

Recettori tirosina fosfatasi

Trasduzione del segnale

1 Introduzione

La fosforilazione reversibile di alcuni residui amminoacidici è attuata dagli eucarioti e dai procarioti per regolare crescita, differenziamento, espressione genica, metabolismo e altri processi.

Le fosforilazioni sono applicate dalle **chinasi** e rimosse dalle **fosfatasi**.

Le **tirosina fosfatasi PTP** sono molto selettivi per tale amminoacido a causa della troppo limitata dimensione di serina e treonina, che non raggiungono la cisteina del sito attivo.

2 Struttura

Sono eterodimeri $\alpha\beta$ formati da 4 foglietti preceduti e seguiti da porzioni ad elica, che costituiscono la tasca catalitica accogliente il substrato, grazie alla carica positiva che attira il fosfato.

La specificità di substrato è data dalla profondità di tale tasca.

Il sito catalitico comprende 200-300 aa. di cui il 20-30% sono conservati. La sua azione non richiede la presenza di ioni metallici, e si esplica grazie a:

- una sequenza **HCXXGXXRST**, la cui cisteina risulta indispensabile per la catalisi in quanto si comporta da **nucleofilo**
- un residuo di **aspartato** che si comporta da acido nel meccanismo catalitico
- un residuo di arginina rivolto verso la tasca, che assiste il legame del substrato e la catalisi

All'esterno del sito attivo le PTP posseggono domini **SH2**, **sequenze di target sub-cellulare** necessarie per la localizzazione e **ripetizioni Ig** che regolano il contatto e l'adesione cellula-cellula.

Altri domini hanno probabilmente funzione regolatoria.

3 Classificazione

3.1 Classe 1

Comprende 99 membri basati su cisteina divisi in:

- **PTPs classiche:** 38, altamente tirosina-specifiche, si dividono in
 - **RPTPs** simili a recettori, ovvero proteine integrali dipendenti da ligandi extracellulari e funzionanti da interfaccia esterno-interno
 - **NRPTPs** non recettoriali, regolate da una sequenza fiancheggiante il dominio catalitico e localizzate nel citosol dove promuovono le cascate avviate da Ras
- **VHI-like o DSP:** 61, con grande varietà di substrati, alcune specifiche per MAPK. Trasducono segnali mitogenici e legati al ciclo cellulare.

3.2 Classe 2

Anch'esse basate su cisteina catalitica, comprendono **LMPTP** con ampia varietà di substrati e correlata a varie patologie.

3.3 Classe 3

Sono **tirosina/treonina specifiche**, e le principali rappresentati sono le tre **p80^{CDK25}** regolatorie del ciclo cellulare, che defosforilano CDK guidando la progressione vitale della cellula.

3.4 Classe 4

Il loro meccanismo catalitico sfrutta **aspartato**, e ha attività **Ser/Tyr specifica**. Controllano lo sviluppo di vari organi.

4 Meccanismo catalitico

Le prime tre famiglie sfruttano lo stesso meccanismo, conducente alla formazione dell'intermedio cisteinil-fosfato.

La tasca ha carica positiva e interagisce perciò con il fosfato negativo che si lega. Partecipa al complesso anche un atomo di **ossigeno** che si rapporta con specifici residui.

Il loop **WPD** si chiude dopo il legame del substrato, in modo da permettere la defosforilazione della tirosina.

5 Esempi

Le PTPs hanno ruolo fondamentale nel controllo di proliferazione, comunicazione, differenziazione, migrazione e adesione.

5.1 CD45

Regola la risposta immunitaria controllando l'attivazione dei TCR, la risposta delle citochine e la sopravvivenza dei linfociti.

È associato alla patogenesi di malattie autoimmuni e alle infezioni.

5.2 LAR

Coinvolta nelle adesioni focali, ha come substrato le β -catenine e p130cas.

La defosforilazione di tali target destabilizza la cellula e può spingerla verso la morte.

Inoltre regola la fosforilazione mediata dal recettore insulinico, e può quindi essere correlato al diabete da insulino-resistenza.