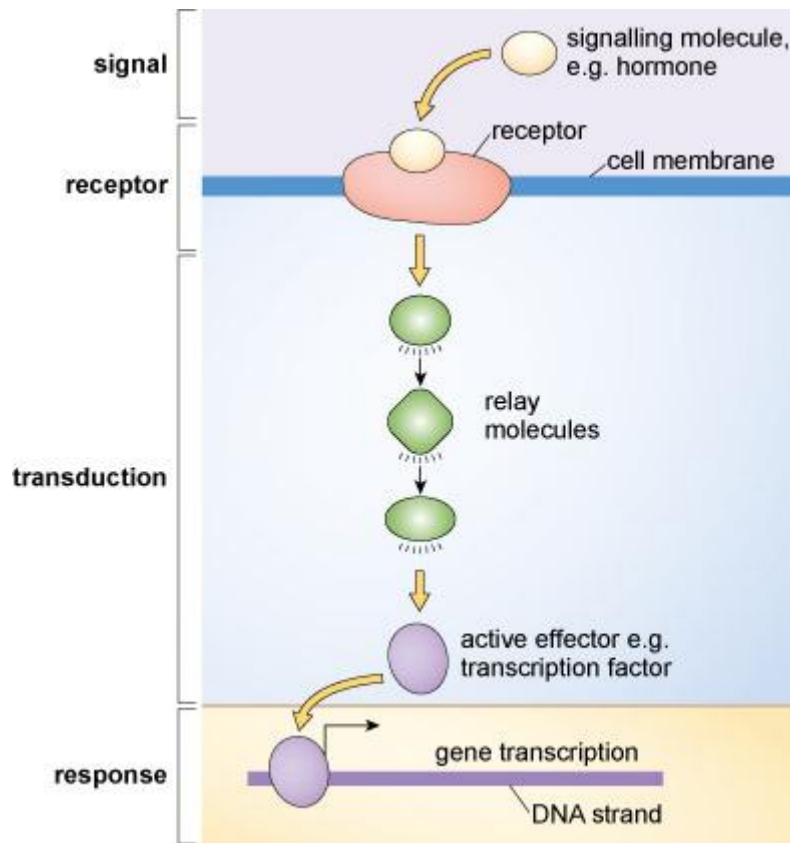


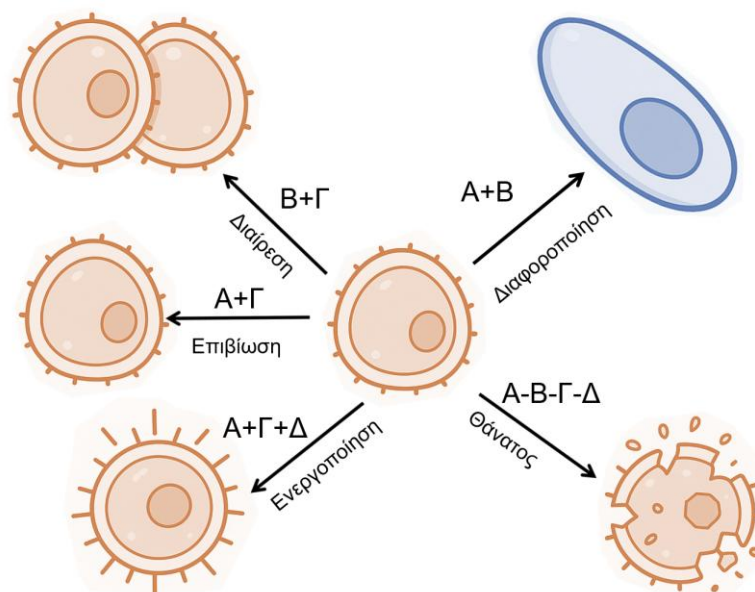
7. Κυτταρική επικοινωνία

Τα κύτταρα βρίσκονται σε ένα πολύπλοκο και συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον. Κανένα κύτταρο δεν δρα χωρίς να έχει αίσθηση του τι το περιβάλλει αλλά και αίσθηση της εσωτερικής του κατάστασης. Η συμπεριφορά του αντανακλά τα ερεθίσματα που λαμβάνει από το περιβάλλον, από άλλα κύτταρα αλλά και από το εσωτερικό του. Η μετατροπή αυτών των πληροφοριών σε συγκεκριμένες βιολογικές αποκρίσεις—όπως διαίρεση, διαφοροποίηση, επιβίωση, θάνατος ή μεταβολική και λειτουργική αναπροσαρμογή—αποτελεί την ουσία της κυτταρικής σηματοδότησης.

Η σηματοδότηση ξεκινά με την **παραλαβή του σήματος**, δηλαδή την αναγνώριση ενός μορίου-σήμα από έναν εξειδικευμένο **υποδοχέα**. Αυτή η φαινομενικά απλή διαδικασία ενσωματώνει υψηλό βαθμό εξειδίκευσης. Κάθε κυτταρικός τύπος εκφράζει μόνο ένα υποσύνολο όλων των διαθέσιμων υποδοχέων, γεγονός που καθορίζει και τα είδη σημάτων στα οποία μπορεί να ανταποκριθεί. Αυτή η εκλεκτικότητα εξηγεί, για παράδειγμα, γιατί τα καρδιακά μυοκύτταρα ανταποκρίνονται στην **αδρεναλίνη** αλλά όχι στην **ινσουλίνη**, παρότι και οι δύο ορμόνες κυκλοφορούν στο αίμα και φτάνουν σε όλους τους ιστούς. Το σύνολο των υποδοχέων που φέρει ένα κύτταρο αποτελεί ουσιαστικά την ταυτότητα που καθορίζει τις πιθανές αποκρίσεις του. Αφού το σήμα συνδεθεί με τον υποδοχέα, ξεκινά το δεύτερο στάδιο: η ενδοκυττάρια **μεταγωγή του σήματος**. Η αλληλεπίδραση αυτή προκαλεί δομικές αλλαγές στον υποδοχέα, οι οποίες ενεργοποιούν ενζυμικές αντιδράσεις ή τη στρατολόγηση ειδικών πρωτεϊνών που μεταβιβάζουν το σήμα. Η διαδικασία τη μεταβίβασης του σήματος, που ονομάζεται **σηματοδοτικό μονοπάτι**, δεν είναι γραμμική. Συχνά το αρχικό σήμα διακλαδίζεται σε πολλαπλά μονοπάτια, καθένα από τα οποία συμβάλλει σε διαφορετική πτυχή της τελικής απόκρισης. Αυτή η δομή δικτύου επιτρέπει την ενίσχυση, τροποποίηση ή ακόμη και ανατροπή ενός μηνύματος, ανάλογα με τις ανάγκες και την κατάσταση του κυττάρου. Το τρίτο στάδιο είναι η κυτταρική απόκριση, η οποία ποικίλλει ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο και την κατάσταση του κυττάρου. Η απόκριση μπορεί να είναι άμεση—όπως το άνοιγμα ιοντικών διαύλων σε νευρώνες—ή πιο αργή και παρατεταμένη, όπως η μεταβολή της γονιδιακής έκφρασης. Η διαφοροποίηση μεταξύ αυτών των δύο τύπων απόκρισης είναι κρίσιμη: η πρώτη αφορά συνήθως μεταβολές στην πρωτεϊνική δραστηριότητα, ενώ η δεύτερη συνεπάγεται αλλαγές σε μεταγραφικούς παράγοντες και στη σύνθεση νέων πρωτεϊνών. Η τελική συμπεριφορά του κυττάρου καθορίζεται από το σύνολο των σημάτων την κάθε δεδομένη στιγμή και όχι από ένα μόνο σήμα, αφού τα κύτταρα ενσωματώνουν ταυτόχρονα πολλαπλές πληροφορίες από διαφορετικές πηγές.



Εικόνα 7.Χ Ένα γενικό υποθετικό μονοπάτι κυτταρικής επικοινωνίας. Η πρόσδεση ενός εξωγενούς σηματοδοτικού μορίου σε έναν ειδικό υποδοχέα διεγείρει μια ενδοκυτταρική διαδικασία μεταγωγής σήματος, η οποία οδηγεί στην ενεργοποίηση δραστικών μορίων-τελεστών και στην πρόκληση κυτταρικής απόκρισης. Στο παράδειγμα αυτό, το δραστικό μόριο είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας που διεγείρει τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων.



Εικόνα 7.Χ Σχηματική απεικόνιση των διαφορετικών κυτταρικών διαδικασιών ως απόκριση σε συνδυασμούς σημάτων. Τα κύτταρα παίρνουν αποφάσεις συνεκτιμώντας το σύνολο των

σημάτων που δέχονται. Οι παράγοντες Α, Β, Γ και Δ οδηγούν το κύτταρο σε διαίρεση, διαφοροποίηση, επιβίωση, ενεργοποίηση ή θάνατο, ανάλογα με το ποια σήματα είναι παρόντα ή απόντα.

7.1 Μορφές Κυτταρικής Σηματοδότησης

Η κυτταρική σηματοδότηση μπορεί να λάβει διάφορες μορφές, ανάλογα με την απόσταση μεταξύ του κυττάρου που παράγει το μήνυμα και εκείνου που το λαμβάνει. Αυτή η ποικιλία μηχανισμών αντανακλά την ανάγκη των οργανισμών να ελέγχουν από τοπικό μικροπεριβάλλον ενός ιστού μέχρι το σύνολο ενός συστήματος. Τέσσερις βασικές κατηγορίες περιγράφονται: αυτοκρινής, παρακρινής, ενδοκρινής και σηματοδότηση μέσω άμεσης επαφής.

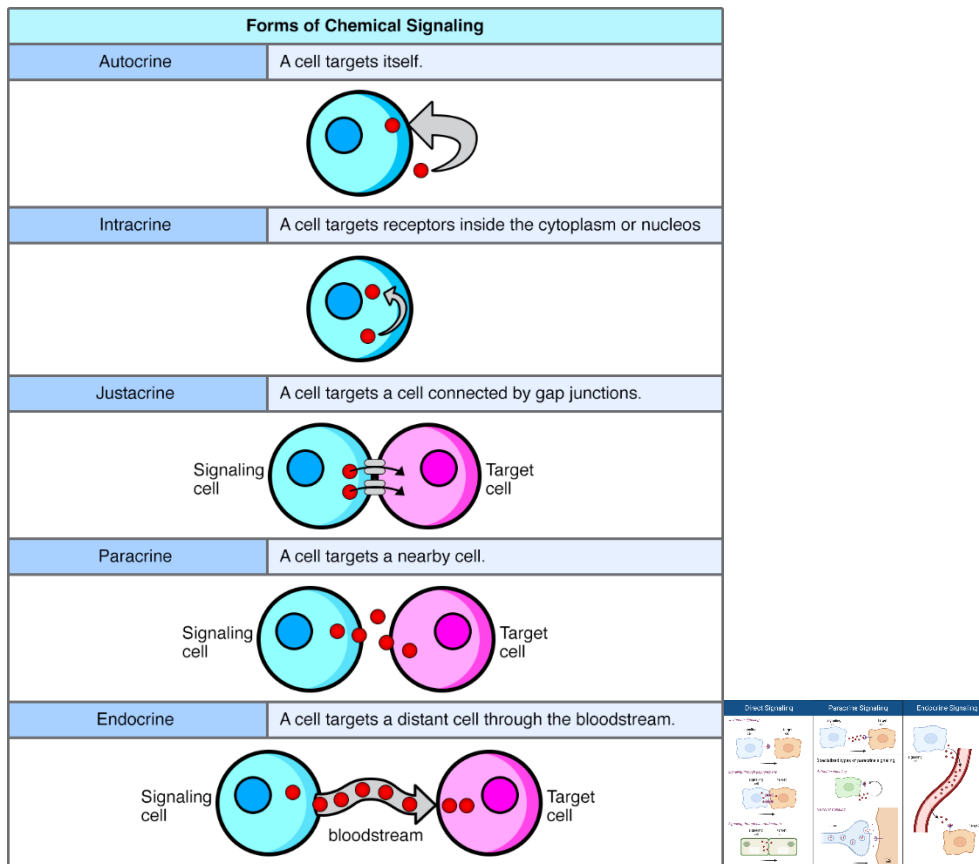
Στην **αυτοκρινή σηματοδότηση**, το κύτταρο εκκρίνει μόρια-σήματα που δρουν στους ίδιους τους υποδοχείς του. Αυτός ο μηχανισμός είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όταν απαιτείται ενίσχυση ενός κυτταρικού σήματος, όπως στη διαδικασία ενεργοποίησης Τ-λεμφοκυττάρων, όπου οι κυτταροκίνες που εκκρίνονται από το ίδιο το κύτταρο προάγουν τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή του. Αυτού του τύπου η σηματοδότηση επιτρέπει γρήγορη θετική ανατροφοδότηση σε ένα σήμα μέσα στον ίδιο κυτταρικό πληθυσμό. Η υπερβολική αυτοκρινής δραστηριότητα μπορεί να οδηγήσει σε παθολογίες, ιδίως σε καρκίνους όπου τα κύτταρα «αυτοδιεγείρονται» ανεξέλεγκτα.

Η **παρακρινής σηματοδότηση** αφορά σήματα που δρουν σε γειτονικά κύτταρα μέσα σε μικρή απόσταση. Είναι ίσως η πιο κοινή μορφή σηματοδότησης μέσα σε έναν ιστό. Τα μόρια που εκκρίνονται διασπώνται γρήγορα ή δεσμεύονται από εξωκυττάρια συστατικά, ώστε η δράση τους να περιορίζεται χωρικά και χρονικά. Ένα ιδιαίτερο παράδειγμα αποτελεί η **νευρωνική σηματοδότηση**, όπου οι νευροδιαβιβαστές απελευθερώνονται στη σύναψη για να μεταδώσουν το σήμα άμεσα το επόμενο κύτταρο. Λόγω του περιορισμού της διαθεσιμότητας των μορίων σημάτων εντός της σύναψης συχνά η νευρωνική σηματοδότηση λογίζεται ως ξεχωριστός τύπος.

Η **ενδοκρινική σηματοδότηση** διακρίνεται από τη μεγάλη απόσταση που καλύπτουν τα σήματα. Οι ενδοκρινείς αδένες εκκρίνουν ορμόνες στο αίμα, οι οποίες διανέμονται συστηματικά σε όλους τους ιστούς του σώματος. Παρότι όλες οι ορμόνες φτάνουν παντού, μόνο τα κύτταρα που διαθέτουν τους κατάλληλους υποδοχείς ανταποκρίνονται. Η ενδοκρινής επικοινωνία είναι ιδανική για λειτουργίες που απαιτούν ευρύτερο συντονισμό, όπως ο μεταβολισμός, ο ρυθμός ανάπτυξης και η προσαρμογή στο στρες.

Η **σηματοδότηση μέσω επαφής**, απαιτεί φυσική αλληλεπίδραση μεταξύ συστατικών των κυτταρικών μεμβρανών. Σε αυτήν την περίπτωση, το σηματοδοτικό μόριο δεν εκκρίνεται, αλλά παραμένει δεσμευμένο στη μεμβράνη. Αυτός ο μηχανισμός είναι κρίσιμος στη δόμηση των ιστών, διότι επιτρέπει την οργάνωση κυτταρικών αποφάσεων με ακρίβεια της κυτταρικής τοποθέτησης.

Μια μορφή κυτταρικής σηματοδότησης που συχνά αγνοείται είναι η **ενδοκυτταρική σηματοδότηση** όπου το σήμα και ο υποδοχέας δρουν εντός ενός κυττάρου. Σε αυτήν την περίπτωση, δεν απαιτείται εξωκυτταρικός υποδοχέας ή διακυτταρική επικοινωνία. Αντίθετα, το κύτταρο είτε παράγει το σήμα και το αναγνωρίζει εσωτερικά, είτε ανιχνεύει μεταβολές στο δικό του εσωτερικό περιβάλλον, όπως μεταβολές συγκεντρώσεων, βλάβες και στρεσογόνες συνθήκες.



Εικόνα 7.X Διάγραμμα που παρουσιάζει τις βασικές μορφές χημικής σηματοδότησης μεταξύ κυττάρων. Διακρίνουμε την αντικρινή σηματοδότηση, όπου το κύτταρο σηματοδοτεί τον εαυτό του, την ενδοκυτταρική σηματοδότηση, όπου το σήμα δρα σε υποδοχείς μέσα στο ίδιο κύτταρο, την σηματοδότηση με επαφή δύο κυττάρων, όπου το σήμα είναι ένα μόριο προσκεκλημένο στην κυτταρική μεμβράνη, την παρακρινή σηματοδότηση προς γειτονικά κύτταρα και την ενδοκρινή σηματοδότηση προς απομακρυσμένα κύτταρα μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.

7.2 Τα σηματοδοτικά μόρια

Τα **σηματοδοτικά μόρια** αποτελούν τους πρωταγωνιστές της έναρξης της σηματοδότησης. Η δε ρύθμισή τους αποτελεί το θεμέλιο του σωστού συντονισμού του οργανισμού. Η ποικιλία των σηματοδοτικών μορίων αντανάκλα την ποικιλία των λειτουργιών που πρέπει να ρυθμιστούν. Τα σηματοδοτικά μόρια, που ονομάζεται και **συνδέτες** των αντίστοιχων υποδοχέων, μπορούν να ταξινομηθούν με βάση τη χημική τους φύση, την απόσταση δράσης, τον τρόπο μεταφοράς, τον χρόνο ημιζωής και τον τύπο υποδοχέα που απαιτούν. Οι βασικές κατηγορίες σηματοδοτικών μορίων είναι οι ορμόνες, οι νευροδιαβιβαστές, οι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτταροκίνες, τα λιπιδικά μόρια, τα διαλυτά αέρια και οι πρωτεΐνες που βρίσκονται προσδεσμένες στη μεμβράνη.

Οι **ορμόνες** αποτελούν τα πλέον χαρακτηριστικά συστημικά σήματα και εκκρίνονται από εξειδικευμένους ενδοκρινείς αδένες. Κυκλοφορούν στο αίμα και δρουν σε κύτταρα που διαθέτουν τους αντίστοιχους υποδοχείς στα όργανα όλου του σώματος. Η χημική τους φύση διαφέρει σημαντικά. Ορισμένες, όπως η ινσουλίνη ή η αυξητική ορμόνη, είναι **πεπτιδικές ορμόνες** και δεν μπορούν να διαπεράσουν τη λιπιδική μεμβράνη· συνεπώς, απαιτούν

μεμβρανικούς υποδοχείς. Άλλες, όπως οι **στεροειδείς ορμόνες**, είναι λιποδιαλυτές και δρουν σε ενδοκυττάρους υποδοχείς. Από φυσιολογική άποψη, οι ορμόνες αποτελούν αργά αλλά ισχυρά ρυθμιστικά σήματα, απαραίτητα για τη διατήρηση μεγάλων φυσιολογικών κύκλων, όπως ο ενεργειακός μεταβολισμός, η ανάπτυξη και η αναπαραγωγή.

Αντίθετα, οι **νευροδιαβιβαστές** λειτουργούν σε εξαιρετικά μικρές αποστάσεις, στη σύναψη, και έχουν εξελιχθεί την ταχύτατη δράση τους. Νευροδιαβιβαστές, όπως ακετυλοχολίνη, μπορεί να έχουν διεγερτική ή ανασταλτική δράση, επιτρέποντας τη ρύθμιση του νευρωνικού κυκλώματος. Λόγω της τεράστιας επεξεργαστικής δυνατότητας των νευρωνικών δικτύων, οι νευροδιαβιβαστές καθιστούν δυνατή τη σκέψη, τη μνήμη, την κίνηση, την αισθητικότητα και κάθε άλλη λειτουργία του νευρικού συστήματος.

Μια τρίτη κατηγορία είναι οι **αυξητικοί παράγοντες**, πρωτεΐνες που ελέγχουν τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την επιβίωση των κυττάρων. Αυτά τα μόρια λειτουργούν κυρίως παρακρινικά. Μέσω των υποδοχέων τους οι αυξητικοί παράγοντες ενεργοποιούν σηματοδοτικά μονοπάτια που καθορίζουν αν ένα κύτταρο θα προχωρήσει σε διαίρεση. Η απορρύθμιση αυτών των μορίων και των αντίστοιχων μονοπατιών είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα πολλών καρκίνων, αφού η υπερβολική παραγωγή ή η συνεχής ενεργοποίηση των υποδοχέων τους οδηγεί σε ανεξέλεγκτη ανάπτυξη.

Οι **κυτταροκίνες** αποτελούν μια άλλη κατηγορία πρωτεϊνικών σημάτων, με σημαντικό ρόλο στην ανοσολογική λειτουργία. Παρότι πολλές από αυτές δρουν παρακρινικά, η δράση τους μπορεί να επεκταθεί σε μεγαλύτερες αποστάσεις όταν απαιτείται συστημική φλεγμονώδης απόκριση. Οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν μονοπάτια τα οποία μπορούν να επηρεάσουν τη μεταγραφή ομάδων γονιδίων μέσα σε λίγα λεπτά επάγοντας μια ανοσολογική απάντηση. Ο ρόλος τους στην παθοφυσιολογία είναι εξίσου κρίσιμος, καθώς η υπερβολική ή απορρυθμισμένη τους δράση μπορεί να οδηγήσει σε αυτοάνοσα νοσήματα ή χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις.

Ιδιαίτερη κατηγορία μικρών σηματοδοτικών χημικών μορίων αποτελούν τα **λιπιδικά μόρια** και παράγωγα φωσφολιπιδίων, όπως οι προσταγλανδίνες. Αυτές οι ουσίες παράγονται συχνά σε απόκριση εξωτερικών ερεθισμάτων και συμμετέχουν στη φλεγμονή, στην αγγειοδιαστολή, στην πηκτικότητα και σε λειτουργίες των οργάνων. Επειδή η σύνθεση και διάσπασή τους είναι ταχεία, επιτρέπουν τοπικό και άμεσο έλεγχο της φυσιολογίας. Πολλά φάρμακα—όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη—δρουν ακριβώς σε αυτά τα μονοπάτια.

Σε ακόμα μικρότερα μοριακά βάρη βρίσκουμε τα **διαλυτά αέρια**, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα το μονοξείδιο του αζώτου (NO), λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια με υποδοχείς εντός του κυττάρου. Το NO δεν απαιτεί επιφανειακό υποδοχέα για να εισέλθει στο κύτταρο, καθώς διαχέεται ελεύθερα διαμέσου των μεμβρανών. Η δράση του είναι εξαιρετικά βραχύβια λόγω της χημικής του αστάθειας, αλλά είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της αγγειακής συστολής, της αιματικής ροής και λειτουργιών που σχετίζονται με το ενδοθήλιο. Η ανισορροπία στην παραγωγή NO εμπλέκεται στην υπέρταση, τη στυτική δυσλειτουργία και διάφορες αγγειακές παθήσεις.

Εκτός από τα εκκρινόμενα σήματα μια κατηγορία σηματοδοτικών μορίων είναι οι μεμβρανικά προσδεδεμένες πρωτεΐνες, οι οποίες δρουν μόνο όταν το κύτταρο που φέρει το σήμα έρθει σε φυσική επαφή με το κύτταρο-στόχο. Παρότι δεν αποτελούν διαλυτά μόρια διαθέτουν κινητικότητα η οποία ρυθμίζεται στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης. Το μονοπάτι Delta–Notch αποτελεί το κλασικότερο παράδειγμα. Σε αυτό, το σηματοδοτικό μόριο Delta

παραμένει στη μεμβράνη του ενός κυττάρου και ενεργοποιεί τον υποδοχέα Notch στο γειτονικό.

7.3 Οι υποδοχείς

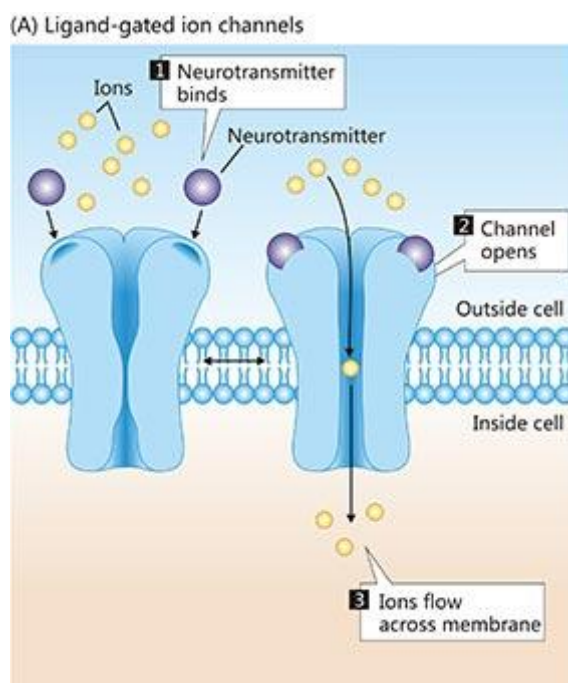
Το κάθε σηματοδοτικό μόριο διαθέτει τουλάχιστον έναν εξειδικευμένο **υποδοχέα** με τον οποίο αλληλεπιδρά. Ο υποδοχέας αναγνωρίζει τη συγκεκριμένη χημική δομή του σηματοδοτικού μορίου έχοντας μεγάλη εξειδίκευση με τους δεσμούς που σχηματίζει με αυτό. Η αδρεναλίνη, για παράδειγμα, μπορεί να κυκλοφορεί παντού στο σώμα, αλλά μόνο τα κύτταρα που εκφράζουν αδρενεργικούς υποδοχείς μπορούν να ανταποκριθούν. Αυτή η εκλεκτικότητα δεν είναι απλώς ένα ζήτημα συμβατότητας, αλλά είναι ένας κρίσιμος μηχανισμός που επιτρέπει στα κύτταρα να φιλτράρουν τα ερεθίσματα που τα αφορούν από έναν τεράστιο όγκο σημάτων στον εξωκυττάριο χώρο. Οι υποδοχείς χαρακτηρίζονται από τη **συγγένεια** τους για το σήμα. Υποδοχείς υψηλής συγγένειας ενεργοποιούνται από χαμηλές συγκεντρώσεις σήματος, ενώ υποδοχείς χαμηλής συγγένειας απαιτούν υψηλότερες. Η διαφορά αυτή είναι κρίσιμη, γιατί επιτρέπει σε διαφορετικούς ιστούς να αποκρίνονται επιλεκτικά ανάλογα με τις ανάγκες τους σε διαφορετικές συγκεντρώσεις του σήματος. Οι καρδιακές ίνες και τα λεία μυϊκά κύτταρα, για παράδειγμα, έχουν διαφορετική ευαισθησία στην αδρεναλίνη λόγω διαφορετικών υποδοχέων. Έτσι, μια ορμόνη με ενιαία συγκέντρωση στο αίμα μπορεί να προκαλεί διαφορετικές αποκρίσεις σε διαφορετικά όργανα —ταχυκαρδία στη μία περίπτωση, αγγειοδιαστολή στην άλλη.

Η ποσότητα των υποδοχέων ρυθμίζεται με δύο βασικούς μηχανισμούς. Πρώτον, το κύτταρο μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την γονιδιακή έκφραση των υποδοχέων ανάλογα με τις λειτουργικές του ανάγκες ή με τον χρόνο και την ένταση της έκθεσης στο εκάστοτε σήμα. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση ενός μονοπατιού συχνά οδηγεί σε καταστολή της μεταγραφής του αντίστοιχου υποδοχέα, ώστε το κύτταρο να αποφύγει την **υπερδιέγερση**. Αντίθετα, όταν απαιτείται ενίσχυση της ευαισθησίας, η μεταγραφή και η μεταφορά νέων υποδοχέων προς τη μεμβράνη αυξάνονται. Δεύτερον, όταν το κύτταρο χρειάζεται άμεση μείωση της παρουσίας ενός υποδοχέα στην επιφάνεια, ενεργοποιεί διαδικασίες ενδοκύττωσης. Οι υποδοχείς που δεσμεύουν το σήμα συχνά συγκεντρώνονται σε ειδικές μικροπεριοχές της μεμβράνης και στη συνέχεια εσωτερικεύονται σε ενδοσώματα. Ανάλογα με τον τύπο του υποδοχέα και τα ρυθμιστικά μονοπάτια, τα εσωτερικευμένα σύμπλοκα είτε αποδομούνται στα λυσοσώματα, μειώνοντας μόνιμα την ευαισθησία του κυττάρου, ή ανακυκλώνονται πίσω στη μεμβράνη όταν το κύτταρο χρειάζεται να αποκαταστήσει την ανταπόκρισή του στο σήμα.

7.4 Ιονοτροπικοί υποδοχείς

Οι **ιονοτροπικοί υποδοχείς**, ή **υποδοχείς διαύλων που ενεργοποιούνται από χημικό συνδέτη**, αποτελούν πρωτεΐνες της κυτταρικής μεμβράνης που συνδυάζουν σε μία ενιαία δομή δύο λειτουργίες: την ικανότητα αναγνώρισης ενός εξωκυττάριου μορίου-σήματος (συνήθως νευροδιαβιβαστή) και τη δυνατότητα να ανοίγουν ή να κλείνουν έναν πόρο μέσω του οποίου μπορούν να κινηθούν συγκεκριμένα ιόντα. Αυτός ο συνδυασμός ανίχνευσης και άμεσης ηλεκτρικής απόκρισης τους καθιστά εξαιρετικά γρήγορους ως προς την αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με τους άλλους υποδοχείς. Όταν ο συνδέτης προσδεθεί στη θέση δέσμευσης του υποδοχέα, προκαλείται μια γρήγορη δομική αλλαγή στην τριτοταγή δομή του, οδηγώντας στο άνοιγμα του ιοντικού πόρου. Ο πόρος αυτός είναι εκλεκτικός για

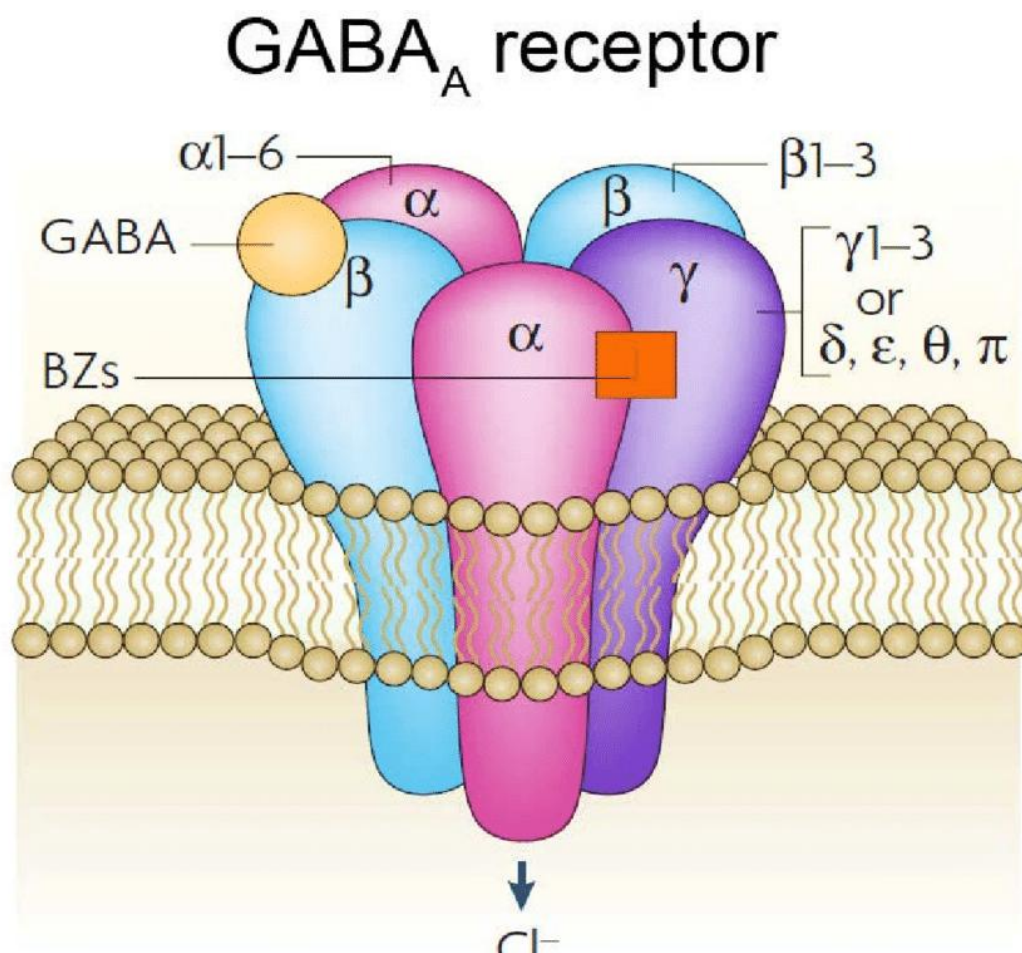
συγκεκριμένα ιόντα, συνήθως Na^+ , K^+ , Ca^{2+} ή Cl^- , τα οποία μετακινούνται σύμφωνα με το ηλεκτροχημικό τους δυναμικό. Η **ροή των ιόντων** είναι αυτή που παράγει την τελική φυσιολογική απόκριση: αποπόλωση ή υπερπόλωση της μεμβράνης ή ενεργοποίηση ενδοκυττάρων διεργασιών. Με το που απομακρυνθεί ο συνδέτης ή όταν ο υποδοχέας επιστρέψει στη βασική του κατάσταση, ο διάυλος κλείνει και η ροή των ιόντων σταματά. Η ταχύτητα αντίδρασης των ιονοτροπικών υποδοχέων είναι καθοριστική για τη λειτουργία τους. Η ενεργοποίησή τους μετρείται σε χιλιοστά του δευτερολέπτου (ms), χρόνος ιδανικός για τη μεταβίβαση σημάτων στο νευρικό σύστημα και για τον ακριβή συγχρονισμό μυϊκών συστολών. Στους νευρώνες, η ταχεία ιοντική ροή που προκαλούν αυτοί οι υποδοχείς ρυθμίζει τη δημιουργία και τη διάδοση των συναπτικών δυναμικών, καθορίζοντας αν ένας νευρώνας θα πυροδοτήσει δυναμικό ενέργειας. Στο μυϊκό σύστημα, υποδοχείς όπως οι νικοτινικοί υποδοχείς της ακετυλοχολίνης επιτρέπουν την άμεση σύζευξη νευρικού σήματος και μυϊκής απόκρισης, εξασφαλίζοντας ακριβείς και γρήγορες κινήσεις.



Εικόνα 7.Χ Απεικόνιση ιονοτροπικού υποδοχέα που ανοίγει μετά τη δέσμευση χημικού συνδέτη. Η πρόσδεση του σήματος (πορτοκαλί σφαίρα) προκαλεί δομική αλλαγή στον υποδοχέα, επιτρέποντας τη γρήγορη δίοδο Na^+ μέσω του ιοντικού πόρου.

Ένα βασικό χαρακτηριστικό των ιονοτροπικών υποδοχέων είναι η ποικιλία των υπομονάδων που μπορούν να δημιουργήσουν έναν υποδοχέα. Οι περισσότεροι αποτελούνται από τέσσερις ή πέντε υπομονάδες που σχηματίζουν έναν κεντρικό πόρο. Η σύνθεση των υπομονάδων μπορεί να ποικίλλει, προσδίδοντας στους υποδοχείς διαφορετικές ιδιότητες, όπως ευαισθησία στους νευροδιαβιβαστές, αγωγιμότητα ιόντων και ταχύτητα αποδιαμόρφωσης. Αυτή η δομική ποικιλομορφία εξηγεί γιατί διαφορετικοί υποδοχείς για τον ίδιο νευροδιαβιβαστή, όπως για παραδειγμα το **γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)** έχουν τόσο διαφορετικές φυσιολογικές επιδράσεις. Σημαντική επίσης είναι η φαρμακολογική στόχευση των ιονοτροπικών υποδοχέων. Πολλά φάρμακα, αναισθητικά, τοξίνες και ψυχοδραστικές ουσίες στοχεύουν αυτούς τους διαύλους. Για παράδειγμα, τα υπνωτικά και αγχολυτικά δρουν

σε υποδοχείς GABA, ενισχύοντας την είσοδο Cl^- και προκαλώντας κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ



Εικόνα 7.Χ Δομή του ιονοτροπικού υποδοχέα GABA_A . Ο υποδοχέας αποτελείται από πέντε υπομονάδες (συνήθως δύο α , δύο β και μία γ ή εναλλακτικές υπομονάδες όπως οι δ , ϵ , θ ή π). Οι υπομονάδες α , β και γ υφίστανται σε διάφορες μορφές $\alpha 1-6$, $\beta 1-3$ και $\gamma 1-3$ που κωδικοποιούνται σε διαφορετικά γονίδια. Η πρόσδεση του συνδέτη GABA στις υπομονάδες β οδηγεί στο άνοιγμα του διαύλου και στη ροή ιόντων Cl^- . Η υπομονάδα γ φέρει τη θέση πρόσδεσης των βενζοδιαζεπινών (BZs), οι οποίες ενισχύουν τη δράση του GABA τροποποιώντας τη συχνότητα ανοίγματος του διαύλου.

Οι υποδοχείς-στόχοι των ενδοφλέβιων αναισθητικών

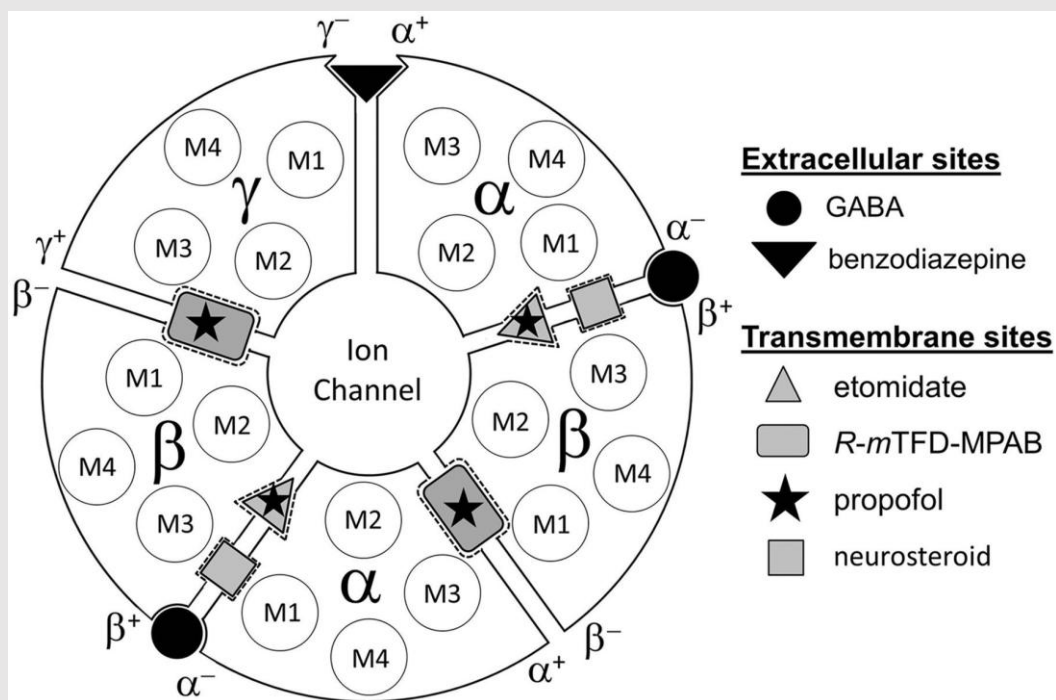
Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων τα ενδοφλέβια αναισθητικά επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα αποτελεί κεντρικό ζήτημα στη σύγχρονη αναισθησιολογία. Αν και η κλινική χρήση των γενικών αναισθητικών ξεκίνησε πριν από περισσότερο από ενάμιση αιώνα, η ακριβής τους δράση σε μοριακό επίπεδο αποσαφηνίστηκε μόλις τις τελευταίες δεκαετίες. Τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα καθιστούν πλέον σαφές ότι οι υποδοχείς GABA_A αποτελούν το κεντρικό μοριακό υπόστρωμα μέσω του οποίου τα περισσότερα ενδοφλέβια αναισθητικά, όπως η προποφόλη και το ετομιδάτη, ασκούν τις κύριες φαρμακολογικές τους επιδράσεις.

Οι GABA_A υποδοχείς είναι πενταμερείς δίαυλοι ιόντων που μεσολαβούν την κατασταλτική νευροδιαβίβαση στο ΚΝΣ μέσω εισροής ιόντων χλωρίου. Η δέσμευση του GABA στον υποδοχέα οδηγεί σε υπερπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και σε μείωση της

νευρωνικής διεγερσιμότητας. Πολλά ενδοφλέβια αναισθητικά δρουν ως θετικοί αλλοστερικοί ρυθμιστές των υποδοχέων αυτών, ενισχύοντας την κατασταλτική επίδραση του GABA και προάγοντας ένα βαθύτερο επίπεδο καταστολής. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, ορισμένες ουσίες μπορούν να ενεργοποιήσουν τον υποδοχέα ακόμη και απουσία του συνδέτη GABA, γεγονός που αποκαλύπτει τη στενή και ειδική αλληλεπίδραση μεταξύ αναισθητικού μορίου και υποδοχέα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η υπομονάδα β των GABA_A υποδοχέων, καθώς η χημική δομή ορισμένων αναισθητικών επιτρέπει την εκλεκτική δέσμευσή τους σε συγκεκριμένες μορφές της. Το ετομιδάτη, για παράδειγμα, προτιμά τους υποδοχείς που περιέχουν τις υπομονάδες $\beta 2$ ή $\beta 3$, ενώ εμφανίζει περιορισμένη δράση σε εκείνους που περιλαμβάνουν τη $\beta 1$. Η εκλεκτικότητα αυτή εξηγείται από μία και μόνο αμινοξική διαφοροποίηση στη θέση 265 των υπομονάδων, η οποία καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη συγγένεια του αναισθητικού για τον υποδοχέα. Το εύρημα αυτό ανατρέπει παλαιότερες θεωρίες που απέδιδαν τη δράση των αναισθητικών σε μη ειδικές επιδράσεις στις κυτταρικές μεμβράνες και αποδεικνύει ότι πρόκειται για στοχευμένη, εξαιρετικά εξειδικευμένη αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκου και πρωτεΐνης.

Η σημασία αυτής της μοριακής επιλεκτικότητας γίνεται εμφανής όταν εξεταστούν οι επιδράσεις διαφορετικών υποτύπων GABA_A υποδοχέων στην αναισθητική συμπεριφορά. Πειράματα σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια έδειξαν ότι οι υποδοχείς που περιέχουν την υπομονάδα $\beta 2$ είναι απαραίτητοι για την εμφάνιση καταστολής και νάρκωσης μετά από χορήγηση ετομιδάτης, ενώ οι υποδοχείς με υπομονάδα $\beta 3$ συμβάλλουν κυρίως στην ακινησία και σε κρίσιμες πτυχές της απώλειας συνείδησης. Αυτά τα δεδομένα αποκαλύπτουν ότι η αναισθησία δεν είναι αποτέλεσμα μιας ενιαίας, γενικευμένης καταστολής του εγκεφάλου, αλλά προϊόν διακριτών δράσεων σε διαφορετικούς υποδοχείς που εντοπίζονται σε συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα.



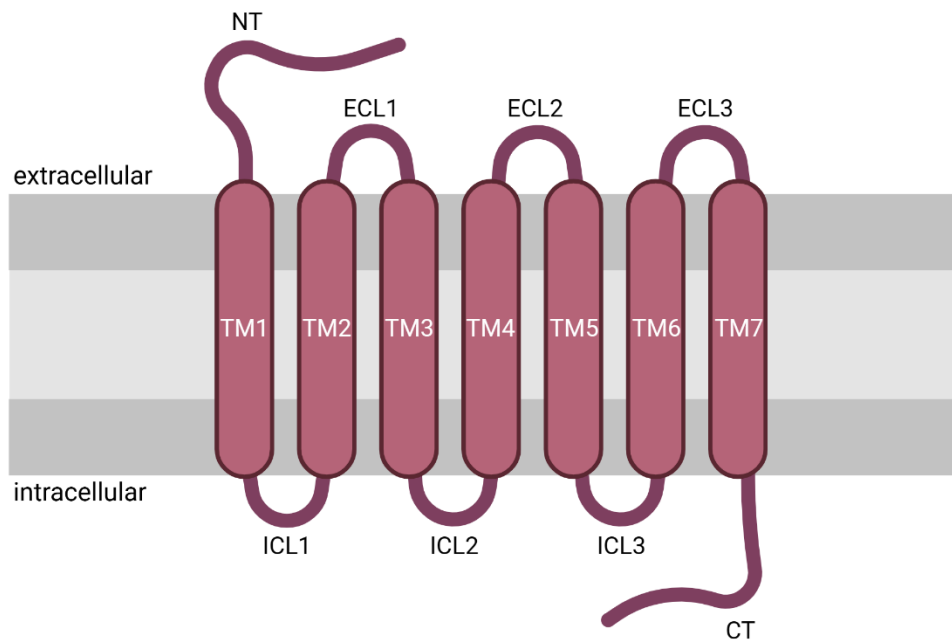
Εικόνα 7.Χ Το διάγραμμα των θέσεων πρόσδεσης στον υποδοχέα GABA_A και η μοριακή εξειδίκευση των αναισθητικών στον υποδοχέα. Η δομή του GABA_A απεικονίζεται ως

πενταμερές σύμπλοκο αποτελούμενο από υπομονάδες α, β και γ, καθεμία από τις οποίες συμβάλλει με τα τέσσερα διαμεμβρανικά της τμήματα (M1–M4) στη διαμόρφωση του ιοντικού πόρου. Οι εξωκυττάρια θέσεις σύνδεσης, όπως αυτή του GABA και των βενζοδιαζεπινών, εντοπίζονται στη διεπιφάνεια μεταξύ υπομονάδων α–β και α–γ αντίστοιχα. Αντίθετα, τα ενδοφλέβια αναισθητικά στοχεύουν κυρίως διαμεμβρανικές θέσεις πρόσδεσης, ενσωματωμένες στην περιοχή των TM2–TM3, όπου η οριζόντια διάταξη των υπομονάδων δημιουργεί υδρόφοβες κοιλότητες ικανές να φιλοξενήσουν λιπόφιλα μόρια. Η ετομιδάτη δεσμεύεται χαρακτηριστικά στη διεπιφάνεια β–α, σε στενή γειτνίαση με το κρίσιμο κατάλοιπο 265 της υπομονάδας β, γεγονός που εξηγεί την εξαιρετική του εκλεκτικότητα για τους υποδοχείς που φέρουν τις υπομονάδες β2 και β3. Η προποφόλη προσδένει επίσης διαμεμβρανικά, σε θέσεις που επικαλύπτονται με εκείνες των νευροστεροειδών, γεγονός που αιτιολογεί τις συγκλίνουσες αλλοστερικές επιδράσεις των δύο κατηγοριών φαρμάκων στον ίδιο υποδοχέα.

Παρότι οι υποδοχείς GABA_A αποτελούν τον κυριότερο και πιο καλά τεκμηριωμένο στόχο των ενδοφλέβιων αναισθητικών, η συνολική αναισθητική εικόνα δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά σε αυτήν την οδό. Όπως αποτυπώνεται στον πίνακα 7.1, κάθε αναισθητικό παράγοντας αλληλεπιδρά με ένα ευρύτερο φάσμα υποδοχέων και ιοντικών διαύλων, διαμορφώνοντας την ιδιαίτερη φαρμακολογική του ταυτότητα. Οι αναστολές των υποδοχέων N-μεθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (NMDA), με χαρακτηριστικό παράδειγμα την κεταμίνη, προκαλούν μια διάκριτη μορφή νάρκωσης που συνοδεύεται από αναλγησία και βιωματική αποσύνδεση, επιβεβαιώνοντας ότι η καταστολή της διεγερτικής γλουταμινεργικής μετάδοσης μπορεί να προκαλέσει αναισθησία ανεξάρτητα από την GABAεργική ενίσχυση. Παράλληλα, η ενίσχυση των υποδοχέων γλυκίνης από παράγοντες όπως το ισοφλουράνιο ή η προποφόλη συμβάλλει επιπρόσθετα στην κατασταλτική ρύθμιση του νωτιαίου μυελού, ενισχύοντας την ακινησία. Η τροποποίηση των διαύλων καλίου δύο πόρων (2PK), που παρατηρείται σε αναισθητικά όπως το ετομιδάτη, η κεταμίνη και οι πτητικοί παράγοντες, προάγει την υπερπόλωση των νευρώνων και μειώνει την πιθανότητα εκπόλωσης, ενισχύοντας τη συνολική κατασταλτική δράση στο ΚΝΣ. Η καταστολή των διεγερτικών υποδοχέων α-αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-4-ισοξαζολιοπροπιονικού οξέος (AMPA) από αρκετούς αναισθητικούς παράγοντες ενισχύει περαιτέρω την αναστολή της γλουταμινεργικής μετάδοσης, ενώ η μεταβολή της δράσης των υποδοχέων σεροτονίνης (5-HT) επηρεάζει κυκλώματα που σχετίζονται με τη ρύθμιση της διάθεσης, της εγρήγορσης και της αισθητικότητας.

7.5 Υποδοχείς συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες

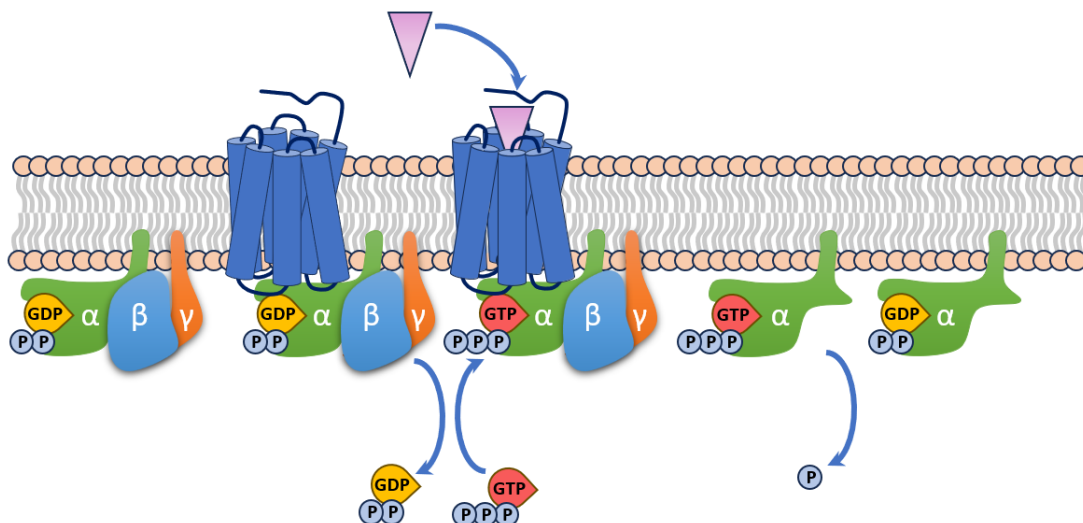
Οι **υποδοχείς συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες** αποτελούν την πολυπληθέστερη και πιο πολυλειτουργική κατηγορία μεμβρανικών υποδοχέων στον ανθρώπινο οργανισμό, ρυθμίζοντας μια ευρεία γκάμα φυσιολογικών διαδικασιών. Η αρχιτεκτονική τους συνίσταται σε επτά διαμεμβρανικές έλικες και εξειδικευμένες περιοχές δέσμευσης για σήματα στην εξωκυττάρια πλευρά και G-πρωτεΐνες στην ενδοκυττάρια. Οι GPCRs έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίζουν μια ποικιλία μορφών σήματος. Μπορούν να δεσμεύσουν μικρά μόρια όπως η αδρεναλίνη, η ντοπαμίνη ή η ισταμίνη, μεγαλύτερα πεπτίδια όπως η αγγειοτενσίνη και η οξυτοκίνη, λιπίδια όπως οι προσταγλανδίνες, ακόμη μπορούν να διεγερθούν και από το φως, όπως στην περίπτωση της ροδοψίνης στον αμφιβληστροειδή.



CT - C-terminus, ECL - extracellular loop, ICL - intracellular loop, NT - N-terminus, TM - transmembrane helix

Εικόνα 7.Χ Διαγραμματική απεικόνιση ενός υποδοχέα που συζεύγνυται με G-πρωτεΐνες. Ο υποδοχέας, που στην απεικόνιση δεν είναι σε σύζευξη με G-πρωτεΐνες, αποτελείται από επτά διαμεμβρανικές α-έλικες (TM1–TM7), τους εξωκυττάριας και ενδοκυττάριας αγκύλες (ECL, ICL) καθώς και τα άκρα N- και C-τελικά άκρα.

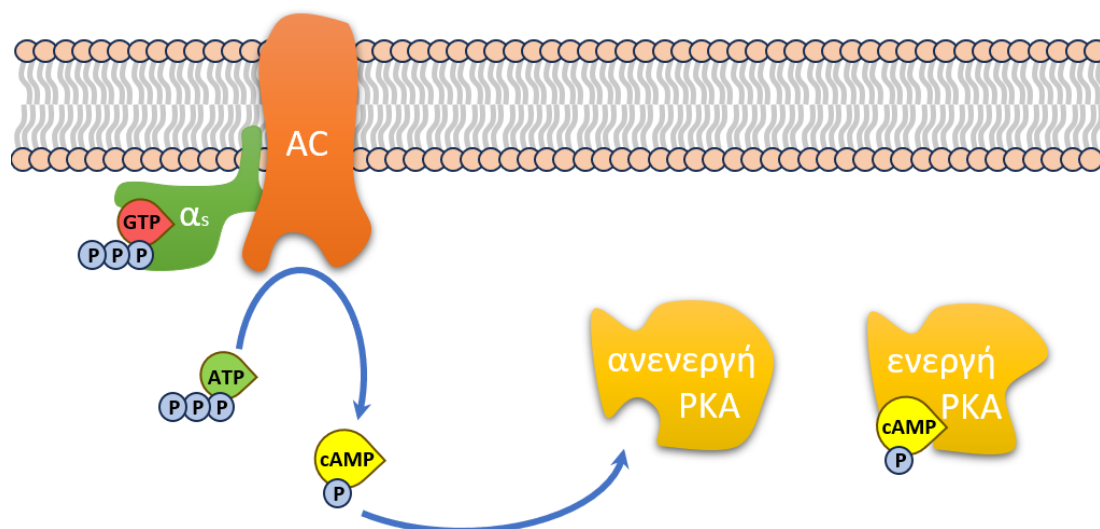
Παρά την ποικιλία των σημάτων, η βασική αρχή ενεργοποίησης είναι κοινή. Όταν ο υποδοχέας πάρει το σήμα, υφίσταται μια δομική αλλαγή που μεταβάλλει τη στερεοδιάταξη των ενδοκυττάριας περιοχών του και επιτρέπει σε μια ετεροτριμερή G-πρωτεΐνη να ενεργοποιηθεί. Η ετεροτριμερής G-πρωτεΐνη αποτελείται από τις **υπομονάδες α, β και γ**. Στην ανενεργή της μορφή βρίσκεται προσδεσμένη στον υποδοχέα, με την υπομονάδα α να φέρει δεσμευμένο ένα GDP. Με την ενεργοποίηση του GPCR, η υπομονάδα α απελευθερώνει το GDP και συνδέεται με GTP, γεγονός που προκαλεί τον διαχωρισμό της **Gα** από το **σύμπλοκο Gβγ**. Τα δύο παραγόμενα τμήματα μπορούν να ενεργοποιήσουν διαφορετικούς στόχους ανάλογα με τη φύση του υποδοχέα. Η Gα διαθέτει ενεργότητα GTPάσης, η οποία υδρολύει το GTP και επαναφέρει το σύμπλοκο στην ανενεργή μορφή του, γεγονός που προσδίδει χρονικό έλεγχο στη σηματοδότηση. Δηλαδή η ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών υφίσταται για ένα μικρό χρονικό διάστημα μερικών δευτερολέπτων αν δεν διεγερθεί και πάλι ο υποδοχέας. Έτσι, ο κύκλος ενεργοποίησης και απενεργοποίησης των G-πρωτεϊνών αποτελεί έναν βασικό μηχανισμό παλμοειδούς και ελεγχόμενης μετάδοσης σήματος.



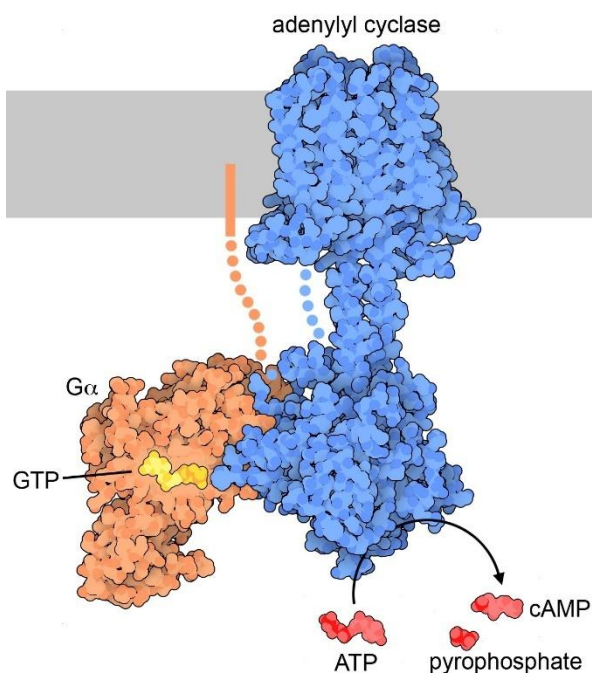
Εικόνα 7.Χ Απεικόνιση του κύκλου ενεργοποίησης των υποδοχέων συζευγμένων με G-πρωτεΐνες. Στην αρχική κατάσταση, η ετεροτριμερική G-πρωτεΐνη (α, β, γ) βρίσκεται προσδεσμένη στην εσωτερική πλευρά της μεμβράνης με την υπομονάδα α να φέρει δεσμευμένο GDP και να παραμένει ανενεργή. Η πρόσδεση του εξωκυττάριου σηματοδοτικού μορίου στον GPCR προκαλεί διαμορφωτική αλλαγή στον υποδοχέα, επιτρέποντας την ανταλλαγή GDP με GTP στην υπομονάδα α. Η ενεργοποιημένη Gα-GTP αποσυνδέεται από το σύμπλοκο Gβγ, και τα δύο τμήματα πλέον μπορούν να αλληλεπιδράσουν με διαφορετικούς ενδοκυττάριους στόχους, όπως ένζυμα ή ιοντικά κανάλια, πυροδοτώντας τη συγκεκριμένη φυσιολογική απόκριση του κυττάρου. Μετά την ολοκλήρωση της σηματοδότησης, η Gα υδρολύει το GTP σε GDP, επανενώνεται με το σύμπλοκο βγ και επιστρέφει στην ανενεργή της μορφή, κλείνοντας τον κύκλο και επιτρέποντας στον υποδοχέα να ανταποκριθεί σε νέα σήματα.

Η λειτουργική εξειδίκευση των υποδοχέων επιτυγχάνεται κυρίως μέσω των υποτύπων της Gα υπομονάδας. Ο **υπότυπος Gs** διεγείρει την αδενυλική κυκλάση, παράγοντας cAMP και ενεργοποιώντας την πρωτεϊνική κινάση A. Η **αδενυλική κυκλάση** είναι ένα διαμεμβρανικό ένζυμο που κυκλοποιεί τη μονοφωσφορική αδενοσίνη (AMP) σε ένα λειτουργικό μόριο-σήμα, το **cAMP**. Μέσω αυτού του μονοπατιού, σήματα όπως η αδρεναλίνη, η γλυκαγόνη και η φλοιοεπινεφριδιοτρόπος ορμόνη (ACTH) προκαλούν αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης, αύξηση καρδιακής συχνότητας και μεταβολικές προσαρμογές που απαιτούν άμεση παραγωγή ενέργειας. Αντίθετα, ο **υπότυπος Gi** αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση. Σήματα όπως η ενεργοποίηση α2-αδρενεργικών υποδοχέων και οπιοειδών υποδοχέων οδηγούν σε μείωση του cAMP και καταστολή διεγερτικών λειτουργιών. Η τρίτη κατηγορία, ο **υπότυπος Gq**, ενεργοποιεί ένα ένζυμο που ονομάζεται φωσφολιπάση C (PLC). Η φωσφολιπάση C, μόλις ενεργοποιηθεί, κόβει στην κυτταρική μεμβράνη το φωσφολιπίδιο **διφωσφορική φωσφατιδυλοϊνositόλη (PIP₂)** σε δύο κομμάτια: την **τριφωσφορική ινositόλη (IP₃)**, που αποτελεί την υδρόφιλη κεφαλή του φωσφολιπιδίου και τη **διακυλογλυκερόλη (DAG)** που περιέχει τις υδρόφοβες ουρές των λιπαρών οξέων. Αυτά τα δύο προϊόντα δεν είναι απλά θραύσματα, αλλά το καθένα έχει μια ξεχωριστή λειτουργία. Η ελεύθερη IP₃ διαχέεται στο κυτταρόπλασμα και ανοίγει ειδικά κανάλια ασβεστίου στο ενδοπλασματικό δίκτυο, απελευθερώνοντας ιόντα Ca²⁺. Η DAG παραμένει στη μεμβράνη και ενεργοποιεί μαζί με τα ιόντα Ca²⁺ μια άλλη σημαντική πρωτεΐνη, την πρωτεϊνική κινάση C (PKC), η οποία ρυθμίζει άλλους πρωτεϊνικούς στόχους μέσω φωσφορυλίωσης. Καθώς η DAG και τα ιόντα Ca²⁺ μπορεί

να είναι παρόντα και από άλλα σήματα και διεργασίες, ανεξάρτητα από τις G-πρωτεΐνες, η κοινή τους επαγωγή διασφαλίζει ότι θα γίνει η σωστή μεταγωγή σήματος.

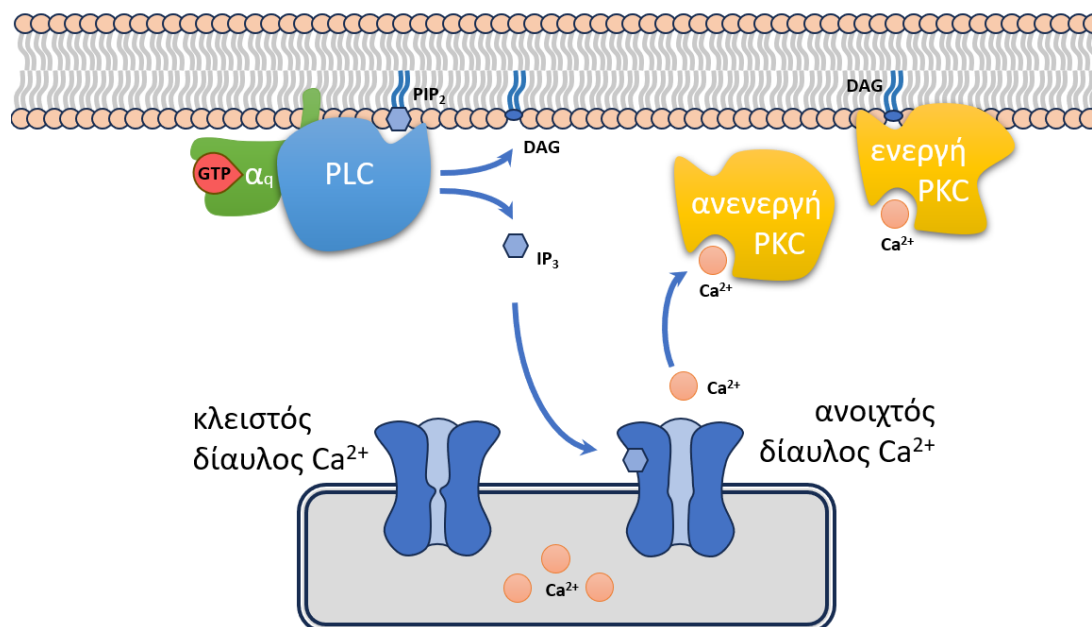


Εικόνα 7.Χ Διαγραμματική απεικόνιση της σηματοδοτικής οδού που ενεργοποιείται από τις G-πρωτεΐνες του υπότυπου α_s . Η ενεργοποιημένη με GTP α_s υπομονάδα διεγείρει την αδενυλική κυκλάση (AC), η οποία μετατρέπει το ATP σε κυκλικό AMP (cAMP). Η αύξηση του ενδοκυττάριου cAMP οδηγεί στη δέσμευσή του στη ρυθμιστική υπομονάδα της PKA, προκαλώντας ενεργοποίησή της. Η ενεργοποιημένη PKA στη συνέχεια φωσφορυλιώνει ενδοκυττάριους στόχους, ρυθμίζοντας μεταβολικές και γονιδιακές αποκρίσεις.

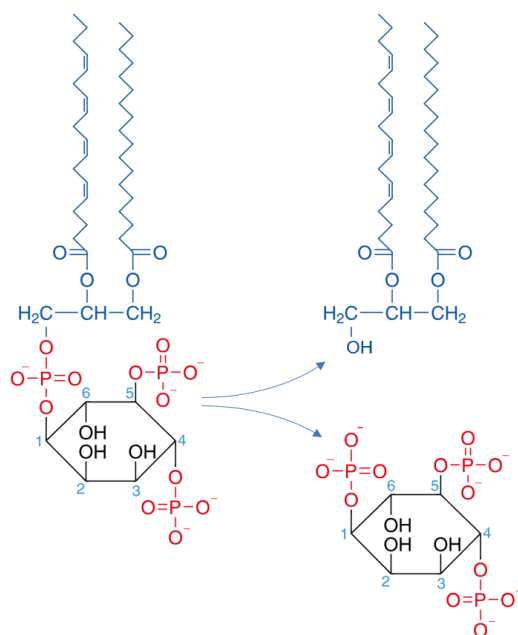


Εικόνα 7.Χ Δομική αναπαράσταση της αδενυλικής κυκλάσης σε σύμπλοκο με την ενεργοποιημένη υπομονάδα $G_{\alpha s}$ υποτύπου s. Η εικόνα δείχνει πώς η α_s , έχοντας δεσμεύσει ένα GTP, αλληλεπιδρά στην ενδοκυττάρια επικράτεια της αδενυλικής κυκλάσης και προκαλεί

την ενεργοποίησή της. Η επαγόμενη δομική αλλαγή στην αδενυλική κυκλάση επιτρέπει στο ένζυμο να καταλύσει αποτελεσματικά τη μετατροπή του ATP σε cAMP. Το μοντέλο αποτυπώνει τις διακριτές δομικές περιοχές που συμμετέχουν στις αλληλεπιδράσεις, όπως έχουν συνθεθεί απεικονιστικά από πειράματα μελέτης διάρρηξης μεμβρανών με ψύχος (freeze-fracturing) και ηλεκτρονική μικροσκοπία.



Εικόνα 7.Χ Διαγραμματική απεικόνιση της σηματοδοτικής οδού που ενεργοποιείται από τις G-πρωτεΐνες του υπότυπου q. Μετά τη σύνδεση μια ενεργούς, με GTP, G-πρωτεΐνης τύπου α_q με τη φωσφολιπάση (PLC), η PLC διασπά τη 4,5-διφωσφορική φωσφατιδυλοϊνositόλη (PIP₂) παράγοντας διακυλογλυκερόλη (DAG) και την τριφωσφορική ινositόλη (IP₃). Η IP₃ δεσμεύεται στους υποδοχείς της στο ενδοπλασματικό δίκτυο, προκαλώντας άνοιγμα των καναλιών Ca²⁺ και απελευθέρωση ιόντων Ca²⁺ στο κυτταρόπλασμα. Η αύξηση του Ca²⁺, σε συνδυασμό με την DAG στη μεμβράνη, οδηγεί στην ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), η οποία μεταβαίνοντας σε ενεργή μορφή και πυροδοτεί τα επόμενα σηματοδοτικά γεγονότα.

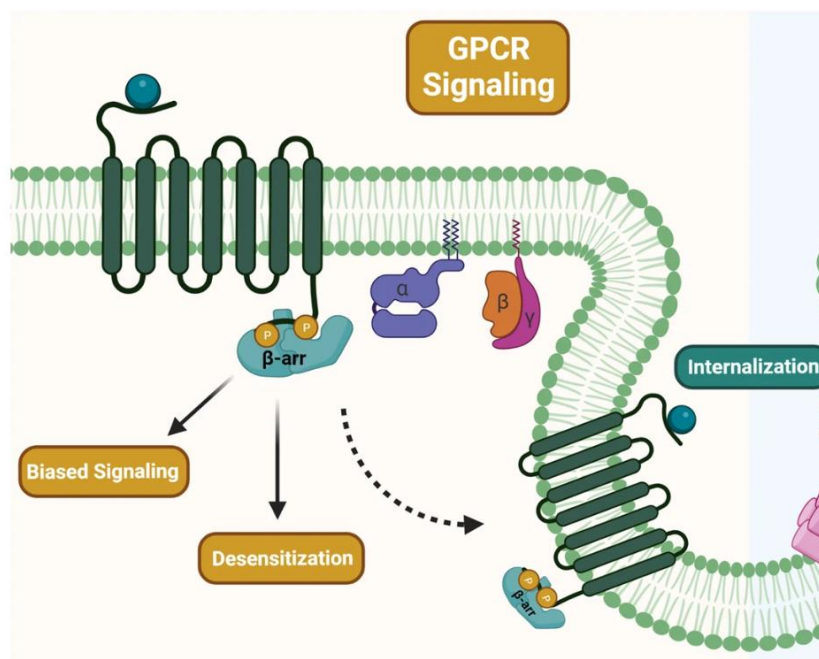


Εικόνα 7.Χ Διάσπαση του φωσφολιπιδίου PIP_2 από τη φωσφολιπάση C. Η διφωσφορική φωσφοϊνοσιτόλη (PIP_2), ένα φωσφολιπίδιο της εσωτερικής πλευράς της κυτταρικής μεμβράνης, αποτελείται από δύο λιπαρές ουρές και έναν δακτύλιο ινοσιτόλης με τρεις φωσφορικές ομάδες. Η ενζυμική δράση της φωσφολιπάσης C (PLC) διασπά την PIP_2 σε δύο σηματοδοτικά μόρια: τη διακυλογλυκερόλη (DAG) και την τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP_3). Η αντίδραση αυτή αποτελεί κεντρικό βήμα στη σηματοδότηση μέσω υποδοχών Gq.

Αυτοί οι καταρράκτες δεν λειτουργούν μόνοι τους. Τα σήματα cAMP, Ca^{2+} , IP_3 και DAG αποτελούν ενισχύουν το αρχικό ερέθισμα: ένα μόνο μόριο σήματος μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή χιλιάδων μορίων αγγελιοφόρων μέσα σε δευτερόλεπτα. Αυτά τα δευτερογενή σήματα ονομάζονται **δεύτεροι αγγελιοφόροι**. Η ενίσχυση του σήματος από τους δεύτερους αγγελιοφόρους εξηγεί πώς μικρές συγκεντρώσεις μορίων-σημάτων μπορούν να προκαλέσουν μεγάλες φυσιολογικές αποκρίσεις. Ο συνδυασμός των αγγελιοφόρων είναι επίσης καθοριστικός.

Ο **υπότυπος Gi** αποτελεί μια ανασταλτική κατηγορία ετεροτριμερών G-πρωτεϊνών και έχουν ως κύρια λειτουργία τη μείωση της ενδοκυττάριας σηματοδότησης που προέρχεται από την αδενυλική κυκλάση. Όταν ένας υποδοχέας GPCR Gi ενεργοποιηθεί από τον σήμα του – για παράδειγμα από νοραδρεναλίνη σε α_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς– η υπομονάδα G_{α} δεσμεύει GTP και αποσυνδέεται από το σύμπλοκο βγ. Η ενεργοποιημένη G_{α} -GTP προσδένεται απευθείας στην **αδενυλική κυκλάση** και **αναστέλλει την ενζυμική της δραστηριότητα**, μειώνοντας έτσι τη σύνθεση cAMP από ATP. Η πτώση του cAMP οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης A, γεγονός που επιβραδύνει ή μπλοκάρει φωσφορυλιώσεις που θα προωθούσαν διεγερτικές αποκρίσεις στο κύτταρο. Παράλληλα, το σύμπλοκο **Gβγ** που απελευθερώνεται μπορεί και αυτό να ασκήσει σημαντικές επιδράσεις: μπορεί να ανοίξει διαύλους K^+ προκαλώντας υπερπόλωση, να αναστείλει διαύλους Ca^{2+} , ή να ενεργοποιήσει άλλες πρωτεϊνικές κινάσες ή φωσφατάσες. Έτσι, η σηματοδότηση μέσω Gi δεν είναι απλώς «αναστολή του cAMP», αλλά ένα **πολυεπίπεδο ανασταλτικό δίκτυο** που μειώνει διεγερτικά ρεύματα, περιορίζει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών, επιβραδύνει τον καρδιακό ρυθμό και καταστέλλει μεταβολικές διεργασίες. Η σημασία των Gi φαίνεται καθαρά σε παθολογικές καταστάσεις, όπως στην περίπτωση της **τοξίνης του κοκκύτη**. Η τοξίνη

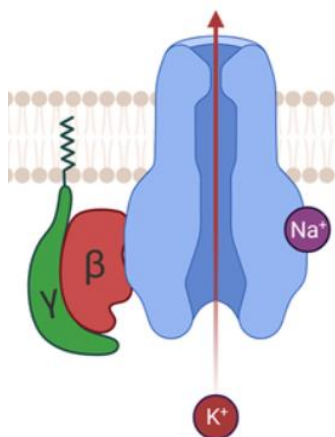
αδρανοποιεί την Gα του συμπλόκου Gi, εμποδίζοντας έτσι την ανασταλτική της δράση στην αδενυλική κυκλάση. Το αποτέλεσμα είναι ανεξέλεγκτη αύξηση των επιπέδων του cAMP στα κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος.



Εικόνα 7.Χ Σχηματική απεικόνιση της ρύθμισης των GPCR της σηματοδότησης μέσω β-αρρεστίνης. Η φωσφορυλίωση του ενεργοποιημένου GPCR από GRKs επιτρέπει τη δέσμευση της β-αρρεστίνης, η οποία οδηγεί σε απευαισθητοποίηση του υποδοχέα. Η συνεχής πρόσδεση της β-arrestin προάγει την εσωτερίκευση του υποδοχέα μέσω ενδοκύττωσης, περιορίζοντας προσωρινά την απόκρισή του και ρυθμίζοντας τη διαθεσιμότητά του στην κυτταρική επιφάνεια.

Το σύμπλοκο βγ δεν είναι απλά ένας αναστολέας της υπομονάδας α. Μετά την ενεργοποίηση των GPCRs το σύμπλοκο βγ έχει δική του ενεργή, λειτουργική και συχνά κρίσιμη βιολογική δράση. Μία από τις σημαντικότερες λειτουργίες του είναι η άμεση ρύθμιση ιοντικών διαύλων, κυρίως **ιόντων K⁺** (GIRK). Όταν το σύμπλοκο βγ προσδεθεί σε αυτούς τους διαύλους, προκαλεί το άνοιγμά τους και επιτρέπει την έξοδο K⁺ προς τον εξωκυττάριο χώρο. Η απώλεια θετικού φορτίου υπερπολώνει τη μεμβράνη, καθιστώντας το κύτταρο λιγότερο διεγερσιμο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η λειτουργία των **M2 μουςκαρινικών υποδοχέων** στην καρδιά, όπου η ενεργοποίηση από την ακετυλοχολίνη οδηγεί το σύμπλοκο βγ στους διαύλους ιόντων K⁺ στον φλεβοκόμβο¹, προκαλώντας υπερπόλωση και μείωση του καρδιακού ρυθμού (βραδυκαρδία). Σε νευρικά κύτταρα το σύμπλοκο βγ ασκεί έλεγχο στην εισροή Ca²⁺ ρυθμίζοντας διαύλους του, οι οποίοι είναι απαραίτητοι για την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών σε προσυναπτικές απολήξεις. Η πρόσδεση Gβγ σε αυτούς τους διαύλους μειώνει την πιθανότητα ανοίγματός τους, περιορίζει την εισροή Ca²⁺ και συνεπώς μειώνει την εξωκυττάρια απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών.

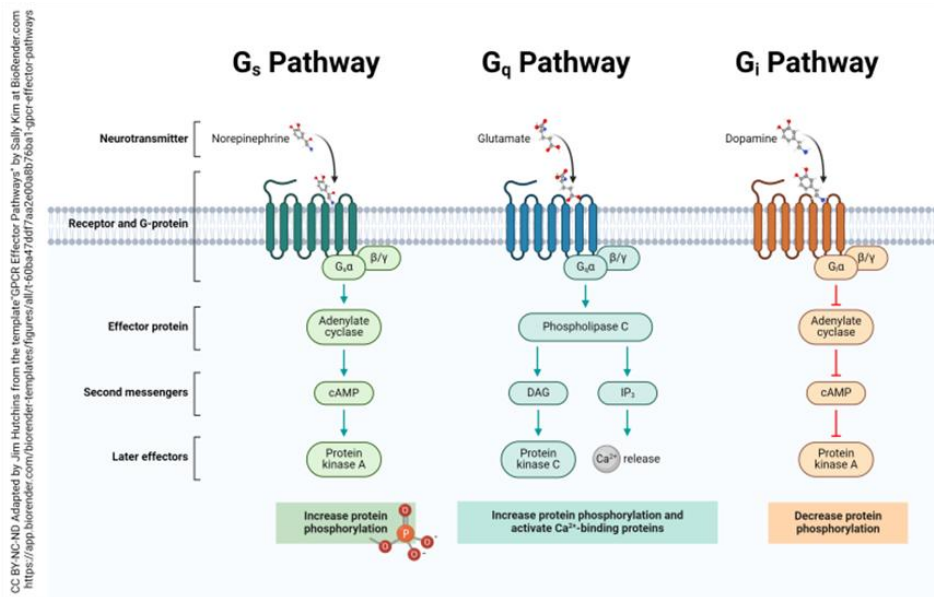
¹ Ο φλεβοκόμβος είναι ο βασικός φυσικός βηματοδότης της καρδιάς. Πρόκειται για μια μικρή, εξειδικευμένη ομάδα κυττάρων που παράγει αυθόρμητα ηλεκτρικά σήματα (εκπολώνει χωρίς εξωτερικό ερέθισμα) και με αυτόν τον τρόπο ρυθμίζει τον καρδιακό ρυθμό.



Εικόνα 7.Χ Ρύθμιση διαύλων K^+ από το σύμπλοκο βγ. Το σύμπλοκο βγ που απελευθερώνεται μετά την ενεργοποίηση των GPCRs προσδένεται απευθείας στον διαύλο K^+ και προκαλεί το άνοιγμά του. Η ενεργοποίηση του καναλιού επιτρέπει την έξοδο K^+ από το κύτταρο.

Η λειτουργία των GPCRs δεν είναι μόνο ταχύτατη, αλλά και δυναμικά ρυθμιζόμενη. Όταν ένας υποδοχέας παραμένει ενεργός για παρατεταμένο διάστημα, το κύτταρο τον φωσφορυλιώνει με τις **κινάσες των GPCR** (GRKs). Αυτή η φωσφορυλίωση δημιουργεί θέσεις πρόσδεσης για την **β-αρρεστίνη**, η οποία μπλοκάρει τη σύζευξη του υποδοχέα με G-πρωτεΐνες και οδηγεί είτε σε **απευαισθητοποίηση** είτε σε **ενδοκύττωση του υποδοχέα**. Μετά την εσωτερίκευση, οι υποδοχείς είτε ανακυκλώνονται πίσω στη μεμβράνη είτε οδηγούνται για αποδόμηση σε λυσοσώματα. Η ισορροπία ανάμεσα σε ανακύκλωση και αποδόμηση καθορίζει τη μακροχρόνια ευαισθησία του κυττάρου και αποτελεί κρίσιμο παράγοντα σε καταστάσεις όπως η ανοχή σε φάρμακα ή η χρόνια χρήση φαρμάκων στο άσθμα². Η φαρμακολογία των GPCRs είναι εξαιρετικά ανεπτυγμένη. Οι β-αναστολείς για την υπέρταση, αντιισταμινικά, φάρμακα για το άσθμα, αντιψυχωσικά, οπιοειδή αναλγητικά είναι χημικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές, δηλαδή ενεργοποιητές και αναστολείς των αντίστοιχων GPCRs. Επιπλέον, οι αλλοστερικοί ρυθμιστές, που δεν δεσμεύονται στη βασική θέση του υποδοχέα αλλά σε απομακρυσμένα σημεία, επιτρέπουν λεπτότερη και πιο φυσιολογική τροποποίηση της απόκρισης.

² Οι εκλεκτικοί β2-αδρενεργικοί αγωνιστές, δηλαδή ενεργοποιητικοί συνδέτες, αποτελούν σήμερα τα βασικά φάρμακα για την άμεση αντιμετώπιση των κρίσεων βρογχικού άσθματος. Δρουν κυρίως προκαλώντας χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών στα βρογχιόλια, γεγονός που οδηγεί σε υποχώρηση του βρογχόσπασμου.

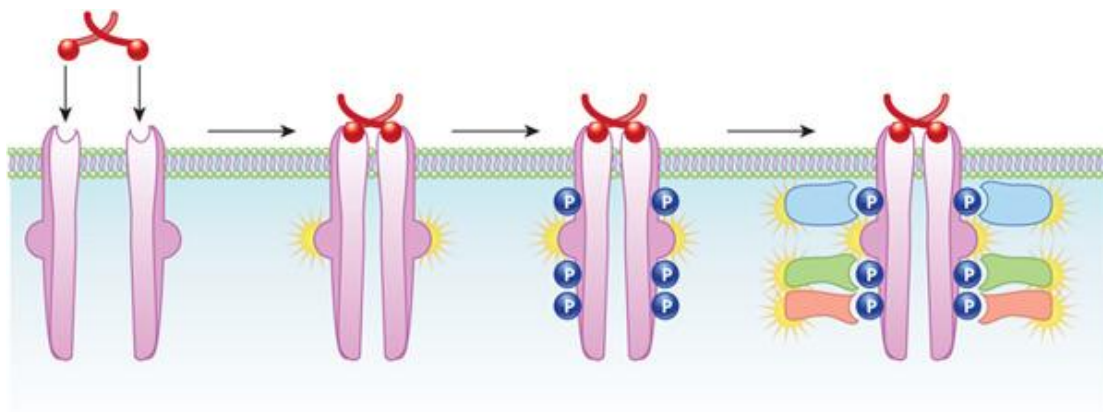


Εικόνα 7.Χ Συνοπτική απεικόνιση των μονοπατιών σηματοδότησης G-πρωτεϊνών G_s, G_q, G_i. Η διαγραμματική απεικόνιση αντιπαραθέτει τα ενεργοποιημένα σύμπλοκα υποδοχέα και υποτύπων G-πρωτεϊνών, τα κύρια ένζυμα τελεστές της σηματοδότησης, τους δεύτερους αγγελιοφόρους και την τελική κυτταρική απόκριση που είναι χαρακτηριστική για τον κάθε υπότυπο.

7.6 Υποδοχείς με δράση κινάσης

Σε αντίθεση με τους ιοντοτροπικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες, που οδηγούν σε πιο άμεσες αντιδράσεις, μια άλλη ομάδα υποδοχέων, οι **υποδοχείς με δράση κινάσης**, εκπροσωπούν έναν τρόπο σηματοδότησης που είναι πιο σταθερός και προσανατολισμένος στην ενεργοποίηση μεγάλων γονιδιακών προγραμμάτων που ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, την επιβίωση και στη διαφοροποίηση. Για τον λόγο αυτό, οι υποδοχείς με δράση κινάσης βρίσκονται στον πυρήνα κρίσιμων βιολογικών διαδικασιών, όπως η εμβρυϊκή ανάπτυξη, η ιστική αναγέννηση, η ομοιόσταση των ιστών, ενώ εμπλέκονται σε παθολογικές καταστάσεις όπως η καρκινογένεση, όπου η χρόνια ή ανεξέλεγκτη ενεργοποίησή τους οδηγεί σε ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση.

Οι πιο σημαντικοί από τους υποδοχείς με δράση κινάσης είναι οι **υποδοχείς με δράσης κινάσης τυροσίνης (RTKs)**. Οι RTKs είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες και αποτελούνται από μια εξωκυττάρια περιοχή που συνδέεται με ένα μόριο-σήμα (συνήθως αυξητικός παράγοντας ή ορμόνη), μία διαμεμβρανική περιοχή μονής α-έλικας και μία ενδοκυττάρια περιοχή που διαθέτει εγγενή ενζυμική δράση κινάσης. Η κεντρική ιδιαιτερότητα των RTKs είναι ότι μπορούν να **φωσφορυλιώσουν υπολείμματα τυροσίνης** τόσο στον ίδιο τον υποδοχέα (**αυτοφωσφορυλίωση**) όσο και σε εξωτερικούς στόχους. Η αυτοφωσφορυλίωση αποτελεί το κεντρικό βήμα ενεργοποίησης αυτών των υποδοχέων: μόλις το σήμα προσδεθεί στον υποδοχέα, προκαλείται διμερισμός δύο μορίων RTK, μια διαδικασία που φέρνει τις ενδοκυττάριας τυροσινικές κινάσες πολύ κοντά ώστε να φωσφορυλιώσουν η μία την άλλη. Οι φωσφορικές ομάδες που προστίθενται δημιουργούν σημεία πρόσδεσης για πρωτεΐνες που διαθέτουν εξειδικευμένους δομικές επικράτειες (π.χ. επικράτειες SH2), οι οποίοι αναγνωρίζουν φωσφοτυροσίνες. Έτσι, ο ενεργοποιημένος RTK λειτουργεί ως «πλατφόρμα» πάνω στην οποία συγκεντρώνονται πλήθος ενδοκυττάριας πρωτεϊνών που ξεκινούν καταρράκτες σηματοδότησης.

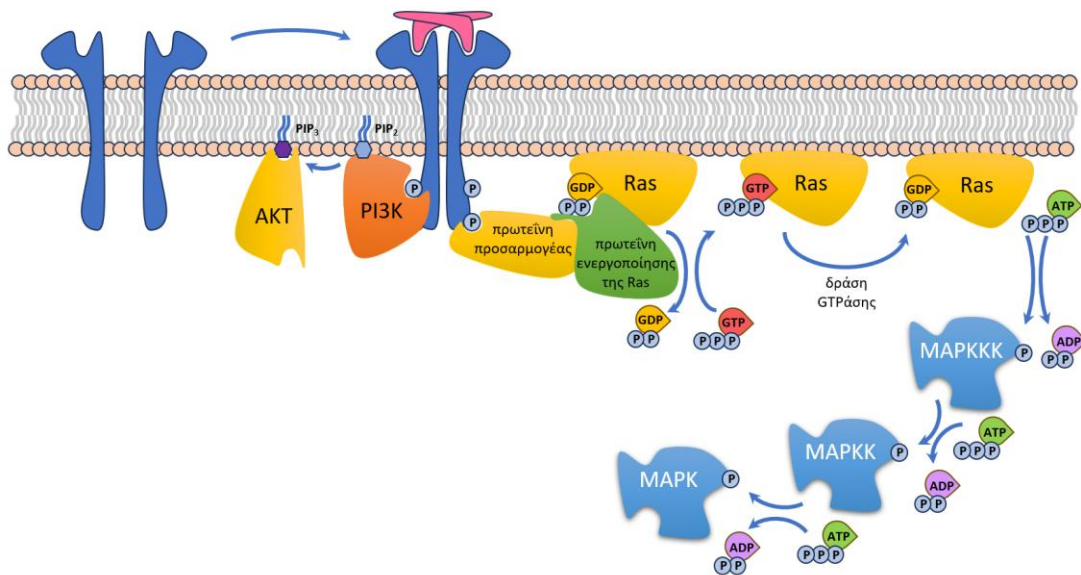


Εικόνα 7.X Η ενεργοποίηση ενός υποδοχέα με δράση κινάσης. Στα αριστερά, δύο υπομονάδες ενός μη ενεργοποιημένου υποδοχέα RTK συναντούν δύο μόρια ή ένα διμερές του μορίου-σήματος (κόκκινο). Μετά τη δέσμευση, ο υποδοχέας σχηματίζει ένα σύμπλοκο που η μία υπομονάδα φωσφορυλιώνει την άλλη. Αυτή η φωσφορυλίωση στρατολογεί ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες προσαρμογείς που συνεχίζουν το μονοπάτι της ενεργοποίησης.

Ένα από τα πιο σημαντικά μονοπάτια που ενεργοποιούνται από τους RTKs είναι το μονοπάτι **Ras–MAPK**, το οποίο αποτελεί τον κεντρικό ρυθμιστή της κυτταρικής αύξησης και διαφοροποίησης. Με την ενεργοποίηση του RTK και τη φωσφορυλίωση συγκεκριμένων θέσεων, προσδένεται η **πρωτεΐνη προσαρμογέας**, η οποία με τη σειρά της στρατολογεί έναν παράγοντα ανταλλαγής νουκλεοτιδίων που ενεργοποιεί τη μικρή **GTPάση Ras**. Όταν η Ras δεσμεύσει GTP, ενεργοποιεί έναν καταρράκτη κινάσεων που ονομάζονται **πρωτεϊνικές κινάσες ενεργοποιούμενες από μιτογόνα**³ (MAPK). Η τελευταία ενεργοποιημένη MAPK του καταρράκτη μετακινείται στον πυρήνα όπου **φωσφορυλιώνει μεταγραφικούς παράγοντες** που οδηγούν σε έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση. Η Ras GTPάση, μετά από μικρό χρονικό διάστημα, υδρολύει το GTP σε GDP και απενεργοποιεί το μονοπάτι μέχρι να ενεργοποιηθεί πάλι με νέο GTP. Το μονοπάτι Ras–MAPK αποτελεί κεντρικό σημείο για τη βιολογία του καρκίνου, αφού μεταλλάξεις σε όλα τα σημεία της σηματοδότησης οδηγούν σε ανεξέλεγκτη αύξηση και αποτελούν από τις συχνότερες **ογκογενετικές αλλοιώσεις**.

Εξίσου κρίσιμο είναι το μονοπάτι **PI3K–AKT**, το οποίο είναι συνδεδεμένο με την επιβίωση, την αναστολή του κυτταρικού θανάτου και τον κυτταρικό μεταβολισμό. Μετά την ενεργοποίηση RTK, η **PI3K** προσδένεται στα σημεία φωσφορυλίωσης του RTK και φωσφορυλιώνει τη διφωσφορική φωσφοϊνοσιτόλη (PIP₂), της μεμβράνης δημιουργώντας **τριφωσφορική φωσφοϊνοσιτόλη (PIP₃)**, ένα λιπίδιο-σήμα που λειτουργεί ως σημείο συγκέντρωσης πρωτεϊνικών κινασών όπως η **AKT**. Η AKT, μόλις ενεργοποιηθεί, προωθεί την κυτταρική επιβίωση, επιταχύνει τον κυτταρικό μεταβολισμό, διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών και ενισχύει την κυτταρική ανάπτυξη.

³ Μόρια που επάγουν τη μίτωση.



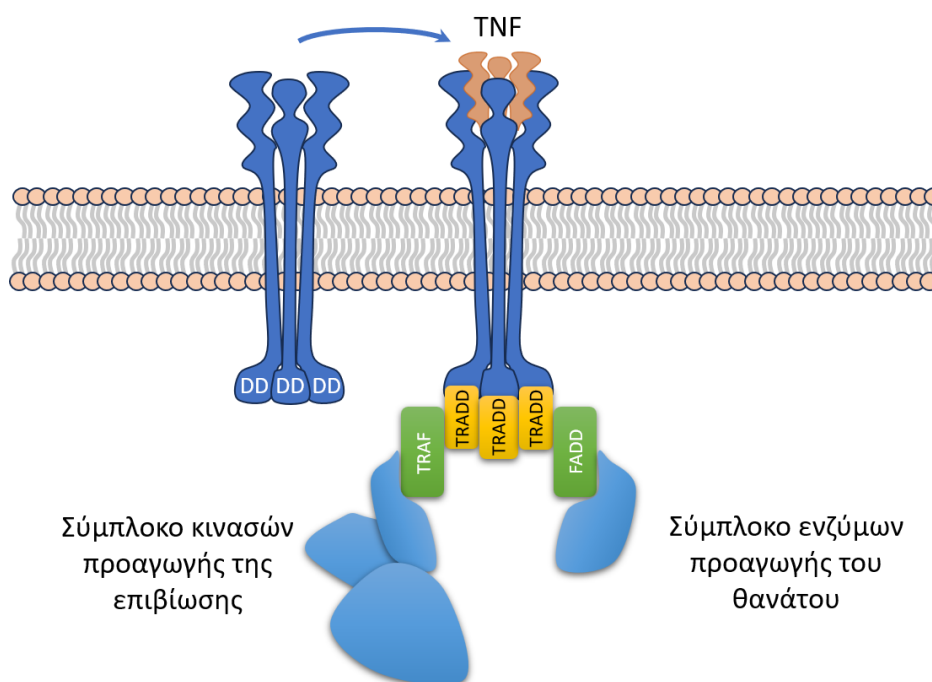
Εικόνα 7.Χ Σχηματική απεικόνιση της ενεργοποίησης των μονοπατιών Ras-MAPK και PI3-AKT. Το σχήμα απεικονίζει την ενεργοποίηση δύο βασικών μονοπατιών σηματοδότησης μετά την ενεργοποίηση μεμβρανικού υποδοχέα με δράση κινάση τυροσίνης. Στα αριστερά, η φωσφορυλίωση του υποδοχέα οδηγεί στη δημιουργία PIP_3 στη μεμβράνη μέσω της κινάσης PI3K, το οποίο επιτρέπει την πρόσδεση και ενεργοποίηση της AKT. Η ενεργοποίηση της AKT προάγει την κυτταρική επιβίωση, την ανάπτυξη και τον μεταβολισμό. Στα δεξιά, το μονοπάτι Ras-MAPK ενεργοποιείται όταν πρωτεΐνες προσαρμογείς προσδένονται στις φωσφοτυροσίνες του υποδοχέα και στρατολογούν παράγοντες ενεργοποίησης της Ras, οι οποίοι μετατρέπουν την ανενεργή Ras (Ras-GDP) σε ενεργή (Ras-GTP). Η ενεργή Ras πυροδοτεί τον καταράκτη των MAP κινάσων: $MAPKKK \rightarrow MAPKK \rightarrow MAPK$, με κάθε βήμα να απαιτεί φωσφορυλίωση. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η ενεργοποίηση της MAPK, που ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και την επιβίωση.

7.7 Υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνες προσαρμογείς

Μια ομάδα υποδοχών με κρίσιμο ρόλο κυρίως στη φλεγμονώδη σηματοδότηση και την απόκριση στο στρες, είναι οι **υποδοχείς που συνδέονται με πρωτεΐνες προσαρμογείς**. Σε αντίθεση με τους RTKs που φωσφορυλιώνουν τυροσίνες και τους GPCRs που κινητοποιούν G-πρωτεΐνες και δεύτερους αγγελιοφόρους, οι υποδοχείς αυτής της ομάδας διαθέτουν κυτταροπλασματικές περιοχές που λειτουργούν ως οργανωτικές πλατφόρμες. Οι κυτταροπλασματικές περιοχές περιλαμβάνουν δομικές επικράτειες όπως οι **επικράτειες θανάτου (DDs)** και τα **μοτίβα πρόσδεσης των TRAF**, τα οποία έχουν εξελιχθεί ειδικά για να στρατολογούν πρωτεΐνες προσαρμογείς χωρίς τη μεσολάβηση τροποποιήσεων όπως η φωσφορυλίωση. Όταν το εξωκυττάριο μόριο προσδεθεί στον υποδοχέα, η πρωτεΐνη υποδοχέα αλλάζει διαμόρφωση και δημιουργεί θέσεις πρόσδεσης στις οποίες συνδέονται αυτές οι πρωτεΐνες προσαρμογείς. Οι πρωτεΐνες προσαρμογείς στρατολογούν κινάσες και πρωτεάσες δημιουργώντας σύμπλοκα που καθοδηγούν τον κυτταρικό προανατολισμό προς επιβίωση, φλεγμονή ή τον κυτταρικό θάνατο.

Το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι η **υπεροικογένεια των υποδοχών του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF)**. Ο πιο μελετημένος υποδοχάς αυτής της ομάδας είναι ο **υποδοχάς του TNF (TNFR)** που αποτελεί και τον υποδοχέα πρότυπο. Ο

υποδοχέας του TNF στρατολογεί την **πρωτεΐνη προσαρμογέα της επικράτειας θανάτου του υποδοχέα του TNF (TRADD)**, η οποία λειτουργεί ως κόμβος που μπορεί να οδηγήσει είτε σε ενεργοποίηση ενός καταρράκτη κινασών που προάγουν την επιβίωση και τη φλεγμονώδη απόκριση. Στον αντίποδα οδηγεί στη στρατολόγηση ενζύμων ενεργοποίησης του κυτταρικού θανάτου μέσω ενός άλλου προσαρμογέα, του **FADD** (Βλέπε Κεφάλαιο XXX). Έτσι, ο ίδιος υποδοχέας μπορεί, αναλόγως του κυτταρικού περιβάλλοντος και των διαθέσιμων προσαρμογέων, να προάγει διαμετρικά αντίθετες αποκρίσεις. Το τελικό αποτέλεσμα δεν εξαρτάται μόνο από το σήμα αλλά και από το ποια μονοπάτια ανταγωνίζονται ή συνεργάζονται και ποια μεταγραφικά προγράμματα είναι ενεργά στο κύτταρο. Αυτό εξηγεί γιατί ο ίδιος υποδοχέας μπορεί σε ένα κύτταρο να προάγει επιβίωση ενώ σε άλλο να οδηγήσει σε θάνατο.



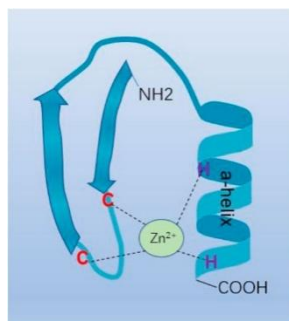
Εικόνα 7.Χ Σχηματική απεικόνιση της ενεργοποίησης υποδοχέα του TNF (TNFR1). Το σχήμα απεικονίζει τη μετάβαση του TNFR1 από την αρχική, ανενεργή του κατάσταση στη συνδεδεμένη μορφή μετά τη δέσμευση του TNF. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί στην πρόσδεση των προσαρμογέων TRADD και κατόπιν στη στρατολόγηση είτε πρωτεϊνών της οικογένειας TRAF που σχηματίζουν το σύμπλοκο κινασών προαγωγής της επιβίωσης, είτε του FADD, το οποίο κατευθύνει τον σχηματισμό του συμπλόκου ενζύμων προαγωγής του κυτταρικού θανάτου.

7.8 Ενδοκυττάριοι υποδοχείς

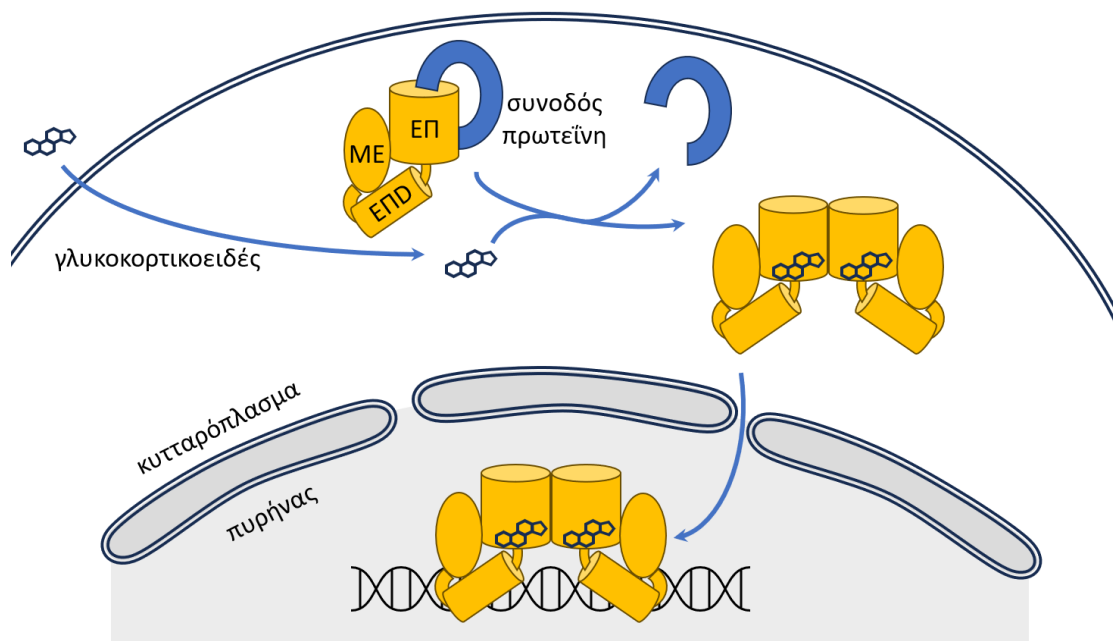
Η πλειοψηφία των υποδοχέων του κυττάρου βρίσκονται στη μεμβράνη καθώς τα περισσότερα σήματα είναι διαλυτά μόρια. Ωστόσο μια μικρή ομάδα υποδοχέων, οι **ενδοκυττάριοι υποδοχείς**, αποτελούν μια ιδιαίτερη κατηγορία καθώς εντοπίζονται στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι ενδοκυττάριοι υποδοχείς έχουν τη δυνατότητα να αναγνωρίζουν μόνο μόρια που μπορούν να περάσουν τη λιπιδική διπλοστοιβάδα της κυτταρικής μεμβράνης. Επομένως, τα μόρια-σήματα είναι **λιποδιαλυτά** ή **μικρά μη-πολικά** και μπορούν να διαχέονται μέσα στο κυτταρόπλασμα χωρίς να χρειάζονται μεμβρανικούς υποδοχείς. Αυτή

η δυνατότητα είναι χαρακτηριστική των στεροειδών ορμονών —όπως η κορτιζόλη, η αλδοστερόνη, τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και η τεστοστερόνη— αλλά και της βιταμίνης D, των ρετινοειδών (βιταμίνη A και τα παράγωγά της) και των θυρεοειδικών ορμονών αλλά και αερίων όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO).

Η **οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων** έχει μια εντυπωσιακά συντηρημένη δομή, καθώς όλοι λειτουργούν ως **μεταγραφικοί παράγοντες**. Παρά την ποικιλία των σημάτων, όλοι οι υποδοχείς μοιράζονται τρεις βασικές λειτουργικές περιοχές: μια περιοχή δέσμευσης DNA, μια περιοχή δέσμευσης του λιπόφιλου μορίου και μια μεταβλητή περιοχή στο N-τελικό άκρο που συμμετέχει στη ρύθμιση της μεταγραφής. Η περιοχή δέσμευσης DNA περιλαμβάνει δύο χαρακτηριστικές δομές δακτύλων ψευδαργύρου, οι οποίες αναγνωρίζουν συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA. Μόλις ο υποδοχέας δεσμεύσει το σήμα του απελευθερώνεται από τις συνοδές πρωτεΐνες του, μετακινείται στον πυρήνα. Εκεί προσδένεται απευθείας σε υποκινητές, στρατολογώντας μεταγραφικούς ενεργοποιητές ή καταστολείς, και ρυθμίζοντας έτσι την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων. Ο μηχανισμός ενεργοποίησης των πυρηνικών υποδοχέων μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του υποδοχέα. Μερικοί, όπως ο **υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών**, βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα. Όταν δεσμεύσουν την κορτιζόλη μετακινούνται στον πυρήνα και δρουν απευθείας στο DNA. Άλλοι, όπως ο **υποδοχέας θυροξίνης**, βρίσκονται μόνιμα στον πυρήνα αλλά σε ανενεργή κατάσταση, δεσμευμένοι στο DNA μαζί με καταστολείς που καταστέλλουν τη μεταγραφή. Η πρόσδεση της θυροξίνης οδηγεί σε απομάκρυνση των καταστολέων και τη στρατολόγηση ενεργοποιητών, επιτρέποντας την ενεργοποίηση της μεταγραφής. Άλλοι υποδοχείς λειτουργούν ως **ετεροδιμερή**, όπως ο **υποδοχέας της βιταμίνης D** και ο **υποδοχέας ρετινοειδών**, οι οποίοι συνδυάζονται με τον υποδοχέα X των ρετινοειδών για τη συγκρότηση ενός λειτουργικού μεταγραφικού παράγοντα.

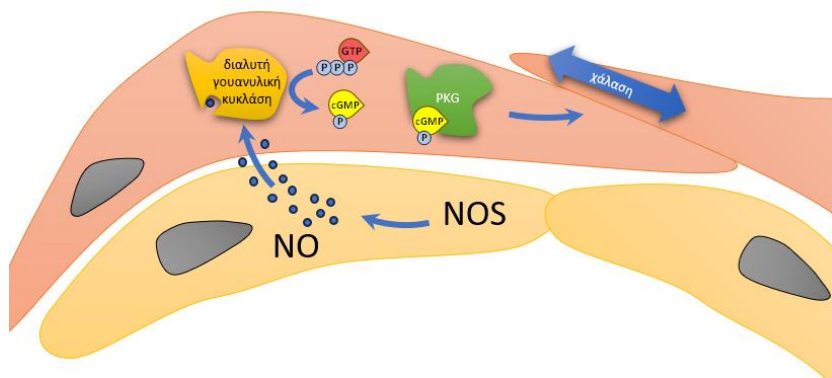


Εικόνα 7.X Σχηματική απεικόνιση δομής δακτύλου ψευδαργύρου. Ένα ιόν Zn^{2+} σταθεροποιεί τη διαμόρφωση μέσω αλληλεπίδρασης με δύο πλευρικές ομάδες κυστεΐνης (C) και ιστοιδίνης (H), επιτρέποντας τη χαρακτηριστική διάταξη β-πτυχωτού φύλλου και α-έλικας.



Εικόνες 7.Χ Μηχανισμός δράσης των γλυκοκορτικοειδών. Το στεροειδές διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη και συνδέεται με τον κυτταροπλασματικό υποδοχέα, απελευθερώνοντάς τον από τη συνοδό πρωτεΐνη. Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας μετακινείται στον πυρήνα, ομοδιμερίζεται και προσδένεται σε ειδικές αλληλουχίες DNA, ρυθμίζοντας τη γονιδιακή έκφραση.

Ξεχωριστή ομάδα αποτελούν οι ενδοκυττάριοι υποδοχείς αερίων. Στον άνθρωπο η μόνη χαρακτηρισμένη περίπτωση είναι ο **υποδοχέας του NO**, η **διαλυτή γουανυλική κυκλάση (sGC)**. Το NO, ως μικρό και μη-πολικό μόριο, διαχέεται ελεύθερα μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες και αλληλεπιδρά άμεσα με την ενζυμική περιοχή της sGC που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα. Η sGC είναι μια ετεροδιμερής πρωτεΐνη, αποτελούμενη από μία α- και μία β-υπομονάδα. Η β-υπομονάδα φέρει μια ομάδα αίμης, η οποία είναι το πραγματικό σημείο πρόσδεσης του NO. Το NO προσδένεται στο δισθενή σίδηρο της αίμης όπως προσδένεται και το οξυγόνο στην αίμη της αιμοσφαιρίνης. Μέσα σε δευτερόλεπτα, η sGC μετατρέπει μεγάλες ποσότητες GTP σε **κυκλικό GMP (cGMP)**, έναν δεύτερο αγγειοφόρο. Το cGMP που παράγεται ενεργοποιεί πολλές διαφορετικές οδούς. Η σημαντικότερη είναι η **πρωτεϊνική κινάση G (PKG)**, η οποία φωσφορυλιώνει στόχους που προκαλούν **χάλαση λείων μυών**, όπως για παράδειγμα των λείων μυϊκών κυττάρων των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό οδηγεί σε **αγγειοδιαστολή**, μειωμένη περιφερική αντίσταση και αύξηση της αιματικής ροής. Γι' αυτό το NO είναι κρίσιμο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην απόκριση των αγγείων σε μηχανικά ή μεταβολικά ερεθίσματα.

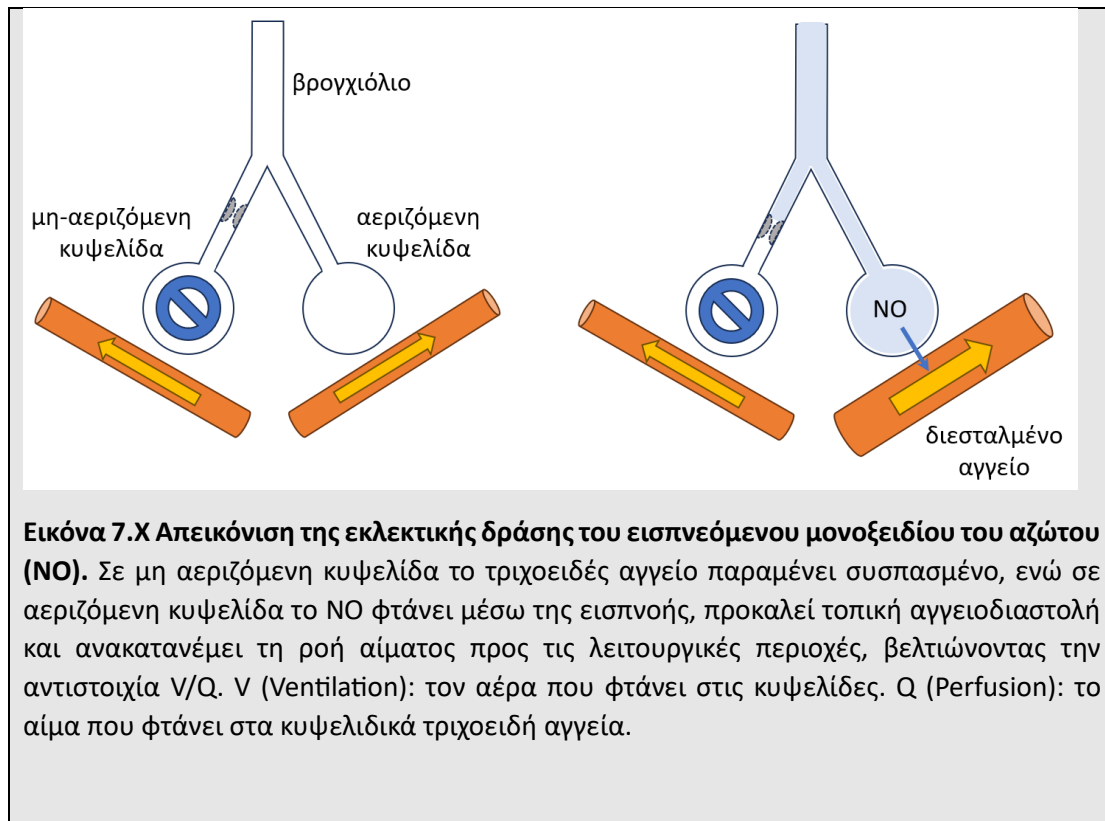


Εικόνα 7.Χ Η δράση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στα κύτταρα λείου μυός. Το NO παράγεται από την συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου (NOS) σε ενδοθηλιακά κύτταρα και διαχέεται ελεύθερα προς τα γειτονικά κύτταρα λείου μυός. Εκεί προσδένεται στη διαλυτή γουανυλική κυκλάση, ενεργοποιώντας τη μετατροπή GTP σε cGMP. Το cGMP ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση G (PKG), η οποία οδηγεί σε χαλασή του λείου μυός, προκαλώντας αγγειοδιαστολή.

Το μονοξείδιο του αζώτου στην ενίσχυση της οξυγόνωσης του πνεύμονα

Η κλινική αξιοποίηση του εισπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (NO) προέκυψε από την ανάγκη για έναν παράγοντα ικανό να μειώνει άμεσα και εκλεκτικά την πνευμονική αγγειακή αντίσταση, δηλαδή τη δυσκολία με την οποία περνά το αίμα από τα αγγεία του πνεύμονα. Η πνευμονική αγγειακή αντίσταση παραμένει παθολογικά αυξημένη σε καταστάσεις όπως σε νεογνά με υποξική αναπνευστική ανεπάρκεια και ενδείξεις πνευμονικής υπέρτασης, αλλά και σε καρδιοχειρουργικούς ασθενείς κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Το εισπνεόμενο NO προσφέρει έναν τρόπο άμεσης τροποποίησης της πνευμονικής αιμοδυναμικής, χωρίς συστηματική αγγειοδιαστολή, μειώνοντας την ανάγκη για επεμβατικές θεραπείες όπως η εξωσωματική οξυγόνωση.

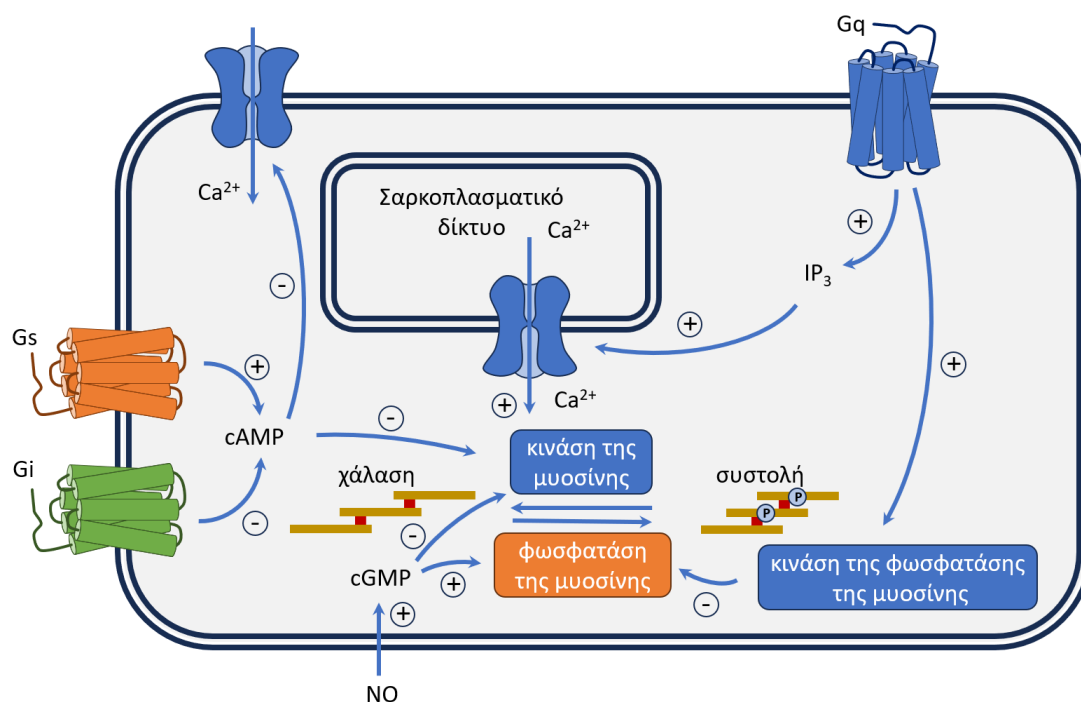
Η εκλεκτικότητα της δράσης του στηρίζεται στον τρόπο που αλληλεπιδρά με την πνευμονική μικροκυκλοφορία. Με την εισπνοή, το NO φτάνει αποκλειστικά σε αεριζόμενες κυψελίδες, όπου διαχέεται εύκολα μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες και δεσμεύεται στην από την αίμη της γουανυλικής κυκλάσης των λείων μυϊκών κυττάρων. Η ενεργοποίηση της γουανυλικής κυκλάσης οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων cGMP, το οποίο προκαλεί χαλασή των λείων μυϊκών ινών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αγγειοδιαστολή που περιορίζεται αποκλειστικά στις καλά αεριζόμενες περιοχές. Το NO έχει μικρό χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία του αίματος με αποτέλεσμα η δράση του να είναι μόνο τοπική. Μόλις το NO φτάσει στη κυκλοφορία, εξουδετερώνεται άμεσα από την αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, γεγονός που εξηγεί την απουσία συστηματικών δράσεων.



7.9 Η διασταύρωση των σηματοδοτικών μονοπατιών

Η μεταγωγή του σήματος αποτελεί το σύνολο των ενδοκυττάρων διεργασιών που λαμβάνουν χώρα μετά την ενεργοποίηση ενός υποδοχέα και οδηγούν το κύτταρο σε μια συγκεκριμένη απόκριση. Ενώ οι υποδοχείς αποτελούν το σημεία αναγνώρισης του ερεθίσματος, το πώς το κύτταρο θα μεταφράσει αυτό το σήμα καθορίζεται από τις πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις που ακολουθούν στο εσωτερικό του κυττάρου. Τα μονοπάτια αυτά δεν λειτουργούν απομονωμένα· αντίθετα διαμορφώνουν ένα εκτεταμένο και δυναμικό δίκτυο που επιτρέπει τη συναρμογή των σημάτων και ακριβή ρύθμιση της κυτταρικής συμπεριφοράς. Για παράδειγμα η σύσπαση του λείου μυϊκού κυττάρου εξαρτάται από ταυτόχρονα σήματα από υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες και των τριών υποτύπων, αλλά και την εισροή NO. Η διαδικασία εμπλέκει πολλαπλούς δεύτερους αγγελιοφόρους (Ca^{2+} , cAMP, cGMP και IP_3) οι οποίοι συγκλίνουν σε ενισχυτικά ή κατασταλτικά μονοπάτια της μυϊκής σύσπασης (**Εικόνα 7.X**). Η λειτουργία αυτή εξαρτάται από ρυθμιστικούς κόμβους που μπορούν να λειτουργήσουν ως σημεία σύγκλισης ή απόκλισης. Μέσω αυτών των κόμβων, το κύτταρο καθίσταται ικανό να αναπροσαρμόζει την πορεία της μεταγωγής, να σταθμίζει τη σχετική σημασία κάθε σήματος και να επιτυγχάνει μια ισορροπία μεταξύ ανταγωνιστικών ή συνεργαζόμενων μονοπατιών. Η ύπαρξη αυτού του δικτύου προσδίδει στο κύτταρο υψηλή ευελιξία και ικανότητα προσαρμογής. Μέσω της διασταυρούμενης επικοινωνίας, μπορεί να ανιχνεύει μεταβολές στο περιβάλλον, να ενσωματώνει αντικρουόμενα ερεθίσματα και να προσδιορίζει την καταλληλότερη στρατηγική απόκρισης. Ταυτόχρονα, το δίκτυο λειτουργεί ως μηχανισμός σταθεροποίησης: περιορίζει τις υπερβολικές αποκρίσεις και αποτρέπει δυσλειτουργικές ενισχύσεις σήματος. Η δυναμική φύση της διασταυρούμενης επικοινωνίας καθιστά τα μονοπάτια ευαίσθητα σε ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές. Παράγοντες όπως η διαθεσιμότητα ρυθμιστικών μορίων, η διάρκεια και η ένταση του ερεθίσματος, καθώς και η

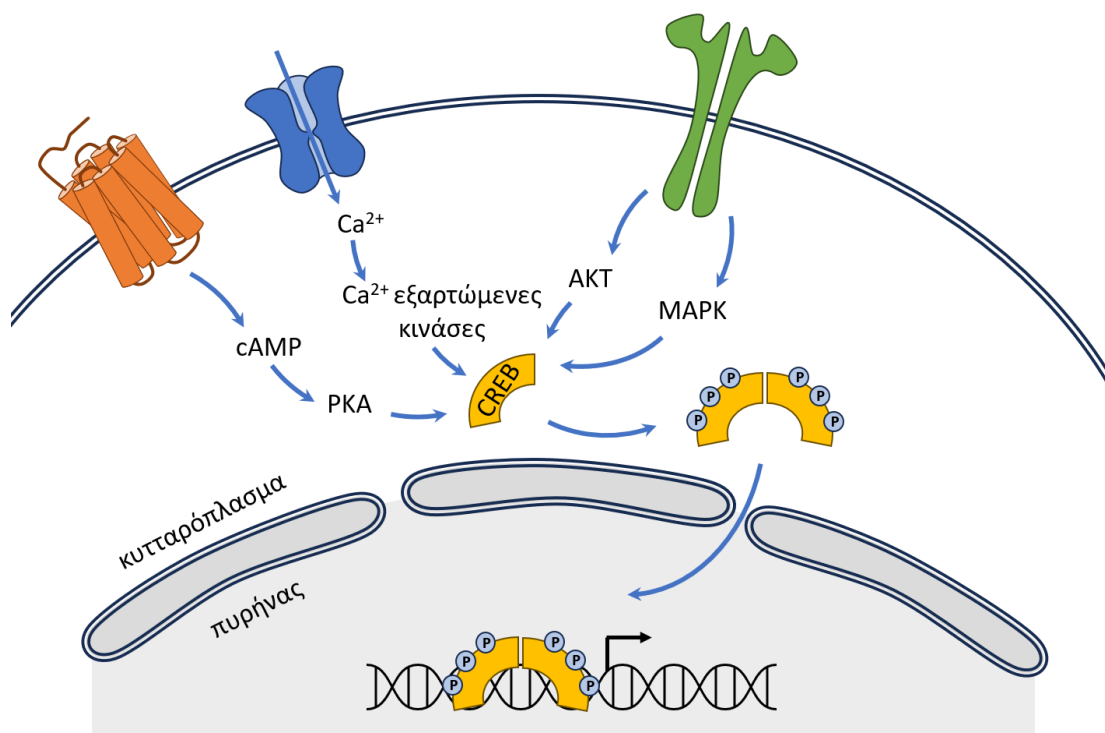
προϋπάρχουσα κατάσταση του κυττάρου, μπορούν να αναπροσαρμόσουν το αποτέλεσμα της μεταγωγής.



Εικόνα 7.X Συγκλίνοντα σηματοδοτικά μονοπάτια στη συστολή των λείων μυϊκών κυττάρων. Στο κέντρο της διαδικασίας βρίσκεται η ισορροπία μεταξύ της δράσης της κινάσης της μυοσίνης και της φωσφατάσης της μυοσίνης, η οποία καθορίζει τον βαθμό φωσφορυλίωσης της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης και επομένως την τελική μηχανική απόκριση του κυττάρου. Στο δεξί μέρος φαίνεται η οδός Gq-IP₃: η ενεργοποίηση του υποδοχέα οδηγεί στην παραγωγή IP₃, η οποία διεγείρει την απελευθέρωση Ca²⁺ από το σαρκοπλασματικό δίκτυο. Το αυξημένο Ca²⁺ ενεργοποιεί την κινάση της μυοσίνης. Στο αριστερό μέρος απεικονίζεται η οδός Gs-cAMP: η αύξηση του cAMP ενεργοποιεί μονοπάτια που προκαλούν χάλαση μέσω αναστολής της κινάσης της μυοσίνης. Παράλληλα, το cAMP μπορεί να μειώσει την εισροή στο κύτταρο Ca²⁺, ενισχύοντας περαιτέρω τη χαλαρωτική δράση. Η εισροή NO μέσω παραγωγής του cGMP ενεργοποιεί τη φωσφατάση της μυοσίνης, οδηγώντας σε χάλαση, ενώ παράλληλα αναστέλλει τη δράση της κινάσης της μυοσίνης.

Σε μοριακό επίπεδο, ένας από τους βασικούς μηχανισμούς διασταύρωσης είναι η συνδυαστική φωσφορυλίωση των μεταγραφικών παραγόντων. Ένα μόνο μόριο μπορεί να φέρει πολλές θέσεις τροποποίησης, καθεμιά από τις οποίες στοχεύεται από διαφορετικές κινάσες. Έτσι, η δραστηριότητα, η ικανότητα πρόσδεσης στο DNA και η συνεργασία με άλλα μόρια δεν καθορίζονται από την ενεργοποίηση ενός μόνο μονοπατιού, αλλά από τον συνολικό «κώδικα» τροποποιήσεων που προκύπτει. Η φύση αυτού του κώδικα καθορίζει αν ο μεταγραφικός παράγοντας θα ενεργοποιηθεί, θα κατασταλεί ή θα στραφεί προς διαφορετικά σύνολα στόχων. Παράλληλα, η συνεργατική δράση μεταγραφικών παραγόντων σε συγκεκριμένες περιοχές DNA δημιουργεί πρόσθετο επίπεδο ολοκλήρωσης: πολλοί υποκινητές απαιτούν την παρουσία δύο ή περισσότερων παραγόντων για να επιτευχθεί μέγιστη μεταγραφική δραστηριότητα. Εφόσον αυτοί οι παράγοντες ενεργοποιούνται μέσω

διαφορετικών μονοπατιών, το κύτταρο εξαρτά την έκφραση του γονιδίου από την ταυτόχρονη παρουσία και των δύο σημάτων. Ένας από τους πιο σημαντικούς μεταγραφικούς παράγοντες που ελέγχεται από πλήθος μονοπατιών είναι ο **παράγοντας πρόσδεσης στοιχείων ελεγχόμενων από cAMP** (CREB, cAMP response element-binding protein). Ο CREB διαθέτει πολλαπλές θέσεις τροποποίησης, καθεμία στοχευόμενη από διαφορετικές κινάσες, με αποτέλεσμα η δραστηριότητά του να καθορίζεται από τον συνολικό συνδυασμό φωσφορυλιώσεων. Η **PKA**, ενεργοποιούμενη από το cAMP, φωσφορυλιώνει τον CREB στην βασική ενεργοποιητική θέση, ενώ οι **Ca²⁺-εξαρτώμενες κινάσες**, η **PI3K-AKT** και το **μονοπάτι Ras-MAPK** τροποποιούν συμπληρωματικές θέσεις, διευκολύνοντας τη συνεργασία του με ενεργοποιητές.



Εικόνα 7.Χ Σχηματική απεικόνιση σύγκλισης σημάτων στο επίπεδο της μεταγραφικής ρύθμισης – το παράδειγμα του μεταγραφικού παράγοντα CREB. Η ενεργοποίηση του CREB επιτυγχάνεται μέσω μονοπατιών που καταλήγουν στην ενεργοποίηση κινασών που περιλαμβάνουν την PKA, Ca²⁺-εξαρτώμενες κινάσες, την AKT και την MAPK, οδηγώντας σε φωσφορυλίωση και ρύθμιση γονιδιακής έκφρασης στον πυρήνα.»

<https://sci-hub.se/https://www.nature.com/articles/nrc969>

<https://www.nature.com/articles/nrm.2016.152>

<https://www.nature.com/articles/nrn2834>