

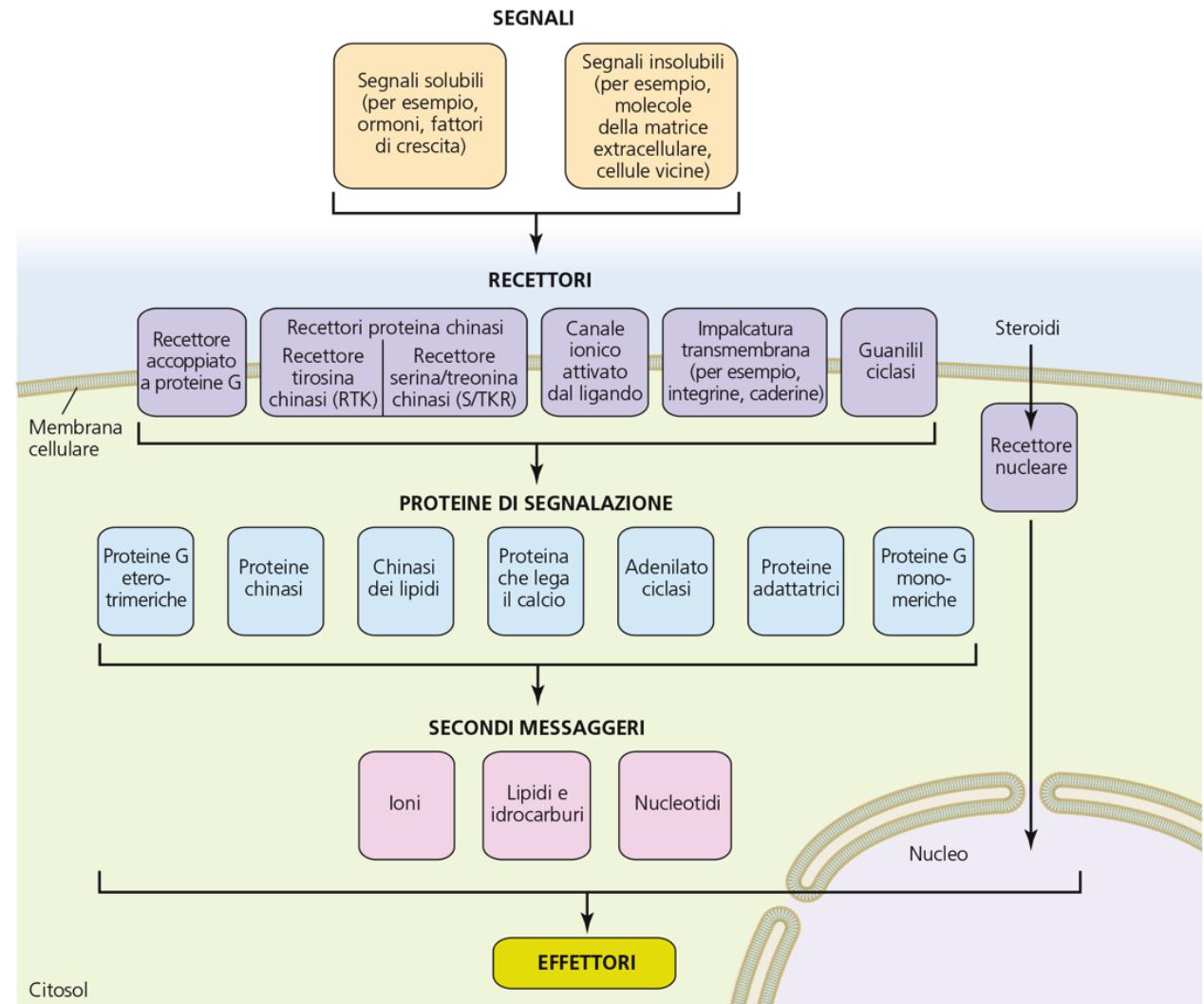
Corso di Biologia cellulare

Trasduzione del segnale e comunicazione cellulare

*< Le reti di segnalazione sono
il sistema nervoso di una cellula >*

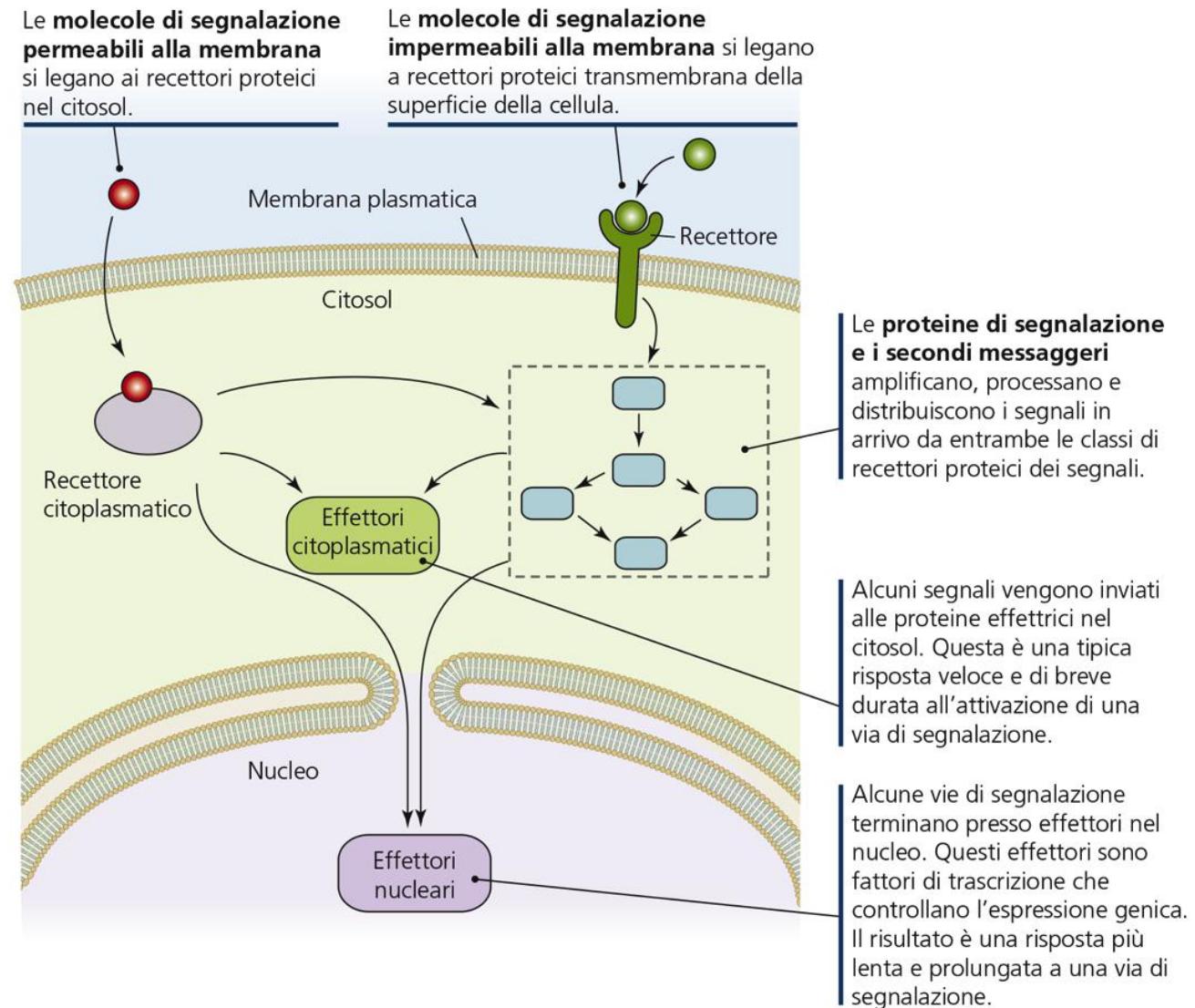
Le molecole di segnalazione

- Molecole che compongono le reti di segnalazione:
 - 1. Segnali**
 - 2. Recettori**
 - 3. Proteine di segnalazione**
 - 4. Secondi messaggeri**



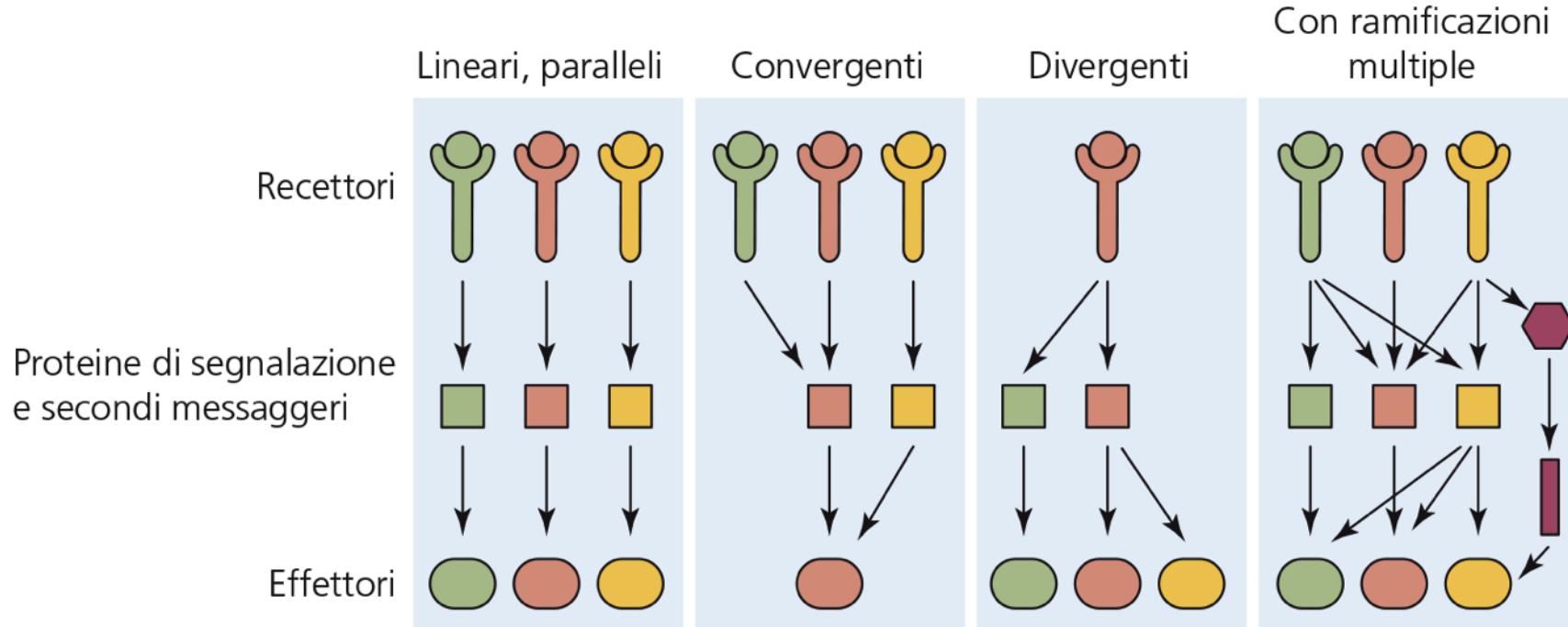
Vie di trasduzione del segnale

- La via di trasmissione delle informazioni che è attivata da un singolo segnale viene chiamata **via di trasduzione del segnale** ed è definita sia dai **SEGNALI** che la attivano sia dalle **MOLECOLE** che la compongono.
- Comprendono: **segnaletico; recettore per il segnale; effettore.**
- I segnali possono terminare con molti effettori diversi generando risposte diverse.



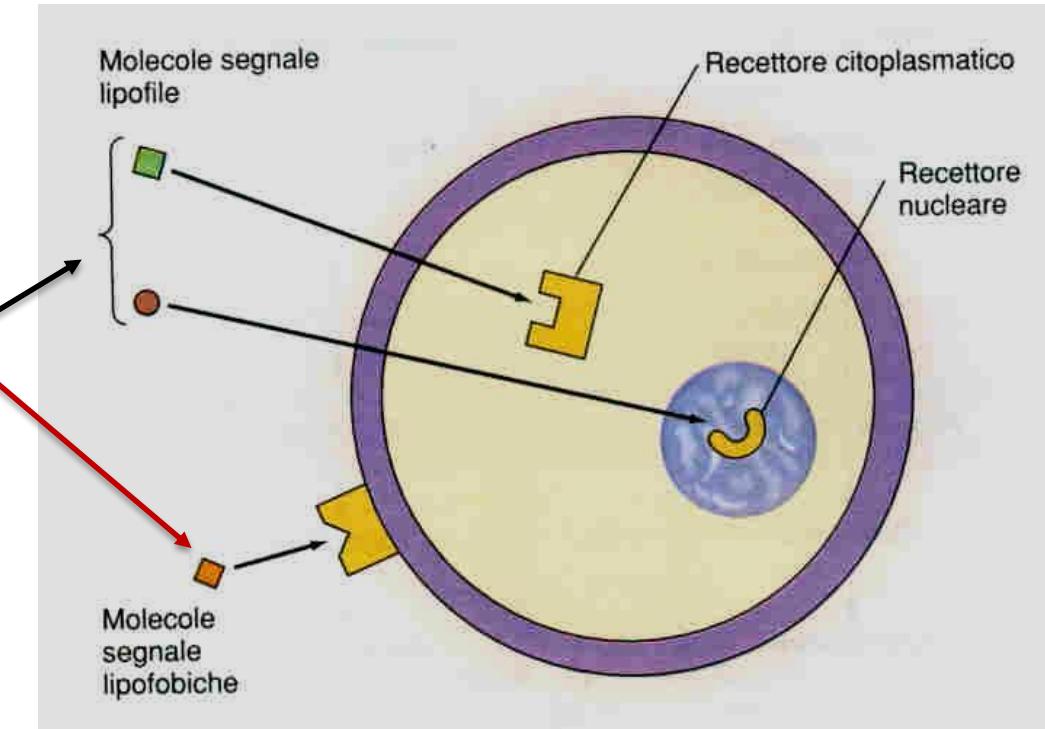
Vie di segnalazione

- In alcuni casi, i segnali possono agire indipendentemente.
- In altri casi, molti segnali differenti possono convergere su un bersaglio comune.
- Attraverso la ramificazione, un segnale singolo può influenzare molti bersagli contemporaneamente.



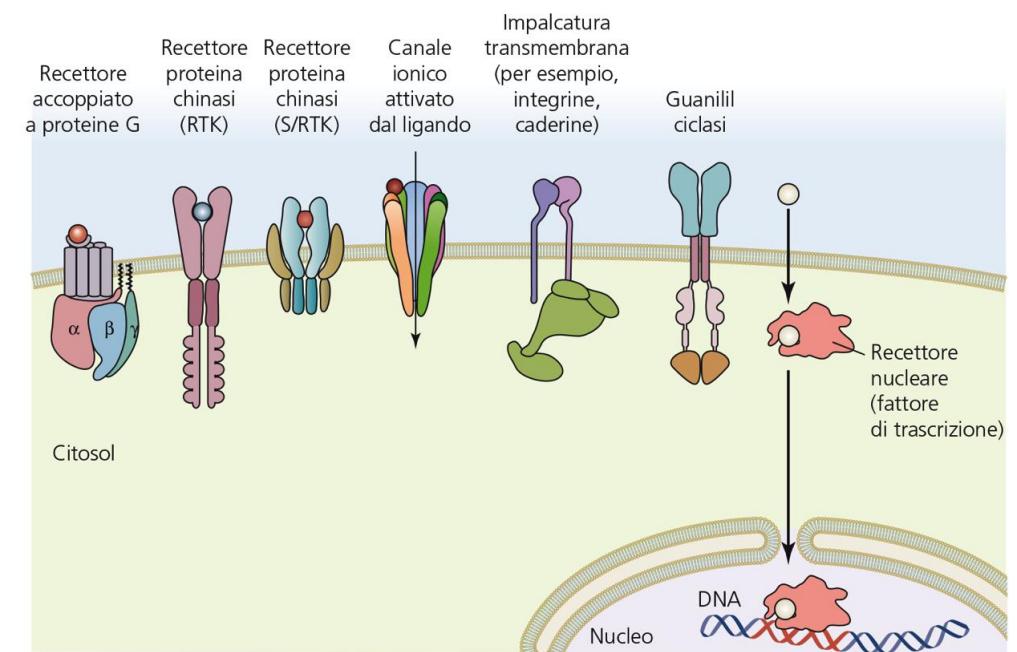
MOLECOLE DI SEGNALAZIONE

- La molecola di segnalazione (o molecola segnale o ligando) è una qualunque sostanza che portando informazioni alla cellula ne influenza la sua attività.
- Le molecole segnale sono rilasciate dal sito di origine e viaggiano fino al bersaglio.
- Il legame di molecole segnale ad un recettore danno inizio ad una via di trasduzione del segnale.
- Sono divise in 3 gruppi:
 1. **Segnali impermeabili alla membrana**
(molecole polari: proteine, peptidi, amminoacidi, proteoglicani).
 2. **Segnali permeabili alla membrana** (non polari: lipidi, gas, piccole molecole).
 3. **Segnali fisici** (pressione, temperature, luce).



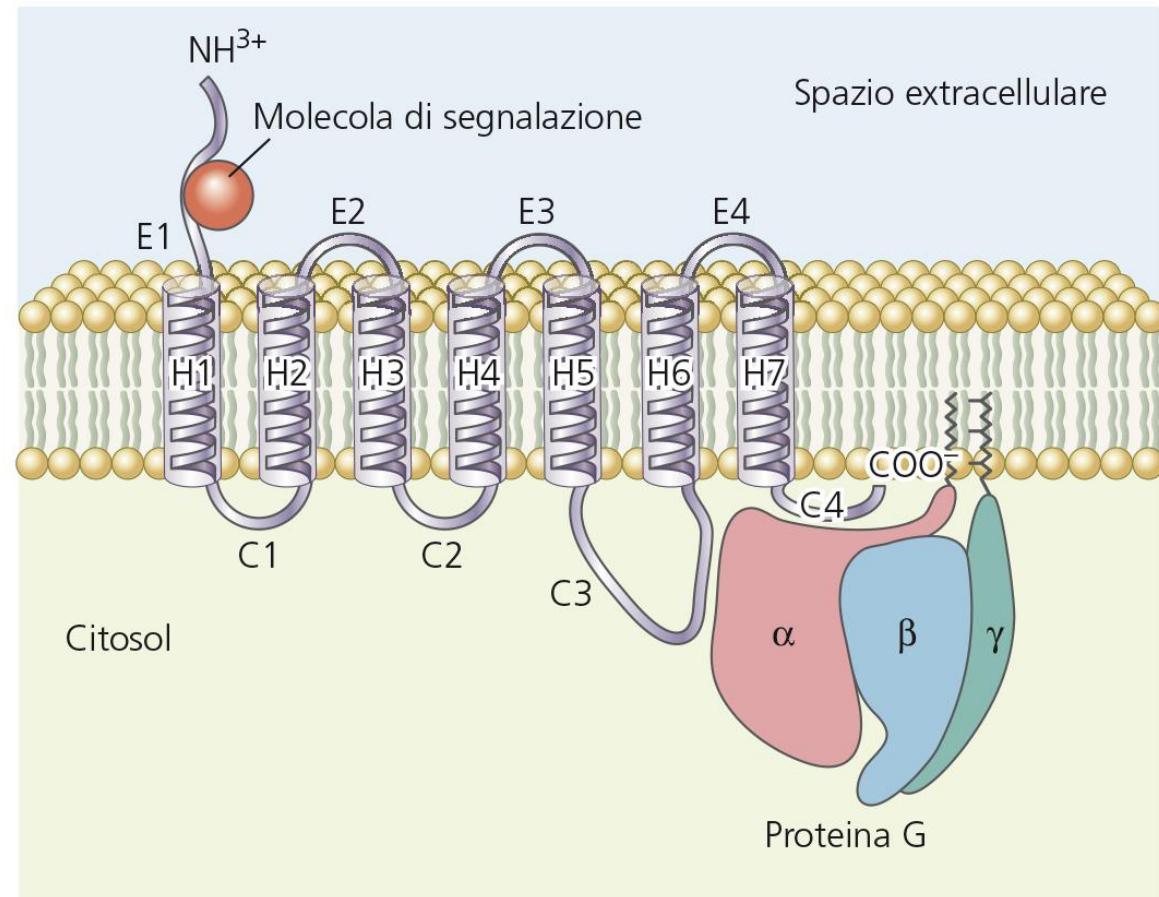
RECETTORI

- Proteine che legano specifiche molecole.
- **La specializzazione di una cellula determina quali tipi di recettori siano espressi e quali invece non vengano espressi.**
- Un recettore può contribuire a determinare la risposta cellulare ad una molecola di segnalazione in base al suo **stato d'attivazione: può essere attivo, inattivo, e parzialmente attivo.**
- **Recettori nucleari e recettori di superficie.**
- **Sei classi di recettori di superficie:**
 1. Recettori accoppiati a proteine G
 2. Recettori proteina chinasi RTK
 3. Recettori proteina chinasi S/RTK
 4. Canali ionici attivati dal ligando
 5. Impalcatura transmembrana (per esempio, integrine, caderine)
 6. Guanil ciclasi



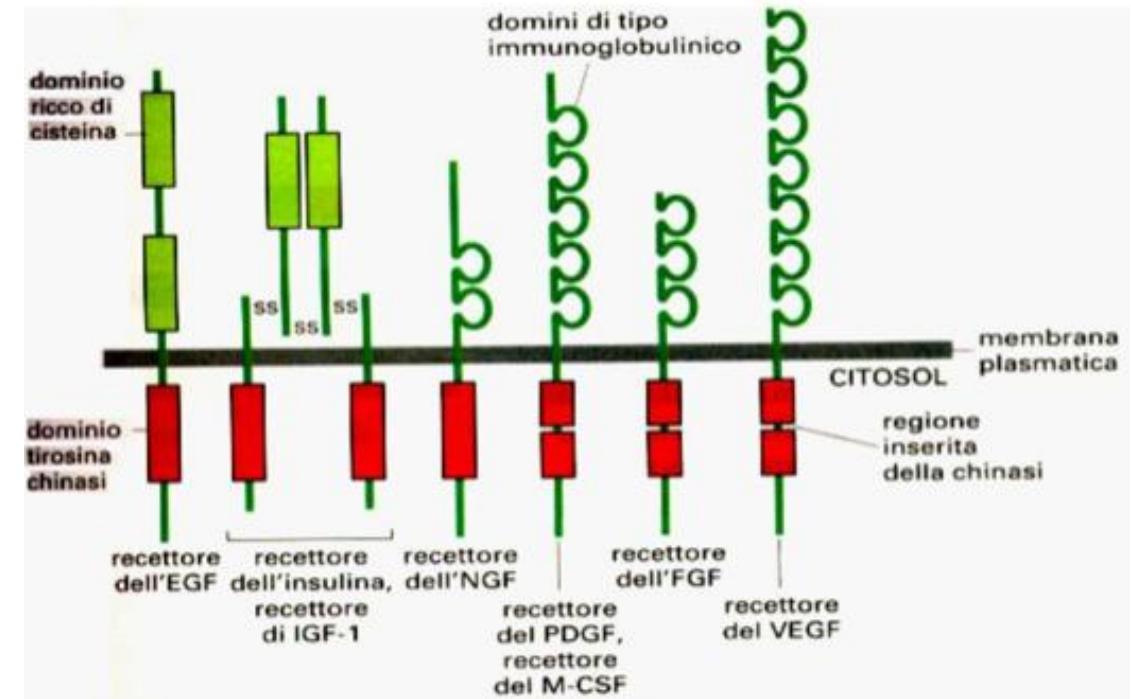
1. Recettori accoppiati a proteina G, GPCR

- Le proteine che rappresentano la loro controparte sono **le proteine G** perchè si **legano al GTP** per regolare la loro conformazione e attività.
- Recettori a 7 domini transmembrana: la terza ansa intracellulare contiene il dominio di interazione con la proteina G.
- Le proteine G funzionano come collegamento tra il recettore e altre proteine, dette proteine effettivi.
- Gli effettori delle proteine G possono essere: enzimi che producono secondi messaggeri o canali ionici.



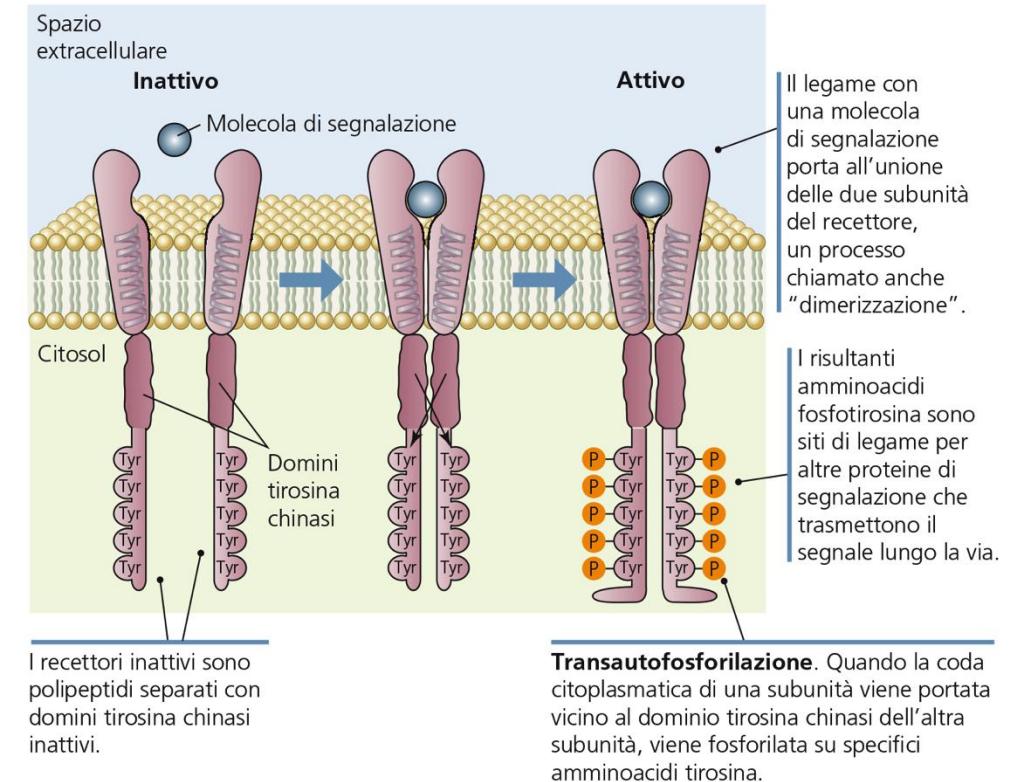
2-3. Recettori proteina chinasi

- Si tratta di proteine transmembrana che si affacciano sul versante extracellulare con la loro porzione recettoriale, mentre la parte enzimatica è rivolta verso il citoplasma. I due domini sono connessi da un singolo segmento transmembrana.
- In questi recettori, a differenza di quanto accade nei recettori a 7 domini transmembrana, il dominio effettore ha già in sé la funzione di enzima e può attivare direttamente una proteina- bersaglio senza l'intermediazione di proteine G trimeriche.

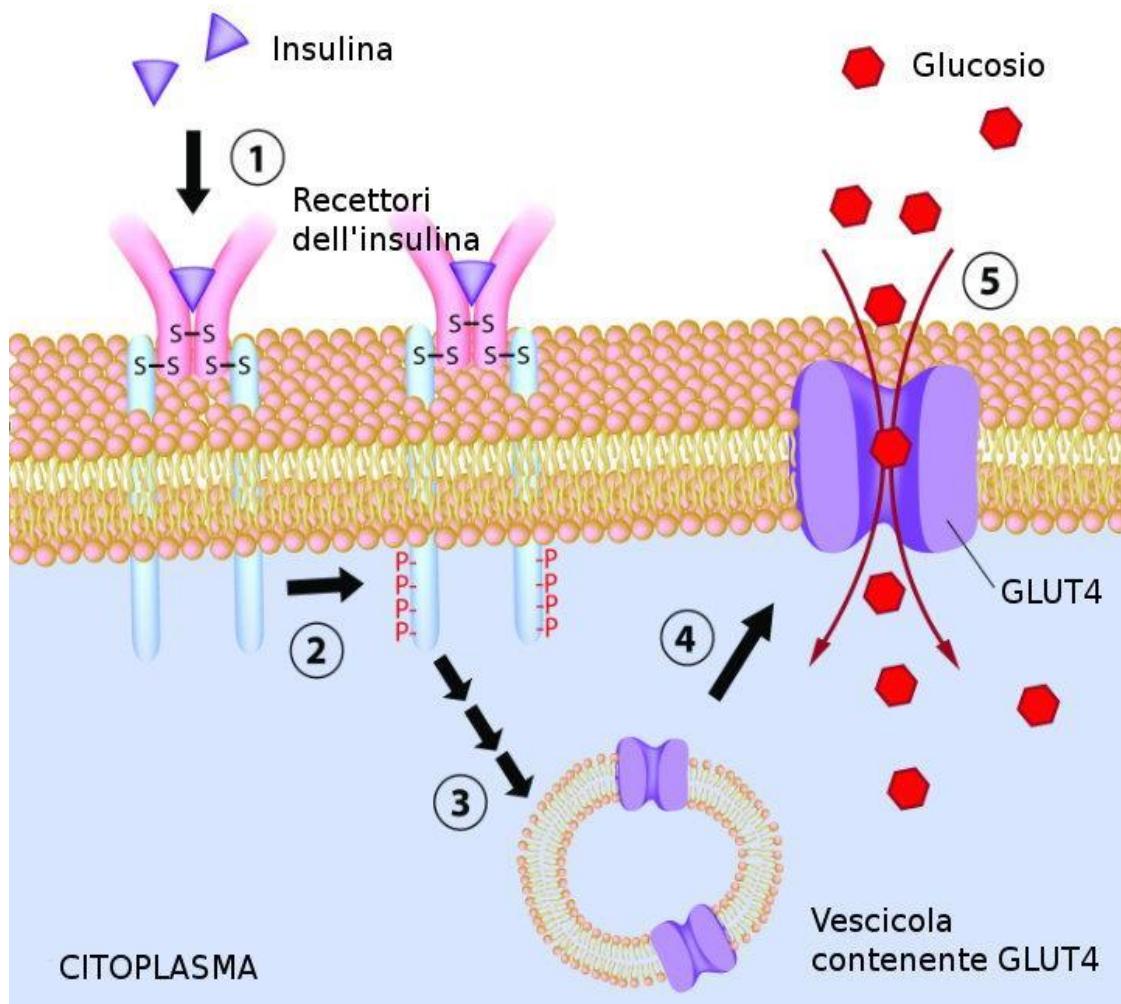


2. Recettori tirosina chinasi, RTK

- Gli RTK sono una delle tipologie più comuni di recettori di superficie collegati agli enzimi. I loro ligandi spesso sono fattori di crescita o neurotrofine (VEGF, NGF, EGF, HGF, FGF, MCSF, PDGF, IGF-1) e i recettori assumono spesso il nome dal loro ligando.
- Un RTK inattivo è costituito da **2 monomeri a singolo passaggio che vengono attivati e dimerizzano** una volta che il ligando si lega al dominio extracellulare.
- La dimerizzazione comporta la **transautofosforilazione** su residui specifici di tirosina delle regioni citoplasmatiche (**domini proteina chinasi**).



2. Recettori tirosina chinasi, RTK

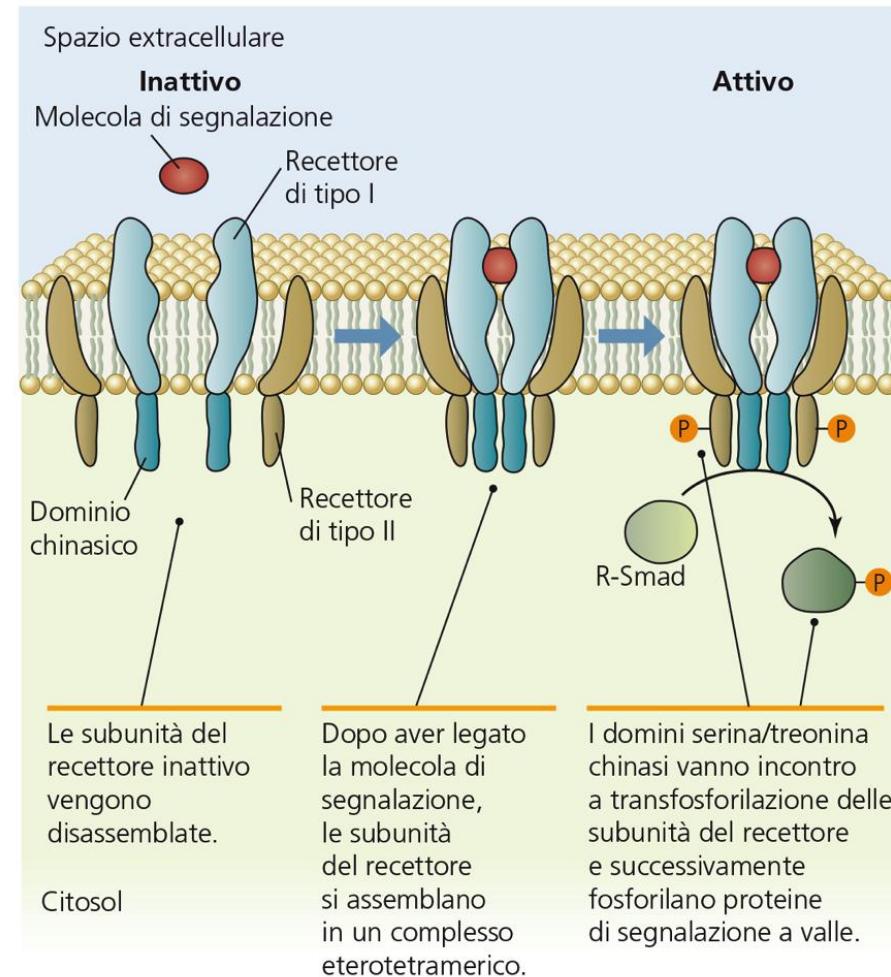


Il **recettore dell'insulina** è costituito da due catene polipeptidiche *alfa* identiche che sporgono sulla superficie esterna della membrana plasmatica e da due subunità *beta* transmembrana, con il dominio C- terminale che si estende nel citosol della cellula.

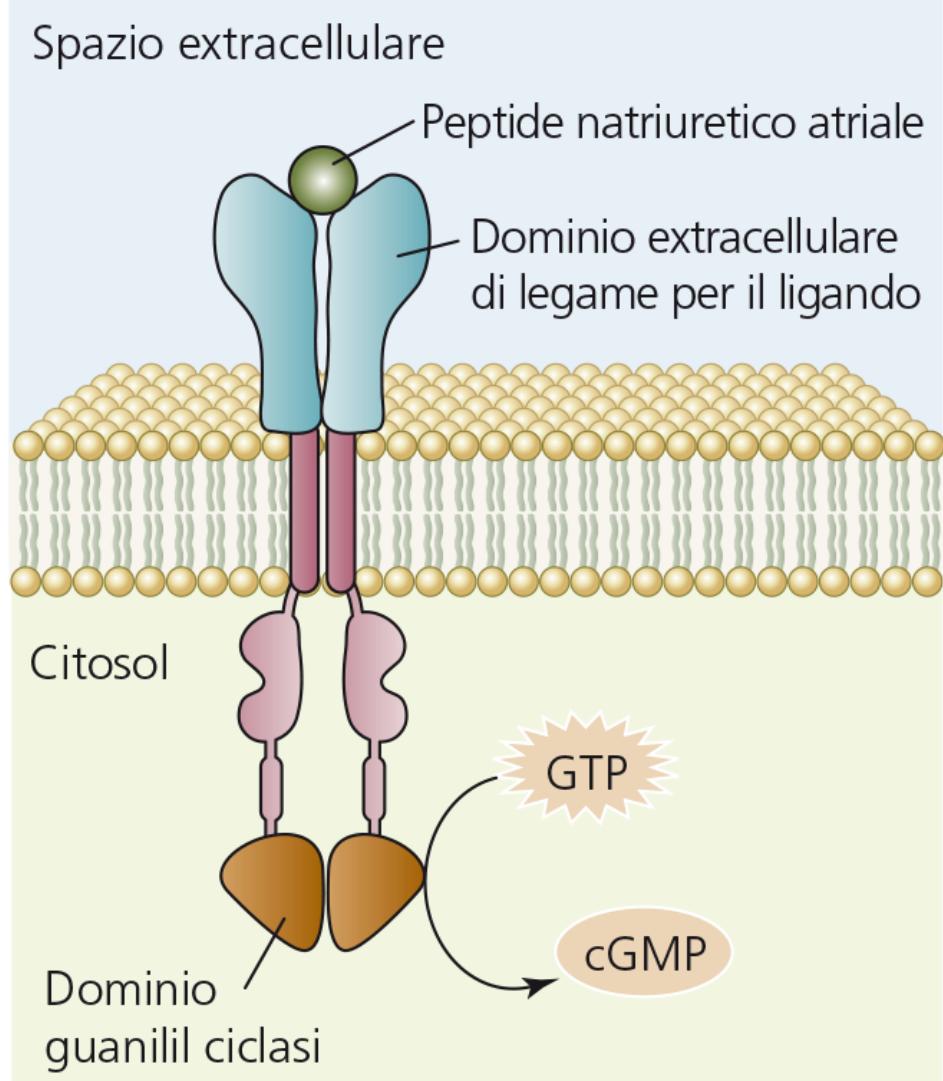
Le catene *alfa* contengono il dominio con il sito di legame dell'insulina, mentre i domini intracellulari delle catene *beta* contengono il sito attivo della protein-chinasi. A differenza degli altri recettori RTK, quando l'insulina si lega, il recettore non dimerizza perché è già presente sotto forma di dimero, con le due catene *beta* legate tramite un ponte cisteinico.

3. Recettori serina/treonina chinasi (S/RTK)

- Hanno strutture più eterogenee degli RTK e la maggior parte di essi non va incontro ad autofosforilazione.
- Fosforilano una proteina segnale separata.
- Sono omodimeri e i ligandi principali di questo tipo di recettori sono le BMP (bone morphogenic proteins) e la famiglia del fattore trasformante di crescita β (TGF β).
- Con l'attivazione S/RTK si autofosforila nel dominio con attività chinasica su serine o treonine specifiche, attirando una classe di proteine nota come **Smad** ed attivandole.



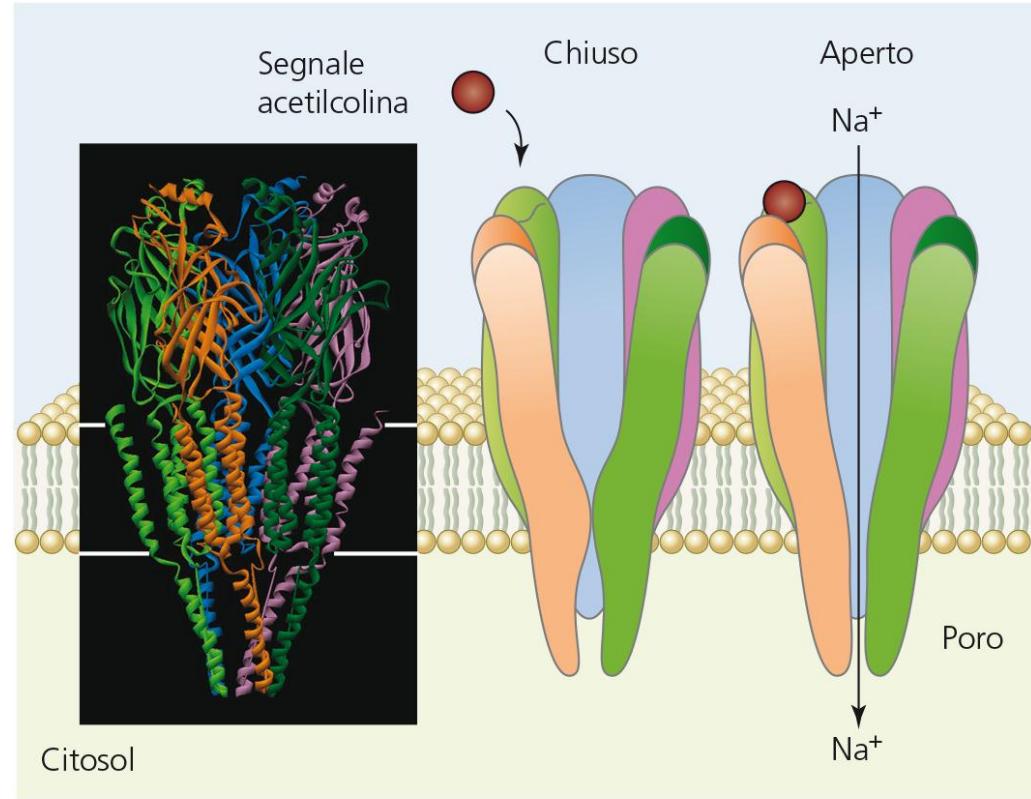
4. Recettori guanilil (o guanilato) ciclasi



- Sono recettori che possiedono un'attività enzimatica che agiscono come guanilato ciclasi e, quando attivati da ligando, convertono il GTP in una forma insolita di GMP, il GMP ciclico, cGMP.
- Si legano a un polipeptide di segnalazione molto specifico, chiamato peptide natriuretico atriale che legandosi comporta un aumento di cGMP nel lato opposto della membrana.
- Il cGMP si lega poi ad altre molecole per continuare la cascata di segnalazione.

5. I canali ionici recettoriali

- Non sono enzimi ma canali ionici chemiodipendenti. La molecola di questi recettori presenta:
 - **una porzione recetrice**, esposta al lato extracellulare dotata di uno o più siti di legame
 - **una porzione effetrice**, costituita dal canale ionico che attraversa tutto lo spessore della membrana. Il canale possiede almeno un *gate* che ne controlla lo stato di apertura e chiusura.
- L'apertura del canale permette, quindi, ad uno specifico ione di muoversi attraverso la membrana secondo il proprio gradiente elettrochimico.



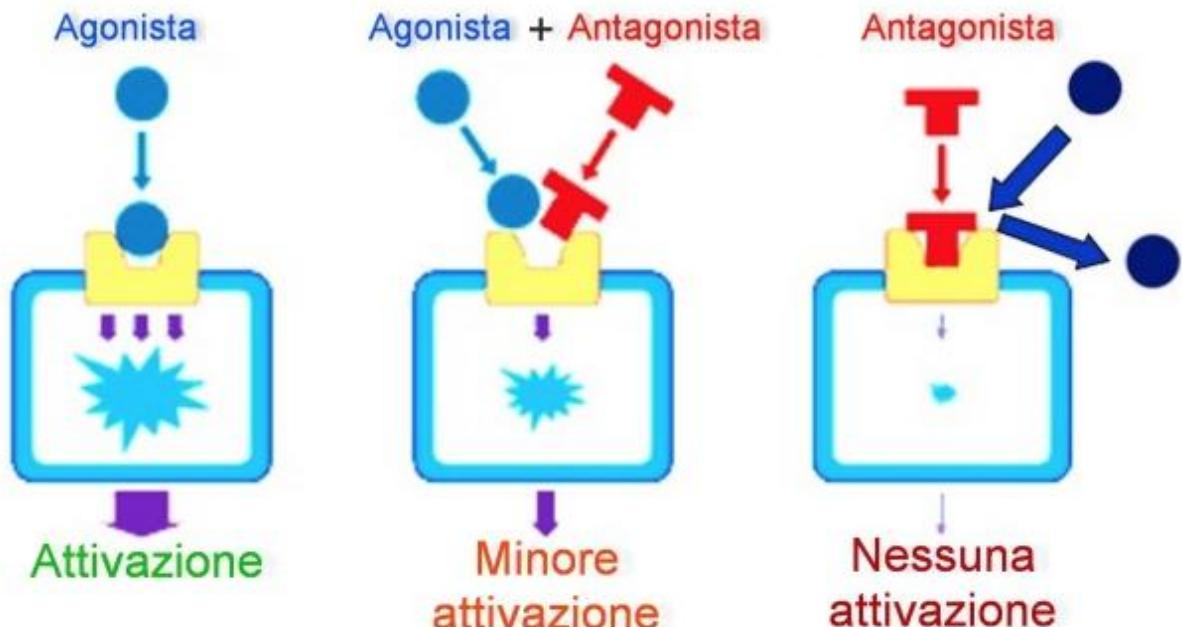
- *Il recettore nicotinico dell'acetilcolina (AChR) è una struttura recettoriale presente nei muscoli che permette la contrazione muscolare in seguito al legame con il neurotrasmettitore Acetilcolina (ACh).*

5. I canali ionici recettoriali - ionotropi

In molti casi, il sito di legame può ospitare molecole diverse dal ligando. Queste sostanze possono avere origine endogena (molecole di regolazione) o esogena (farmaci). E possono essere ulteriormente classificati in:

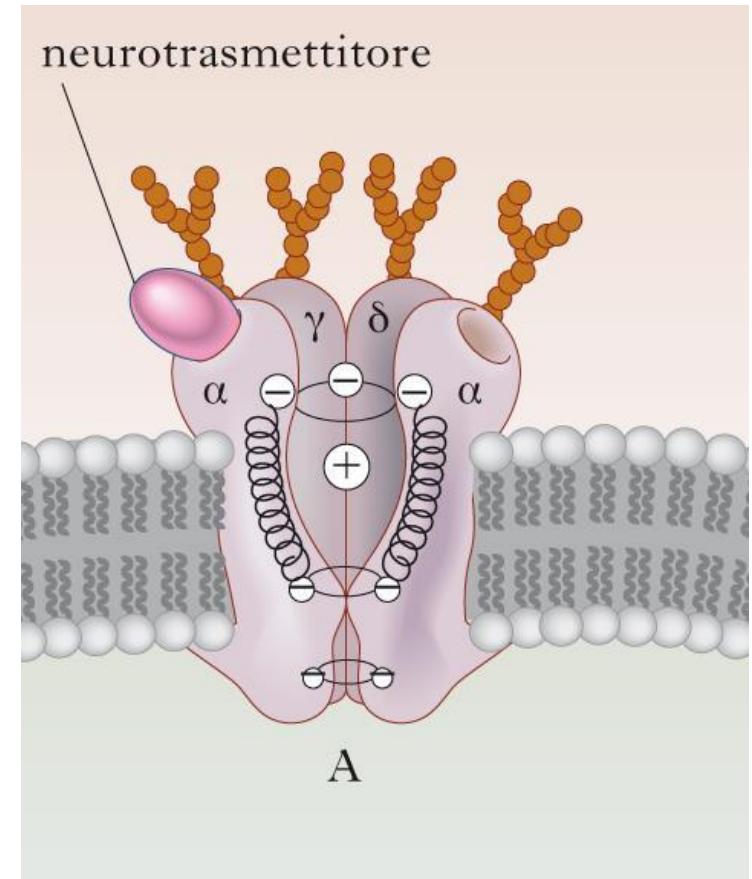
- Agonisti
- Antagonisti

Una volta formatosi, il complesso recettore- ligando è reversibile, con il ligando che può essere nuovamente rilasciato nell'ambiente o degradato



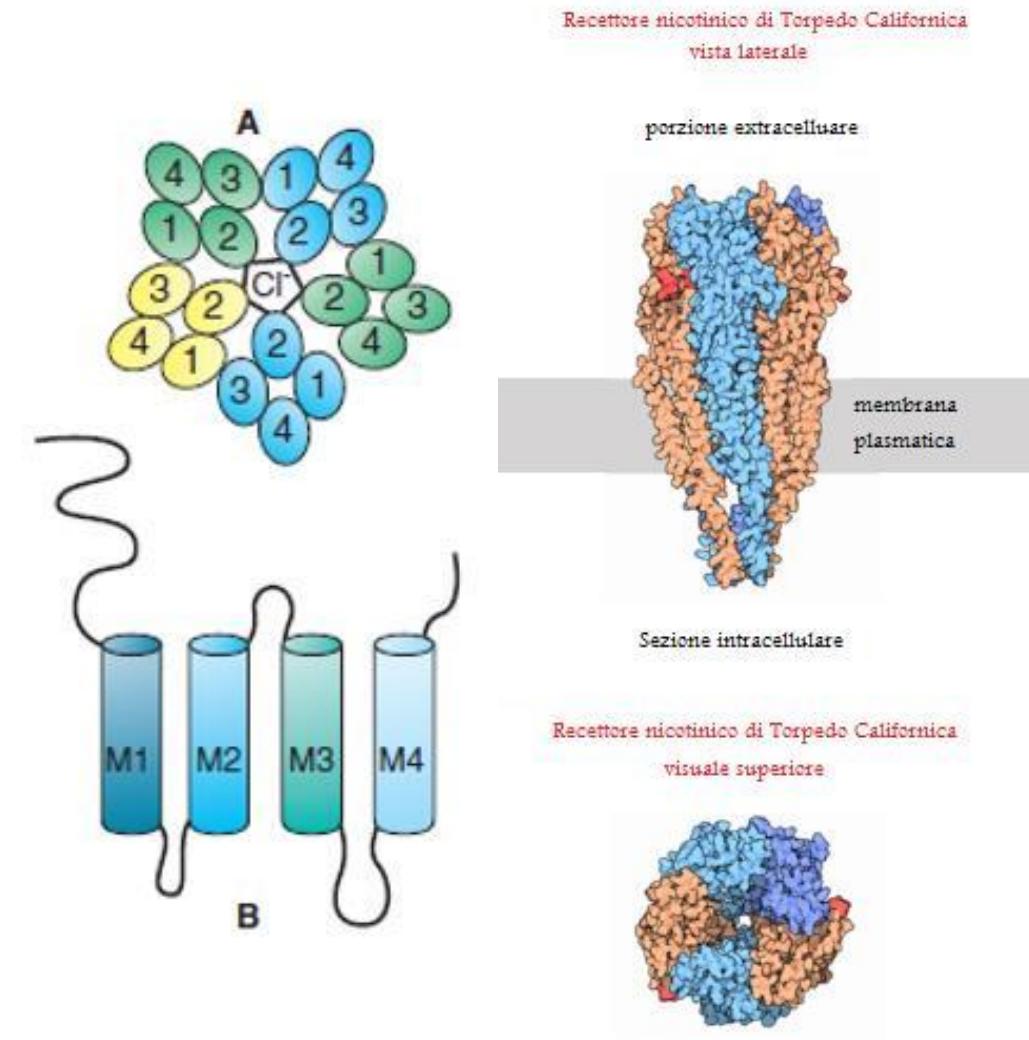
5. I canali ionici recettoriali - ionotropi

- Rispetto ai canali ionici voltaggio-dipendenti, i recettori ionotropi presentano una assai maggiore variabilità strutturale.
- Possono essere costituiti da 3 a 5 subunità, e vengono di norma classificati in classi, comprensive sia dei recettori regolati da neurotrasmettitori (rilasciati nelle giunzioni sinaptiche), che da secondi messaggeri (contenuti all'interno delle cellule, Es. Ca⁺ e cAMP).
- Tra le varie classi, i seguenti sono i più importanti per il sistema nervoso:
 - 1. Recettori ionotropi della superfamiglia dei recettori nicotinici**
 2. Recettori ionotropi del glutammato
 3. Recettori ionotropi dinucleotidiciclici
 4. Recettori ionotropi regolati dal Ca²⁺
 5. Recettori ionotropi regolati da altre modalità (luce, tensione meccanica, etc...)



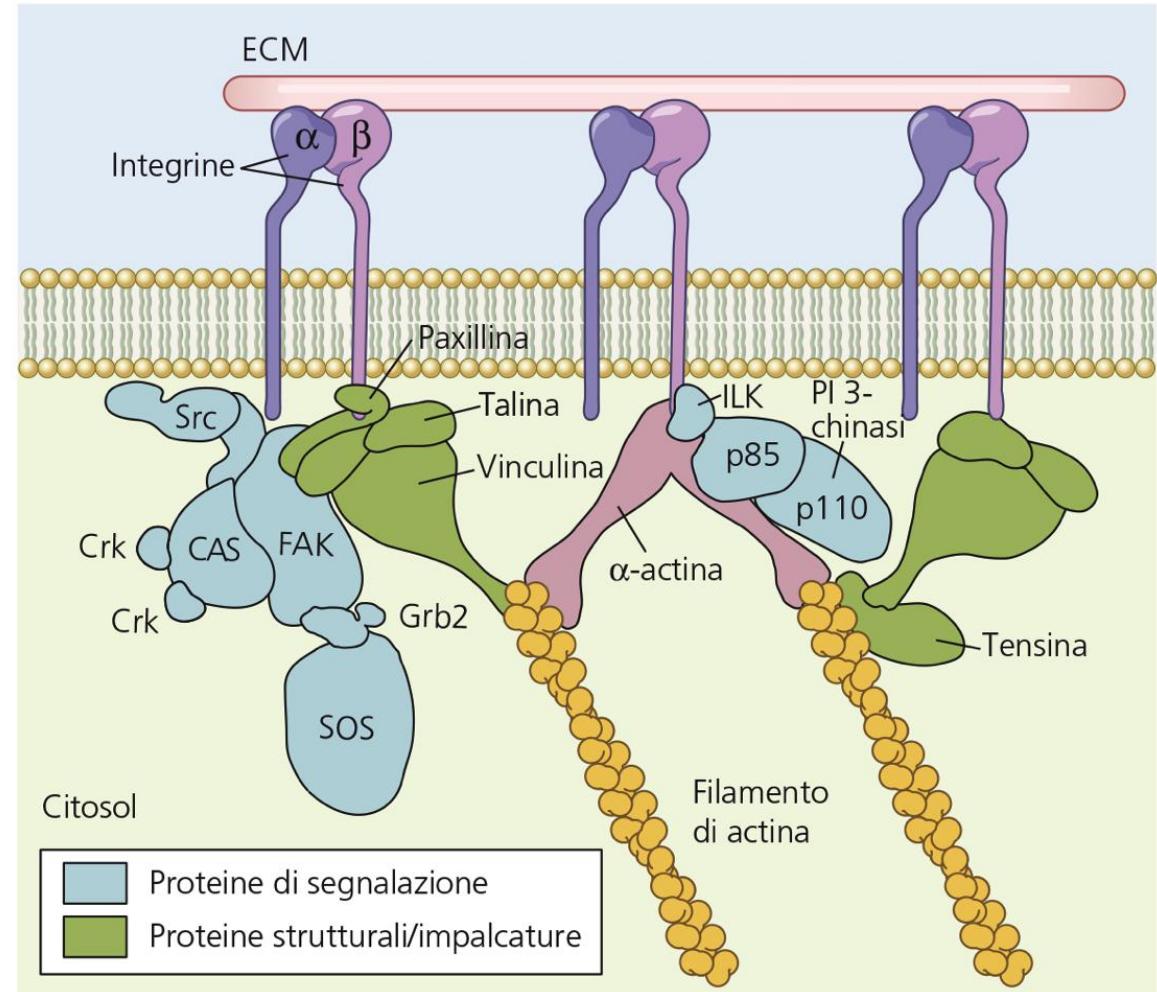
Recettori ionotropi della superfamiglia dei recettori nicotinici

- Sono tutti costituiti da 5 sub-unità principali, aventi entrambi i terminali nell'ambiente extracellulare. Queste sub-unità possono essere uguali o diverse fra loro e combinarsi in modo vario a seconda del recettore in questione.
- Ogni sub-unità contiene 4 regioni ad alpha-elica transmembrana (M1-M4), connesse fra loro da brevi anse che sulla regione M3 creano un poro acquoso. Sul versante extra-cellulare, questi recettori presentano uno o più siti di legame per i neurotrasmettitori e/o per i modulatori allosterici.
- Ioni trasportati: il loro livello di selettività è relativamente basso e trasportano quindi cationi (Na^+ , K^+ e Ca^+) oppure anioni (Cl^-)
- I recettori ionotropi nicotinici presentano una grande varietà di isoforme e quindi un numero molto elevato di sottotipi recettoriali.



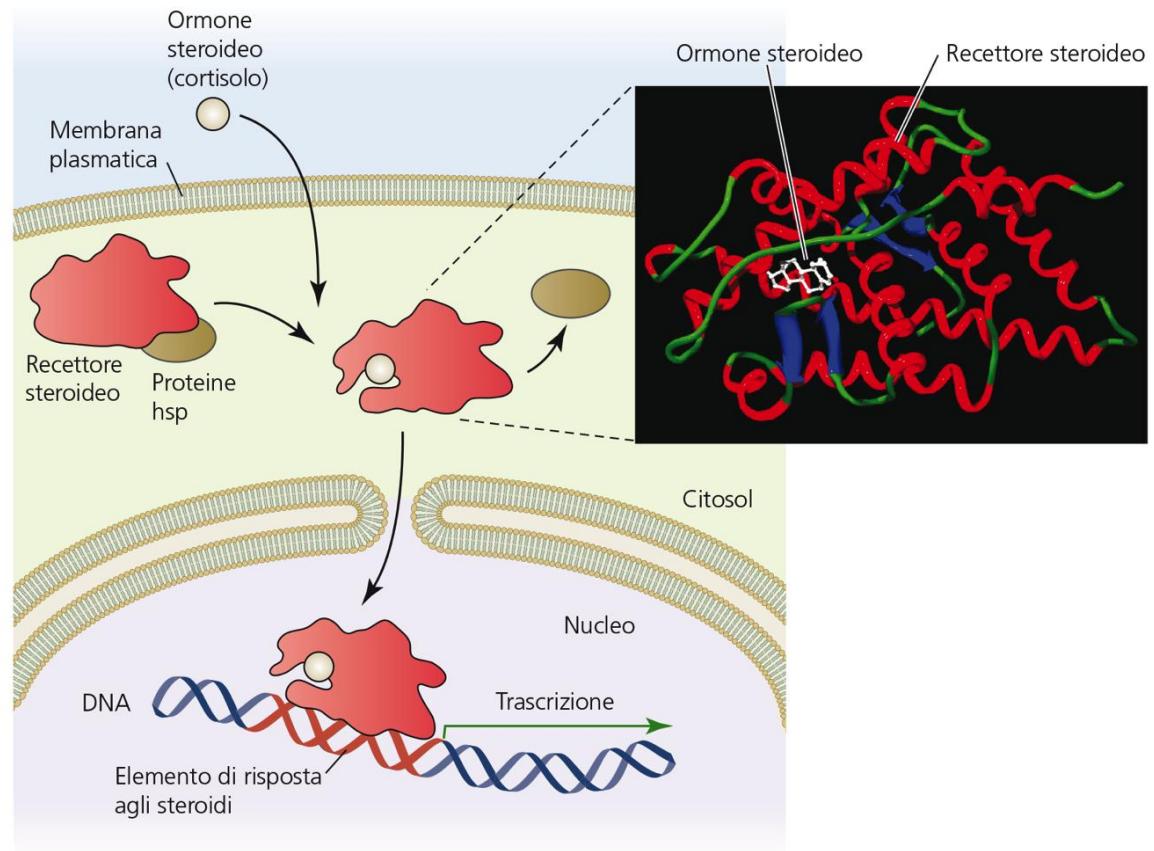
6. Le impalcature transmembrana

- Raggruppamento di recettori che hanno molteplici siti di legame nelle loro code citoplasmatiche per proteine di segnalazione differenti.
- I recettori reclutano proteine strutturali nel gruppo che controllano, quali proteine di segnalazione si possono legare al complesso e controllano il loro posizionamento nello spazio.
- Un esempio è dato dal raggruppamento delle integrine che si forma sulla superficie delle cellule quando aderiscono alla matrice.



Recettori nucleari

- I recettori nucleari legano molecole lipofile che possono attraversare liberamente la membrana plasmatica e legarvisi successivamente.
- Sono correlati tra loro e appartengono ad una sola famiglia, la superfamiglia dei recettori nucleari.
- Sono formati da un dominio di attivazione della trascrizione, posto vicino all'N-terminale, un dominio di legame al DNA, e un dominio d'attacco del ligando, vicino al C-terminale.



Quando ricevono la molecola appropriata cambiano conformazione e si trasferiscono dal citoplasma nel nucleo (regolazione genica, attivazione o inattivazione della trascrizione).

LE PROTEINE DI SEGNALAZIONE INTRACELLULARI

Intermediari fra recettore ed effettore/i.

Ampie differenze di struttura ma hanno in comune 2 caratteristiche:

- Hanno grande mobilità all'interno della cellula = rapida diffusione
- Alcune sono enzimi (o sono in grado di legarli) e quindi capaci di catalizzare reazioni chimiche per amplificare rapidamente l'intensità di un segnale.

Le principali sono:

- A. Proteine G
- B. Proteine chinasi
- C. Chinasi lipidiche
- D. Canali ionici
- E. Le adenilato ciclasi
- F. Componenti non proteiche (secondi messaggeri)
- G. Adattatori