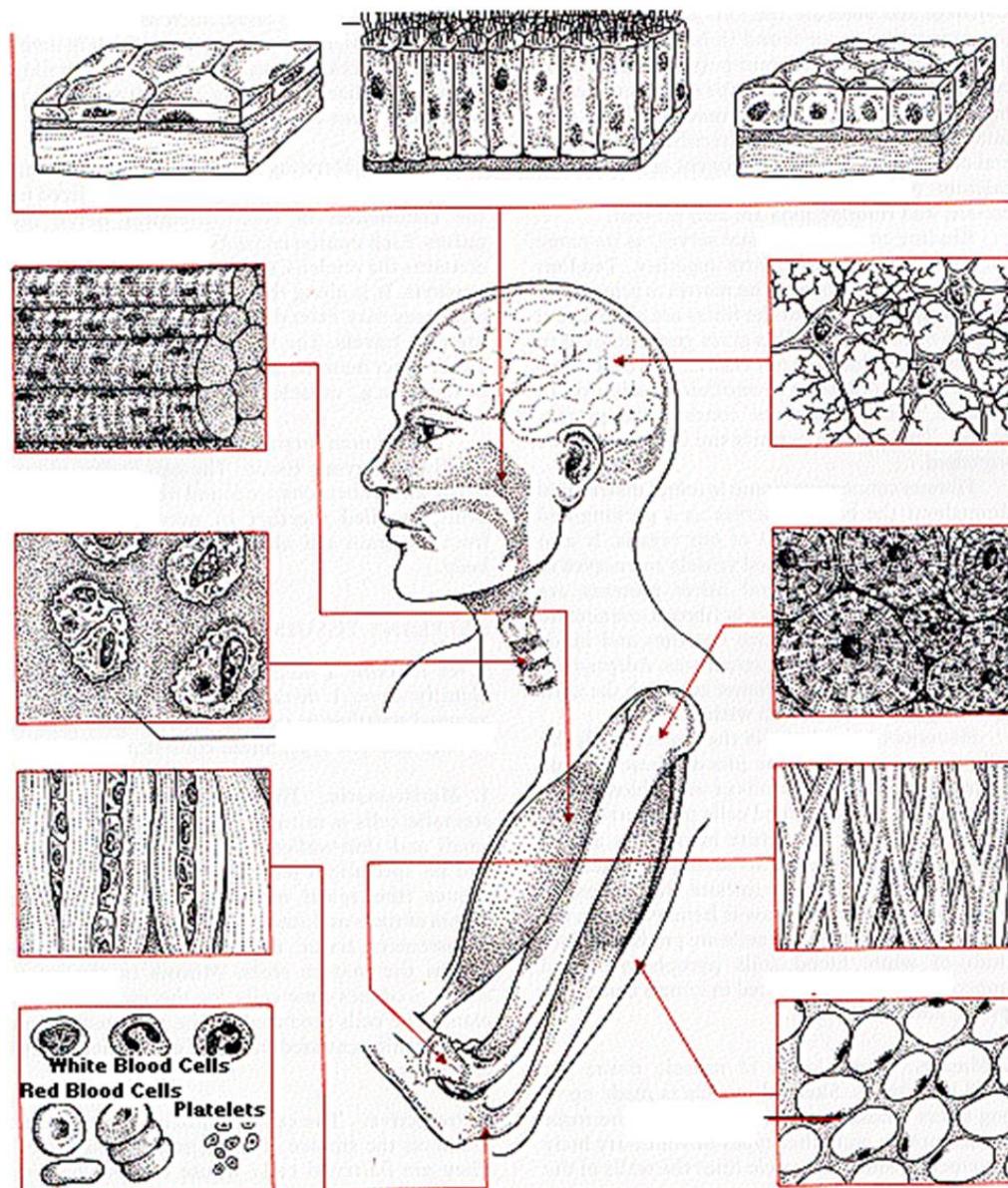
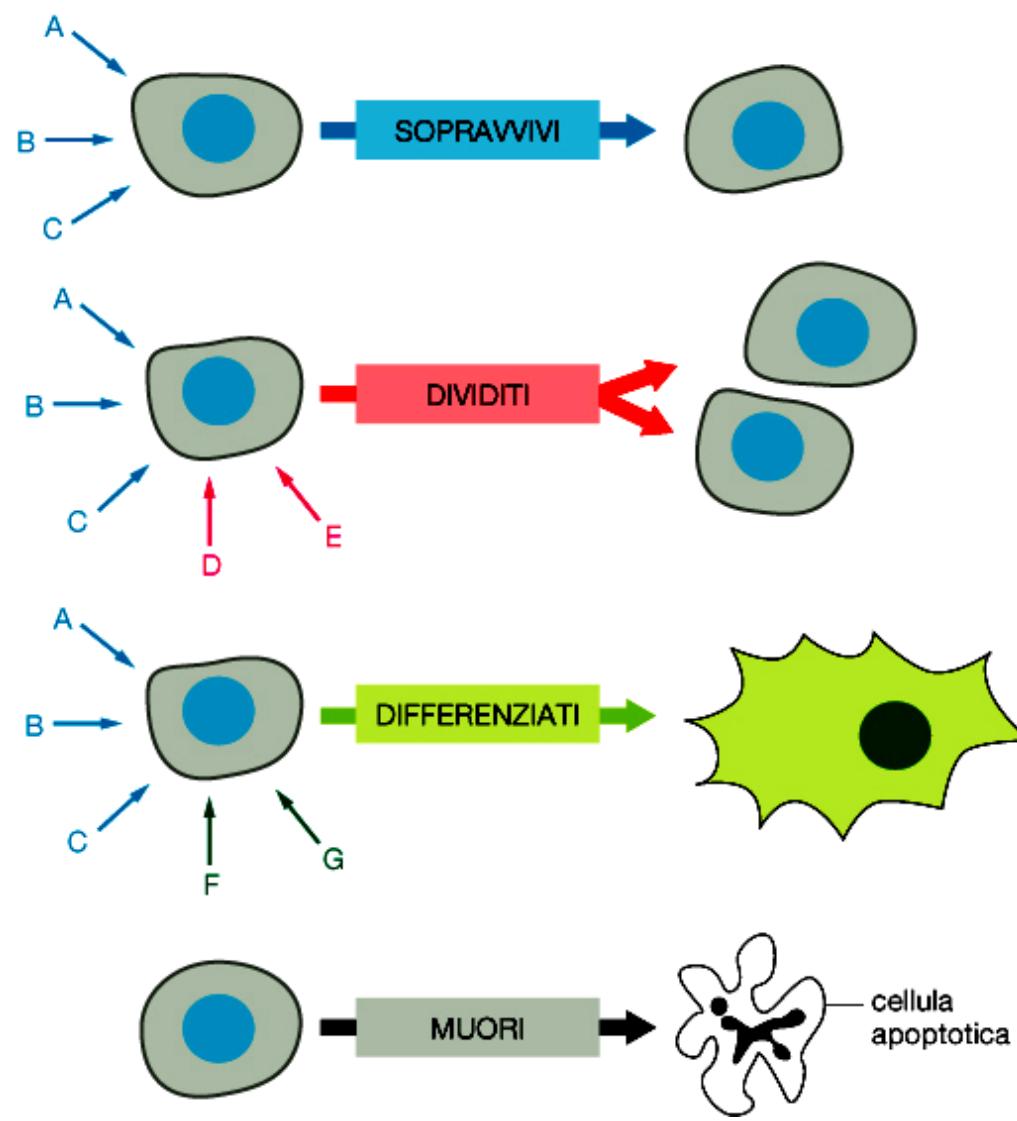


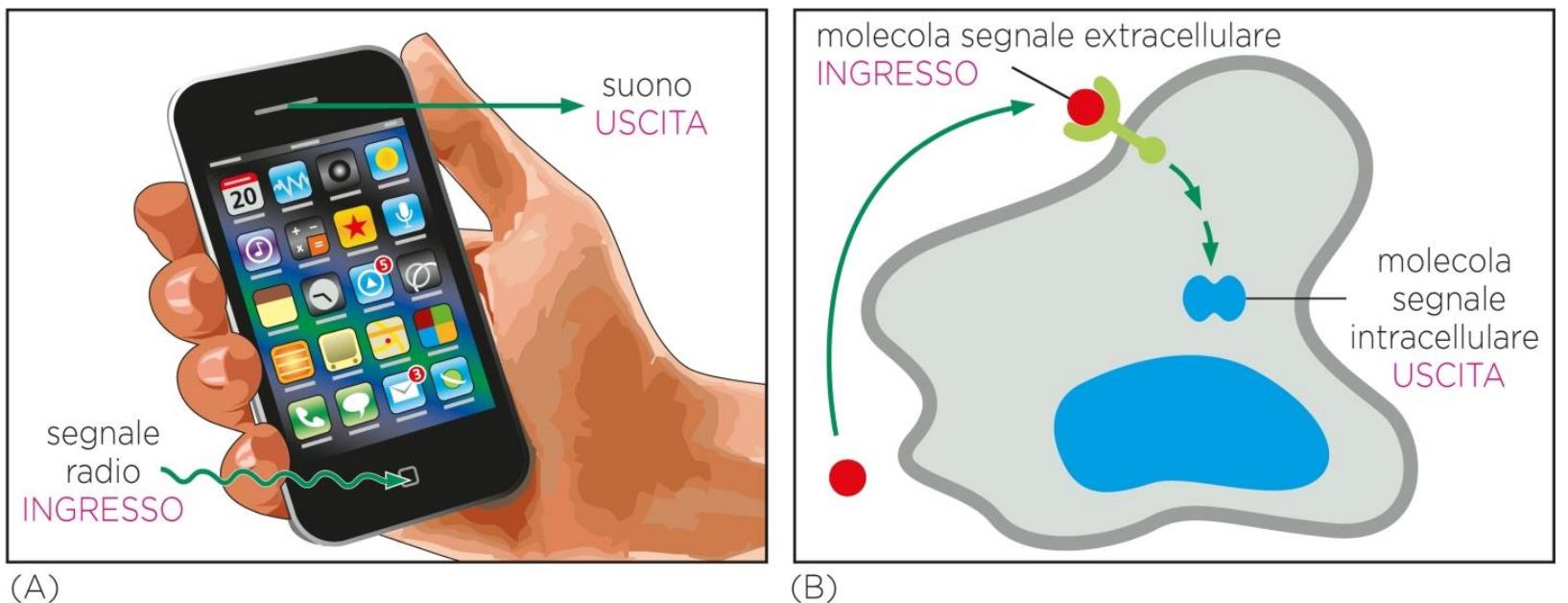
Come comunicano le cellule?





Il destino di una cellula viene deciso in base a stimoli **esterni**

Figura 16.2 La trasduzione del segnale è un processo che converte un tipo di segnale in un altro. (A) Un telefono cellulare riceve un segnale radio e lo converte in segnale sonoro (e viceversa quando trasmette). (B) La cellula bersaglio converte un segnale extracellulare in un segnale intracellulare.



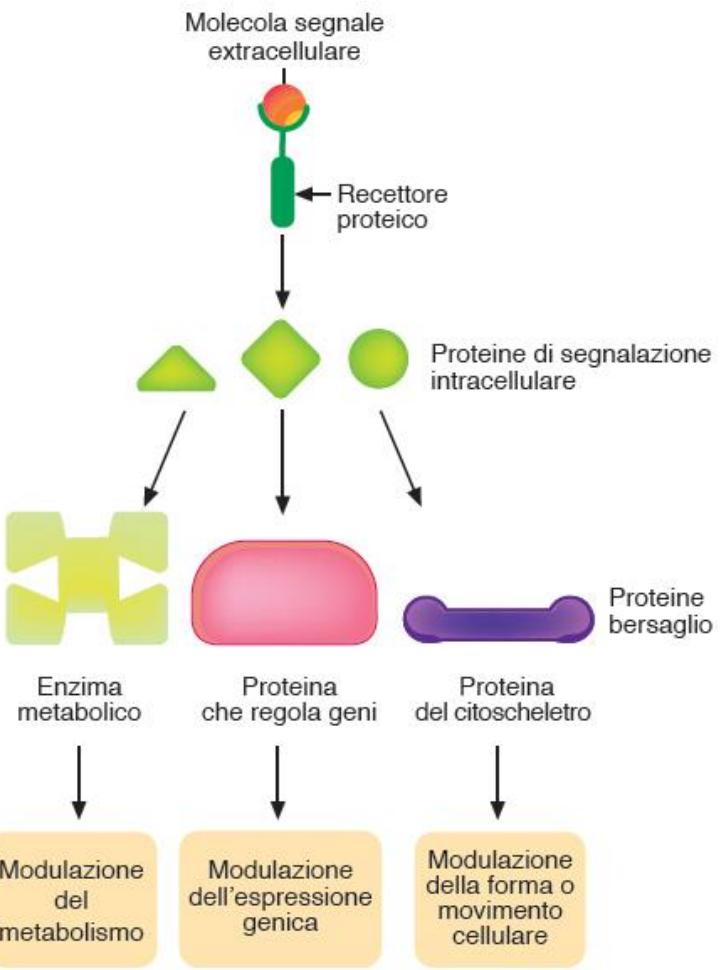
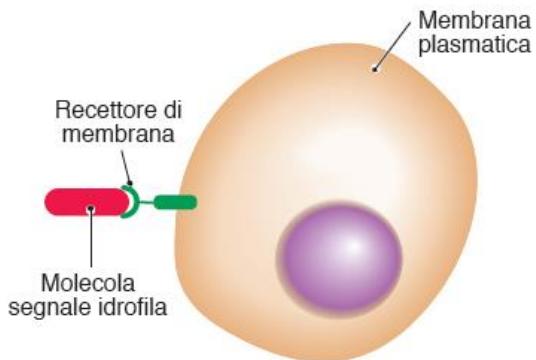


FIGURA 6.24 Effetti del legame recettore/ligando. Una molecola segnale idrofila lega il suo recettore extracellulare, ciò scatena all'interno della cellula una serie di eventi mediati da proteine intracellulari di segnalazione. Queste proteine a loro volta interagiscono con proteine bersaglio, modificando il comportamento della cellula.

A Recettori di membrana



B Recettori intracellulari

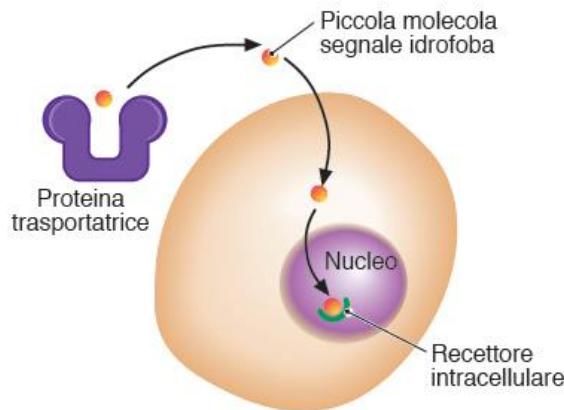


FIGURA 6.21 Recettori di membrana e recettori intracellulari. (A) Le molecole di segnalazione sono per lo più di natura idrofila e per questo incapaci di passare attraverso il doppio strato lipidico della membrana plasmatica, il meccanismo di azione prevede che esse riconoscano e leghino recettori di superficie che sono in grado di trasdurre il segnale all'interno della cellula. (B) Le piccole molecole segnale di natura idrofoba, invece, entrano facilmente nella cellula e legano recettori sia citoplasmatici che nucleari.

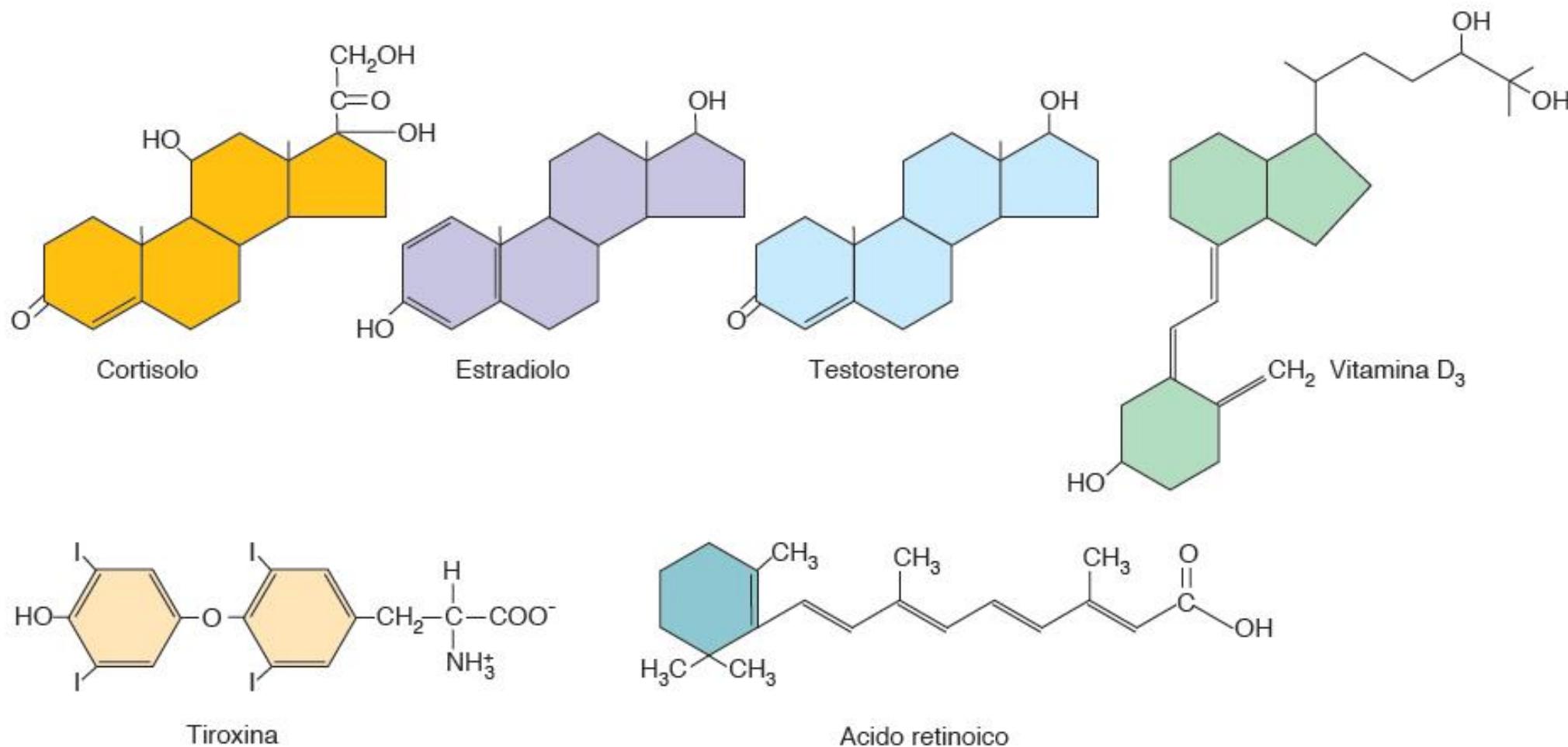
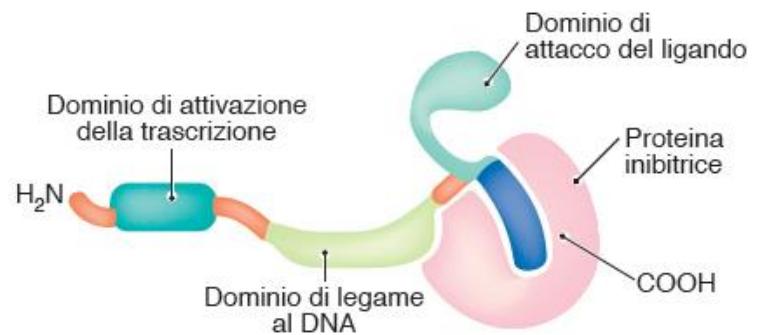
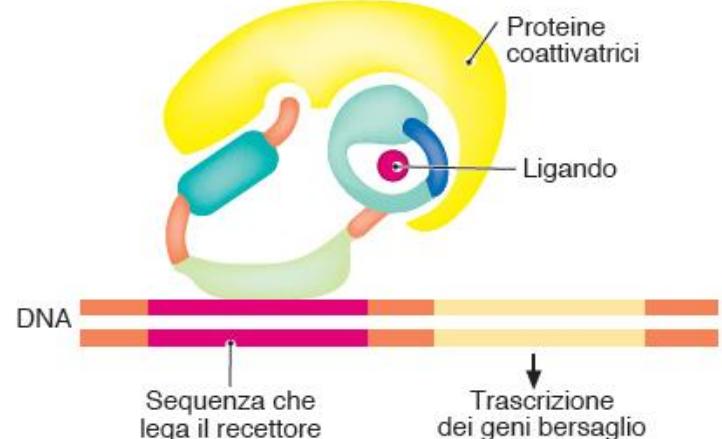


FIGURA 6.22 Alcuni esempi di molecole idrofobe.



A Forma inattiva del recettore



B Forma attiva del recettore

FIGURA 6.23 I recettori intracellulari sono una superfamiglia costituita da molecole in grado di legare il DNA. (A) Il recettore è legato a proteine inibitorie; nel momento in cui il ligando lega il recettore si verifica una modifica della molecola che comporta il distacco della proteina inibitrice e (B) l'attacco di proteine coattivatrici. Il complesso può allora legare il DNA ed attivare/reprimere l'espressione di geni specifici.

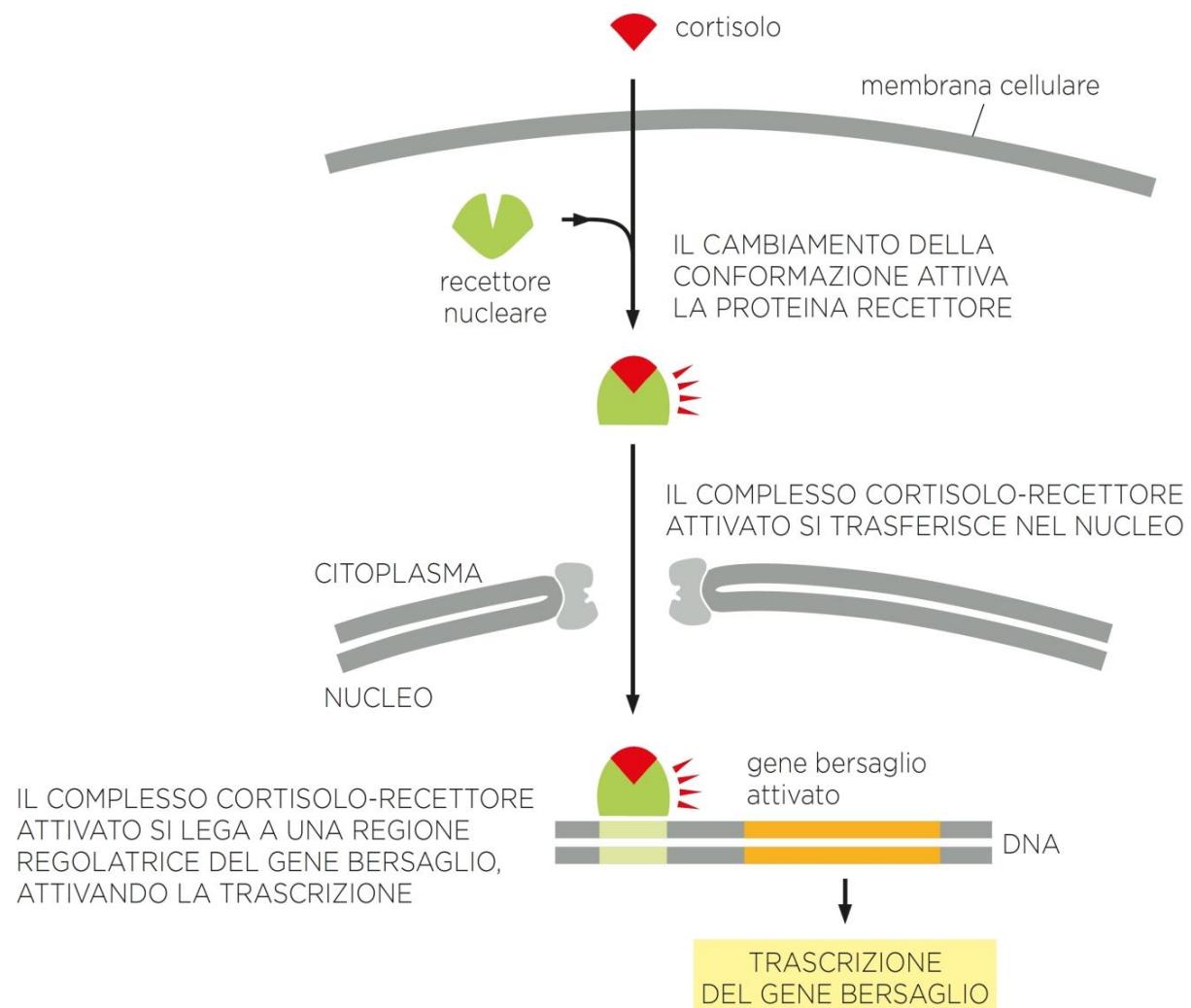
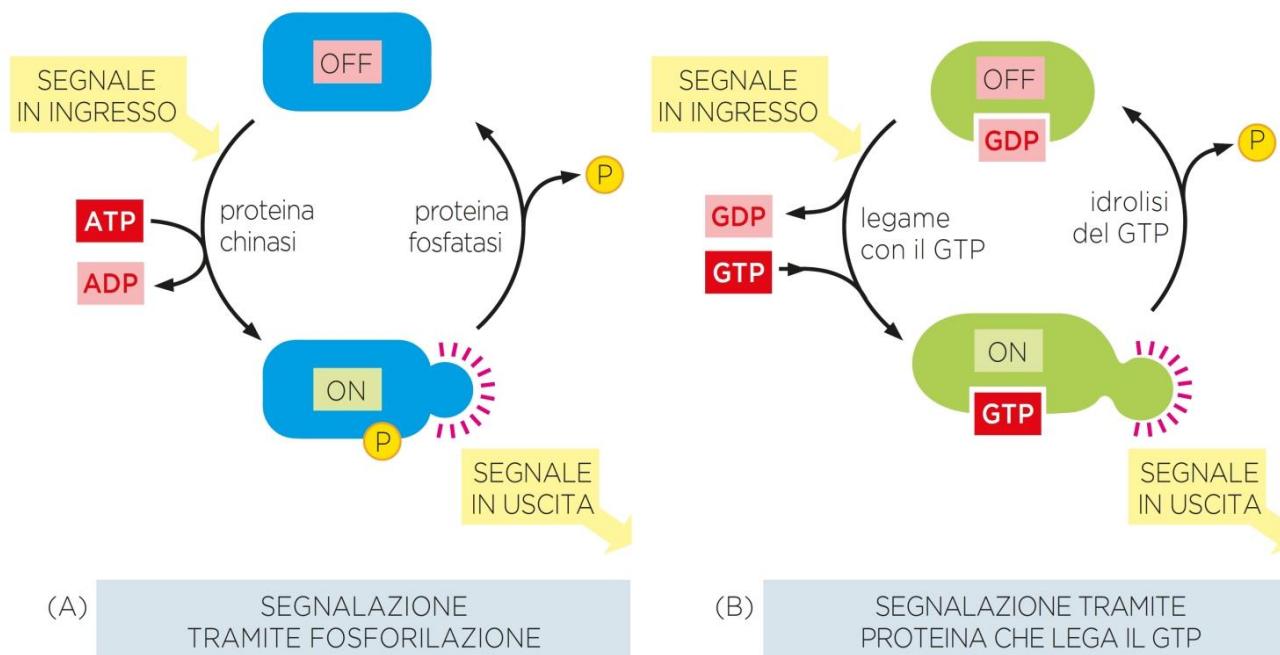


Figura 16.41 Il cortisolo, un ormone steroideo, esercita la sua azione attivando un fattore di trascrizione. Il cortisolo è uno degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali in risposta allo stress. Diffonde direttamente attraverso la membrana cellulare e lega il suo recettore, localizzato nel citosol. Il complesso ormone-recettore è quindi trasportato nel nucleo attraverso i pori nucleari. L'unione con il cortisolo attiva il recettore, che può quindi legarsi a specifiche sequenze regolatrici del DNA e attivare o reprimere la trascrizione di geni bersaglio (nella figura è mostrata solo l'attivazione). Mentre i recettori del cortisolo e di alcuni ormoni steroidi si trovano nel citosol, i recettori di altre molecole segnale della stessa famiglia si trovano nel nucleo già legati al DNA, anche in assenza dell'ormone.

Qual è il segnale in uscita (intracellulare)?

Figura 16.11 Molte proteine di segnalazione intracellulari agiscono come interruttori molecolari. Alcune proteine di segnalazione intracellulari si attivano in seguito all'aggiunta di un gruppo fosfato e si disattivano quando il fosfato si stacca. (A) In una classe di interruttori molecolari il fosfato viene unito con legame covalente per opera di una proteina chinasi che trasferisce alla proteina segnale il fosfato terminale dell'ATP; il fosfato viene poi esciso da una proteina fosfatasi. (B) In un'altra classe, una proteina segnale che lega il GTP viene attivata quando scambia il GDP a essa legato con una molecola di GTP (il che, in un certo senso, aggiunge alla proteina un fosfato). La proteina viene poi disattivata idrolizzando il GTP a GDP.



ATP Adenosina trifosfato

GTP Guanosina trifosfato

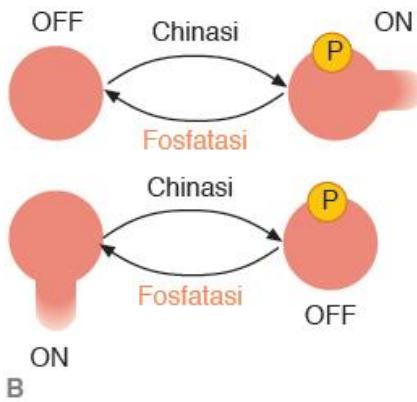
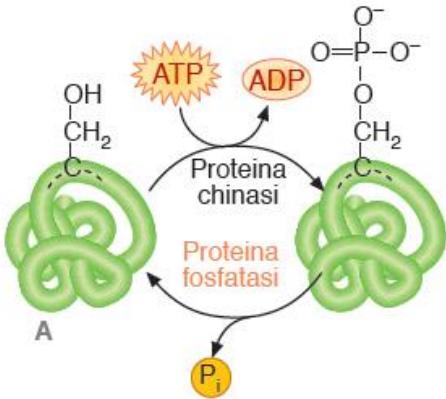


FIGURA 6.25 Reazione di fosforilazione/defosforilazione delle proteine. In una cellula eucariotica, migliaia di proteine possono essere modificate mediante l'aggiunta o la rimozione di gruppi fosfato. Gli enzimi responsabili della fosforilazione sono comunemente chiamati chinasi, mentre quelli che provvedono alla defosforilazione sono detti fosfatasi. In (A) è mostrata la fosforilazione di un residuo di serina. Non sempre la fosforilazione causa l'attivazione di una proteina, ciò dipende dal sito di fosforilazione e dalla struttura della molecola (B).

La fosforilazione può attivare o inibire una proteina

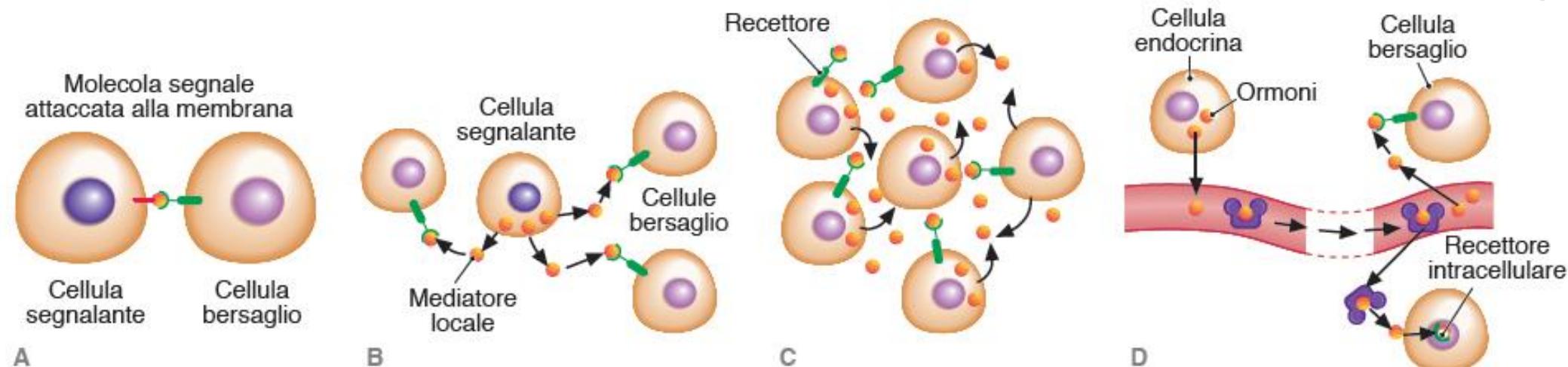


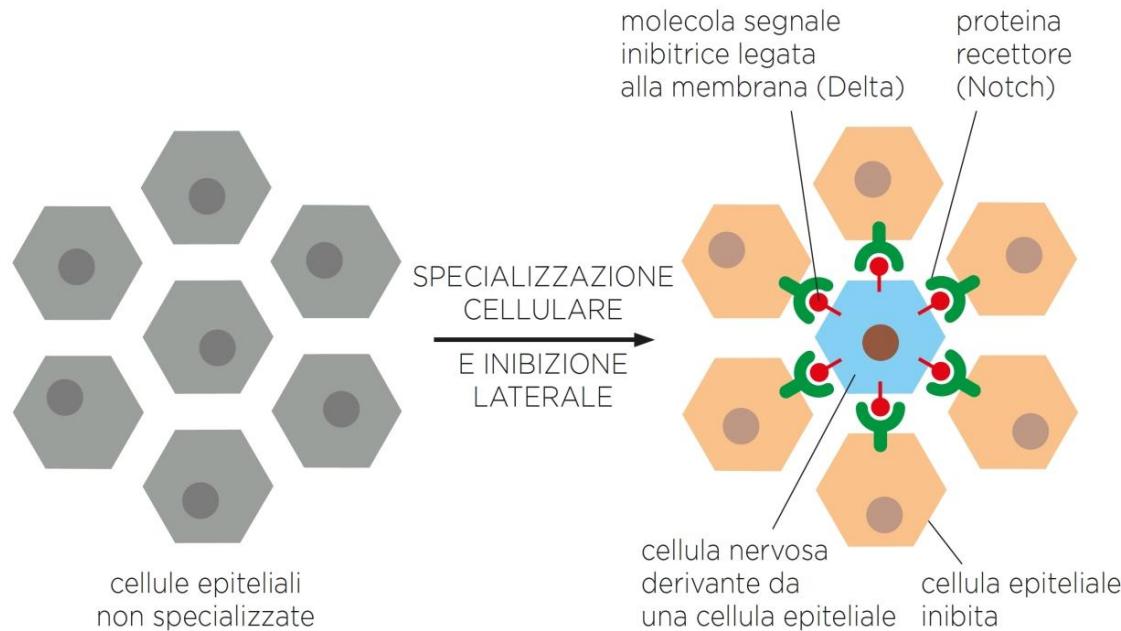
FIGURA 6.20 La segnalazione dipendente da contatto (**A**) necessita di un contatto fra le due cellule; le segnalazioni paracrina (**B**), autocrina (**C**) ed endocrina (**D**) dipendono da segnali rilasciati dalle cellule. Nel caso della comunicazione paracrina, una sostanza rilasciata da una cellula va ad agire su una cellula posta nelle immediate vicinanze. La comunicazione autocrina prevede che una cellula secerna una molecola segnale che va ad agire sulla cellula stessa che l'ha prodotta oppure su cellule dello stesso tipo che risponderanno in maniera coordinata. La comunicazione endocrina è diretta da sostanze che, una volta secrete dalle cellule, tramite la circolazione sanguigna raggiungono i bersagli che possono trovarsi in distretti lontani del corpo.



R. Alessandro, C. Bucci, S. Fasano
Manuale di Biologia e Genetica
 per il semestre filtro, V Ed.
 EdiSES Edizioni

Figura 16.38 La segnalazione mediante Notch controlla la produzione di cellule nervose nel moscerino della frutta *Drosophila*.

Nell'embrione il sistema nervoso ha origine da un foglietto di cellule epiteliali. In questo foglietto alcune cellule isolate iniziano a specializzarsi come neuroni (in blu), mentre quelle vicine mantengono la struttura del foglietto epiteliale. I segnali che controllano questo processo si trasmettono tramite il contatto diretto tra cellule: in un processo chiamato inibizione laterale ogni futuro neurone invia un segnale inibitore alle cellule con cui viene a contatto, dissuadendole dall'intraprendere il processo di specializzazione in neurone. Sia la molecola segnale (in questo caso la proteina Delta) sia la molecola recettore (detta Notch) sono proteine transmembrana e la via di segnalazione è un esempio di segnalazione da contatto (Figura 16.3D).



Esempio di segnalazione da contatto: i recettori Notch

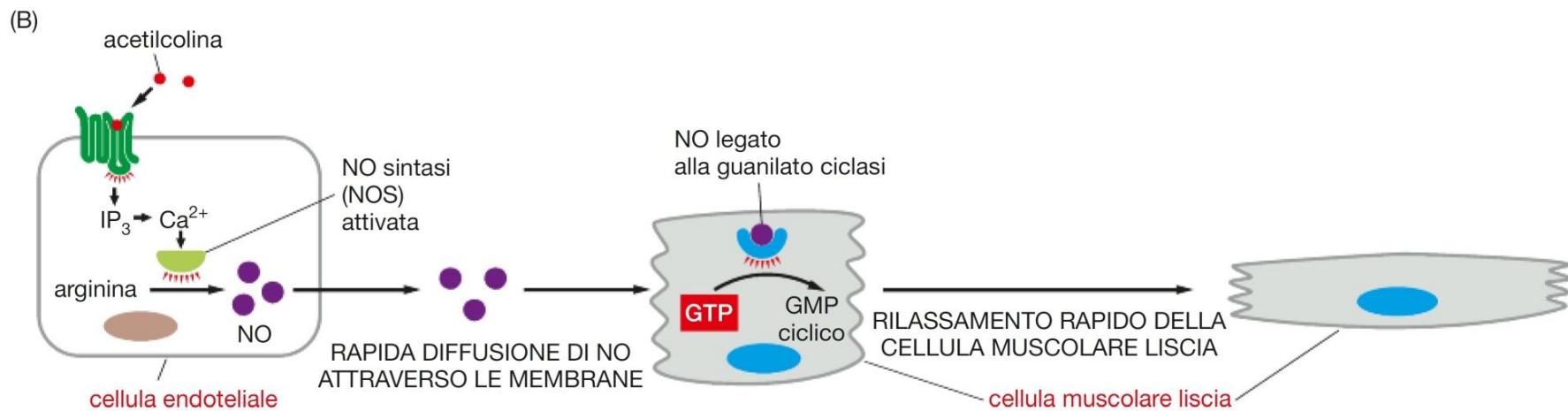
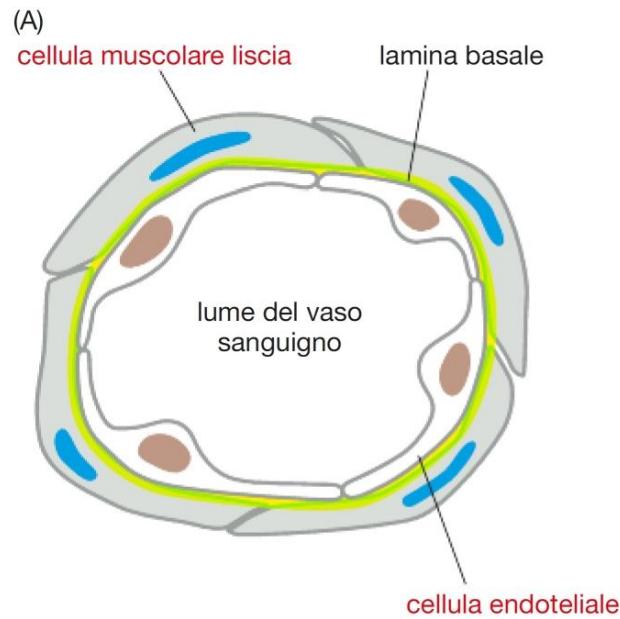
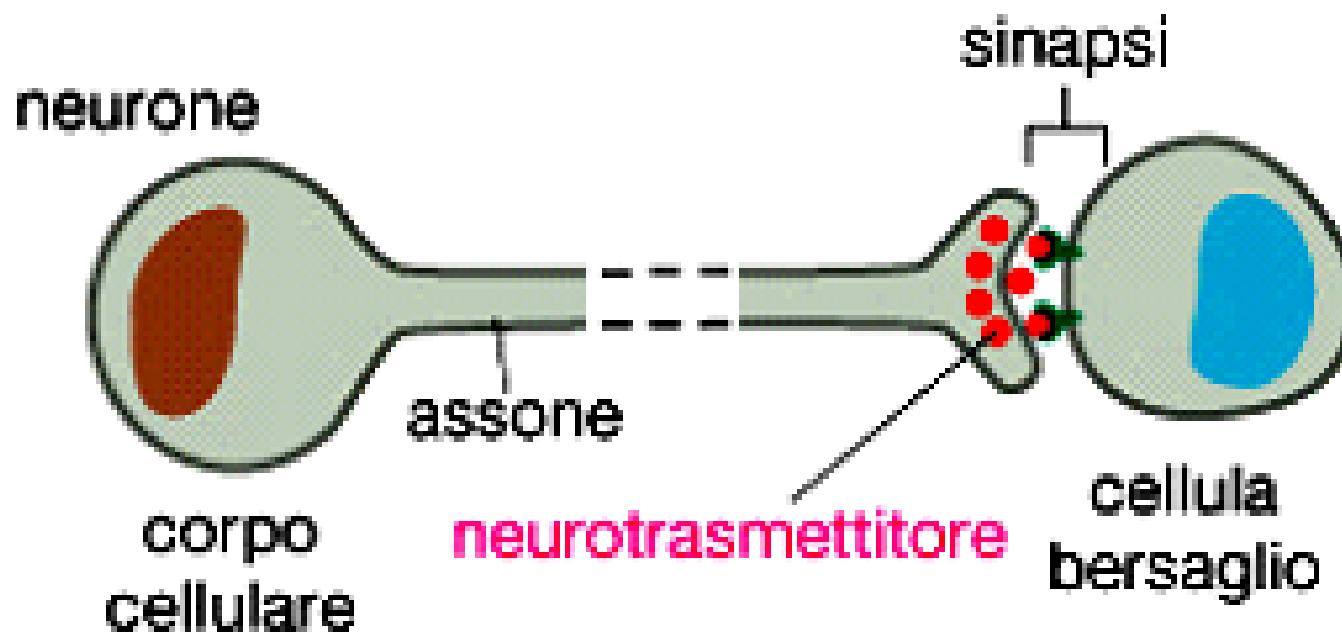


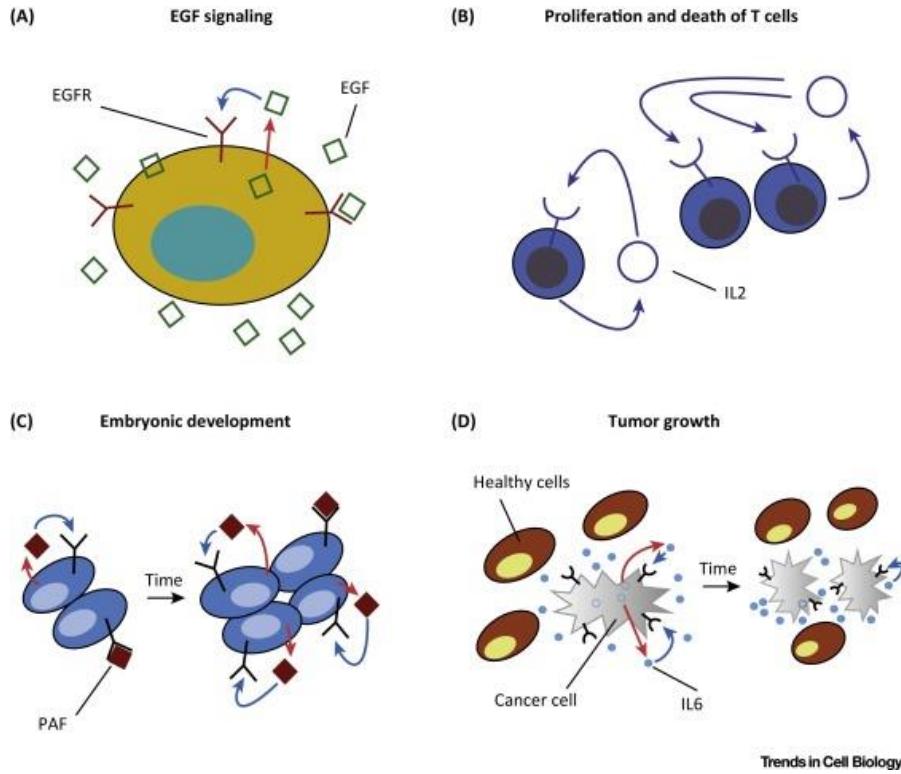
Figura 15.41 Il ruolo dell'ossido nitrico (NO) nel rilassamento della muscolatura liscia nella parete di un vaso sanguigno. (A) Disegno di una sezione trasversale di un piccolo vaso sanguigno che mostra le cellule endoteliali che rivestono il lume, le cellule muscolari lisce circostanti e la lamina basale che le separa. (B) Il neurotrasmettore acetilcolina stimola la dilatazione del vaso sanguigno attivando un GPCR – il *recettore muscarinico per l'acetilcolina* – sulla superficie delle cellule endoteliali. Questo recettore attiva una proteina G, G_q, stimolando così la sintesi di IP₃ e il rilascio del Ca²⁺ dal RE attraverso il meccanismo mostrato nella Figura 15.30. L'aumento del Ca²⁺ attiva l'NO sintasi determinando la produzione da parte delle cellule endoteliali di NO a partire da arginina. L'NO diffonde fuori dalle cellule endoteliali nelle vicine cellule della muscolatura liscia, dove innesca la guanilato ciclasici inducendola a produrre GMP ciclico. Il GMP ciclico innesca una risposta che provoca il rilassamento delle cellule della muscolatura liscia, aumentando il flusso di sangue attraverso il vaso sanguigno.

Il meccanismo paracrino dell'ossido nitrico (NO)

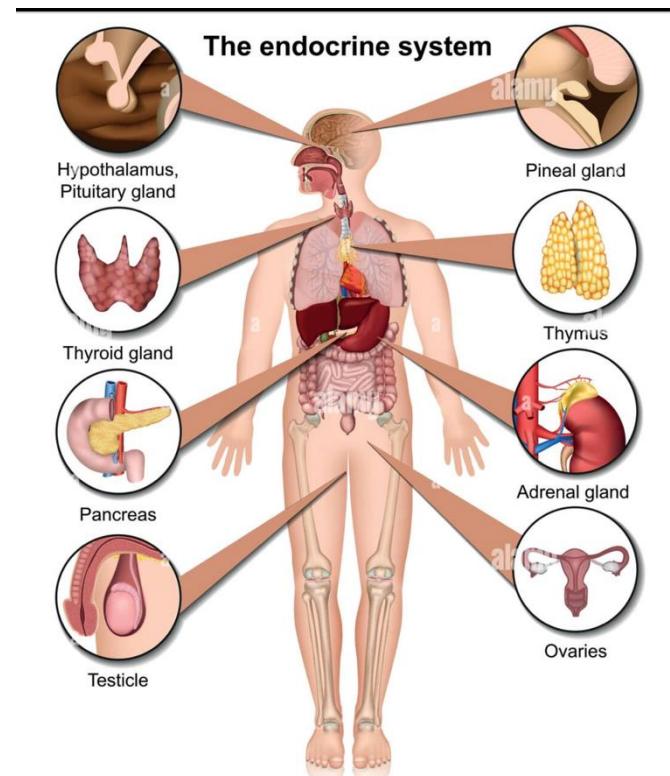
SINAPTICA



Esempio di segnalazione sinaptica

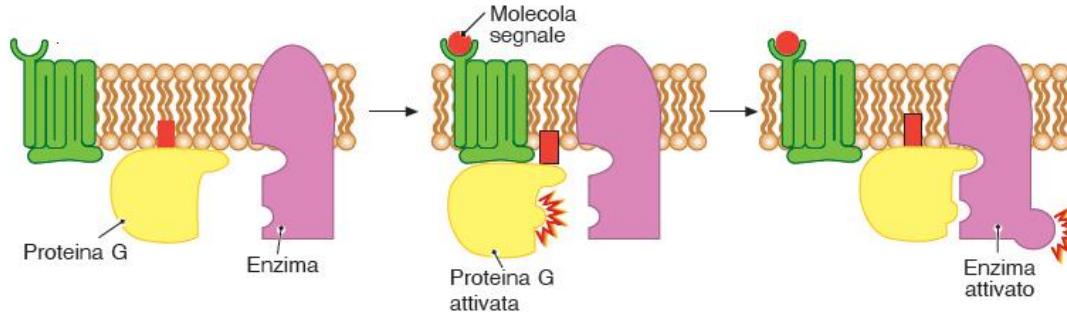


Esempio di segnalazione autocrina: prodotta in risposta ad uno stimolo esterno, si lega ai recettori sulla superficie cellulare della stessa cellula che l'ha prodotta (esempio la citochina interleuchina-1 nei monociti o fattori rilasciati dalle cellule tumorali)

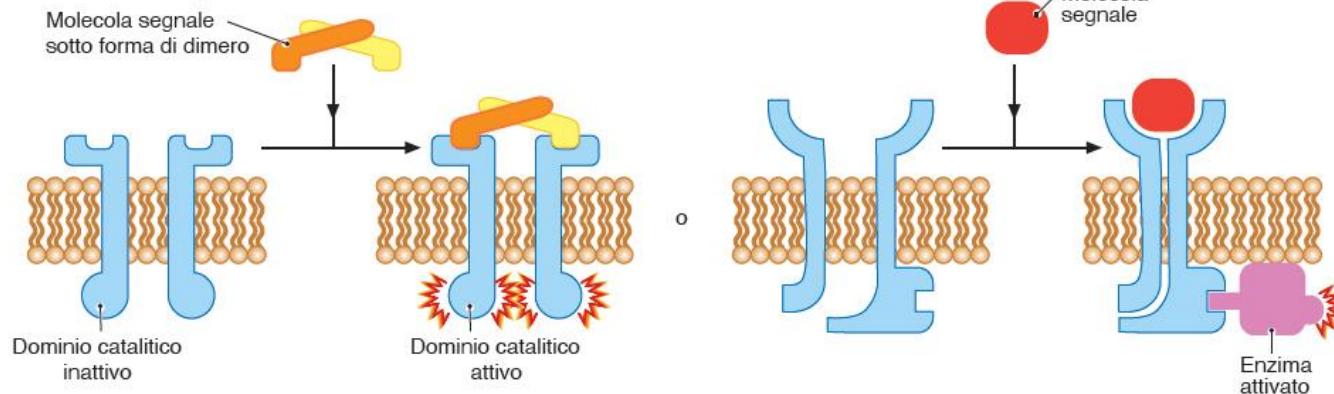


Esempio di segnalazione endocrina: la molecola segnale viene rilasciata nel circolo sanguigno (esempio estrogeni prodotti dalle ovaie hanno la ghiandola mammaria come target)

A Recettori collegati a proteine G



B Recettori collegati ad enzimi



C Recettori collegati a canali ionici

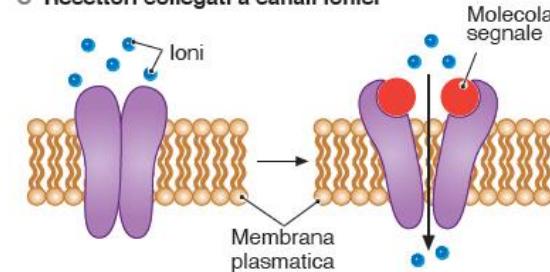


FIGURA 6.27 I recettori di superficie possono essere collegati alle proteine G (A), ad enzimi (B) e ai canali ionici (C).

Le proteine G trimeriche (composte dalle subunità α , β , e γ) sono associate al versante interno della membrana plasmatica, vicine al recettore accoppiato a proteina G (GPCR).

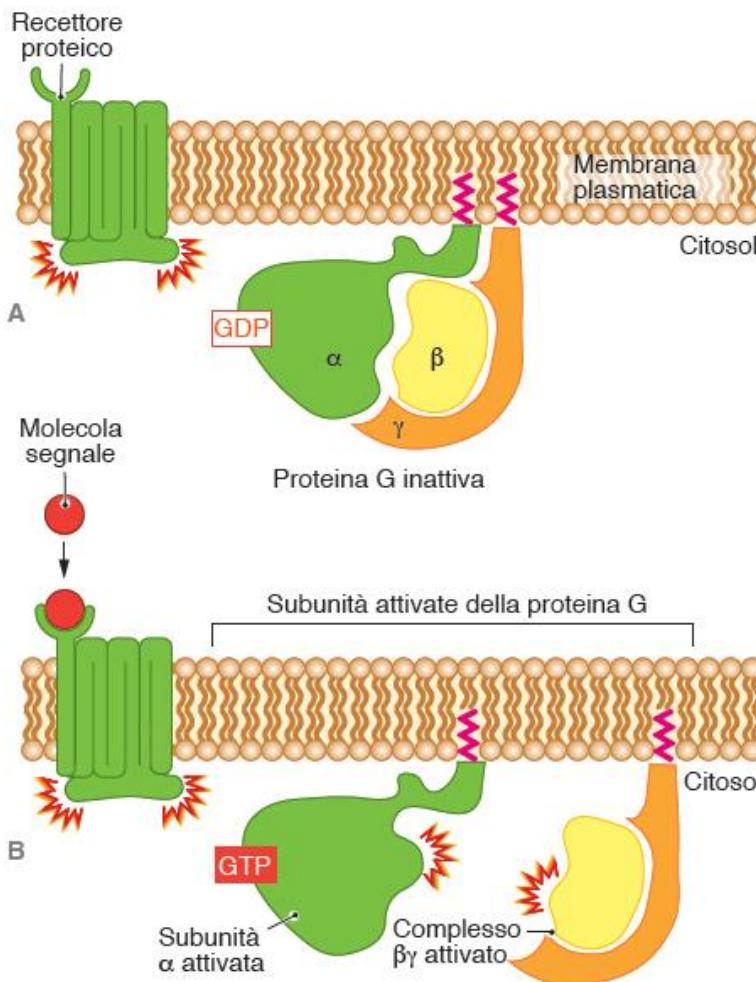


FIGURA 6.28 Le proteine G eterotrimeriche. (A) Proteina G inattiva, le tre subunità che la costituiscono sono legate fra loro. In seguito all'interazione con il ligando, la subunità α , che legava GDP, si attiva e lega GTP, il complesso $\beta\gamma$ si allontana (B). In questa forma la subunità α può attivare dei bersagli.

L'adenilato ciclasi è bersaglio della proteina G attivata

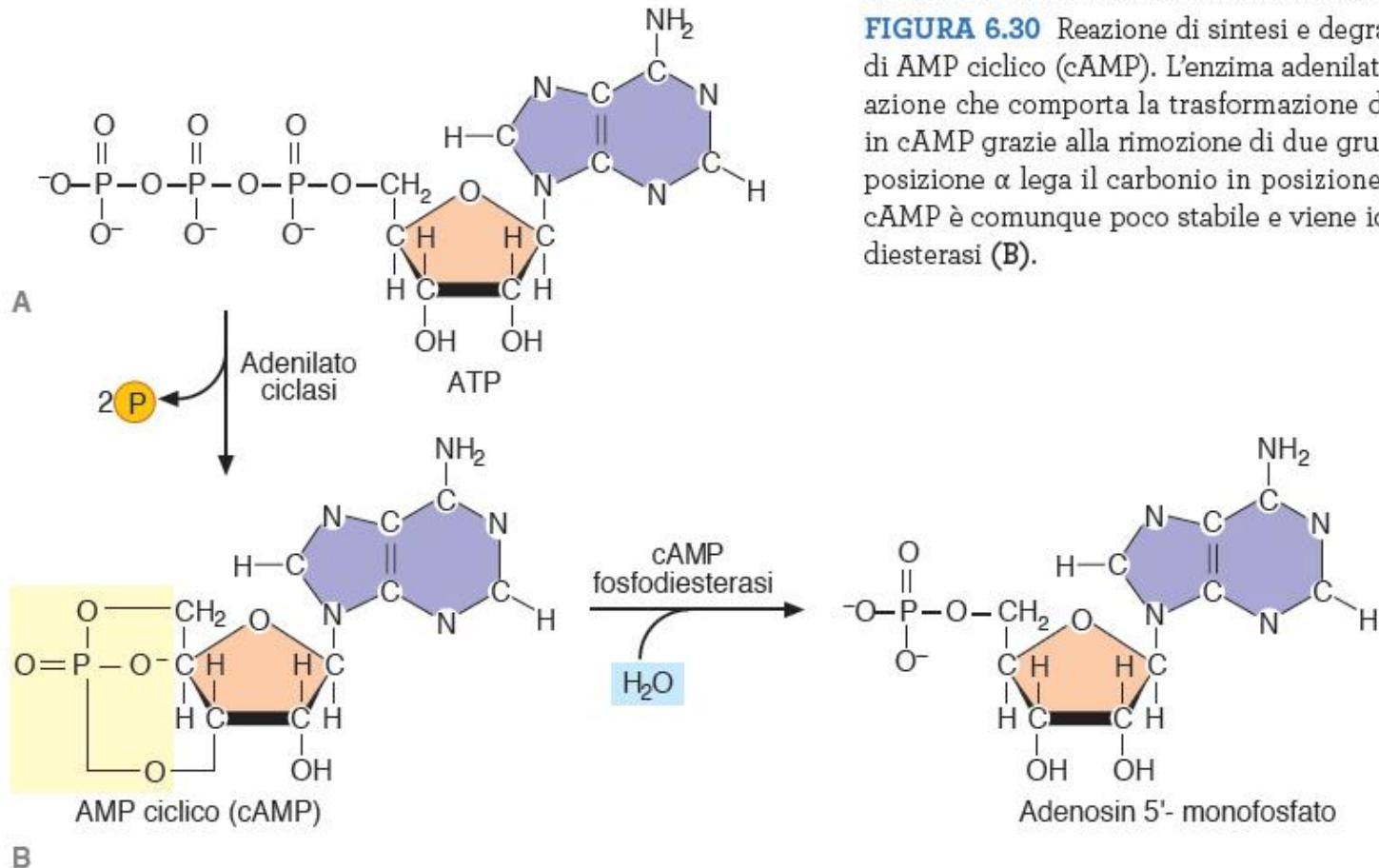
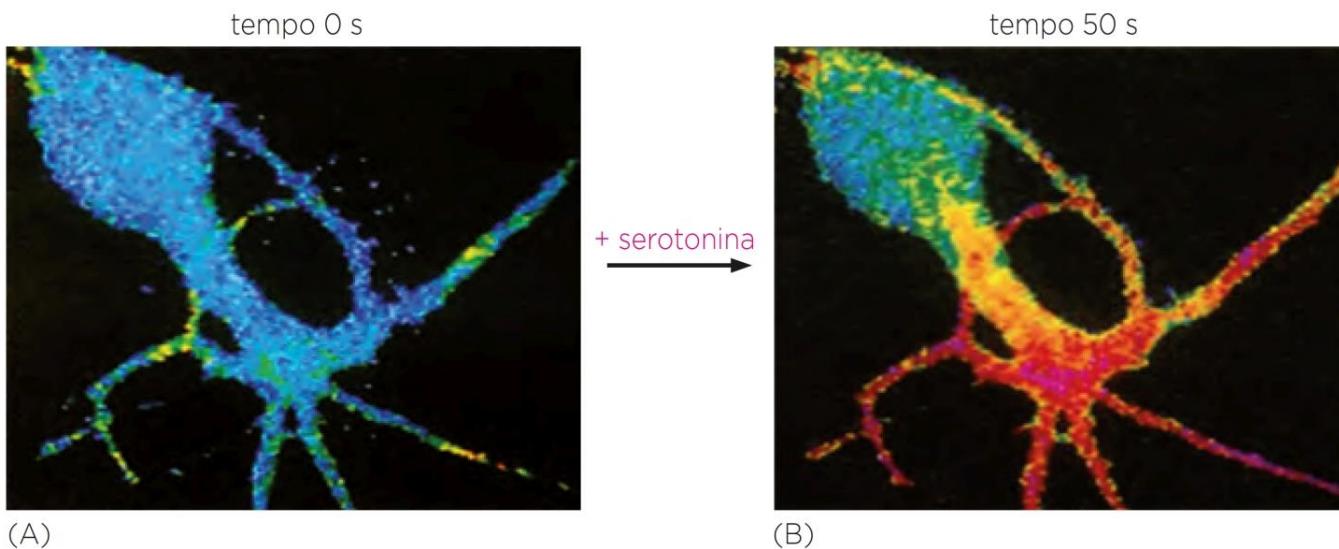


FIGURA 6.30 Reazione di sintesi e degradazione della molecola di AMP ciclico (cAMP). L'enzima adenilato ciclasi catalizza la reazione che comporta la trasformazione di una molecola di ATP in cAMP grazie alla rimozione di due gruppi fosfato. Il fosfato in posizione α lega il carbonio in posizione 3' (**A**). La molecola di cAMP è comunque poco stabile e viene idrolizzata da una fosfodiesterasi (**B**).

Figura 16.20 La concentrazione dell'AMP ciclico sale rapidamente in risposta al segnale extracellulare.

Una cellula nervosa in coltura risponde al legame del neurotrasmettore serotonina con il relativo GPCR sintetizzando AMP ciclico. Il monitoraggio del livello della concentrazione intracellulare di AMP ciclico è reso possibile dall'iniezione nella cellula di una proteina fluorescente che cambia colore quando lega l'AMP ciclico. Il colore *b/lu* indica un livello basso di AMP ciclico, il *giallo* un livello intermedio e il *rosso* un livello alto. (A) Nella cellula a riposo il livello di AMP ciclico è circa $5 \cdot 10^{-8}$ M. (B) Venti secondi dopo l'aggiunta della serotonina al terreno di coltura il livello di AMP ciclico è aumentato più di venti volte ($>10^{-6}$ M) nelle regioni della cellula dove si concentrano i recettori della serotonina. [Per gentile concessione di Bacskaï, B.J. et al., *Science* **260**, 222-226 (1993)]

La serotonina si lega al recettore (5-HT_{4/6/7}) che attiva la proteina G che stimola l'adenilato ciclasi



Alcuni recettori associati a proteine G attivano l'**adenilato ciclasi** che attiva la **proteina chinasi A**

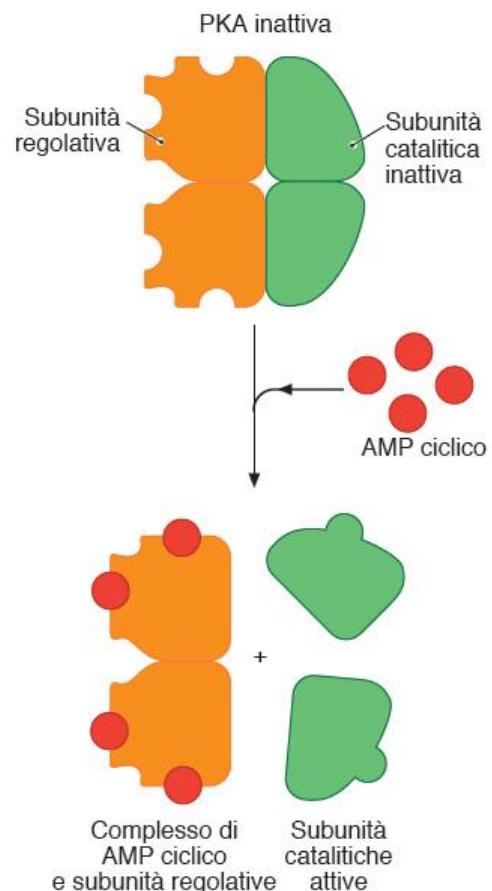


FIGURA 6.31 La proteina chinasi A (PKA), in forma inattiva, è costituita da due subunità regolative e due catalitiche. Il legame di cAMP con le subunità regolative attiva le subunità catalitiche. Esistono forme diverse di PKA, nei mammiferi ci sono una forma citosolica, una ancorata alla membrana (sia plasmatica che mitocondriale esterna) ed una legata ai microtubuli. In ogni caso, le subunità catalitiche, una volta attivate, possono entrare nel nucleo per attivare altri bersagli che moduleranno poi l'espressione genica.

Alcuni recettori associati a proteine G attivano la proteina chinasi A (PKA): esempio del **recettore per il glucagone** – secreto dal pancreas - attiva l'**adenilato ciclasi** → **PKA** → che fosforila enzimi coinvolti nella sintesi e degradazione del **glicogeno** (aumentando i livelli di glucosio circolanti)

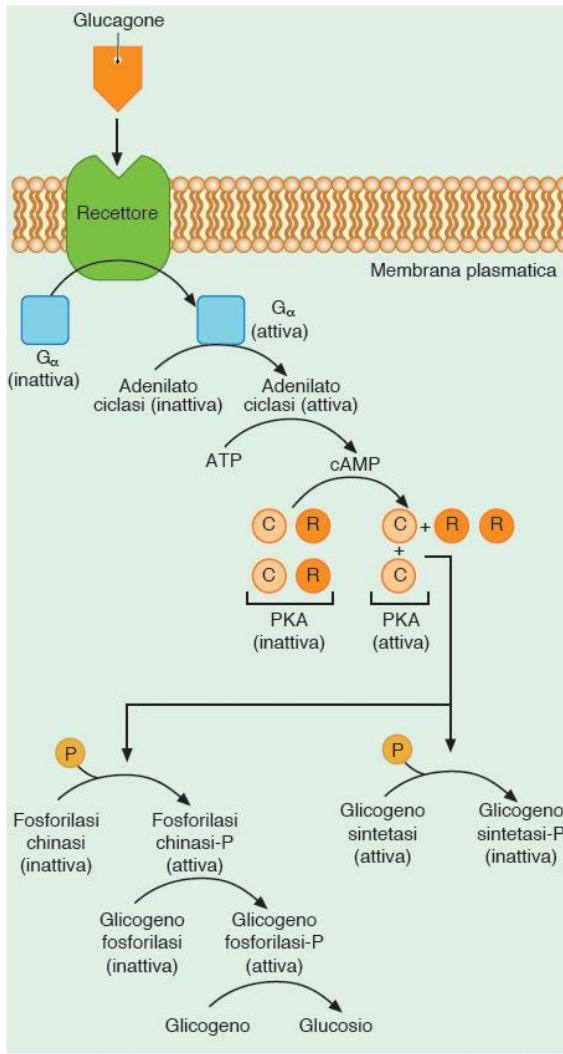


FIGURA 6.32 Meccanismo di azione del glucagone nelle cellule epatiche. In seguito all'interazione ligando–recettore, si attiva il recettore, con conseguente attivazione delle proteine G fino alla sintesi di cAMP. Il cAMP attiva a sua volta la PKA che ha il compito di attivare la via della glicogenolisi e contemporaneamente bloccare quella della glicogenosintesi. Il risultato dell'azione del glucagone è l'aumento di glucosio in circolo. C = subunità catalitica; R = regolativa.

Alcuni recettori associati a proteine G attivano la proteina chinasi A che in alcuni tipi cellulari (cellule endocrine, neuroni) attiva il fattore di trascrizione CREB (cAMP Response Element Binding protein)

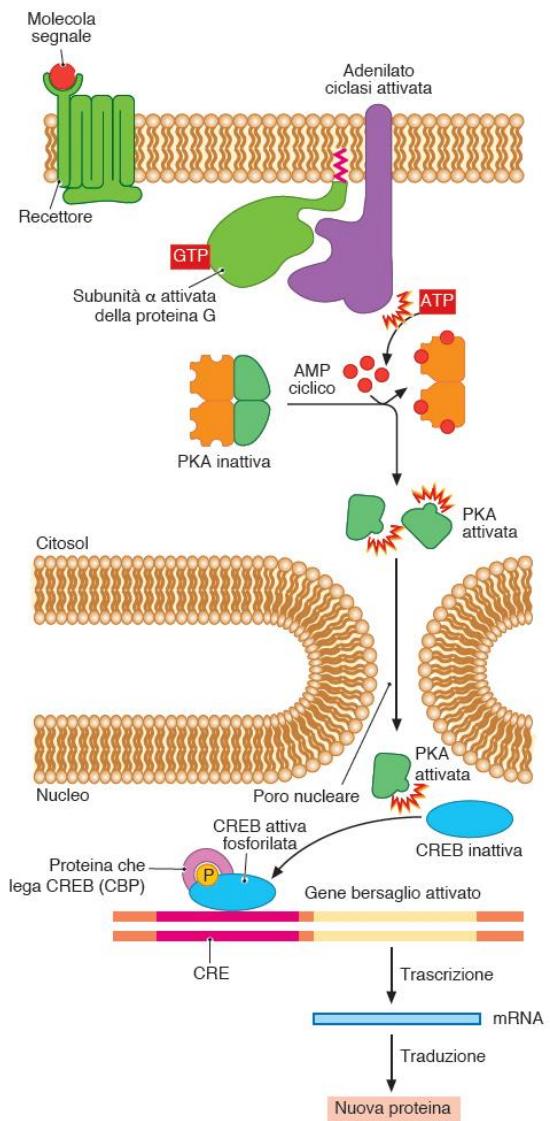


FIGURA 6.33 Effetto di PKA su CREB. In molte cellule la PKA attivata entra nel nucleo e fosforila una proteina regolatrice, CREB (proteina che lega un elemento di risposta all'AMP ciclico). Questa a sua volta recluta un altro fattore, la proteina che lega CREB (CBP). Il complesso modula la trascrizione di geni bersaglio.

TABELLA 15.1 Alcune risposte cellulari indotte da ormoni mediate da AMP ciclico

Tessuto bersaglio	Ormone	Risposta principale
Ghiandola tiroidea	Ormone tireostimolante (TSH)	Sintesi e secrezione dell'ormone tiroideo
Corteccia surrenale	Ormone adrenocorticotropo (ACTH)	Secrezione di cortisolo
Ovaio	Ormone luteinizzante (LH)	Secrezione di progesterone
Muscolo	Adrenalina	Demolizione del glicogeno
Ossa	Paratormone	Riassorbimento osseo
Cuore	Adrenalina	Aumento della frequenza cardiaca e della forza di contrazione
Fegato	Glucagone	Demolizione del glicogeno
Rene	Vasopressina	Riassorbimento dell'acqua
Grasso	Adrenalina, ACTH, glucagone, TSH	Demolizione dei trigliceridi

I recettori tirosin-chinasici: RTK

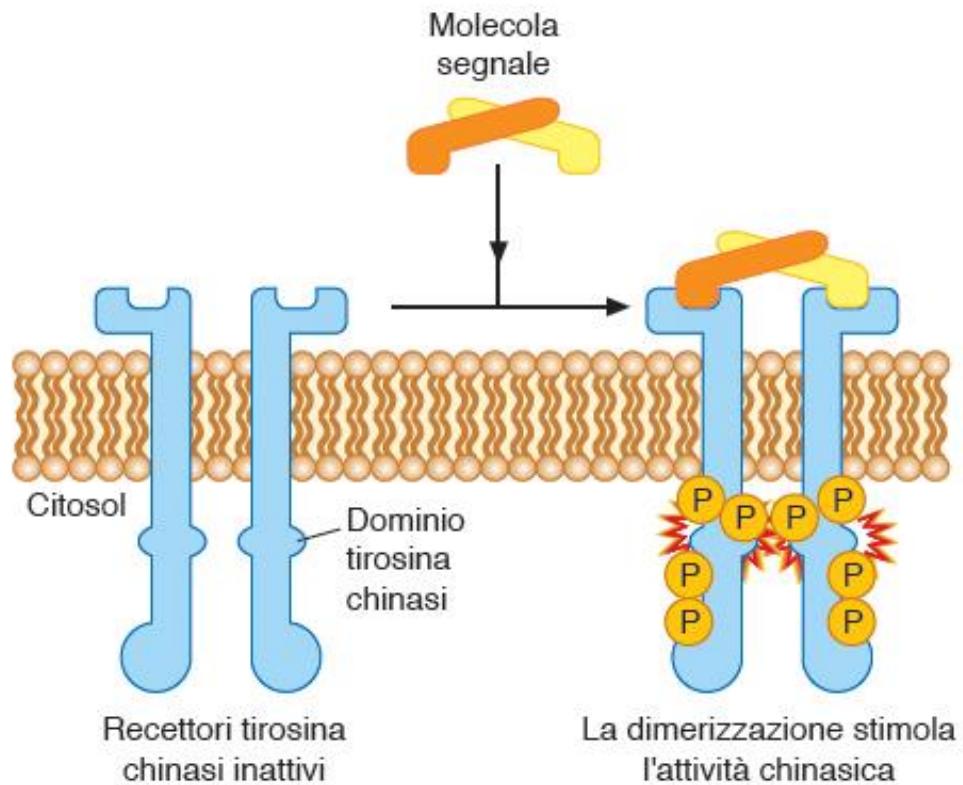
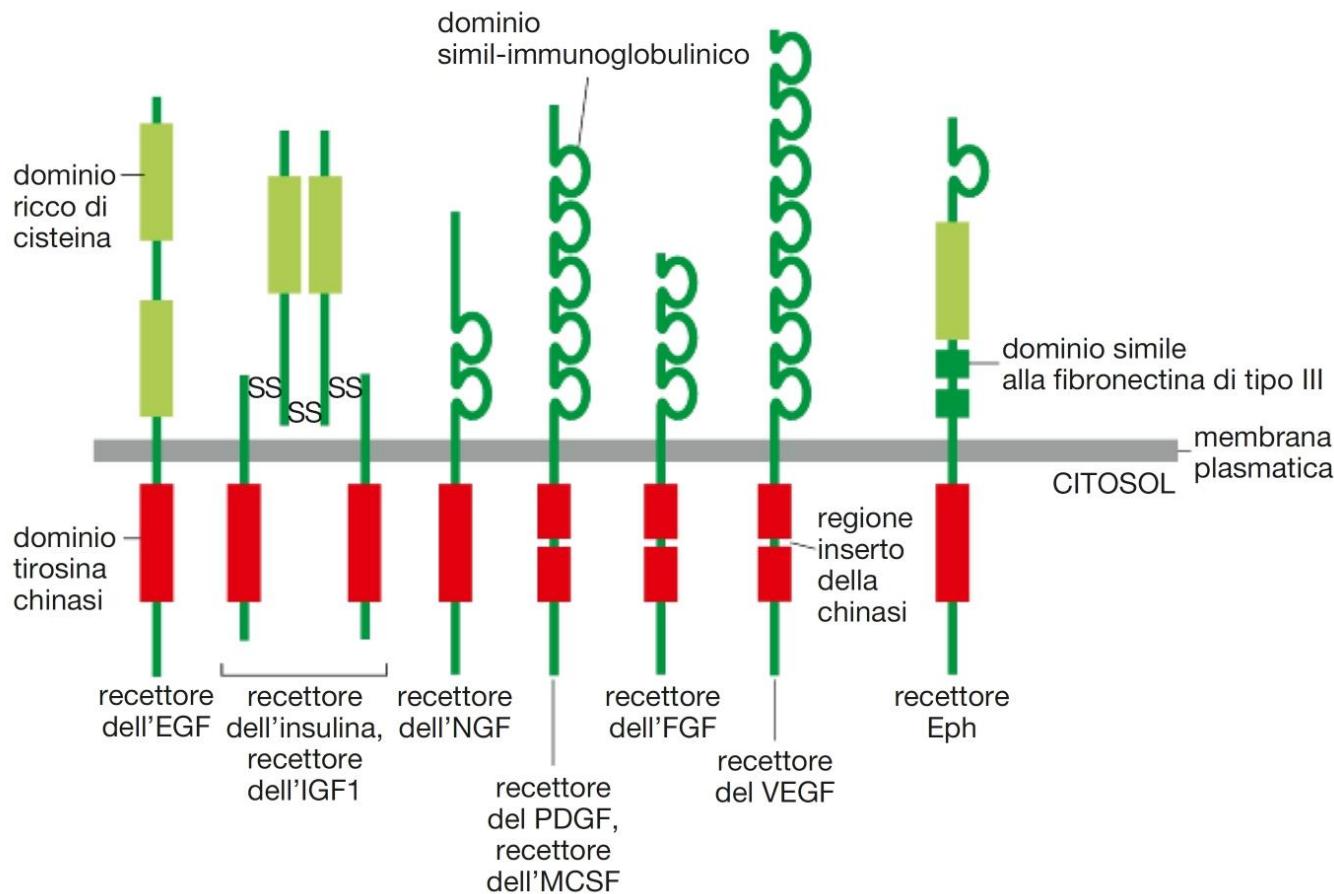


FIGURA 6.36 Recettori collegati ad enzimi. Tali recettori sono proteine transmembrana monopasso con un dominio esterno capace di legare il ligando e un dominio intracellulare dove è localizzata l'attività chinasica. Per potere funzionare questi recettori devono dimerizzare per potersi fosforilare a vicenda.

Figura 15.44 Alcune sottofamiglie di RTK. È indicato soltanto un membro o due di ciascuna sottofamiglia. Si noti che, in alcuni casi, il dominio tirosina chinasi è interrotto da una *regione inserto della chinasi*, che è un segmento supplementare che emerge dal dominio chinasi ripiegato. I ruoli funzionali della maggior parte dei domini ricchi di cisteina, dei domini simil-immunoglobulinici e dei domini simili alla fibronectina di tipo III non sono conosciuti. Alcuni dei ligandi per i recettori sono elencati nella Tabella 15.4, insieme ad alcune risposte rappresentative da essi mediate.



Nella maggior parte degli RTK (ad eccezione del recettore per l'insulina che è già un dimero), i recettori sono monomeri inattivi in assenza di ligando.

Attivazione della GTPasi monomerica ras

Una “coda lipidica” ancora Ras alla membrana.

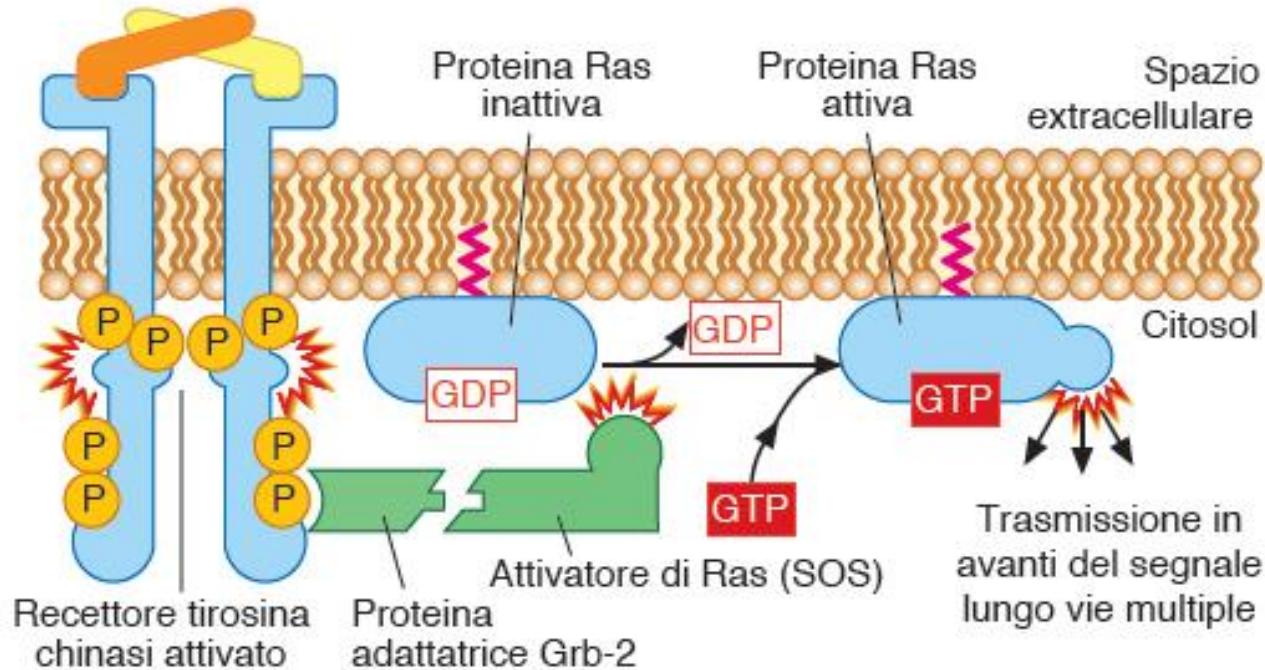


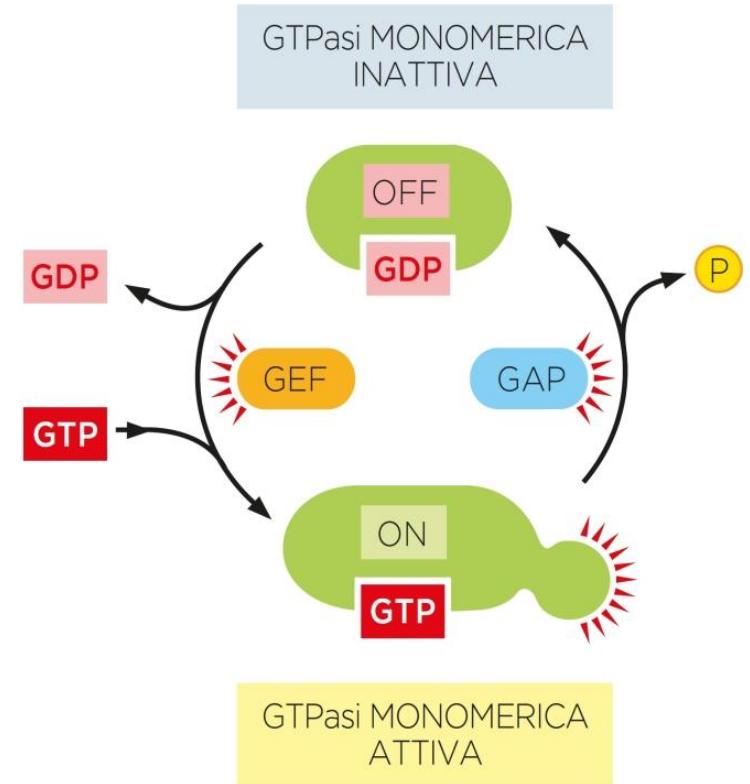
FIGURA 6.38 Coinvolgimento della proteina Ras. Una volta che il recettore è stato attivato dal legame con il ligando, la proteina Ras, inattiva, viene attivata da Grb-2, che lega il recettore, grazie ad una fosfotirosina e da un attivatore di Ras, la proteina SOS. Quest'ultimo stimola Ras a scambiare GDP con GTP. Così attivata, Ras può, a sua volta, attivare numerose vie di trasduzione del segnale.

**SOS – Son Of Sevenless è una GEF
(fattore di scambio del nucleotide guanilinico)**

Figura 16.12 L'attività delle proteine monomeriche che legano il GTP

è controllata da due tipi di proteine regolatrici. I fattori di scambio

del nucleotide guanina (GEF) promuovono lo scambio di GDP con GTP attivando così la proteina che lega il GTP. Le proteine che attivano la GTPasi (GAP) stimolano l'idrolisi del GTP a GDP disattivando la proteina.



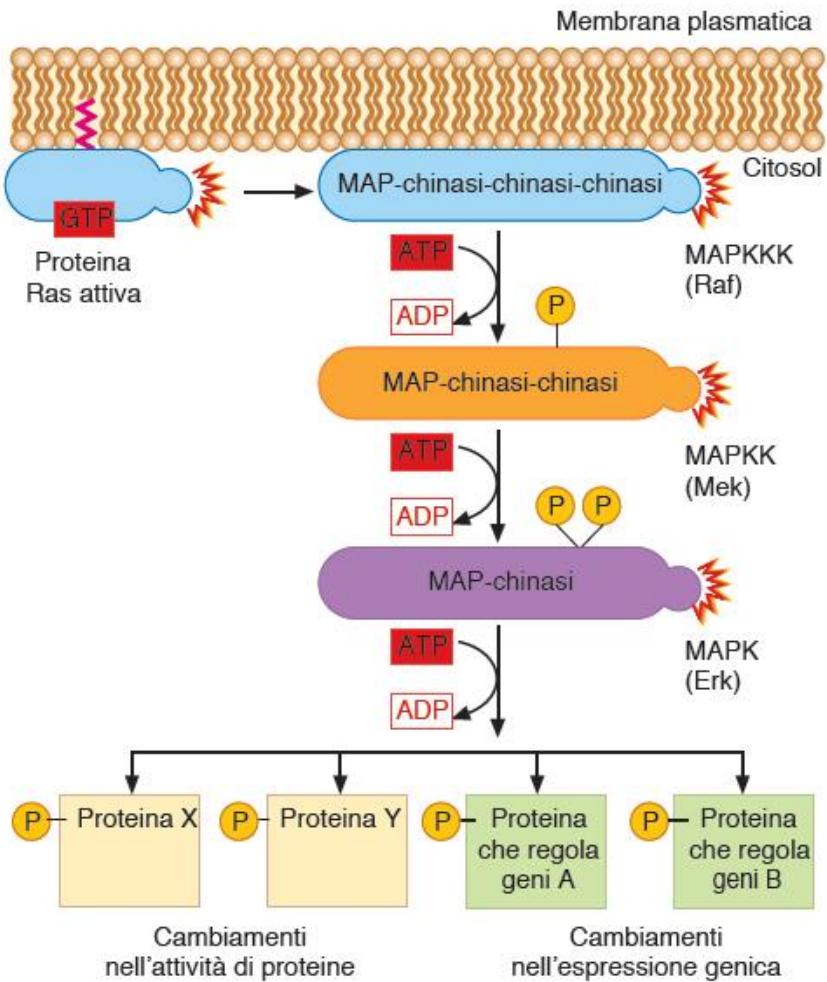


FIGURA 6.39 Via di attivazione innescata da Ras mediata da MAP chinasi. La cascata inizia con una MAP-chinasi-chinasi-chinasi (Raf) che attiva una MAP-chinasi-chinasi (Mek) che a sua volta attiva una MAP-chinasi (Erk). Erk è in grado di fosforilare numerose proteine che vanno a modulare l'espressione genica.

Nell'uomo ci sono circa 60 RTK che controllano il comportamento cellulare durante lo sviluppo e nell'adulto

TABELLA 15.4 Alcune proteine di segnalazione che agiscono tramite RTK

Famiglia della proteina di segnalazione	Famiglia dei recettori	Alcune risposte rappresentative
Fattore di crescita epidermico (EGF)	Recettori dell'EGF	Stimola la sopravvivenza cellulare, la crescita, la proliferazione o il differenziamento di vari tipi cellulari; agisce come segnale induttivo nello sviluppo
Insulina	Recettore dell'insulina	Stimola l'utilizzo dei carboidrati e la sintesi proteica
Fattore di crescita simile all'insulina (IGF1)	Recettore IGF1	Stimola la crescita e la sopravvivenza in molti tipi cellulari
Fattore di crescita dei nervi (NGF)	Recettori Trk	Stimola la sopravvivenza e la crescita di alcuni neuroni
Fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)	Recettori del PDGF	Stimola sopravvivenza, crescita, proliferazione e migrazione di vari tipi cellulari
Fattore di crescita che stimola le colonie macrofagiche (M-CSF)	Recettore dell'M-CSF	Stimola la proliferazione e il differenziamento dei monociti/ macrofagi
Fattore di crescita dei fibroblasti (FGF)	Recettori dell'FGF	Stimola la proliferazione di vari tipi cellulari; inibisce il differenziamento di alcune cellule precursori; agisce come un segnale induttivo nello sviluppo
Fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)	Recettori del VEGF	Stimola l'angiogenesi
Efrina	Recettori Eph	Stimola l'angiogenesi; guida la migrazione di cellule e assoni

- Molti **fattori di crescita** attraverso RTK.
- **Fattore di crescita** indica una proteina che si lega a un recettore della cellula e manda segnali che possono farla non solo dividere (**mitogeni**), ma anche specializzarsi (differenziarsi) o sopravvivere più a lungo.

Segnalazione delle integrine

- Le integrine non sono RTK, ma possono attivare chinasi non recettoriali e spesso **cooperano con gli RTK**
- L'interazione tra **integreine** e proteine della MEC (**fibronectina, laminina**) recluta e induce la **autofosforilazione in tirosina** di una tirosina chinasi (**p125Fak-Focal Adhesion Kinase**) che recluta **src** (FAK e Src sono **tirosina chinasi non recettoriale**,) che fosforilano:
 - paxillina** (riorganizzazione con il citoscheletro)
 - la proteina adattatrice **Shc** che lega **Grb2** (**attivazione di ras**)

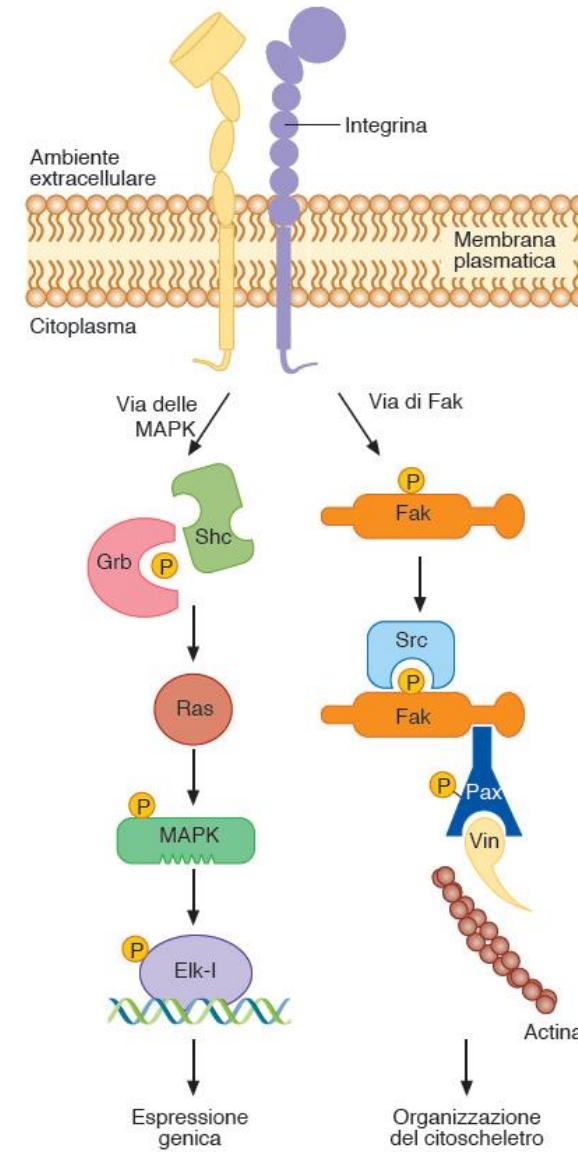


FIGURA 6.82 Cascata di reazioni innescata dal legame fra integrine e proteine della matrice.

Segnalazione delle integrine è necessaria per la proliferazione

- Questo doppio meccanismo di controllo assicura che la cellula proliferi solo nel corretto contesto tissutale
- **Tumori:** crescita indipendente da MEC e capacità di **proliferare in assenza di adesione alla MEC (crescita indipendente da ancoraggio)**, permettendo la formazione di metastasi.

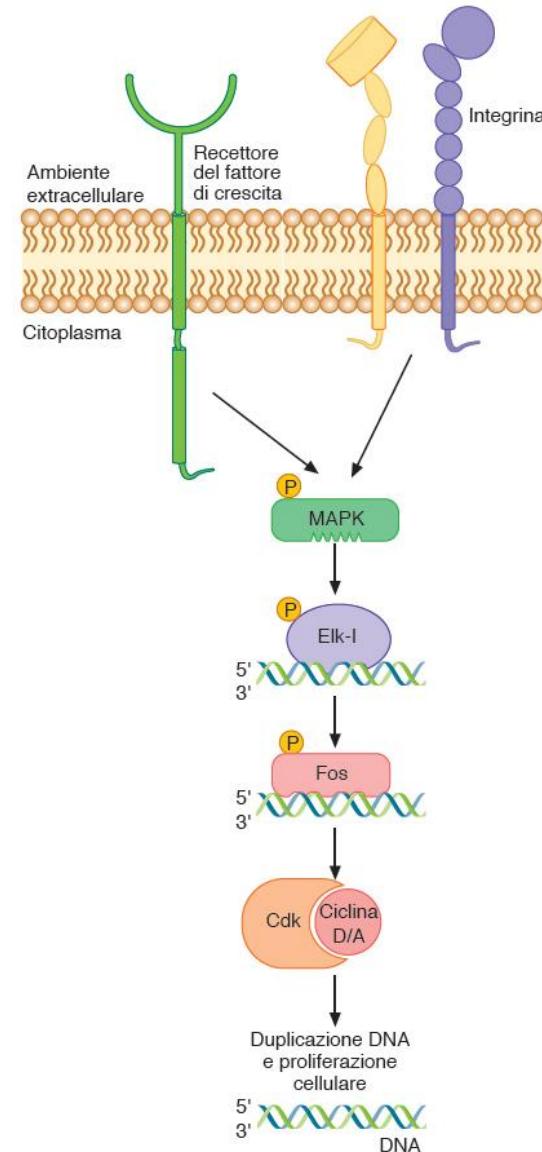


FIGURA 6.83 Controllo della proliferazione cellulare. Sia le integrine che i recettori di fattori di crescita stimolano l'attivazione delle chinasi MAP.

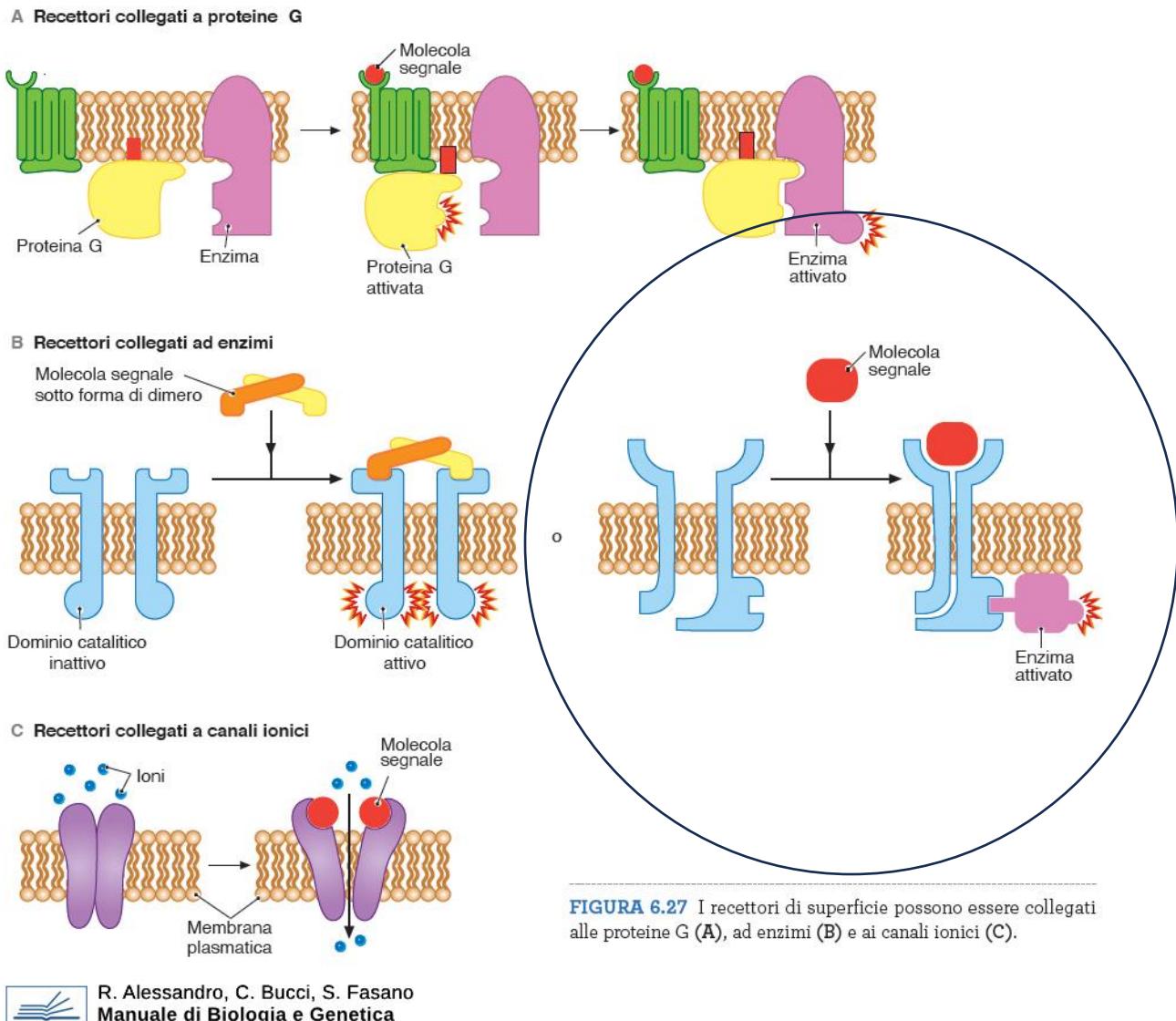


FIGURA 6.27 I recettori di superficie possono essere collegati alle proteine G (A), ad enzimi (B) e ai canali ionici (C).

Segnalazione delle citochine

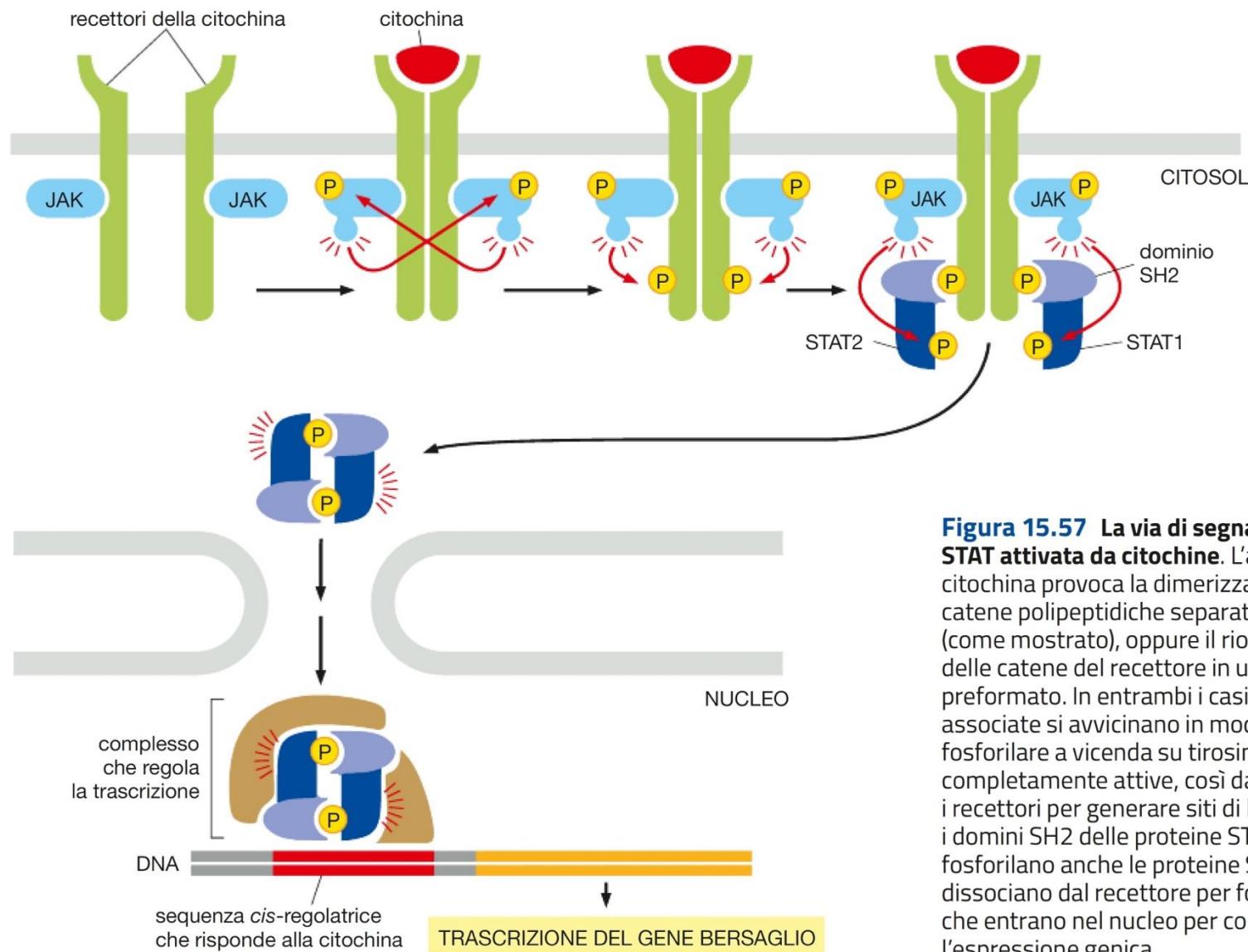


Figura 15.57 La via di segnalazione JAK-STAT attivata da citochine. L'attacco della citochina provoca la dimerizzazione di due catene polipeptidiche separate del recettore (come mostrato), oppure il riorientamento delle catene del recettore in un dimero preformato. In entrambi i casi le JAK associate si avvicinano in modo da potersi fosforilare a vicenda su tirosine e diventare completamente attive, così da fosforilare i recettori per generare siti di legame per i domini SH2 delle proteine STAT. Le JAK fosforilano anche le proteine STAT che si dissociano dal recettore per formare dimeri che entrano nel nucleo per controllare l'espressione genica.

Segnalazione delle citochine

TABELLA 15.6 Alcune proteine di segnalazione extracellulare che agiscono tramite recettori di citochine e la via di segnalazione JAK-STAT

Proteina segnale	JAK associate al recettore	STAT attivate	Alcune risposte
Interferone γ (IFN γ)	JAK1 e JAK2	STAT1	Attiva i macrofagi
Interferone α (IFN α)	Tyk2 e JAK2	STAT1 e STAT2	Aumenta la resistenza cellulare alle infezioni virali
Eritropoietina	JAK2	STAT5	Stimola la produzione di eritrociti
Prolattina	JAK1 e JAK2	STAT5	Stimola la produzione di latte
Ormone della crescita	JAK2	STAT1 e STAT5	Stimola la crescita inducendo la produzione di IGF1
Fattore di stimolazione della colonia dei granulociti e dei macrofagi (GMCSF)	JAK2	STAT5	Stimola la produzione di granulociti e di macrofagi

Le **citochine** sono **piccole proteine di segnalazione** prodotte dalle cellule, soprattutto dal sistema immunitario, che regolano la comunicazione tra cellule e modulano risposte biologiche

I recettori di superficie

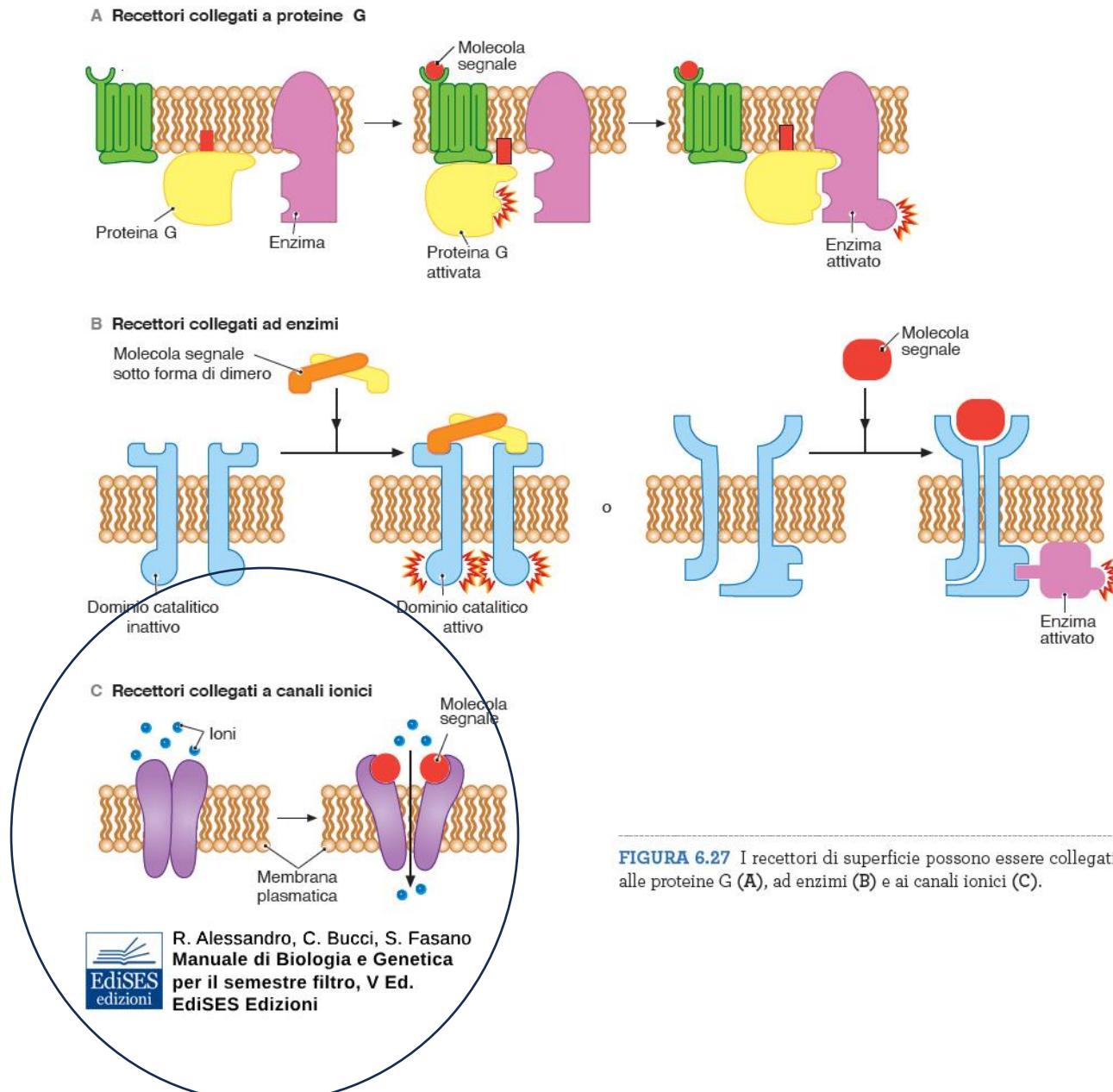


FIGURA 6.27 I recettori di superficie possono essere collegati alle proteine G (A) e ai enzimi (B) e ai canali ionici (C).

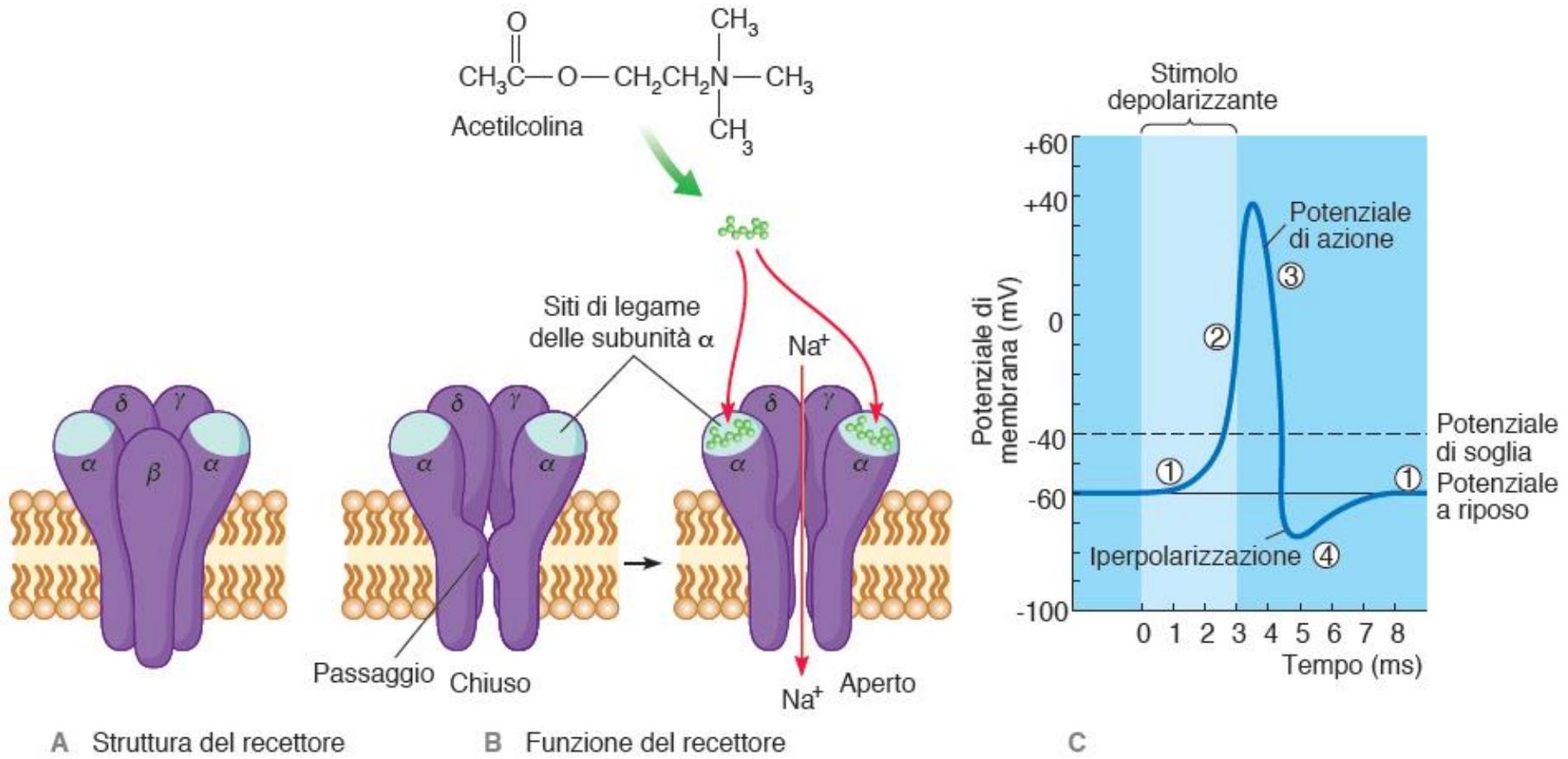


FIGURA A.6.2.1 Recettore nicotinico dell'acetylcolina: struttura e meccanismo d'azione. (A) Il recettore dell'acetylcolina è un recettore ionotropo costituito da due subunità α , una β , una γ ed una δ : le due subunità α presentano il sito di legame per l'acetylcolina, mentre le altre subunità formano il canale attraverso cui passano gli ioni Na^+ . (B) Il legame di due molecole di acetilcolina alle due subunità α induce l'apertura del canale, favorendo il movimento secondo gradiente di concentrazione degli ioni Na^+ . (C) L'ingresso del sodio determina la depolarizzazione della membrana postsinaptica e la generazione di un potenziale d'azione per cui l'effetto indotto dall'interazione dell'acetilcolina con questi recettori ionotropi è di tipo eccitatorio.

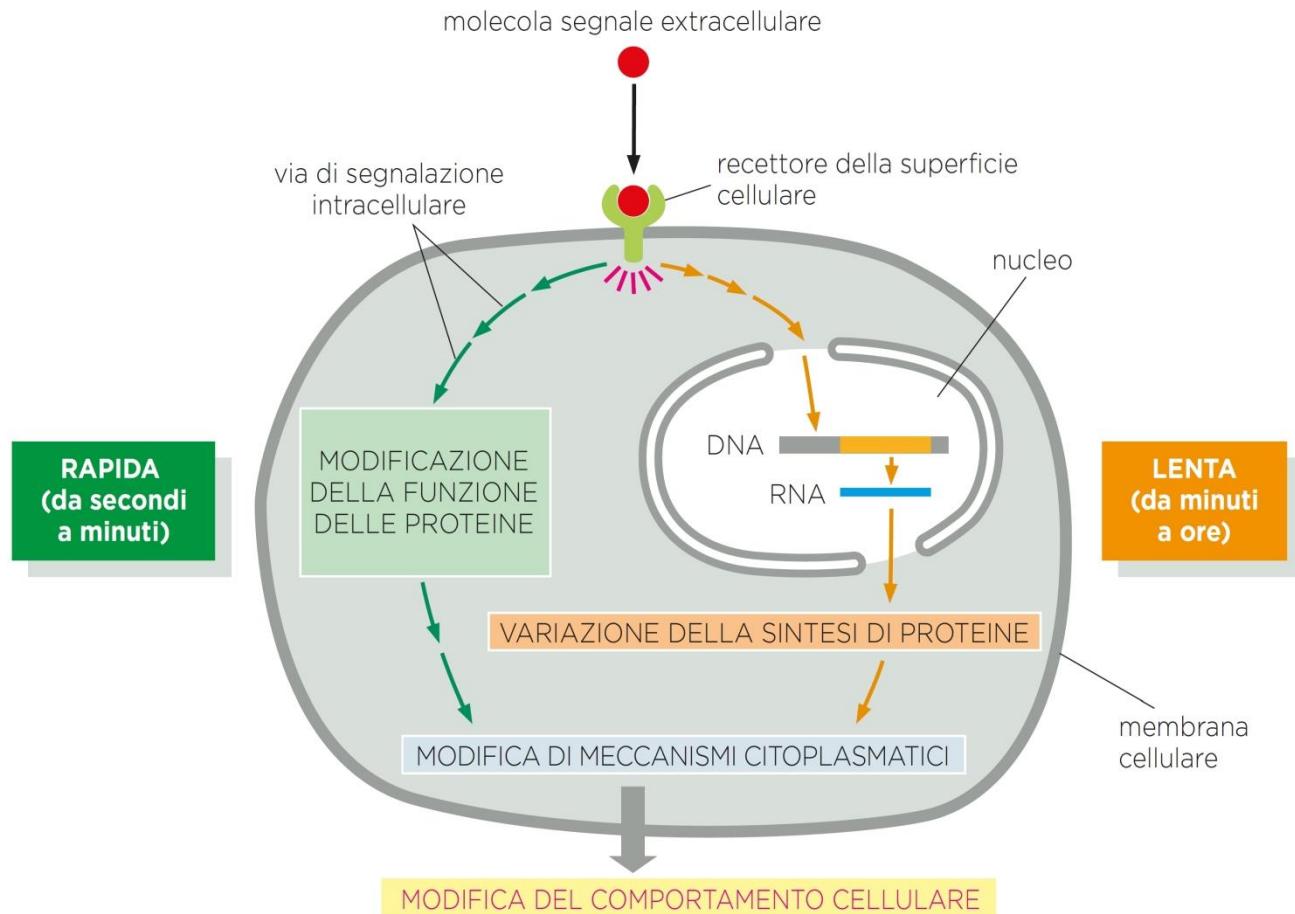


Figura 16.7 I segnali extracellulari possono agire rapidamente o lentamente. Certe risposte cellulari, per esempio un aumento del ritmo di crescita e divisione (Figura 16.6), comportano cambiamenti dell'espressione genica e sintesi di nuove proteine, e sono pertanto piuttosto lente. Altre risposte sono più rapide, perché non richiedono una variazione dell'espressione genica; ciò vale, per esempio, per i cambiamenti relativi al movimento, alla secrezione o al metabolismo cellulare (Figura 16.5).

Più segnali possono convergere sullo stesso segnale intracellulare

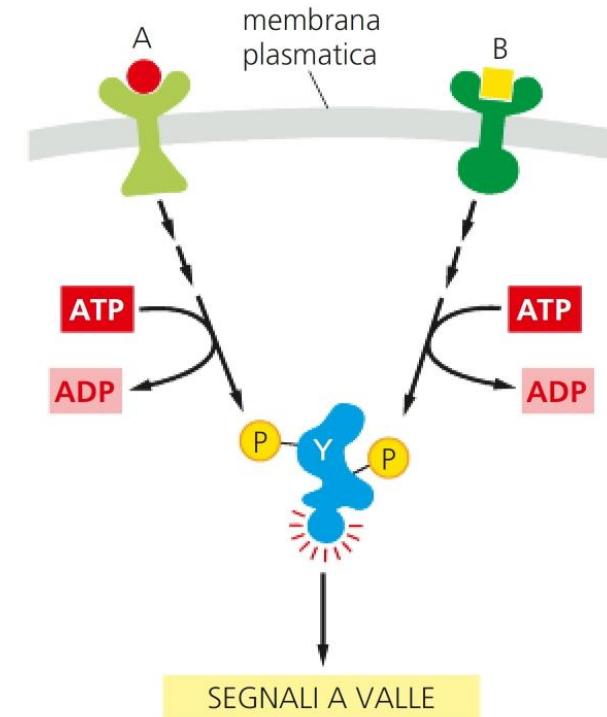
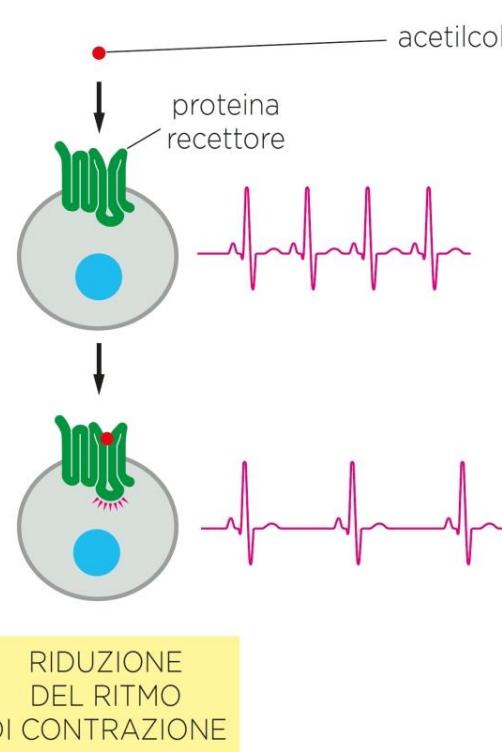
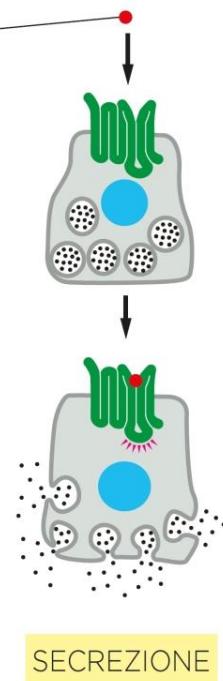


Figura 15.13 Un esempio di integrazione del segnale. I segnali extracellulari A e B attivano vie di segnalazione intracellulare differenti, ciascuna delle quali porta alla fosforilazione della proteina Y ma in siti diversi sulla proteina. La proteina Y è attivata soltanto quando entrambi questi siti sono fosforilati e perciò diventa attiva soltanto quando sono presenti simultaneamente i segnali A e B.

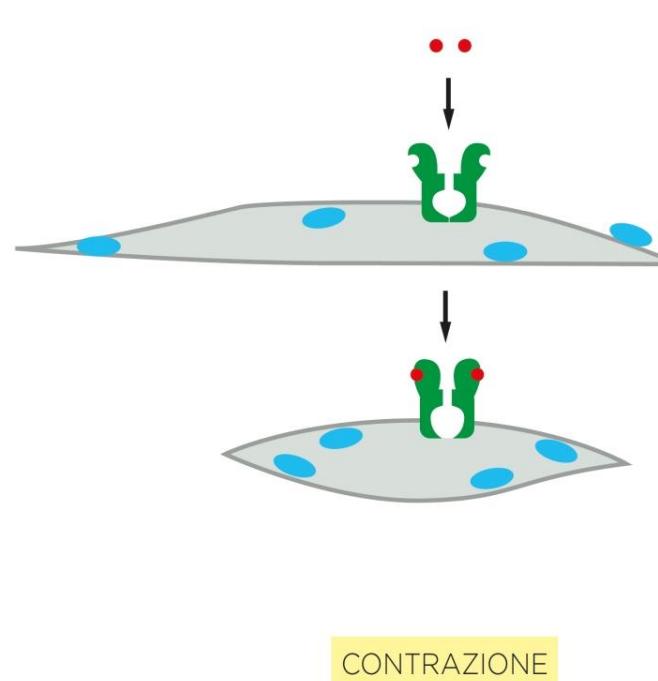
(A) cellula pacemaker del cuore



(B) cellula di una ghiandola salivare



(C) cellula muscolare scheletrica



(D) acetilcolina

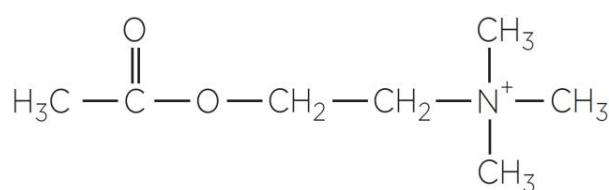


Figura 16.5 Una stessa molecola segnale può indurre risposte differenti in cellule bersaglio diverse. Cellule di tipo diverso non rispondono al neurotrasmettore acetilcolina allo stesso modo. L'acetilcolina lega i recettori proteici simili sulle cellule miocardiche (A) e sulle cellule delle ghiandole salivari (B), ma, nei due tipi di cellula, evoca risposte differenti. Le cellule muscolari scheletriche (C) producono un altro tipo di recettore per lo stesso segnale. (D) Per essere una molecola tanto versatile, l'acetilcolina ha una struttura piuttosto semplice.

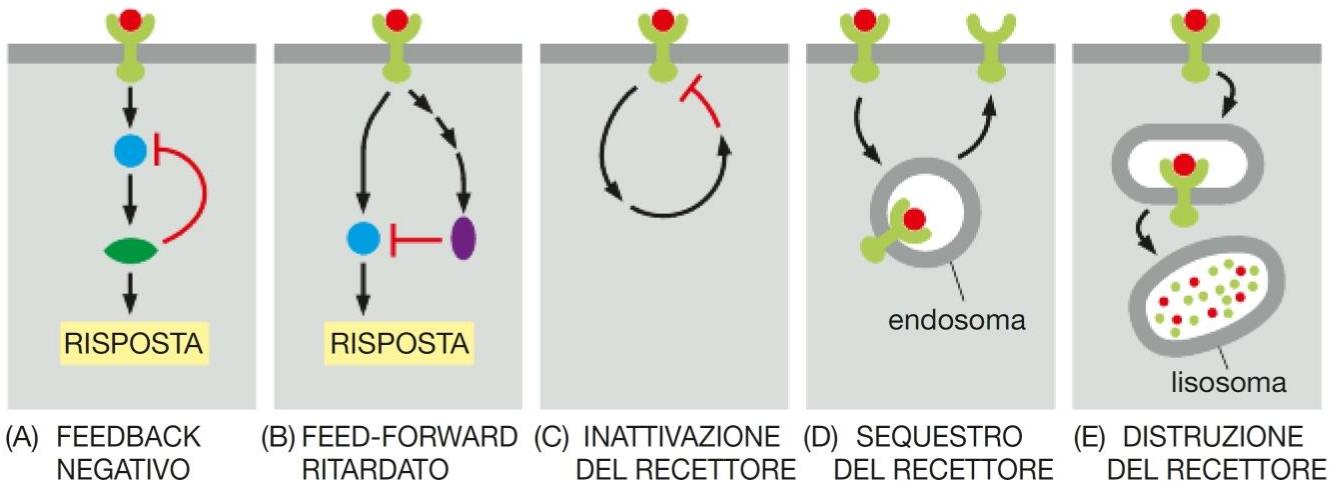


Figura 15.21 Alcuni modi in cui le cellule bersaglio vengono adattate (desensibilizzate) nei confronti di una molecola di segnalazione extracellulare. (A) Un feedback negativo con un breve ritardo può attenuare la risposta iniziale all'attivazione del recettore. (B) In alcuni casi, il recettore attivato attiva rapidamente una via stimolatoria e contemporaneamente anche una via inibitoria più lenta, dando luogo a una risposta transitoria, un fenomeno chiamato feed-forward ritardato. (C, D, E) Diversi meccanismi possono inattivare un recettore sulla superficie cellulare dopo che una molecola segnale si è legata, compresi meccanismi che dipendono dall'internalizzazione del recettore negli endosomi, dai quali il recettore può essere riportato alla superficie cellulare o distrutto nei lisosomi.