

RECETTORI ASSOCIATI A PROTEINE CHINASI

I recettori associati a proteine chinasi hanno sia **funzione di recettore** sia **attività enzimatica chinasi**.

Quando questi recettori ad attività chinasi si legano all' appropriato ligando, viene stimolata la loro attività chinasi e il segnale viene trasmesso all' interno della cellula attraverso una cascata di eventi di fosforilazione.

IN GENERALE TRADUCONO UN SEGNALE DI CRESCITA CELLULARE, PROLIFERAZIONE O SPECIALIZZAZIONE DELLA CELLULA (**DIFFERENZIAMENTO**).

Recettori ad attività tirosin-chinasi (fosforilano un residuo di tirosina)

(Il ligando nella maggior parte dei casi sono ligando proteici).

Struttura e Attivazione di un recettore con attività tirosin-chinasi:

sono strutturalmente diversi dai recettori associati a proteine G. Gli RTK spesso sono formati da una singola catena polipeptidica con un unico segmento transmembrana. La porzione extracellulare contiene il dominio di legame per il ligando. All' altra estremità del peptide il dominio sporge attraverso la membrana plasmatica nel citosol. Sul versante citosolico, il recettore forma la tirosina chinasi e una coda citosolica. In altri casi il recettore e la tirosin-chinasi sono 2 proteine diverse: in questo caso la tirosina chinasi è detta tirosina chinasi non recettoriale e viene attivata quando il recettore a essa associato lega il suo ligando.

Attivazione del recettore ad attività tirosin-chinasi:

quest' attivazione (fosforilazione delle tirosine), ha come effetto l'attivazione di una duplice via di trasduzione del segnale:

una via della fosfolipasi C α (idrolisi già vista nei recettori metabotropici accoppiati a proteine G α , ma qui c'è l'enzima C β).

Consideriamo un'altra via (via di RAS), che prevede l'interazione con la proteina Grb2 (adattatore molecolare, dotata di domini SH2) che lega SOS (SOS è uno scambiatore di nucleotidi guaninici che permette il distacco di GDP che in condizioni basali lega RAS e l'attacco di GTP a RAS che l'attiva.) (RAS è una proteina G-monomerica che in condizioni basali lega GDP ed è inattiva). GRB2 fa da ponte per poter permettere l'interazione indiretta tra recettore e SOS. RAS può fosforilare RAF, che a sua volta dotato di attività chinasi, può iniziare la fosforilazione di MEK e di altre chinasi della via MAP-chinasi (lunga catena di chinasi a fosforilazione a "cascata" che culmina con la fosforilazione di **Ets** e **Jun**). Ets e Jun sono fattori di trascrizione, importanti per la trascrizione di geni che intervengono nell'attivazione del ciclo cellulare.

RAS però non rimane attivato a tempo indefinito. Queste proteine G **devono essere spente** per mezzo di un'attività GTPasica, attivato da **GAP** (proteine attivanti della GTPasi). Quindi in condizioni normali GAP attiva la GTPasi di RAS che idrolizza l'ultimo gruppo fosfato del GTP.

Ciò che si verifica in un recettore normale è che all'arrivo delle 2 molecole di ligando (FGF), 2 catene recettoriali (FGFR) clasterizzano e si transfosforilano poi il segnale viene interrotto. Ma possono esserci delle anomalie che rendono disregolato questo meccanismo.

Ad esempio può accadere che i recettori per i fattori di crescita abbiano la coda citosolica monca alterata e combinandosi tra di loro non riescano a trasdurre il segnale.

Altre volte la mutazione comporta la mancata disattivazione come avviene per un recettore per la crescita dei cribrblasti, che mutato nella **ACONDROPLASIA (nanismo)**, è impossibilitato nella disattivazione.

Una mutazione che annulla la funzione mutante del recettore normale, è detta **mutazione dominante negativa**. (dominanti perché la forma mutante del recettore, domina su quella normale quando esse si uniscono a formare il dimerico).

Al contrario delle mutazioni dominante negativa, altre mutazioni rendono il FGFR iperattivo nella segnalazione, anche in assenza di ligando. Queste sono note come **mutazioni costitutivamente attive**, poiché rendono il recettore sempre attivo.

Recettori ad attività serin-/treonin-chinasica (fosforilano un residuo di serina o di treonina).

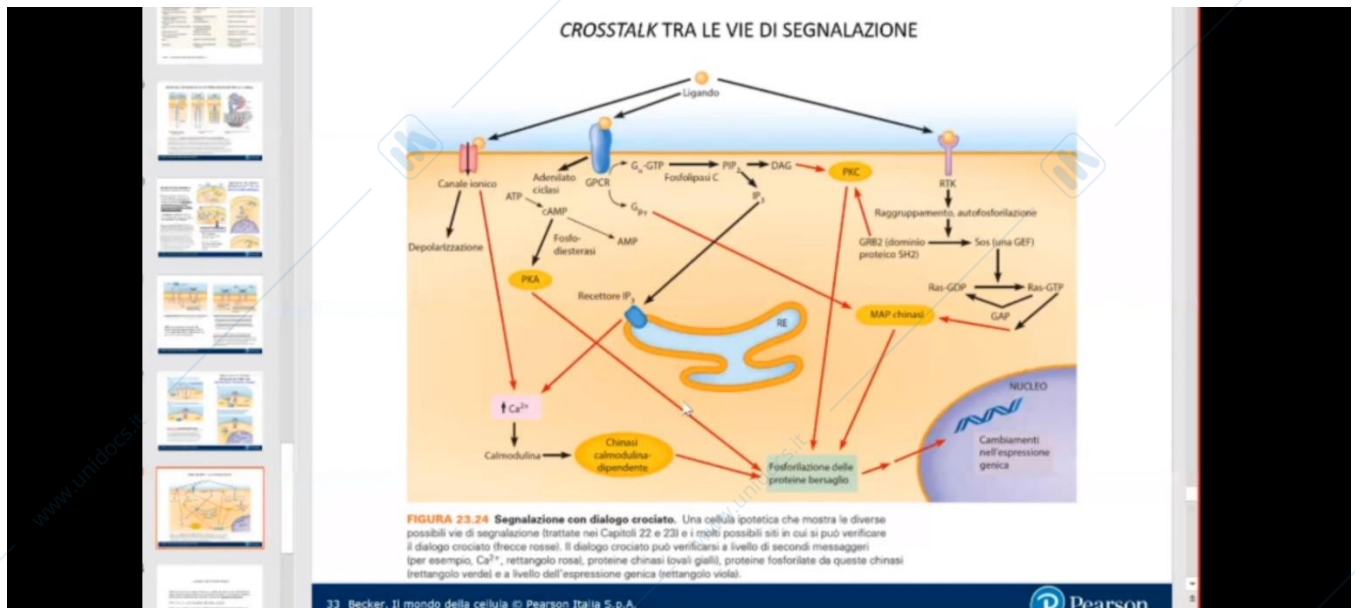
- Legano fattori di crescita tra cui il fattore di crescita trasformante β (TGF β)

Hanno meno intermediari delle MAP-chinasi e che comporta la clasterizzazione di catene recettoriali di tipo 1 e 2, per formare un complesso recettoriale tetramericico che lega il TGF β il quale può solo come tetramero essere trans-fosforilato.

Una volta che è nello stato trans-fosforilato recluta delle proteine di ancoraggio, che permettono poi la fosforilazione di 2 intermediari: **R-Smad e Smad4**.

R-Smad viene fosforilato e in questa forma può legare 2 molecole di Smad4 e può andare nel nucleo.

CROSSTALK TRA LE VIE DI SEGNALEZIONE:



Recettori intracellulari (ormoni steroidei)

LA SEGNALEZIONE ORMONALE

- Mentre i fattori crescita esercitano una regolazione delle funzioni cellulari a breve raggio (paracrina), gli ormoni vengono secreti per regolare il funzionamento di cellule e tessuti anche molto distanti dal distretto di secrezione (**regolazione endocrina**).
- Gli ormoni sono spesso **trasportati dal sistema vascolare**.
- Gli ormoni regolano una grande varietà di funzioni fisiologiche (il metabolismo, la regolazione dell'acqua corporea, la pressione sanguigna e il ritmo cardiaco, le capacità riproduttive e i caratteri sessuali secondari, la risposta allo stress, la regolazione di altri sistemi endocrini)
- Gli ormoni sono **molecole strutturalmente molto diverse tra loro**.

Alcuni sono derivati da amminoacidi (adrenalina, noradrenalina), altri sono di natura peptidica (Tiroxina) oppure polipeptidi più lunghi (ormoni ipotalamici controllano il rilascio degli ormoni prodotti dall'ipofisi, che a loro volta controllano il rilascio di altri ormoni sessuali).

Gli ormoni di natura amminoacidica, come l'adrenalina, viene prodotta dalla ghiandola surrenale e viene rilasciata nel circolo sanguigno e viaggiando troverà le cellule bersaglio in diversi distretti (come al cuore, aumentando la frequenza cardiaca o nel fegato, agendo sulla cellula epatica degradando il glicogeno).

INSULINA (ormone ipoglicemizzante, prodotto dalle cellule β delle isole pancreatiche e viene rilasciata nel circolo sanguigno, con lo scopo di abbassare la concentrazione di glucosio).

L'effetto ipoglicemizzante può essere ottenuto depauperando l'ambiente extracellulare di glucosio.

VIA DI SEGNALE DELL'INSULINA:

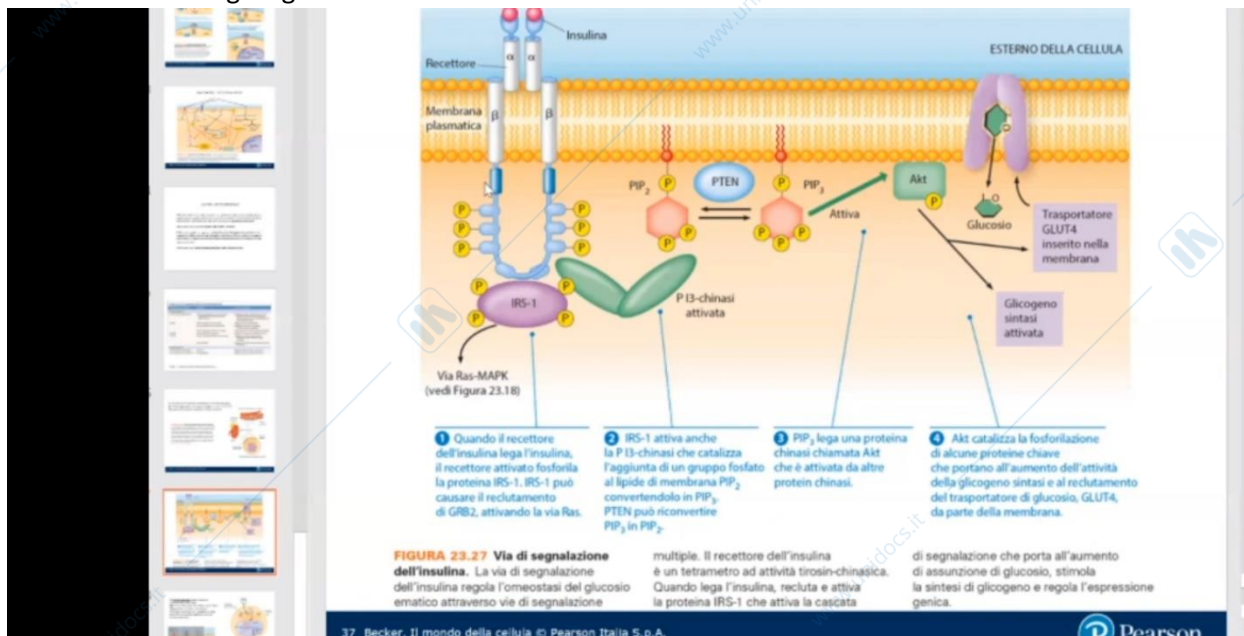
La via di segnalazione dell'insulina (tetramero) regola l'omeostasi del glucosio ematico attraverso vie di segnalazione multiple.

C'è la via Ras-MAPK che è una via presa dagli ormoni della crescita attraverso IRS-1 (substrato 1 del recettore dell'insulina).

Quando il recettore dell'insulina lega l'insulina il recettore attivato fosforila la proteina **IRS-1**. IRS-1 può causare il reclutamento di GRB2, attivando la via RAS.

IRS-1 attiva anche la **P13-chinasi** che catalizza l'aggiunta di un gruppo fosfato al lipide di membrana PIP₂ convertendolo in PIP₃. **PTEN** può riconvertire PIP₃ in PIP₂.

PIP₃ attiva **Akt** che poi avvia anche l'effetto di aumento dell'espressione membrana del trasportatore di glucosio **GLUT4**, e quindi questo trasportatore, se è più abbondante in membrana può far entrare più glucosio nella cellula, che poi sarà indirizzato verso la sintesi di glicogeno, per abbassare subito la concentrazione di glicogeno.



GLI ORMONI STEROIDEI (ormoni sessuali e corticosteroidi) sono lipofili:

- Possono attraversare la membrana plasmatica in modo semplice, senza trasportatori perché sono lipofili.
- Legano il loro recettore intracellulare, che agiscono principalmente nel nucleo piuttosto che sulla superficie.
- Regolano positivamente o negativamente la trascrizione dei geni bersaglio (meccanismo d'azione genomico).

Sono molecole idrofobiche sintetizzate dalle cellule dei tessuti endocrini. Essi vengono rilasciati nel circolo sanguigno dove si legano alle proteine del plasma e attraversano l'intero organismo.

Dopo essere entrato in una cellula bersaglio, un ormone steroideo si lega al recettore corrispondente e innesca una serie di eventi che portano all'attivazione, o in alcuni casi all'inibizione, della trascrizione di un gruppo specifico di geni.