

Φυσιολογία Κυττάρου

Ελένη Σταμουλά

Διδάκτωρ Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

Βιολόγος-Φαρμακοποιός

Ακαδημαϊκή Υπότροφος Εργ.Κλινικής Φαρμακολογίας

Βασικές έννοιες

- Ανατομία- μελέτη της δομής (ανα + τομή)
- Φυσιολογία –μελέτη της λειτουργίας (φύση+ λογία(μελέτη)

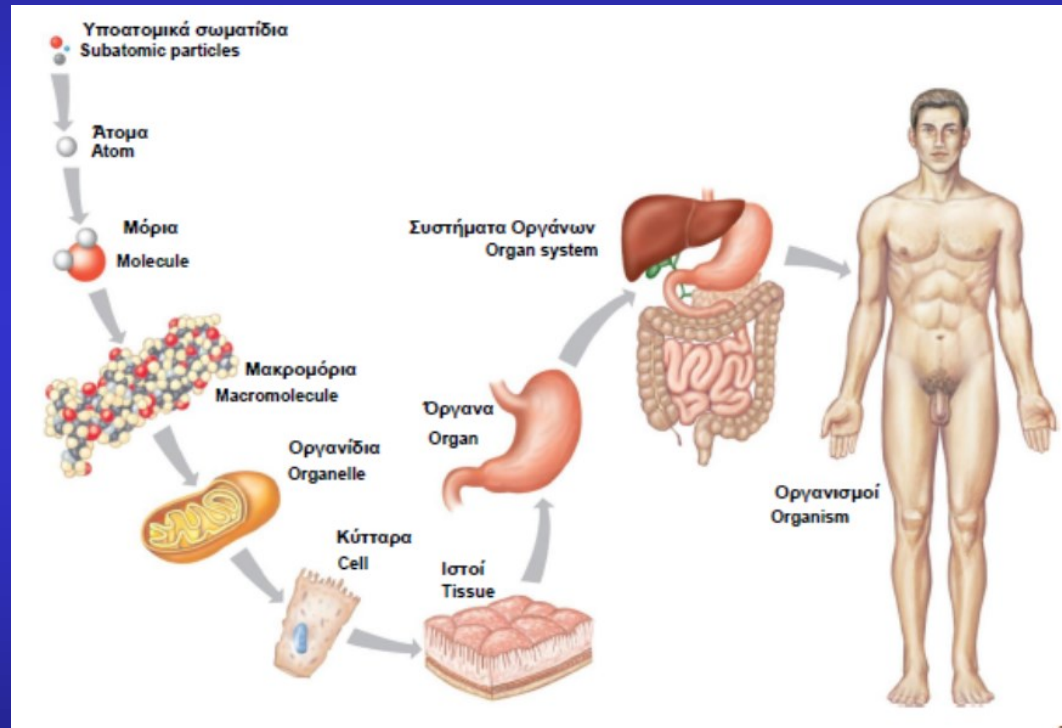
«Η δομή υπαγορεύει την λειτουργία»

Βασικές έννοιες

ΕΠΙΠΕΔΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ

Κύτταρο είναι η βασική δομική κ λειτουργική μονάδα της ζωής

Ομοίωση



Βασικές έννοιες

Μελέτη της κυτταρικής ζωής- βασικές λειτουργίες

- **θρέψη**- περιλαμβάνει την πρόσληψη ουσιών π.χ. φαγοκυττάρωση και το μεταβολισμό του κυττάρου. Ο μεταβολισμός διακρίνεται στον αναβολισμό (σύνθεση νέων ουσιών) και καταβολισμό (παραγωγή ATP)
- **Αναπνοή** , μεταβολική διεργασία παραγωγής ενέργειας (καταβολισμός). Διακρίνεται στην αερόβια και άναερόβια. Γίνεται στα μιτοχόνδρια
- **Αναπαραγωγή** , διπλασιασμός του κυττάρου
- **Διεγερσιμότητα** , αντίδραση του κυττάρου στα ερεθίσματα του εξωτερικού περιβάλλοντος.

Κύτταρο

Χημική σύνθεση του κυττάρου

- α) νερό
- β) πρωτεΐνες
- γ) λιπίδια
- δ) υδατάνθρακες
- ε) ιόντα (ηλεκτρολύτες) K^+ , Na^+

Τα βασικά μέρη του κυττάρου είναι

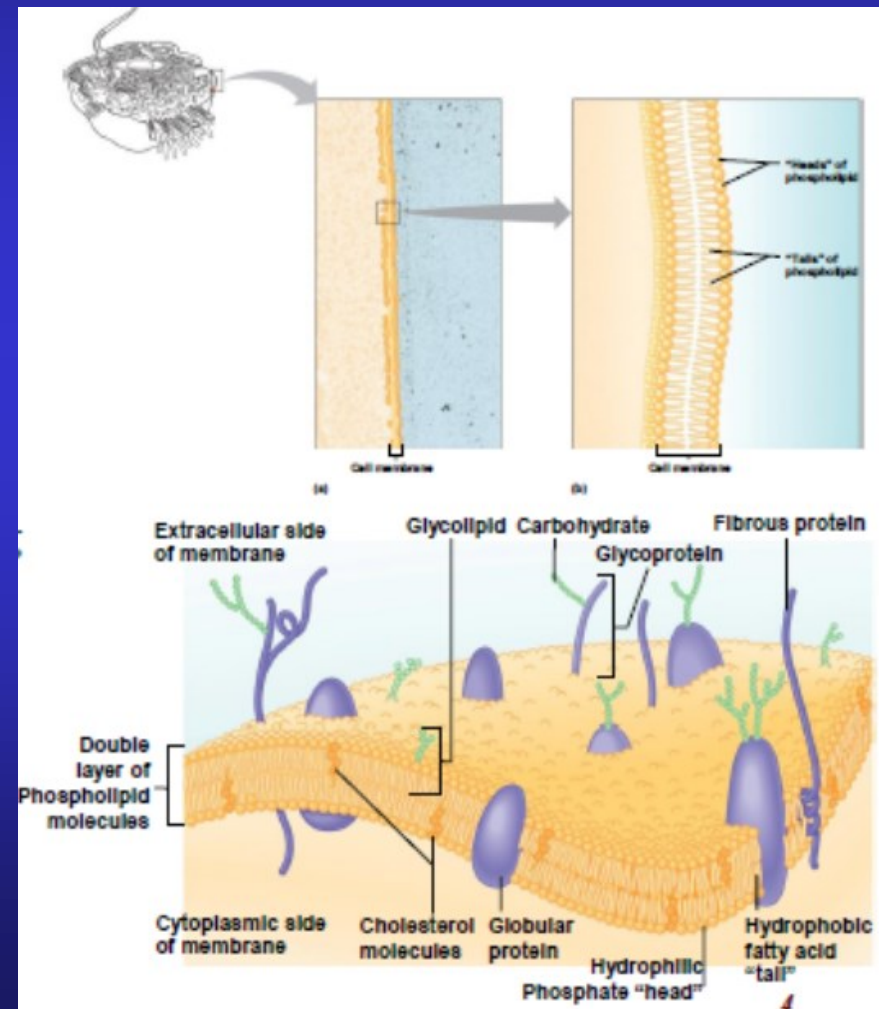
-κυτταρόπλασμα

-πυρήνας

-κυτταροπλασματική μεμβράνη

Κυτταροπλασματική μεμβράνη

- Διαχωρίζει το κύτταρο από το εξωτερικό περιβάλλον
- Προστατεύει το κύτταρο
- Επιτρέπει σε ορισμένες ουσίες να εισέλθουν και άλλες να αποβληθούν (εκλεκτική διαπερατότητα)
- Τρεις τρόποι μετακίνησης
 - A) ενεργητικά (κατανάλωση ενέργειας)
 - B) παθητικά με διάχυση
 - Γ) ενδοκυττάρωση (φαγοκυττάρωση και πινοκυττάρωση)*



Κυτταροπλασματική μεμβράνη

- Διπλοστιβάδα φωσfolιπιδίων

- Υδατοδιαλυτές 'κεφαλές' δημιουργούν την επιφάνεια (υδροφιλες)

- Λιπόφιλες 'ουρές' δημιουργούν το εσωτερικό (υδρόφοβες)

- Διαπερατή από λιποδιαλυτές ουσίες

- Χοληστερόλη

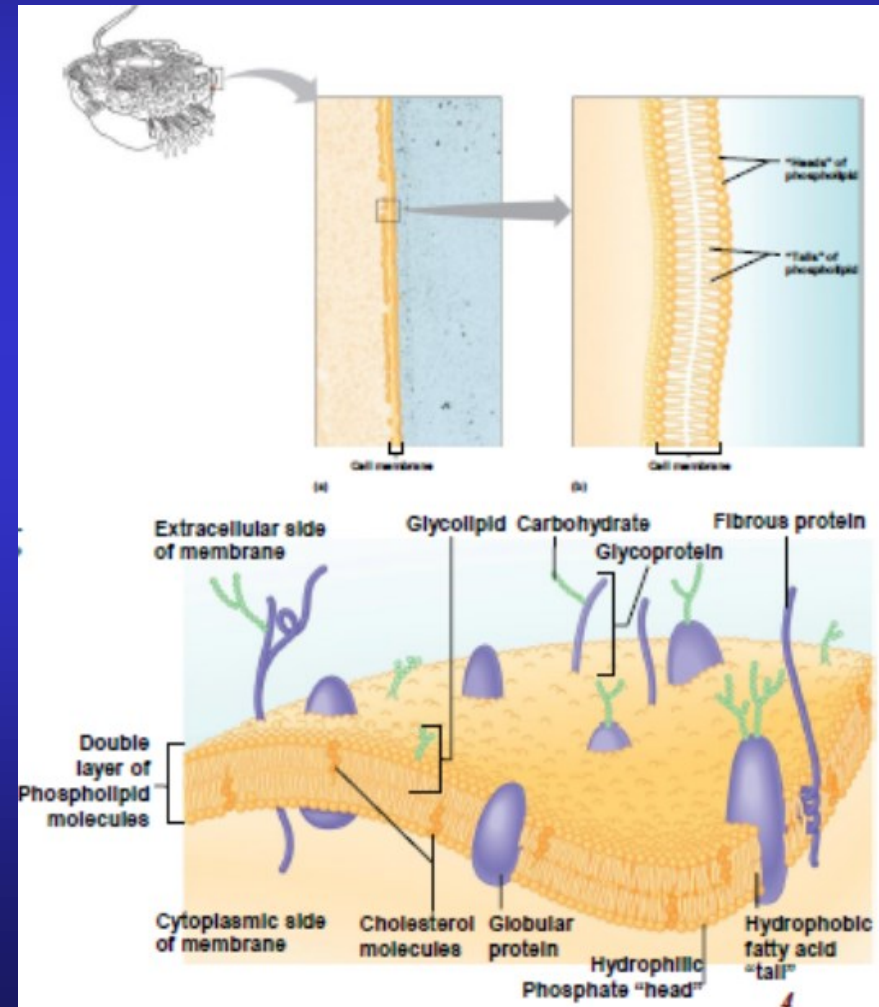
- Σταθεροποιεί την μεμβράνη

- Πρωτεΐνες

- Υποδοχείς

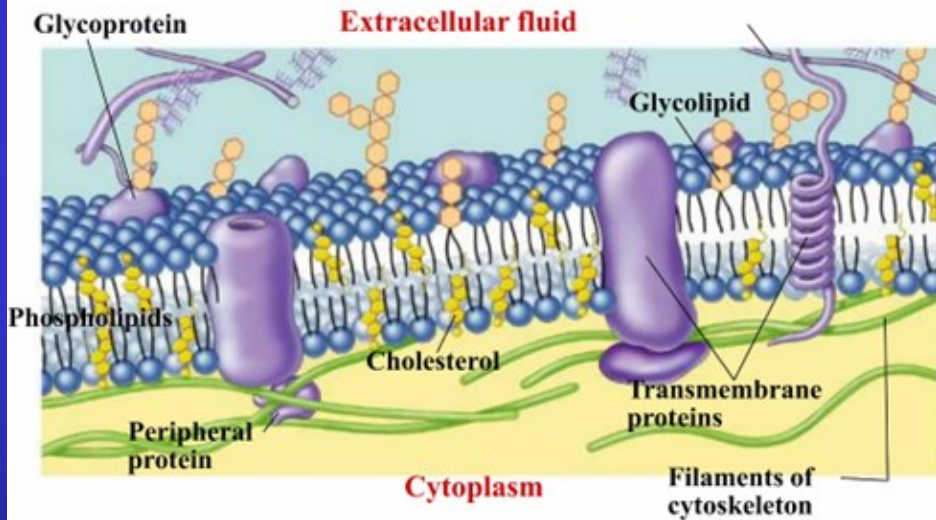
- Πόροι, διάυλοι, φορεί, ένζυμα

- μόρια κυτταρικής προσκόλλησης



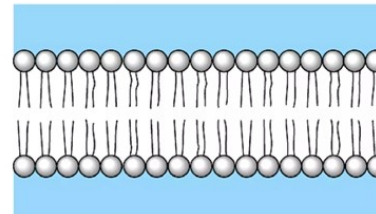
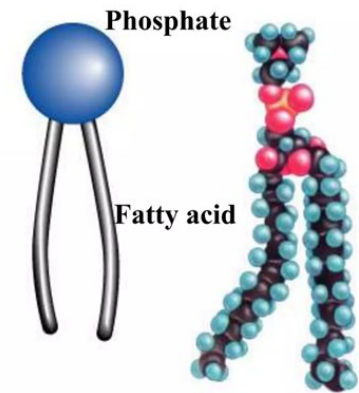
Κυτταροπλασματική μεμβράνη

Membrane is a collage of proteins & other molecules embedded in the fluid matrix of the lipid bilayer



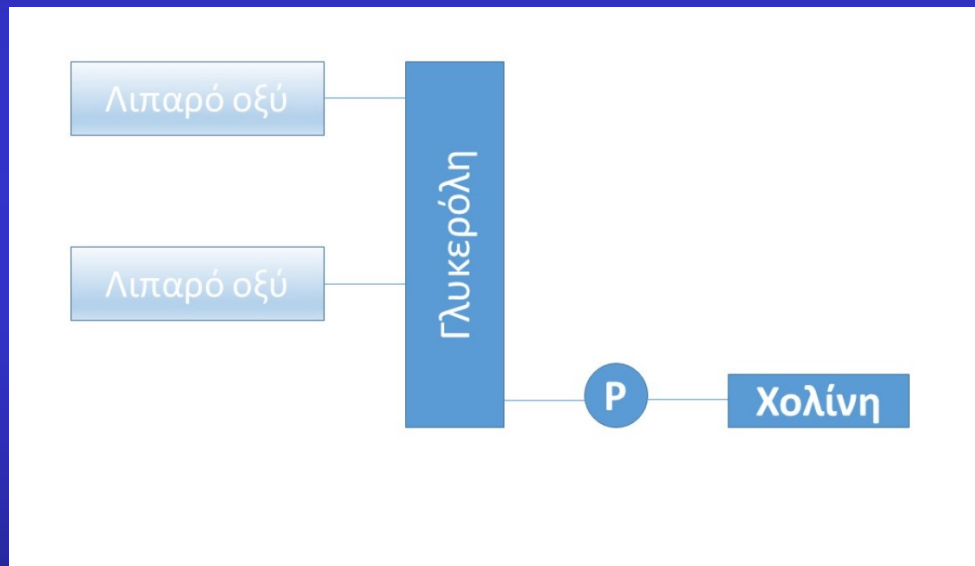
Phospholipids

- Fatty acid tails
 - hydrophobic
- Phosphate group head
 - hydrophilic
- Arranged as a bilayer



Αμφιπαθή μόρια

Κυτταροπλασματική μεμβράνη



Φωσφατιδυλοχολίνη-το πιο
διαδεδομένο φωσφολιπίδιο

Κυτταροπλασματική μεμβράνη

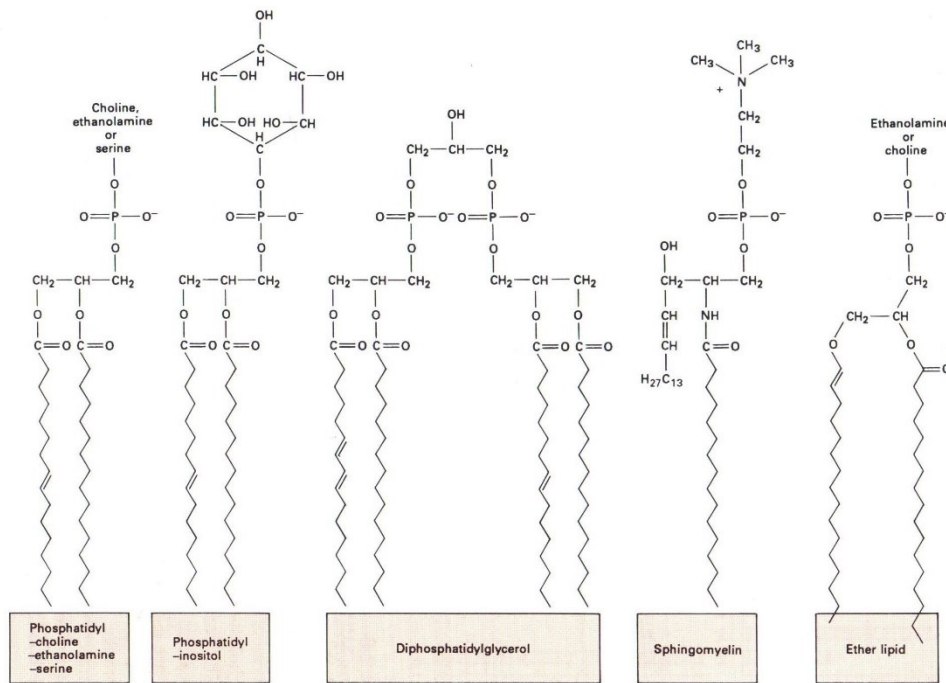
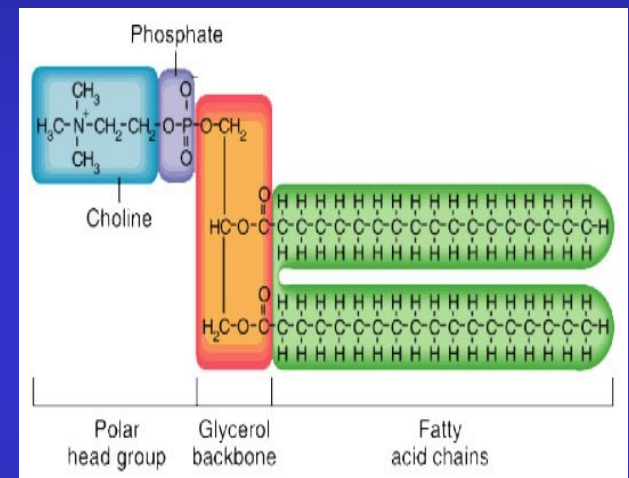


Figure 2.2. Molecular species of phospholipids.



Κυτταροπλασματική μεμβράνη

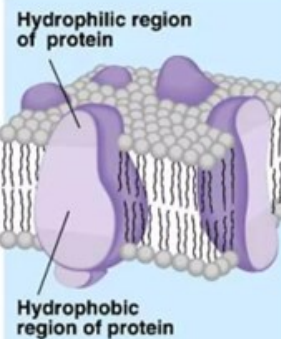
More than lipids...

- In 1972, S.J. Singer & G. Nicolson proposed that membrane proteins are inserted into the phospholipids bilayer

It's like a fluid...
It's like a mosaic...
It's the
Fluid Mosaic Model!



Phospholipid bilayer



Μοντέλο του
ρευστού
Μωσαϊκού

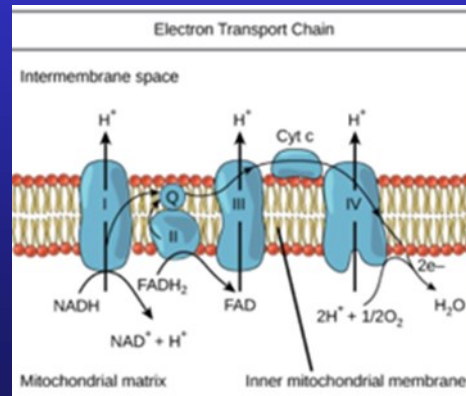
Κυτταροπλασματική μεμβράνη

Η σύνθεση των βιολογικών μεμβρανών διαφέρει από ιστό σε ιστό

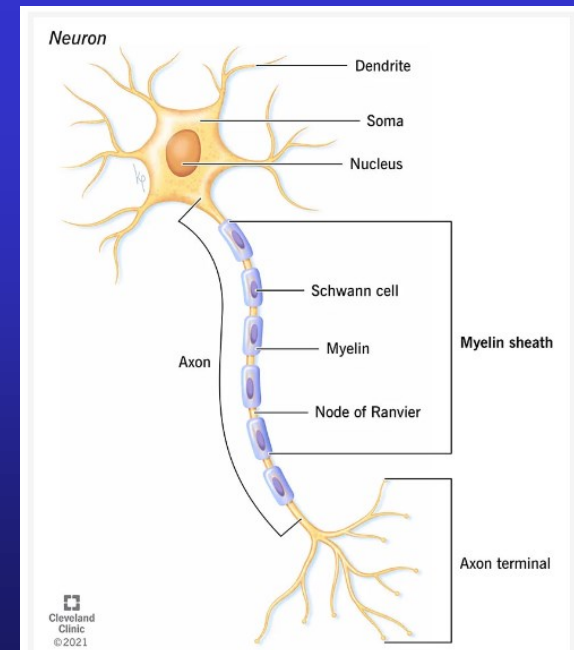
Νευρικά κύτταρα ↑λιπίδια

Βακτήρια και μιτοχόνδρια ↑πρωτεΐνες (ενζυμική δραστηριότητα)

The endosymbiotic hypothesis for the origin of mitochondria suggests that mitochondria are descended from specialized bacteria (probably purple nonsulfur bacteria) that somehow survived endocytosis by another species of prokaryote or some other cell type and became incorporated into the cytoplasm.



A myelin sheath is a sleeve (sheath) that's wrapped around each nerve cell (neurons). It's a protective layer of fat (lipids) and protein that coats the main "body" section of a neuron called the axon. Provides protective insulation for cells.



Κυτταροπλασματική μεμβράνη

- Οι πρωτεΐνες της κυτταροπλασματικής μεμβράνης συνδέονται ενδοκυττάρια με τον κυτταροσκελετό
- Μηχανική ενίσχυση που προσδίδει στα κύτταρα το σχήμα τους
- διευκολύνει τα κύτταρα σε λειτουργίες όπως η κυτταρική διαίρεση, η κίνηση, εσωτερική οργάνωση

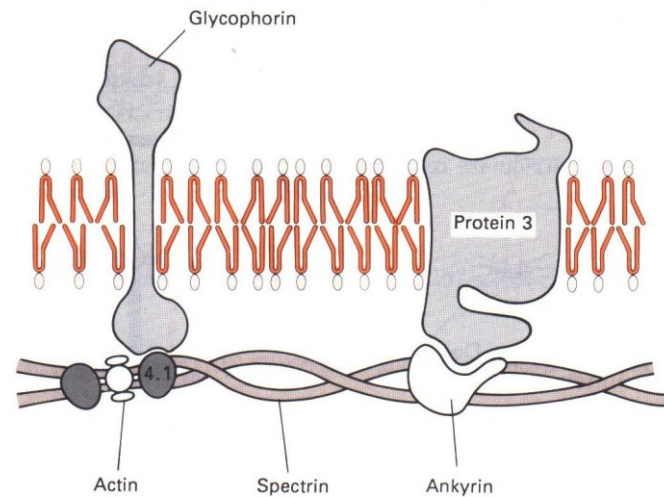
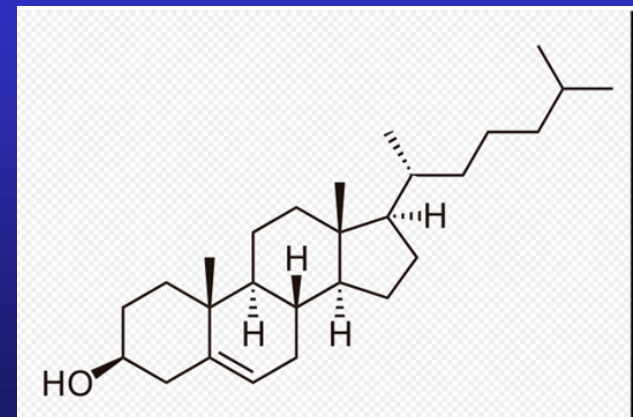


Figure 2.12. Interaction between cytoskeletal and integral proteins of the human erythrocyte membrane.

Κυτταροπλασματική μεμβράνη

ΛΙΠΙΔΙΑ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

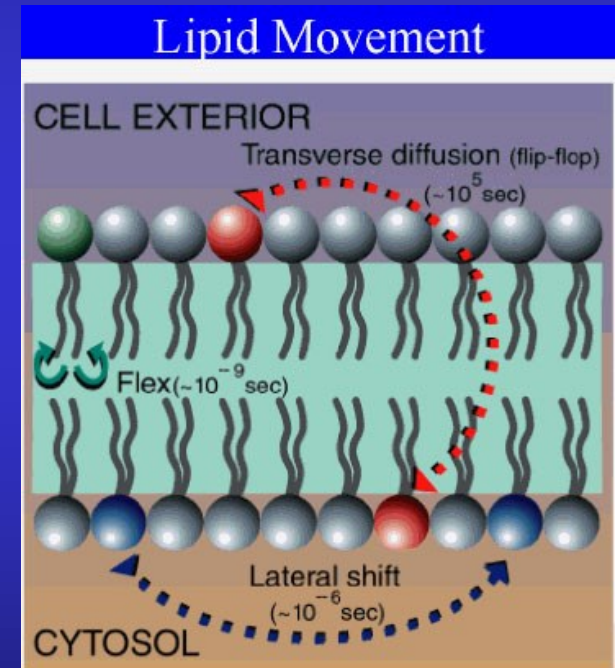
- **Φωσφολιπίδια**
- Η φωσφορική κεφαλή μπορεί να διαθέτει επιπλέον πολικές ομάδες όπως χολίνη, σερίνη, ινοσιτόλη, αιθανολαμίνη
- Αυξάνουν την υδροφιλικότητα
- **Χοληστερόλη** - στεροειδές
 - Αποτελεί **το 50%** της κυτταροπλασματικής μεμβράνης



Κυτταροπλασματική μεμβράνη

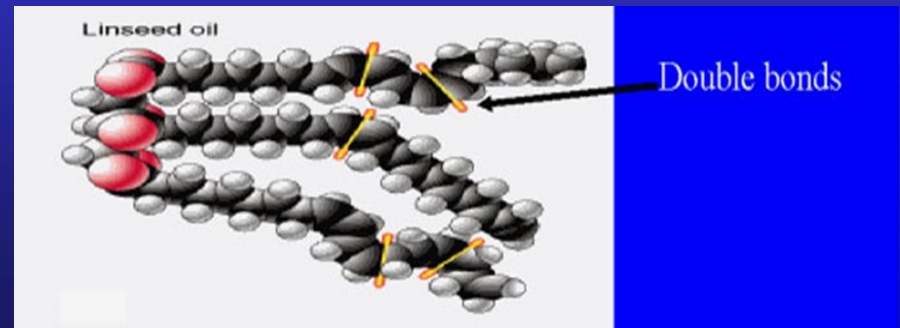
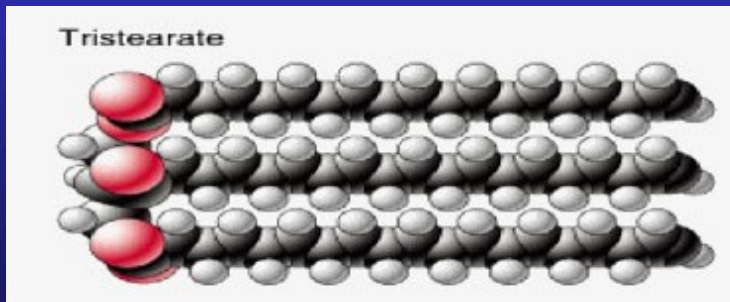
ΛΙΠΙΔΙΑ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

- Οι μεμβράνες των κυττάρων παρουσιάζουν ρευστότητα και η ρευστότητα εξαρτάται από την σύστασή της σε λιπίδια
- Τα λιπίδια κινούνται με πλευρικές κινήσεις (lateral)
- Flip-flop μετακίνηση στην απέναντί στιβάδα
- Ασυμμέτρη κατανομή λιπιδίων στις δυο πλευρές της διπλοστιβάδας



Κυτταροπλασματική μεμβράνη

- Κορεσμένα λιπαρά οξέα
- Μονοί δεσμοί C-C
- Μειώνουν την ρευστότητα της μεμβράνης
- "Bad Fats" στένωση και απόφραξη αρτηριών (animal fats)
- Ακόρεστα λιπαρά οξέα
- Διπλοί δεσμοί
- Αυξάνουν την ρευστότητα της μεμβράνης
- "Good Fats" (vegetable fats)



Κυτταροπλασματική μεμβράνη

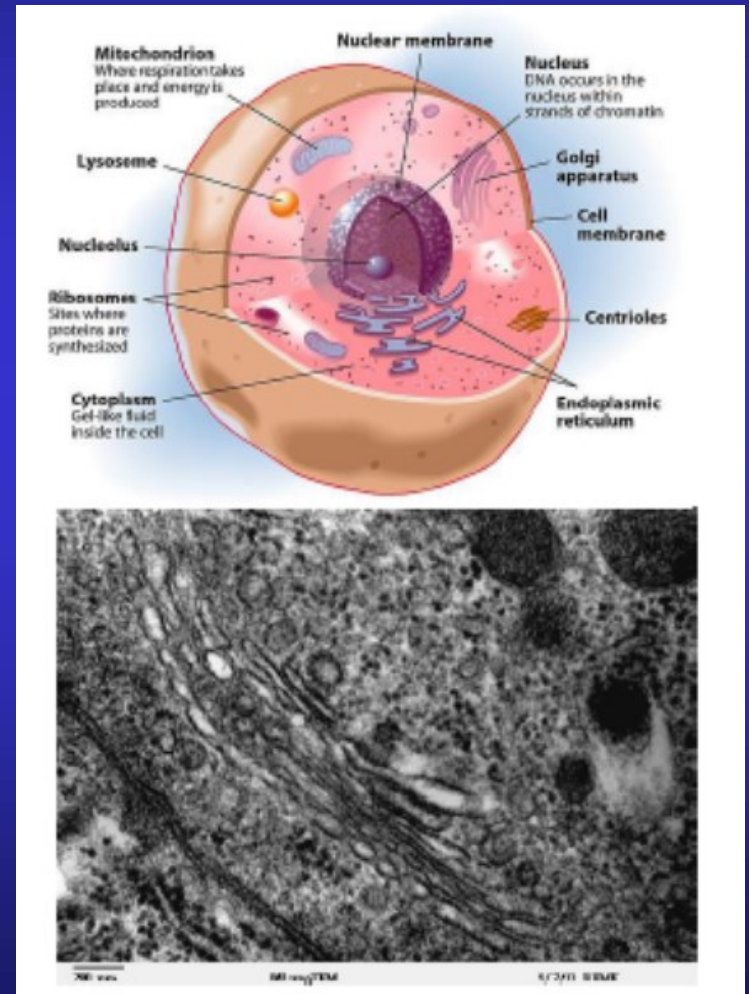
- ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ

- Εξωτερική πλευρά του κυττάρου (γλυκοκάλυκας)
- Προσδένονται σε πρωτεΐνες της μεμβράνης (γλυκοπρωτεΐνες) ή στα λιπίδια (γλυκολιπίδια)
- **Αντιγόνα** αίματος-γλυκολιπίδια(προσδιορίζουν ομάδα αίματος)
- Γλυκοπρωτεΐνες-**Υποδοχείς**
- Εκλεκτικότητα στην επικοινωνία των κυττάρων



Κυτταρόπλασμα

- Κυτοσόλιο (Cytosol)=νερό
- Οργανίδια



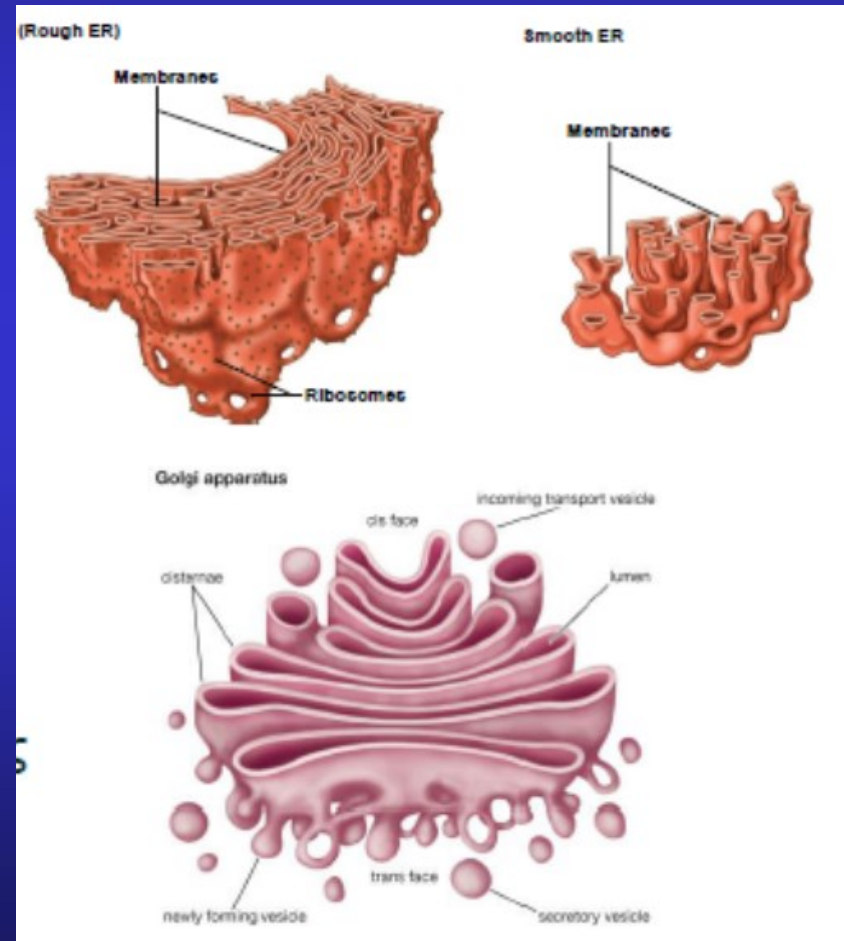
Κυτταροπλασματικά οργανίδια

- Ενδοπλασματικό Δίκτυο
(Endoplasmic Reticulum)

- μεμβράνη με σάκους και κυστίδια
- σύνθεση πρωτεϊνών /λιπιδίων
- αποθήκευση ουσιών

- Σύμπλεγμα Golgi

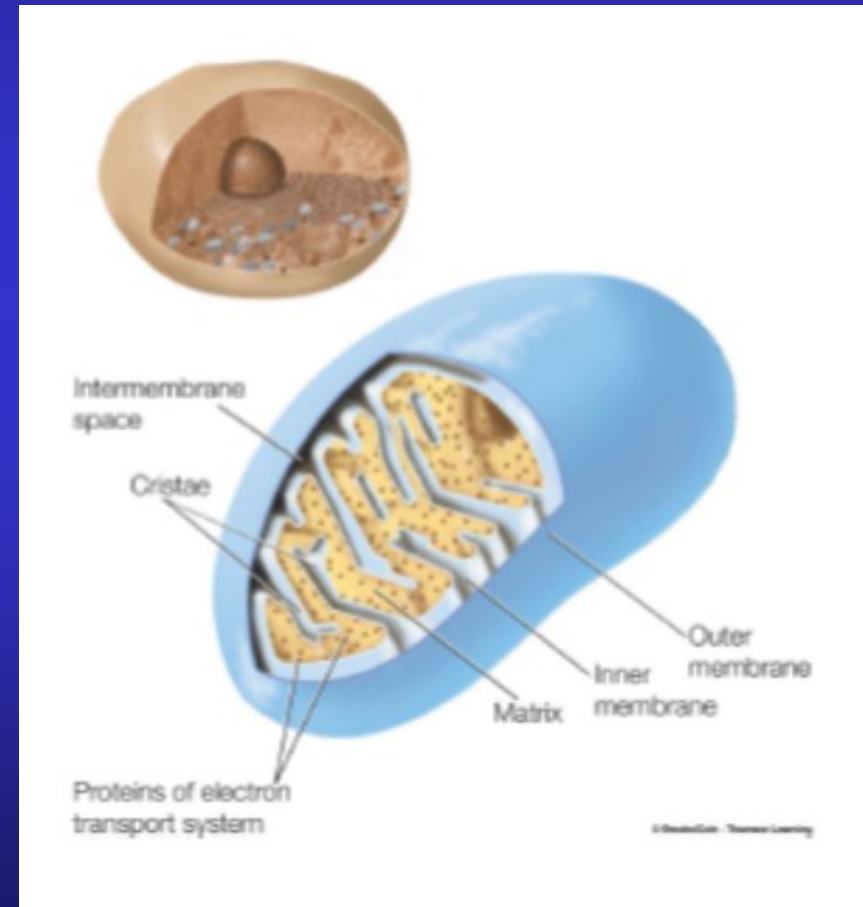
- στοιβάδες απο επίπεδους μεμβρανώδεις σάκους
- τροποποιεί και συσκευάζει σε κυστίδια κ κατανέμει τις πρωτεΐνες



Κυτταροπλασματικά οργανίδια

- Μιτοχόνδρια

- μεμβρανώδη κυστίδια (διπλή)
- παραγωγή ενέργειας του κυττάρου
- μερικές εκατοντάδες μέχρι αρκετές χιλιάδες ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες
- Συμβιωτική θεωρία-θεωρούνται κατάλοιπα ενδοκυτταρόμενων βακτηρίων
- Ημιαυτόνομα οργανίδια (mt DNA)



Κυτταροπλασματικά οργανίδια

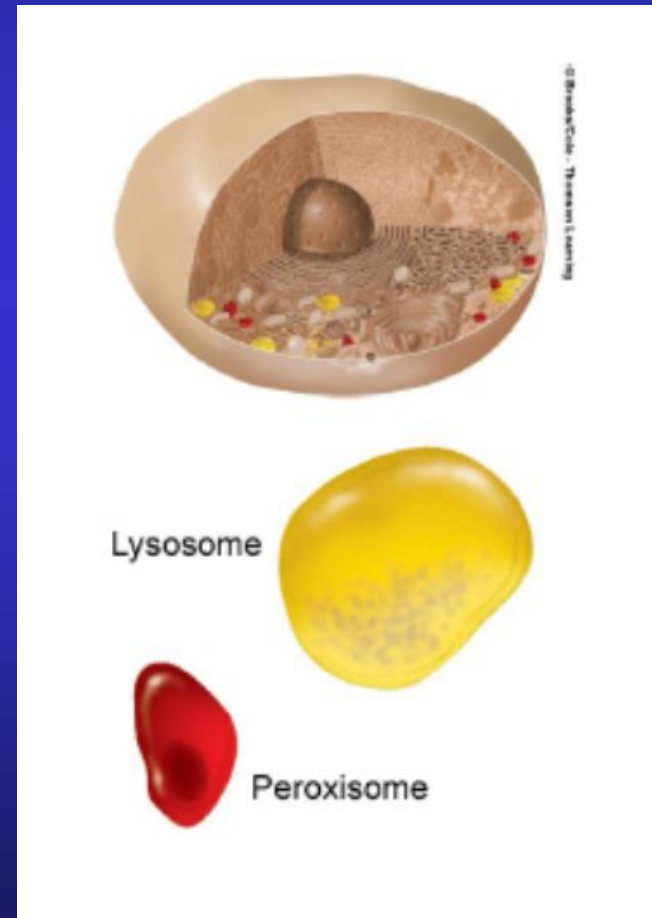
- Λυσοσώματα

- κυστίδια με υδρολυτικά ένζυμα
- διασπούν φθαρμένα μέρη των κυττάρων ή ανεπιθύμητες ουσίες (πέψη)
- χαμηλό pH

* σφιγγολιπιδώσεις/νοσος Pompe (ενζυμο διασπασης γλυκογού **χαλαζίωση, αμιάντωση

- Υπεροξεισώματα

- Κυστίδια με οξειδωτικά ένζυμα(παράγουν H_2O_2)
- Διασπούν οργανικά μόρια



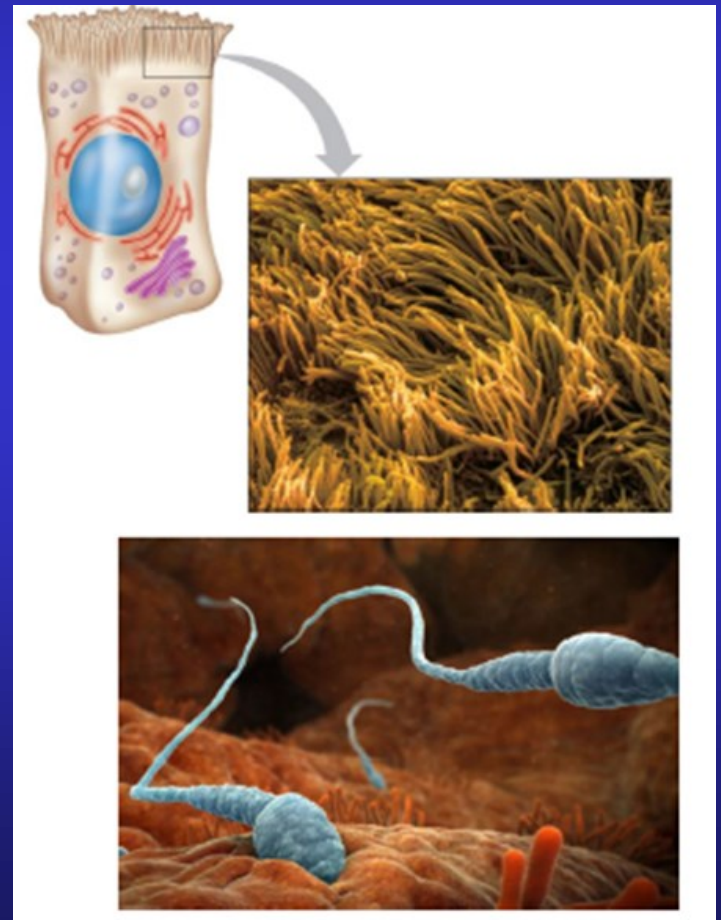
Κυτταροπλασματικά οργανίδια

- Τριχίδια (Cilia)

- τριχοειδείς προεξοχές
- ώθηση ουσιών στην επιφάνεια των κυττάρων

- Μαστίγια (Flagella)

- μακριές προεξοχές σαν ουρές
- παρέχουν κινητικότητα στα κύτταρα (π.χ. σπέρμα)



Κυτταροπλασματικά οργανίδια

- Κυτταροσκελετός

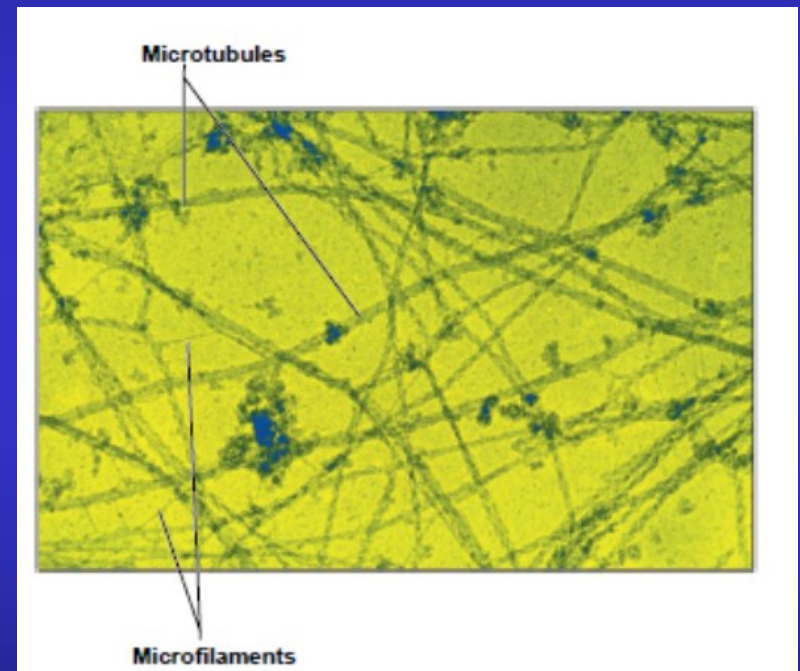
- μικρονημάτια και μικροσωληνίσκοι (microfilaments and microtubules)

- Μηχανική στήριξη

- Κυτταροπλάσματος και μεμβράνης

- ενδοκυττάρια κυκλοφορία οργανιδίων

- Κυτταρική διαίρεση (άτρακτο, *κολχικίνη)



Κυτταρικός Πυρήνας

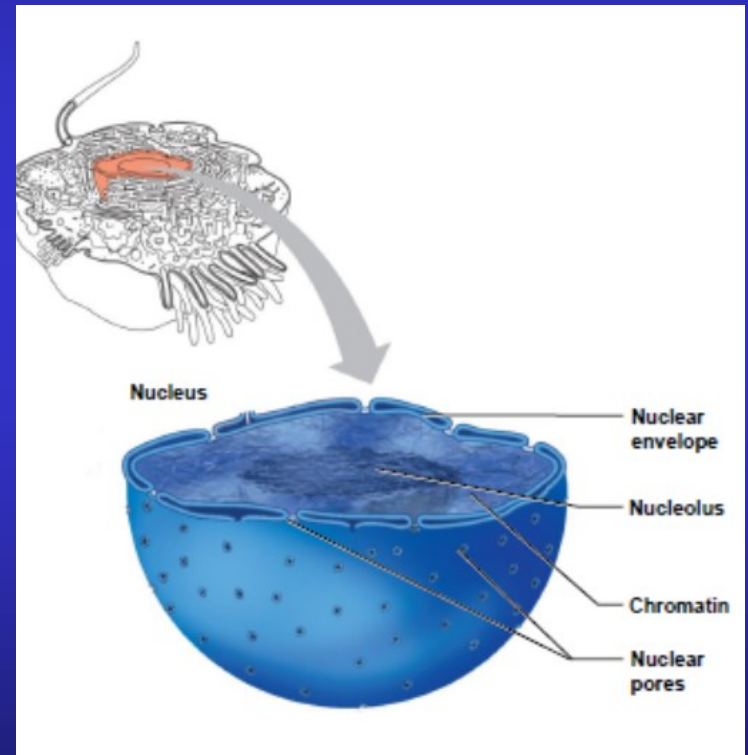
- Πυρήνας

- κέντρο ελέγχου του κυττάρου

- περικλείεται απο Πυρηνική μεμβράνη/ Πυρηνικός φάκελος (πορώδης διπλή μεμβράνη)

- Χρωματίνη (DNA +πρωτεΐνες)

- Πυρηνίσκος (RNA+pr) –θέσεις σύνθεσης του RNA (rPNA)



Κυτταρικός κύκλος

- Κυτταρικός κύκλος

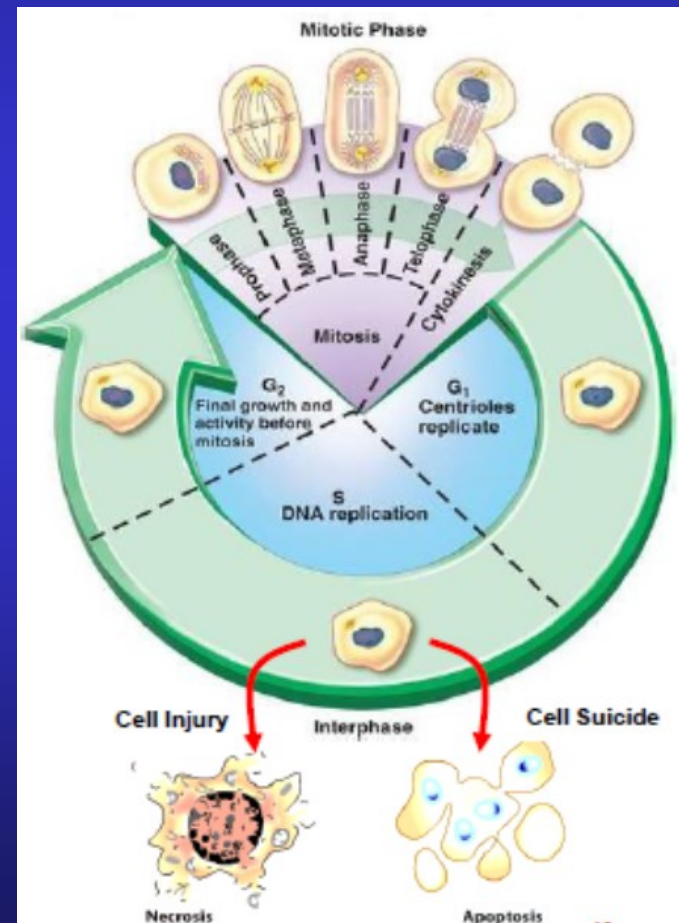
- σειρά αλλαγών που υφίσταται ένα κύτταρο

- Μεσόφαση

- Μίτωση – διπλασιαμός DNA

- σχηματίζονται τα χρωμοσώματα

- δημιουργούνται δύο θυγατρικά κύτταρα



Μηχανισμοί Κυτταρικής μεταφοράς

Συστήματα μεταφοράς

- Διαμεσολαβούν την **είσοδο** θρεπτικών συστατικών στο κυτταρόπλασμα
- Διευκολύνουν έξοδο των **παραπροϊόντων** του μεταβολισμού
- Διατηρούν ένα σταθερό περιβάλλον στο εσωτερικό του κυττάρου ρυθμίζοντας την είσοδο/έξοδο **ιόντων**
- Ενισχύουν την επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων με την έκκριση διαφόρων ουσιών

Μετακίνηση δια μέσου της μεμβράνης

- Κυτταρική Μεμβράνη=επιλεκτικός φραγμός

- ελεγχόμενη μετακίνηση διαμέσου της μεμβράνης
- ελάχιστα μόρια περνούν με διάχυση

-Παθητικές διεργασίες

– δεν απαιτούν ενέργεια

- Απλή διάχυση (diffusion)
- Διευκολυνόμενη διάχυση
- Ωσμωση
- Διήθηση

Ενεργητικές διεργασίες

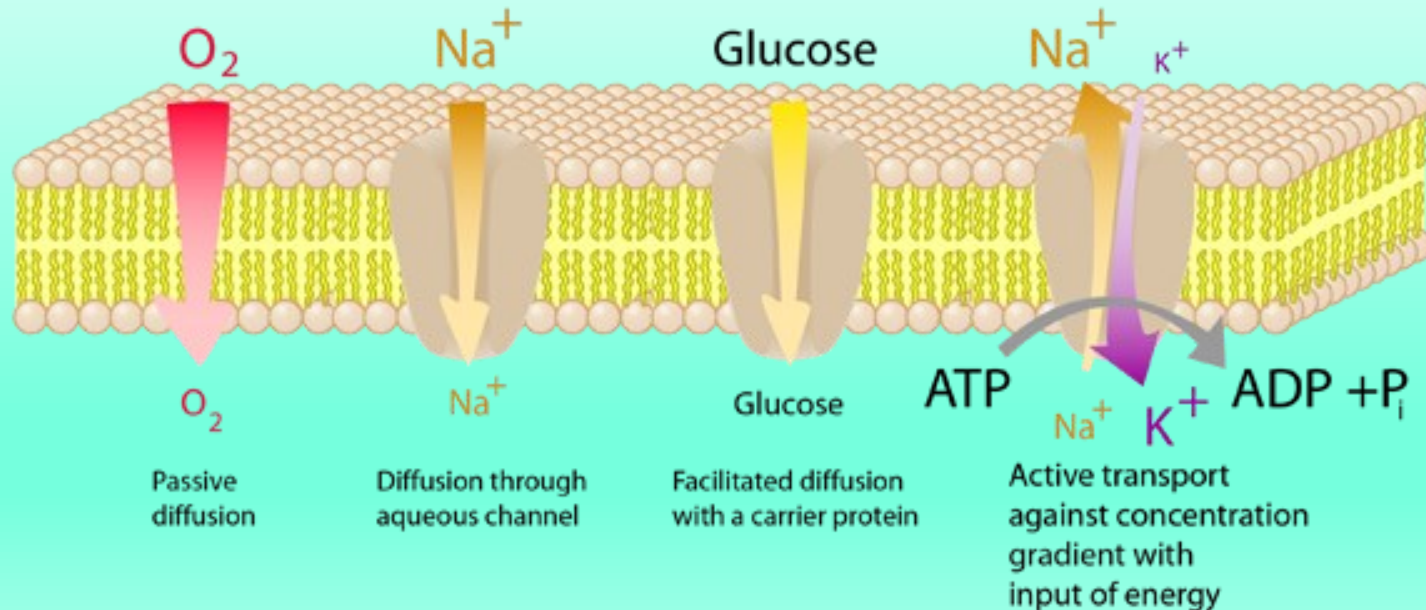
-απαιτούν ενέργεια

- Ενεργητική μεταφορά
- Ενδοκυττάρωση/εξωκυτταρωση

Συστήματα μεταφοράς

Passive transport systems involve motion from high concentration toward lower concentrations of the object being transported, and the energy that drives them is just random thermal energy.

Active transport



Διάχυση

- Απλή διάχυση (Diffusion)

- μεταφορά ουσιών από περιοχές με υψηλή συγκέντρωση σε περιοχές με χαμηλή συγκέντρωση

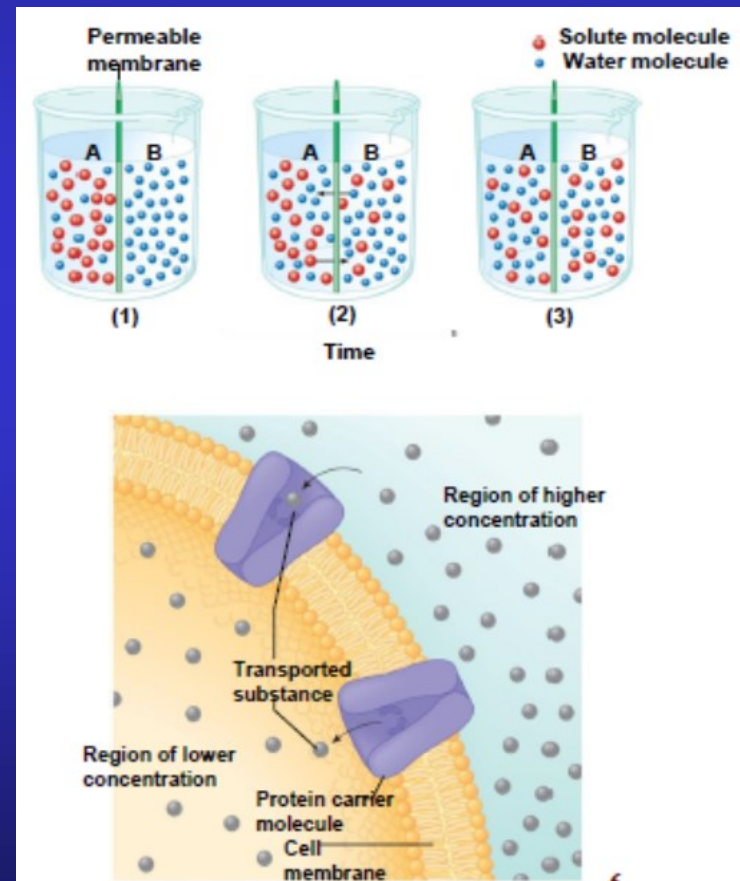
- οξυγόνο, διοξείδιο του άνθρακα, λιποδιαλυτές ουσίες

- Νόμος Fick*

- Διευκολυνόμενη (Facilitated)

- με την βοήθεια διαύλων ή μοριακών φορέων

- Γλυκόζη, αμινοξέα



Διάχυση

- Απλή διάχυση (Diffusion)

- μεταφορά ουσιών από περιοχές με υψηλή συγκέντρωση σε περιοχές με χαμηλή συγκέντρωση

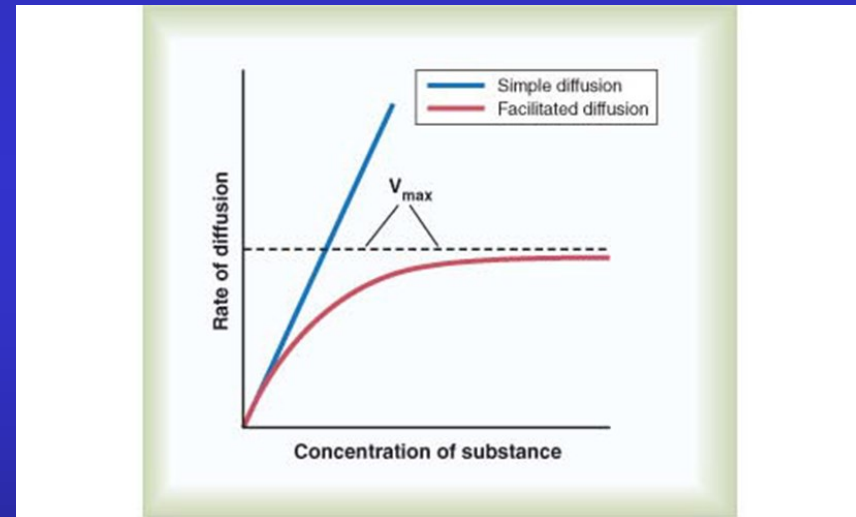
- οξυγόνο, διοξείδιο του άνθρακα, λιποδιαλυτές ουσίες

- Διευκολυνόμενη (Facilitated)

- με την βοήθεια διαύλων ή μοριακών φορέων

- Γλυκόζη, αμινοξέα

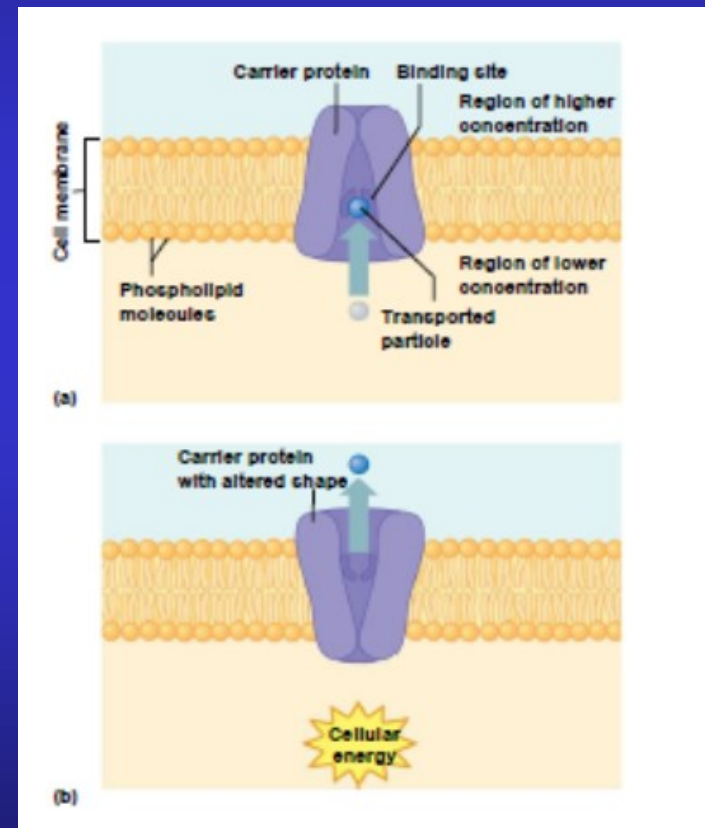
Σε αντίθεση με την απλή φτάνει σε μία τιμή V_{max}



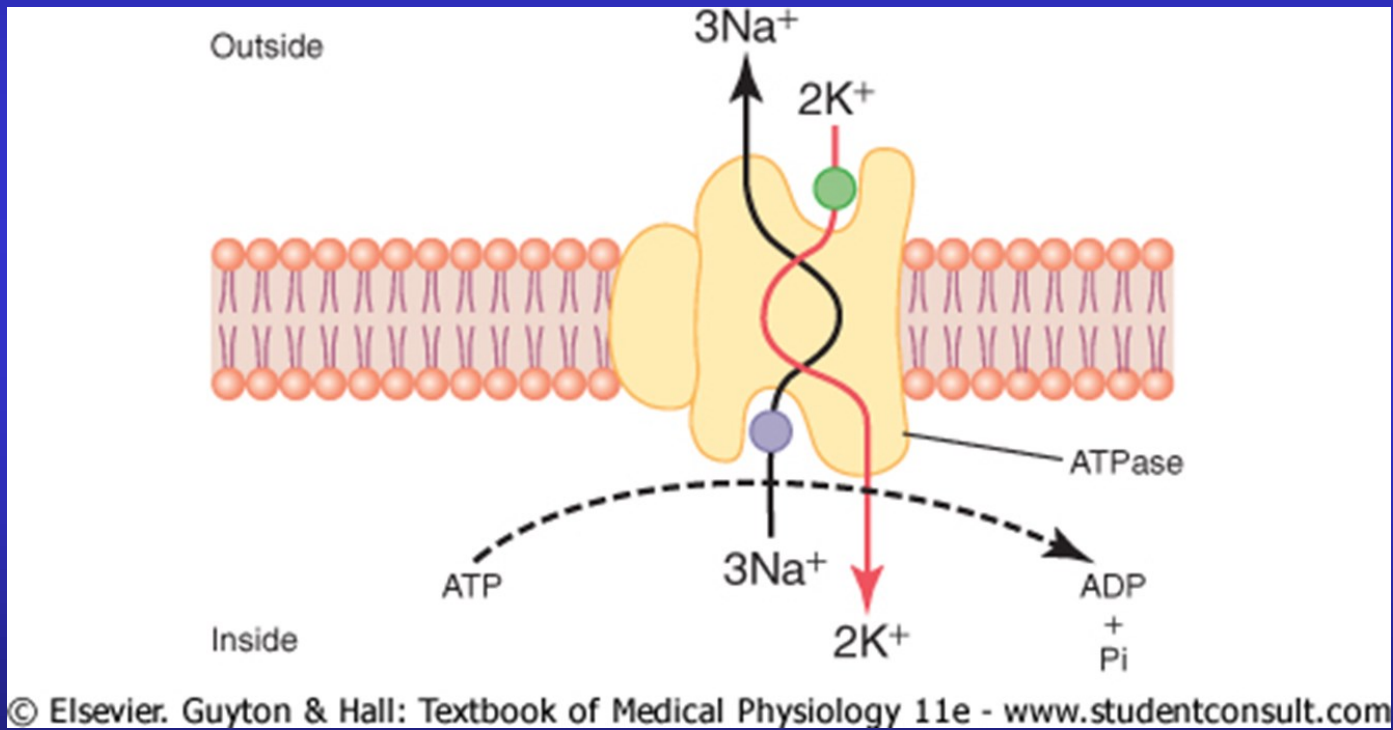
© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

Ενεργητική μεταφορά

- Ειδικά μόρια(φορείς)μεταφέρουν κάποιες ουσίες διαμέσου της μεμβράνης
 - από περιοχές χαμηλής σε περιοχές υψηλής συγκέντρωση (αντλίες)
 - σάκχαρα, αμινοξέα, ιόντα νατρίου, καλίου
- Καταναλώνεται ενέργεια



Ενεργητική μεταφορά



Χαρακτηριστικά μεταφοράς με πρωτεΐνες-φορείς

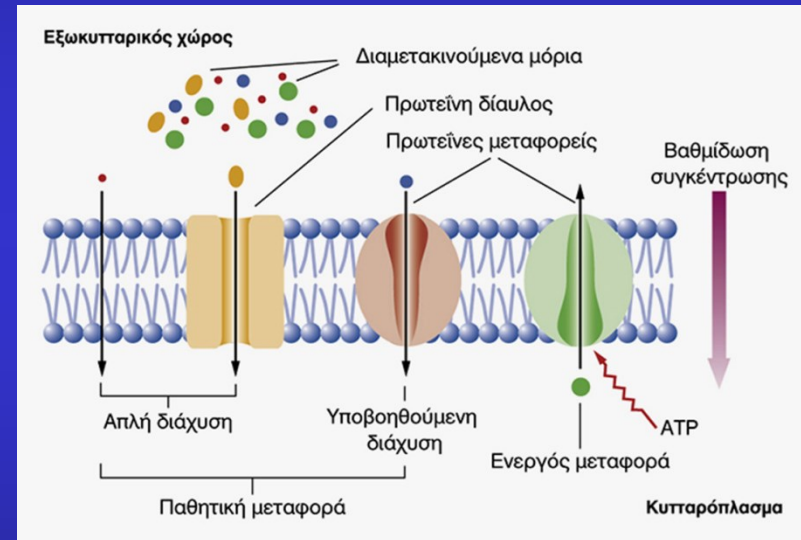
Διευκολυνόμενη διάχυση/ ενεργητική μεταφορά

Κορεσμός: Ο αριθμός των μορίων του φορέα είναι περιορισμένος

Ανταγωνισμός: Μόρια δομικώς όμοια είναι δυνατό να ανταγωνίζονται ως προς τη σύνδεσή τους με το φορέα

Ειδικότητα: Υπάρχουν ειδικοί φορείς για ορισμένες ουσίες ή για ορισμένες ομάδες ουσιών- στερεοειδικότητα (D-glucose)

Αναστολή: μια ουσία, δομικά ανόμοια με τη μεταφερόμενη, συνδέεται με τα μόρια του φορέα κατά τρόπο που να ελαττώνεται η συγγένειά του προς το φυσιολογικό υπόστρωμα μεταφοράς



Check this out



Ωσμωση

- Μετακίνηση νερού διαμέσου μιας μεμβράνης

-μεταφορά ουσιών από περιοχές με υψηλή συγκέντρωση σε περιοχές με χαμηλή συγκέντρωση

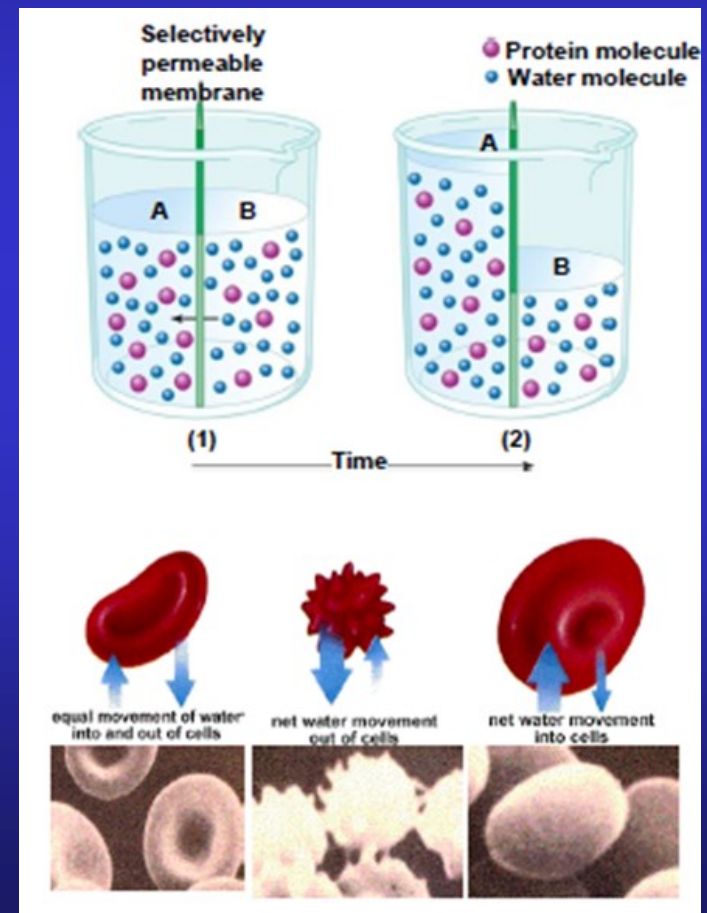
-το νερό κινείται ώστε να 'αραιώσει' την υψηλή συγκέντρωση των διαλυμένων ουσιών

- Διάλυμα (π.χ. Ορός)

Ισοτονικό-ίδια συγκέντρωση

Υπερτονικό-υψηλότερη συγκέντρωση

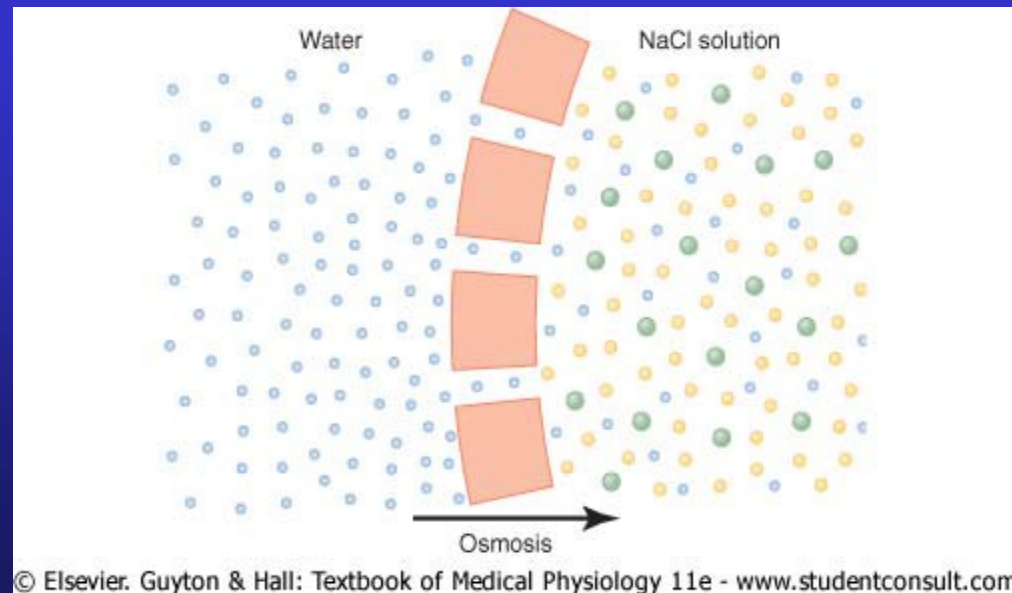
Υποτονικό –χαμηλότερη συγκέντρωση



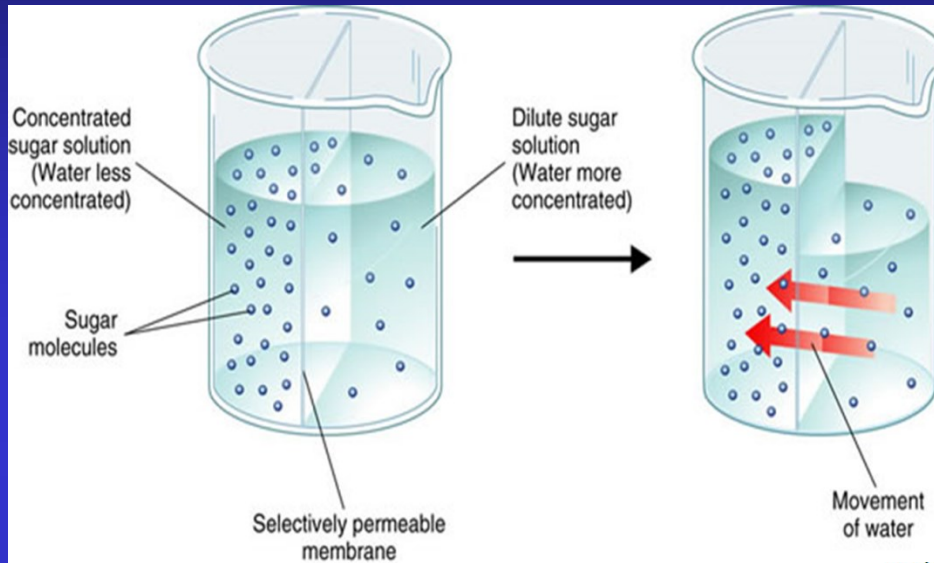
Ωσμωση

Το φαινόμενο της διέλευσης μορίων νερού, μέσω ημιδιαπερατής μεμβράνης από το διάλυμα μικρότερης συγκέντρωσης (αραιότερο) προς το διάλυμα μεγαλύτερης συγκέντρωσης σε διαλυμένη ουσία (πυκνότερο).

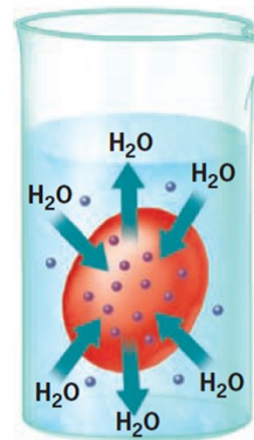
Ωσμωτική πίεση η πίεση που πρέπει να ασκηθεί στο πυκνότερο διάλυμα για να αποτραπεί η ροή του νερού προς αυτό



Ωσμωση

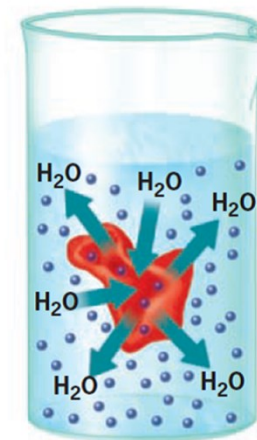


(a) Hypotonic solution



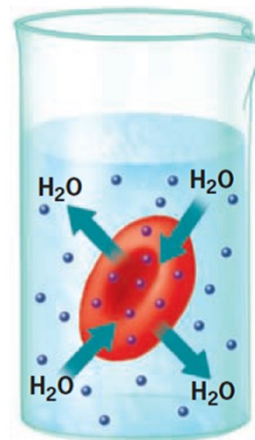
Net water gain
Cell swells

(b) Hypertonic solution



Net water loss
Cell shrinks

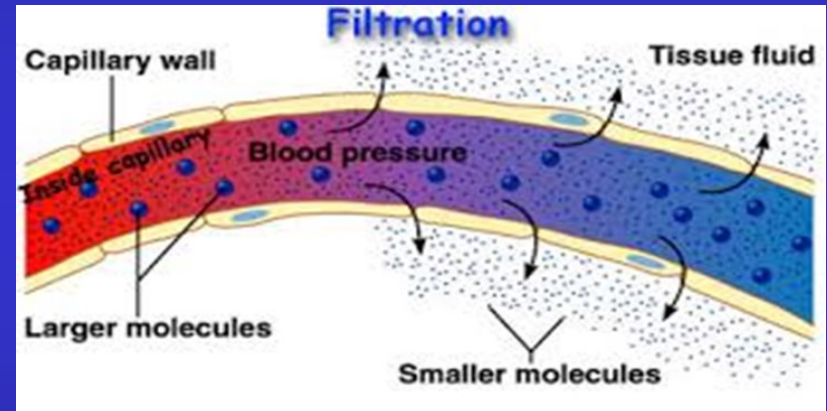
(c) Isotonic solution



No net loss or gain

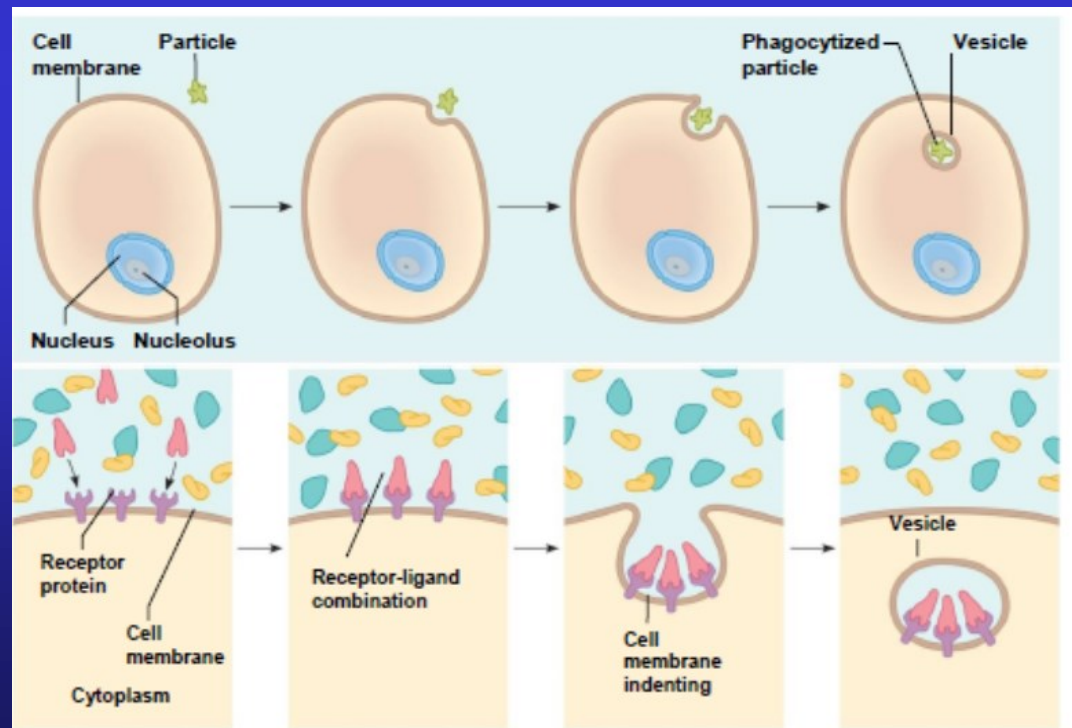
Διήθηση

- Η διέλευση ενός υγρού διαμέσου των πόρων διαχωριστικής μεμβράνης με την επιδραση υδροστατικής πίεσης.
- Το υγρό που διέρχεται συνοδεύεται και από τις διαλυμένες ουσίες που περιέχει εφόσον το μέγεθος τους επιτρέπει την διόδό τους διαμέσου των πόρων της μεμβράνης
- Το ποσό του υγρού που διηθείται στην μονάδα του χρόνου είναι ανάλογο προς την **διαφορά πίεσεως**, το **εμβαδό** της **επιφάνειας διήθησης** και την διαπερατότητά της μεμβράνης



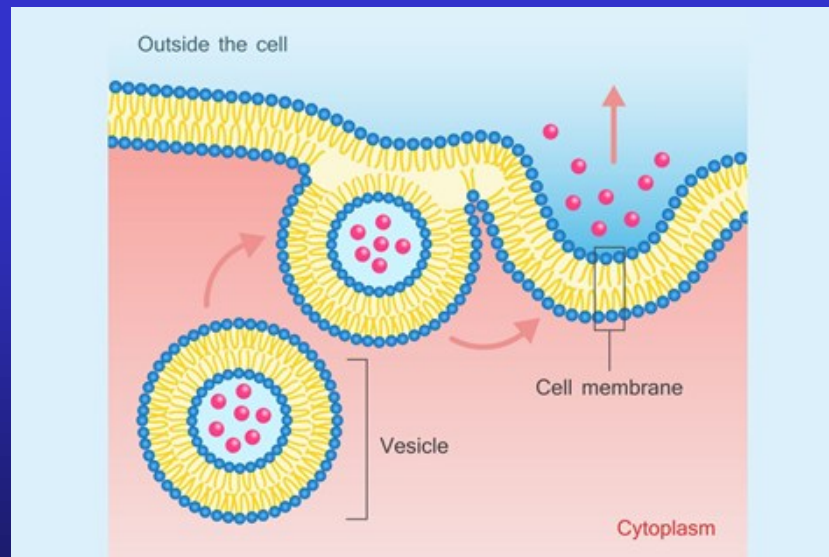
Ενδοκυττάρωση (Endocytosis)

- Μεταφορά μεγαλομοριακών ουσιών
- Το κύτταρο μεταφέρει στο εσωτερικό μια ουσία σχηματίζοντας κυστίδιο που την περιβάλλει



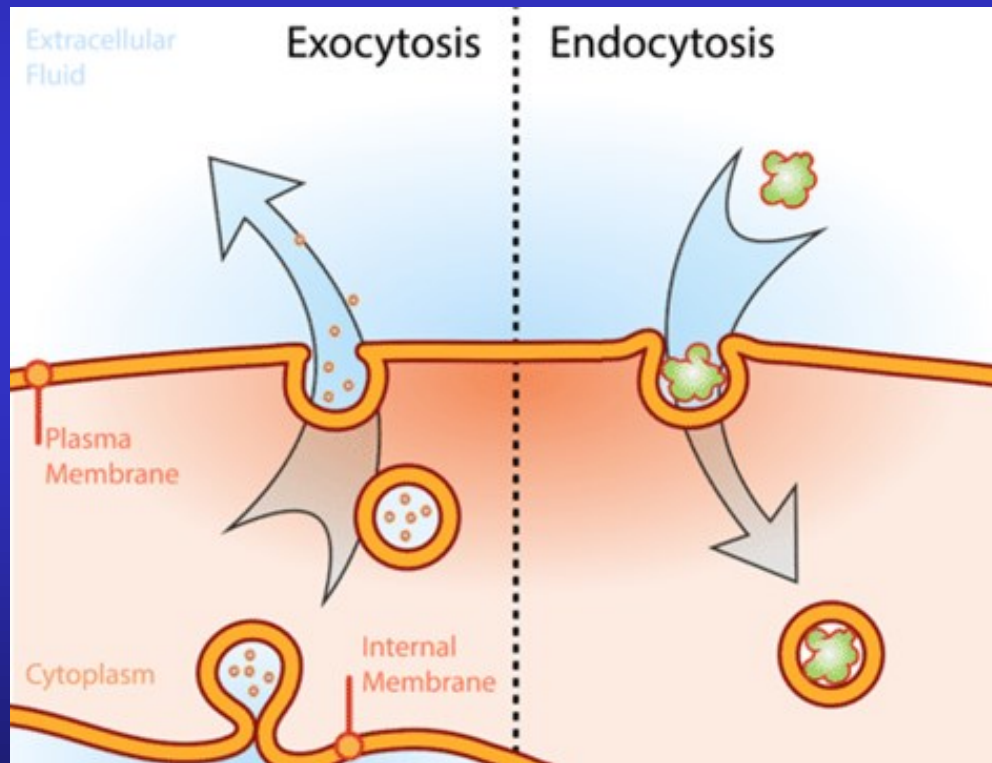
Εξωκυττάρωση (Exocytosis)

- Το αντίθετο της ενδοκυττάρωσης
- Οι ουσίες εσωκλείονται σε κυστίδια τα οποία μετά από σύντηξη με την κυτταρική μεμβράνη απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους έξω από το κύτταρο π.χ. απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή (Ach –t SNARE)



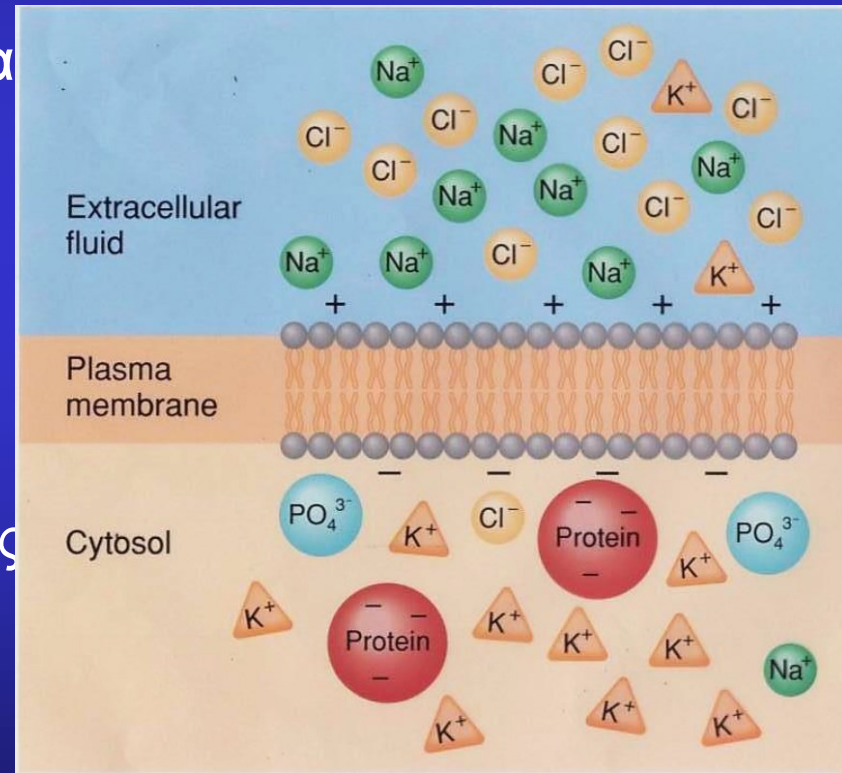
Εξωκυττάρωση – Ενδοκυττάρωση

Ενεργητικές Διαδικασίες

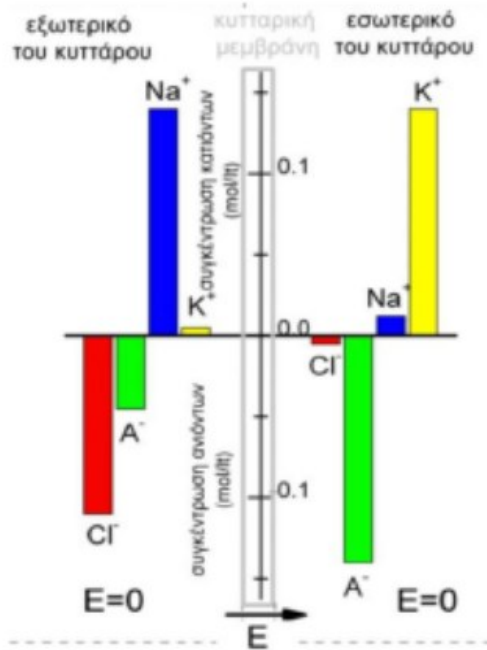


Ηλεκτροχημική διαφορά κυτταρικής μεμβράνης-Δυναμικό ηρεμίας

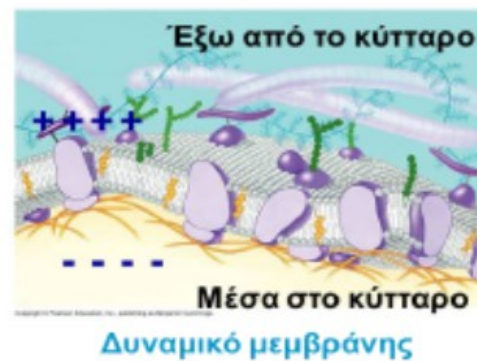
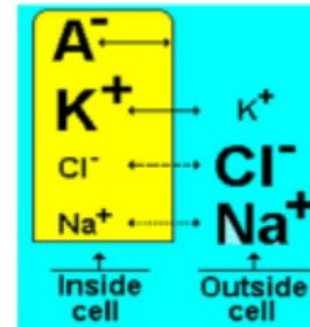
- Οφείλεται στην επιλεκτική διαπερατότητα
- Ηλεκτροχημική Διαφορά
 - Διαφορά στην **συγκέντρωση** των χημικών ουσιών στις δυο πλευρές της μεμβράνης
 - Διαφορά στην κατανομή **φορτίων** στις δύο πλευρές της μεμβράνης
- Καθορίζει το δυναμικό της μεμβράνης
- Για την γένεση και σύντηξη V της μεμβράνης υπεύθυνη η **αντλία Na⁺/K⁺**



Ηλεκτροχημική διαφορά κυτταρικής μεμβράνης

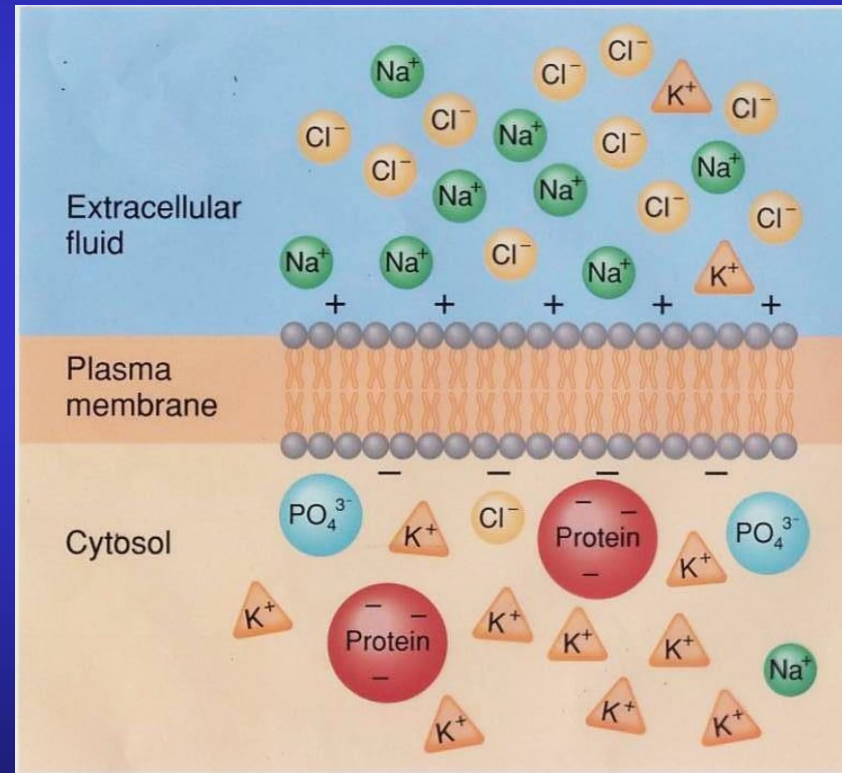


Οι συγκεντρώσεις ιόντων είναι πολύ διαφορετικές μέσα και έξω από το κύτταρο.



Ηλεκτροχημική διαφορά κυτταρικής μεμβράνης-Δυναμικό ηρεμίας

- **Δυναμικό μεμβράνης (-70 μέχρι -90)**
 - με αρνητική την εσωτερική και θετική την εξωτερική επιφάνεια
 - είναι το αθροιστικό αποτέλεσμα της παθητικής και ενεργητικής μεταφοράς των ιόντων Na^+ , K^+ , Cl^-
 - οφείλεται στην ασύμμετρη κατανομή φορτίων εκατέρωθεν της μεμβράνης

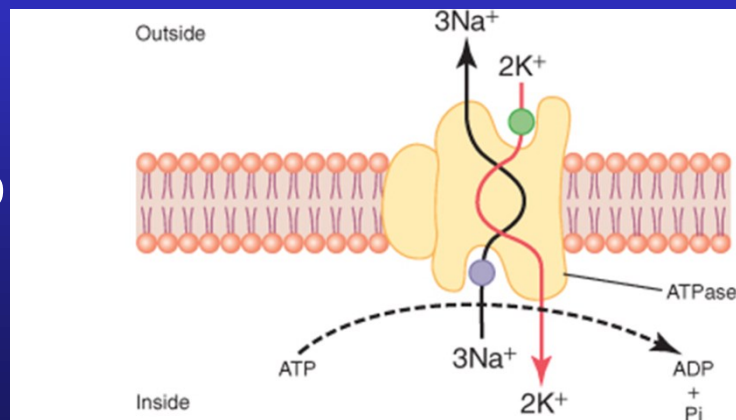
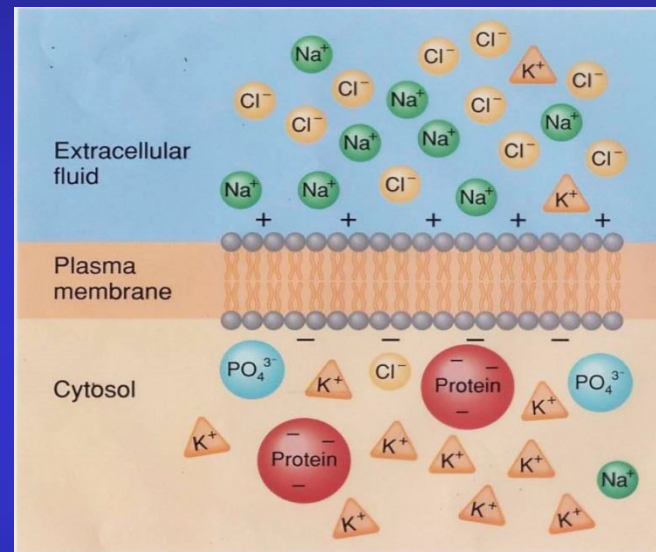


Ηλεκτροχημική διαφορά κυτταρικής μεμβράνης-Δυναμικό ηρεμίας

- Παράγοντες ασυμμετρίας στην κατανομή των ιόντων είναι

α) Για την παθητική μεταφορά, η διαφορετική διαπερατότητα της μεμβράνης για τα διάφορα είδη ιόντων και το φαινόμενο *Donnan*

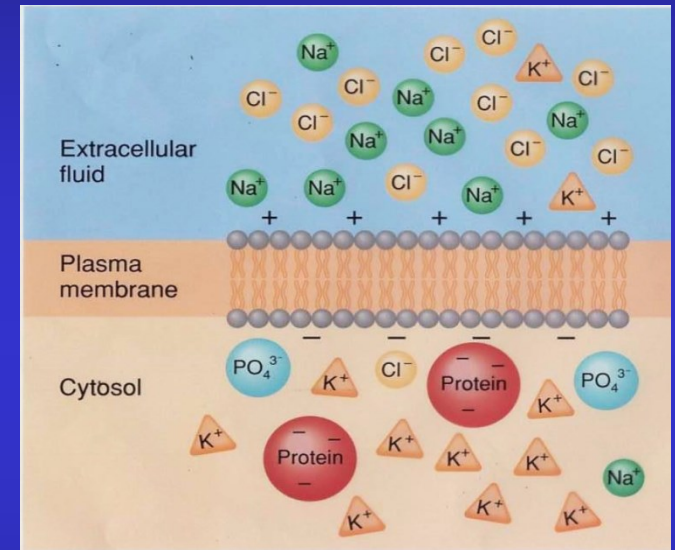
β) Για την ενεργητική μεταφορά, η ανισότητα στην διακίνηση του Na^+ και K^+ από την λειτουργία της αντλίας Na^+/K^+ (3/2)



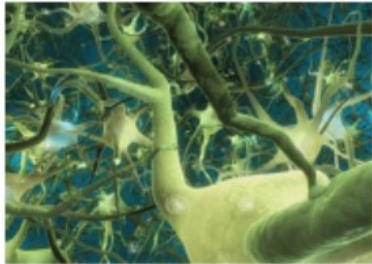
Ηλεκτροχημική διαφορά κυτταρικής μεμβράνης-Δυναμικό ηρεμίας

- Φαινόμενο Donnan.

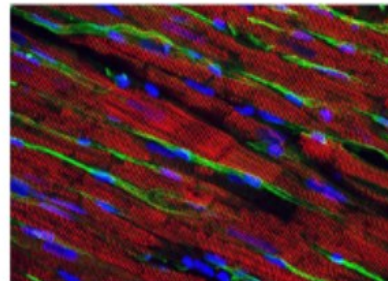
Φαινόμενο που δημιουργείται λόγω του ότι στο εσωτερικό του κυττάρου υπάρχουν αρνητικά ιόντα (πρωτεΐνες ενωμένες με διάφορες ρίζες π.χ. Φωσφορικές, θειικές) που δεν διέρχονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης



Δυναμικό δράσης-Διεγέρσιμα κύτταρα



Νευρικά και μυϊκά κύτταρα: Δύο είδη κυττάρων που διεγείρονται.

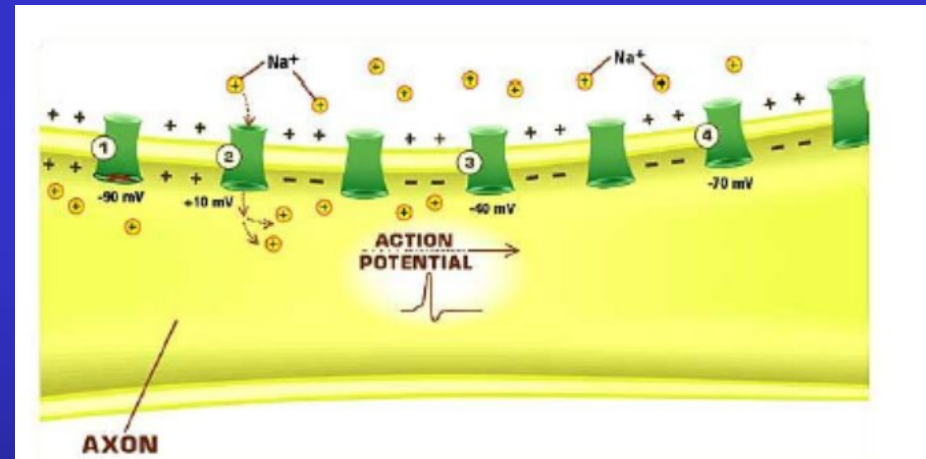


Δυναμικό ενέργειας

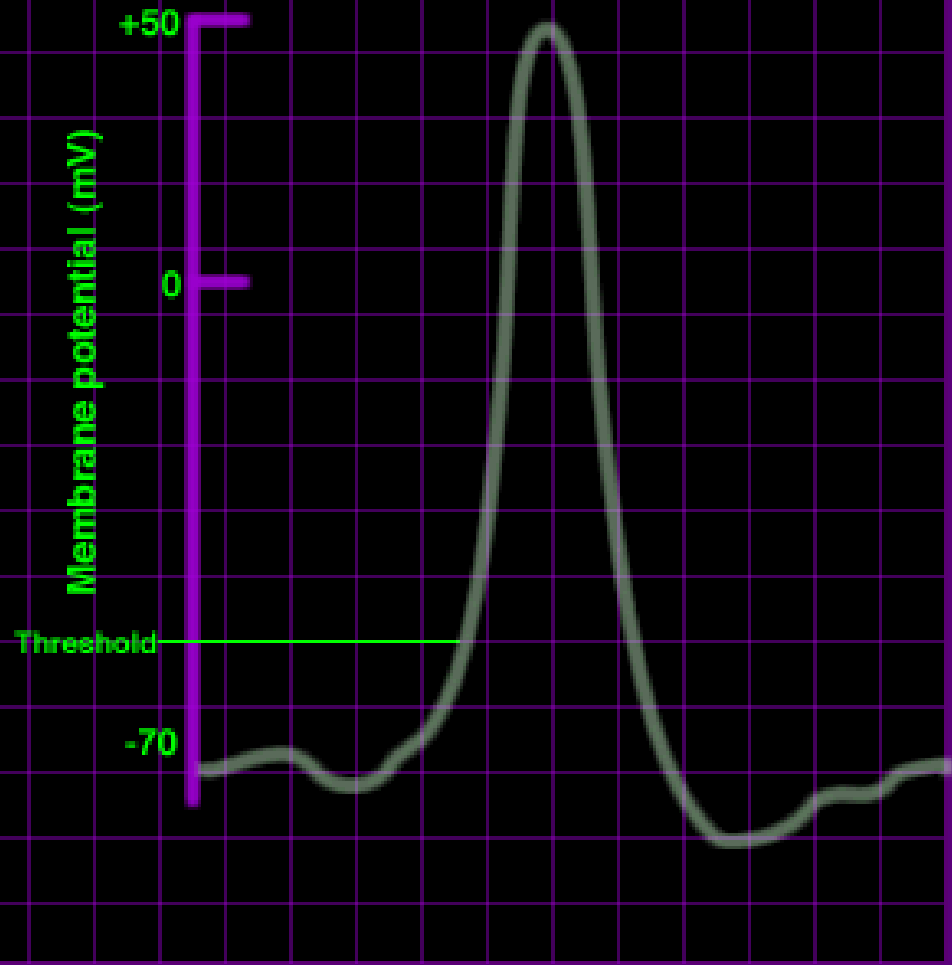
- Κάθε δυναμικό ενέργειας

-αρχίζει με απότομη μεταβολή του φυσιολογικού δυναμικού που είναι αρνητικό, σε θετικό

-τερματίζεται με εξίσου ταχεία επιστροφή σε αρνητική τιμή



ACTION POTENTIAL

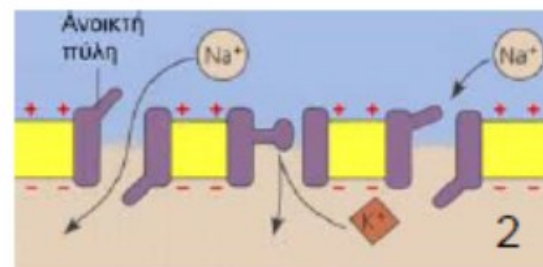
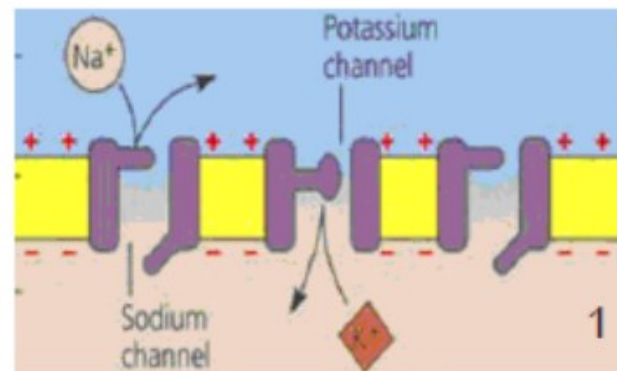


Δυναμικό ενέργειας στην κυτταρική μεμβράνη

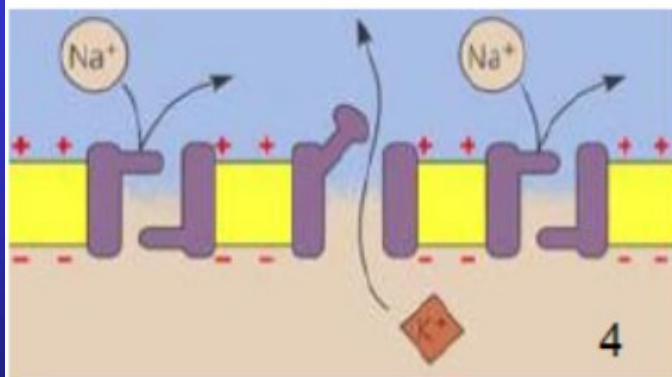
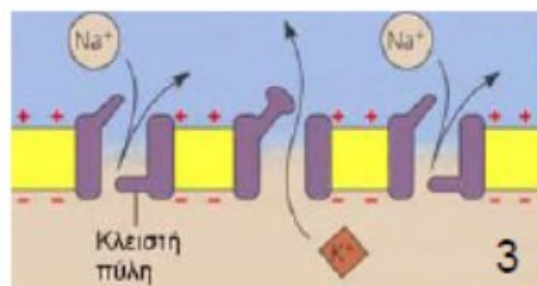
(1/3)

1. Κατάσταση ηρεμίας – Δυναμικό ηρεμίας: Τα κανάλια των ιόντων ανοιγοκλείνουν τυχαία, με πιθανότερη θέση την κλειστή θέση. Έτσι ιόντα δεν μπορούν να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη.

2. Διέγερση – Εκπόλωση (διάρκεια εκπόλωσης: 1msec): Ένα τοπικό ερέθισμα αναγκάζει μερικά κανάλια νατρίου να ανοίξουν με αποτέλεσμα ιόντα νατρίου να διαχυθούν στο εσωτερικό του κυττάρου. Το δυναμικό της μεμβράνης γίνεται λιγότερο αρνητικό (εκπόλωση της μεμβράνης). Καθώς η μεμβράνη εκπολώνεται, ξεπερνώντας το δυναμικό κατωφλίου-ουδός (-50 έως -55 mV), παράγεται δυναμικό δράσης. Οι διαυλοι Na^+ μεταπίπτουν ταχύτατα σε μία ειδική αδρανή διαμόρφωση και δεν μπορούν να ανοίξουν πάλι.



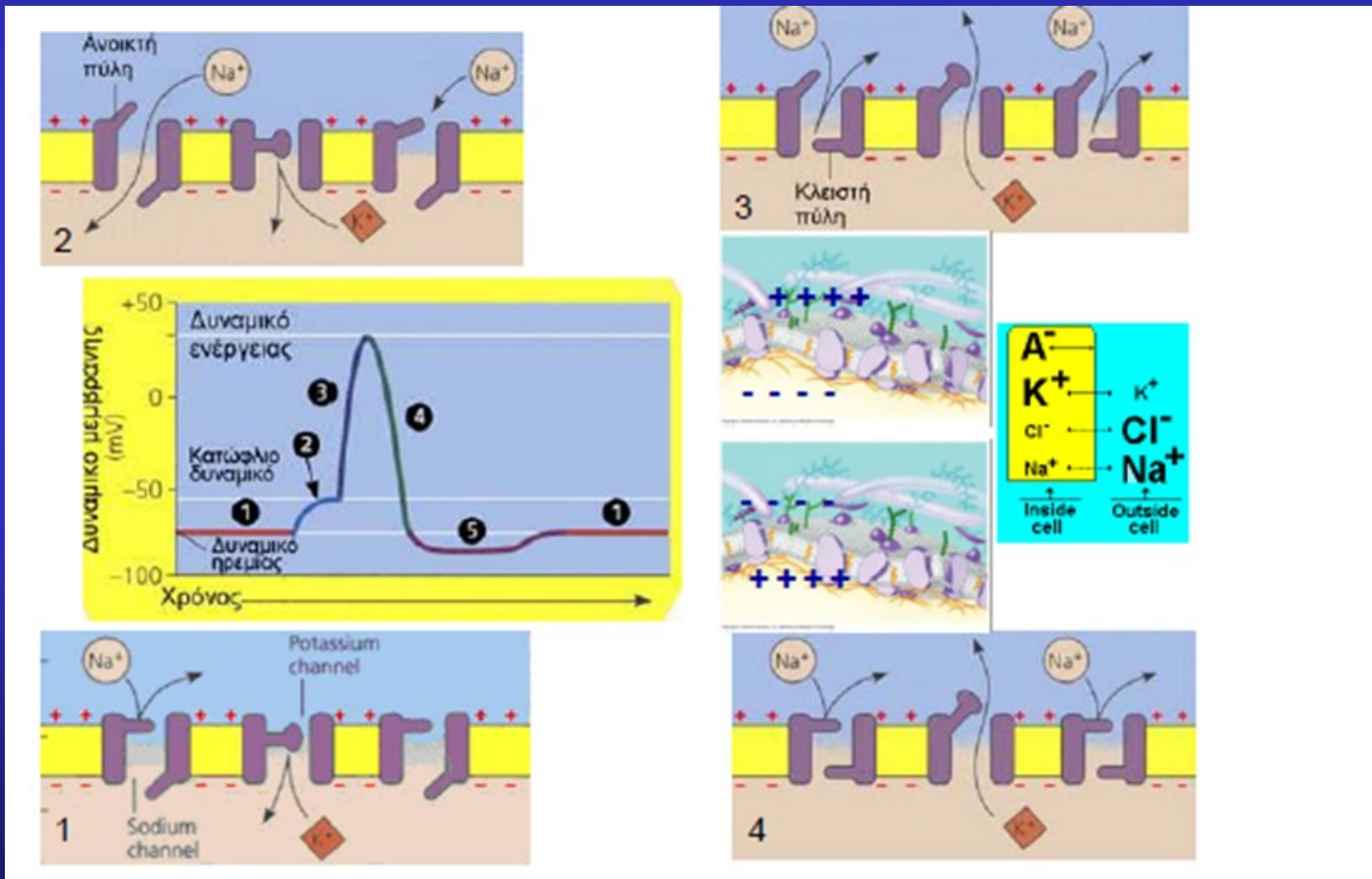
Δυναμικό ενέργειας στην κυτταρική μεμβράνη (2/3)



3. Ενεργοποίηση των καναλιών καλίου: Όταν το δυναμικό ενέργειας φτάσει στο υψηλότερο σημείο ($\sim 30\text{mV}$) ενεργοποιούνται τα κανάλια καλίου. Έτσι, τα ιόντα K^+ αρχίζουν να διαρρέουν από το κύτταρο προς την κατεύθυνση της ηλεκτροχημικής τους βαθμίδωσης. Δηλαδή εξέρχονται του κυττάρου.

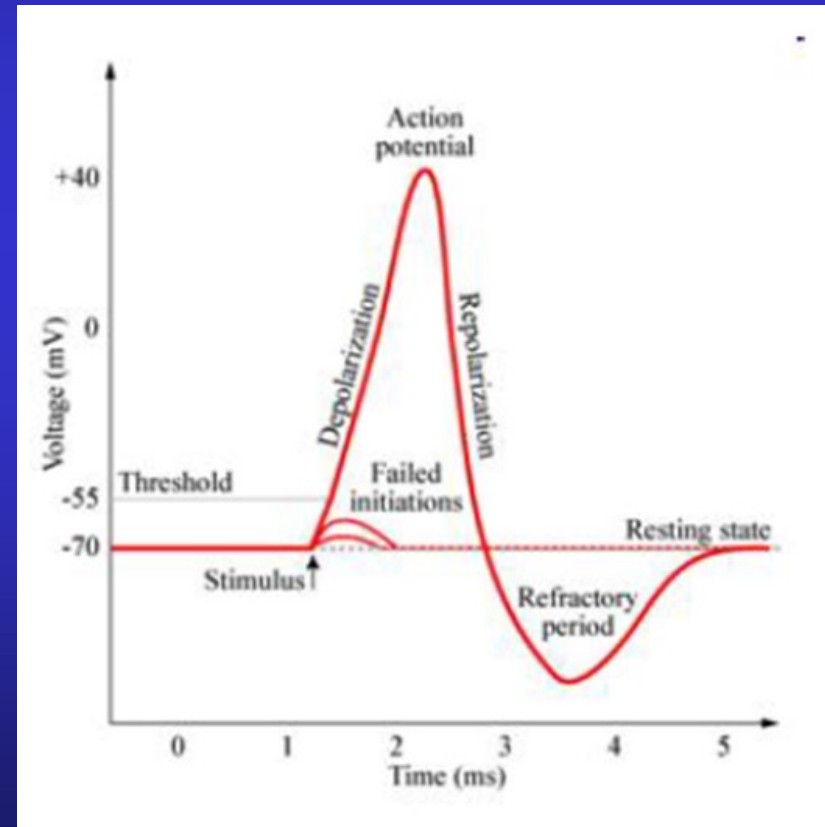
4. Υπερπόλωση: Ενώ οι διάυλοι νατρίου παραμένουν κλειστοί, οι πύλες καλίου αργούν να κλείσουν, με αποτέλεσμα το μεμβρανικό δυναμικό να γίνεται πιο αρνητικό από την τιμή του δυναμικού ηρεμίας.

Δυναμικό ενέργειας στην κυτταρική μεμβράνη (3/3)



Δυναμικό δράσης «όλον ή ουδέν»

- Ενα ασθενές ερέθισμα δεν προκαλεί αλλαγές στο ηλεκτρικό δυναμικό της μεμβράνης (υποουδικό ερέθισμα)
- **Δυναμικό κατωφλίου-ουδός**
Η ελάχιστη τιμή του μεμβρανικού δυναμικού που πρέπει να ξεπεραστεί για να προκληθεί δυναμικό δράσης. Συνήθως -65 έως 55mV



Πόσο σημαντικό είναι το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης?

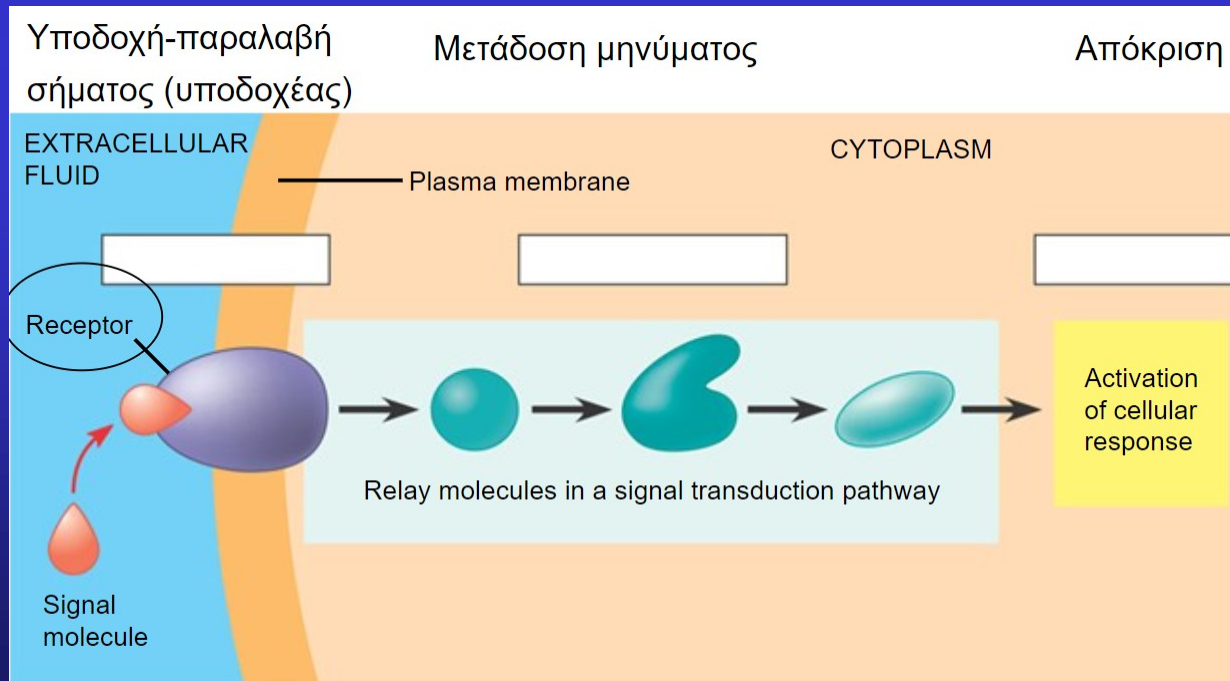
- Χωρίς το δυναμικό ηρεμίας τα κύτταρα:
 - 1) Δεν θα μπορούσαν να διεγερθούν
 - 2) Δεν θα μπορούσαν να παράγουν δυναμικά ενέργειας
 - 3) Δεν θα μπορούσαν να μεταδώσουν έναν παλμό

Εν κατακλείδι, ακριβώς επειδή υπάρχει το δυναμικό ηρεμίας μεταδίδονται τα ηλεκτρικά βιοσήματα στους ζώντες οργανισμούς

Διακυτταρική επικοινωνία

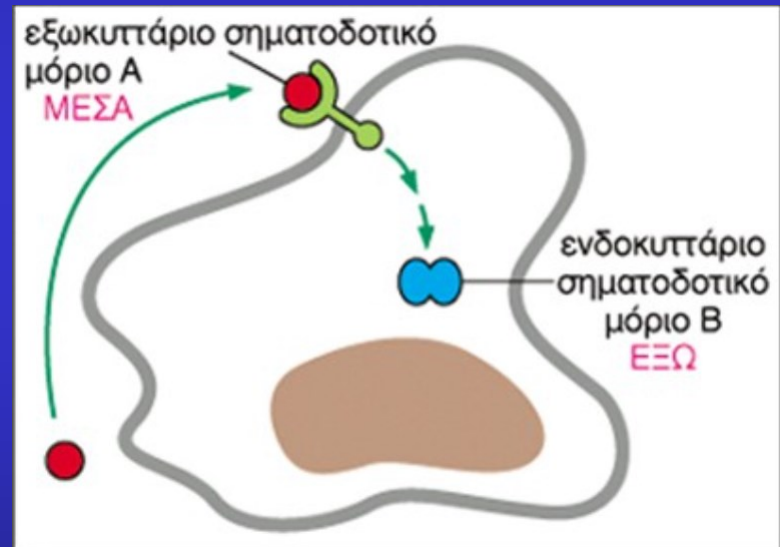
Αρχές Σηματοδότησης

- Παραλαβή σήματος → Μεταβίβαση σήματος
- 1) Σήμα/ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ—2) Μεταβίβαση σήματος—3) Απόκριση Σήματος



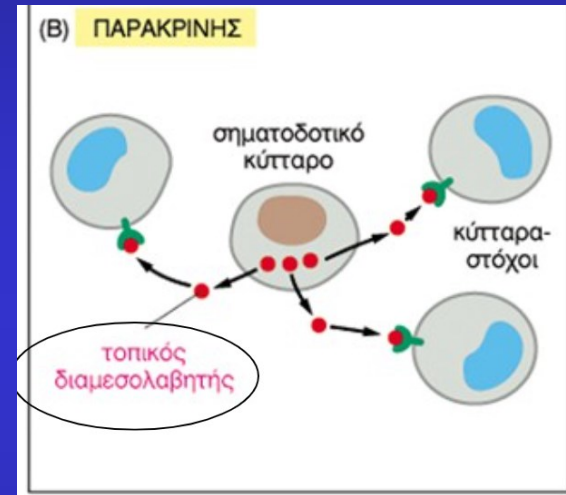
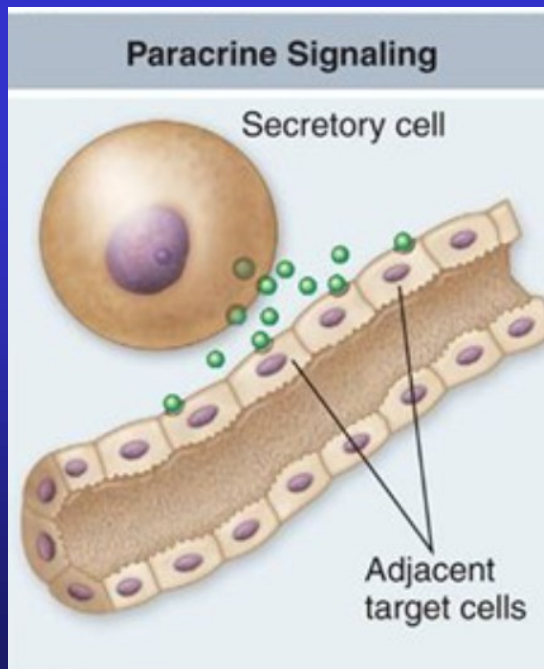
Αρχές Σηματοδότησης

- Παραγωγή μορίου
- Σηματοδοτικό κύτταρο
- Υποδοχέας
- Μεταβίβαση σήματος
- Σηματοδοτική οδός
- Απόκριση κυττάρου



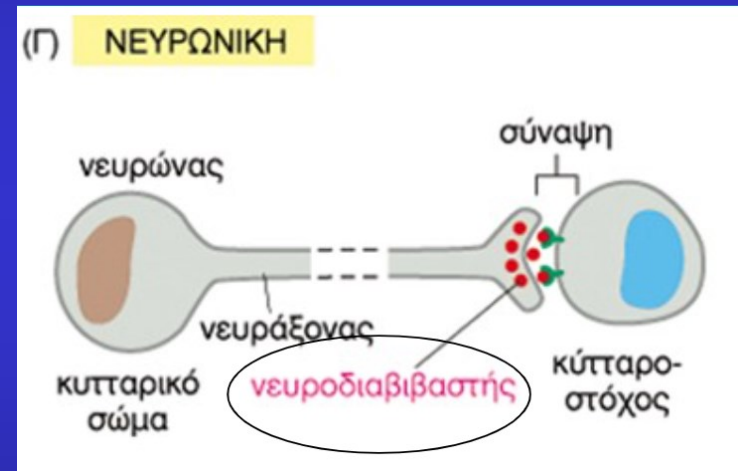
Αρχές Σηματοδότησης

- Παρακρινής σηματοδότηση (κοντινής επαφής)



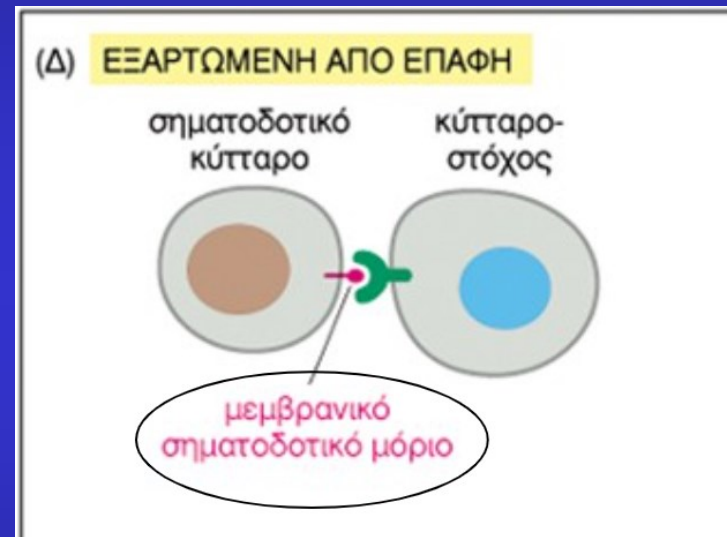
Αρχές Σηματοδότησης

- Σηματοδότηση με σύναψη (νευρωνική σηματοδότηση)
- Νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται από προσυναπτικό νευρικό κύτταρο και προσδένεται σε Υποδοχείς στο μετασυναπτικό νευρικό κύτταρο ή σε μυϊκό κύτταρο στην τελική κινητική (νευρομυϊκή σύναψη)



Αρχές Σηματοδότησης

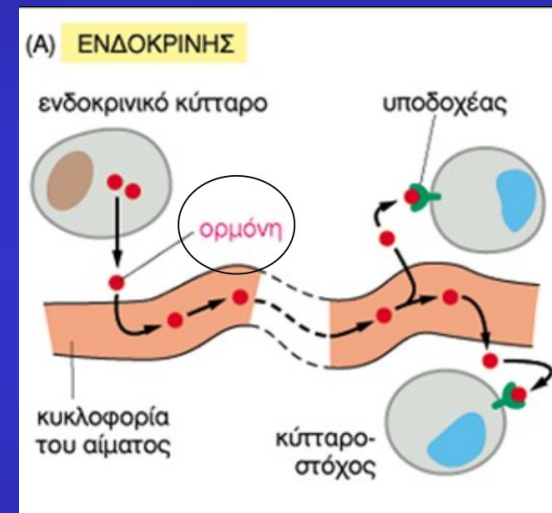
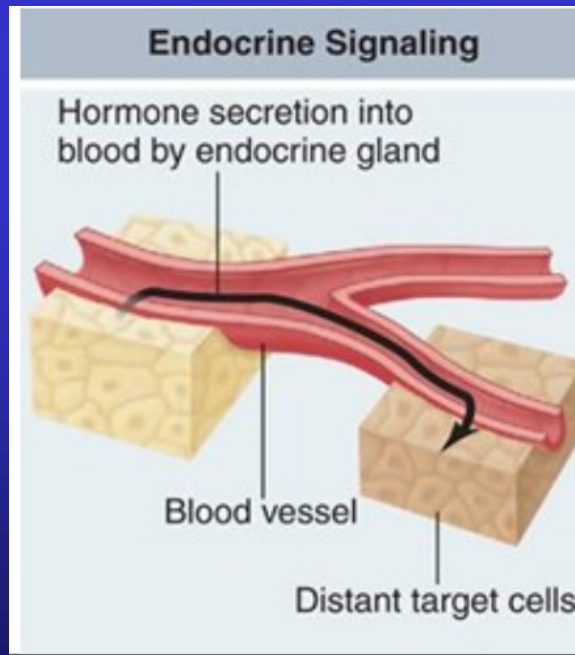
- Εξαρτώμενη από επαφή (Υποδοχείς)
- Μόρια στην επιφάνεια ενός κυττάρου αναγνωρίζονται από Υποδοχείς σε κοντινά κύτταρα



** Κοντινής επαφής
Εμβρυική ανάπτυξη

Αρχές Σηματοδότησης

- **Ενδοκρινής** (εξ αποστάσεως)
- Ορμόνες (hormone signalling)



Αρχές Σηματοδότησης

Η πολυπλοκότητα μεταγωγής σήματος εξαρτάται

- 1) Τον Υποδοχέα του κυττάρου/στόχου
- 2) Είδη διαφορετικών Υποδοχέων των κυττάρων

Αρχές Σηματοδότησης

(Α) μυοκαρδιακό κύτταρο

ακετυλοχολίνη

ΕΛΑΤΤΩΣΗ ΤΗΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΣΥΣΤΟΛΗΣ

(Β) κύτταρο σιελογόνου αδένου

υποδοχέας

ΕΚΚΡΙΣΗ

(Γ) γραμμωτό μυϊκό κύτταρο

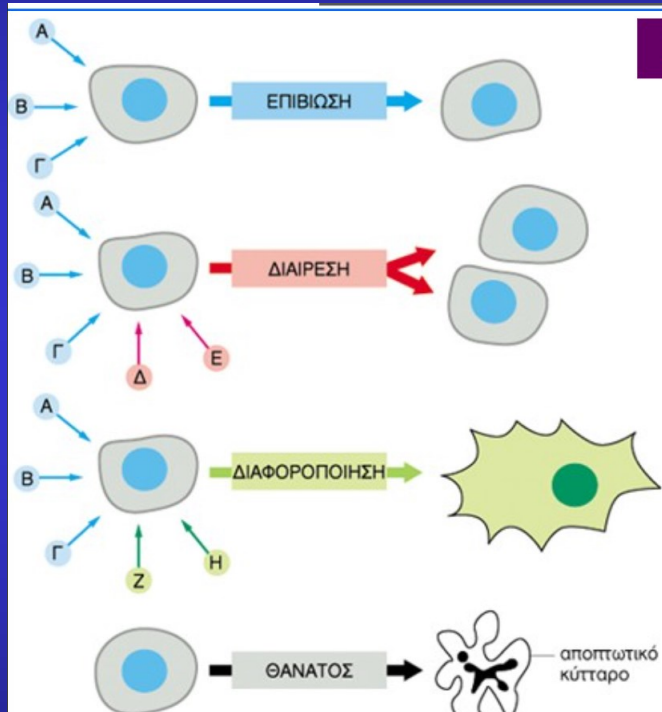
ΣΥΣΤΟΛΗ

(Δ) ακετυλοχολίνη

$$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$$

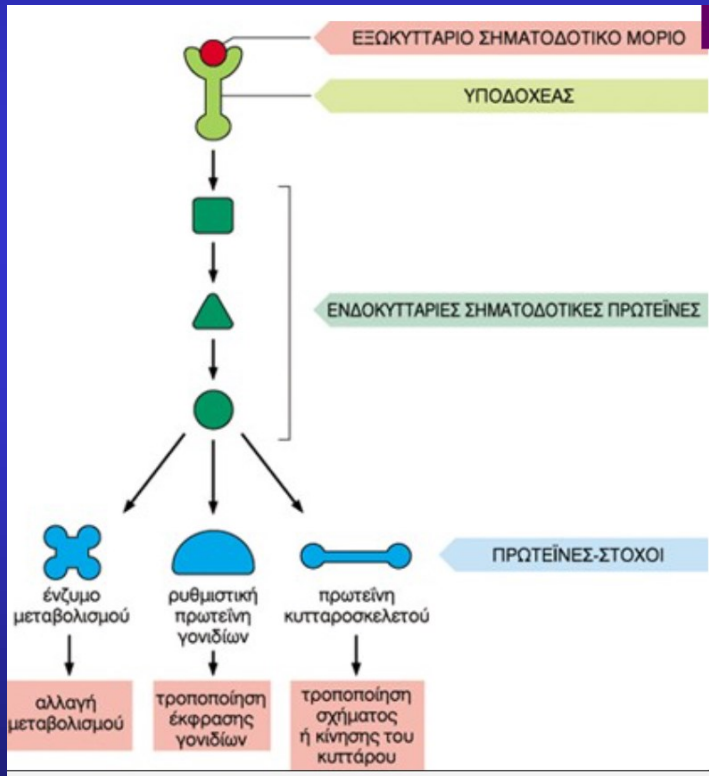
Το ίδιο μόριο (Ach) επάγει διαφορετικού είδους απόκριση ανάλογα με το κύτταρο στόχο

Αρχές Σηματοδότησης



Ομάδες υποδοχέων αναγκάζουν το κύτταρο να απαντά με διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια

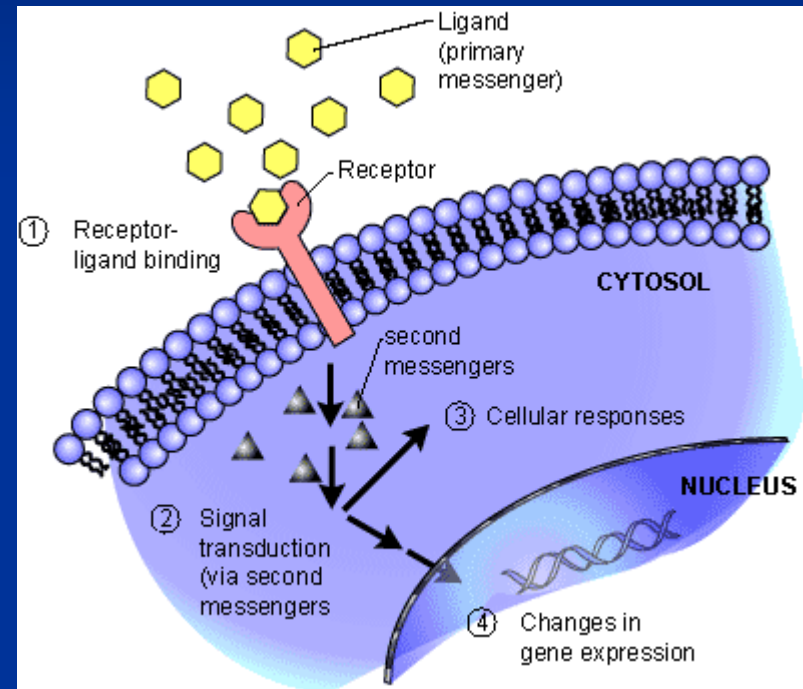
Αρχές Σηματοδότησης



- Η διαδικασία της σηματοδότησης ξεκινάει όταν το εξωκυττάριο σήμα προσδεθεί στον **Υποδοχέα**
- Αυτή η σύνδεση αλλάζει την συμπεριφορά του κυττάρου για να απαντήσει στο εξωτερικό σήμα

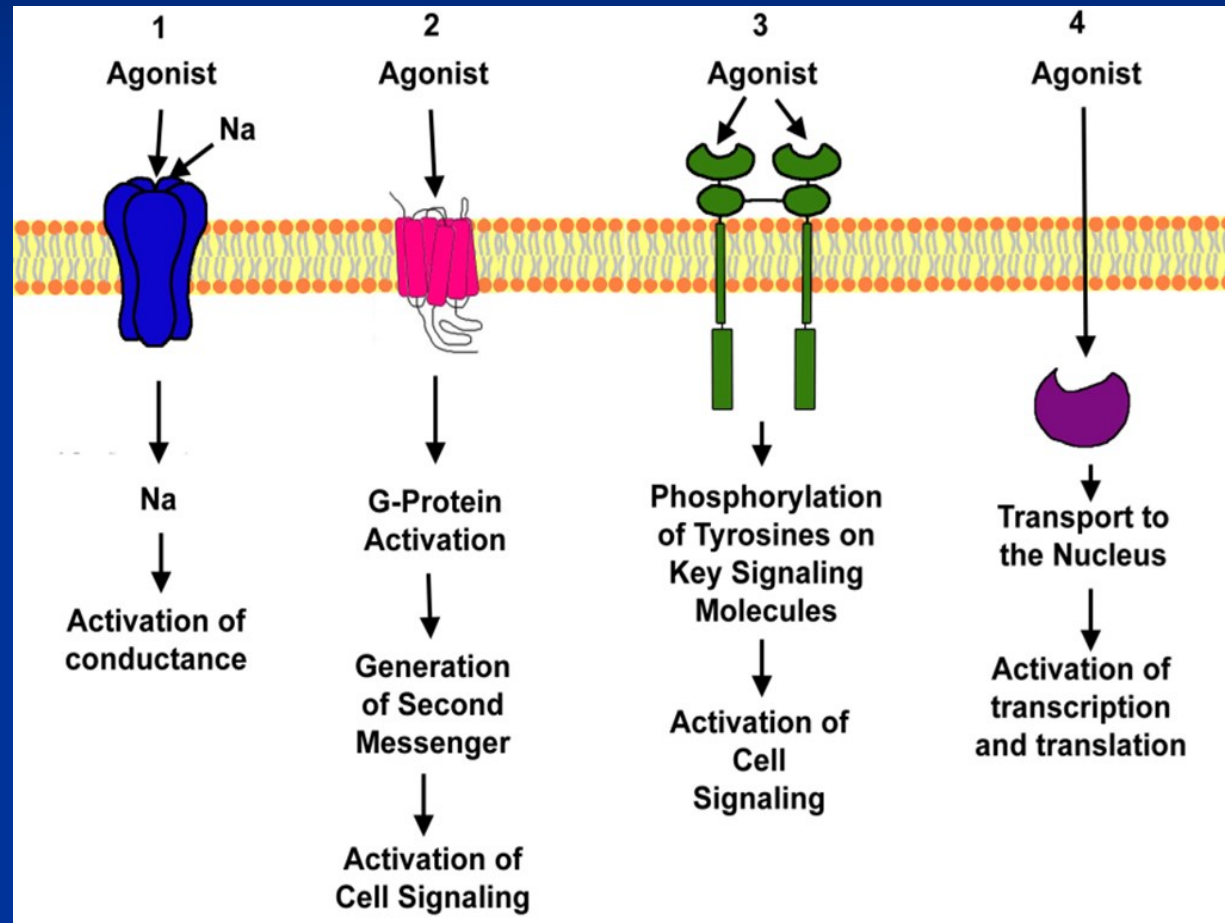
Υποδοχέας

- Μία μακρομοριακή πρωτεΐνη στην επιφάνεια είτε στο εσωτερικό του κυττάρου
- Έχει σχεδιασθεί από τη φύση για να αλληλεπιδρά με ένα ενδογενές μόριο
- Μπορεί να αλληλεπιδράσει με ένα φάρμακο εάν έχει την ανάλογη χημική δομή και να προκαλέσει μία απάντηση
- Ligand(πρόσδεμα)-μόριο που συνδέεται με ένα άλλον μόριο-στόχο
- Σήμα (ligand) και Υ είναι ανιχνευτής σήματος



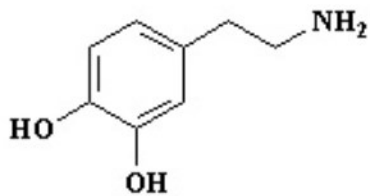
Κατηγορίες Υποδοχέων

- Υποδοχείς που ελέγχουν κανάλια ιόντων
- Υποδοχείς συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνη
- Υποδοχείς που είναι ένζυμα
- Ενδοκυτταρικοί Υ



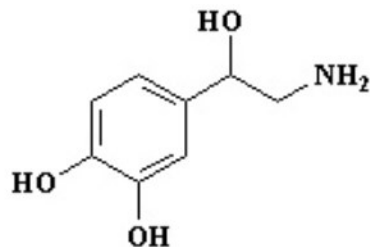
Εκλεκτικότητα Υποδοχέων

Dopamine



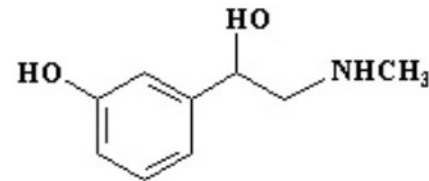
Activates:
Dopamine 1 and 2 receptors
beta1 adrenergic receptors
alpha 1 adrenergic receptors

Norepinephrine



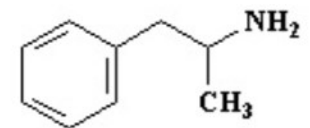
beta1 adrenergic receptors
alpha 1 adrenergic receptors

Phenylephrine



alpha 1 adrenergic receptors

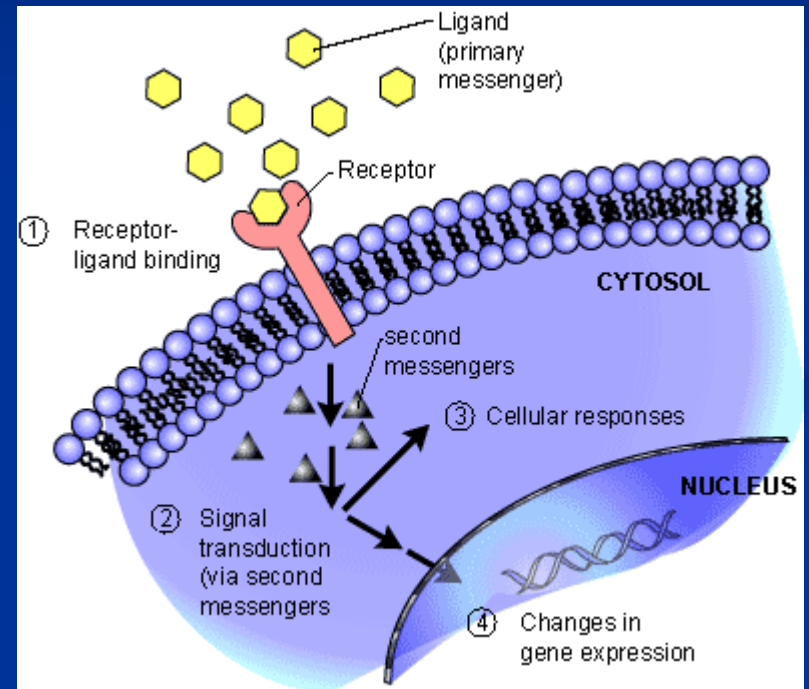
Amphetamine



does not directly
activate receptors

Τοπογραφία Υποδοχέων

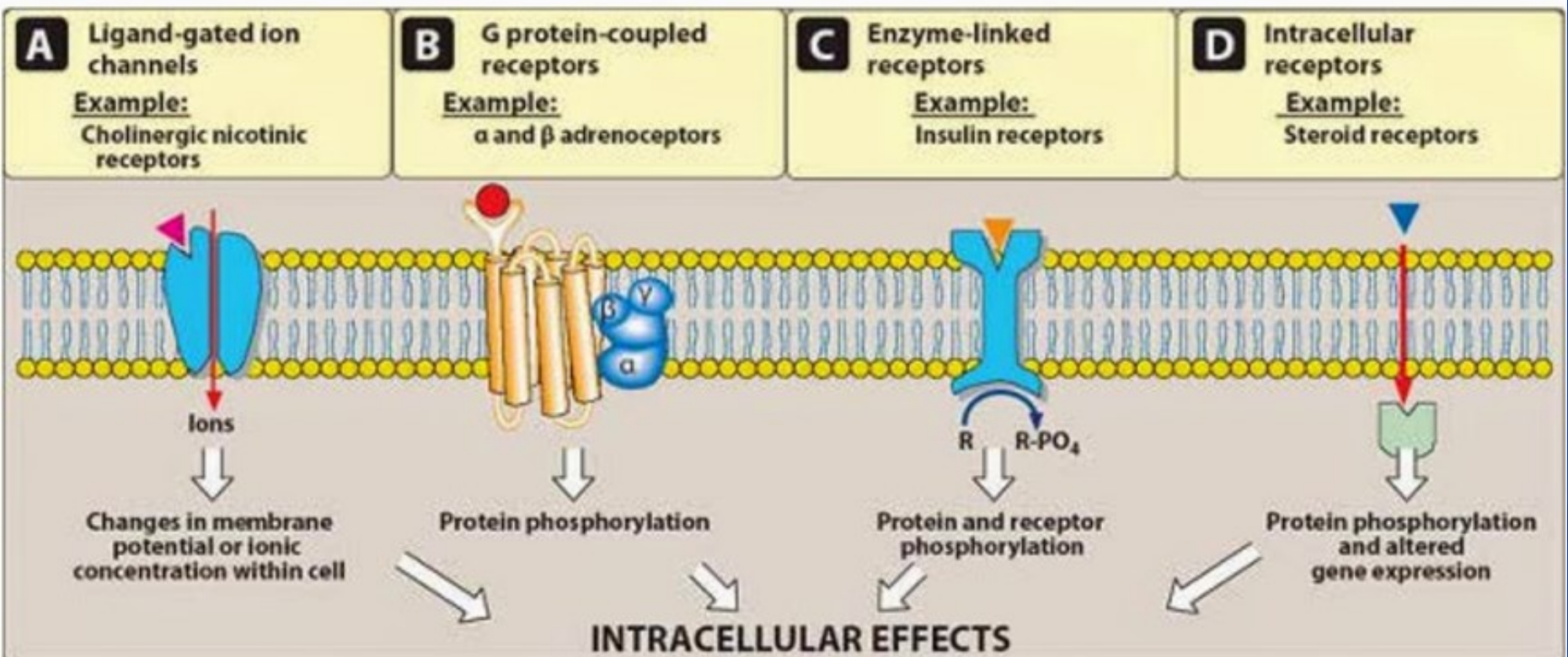
- Κυτταρική μεμβράνη
- Κυτταρόπλασμα
- Πύρην



Κατηγορίες Υποδοχέων

Υ ελέγχουν κανάλια ιόντων / συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνη/ ένζυμα /

ενδοκυτταρικοί Υ



1. Κανάλια ιόντων ελεγχόμενα από πρόσδεμα (ιονοτρόποι υποδοχείς)

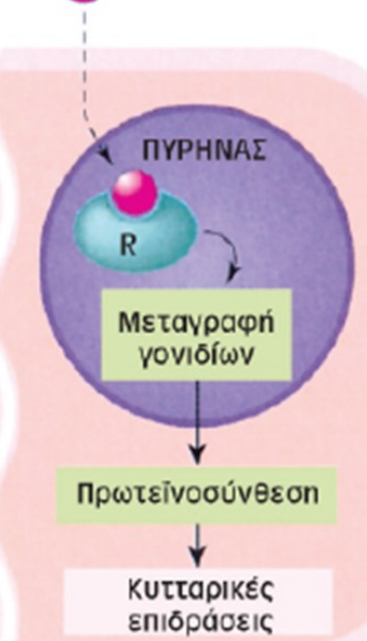
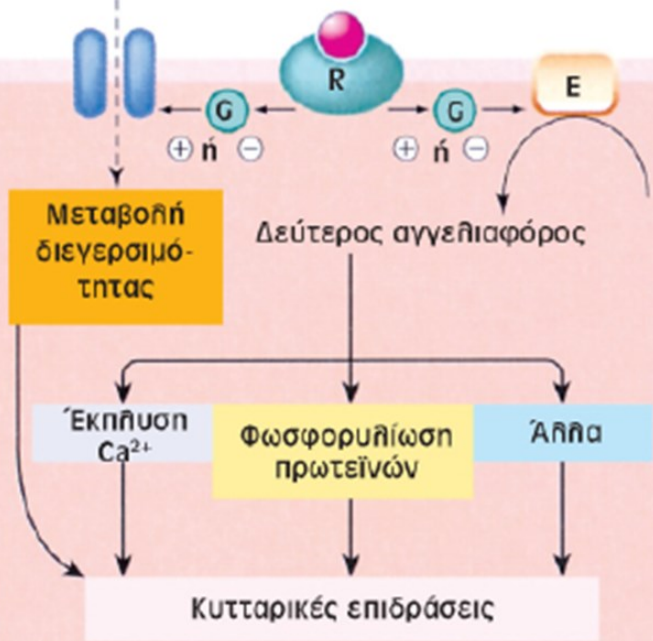
2. Υποδοχείς συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες (μεταβολοτρόποι)

3. Υποδοχείς συνδεδεμένοι με κινάσες

4. Πυρηνικοί υποδοχείς

Ιόντα

Ιόντα



Χρονική κλίμακα
msec
Παραδείγματα
Νικοτινικός υποδοχέας ACh

Δευτερόλεπτα
Μουσκαρινικός υποδοχέας ACh

Ώρες
Υποδοχείς κυταροκινών

Ώρες
Υποδοχέας οιστρογόνων

Κανάλια Ιόντων

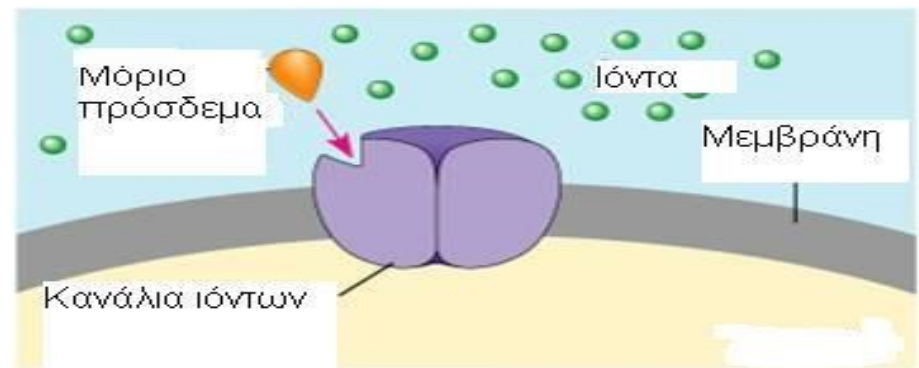
- Είναι πρωτεϊνικά ανοίγματα (πόροι) στην κυτταρική μεμβράνη
- Ligands –γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)
 - γλυκίνη
 - ασπαρτικό/ γλουταμινικό
 - Ακετυλοχολίνη
 - Σεροτονίνη

Ο ligand προσδένεται στον υποδοχέα και προκαλεί είσοδο ή έξοδο ιόντων απο το κύτταρο

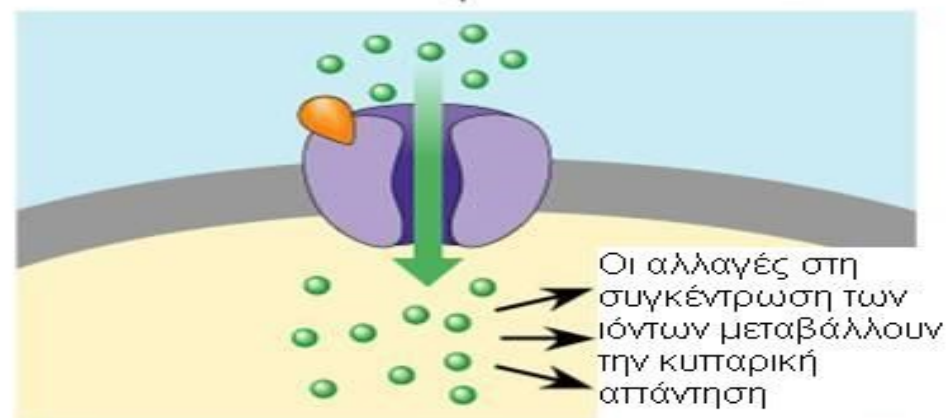
Το μόριο σήμα
συνδέεται σε
συγκεκριμένο σημείο
του υποδοχέα ως
πρόσδεμα

Οι δομικές αλλαγές
επιτρέπουν στο
κανάλι να ανοίξει και
στο ιόν να περάσει
μέσα στο κύτταρο

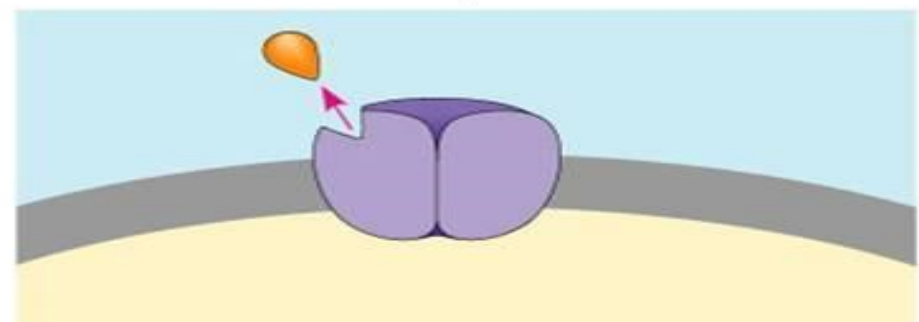
Η αλλαγή στη
συγκέντρωση του
ιόντος προκαλεί
κυτταρική απάντηση



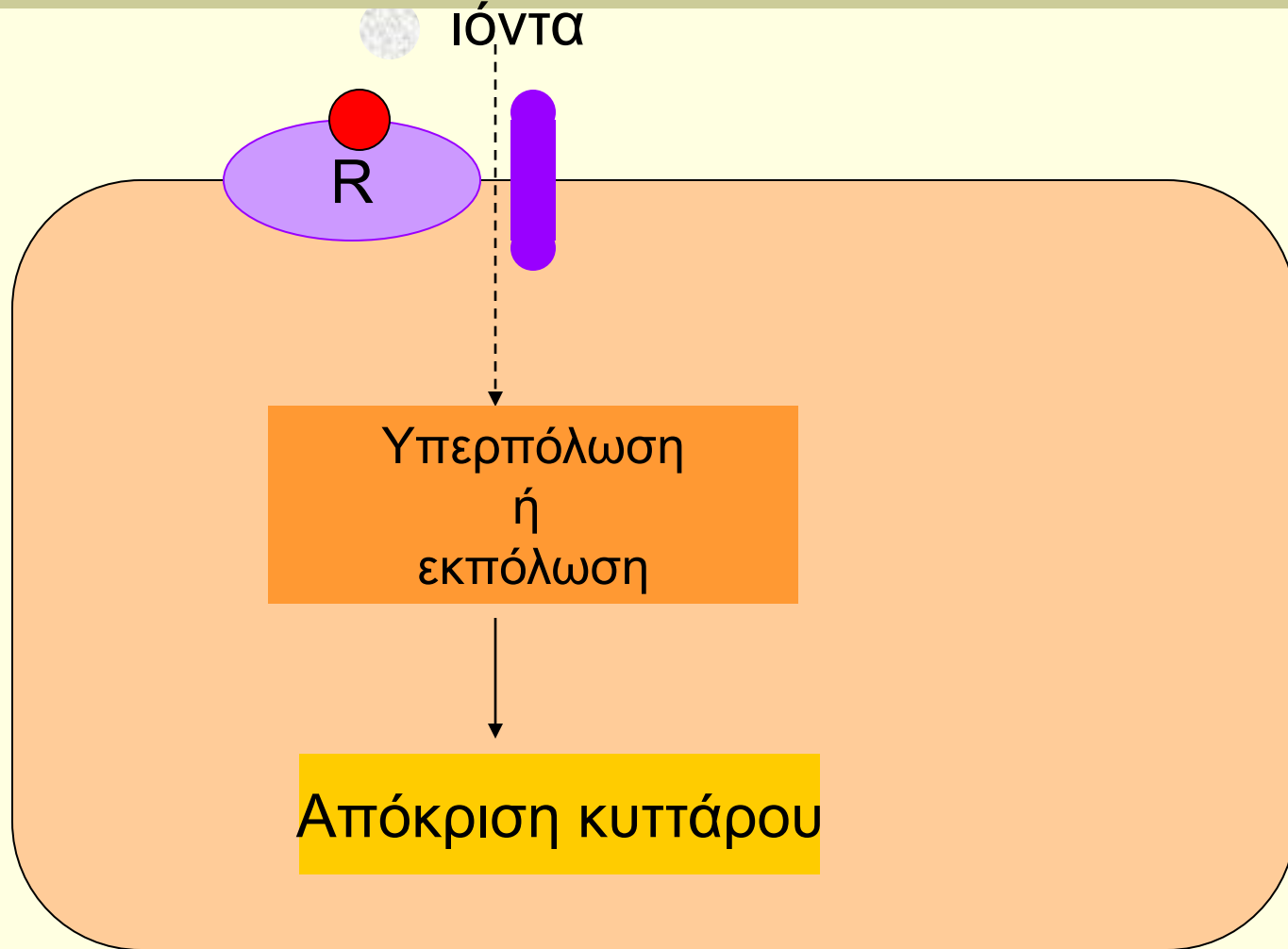
Το πρόσδεμα συνδέεται
Το κανάλι ανοίγει
Τα ιόντων εισχωρούν



Το πρόσδεμα
μεταβάλλεται και το κανάλι
κλείνει



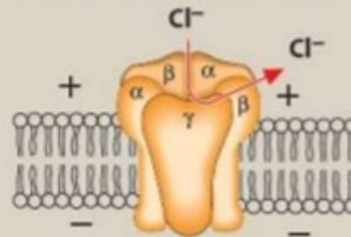
Κανάλια ιόντων ελεγχόμενα από πρόσδεμα (Ιονοτροπικοί Υποδοχείς)



Κανάλια Ιόντων- Παράδειγμα

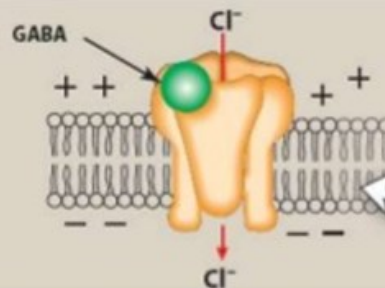
Benzodiazepines (BZDs) MOM

A Receptor empty
(no agonists)



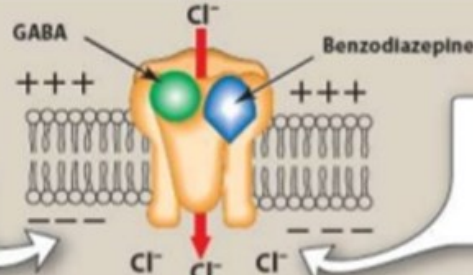
Empty receptor is inactive, and the coupled chloride channel is closed.

B Receptor binding GABA



Binding of GABA causes the chloride ion channel to open, leading to hyperpolarization of the cell.

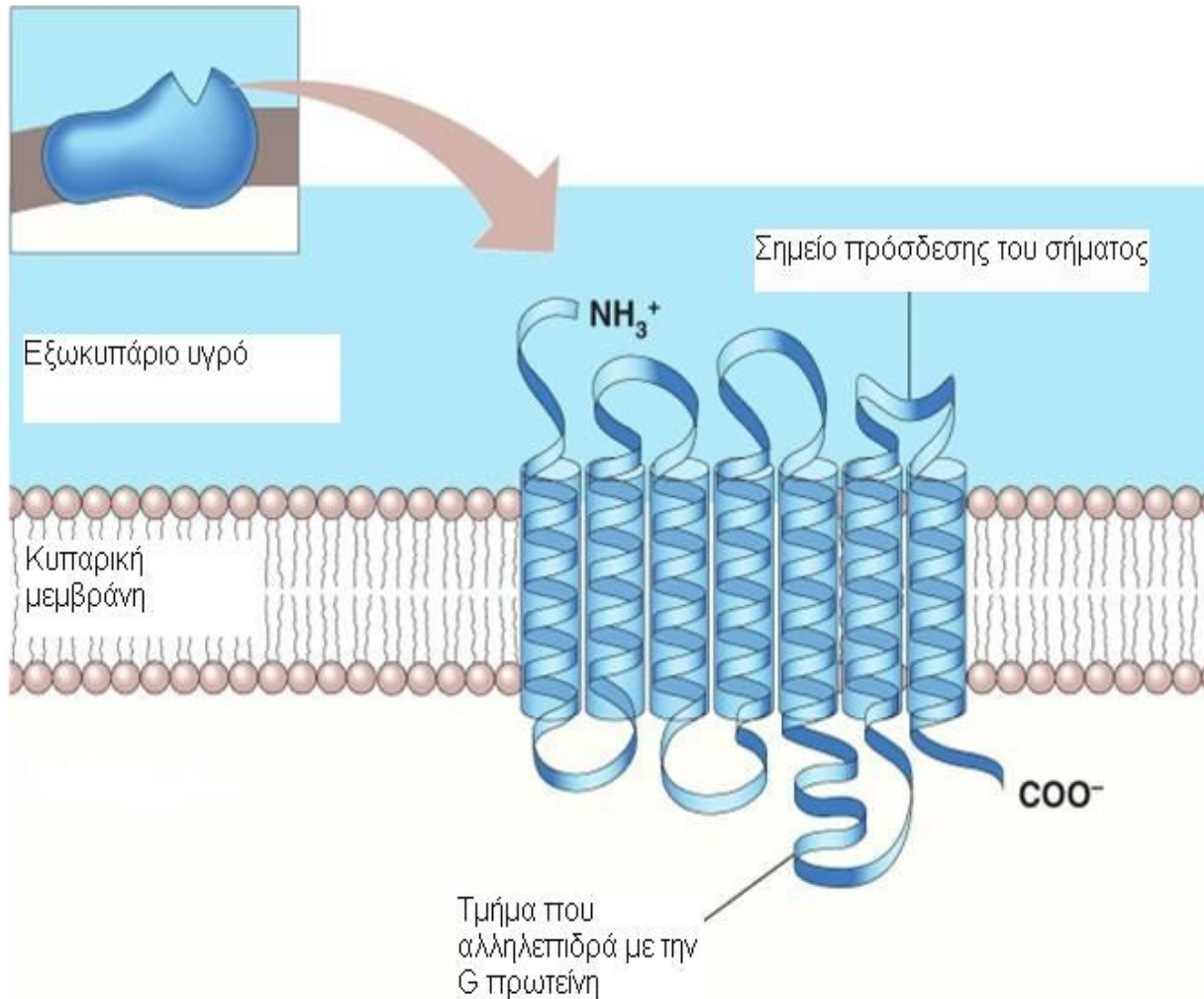
C Receptor binding GABA and benzodiazepine



Entry of Cl^- hyperpolarizes the cell, making it more difficult to depolarize, and therefore reduces neural excitability.

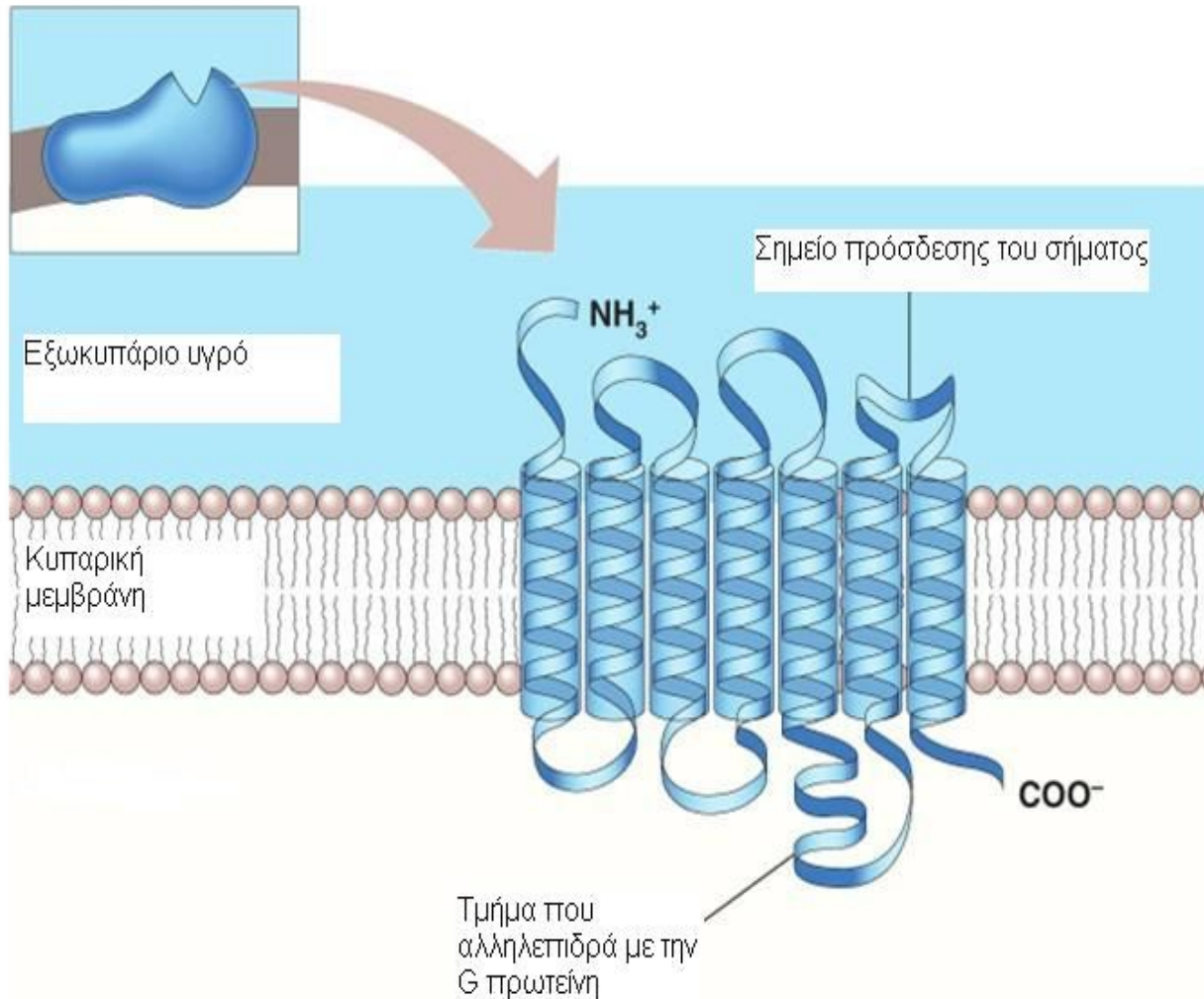
Binding of GABA is enhanced by benzodiazepine, resulting in a greater entry of chloride ion.

Υποδοχείς G πρωτεϊνών



- Ligands
- Ακετυλοχολίνη
- Αγγειοτενσίνη
- Κατεχολαμίνες
- Ισταμίνη κ.α.

Υποδοχείς G πρωτεϊνών



- Μία πολυπεπτιδική αλυσίδα που διασχίζει την μεμβράνη και καταλήγει σε 7 διαμεμβρανικές α-έλικες
- Η G πρωτεΐνη συνδέεται με το κυτταροπλασματικό άκρο της μεμβράνης
- Απόκριση μέσω **δεύτερων αγγελιοφόρων**

Το χημικό σήμα συνδέεται με τον υποδοχέα ως πρόσδεμα

Ο υποδοχέας αλλάζει σχήμα και αλληλεπιδρά με την G-πρωτεΐνη

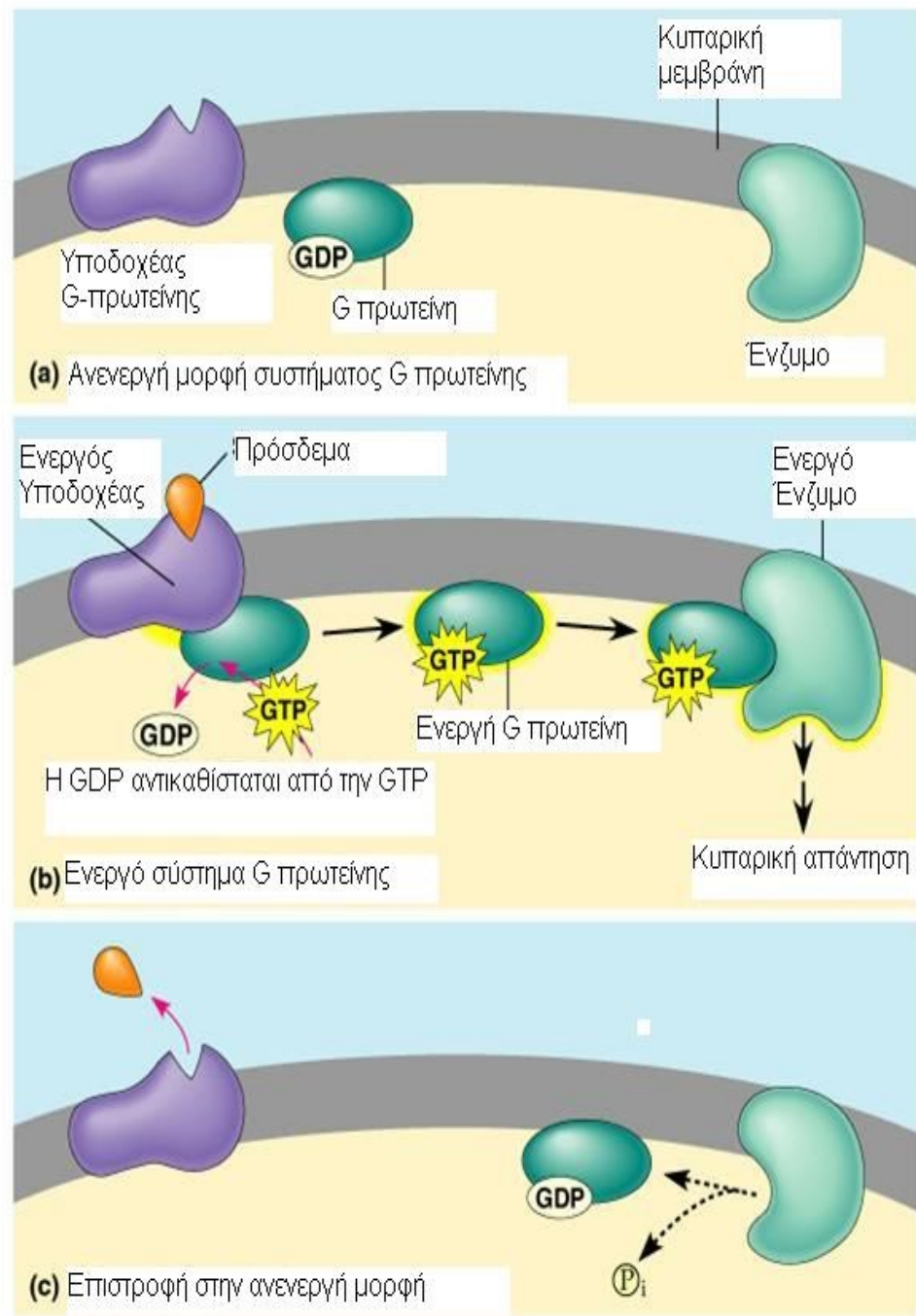
Η αλληλεπίδραση αναγκάζει την GDP να αντικατασταθεί και την GTP να συνδεθεί

Η ενεργή G πρωτεΐνη συνδέεται με μία άλλη πρωτεΐνη συνήθως ένζυμο

Το ένζυμο ενεργοποιείται

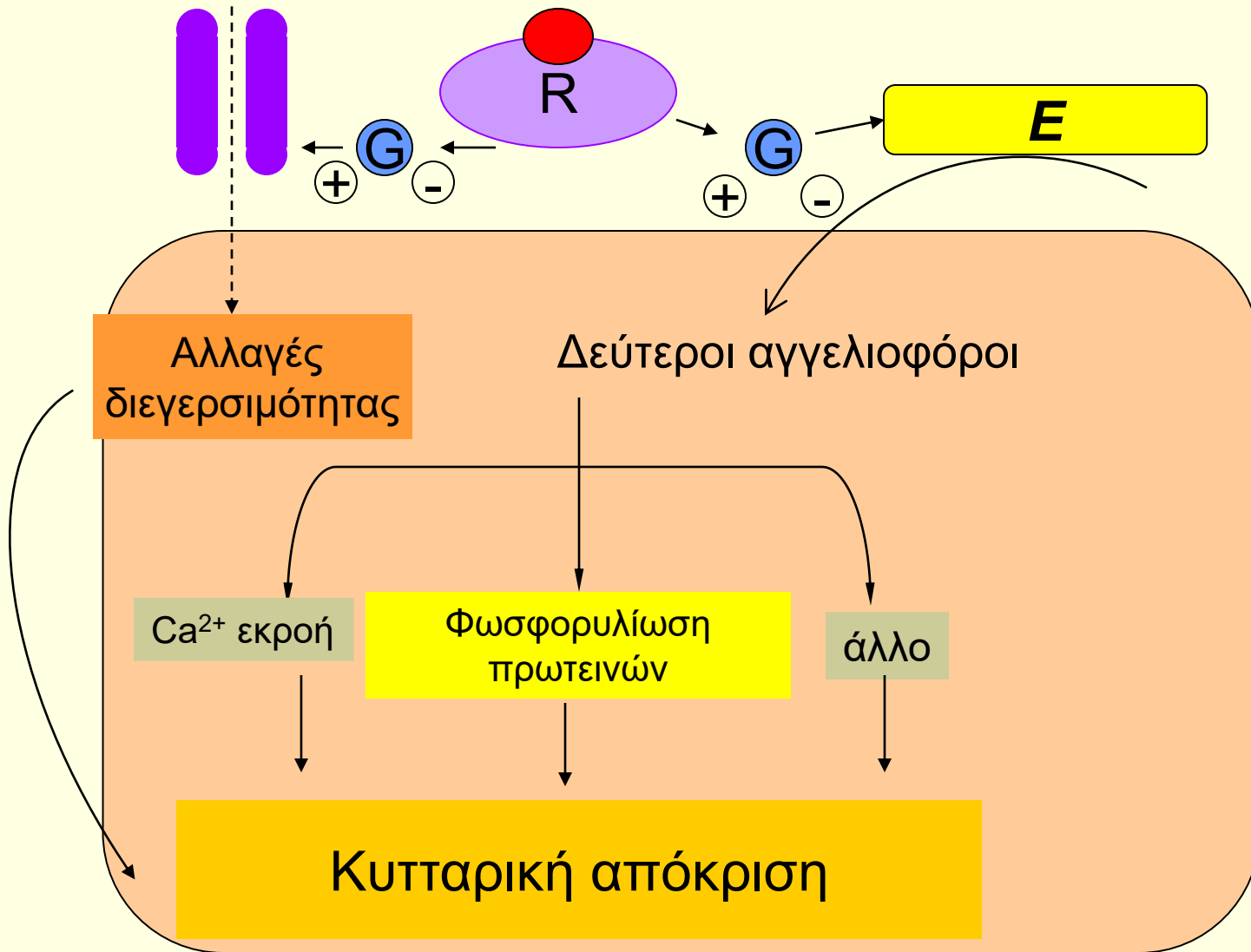
Η G πρωτεΐνη υδρολύει την GTP σε GDP

Η G πρωτεΐνη αποσπάται από το ένζυμο και η αντίδραση διακόπτεται



Ιόντα

Υποδοχείς συνδεδεμένοι με G-πρωτεΐνες



Οι δράσεις των G-πρωτεϊνών (I)

- Η G_s διεγείρει την αδενυλκυκλάση (AC)



Ενεργοποιούνται τα κανάλια Ca^{++}

- Η G_i αναστέλλει την αδενυλκυκλάση (AC)

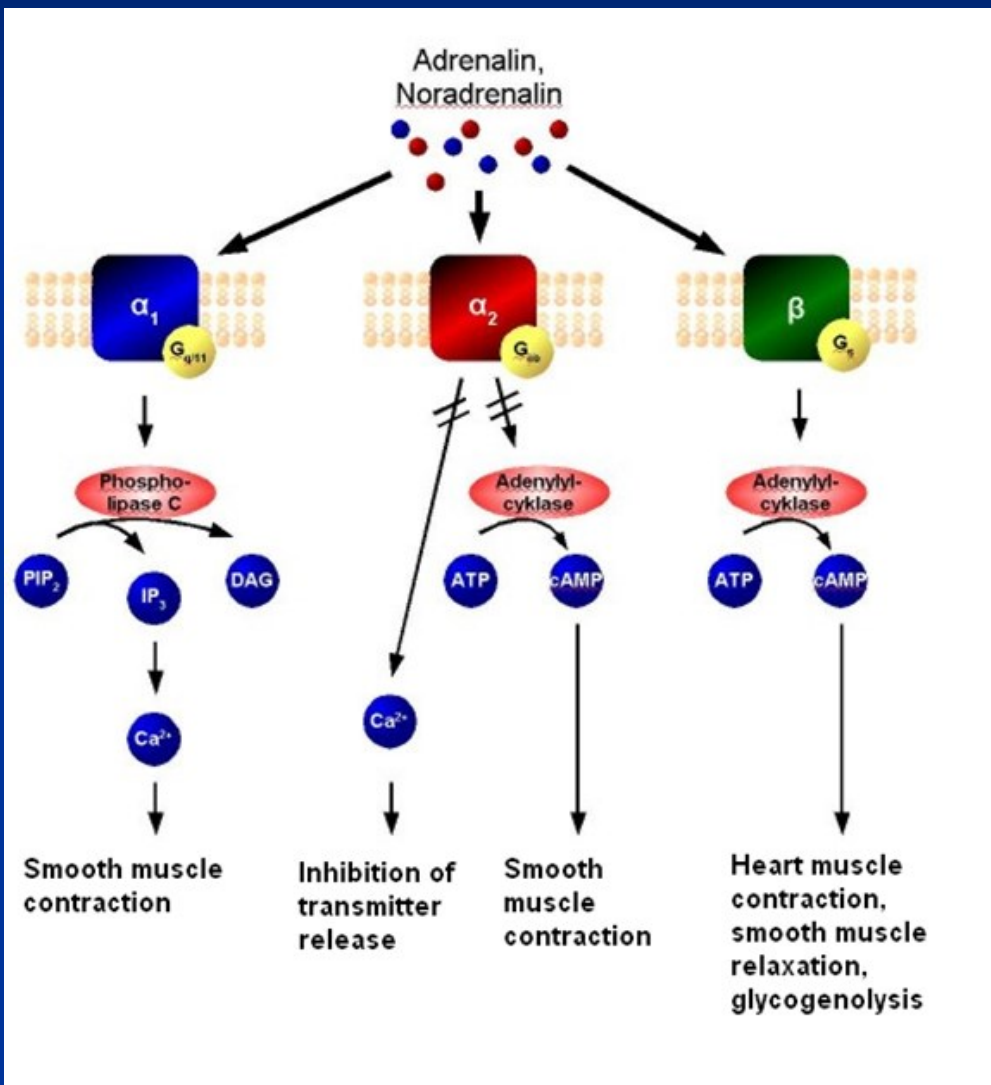


Ενεργοποιούνται τα κανάλια K^+

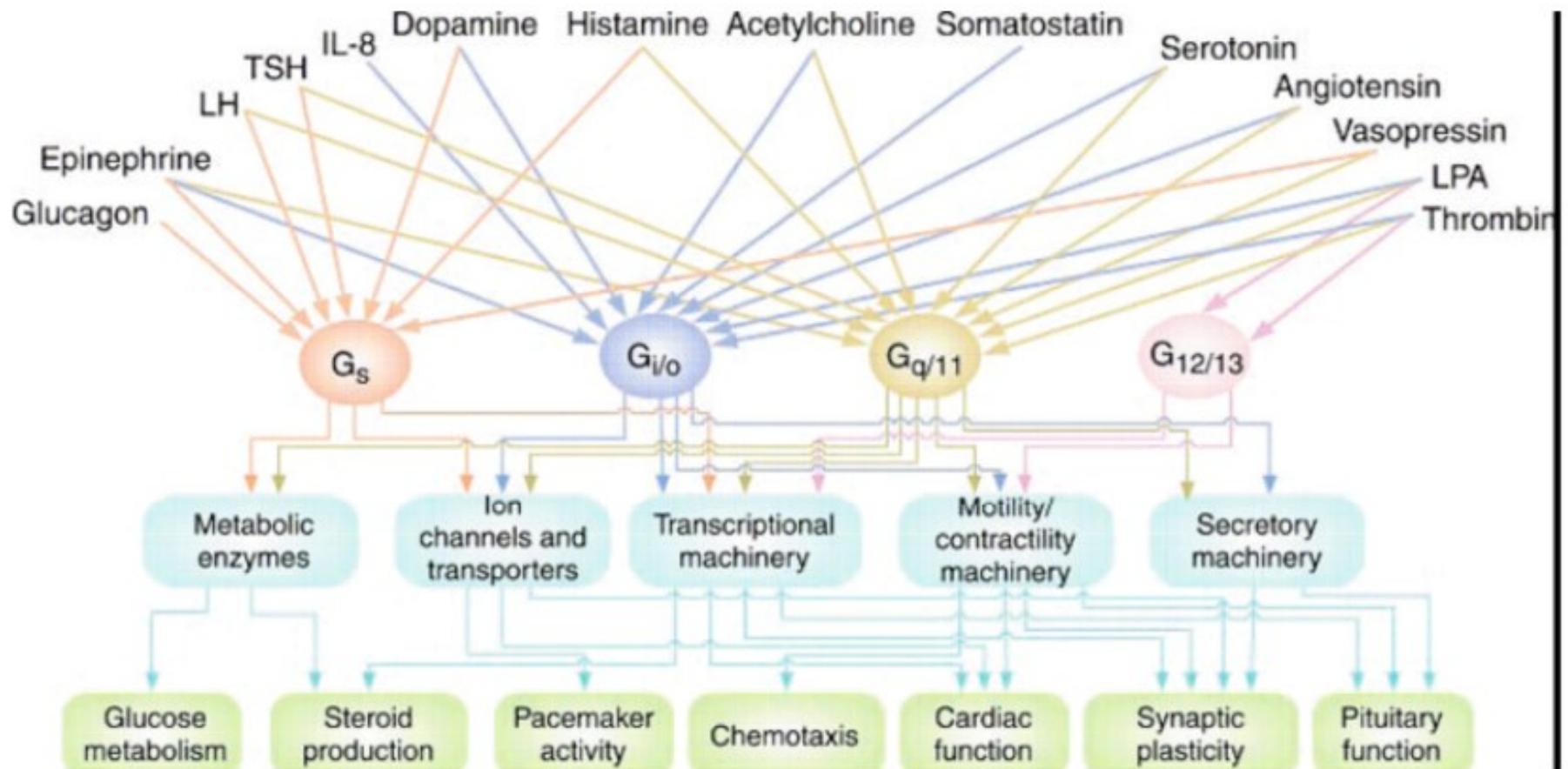
Οι δράσεις των G-πρωτεϊνών (II)

- Η G_q ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C
- Η G_o προκαλεί αναστολή των ρευμάτων Ca^{++}

Υ συνδεδεμένοι με G- πρωτεΐνες Παράδειγμα-αδρενεργικοί Υ



Σηματοδότηση μέσω GPCR: γενική επισκόπηση

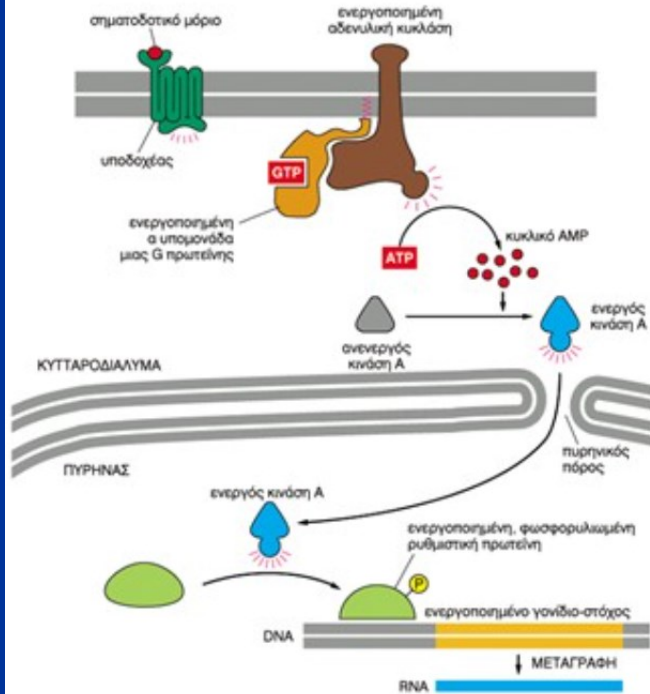


Δεύτεροι Αγγελιοφόροι

- Μικρά μη πρωτεϊνικά μόρια είτε ιόντα
- Οι πιο γνωστοί αγγελιοφόροι είναι
 1. Το κυκλικό AMP (cAMP)
 2. Τα ιόντα ασβεστίου Ca^{2+}
 3. Το κυκλικό GMP (cGMP)

Το κυκλικό AMP(cAMP)

Η οδός του cAMP ενεργοποιεί ένζυμα και γονίδια



Υποδοχείς επιφανείας - G πρωτεΐνες

Απαντήσεις σε εξωκυτάρια σήματα

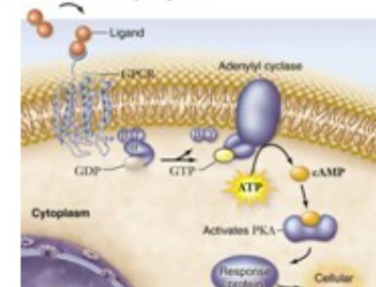
Σηματοδοτικό μόριο

Ενεργοποίηση αδενυλικής κυκλάσης

Αύξηση cAMP

Ενεργοποίηση A-κινάσης

Είσοδος στον πυρήνα



Τα Ιόντα Ασβεστίου

- Τα ιόντα Ασβεστίου χρησιμοποιούνται συχνότερα από το cAMP
- Χρησιμοποιούνται στους νευροδιαβιβαστές, τους αυξητικούς παράγοντες και μερικές ορμόνες.
- Αύξηση στα ιόντα Ca^{2+} μπορεί να προκαλέσει
 - Σύσπαση των μυϊκών κυττάρων
 - Έκκριση ουσιών

Δυσλειτουργία G-πρωτεϊνών

Κλινικά σύνδρομα που σχετίζονται με δυσλειτουργία των G πρωτεϊνών

- **Χολέρα**

οφείλεται στο βακτήριο *vibrio cholerae* που προσβάλλει το έντερο. Το βακτήριο παράγει την τοξίνη της χολέρας που εισέρχεται στα κύτταρα που επενδύουν το έντερο. Εκεί τροποποιεί τη Gs (α-υπομονάδα) μιας G πρωτεΐνης καθιστώντας την συνεχώς ενεργή. Οδηγεί σε συνεχή εκροή ιόντων και νερού προς τον αυλό του εντέρου, προκαλώντας έντονες διάρροιες και αφυδάτωση.

- **Κοκκίτης (whooping cough)**

οφείλεται στο βακτήριο *pertussis toxin* το οποίο παράγει την κοκκυτική τοξίνη. Η τοξίνη αυτή τροποποιεί τη Gi (α-υπομονάδα) μιας G πρωτεΐνης καθιστώντας

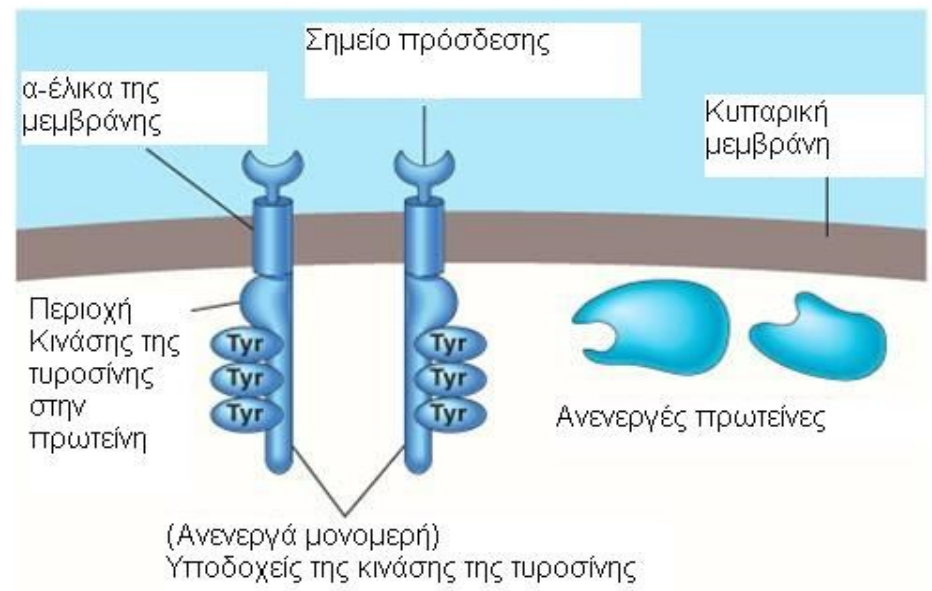
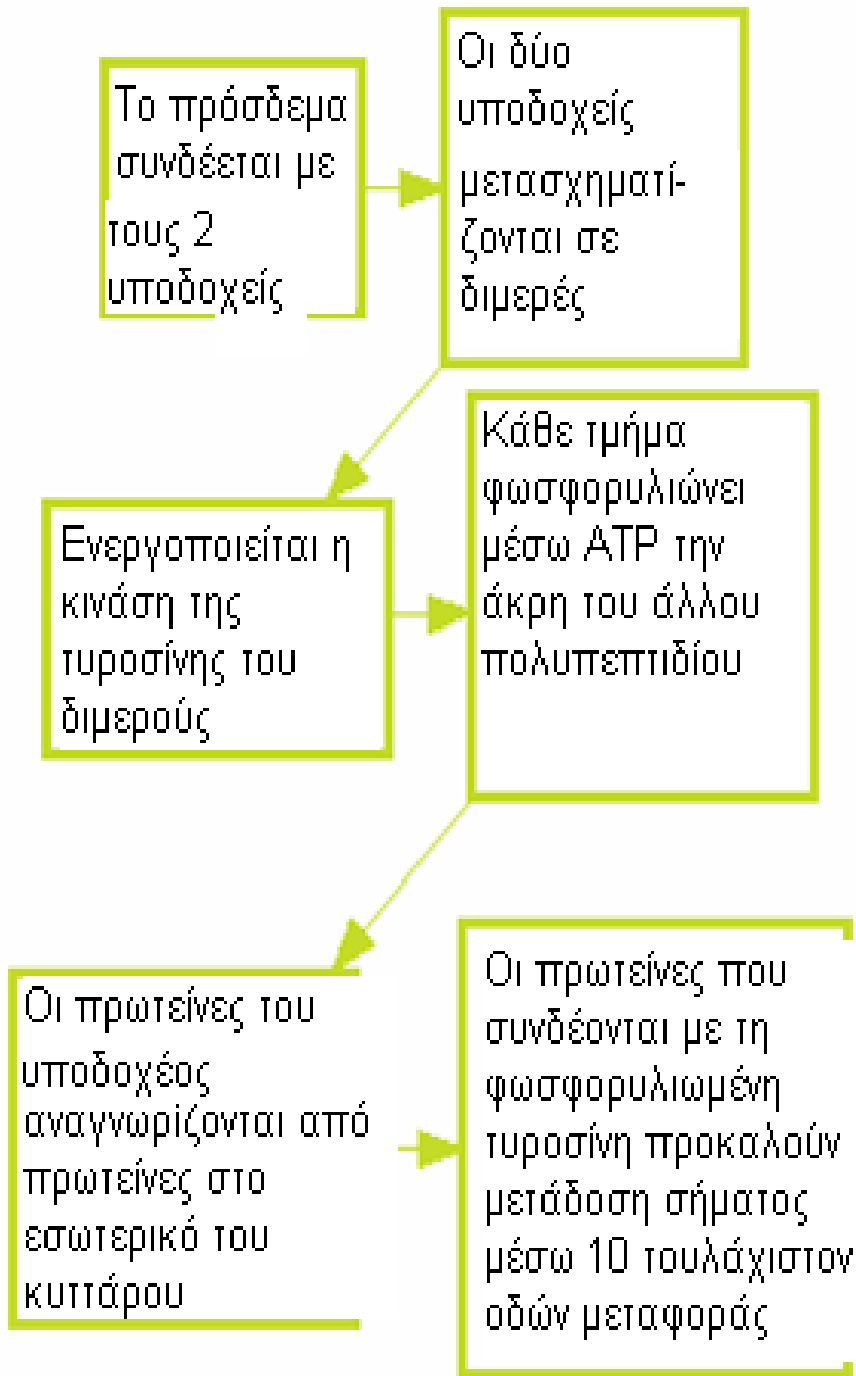
Υποδοχείς Κινάσης της Tyrosίνης

Οι υποδοχείς υπάρχουν ως πολυπεπτίδια (δύο μέρη)

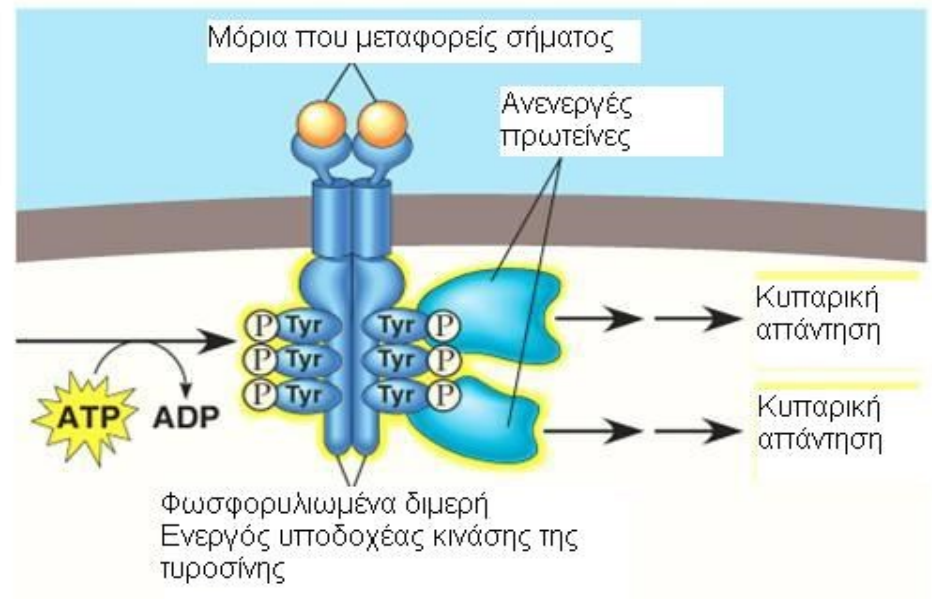
Κάθε πολυπεπτίδιο έχει

- 1) ένα εξωκυττάριο σημείο πρόσδεσης σήματος
- 2) ένα ενδοκυττάριο άκρο με αριθμό tyrosinών και μία α-έλικα

Ο υποδοχέας συνδέεται με μία κινάση που προκαλεί καταρράκτη φωσφορυλιώσεων

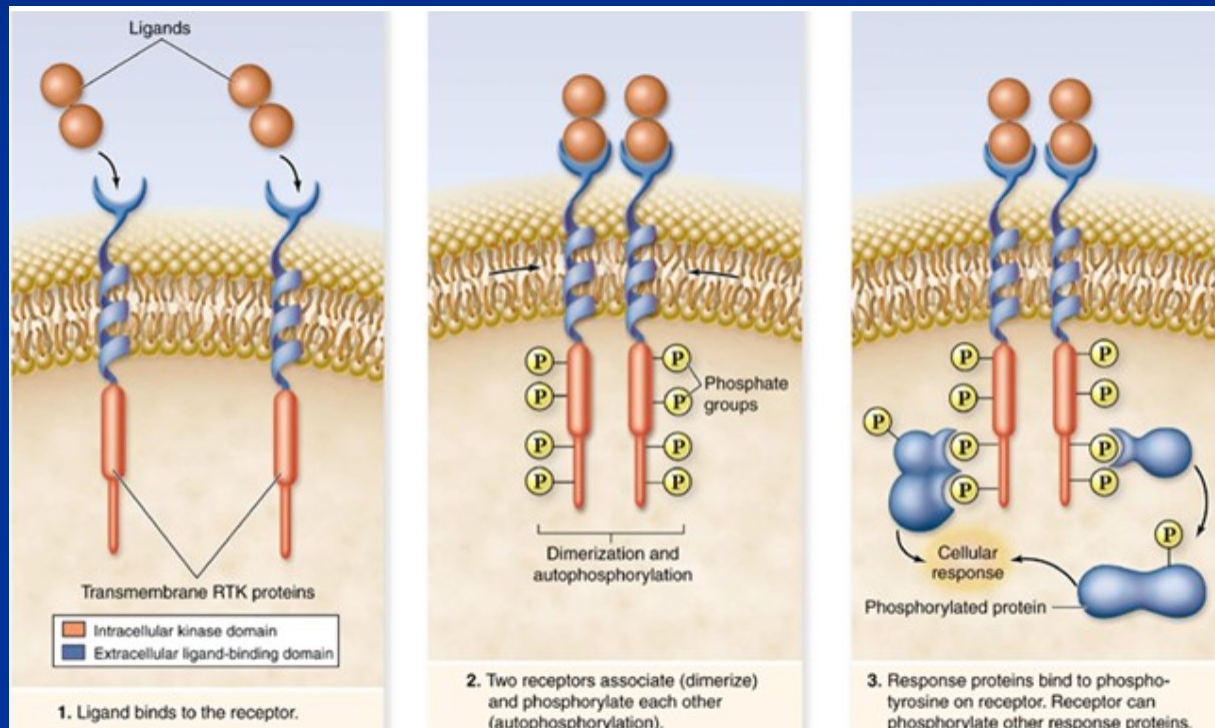


(a) Ανεργό σύστημα κινάσης της τυροσίνης

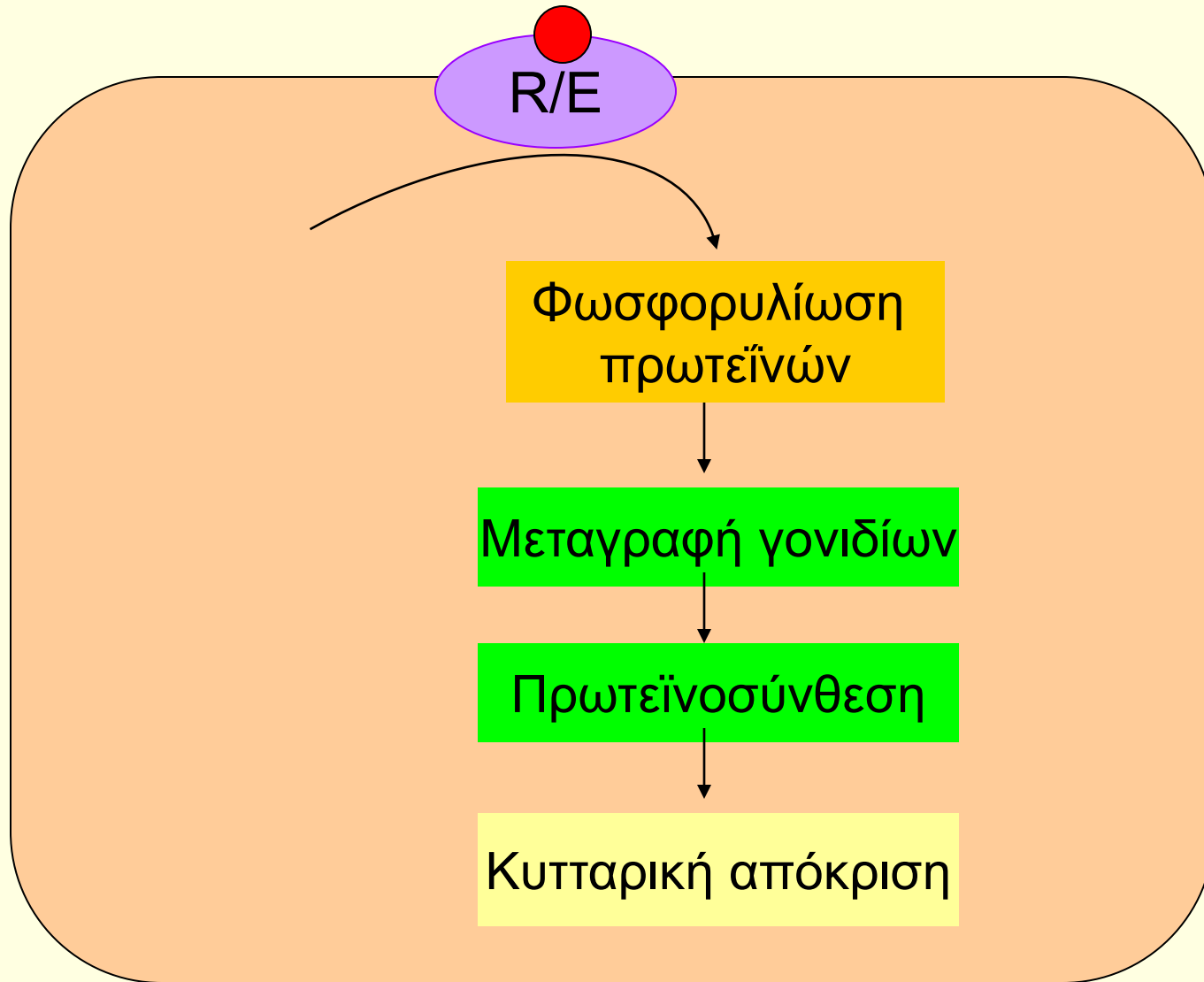


(b) Ενεργό σύστημα κινάσης της τυροσίνης

Υποδοχείς Κινάσης της Τυροσίνης

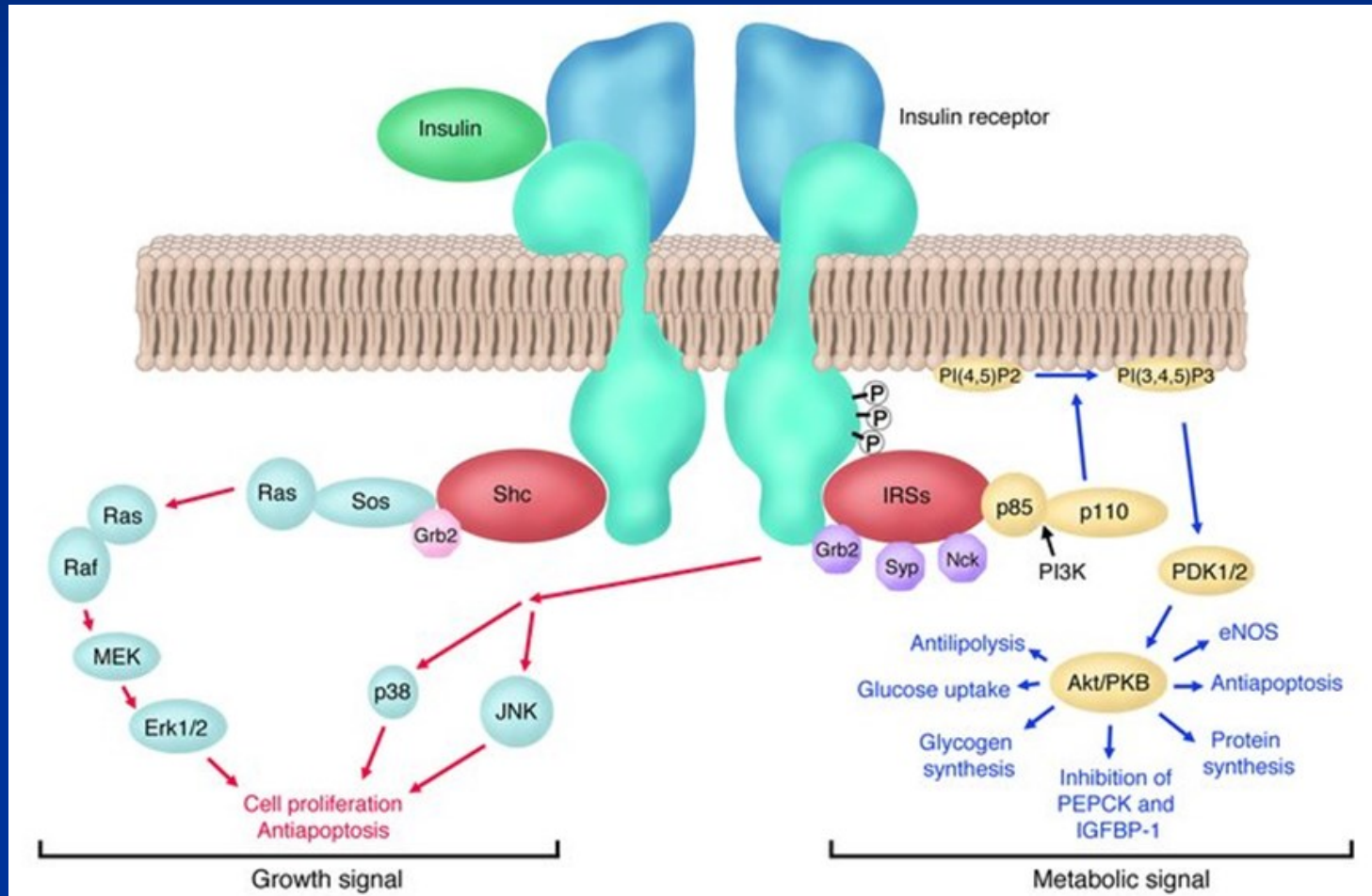


Υποδοχείς συνδεδεμένοι με κινάσες



Υποδοχείς κινάσης Τυροσίνης

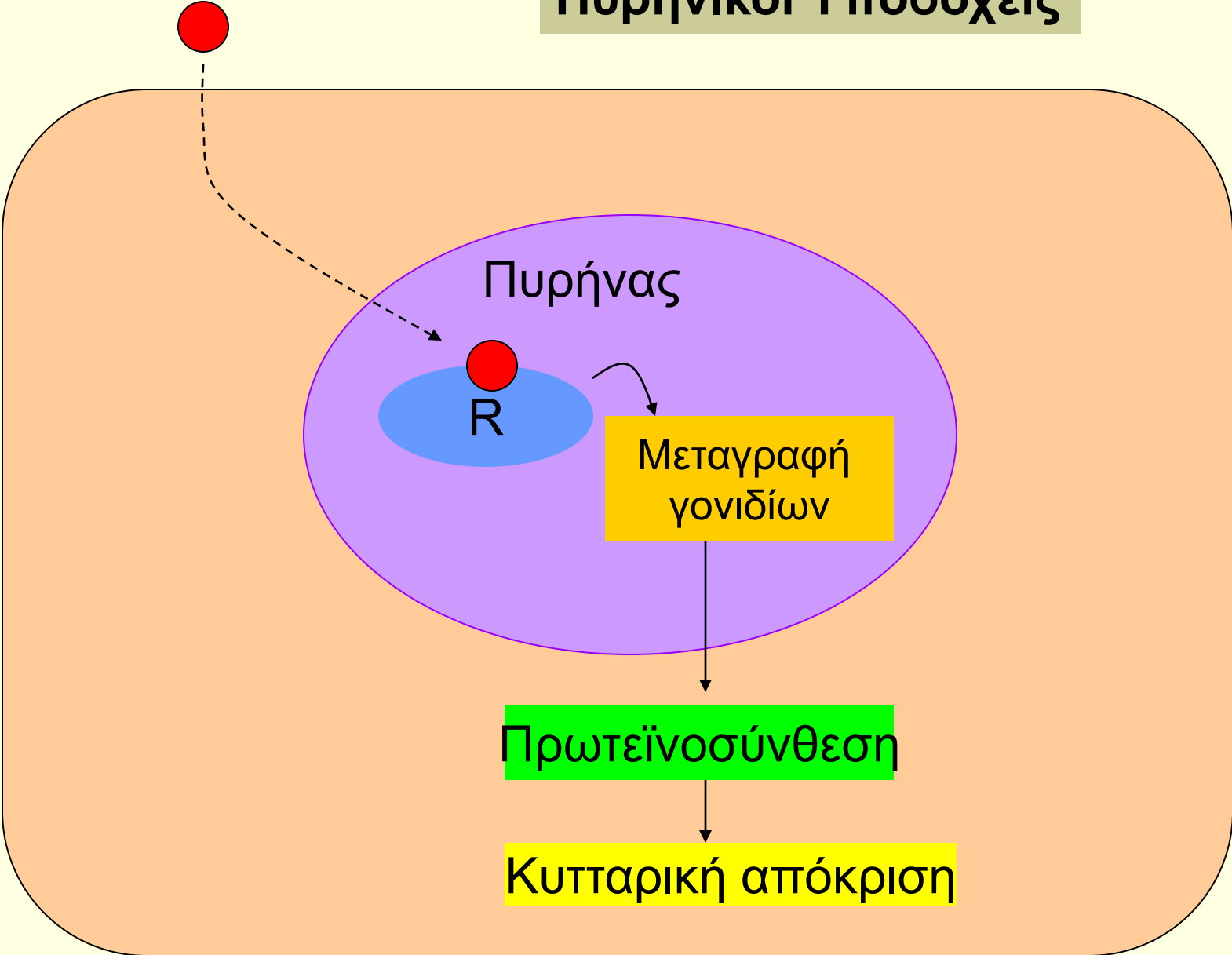
Παράδειγμα



Ενδοκυττάριοι Υποδοχείς

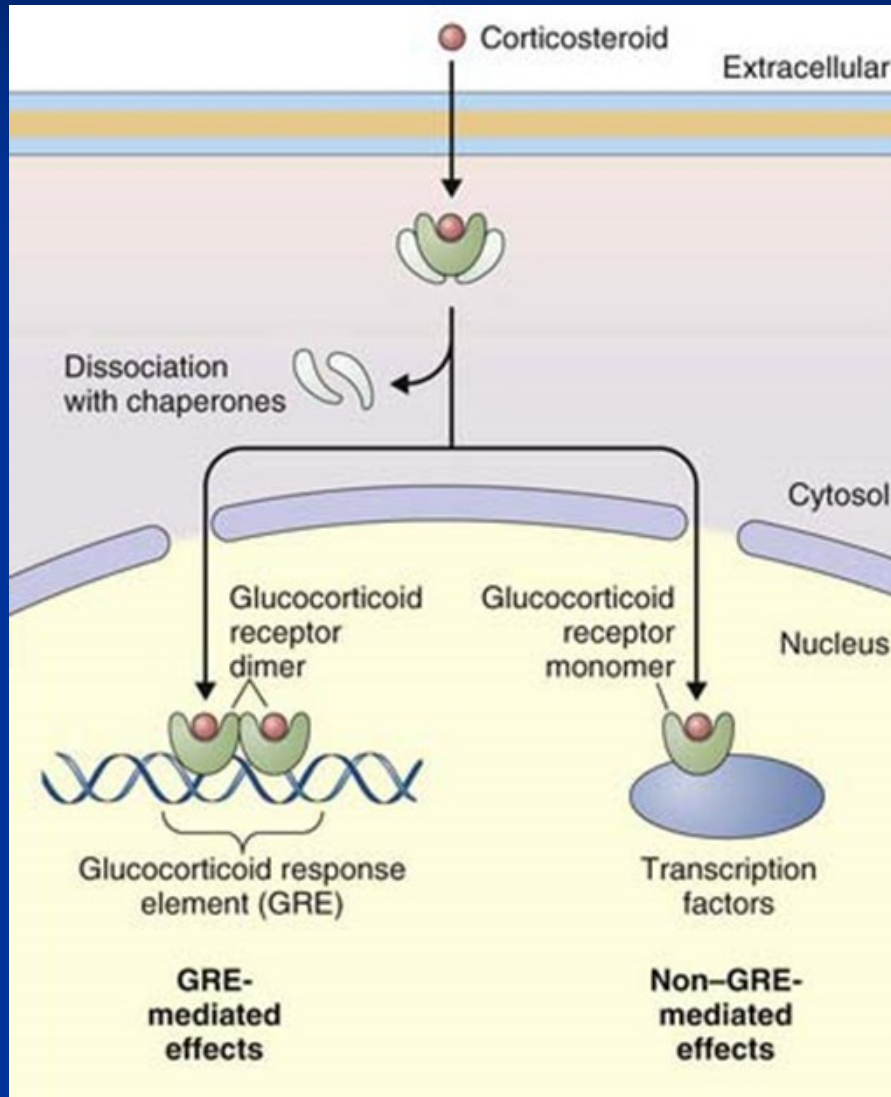
- Δεν βρίσκονται όλοι οι υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη
 - Υπάρχουν υποδοχείς που είναι **ενδοκυττάριας** ή **ενδοπυρηνικές** πρωτεΐνες.
 - Το μόριο σήμα πρέπει να μπορεί να διαπεράσει την κυτταρική μεμβράνη για να συνδεθεί μαζί τους. Η ενεργοποίηση τέτοιων Υ επηρεάζει την **ΜΕΤΑΓΡΑΦΗ** γονιδίων για να γίνει η βιολογική απόκριση γινεται αργά
- Παραδείγματα:
- ~Μονοξείδιο του αζώτου (NO)
 - ~Στεροειδή όπως η προγεστερόνη, η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη

Πυρηνικοί Υποδοχείς



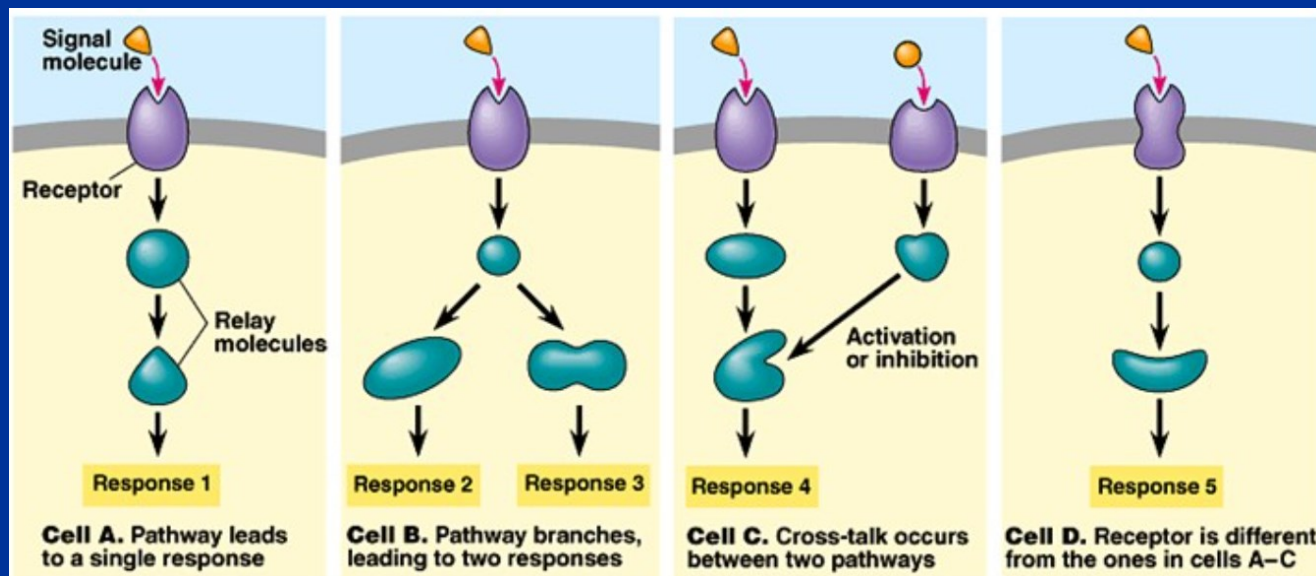
Ενδοκυττάρια Υποδοχείς Κορτικοστεροειδων

Παράδειγμα



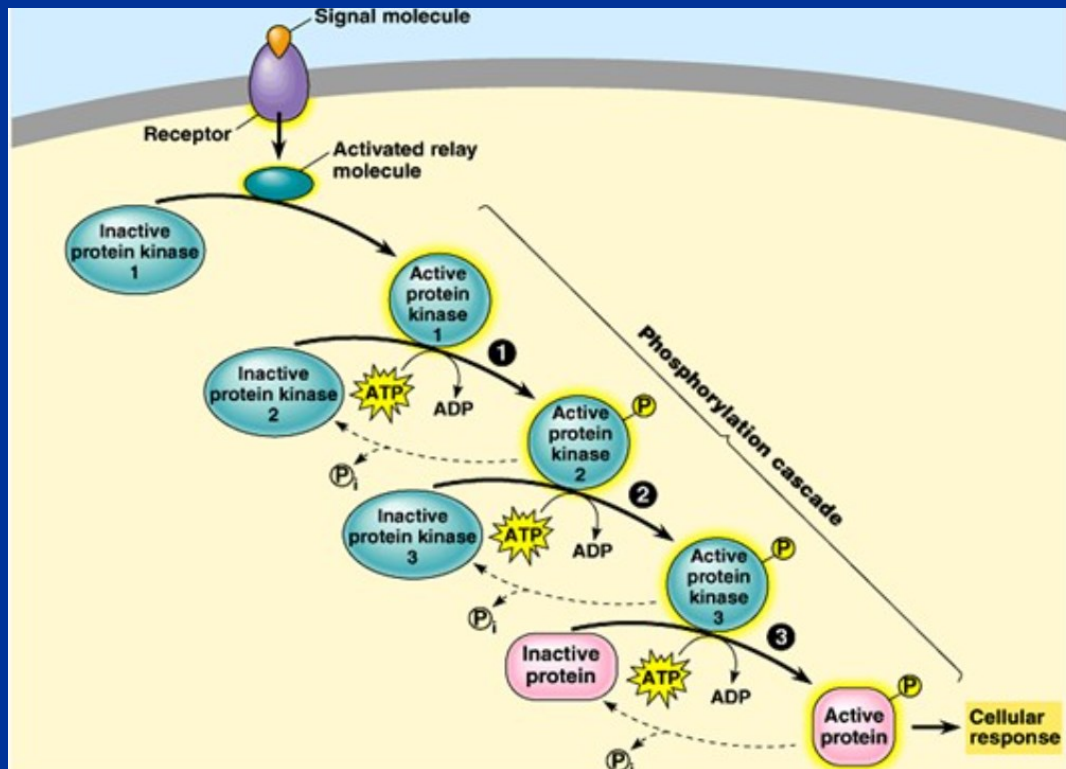
Υποδοχείς σηματοδότησης

Το αποτέλεσμα μιας σύνδεσης εξαρτάται από το είδος του κυττάρου και το είδος των Υποδοχέων

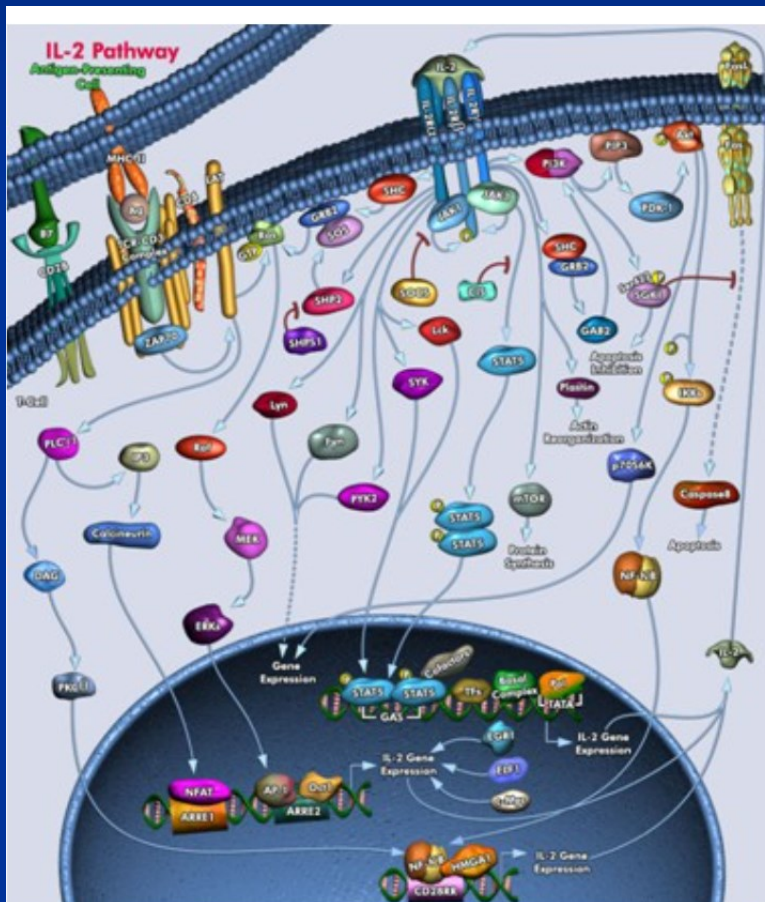


Υποδοχείς σηματοδότησης

Μονοπάτια μεταγωγής σήματος
(signal transduction pathways)



Υποδοχείς σηματοδότησης



Σηματοδοτικό μονοπάτι
κυτοκινών JAK/STAT

ANIMAL CELL

