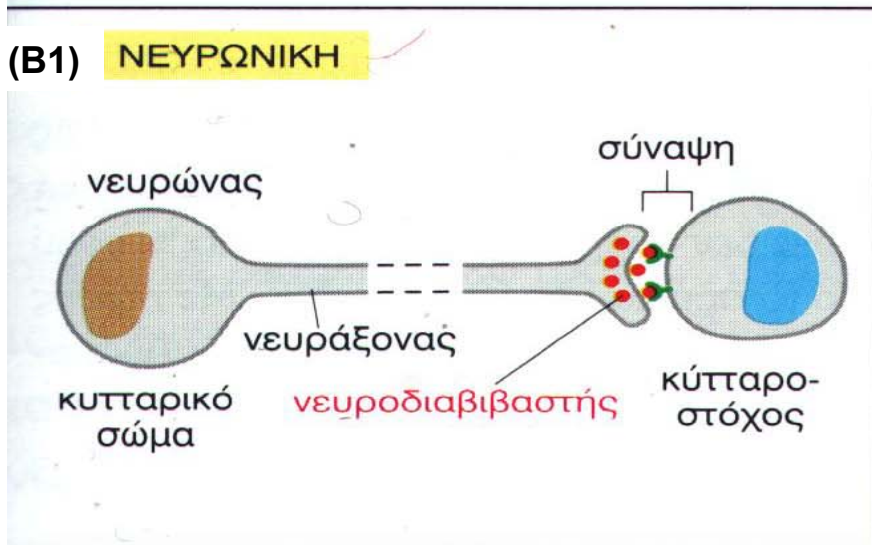
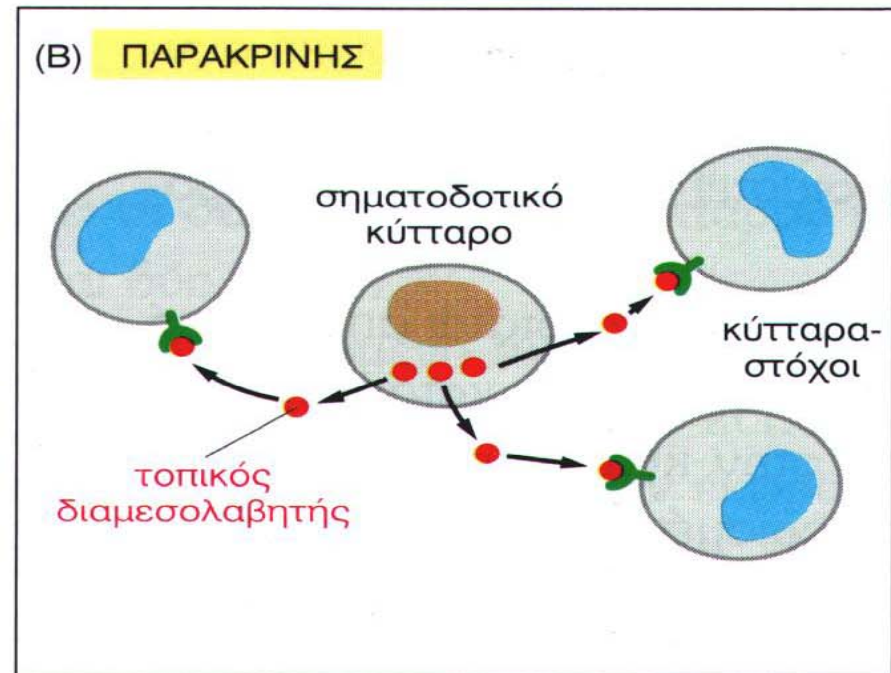
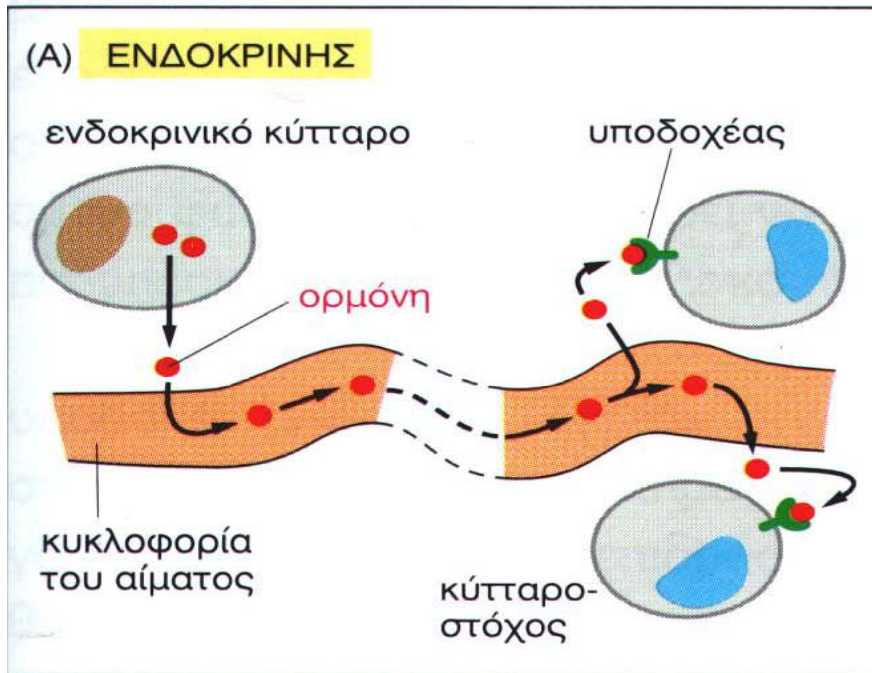
Η ακετυλοχολίνη απομονώθηκε αρχικά (1914) ως συστατικό εκχυλίσματος ερυσίβης (ergot)

«Ερυσίβη: το βλαβερό σπυρί στον κόκκο του σταχυού» είναι ένα προϊόν του μύκητα *Claviceps purpurea*, που προσβάλλει τους κόκκους της σίκαλης.



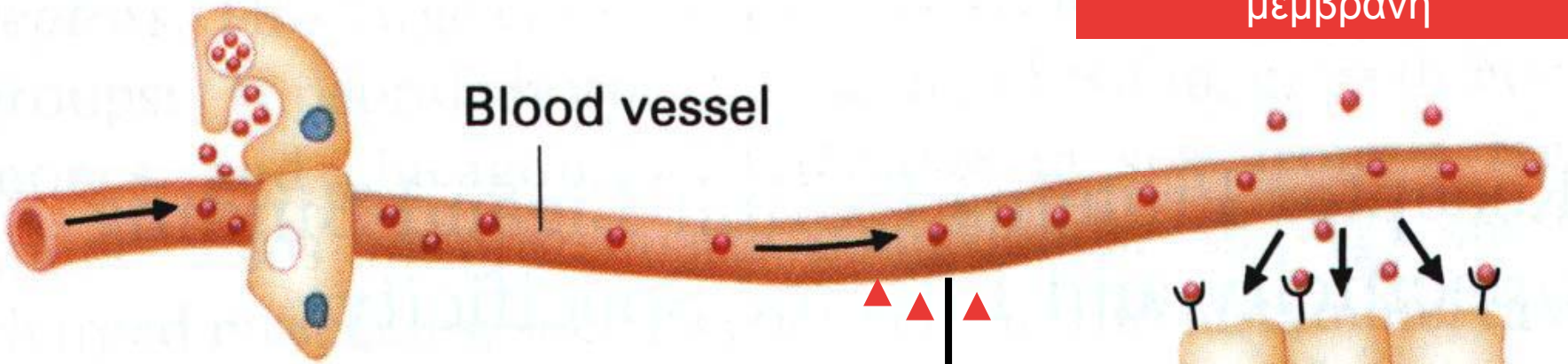


Η σηματοδότηση μέσω εξωκυτταρικού μηνύματος



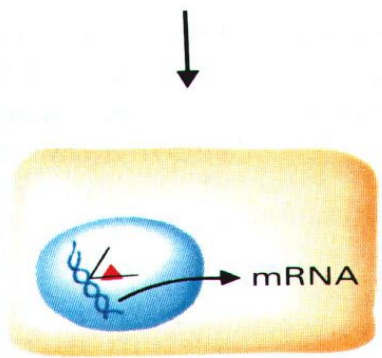
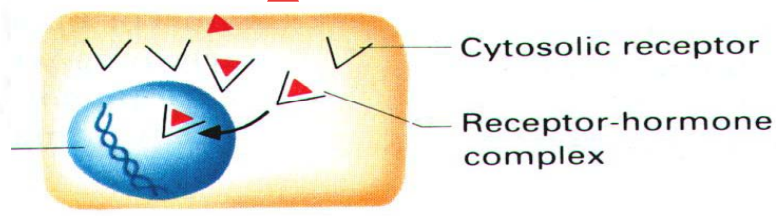
Ενδοκρινής σηματοδότηση

2. Η ορμόνη δεν διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη



Έκκριση ορμόνης από ενδοκρινή αδένες και απελευθέρωση στην κυκλοφορία του αίματος

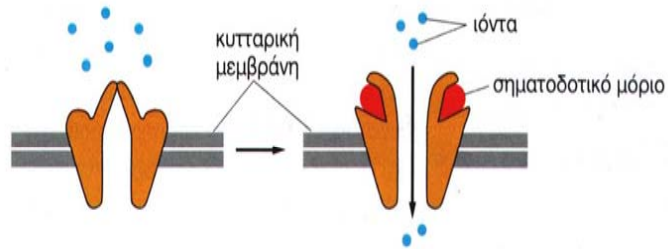
1. Η ορμόνη διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη



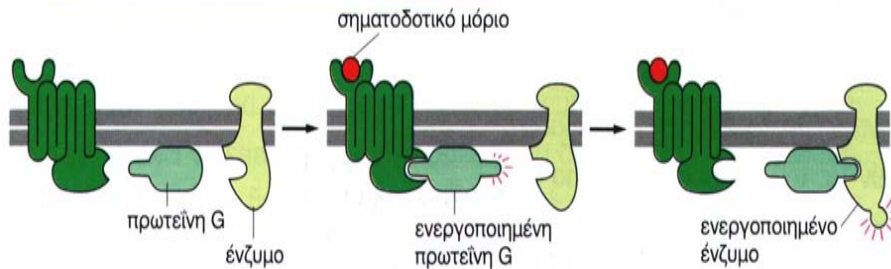
Ρύθμιση μεταγραφής ειδικών γονιδίων

Είδη Υποδοχών

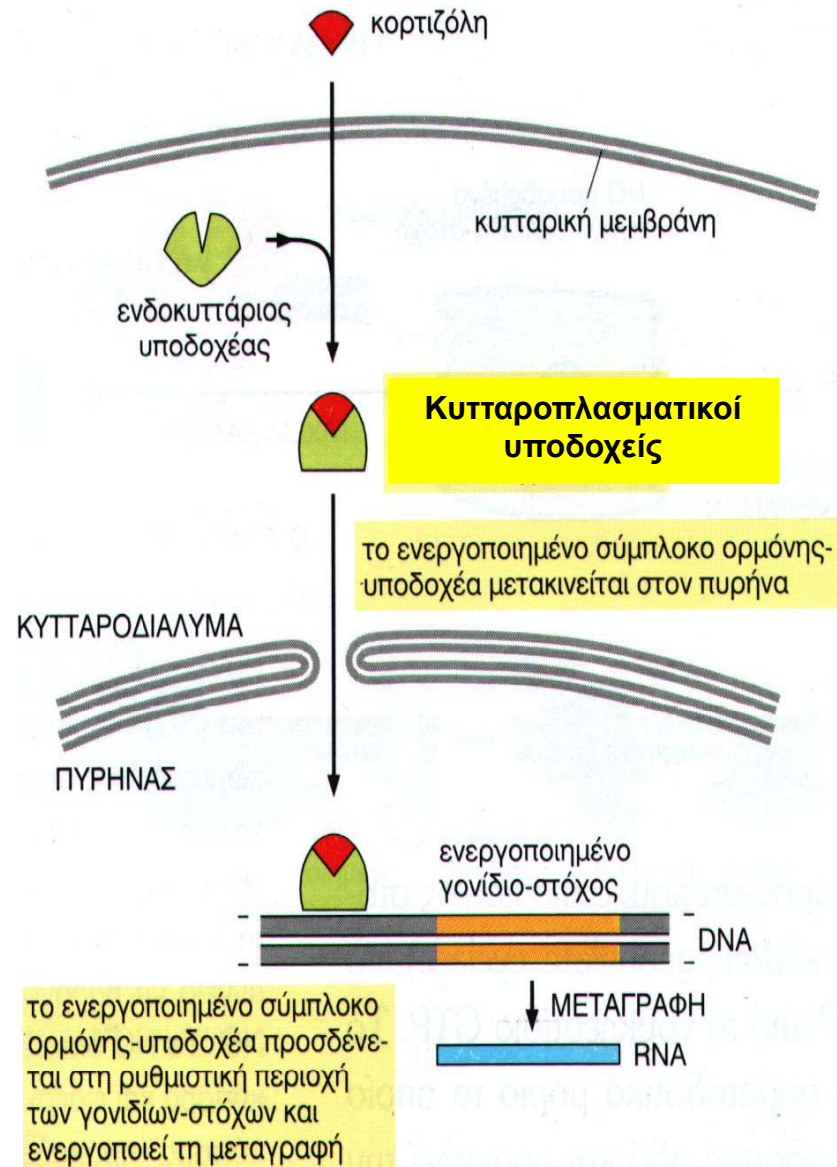
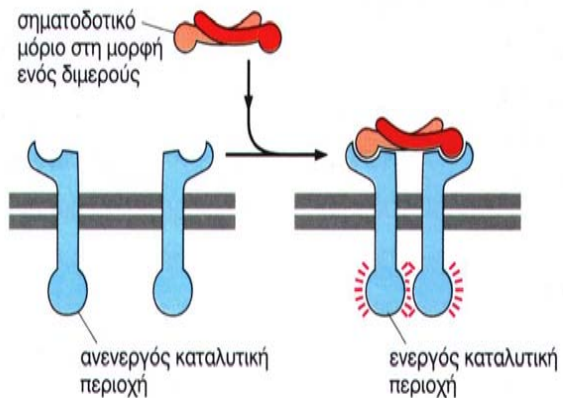
Υποδοχείς-κανάλια ιόντων

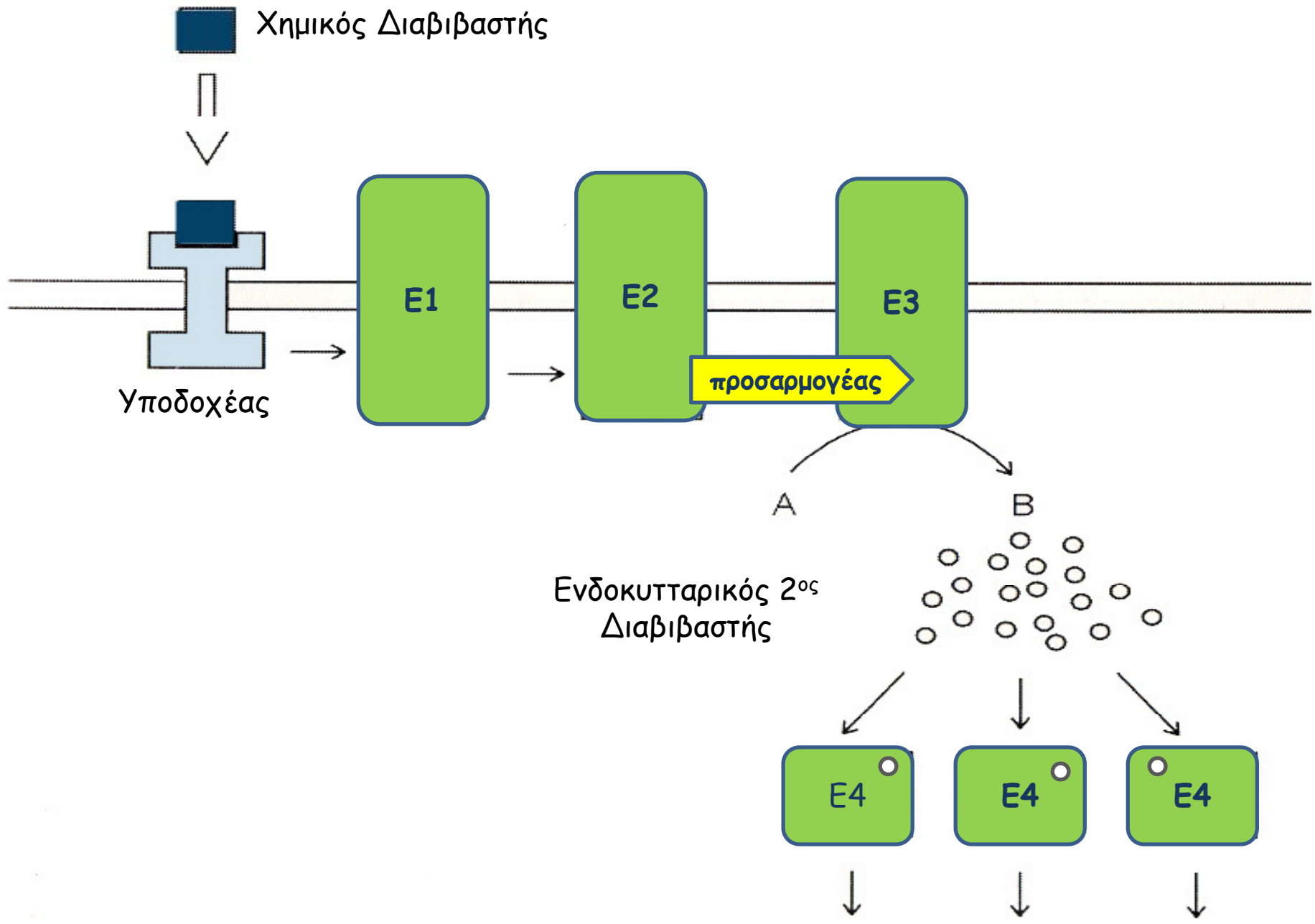


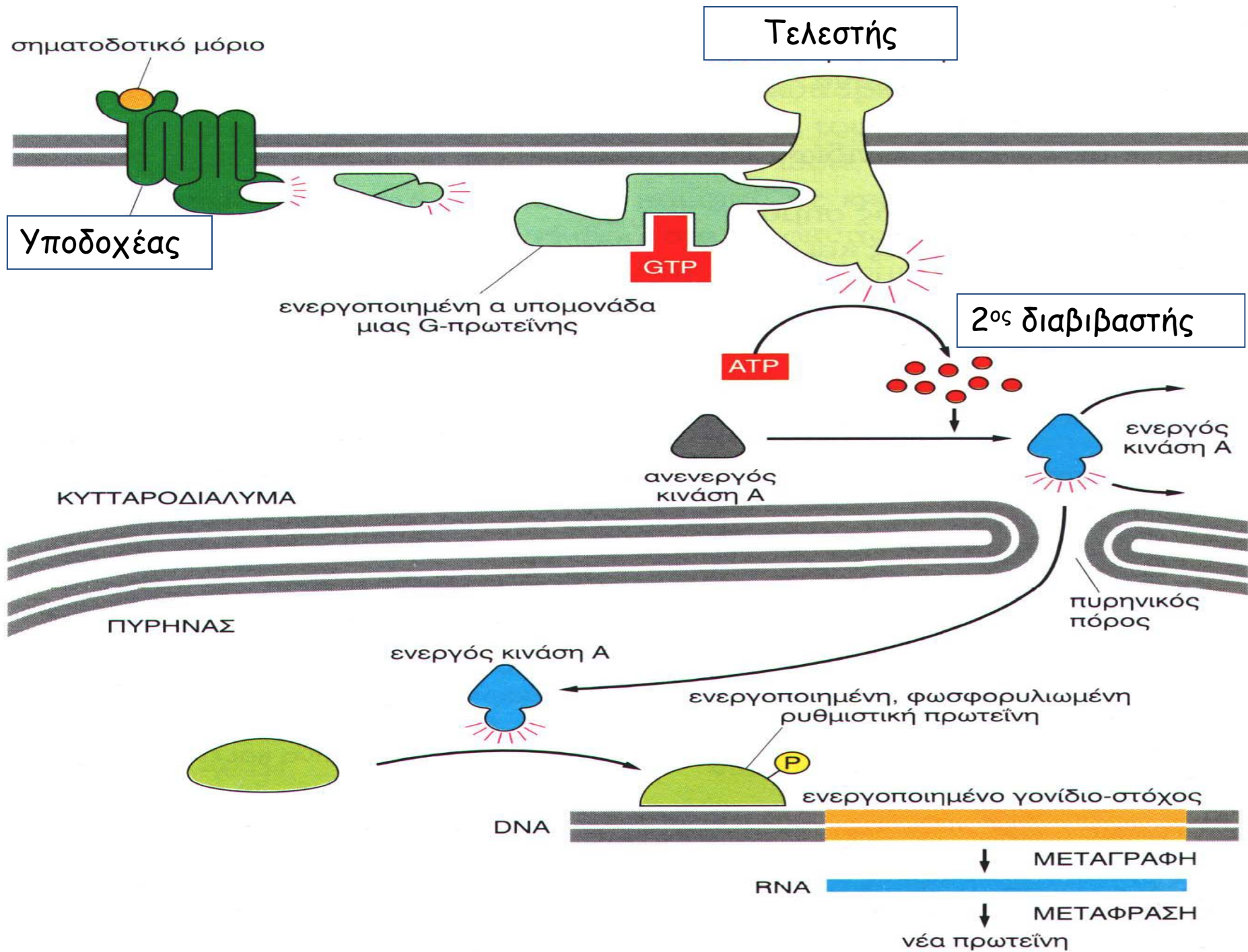
Υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνες G



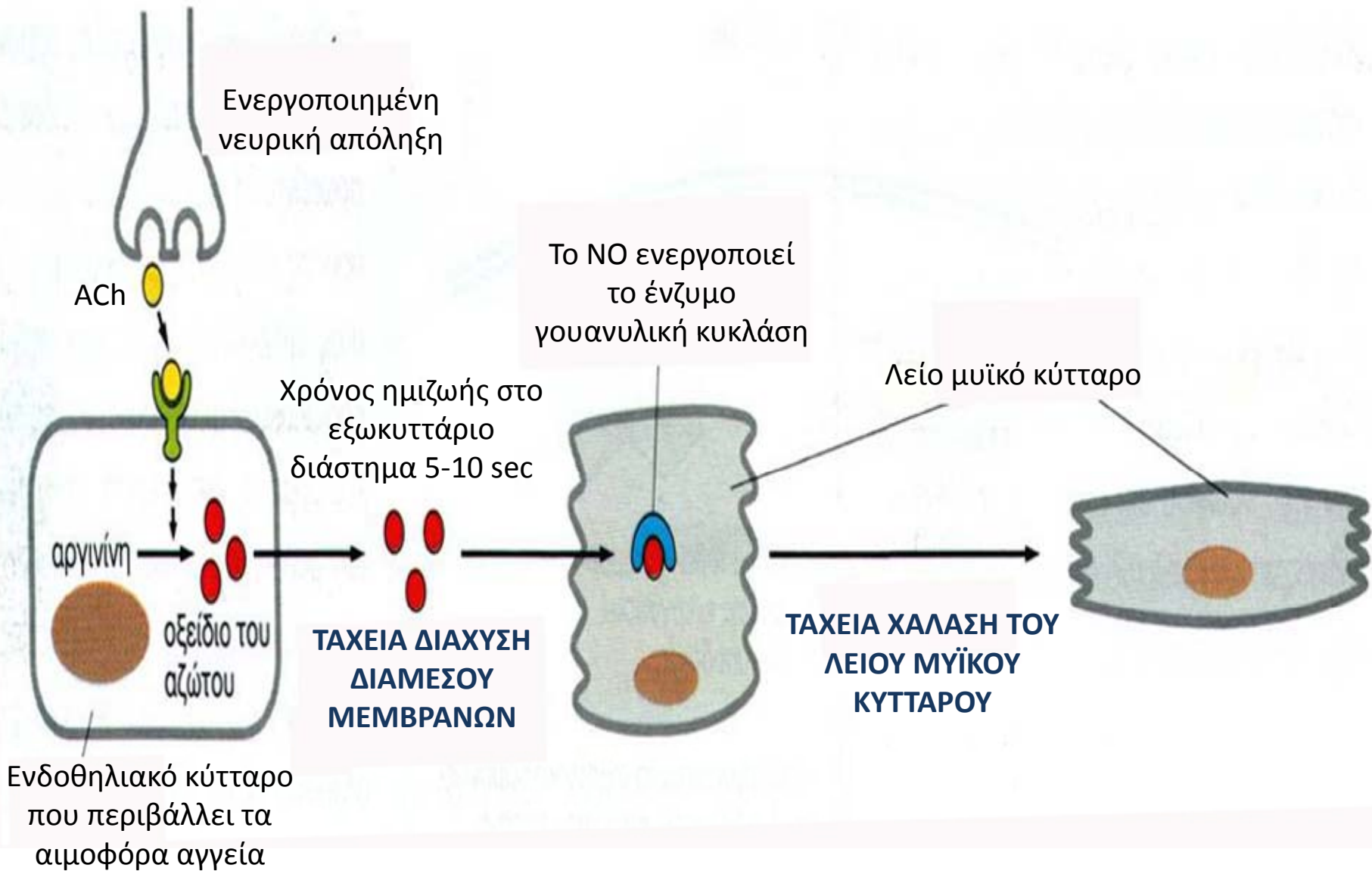
Υποδοχείς με δραστικότητα κινάσης

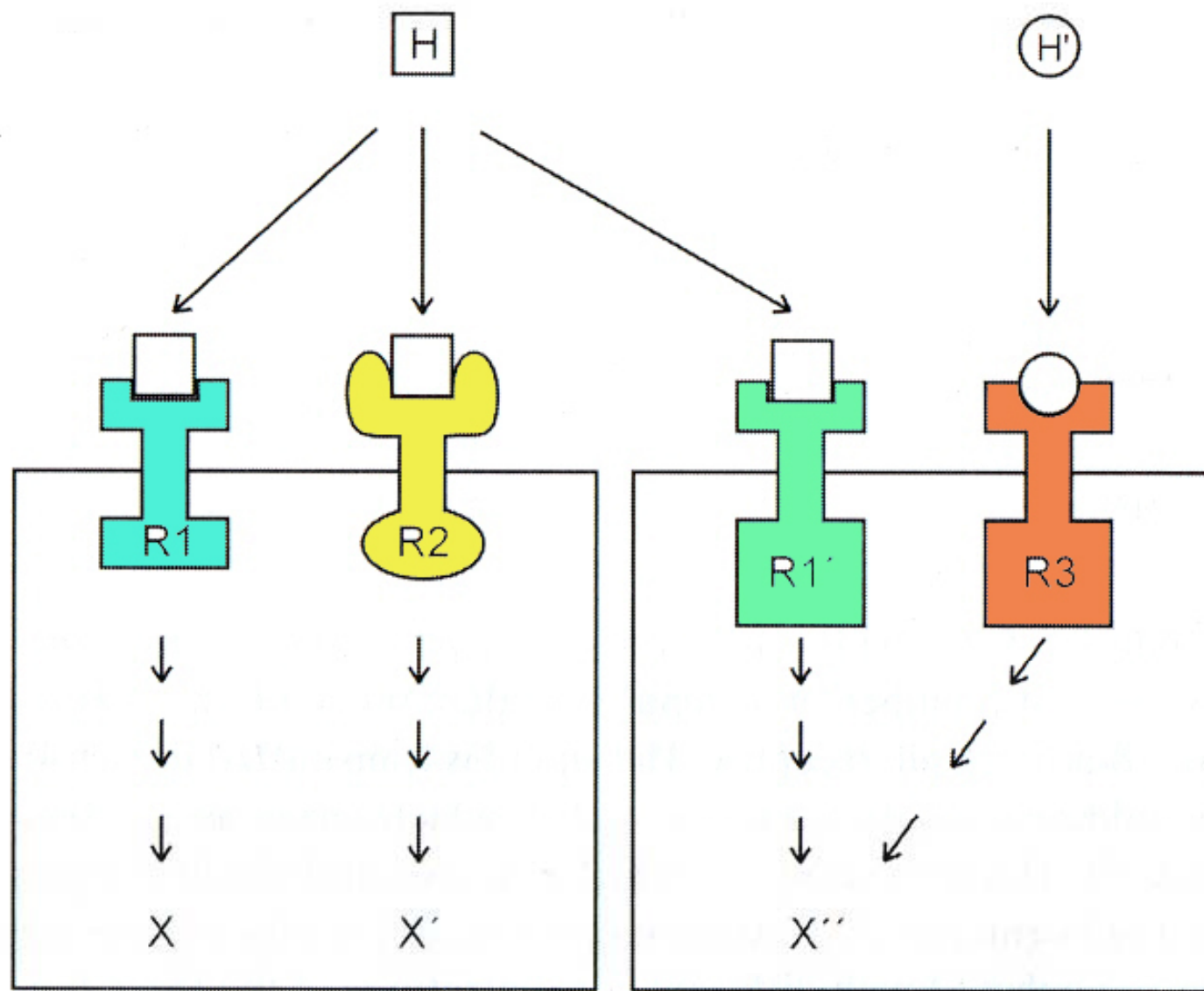






NO: Διαλυτό αέριο που εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου και ενεργοποιεί άμεσα το ένζυμο γουανυλική κυκλάση



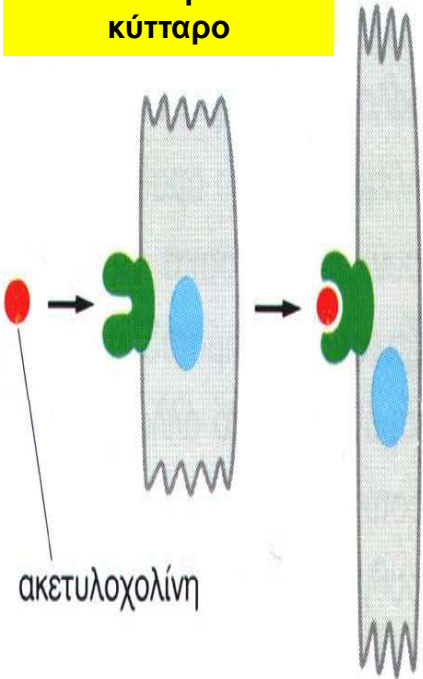


cell type 1

cell type 2

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

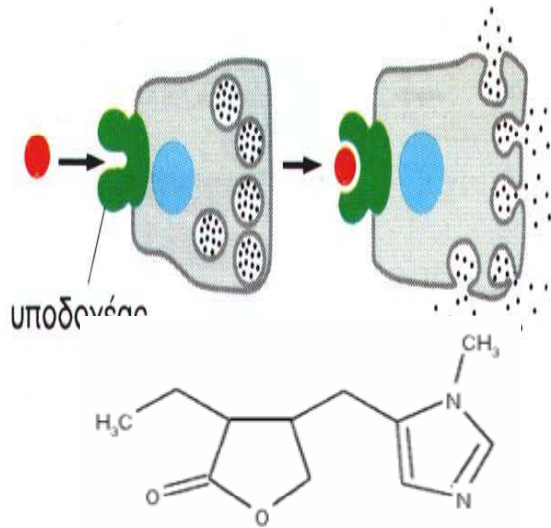
Μυϊκό καρδιακό κύτταρο



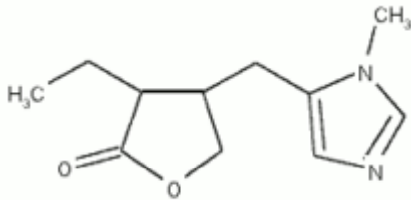
ακετυλοχολίνη

ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΟΛΗΣ

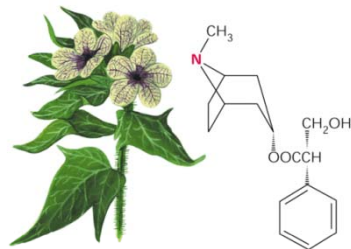
Κύτταρο σιελογόνου αδένα



ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ



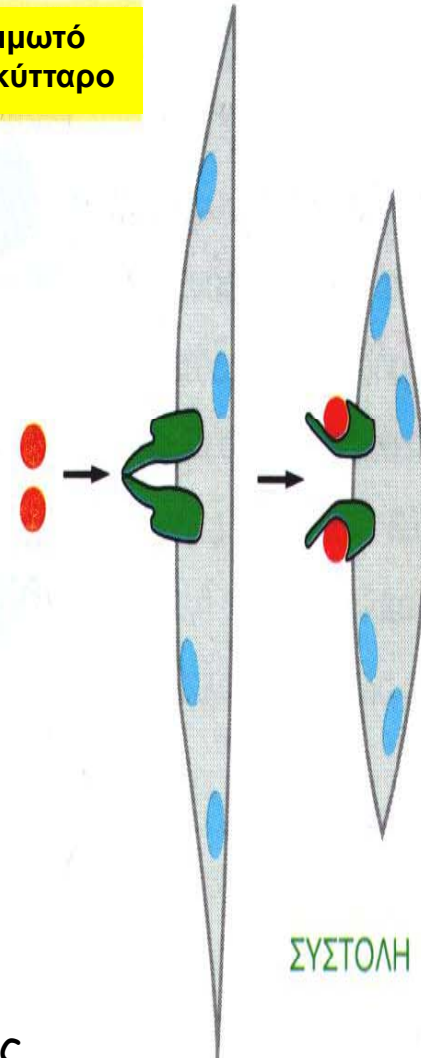
Πιλοκαρπίνη: αγωνιστής M₃



Hyoscyamus niger

Atropine

Γραμμωτό μυϊκό κύτταρο



ΣΥΣΤΟΛΗ

Ατροπίνη: ανταγωνιστής Μουσκαρινικός

Ενίσχυση του Σήματος

διαβιβαστής

Υποδοχέας

Ο διαβιβαστής ενεργοποιεί τον υποδοχέα

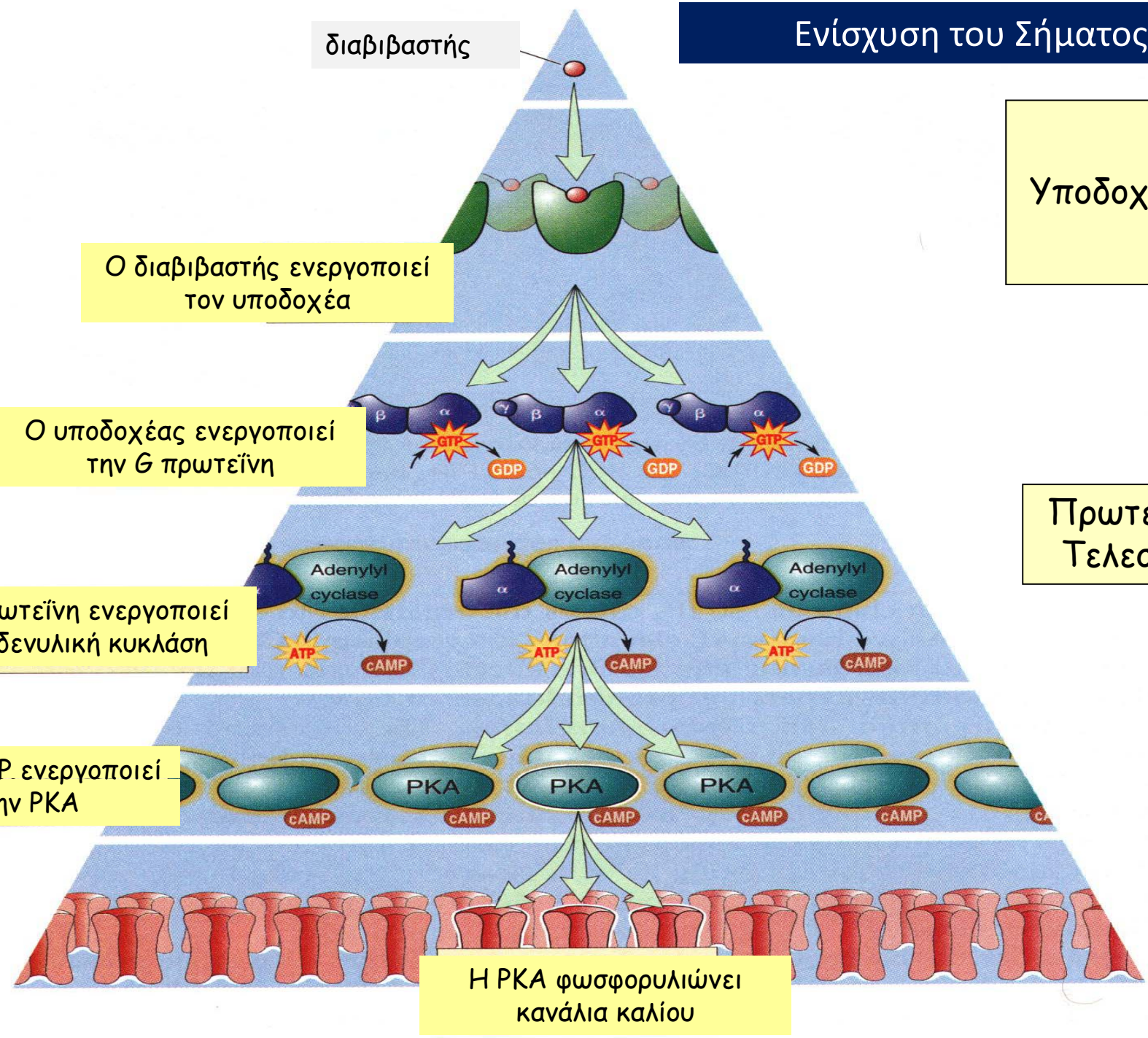
Ο υποδοχέας ενεργοποιεί την G πρωτεΐνη

Η G πρωτεΐνη ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση

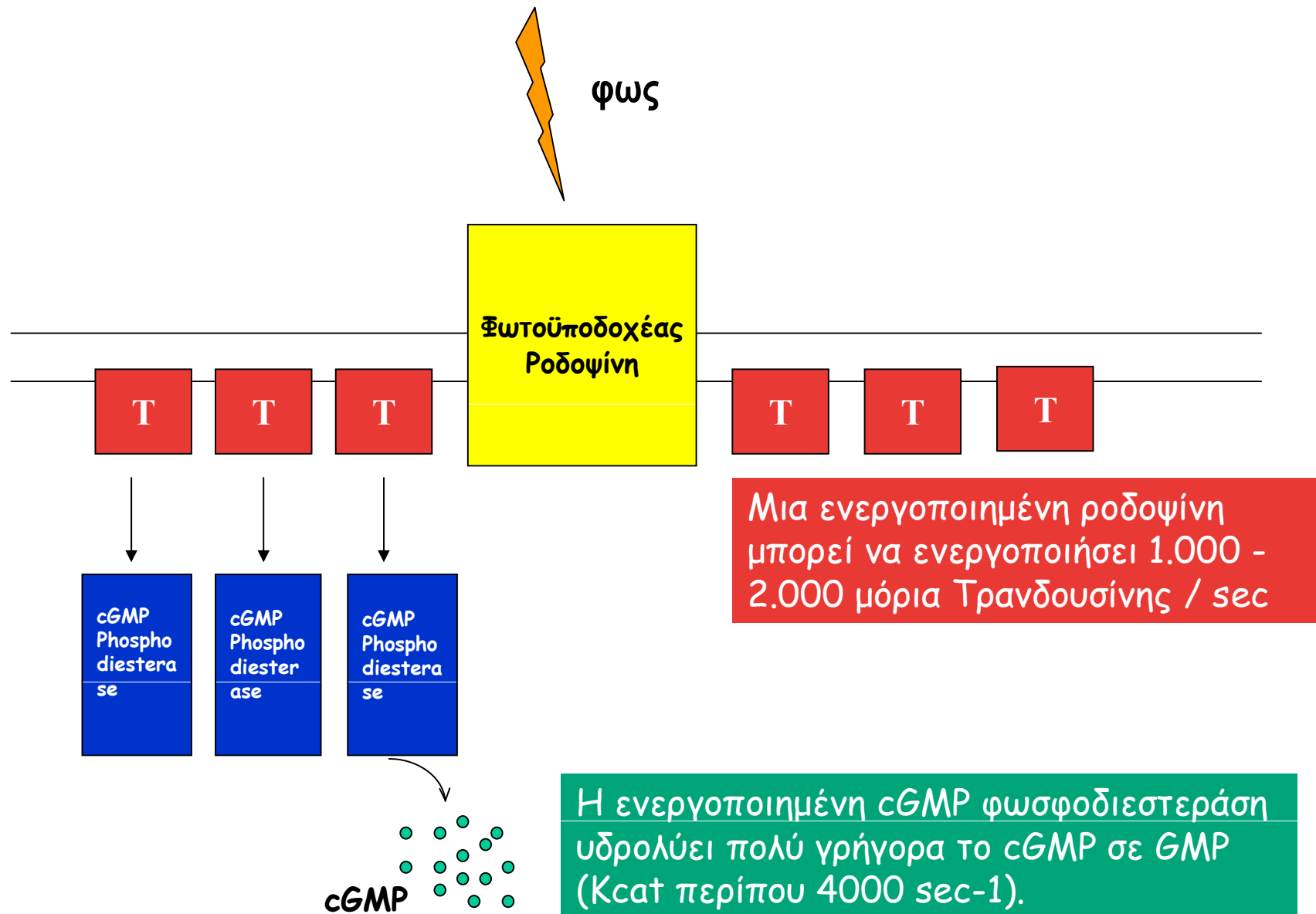
Το cAMP ενεργοποιεί την PKA

Πρωτεΐνες Τελεστές

Η PKA φωσφορυλιώνει κανάλια καλίου



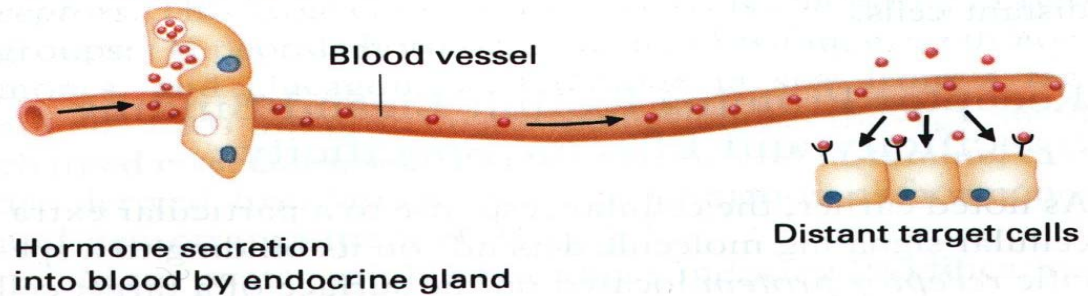
Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα ενίσχυσης του αρχικού σήματος



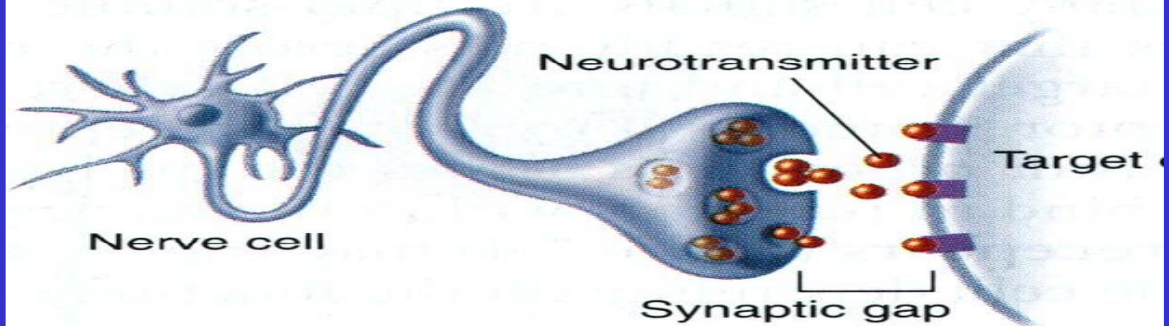
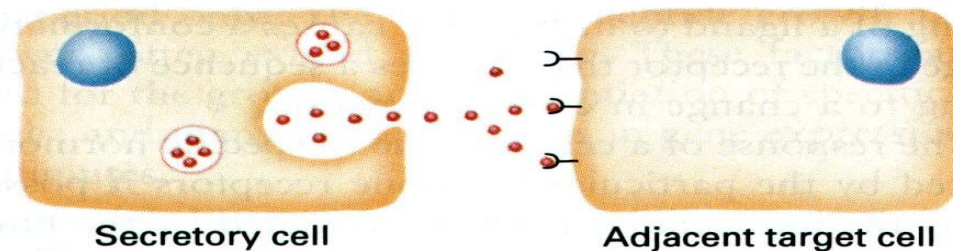
Η συγκέντρωση της κυκλοφορούσας ορμόνης είναι ο κύριος ρυθμιστικός παράγοντας στην κυτταρική επικοινωνία

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

(a) Endocrine signaling



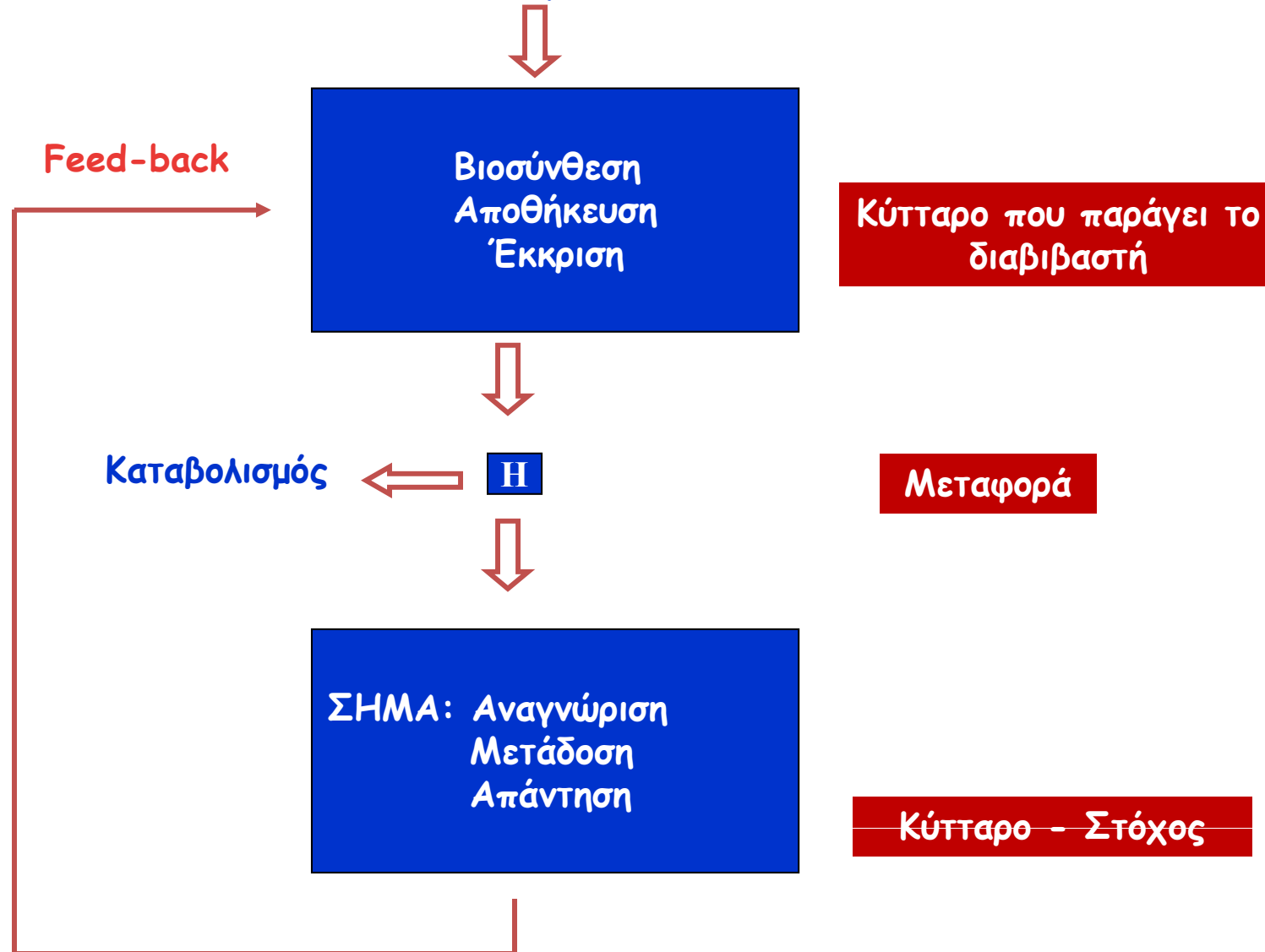
(b) Paracrine signaling



(d) Synaptic signaling

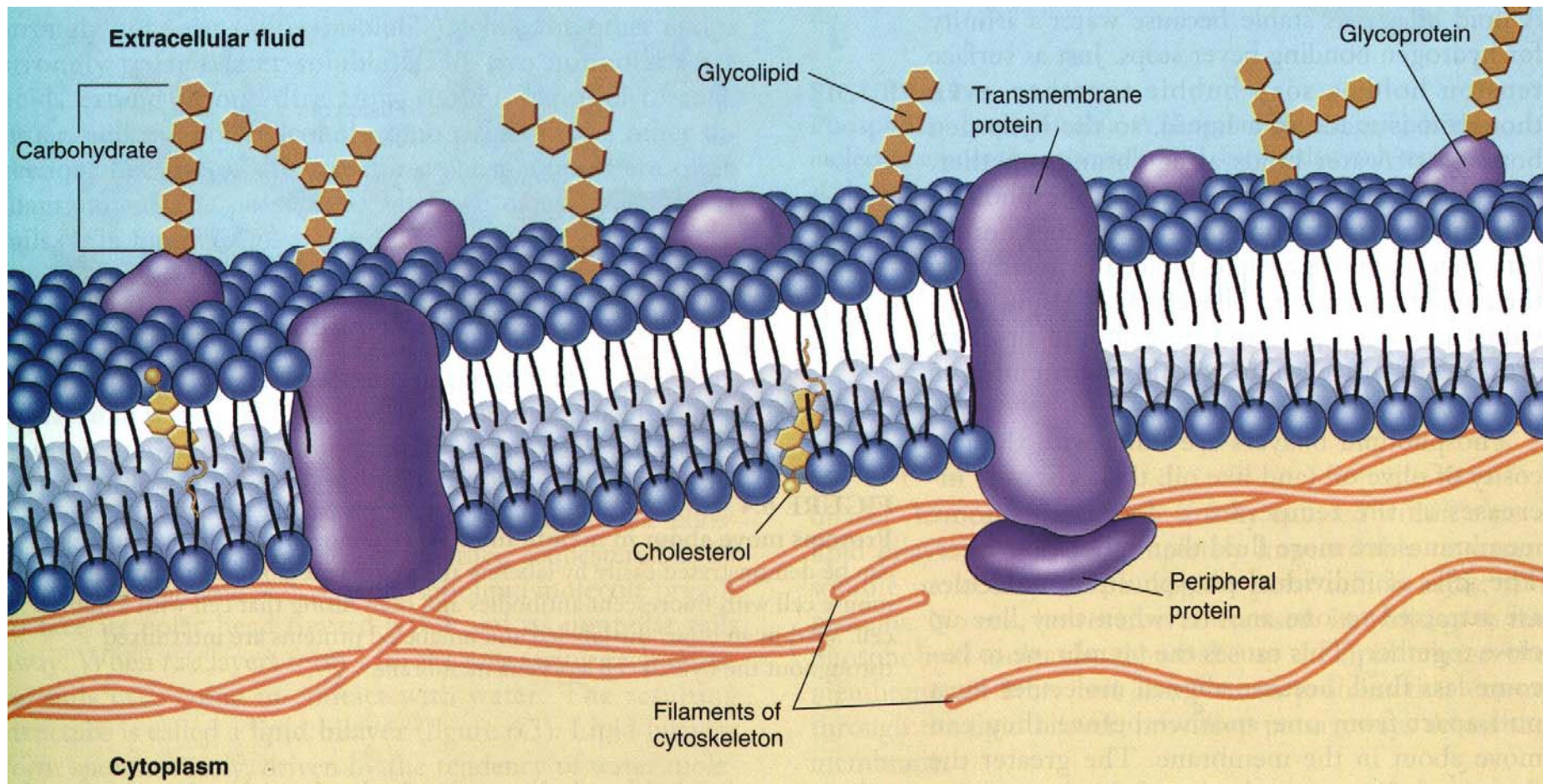
Ρύθμιση της Δια- και Ενδοκυτταρικής Επικοινωνίας

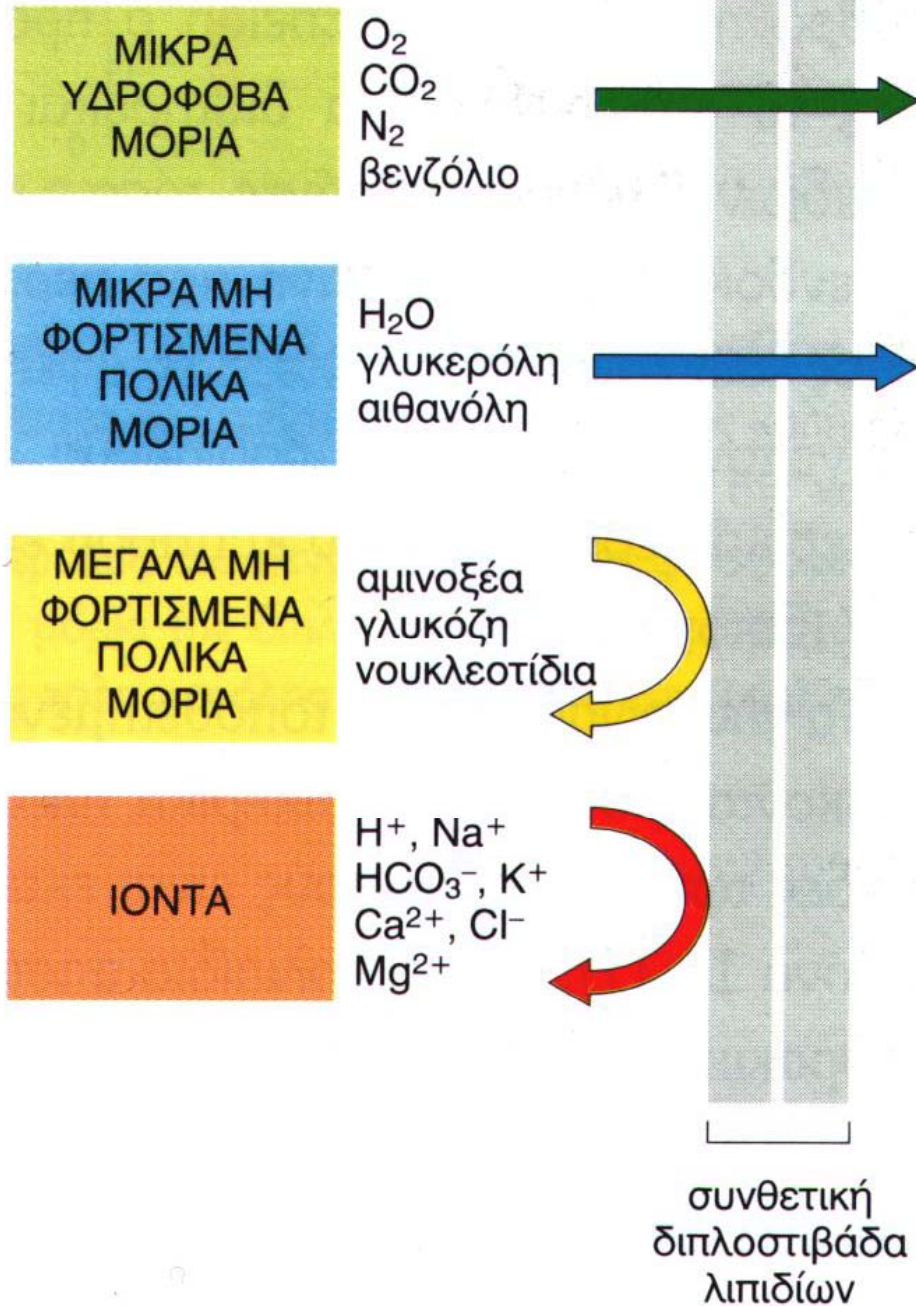
Αρχικό Σήμα: Αισθητήριο, Ηλεκτρικό,
άλλοι σηματοδοτικοί οδοί



Ορμόνες: εξέλιξη και ιστορία

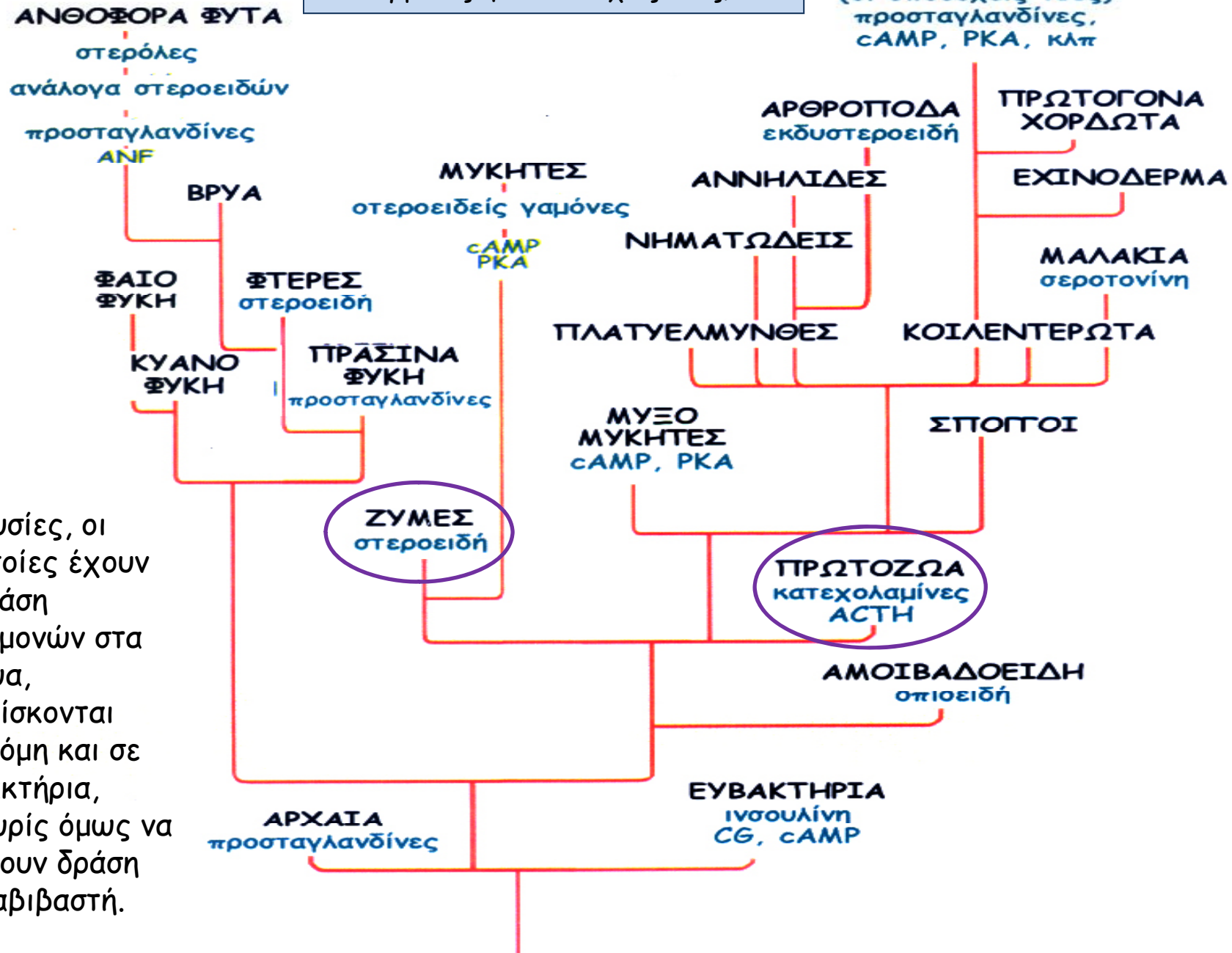
Το εμπόδιο της πλασματικής μεμβράνης για υδρόφιλες ορμόνες





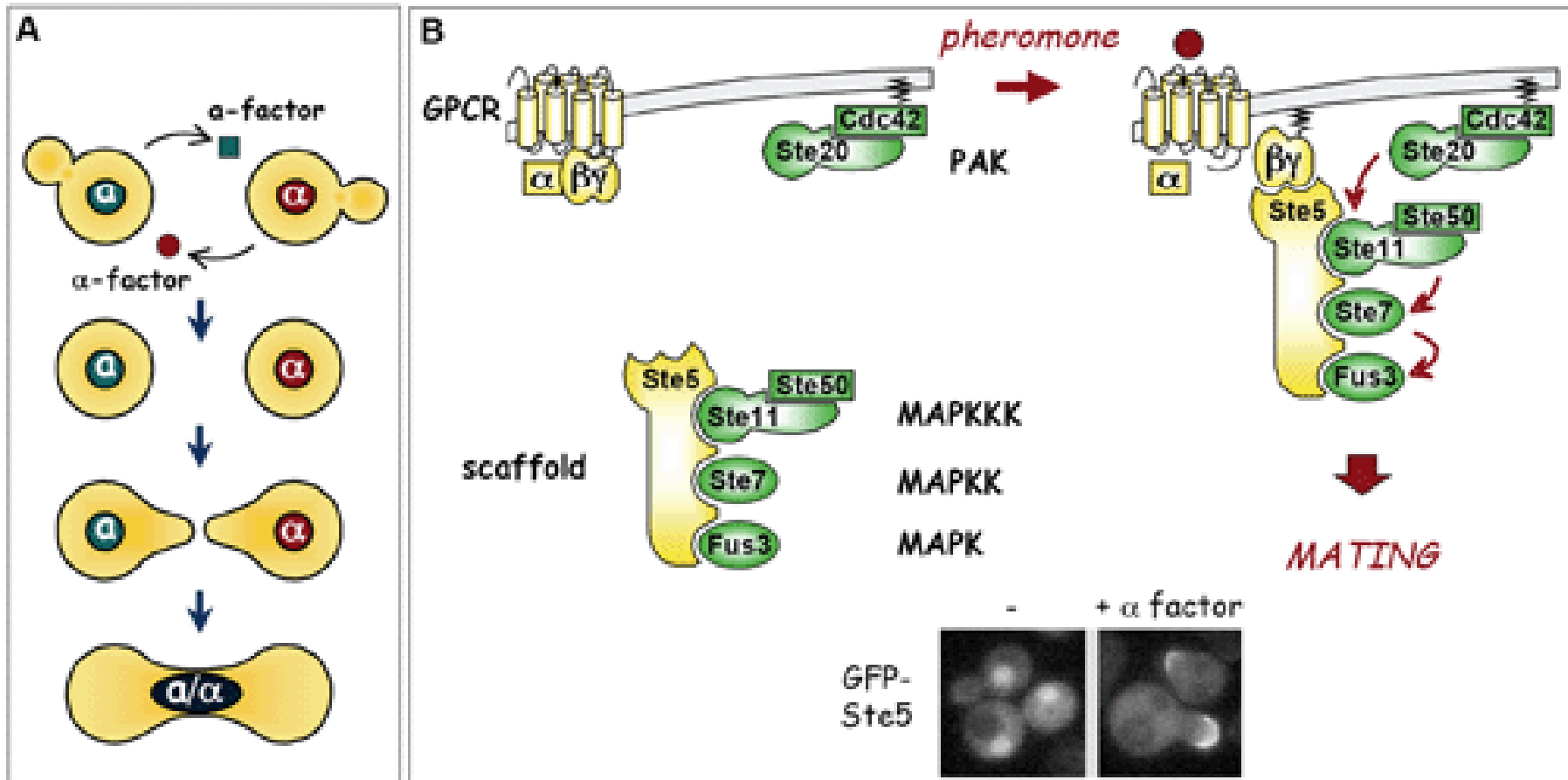
Η εξέλιξη των υποδοχέων συνοδεύτηκε από την ανάπτυξη μηχανισμών, οι οποίοι επιτρέπουν στα εξωτερικά χημικά σηματοδοτικά μόρια, τους πρώτους διαβιβαστές ή αγγελιοφόρους (first messengers), να κατευθύνουν τις δραστηριότητες των κυττάρων με πολλούς διαφορετικούς τρόπους, έχοντας μεγάλη εξειδίκευση και ακριβή έλεγχο όσον αφορά στη έκταση και στη διάρκεια του σήματος.

Ποιος εμφανίστηκε πρώτος, οι ορμόνες ή οι υποδοχείς τους;



Ουσίες, οι οποίες έχουν δράση ορμονών στα ζώα, βρίσκονται ακόμη και σε βακτήρια, χωρίς όμως να έχουν δράση διαβιαστή.

Οι παράγοντες ζευγαρώματος των ζυμών, τύπου α και a , οι οποίοι σίγουρα δρουν ως διαβιβαστές, είναι στεροειδή με όμοια δομή με την GnRH, η οποία ελέγχει την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών από την πρόσθια υπόφυση των θηλαστικών.



Εμφάνιση των ορμονών πριν από τους υποδοχείς τους: Οι απαντήσεις τους διαφέρουν ανάλογα το είδος

Πολυάριθμες δράσεις της προλακτίνης έχουν αναγνωρισθεί:

Στα θηλαστικά, είναι ο ρυθμιστής της ανάπτυξης και διαφοροποίησης των μαστών και της σύνθεσης πρωτεϊνών του γάλακτος.

Στα πτηνά, δρα σαν ερέθισμα για τη διακοπή της παραγωγής γάλακτος, σαν ρυθμιστικός παράγοντας της εναπόθεσης λίπους και σαν καθοριστής της μεταναστευτικής συμπεριφοράς.

Στους τρίτωνες και τις σαλαμάνδρες (ουροδελή) είναι ένας ρυθμιστής της ισορροπίας στο νερό.

Στα ψάρια ρυθμίζει την προσαρμογή στο αλάτι και τη μελανογένεση.

Η έννοια του υποδοχέα οφείλεται στους
John Newport Langley (1852-1925) και Paul Ehrlich (1854-1915)



Μελέτησε την ανταγωνιστική
δράση Πιλοκαρπίνης/Ατροπίνης
σε σιελογόνους αδένες γάτας

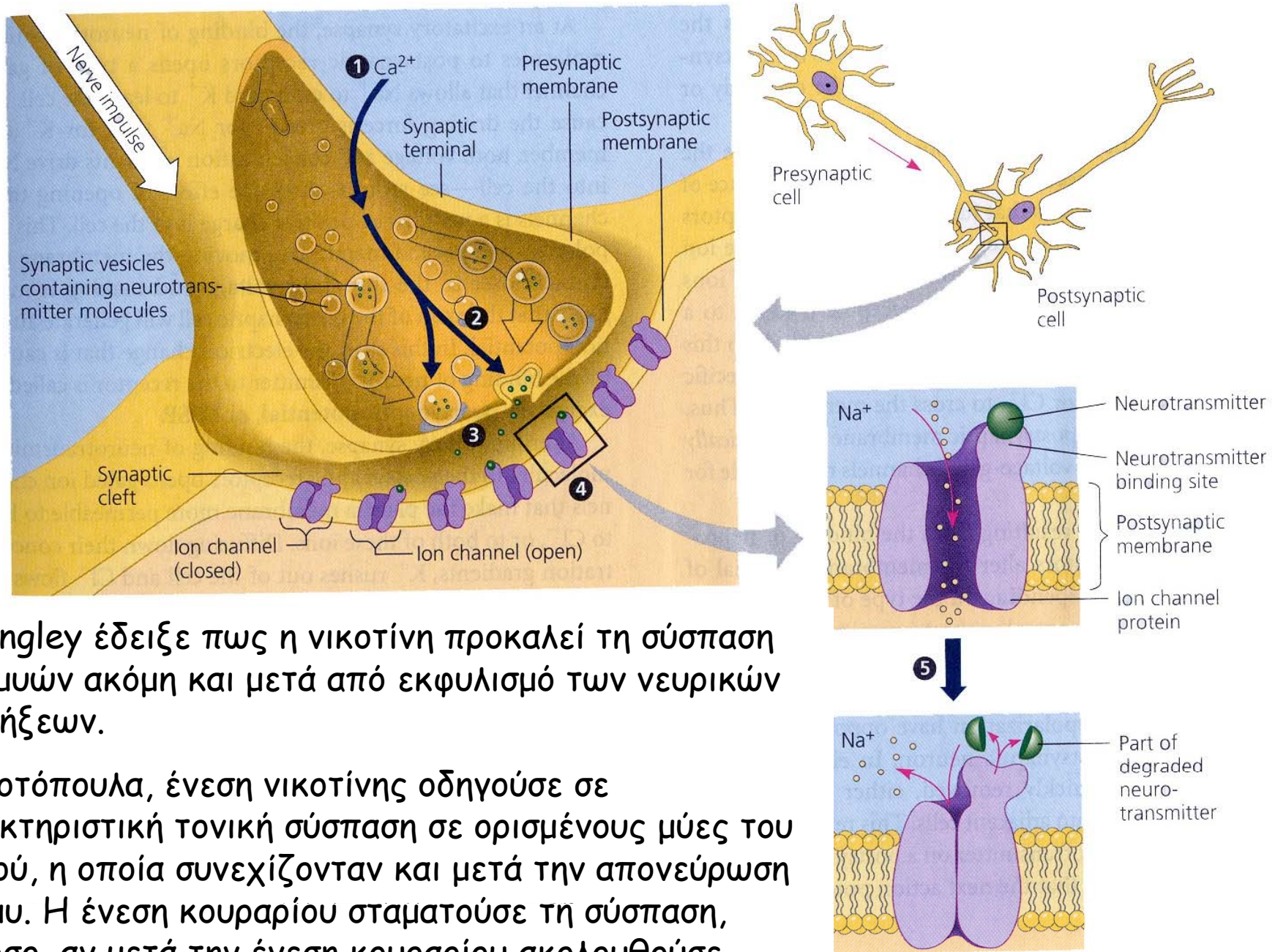
και

Νικοτίνης/Κουραρίου στη
νευρομυϊκή σύναψη



- Παρατήρησε ότι πολλές οργανικές χρωστικές βάφουν συγκεκριμένα κυτταρικά συστατικά
- Αντιστρεπτή σύνδεση αλκαλοειδών/υποδοχέων

‘Corpora non agunt nisi fixata’



Ο Langley έδειξε πως η νικοτίνη προκαλεί τη σύσπαση των μυών ακόμη και μετά από εκφυλισμό των νευρικών απολήξεων.

Σε κοτόπουλα, ένεση νικοτίνης οδηγούσε σε χαρακτηριστική τονική σύσπαση σε ορισμένους μύες του ποδιού, η οποία συνεχίζονταν και μετά την απονεύρωση του μυ. Η ένεση κουραρίου σταματούσε τη σύσπαση, ωστόσο, αν μετά την ένεση κουραρίου ακολουθούσε ηλεκτρική διέγερση του μυ, ο μυς συσπόταν.

Ο Langley συμπέρανε ότι το κουράριο και η νικοτίνη δεν δρουν άμεσα σε μια ουσία που προκαλεί τη σύσπαση αλλά σε μια συμπληρωματική ουσία, η οποία δέχεται το νευρικό ερέθισμα και το μεταφέρει μέσα στο κύτταρο ενεργοποιώντας περαιτέρω τη σύσπαση.

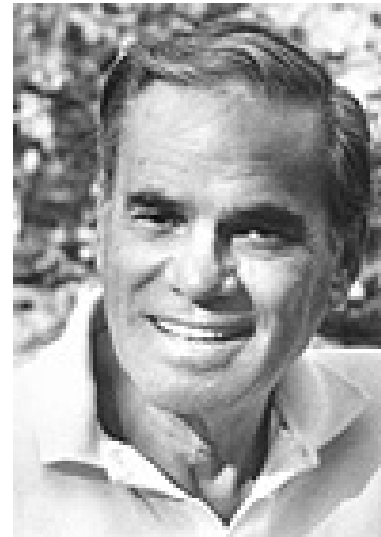
Ονόμασε αυτήν την ουσία "υποδεκτική" (*receptive*).

Επιπλέον παρατήρησε ότι η ένταση της σύσπασης του μυός ήταν ανάλογη της συγκέντρωσης της νικοτίνης.



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.