

Κυτταρική επικοινωνία



Z. Λυγρού, Ιατρική Πατρών

Τα κύτταρα πρέπει να επικοινωνούν ...

Να λαμβάνουν μηνύματα - ερεθίσματα (σήματα, signals)

Τι είδους σήματα?

Από το εξωτερικό περιβάλλον

Οπτικά (φωτόνια), ακουστικά (μηχανικά), χημικά (γεύση, όσφρηση)

Από άλλα κύτταρα του ίδιου οργανισμού

Χημικά, μηχανικά



Από το εσωτερικό του κυττάρου

Χημικά

Και να αλλάζουν τη λειτουργία τους (= κυτταρική απόκριση)

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signaling)

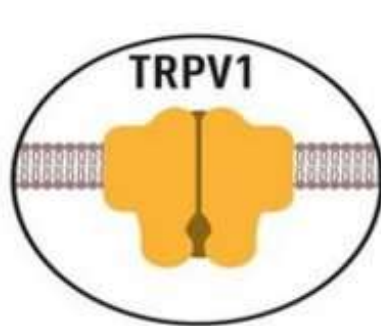
Nobel Ιατρικής 2021



"for their discoveries of receptors for temperature and touch."

[Ardem Patapoutian](#)

[David Julius](#)



Temperature
Heat pain

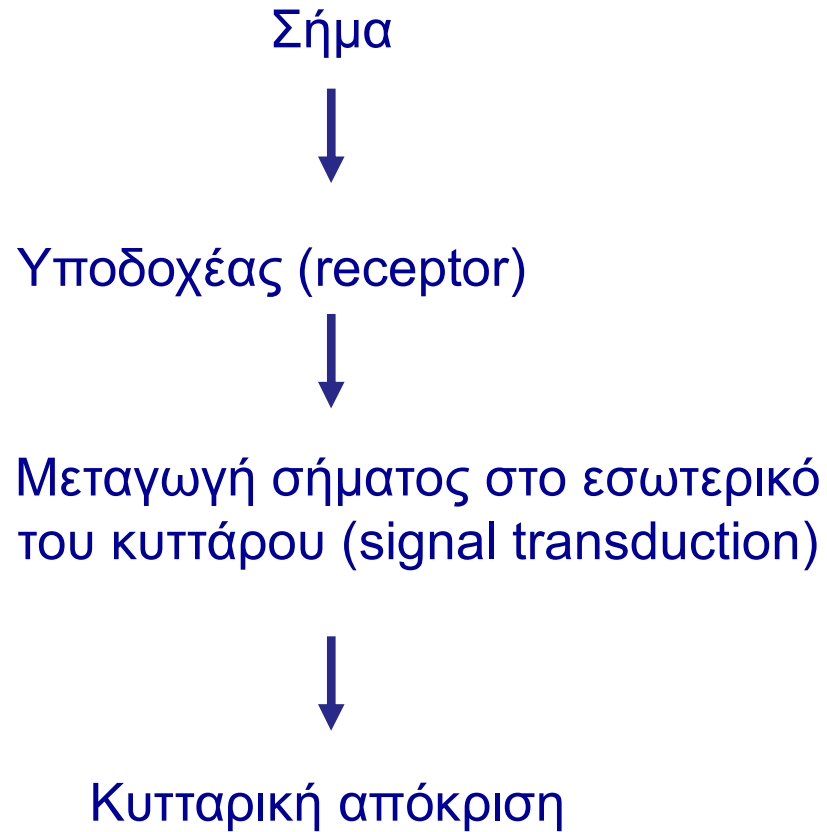
Core body temperature
Inflammatory pain
Neuropathic pain
Visceral pain
Protective reflexes



Touch
Proprioception

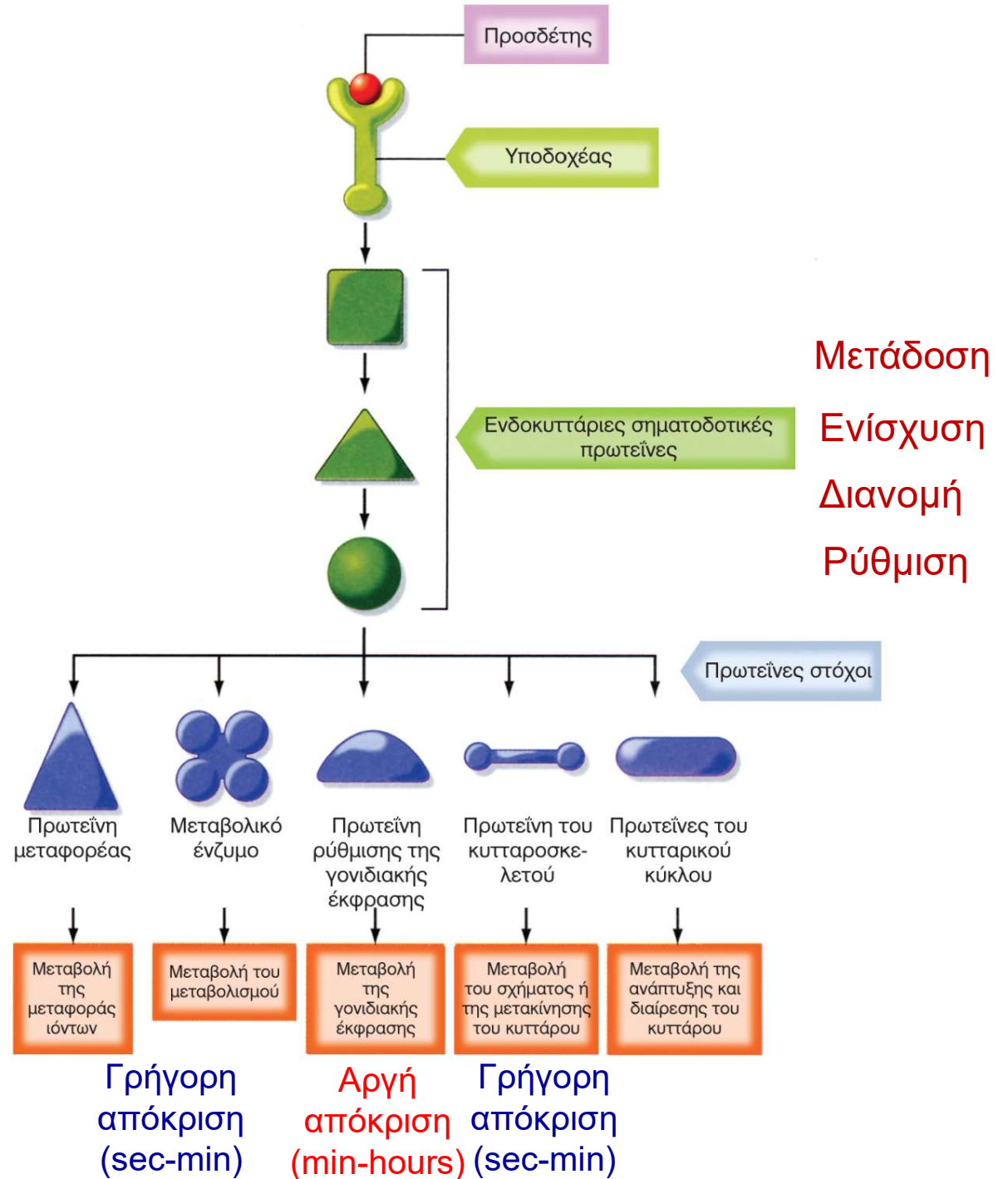
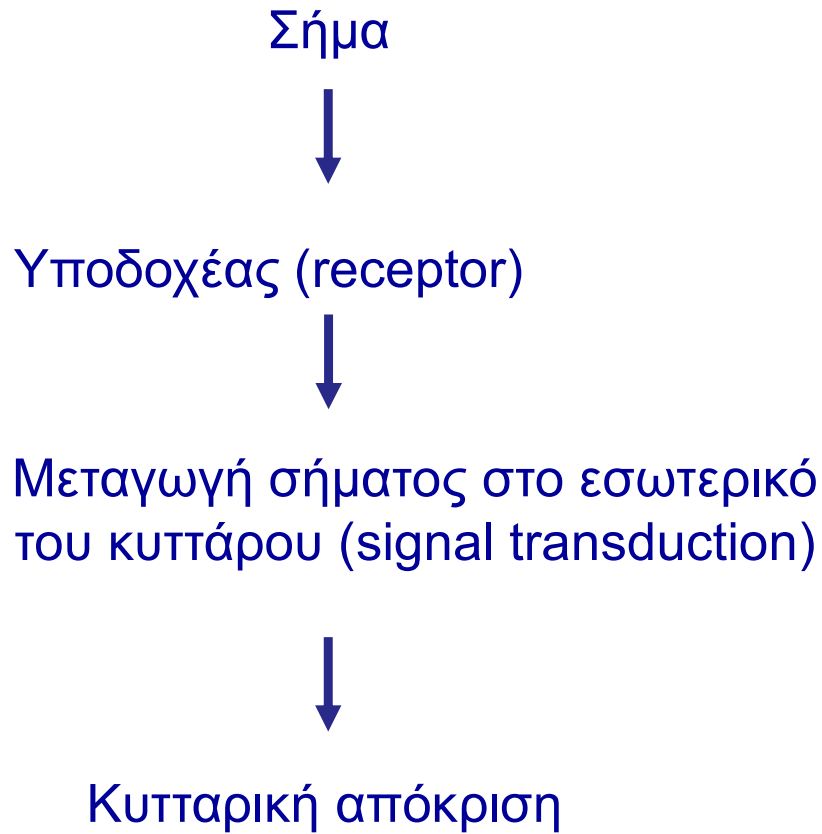
Mechanical pain
Urination
Respiration
Blood pressure
Skeletal remodeling

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)

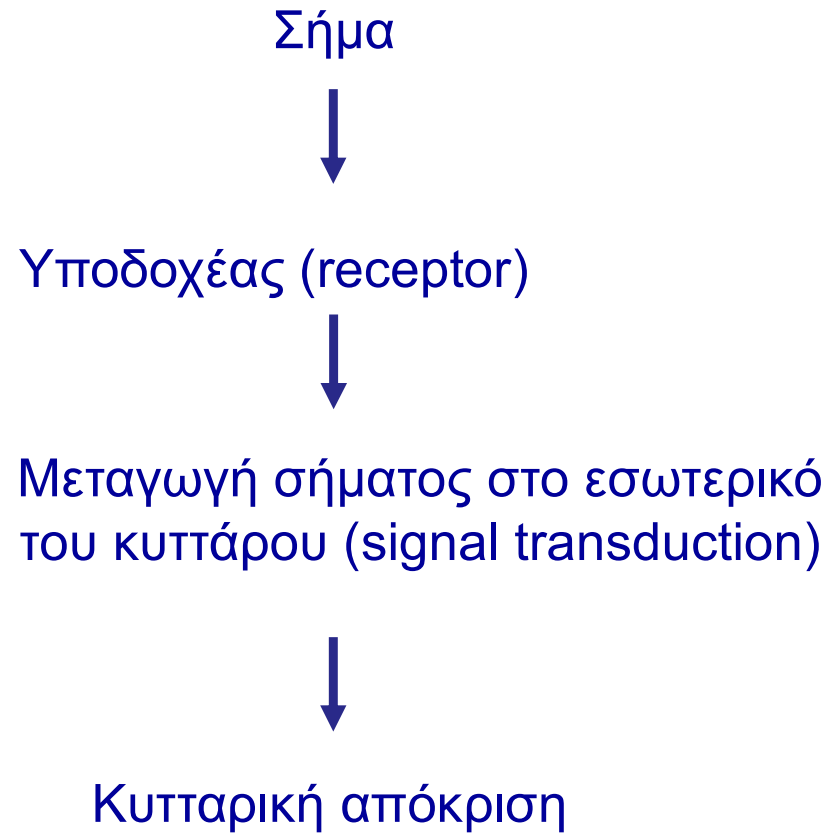


Χημικά σήματα από άλλα κύτταρα

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)



Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)

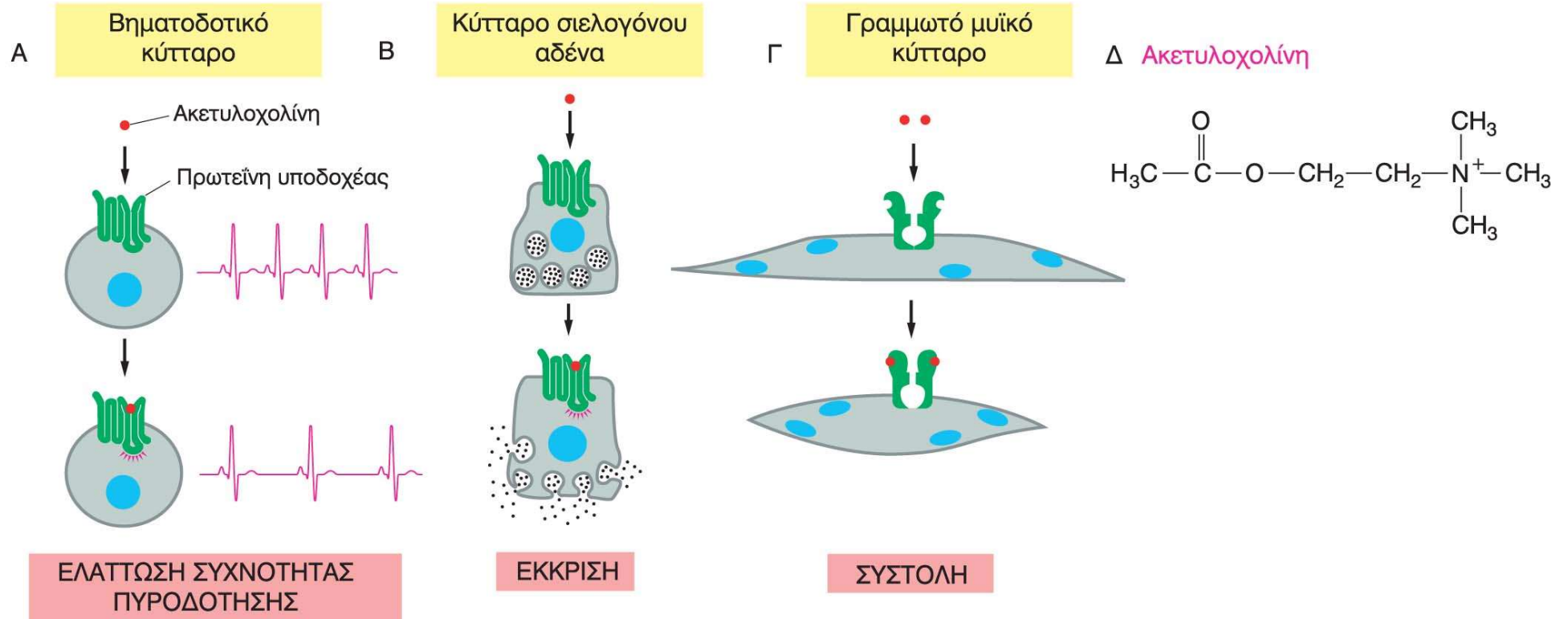


Εκατοντάδες σήματα κάθε στιγμή

Δεν απαντούν όλα τα κύτταρα

Δεν απαντούν όλα τα κύτταρα με τον ίδιο τρόπο

Διαφορετικές κυτταρικές αποκρίσεις στο ίδιο σήμα

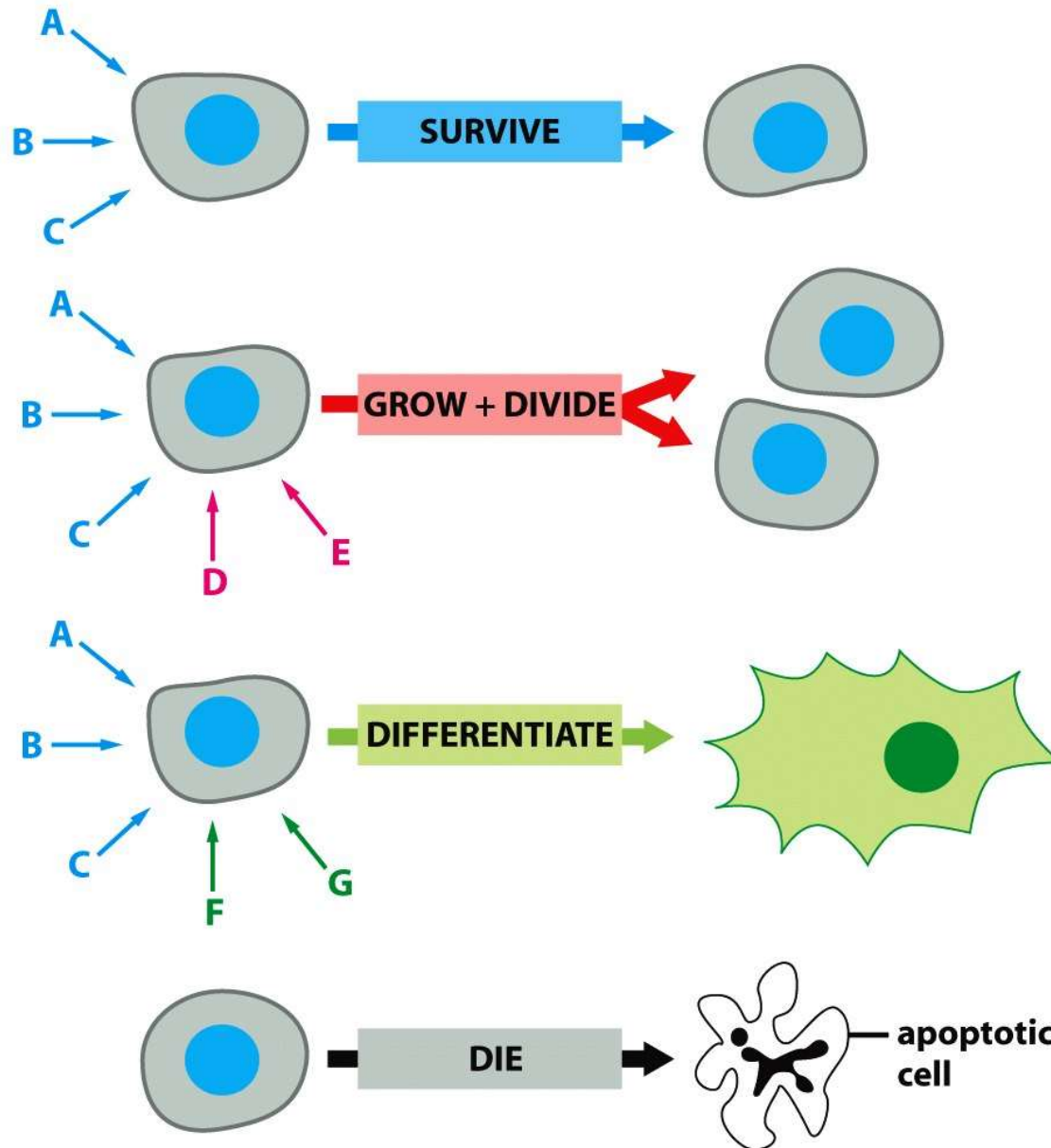


Παρόμοιοι υποδοχείς για το ίδιο σηματοδοτικό μόριο με διαφορετική απόκριση

Διαφορετικός υποδοχέας για το ίδιο σηματοδοτικό μόριο & διαφορετική απόκριση

Πολλές διαφορετικές κυτταρικές αποκρίσεις

Ο συνδυασμός των σημάτων και η ιστορία του κυττάρου καθορίζουν την κυτταρική απόκριση



Απουσία σήματος =
κυτταρικός θάνατος

Η κατανόηση των σηματοδοτικών οδών είναι σημαντική

Κάθε κύτταρο απαντά σε δεκάδες σήματα κάθε ημέρα, χωρίς σήματα πεθαίνει.

Η κυτταρική σηματοδότηση εμπλέκεται στο σύνολο των φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού

Πολλά νοσήματα οφείλονται σε βλάβες στους μηχανισμούς κυτταρικής σηματοδότησης

Πολλά φάρμακα (από την ασπιρίνη μέχρι το Viagra και το Zanax), ουσίες (από την καφεΐνη μέχρι τη νικοτίνη και την ηρωΐνη) και τοξίνες (όπως η τοξίνη της χολέρας και του κοκκίτη) επιδρούν σε βήματα κυτταρικής σηματοδότησης

Τα μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης είναι εξαιρετικά πολύπλοκα

7th Annual meeting
on Cancer Biology and New Molecules in Cancer Therapeutics
23-25
Νοεμβρίου 2023
Ξενοδοχείο Golgen Age
Αθήνα

The diagram illustrates a cell membrane with various receptors and signaling molecules. Key pathways shown include:
- **MAPK Pathway:** Involves Ras, Raf, MEK, and ERK.
- **PI3K/Akt Pathway:** Involves PI3K, Akt, and mTOR.
- **JAK/STAT Pathway:** Involves JAK and STAT proteins.
- **Wnt Pathway:** Involves Wnt, Frizzled, Dishevelled, and GSK3.
- **Notch Pathway:** Involves Notch, Fyn, and FHL-1.
- **GPCR Pathway:** Involves G-proteins and PLC.
- **Adaptation and Survival Pathways:** Involves p38, JNK, and p53.
- **Cell Cycle Regulation and Orogenesis:** Involves Cyclins, CDKs, and CKIs.
- **DNA Damage and Repair Pathways:** Involves ATM, ATR, and Chk1/2.
- **Apoptosis Pathways:** Involves Caspases and Bcl-2 family proteins.
- **Cell Survival Pathways:** Involves NF-κB and IκB.

Τι θα συζητήσουμε

Κύρια σήματα

Κύριοι υποδοχείς

Κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια

(οδοί μεταγωγής σήματος – signal transduction pathways)

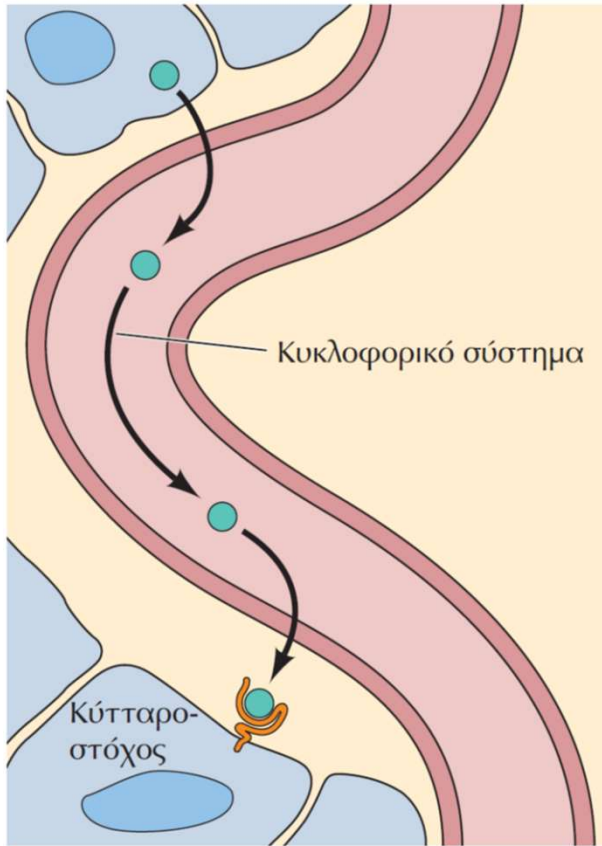
Κύριες κυτταρικές αποκρίσεις

Η λογική της κυτταρικής σηματοδότησης

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)

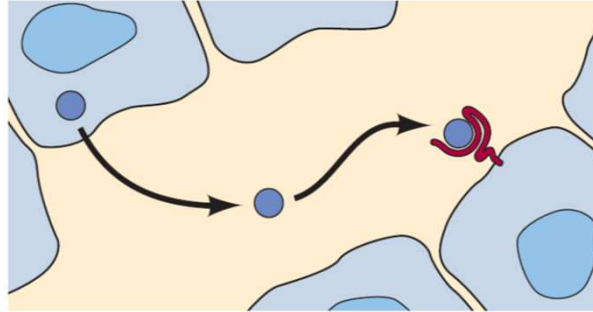
Από πού προέρχεται το σήμα;

Ενδοκρινής

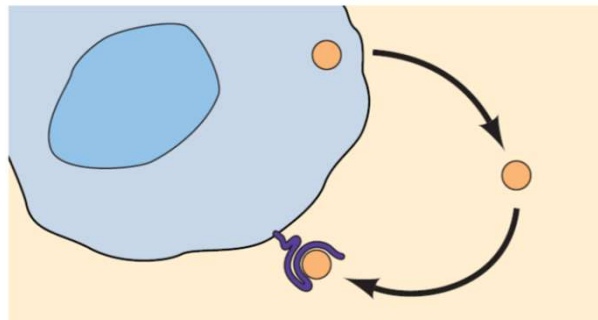


Ορμόνες

Παρακρινής



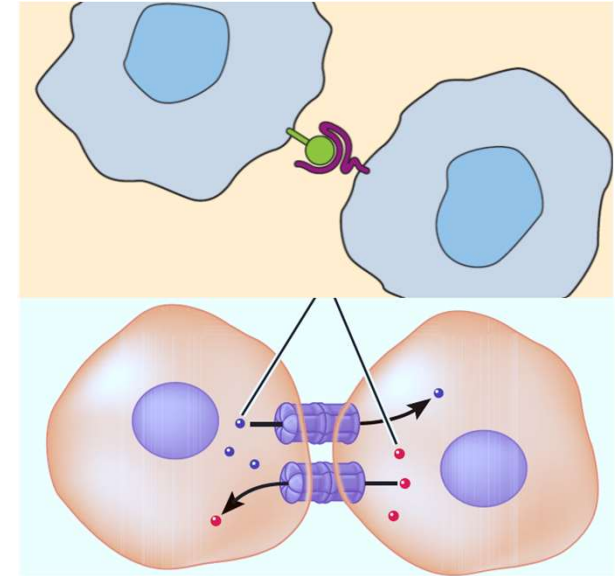
Αυτοκρινής



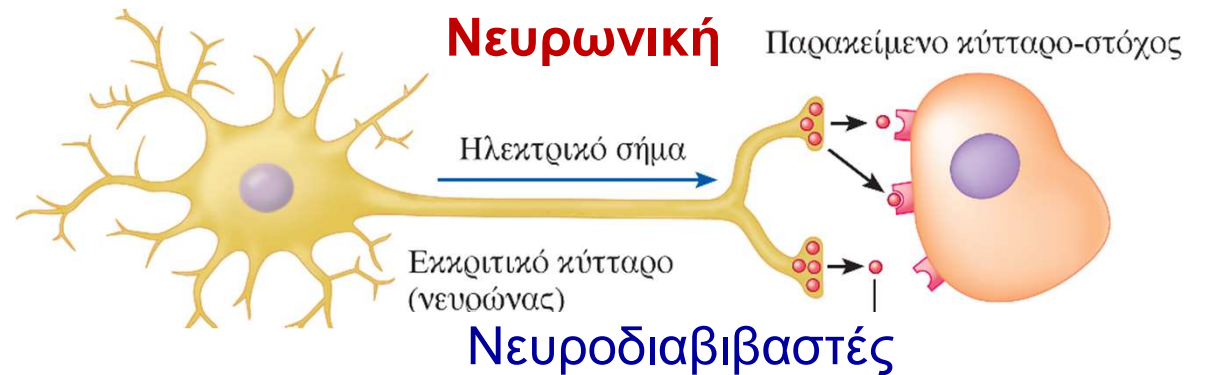
Τοπικοί διαμεσολαβητές

Αυξητικοί παράγοντες (GF), κυτταροκίνες

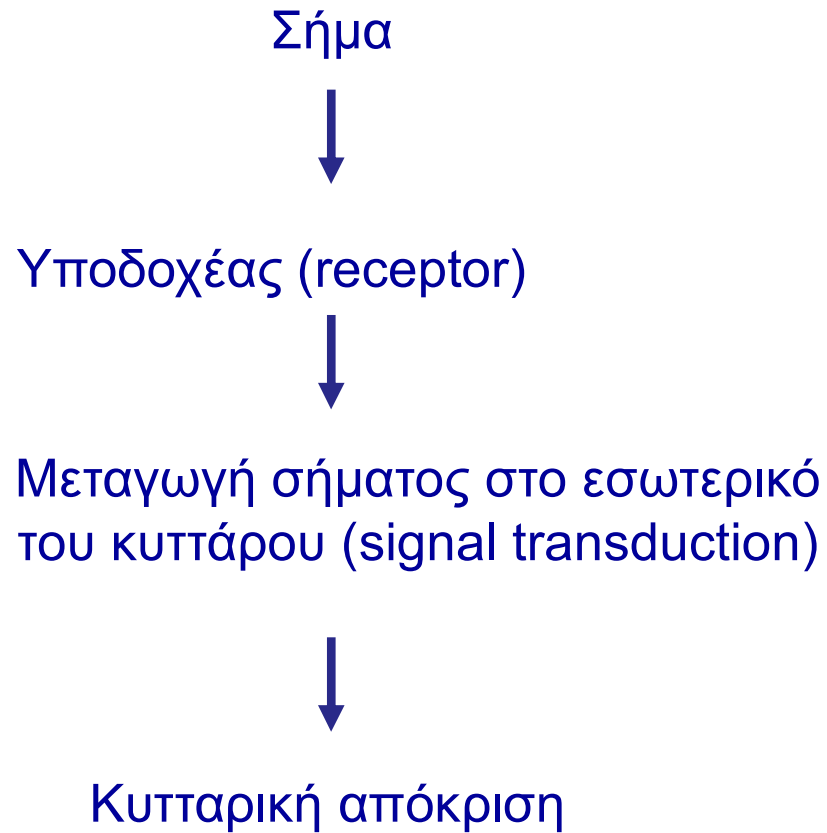
Άμεση διακυτταρική



Νευρωνική



Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)



Από πού έρχεται;
Τι είδους είναι;

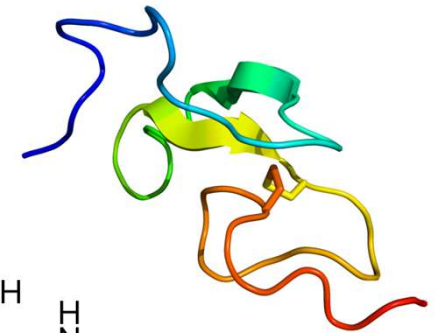
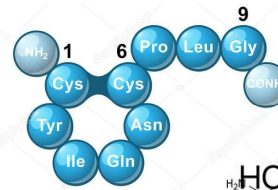
Χημικά σήματα από άλλα κύτταρα

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)

Τι είδους είναι το σήμα;

Πρωτεΐνες - Πεπτίδια

ινσουλίνη (ορμόνη)
επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ιντερφερόνη, ιντερλευκίνη
Delta (σε μεμβράνη γειτονικού κυττάρου)
οξυτοκίνη (πεπτίδιο)



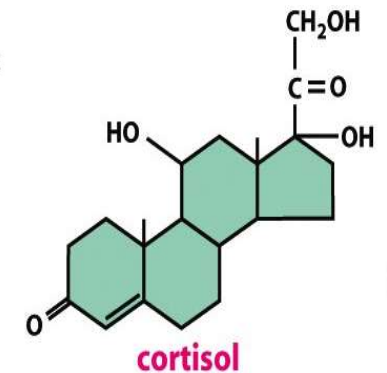
Παράγωγα αμινοξέων

αδρεναλίνη (επινεφρίνη, ορμόνη, παράγωγο τυροσίνης)
θυροξίνη (ορμόνη, παράγωγο τυροσίνης)
ισταμίνη (τοπικός διαμεσολαβητής, παράγωγο ιστοιδίνης)
GABA (νευροδιαβιβαστής, παράγωγο γλουταμικού)
Γλυκίνη



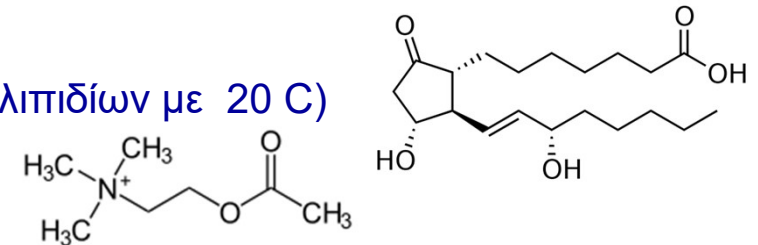
Στεροειδή

Κορτιζόλη, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη, βιταμίνη D



Άλλα μικρά μόρια

προσταγλανδίνες (τοπικοί διαμεσολαβητές, παράγωγα λιπιδίων με 20 C)
ακετυλοχολίνη (νευροδιαβιβαστής, παράγωγο χολίνης)

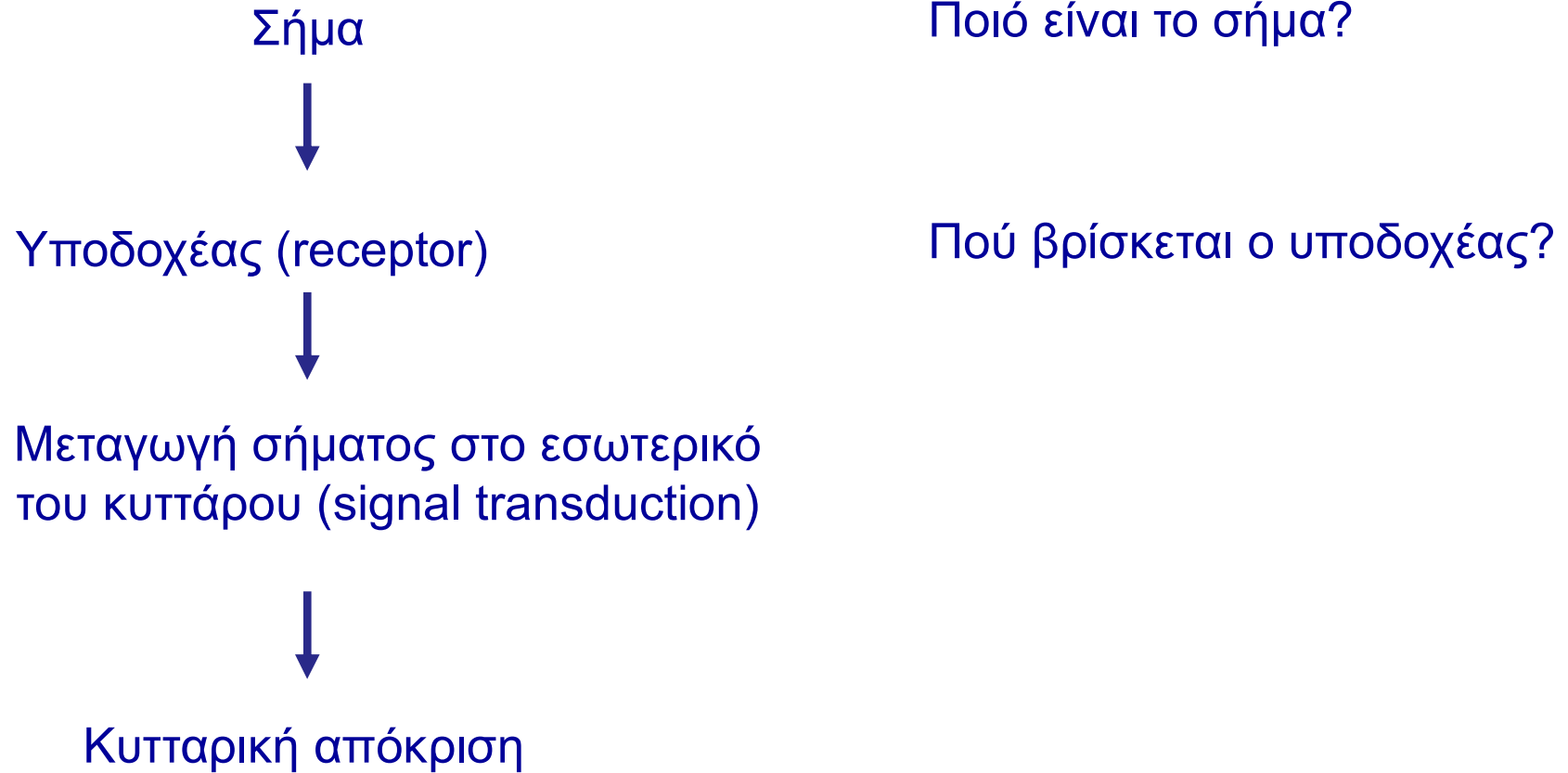


Αέρια

μονοξείδιο του αζώτου (NO)
μονοξείδιο του άνθρακα (CO)

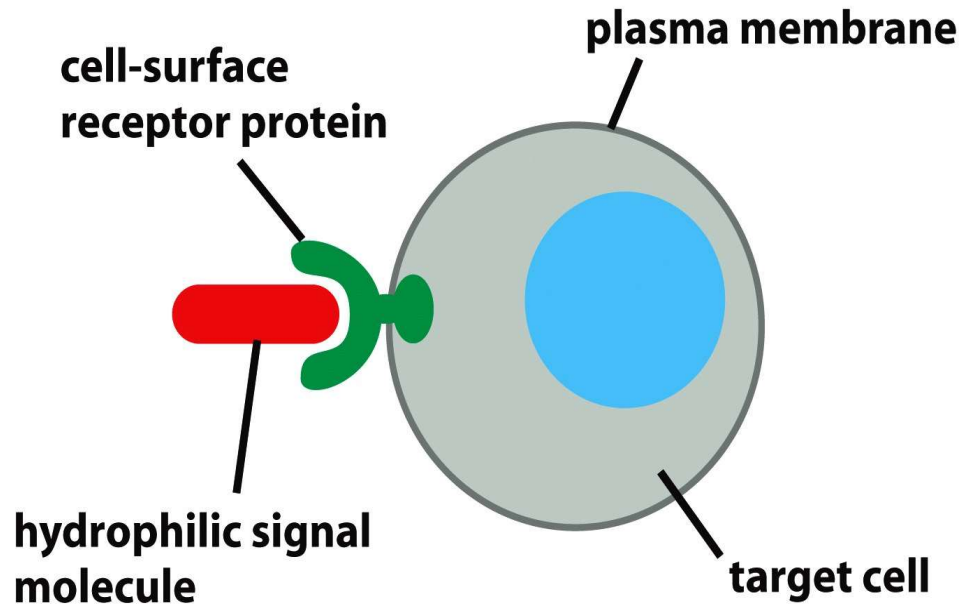


Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)



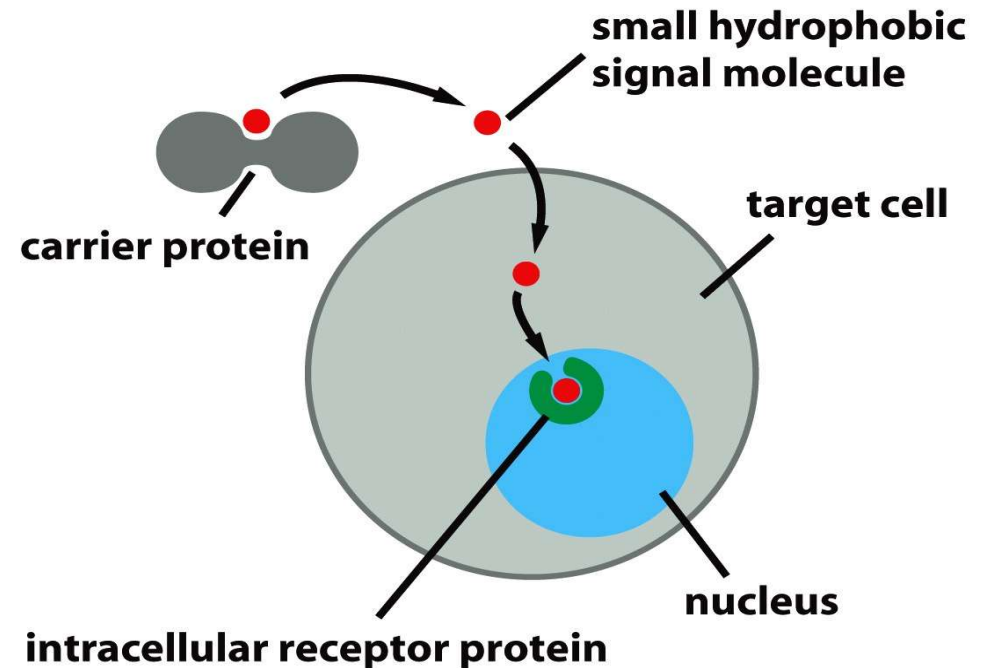
Εξαρτάται από το εάν το σήμα διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη

CELL-SURFACE RECEPTORS



Τα περισσότερα σηματοδοτικά μόρια δεν μπορούν να περάσουν την κυτταρική μεμβράνη – **μεμβρανικός υποδοχέας**

INTRACELLULAR RECEPTORS



Οι στεροειδείς ορμόνες και η θυροξίνη διαπερνούν τη μεμβράνη – **πυρηνικοί υποδοχείς (nuclear receptors)**

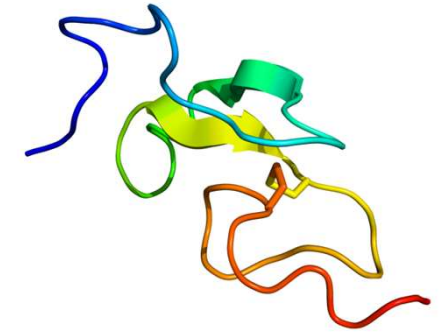
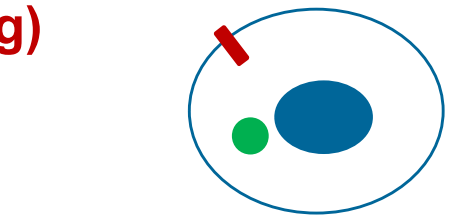
Το NO διαπερνά τη μεμβράνη – **υποδοχέας σε κυτταρόπλασμα**

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)

Τι είδους είναι το σήμα;

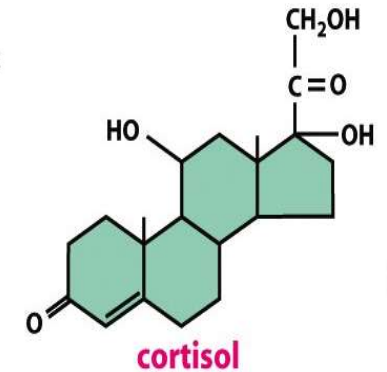
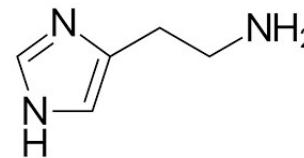
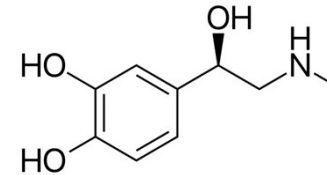
Πρωτεΐνες - Πεπτίδια

ινσουλίνη (ορμόνη)
επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ιντερφερόνη, ιντερλευκίνη Delta (σε μεμβράνη γειτονικού κυττάρου)



Αμινοξέα - Παράγωγα αμινοξέων

αδρεναλίνη (ορμόνη, παράγωγο τυροσίνης)
θυροξίνη (ορμόνη, παράγωγο τυροσίνης)
ισταμίνη (τοπικός διαμεσολαβητής, παράγωγο ιστιδίνης)
GABA (νευροδιαβιβαστής, παράγωγο γλουταμικού)
γλυκίνη, γλουταμικό

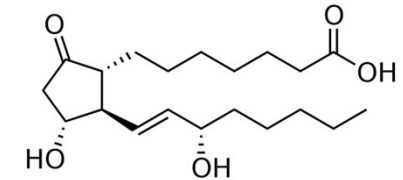


Στεροειδή

Κορτιζόλη, οιστραδιόλη, τεστοστερόνη, βιταμίνη D

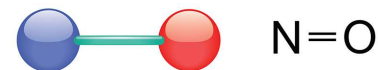
Άλλα μικρά μόρια

προσταγλανδίνες (τοπικοί διαμεσολαβητές, παράγωγα λιπιδίων με 20 C)
ακετυλοχολίνη (νευροδιαβιβαστής, παράγωγο χολίνης)
ρετινοϊκό οξύ (παράγωγο βιταμίνης A)



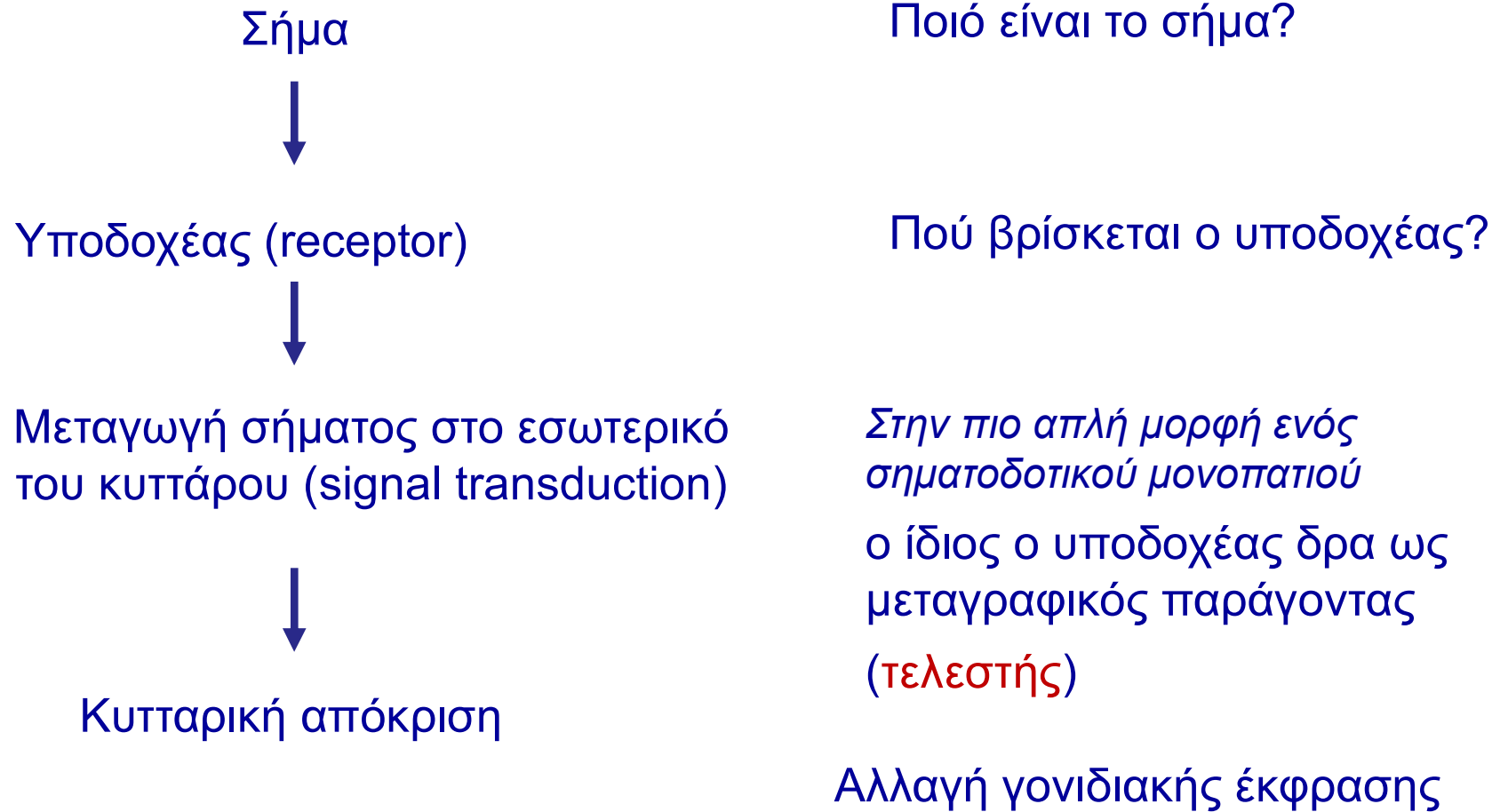
Αέρια

μονοξείδιο του αζώτου (NO)
μονοξείδιο του άνθρακα (CO)



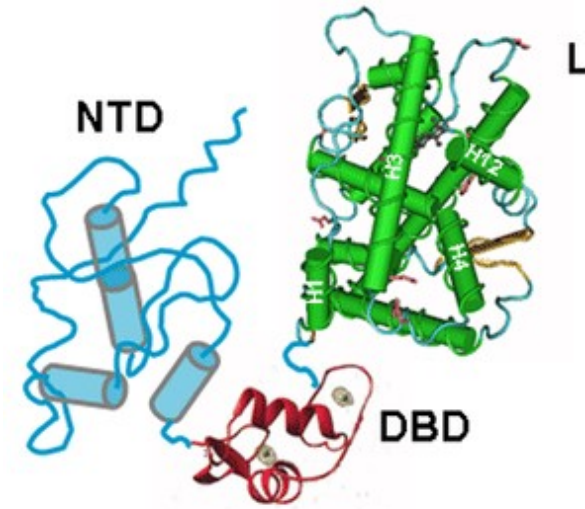
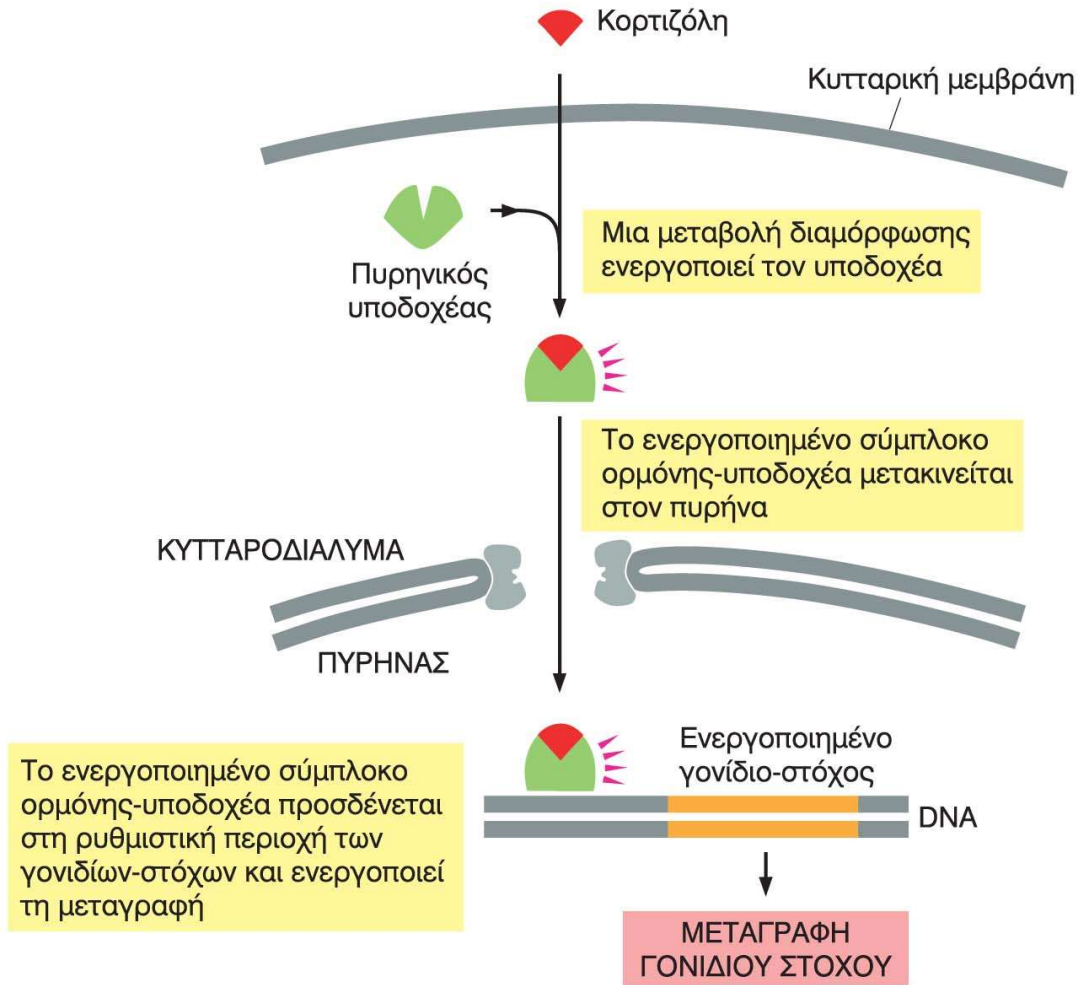
nitric oxide

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)

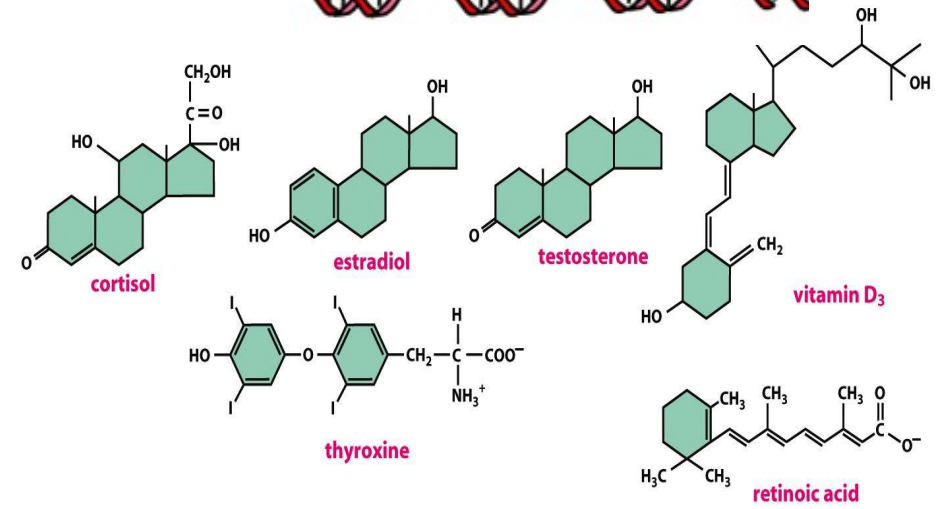


Κυτταρική σηματοδότηση στεροειδών ορμονών

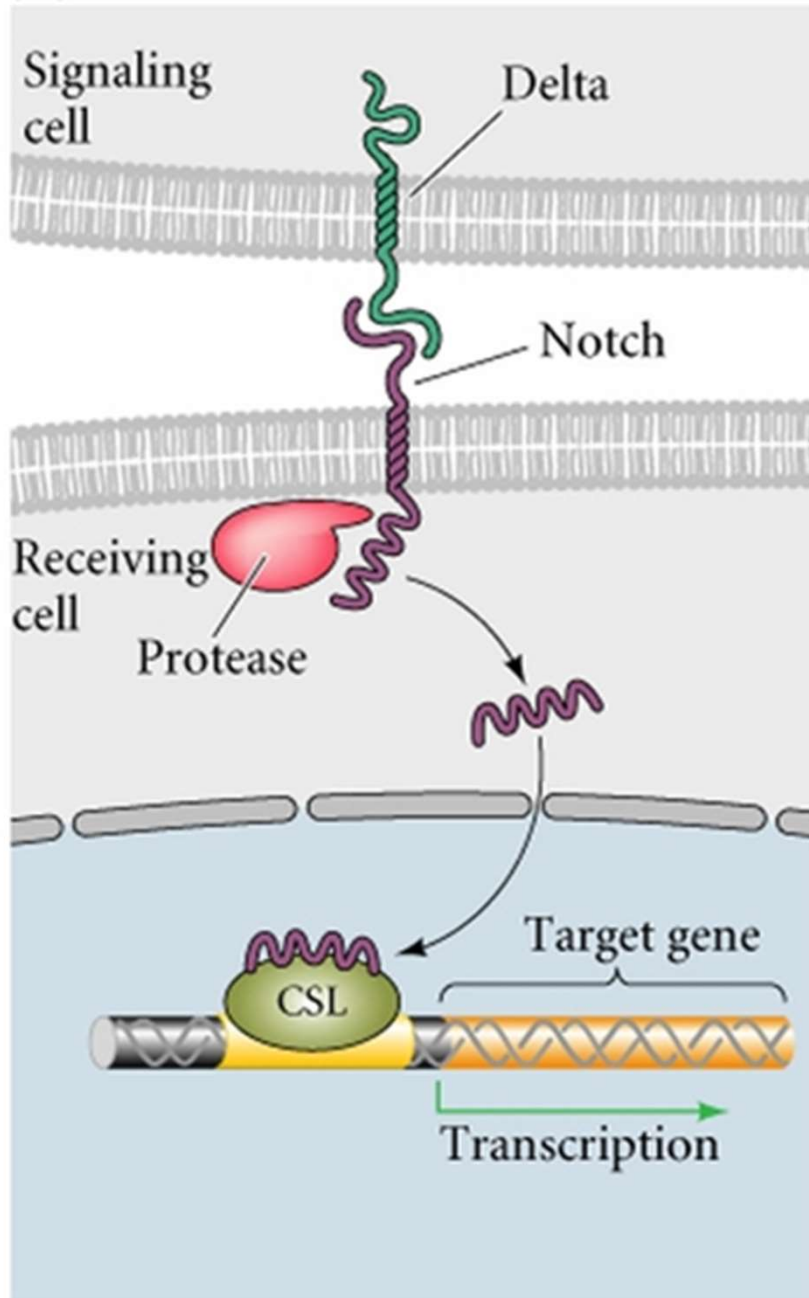
Πυρηνικοί υποδοχείς (nuclear receptors)



DNA Recognition & Binding Dimerisation

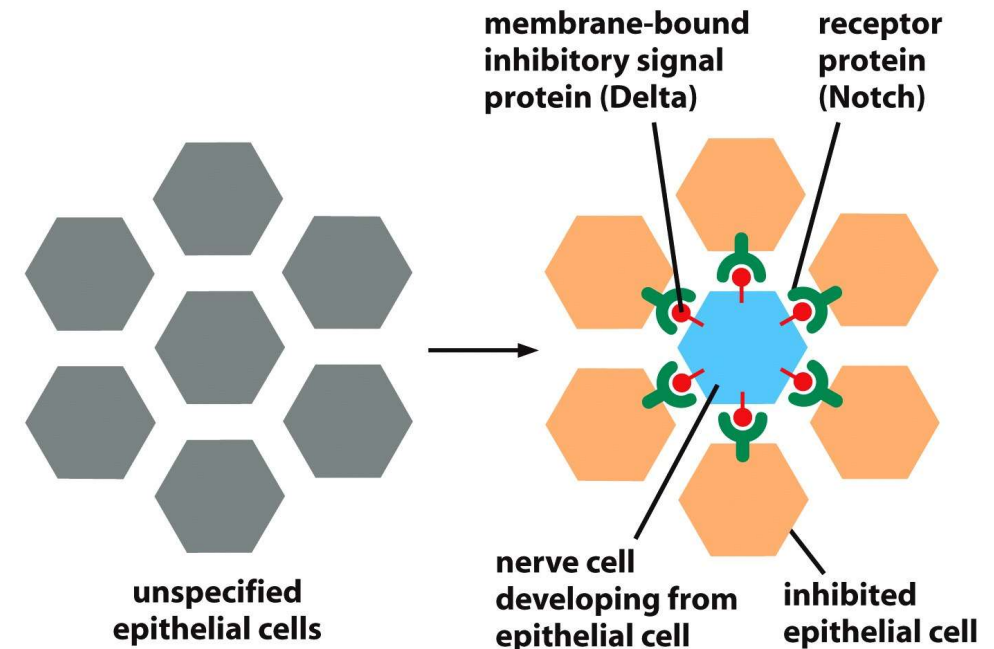


Κυτταρική σηματοδότηση Notch – με διακυτταρική επαφή

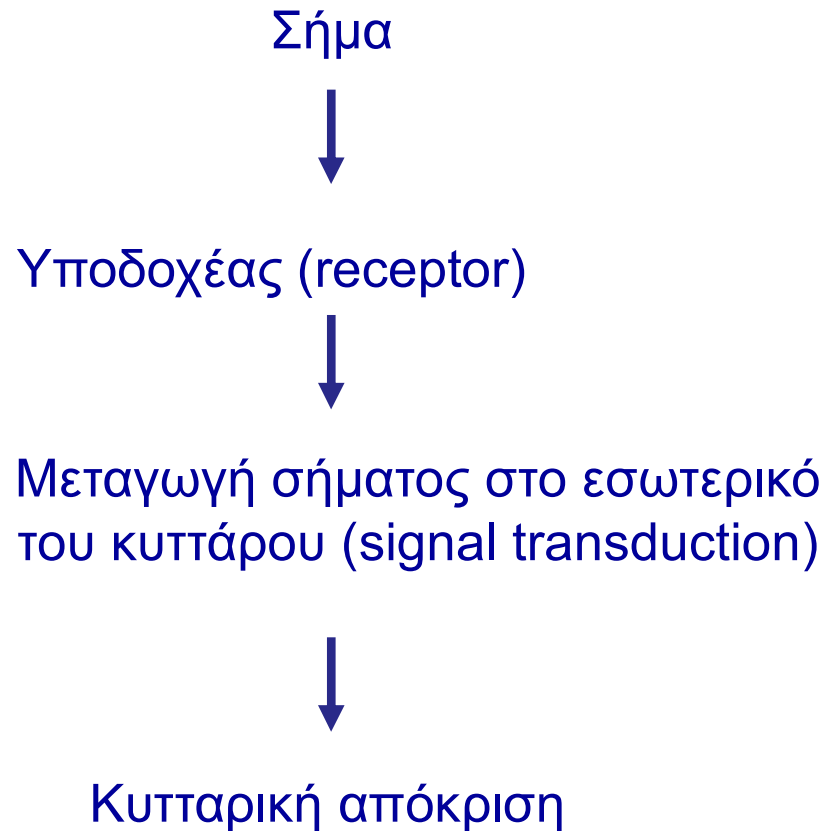


- Ο υποδοχέας Notch (διαμεμβρανικός) τέμνεται από μια πρωτεάση όταν δεσμευτεί στον προσδέτη του (Delta)
- το ενδοκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα μεταναστεύει στον πυρήνα και ρυθμίζει τη μεταγραφή γονιδίων, επηρεάζοντας την κυτταρική μοίρα

Έλεγχος της ανάπτυξης - διαφοροποίησης



Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)



Στα σηματοδοτικά μονοπάτια συνήθως συμμετέχουν πολλά ενδοκυτταρικά μόρια

1. Πρωτεΐνες με ενζυμική δράση
2. Μοριακοί διακόπτες (πρωτεΐνες)
3. Δεύτεροι αγγελιοφόροι (μικρά μόρια, ιόντα)

Γιατί??

1. Πρωτεΐνες με ενζυμική δράση

Τα πιο κοινά ένζυμα σε μονοπάτια κυτταρικής σηματοδότησης είναι κινάσες

Ρύθμιση μέσω φωσφορυλίωσης
(από κεφάλαιο πρωτεϊνών)

Προσθήκη φωσφορικής ομάδας σε πλευρική ομάδα
αμινοξέων με OH

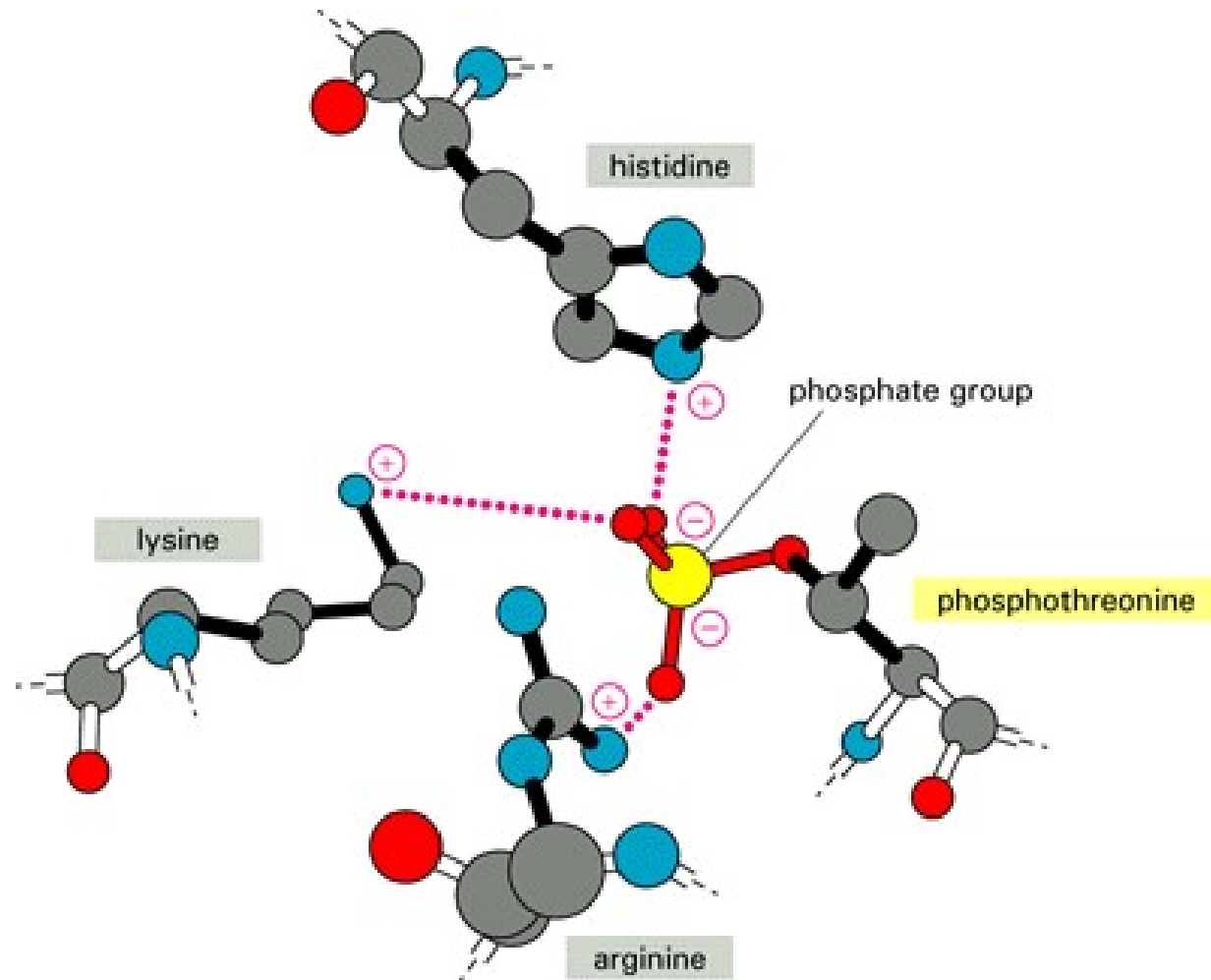
σερίνη-θρεονίνη

τυροσίνη

Τοπική αλλαγή φορτίου \longrightarrow αλλαγή στερεοδιάταξης
αλλαγή ιδιοτήτων πρωτεΐνης:
σύμπλοκα με άλλες πρωτεΐνες, εντοπισμός στο κύτταρο
ενεργότητα κλπ

Πρωτεΐνες με ενζυμική δράση

Αλλαγή δομής - αλληλεπίδρασης με άλλα μόρια, μέσω φωσφορυλίωσης



Σε κάθε χρονική στιγμή, πάνω από το 1/3 των πρωτεϊνών κάθε ανθρώπινου κυττάρου είναι φωσφορυλιωμένες!

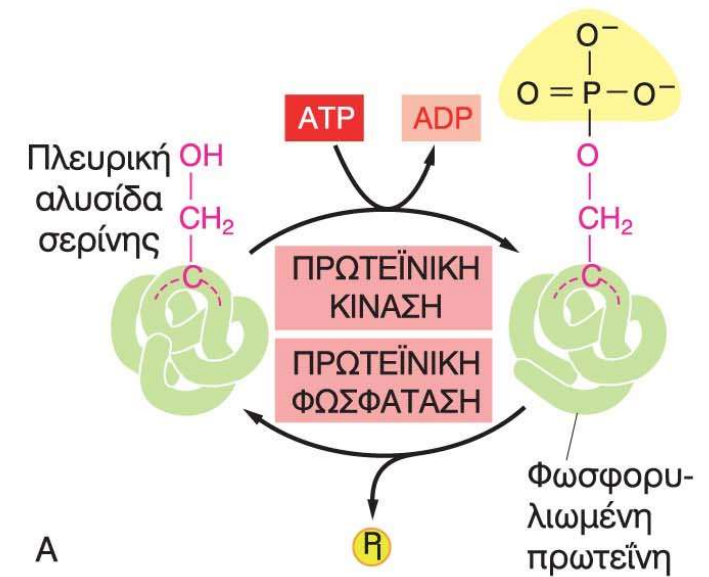
Πρωτεΐνες με ενζυμική δράση

Ρύθμιση μέσω φωσφορυλίωσης (από κεφάλαιο πρωτεϊνών)

Προσθήκη φωσφορικής ομάδας σε πλευρική ομάδα αμινοξέων με **OH**

σερίνη-θρεονίνη

τυροσίνη



Τοπική αλλαγή φορτίου → αλλαγή στερεοδιάταξης
αλλαγή ιδιοτήτων πρωτεΐνης:
σύμπλοκα με άλλες πρωτεΐνες, εντοπισμός στο κύτταρο
ενεργότητα κλπ

- Ταχύτητα-ειδικότητα
προσθήκη φωσφορική ομάδα από ειδικά ένζυμα: **κινάσες**
- Ταχεία επαναφορά σε αρχική κατάσταση
αφαίρεση φωσφορικής ομάδας με ένζυμο **φωσφατάση**

Σηματοδοτικές πρωτεΐνες με ενζυμική δράση

Πρωτεϊνικές Κινάσες

Σερίνης-Θρεονίνης

Τυροσίνης

Πολλαπλές διαδοχικές κινάσες

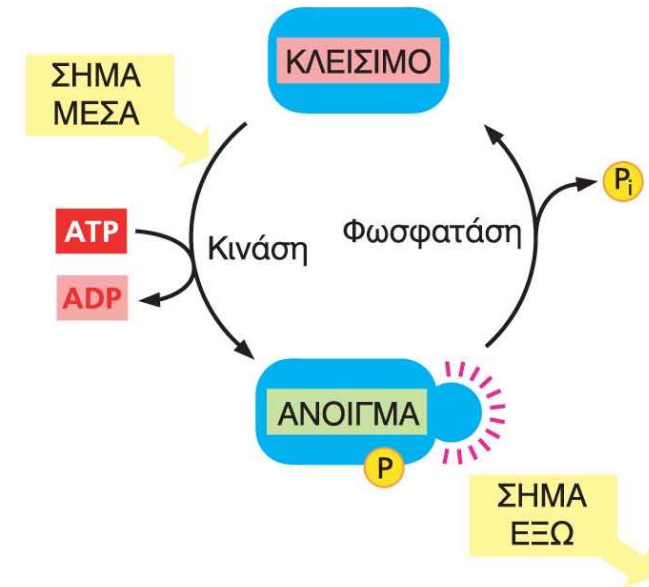
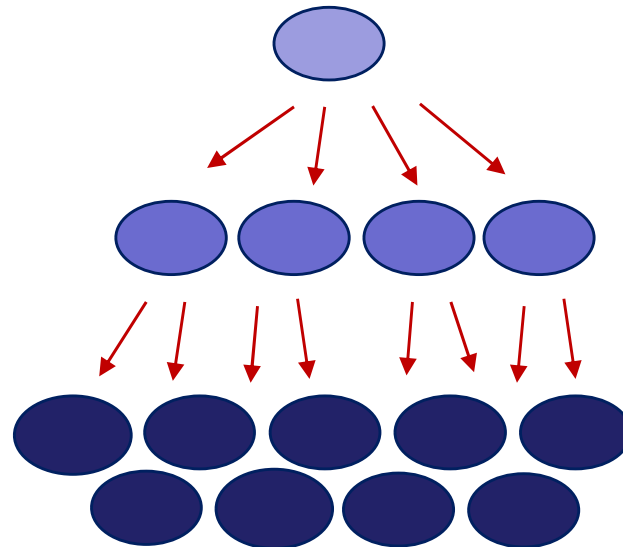
ΚΚΚ (Κ3)



ΚΚ (Κ2)



Κ



A

ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΜΕ
ΦΩΣΦΟΡΥΛΙΩΣΗ

Γιατί?

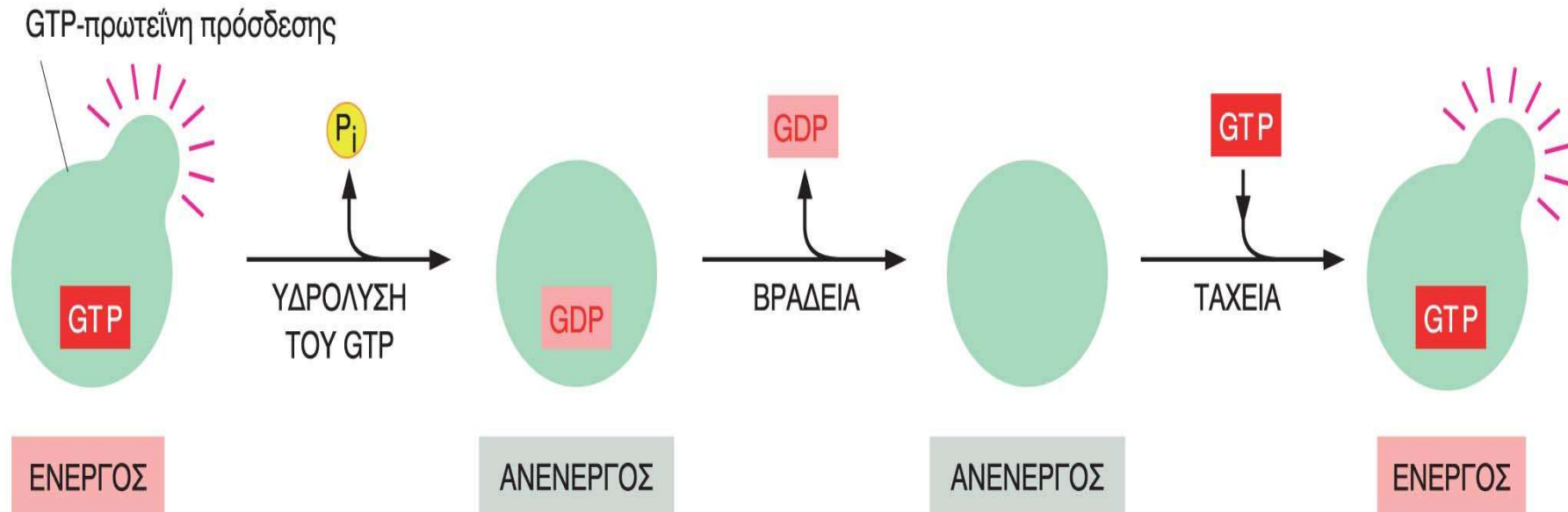
Μετάδοση

Ενίσχυση

Διανομή

Ρύθμιση

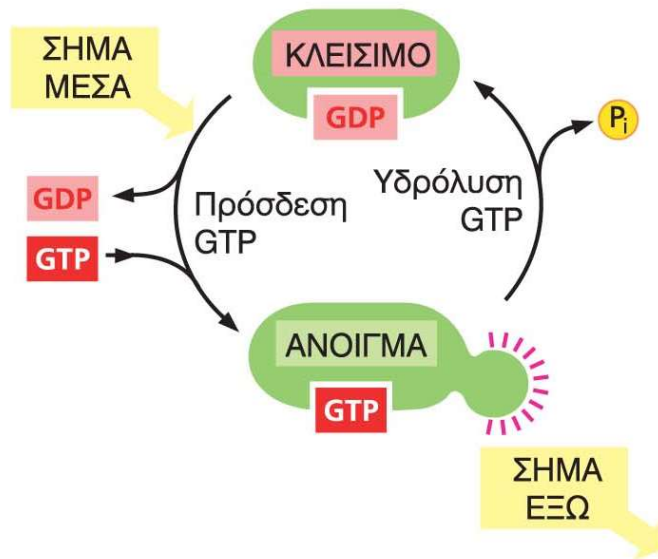
2. Μοριακοί διακόπτες (από κεφάλαιο πρωτεϊνών)



Εικόνα 4-44. Οι πρωτεΐνες που συνδέονται με GTP σχηματίζουν μοριακούς διακόπτες. Μια G-πρωτεΐνη απαιτεί την παρουσία ενός ισχυρά προσδεμένου μορίου GTP, προκειμένου να είναι ενεργός (διακόπτης ON). Η ενεργός πρωτεΐνη διακόπτει τη λειτουργία της υδρολύοντας το δεσμευμένο GTP σε GDP και ανόργανο φωσφορικό (P_i), με αποτέλεσμα η πρωτεΐνη να αποκτά ανενεργό διαμόρφωση (διακόπτης OFF). Για την επανενεργοποίηση της πρωτεΐνης, το ισχυρά προσδεμένο GDP πρέπει να αποσπαστεί, ένα αργό βήμα που επιταχύνεται χάρη στη δράση άλλων σηματοδοτικών πρωτεϊνών. Μόλις διασταθεί το GDP, γρήγορα αντικαθίσταται από ένα μόριο GTP και η πρωτεΐνη επιστρέφει στην ενεργό διαμόρφωσή της.

Μοριακοί διακόπτες

Πρωτεΐνες που δένουν GTP



Β ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ GTP

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1994



Photo from the Nobel Foundation archive.

Alfred G. Gilman

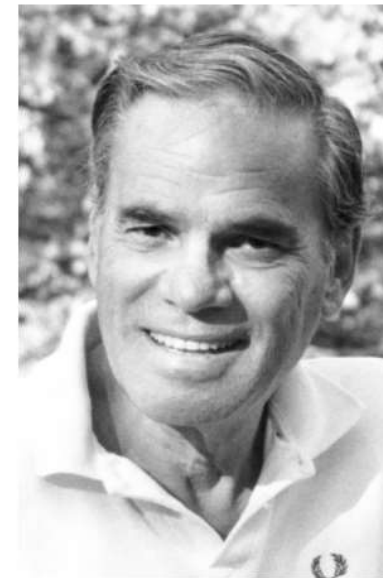


Photo from the Nobel Foundation archive.

Martin Rodbell

"for their discovery of G-proteins and the role of these proteins in signal transduction in cells."

Μοριακοί διακόπτες

Πρωτεΐνες που δένουν GTP



Και υδρολύουν GTP
(έχουν ενεργότητα GTPάσης)

ON

OFF



Guanine
exchange factor
GEF

Ρυθμίζονται από
άλλες πρωτεΐνες

GTPase activating
protein
GAP

Βοηθάει στην
ανταλλαγή του GDP
από GTP
ενεργοποιώντας τον
διακόπτη

Ενεργοποιεί τη δράση
GTPάσης
απενεργοποιώντας τον
διακόπτη

Μοριακοί διακόπτες

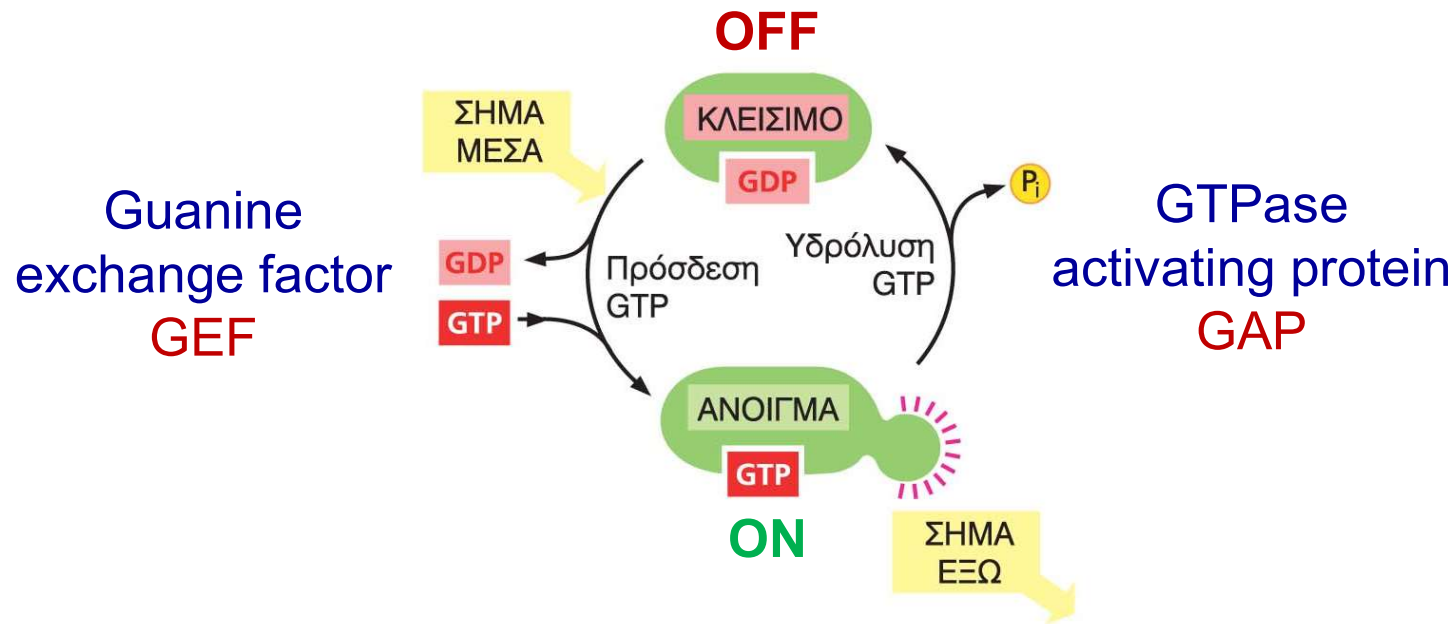
Πρωτείνες που δένουν GTP

ON



Και υδρολύουν GTP
(έχουν ενεργότητα GTPάσης)

OFF

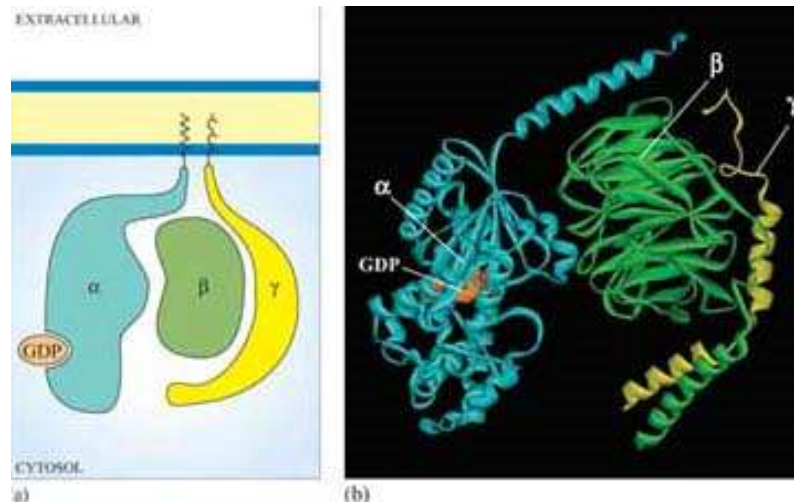


B ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ GTP

Μοριακοί διακόπτες

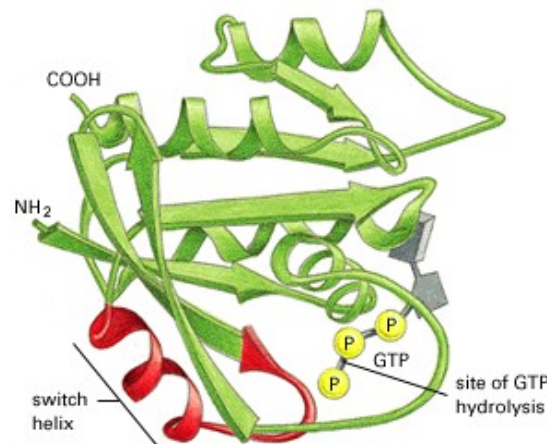
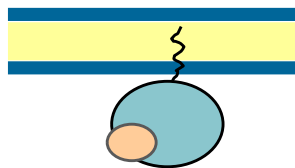
Πρωτεΐνες που δένουν GTP

Τριμερείς (α,β,γ) – G-πρωτεΐνες



Η α υπομονάδα δένει και υδρολύει GTP (δράση GTPάσης)

Μονομερείς - Ras



Το Ras δένει και υδρολύει GTP (δράση GTPάσης)

3. Δεύτεροι αγγελιοφόροι

Μικρά μόρια που παράγονται κατά τη μεταγωγή σήματος και διαχέονται στο κύτταρο, μεταδίδοντας το σήμα. Διασπώνται γρήγορα, για να σταματήσει η σηματοδότηση.

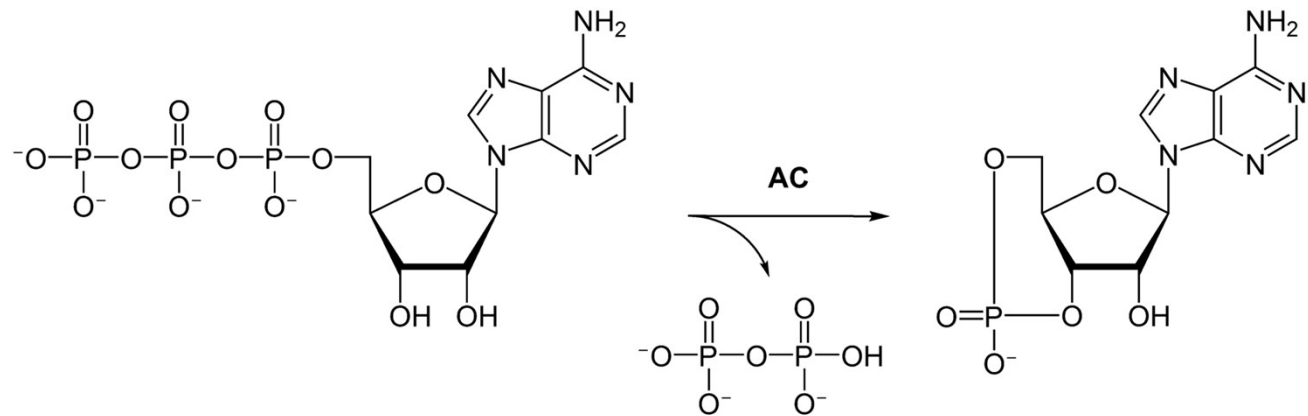
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1971

Κυκλικό AMP – παράγεται από την αδενυλική κυκλάση

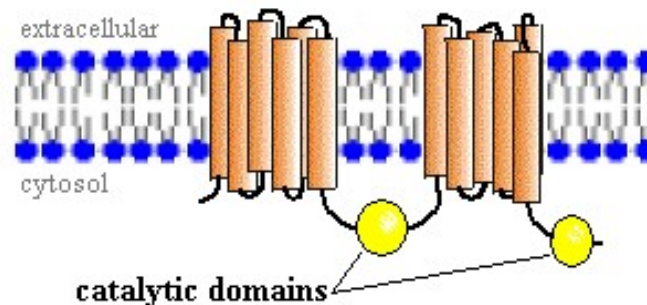


Photo from the Nobel Foundation archive.

Earl W. Sutherland, Jr.



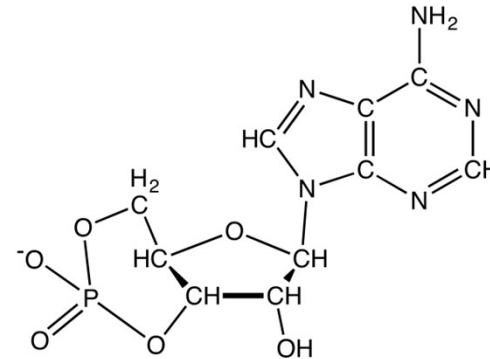
αδενυλική κυκλάση



Δεύτεροι αγγελιοφόροι

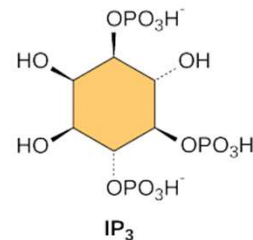
Μικρά μόρια που παράγονται κατά τη μεταγωγή σήματος και διαχέονται στο κύτταρο, μεταδίδοντας το σήμα.

Κυκλικό AMP – παράγεται από την αδενυλική κυκλάση

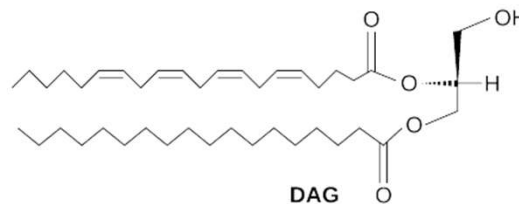


Κυκλικό GMP – παράγεται από την γουανυλική κυκλάση

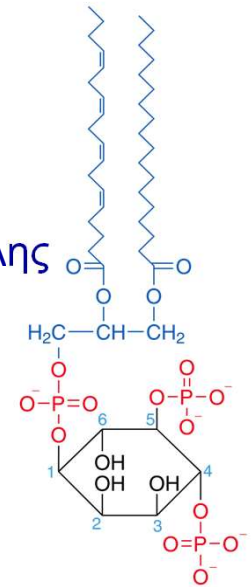
IP₃ (τριφωσφορική ινοσιτόλη)



DAG (διακυλογλυκερόλη)



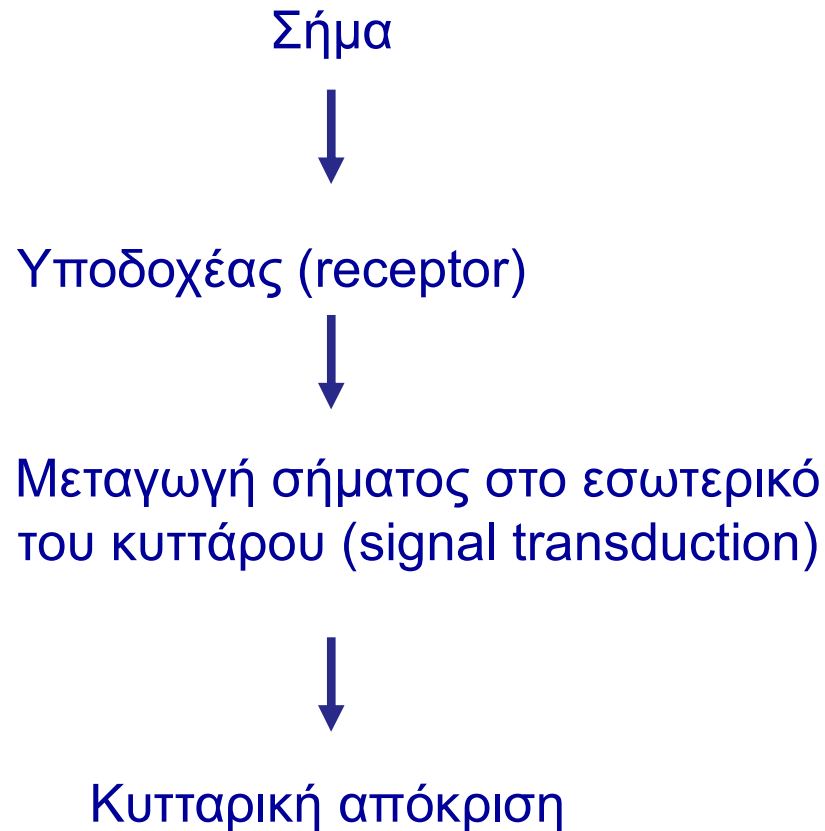
Παράγονται από τη διάσπαση ενός φωσfolιπιδίου ινοσιτόλης (PIP₂) στην κυτταρική μεμβράνη, από μια φωσfolιπάση



Ca⁺⁺ - ελευθερώνονται από το ενδοπλασματικό δίκτυο

Η αδενυλική και γουανυλική κυκλάση, η φωσfolιπάση και δίαυλοι Ca⁺⁺ ενεργοποιούνται κατά τη μεταγωγή σήματος

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)



Σε μια σχετικά απλή μορφή ενός σηματοδοτικού μονοπατιού

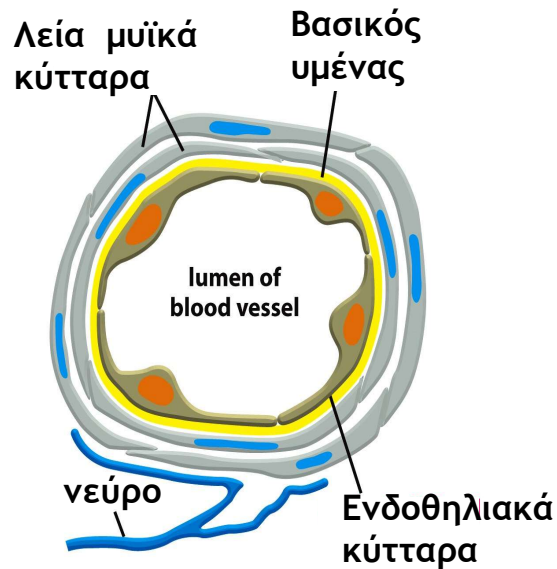
Το σήμα εισέρχεται στο κύτταρο

ο υποδοχέας παράγει ένα δεύτερο αγγελιοφόρο μόριο (second messenger),

το οποίο ενεργοποιεί μια κινάση

-> κυτταρική απόκριση

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οδηγεί σε χάλαση τα λεία μυϊκά κύτταρα που περιβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία -> αγγειοδιαστολή -> εισροή αίματος



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998



Photo from the Nobel Foundation archive.
Robert F. Furchgott

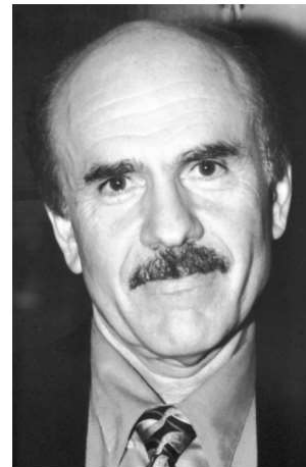


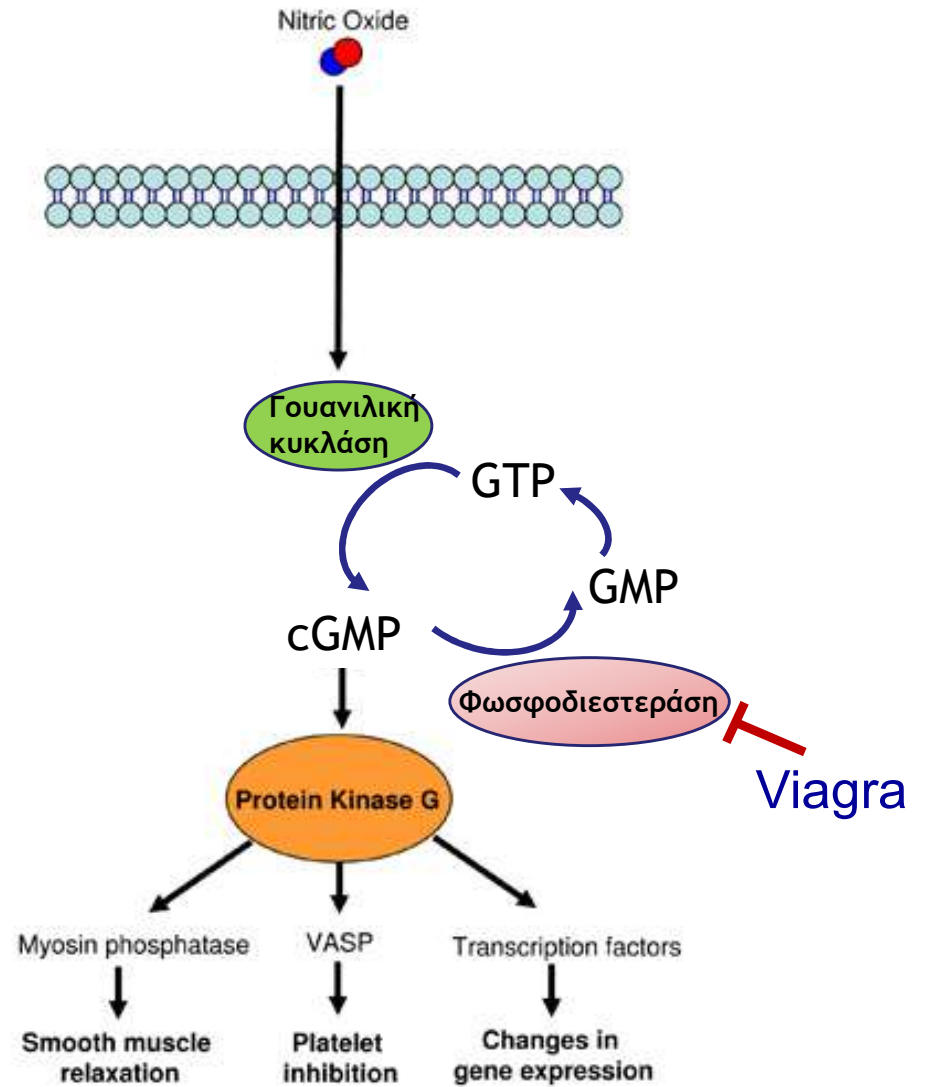
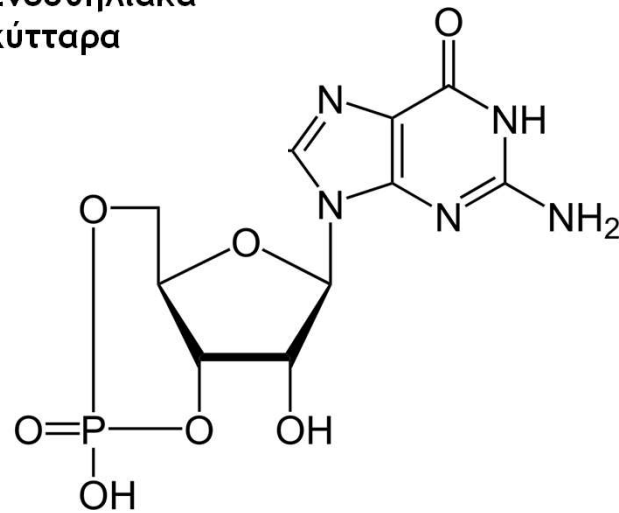
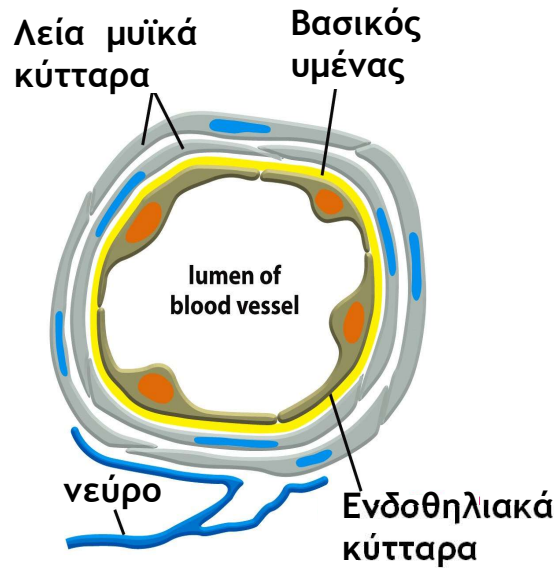
Photo from the Nobel Foundation archive.
Louis J. Ignarro



Photo from the Nobel Foundation archive.
Ferid Murad

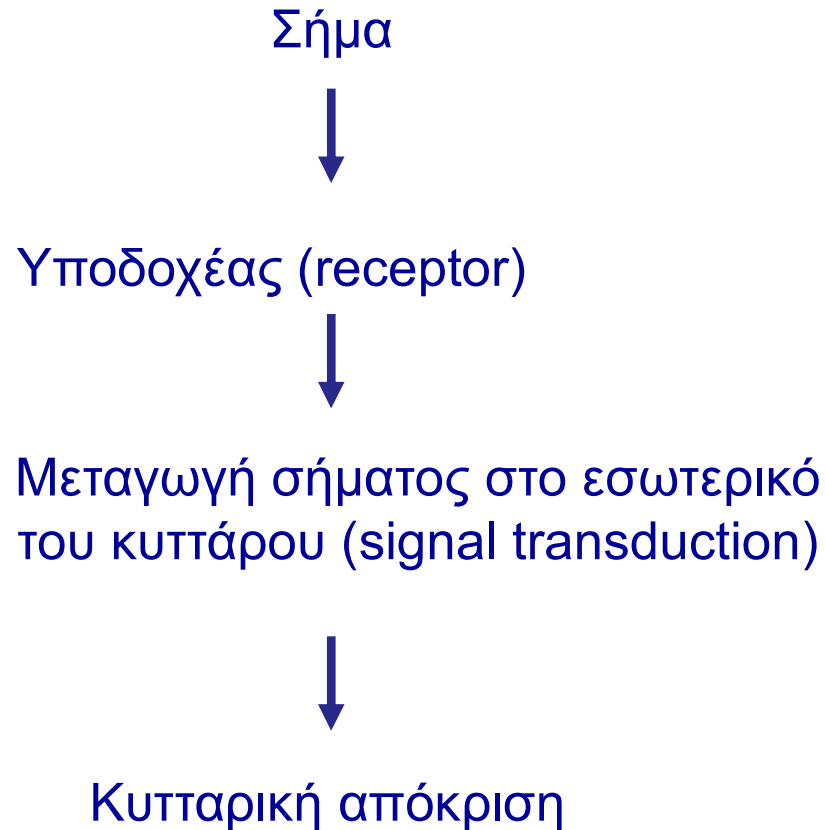
"for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system."

Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οδηγεί σε χάλαση τα λεία μυϊκά κύτταρα που περιβάλλουν τα αιμοφόρα αγγεία -> αγγειοδιαστολή -> εισροή αίματος



Το **NO** εισέρχεται στο λείο μυϊκό κύτταρο, δεσμεύεται στη **γουανυλική κυκλάση** και την ενεργοποιεί -> παραγωγή κυκλικού GMP (**cGMP**) το οποίο δρα ως **δεύτερος αγγελιοφόρος**. Το cGMP διασπάται (σε GMP) από μια **φωσφοδιεστεράση** για να σταματήσει το μονοπάτι. Το **Viagra** (Sildenafil) αναστέλλει τη φωσφοδιεστεράση = παρατείνει το σήμα

Κυτταρική σηματοδότηση (cell signalling)



- Στα σηματοδοτικά μονοπάτια συνήθως συμμετέχουν πολλά ενδοκυτταρικά μόρια
- Πρωτεΐνες με ενζυμική δράση (*κινάσες, αδενυλική κυκλάση, φωσφολιπάση*)
 - Μοριακοί διακόπτες (*G-πρωτεΐνες*)
 - Δεύτεροι αγγελιοφόροι (*cAMP, cGMP, DAG+IP3, Ca⁺⁺*)

Καταρράκτης ενεργοποίησης

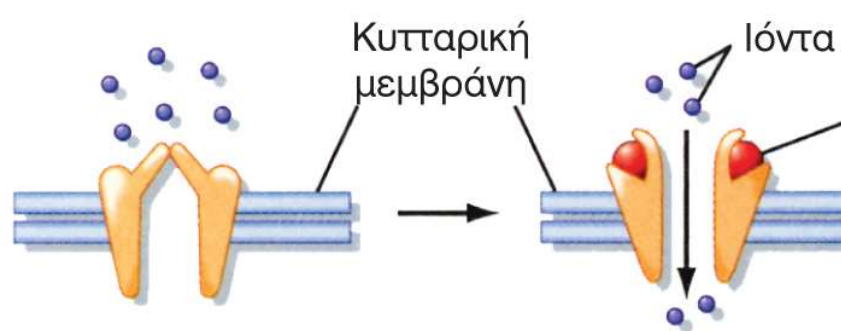
Μετάδοση, ενίσχυση, διάδοση και ρύθμιση

Η αδρανοποίηση ενός σηματοδοτικού μονοπατιού είναι εξίσου σημαντική με την ενεργοποίησή του

Κυτταρική σηματοδότηση – σήματα που δεν διαπερνούν τη μεμβράνη

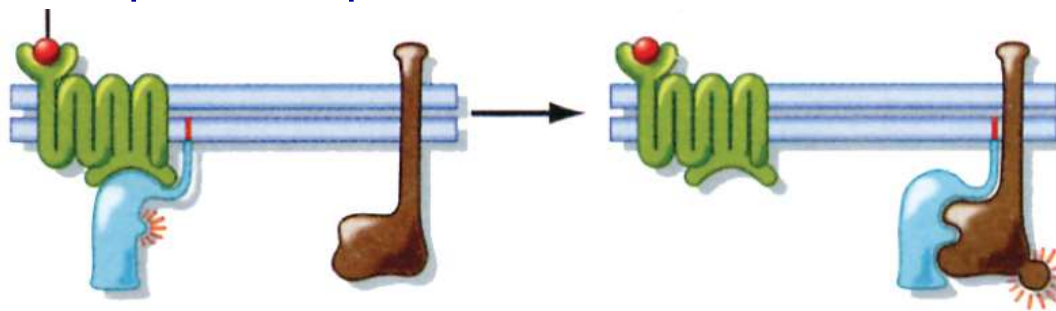
Τρεις κύριες κατηγορίες μεμβρανικών υποδοχέων

- Υποδοχείς που διασυνδέονται με διαύλους ιόντων



ακετυλοχολίνη

- Υποδοχείς που διασυνδέονται με τριμερείς G- πρωτεΐνες, G-protein coupled receptors, **GPCRs**



χιλιάδες

Οσφρητικοί υποδοχείς

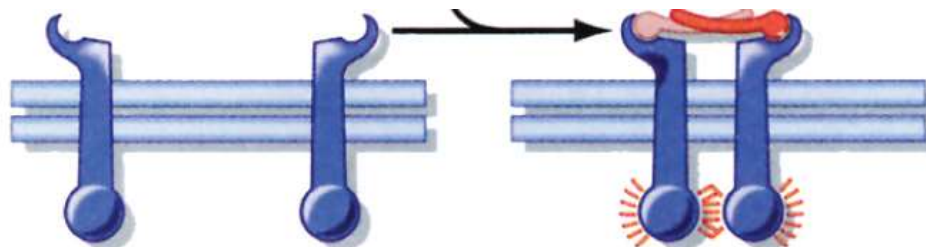
Φωτοϋποδοχείς

Επινεφρίνη, γλυκαγόνη

Προσταγλανδίνες

Ακετυλοχολίνη

- Υποδοχείς που διασυνδέονται με ένζυμα



Αυξητικοί παράγοντες

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

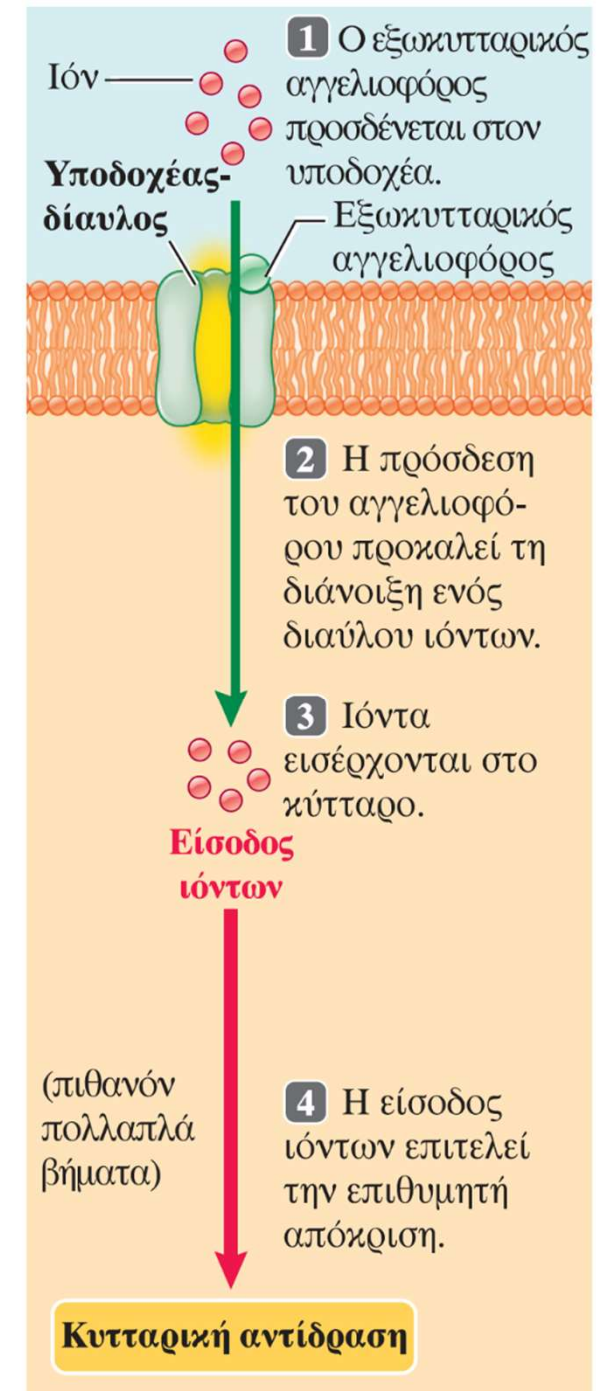
Ινσουλίνη

Αυξητική ορμόνη

1. Υποδοχείς που συνδέονται με διαύλους (ion-channel linked receptors)

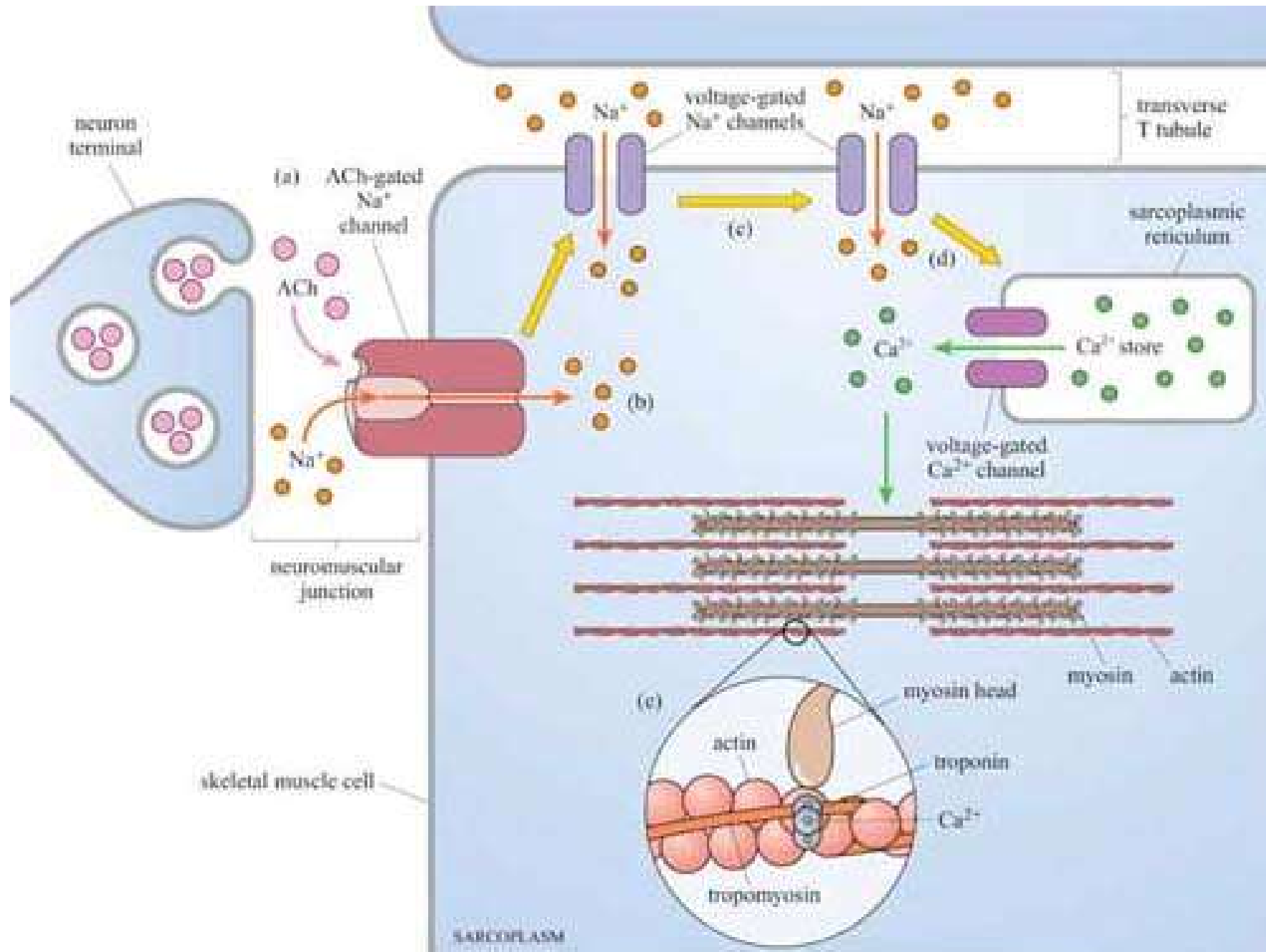
Δίαυλοι που εξαρτώνται από προσδέτη
(ligand-gated, transmitter-gated)

Απόκριση σε χιλιοστά του δευτερολέπτου



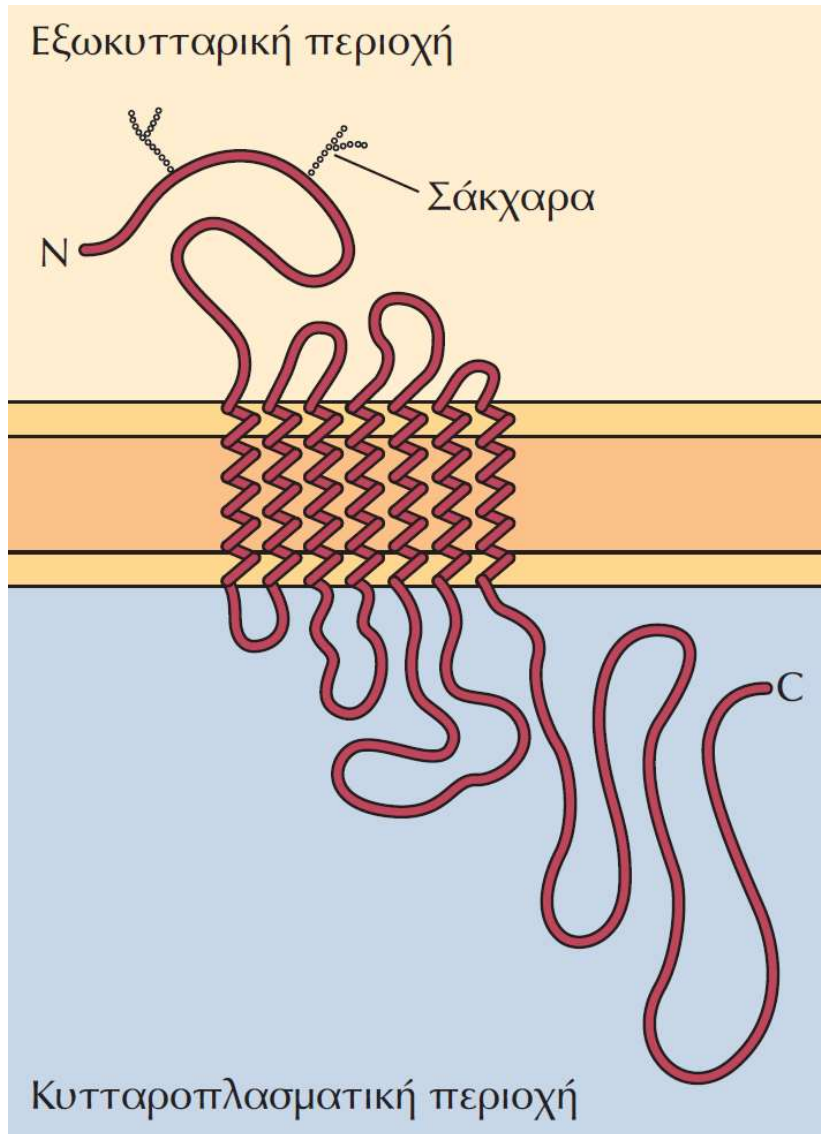
Υποδοχείς που συνδέονται με διαύλους (ion-channel linked receptors)

Νευρομυϊκή σύναψη, νευροδιαβιβαστής ακετυλοχολίνη, μυϊκή συστολή



2. Υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες

Συντηρημένοι κατά την εξέλιξη, η πιο πολυπληθής ομάδα υποδοχέων



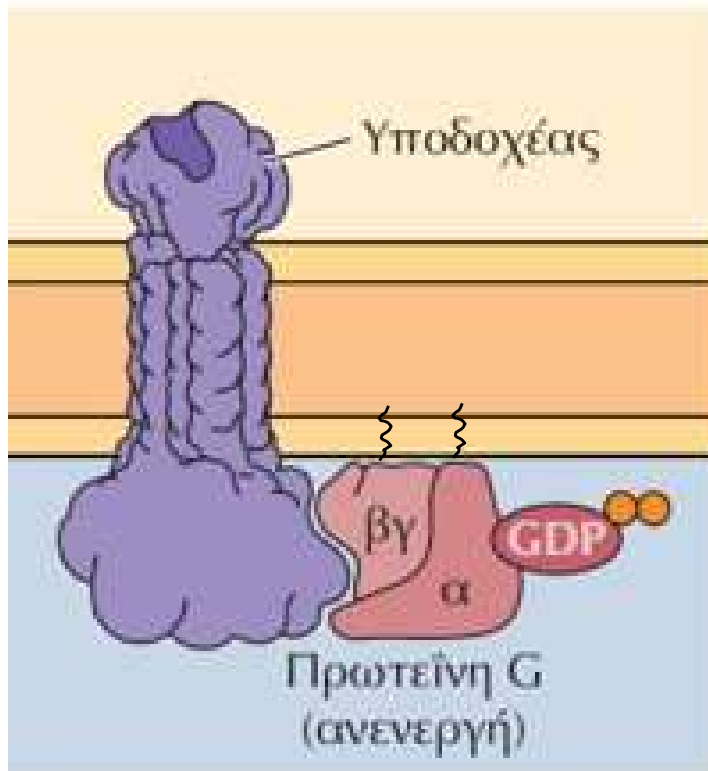
Το εξωκυττάριο τμήμα δένει το σήμα

Διαπερνά τη μεμβράνη 7 φορές
seven (pass) transmembrane (domain) receptors

Το ενδοκυττάριο τμήμα δένει τριμερικές G-πρωτεΐνες

Υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες

Συντηρημένοι κατά την εξέλιξη



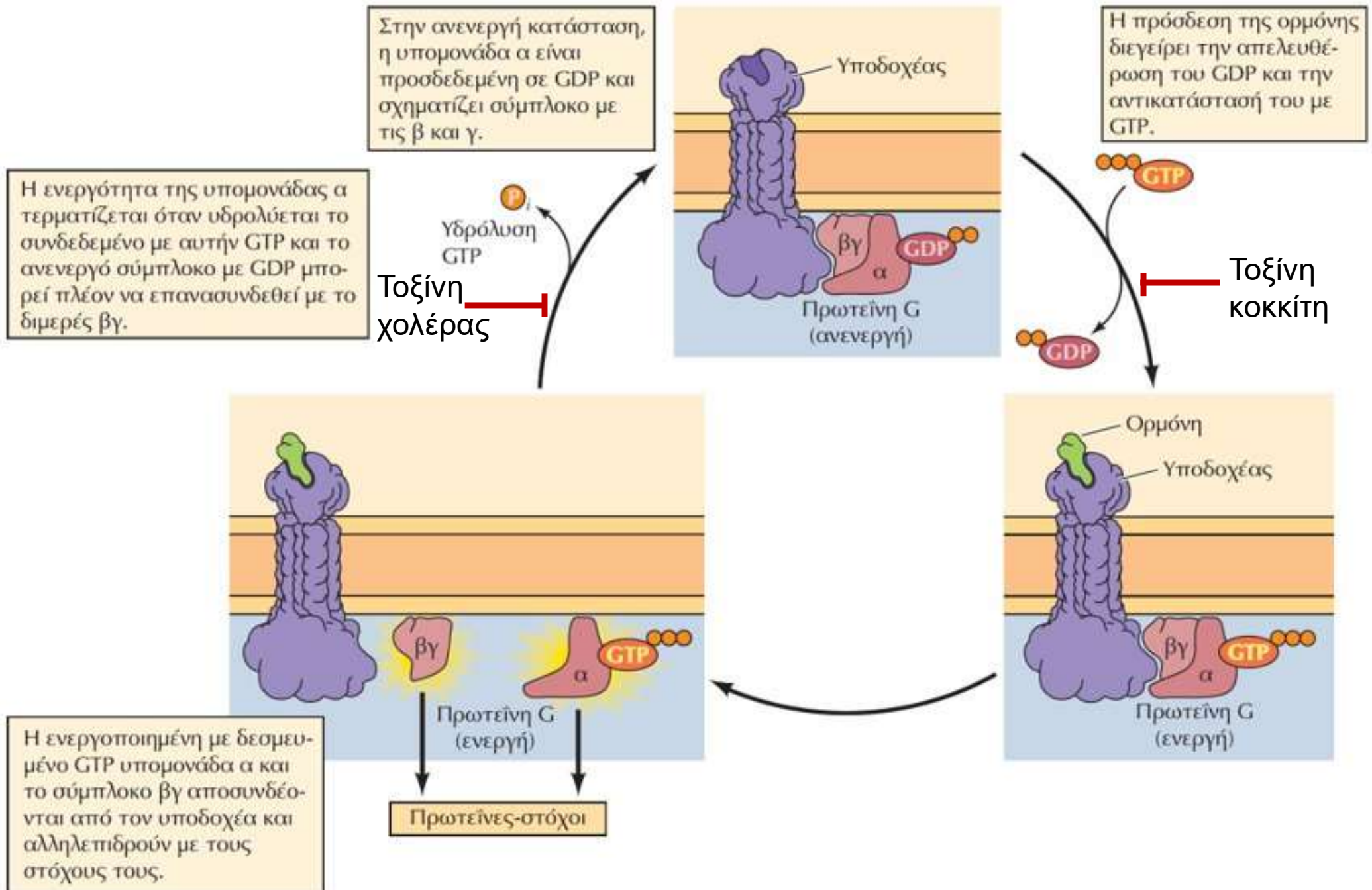
Εκατοντάδες διαφορετικά σήματα

>700 διαφορετικά γονίδια υποδοχέων στον άνθρωπο

Εκατοντάδες διαφορετικές υπομονάδες G πρωτεϊνών: ενεργοποιούν ή αναστέλλουν διαφορετικά καθοδικά μόρια

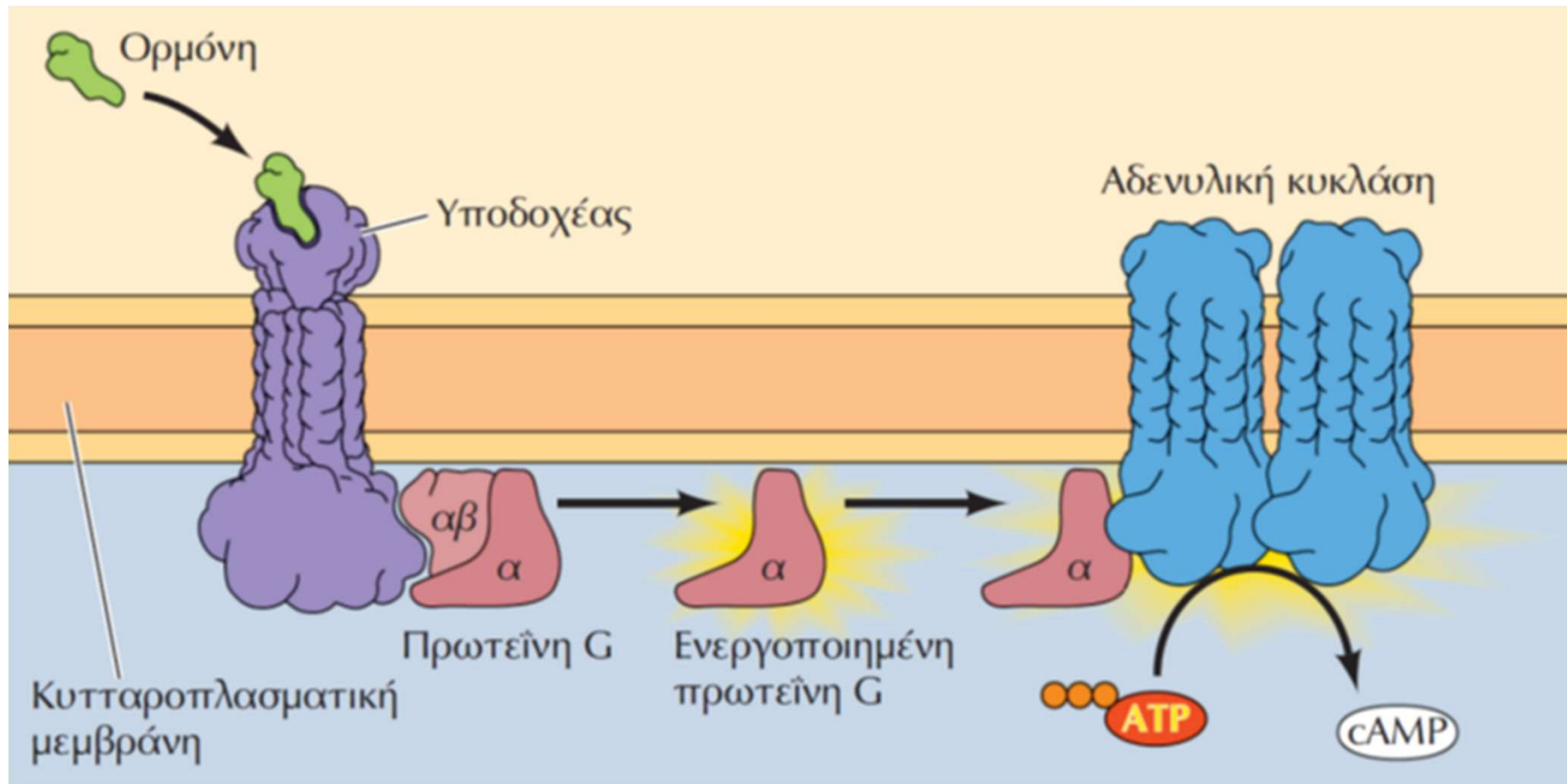
Πολλά καθοδικά μονοπάτια (ανάλογα με το σήμα, τον υποδοχέα, τις G-πρωτεΐνες και το κύτταρο)

Υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες



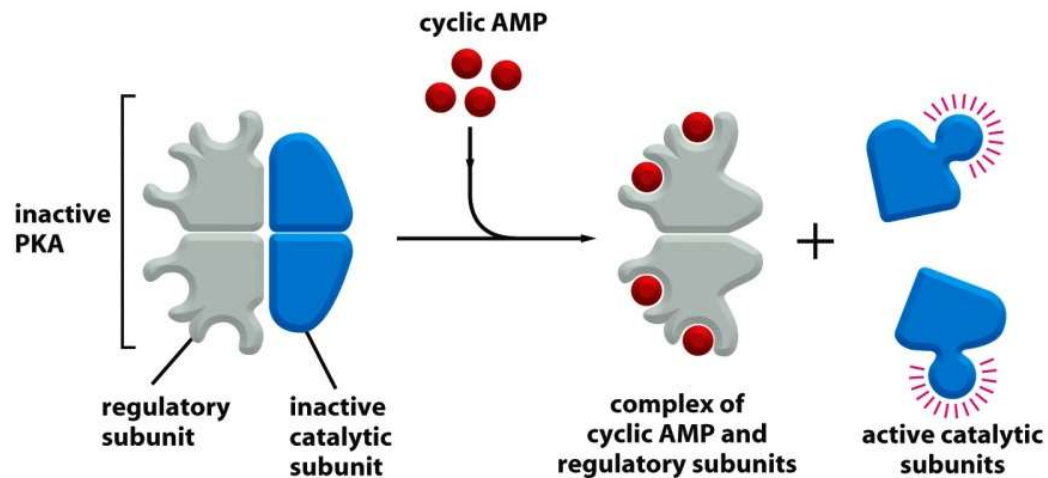
A. Μονοπάτι αδενυλικής κυκλάσης

Η ενεργοποιημένη α -υπομονάδα διαχέεται στη μεμβράνη και ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση: παραγωγή κυκλικού AMP, cAMP



Μονοπάτι αδενυλικής κυκλάσης

Το cAMP διαχέεται στο κύτταρο και ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση :
Την πρωτεϊνική κινάση A (Protein Kinase A, PKA)



Η PKA φωσφορυλιώνει πολλαπλούς ενδοκυτταρικούς στόχους

Μεταβολικά ένζυμα (διάσπαση γλυκογόνου για την παραγωγή γλυκόζης)

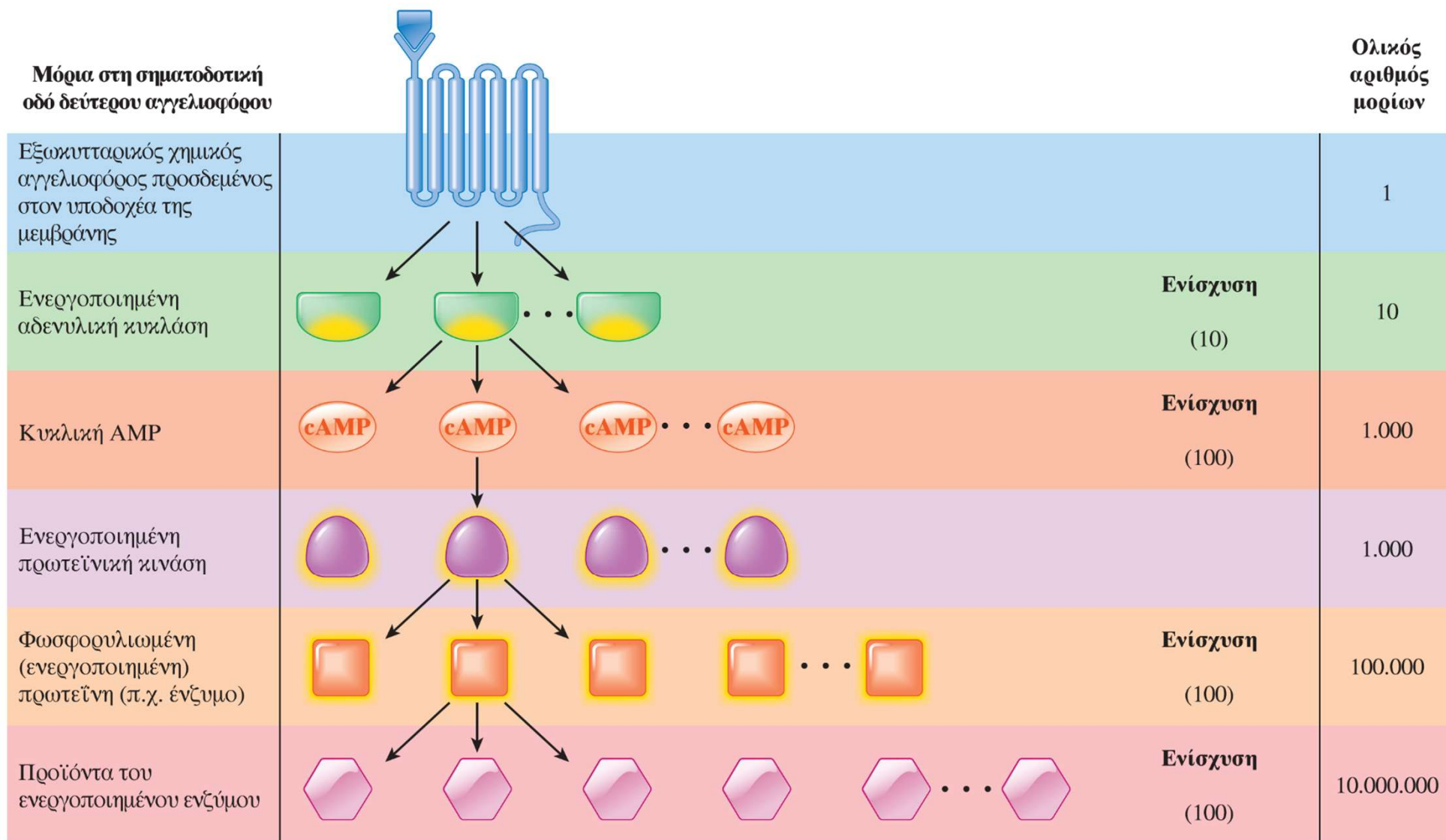
Μεταγραφικό παράγοντα CREB (cAMP Response Element Binding protein)

– αλλαγή γονιδιακής έκφρασης

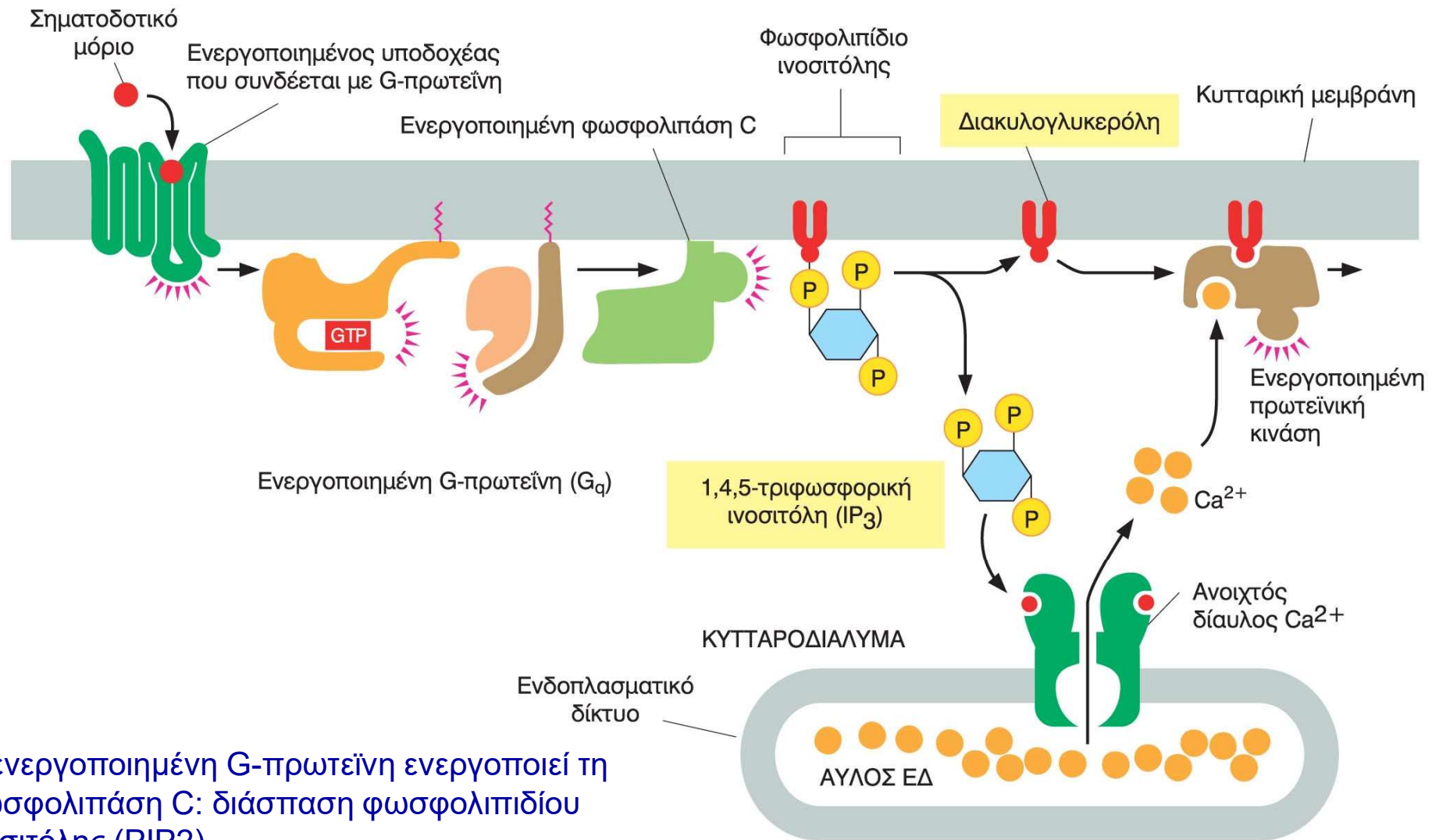
Υποδοχείς που συνδέονται με G-πρωτεΐνες

Μονοπάτι αδενυλικής κυκλάσης

Ενίσχυση σήματος



B. Μονοπάτι φωσφολιπάσης C



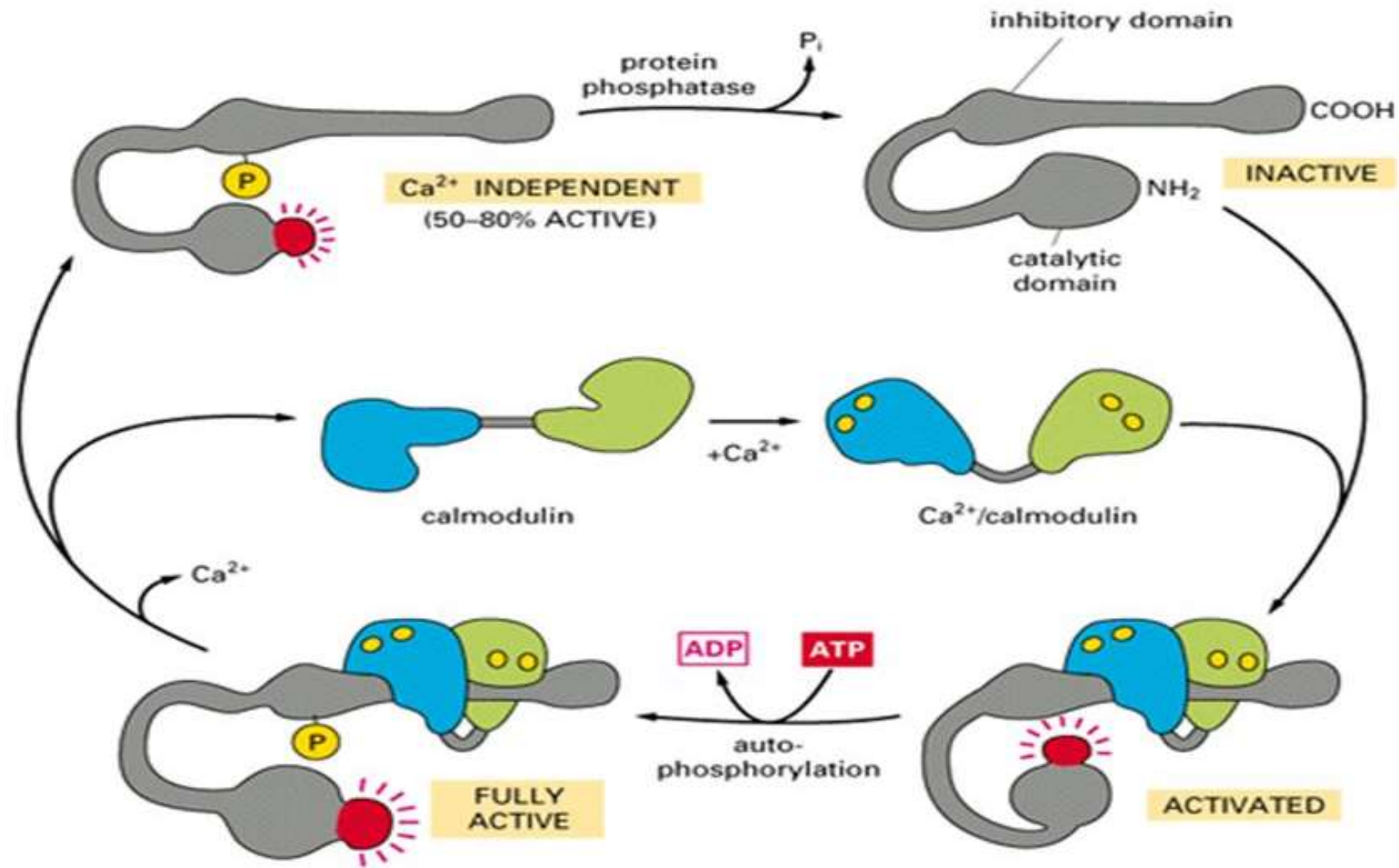
Η ενεργοποιημένη G-πρωτεΐνη ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C: διάσπαση φωσφολιπιδίου ινοσιτόλης (PIP₂)

Η διακυλογλυκερόλη (DAG) διαχέεται στην κυτταρική μεμβράνη και ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση : Την πρωτεϊνική κινάση C (Protein Kinase C, PKC)

Η IP₃ διαχέεται στο κύτταρο και ελευθερώνει Ca⁺⁺ από το ER

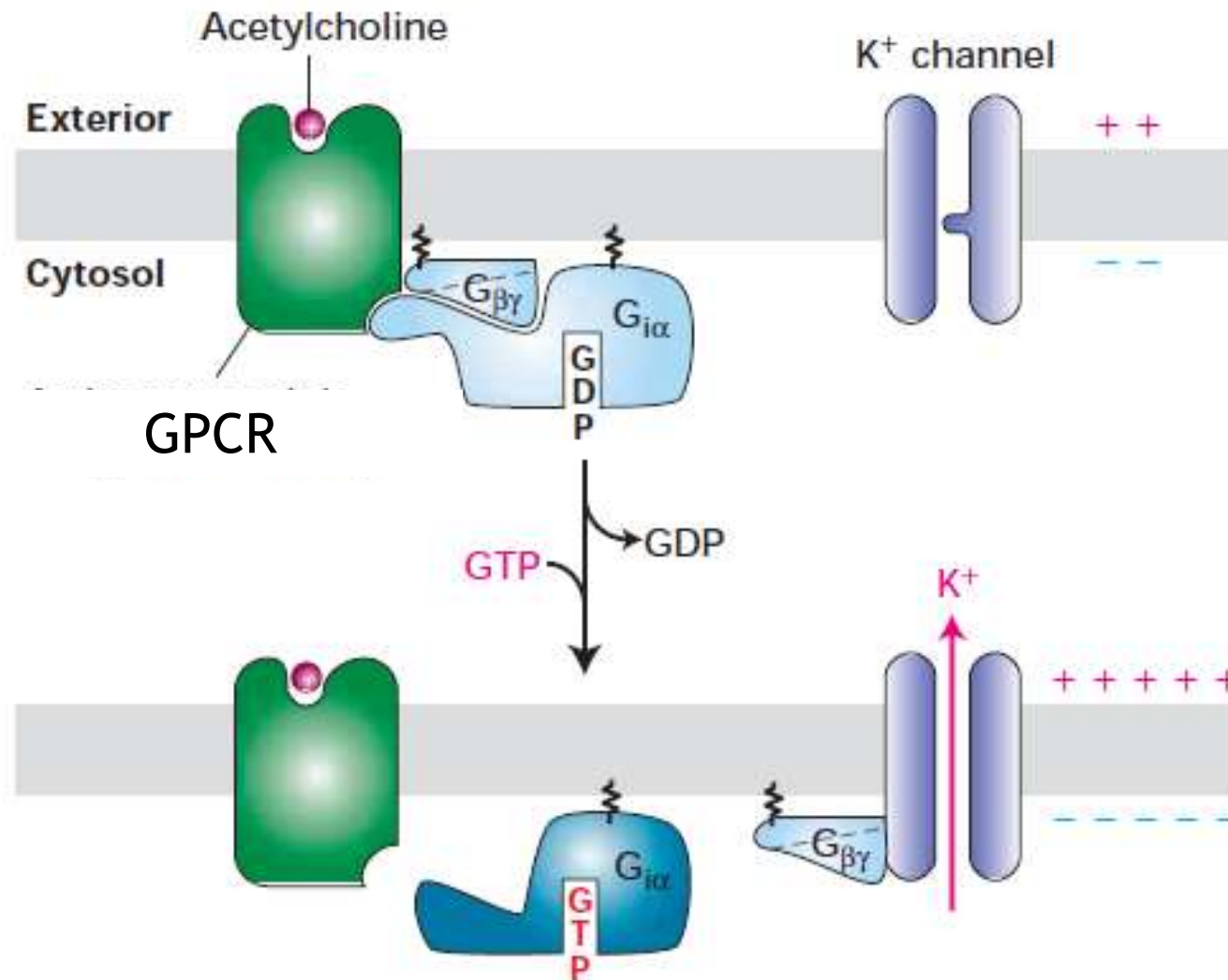
Ο σηματοδοτικός ρόλος του ασβεστίου διαμεσολαβείται κυρίως από ειδικές κινάσες, τις **CaM κινάσες (Ca⁺⁺/calmodulin kinases)**

Το Ca⁺⁺ προσδένεται στην **καλμοδουλίνη**, η καλμοδουλίνη προσδένεται στην κινάση και την ενεργοποιεί



Γ. Ενεργοποίηση διαύλων

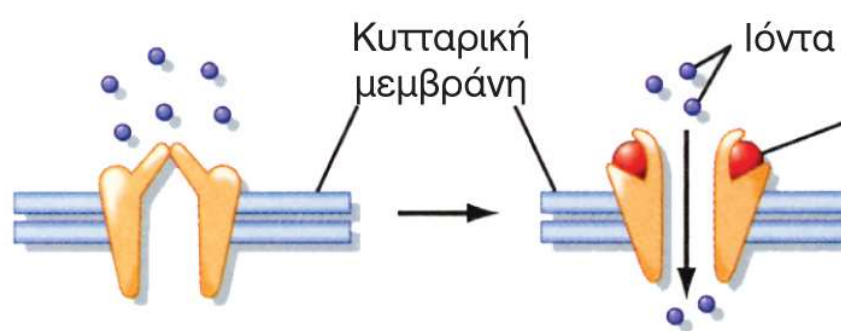
Υποδοχείς ακετυλοχολίνης στον καρδιακό μυ
η β/γ υπομονάδα της τριμερικής G-πρωτεΐνης είναι το δραστικό μόριο
διαχέεται στη μεμβράνη, δεσμεύεται και ανοίγει διάυλο K^+
ελάττωση καρδιακού παλμού



Κυτταρική σηματοδότηση – σήματα που δεν διαπερνούν τη μεμβράνη

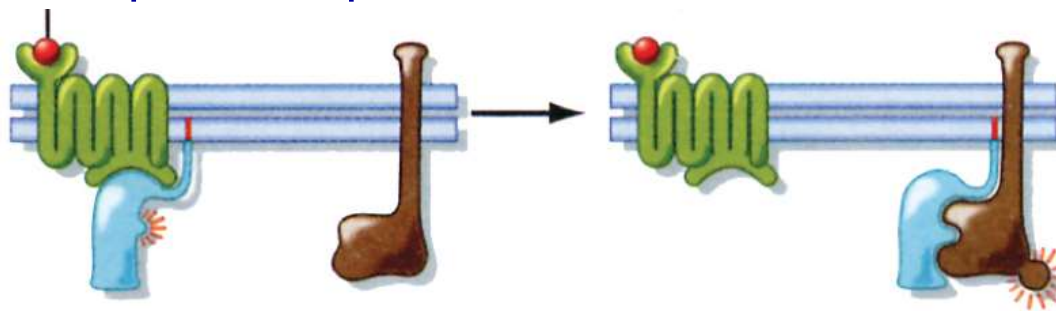
Τρεις κύριες κατηγορίες μεμβρανικών υποδοχέων

- Υποδοχείς που διασυνδέονται με διαύλους ιόντων



ακετυλοχολίνη

- Υποδοχείς που διασυνδέονται με τριμερείς G- πρωτεΐνες, G-protein coupled receptors, **GPCRs**



χιλιάδες

Οσφρητικοί υποδοχείς

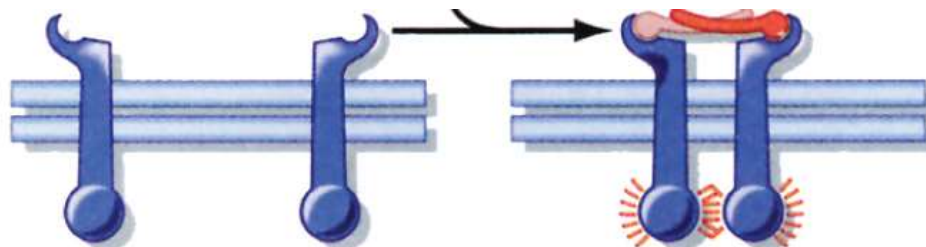
Φωτοϋποδοχείς

Επινεφρίνη, γλυκαγόνη

Προσταγλανδίνες

Ακετυλοχολίνη

- Υποδοχείς που διασυνδέονται με ένζυμα



Αυξητικοί παράγοντες

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΕΣ

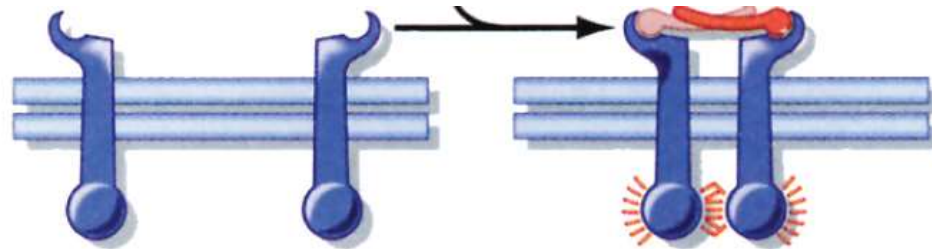
Ινσουλίνη

Αυξητική ορμόνη

3. Υποδοχείς που συνδέονται με ένζυμα (enzyme linked receptors)

Διαπερνούν τη μεμβράνη μια φορά

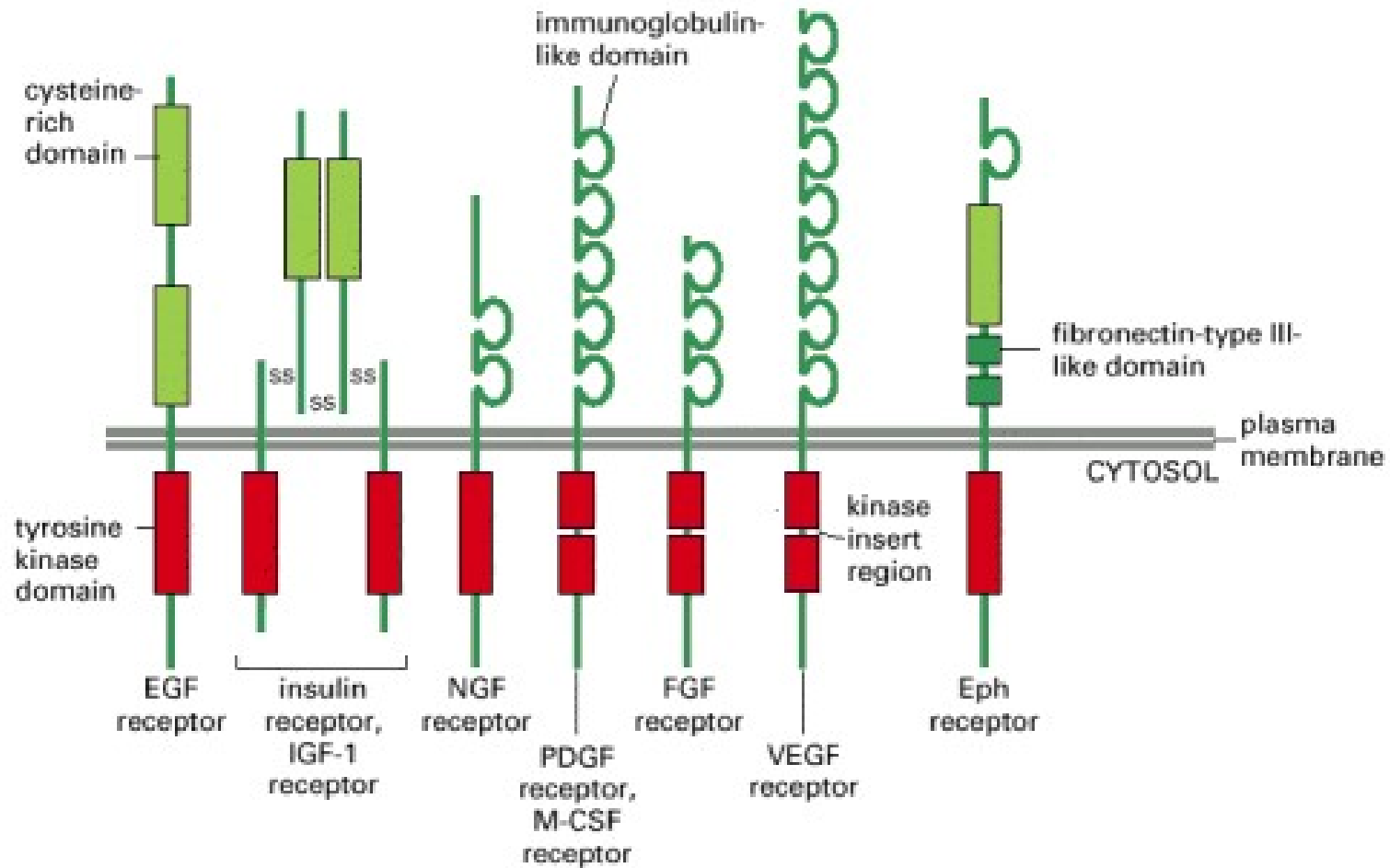
Διμερίζονται για μετάδοση σήματος



Συχνά το ενδοκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα έχει δράση κινάσης τυροσίνης

Υποδοχείς κινάσης τυροσίνης = Receptor Tyrosine Kinases, **RTKs**

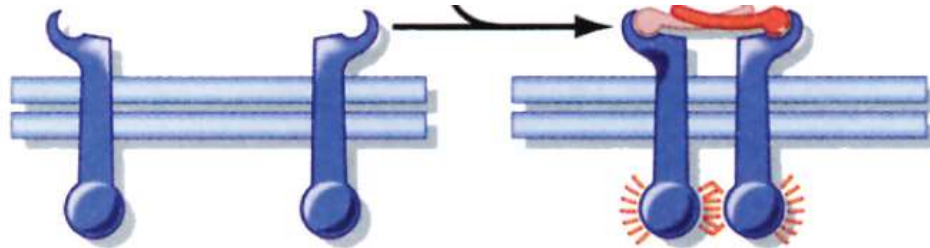
Υποδοχείς με δράση κινάσης της τυροσίνης Receptor Tyrosine Kinases (RTKs)



3. Υποδοχείς που συνδέονται με ένζυμα (enzyme linked receptors)

Διαπερνούν τη μεμβράνη μια φορά

Διμερίζονται για μετάδοση σήματος



Συχνά το ενδοκυτταρικό τμήμα του υποδοχέα έχει δράση κινάσης τυροσίνης

Υποδοχείς κινάσης τυροσίνης = Receptor Tyrosine Kinases, **RTKs**

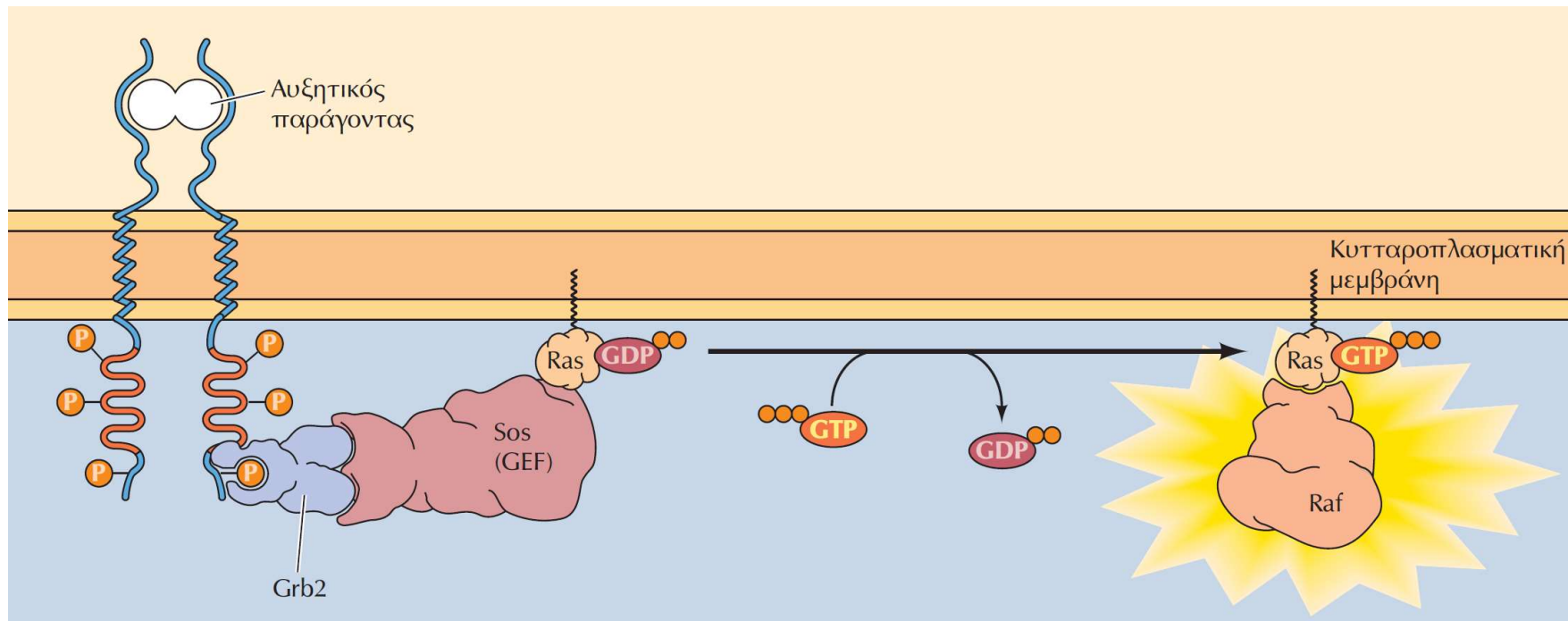
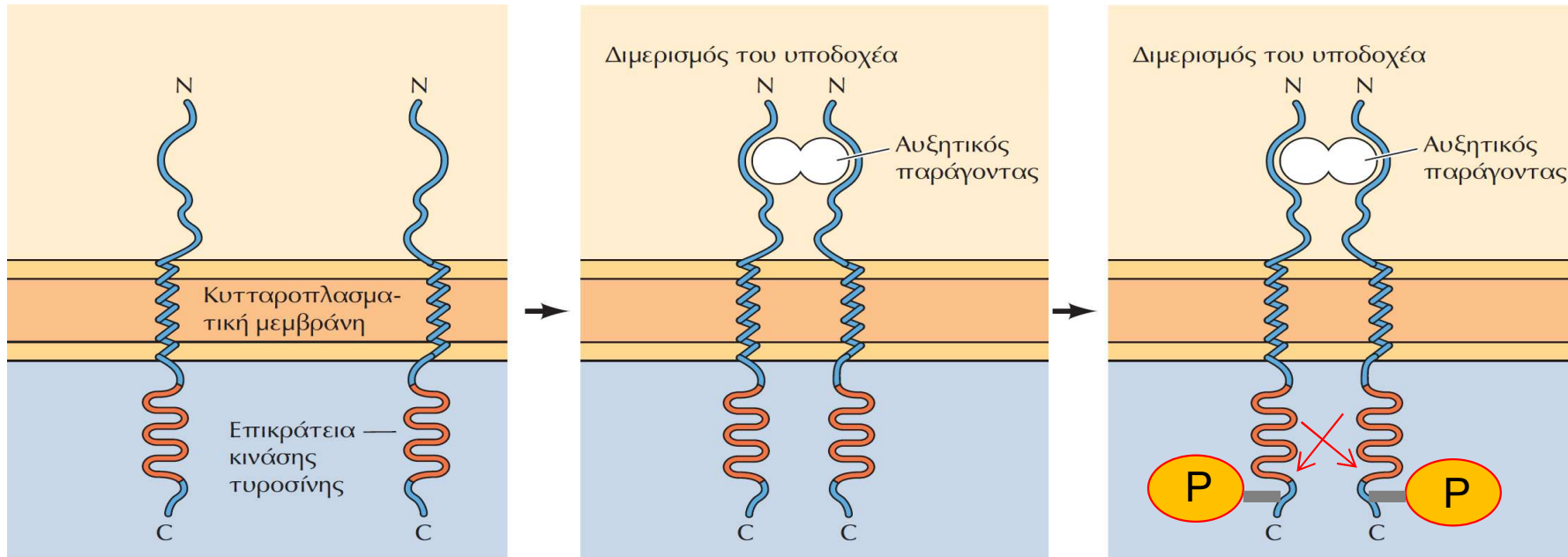
Μεταγωγή σημάτων αυξητικών παραγόντων (πχ Epidermal Growth Factor, EGF)

Δρουν ως μιτογόνα ερεθίσματα (mitogens, επάγουν μίτωση=κυτταρικό πολλαπλασιασμό)

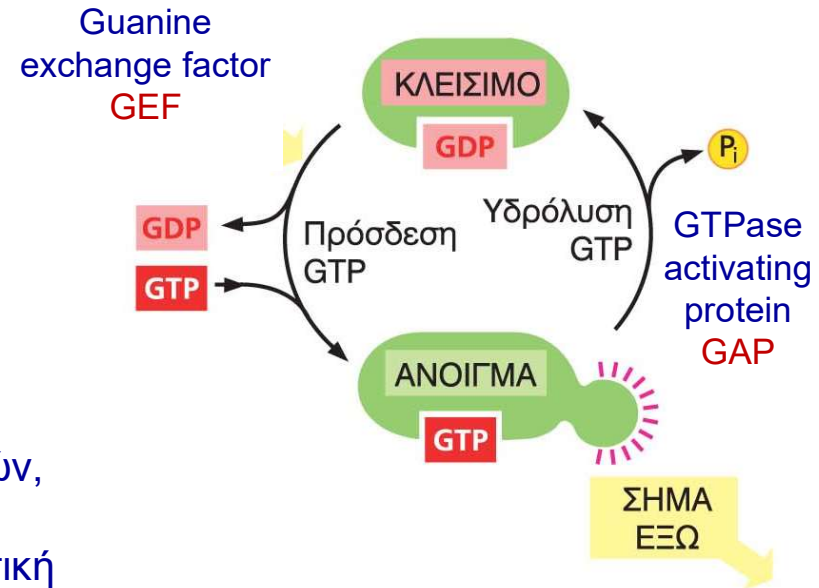
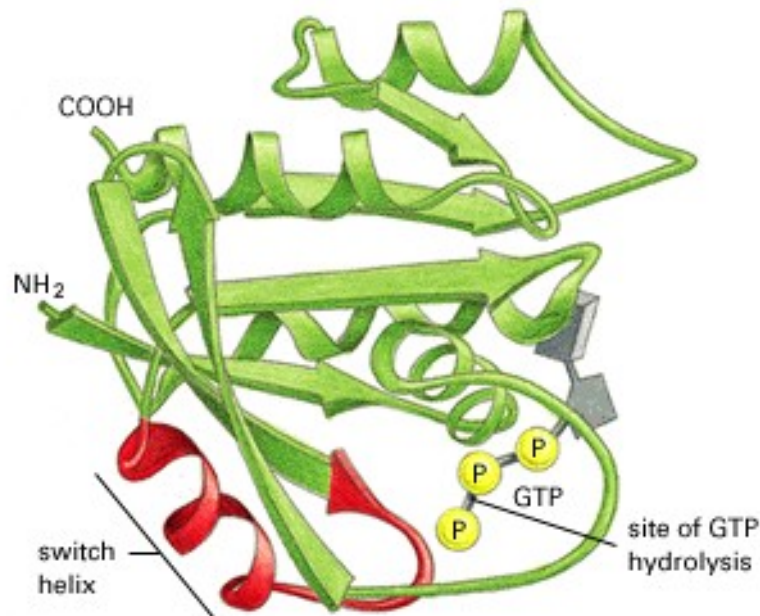
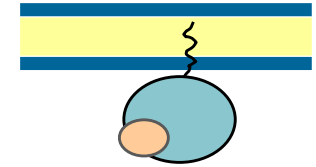
Μεταγωγή σήματος από ειδικές κινάσες: mitogen activated protein kinases, **MAPKs**

Μονοπάτι των MAP κινασών

Υποδοχείς με δράση κινάσης της τυροσίνης (RTKs)



Η Ras, μια μονομερής πρωτεΐνη που δένει GTP, έχει κεντρικό ρόλο στο μονοπάτι των MAP κινασών

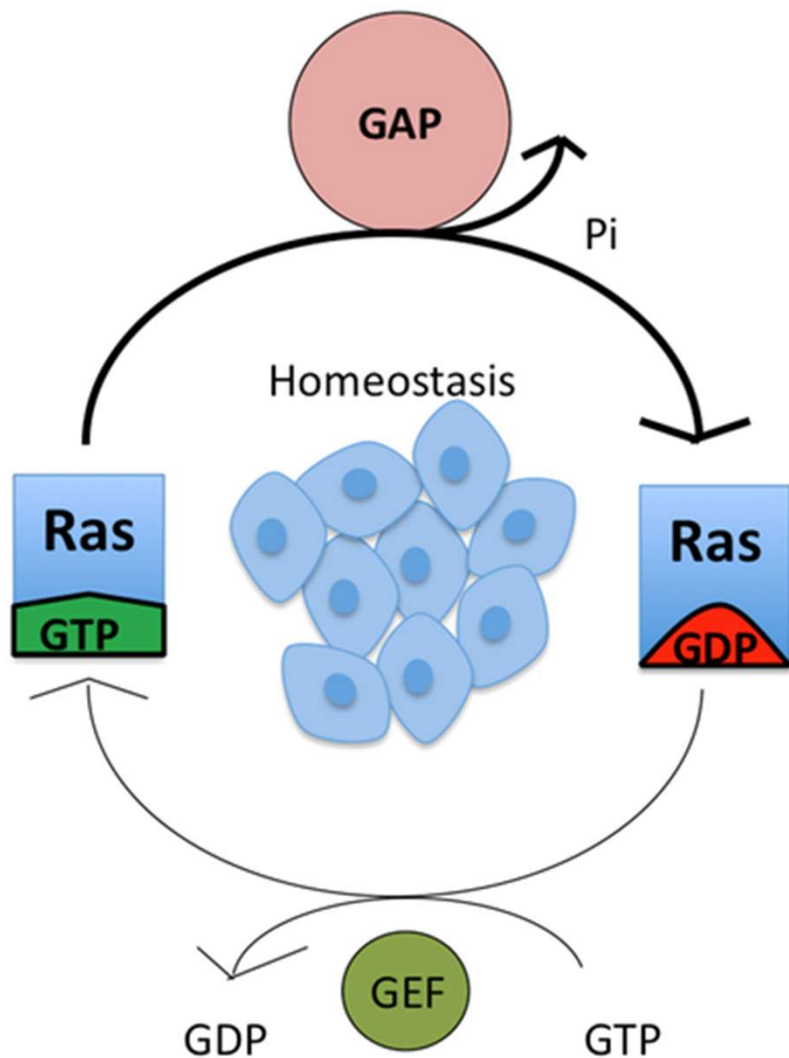


Η Ras μοιάζει με την α υπομονάδα των G-πρωτεϊνών, Δεσμεύει GTP παρουσία σήματος. Έχει ενεργότητα GTPάσης και χρειάζεται μια βοηθητική πρωτεΐνη καλούμενη GTPase activating protein, GAP για να υδρολύσει το GTP και να σταματήσει τη μεταγωγή σήματος.

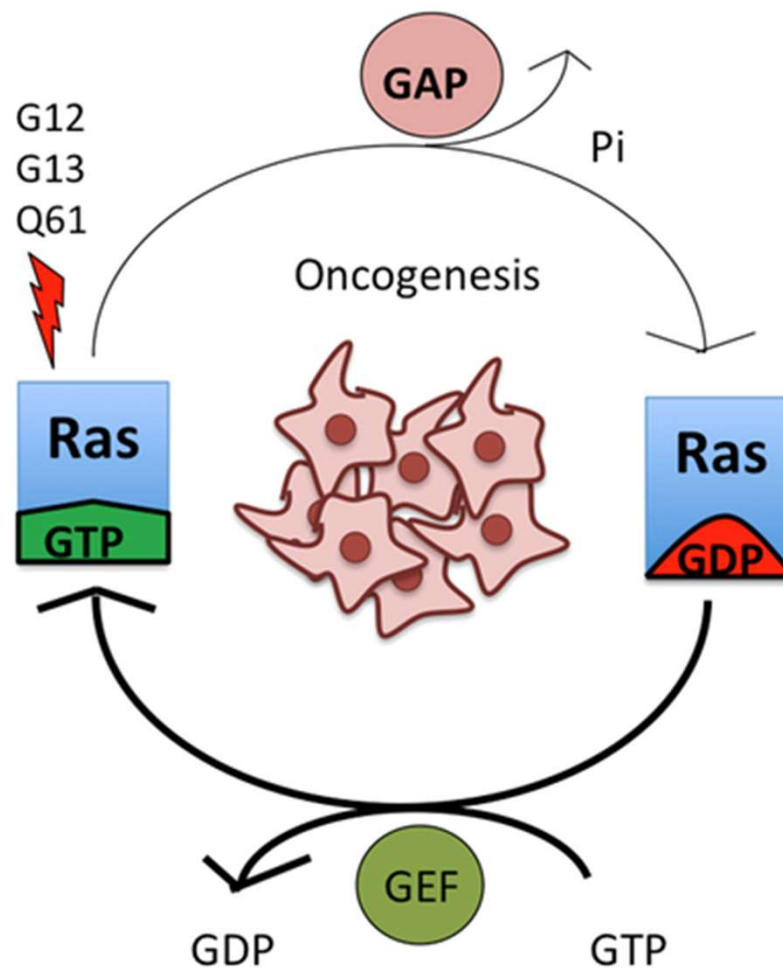
B ΣΗΜΑΤΟΔΟΤΗΣΗ ΑΠΟ ΜΙΑ ΠΡΩΤΕΪΝΗ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ GTP

Στα καρκινικά κύτταρα, μεταλλάξεις στο Ras γονίδιο κλειδώνουν την πρωτεΐνη σε μια συνεχώς ενεργή μορφή (δεν επιτρέπουν την υδρόλυση του GTP -> συνεχής μεταγωγή σήματος πολλαπλασιασμού -> καρκίνος)

Φυσιολογικά κύτταρα



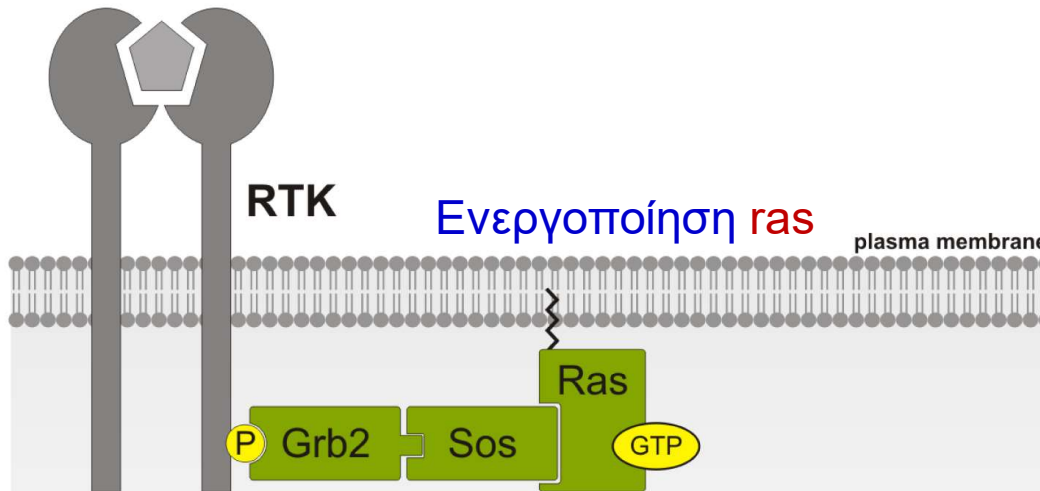
Καρκινικά κύτταρα



Το γονίδιο Ras είναι σημαντικό ογκογονίδιο

Μονοπάτι των MAP κινασών

Ενεργοποίηση υποδοχέα



Φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης -> θέσεις προσάραξης σηματοδοτικών πρωτεϊνών

Ενεργοποίηση ras

Καταρράκτης κινασών

Raf MAP3K

Κινάση της κινάσης της MAP κινάσης

MEK1/2 MAP2K

Κινάση της MAP κινάσης

ERK1/2 MAPK

MAP κινάση

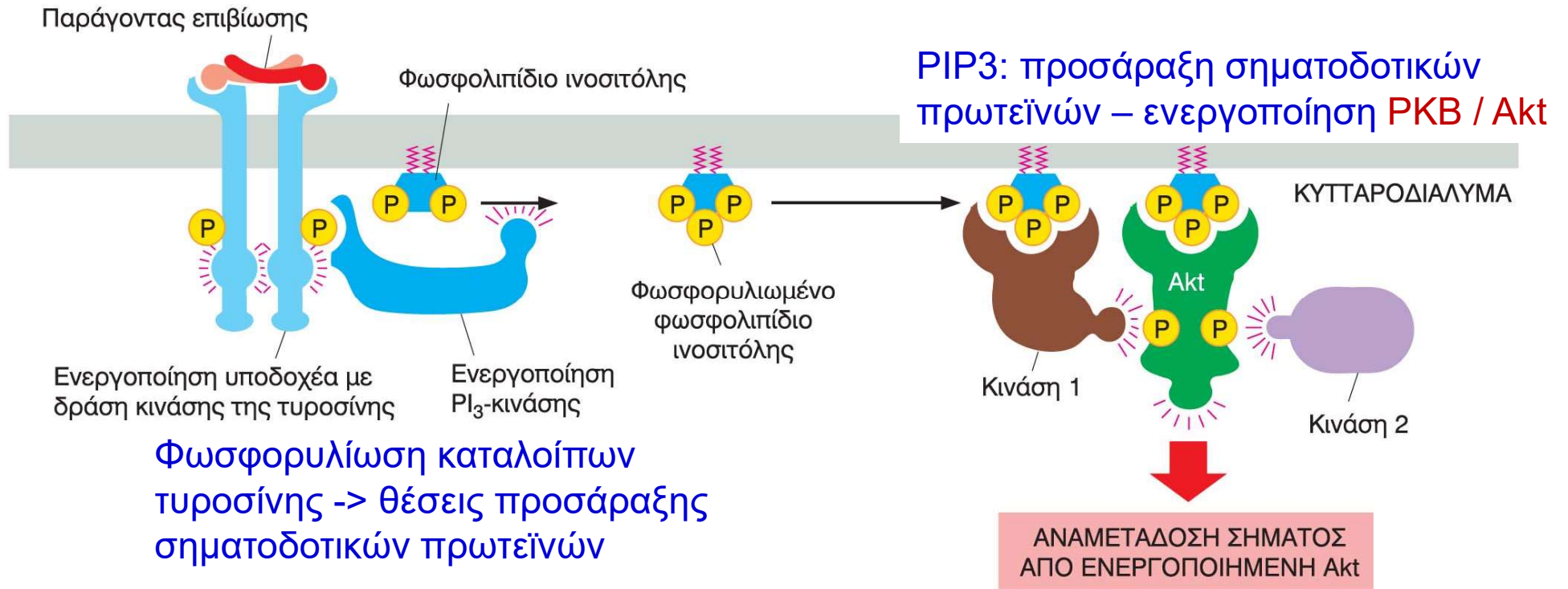
cytosolic substrates

nuclear substrates

transcription

Μονοπάτι της PI3 κινάσης/Akt

Ενεργοποίηση υποδοχέα



Φωσφορυλίωση καταλοίπων τυροσίνης -> θέσεις προσάραξης σηματοδοτικών πρωτεϊνών

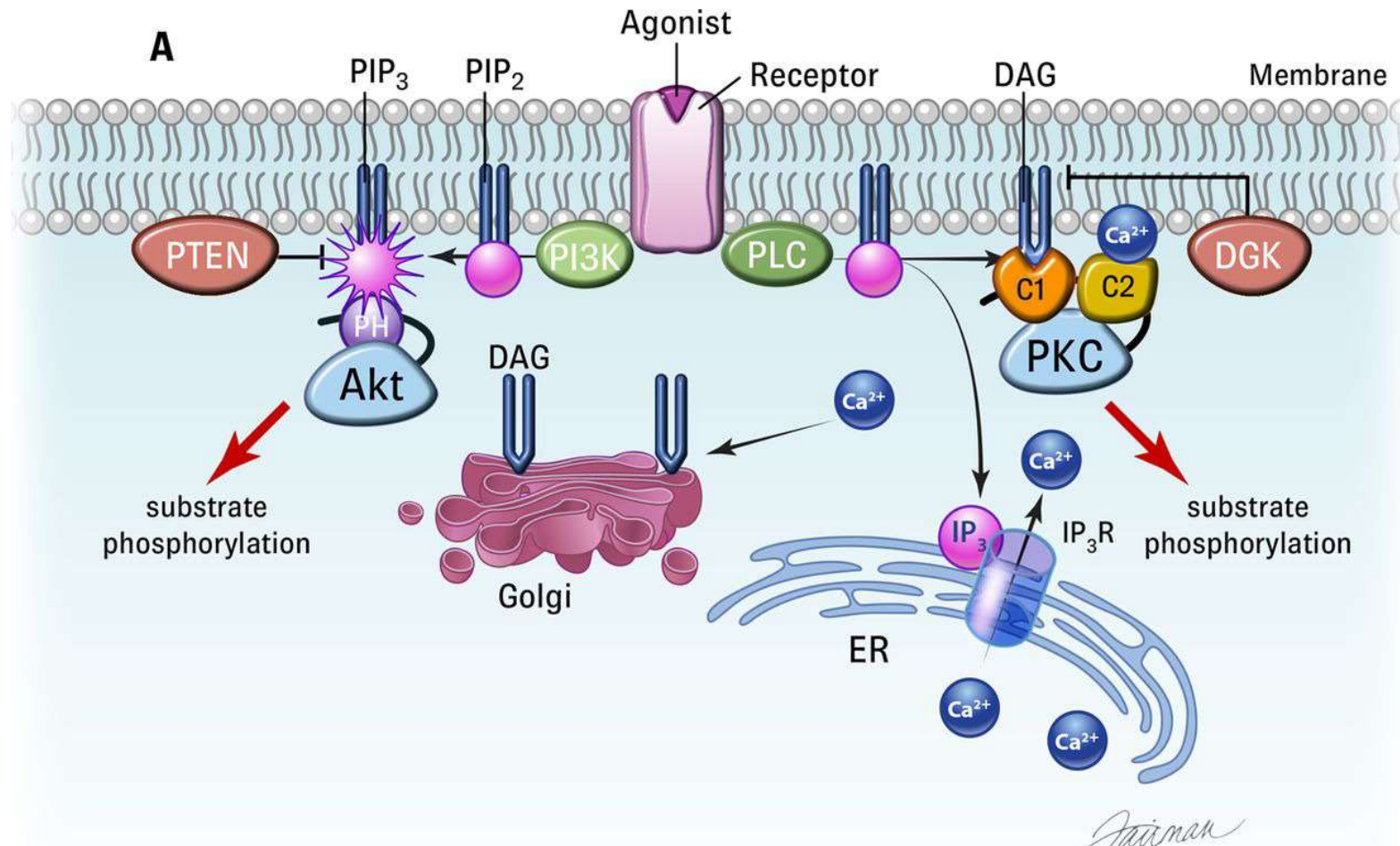
Ενεργοποίηση PI3 κινάσης

Φωσφορυλίωση φωσφολιπιδίου ινοσιτόλης της μεμβράνης
PIP2 -> PIP3

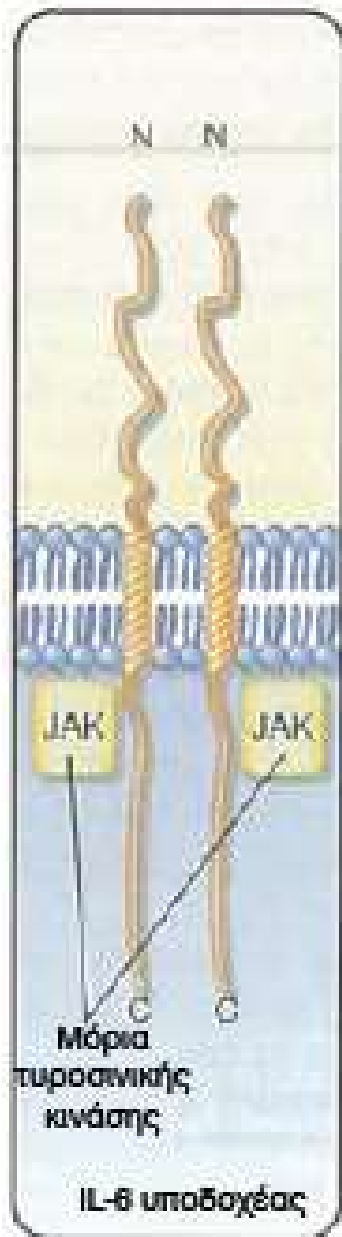
(δλδ η 4,5 διφωσφορική φωστατιδυλοϊνοσιτόλη (βλέπε GPCRs) γίνεται 3,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη)

Επιβίωση

Η φωσφατιδυλοϊνοσιτόλη (ένα φωσφολιπίδιο στην εσωτερική πλευρά της λιπιδικής διπλοστοιβάδας) συμμετέχει σε διαφορετικά μονοπάτια μεταγωγής σήματος μπορεί να διασπαστεί (φωσφολιπάση, ενεργοποιώντας την PKC πχ GPCRs) ή να φωσφορυλιωθεί (PI3 κινάση, ενεργοποιώντας την PKB=Akt πχ RTKs)

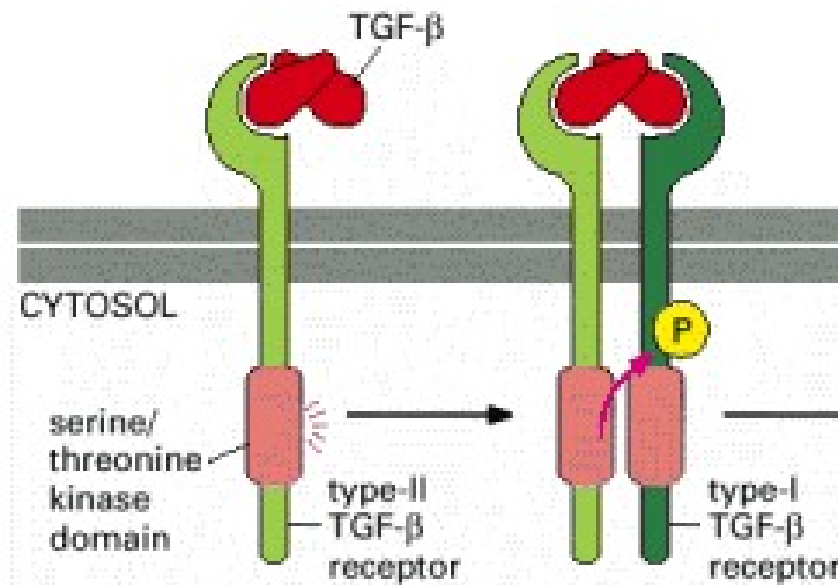


Άλλοι Υποδοχείς που συνδέονται με ένζυμα



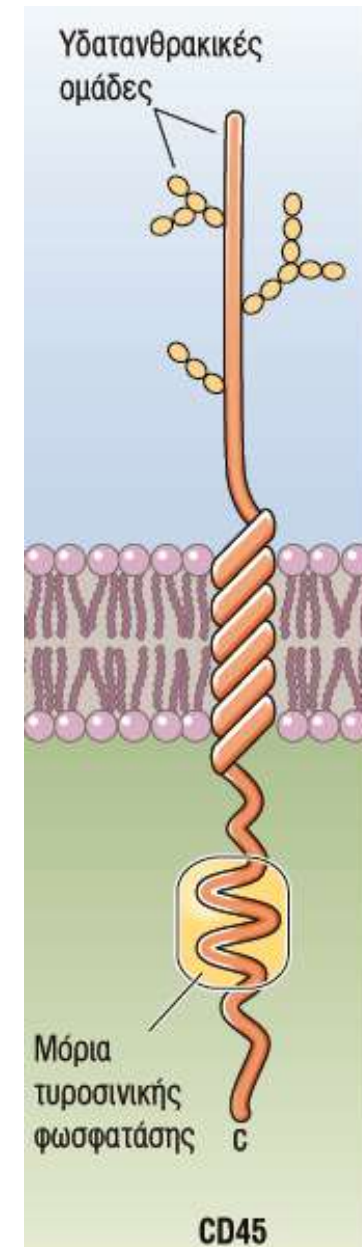
Μονοπάτι JAK/STAT

Κινάση τυροσίνης δεσμεύεται στον υποδοχέα
Μεταγωγή σήματος κυτταροκινών



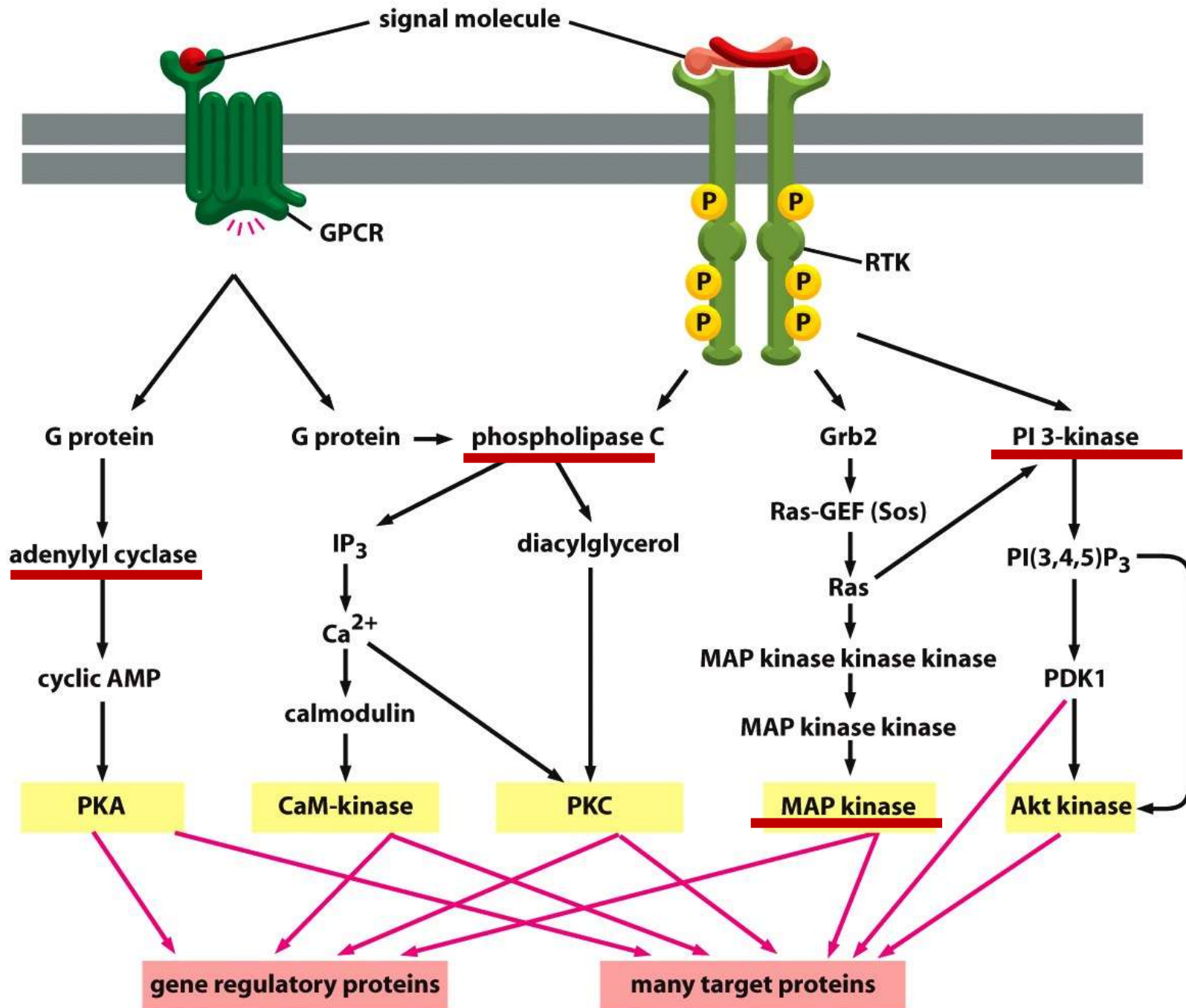
Μονοπάτι TGF-beta/SMAD

Υποδοχέας με δράση κινάσης Ser/Thr



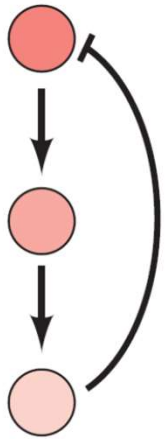
Υποδοχέας με δράση τυροσινικής φωσφατάσης

Οι βασικές οδοί

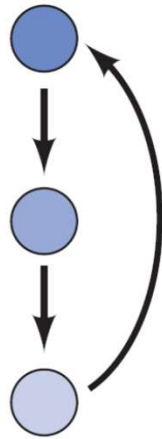


Οι σηματοδοτικές οδοί αλληλεπιδρούν και αλληλορυθμίζονται

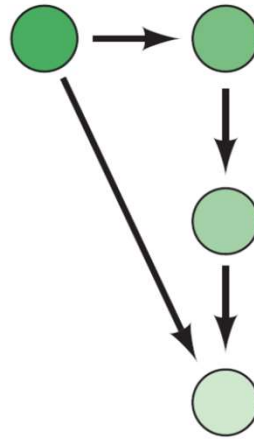
Αρνητική
ανάδραση



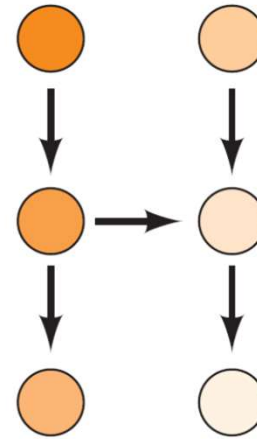
Θετική
ανάδραση



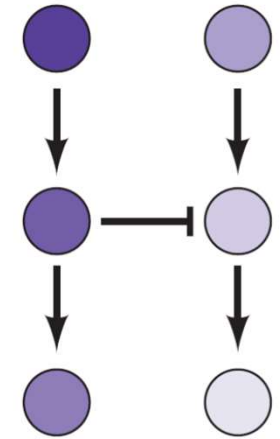
Προωθητική
συνεργειακή δράση



Διεγερτική
διασύνδεση

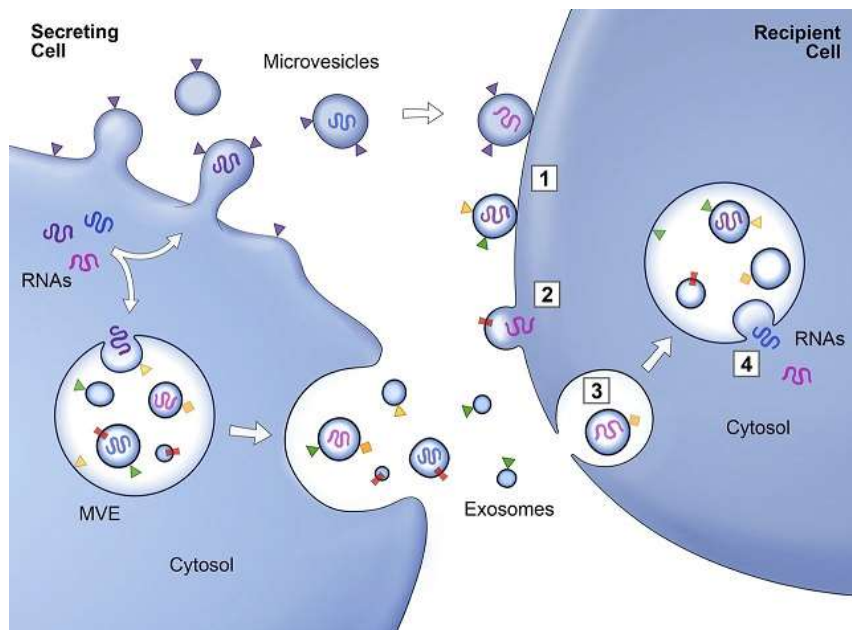


Κατασταλτική
διασύνδεση

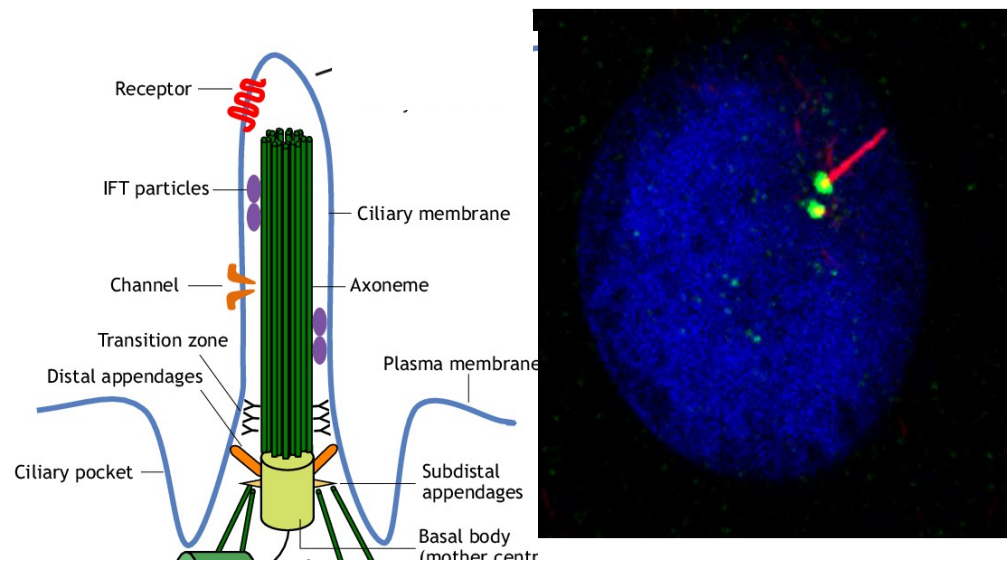


Νέοι τρόποι κυτταρικής επικοινωνίας ανακαλύπτονται συνέχεια...

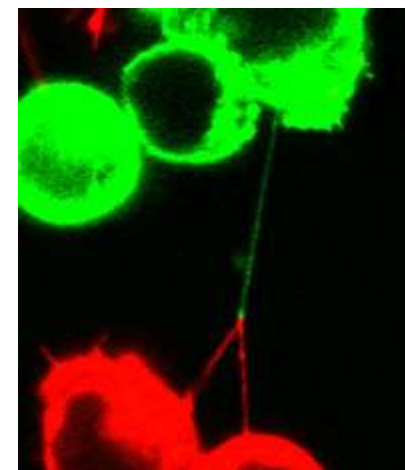
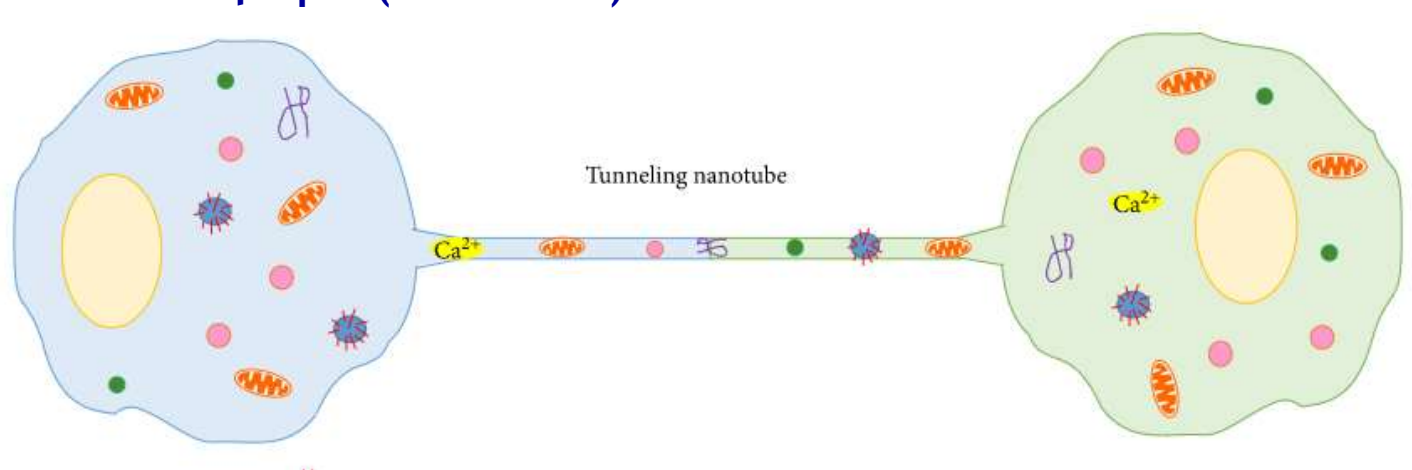
Εξωσώματα (exosomes)



Πρωτογενής κροσσός (primary cilium)



Νανοσωληνάρια (Nanotubes)



Κύρια σημεία

Κύρια σήματα

Ενδοκρινής (ορμόνες), παρακρινής-αυτοκρινής (τοπικοί διαμεσολαβητές), διακυτταρική επαφή, νευρωνική (νευροδιαβιβαστές) σηματοδότηση

Πρωτεΐνες-πεπτίδια, παράγωγα αμινοξέων, στεροειδή, μικρά μόρια, αέρια

Κύριοι υποδοχείς

Πυρηνικοί υποδοχείς
Διαμεμβρανικοί υποδοχείς που συνδέονται με διαύλους, με G-πρωτεΐνες, με ένζυμα

Κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια (οδοί)

Πυρηνικών υποδοχέων, Notch, NO αδενυλικής κυκλάσης, φωσφολιπάσης MAPK, PI3 κινάσης

Κύριες κυτταρικές αποκρίσεις

μεταβολή ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης ιόντων, ρύθμιση μεταβολικών ενζύμων, ρύθμιση κυτταροσκελετού
ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης

Συστολή/χάλαση μυών, αλλαγή μεταβολισμού, κυτταρικός πολλαπλασιασμός, μετανάστευση, επιβίωση κλπ

Η λογική της κυτταρικής σηματοδότησης

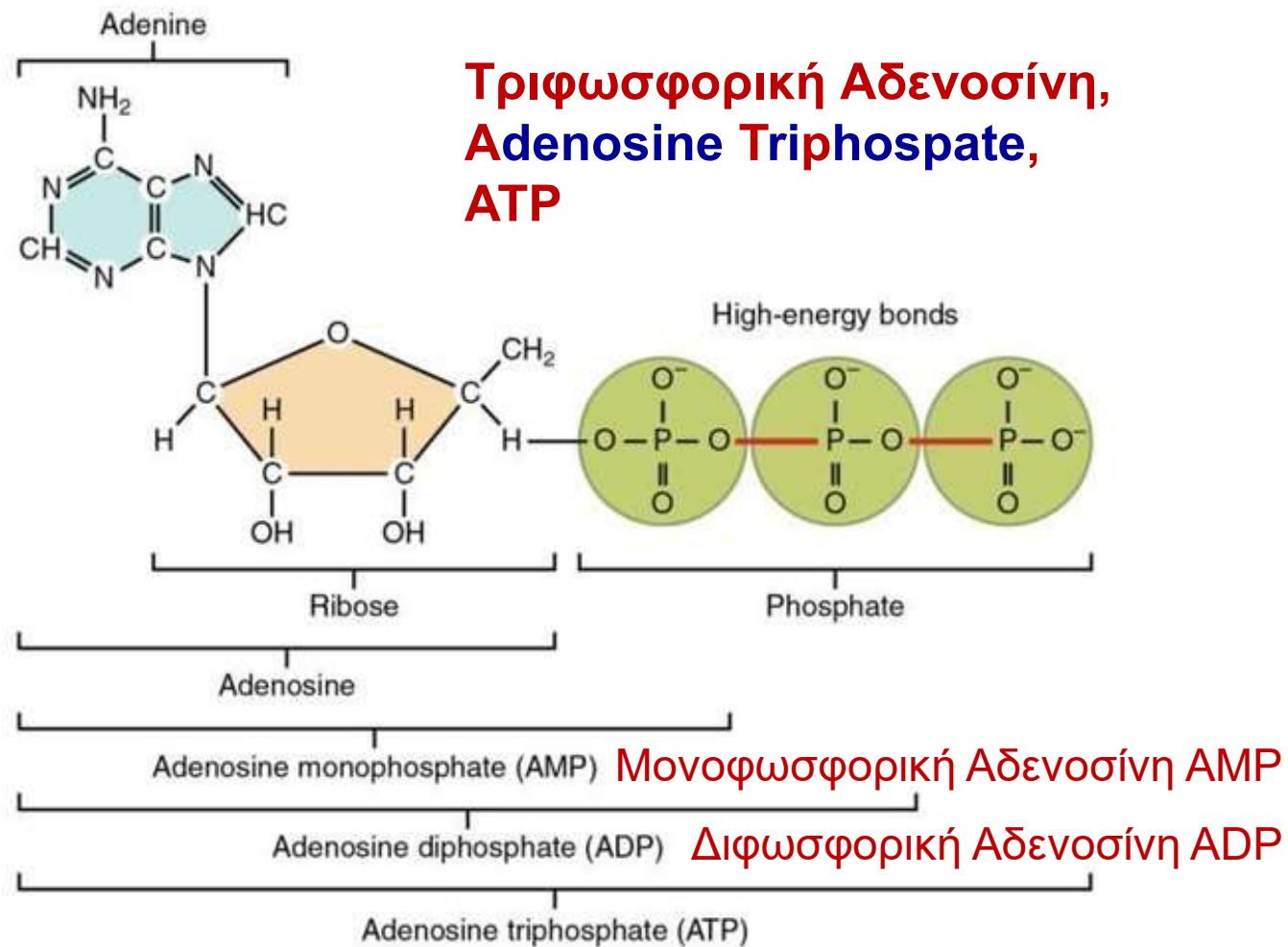
Διακόπτες, δεύτεροι αγγελιοφόροι, καταρράκτες ενεργοποίησης κινασών

ταχύτητα/ειδικότητα/διασύνδεση/απενεργοποίηση/προσαρμογή

Κάποιες έξτρα διαφάνειες για καλύτερη κατανόηση...

Αχ αυτά τα ριβονουκλεοτίδια

ATP, ADP and AMP



Αντίστοιχα και τα υπόλοιπα ριβονουκλεοτίδια (διαφέρουν στη βάση: Αδενίνη, Γουανίνη κοκ) υπάρχουν σε τριφωσφορική (**GTP, CTP, UTP**), διφωσφορική (GDP, CDP, UDP) ή μόνο-φωσφορική (GMP, CMP, UMP) μορφή

Αχ αυτά τα ριβονουκλεοτίδια

Τα ριβονουκλεοτίδια χρησιμοποιούνται για πολλούς ρόλους στα κύτταρα:

Ως δομικός λίθος των RNA (mRNA, tRNA, rRNA κλπ)

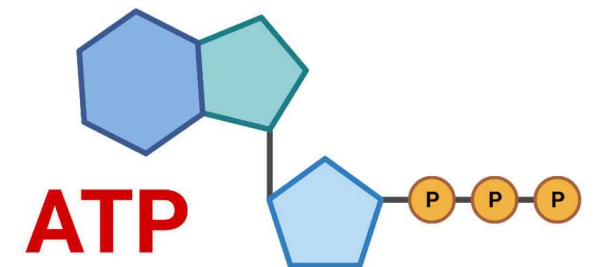
Τα τριφωσφορικά ριβονουκλεοτίδια (ATP, GTP, CTP, UTP), πολυμερίζονται (αντίδραση 5'-3'), χάνοντας τις 2 φωσφορικές ομάδες (δεσμοί υψηλής ενέργειας που παρέχουν την ενέργεια για τον πολυμερισμό). Ένζυμο: RNA πολυμεράση

Ως πηγή ενέργειας

Τριφωσφορική αδενοσίνη, Adenosine triphosphate, ATP

το ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου, οι δύο δεσμοί υψηλής ενέργειας διασπώνται όποτε υπάρχει ανάγκη ενέργειας

ενzymική ενεργότητα που διασπά τους δεσμούς υψηλής ενέργειας: ATPάση



Ως σηματοδοτικά μόρια

Κυκλικό AMP – cyclic AMP, cAMP

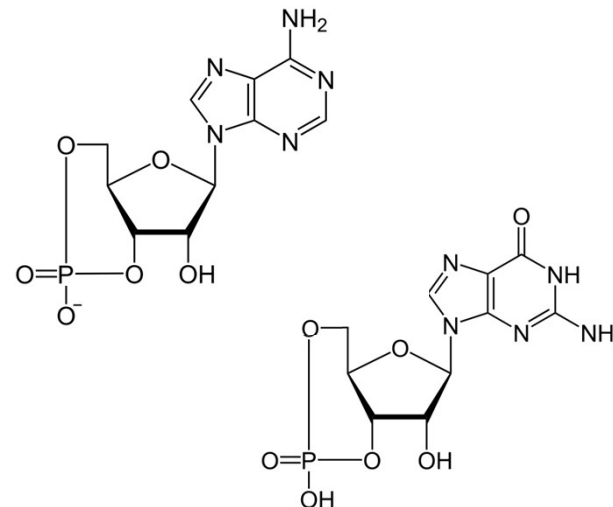
Ένζυμο παραγωγής: Αδενυλική κυκλάση

Ένζυμο διάσπασης: φωσφοδιεστεράση

Κυκλικό GMP – cyclic GMP, cGMP

Ένζυμο παραγωγής: Γουανυλική κυκλάση

Ένζυμο διάσπασης: φωσφοδιεστεράση



Αχ αυτά τα ριβονουκλεοτίδια

Τα ριβονουκλεοτίδια χρησιμοποιούνται για πολλούς ρόλους στα κύτταρα:

Ως δομικός λίθος των RNA (mRNA, tRNA, rRNA κλπ)

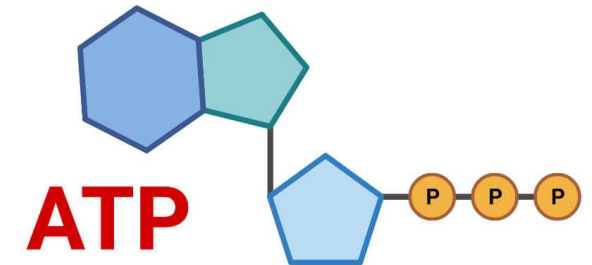
Τα τριφωσφορικά ριβονουκλεοτίδια (ATP, GTP, CTP, UTP), πολυμερίζονται (αντίδραση 5'-3'), χάνοντας τις 2 φωσφορικές ομάδες (δεσμοί υψηλής ενέργειας που παρέχουν την ενέργεια για τον πολυμερισμό). Ένζυμο: RNA πολυμεράση

Ως πηγή ενέργειας

Τριφωσφορική αδενοσίνη, Adenosine triphosphate, ATP

το ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου, οι δύο δεσμοί υψηλής ενέργειας διασπώνται όποτε υπάρχει ανάγκη ενέργειας

ενζυμική ενεργότητα που διασπά τους δεσμούς υψηλής ενέργειας: ATPάση



Ως σηματοδοτικά μόρια

Κυκλικό AMP – cyclic AMP, cAMP

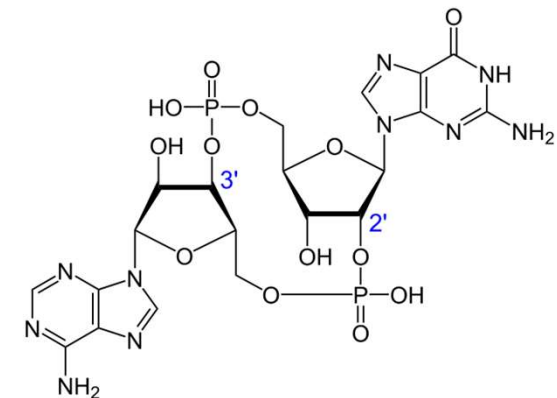
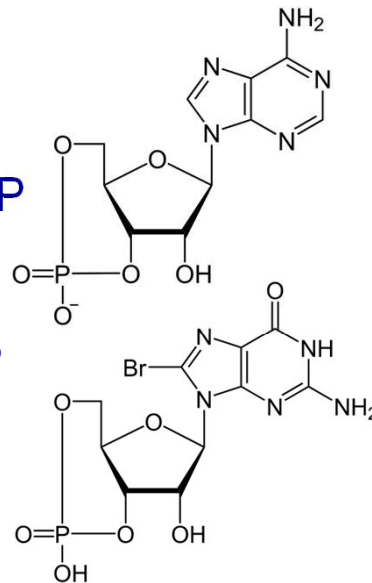
Ένζυμο παραγωγής: Αδενυλική κυκλάση

Ένζυμο διάσπασης: φωσφοδιεστεράση

Κυκλικό GMP – cyclic GMP, cGMP

Ένζυμο παραγωγής: Γουανυλική κυκλάση

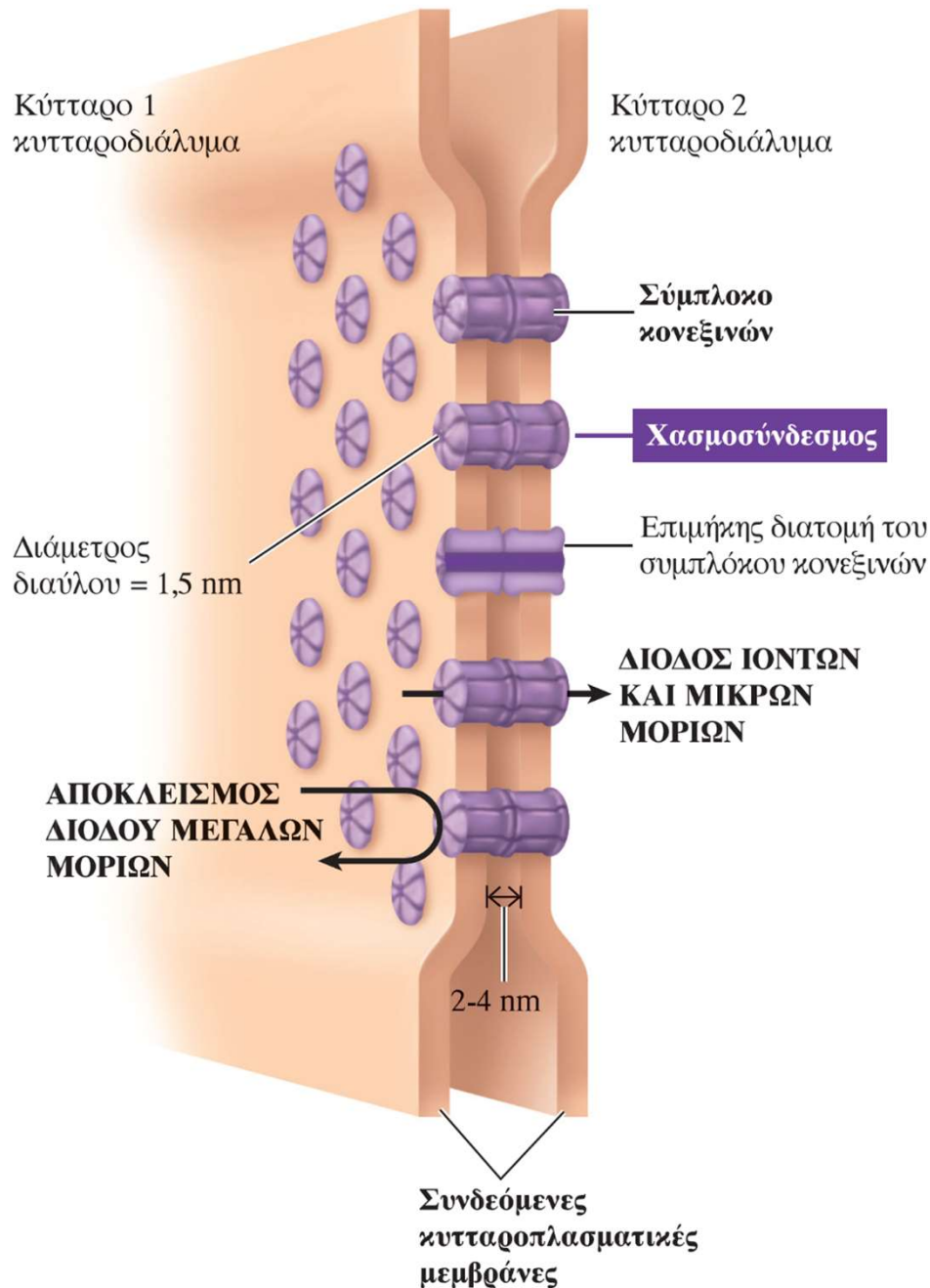
Ένζυμο διάσπασης: φωσφοδιεστεράση



Υπάρχει ακόμη και Κυκλικό GMP-AMP! (cGAMP)

Παράγεται από το ένζυμο cGAS, ενεργοποιεί εγγενή ανοσία, πχ μετά από μόλυνση με ιούς

Χασμοσύνδεσμος

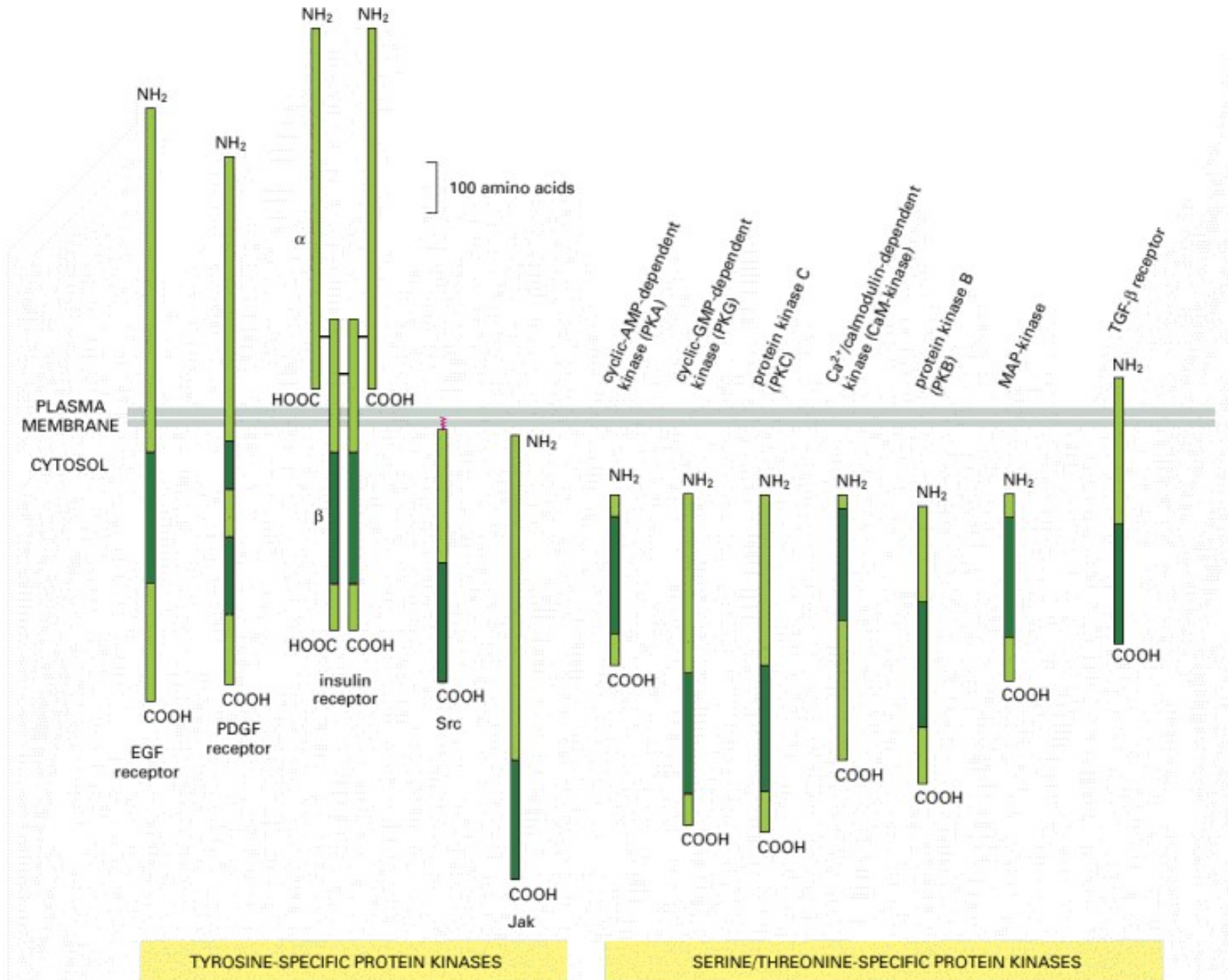


- ❑ Ανοικτοί διάυλοι που ενώνουν γειτονικά κύτταρα
- ❑ Επιτρέπουν τη δίοδο σε μικρά μόρια $<1000\text{Da}$
- ❑ Δημιουργούνται από τη σύνδεση 6 μορίων κοννεξίνης
- ❑ Στοιχίζονται με την αντίστοιχη δομή του γειτονικού κυττάρου
- ❑ Μετάδοση ηλεκτρικής δραστηριότητας

Κινάσες που συμμετέχουν σε μεταγωγή σήματος

τυροσίνης ή σερίνης/θρεονίνης

διαμεμβρανικές (υποδοχείς) ή ενδοκυτταρικές (μεταγωγή σήματος)



Το μονοπάτι JAK/STAT

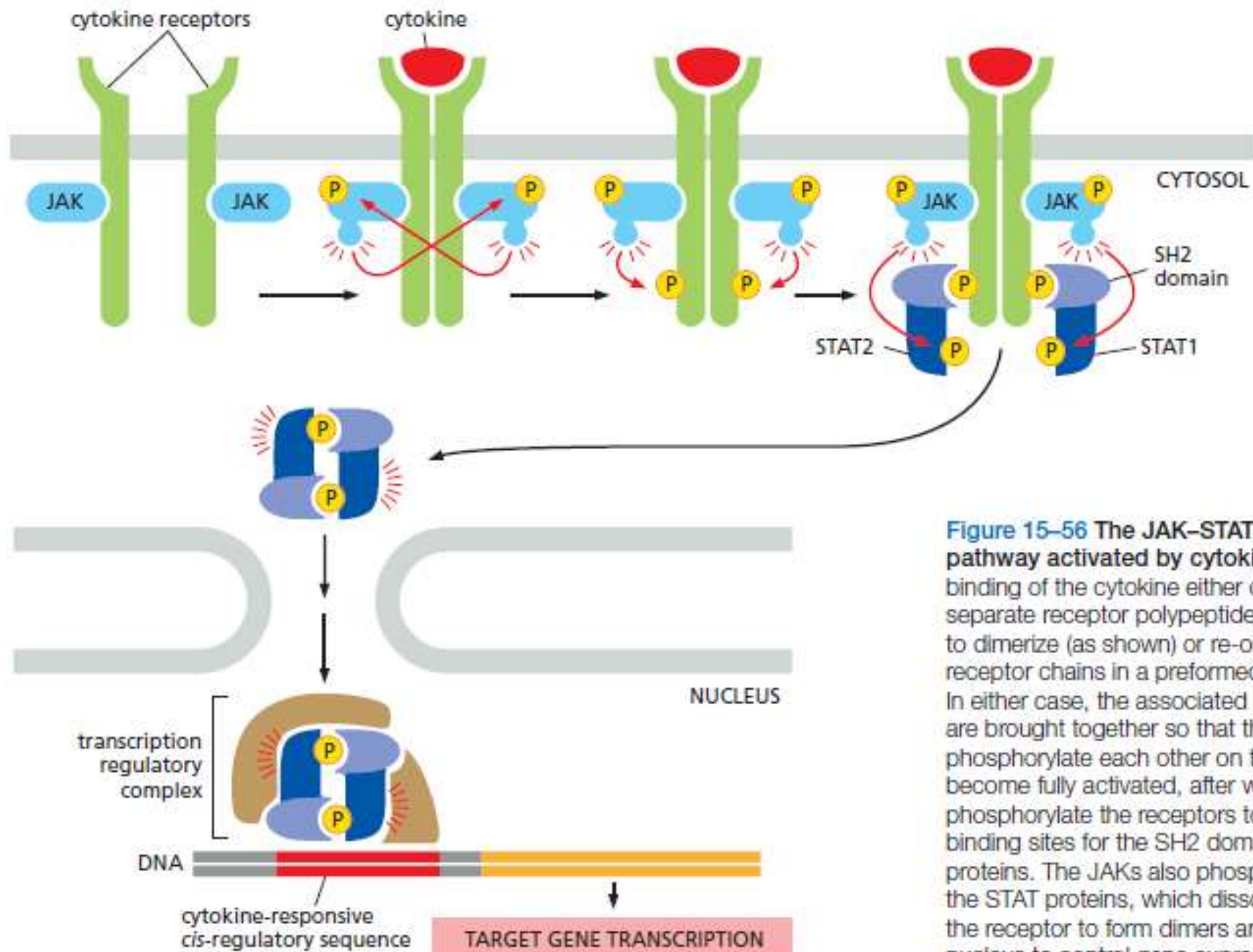


Figure 15–56 The JAK–STAT signaling pathway activated by cytokines. The binding of the cytokine either causes two separate receptor polypeptide chains to dimerize (as shown) or re-orientates the receptor chains in a preformed dimer. In either case, the associated JAKs are brought together so that they can phosphorylate each other on tyrosines to become fully activated, after which they phosphorylate the receptors to generate binding sites for the SH2 domains of STAT proteins. The JAKs also phosphorylate the STAT proteins, which dissociate from the receptor to form dimers and enter the nucleus to control gene expression.

Το μονοπάτι TGFβeta/Smad

