**ΠΜΣ ΧΗΜΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ**

**Πληροφορίες και Συμπληρωματικά στη διάλεξη '' Κυτταρική Σηματοδότηση'' στα πλαίσια του μαθήματος Κυτταρική Βιολογία**

1. Μέρος της ύλης που διδάχθηκε βρίσκεται στο Κεφ. 15 της 5ης έκδοσης ή στο Κεφ. 14 της 7ης έκδοσης του συγγράμματος ''ΒΙΟΧΗΜΕΙΑ'' , J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, Μετάφραση, Παν. Εκδόσεις Κρήτης.

2. Αναστολείς διάφορων κινασών

α) Γενιστεΐνη (Genistein): Γενικός αναστολέας όλων των κινασών τυροσίνης

β) AG 1478: Ειδικός αναστολέας των υποδοχέων με δράση κινάσης τυροσίνης του EGF

γ) ΡΡ2: Ειδικός αναστολέας των κινασών τυροσίνης Src

δ) LY 294002: Ειδικός αναστολέας της ΡΙ3-κινάσης

**ΑΣΚΗΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ**

1. Αντιστοιχείστε κάθε συστατικό της αριστερής στήλης με το χαρακτηριστικό του στην δεξιά στήλη.

| α) κυκλικό ΑΜΡ  | 1. διασπάται με φωσφολιπάση C |
| --- | --- |
| β) GTP  | 2. δεσμεύει τη ρυθμιστική υπομονάδα μιάς ειδικής πρωτεϊνικής κινάσης |
| γ) G πρωτεΐνες  | 3. μετατρέπει τη κυκλική ΑΜΡ σε ΑΜΡ |
| δ) μιά ειδική φωσφοδιεστεράση  | 4. ανταλλάσεται με το GDP στην Gα υπομονάδα  |
| ε) αδενυλική κυκλάση  | 5. πρόδρομο μόριο ορμόνης, προϊόν καταβολισμού της ΡΙΡ2 |
| στ) ΡΙΡ2  | 6. δεσμεύει επινεφρίνη |
| ζ) Ca2+  | 7. αυξάνει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση Ca2+  |
| η) ΙΡ3  | 8. είναι μία μικρή G πρωτεΐνη GTPαση |
| θ) DAG  | 9. ενεργοποιεί τη πρωτεϊνική κινάση C |
| ι) υποδοχέας ινσουλίνης  | 10. ενεργοποιείται με Gα-GTP |
| κ) Ras  | 11. μετάγει την ορμονική διέγερση από ένα ενεργοποιημένο 7ΤΜ μεμβρανικό υποδοχέα στην αδενυλική κυκλάση  |
| λ) β-αδρενεργικός υποδοχέας  | 12. έχει επαγώμενη δραστικότητα κινάσης τυροσίνης  |
| μ) αραχιδονικό οξύ  | 13. ενεργοποιεί την ασβεστιοτροποποιητίνη  |

2. Ποιές από τις παρακάτω προτάσεις σχετικά με τη πρωτεϊνική κινάση Α είναι αληθείς;

Α) Ενεργοποιείται με ΑΜΡ

Β) Αποτελείται από δύο καταλυτικές και δύο ρυθμιστικές υπομονάδες.

Γ) Για την ενεργοποιησή της απαιτούνται δύο μόρια κυκλικού ΑΜΡ.

Δ) Ενεργοποιείται από το σύμπλοκο SMAD3/SMAD4

Ε) Χρησιμοποιεί ως υπόστρωμα το ΑΤΡ

ΣΤ) Καταλύει τη φωσφορυλίωση του μεταγραφικού παράγοντα CREB.

Z) Ενεργοποιεί με φωσφορυλίωση τις λιπάσες και τη κινάση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου

Η) Φωσφορυλιώνει κατάλοιπα τυροσίνης

Θ) Φωσφορυλιώνει κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης

Ι) Απενεργοποιεί με φωσφορυλίωση τη συνθάση του γλυκογόνου και τη καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA.

3. Κατά τη μελέτη της επίδρασης μιάς κυτταροκίνης Χ στη έκφραση ενός εξωκυττάριου ενζύμου Ψ από μία κυτταρική σειρά, παρατηρήθηκε αρχικά ότι ή έκφραση του ενζύμου αναστέλονταν δραστικά παρουσία της τοξίνης του κοκκύτη (pertussis toxin). Ποιό είναι το αρχικό συμπέρασμα για τη πορεία μεταγωγής του σήματος και τι παραπέρα βήματα θα προτείνατε για τη διελεύκανση της πορείας που ακολουθείται;

4. Πολλά μόρια, που παίζουν ρόλο στη μεταγωγή σήματος ενεργοποιούνται με φωσφορυλίωση από τις πρωτεϊνικές κινάσες Α και C σε σερίνη ή θρεονίνη που βρίσκεται σε κατάλληλη αλληλουχία. Μιά μετάλλαξη με αποτέλεσμα την αντικατάσταση της σερίνης ή θρεονίνης αυτής με γλουταμινικό ή ασπαραγινικό τι αποτέλεσμα πιστεύεται ότι θα έχει στη λειτουργικότητα των μορίων αυτών και γιατί;

5. Αντισώματα έναντι του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα της αναπτυξιακής ορμόνης έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν τον υποδοχέα αυτό. Εξηγήσατε γιατί;

6. Ο υποκινητής μιάς μεταλλοπρωτεάσης περιέχει το ρυθμιστικό στοιχείο CRE. Ποιό από τα παρακάτω θα επηρεάση (αρνητικά ή θετικά) ή όχι και γιατί την έκφραση του συγκεκριμένου ενζύμου;

α) Ενεργοποιητής της αδενυλικής κυκλάσης

β) Επινεφρίνη

γ) Φωσφολιπάση C

δ) Ενεργοποιητής της PKA

ε) Διακυλογλυκερόλη

στ) Ενεργοποιητής της φωσφοδιεστεράσης

ζ) 1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη

7. Η γλυκαγόνη ρυθμίζει το μεταβολισμό του γλυκογόνου στα ηπατικά κύτταρα. Τί επίδραση θα έχει στο μεταβολισμό του γλυκογόνου η προσθήκη σε ηπατικά κύτταρα, που καλλιεργούνται παρουσία γλυκαγόνης, ενός υδρόφοβου παραγώγου του GTP στο οποίο έχει αντικατασταθεί η γ-φωσφορική ομάδα με θειϊκή ομάδα; Εξηγήσατε.

8. Με τη χρήση του αναστολέα Η-89 σε καλλιέργεια κυττάρων διαπιστώθηκε η καταστολή της παραγωγής ενός ενζύμου Χ με επίδραση μιάς κυτταροκίνης Κ. Από ποιά πρωτεϊνική κινάση διαμεσολαβείται η παραγωγή του ενζύμου; Τι θα κάνατε για να διαπιστώσετε με ποιό τρόπο ενεργοποιείται η συγκεκριμένη κινάση μετά την επίδραση της κυτταροκίνης Κ;

9. Τι κοινό σημείο έχουν οι ΡΚΑ και ΡΚC στις ανενεργές μορφές τους και στο τρόπο ενεργοποίησής τους;

Εάν σας ζητούνταν να σχεδιάσετε πεπτιδικούς αναστολείς για την ΡΚΑ και την PKC τί θα προτείνατε να περιέχουν;

10. Είναι γνωστό ότι πολλές ορμόνες και κυτταροκίνες, που σηματοδοτούν διαφορετικά μονοπάτια, δρούν μέσω G πρωτεϊνών. Πώς επιτυγχάνεται από τη δράση μιάς τέτοιας ορμόνης ή κυτταροκίνης να μήν ενεργοποιούνται ταυτόχρονα διαφορετικά μονοπάτια;

11. Έχει παρατηρηθεί ότι συγκεκριμένη μετάλλαξη σε περιοχή της αναπτυξιακής ορμόνης, που έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή διαμόρφωσης περίπου στο ήμισυ του μορίου, προκαλεί αναστολή της μεταγωγής σήματος. Αντίστοιχη μετάλλαξη στον EGF μπορεί άλλοτε να προκαλέσει αναστολή και άλλοτε όχι. Εξηγήσατε γιατί;

12. Μετάλλαξη στις SH2 λειτουργικές περιοχές, ποιά σηματοδοτικά μονοπάτια αναμενεται να επηρεάσουν και γιατί;

Α) ΡΚΑ, Β) ΡΚC, Γ) κινάσης τυροσίνης.

13. Η επίδραση μιάς κυτταροκίνης σε κάποια κύτταρα, που έχει ως αποτέλεσμα την διέγερση της παραγωγής ενός ενζύμου, διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης Β. Πώς θα διαπιστώσετε από ποιό σηματοδοτικό μονοπάτι ενεργοποιείται η ΡΚΒ;

14. Η επίδραση μιάς κυτταροκίνης σε κάποια κύτταρα, που έχει ως αποτέλεσμα την διέγερση της παραγωγής ενός ενζύμου, διαμεσολαβείται από την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C. Πώς θα διαπιστώσετε από ποιό σηματοδοτικό μονοπάτι ενεργοποιείται η ΡΚC;

15. Η δράση μιάς κυτταροκίνης αναστέλλεται από γενιστεΐνη (100μM). Τί θα κάνατε για να διαπιστώσετε ποιό σηματοδοτικό μονοπάτι ενεργοποιείται από την κυτταροκίνη;