

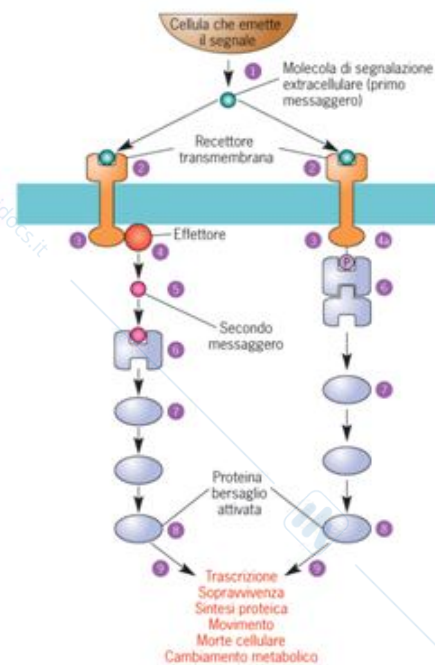
Segnalazione cellulare e trasduzione del segnale

Comunicazione fra le cellule

Le cellule comunicano e interagiscono tra loro tramite il fenomeno della **segnalazione cellulare**

Una **cellula segnalatrice** produce una **molecola segnale**, riconosciuta da una **cellula bersaglio**, per mezzo di una **proteina recettore**, che a sua volta produce **segnali intracellulari**

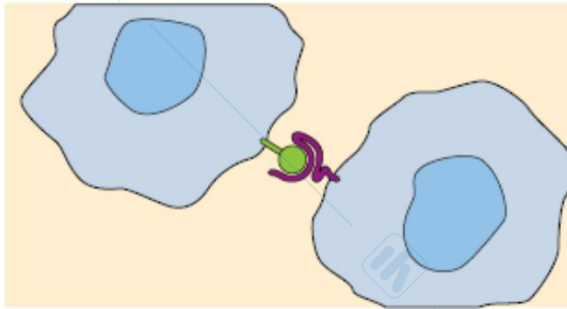
L'intero processo che traduce l'informazione portata dal messaggero extracellulare in cambiamenti intracellulari è chiamato **trasduzione del segnale**



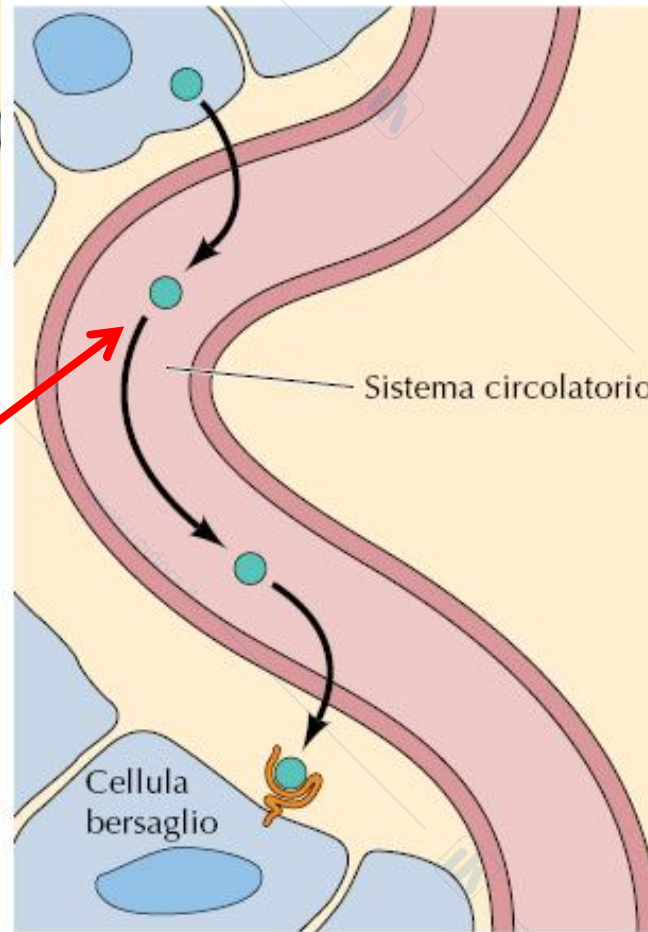
I segnali possono avere efficacia a **breve** o **lungo raggio**

MEDIATORI LOCALI

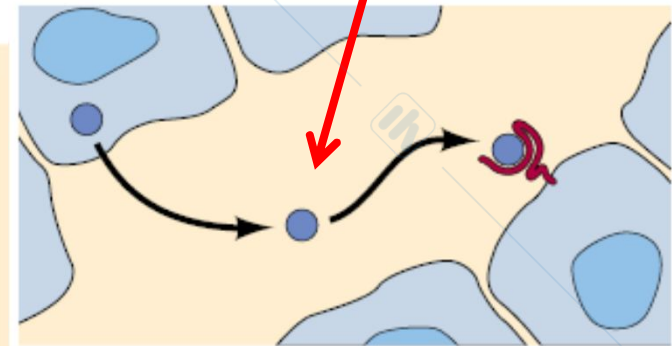
Segnalazione diretta cellula-cellula



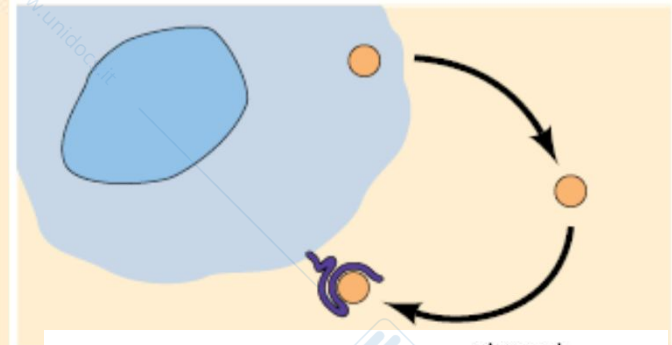
Segnalazione mediata da molecole secrete
(A) Segnalazione endocrina



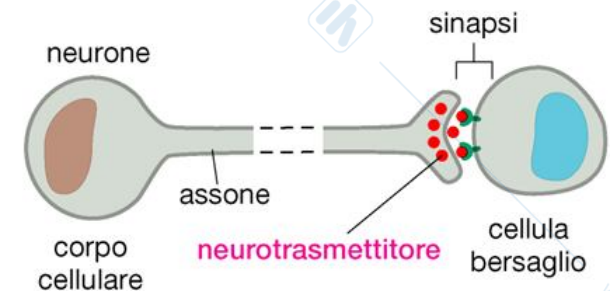
(B) Segnalazione paracrina



(C) Segnalazione autocrina

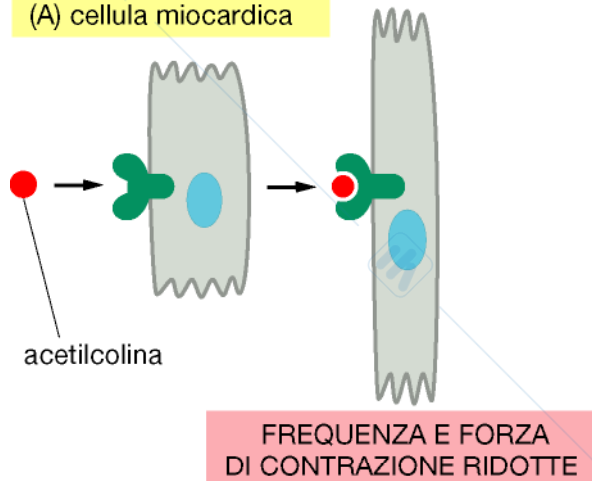


ORMONI

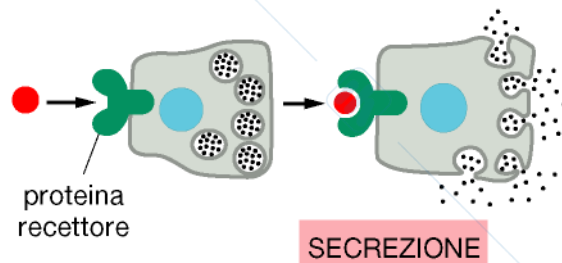


Cellule differenti possono rispondere in maniera diversa allo stesso segnale

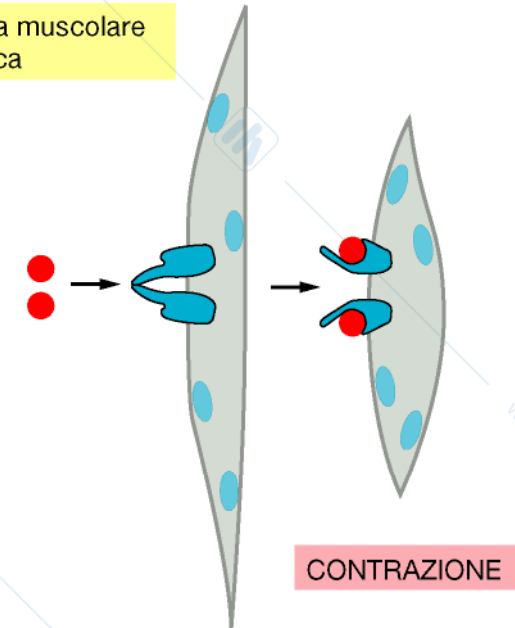
(A) cellula miocardica



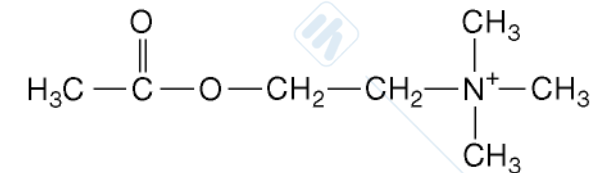
(B) cellula di ghiandola salivare



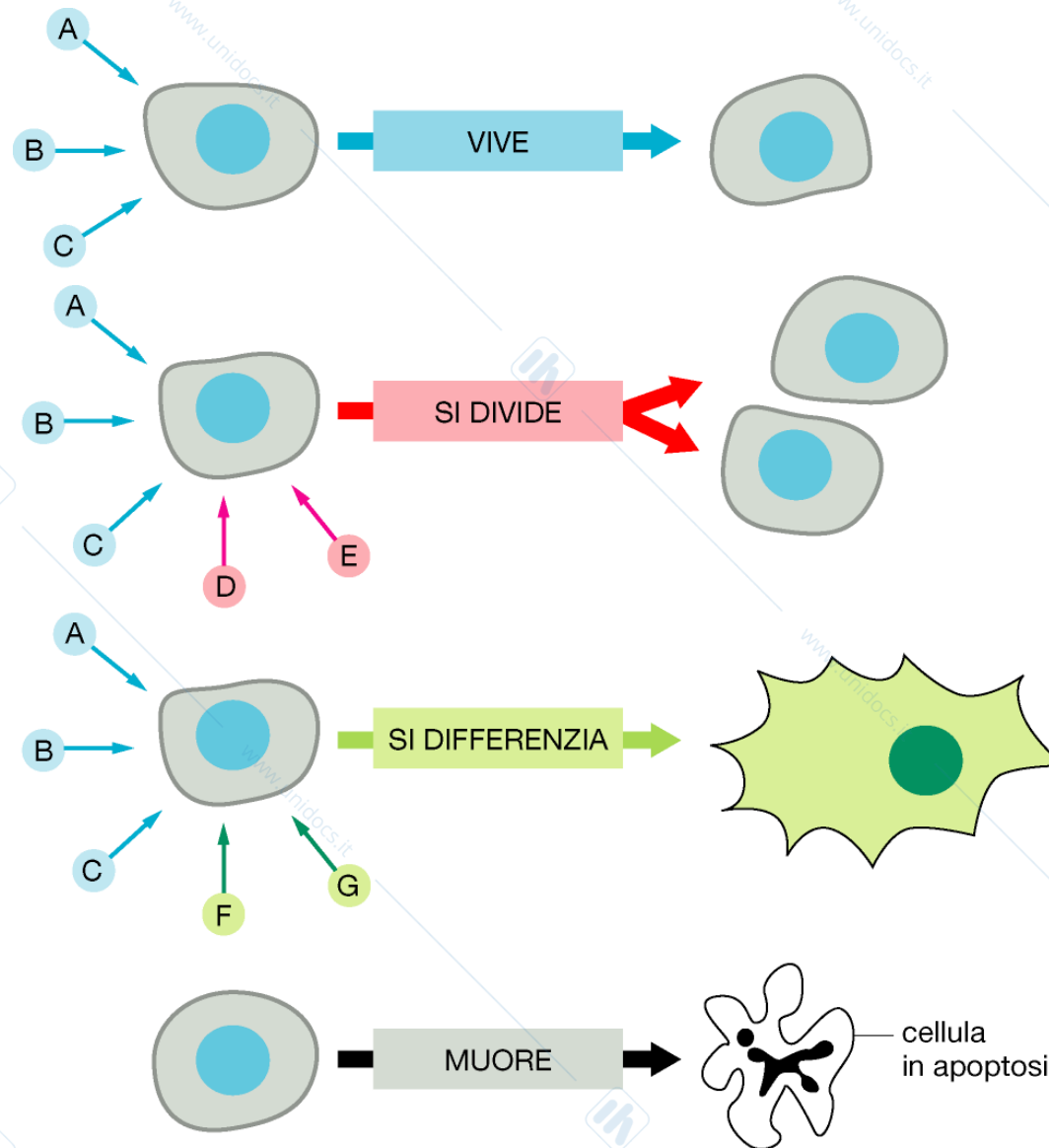
(C) cellula muscolare scheletrica



(D) acetilcolina

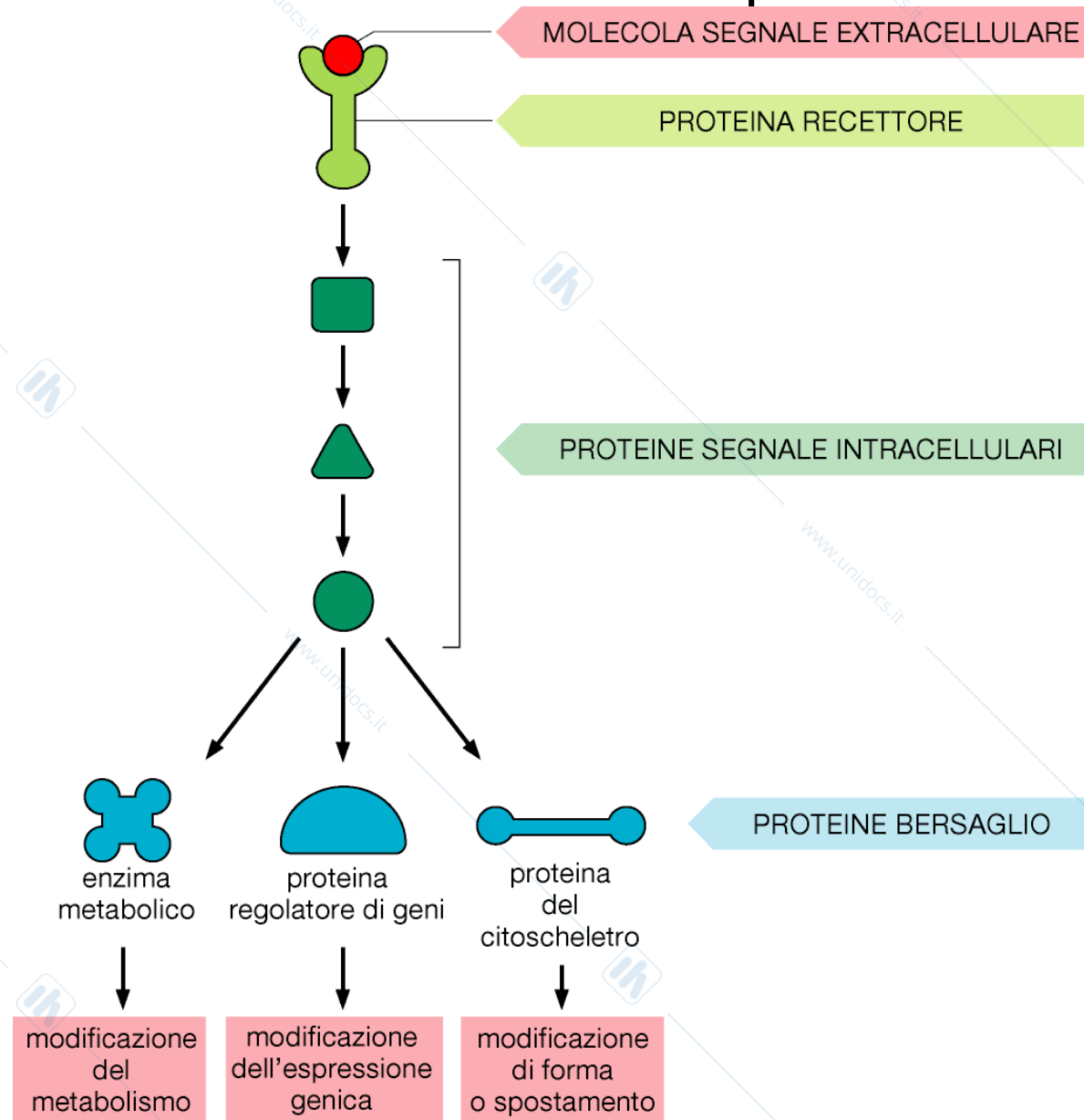


Ogni cellula possiede un corredo di **recettori diversi**

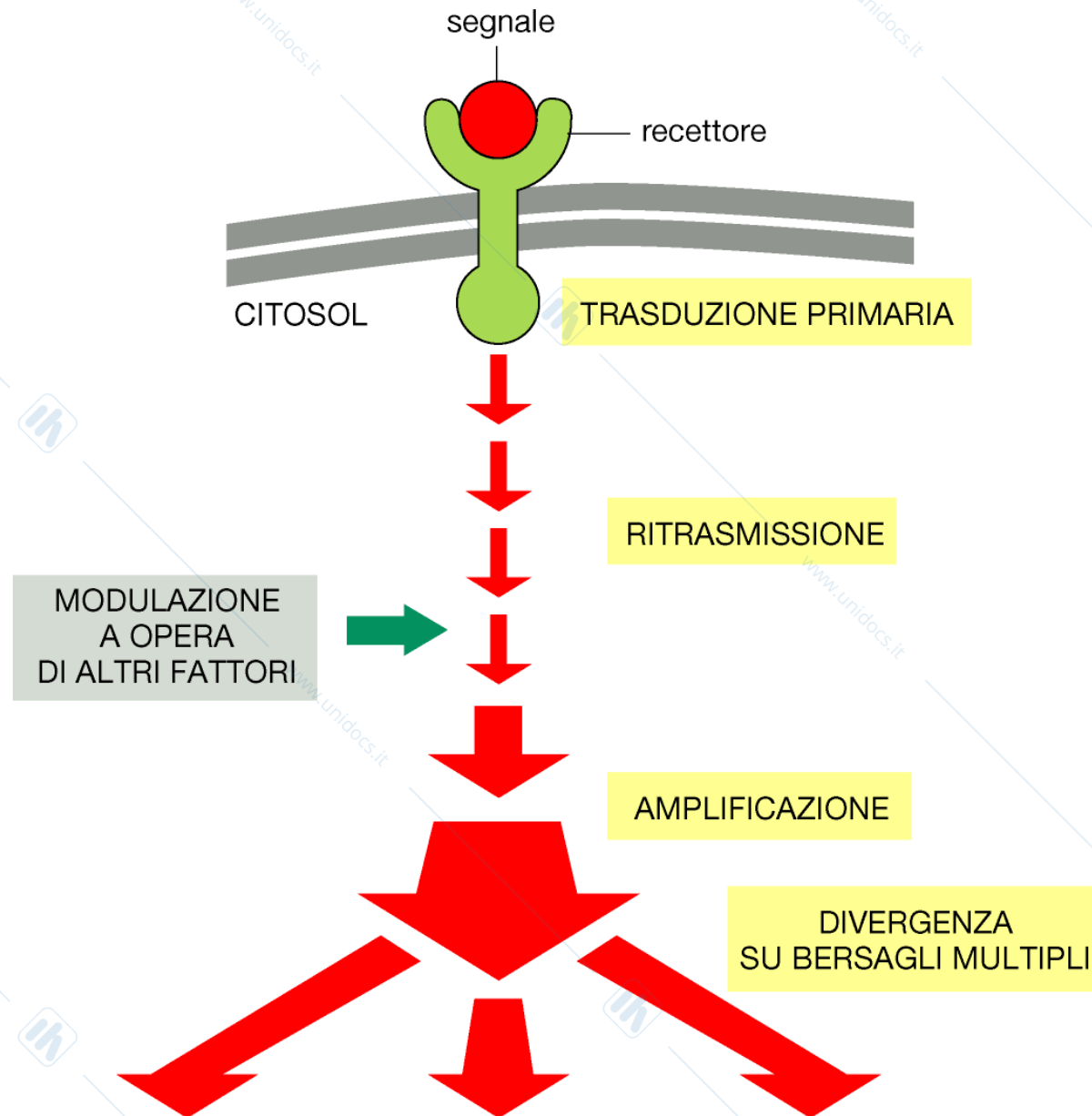


I sistemi di trasmissione interna dei vari segnali interagiscono

I **messaggeri extracellulari** inducono **risposte intracellulari** influenzando l'attività di molte proteine cellulari



Sistemi di **segnalazione cellulare a cascata**

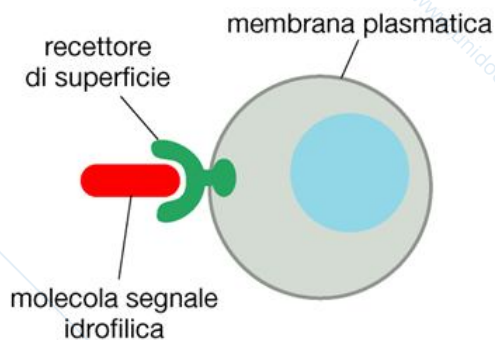


Molecole segnale extracellulari:

- Piccole molecole come amminoacidi e loro derivati. Costituiscono neurotrasmettitori e ormoni
 - Gas come NO e CO
 - Ormoni steroidei, derivati del colesterolo
- Ecosanoidi, molecole non polari derivate dall'acido arachidonico
- Proteine, transmembrana, della matrice extracellulare o secrete nello spazio extracellulare

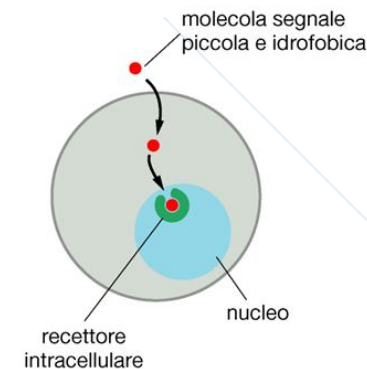
In generale **si possono distinguere in:**

Molecole troppo grandi o troppo idrofiliche per attraversare la membrana



La loro azione dipende dalla presenza di **recettori di superficie**

Molecole piccole idrofobiche che diffondono attraverso la membrana



Attivano **enzimi interni** o legano **recettori intracellulari** che regolano l'**espressione genica**

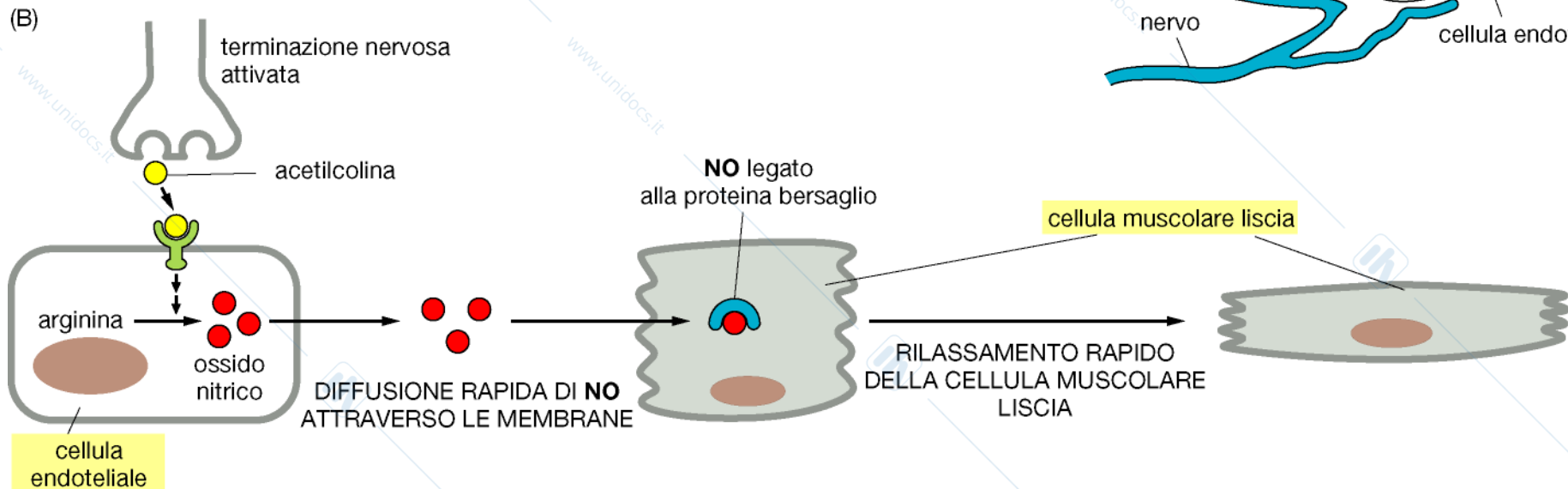
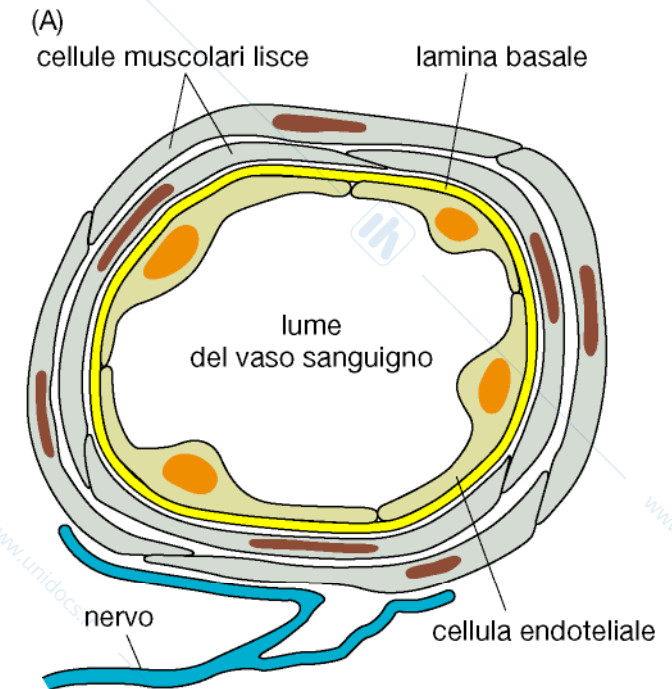
Per **risposte rapide** la **strategia enzimatica** è la più efficace

Esempio dell'ossido nitrico (**NO**)

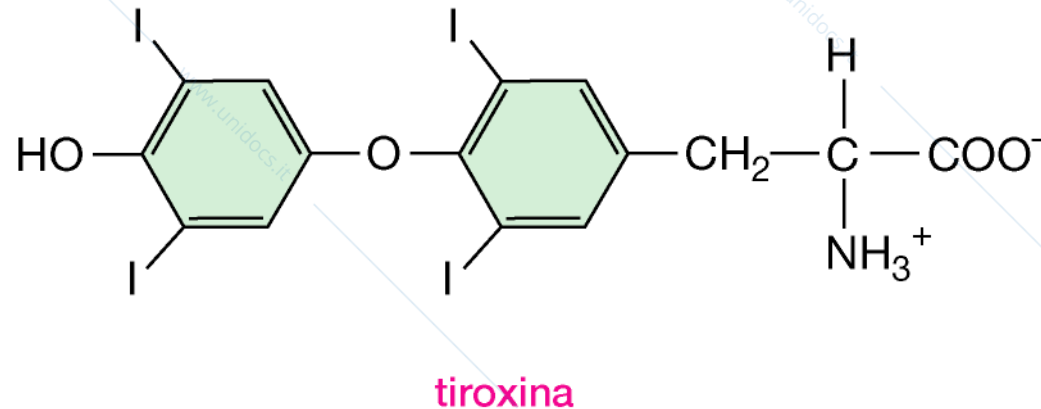
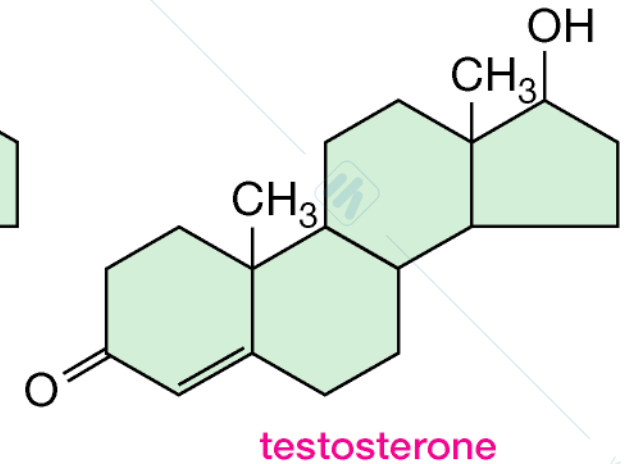
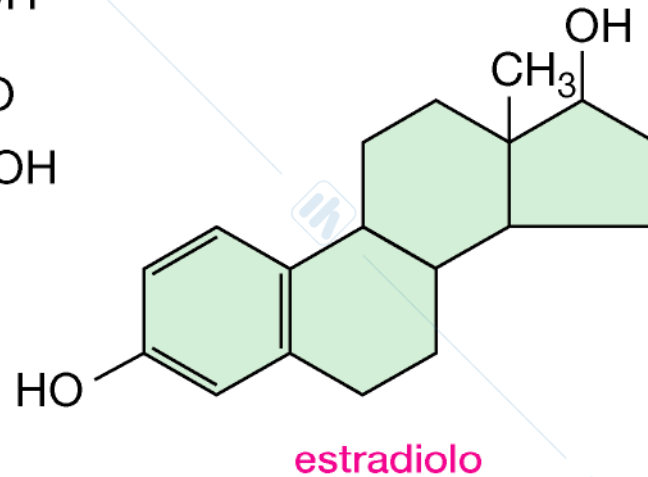
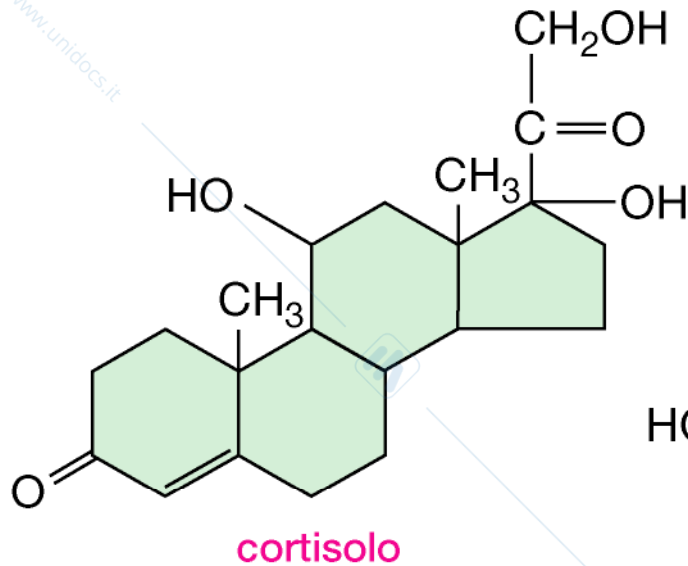
Vedi pazienti con **angina** trattati con **nitroglicerina**, che nel corpo si converte in NO e fa rilassare le arterie coronarie

Anche **terminazioni nervose inducono vasodilatazione tramite NO** (vedi erezione)

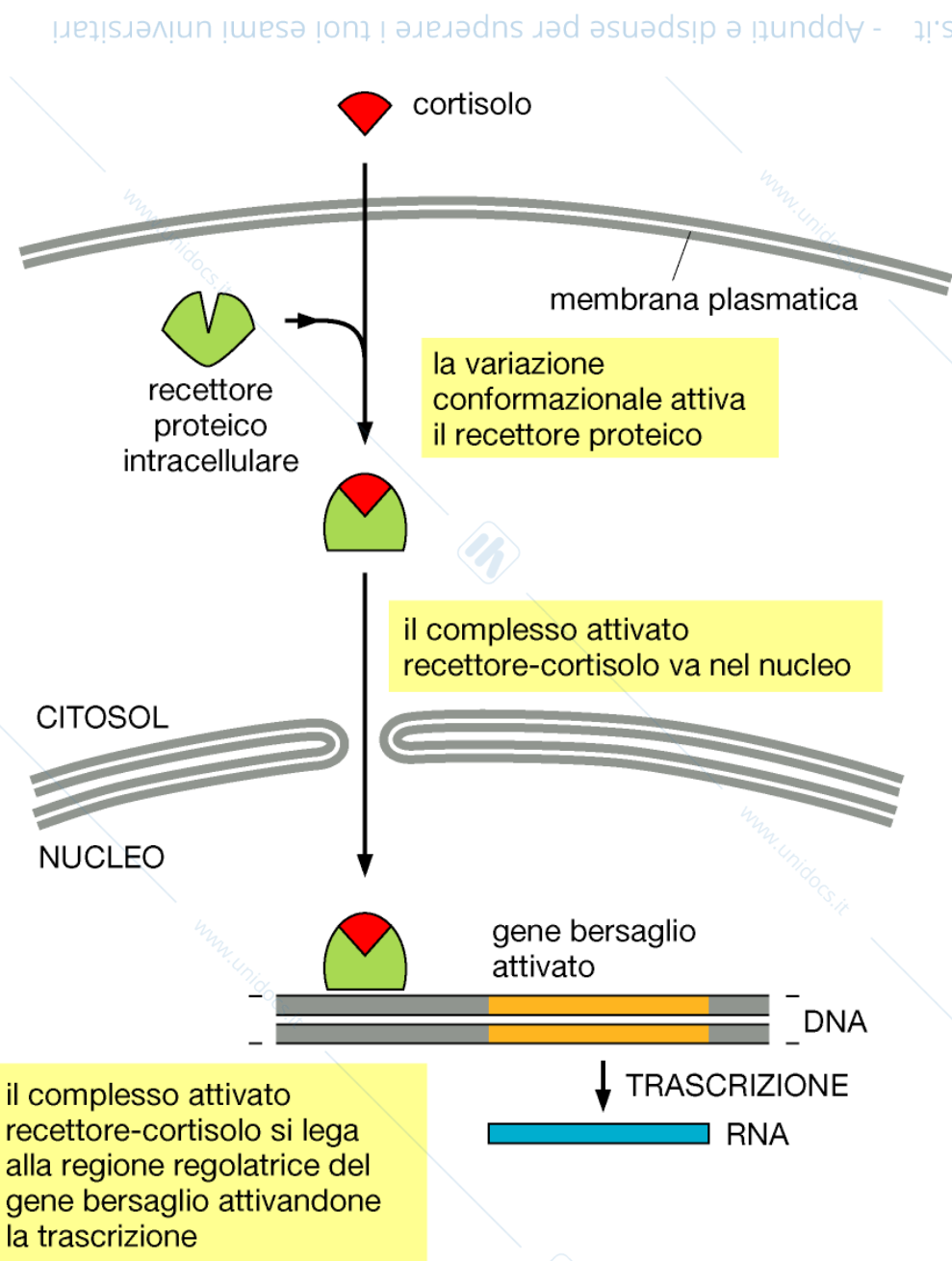
In molte cellule bersaglio **NO si lega alla guanilato ciclasi**, che catalizza la **formazione di GMP ciclico**, segnale intracellulare che porta alla risposta finale. Il viagra blocca la degradazione del GMP ciclico



Alcuni **ormoni attraversano la membrana** cellulare e si legano a **recettori intracellulari**



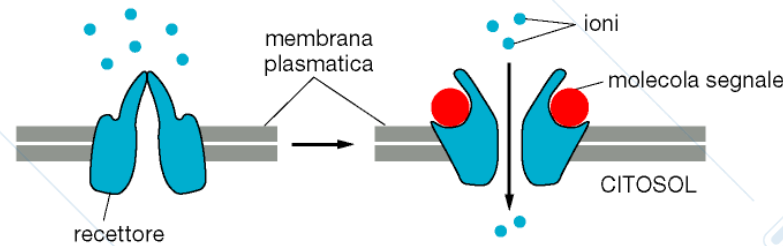
Ormoni **steroidi** e **tiroidei**



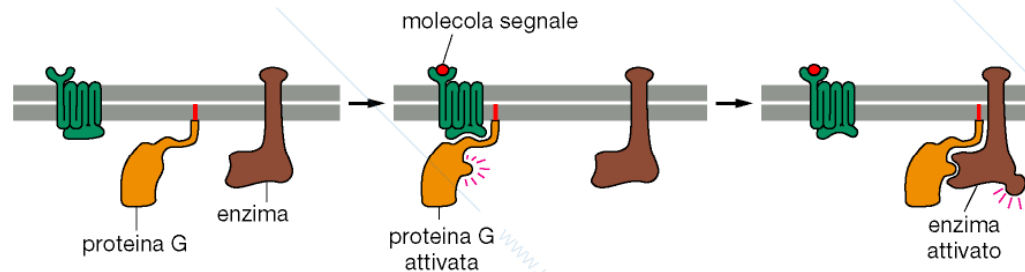
Negli uomini la **mancaza di recettore per il testosterone**, responsabile nel maschio della formazione dei genitali esterni e dello sviluppo del cervello e dei caratteri sessuali secondari, causa gravi conseguenze

Oltre ai pochi recettori intracellulari si distinguono tre grandi classi di **recettori di superficie**

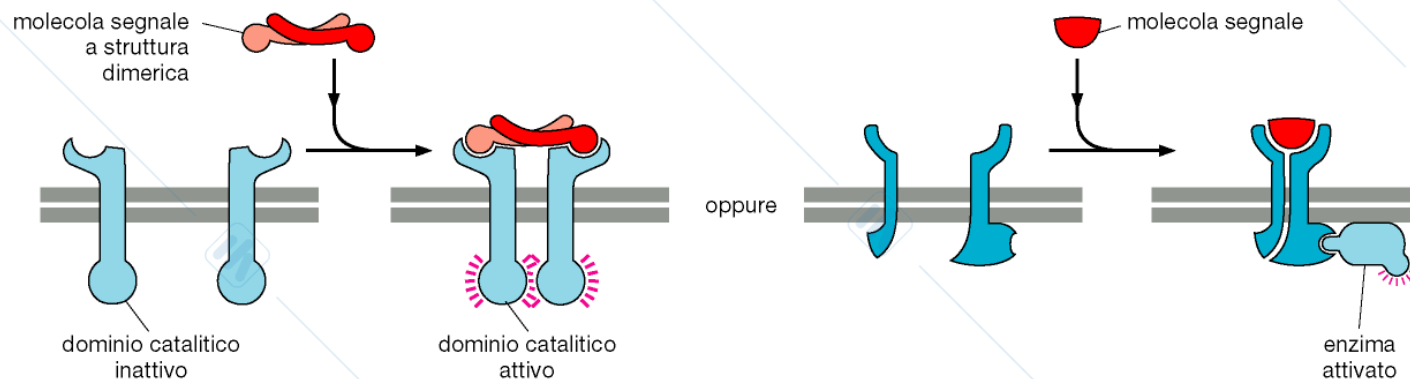
(A) **RECETTORE ANNESSO A CANALI IONICI**



(B) **RECETTORE ACCOPPIATO A UNA PROTEINA G**



(C) **RECETTORI LEGATI A ENZIMI**



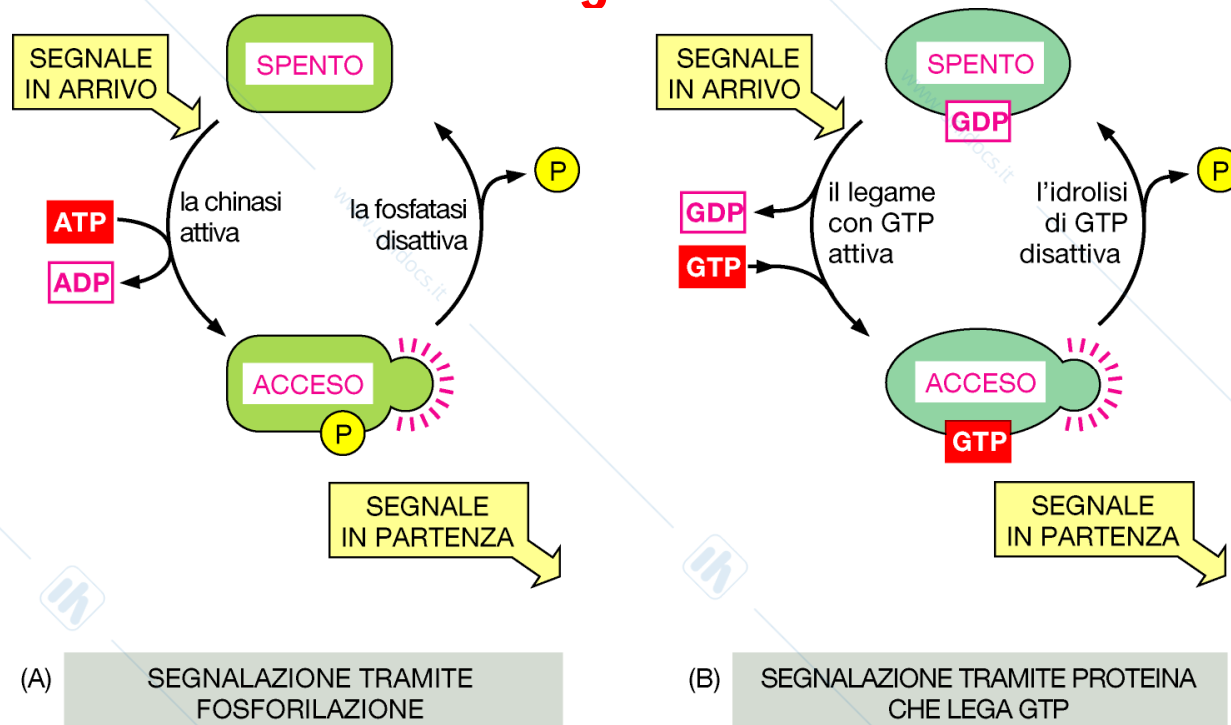
I **recettori** annessi a **canali ionici** sono importanti per la trasmissione rapida attraverso le **sinapsi** del sistema nervoso; gli altri due tipi sono presenti in generale su tutte le cellule

I recettori di superficie cellulare rappresentano anche un bersaglio per sostanze estranee, quali **farmaci, stupefacenti, veleni**

Interruttori molecolari

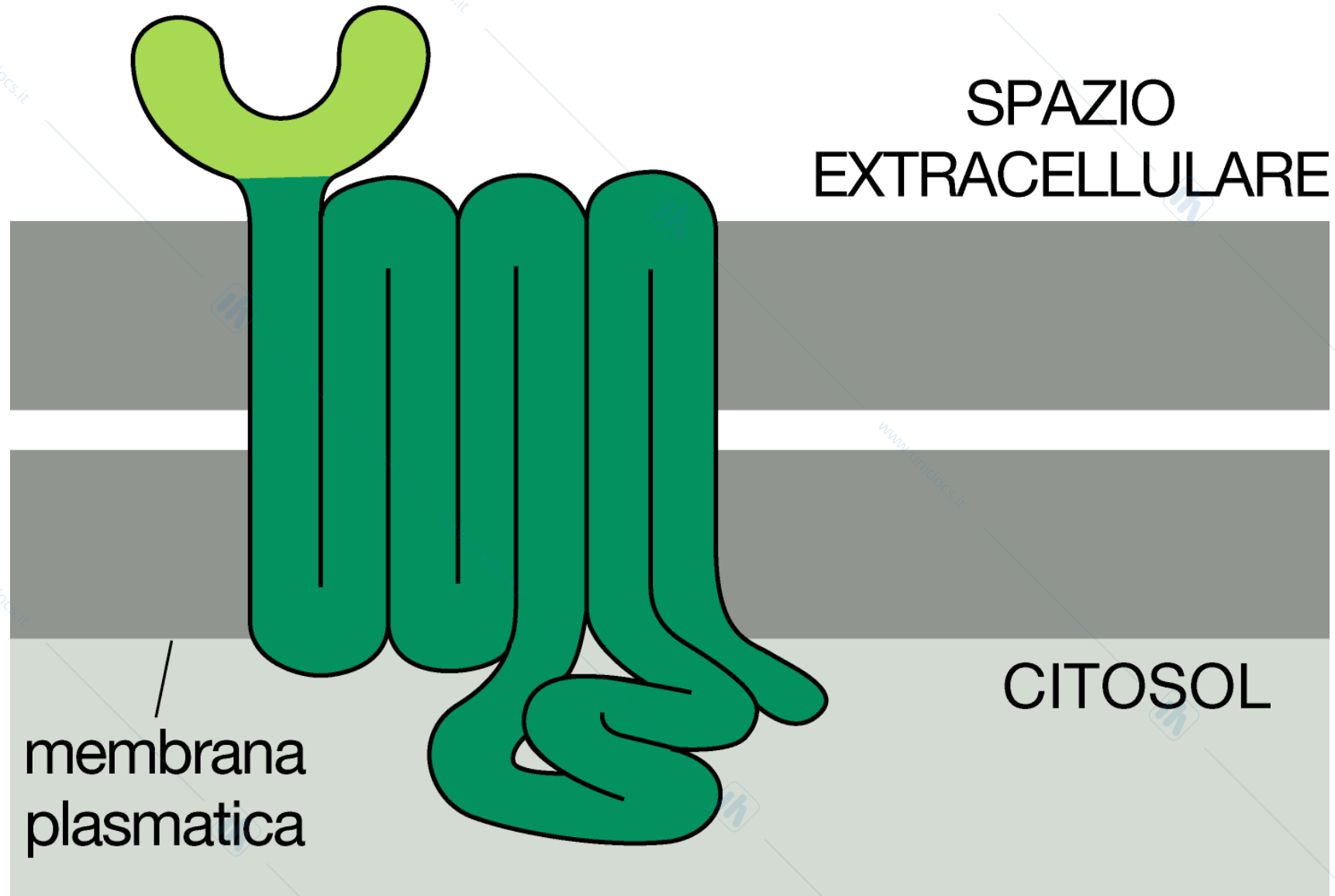
I segnali extracellulari che arrivano ai recettori accoppiati alle proteine G e ai recettori legati ad enzimi, passano a **molecole intracellulari**, per lo più **proteine** ma anche **piccole molecole** come GMP ciclico, AMP ciclico e Ca^{2+}

Le proteine segnale interne si comportano in genere come **interruttori molecolari** ed appartengono principalmente a due categorie: **proteine "accese o spente" da chinasi/fosfatasi** e **proteine che legano GTP**

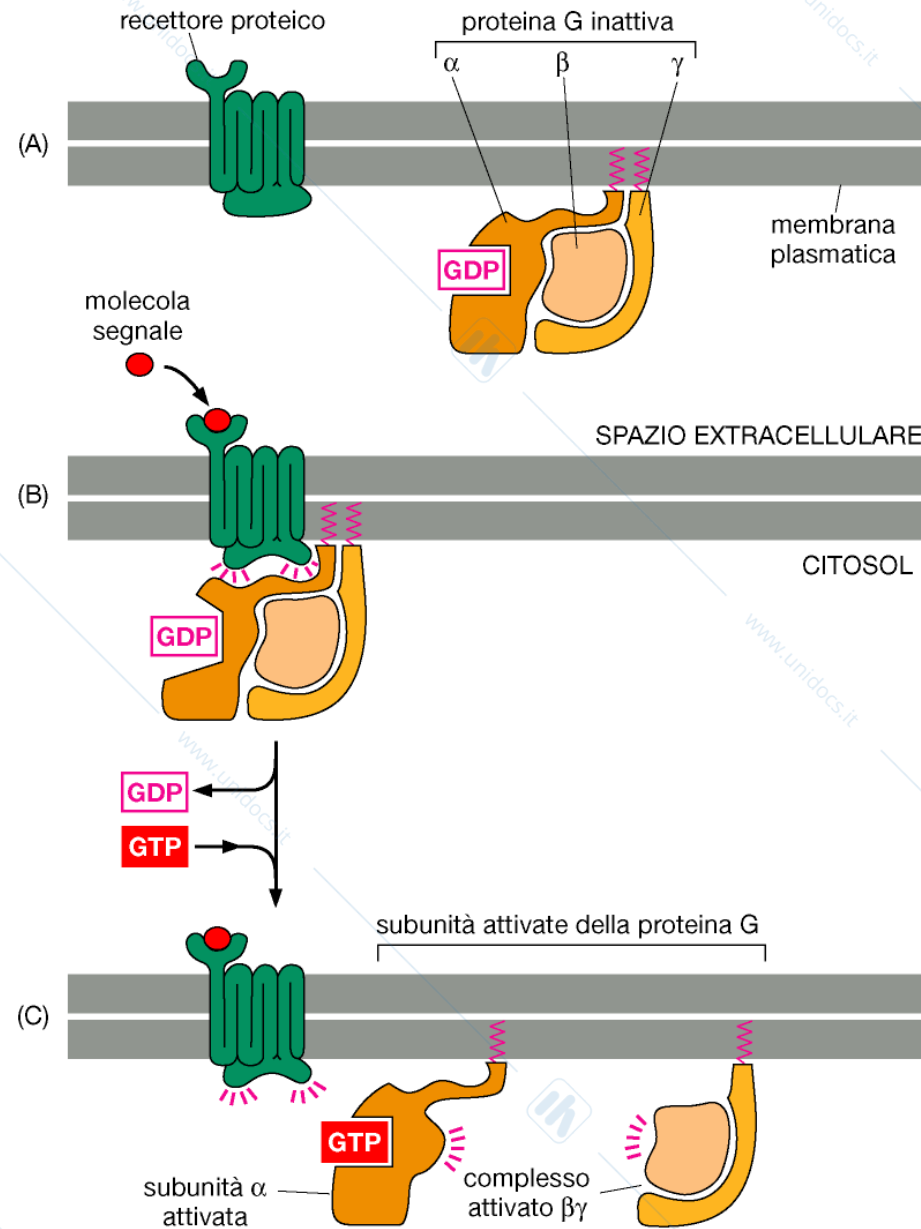


RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G

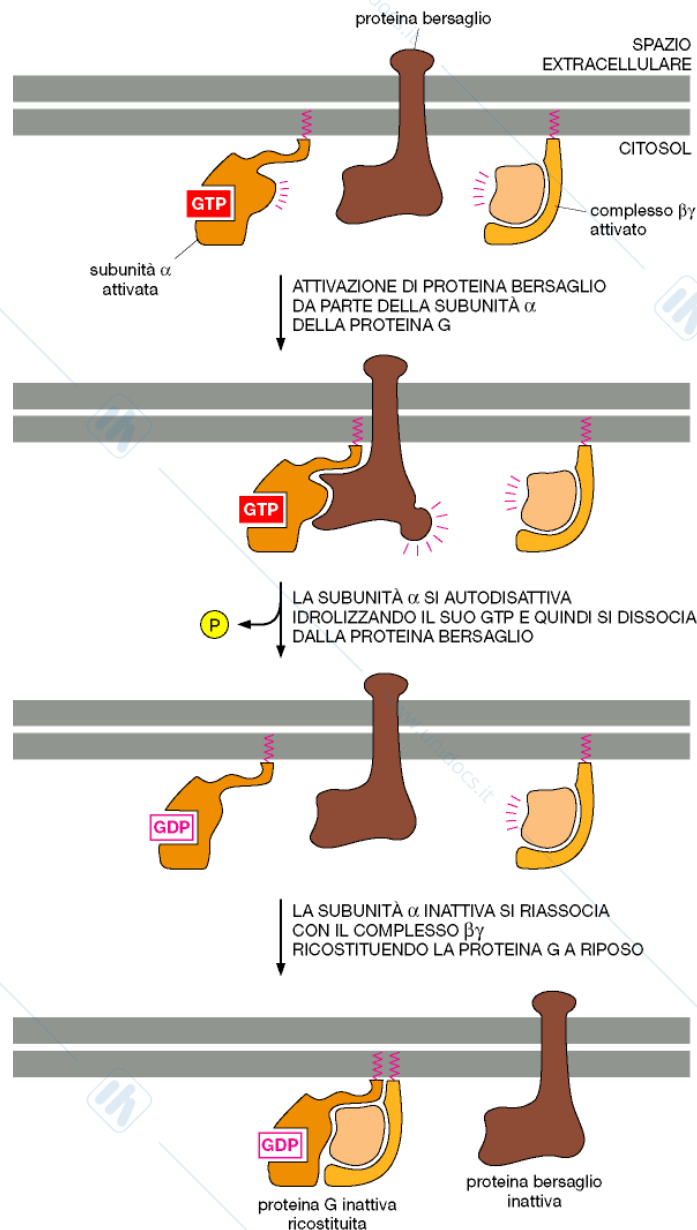
Costituiscono la **più grande famiglia di recettori di superficie**



Attivato dal ligando, il **recettore** interagisce con una **proteina G**



La durata di attivazione delle subunità α e $\beta\gamma$ dipende dal comportamento della **subunità α (*GTPasica*)**

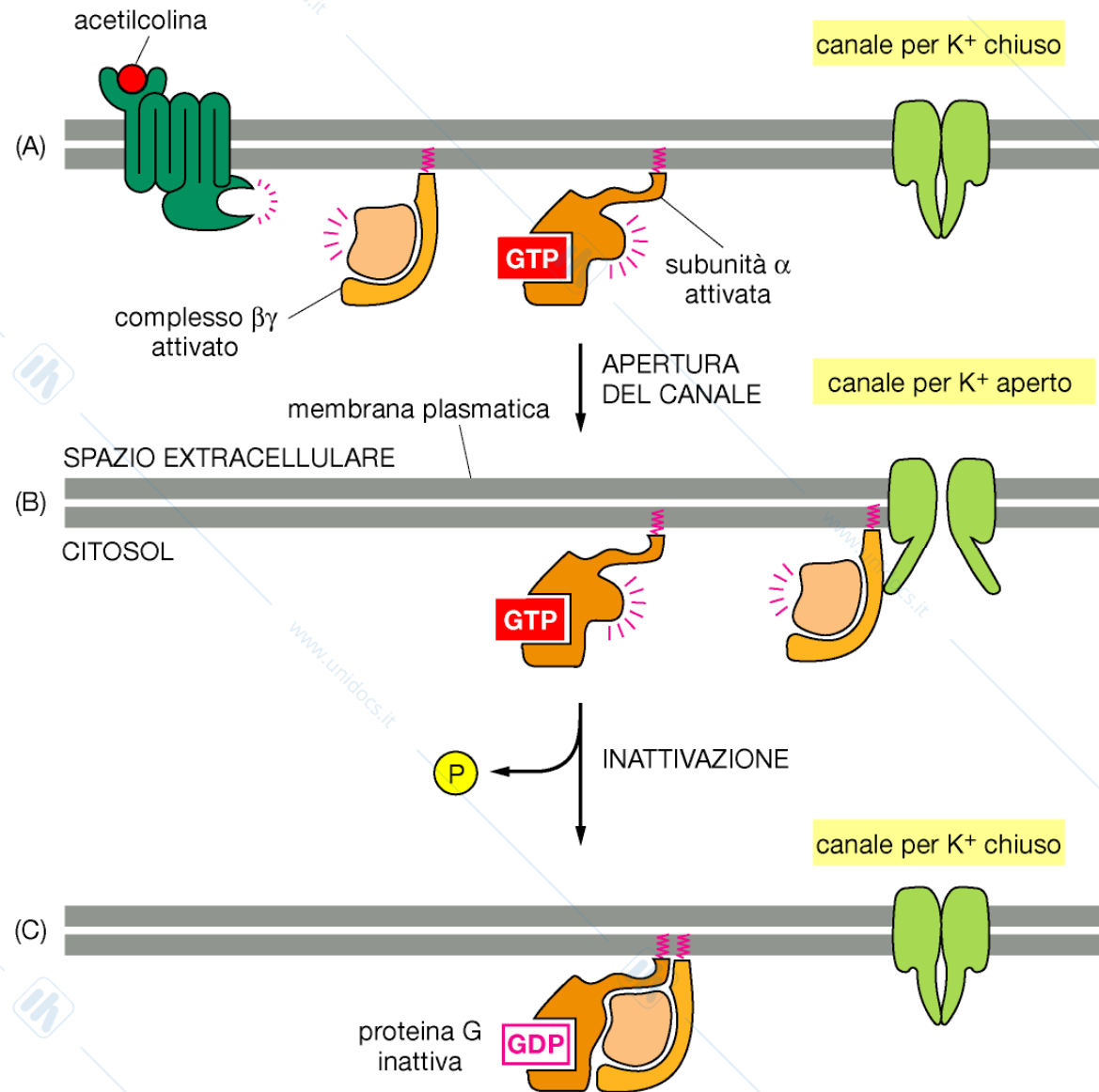


La **tossina colerica (*Vibrio cholerae*)** agisce a livello intestinale, modificando la **subunità α** di una proteina G_s (che stimola l'adenil ciclasi) che quindi **non idrolizza più GTP**; si **continua a trasmettere il segnale**, dalla cellula escono Cl^- ed acqua, con conseguente diarrea disidratazione gravi

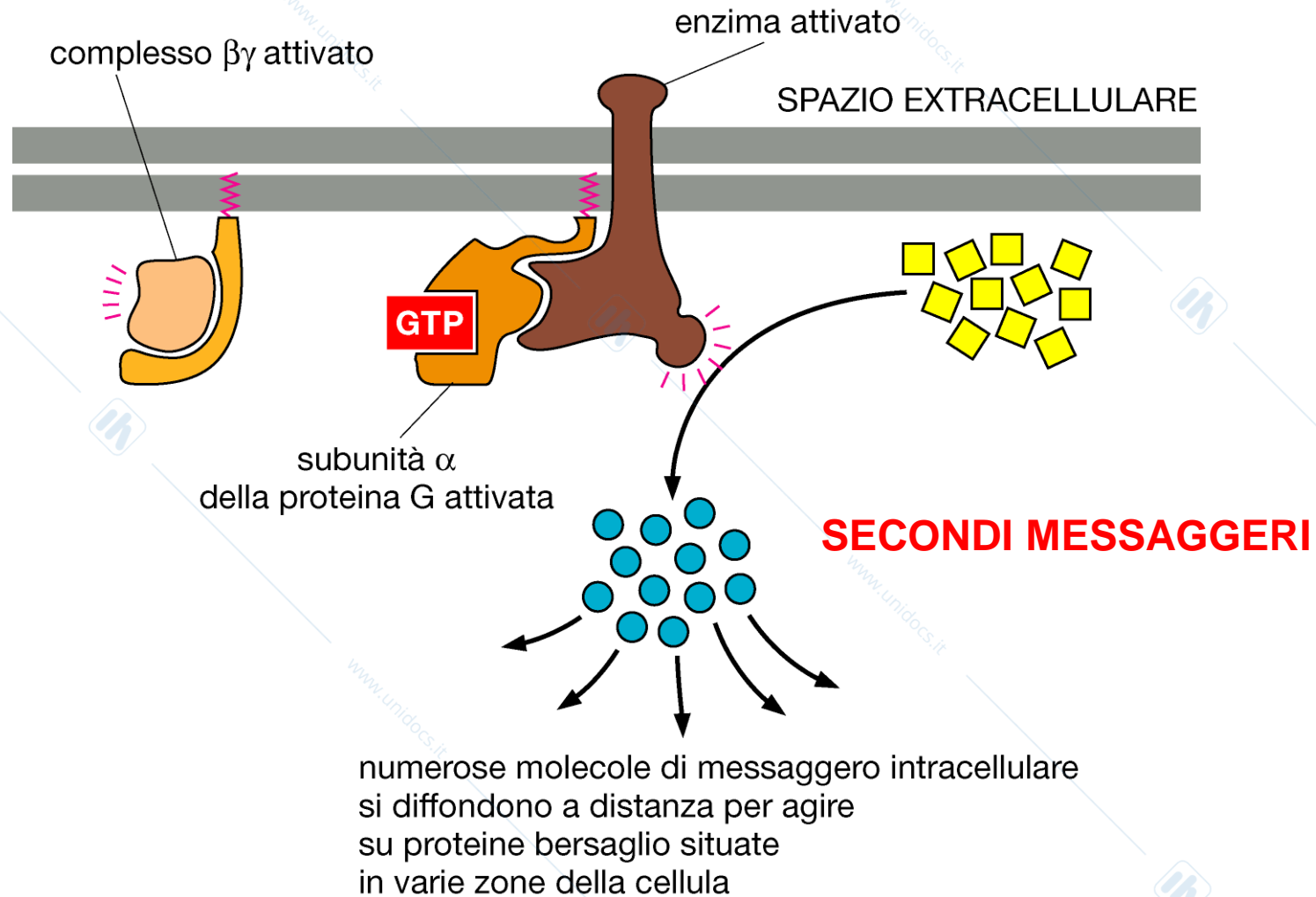
La **tossina pertussica (*Bordetella pertussis*)** modifica a livello polmonare la **subunità α** di una proteina G_i (che inibisce l'adenil ciclasi), **bloccandola nello stato inattivo legato al GDP** e ne consegue un **segnale prolungato**

Proteine G e regolazione di canali ionici

Esempio: rallentamento del battito cardiaco



Proteine G e attivazione di enzimi di membrana



Fra gli enzimi attivati da proteine G sono importanti l'**adenilato ciclasi**, che catalizza la produzione di **AMP ciclico**, e la **fosfolipasi C**, responsabile della produzione di **inositol trifosfato** e **diacilglicerolo**

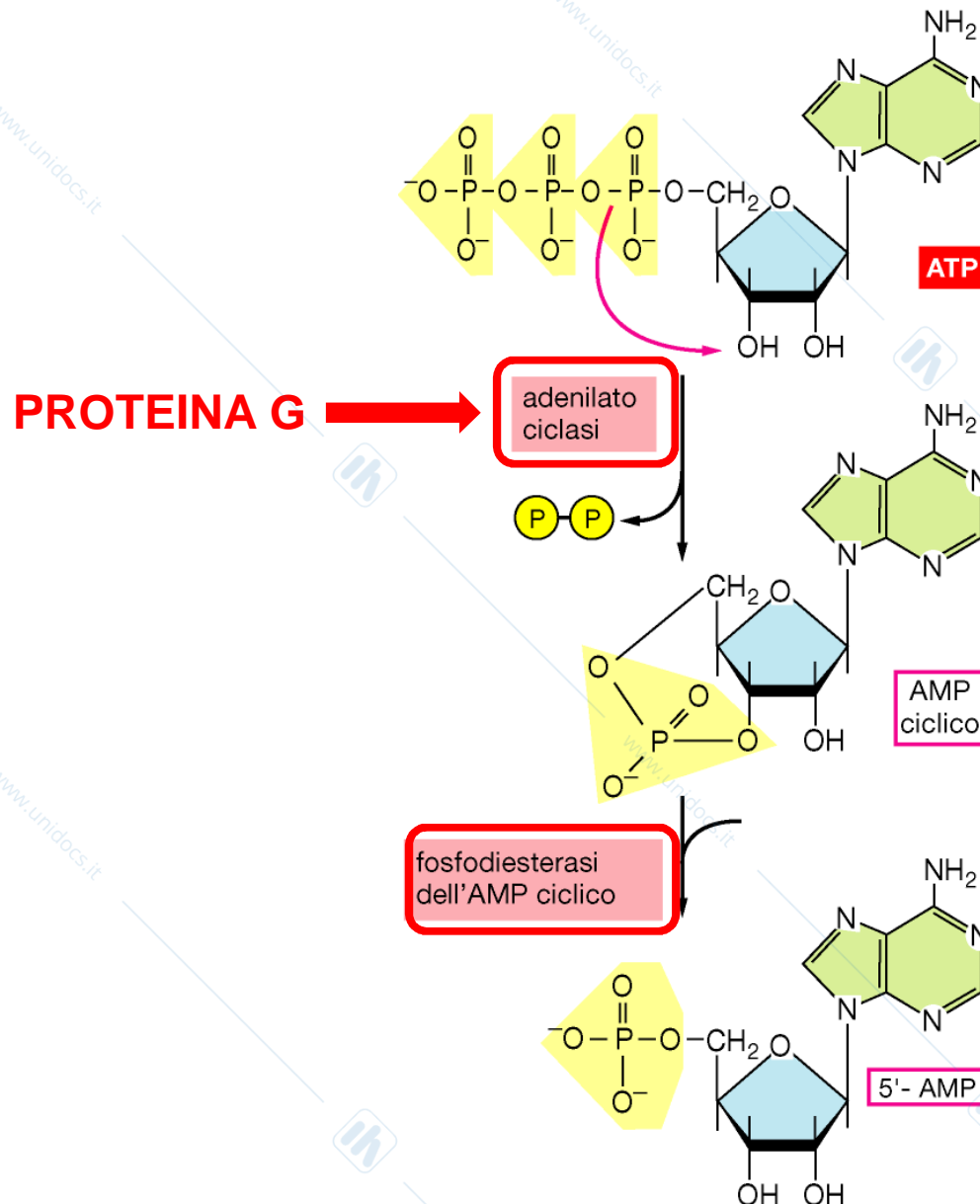
La via dell'AMP ciclico

In risposta a stimoli extracellulari la **concentrazione di cAMP** può aumentare o diminuire rapidamente

cAMP è idrosolubile e porta il segnale a proteine del citosol o negli organelli

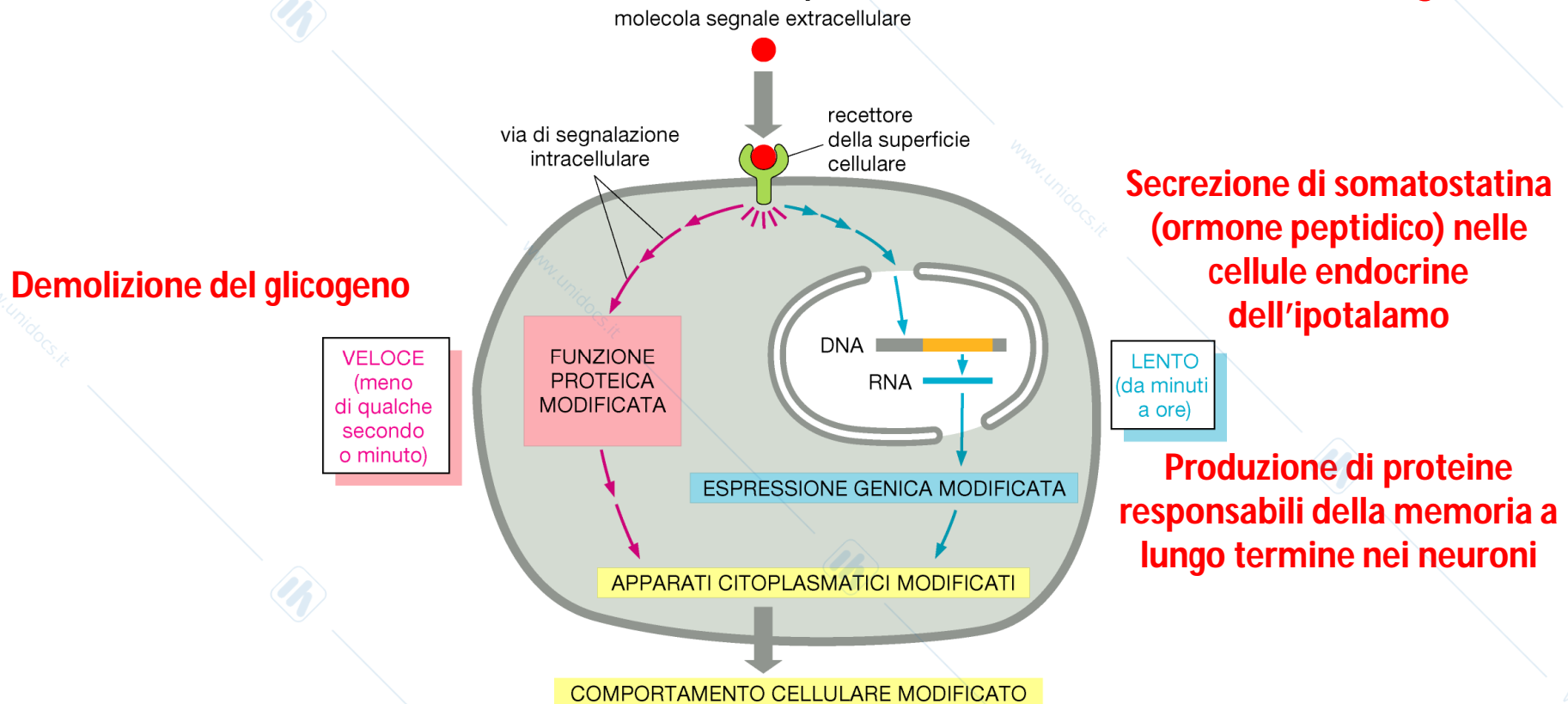
Molte risposte cellulari sono mediate da cAMP

Ad esempio l'**adrenalina**, prodotta dalle ghiandole surrenali quando una persona è spaventata o eccitata, determina un aumento della concentrazione di cAMP. Questo nelle cellule del muscolo scheletrico porta alla **demolizione del glicogeno**, nel tessuto adiposo alla **demolizione dei trigliceridi**

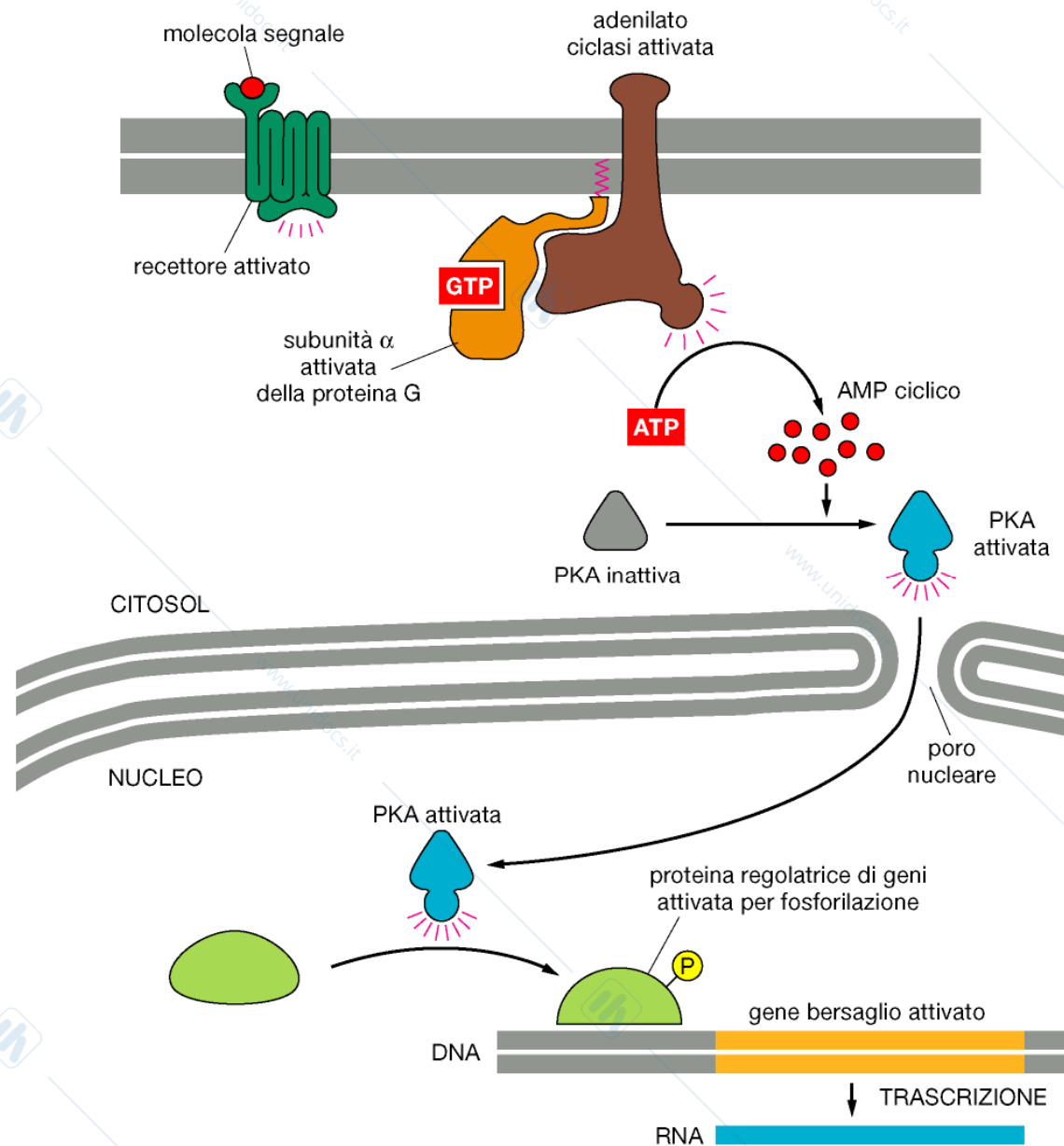


Il meccanismo di azione del cAMP in genere si esplica sull'enzima **protein-chinasi AMP ciclico-dipendente (PKA)** cAMP attiva la **PKA**, che in stato di quiescenza si trova associata ad un'altra proteina, determinandone un **cambio conformazionale** PKA attivata **fosforila** un residuo di **serina** o di **treonina** di **enzimi** intracellulari, modificandone l'attività

Gli **effetti** della via dell'AMP ciclico possono essere molto **rapidi** o **lenti** Oltre ad attivare enzimi, la via **cAMP** può attivare la **trascrizione di geni**

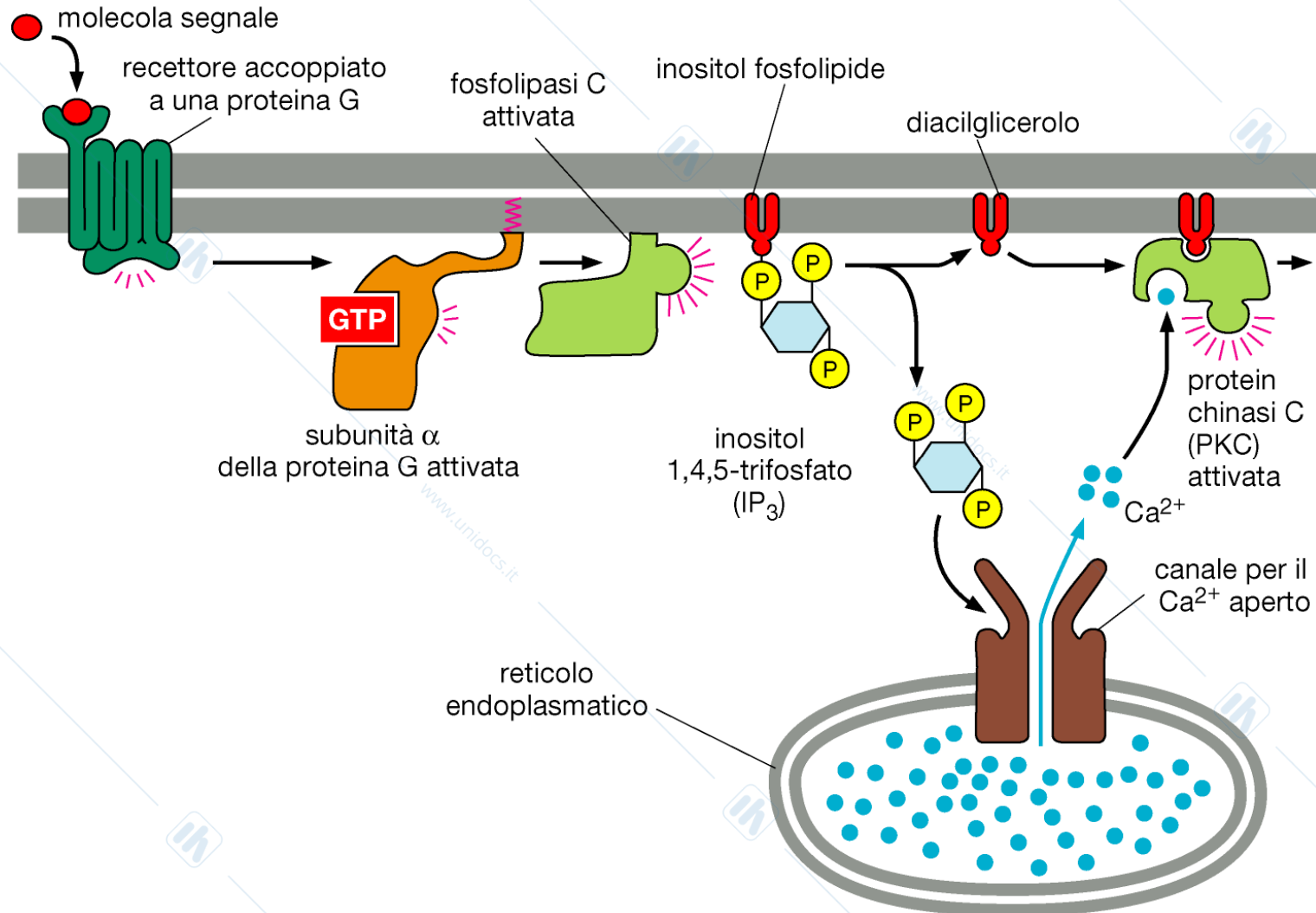


Attivazione della trascrizione genica tramite aumento della concentrazione di cAMP



La via del fosfolipide inositolo

In questo caso un tipo di **proteina G**, rispondendo a un segnale extracellulare, attiva l'enzima di membrana **fosfolipasi C**



Ca²⁺

La sua **concentrazione nel citosol** è **bassissima** rispetto a quella extracellulare e interna al reticolo endoplasmatico

Quando un segnale apre i canali **Ca²⁺** questo **irrompe nel citosol** generando **modificazioni in proteine citosoliche, proteine leganti lo ione Ca²⁺**

La più abbondante è la **calmodulina**, che attivata, dal calcio, si associa a **proteine bersaglio**

Una classe importante di proteine bersaglio è detta delle **chinasi CaM**, o **protein chinasi Ca²⁺/calmodulina dipendenti**

RECETTORI LEGATI A ENZIMI

Proteine transmembrana, con il dominio per il ligando rivolto verso la superficie esterna ed il dominio citoplasmatico con funzioni enzimatiche o legato ad enzimi

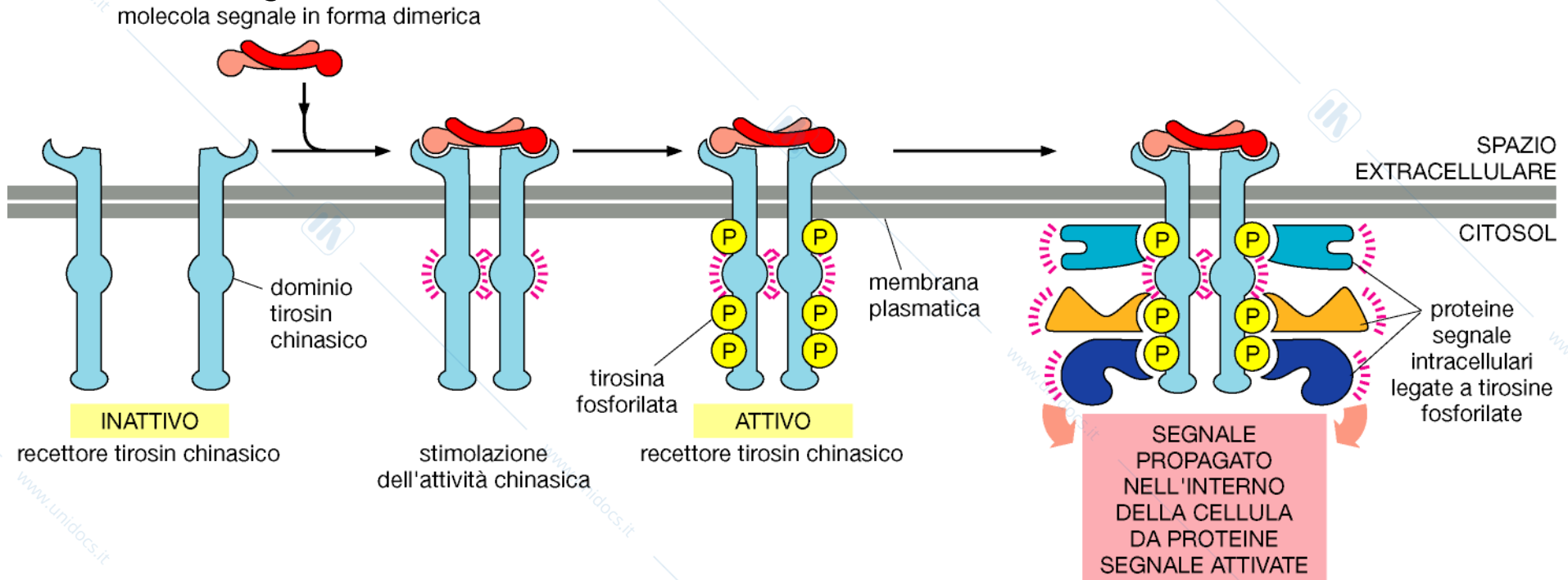
In genere rispondono a mediatori locali, sufficienti a basse concentrazioni e che suscitano **risposte di tipo lento**

Molto spesso alla fine questo tipo di risposta porta a **cambiamenti nell'espressione di determinati geni**

La classe più numerosa di recettori legati ad enzimi presenta un dominio citoplasmatico **tirosin protein chinase**

Recettori tirosin chinasi

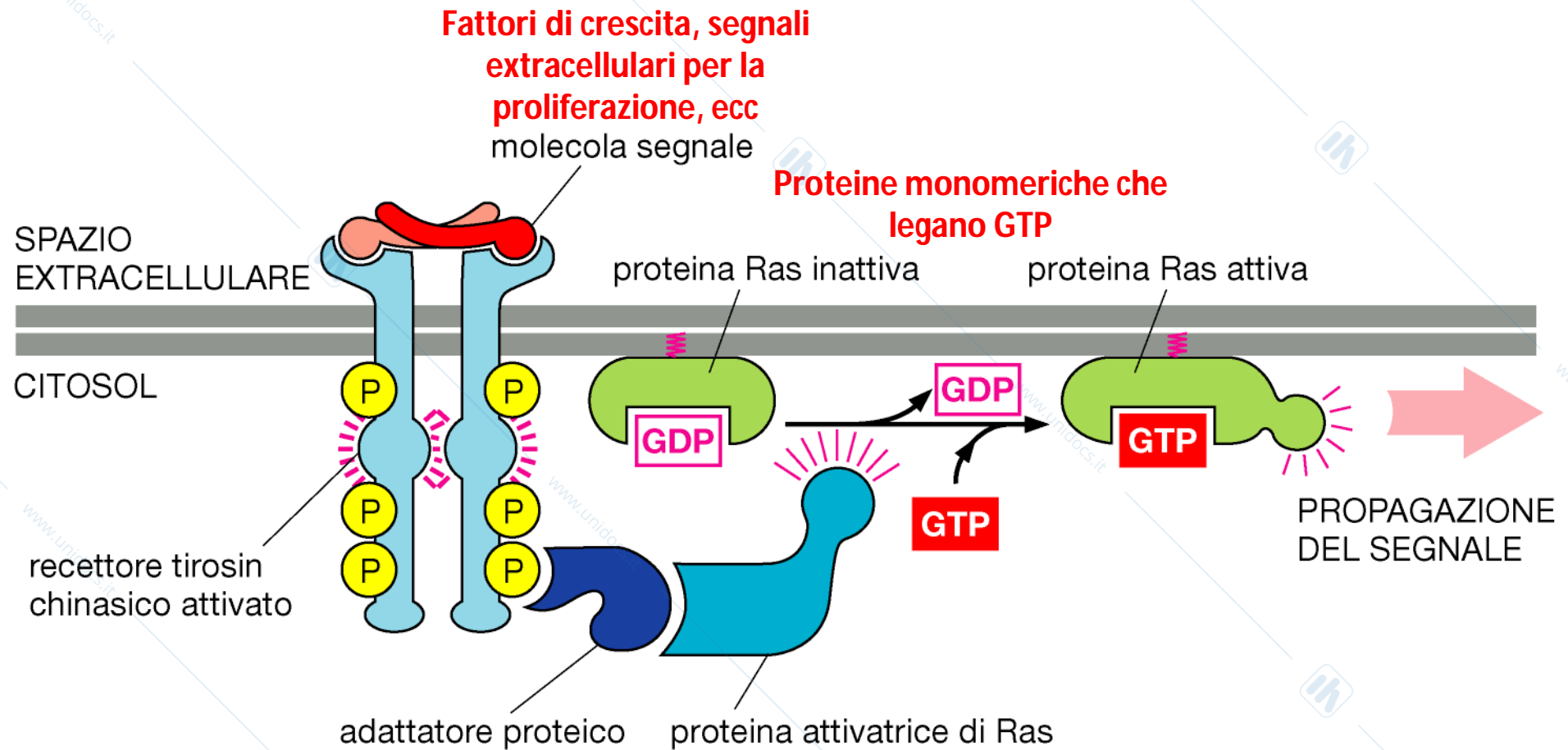
Di solito **attraversano la membrana con un'unica α elica**
Non subiscono cambiamenti conformazionali ma, una volta attivati da un segnale extracellulare, **inducono la formazione di dimeri**



Per **disattivare** il sistema entrano in atto **protein tirosin fosfatasi** o in certi casi i recettori attivati vengono portati per endocitosi ai **lisosomi** e digeriti

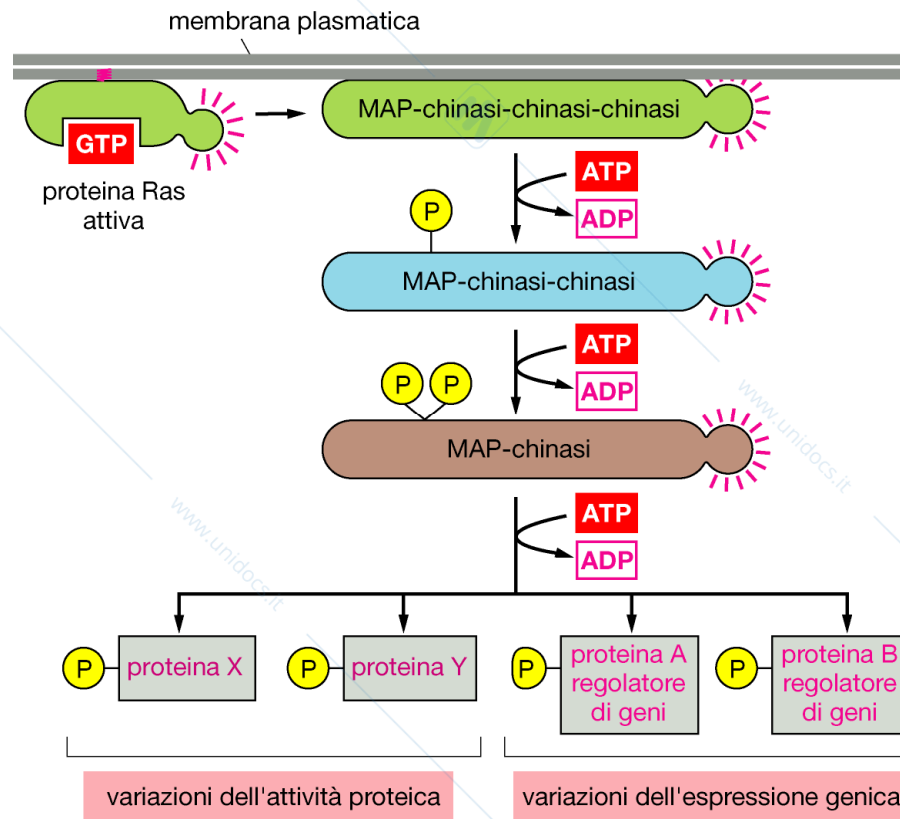
Recettori tirosin chinasi possono attivare la fosfatidil inositol 3-chinasi che catalizza la **fosforilazione di inositol fosfolipidi** di membrana

I recettori tirosin chinasi attivano la **proteina Ras** che lega il **GTP**



Una volta attivata **Ras** innesca una **fosforilazione a cascata**, dove una serie di protein chinasi si attivano in sequenza

Questa cascata porta il **segnale dalla membrana plasmatica al nucleo** ed è chiamata **cascata MAP (Mitogen Activated Protein)-chinasi**

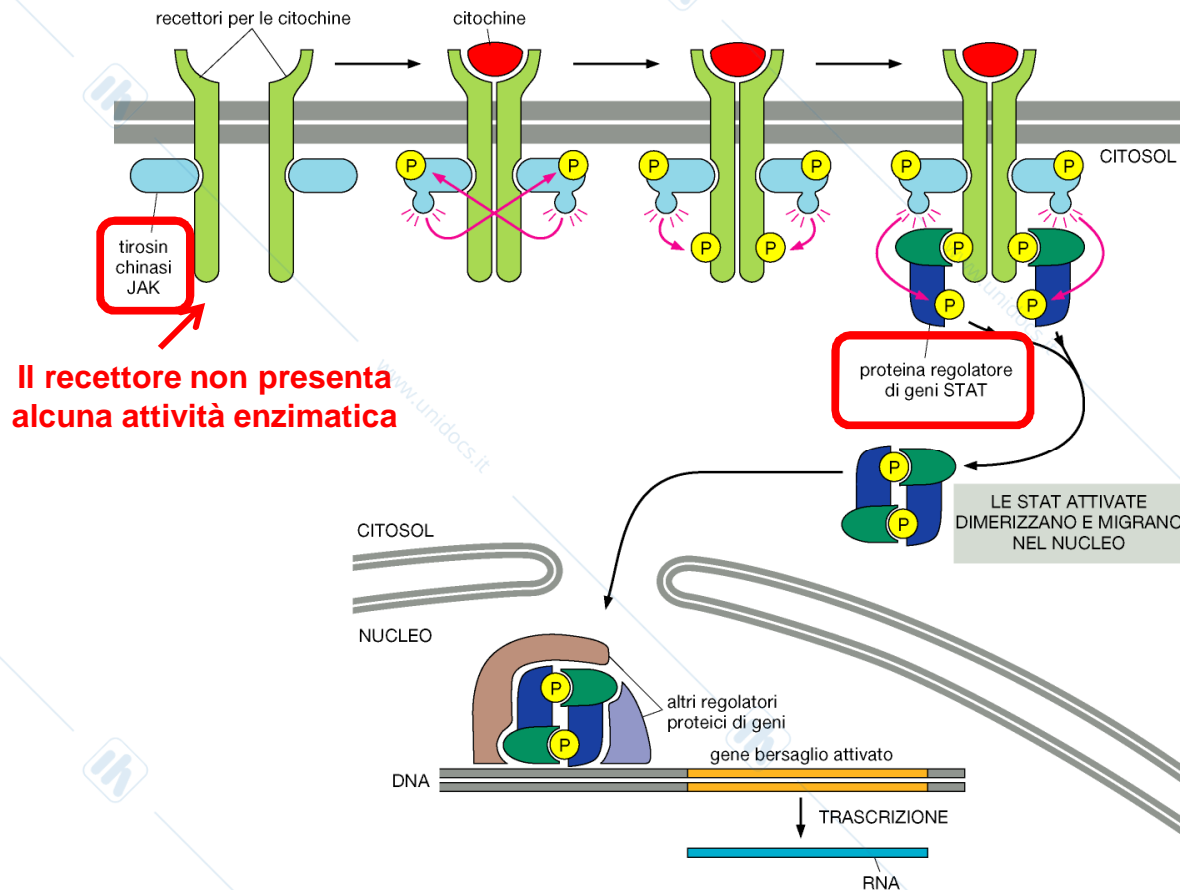


Forme **mutanti di Ras** portano ad una proliferazione cellulare incontrollata (**cancro**)

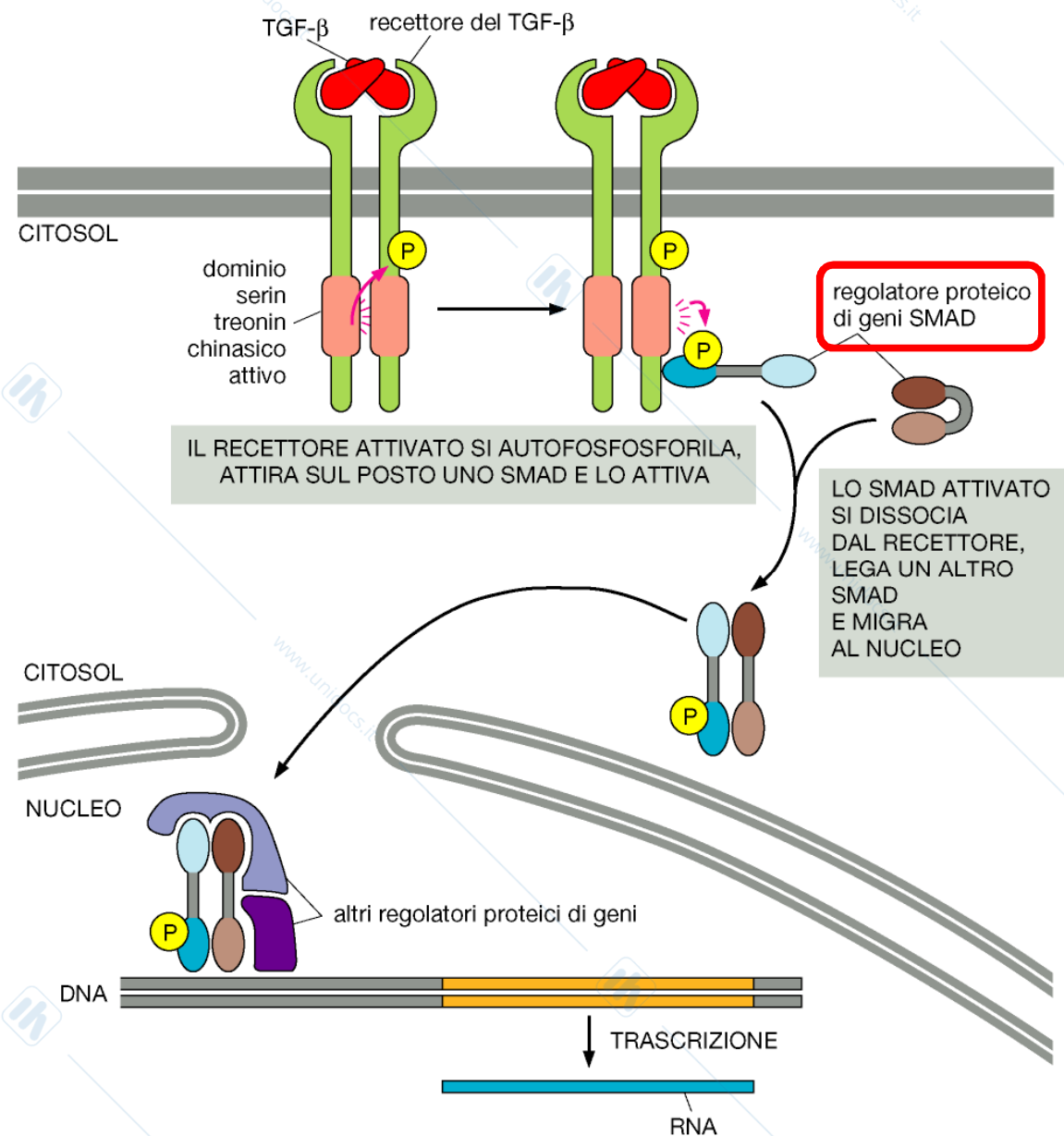
Altri **recettori legati a enzimi** mandano il **segnale al nucleo in maniera più diretta**

Ormoni e mediatori locali detti **citochine** si legano a recettori che attivano regolatori proteici di geni

Ad esempio gli **interferoni** sono citochine che inducono la sintesi di proteine importanti perché la cellula resista a infezioni virali



Trasmissione di segnale ancor più diretta per i recettori **serin treonin chinasi**



Fra le vie di segnalazione esiste una densa rete di interconnessioni regolatorie

