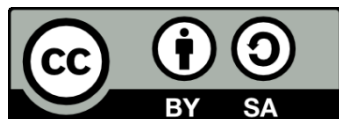




Μοριακή Βιολογία

Ενότητα # (6): Οδοί και μηχανισμοί ευκαρυωτικής μεταγωγής
σήματος

Παναγιωτίδης Χρήστος
Τμήμα Φαρμακευτικής



Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.





Οδοί και μηχανισμοί ευκαρνωτικής μεταγωγής σήματος



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

Σκοποί ενότητας

- Να τονισθεί η σημασία της σηματοδότησης ανάμεσα στα ευκαρυωτικά κύτταρα.
- Να περιγραφεί ο ρόλος των δεύτερων μηνυμάτων στην κυτταρική σηματοδότηση.
- Να περιγραφεί ο ρόλος των G πρωτεϊνών, της πρωτεΐνης Ras και των MAP-κινασών.
- Να περιγραφούν σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια των ευκαρυωτικών κυττάρων.



Γενικές αρχές

- Μία αναγκαία συνθήκη για την επιβίωση ενός κυττάρου είναι η ικανότητα του να ανταποκρίνεται σε περιβαλλοντικές αλλαγές (ή και σε άλλα ερεθίσματα).
- **Μεταγωγή σήματος** είναι διαδικασία με την οποία:
 - 1) το κύτταρο-δέκτης λαμβάνει σήματα ή ερεθίσματα από το περιβάλλον,
 - 2) τα μετατρέπει σε ενδοκυτταρικά σήματα
 - 3) τα οποία επηρεάζουν κυτταρικούς μηχανισμούς για να την ρύθμιση του εάν, τότε και σε ποιά έκταση θα εκφρασθεί ένα γονίδιο (ή ομάδα γονιδίων),
 - 4) με τελική συνέπεια την αλλαγή της φυσιολογίας του κυττάρου.



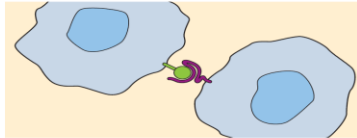
Μεταγωγή σήματος στα ευκαρυωτικά κύτταρα

- Τα ευκαρυωτικά κύτταρα αποκρίνονται σε ορμονικά ερεθίσματα.

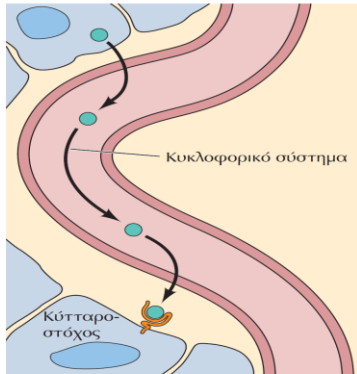


Μορφές κυτταρικής σηματοδότησης

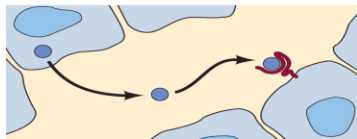
Άμεση διακυτταρική σηματοδότηση



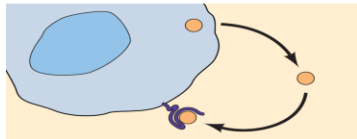
Σηματοδότηση μέσω εκκρινόμενων μορίων
(Α) Ενδοκρινής σηματοδότηση



(Β) Παρακρινής σηματοδότηση



(Γ) Αυτοκρινής σηματοδότηση



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η διακυτταρική σηματοδότηση μπορεί να συμβαίνει είτε απευθείας μέσω των επαφών μεταξύ κυττάρων είτε μέσω της δράσης εκκρινόμενων σηματοδοτικών μορίων.
- **(Α)** Στην ενδοκρινή σηματοδότηση, μια ορμόνη μεταφέρεται μέσω του κυκλοφορικού συστήματος και επιδρά σε απομακρυσμένα κύτταρα-στόχους.
- **(Β)** Στην παρακρινή σηματοδότηση, ένα μόριο που απελευθερώνεται από ένα κύτταρο δρα τοπικά, επηρεάζοντας γειτονικά κύτταρα-στόχους.
- **(Γ)** Στην αυτοκρινή σηματοδότηση, ένα κύτταρο παράγει ένα σηματοδοτικό μόριο στο οποίο αποκρίνεται το ίδιο το κύτταρο που το εκκρίνει.





Η ανάπτυξη του νευρικού συστήματος της μύγας ρυθμίζεται με εξ επαφής σηματοδότηση.



Πόσα σηματοδοτικά μόρια υπάρχουν στον άνθρωπο;

Πως εξασφαλίζεται η εκλεκτικότητα της σηματοδότησης;

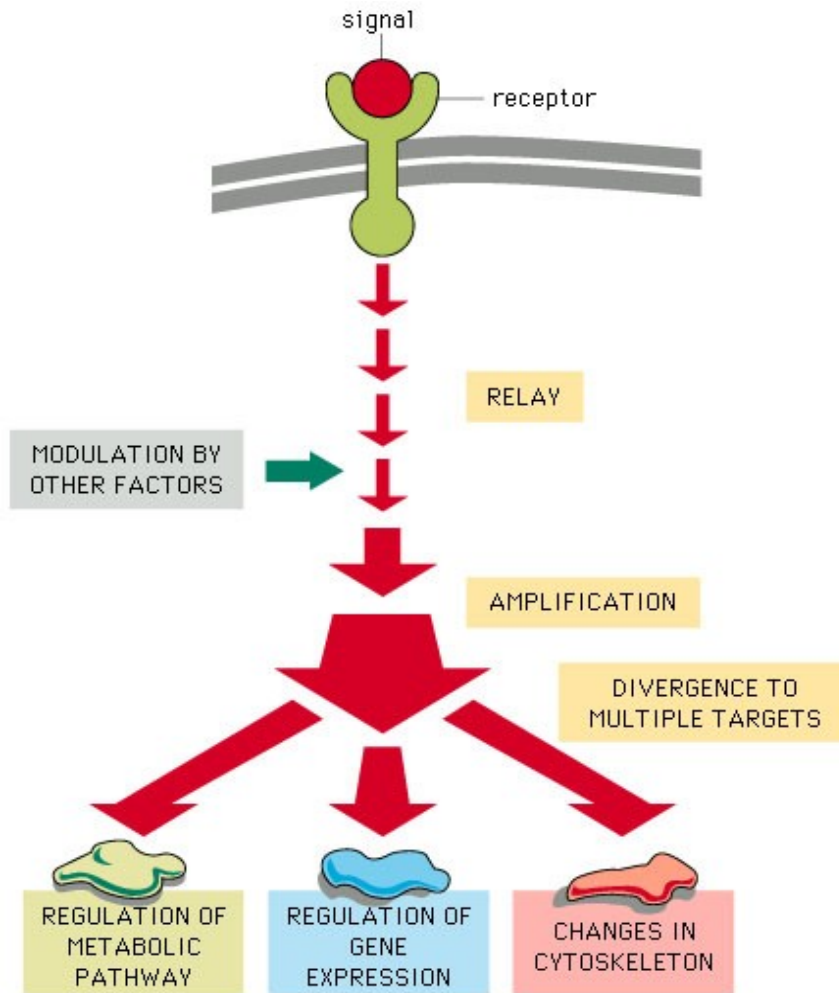
- **Η εκλεκτικότητα της σηματοδότησης βασίζεται (σε μεγάλο βαθμό) στην ύπαρξη εκλεκτικών υποδοχέων σήματος μόνο σε μικρό σχετικά αριθμό κυττάρων του οργανισμού, δηλαδή σε αυτά που αποτελούν στον στόχο.**
Η ύπαρξη ενός υποδοχέα από μόνη της δεν είναι αρκετή για να καθορίσει επακριβώς την απόκριση ενός κυττάρου σε συγκεκριμένο ερέθισμα (δηλ. χρόνο δράσης, έκταση της απόκρισης και την ποιοτική υφή της απόκρισης).

Το ίδιο μήνυμα μπορεί να επάγει διαφορετικές απαντήσεις

- Η σύνδεση του νευροδιαβιβαστή ακετυλοχολίνη με τους υποδοχείς της οδηγεί σε διαφορετικές απαντήσεις :
 - στα καρδιακά κύτταρα επάγει η μείωση της συχνότητας συστολής
 - στους σιελογόνους αδένες επάγει την έκκριση σιέλου
 - στους σκελετικούς επάγει τη συστολή τους.
- Επίσης, οι αποκρίσεις σε εξωκυτταρικά σήματα μπορεί να είναι ταχείες ή βραδείες.



Μια τυπική ενδοκυττάρια σηματοδοτική αλληλουχία



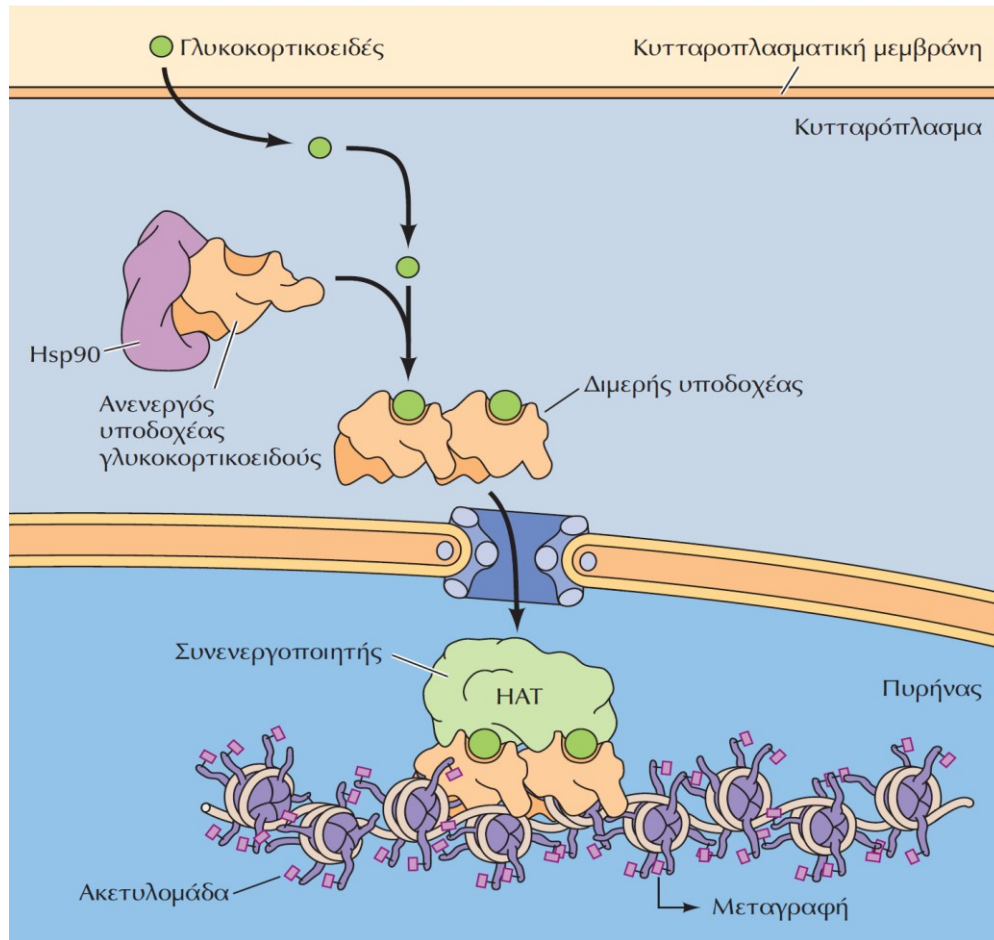
©1998 GARLAND PUBLISHING





Οι υποδοχείς των σημάτων βρίσκονται είτε στην επιφάνεια του κυττάρου είτε ενδοκυτταρικά.

Η κορτιζόλη ενεργοποιεί υποδοχείς που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων



- Τα γλυκοκορτικοειδή διαχέονται μέσω της κυτταροπλασματικής μεμβράνης και δεσμεύονται από τον υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών.
- Απουσία προσδέτη, ο υποδοχέας βρίσκεται σε σύμπλοκο με τον μοριακό συνοδό Hsp90 στο κυτταρόπλασμα. Η δέσμευση του γλυκοκορτικοειδούς εκτοπίζει τον Hsp90 από τον υποδοχέα και επιτρέπει τον διμερισμό του υποδοχέα.
- Οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς μετατοπίζονται στον πυρήνα, προσδένονται στο DNA και συνδέονται με συνενεργοποιητές που διαθέτουν ενεργότητα ακετυλοτρανσφεράσης των ιστονών (HAT, Histone Acetyltransferase), με αποτέλεσμα την επαγωγή της μεταγραφής των γονιδίων-στόχων.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

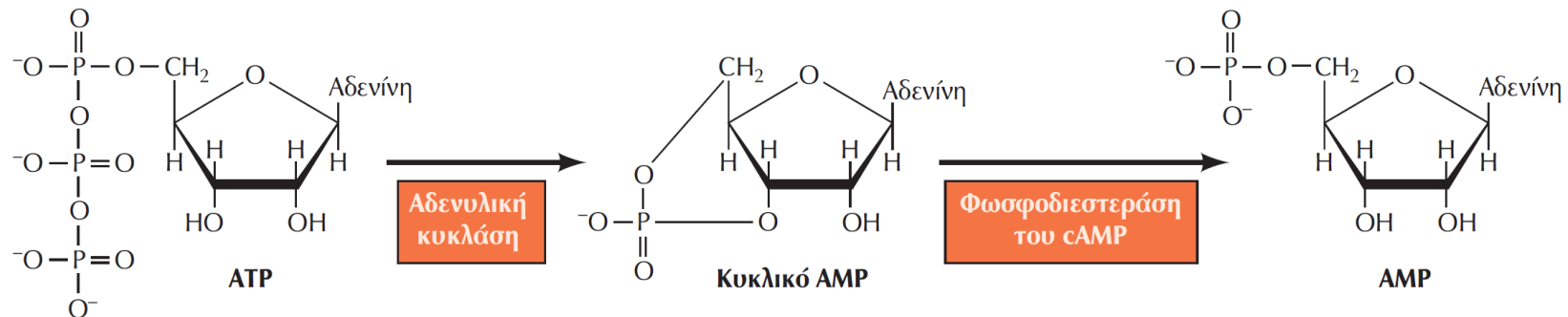


Δεύτερα μηνύματα στην ενδοκυτταρική σηματοδότηση

- Το πρώτο δεύτερο μήνυμα που ανακαλύφθηκε ήταν το **cAMP**, το 1958, από τον Earl Sutherland κατά τη διάρκεια των μελετών του στον τρόπο δράσης της επινεφρίνης (συγκεκριμένα στον τρόπο με τον οποίο αυτή σηματοδοτεί την αποδόμηση του γλυκογόνου των μυών σε γλυκόζη).



Σύνθεση και αποικοδόμηση του cAMP

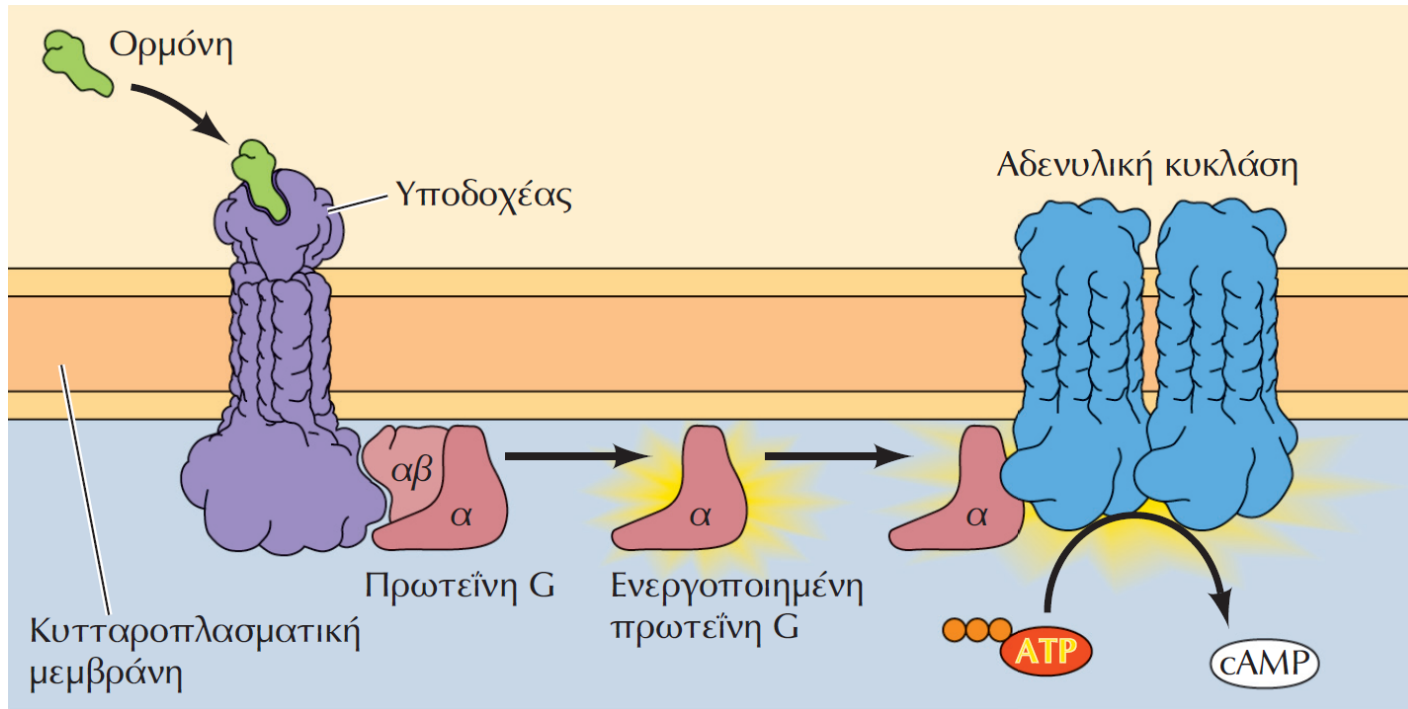


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Το κυκλικό AMP συντίθεται από ATP με τη δράση της αδενυλικής κυκλάσης και αποικοδομείται σε AMP με τη δράση της φωσφοδιεστεράσης του cAMP.
- Τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού cAMP αυξάνονται ταχύτατα σε απάντηση σε εξωκυττάριο σήμα.



Ενεργοποίηση της αδενυλκυκλάσης από ορμονικά σήματα

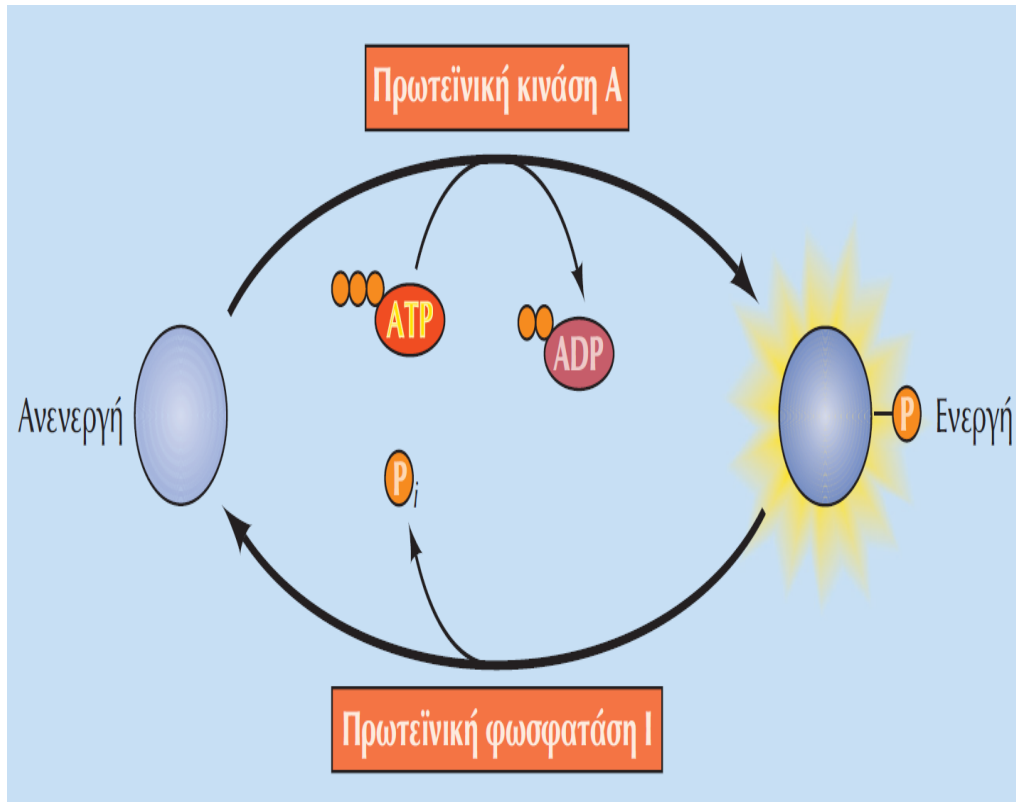


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η δέσμευση της ορμόνης επάγει την αλληλεπίδραση του υποδοχέα με μια πρωτεΐνη G. Στη συνέχεια, η ενεργοποιημένη υπομονάδα α της πρωτεΐνης G αποσυνδέεται από τον υποδοχέα και διεγείρει την αδενυλική κυκλάση, η οποία καταλύει τη μετατροπή του ATP σε cAMP.



Ρύθμιση της ενεργότητας πολλών πρωτεϊνών

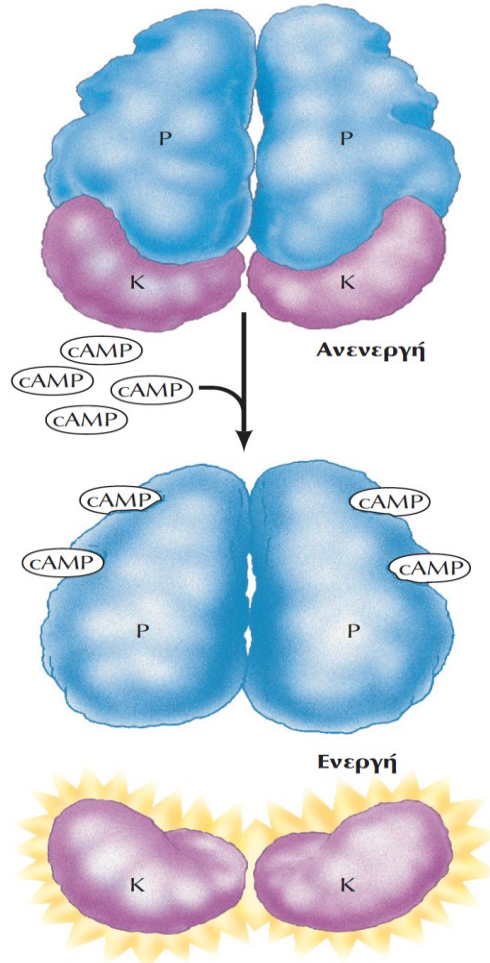


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η ρύθμιση της ενεργότητας πολλών πρωτεϊνών καθορίζεται από την ισορροπία φωσφορυλίωσης-αποφωσφορυλίωσης.
- **ΠΡΟΣΟΧΗ:** Όχι μόνο οι κινάσες αλλά και οι φωσφατάσες μπορεί να αποτελούν τμήματα υποδοχέων ή συστατικά των μηχανισμών μετάδοσης σήματος.



Ρύθμιση της πρωτεϊνικής κινάσης A



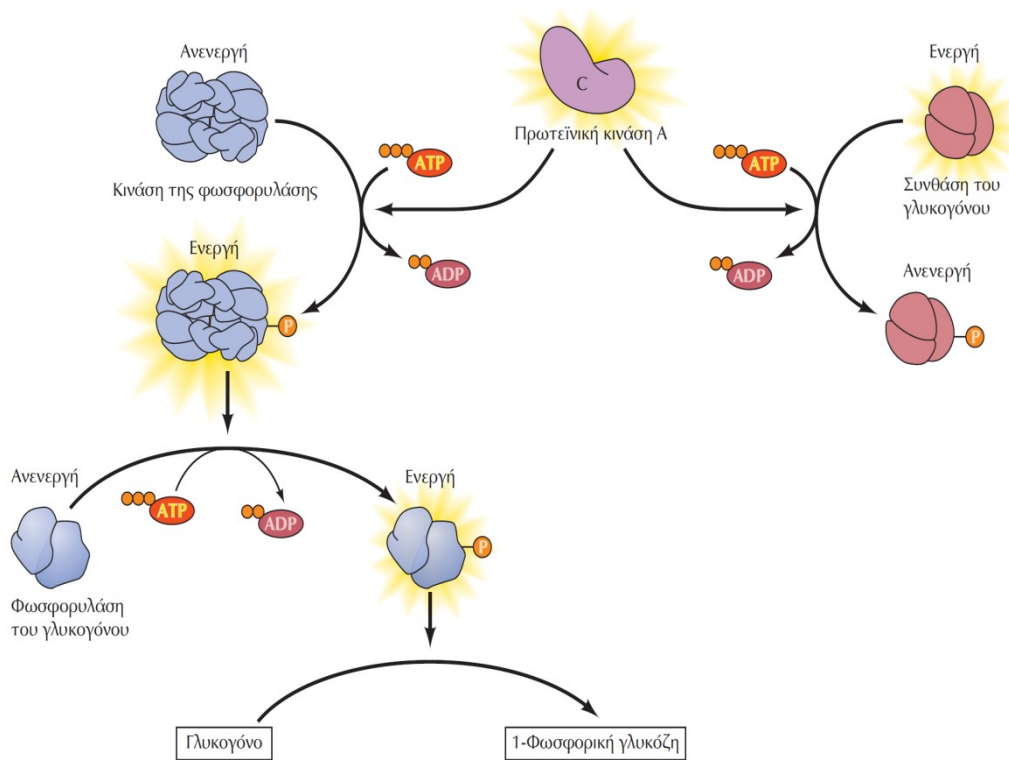
- Η δομή και και η δράση της πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA) ρυθμίζονται από το cAMP.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Μοριακή Βιολογία
Τμήμα Φαρμακευτικής

Ενεργοποίηση της αποδόμησης του γλυκογόνου από την ΡΚΑ

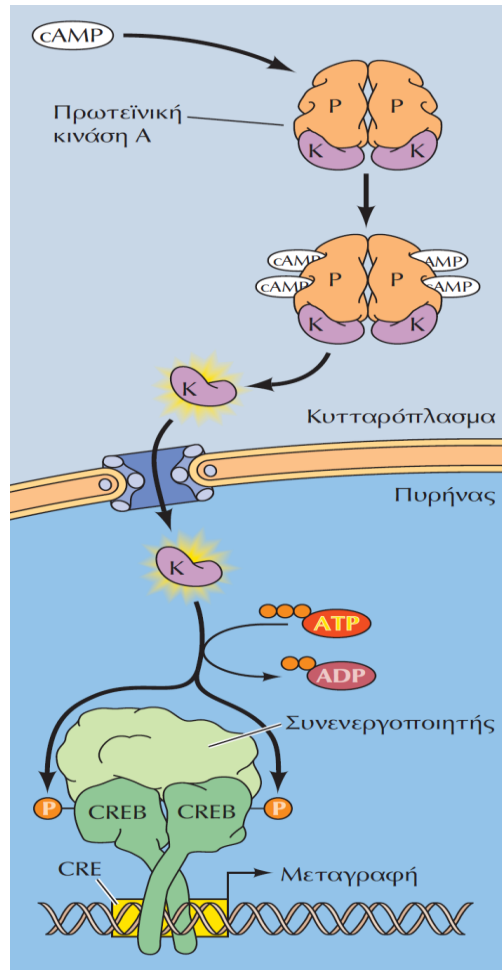


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η πρωτεϊνική κινάση Α φωσφορυλιώνει δύο ένζυμα, τη συνθάση του γλυκογόνου και την κινάση της φωσφορυλάσης.
- Η συνθάση του γλυκογόνου (η οποία καταλύει τη σύνθεση του γλυκογόνου) καταστέλλεται από τη φωσφορυλίωσή της, ενώ η κινάση της φωσφορυλάσης ενεργοποιείται από τη φωσφορυλίωσή της.
- Η κινάση της φωσφορυλάσης στη συνέχεια φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου, η οποία καταλύει τη διάσπαση του γλυκογόνου σε 1-φωσφορική γλυκόζη.



Το cAMP ρυθμίζει τη γονιδιακή έκφραση



- Η ελεύθερη καταλυτική υπομονάδα της πρωτεϊνικής κινάσης A μετατοπίζεται στον πυρήνα και φωσφορυλιώνει τον μεταγραφικό παράγοντα CREB, με αποτέλεσμα τη στρατολόγηση συνενεργοποιητών και την έκφραση των γονιδίων που αποκρίνονται στο cAMP.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

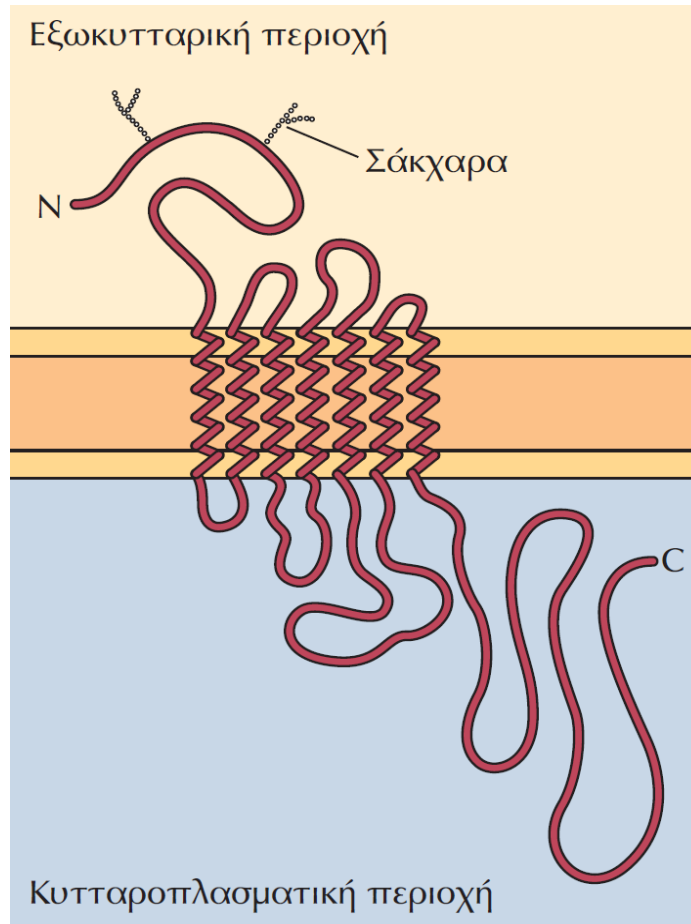
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Τι είναι οι G πρωτεΐνες;

- Οι G πρωτεΐνες είναι ετεροτριμερείς μεμβρανικές πρωτεΐνες.



Οι G πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με μεμβρανικούς υποδοχείς



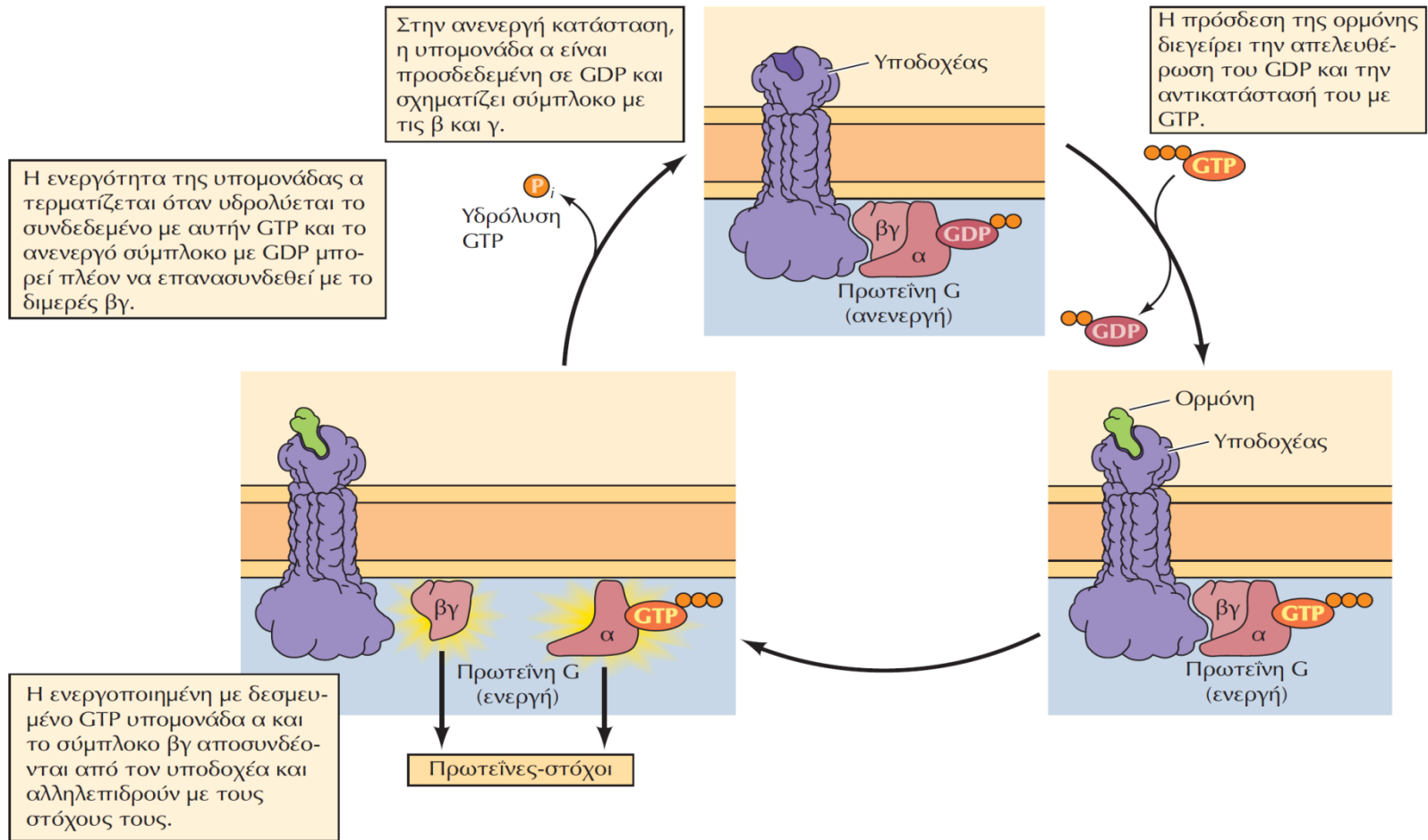
- Ο υποδοχέας που είναι συνδεδεμένος με μια πρωτεΐνη G φέρει επτά χαρακτηριστικές διαμεμβρανικές α-έλικες.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

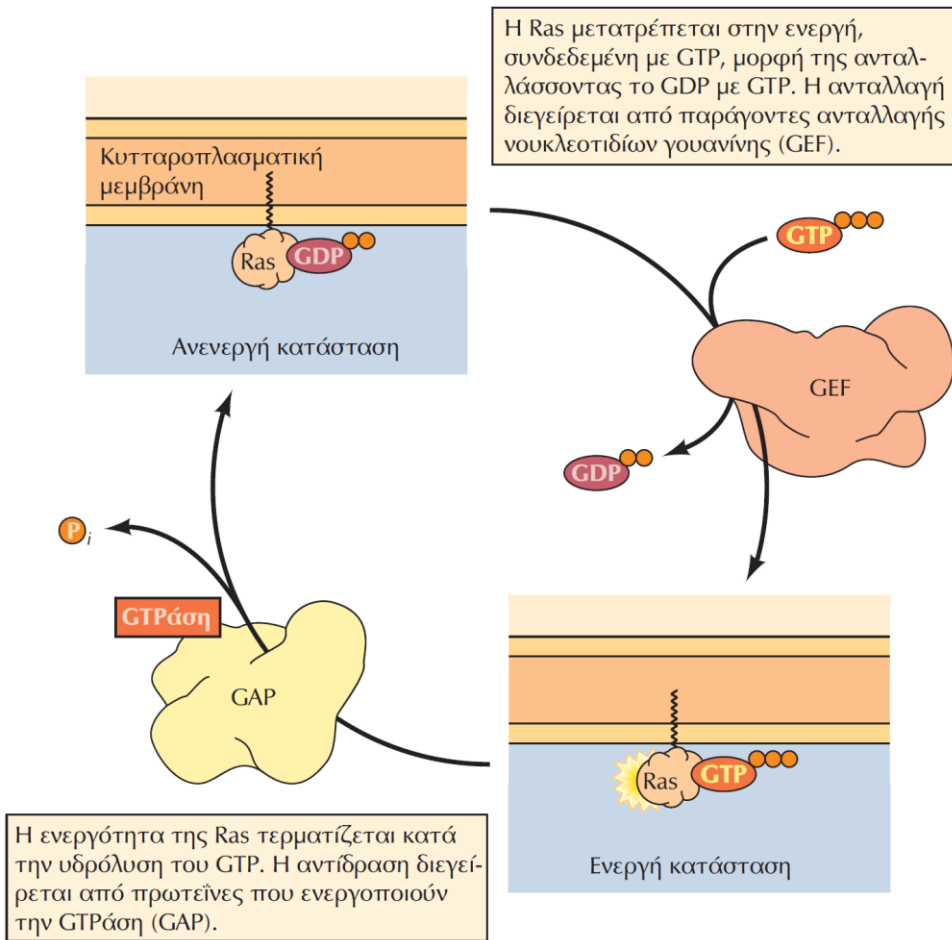


Ενεργοποίηση των G πρωτεϊνών



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Η ρύθμιση της ενεργότητας του Ras



- Οι πρωτεΐνες Ras μετατρέπονται με αντιστρεπτό τρόπο από την ανενεργή μορφή τους, που είναι συνδεδεμένη με GDP, στην ενεργή μορφή τους, που είναι συνδεδεμένη με GTP.

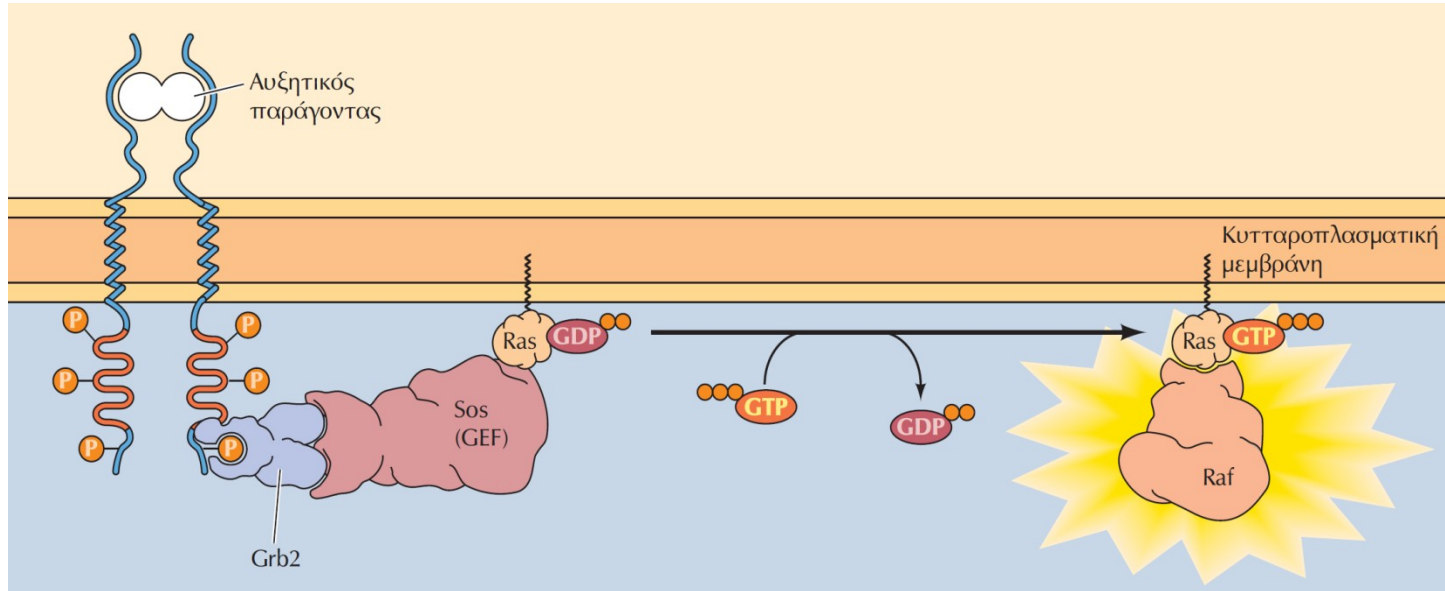
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Μοριακή Βιολογία
Τμήμα Φαρμακευτικής



Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης Ras

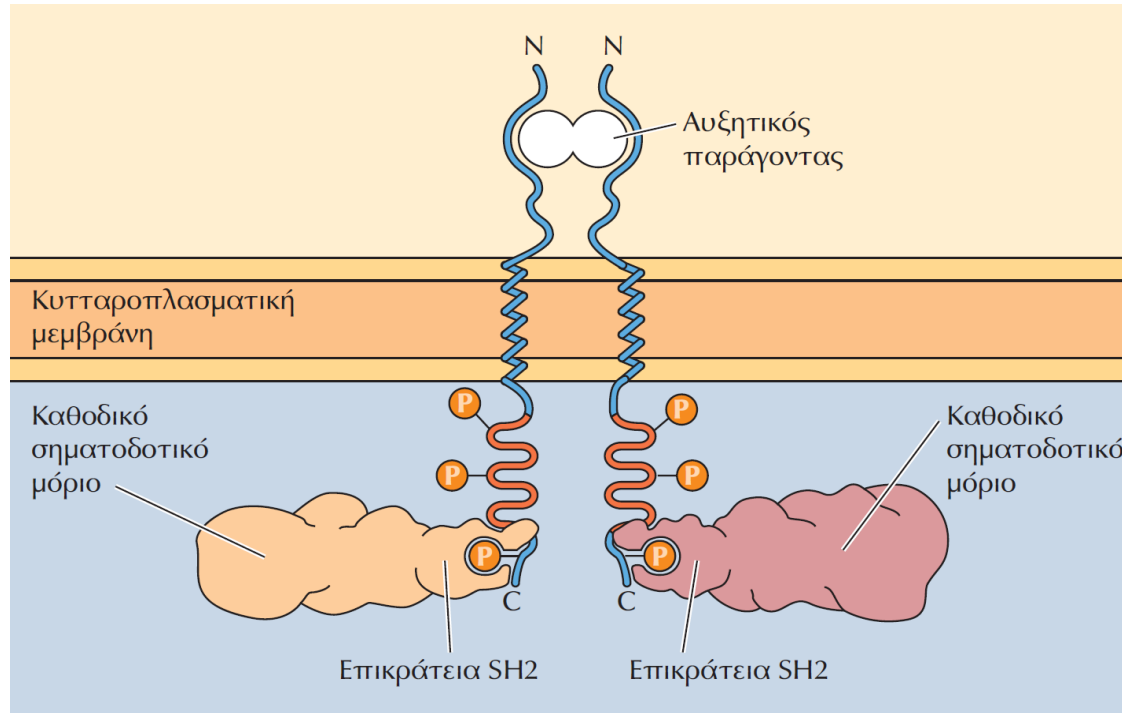


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Η πρωτεΐνη Ras ενεργοποιείται από υποδοχείς με δράση κινάσης φωσφοτυροσίνης (pY).



Πρόσδεση πρωτεϊνών στον υποδοχέα του PDGF μέσω αλληλεπίδρασης επικρατειών SH2 με pY



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

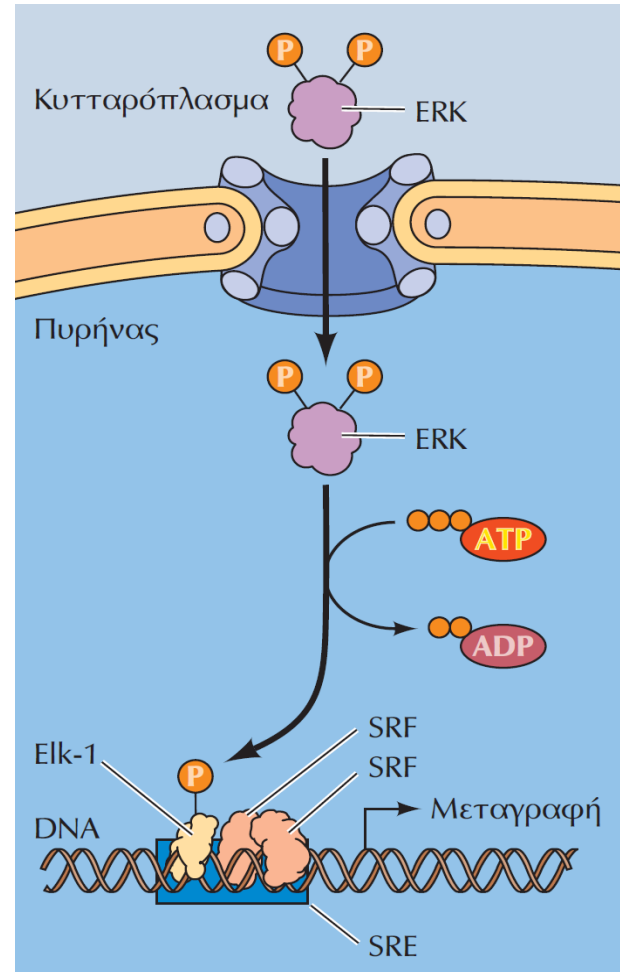
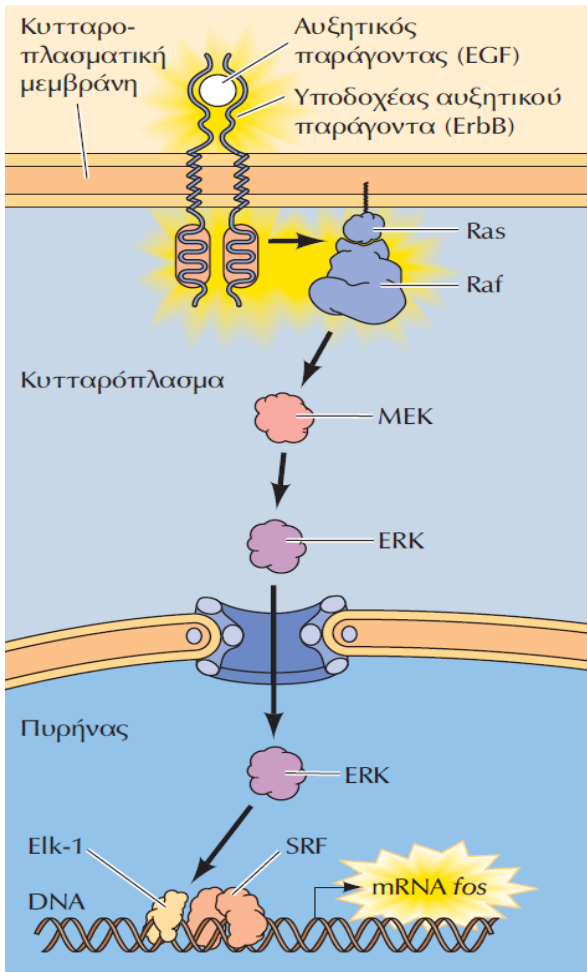
- Οι επικράτειες SH2 των καθοδικών σηματοδοτικών παραγόντων αναγνωρίζουν και προσδέονται ειδικά σε πεπτίδια των ενεργοποιημένων υποδοχέων τα οποία περιέχουν φωσφοτυροσίνες.





Το σηματοδοτικό μονοπάτι των MAP-κινασών μπορεί να ενεργοποιηθεί από τη πρωτεΐνη Ras.

Επαγωγή των άμεσα πρώιμων γονιδίων από τη πρωτεΐνη Erk (MAP-κινάση)



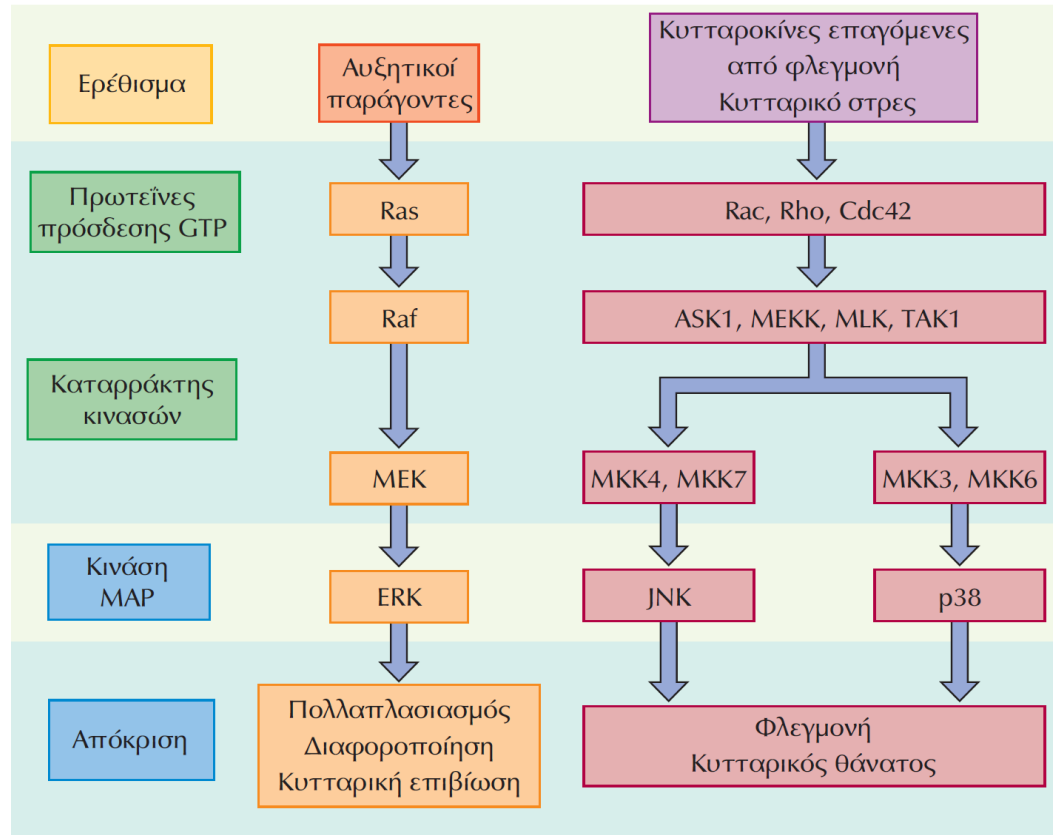
- Η ενεργοποιημένη ERK μετατοπίζεται στον πυρήνα, όπου φωσφορυλιώνει τον μεταγραφικό παράγοντα Elk-1.
- Ο Elk-1, σε σύμπλοκο με τον παράγοντα απόκρισης στον ορό (SRF), προσδένεται στο στοιχείο απόκρισης στον ορό (SRE).
- Η φωσφορυλίωση ενεργοποιεί τον θετικό μεταγραφικό παράγοντα Elk-1, προκαλώντας την επαγωγή των πρώιμων γονιδίων.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Μοριακή Βιολογία
Τμήμα Φαρμακευτικής

Μονοπάτια ενεργοποίησης MAP κινασών



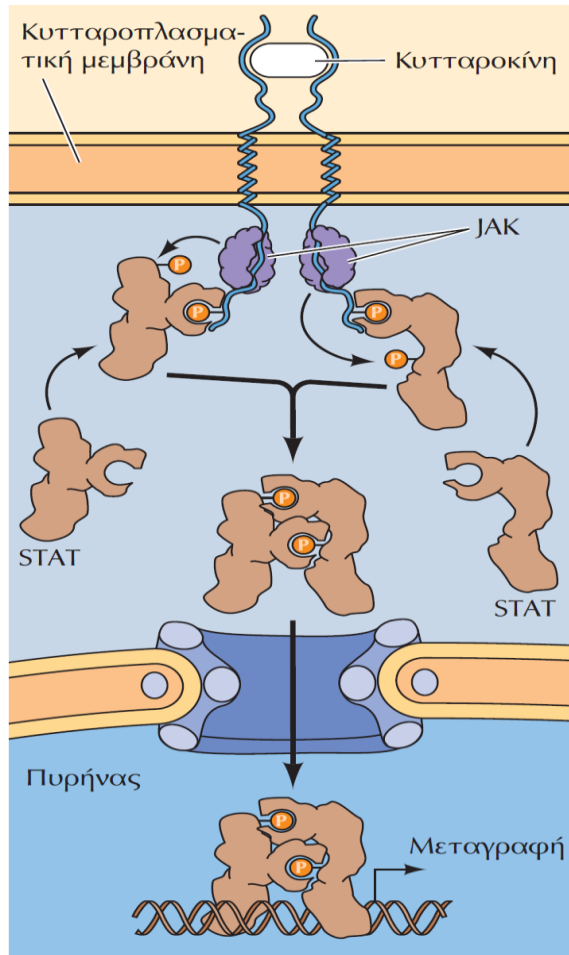
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.
Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

**Πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια
λειτουργούν ταυτόχρονα.**

Το μονοπάτι JAK/STAT

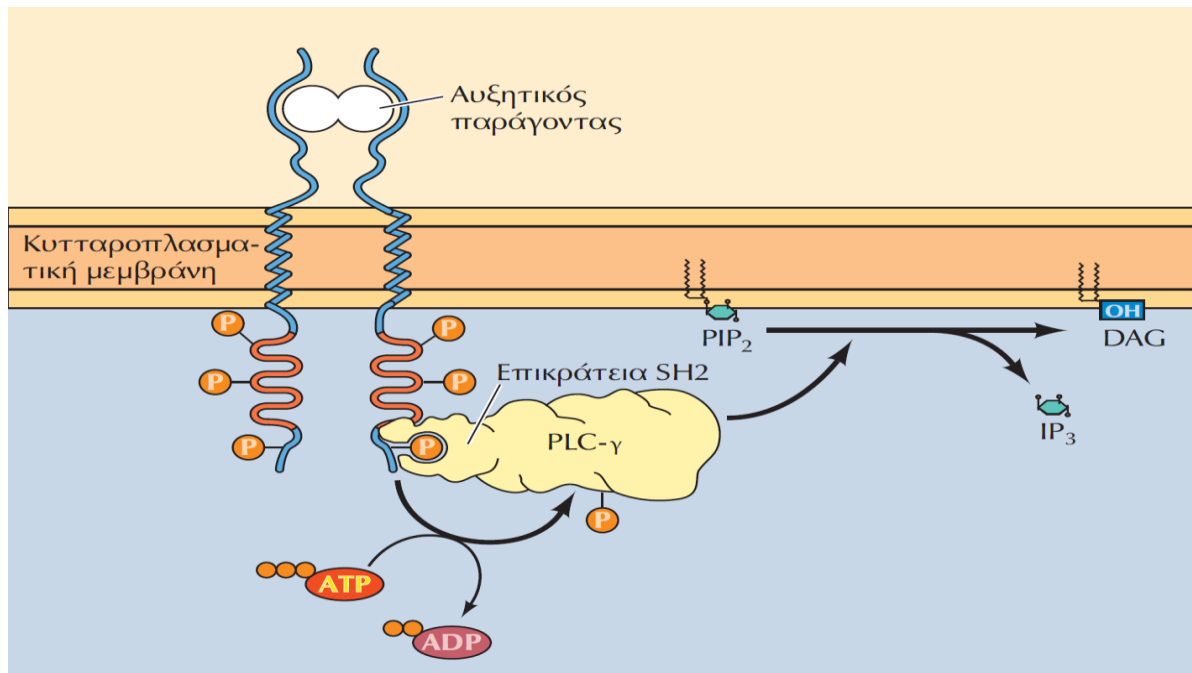


- Οι πρωτεΐνες STAT είναι μεταγραφικοί παράγοντες που διαθέτουν επικράτειες SH2, μέσω των οποίων οι STAT δεσμεύονται σε θέσεις πρόσδεσης που περιέχουν φωσφοτυροσίνη.
- Σε μη διεγερμένα κύτταρα, οι ανενεργές πρωτεΐνες STAT εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα. Η διέγερση υποδοχέων κυτταροκινών οδηγεί στην πρόσδεση των πρωτεϊνών STAT στους υποδοχείς, όπου φωσφορυλιώνονται από πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης JAK που είναι επίσης συνδεδεμένες με τον υποδοχέα.
- Στη συνέχεια, οι φωσφορυλιωμένες πρωτεΐνες STAT διμερίζονται και μετατοπίζονται στον πυρήνα, όπου ενεργοποιούν τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης C από κινάσες φωσφοτυροσίνης

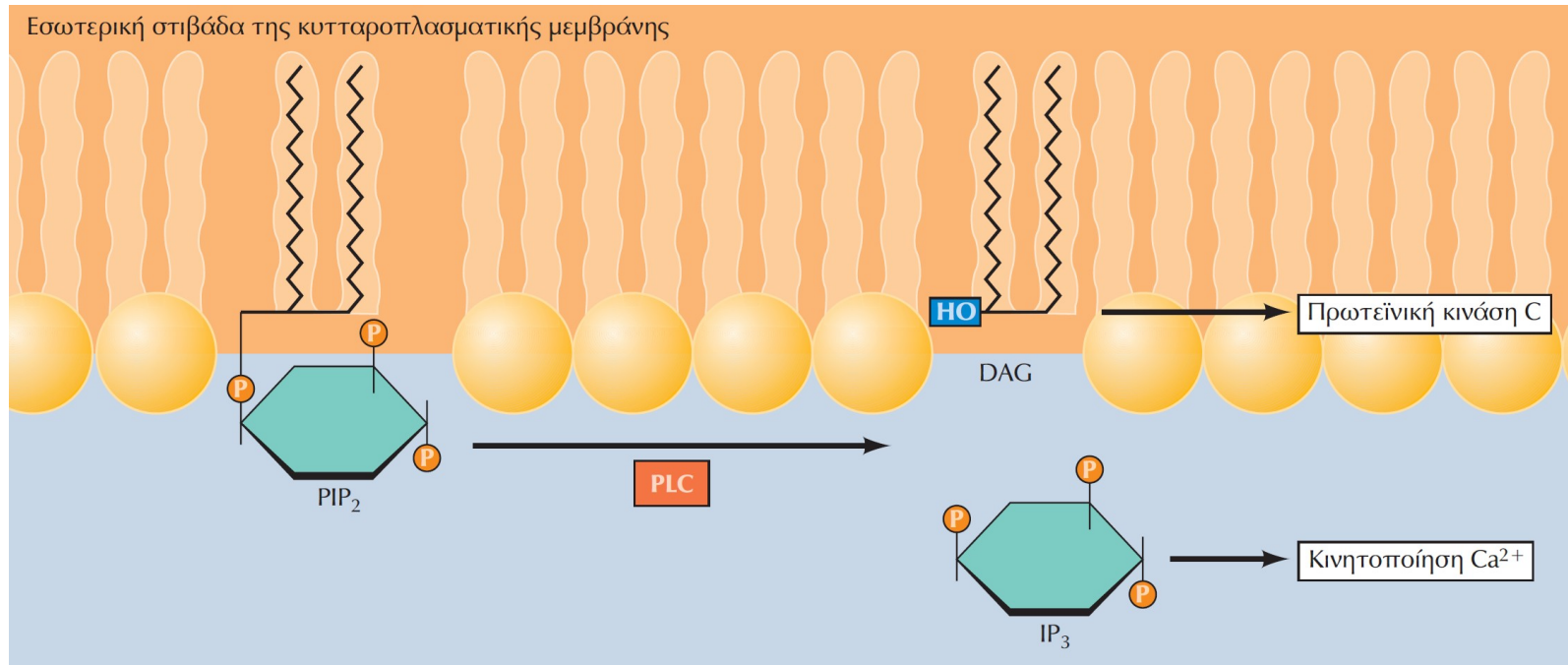


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η φωσφολιπάση C-γ (PLC-γ) προσδένεται σε ενεργοποιημένους υποδοχείς-πρωτεϊνικές κινάσες τυροσίνης μέσω των επικρατειών SH2 που διαθέτει. Η φωσφορυλίωση ορισμένων τυροσινών της αυξάνει την ενεργότητα της PLC-γ, με αποτέλεσμα να διεγείρει την υδρόλυση της PIP₂.



Υδρόλυση της PIP₂ από τη φωσφολιπάση C (PLC)

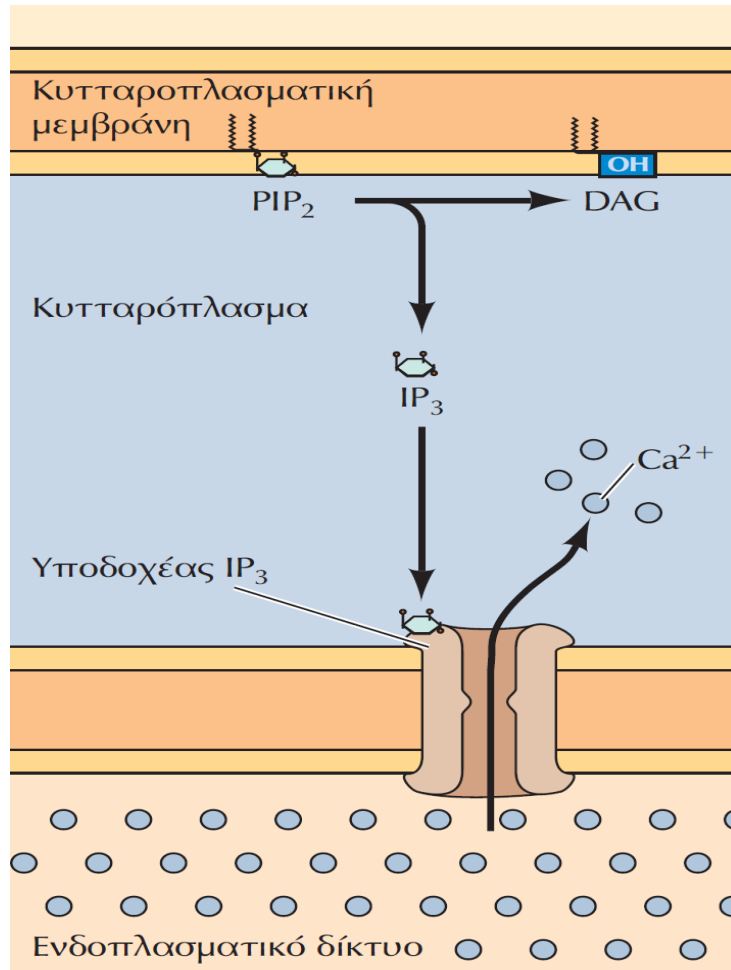


Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011. Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η φωσφολιπάση C (PLC) καταλύει την υδρόλυση της 4,5-διφωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PIP₂). Από την αντίδραση αυτή παράγονται διακυλογλυκερόλη (DAG) και τριφωσφορική ινοσιτόλη (IP₃). Η διακυλογλυκερόλη ενεργοποιεί πρωτεϊνικές κινάσες C και η IP₃ επάγει την απελευθέρωση ιόντων Ca²⁺ από ενδοκυτταρικές αποθήκες.



Η IP₃ (1,4,5 τριφωσφορική ινοσιτόλη) «κινητοποιεί» τα Ca²⁺



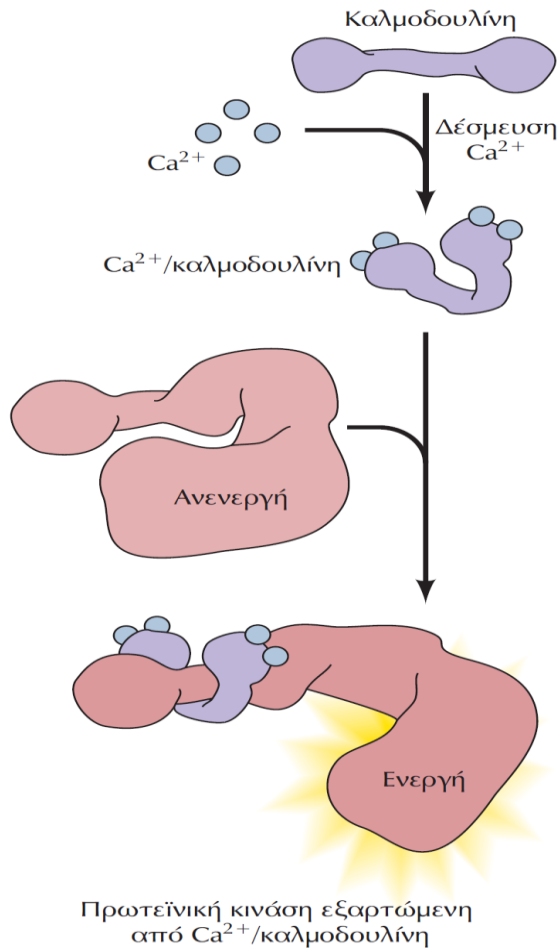
- Ιόντα Ca²⁺ αντλούνται από το κυτταροδιάλυμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, το οποίο λειτουργεί ως ενδοκυτταρική αποθήκη Ca²⁺.
- Η IP₃ προσδένεται σε υποδοχείς της που βρίσκονται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου.
- Οι υποδοχείς αυτοί δρουν ως ελεγχόμενοι από προσδέτη διάυλοι Ca²⁺, οπότε η IP₃ επάγει την εκροή Ca²⁺ προς το κυτταρόπλασμα.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Μοριακή Βιολογία
Τμήμα Φαρμακευτικής

Τα Ca^{2+} ενεργοποιούν την καλμοδουλίνη (CaM)



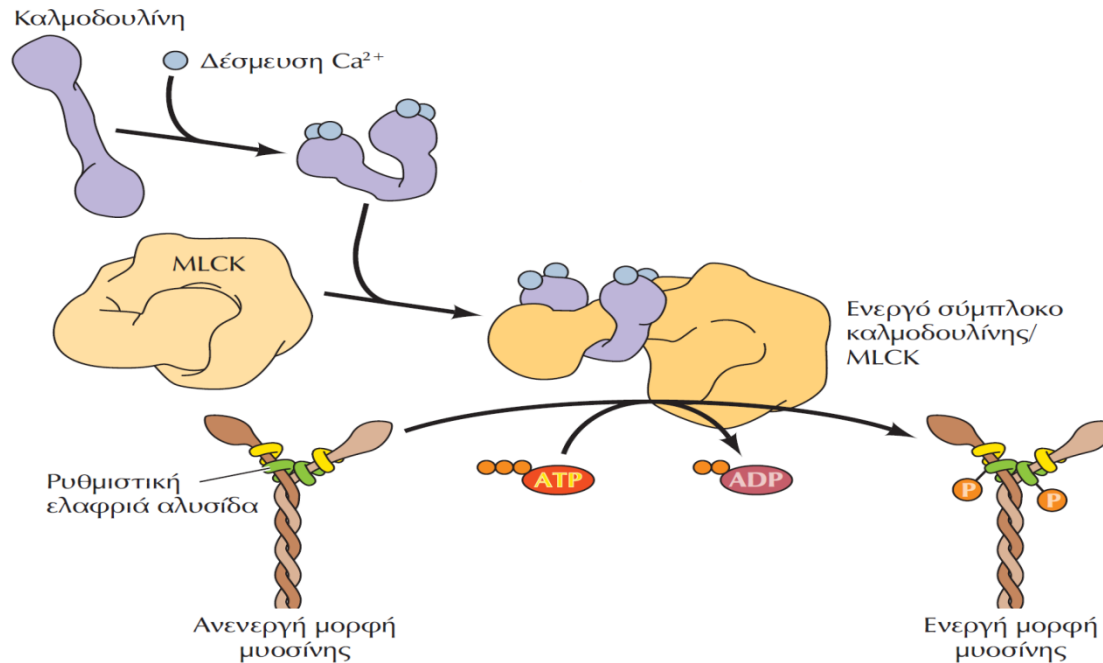
- Η καλμοδουλίνη είναι μια πρωτεΐνη με σχήμα αλτήρα που διαθέτει τέσσερις θέσεις δέσμευσης ιόντων Ca^{2+} .
- Το ενεργό σύμπλοκο Ca^{2+} /καλμοδουλίνης προσδένεται σε διάφορες πρωτεΐνες-στόχους, όπως είναι οι εξαρτώμενες από Ca^{2+} /καλμοδουλίνη πρωτεϊνικές κινάσες.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Μοριακή Βιολογία
Τμήμα Φαρμακευτικής

Η CaM-κινάση ρυθμίζει τη λειτουργικότητα της μυοσίνης



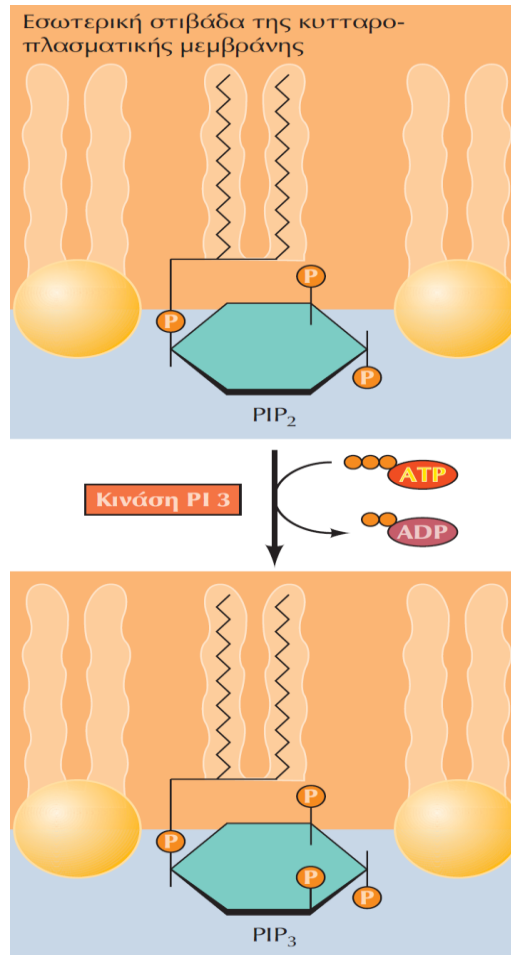
Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Ιόντα Ca^{2+} προσδένονται στην καλμοδουλίνη, η οποία με τη σειρά της προσδένεται στην κινάση της ελαφριάς αλυσίδας της μυοσίνης (MLCK, Myosin Light-Chain Kinase). Στη συνέχεια, το ενεργό σύμπλοκο καλμοδουλίνης-MLCK φωσφορυλιώνει τη ρυθμιστική ελαφριά αλυσίδα της μυοσίνης II, μετατρέποντας τη μυοσίνη από ανενεργή σε ενεργή μορφή.



Η PIP3-κινάσες φωσφορυλιώνουν την PIP2 μετατρέποντας την σε PIP3



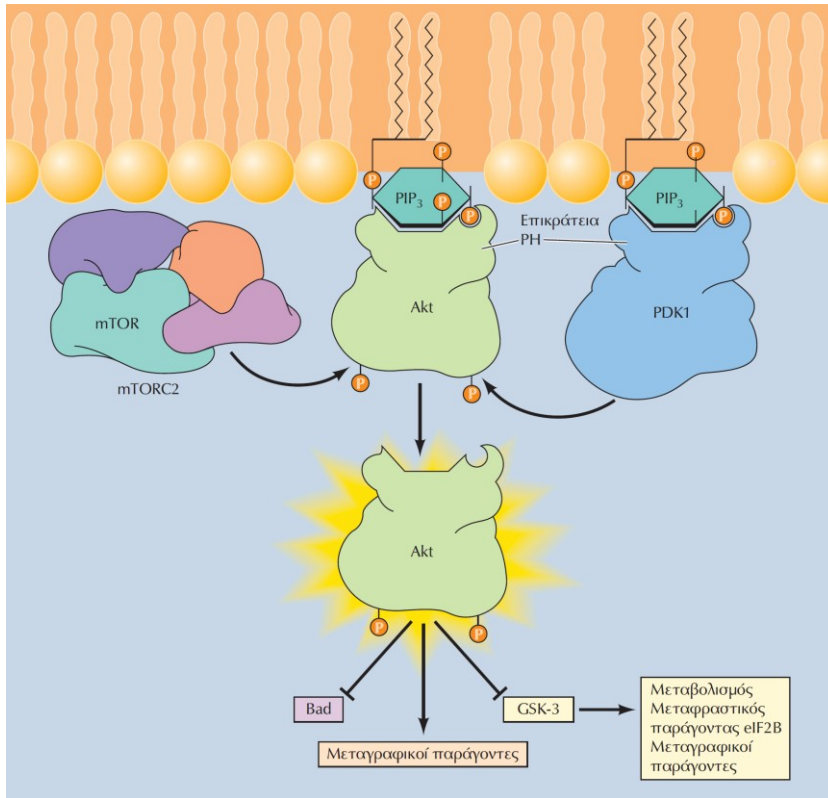
- Η κινάση PI 3 φωσφορυλιώνει τη θέση 3 της ινοσιτόλης για να μετατρέψει την PIP₂ σε PIP₃.

Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

Μοριακή Βιολογία
Τμήμα Φαρμακευτικής

Ο ρόλος της PIP3 στην ενεργοποίηση της κινάσης Akt



Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2011.

Το Κύτταρο-Μία Μοριακή Προσέγγιση

- Η Akt στρατολογείται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη μέσω της πρόσδεσης της επικράτειας με ομολογία πλεκστρίνης (PH) σε PIP₃.
- Ακολουθεί η ενεργοποίησή της ως αποτέλεσμα της φωσφορυλίωσής της τόσο από μια άλλη πρωτεϊνική κινάση (την PDK1) η οποία επίσης προσδένεται σε PIP₃ όσο και από την mTOR στο πλαίσιο του συμπλόκου mTORC2.
- Στη συνέχεια, η Akt φωσφορυλιώνει μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών-στόχων, στις οποίες περιλαμβάνονται άμεσοι ρυθμιστές της κυτταρικής επιβίωσης (Bad), πολλοί μεταγραφικοί παράγοντες και η πρωτεϊνική κινάση GSK-3 (η οποία αναστέλλεται από τη φωσφορυλίωσή της από την Akt).
- Η GSK-3 φωσφορυλιώνει μεταβολικά ένζυμα, μεταγραφικούς παράγοντες και τον παράγοντα έναρξης της μετάφρασης eIF2B.





ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

**Η σηματοδότηση μέσω της PI 3-κινάσης
προάγει την κυτταρική επιβίωση.**

Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Παναγιωτίδης Χρήστος. «Μοριακή Βιολογία. Οδοί και μηχανισμοί ευκαρυωτικής μεταγωγής σήματος». Έκδοση: 1.0. Θεσσαλονίκη 2014. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://opencourses.auth.gr/courses/OCRS496/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά - Παρόμοια Διανομή [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

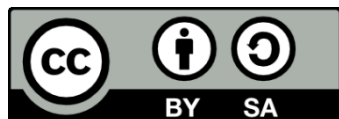
[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>





Τέλος ενότητας

Επεξεργασία: Τσαχουρίδου Βασιλική
Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2015



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ