



Biologia 26 – Membrana cellulare - Biosegnalazione

È la funzione che permette alle cellule di scambiarsi informazioni tra di loro, pur trovandosi distanti nell'organismo.

La biosegnalazione si avvale di innumerevoli mediatori che agiscono sia sulla membrana, sia dalla membrana in poi (all'interno della cellula).

Il suo scopo ultimo è la *trasduzione del segnale*, ovvero la decodifica del messaggio da parte della cellula e l'attuazione di una risposta adeguata.

Nell'ambito della biosegnalazione svolgono un ruolo determinante i *recettori di membrana* e gli *antigeni di riconoscimento*.

Recettori di membrana

Sono le strutture deputate a ricevere il messaggio, solitamente sotto forma di un ligando, e ad avviare la cascata trasduttiva che ne permetterà la decifrazione.

È opportuno precisare che sono solo una classe di recettori, in quanto esistono anche *recettori citoplasmatici* e *recettori nucleari* che svolgono la stessa funzione, trovandosi però in luoghi diversi.

Esistono varie classi di recettori di membrana. I più importanti sono: *recettori ad attività tirosin-chinasi*, *recettori accoppiati a proteine G (GPCR)*, *recettori con attività guanilil-ciclasica*, *recettori della famiglia del TNF*, *recettori ionotropici*.

Recettori tirosin-chinasi

Si tratta di recettori capaci di fosforilare dei residui di tirosina. La fosforilazione è l'innesco della cascata trasduttiva. I recettori tirosin-chinasi possono avere *attività intrinseca* o *attività estrinseca*.

Recettori tirosin-chinasi ad attività intrinseca
Sono formati da due subunità: una *subunità α*, extracellulare (che lega il ligando), e una *subunità β*, transmembrana e intracellulare, dove sono presenti i residui di tirosina.

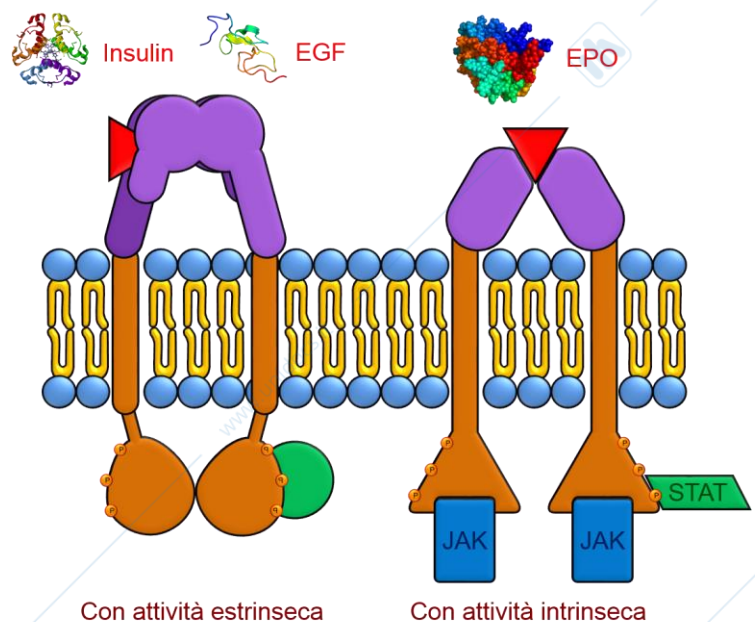
Questi recettori sono sparsi nella membrana ma, all'arrivo del loro ligando, dimerizzano (cioè si uniscono a due a due), formando un complesso 2 ligandi-2recettori.

A seguito della dimerizzazione, ogni subunità β fosforila tre residui di tirosina dell'altra. Si ha, quindi, una *autofosforilazione* (ovvero fosforilazione a vicenda).

In questo modo, si vengono a creare dei siti attivi capaci di attaccare altre proteine che continueranno la cascata trasduttiva.

Esempi di recettori tirosin-chinasi ad attività intrinseca sono il recettore dell'insulina o il recettore dell'*EGF* (*Epidermal Growth Factor* – Fattore di crescita¹ dell'epidermide).

Recettori tirosin-chinasi ad attività estrinseca



¹ I fattori di crescita sono molecole che regolano vari aspetti della crescita cellulare (sintesi proteica, attività mitotica,...). Alterazioni della trasduzione di questi fattori (solitamente a causa di un difetto del recettore) hanno un ruolo-chiave nella genesi di varie neoplasie.



Questi recettori non sono capaci di fosforilarsi autonomamente, ma richiedono l'intervento di altre tirosin-chinasi presenti di base nel citoplasma e reclutate al momento del bisogno (di qui il nome "attività estrinseca").

Una di queste chinasi è JAK (Janus Kinase). Quando il recettore ha legato il suo ligando, recluta JAK sul versante citosolico. JAK fosforila alcuni residui di tirosina sul recettore, creando dei siti attivi per altre proteine che innescano la cascata trasduttiva.

Un esempio di recettore ad attività tirosin-chinasica estrinseca è il recettore dell' *eritropoietina (EPO)*, un ormone indispensabile per la formazione dei globuli rossi.

Recettori accoppiati a proteine G (GPCR)

Sono proteine multipasso, formati da 7 α -eliche che attraversano il doppio strato lipidico.

Una volta legato il proprio ligando, questi recettori inducono modificazioni conformazionali a livello delle *proteine G*.

Le proteine G sono proteine formate da tre subunità: α , β , γ . Si tratta di proteine ancorate alla membrana situate sul versante citosolico.

In assenza di stimolazione da parte del recettore, esse legano *GDP (guanosin - di - fosfato)*, un nucleotide. A seguito della stimolazione, rilasciano il GDP e legano *GTP (guanosin - tri - fosfato)*. Il GTP induce un cambiamento conformazionale tale da provocare la dissociazione della subunità α dalle subunità $\beta\gamma$ (che rimangono associate).

A questo punto, la subunità α può agire su molecole diverse:

- **Adenilato ciclasi (AC)**. È un enzima il cui ruolo è quello di catalizzare la trasformazione di ATP in cAMP (AMP ciclico). Il cAMP sarà il punto di partenza per la cascata trasduttiva. Le proteine G che agiscono sull'adenilato ciclasi possono essere, a loro volta, di due tipi:
 - G_s (G stimolatorie). Attivano AC e, quindi, la sintesi di cAMP. Il recettore per l'*adrenalina* (importante ormone prodotto dal surrene) è un esempio di recettore accoppiato a G_s
 - G_i (G inibitorie). Inibiscono AC e, quindi, la sintesi di cAMP. Il recettore muscarinico dell'acetilcolina cardiaca è un esempio di recettore accoppiato a G_i ; il suo ruolo è soprattutto quello di diminuire la frequenza cardiaca.
- **Fosfolipasi C (PLC)**. È un enzima il cui ruolo è quello di catalizzare la trasformazione del *fosfatidilinositolo bisfosfato (PIP₂)* in *inositolo tri-fosfato (IP₃)* e *diacilglicerolo*.

Le proteine G che agiscono su PLC vengono indicate con G_q .

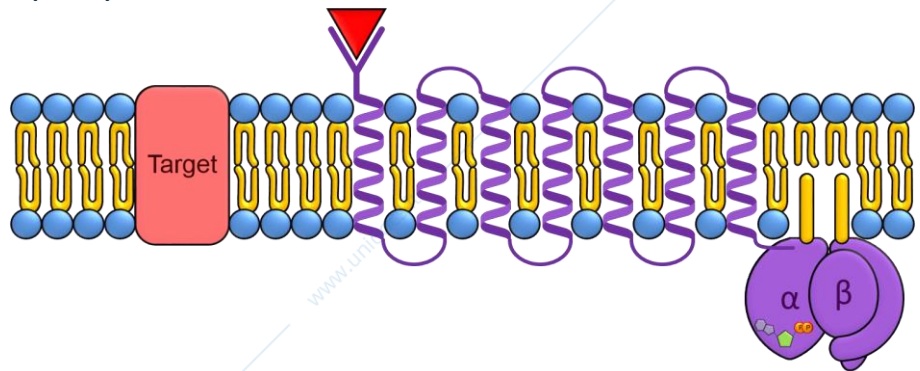
Il diacilglicerolo rimane nella membrana e, insieme a ioni Ca^{2+} (liberati dal reticolo endoplasmatico grazie ad IP_3), attiva un altro enzima di membrana, presente sul versante intracellulare: la *proteina - chinasi C (PKC)*. La PKC, a questo punto, fosforila una serie di proteine responsabili della risposta cellulare all'attivazione del recettore.

Recettori accoppiati a proteine G_q sono responsabili dell'attivazione di diverse proteine coinvolte nella crescita e nel ciclo cellulare. Alterazioni a loro carico si ripercuotono soprattutto sulla PKC, determinando l'insorgenza di tumori.

Accanto alle proteine G, esistono le *piccole proteine G*, che non sono associate a membrana ma mediano diverse cascate trasduttive all'interno della cellula.

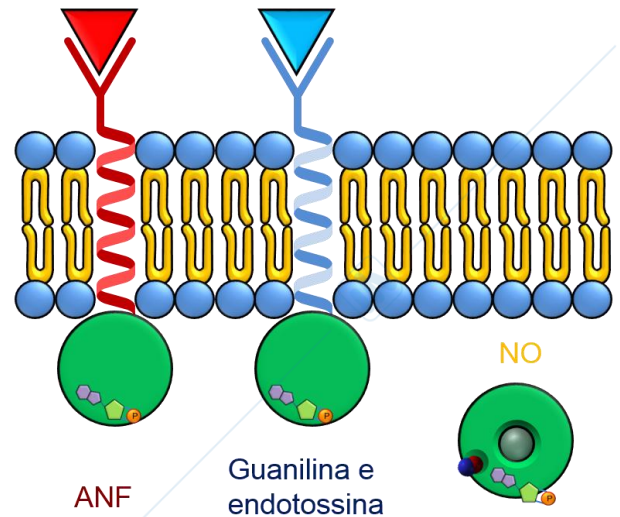
Recettori con attività guanilil ciclasica

Si tratta di recettori che hanno un'attività guanilil ciclasica intrinseca, attivata in seguito al legame con il loro ligando. Esistono due isoforme di questi recettori:





- Isoforma transmembrana, che lega il ligando all'esterno e attua la risposta sul versante citosolico. Sono recettori di questo tipo il recettore per l'*ANF* (*Atrial Natriuretic Factor*), un ormone responsabile dell'eliminazione di acqua con le urine in seguito ad un aumento del volume del sangue, o il recettore per la *guanilina*, una molecola che regola la secrezione di acqua nell'intestino, determinando la consistenza più o meno liquida delle feci.
- Isoforma citosolica, che è libera nel citosol ed è attivata dall'*ossido nitrico* (*NO*). Questa isoforma è presente in diversi tessuti con azioni diverse:
 - Nel cuore promuove il rilassamento della muscolatura
 - Nei vasi, in generale, promuove una vasodilatazione, quindi un maggiore afflusso di sangue. Queste isoforme sono bersaglio del *viagra*, un farmaco utilizzato per il trattamento delle disfunzioni erettili maschili. Il *viagra* va ad inibire l'enzima *cGMP fosfodiesterasi*, responsabile della conversione di cGMP in un composto inattivo. In questo modo, la quantità di cGMP nel citosol rimane alta e la vasodilatazione dura maggiormente, garantendo un abbondante afflusso di sangue ai corpi cavernosi del pene.

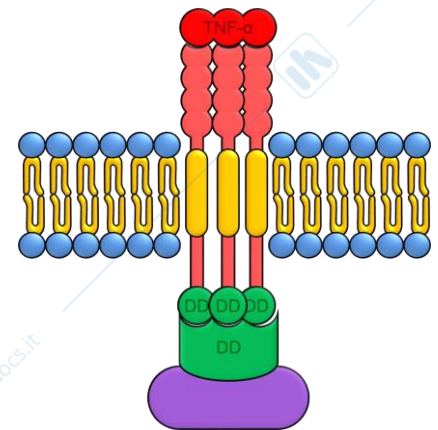


Recettori della famiglia del TNF (Tumor Necrosis Factor)

Si tratta di recettori che, a seguito del legame con il recettore, trimerizzano e si attivano. La peculiarità di questi recettori sta nel fatto che posseggono un *dominio di morte* sul versante intracellulare. Il dominio di morte si associa con domini di morte di altre proteine, determinando la cascata trasduttiva.

Esistono vari membri in questa famiglia. I più importanti sono:

- TNFR (TNF receptor). Il ligando è il TNF e l'effetto è la produzione di proteine e mediatori coinvolti nella risposta infiammatoria
- Fas. Il ligando è FasL e l'effetto è l'avvio del programma di morte cellulare programmata (apoptosi).

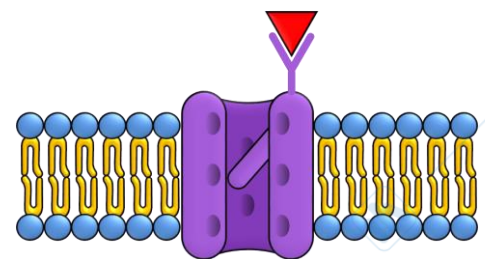


Recettori ionotropici

Si tratta di recettori che sono anche canali ionici. A seguito del legame con il loro ligando, si aprono e permettono il passaggio di ioni secondo gradiente elettro-chimico.

Un esempio di recettore ionotropico è il recettore nicotino dell'acetilcolina, situato a livello di diverse sinapsi. A seguito del legame con l'acetilcolina, il recettore si apre permettendo l'ingresso di Na^+ nell'elemento postsinaptico.

In questo modo, si ha il passaggio dell'informazione da un neurone all'altro.



Antigeni di riconoscimento

La membrana contiene particolari glicoproteine che rappresentano una sorta di "targa". In base a questa combinazione di glicoproteine, la cellula viene riconosciuta come facente parte del sé (self), ossia dello stesso organismo a cui appartiene.

L'insieme di queste glicoproteine è chiamato complesso maggiore di istocompatibilità (MCH).



Tutte le cellule di uno stesso organismo hanno la stessa targa (combinazione di glicoproteine) e questa è diversa da tutte le altre targhe presenti sulle cellule degli altri organismi (siano essi persone o microbi). Solo in un caso le targhe tra organismi diversi sono uguali, nei gemelli monovulari.

In questo particolare caso, tutte le cellule di un gemello hanno la stessa identica targa delle cellule dell'altro gemello.

Il meccanismo della targa permette al sistema immunitario (i vigilantes di un organismo) di riconoscere ciò che appartiene all'organismo che devono proteggere (self) da ciò che è estraneo (detto anche non-self). Quando il sistema immunitario individua un non-self (per esempio, un microbo od una cellula tumorale) lo attacca e lo distrugge. Questo compito è svolto da alcune cellule chiamate Natural Killer (NK), che presentano dei recettori capaci di riconoscere le cellule "self" da quelle "not-self", e distruggere quest'ultime.

Questo tipo di difesa entra in funzione nelle infezioni da parte di microbi oppure nei confronti di cellule tumorali.

Purtroppo, però, in alcuni particolari casi questo meccanismo può rendersi responsabile di problemi. Per esempio, ci sono malattie, dette autoimmunitarie, in cui il sistema di sorveglianza, per errore, attacca strutture proprie dell'organismo (self), portando a distruzione l'organo interessato (un esempio è la tiroidite autoimmunitaria ed il diabete mellito di tipo I).

In altri casi, invece, questo meccanismo di riconoscimento può impedire la cura di malattie. Tale è caso dei trapianti di organi. Quando un organo è irrimediabilmente ammalato, esso può essere sostituito con un altro organo, derivante da un donatore vivente (per esempio, trapianto di rene) o da donatore deceduto (per esempio trapianto di cuore). In questi casi, il trapianto degli organi (che salverebbe la vita al paziente ammalato) viene contrastato proprio dal sistema di riconoscimento, il quale fa sì che il nuovo organo non venga accettato e, pertanto distrutto. Per fortuna, la moderna medicina ha a disposizione farmaci (detti anti-rigetto) che bloccano l'attacco e la distruzione dell'organo trapiantato da parte del sistema immunitario, consentendo, così, al paziente di sopravvivere.

