# Cell signalling

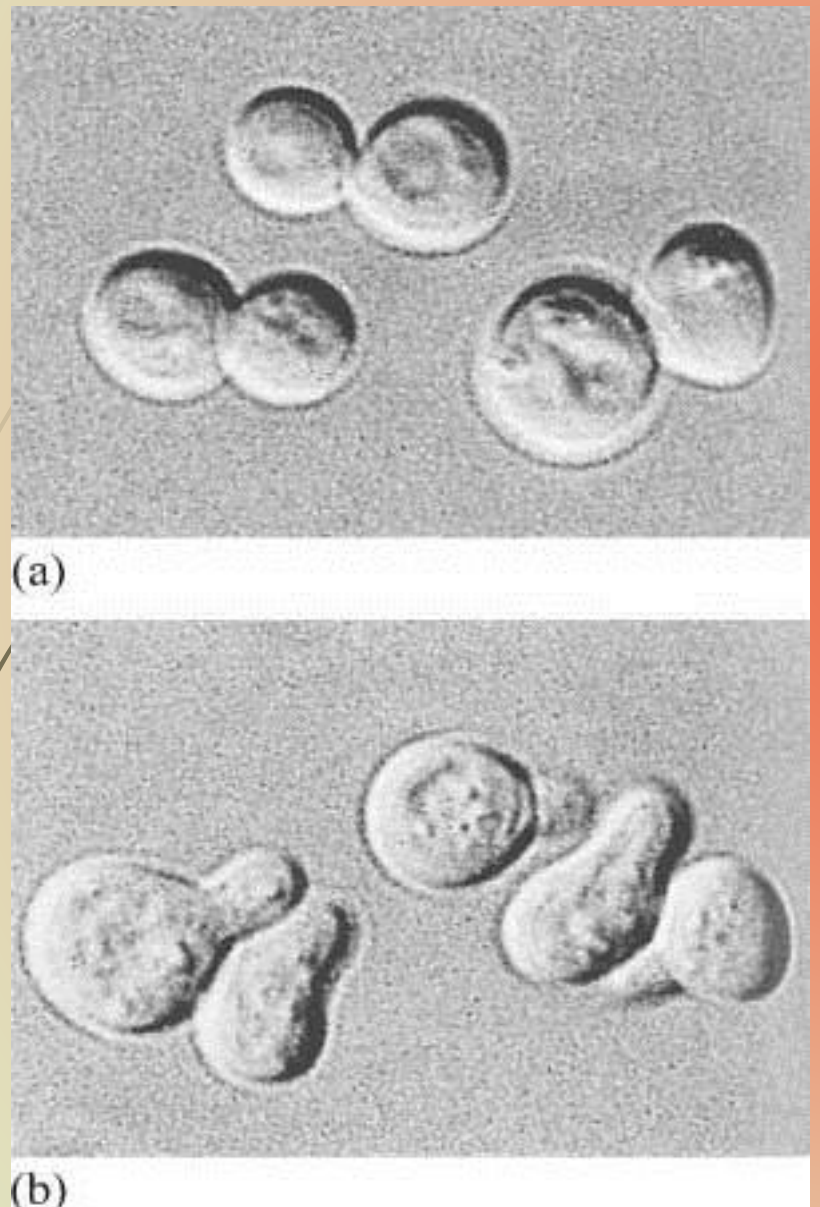
Καθηγήτρια
Α.Α. Πανταζάκη

# Οι θεμελιώδεις αρχές της σηματοδότησης

- Οι θεμελιώδεις αρχές της σηματοδότησης μπορούν να απεικονιστούν με ένα απλό παράδειγμα στον ζυμομύκητα *S. cerevisiae*
- Για να αναπαραχθεί σεξουαλικά, ένα κύτταρο ζυμομύκητα πρέπει να είναι σε θέση να κάνει φυσική επαφή με ένα άλλο κύτταρο ζύμης. Πρώτον, πρέπει να «καλέσει» τα κύτταρα ζύμης του αντίθετου τύπου για ζευγάρωμα.
- Αυτό επιτυγχάνεται με την έκκριση ενός πεπτιδίου «παράγοντα ζευγαρώματος», που αποτελεί ένα εξωκυτταρικό σήμα, το οποίο μπορεί επίσης να ονομαστεί «διακυτταρικό σήμα».
- Ο παράγοντας ζευγαρώματος ζυμομύκητα δεσμεύεται σε συγκεκριμένους υποδοχείς κυτταρικής επιφάνειας σε κύτταρα του αντίθετου τύπου ζευγαρώματος και το σήμα μεταδίδεται στο κύτταρο στόχο μέσω μιας αλυσίδας αλληλεπιδρώντων ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μορίων το οποίο αλλάζει από μία ανενεργή (Σχ. 2α) σε μια ενεργή κατάσταση (Σχ. 2b).

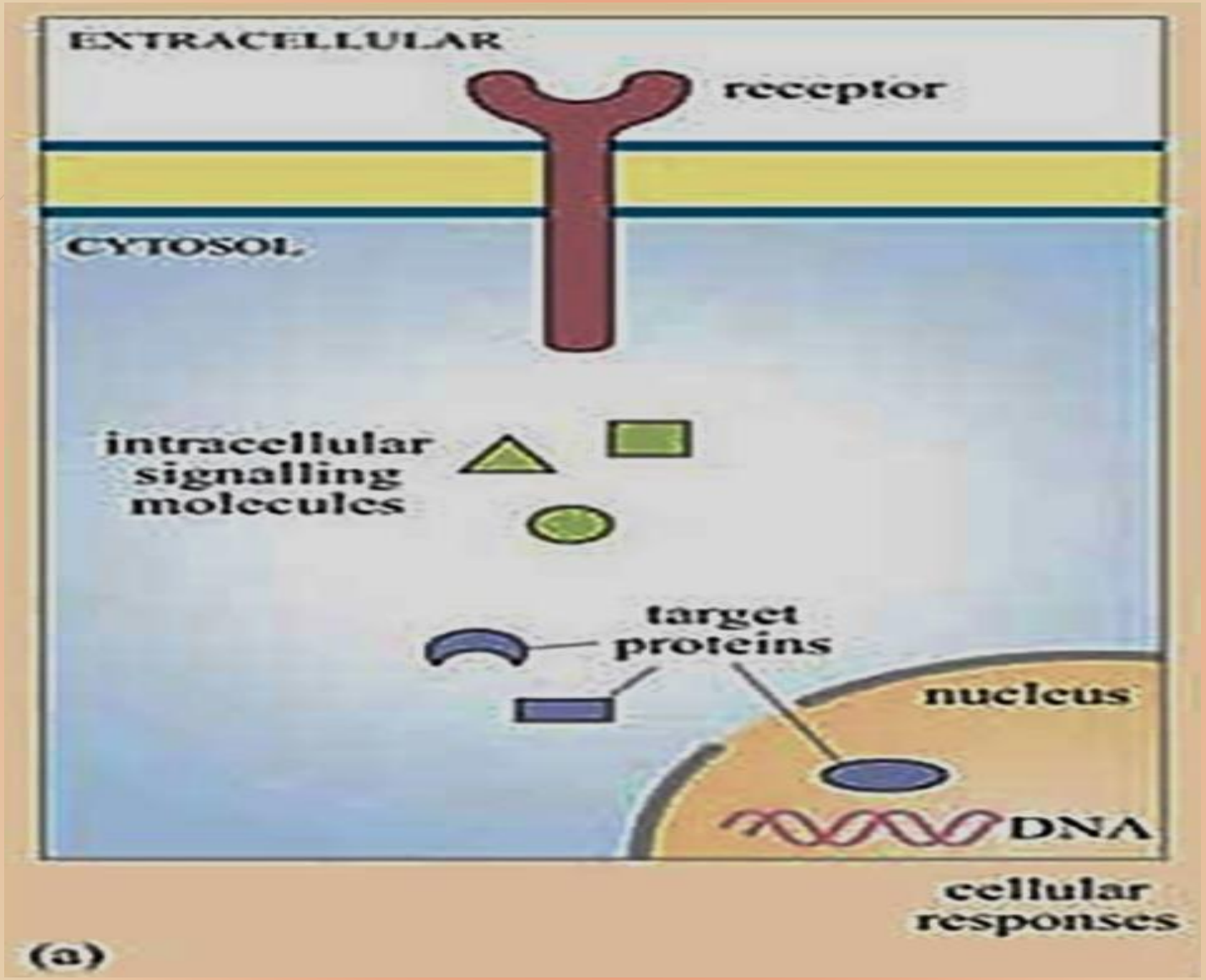
- Τα σηματοδοτικά μόρια που συμμετέχουν στη σηματοδότηση διατάσσονται ανάντη ή κατάντη (κατά την ανιούσα η την κατιούσα) των άλλων συστατικών της οδού
- Τελικά, τα μόρια σηματοδότησης **ενεργοποιούν** τις πρωτεΐνες τελεστές στόχου (ένας **τελεστής-effector-**είναι ένα μόριο που εκτελεί την κυτταρική απόκριση (ες) της οδού σηματοδότησης).
- Στον ζυμομύκητα, η μεταγωγή σήματος μέσω του παράγοντα ζευγαρώματος τελικά σταματά τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου-στόχου
- και **επάγει μορφολογικές μεταβολές** οι οποίες έχουν σαν αποτέλεσμα τον σχηματισμό προεξοχών προς το κύτταρο που απελευθερώνει τον παράγοντα ζευγαρώματος (Σχ. 1b).
- Οι μορφολογικές αλλαγές είναι μια απάντηση στο σήμα.
- Τα δύο κύτταρα μπορούν στη συνέχεια να έλθουν σε φυσική επαφή μεταξύ τους και μπορεί να προκύψει ζευγάρωμα.

**Οι θεμελιώδεις αρχές της σηματοδότησης μπορούν να απεικονιστούν με ένα απλό παράδειγμα στον ζυμομύκητα *S. cerevisiae*.**

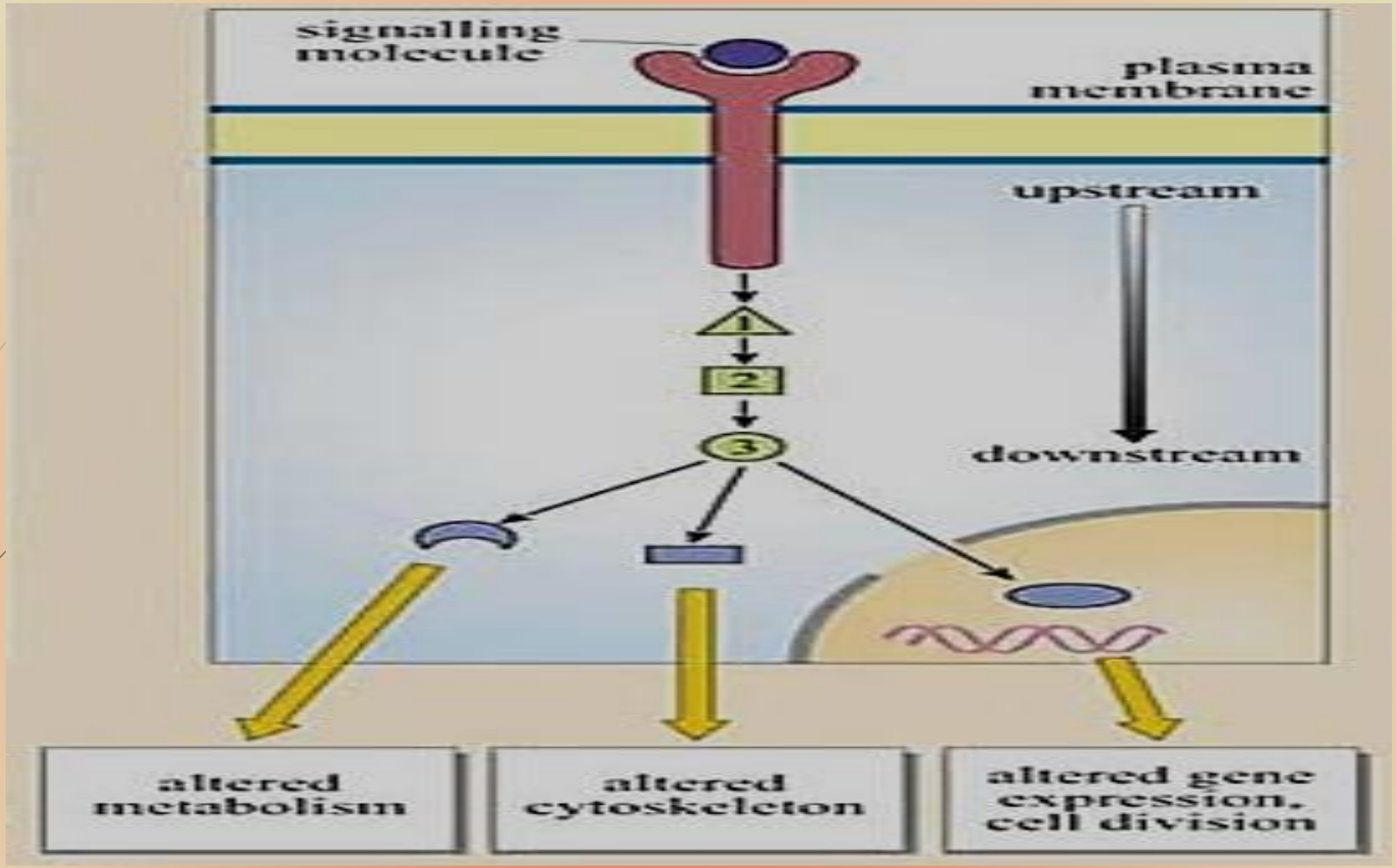



Εικ. 1. Ένα παράδειγμα κυτταρικής απόκρισης στην ενεργοποίηση μιας **οδού σηματοδότησης** από ένα εξωκυτταρικό μόριο.
(α) Κύτταρα ζύμης σε ηρεμία.
(β) Τα κύτταρα ζύμης αποκρίνονται στον παράγοντα ζευγαρώματος με την επέκταση κυτταρικών προεξοχών προς το κύτταρο που απελευθερώνει τον παράγοντα ζευγαρώματος.

# Μοντέλο μιας υποθετικής οδού σηματοδότησης που λειτουργεί στη μαγιά.




Εικ. 2. (α) Τα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια (πράσινα) και οι πρωτεΐνες στόχοι (μπλε) είναι παρόντα, αλλά η οδός σηματοδότησης δεν ενεργοποιείται.




(β) Ένα εξωκυτταρικό μόριο σηματοδότησης δεσμεύεται σε έναν υποδοχέα (που συνήθως εκτείνεται στην πλασματική μεμβράνη) και ενεργοποιεί μια σειρά ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μορίων, τα οποία ενεργοποιούν τα στοχευόμενα μόρια και επηρεάζουν τις μεταβολές **στο μεταβολισμό, τον κυτταροσκελετό και την έκφραση γονιδίου** κ.λπ. μέσα στο κύτταρο

# Ποια μόρια πορείας του σήματος μπορούν να θεωρηθούν ότι είναι ανοδικά και καθοδικά του μορίου 2

- Ο υποδοχέας και το ενδοκυτταρικό μόριο σηματοδότησης 1 είναι ανοδικά (προς την ανιούσα) (σχ. 2b). Τόσο το ενδοκυτταρικό μόριο σηματοδότησης 3 όσο και οι πρωτεΐνες στόχοι είναι κατιονικά (προς την κατιούσα).

- Η σηματοδότηση σε πολυκύτταρους οργανισμούς είναι μια σύνθετη διαδικασία, στην οποία πολλά εκατομμύρια εξειδικευμένων κυττάρων μπορεί να χρειαστεί να ενεργήσουν με συντονισμένο τρόπο.

- Τα κύτταρα μπορεί να χρειαστεί να ανταποκριθούν σε πολλά σήματα ταυτόχρονα
- και διαφορετικά κύτταρα μπορεί να χρειαστεί να ανταποκριθούν στο ίδιο σήμα με διαφορετικούς τρόπους.

- Όλα αυτά γίνονται δυνατά επειδή ο μηχανισμός για την ανίχνευση ενός σήματος δεν συζευγνύεται άμεσα με την απόκριση,

- αλλά διαχωρίζεται από μια αλυσίδα συμβάντων σηματοδότησης, όπως αυτή που φαίνεται στο σχεδιάγραμμα β.

- Αυτή η αρχή επιτρέπει στα συστήματα σηματοδότησης να είναι ιδιαίτερα ευέλικτα.

# Παραδείγματα αυτής της ευελιξίας είναι:

- Ο ίδιος τύπος υποδοχέα μπορεί να συζευχθεί με διαφορετικές οδούς σηματοδότησης σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων.
- το σήμα μπορεί να ενισχυθεί (ή να αποδυναμωθεί) καθώς μετακινείται κατά μήκος της οδού σηματοδότησης.
- μπορεί να ενεργοποιήσει πολλαπλές οδούς, οδηγώντας σε αρκετές κυτταρικές αποκρίσεις σε διάφορες περιοχές του κυττάρου.
- οι πληροφορίες μπορούν να επεξεργαστούν από πολλούς διαφορετικούς υποδοχείς ταυτόχρονα για να παράγουν μια ολοκληρωμένη απόκριση.

- Τα περισσότερα από αυτά **καθίστανται δυνατά με δύο τρόπους:**

- **με αλληλεπιδράσεις πρωτέΐνης-πρωτέΐνης**

- **και με τους ρυθμιστικούς μηχανισμούς πρωτεϊνών**.

- Παρά την πολυπλοκότητα αυτή, **το βασικό μοντέλο μεταγωγής σήματος (σχ. 2) ισχύει για τα περισσότερα ενδοκυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης μεταξύ των ειδών**
- και **συχνά τα ίδια τα μόρια σηματοδότησης είναι πολύ συντηρημένα**.
- Για παράδειγμα, υπάρχει ένας **υψηλός βαθμός ομολογίας μεταξύ**
- των κύριων πρωτεϊνών στην **οδό σηματοδότησης του παράγοντα ζευγαρώματος του ζυμομύκητα** και
- της **οδού σηματοδότησης της ανθρώπινης ανάπτυξης, (μέσω της πρωτεΐνικής κινάσης** ενεργοποιούμενης από μιτογόνο (MAP: mitogen-activated protein).
- Ένα **μιτογόνο** είναι ένα εξωκυτταρικό μόριο που επάγει τη μίτωση στα κύτταρα.

- Θα πλοηγηθούμε μέσα από **το δίκτυο σηματοδότησης**, γνωρίζοντας τα είδη των μορίων που εμπλέκονται στη μεταγωγή σήματος και τις γενικές αρχές που χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα.

- Θα μελετηθεί με περισσότερες λεπτομέρειες πώς λειτουργούν οι βασικοί μοριακοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων και των ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μορίων.

- Θα εξεταστούν συγκεκριμένα παραδείγματα μονοπατιών μεταγωγής σήματος που ρυθμίζουν τις κυτταρικές αποκρίσεις που εμπλέκονται στο μεταβολισμό διαφόρων μορίων σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων.

# Τα εξωκυτταρικά σήματα μπορούν να δράσουν τοπικά ή σε απόσταση

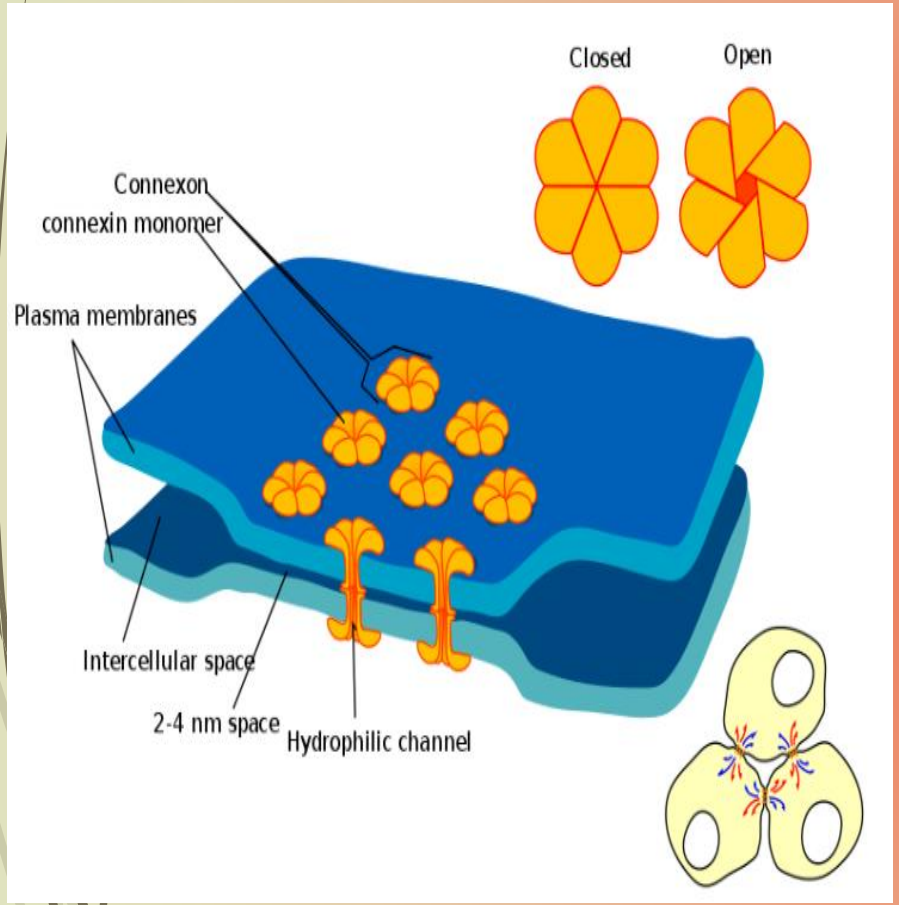
- Πρώτα θα εξεταστούν οι γενικοί **τύποι μηχανισμών ενδοκυτταρικής σηματοδότησης** εντός των πολυκύτταρων οργανισμών
- Σε γενικές γραμμές, τα κύτταρα μπορούν να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους
- άμεσα, απαιτώντας **επαφή κυττάρου-κυττάρου**,
- ή έμμεσα, μέσω **μορίων που εκκρίνονται από ένα κύτταρο**, τα οποία στη συνέχεια μεταφέρονται προς τα κύτταρα-στόχους.

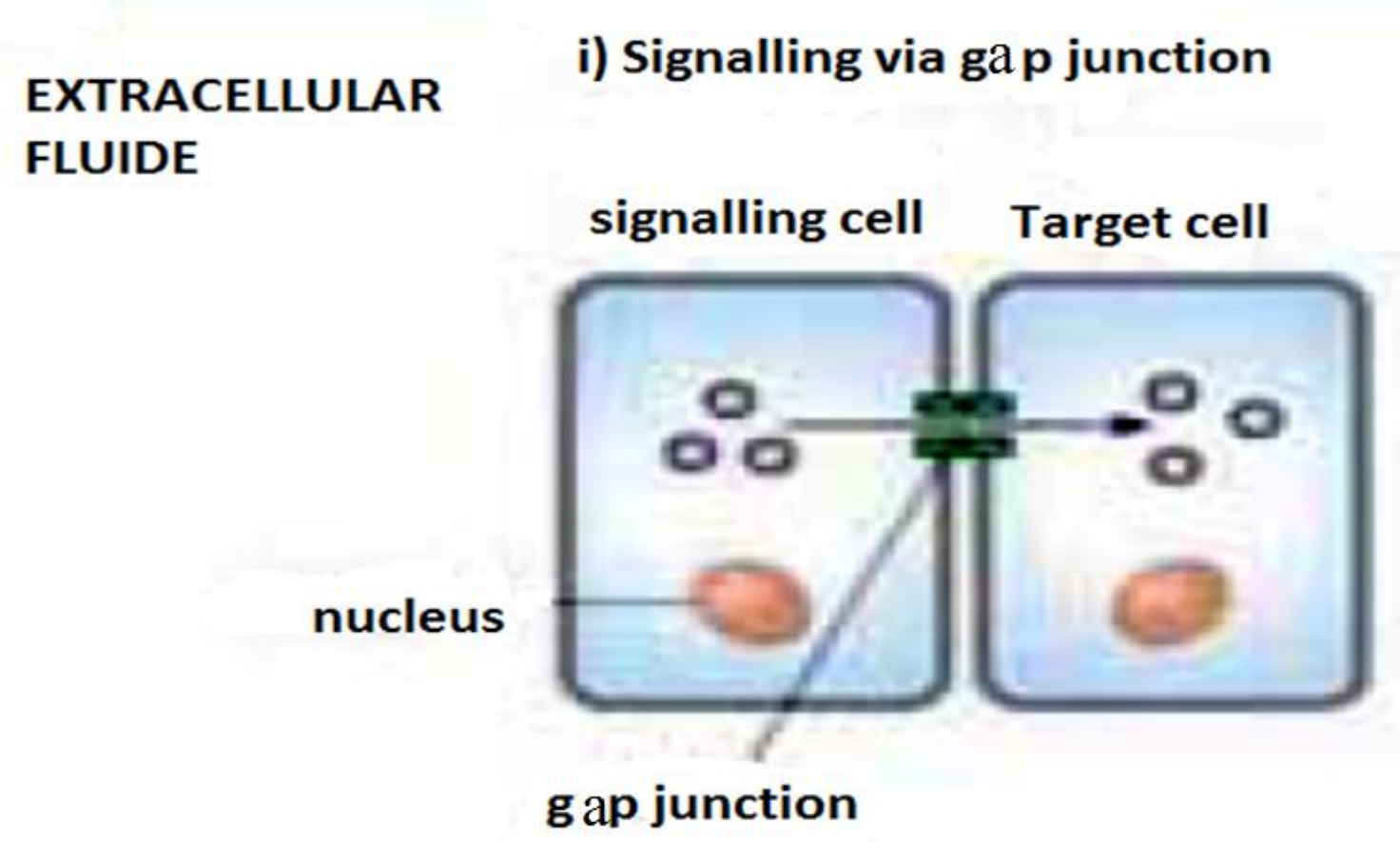
- Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα κύτταρα μπορούν να επικοινωνούν απευθείας με τον άμεσο γείτονά τους μέσω διακλαδώσεων.

- Η επικοινωνία μέσω χάσματος διασταύρωσης (via **gap junctions**) παρακάμπτει εν μέρει το μοντέλο σηματοδότησης που περιγράψαμε παραπάνω στο Σχ. 2.

- Τα χάσματα διασταυρώσεων συνδέουν το κυτταρόπλασμα των γειτονικών κυττάρων μέσω **πρωτεϊνών καναλιών (διαύλων)**, τα οποία επιτρέπουν **τη διέλευση ιόντων** και **μικρών μορίων** (όπως πχ. αμινοξέα) μεταξύ τους.
- Παράδειγμα: τα χάσματα διασταυρώσεων επιτρέπουν τη συντονισμένη συστολή των καρδιακών μυϊκών κυττάρων).

# Σηματοδότηση που εξαρτάται από την επαφή μεταξύ των κυττάρων-κυττάρων



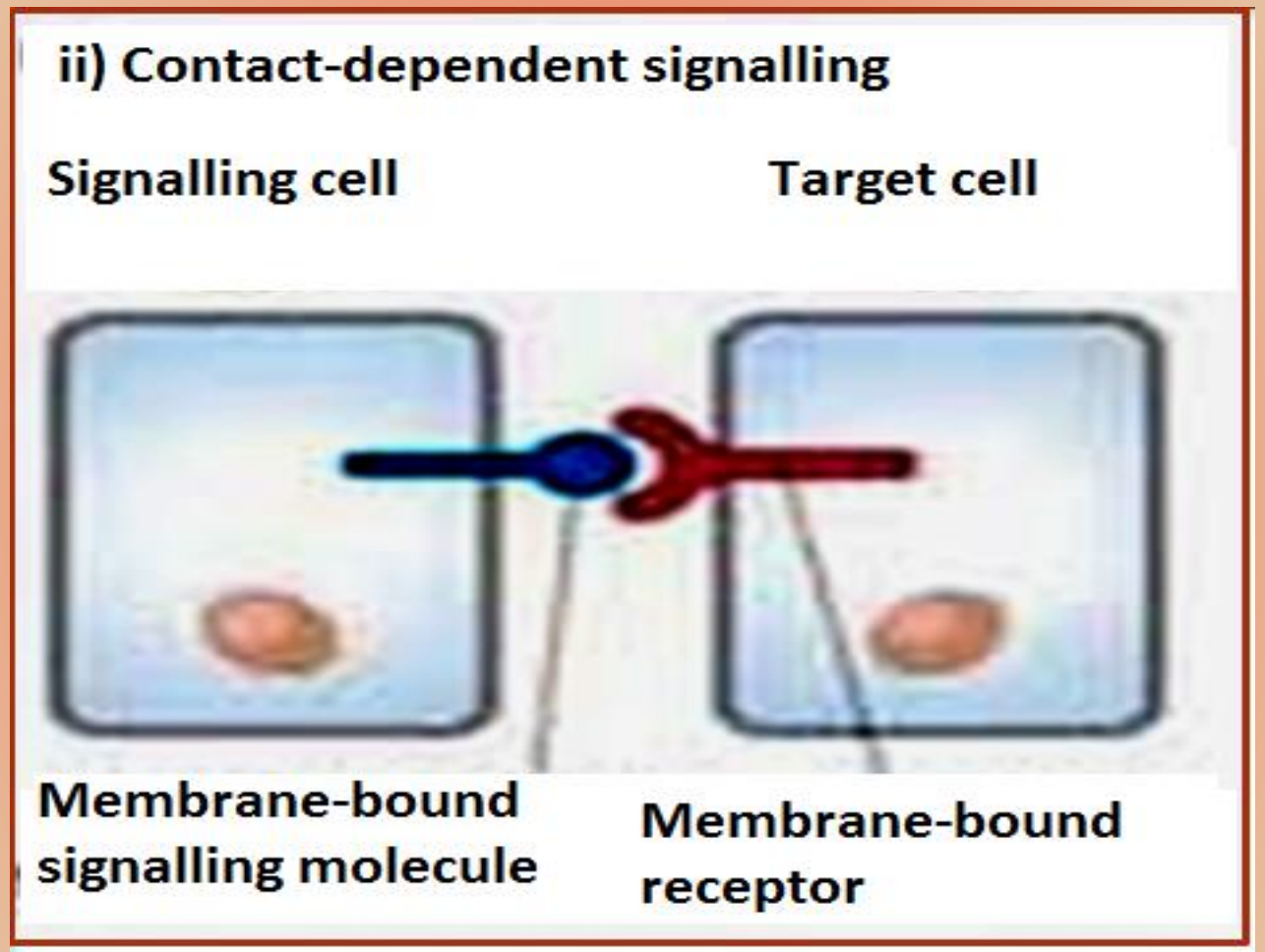

- Μετάδοση σήματος εξαρτώμενη από **επαφή κυττάρου-κυττάρου μέσω χάσματος διασταυρώσεων (gap junctions)**

# Σηματοδότηση που εξαρτάται από την επαφή κυττάρου-κυττάρου

- Εναλλακτικά, τα κύτταρα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με έναν «κλασικό» τρόπο σηματοδότησης, μέσω μορίων επιφανείας κυττάρου, με τον αποκαλούμενο τρόπο που εξαρτάται από την επαφή.

- Εδώ **το μόριο σηματοδότησης δεν εκκρίνεται αλλά δεσμεύεται στη μεμβράνη πλάσματος του σηματοδοτικού κυττάρου (ή μπορεί ακόμη και να αποτελεί μέρος της εξωκυτταρικής μήτρας) και αλληλεπιδρά άμεσα με τον υποδοχέα** που εκτίθεται στην επιφάνεια του κυττάρου-στόχου.

# Σηματοδότηση που εξαρτάται από την επαφή μεταξύ των κυττάρου-κυττάρου




(ii) μέσω μορίων επιφανείας κυττάρου, που τόσο το σηματοδοτικό μόριο (συνδέτης-ligand) όσο και ο υποδοχέας εντοπίζονται επί της πλασματικής μεμβράνης του κυττάρου σηματοδότησης και του κυττάρου-στόχου.

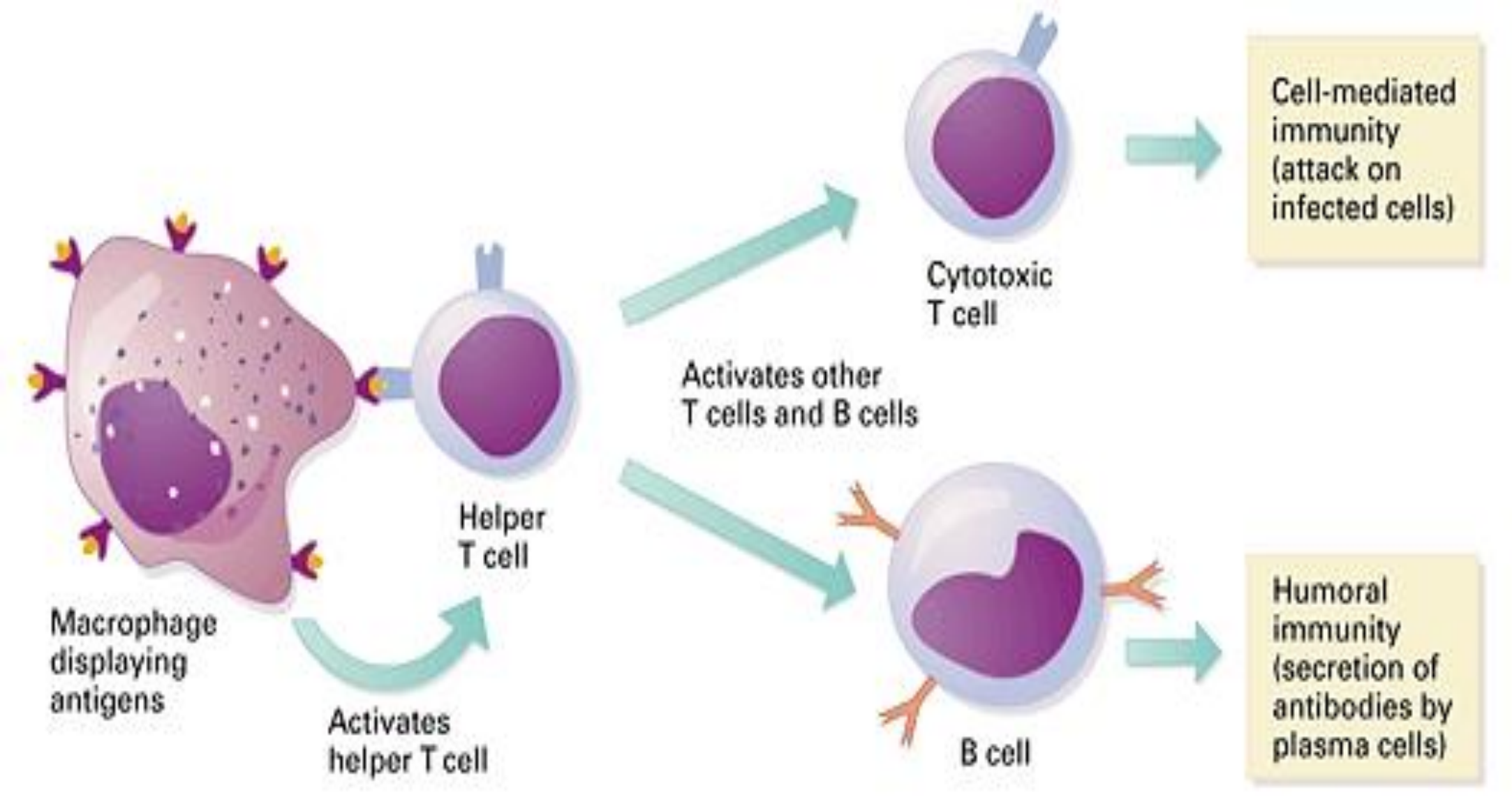
# Σηματοδότηση που εξαρτάται από την επαφή κυττάρου-κυττάρου

- Αυτός ο τύπος σηματοδότησης είναι ιδιαίτερα **σημαντικός** μεταξύ των κυττάρων του **ανοσοποιητικού συστήματος**, όπου αποτελεί τη βάση για την παρουσίαση του αντιγόνου και την έναρξη της **ανοσοαπόκρισης**

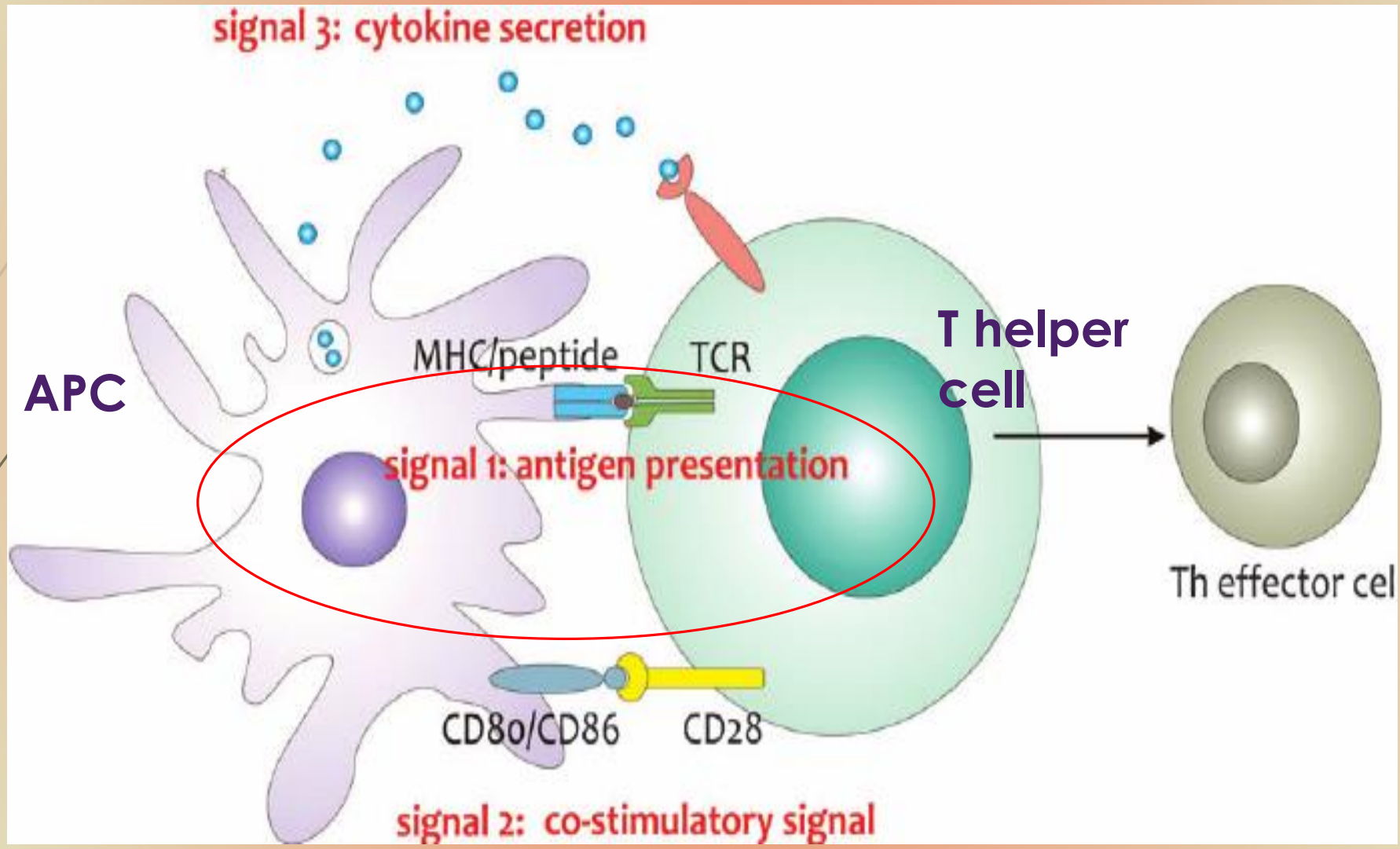
- και επίσης **κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης**, όταν σχηματίζονται ιστοί και η επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων και των γειτόνων τους είναι πρωταρχικής σημασίας για τη λήψη αποφάσεων των κυττάρων και το πιο μονοπάτι θα ακολουθήσουν

- όπως **ο πολλαπλασιασμός, η μετανάστευση, ο προγραμματισμένος θάνατος ή η διαφοροποίηση.**

# Βασική Ανοσολογική απόκριση



# Η παρουσίαση αντιγόνου από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα είναι απαραίτητη για την διέγερση των Τ κυττάρων

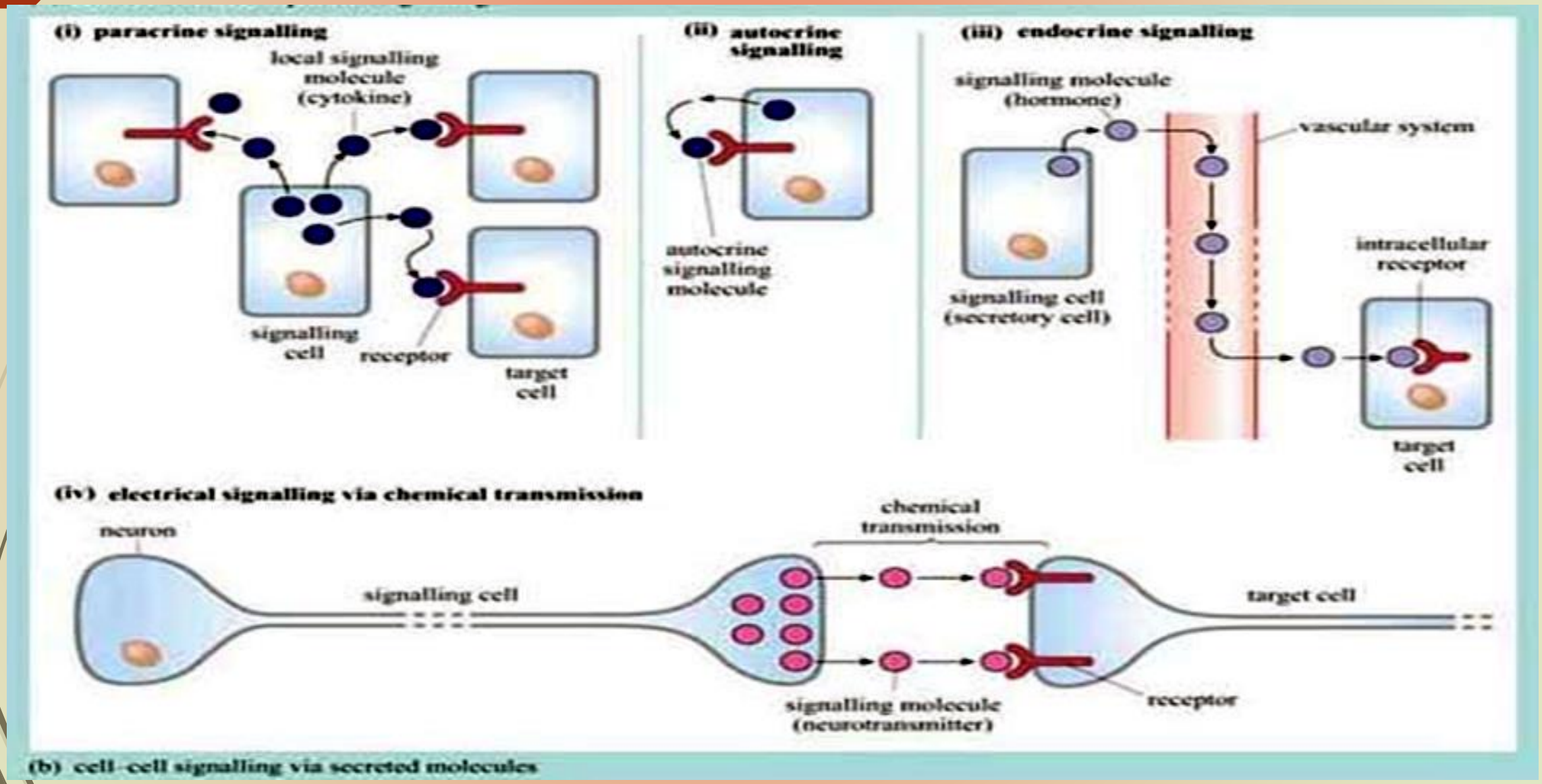


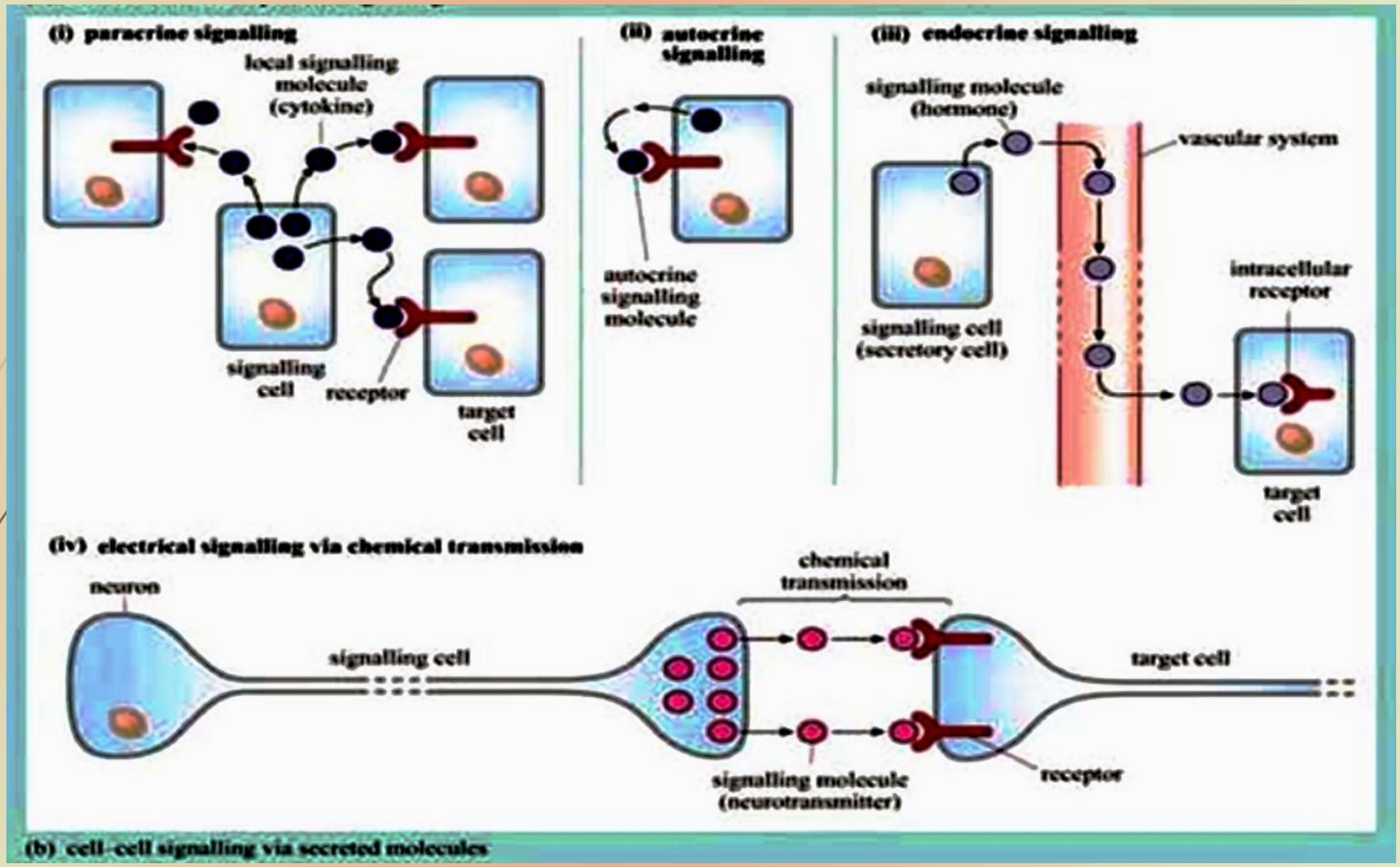

Antigen Presenting Cell (APC)

# Σηματοδότηση κυττάρου-κυττάρου μέσω εκκρινόμενων μορίων

- Τα εξωκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια είναι όλα
- σχετικά μικρά
- και μεταφέρονται εύκολα στον τόπο δράσης
- είναι διαρθρωτικά πολύ διαφορετικά.
- Η ταξινόμηση και τα μεμονωμένα ονόματα αυτών των κυρίως υδατοδιαλυτών διαμεσολαβητών συχνά αντικατοπτρίζουν την πρώτη τους ανακαλυφθείσα δράση και όχι τη δομή τους.
- Πχ. **οι αυξητικοί παράγοντες** κατευθύνουν κυτταρική επιβίωση, ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό,
- και **οι ιντερλευκίνες** διεγείρουν ανοσοκύτταρα (λευκοκύτταρα).
- Έχουν συχνά **διαφορετικές επιδράσεις σε διαφορετικά κύτταρα**, και έτσι μερικές φορές τα ονόματά τους μπορεί να φαίνονται συγκεχυμένα.

# Σηματοδότηση που εξαρτάται από τα εκκρινόμενα μόρια (κυρίως υδατοδιαλυτά)

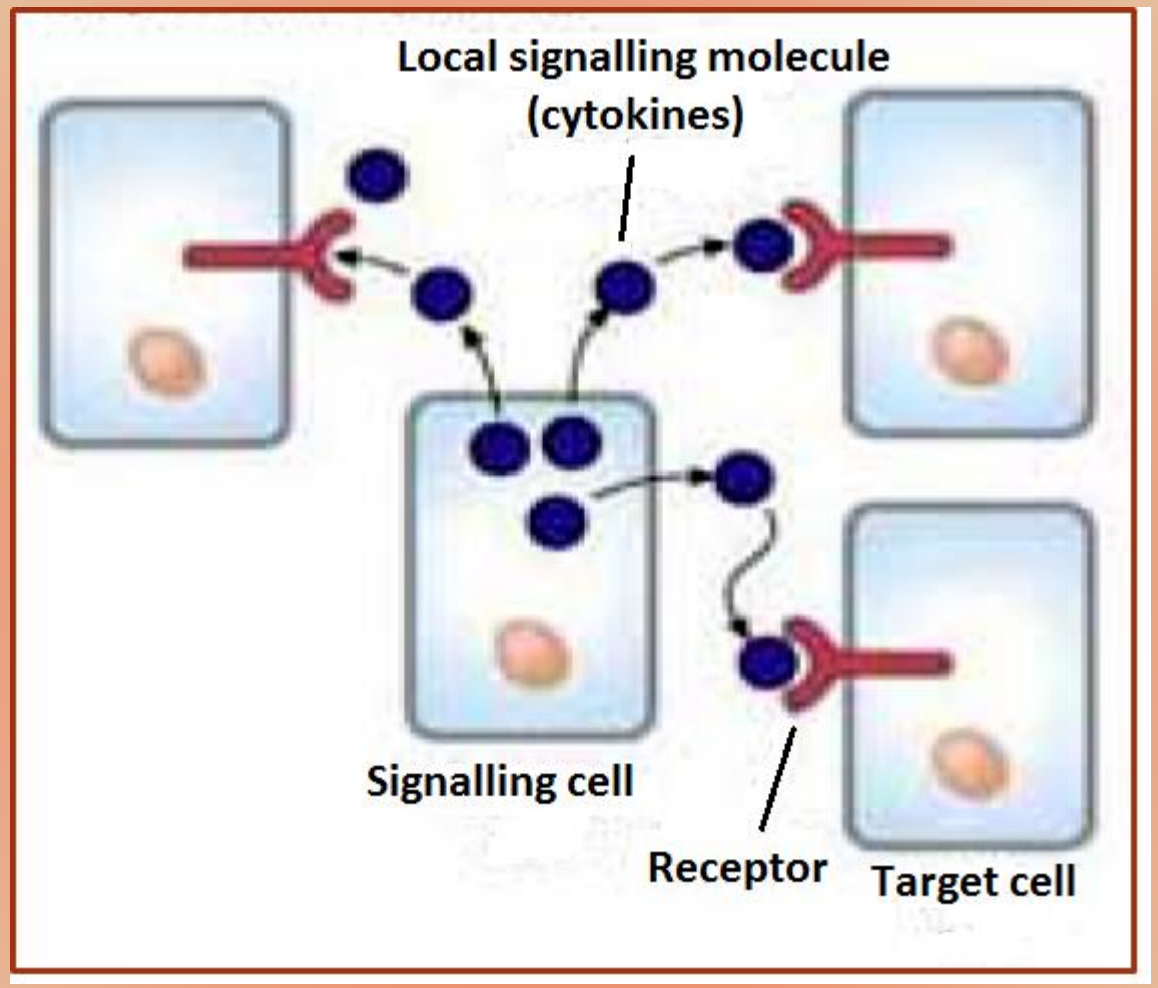



(i) paracrine signalling
local signalling molecule (cytokine)
signalling cell
receptor
target cell
(ii) autocrine signalling
autocrine signalling molecule
(iii) endocrine signalling
signalling molecule (hormone)
vascular system
signalling cell (secretory cell)
intracellular receptor
target cell
(iv) electrical signalling via chemical transmission
neuron
signalling cell
chemical transmission
target cell
signalling molecule (neurotransmitter)
receptor
(b) cell–cell signalling via secreted molecules

## Οι κύριοι τύποι μηχανισμών σηματοδότησης που εντοπίζονται σε πολυκύτταρους οργανισμούς.

- Η σηματοδότηση μέσω **εκκρινόμενων μορίων** σηματοδότησης μπορεί να είναι
- **Παρακρινής σηματοδότηση** (που δρα σε γειτονικά κύτταρα),
- **Αυτοκρινής σηματοδότηση** (που δρα επί του ίδιου του κυττάρου που εκκρίνει το μόριο σηματοδότησης),
- **Ενδοκρινής σηματοδότηση** (που δρα σε κύτταρα που είναι απομακρυσμένα από το κύτταρο που εκκρίνει)
- **Ηλεκτρική σηματοδότηση** (μεταξύ δύο νευρώνων ή μεταξύ νευρώνα και ένα κύτταρο στόχο).

# Παρακρινής σηματοδότηση




- **Παρακρινικής σηματοδότηση**, στην οποία απελευθερώνονται μόρια σηματοδότησης (κυτοκίνες) και δρουν τοπικά σε γειτονικά κύτταρα.

# Κυτοκίνες

- Οι κυτοκίνες είναι πεπτίδια που χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού ώστε να επικοινωνούν μεταξύ τους και με το περιβάλλον τους.
- Παίζουν κύριο ρόλο στον **έλεγχο της ανοσολογικής απόκρισης, της φλεγμονής, της αιμοποίησης, της επούλωσης** και ρυθμίζουν τη **φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων** στο σώμα.

- **Τύποι κυτοκινών**
- Οι κυτοκίνες διαφέρουν, πράγμα που σημαίνει ότι δεν είναι όλες ίδιες και εξυπηρετούν διαφορετικές λειτουργίες στο σώμα, όπως:
- Η διέγερση της παραγωγής των αιμοποιητικών κυττάρων
- Η ενίσχυση της ανάπτυξης, της διατήρησης και της επιδιόρθωσης των ιστών
- Η ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος
- Ο έλεγχος της φλεγμονής μέσω των ιντερφερονών, των ιντερλευκινών, και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNFα)

# Πώς λειτουργούν οι κυτοκίνες;

- Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι πολύπλοκο και αποτελείται από διαφορετικούς τύπους ανοσοκυττάρων και πρωτεϊνών που κάνουν διαφορετικές λειτουργίες.
- **Οι κυτοκίνες παίζουν κύριο ρόλο στη φλεγμονή**. Τα κύτταρα απελευθερώνουν κυτοκίνες στην κυκλοφορία του αίματος ή άμεσα στους ιστούς.
- Οι κυτοκίνες εντοπίζονται στα κύτταρα του ανοσοποιητικού και έχουν σχεδιαστεί να στοχεύουν και να συνδέονται σε συγκεκριμένους κυτταρικούς υποδοχείς. Αυτή η αλληλεπίδραση προκαλεί ή διεγείρει συγκριμένες αποκρίσεις από τα κύτταρα στόχους.

# Είδη κυτοκινών

- Υπάρχουν **πολλά είδη κυτοκινών** ανάλογα τον τύπο των κυττάρων από τα οποία παράγονται ή από τις δράσεις που έχουν στο σώμα και περιλαμβάνουν:
- Τις λεμφοκίνες, που παράγονται από τα λεμφοκύτταρα
- Τις μονοκίνες, που παράγονται από τα μονοκύτταρα
- Τις χημειοκίνες, που συνδέονται με την χημειοτακτική δράση
- Τις ιντερλευκίνες, που παράγονται τα λευκοκύτταρα

# Στην παρακρινή σηματοδότηση

- (i) Τα υδατοδιαλυτά μόρια σήματος που ονομάζονται **κυτοκίνες** διαχέονται μέσω του εξωκυτταρικού υγρού και δρουν τοπικά σε κοντινά κύτταρα.

- Αυτό συνήθως θα οδηγήσει σε **βαθμίδωση συγκέντρωσης σήματος**, με τα κύτταρα στην τοπική περιοχή να ανταποκρίνονται διαφορετικά στο εξωκυτταρικό μόριο σηματοδότησης ανάλογα με τη συγκέντρωση στην οποία εκτίθενται (αυτή είναι μια σημαντική στρατηγική στην ανάπτυξη).

# Στην παρακρινική σηματοδότηση

Προκειμένου να διατηρηθεί ισορροπία, τα μόρια σηματοδότησης που εμπλέκονται στην παρακρινή σηματοδότηση συνήθως απορροφώνται ταχέως από τα κύτταρα ή αποικοδομούνται από εξωκυτταρικά ένζυμα.

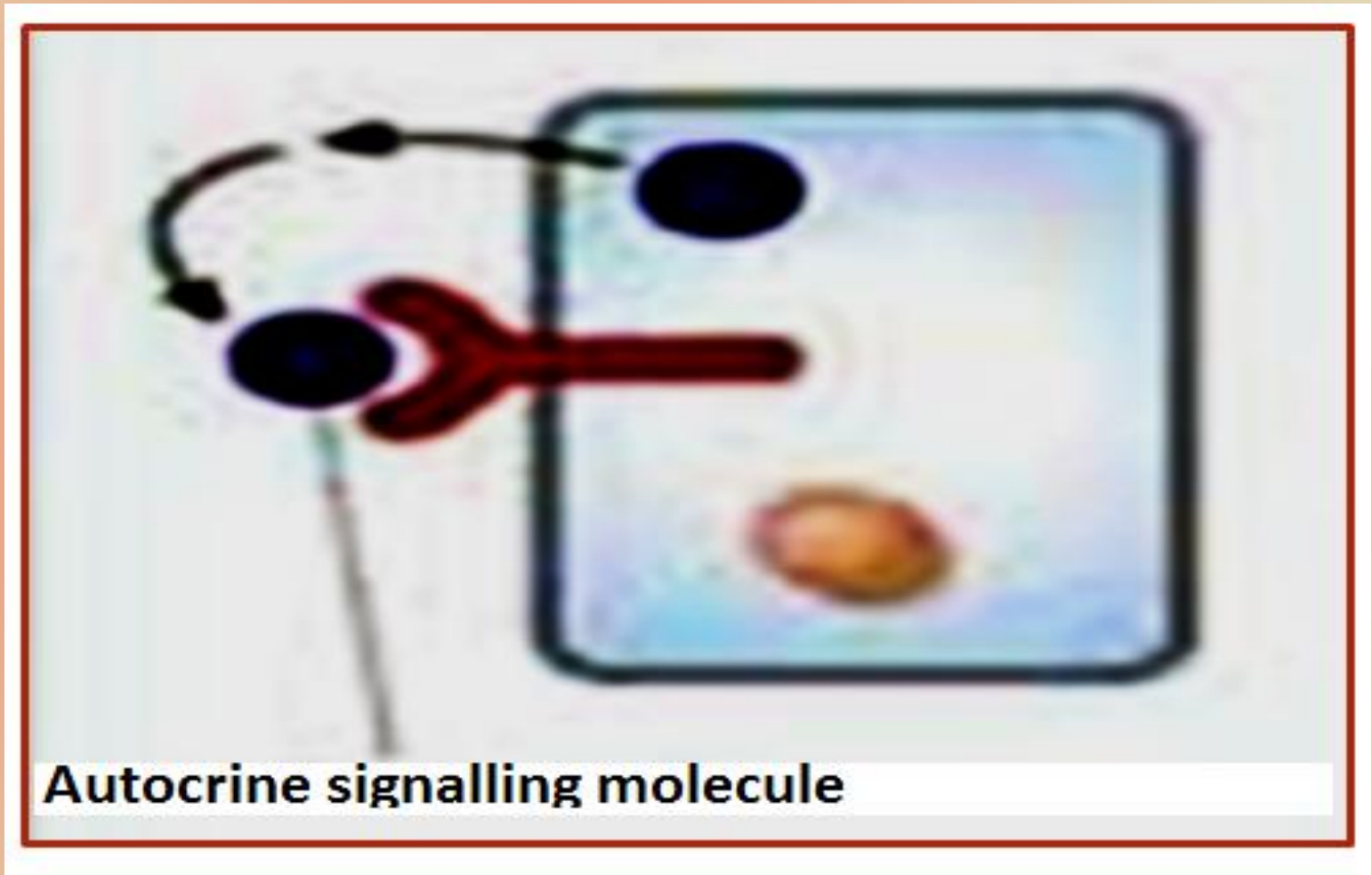
Ένα παράδειγμα παρακρινούς σηματοδότησης περιλαμβάνει το αέριο μόριο μονοξείδιο του αζώτου (NO), το οποίο, μεταξύ άλλων αποτελεσμάτων, δρα χαλαρώνοντας κύτταρα λείου μυός γύρω από τα αιμοφόρα αγγεία, με αποτέλεσμα την αυξημένη ροή αίματος.

Καθώς το μόριο NO είναι μικρό (και διαχέεται εύκολα) και βραχύβιο (έτσι ώστε να έχει χρόνο μόνο για να παράγει τοπικά αποτελέσματα), πληροί τέλεια τις απαιτήσεις για ένα μόριο παρακρινούς σηματοδότησης.

# Η αυτοκρινής σηματοδότηση

- Είναι μια ενδιαφέρουσα παραλλαγή της παρακρινούς σηματοδότησης.
- Σε αυτό το σενάριο, **το εκκρινόμενο σήμα δρα ξανά στο ίδιο κύτταρο ή σε ομάδα κυττάρων από το/α οποίο/α εκκρίνεται.**
- Στην ανάπτυξη, η αυτοκρινής σηματοδότηση ενισχύει μια συγκεκριμένη αναπτυξιακή δέσμευση ενός τύπου κυττάρου.
- Η αυτοκρινής σηματοδότηση μπορεί να προάγει τον ακατάλληλο πολλαπλασιασμό, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των κυττάρων όγκου.

# Αυτοκρινής σηματοδότηση



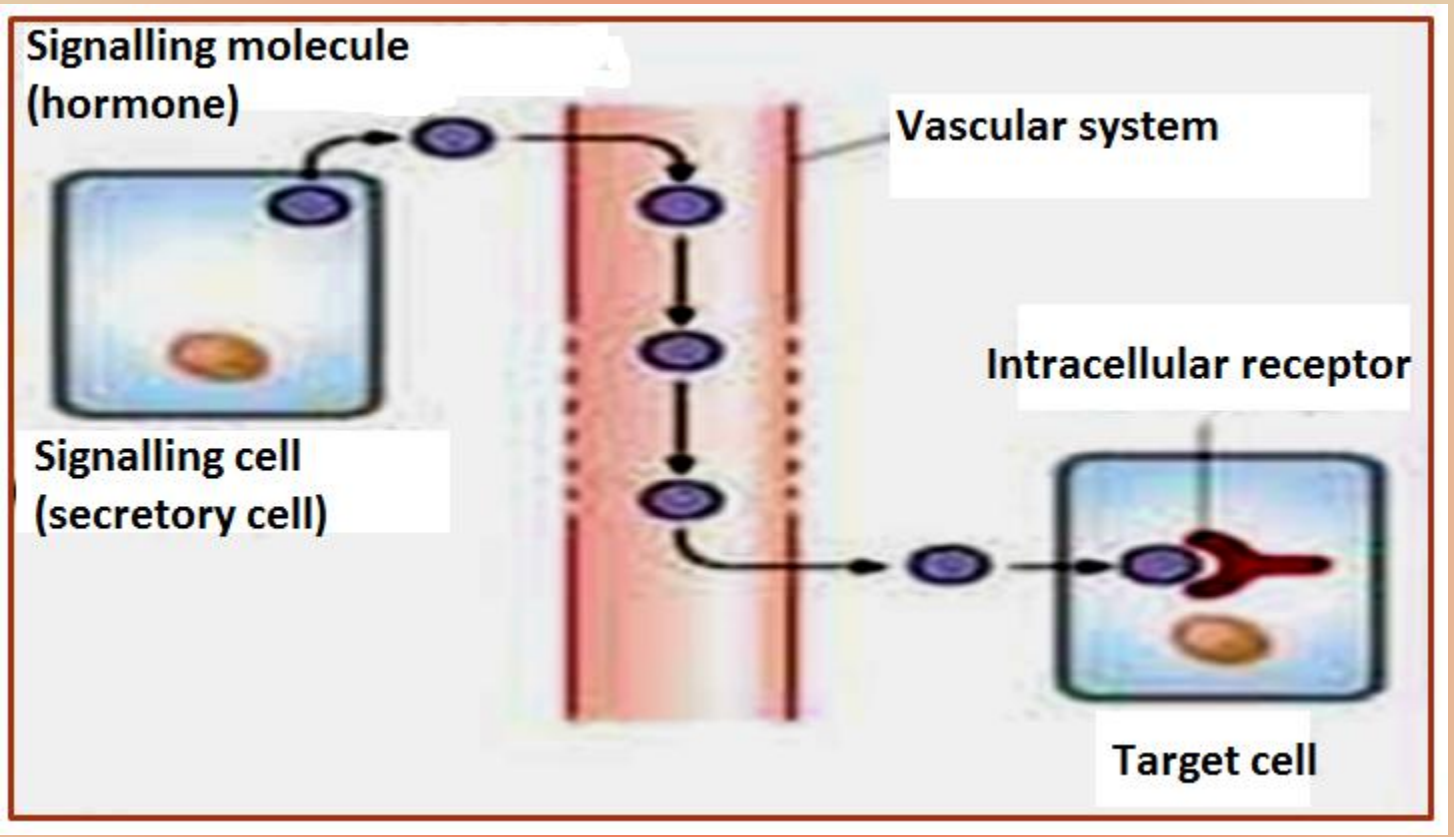

- **Αυτοκρινής σηματοδότηση**, στην οποία απελευθερώνονται μόρια σηματοδότησης και στη συνέχεια δρουν στο κύτταρο που τα παρήγαγε.

# Η ενδοκρινής σηματοδότηση

- Είναι ένα είδος σηματοδότησης στο οποίο τα σήματα μεταδίδονται σε μεγαλύτερες αποστάσεις, για παράδειγμα από ένα όργανο, όπως ο εγκέφαλος, σε ένα άλλο, όπως το επινεφρίδιο.

- Για τη σηματοδότηση μεγάλων αποστάσεων, η διάχυση μέσω του εξωκυττάριου υγρού είναι προφανώς ανεπαρκής. Σε τέτοιες περιπτώσεις, μόρια σηματοδότησης μπορούν να μεταφερθούν στο αίμα.

# Ενδοκρινής σηματοδότηση




- **Ενδοκρινής σηματοδότηση**, στην οποία απελευθερώνονται μόρια σηματοδότησης (ορμόνες) από εξειδικευμένα κύτταρα και μεταφέρονται στο αγγειακό σύστημα (κυκλοφορία του αίματος) ώστε να δρουν σε κύτταρα-στόχους σε κάποια απόσταση από τη θέση απελευθέρωσης. Ανάλογα με τη φύση του συνδέτη, ο υποδοχέας μπορεί να είναι στη μεμβράνη ή να είναι ενδοκυτταρικός.

Τα εκκριτικά κύτταρα που παράγουν μόρια σηματοδότησης καλούνται **ενδοκρινικά κύτταρα** και βρίσκονται συχνά σε εξειδικευμένα ενδοκρινικά όργανα.

Τα μόρια σηματοδότησης που μεταφέρονται στο αίμα ήταν τα πρώτα που ανακαλύφθηκαν και είναι συλλογικά γνωστά ως **ορμόνες**, αν και είναι πολύ διαφορετικά από χημική άποψη.

Περιλαμβάνουν **στεροειδείς ορμόνες** (όπως ορμόνες φύλου και κορτιζόλη),
**μερικές πεπτιδικές ορμόνες** όπως ινσουλίνη και τροποποιημένες αμίνες που μπορούν επίσης να δράσουν ως νευροδιαβιβαστές όπως η νοραδρεναλίνη.

**Οι στεροειδείς ορμόνες** υποβάλλονται σε βιοσύνθεση από χοληστερόλη. Επειδή είναι αδιάλυτες στο νερό, μεταφέρονται στο αίμα με ειδικές πρωτεΐνες φορείς και είναι αρκετά σταθερές (οι ημιζωές τους μπορούν να μετρηθούν σε ώρες ή ημέρες).

Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τα υδατοδιαλυτά μόρια σηματοδότησης, τα οποία είναι πολύ πιο επιρρεπή σε αποικοδόμηση από εξωκυτταρικά ένζυμα. Ως εκ τούτου, τείνουν να είναι βραχύβια και να εμπλέκονται σε βραχυπρόθεσμη παρακρινική σηματοδότηση.

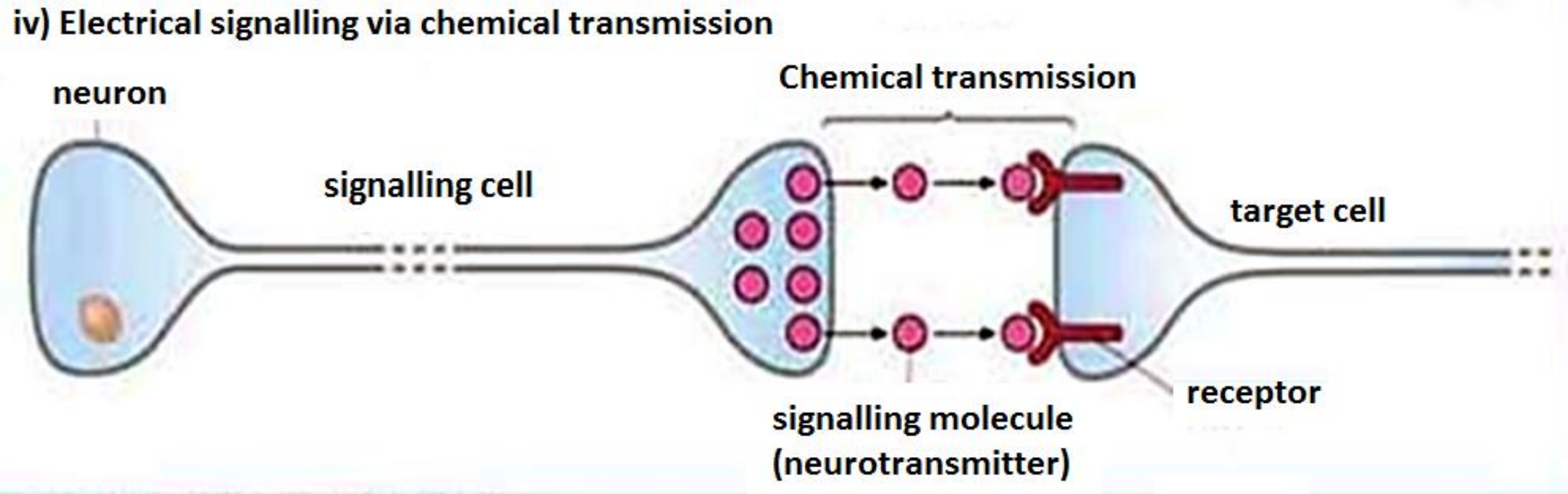
# Η ηλεκτρική σηματοδότηση

- Μέσω χημικής μετάδοσης (που ονομάζεται επίσης **συναπτική σηματοδότηση**) είναι μια ταχύτερη και πιο συγκεκριμένη μορφή σηματοδότησης κυττάρου-κυττάρου.

- Τα νευρικά κύτταρα ή οι νευρώνες μπορούν να μεταφέρουν σήματα σε μεγάλες αποστάσεις στον επόμενο νευρώνα μέσα στο νευρωνικό δίκτυο σε χιλιοστά του δευτερολέπτου.

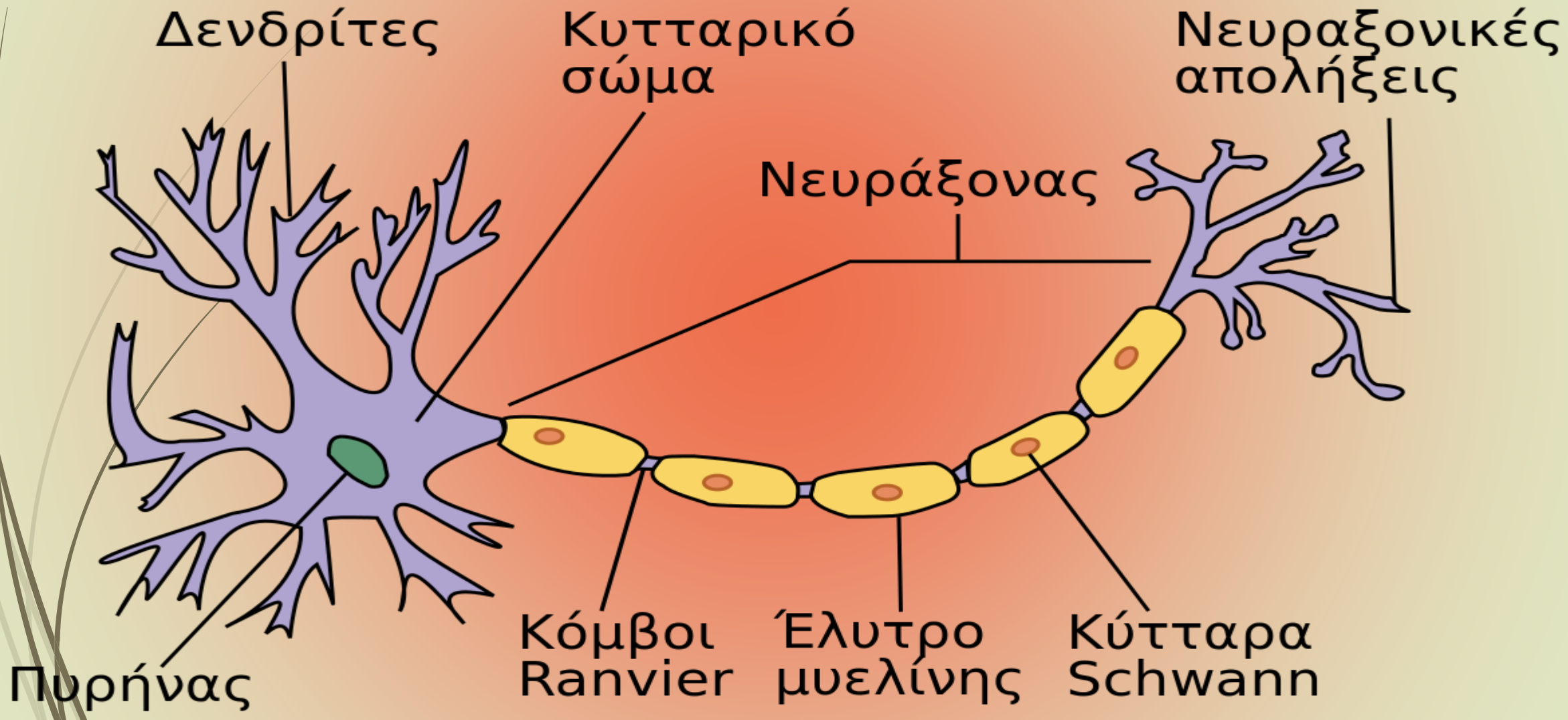
- Αντιθέτως, τα μηνύματα που μεταδίδονται στο αίμα μπορούν να λειτουργήσουν μόνο όσο γρήγορα κυκλοφορεί το αίμα, αλλά φτάνουν σε πολλούς άλλους κυτταρικούς στόχους σε διαφορετικούς ιστούς.

# Η ηλεκτρική σηματοδότηση




**Ηλεκτρική σηματοδότηση**, στην οποία η κυψέλη σηματοδότησης μεταδίδει πληροφορίες με τη μορφή αλλαγών στο δυναμικό της μεμβράνης κατά μήκος του κυττάρου. Το ηλεκτρικό σήμα μεταφέρεται από το κύτταρο σηματοδότησης (εδώ ένας νευρώνας) στο κύτταρο στόχο, είτε σε χημική μορφή (ως νευροδιαβιβαστής) είτε μέσω κόμβων διακένου.

# Νευρώνας


Δενδρίτες
Κυτταρικό σώμα
Νευραξονικές απολήξεις
Νευράξονας
Πυρήνας
Κόμβοι Ranvier
Έλυτρο μυελίνης
Κύτταρα Schwann

Όταν τα ηλεκτρικά σήματα φτάνουν στο άκρο ενός νευρωνικού άξονα (το λεπτό σωληνωτό τμήμα των νευρώνων), τα μόρια που απελευθερώνονται από τον άξονα μπορούν να διασχίσουν το φυσικό χάσμα μεταξύ των κυττάρων και να συνδεθούν με τους υποδοχείς στο κύτταρο-στόχο.

Αυτά τα μόρια σηματοδότησης ονομάζονται συλλογικά **νευροδιαβιβαστές**.

Αυτά είναι μια διαφορετική ομάδα ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων

- αμινοξέων όπως γλουταμινικό,
- **νουκλεοτίδια όπως ATP** και
- παράγωγα CoA όπως ακετυλοχολίνη.

# Εκτός από το ρόλο του ως νευροδιαβιβαστή, τι άλλους ρόλους μπορεί να έχει το ATP στα κύτταρα;

- Το ATP χρησιμοποιείται
- σε αντιδράσεις φωσφορυλίωσης, ως ενεργειακό νόμισμα και
- ως δομικό στοιχείο για τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων.

- Το ATP είναι μόνο ένα παράδειγμα με το οποίο ο εντοπισμός και η διαμερισματοποίηση επιτρέπουν την αποτελεσματική χρήση του ίδιου μορίου για διάφορους σκοπούς.

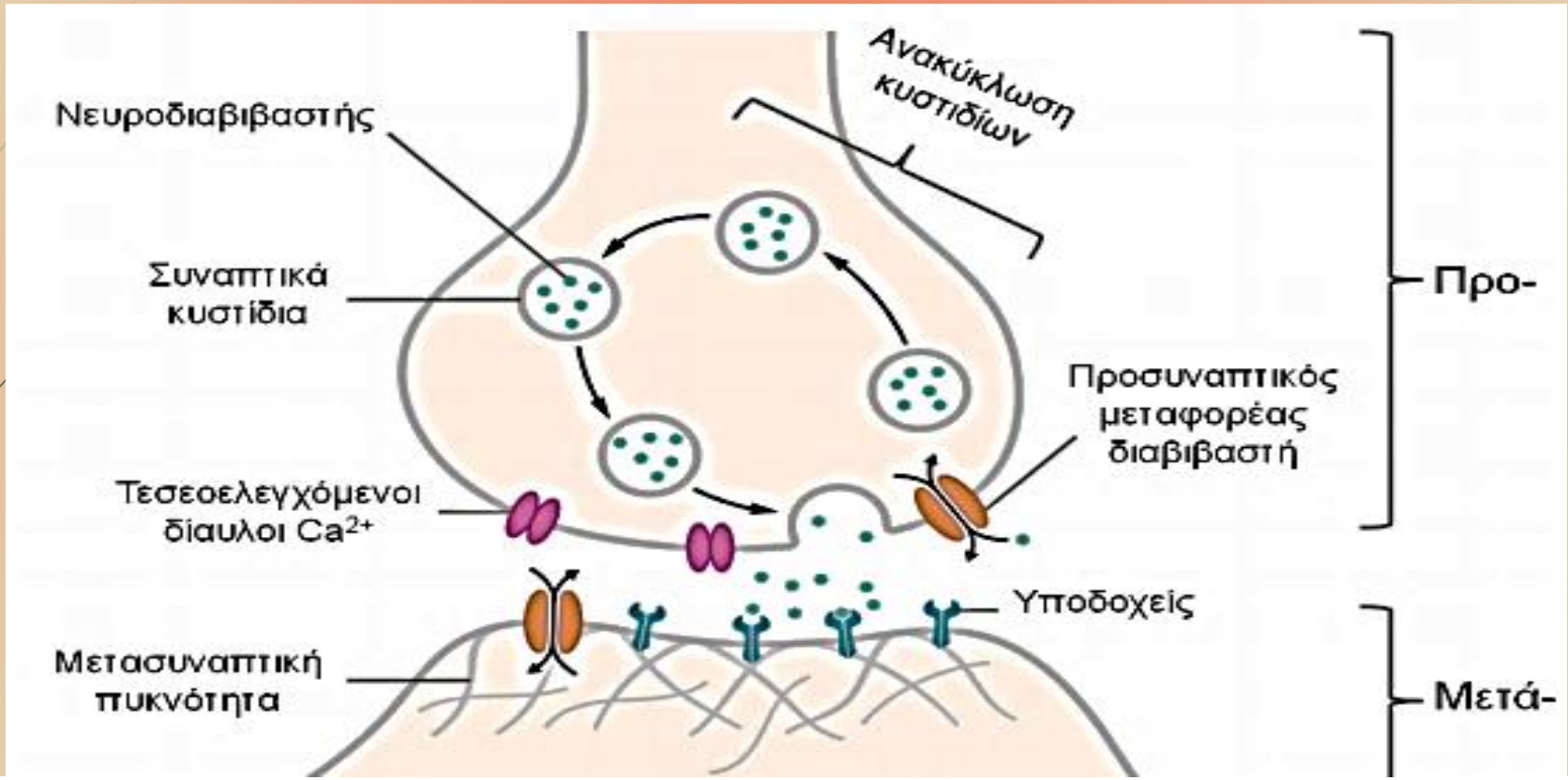
# Νευροδιαβιβαστές

- **Νευροδιαβιβαστές** ονομάζονται χημικές ενώσεις, οι οποίες χρησιμεύουν στη μεταβίβαση πληροφοριών από ένα νευρώνα στον επόμενο.

- Η ηλεκτρική διέγερση που φτάνει στον νευράξονα οδηγεί στην απελευθέρωση του νευροδιαβιβαστή από τον **προσυναπτικό νευρώνα** στο συναπτικό κενό, όπου μπορεί να δράσει στους ανάλογους υποδοχείς που βρίσκονται στο **μετασυναπτικό νευρώνα**. Με αυτόν τον τρόπο η ηλεκτρική ώση μετατρέπεται σε χημική. Η αντίδραση του μετασυναπτικού κυττάρου στον νευροδιαβιβαστή εξαρτάται από τους υποδοχείς που υπάρχουν στη μεμβράνη του.

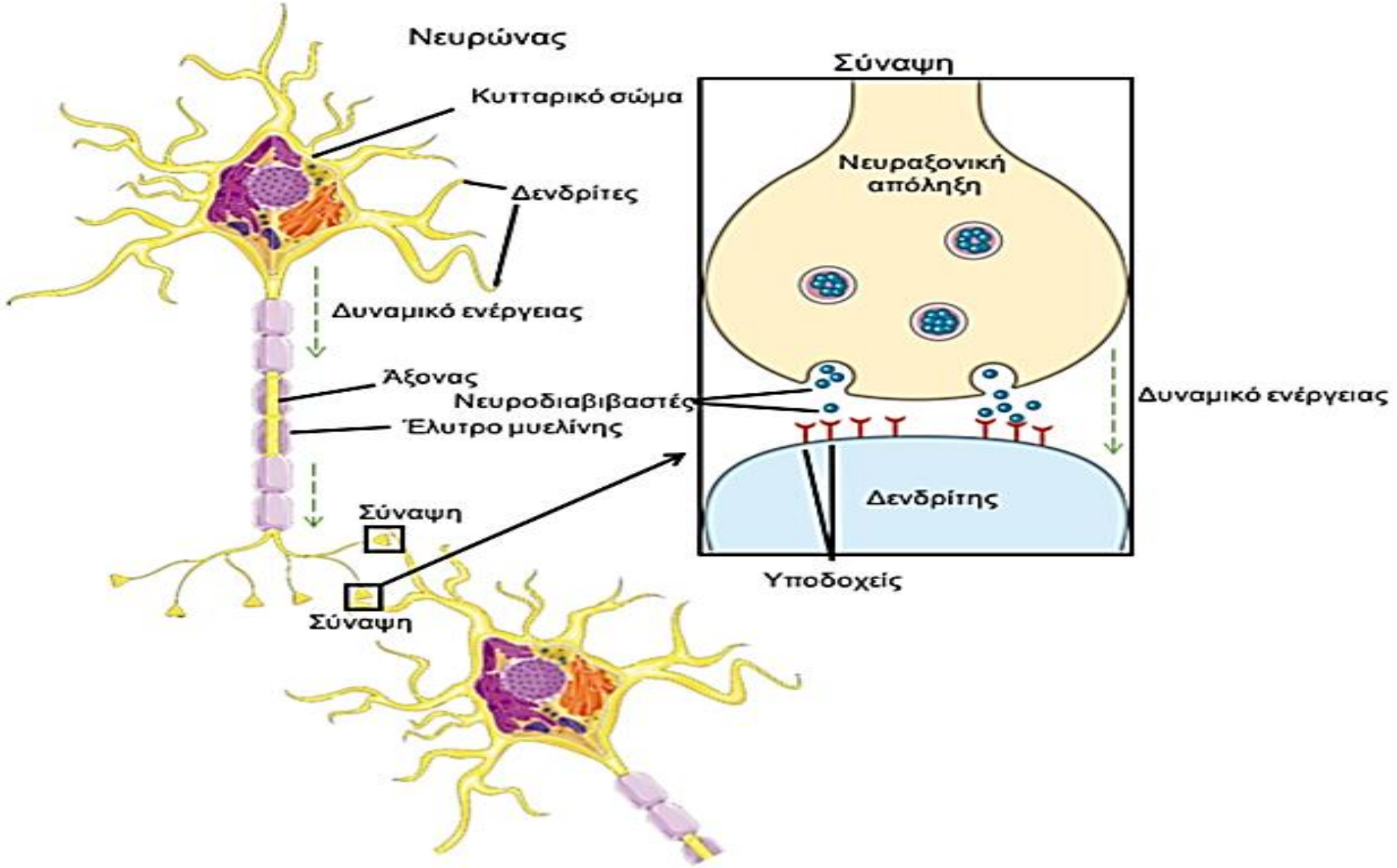
- Οι νευροδιαβιβαστές παράγονται από τους ίδιους τους νευρώνες με τη βοήθεια ενζύμων και συγκεντρώνονται σε συναπτικά κυστίδια, από τα οποία απελευθερώνονται μέσω εξωκυττάρωσης.

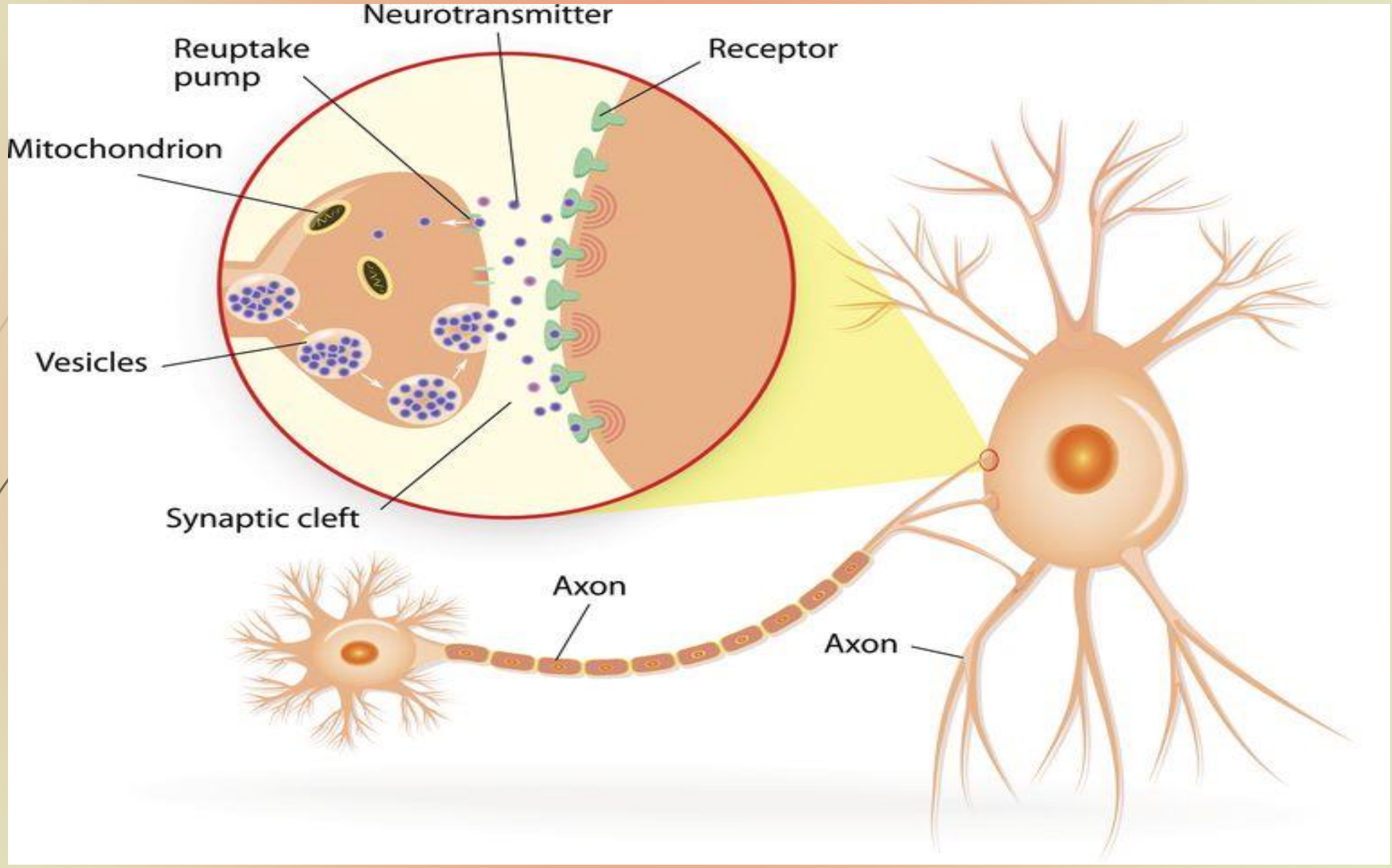
- Η μεταφορά πληροφοριών από έναν νευρώνα στον επόμενο προκαλείται από σύνθετες δομές που ονομάζονται **συνάψεις**, οι οποίες ουσιαστικά σχηματίζονται από ένα **προσυναπτικό τερματικό** (νευρώνας 1), μια **συναπτική σχισμή** (το μικρό κενό μεταξύ των δύο νευρώνων) και μια **μετασυναπτική μεμβράνη** (νευρώνας 2 ).

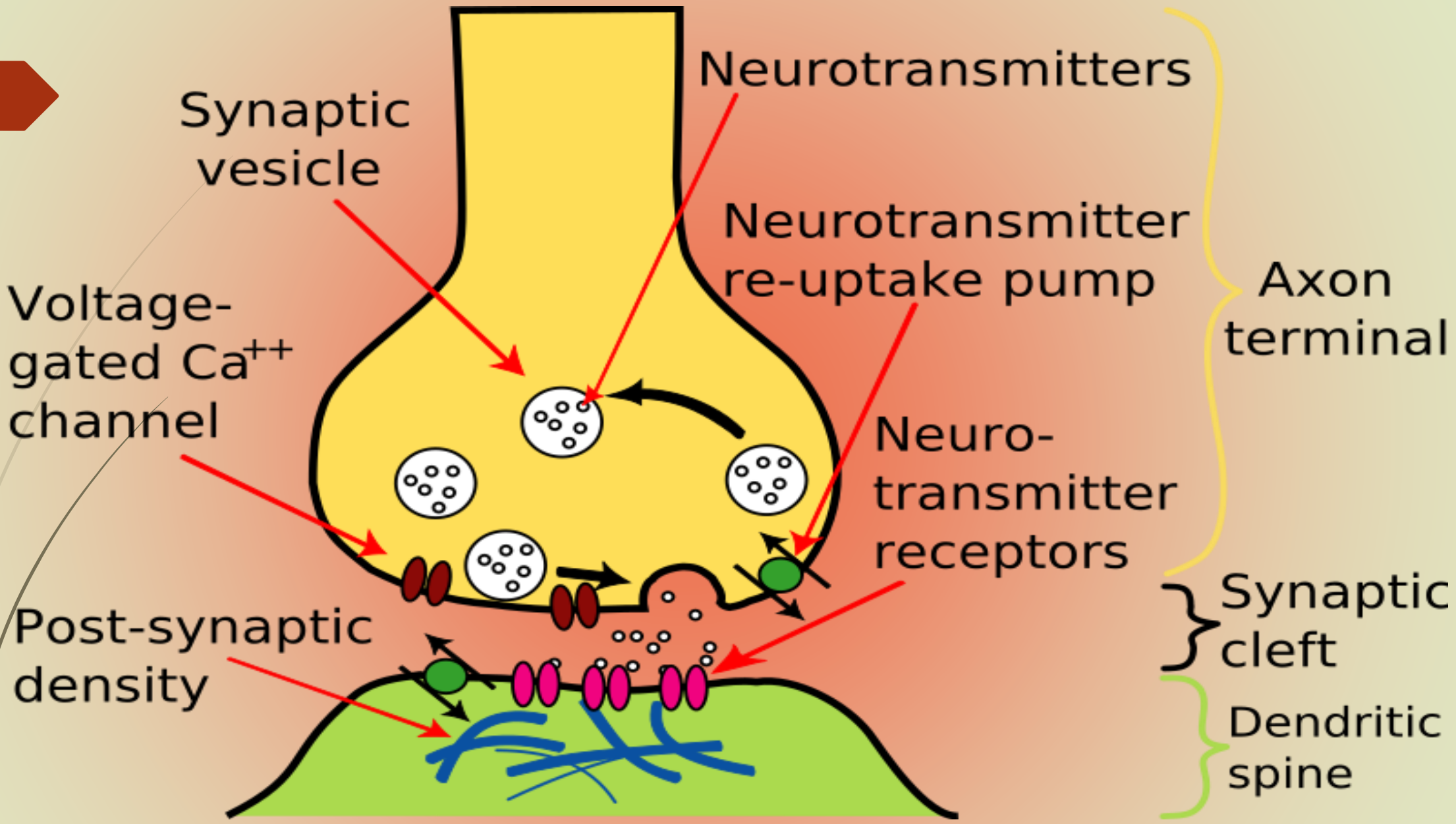



**Εικόνα 35.1** *Σχηματική απεικόνιση μιας σύναψης, όπου παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία στην προσυναπτική απόληξη (Προ-) και τη μετασυναπτική περιοχή (Μετά-). Στην προσυναπτική απόληξη φαίνονται τα μόρια νευροδιαβιβαστή εντός συναπτικών κυστιδίων, οι τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι για την είσοδο των ιόντων ασβεστίου καθώς και μεταφορέας επαναπρόσληψης διαβιβαστή. Στη μετασυναπτική μεμβράνη φαίνονται οι υποδοχείς πρόσδεσης του διαβιβαστή.*

# Συναπτική σηματοδότηση




Neurotransmitter
Reuptake pump
Receptor
Mitochondrion
Vesicles
Synaptic cleft
Axon
Axon


Synaptic vesicle
Neurotransmitters
Neurotransmitter re-uptake pump
Voltage-gated Ca++ channel
Neuro-transmitter receptors
Post-synaptic density
Axon terminal
Synaptic cleft
Dendritic spine

# Νευροδιαβιβαστές

- Οι νευροδιαβιβαστές ταξινομούνται σε ομάδες ανάλογα με το είδος της χημικής ένωσης. Οι σημαντικότεροι νευροδιαβιβαστές είναι:
- **Βιολογικά ενεργές (βιογενείς) αμίνες**
- Ακετυλοχολίνη
- Κατεχολαμίνες
- Νοραδρεναλίνη ή Νορεπινεφρίνη
- Αδρεναλίνη ή Επινεφρίνη
- Ντοπαμίνη
- Σεροτονίνη
- Ισταμίνη
- **Αμινοξέα**
- Γλουταμινικό οξύ
- γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)
- Ασπαραγινικό οξύ
- Γλυκίνη

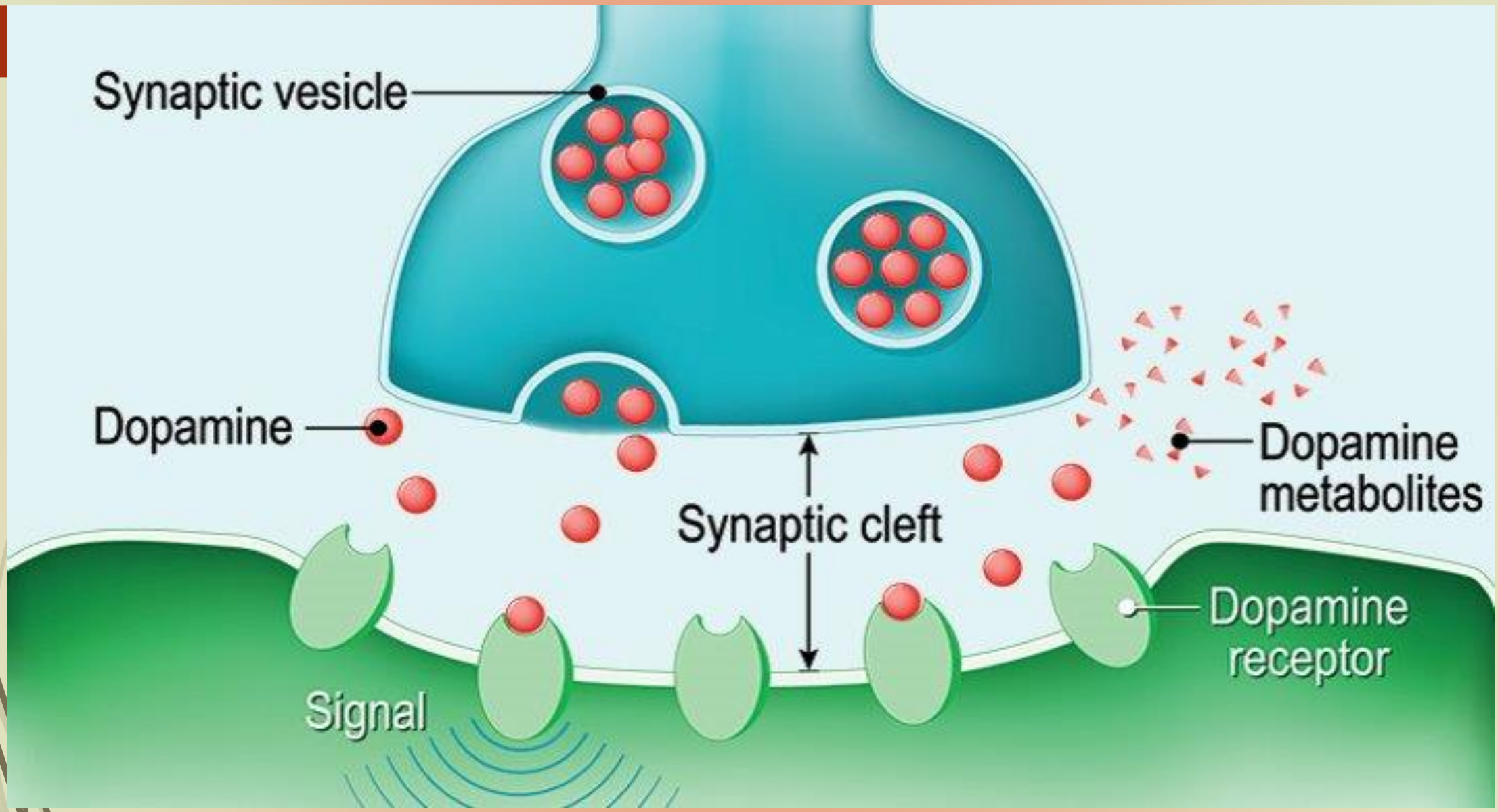
# Νευροπεπτίδια

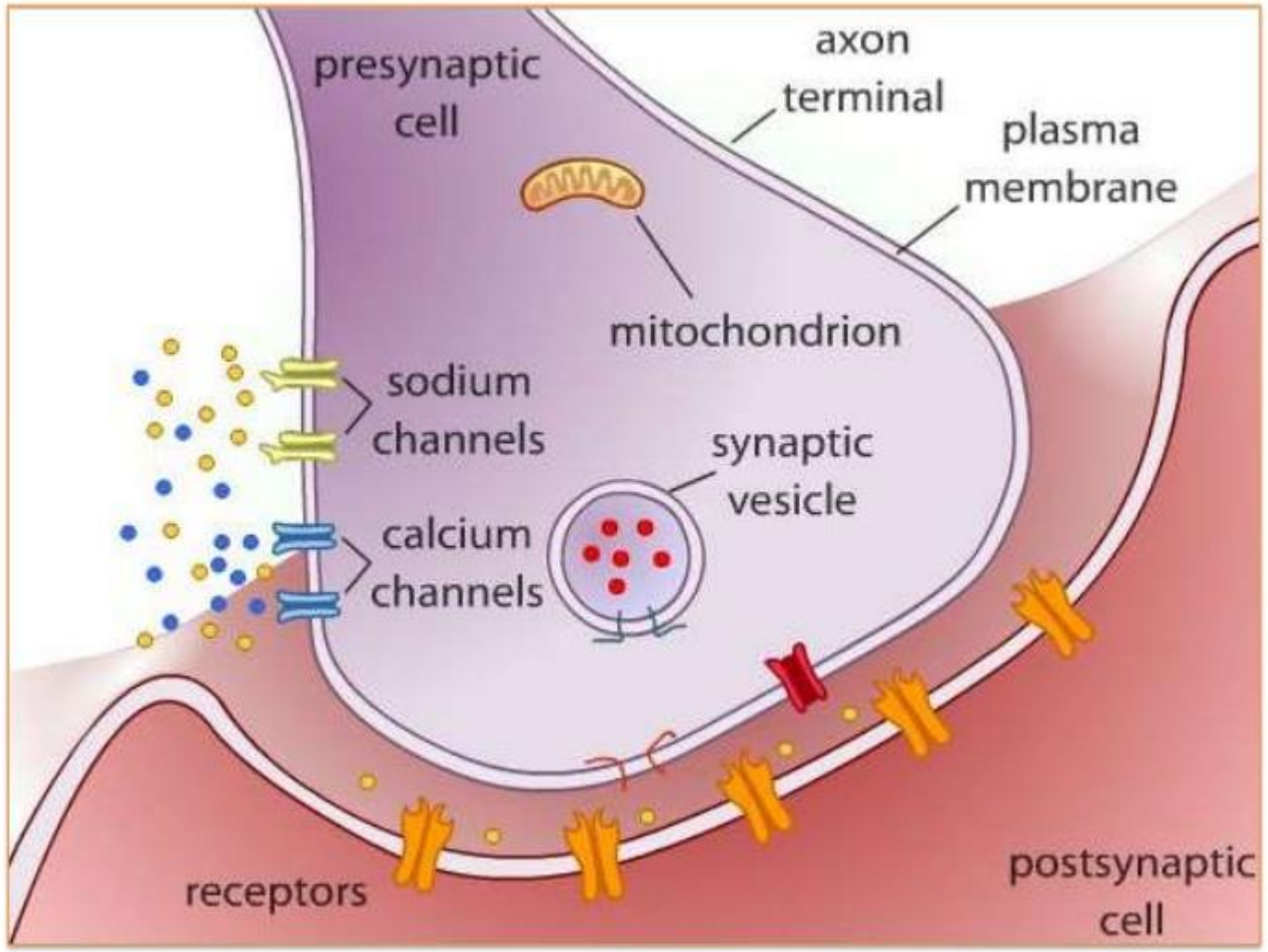
Μικρές πρωτεΐνες οι οποίες παράγονται από τους νευρώνες και απελευθερώνονται παράλληλα με τους κλασικούς νευροδιαβιβαστές.

- Ενδορφίνες και εγκεφαλίνες
- Substance P
- NPY (Neuropeptide Tyrosin)
- PACAP

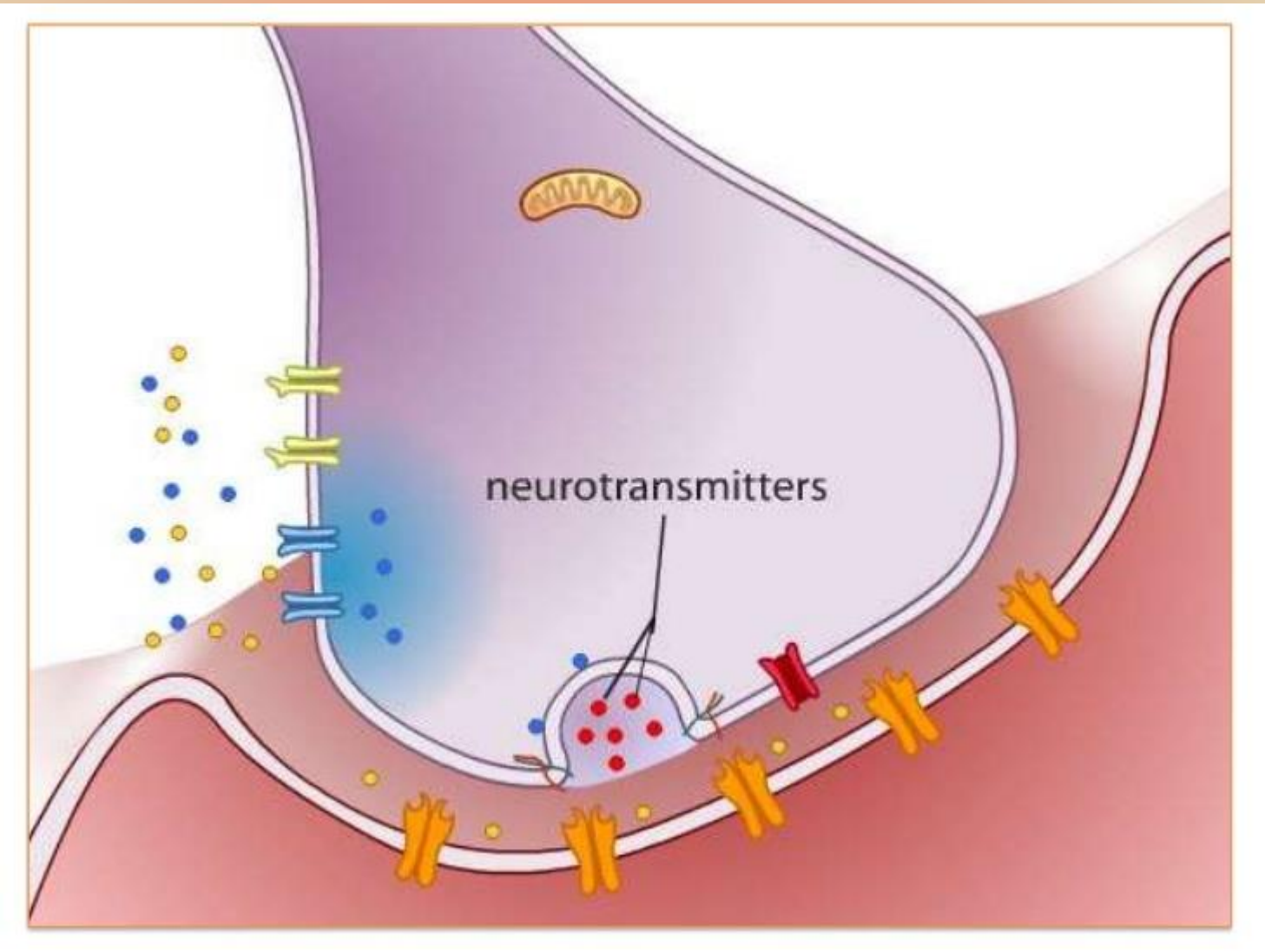
**Αέρια**

Μονοξείδιο του αζώτου (NO)
- Μονοξείδιο του άνθρακα (CO)


Synaptic vesicle
Dopamine
Dopamine metabolites
Synaptic cleft
Dopamine receptor
Signal


presynaptic
cell
axon
terminal
plasma
membrane
mitochondrion
sodium
channels
synaptic
vesicle
calcium
channels
receptors
postsynaptic
cell

h /neurotr
c tion



# Επιφανειακοί κυτταρικοί υποδοχείς

- Τα υδατοδιαλυτά μόρια σηματοδότησης δεν μπορούν να διασχίσουν τη μεμβρανική λιπιδική διπλοστοιβάδα, αλλά δεσμεύονται σε ειδικούς υποδοχείς ενσωματωμένους στη μεμβράνη πλάσματος.
- Οι υποδοχείς έχουν
  - μια **εξωκυτταρική περιοχή** που δεσμεύει το μόριο σηματοδότησης,
  - έναν **υδρόφοβο διαμεμβρανικό τομέα** και
  - έναν **ενδοκυτταρικό τομέα**.
- Η δέσμευση ενός **συνδέτη (ligand)** επάγει μια διαμορφωσιακή αλλαγή στον υποδοχέα, ιδιαίτερα εκείνη της ενδοκυτταρικής περιοχής του.
- Αυτή η διαμορφωσιακή αλλαγή ενεργοποιεί ένα **αναμεταδότη (ρελέ)** ενδοκυτταρικών σηματοδοτικών μορίων, επιτυγχάνοντας την κατάλληλη **κυτταρική απόκριση** (σχ. 2).

# Ταξινόμηση υποδοχέων

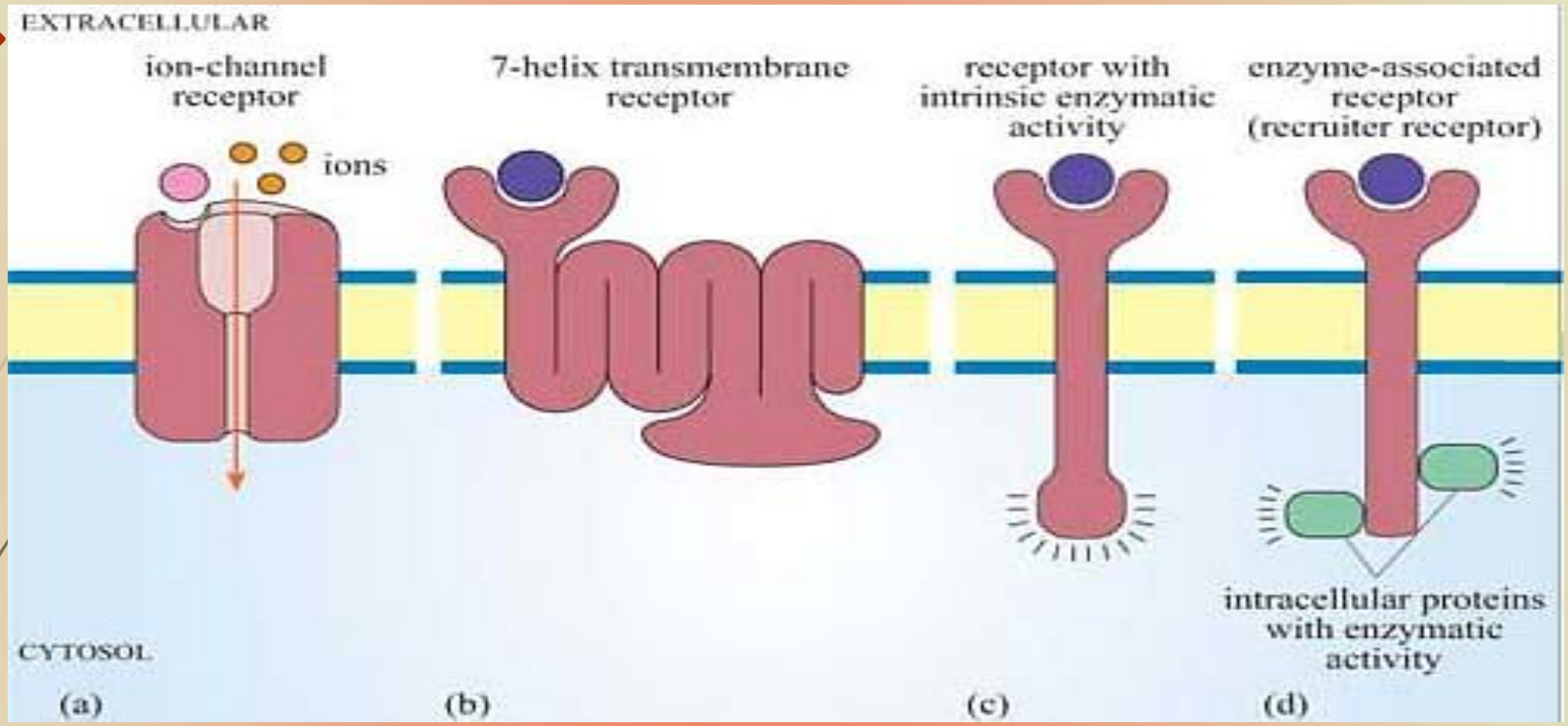
- Οι υποδοχείς μπορούν να ταξινομηθούν δομικά
  - **σε διαμεμβρανικούς υποδοχείς μίας διόδου**

(με μία εξωκυτταρική, μία διαμεμβρανική και μία ενδοκυτταρική περιοχή) και

  - **σε διαμεμβρανικούς υποδοχείς πολλαπλών διόδων**.

- Από άποψη των χαρακτηριστικών της μεταγωγής σήματος, διακρίνονται σε τέσσερις ομάδες υποδοχέων (Σχ. 4).

# Οι τέσσερις κύριες κατηγορίες υποδοχέων μεμβράνης




(α) Υποδοχείς διαύλου ιόντων, (β) Διαμεμβρανικοί υποδοχείς 7-ελίκων (υποδοχείς 7TM). (c) Υποδοχείς με εγγενή ενζυματική δραστικότητα (RIEA). (δ) Υποδοχείς που σχετίζονται με ένζυμο (υποδοχείς στρατολόγησης /πρόσληψης).

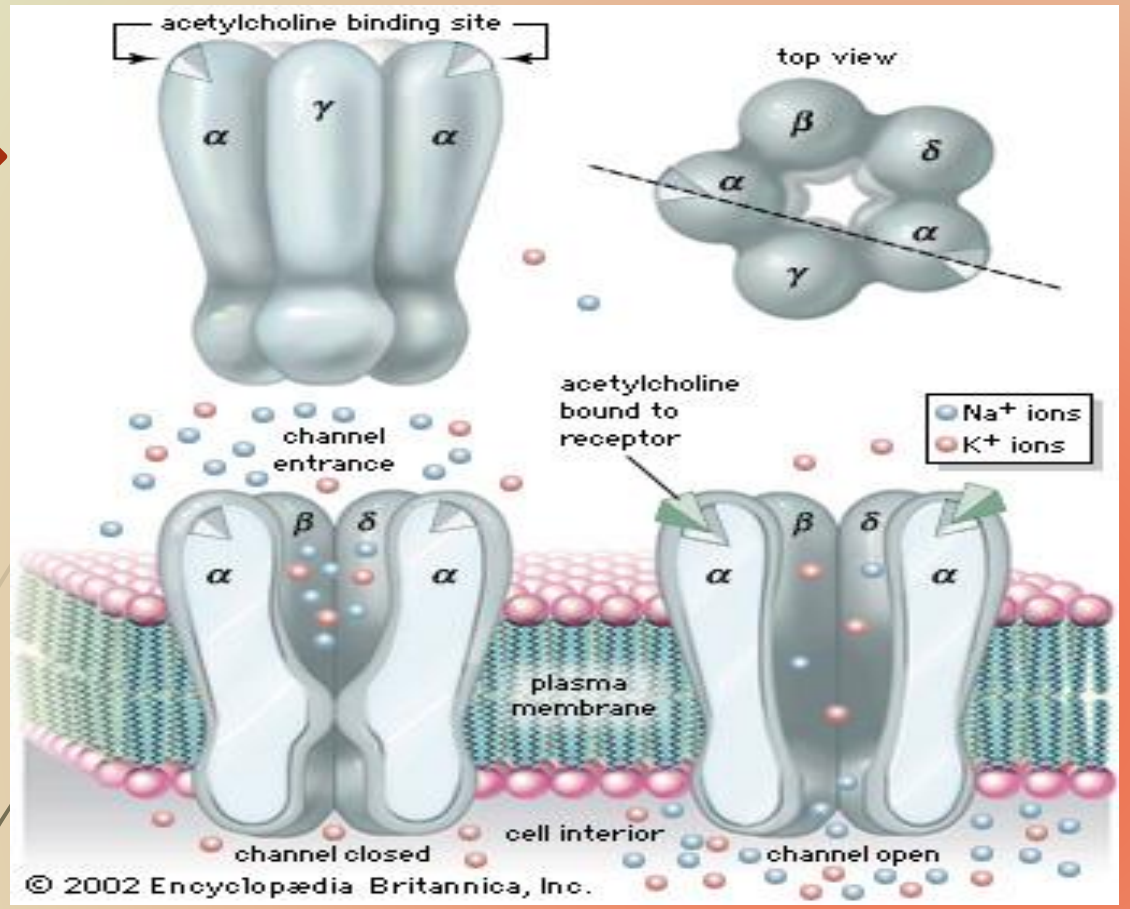
## Οι τέσσερις κύριες κατηγορίες υποδοχέων μεμβράνης

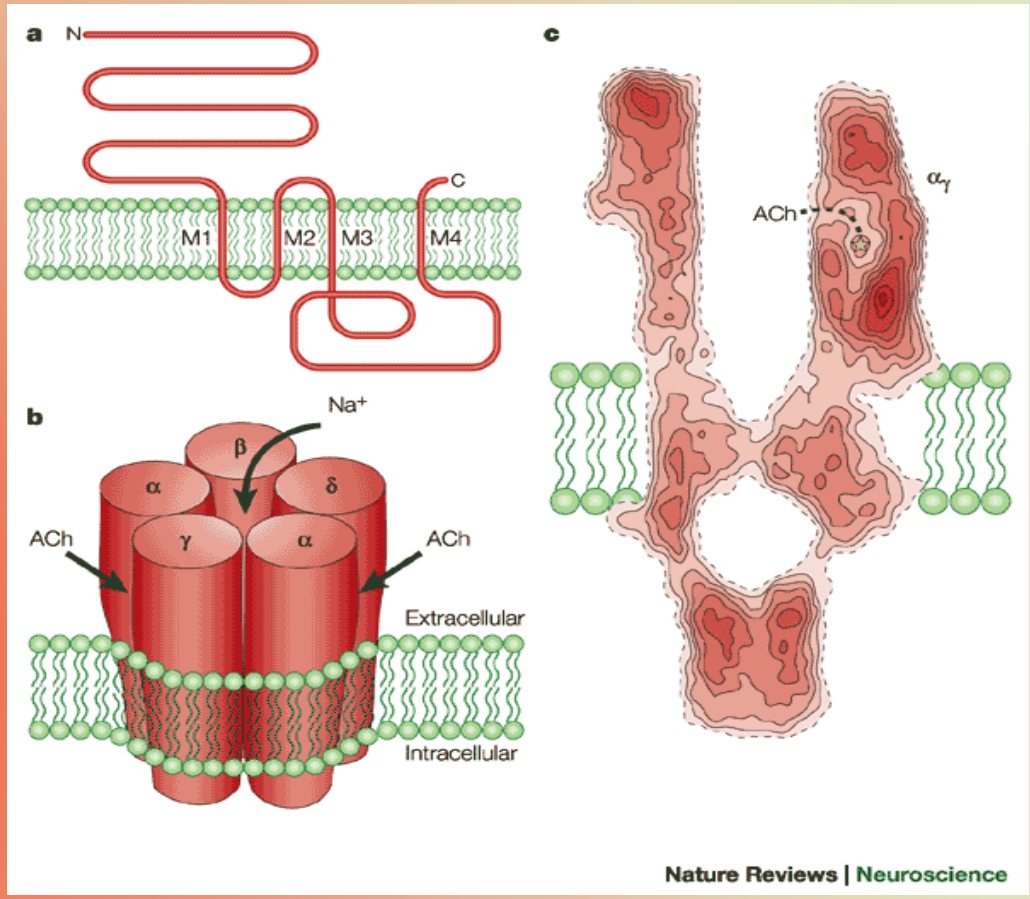
- **1. Υποδοχείς που χρησιμεύουν επίσης ως τελεστές.**

Πχ. ένας τύπος **υποδοχέα ακετυλοχολίνης** είναι επίσης ένας **δίαυλος ιόντων** και ανήκει σε μια οικογένεια υποδοχέων που ονομάζονται **υποδοχείς διαύλων ιόντων**.

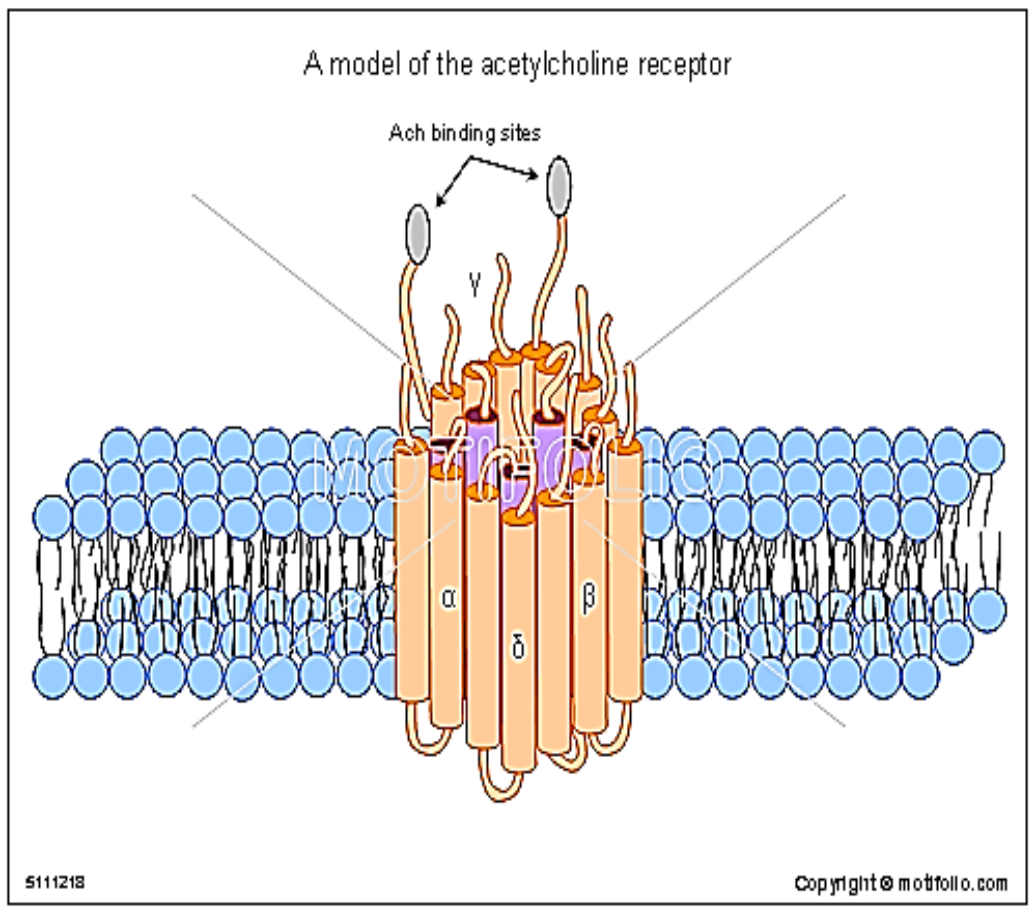
Σε απόκριση στην ακετυλοχολίνη, αυτοί οι υποδοχείς επιτρέπουν τη διέλευση ειδικών ιόντων, επιτυγχάνοντας έτσι αλλαγές στο δυναμικό της μεμβράνης ενός κυττάρου.

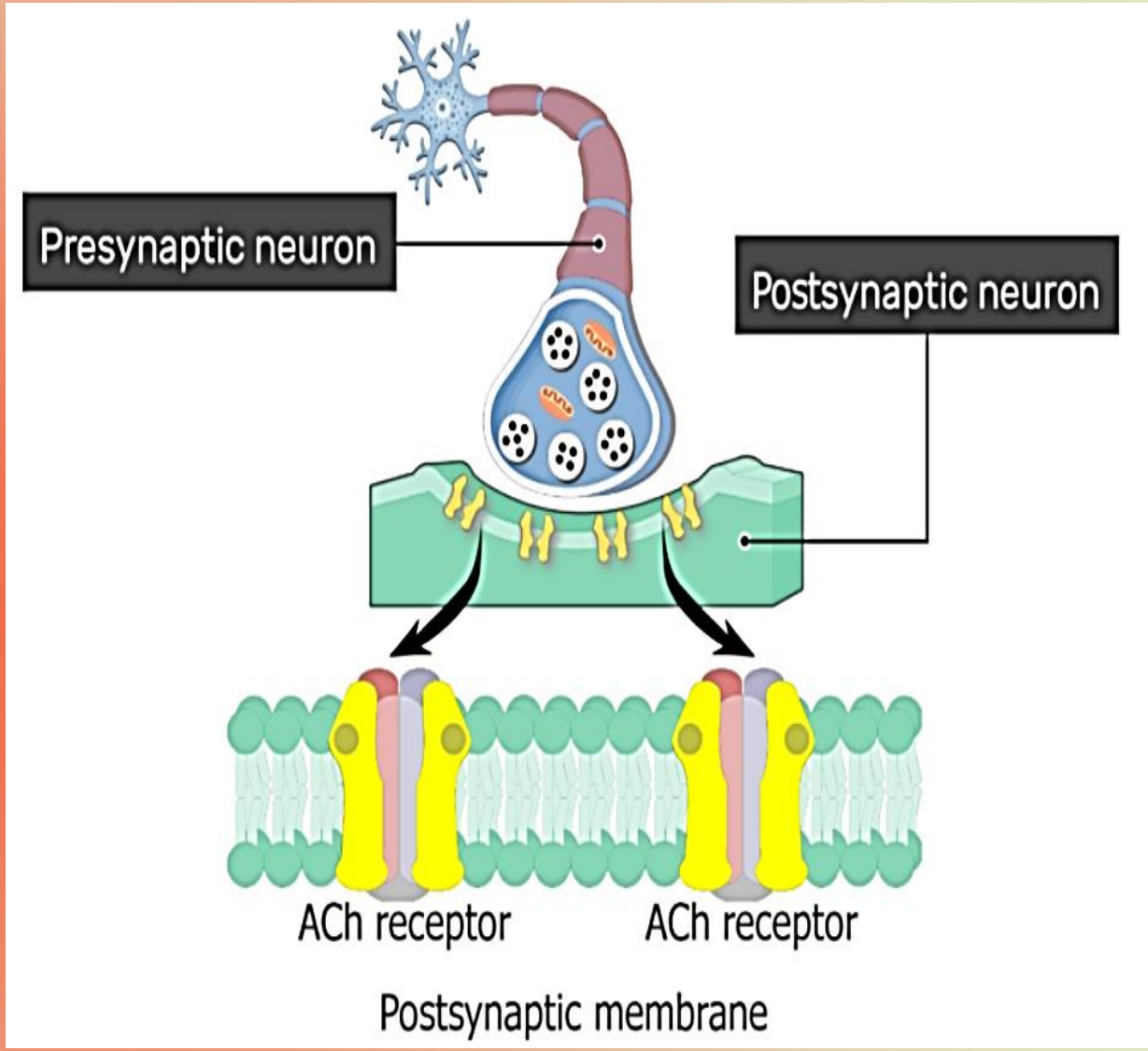
Οι υποδοχείς ακετυλοχολίνης είναι εξαιρετικά σημαντικοί στη μετάδοση ηλεκτρικών σημάτων μεταξύ των διεγερτικών κυττάρων.



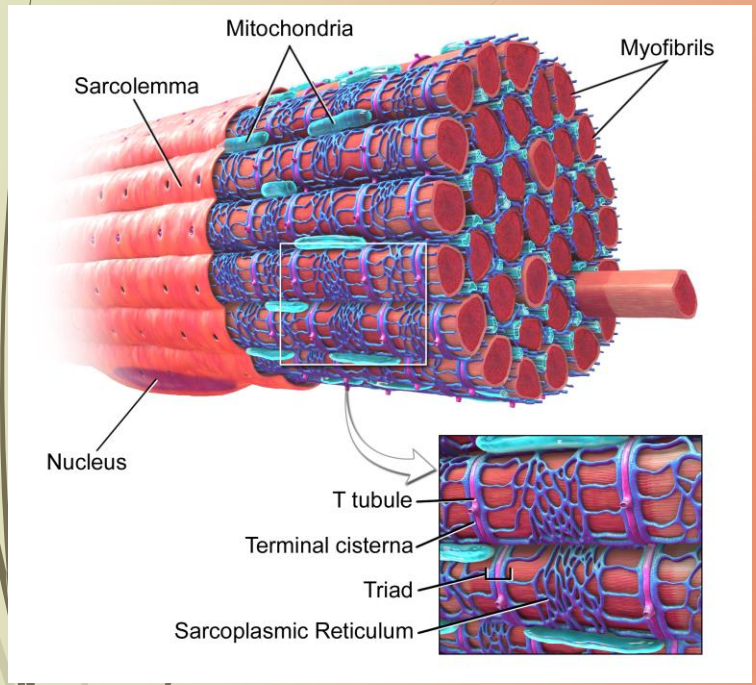



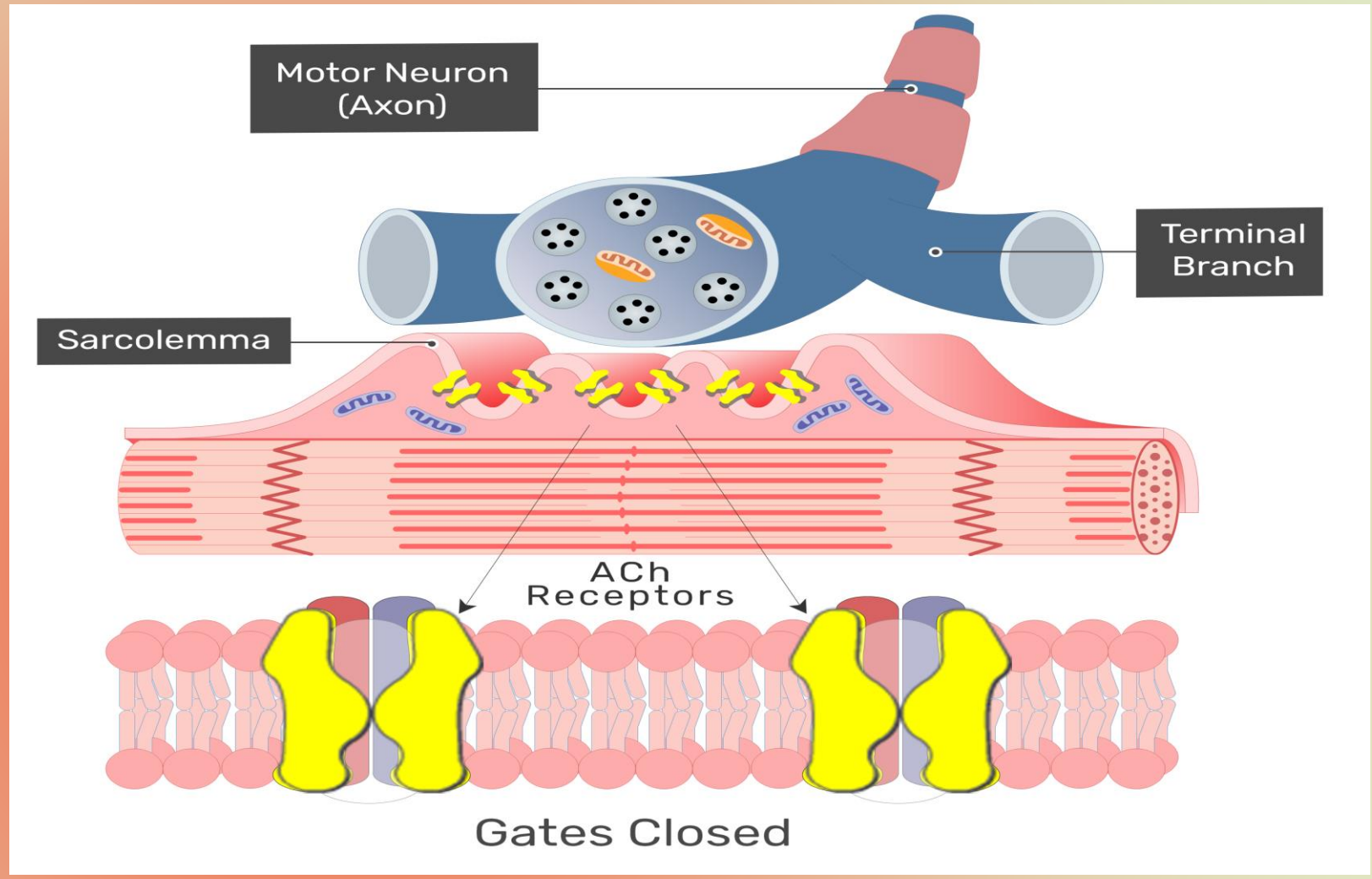

Ο υποδοχέας νικοτινικής ακετυλοχολίνης είναι ένα παράδειγμα ενός καναλιού ιόντων με συνδετικό μόριο. Αποτελείται από πέντε υπομονάδες διατεταγμένες συμμετρικά γύρω από έναν κεντρικό αγώγιμο πόρο. Με τη σύνδεση της ακετυλοχολίνης, το κανάλι ανοίγει και επιτρέπει τη διάχυση ιόντων νατρίου (Na +) και καλίου (K +) μέσω του αγώγιμου πόρου (Encyclopædia Britannica, Inc.)




**Υποδοχείς ενσωματωμένοι στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρώνα ειδικοί για τον νευροδιαβιβαστή, ακετυλοχολίνη (ή ACh).**




Ενσωματωμένα στο sarcolemma (= μεμβράνη ινών) στη νευρομυϊκή σύνδεση είναι (νικοτινικοί) υποδοχείς για την ακετυλοχολίνη (ACh). Αυτός είναι ο νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται από τους τερματικούς κλάδους ενός κινητικού νευρώνα. Μία μεγέθυνση ενός υποδοχέα ACh αποκαλύπτει ότι αποτελείται από πέντε (5) πολυπεπτιδικές υπομονάδες. Μαζί, οι υπομονάδες σχηματίζουν ένα κανάλι που καλύπτει το πλάτος του σαρκοειδούς.

# Ο νικοτινικός υποδοχέας είναι ένα κανάλι ιόντων

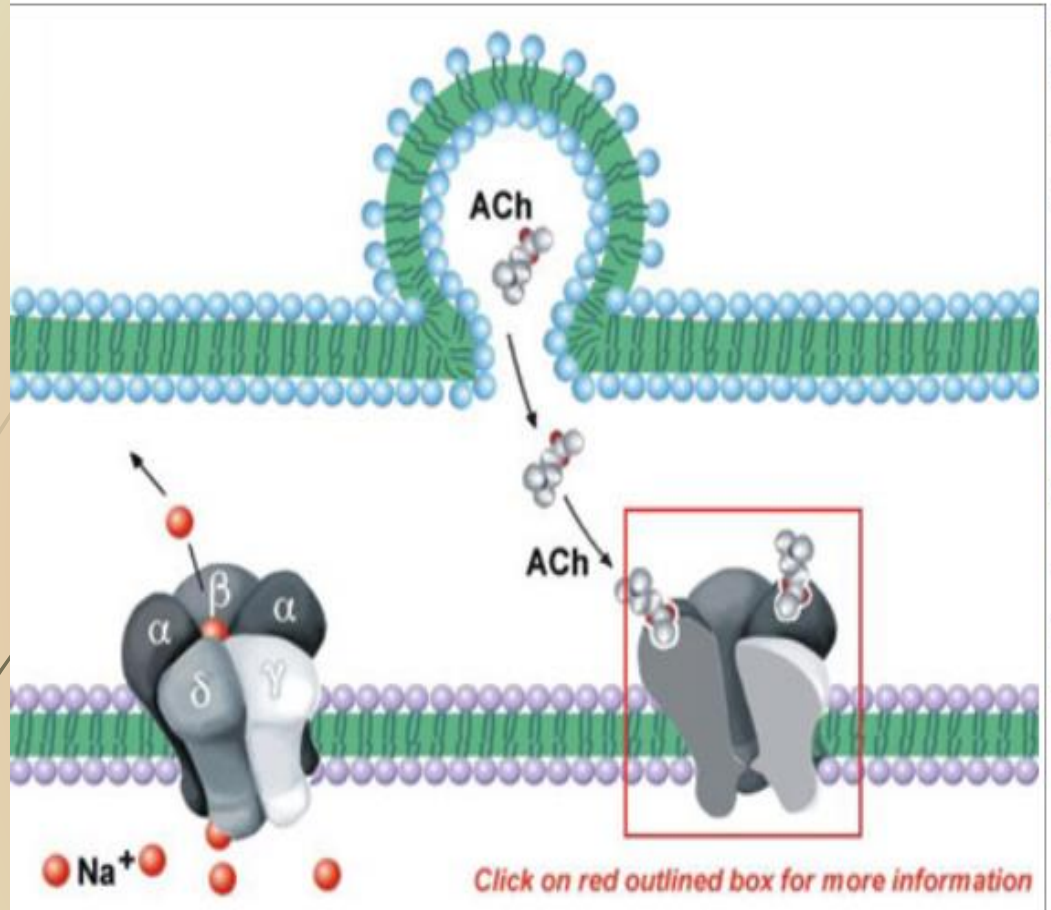



Figure 11.8
Schematic of the five subunit nicotinic ACh receptor in the postsynaptic membrane at the NMJ. ACh binds to the two a subunits. The bottom half shows the molecular structure of each a subunit of the nicotinic receptor based on cDNA derived amino acid sequence. The β, γ and δ subunits have an analogous structure to the α subunit.

As indicated in Table I, nicotinic receptors are located at the NMJ, autonomic ganglia and sparsely in the CNS.

The **NMJ nicotinic ACh receptor** consists of five polypeptide subunits: two α subunits and one each of β, δ, and γ (see Figure 11.8). A funnel-shaped internal ion channel is surrounded by the five subunits. The binding surface of the receptor appears to be primarily on the α subunits, near the outer surface of the molecule. The subunits contain recognition sites for agonists, reversible antagonists, and **α-toxins** (**cobra α-toxin** and **α-bungarotoxin**).

Whereas the NMJ nicotinic receptor is composed of four different species of subunit (2 α, β, γ, δ), the neuronal nicotinic receptor also is composed of only two subunit types (2 α and 3 β).

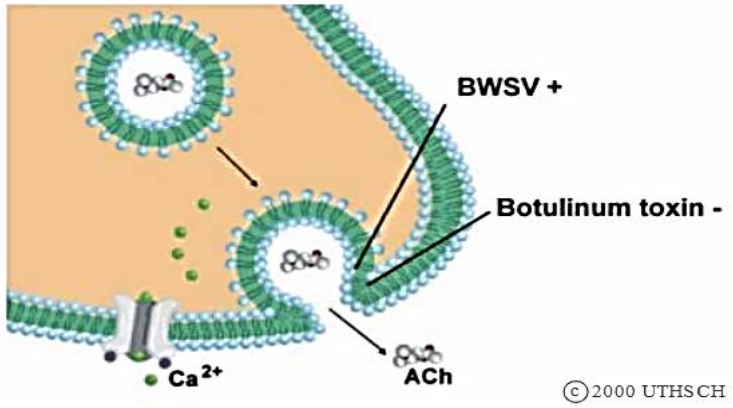



Figure 11.7
$Ca^{2+}$-dependent ACh secretion and two toxins that modify secretion.

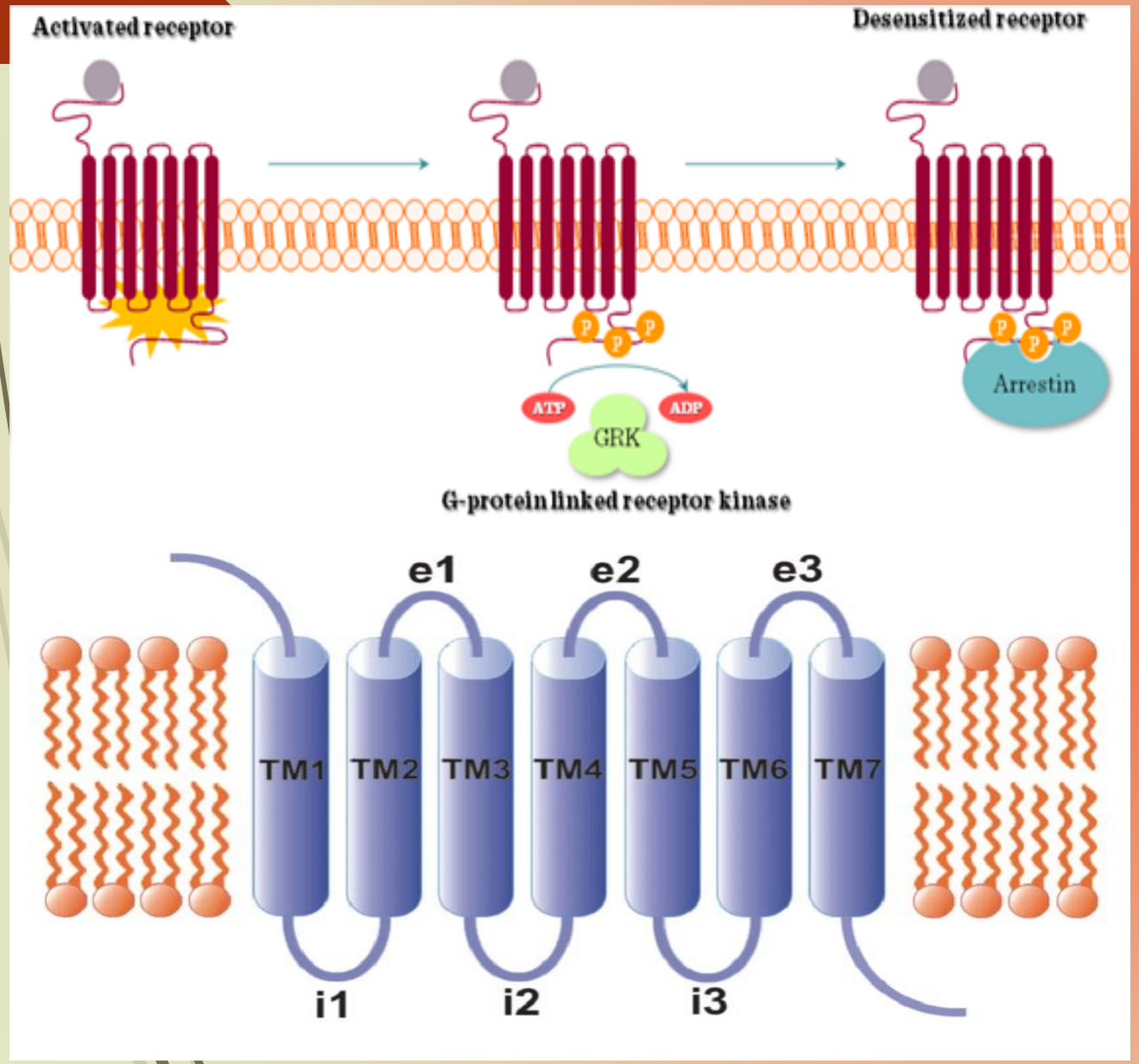
# 2. Διαμεμβρανικοί υποδοχείς 7-ελίκων (υποδοχείς 7TM)

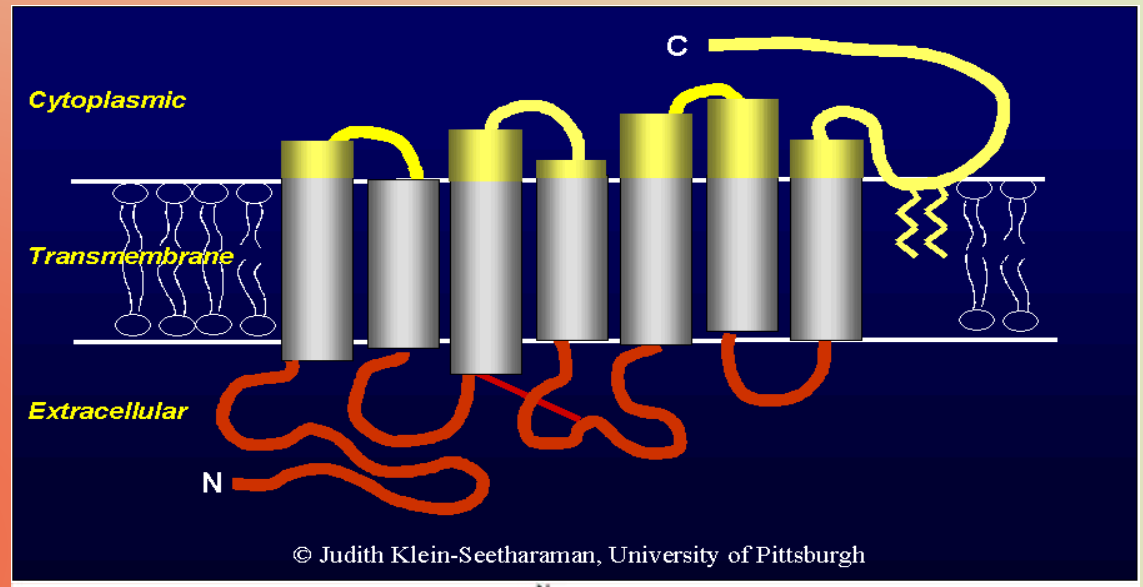
Οι υποδοχείς 7TM διαθέτουν επτά διαμεμβρανικές περιοχές, μία N-τερματική εξωκυτταρική περιοχή και μία C-τελική ενδοκυτταρική ουρά.

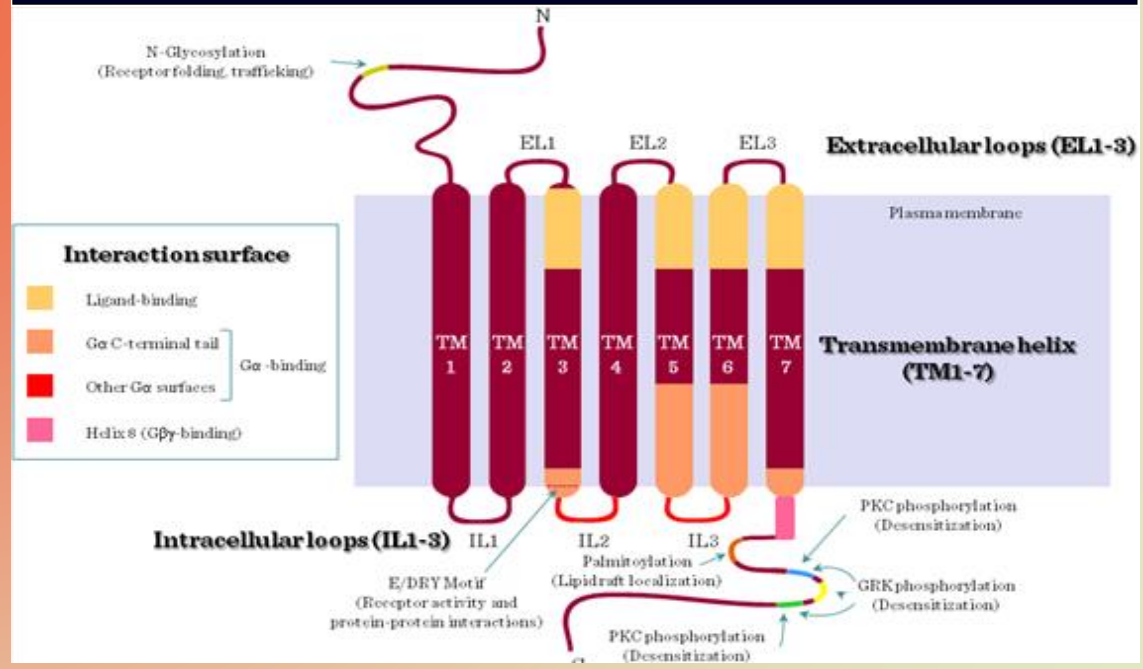
Ο μηχανισμός ενεργοποίησης των περισσότερων υποδοχέων 7TM περιλαμβάνει σύζευξη με πρωτεΐνες G και σε αυτή την περίπτωση καλούνται επίσης **υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G (G protein-coupled receptors, GPCRs)**.

Οι υποδοχείς αδρεναλίνης είναι παραδείγματα των GPCRs.

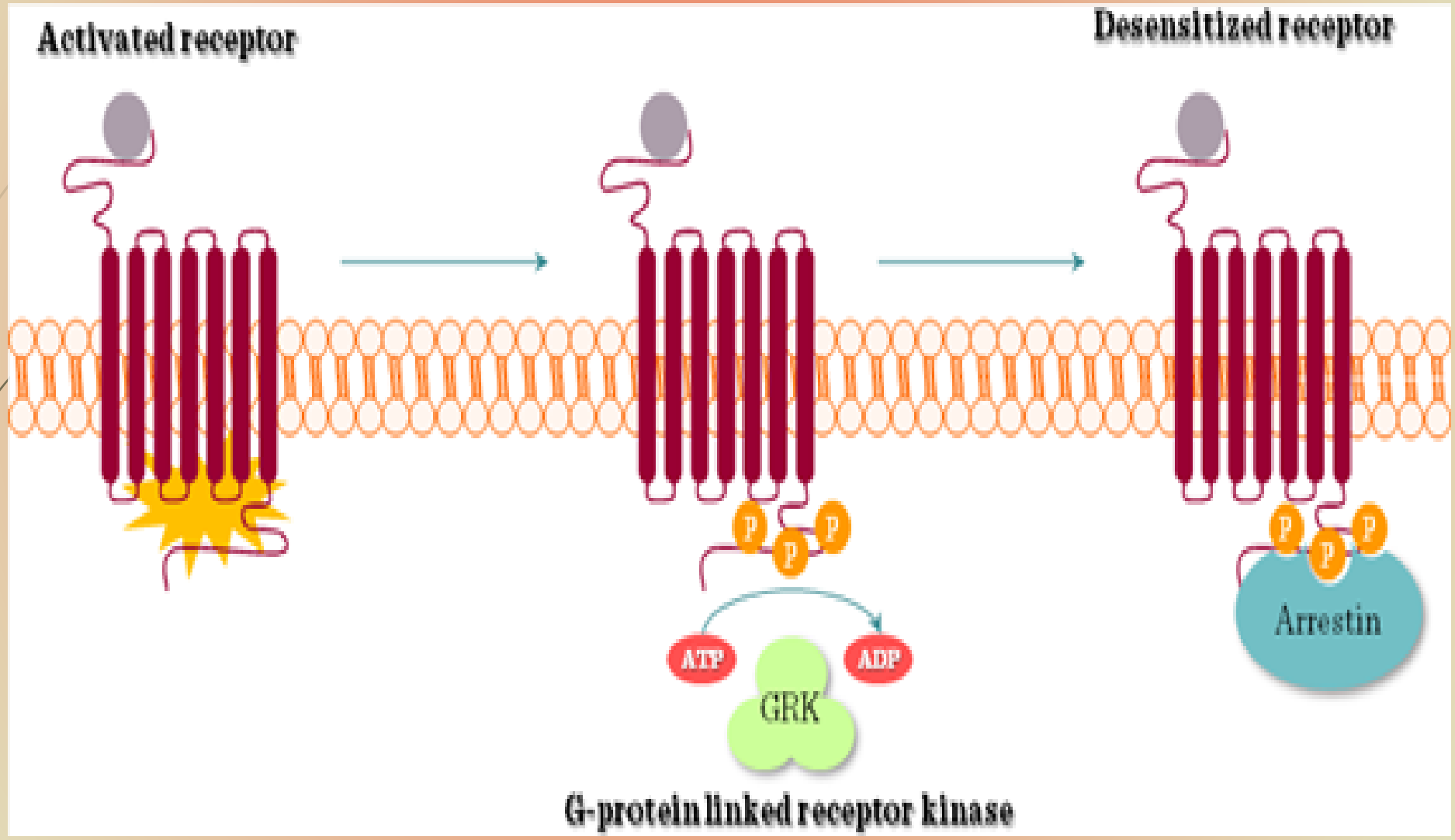
# Διαμεμβρανικοί υποδοχείς 7-ελίκων (υποδοχείς 7TM)



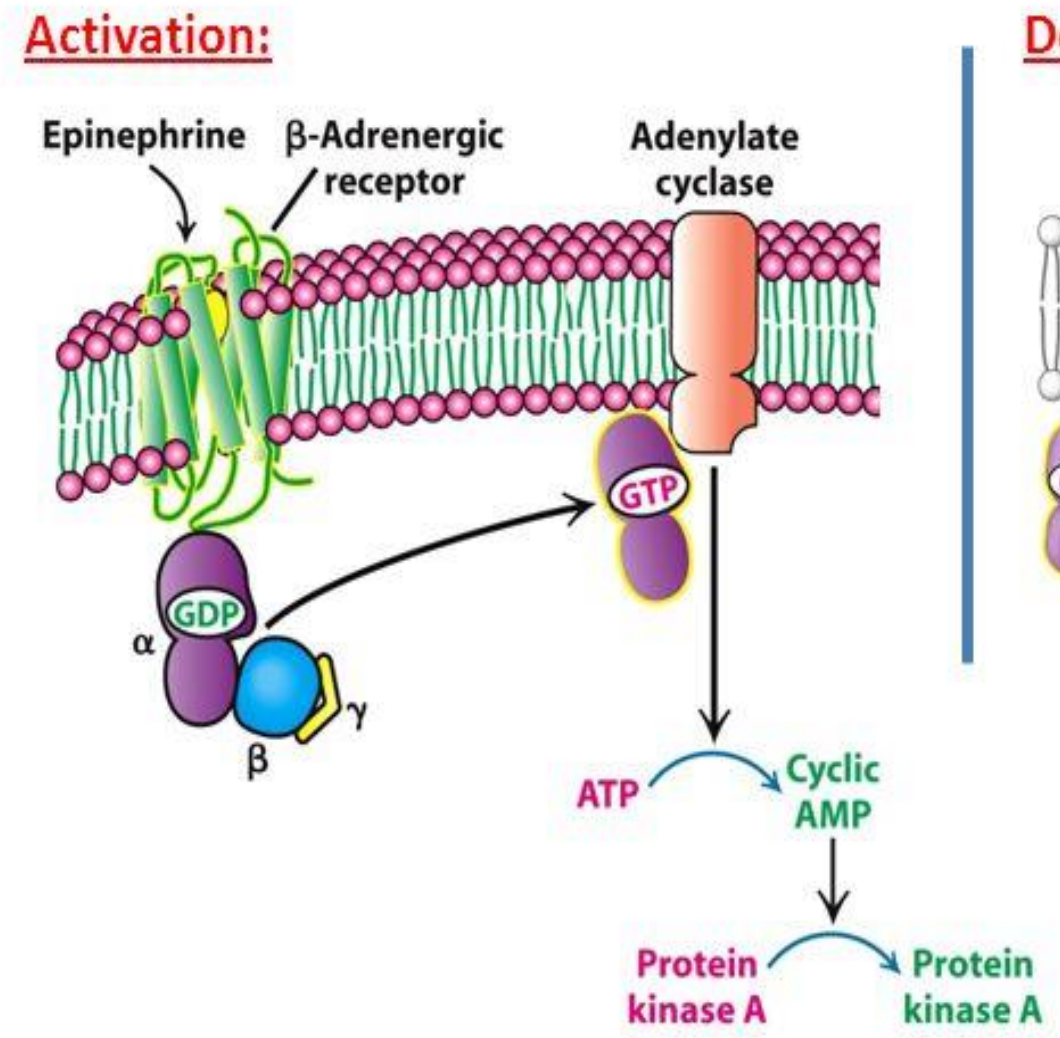



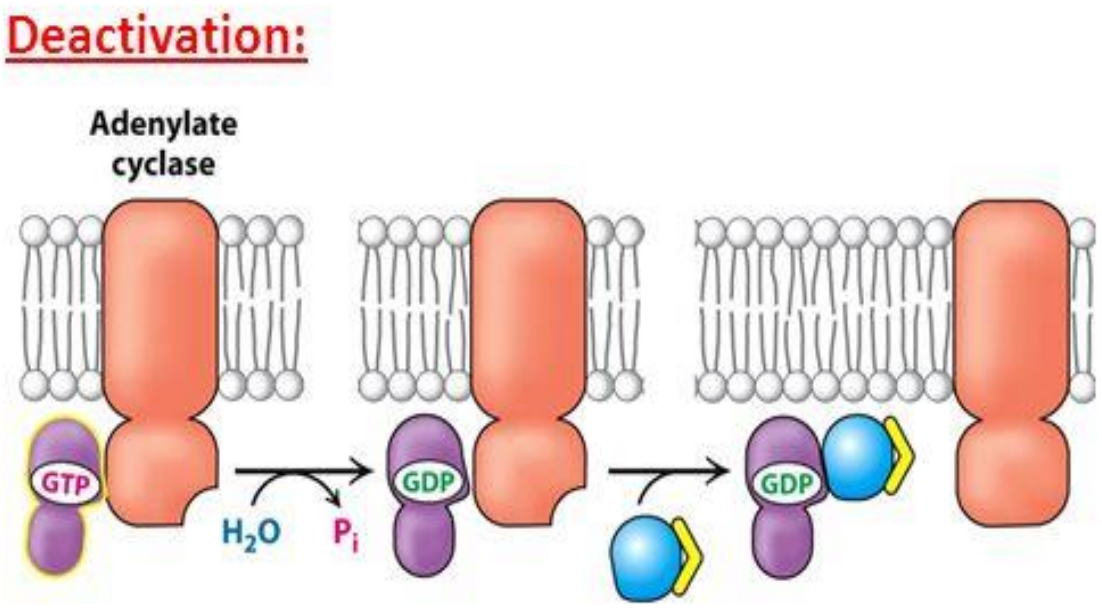



# Διαμεμβρανικοί υποδοχείς 7-ελίκων υποδοχείς 7TM)



# The Overall 7TM -> G-Protein -> Adenylate cyclase Process



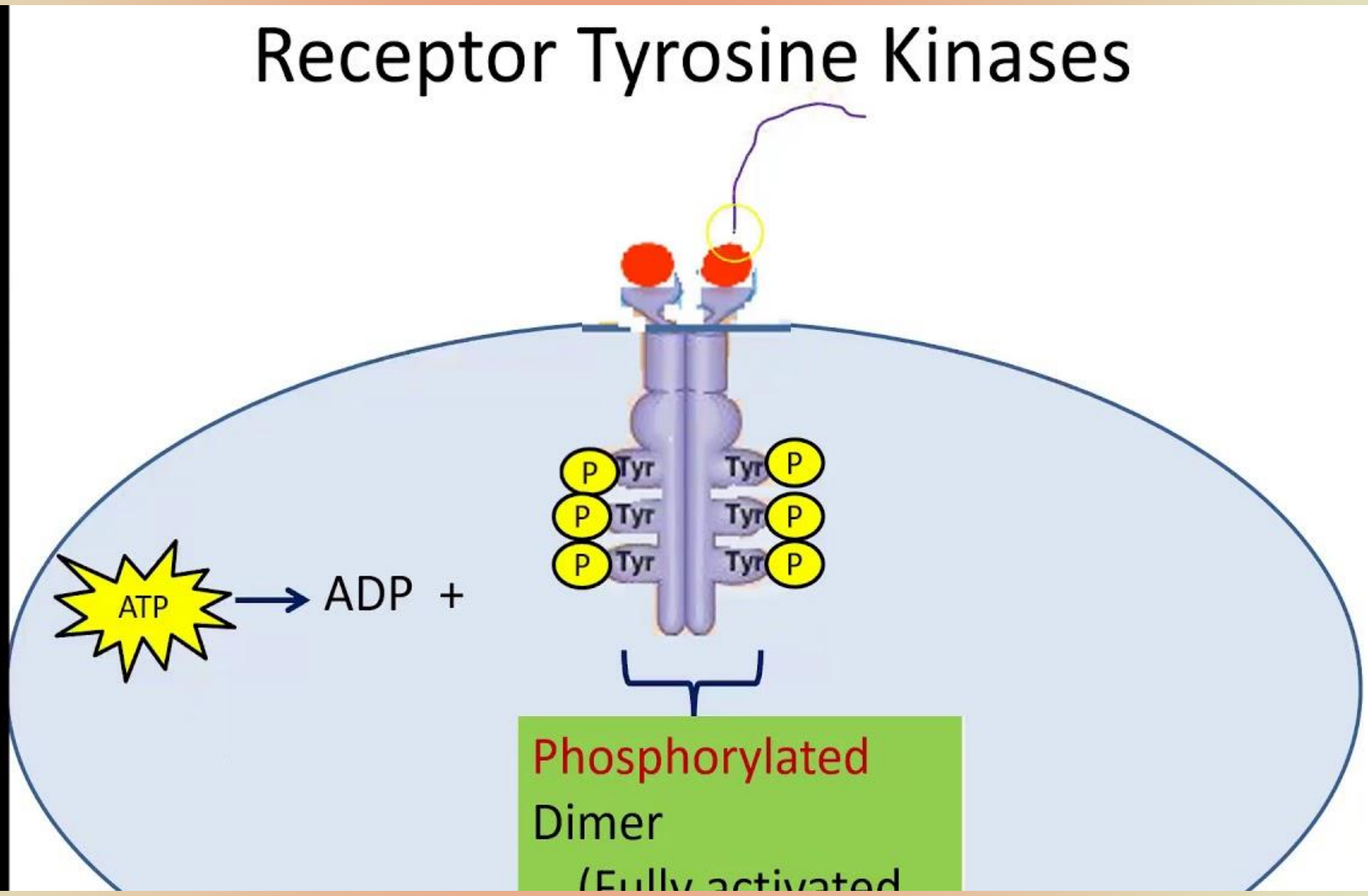



- **3. Υποδοχείς των οποίων η ενδοκυτταρική ουρά περιέχει μια ενζυματική περιοχή**,

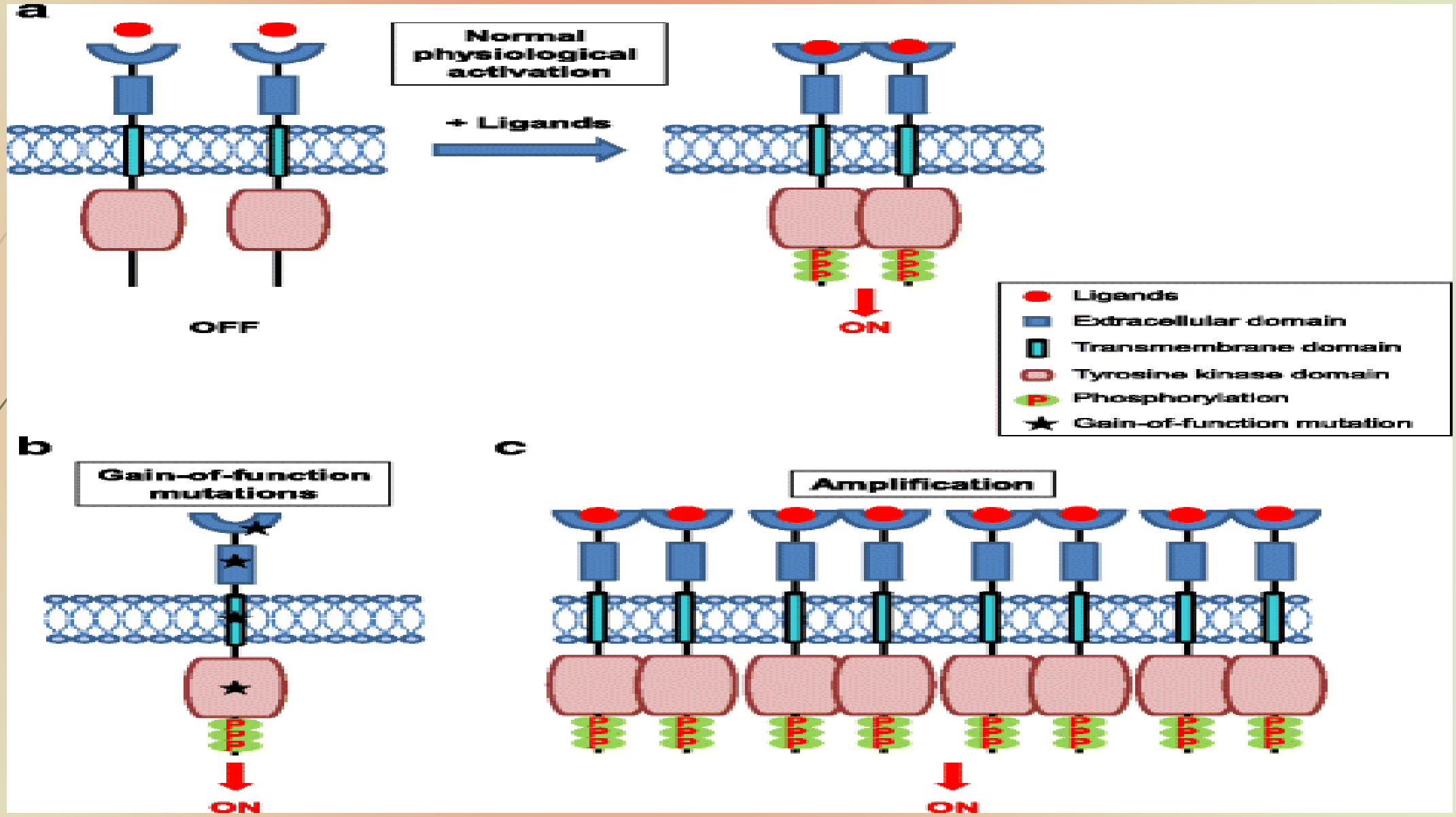
- Είναι γνωστοί ως υποδοχείς με εγγενή ενζυματική δραστικότητα (RIEA; receptor intrinsic enzyme activity).

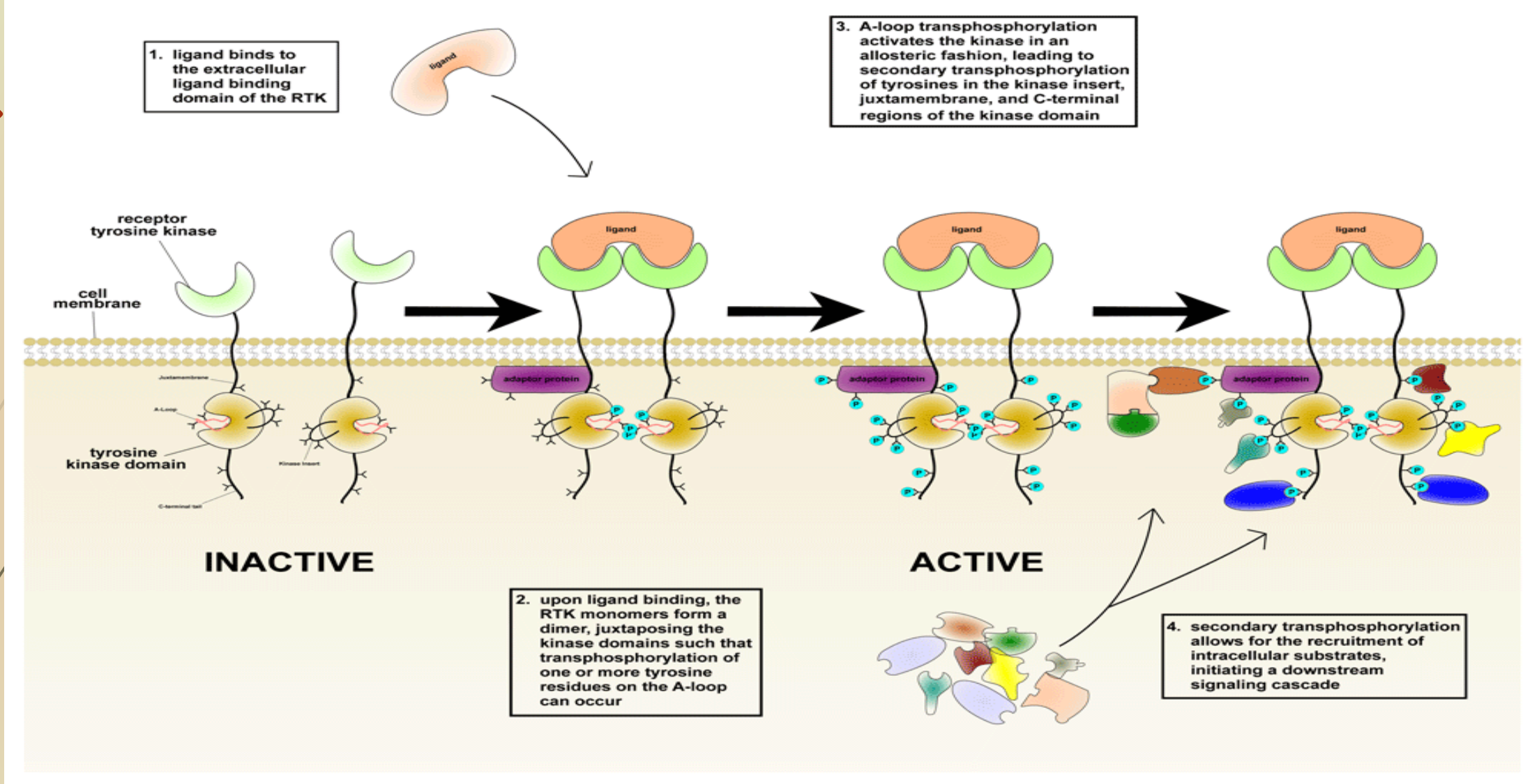
- Αυτή η ομάδα περιλαμβάνει τους **υποδοχείς κινάσες τυροσίνης**, που εμπλέκονται στην ανταπόκριση σε πολλούς αυξητικούς παράγοντες.

# Υποδοχείς κινασών τυροσίνης



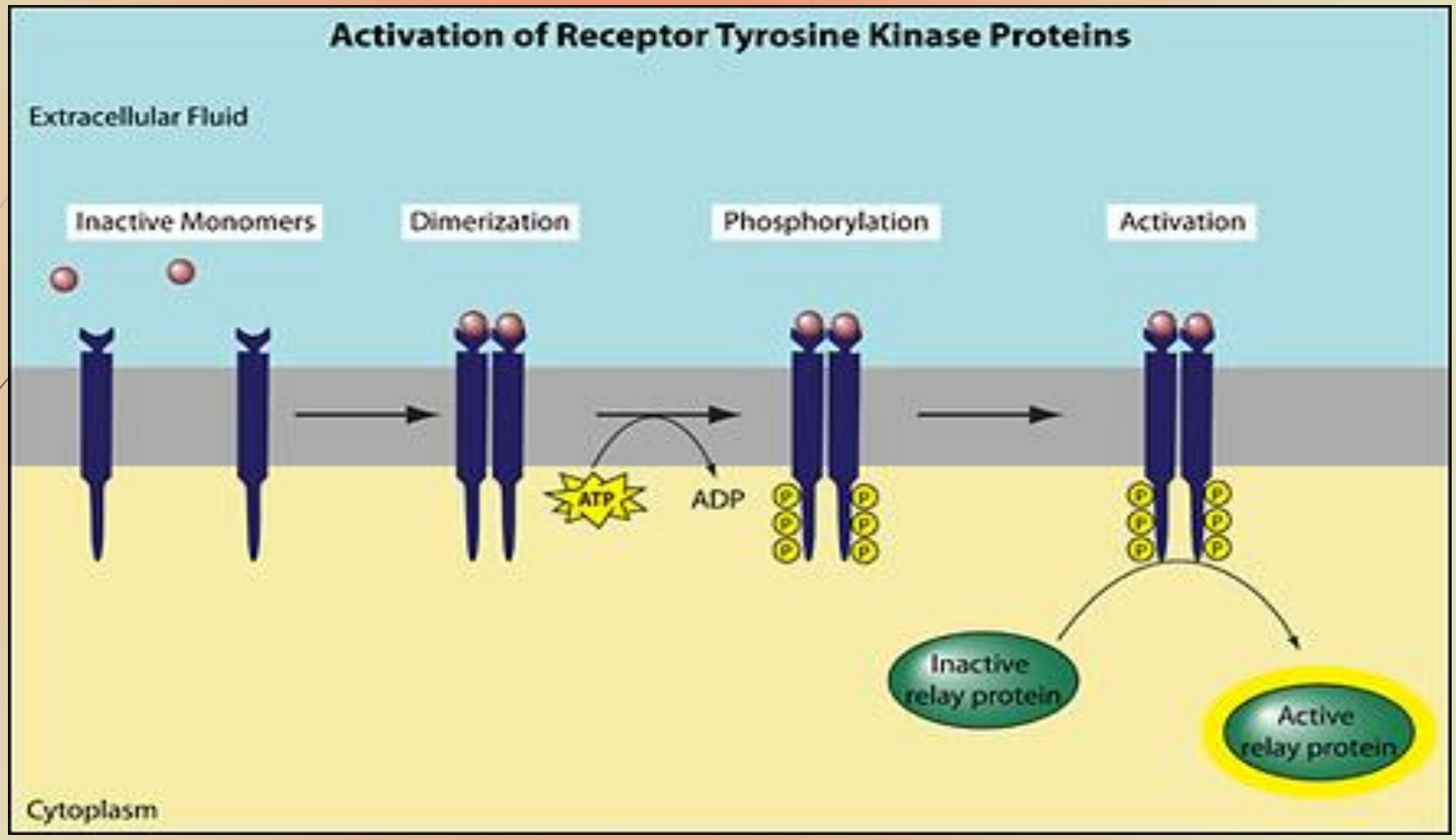
# Υποδοχείς κινασών τυροσίνης



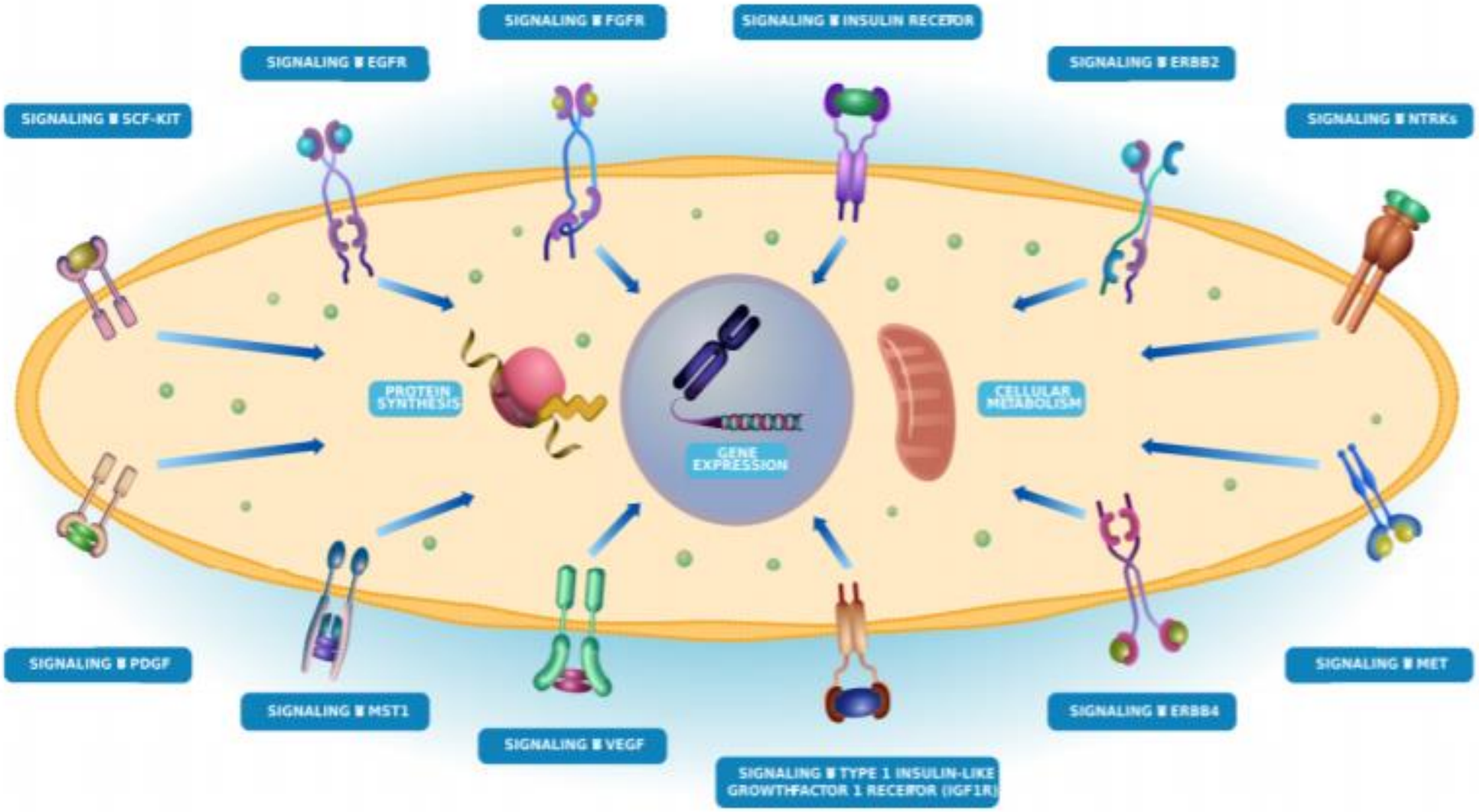



Μετά τη σύνδεση του συνδέτη, οι υποδοχείς κινάσες τυροσίνης (RTKs) διμερίζονται και ενεργοποιούνται.

# Ενεργοποίηση πρωτεϊνών υποδοχέων κινασών τυροσίνης



# Signaling by Receptor Tyrosine Kinases



# Δομή πρωτύπου υποδοχέα κινάσης τυροσίνης και

Οι υποδοχείς κινάσών τυροσίνης (RTKs) έχουν τις ακόλουθες δομικές ιδιότητες στα τμήματα από N- έως C-τελικό:

-πτυχές ανοσοσφαιρίνης,
-διαμεμβρανική περιοχή,
-περιοχή παρατιθέμενη στη μεμβράνη,
-N-λοβό,
-βρόχο ενεργοποίησης,
-C-λοβό και
-κυτταροπλασματική ουρά.

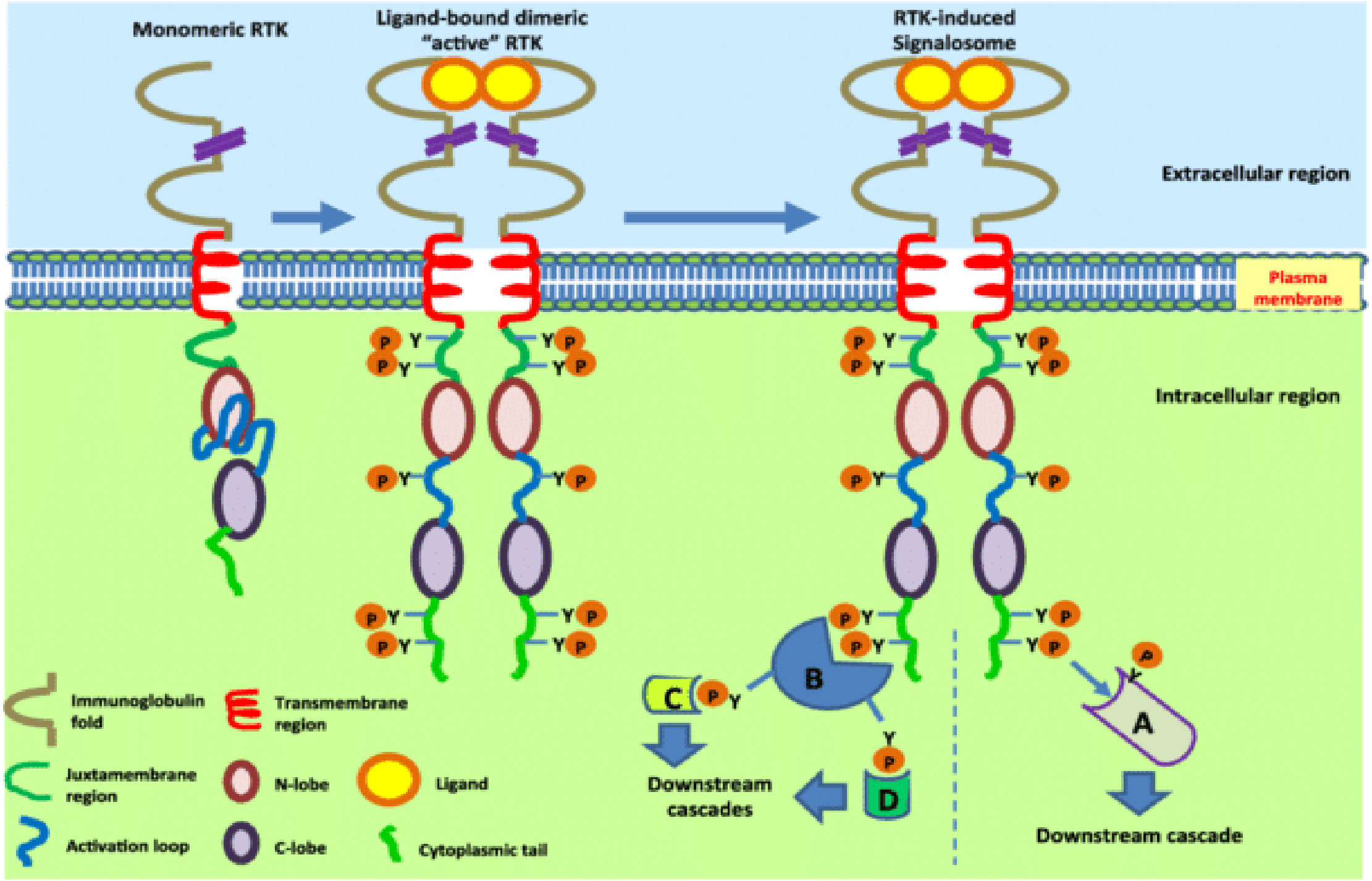
-Βρίσκονται στη μεμβράνη πλάσματος ως μονομερές.

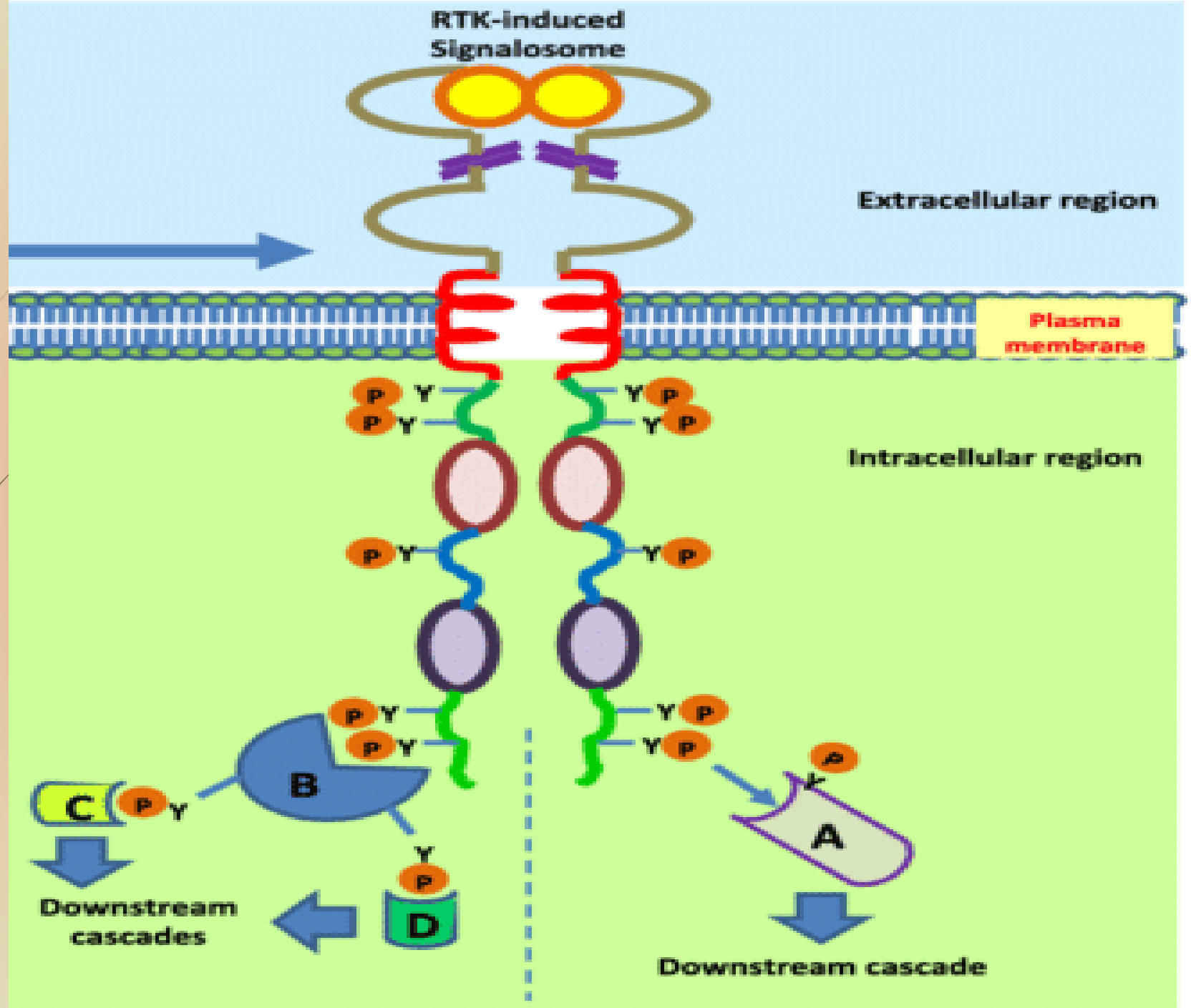
# Ενεργοποίηση υποδοχέα

- Οι υποδοχείς μπορούν να ενεργοποιηθούν
- **με αλλαγή διαμόρφωσης** (π.χ. υποδοχείς διαύλων ιόντων όπως νικοτινικοί υποδοχείς και υποδοχείς 7TM όπως μουσκαρινικοί υποδοχείς και αδρενεργικοί υποδοχείς),
- **με σχηματισμό διμερών** (όπως υποδοχείς με ενδογενή ενζυματική δραστικότητα και υποδοχείς πρόσκτησης)
- **αυτοφωσφορυλίωση**
- ή **με πρωτεόλυση**.

# Μηχανισμός ενεργοποίησης πρωτύπου υποδοχέα κινάσης τυροσίνης

- Το πρόσδεμα (ligand) δεσμεύει τα μόρια του υποδοχέα, διασυνδέει και προκαλεί αλλαγές διαμόρφωσης που οδηγούν σε **αυτοφωσφορυλίωση** και ενεργοποίηση του υποδοχέα.
- Οι φωσφορυλιωμένοι υποδοχείς χρησιμεύουν ως **θέση πρόσδεσης για πρωτεΐνες προσαρμογής** (B) ή μπορεί άμεσα **να φωσφορυλιώνουν μόρια σηματοδότησης** (A).
- Προσαρμοσμένες πρωτεΐνες ή μόρια σηματοδότησης συνδέονται με τον φωσφορυλιωμένο υποδοχέα μέσω ομολογίας Src 2 (SH2) ή περιοχή δέσμευσης φωσφοτυροσίνης (PTB).
- Οι προσδεμένες πρωτεΐνες προσαρμογής μεταδίδουν περαιτέρω το σήμα με φωσφορυλίωση άλλων κατάντη μορίων (C, D)


Monomeric RTK
Ligand-bound dimeric "active" RTK
RTK-induced Signalosome
Extracellular region
Plasma membrane
Intracellular region
Immunoglobulin fold
Transmembrane region
Juxtamembrane region
N-lobe
Ligand
Activation loop
C-lobe
Cytoplasmic tail
Downstream cascades
Downstream cascade

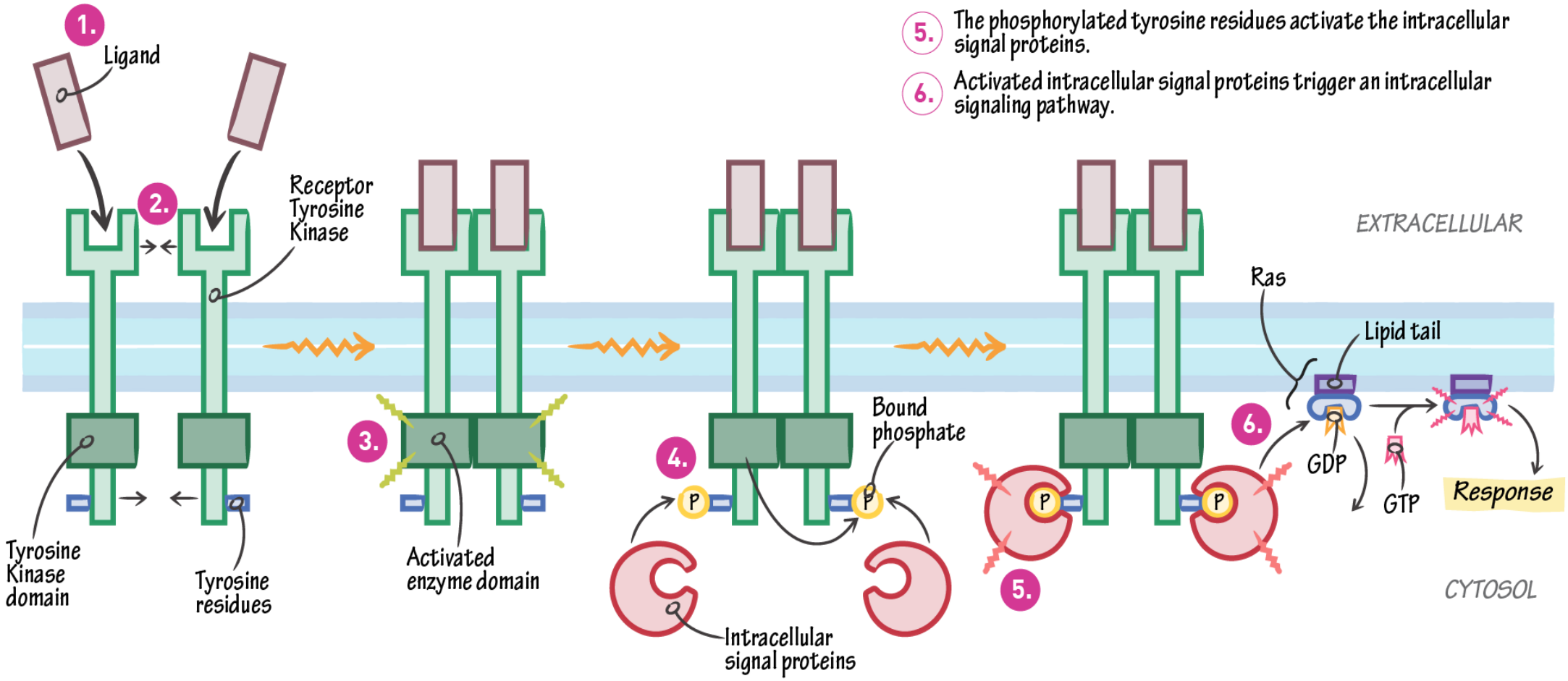

RTK-induced
Signalosome
Extracellular region
Plasma
membrane
Intracellular region
P
Y
B
C
D
A
Downstream
cascades
Downstream cascade

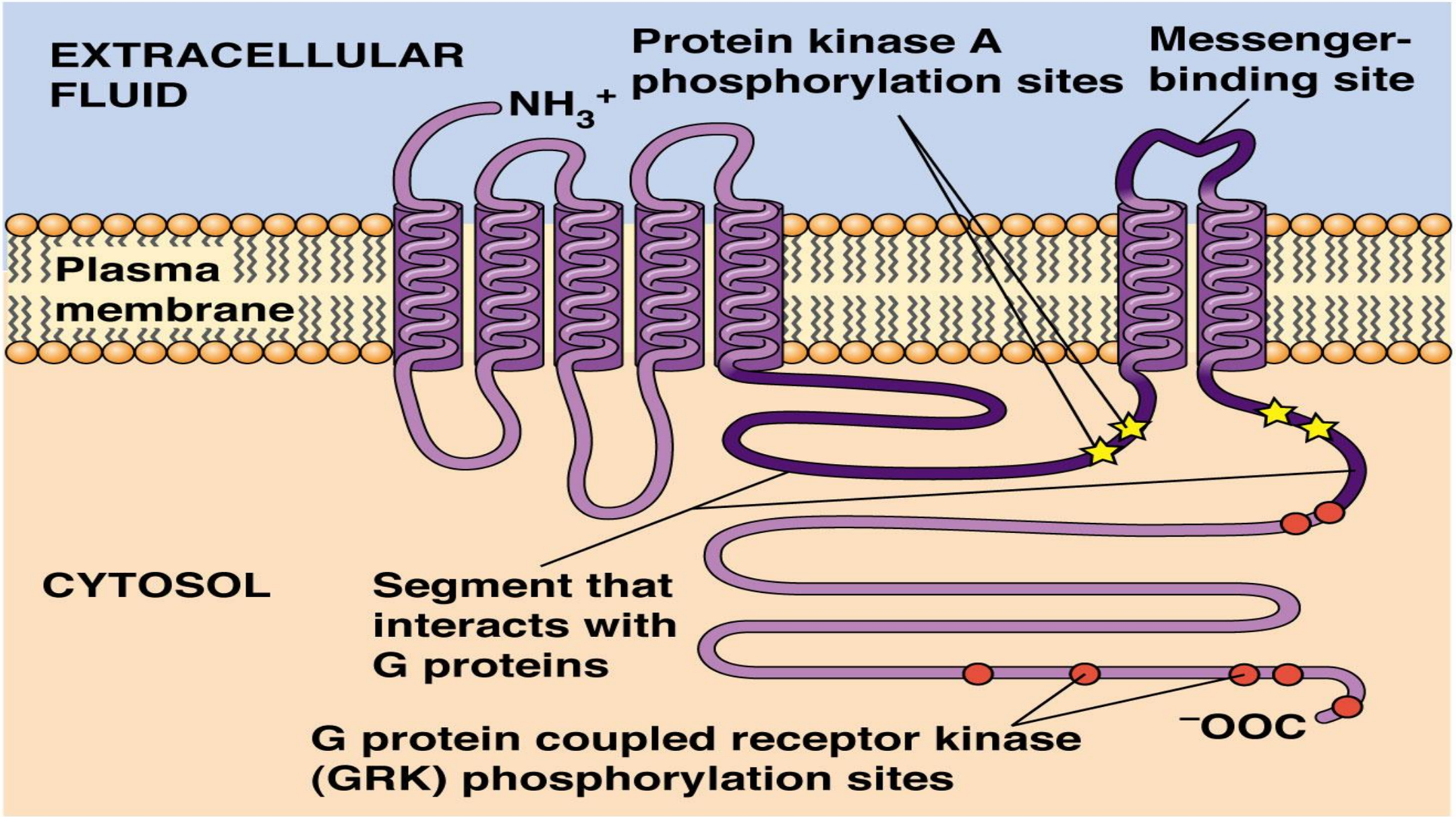
# RECEPTOR TYROSINE KINASES

## Key Concepts

- ✓ Enzymes that add phosphate to tyrosine residues
- ✓ Largest of the enzyme-coupled receptor class of cellular receptors
- ✓ One transmembrane segment
- ✓ Can activate multiple signal pathways

1. Ligands bind the receptor.
2. Receptors join and dimerize.
3. Dimerization causes the tyrosine kinase domains to become activated.
4. Receptor phosphorylates the opposite tyrosine residue.
5. The phosphorylated tyrosine residues activate the intracellular signal proteins.
6. Activated intracellular signal proteins trigger an intracellular signaling pathway.





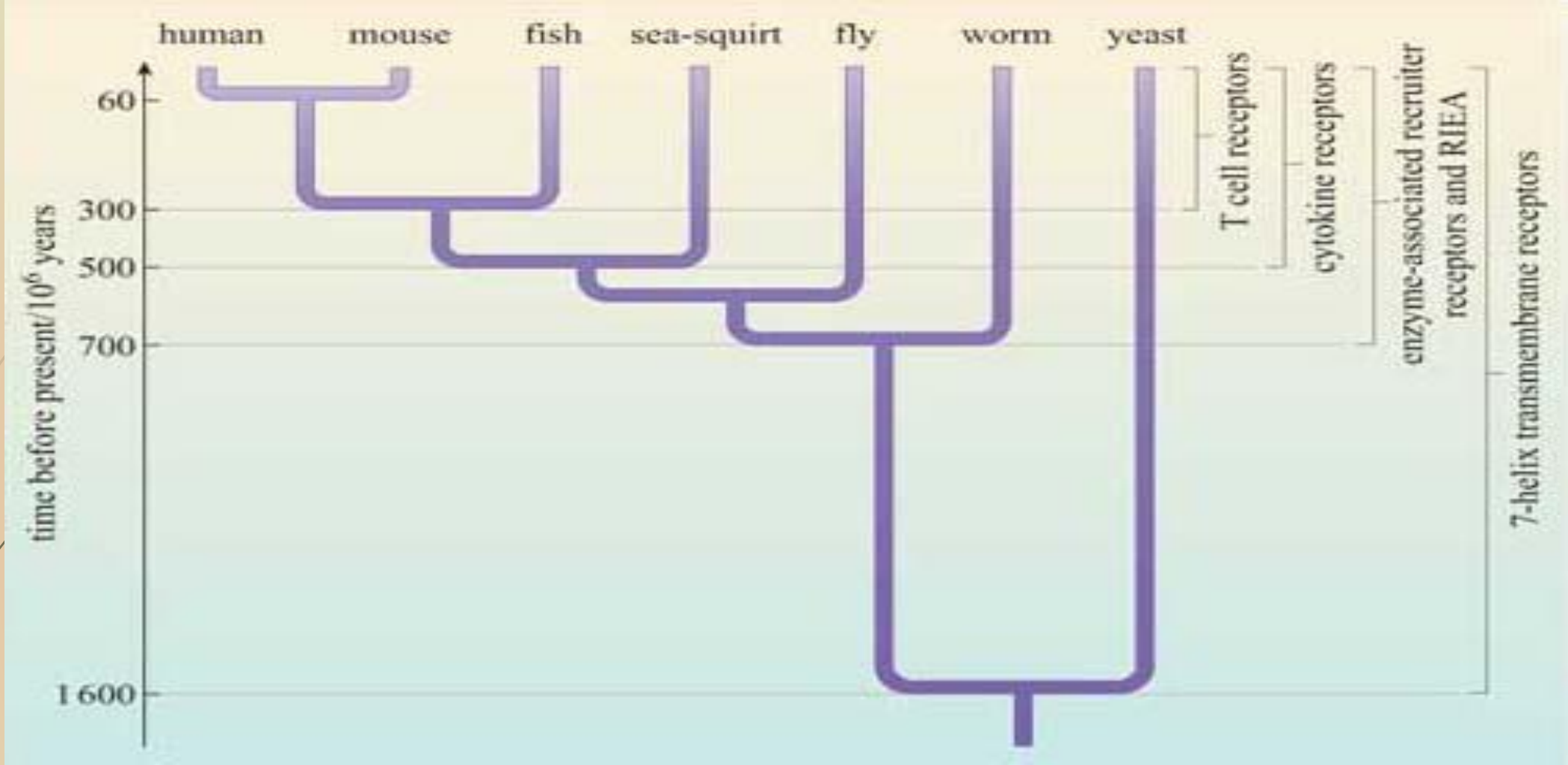

© 2012 Pearson Education, Inc.

## 4. Υποδοχείς που απαιτούν σύνδεση με κυτταροπλασματικές ή μεμβρανικές πρωτεΐνες με ενζυματική δραστηριότητα για σηματοδότηση.

- Αυτοί οι υποδοχείς δεν έχουν εγγενή ενζυματική δραστικότητα και έχουν αναφερθεί ως **υποδοχείς συνδεόμενοι με ένζυμα**

- **ή υποδοχείς στρατολόγησης/πρόσληψης** αν και τόσο οι **G protein-coupled receptors, GPCRs** όσο και οι υποδοχείς με εγγενή ενζυμική δραστικότητα επίσης λειτουργούν με την πρόσληψη κυτταροπλασματικών σηματοδοτικών μορίων.

- Από μια εξελικτική προοπτική (Εικόνα 5),
- **οι υποδοχείς 7TM είναι αρχαίας προέλευσης** και
- μέχρι σήμερα **έχουν βρεθεί σε όλα τα ευκαρυωτικά γονιδιώματα** που έχουν αλληλουχηθεί, συμπεριλαμβανομένης της ζύμης (ένας τύπος υποδοχέα 7TM διαμεσολαβεί την απόκριση ζευγαρώματος του ζυμομύκητα (Εικ. 1).
- Οι υποδοχείς με εγγενή ενζυματική δραστικότητα και πολλοί υποδοχείς πρόσληψης απαντώνται σε *Caenorhabditis elegans, Drosophila melanogaster* και chordates αλλά όχι σε ζυμομύκητες,
- ενώ μερικοί υποδοχείς πρόσληψης, όπως υποδοχείς Τ κυττάρων που μεσολαβούν σε ανοσο-αποκρίσεις, είναι ειδικοί σε σπονδυλωτά (άλλοι όπως υποδοχείς κυτοκίνης είναι ειδικοί για τα chordates, συμπεριλαμβανομένων όλων των σπονδυλωτών και μερικών ασπόνδυλων, όπως η θαλάσσια εκτόξευση).




Εικ. 5 Εξελικτική προέλευση υποδοχέων μεμβράνης πλάσματος. Οι οικογένειες των υποδοχέων παρουσιάζονται κατά σειρά της τεκμαιρόμενης εμφάνισής τους κατά την εξέλιξη. (RIEA = υποδοχείς με ενδογενή ενζυματική δραστηριότητα.)

- Εκτός από τις τέσσερις ομάδες υποδοχέων κυτταρικής επιφάνειας που φαίνονται στο Σχ. 4, μια άλλη ομάδα υποδοχέων περιλαμβάνει μόρια που λειτουργούν **ως μόρια σύνδεσης DNA και επομένως ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίου** (αυτά ονομάζονται **υποδοχείς με ενδογενή μεταγραφική δραστικότητα** και δεν συγχέονται με RIEAs).
- Μερικοί από αυτούς τους υποδοχείς βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια, αλλά οι περισσότεροι είναι **ενδοκυτταρικοί** και απαιτούν εύκολη πρόσβαση του συνδέτη (ligand) στο ενδοκυτταρικό διαμέρισμα.
- Ποιο είδος συνδέτη μπορεί να δράσει σε ενδοκυτταρικό υποδοχέα;
- Σηματοδοτικά μόρια που μπορούν εύκολα να διαχέονται μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτές περιλαμβάνουν λιποδιαλυτές ενώσεις όπως στεροειδείς ορμόνες και μικρά διαχεόμενα μόρια όπως NO.

# Οι κυτταρικές αποκρίσεις είναι ποικίλες

- **Οι κυτταρικές αποκρίσεις μπορούν να είναι εξαιρετικά γρήγορες** - για παράδειγμα,
- **το άνοιγμα των διαύλων ιόντων** για την πραγματοποίηση αλλαγής του δυναμικού της μεμβράνης
- ή **της συστολής των μυϊκών ινών** που συμβαίνουν μέσα σε χιλιοστά του δευτερολέπτου από την λήψη σήματος
- **ή μπορεί να πάρει λεπτά**
- όπως **η κίνηση ολόκληρων κυττάρων, η παραγωγή νέων πρωτεϊνών ή μεταβολών στη μεταβολική δραστηριότητα**.
- **Υπάρχουν επίσης μακροπρόθεσμες απαντήσεις, οι οποίες μπορεί να είναι στην κλίμακα ωρών ή ακόμη και ημερών, όπως η κυτταρική διαίρεση και ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος.**
- Συχνά μπορεί να προκύψουν διάφοροι τύποι απόκρισης μετά από ένα μόνο ερέθισμα, με συντονισμένο τρόπο και σε διαφορετικά χρονοδιαγράμματα.

- Μέσα σε έναν πολυκύτταρο οργανισμό, **ένα δεδομένο κύτταρο εκτίθεται σε πολλά διαφορετικά εξωκυτταρικά σήματα ανά πάσα στιγμή**.
- **Η τελική απόκριση του κυττάρου εξαρτάται από την κατάλληλη ενσωμάτωση αυτών των σημάτων και από τον τύπο του κυττάρου** (πχ. μπορεί να συστέλλεται μόνο ένα μυϊκό κύτταρο).
- Έτσι, πχ. το σήμα 1 θα προκαλέσει ένα κύτταρο να πολλαπλασιαστεί αλλά μόνο παρουσία σήματος 2. Απουσία σήματος 2, το σήμα 1 θα προκαλέσει το ίδιο κύτταρο να διαφοροποιηθεί. **Τα ίδια σήματα μπορεί να παράγουν διαφορετικές αποκρίσεις σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων.**
- Στο παραπάνω παράδειγμα, το σήμα 1 μπορεί να προκαλέσει κυτταρικό θάνατο σε δεύτερο τύπο κυττάρου. **Διαφορετικές κυτταρικές αποκρίσεις σε ένα εξωκυτταρικό σήμα οφείλονται τουλάχιστον εν μέρει στους ειδικούς υποδοχείς και στα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια που είναι ενεργά σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων.**
- Έτσι, **όχι μόνο το πλαίσιο του σήματος είναι ζωτικής σημασίας για τον προσδιορισμό της απόκρισης, αλλά και ο τύπος του κυττάρου στόχου.**

# Μηχανισμοί μετάδοσης σήματος

- Οι πληροφορίες σηματοδότησης πρέπει να μεταδίδονται από τον υποδοχέα της πλασματικής μεμβράνης διαμέσου του κυτταροπλάσματος στον πυρήνα (εάν η απόκριση είναι η μεταγραφή γονιδίου),
- στον κυτταροσκελετό (εάν η απόκριση είναι η κυτταρική κίνηση ή άλλη μεταβολή στην κυτταρική μορφολογία) υποκυτταρικών διαμερισμάτων.
- Η μετάδοση ενός σήματος πρέπει να εμφανίζεται σε ένα χρονικό πλαίσιο κατάλληλο για την **κυτταρική απόκριση**.
- Έτσι, η μεταγωγή σήματος πρέπει να λάβει χώρα
- τόσο σε χώρο
- όσο και σε χρόνο.

- Ένα απλό μοντέλο σηματοδότησης φαίνεται στην Εικ. 2, όπου μια αλυσίδα ενδοκυτταρικών μεσολαβητών ενεργοποιεί διαδοχικά την επόμενη αλυσίδα μέχρι να επιτευχθεί ο στόχος.

- Στην πραγματικότητα, σπάνια είναι μια απλή αλυσίδα, αλλά ένα **δίκτυο διακλάδωσης**, που επιτρέπει
- **την ολοκλήρωση,**
- **τη διαφοροποίηση και**
- **τη διαμόρφωση των αποκρίσεων**
- Το διακλαδισμένο μοριακό δίκτυο **ενεργοποίησης** (και **απενεργοποίησης**) μορίων σηματοδότησης που συνδέουν την ενεργοποίηση υποδοχέα με τους ενδοκυτταρικούς στόχους αναφέρεται ως **οδός μεταγωγής σήματος (ή καταρράκτης).**

- Τα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια έχουν ιδιαίτερες ιδιότητες που επιτρέπουν τον έλεγχο
- της ταχύτητας του σήματος,
- της διάρκειας του σήματος και
- του στόχου του σήματος και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με αυτές τις ιδιότητες.

- Σε γενικές γραμμές, τα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια μπορούν να χωριστούν σε δύο ομάδες με βάση τα μοριακά χαρακτηριστικά,
- **τις πρωτεΐνες σηματοδότησης**

και

- **τους δεύτερους αγγελιοφόρους**.

# Πρωτεΐνες σηματοδότησης

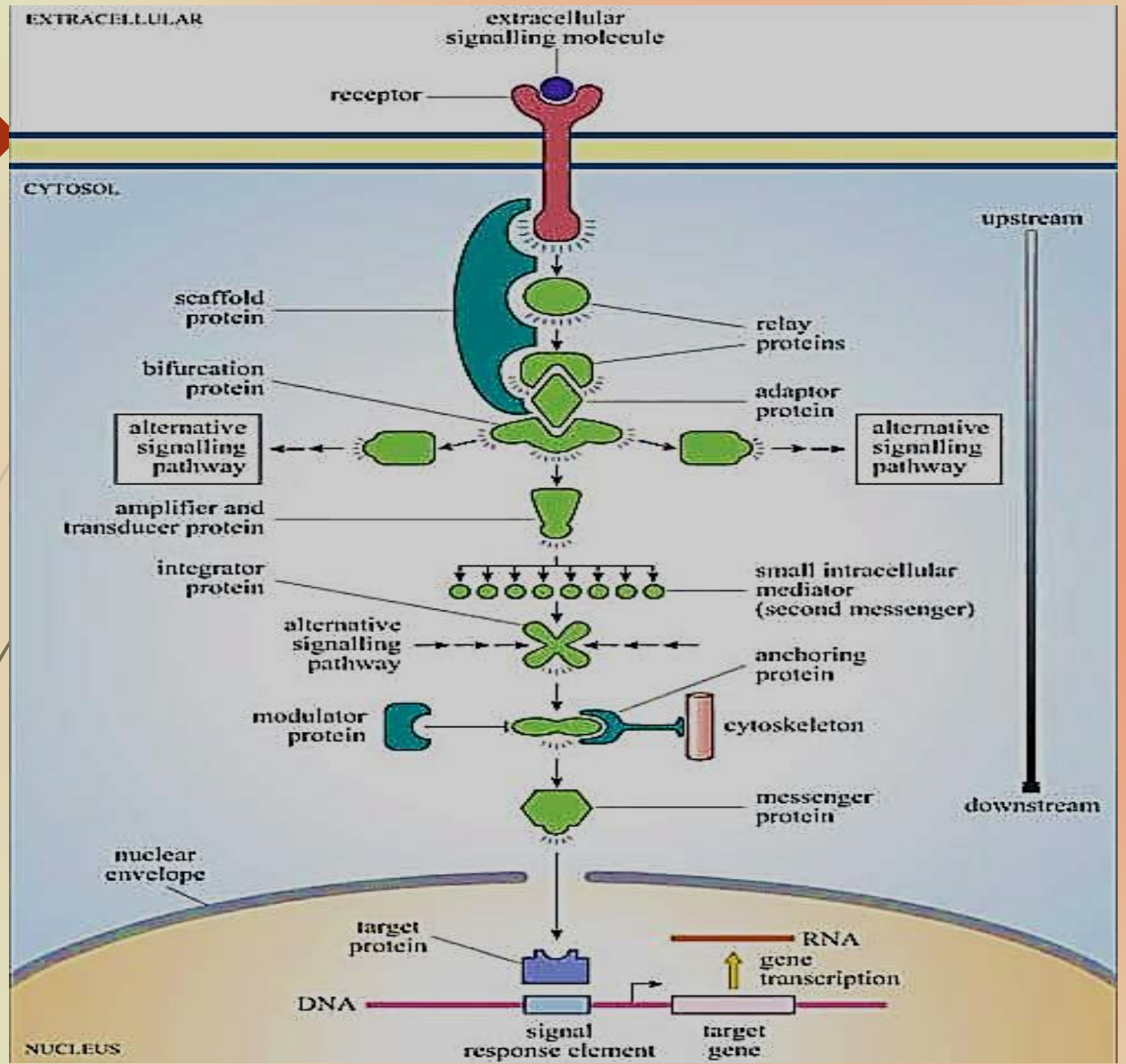
- **Οι πρωτεΐνες σηματοδότησης** είναι τα μεγάλα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια που γενικά, αλλά όχι αποκλειστικά, λειτουργούν
- ενεργοποιώντας την **επόμενη πρωτεΐνη σηματοδότησης** στην αλληλουχία μεταγωγής σήματος ή
- τροποποιώντας τη συγκέντρωση **των δεύτερων αγγελιοφόρων**.

- **Οι πρωτεΐνες** είναι **πολύ μεγαλύτερες** και γενικά **λιγότερο κινητές** από ότι οι μικροί υδατοδιαλυτοί **δευτερεύοντες αγγελιοφόροι**, έτσι **δεν είναι τόσο χρήσιμοι για την ταχεία διάδοση και ενίσχυση ενός σήματος.**
- Εντούτοις, οι πρωτεΐνες **είναι ικανές να αλληλεπιδράσουν με πολύ συγκεκριμένο τρόπο με άλλες πρωτεΐνες**,
- παρουσιάζουν **εξειδίκευση δέσμευσης για προσδέματα (ligands) και μοτίβα αναγνώρισης σε άλλα μόρια** και
- η δραστικότητά τους μπορεί να ρυθμιστεί, για παράδειγμα **με αλλοστερική ρύθμιση** και **με φωσφορυλίωση**.
- Είναι επομένως σε θέση να εκτελούν μάλλον **πιο εξελιγμένους ρόλους σηματοδότησης από τους υδατοδιαλυτούς δευτερεύοντες αγγελιοφόρους**.

- Έχουν γίνει προσπάθειες να καταγραφούν οι πρωτεΐνες ενδοκυτταρικής σηματοδότησης σύμφωνα με τη λειτουργία τους, αλλά θα δούμε ότι υπάρχουν πολλές που έχουν περισσότερες από μία λειτουργίες, καθιστώντας δύσκολη την ταξινόμηση σε λειτουργικές ομάδες.

- Παρ 'όλα αυτά, αυτές οι περιγραφές δίνουν μια γεύση της ποικιλίας πιθανών σηματοδοτικών λειτουργιών.

- Οι οδοί μεταγωγής σήματος δεν είναι απλές αλυσίδες, αλλά πολύ σύνθετες διαδρομές διακλάδωσης, που περιλαμβάνουν πολλούς διαφορετικούς τύπους **πρωτεϊνών σηματοδότησης**
- Αυτοί περιλαμβάνουν:
- **Πρωτεΐνες σκαλωσιάς; scaffold proteins,**
- **Πρωτεΐνες αναμετάδοσης; relay proteins,**
- **Πρωτεΐνες διακλάδωσης; bifurcation proteins,**
- **Πρωτεΐνες προσαρμογείς; adaptor proteins,**
- **Πρωτεΐνες ενισχυτές και μορφομετατροπών; amplifier and transducer proteins,**
- **Πρωτεΐνες ενσωματωτών, τροποποιητών, αγγελειοφόρων και πρωτεΐνες στόχου (integrator proteins, modulator proteins, messenger proteins and target proteins)**
- και μικρούς ενδοκυτταρικούς μεσολαβητές που είναι γνωστοί ως **δεύτεροι αγγελιοφόροι.**




Απεικόνιση όλων των τύπων αλληλεπιδράσεων που περιλαμβάνουν πρωτεΐνες σηματοδότησης και δευτερεύοντες αγγελιαφόρους, οδηγώντας σε κυτταρικές αποκρίσεις, στην περίπτωση αυτή έκφραση γονιδίου στόχου ή /και μεταβολές στον κυτταροσκελετό (μέσω της πρωτεΐνης αγκύρωσης). Μια τυπική οδός σηματοδότησης θα περιλαμβάνει πολλά από αυτά τα στοιχεία.

# Πρωτεΐνες σηματοδότησης

- **Οι πρωτεΐνες ρελέ (*Relay proteins)*** απλώς μεταφέρουν το σήμα στο επόμενο μέλος της αλυσίδας.
- **Οι πρωτεΐνες αγγελιοφόροι (*Messenger proteins*)** μεταφέρουν το σήμα από το ένα μέρος του κυττάρου στο άλλο. Πχ. η ενεργοποίηση μπορεί να προκαλέσει **μετατόπιση της πρωτεΐνης** από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα.
- **Οι πρωτεΐνες ενισχυτές (*Amplifier proteins)*** είναι ικανές είτε να ενεργοποιήσουν πολλές μεταγενέστερες πρωτεΐνες σηματοδότησης είτε να δημιουργήσουν μεγάλο αριθμό δεύτερων αγγελιοφόρων μορίων. Τείνουν να είναι
- **ένζυμα** όπως η αδενυλ-κυκλάση, η οποία συνθέτει cAMP
- **ή δίαυλοι ιόντων** όπως διαύλοι $Ca^{2+}$, οι οποίοι ανοίγουν για να απελευθερώνουν ιόντα $Ca^{2+}$ από ενδοκυτταρικά αποθέματα.

- **Οι πρωτεΐνες μετασχηματιστές (*Transducer proteins)*** μεταβάλλουν το σήμα σε διαφορετική μορφή. Τα κανάλια $Ca^{2+}$ με διαφορά τάσης είναι παραδείγματα πρωτεϊνών σηματοδότησης, οι οποίες εμπίπτουν σε δύο από αυτές τις λειτουργικές κατηγορίες, καθώς εκτός από το ρόλο τους ως πρωτεΐνες μετασχηματιστές, ανιχνεύουν μια αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης και την μετατρέπουν σε αύξηση της συγκέντρωσης ενός δεύτερου αγγελιοφόρου.
- **Οι πρωτεΐνες διακλάδωσης (*Bifurcation proteins)*** διανέμουν το σήμα σε διαφορετικές οδούς σηματοδότησης.
- **Οι πρωτεΐνες του ολοκληρωτή (*Integrator proteins)*** λαμβάνουν δύο ή περισσότερα σήματα από διαφορετικές οδούς και ενσωματώνουν την είσοδό τους σε μια κοινή οδό σηματοδότησης.
- **Οι πρωτεΐνες τροποποίησης (*Modulator proteins)*** ρυθμίζουν τη δραστηριότητα μιας πρωτεΐνης σηματοδότησης.

**Άλλες πρωτεΐνες εμπλέκονται καθαρά στη σωστή τοποθέτηση μερικών σηματοδοτικών μορίων:**

- **Οι πρωτεΐνες αγκυροβόλησης (*Anchoring proteins)*** που εμπλέκονται στην οδό σηματοδότησης σε συγκεκριμένες υποκυτταρικές θέσεις, όπως η μεμβράνη πλάσματος ή ο κυτταροσκελετός, εξασφαλίζοντας έτσι ότι το σήμα να μεταδίδεται στη σωστή θέση.

- **Οι πρωτεΐνες προσαρμογείς (*Adaptor proteins)*** συνδέουν μια πρωτεΐνη σηματοδότησης με την επόμενη, στη σωστή ώρα, χωρίς να σηματοδοτούν οι ίδιες.

- **Οι πρωτεΐνες σκαλωσιάς (*Scaffold proteins)*** είναι πρωτεΐνες που δεσμεύουν αρκετές πρωτεΐνες σηματοδότησης και μπορούν επίσης να τις προσδέσουν σχηματίζοντας ένα πολύ πιο αποτελεσματικό λειτουργικό σύμπλεγμα. Οι πρωτεΐνες σκαλωσιάς μπορούν συνεπώς να μοιράζονται χαρακτηριστικά τόσο των πρωτεϊνών αγκυροβόλησης όσο και των προσαρμογέων.

# Εντοπισμός πρωτεϊνών σηματοδότησης.

# Εντοπισμός πρωτεϊνών σηματοδότησης

- Δεδομένου ότι **οι πρωτεΐνες σηματοδότησης** δεν μπορούν να διαχέονται τόσο γρήγορα όσο οι μικρότεροι **δεύτεροι αγγελιοφόροι**, πρέπει να είναι κοντά στον προς τα κάτω στόχο τους, προκειμένου να είναι σε θέση να λειτουργήσουν.

- Επομένως, όπου βρίσκονται τόσο σε σχέση με την υποκυτταρική τους θέση όσο και τους άμεσους γείτονές τους, είναι ζωτικής σημασίας.

- Η μεμβράνη πλάσματος είναι συνήθως η αρχική θέση και οι πρωτεΐνες μπορούν να συνδεθούν με τη μεμβράνη του πλάσματος με διάφορους τρόπους.

- Πολλές έχουν υδρόφοβες περιοχές που εισάγονται στη μεμβράνη καθώς συντίθεται το πολυπεπτίδιο (για παράδειγμα, **διαμεμβρανικοί υποδοχείς**).

- **Τι μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν για την πρόσδεση μιας πρωτεΐνης σηματοδότησης στην κυτταροπλασματική πλευρά της μεμβράνης πλάσματος;**

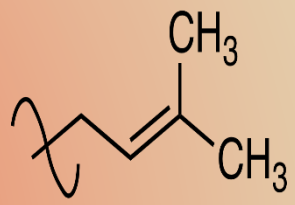
**Η ομοιοπολική προσθήκη**

- **λιπιδικής ομάδας,**
- **πρενυλοομάδος (πρενυλίωση)**
- **Ακυλοομάδας (ακυλίωση λιπαρών),**
- **Προσδεμάτων πρωτεϊνών στην εσωτερική επιφάνεια της μεμβράνης του πλάσματος.**

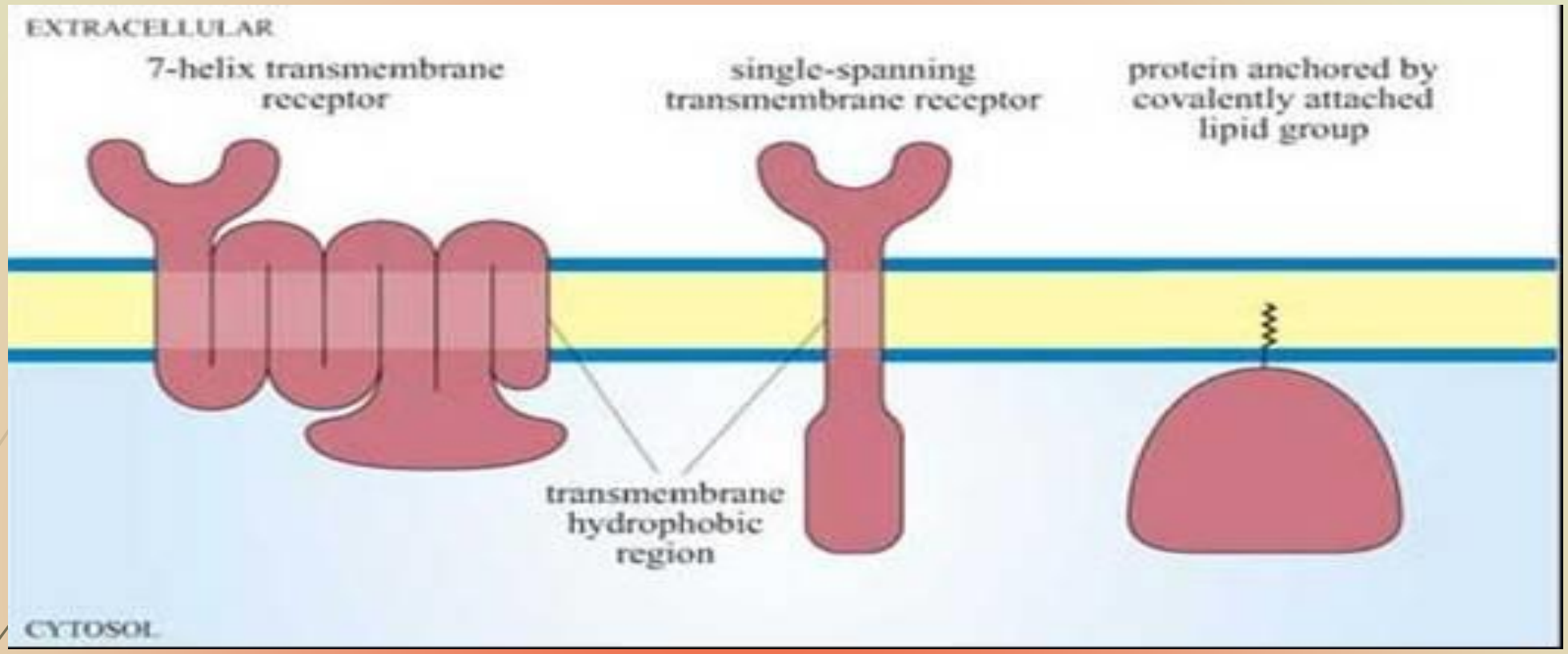
- **Η οικογένεια Ras των πρωτεϊνών G είναι ένα παράδειγμα αυτού του τύπου πρωτεΐνης.**

# Η πρενυλίωση

- Η πρενυλίωση (γνωστή ως ισοπρενυλίωση ή λιπιδίωση) είναι η προσθήκη υδρόφοβων μορίων σε μια πρωτεΐνη ή χημική ένωση.
- Συνήθως οι ομάδες πρενυλίου (3-μεθυλβουτ-2-εν-1-υλ) **διευκολύνουν την προσκόλληση σε κυτταρικές μεμβράνες, παρόμοιες με λιπιδικές άγκυρες** όπως η άγκυρα γλυκοσυλφωσφατιδυλινοσιτόλης GPI.
- Οι ομάδες πρενυλίου έχουν αποδειχθεί ότι είναι σημαντικές για τη δέσμευση πρωτεΐνης-πρωτεΐνης μέσω εξειδικευμένων περιοχών που δεσμεύουν την πρενυλ-ομάδα.




«Πρενυλ-" η λειτουργική ομάδα




Οι περισσότεροι δεσμευμένοι σε μεμβράνη υποδοχείς έχουν υδρόφοβες περιοχές (επτά για υποδοχείς 7TM ή μία για διαμεμβρανικούς υποδοχείς απλής έκτασης όπως οι υποδοχείς κινάσες της τυροσίνης), οι οποίοι εισάγονται στη μεμβράνη κατά τη διάρκεια της σύνθεσης. Εναλλακτικά, μερικές πρωτεΐνες (κυρίως πρωτεΐνες G) υποβάλλονται σε μετα-μεταφραστική τροποποίηση, αποκτώντας μια λιπιδική ομάδα που περιλαμβάνει πρενυλίωση ή λιπαρή ακυλίωση, η οποία προσδένει την πρωτεΐνη στην κυτταροπλασματική επιφάνεια της μεμβράνης.

# Πώς το μόριο σηματοδότησης μεταδίδει ένα σήμα;

## Πώς το μόριο σηματοδότησης μεταδίδει ένα σήμα;

1. Με τους **δεύτερους αγγελιοφόρους**,

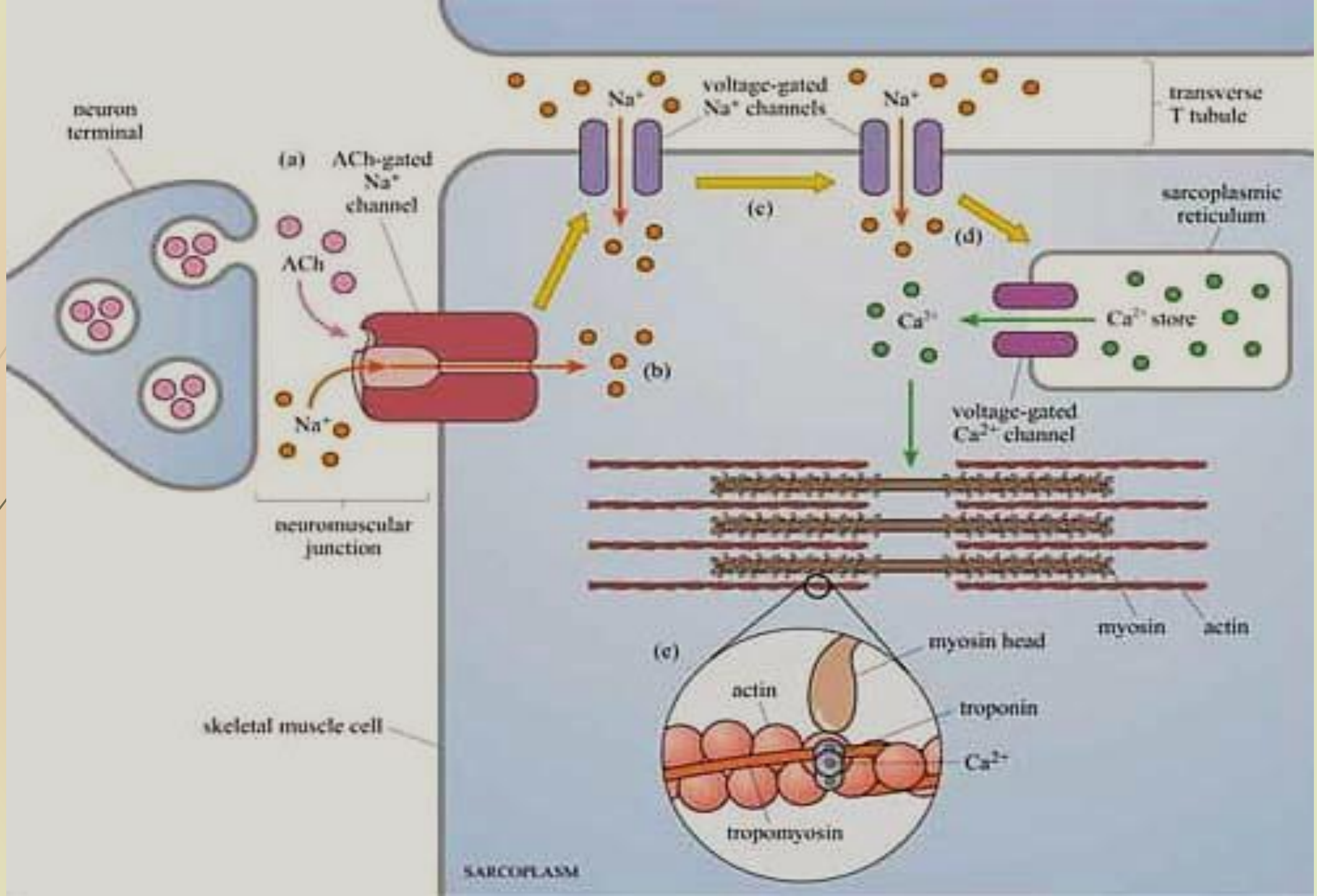
- Παράγονται ή απελευθερώνονται σε μεγάλες ποσότητες,
- Διαχέονται στο στόχο τους, στον οποίο συνδέονται συνήθως,
- προκαλώντας μια λειτουργική αλλαγή,
- μετά την οποία αποικοδομούνται ή αποθηκεύονται μέσα σε ένα υποκυτταρικό διαμέρισμα (όπως ενδοπλασματικό δίκτυο).

## Οι δεύτεροι αγγελιοφόροι

- Οι δεύτεροι αγγελιοφόροι είναι μικροί εύκολα διαχυτοί **ενδοκυτταρικοί μεσολαβητές**, η συγκέντρωση των οποίων μέσα στο κύτταρο αλλάζει ταχύτατα με την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Με αυτό τον τρόπο, ρυθμίζουν τη δραστηριότητα άλλων μορίων σηματοδότησης στόχου.
- **Το ιόν ασβεστίου, $Ca^{2+}$, είναι ένα κλασικό παράδειγμα ενός δεύτερου αγγελιοφόρου, που απελευθερώνεται σε μεγάλες ποσότητες σε απόκριση ενός σήματος (έτσι ενισχύει το σήμα) και διαχέεται γρήγορα μέσω του κυτταροπλάσματος.**
- Ως εκ τούτου, τα ιόντα $Ca^{2+}$ μπορούν να μεταδίδουν το σήμα γρήγορα σε αρκετά απομακρυσμένα μέρη του κυττάρου. Πχ. τα ιόντα $Ca^{2+}$ μεσολαβούν και συντονίζουν τη συστολή των κυττάρων του σκελετικού μυός. Γενικά, εάν είναι απαραίτητη μια γρήγορη, γενικευμένη απάντηση, ένας δεύτερος αγγελιοφόρος πιθανότατα θα είναι προεξέχων στη διαδρομή σηματοδότησης.

# Τα ιόντα $Ca^{2+}$ συμβάλλουν στον συγχρονισμό της ταχείας συστολής των κυττάρων του σκελετικού μυός.

- (α) Η ακετυλοχολίνη (Ach), (ροζ) απελευθερώνεται από τον τερματικό νευρώνα και δεσμεύεται **σε κανάλια $Na^+$** στην επιφάνεια του μυϊκού κυττάρου που ανοίγουν πύλη με την ACh.
- (β) Αυτοί οι υποδοχείς είναι **κανάλια ιόντων** και προάγουν **την τοπική αποπόλωση** (αύξηση της δυναμικότητας μεμβράνης που προκαλείται από την είσοδο ιόντων $Na^+$).
- (γ) Η αποπόλωση μεταδίδεται στο μυϊκό κύτταρο (κίτρινα βέλη) μέσω **καναλιών $Na^+$** με πύλες τάσης, οι οποίες επιτρέπουν την περαιτέρω είσοδο ιόντων $Na^+$.
- (δ) Αυτή η γενικότερη αποπόλωση προκαλεί την πολύ ταχεία απελευθέρωση ιόντων $Ca^{2+}$ **στο σαρκοπλάσμα (μυϊκό κυτταρόπλασμα)** μέσω διαύλων $Ca^{2+}$ με τάση, από αποθήκες στο σαρκοπλασματικό δίκτυο. Τα ιόντα $Ca^{2+}$ εξαπλώνονται μέσω του μυϊκού κυττάρου.
- (ε) Η αύξηση της συγκέντρωσης $Ca^{2+}$ σε όλο το σαρκόπλάσμα καθιστά δυνατή την ταχεία και σύγχρονη συστολή των μυϊκών ινών. Το $Ca^{2+}$ επιτυγχάνει αυτό με δέσμευση σε ένα ανασταλτικό πρωτεϊνικό σύμπλοκο τροπομυοσίνης και τροπονίνης, το οποίο υπό συνθήκες ηρεμίας εμποδίζει την αλληλεπίδραση νηματίων ακτίνης και μυοσίνης.


neuron terminal
(a)
ACh-gated Na+ channel
ACh
Na+
neuromuscular junction
Na+
voltage-gated Na+ channels
Na+
transverse T tubule
(c)
(d)
(b)
sarcoplasmic reticulum
Ca2+
Ca2+ store
voltage-gated Ca2+ channel
myosin
actin
(e)
myosin head
actin
troponin
Ca2+
tropomyosin
skeletal muscle cell
SARCOPLASM

# Άλλοι δευτερεύοντες αγγελιοφόροι

- Άλλοι υδατοδιαλυτοί δευτερεύοντες αγγελιοφόροι όπως **cAMP** και **cGMP** δρουν παρομοίως με $Ca^{2+}$ με διαχύση μέσω του κυτταροπλάσματος, ενώ οι δεύτεροι αγγελιοφόροι όπως **η διακυλγλυκερόλη (DAG)** είναι διαλυτοί σε λιπίδια και διαχέονται κατά μήκος του εσωτερικού της πλασματικής μεμβράνης στην οποία είναι αγκυρωμένες διάφορες άλλες σημαντικές πρωτεΐνες σηματοδότησης.
- **Οι δεύτεροι αγγελιοφόροι ήταν τα πρώτα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια που ταυτοποιήθηκαν**. Ονομάστηκαν έτσι επειδή οι ορμόνες ή άλλα εξωκυτταρικά σηματοδοτικά μόρια θεωρήθηκαν οι «**πρώτοι αγγελιοφόροι**».
- Ωστόσο, ο όρος «δεύτερος αγγελιοφόρος» φαίνεται κάπως ξεπερασμένος, δεδομένου ότι ένα μονοπάτι σηματοδότησης μπορεί εύκολα να περιλαμβάνει μια ακολουθία οκτώ ή περισσότερων διαφορετικών αγγελιοφόρων και ο εν λόγω «δεύτερος αγγελιοφόρος» θα μπορούσε πράγματι να ενεργήσει όπως, π.χ. ο πέμπτος αγγελιοφόρος.

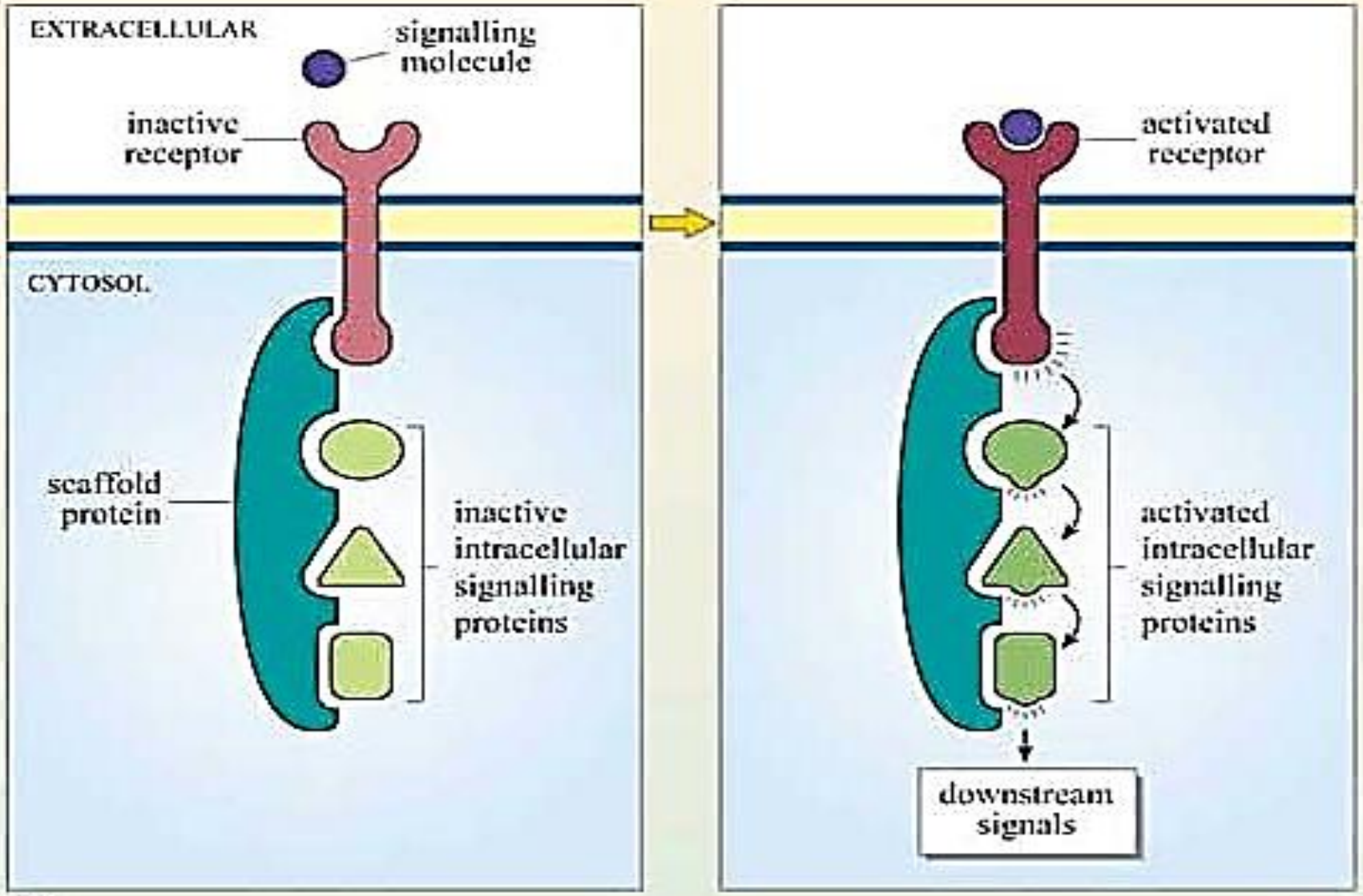
## 2. Με τις πρωτεΐνες σηματοδότησης

- **Με τις πρωτεΐνες σηματοδότησης η μετάδοση σήματος είναι λιγότερο προφανής.**
- Οι συγκεντρώσεις πρωτεϊνών δεν μπορούν να μεταβληθούν ταχέως και τα πρωτεϊνικά μόρια δεν μπορούν εύκολα να κινηθούν μέσα στο κύτταρο.
- **Η διαμόρφωση πολλών πρωτεϊνών σχετίζεται με τη δραστηριότητά τους και υπόκειται σε ρυθμιστικούς μηχανισμούς.**

- Η περιοχή της κυτταρικής μεμβράνης πλησίον ενός υποδοχέα μπορεί να γεμίσει με μόρια σηματοδότησης.
- Πολύ συχνά, αρκετές διαδρομές σηματοδότησης θα πρέπει να ενεργοποιηθούν μετά τη δέσμευση του συνδέτη στον υποδοχέα μεμβράνης, καθώς η κυτταρική απόκριση μπορεί να απαιτεί πολλαπλές αλλαγές στη συμπεριφορά των κυττάρων όπως
- **αλλαγή κυτταρικού σχήματος, αλλοιωμένο μεταβολισμό ή μεταβολές στην έκφραση γονιδίων**.
- Πολλά μόρια σηματοδότησης, που οδηγούν σε διαφορετικές οδούς μεταγωγής σήματος, θα συσσωρευτούν γύρω από την κυτταροπλασματική περιοχή του υποδοχέα και δεν είναι σαφές πώς αποφεύγονται τα ανεπιθύμητα αποτελέσματα σηματοδότησης και πώς διατηρείται η εξειδίκευση του σήματος.

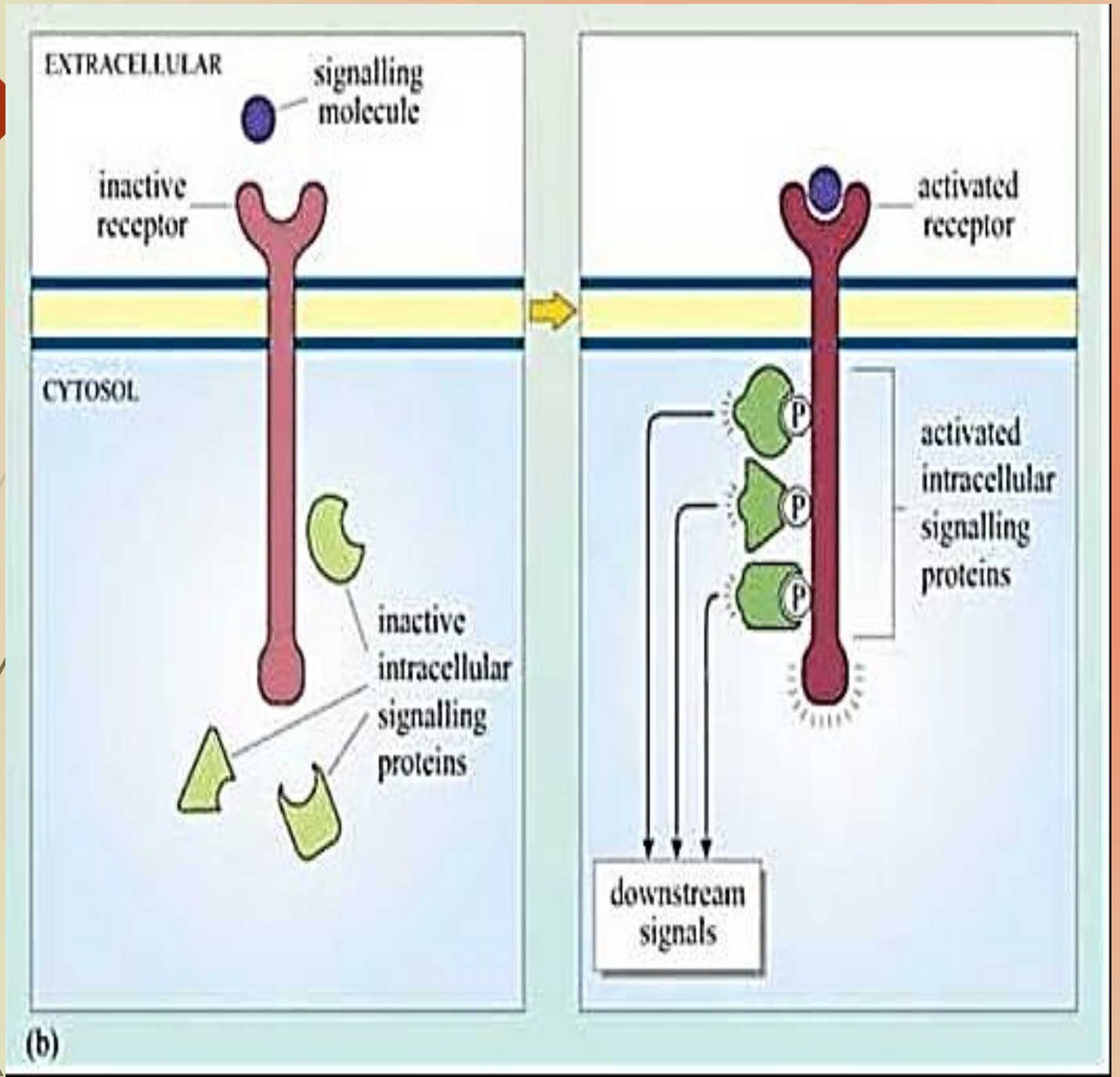
- Ένας μηχανισμός περιλαμβάνει τα σηματοδοτικά μόρια που είναι διατεταγμένα σε **μια πρωτεΐνη ικριώματος (scaffold protein),** έτσι ώστε οι πρωτεΐνες να διατάσσονται στις σωστές αλληλουχίες σηματοδότησης ή ως **ένα προσυναρμολογημένο σύμπλεγμα σηματοδότησης**.
- Αυτό το σχήμα απαιτεί ένα από τα συστατικά σηματοδότησης να μπορεί να αποσυνδεθεί από το σύμπλεγμα και να διανείμει το σήμα σε άλλα μέρη του κυττάρου.
- Μία παρόμοια στρατηγική συγκεντρώνει τους υποδοχείς μαζί με πολλές πρωτεΐνες σηματοδότησης σε συγκεκριμένες περιοχές της μεμβράνης του πλάσματος, όπως οι λιπιδικές σχεδίες πλούσιες σε χοληστερόλη και γλυκοσφιγγολιπίδια, οι οποίες στη συνέχεια μπορούν να θεωρηθούν μονάδες εκκίνησης σήματος μεμβράνης πλάσματος.

# Προδιαμορφωμένα και παροδικά σύμπλοκα σηματοδότησης.



(a)

(α) Ορισμένες από τις πρωτεΐνες σηματοδότησης είναι προ-συναρμολογημένες σε **μια πρωτεΐνη ικριώματος** και ενεργοποιούνται διαδοχικά ακολουθώντας ένα σήμα.




(β) Μεταβατική συναρμολόγηση του σύμπλοκου σηματοδότησης μετά την ενεργοποίηση υποδοχέα περιλαμβάνει την **αυτοφωσφορυλίωση** του ενεργοποιημένου υποδοχέα σε πολλαπλές θέσεις, μετά την οποία οι κατάντη πρωτεΐνες σηματοδότησης δεσμεύονται σε αυτές τις θέσεις και ενεργοποιούνται.

Οι πρωτεΐνες σηματοδότησης μπορούν να λειτουργήσουν ως μοριακοί διακόπτες

- Ένας τρόπος ρύθμισης της δραστηριότητας της πρωτεΐνης είναι **η αλλοστερική ρύθμιση**,
- όπου **η σύνδεση ενός μικρού προσδέματος προκαλεί μια μεταβολή της διαμόρφωσης της πρωτεΐνης**.

- Ένας άλλος τρόπος είναι με την προσθήκη μιας αρνητικά φορτισμένης φωσφορικής ομάδας,
- είτε **με φωσφορυλίωση** ενός υπολείμματος αμινοξέος από μια πρωτεϊνική κινάση
- είτε **με δέσμευση ενός μορίου GTP** αντί για ένα GDP (πρωτεΐνες G).

- Αν και **η αλλοστερική ρύθμιση με τη δέσμευση μικρών μορίων είναι ένας ευρέως διαδεδομένος ρυθμιστικός μηχανισμός** για τη δράση πολλών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων και των δομικών, κινητικών και σηματοδοτικών πρωτεϊνών,
- **η προσθήκη ή απώλεια φωσφορικών ομάδων οδηγεί συνήθως τις περισσότερες λειτουργικές αλλαγές στην ακολουθία των σταδίων ενεργοποίησης /απενεργοποίησης που σχηματίζουν <u>μια τυπική ενδοκυτταρική οδό σηματοδότησης.</u>**
- Στην πραγματικότητα, **πολλές ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες σηματοδότησης λειτουργούν ως μοριακοί διακόπτες**.

- Αυτό που συμβαίνει συχνά είναι ότι οι πρωτεΐνες μπορούν να τροποποιηθούν προσωρινά, με τη μετατροπή τους **από μια ανενεργή (μη σηματοδοτική) μορφή σε μια ενεργή (σηματοδοτική) μορφή** ή αντίστροφα.

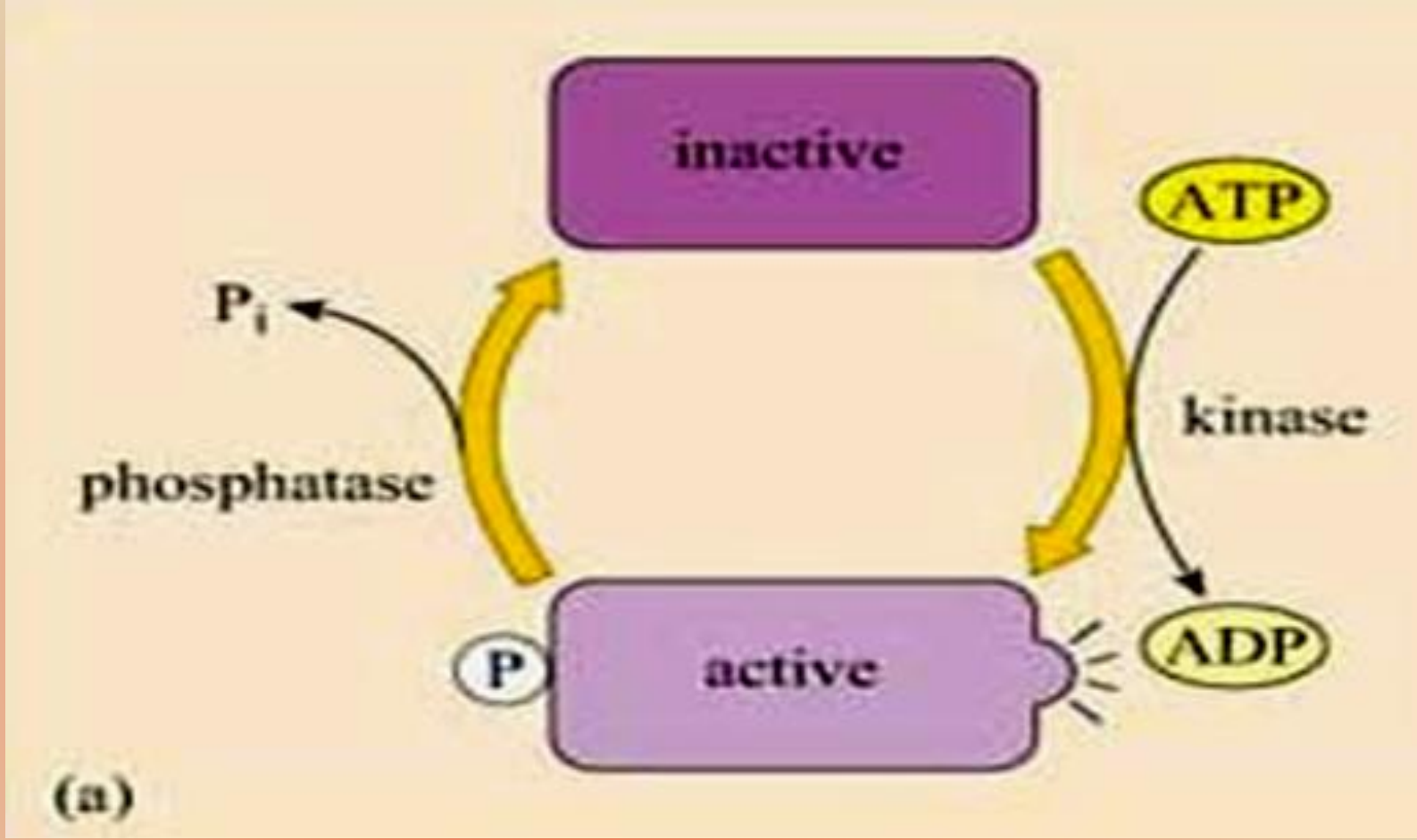
- Συνήθως το αντίθετο σήμα προκαλεί μια μεταβολή στη διαμόρφωση της πρωτεΐνης, γεγονός που της επιτρέπει να πραγματοποιήσει την προς τα κάτω λειτουργία σηματοδότησης.

# Μοριακοί διακόπτες

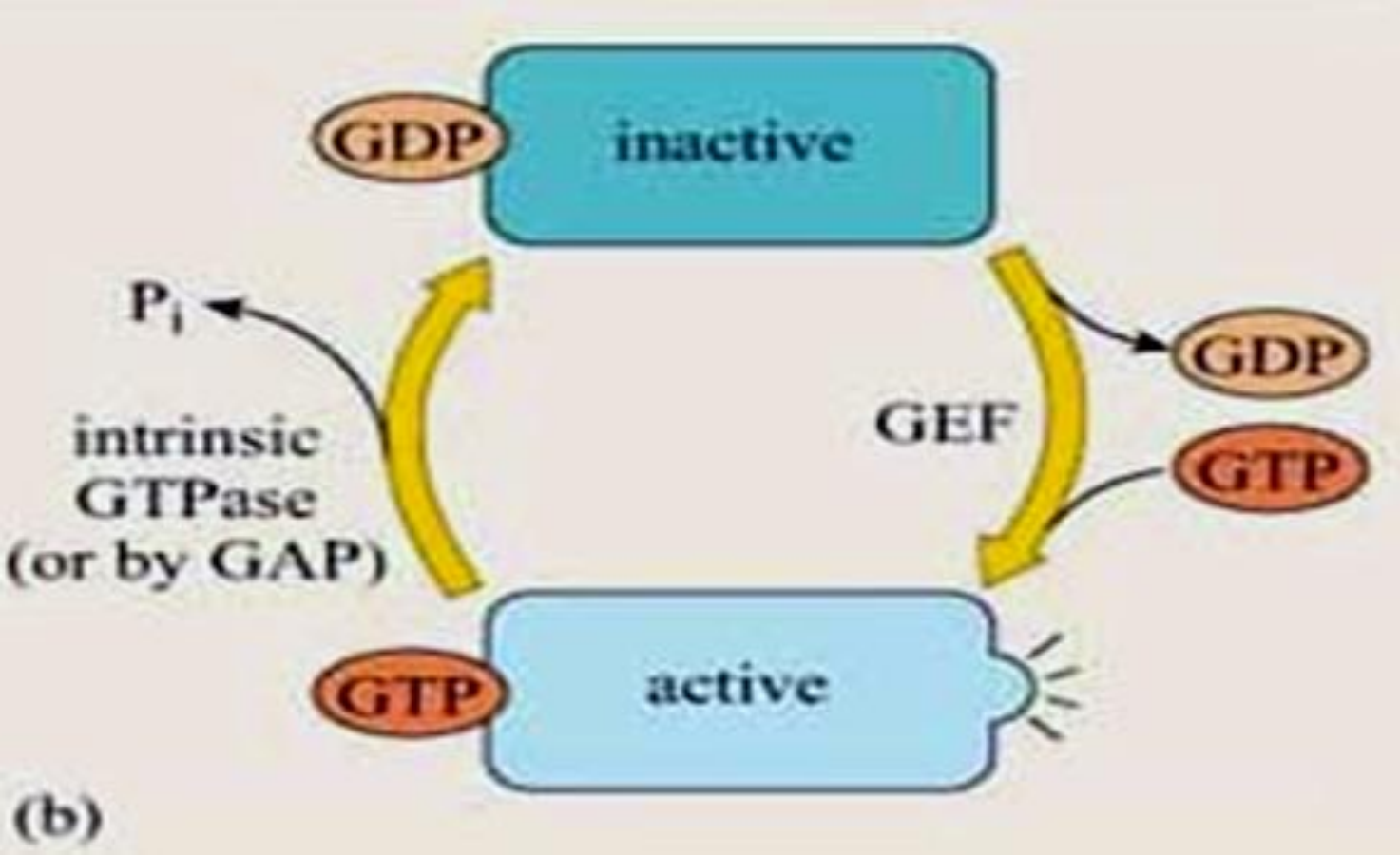
- Ο λόγος για τον οποίο τέτοιου είδους μόρια μερικές φορές αναφέρονται ως μοριακοί διακόπτες είναι επειδή είναι **είτε "on" είτε "off".**
- Αυτές οι πρωτεΐνες μπορούν να ομαδοποιηθούν ανάλογα με τον τρόπο ενεργοποίησης / απενεργοποίησης, και όχι με τον ακόλουθο τρόπο δράσης τους.
- **Οι σηματοδοτικοί μοριακοί διακόπτες ανήκουν κυρίως σε δύο κατηγορίες.**

# Μοριακοί διακόπτες που χρησιμοποιούνται σε μονοπάτια σηματοδότησης.

- Υπάρχουν **δύο συστήματα μοριακών διακοπτών** που χρησιμοποιούνται σε μονοπάτια σηματοδότησης
- Υπάρχει αξιοσημείωτη ομοιότητα μεταξύ των δύο συστημάτων, **η φωσφορυλίωση** και **η δέσμευση GTP**.
- Και στις δύο περιπτώσεις, **η πρωτεΐνη μεταβαίνει μεταξύ της ενεργής και της αδρανούς διαμόρφωσης με την προσθήκη / η αφαίρεση μιας φωσφορικής ομάδας.**




(α) Στην περίπτωση πρωτεϊνών που φωσφορυλιώνονται, το φωσφορικό προέρχεται από το τερματικό φωσφορικό του ATP και στη συνέχεια προστίθεται ομοιοπολικά σε υπόλειμμα τυροσίνης, σερίνης ή θρεονίνης από μια κινάση. Στη συνέχεια απομακρύνεται από μια φωσφατάση, δημιουργώντας Pi (ανόργανο φωσφορικό άλας).




(β) Στην περίπτωση πρωτεΐνης G, το επιπλέον φωσφορικό προστίθεται με υποκατάσταση της GTP στη θέση του GDP, συχνά με τη βοήθεια παραγόντων ανταλλαγής νουκλεοτιδίων γουανίνης (GEFs). Το GTP υδρολύεται πάλι στο GDP (πάλι, απελευθερώνοντας το Pi) είτε με ενδογενή είτε με βοηθητική δραστικότητα GTPase (μέσω πρωτεϊνών που ενεργοποιούν την GTPase, GAPs).

- Μία ομάδα πρωτεϊνών που συναντάται συχνά στη σηματοδότηση είναι εκείνες οι οποίες τροποποιούνται με φωσφορυλίωση ενός υπολείμματος αμινοξέος από μια ανάντη κινάση.

- Το φωσφορικό προέρχεται από το τερματικό (γ) φωσφορικό του ATP και προστίθεται ομοιοπολικά σε υπόλειμμα τυροσίνης, σερίνης ή θρεονίνης από πρωτεϊνική κινάση.

- Η φωσφορυλίωση συνήθως, αλλά όχι απαραιτήτως, ενεργοποιεί μια πρωτεΐνη.

- Μερικές φορές, ωστόσο, μπορεί να προκαλέσει μια αλλαγή διαμόρφωσης που απενεργοποιεί την πρωτεΐνη.

- Η φωσφορική ομάδα στη συνέχεια απομακρύνεται από **μια φωσφατάση**, δημιουργώντας το Pi (ανόργανο φωσφορικό) και η πρωτεΐνη επανέρχεται στην αρχική της μορφή.
- Το χρονικό διάστημα που η πρωτεΐνη παραμένει στην φωσφορυλιωμένη της κατάσταση πριν από την αποφωσφορυλίωση μπορεί να είναι σημαντική για τον προσδιορισμό του αποτελέσματος σηματοδότησης.
- Εάν **η φωσφορυλίωση επάγει την ενεργοποίηση, όσο μεγαλύτερη είναι μια πρωτεΐνη σηματοδότησης, τόσο πιο ενεργοποιημένα είναι τα σηματοδοτικά μόρια που ενεργοποιεί** (ή όσο περισσότερο συντίθενται ή απελευθερώνονται οι δεύτεροι αγγελιοφόροι από μια ενεργή πρωτεΐνη σηματοδότησης, τόσο υψηλότερες είναι οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνουν).
- Είναι σημαντικό να σημειωθεί εδώ ότι **πολλές φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες σηματοδότησης είναι οι ίδιες οι πρωτεϊνικές κινάσες, η ενεργοποίηση των οποίων οδηγεί σε μια σειρά από καταρράκτες φωσφορυλίωσης.**

# Πρωτεΐνες δέσμευσης GTP

- Η δεύτερη κύρια ομάδα πρωτεϊνών μοριακού μετασχηματισμού σηματοδότησης είναι **οι πρωτεΐνες δέσμευσης GTP**, γνωστές ως **πρωτεΐνες G** (Σχ. 8b).

- Σε αυτή την περίπτωση, η **κατάσταση on / off** που χαρακτηρίζεται από την προσθήκη / απώλεια μίας φωσφορικής ομάδας
- **δεν προκαλείται από ομοιοπολική δέσμευση μίας φωσφορικής ομάδας**
- **αλλά από τη δέσμευση ενός μορίου GTP και την υδρόλυση αυτού σε GDP.**

- Όπως ο ρυθμός αποφωσφορυλίωσης μίας φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης καθορίζει πόσο χρόνο αυτή παραμένει ενεργή, με τον ίδιο τρόπο ο χρόνος που παραμένει ενεργή μια πρωτεΐνη που δεσμεύει GTP (και συνεπώς ο αριθμός των κατάντη μορίων που μπορεί να ενεργοποιήσει) καθορίζεται από τον ρυθμό δραστικότητας GTPase.
- Κατά μία έννοια, οι **guanine nucleotide exchange factors GEFs** παίζουν παρόμοιο ρόλο με τις πρωτεϊνικές κινάσες και οι **GTPase activating proteins, GAPs** είναι συγκρίσιμες με τις πρωτεϊνικές φωσφατάσες.
- Στην ενεργό μορφή τους, οι πρωτεΐνες G προκαλούν επίσης μια σειρά από συμβάντα φωσφορυλίωσης, καταλήγοντας τελικά σε κυτταρική απόκριση.