TRASDUZIONE DEL SEGNALE

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

LE PRINCIPALI MOLECOLE CHE PROVVEDONO ALLO SCAMBIO DI INFORMAZIONI

TRA LE CELLULE SONO FATTORI SOLUBILI QUALI NEUROTRASMETTITORI, ORMONI,

FATTORI DI CRESCITA, CITOCHINE.

UN CASO PARTICOLARE DI MOLECOLA SEGNALE E' RAPPRESENTATO DAL GAS

OSSIDO DI AZOTO (DERIVANTE DAL CATABOLISMO DELL'ARGININA) CHE CONTROLLA

LA CONTRAZIONE DELLA MUSCOLATURA LISCIA DEI VASI SANGUIGNI E, QUINDI,

LA PRESSIONE DEL SANGUE.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

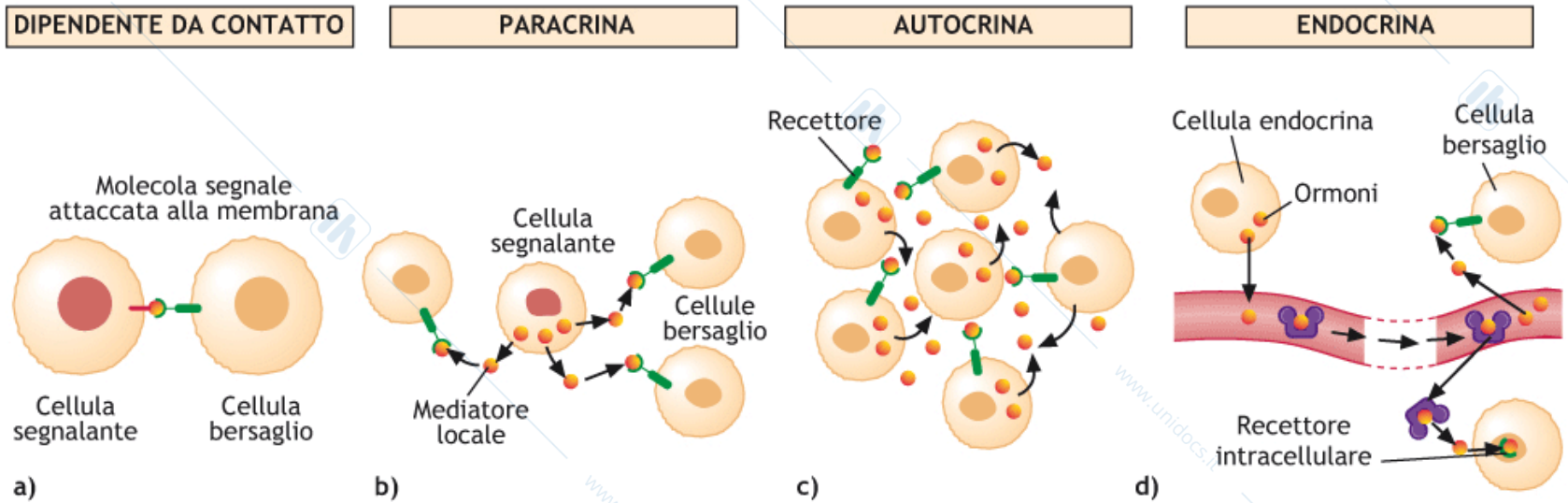


Figura 5.18 La segnalazione dipendente da contatto (a) necessita di un contatto fra le due cellule; le segnalazioni paracrina (b), autocrina (c) ed endocrina (d) dipendono da segnali rilasciati dalle cellule. Nel caso della comunicazione paracrina, una sostanza rilasciata da una cellula va ad agire su una cellula posta nelle immediate vicinanze. La comunicazione autocrina prevede che una cellula secerna una molecola segnale che va ad agire sulla cellula stessa che l'ha prodotta oppure su cellule dello stesso tipo che risponderanno in maniera coordinata. La comunicazione endocrina è diretta da sostanze che, una volta secrete dalle cellule, tramite la circolazione sanguigna raggiungono i bersagli che possono trovarsi in distretti lontani del corpo.

Dipendente da contatto

Segnali di posizione (migrazione dei leucociti)

Paracrina

Raggio breve (neurotrasmettitori. fattori di crescita, citochine)

Autocrina

Agisce sulla stessa cellula che ha prodotto il segnale (fattori di crescita)

Endocrina

Fattori rilasciati in circolazione (maggior parte degli ormoni) (eg, LH e FSH secreti dall'ipofisi, agiscono sulle gonadi)

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

I RECETTORI

- HANNO UNA ELEVATA **AFFINITÀ** DI LEGAME CON IL LIGANDO (CONSENTENDO UNA RISPOSTA CELLULARE ANCHE A BASSE CONCENTRAZIONI DI LIGANDO)

- SONO SELETTIVAMENTE **SPECIFICI** PER IL LORO LIGANDO

- SONO **LEGATI REVERSIBILMENTE** CON IL LORO LIGANDO TRAMITE LEGAMI AD IDROGENO, FORZE DI VAN DER WAALS, LEGAMI IDROFOBICI

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

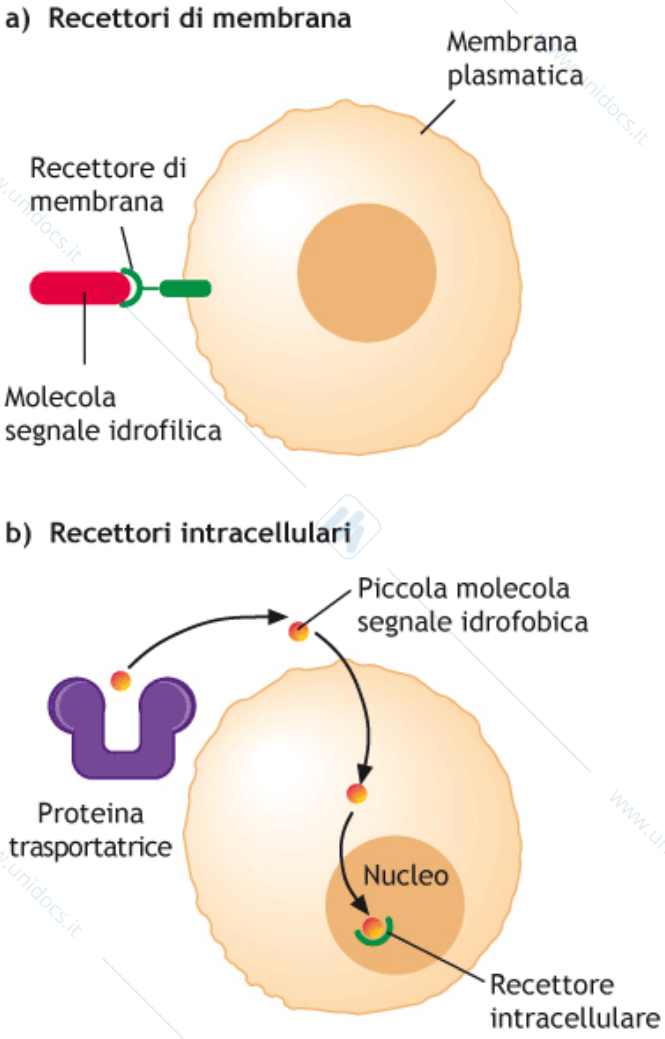


Figura 5.19 Recettori di membrana e recettori intracellulari. (a) Le molecole di segnalazione sono per lo più di natura idrofilica e per questo incapaci di passare attraverso il doppio strato lipidico della membrana plasmatica, il meccanismo di azione prevede che esse riconoscano e leghino recettori di superficie che sono in grado di trasdurre il segnale all'interno della cellula. **(b)** Le piccole molecole segnale di natura idrofobica, invece, entrano facilmente nella cellula e legano recettori sia citoplasmatici che nucleari.

RECETTORI DI MEMBRANA

(PER LIGANDI IDROFILICI – Es.: Ormoni peptidici) (1 Dominio extracell; 1 dominio transmembrana; 1 dominio citosolico)

RECETTORI INTRACELLULARI

(PER LIGANDI LIPOSOLUBILI – Es.: Ormoni steroidei)

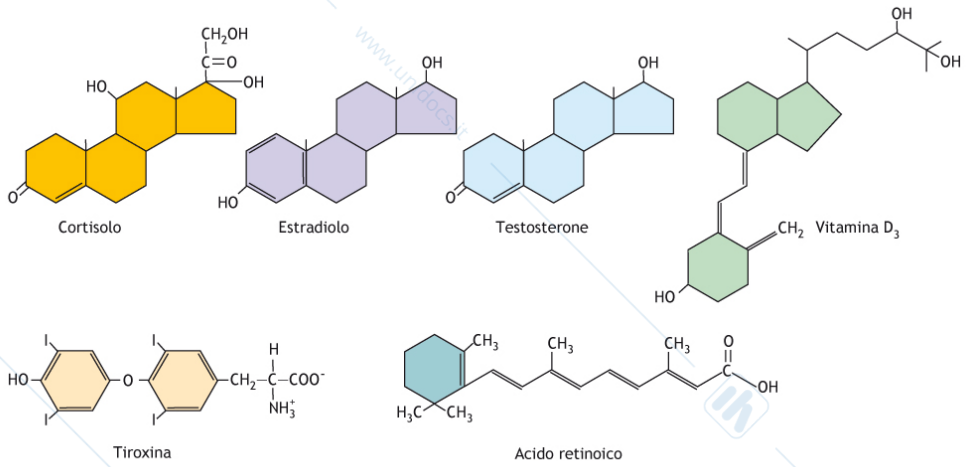


Figura 5.20 Alcuni esempi di molecole idrofobiche.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

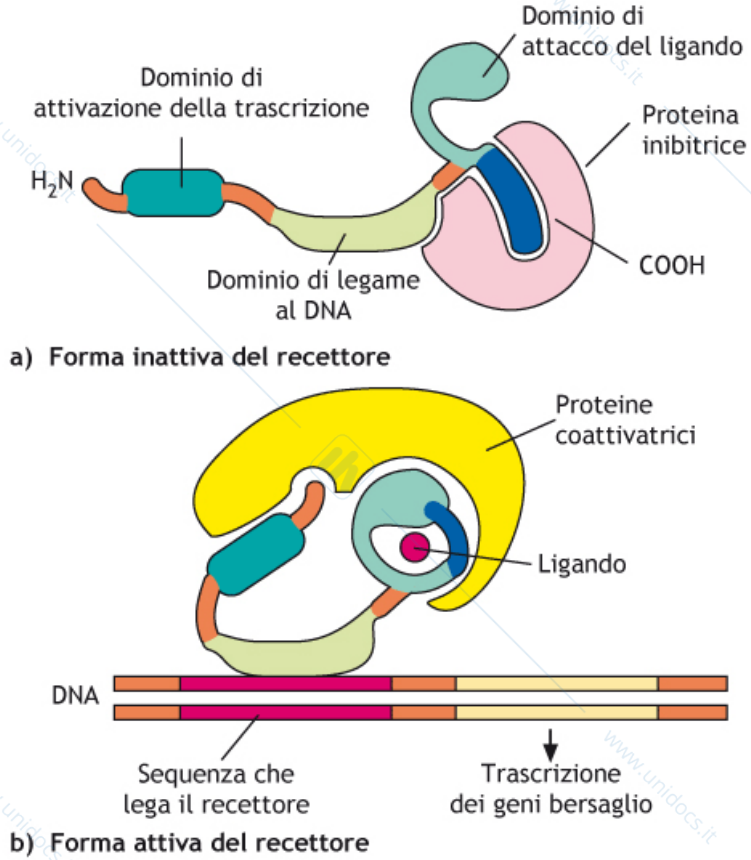


Figura 5.21 I recettori intracellulari sono una superfamiglia costituita da molecole in grado di legare il DNA. **(a)** Il recettore è legato a proteine inibitrici; nel momento in cui il ligando lega il recettore si verifica una modifica della molecola che comporta il distacco della proteina inibitrice e **(b)** l'attacco di proteine co-attivatrici. Il complesso può allora legare il DNA ed attivare/reprimere l'espressione di geni specifici.

RECETTORI INTRACELLULARI – 3 DOMINI:

1) **LEGAME DEL LIGANDO;**
2) **LEGAME DNA;**
3) **ATTIVAZIONE DELLA TRASCRIZIONE.**

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

TRASDUZIONE DEL SEGNALE MEDIANTE FOSFORILAZIONE

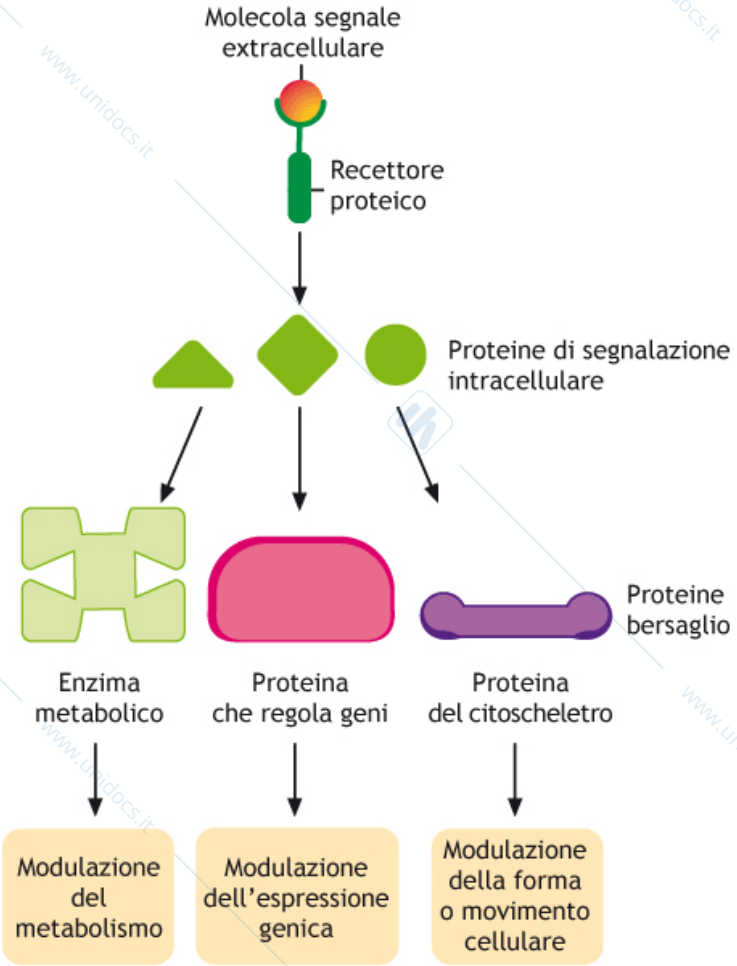
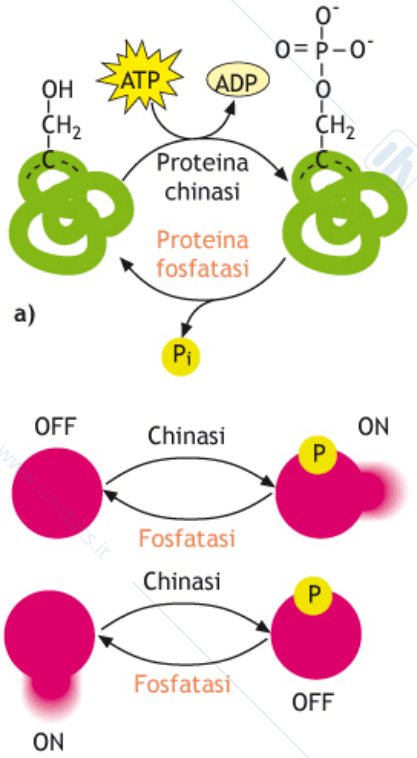


Figura 5.22 Effetti del legame recettore/ligando. Una molecola segnale idrofilica lega il suo recettore extracellulare, ciò scatena all'interno della cellula una serie di eventi mediati da proteine intracellulari di segnalazione. Queste proteine a loro volta interagiscono con proteine bersaglio, modificando il comportamento della cellula.

Es.: di modificazione della struttura proteica s seguito di trasduzione del segnale

FOSFORILAZIONE



LA FOSFORILAZIONE AVVIENE SU AMINOACIDI CHE HANNO UN GRUPPO OSSIDRILE DISPONIBILE PER IL LEGAME CON UN GRUPPO FOSFATO (SERINA, TREONINA, TIROSINA).

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

TRASDUZIONE DEL SEGNALE MEDIANTE CAMBIAMENTI DELLA [Ca^{2+}]

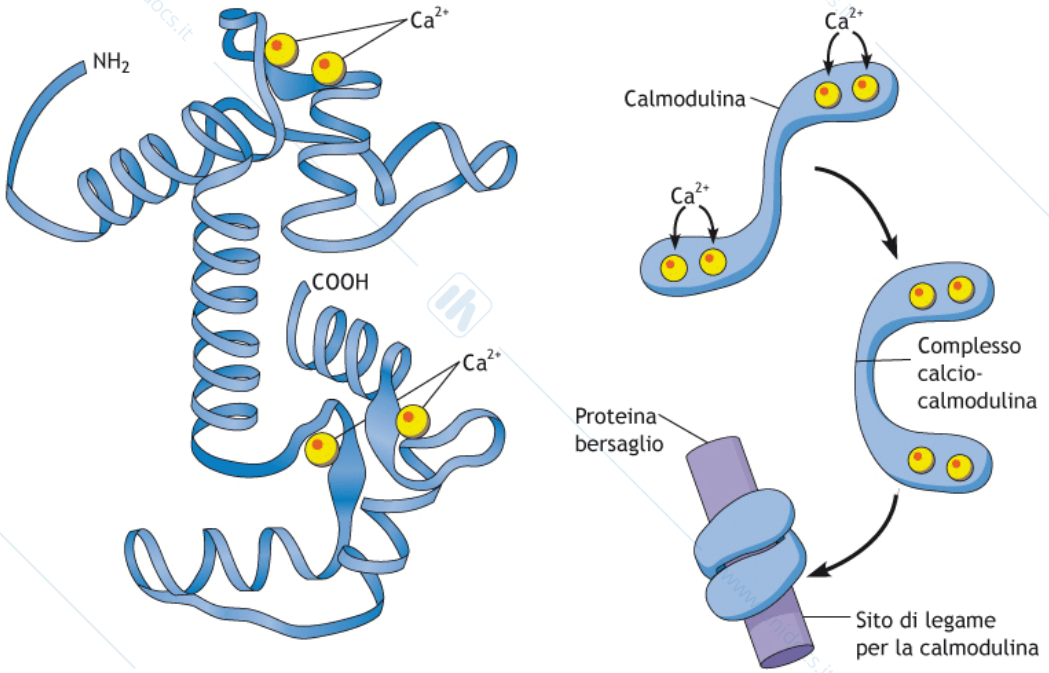


Figura 5.24 La calmodulina. (a) È una proteina costituita da due porzioni globulari connesse da una lunga α-elica. Possiede 4 siti per legare altrettanti ioni Ca^{2+}: l'affinità dei siti posti all'estremità COOH è di gran lunga superiore rispetto a quelli posti all'estremità NH_2. Il legame con il calcio rende la molecola flessibile ed in grado di assumere forme diverse per interagire con i bersagli **(b)**.

a) Struttura del complesso Ca^{2+}-calmodulina

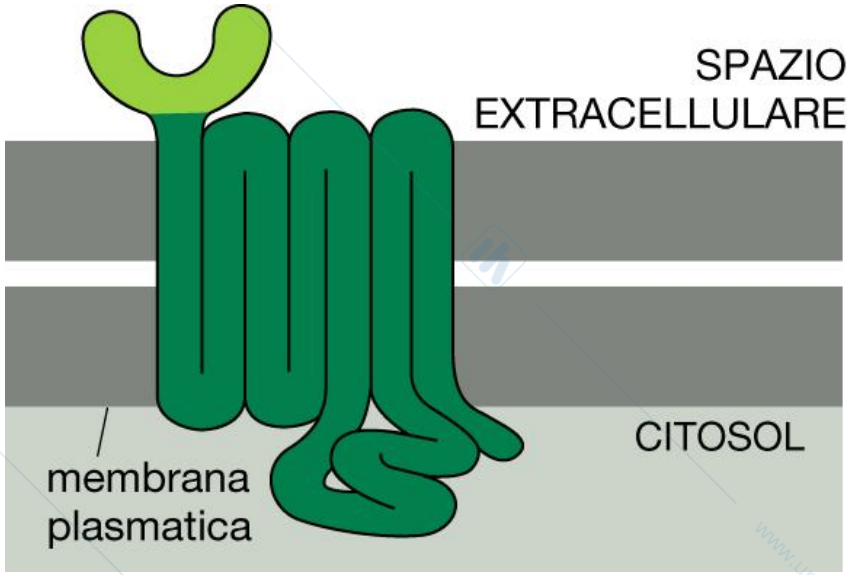
b) Funzione del complesso Ca^{2+}-calmodulina

IONE Ca^{2+} COME SECONDO MESSAGGERO BASSA CONCENTRAZIONE NEL CITOPLASMA ACCUMULATO IN DEPOSITI INTRACELLULARI (RE) LEGA UNA CLASSE DI PROTEINE DETTE CALMODULINE (PROTEINE REGOLATORIE O SUBUNITÀ REGOLATORIE)

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Tutti i recettori di superficie sono proteine allosteriche



- **Un dominio extracellulare che contiene il sito di legame per il mediatore**

- **Un dominio intracellulare che contiene un sito funzionale coinvolto, direttamente o indirettamente, nella produzione della risposta**

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

DIRETTAMENTE

L'EFFETTORE È UN DOMINIO FUNZIONALE APPARTENENTE ALLA STESSA PROTEINA CHE SVOLGE IL RUOLO DI RECETTORE

INDIRETTAMENTE

RECETTORE ED EFFETTORE SONO MOLECOLE INDIPENDENTI MA CAPACI DI INTERAGIRE FUNZIONALMENTE TRA LORO TRAMITE UNO SPECIFICO *RACCORDO MOLECOLARE* CHE CON LA SUA ATTIVITÀ TRASFERISCE IL SEGNALE DAL RECETTORE ALL'EFFETTORE

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

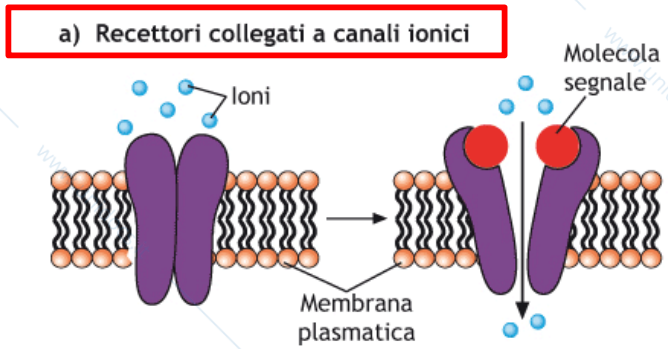
DIRETTAMENTE

CANALE IONICO CHE SI APRE PER EFFETTO DELLA TRANSIZIONE ALLOSTERICA PROVOCATA DAL MEDIATORE CHIMICO E LIBERA UNA CASCATA DI IONI DENOMINATI SECONDI MESSAGGERI CHE DETERMINA LA RISPOSTA FINALE (CELLULE MUSCOLARI E CELLULE NERVOSE)

IL DOMINIO INTRACELLULARE DEL RECETTORE POSSIEDE ATTIVITÀ ENZIMATICA CHE SI ESPRIME SOLTANTO QUANDO SI LEGA IL MEDIATORE CHIMICO.
MOLTO SPESSO L'ATTIVITÀ ENZIMATICA È DEL TIPO PROTEIN CHINASI;
IL SITO CATALITICO ATTIVATO FOSFORILA UNA SPECIFICA PROTEINA CITOPLASMATICA CHE SUA VOLTA SI ATTIVA E DETERMINA LA RISPOSTA CELLULARE.

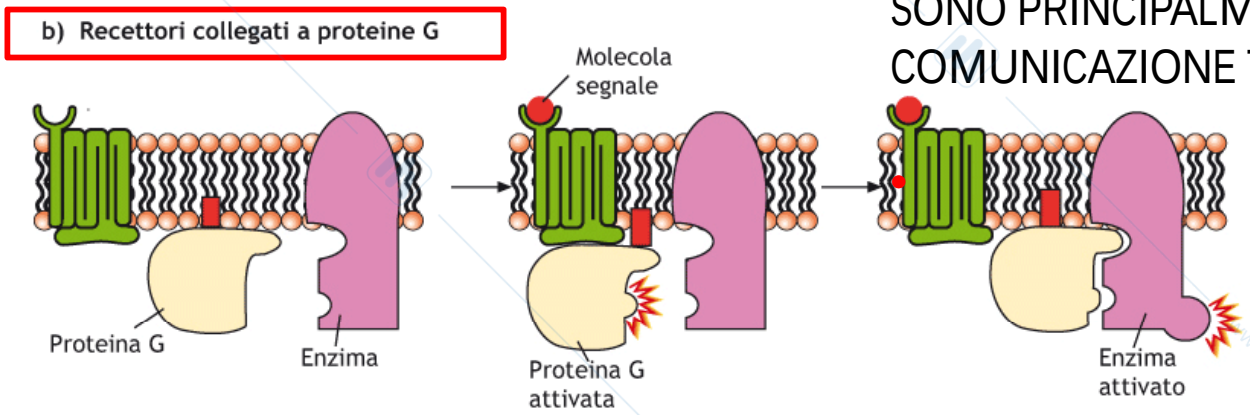
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI DI MEMBRANA

1) I **RECETTORI CHE ATTIVANO I CANALI IONICI** SONO PRINCIPALMENTE COINVOLTI NELLA COMUNICAZIONE TRA CELLULE NERVOSE.



2) I **RECETTORI ENZIMATICI** FUNZIONANO SOPRATTUTTO COME **TIROSIN CHINASI**

3) I **RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G** FUNZIONANO SOPRATTUTTO COME **SERIN/TREONIN CHINASI**

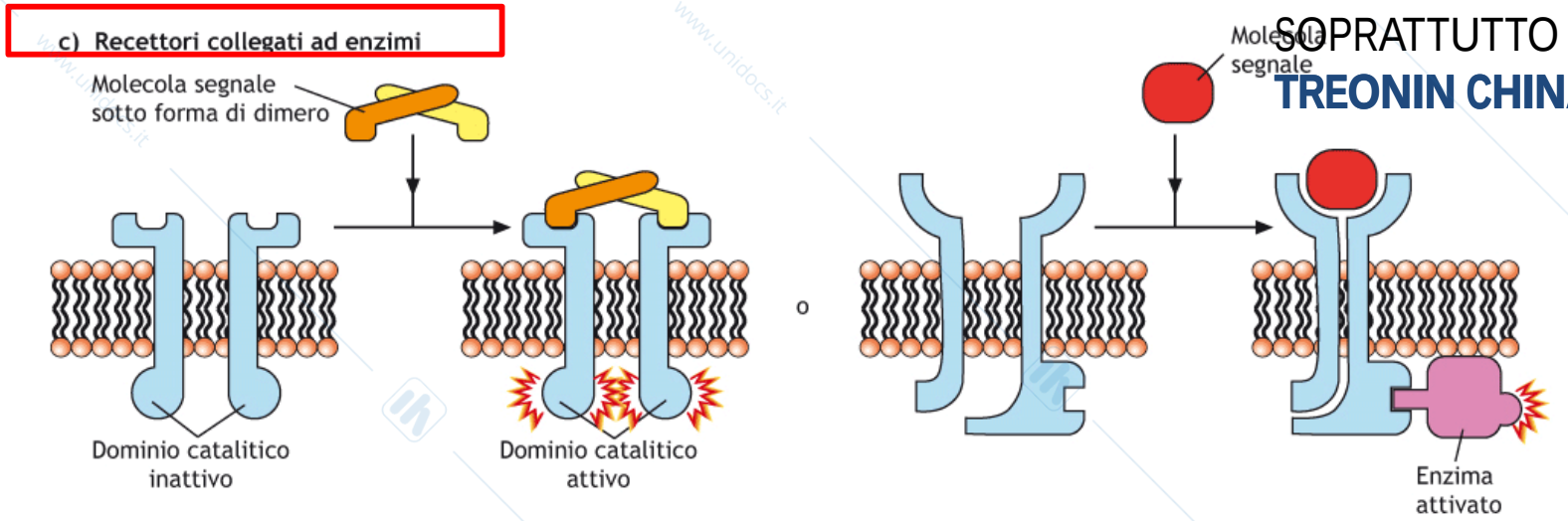


Figura 5.25 **I recettori di superficie possono essere collegati a canali ionici (a), alle proteine G (b), ad enzimi (c).**

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

RECETTORI CHE ATTIVANO LE PROTEINE G

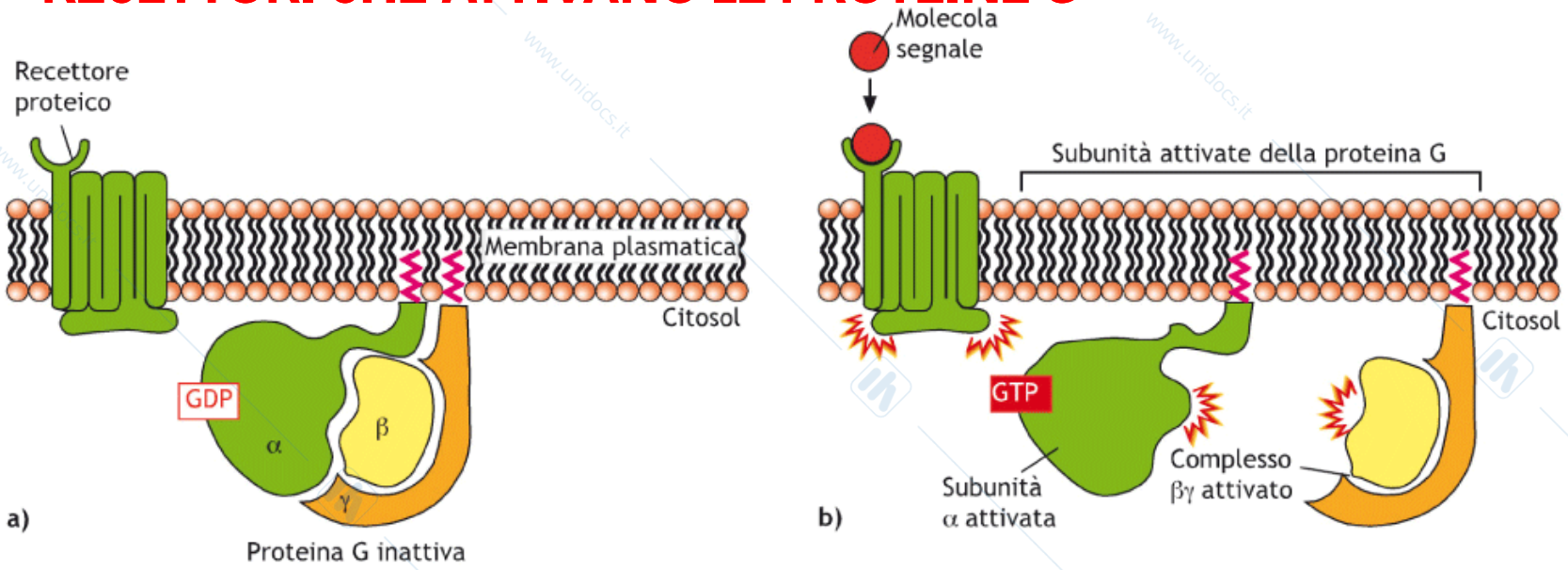


Figura 5.26 **Le proteine G eterotrimeriche. (a)** Proteina G inattiva, le tre subunità che la costituiscono sono legate fra loro. In seguito all'interazione con il ligando, la subunità α, che legava GDP, si attiva e lega GTP, il complesso βγ si allontana **(b)**. In questa forma la subunità α può attivare dei bersagli.

- **I RECETTORI CHE ATTIVANO LE PROTEINE G SONO PROTEINE TRANSMEMBRANA MULTIPASSO CHE NON POSSIEDONO ATTIVITA' ENZIMATICA E CHE A SEGUITO DEL LEGAME DEL LIGANDO SI ASSOCIANO TEMPORANEAMENTE A PROTEINE G**
- **LE PROTEINE G LEGANO IL GTP, SONO ETEROTRIMERI E SONO RIVOLTE SEMPRE VERSO IL CITOSOL**
- **LE PROTEINE G NELLA FORMA LEGATA AL GTP SONO ATTIVE**
- **LE PROTEINE G HANNO ATTIVITÀ GTPasica (IDROLIZZANO IL GTP IN GDP) MA NON ENZIMATICA – SONO LE MOLECOLE INTERMEDIE TRA IL LIGANDO E GLI ENZIMI INTRACELLULARI (SOPRATTUTTO PROTEIN KINASI A E C)**
- **LE PROTEINE G COSTITUISCONO UNA SORTA DI INTERRUTTORI MOLECOLARI A TEMPO (IDROLIZZANDO IL GTP RITORNANO ALLO STATO INATTIVO, QUINDI SI AUTOINATTIVANO O AUTOREGOLANO)**

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

IL LEGAME CON IL GTP INDUCE LA DISSOCIAZIONE DELLA SUBUNITA' a DA B/G E LE PERMETTE DI INTERAGIRE CON DUE PRINCIPALI ENZIMI A VALLE: L'ADENILATO CICLASI E LA FOSFOLIPASI.

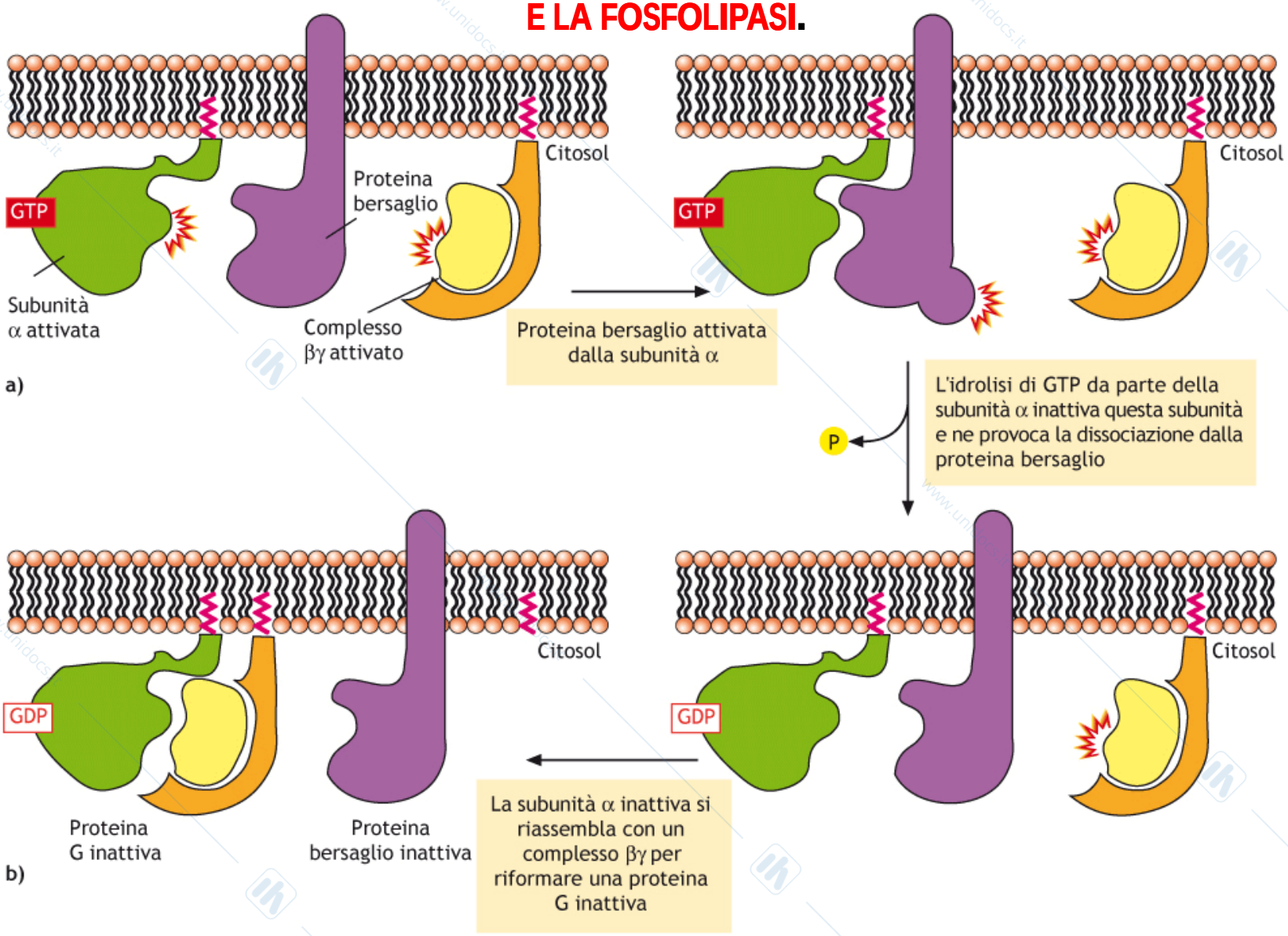


Figura 5.27 Lo spegnimento della reazione avviene in seguito all'idrolisi del GTP. In seguito al legame con GTP, la proteina G si attiva e la subunità α, dopo essersi dissociata dal complesso βγ, attiva il bersaglio **(a)**. Successivamente, con l'idrolisi del GTP, si osserva la dissociazione della subunità α dal bersaglio e la riassociazione con il complesso βγ **(b)**.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

ATTIVAZIONE DELLA PKA MEDIANTE cAMP (VIE DEL GLUCAGONE; DELL'LH; DELL' ACTH; DEL TSH)

IL LEGAME DI UN LIGANDO
CONFORMAZIONALE DI QUES
UNA VOLTA LEGATO IL LIGA
LEGA IL GTP ED ATTIVA L'ADEI

TORE DETERMINA IL CAMBIO
TORE ASSOCIATO A PROTEINA G,
INA G (Es.: Gs). QUEST'ULTIMA
MP. IL cAMP A SUA VOLTA ATTIVA

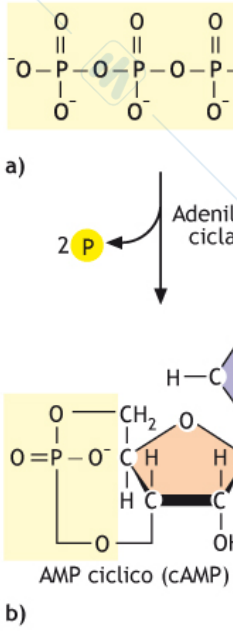


Figura 5.28 Reazione di sintesi e degradazione della molecola di AMP ciclico (cAMP). L'enzima adenilato ciclasi catalizza la reazione che comporta la trasformazione di una molecola di ATP in cAMP grazie alla rimozione di due gruppi fosfato. Il fosfato in posizione α lega il carbonio in posizione 3' **(a)**. La molecola di cAMP è comunque poco stabile e viene idrolizzata da una fosfodiesterasi **(b)**.

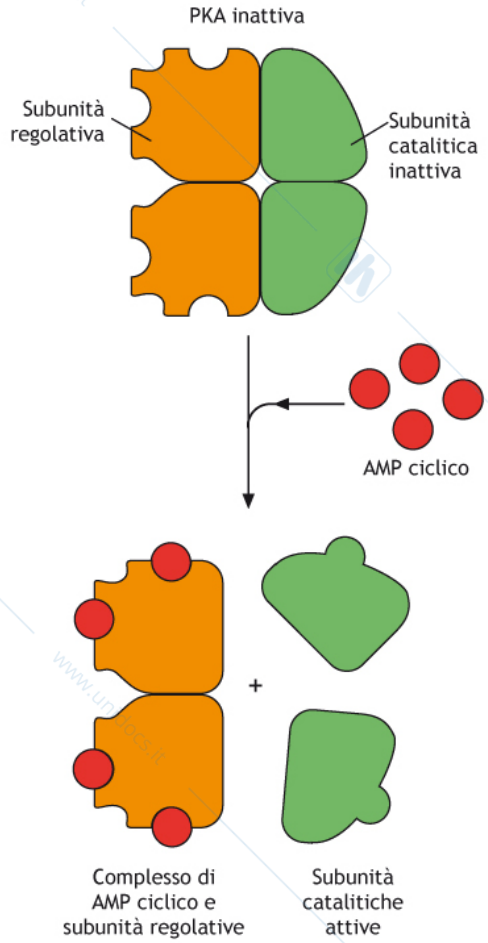
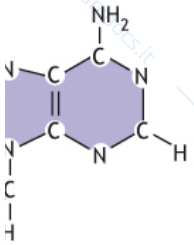


Figura 5.29 La proteina chinasi A (PKA), in forma inattiva, è costituita da due subunità regolative e due catalitiche. Il legame di cAMP con le subunità regolative attiva le subunità catalitiche. Esistono forme diverse di PKA, nei mammiferi ci sono una forma citosolica, una ancorata alla membrana (sia plasmatica che mitocondriale esterna) ed una legata ai microtubuli. In ogni caso, le subunità catalitiche, una volta attivate, possono entrare nel nucleo per attivare altri bersagli che moduleranno poi l'espressione genica.

G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES



'-monofosfato

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

UN ESEMPIO: LA VIA DEL GLUCAGONE

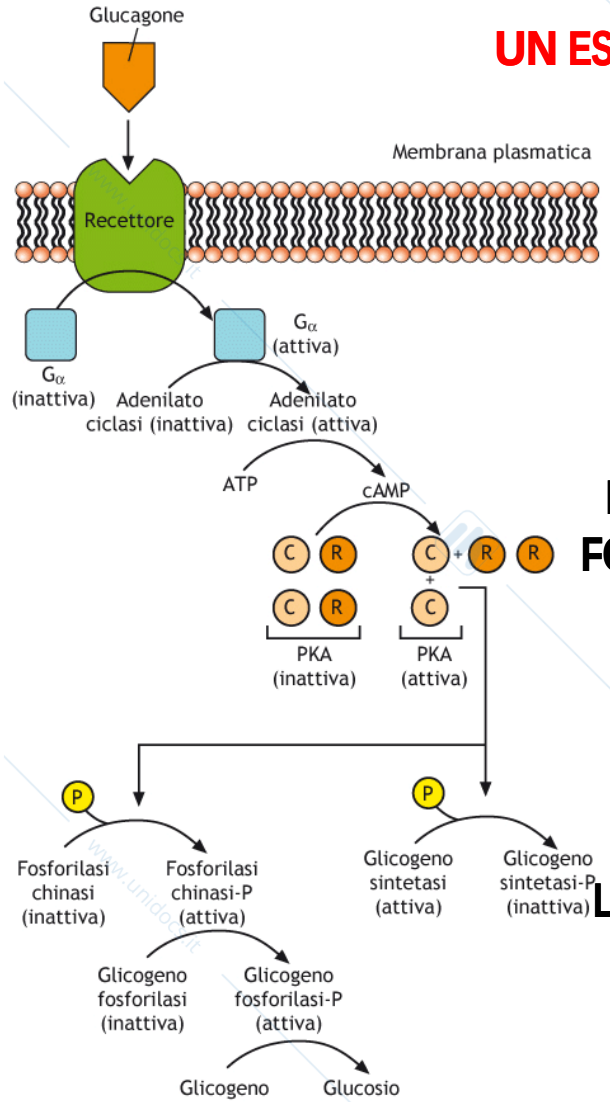


Figura 5.30 Meccanismo di azione del glucagone nelle cellule epatiche. In seguito all'interazione ligando-recettore, si attiva il recettore, con conseguente attivazione delle proteine G fino alla sintesi di cAMP. Il cAMP attiva a sua volta la PKA che ha il compito di attivare la via della glicogenolisi e contemporaneamente bloccare quella della glicogenosintesi. Il risultato dell'azione del glucagone è l'aumento di glucosio in circolo. C = subunità catalitica; R = regolativa.

PKA FOSFORILA:
GLICOGENO FOSFORILASI CHINASI (ATTIVANDOLA)
GLICOGENO SINTETASI (INIBENDOLA)
PROTEINA FOSFATASI I (INIBENDOLA)

LA GLICOGENO FOSFORILASI CHINASI FOSFORILA LA GLICOGENO FOSFORILASI ATTIVANDOLA: IL GLICOGENO VIENE METABOLIZZATO IN GLUCOSIO.

LA GLICOGENO SINTETASI È RESPONSABILE DELLA SINTESI DEL GLICOGENO A PARTIRE DAL GLUCOSIO

LA PROTEINA FOSFATASI I DEFOSFORILA LA GLICOGENO SINTETASI ATTIVANDOLA

RISULTATO FINALE DELL'AZIONE DEL GLUCAGONE (SECRETO DAL PANCREAS IN RISPOSTA AD UNA RIDUZIONE DEL GLUCOSIO EMATICO) SARÀ L'INIBIZIONE DEGLI ENZIMI DELLA GLICOGENOLISI E LIBERAZIONE DI GLUCOSIO NEL SANGUE

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

IN MOLTI TIPI CELLULARI PKA ATTIVA CREB

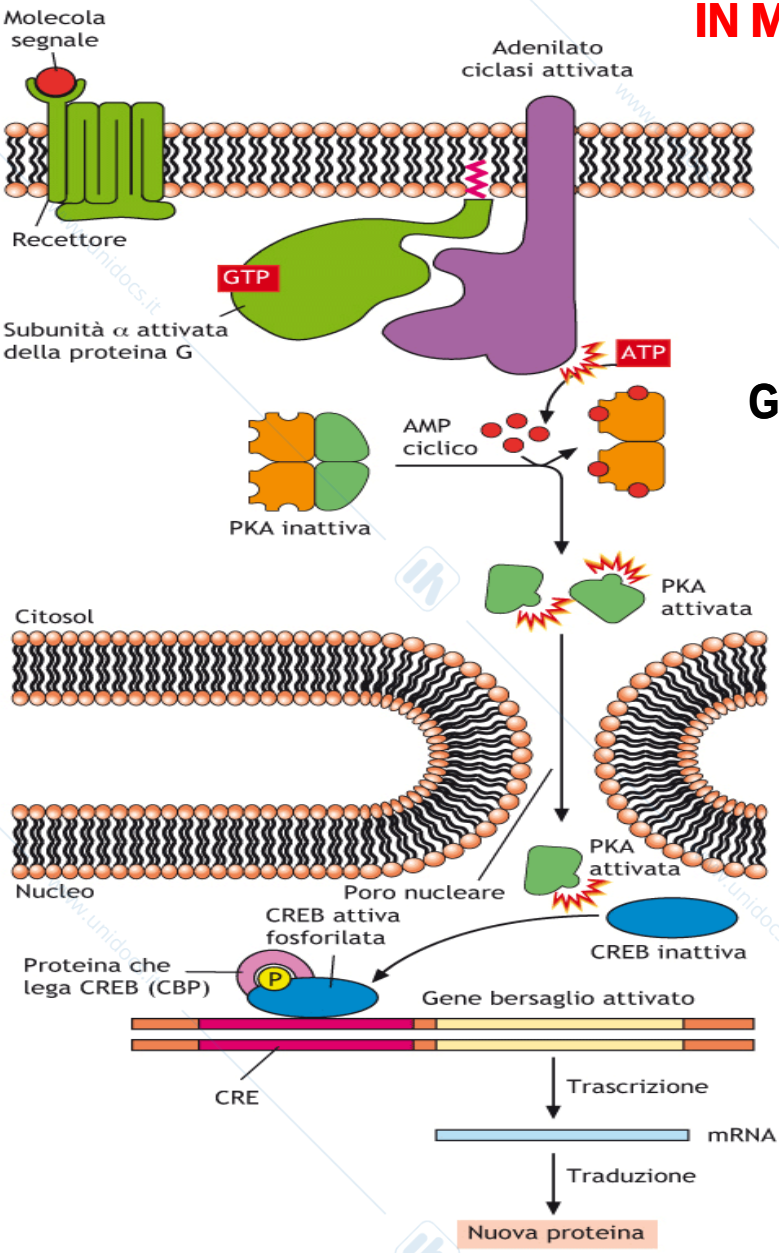


Figura 5.31 Effetto di PKA su CREB. In molte cellule la PKA attivata entra nel nucleo e fosforila una proteina regolatrice, CREB (proteina che lega un elemento di risposta all'AMP ciclico). Questa a sua volta recluta un altro fattore, la proteina che lega CREB (CBP). Il complesso modula la trascrizione di geni bersaglio.

ORMONI COME LH, L'ORMONE ADRENOCORTICOTROPO (ACTH) E L'ORMONE STIMOLANTE LA TIROIDE (TSH) SONO IN GRADO DI ATTIVARE PKA CHE TRASLOCA NEL NUCLEO E FOSFORILA IL FATTORE DI TRASCRIZIONE CREB.

CREB ATTIVATO È IN GRADO DI LEGARSI AL PROMOTORE DI ALCUNI GENI ATTIVANDO LA TRASCRIZIONE

LE FUNZIONI PRINCIPALI DI QUESTI ORMONI CONSISTONO NEL DETERMINARE L'AUMENTO DELLA SINTESI DI PROGESTERONE (LH), LA SECREZIONE DI CORTISOLO (ACTH) E LA SINTESI DELL'ORMONE TIROIDEO (TSH).

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

ATTIVAZIONE DELLA PKC MEDIANTE REGOLAZIONE DEI LIVELLI DELLO IONE Ca^{2+}

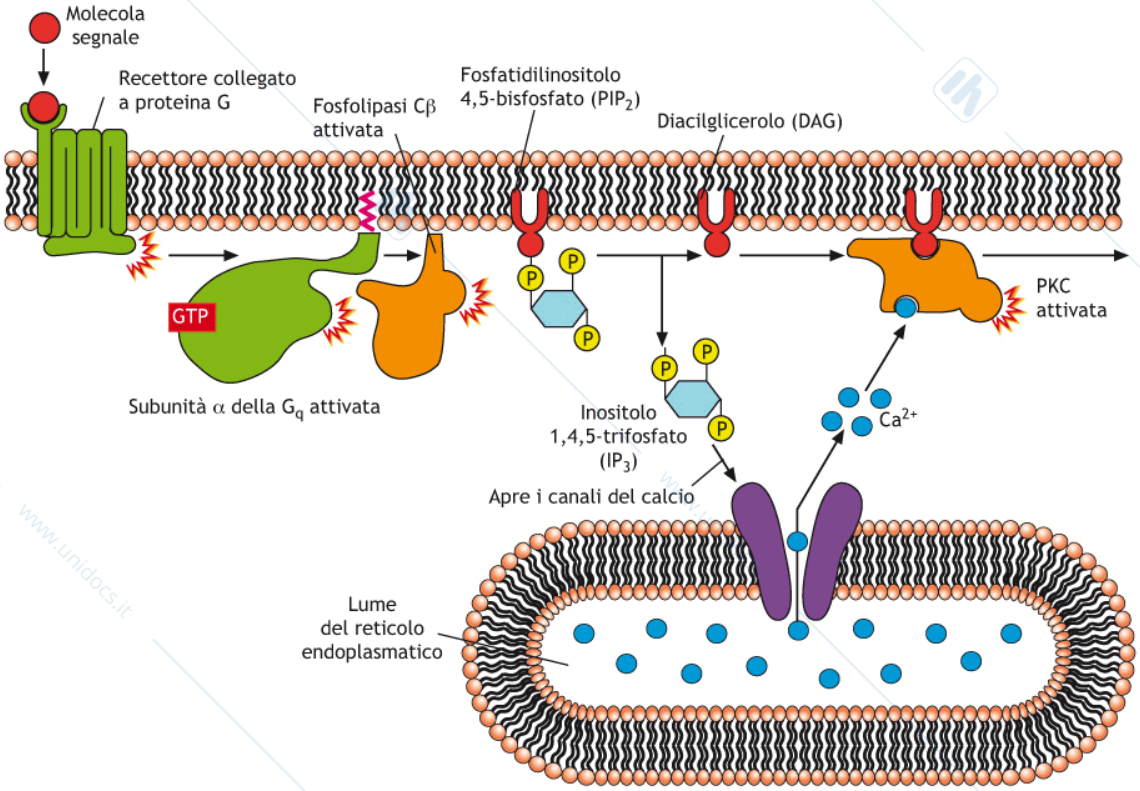
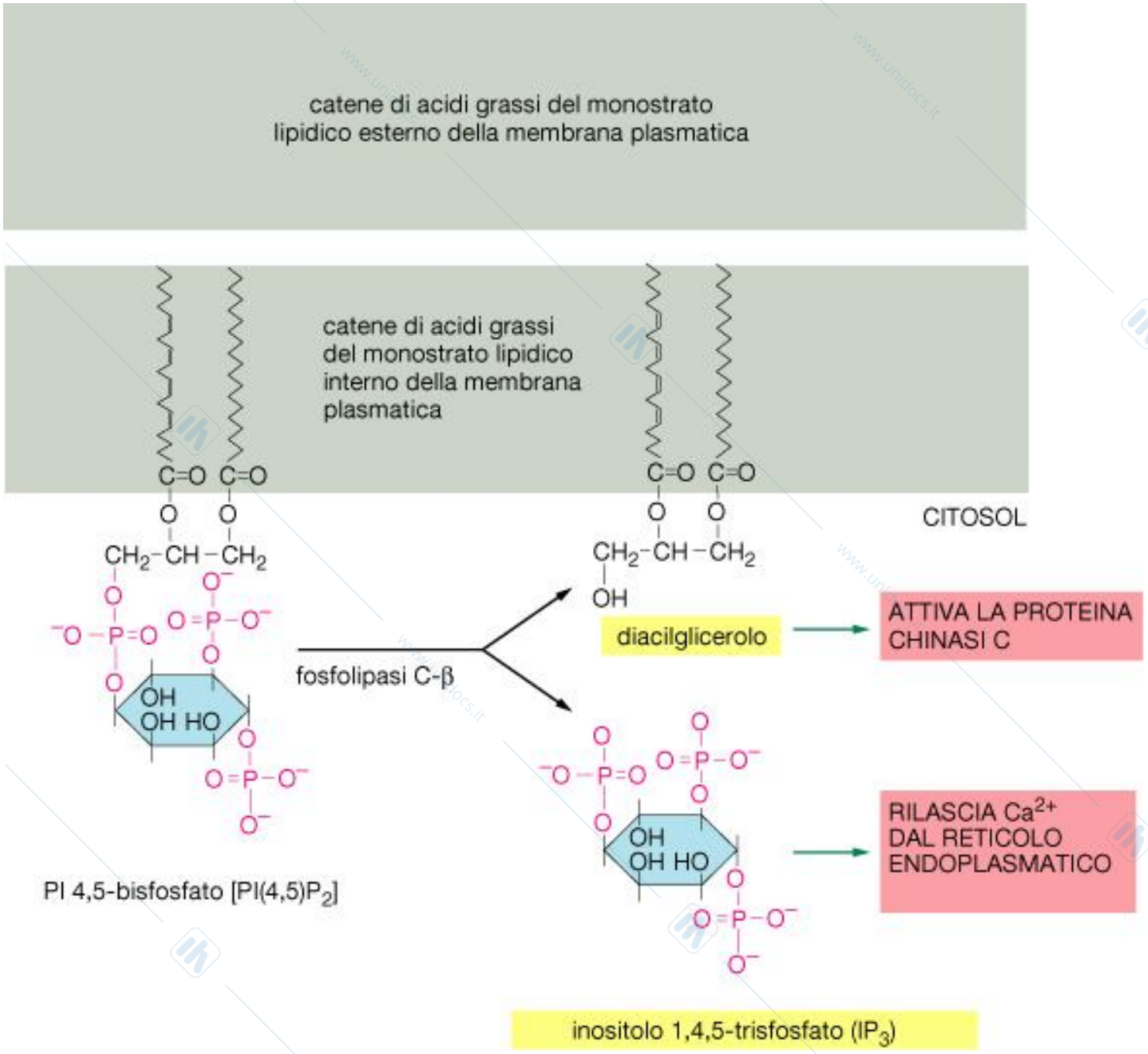


Figura 5.32 **La via dell'inositolo.** In seguito al legame tra ligando e recettore si attivano le proteine G, in questo caso di tipo G_q, che attivano la fosfolipasi Cβ che scinde il fosfatidilinositolo 4,5 difosfato (PIP_2) in inositolo 1,4,5 trifosfato (IP_3) e diacilglicerolo (DAG). IP_3, di natura idrofilica, diffonde nel citoplasma, lega direttamente la proteina canale del calcio inducendone l'apertura. Il DAG, invece, resta nella compagine della membrana ed interviene per attivare la proteina chinasi C (PKC).

1) LIGANDO (Es.: ACETILCOLINA) SI LEGA AL RECETTORE;
2) IL RECETTORE ATTIVA UNA PROTEINA G (Gq);
3) LA PROTEINA G ATTIVA LA FOSFOLIPASI Cβ;
4) LA FOSFOLIPASI Cβ TAGLIA IL FOSFATIDILINOSITOLO 4,5 BISFOSFATO (PIP2) IN DIACIL= GLICEROLO (DAG) ED INOSI= TOLO-3-FOSFATO (IP_3);
5) DAG RIMANE LEGATO ALLA MEMBRANA MENTRE IP3 MIGRA ATTRAVERSO IL CITOSOL ALLA MEMBRANA DEL RE;
6) A LIVELLO DEL RE IP3 INTERAGISCE CON I CANALI DEL Ca^{2+} E LI APRE, LIBERANDO IL Ca2+ NEL CITOSOL;
7) IL Ca^{2+} SI LEGA ALLA CALMO= DULINA DISTACCANDOLA DA PKC CHE ATTRATTA DA DAG VI SI LEGA ATTIVANDOSI. PKC HA UN'ATTIVITA' Ser/Thr CHINASICA

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

PIP2 VIENE IDROLIZZATO IN DAG ED IP3 DALLA FOSFOLIPASI Cβ

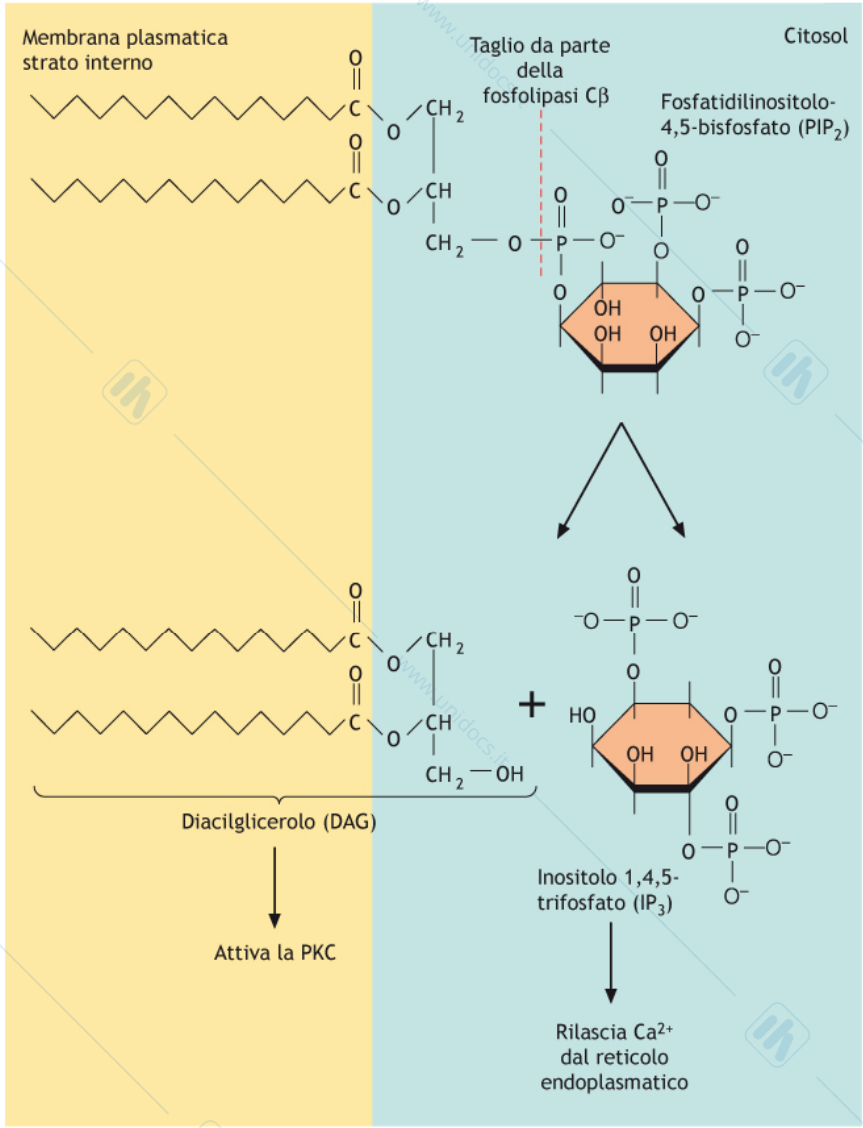


Figura 5.33 **Reazione di idrolisi del PIP_2 in IP_3 e DAG.**

G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
Biologia e Genetica III Ed.
EdiSES

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

PKC PUO' ESSERE ATTIVATA DA TALUNE MOLECOLE CHE PROMUOVONO L'INSORGENZA DI TUMORI, COME AD ESEMPIO GLI ESTERI DEL FORBOLO. QUESTI SONO PRESENTI NEI SEMI DELLE PIANTE EUFORBIACEE (Es.: RICINO, STELLA DI NATALE, ETC...). QUESTE SOSTANZE (Es.: 2-O-tetradecanoilforbolo-13-acetato (TPA)) NON SONO METABOLIZZATE DALL'ORGANISMO E MANTENGONO PERENNEMENTE ATTIVA PKC, COSI' CONTRIBUENDO ALLA TRASFORMAZIONE NEOPLASTICA.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

AMPLIFICAZIONE DEL SEGNALE

A partire da poche molecole di ligando e poche molecole di recettore attivato si determina ad ogni passaggio un aumento di molecole segnale che attivano un gran numero di enzimi e quindi una risposta cellulare efficiente

Ogni molecola di **recettore** può reclutare numerose proteine G in successione (fin quando è occupato dal ligando)

La **proteina G** attiva l'adenilato ciclasi con un rapporto stechiometrico 1:1

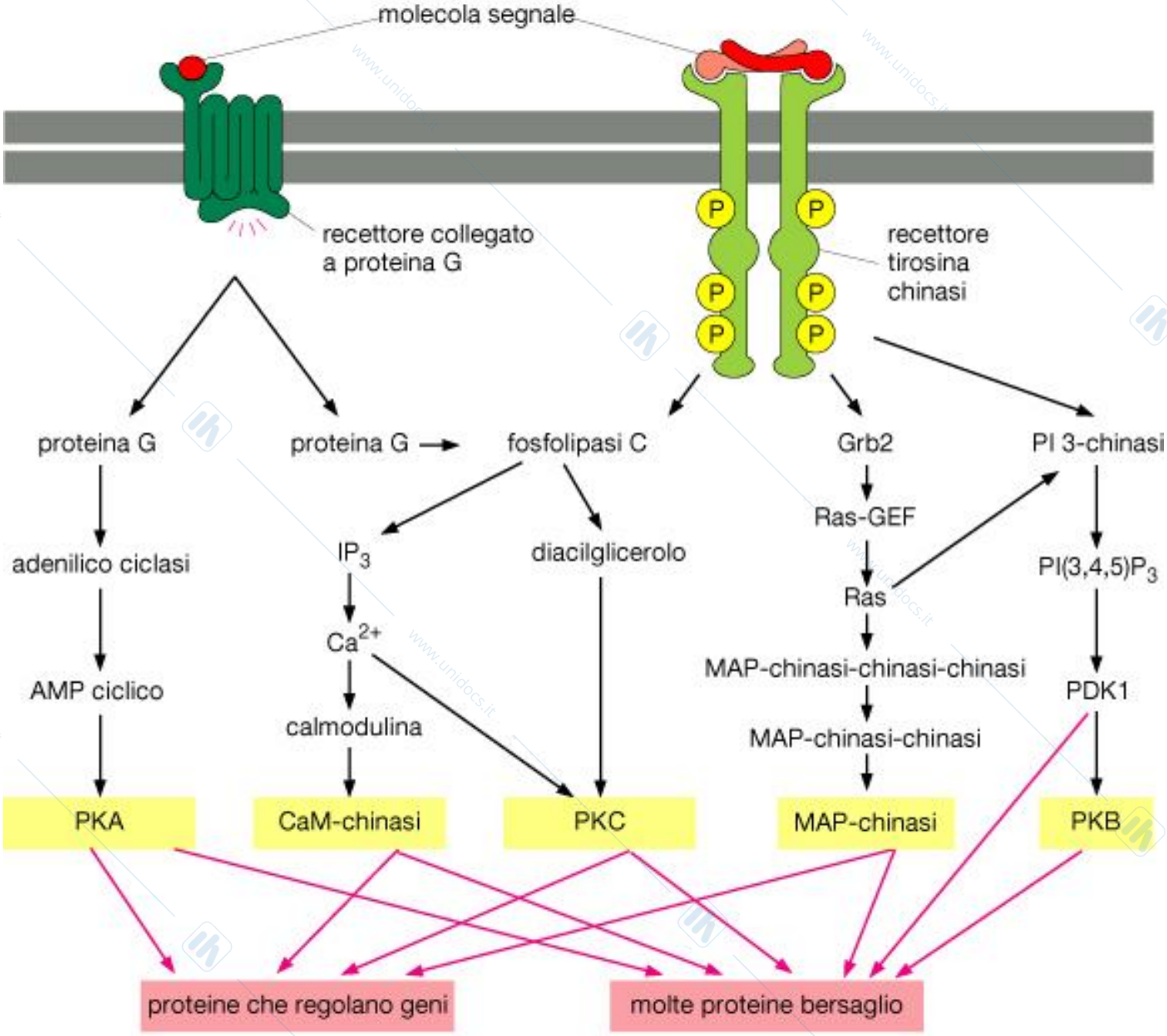
Adenilato ciclasi e fosfolipasi C producono grandi quantità di secondi messaggeri: per ogni molecole di adenilato ciclasi si hanno migliaia di molecole di cAMP; l'apertura del canale del Ca++ causa il rilascio di quantità millimolari di Ca++ nel citosol.

Le **proteine chinasi PKA e PKC** possono fosforilare diversi bersagli amplificando ancora il bersaglio.

L'amplificazione del segnale è molto utile per consentire alla cellula repentine modifiche del metabolismo.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

RECETTORI CON ATTIVITA' ENZIMATICA

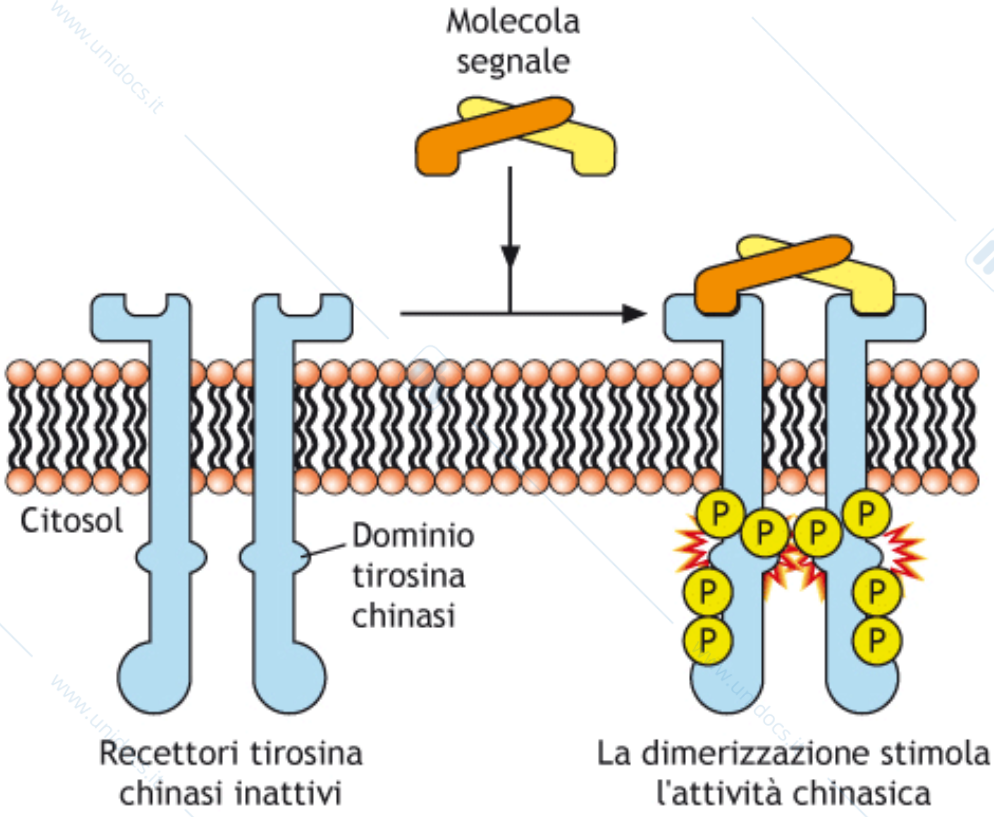


Figura 5.34 Recettori collegati ad enzimi. Tali recettori sono proteine transmembrana monopasso con un dominio esterno capace di legare il ligando ed un dominio intracellulare dove è localizzata l'attività chinasica. Per potere funzionare questi recettori devono dimerizzare per potersi fosforilare a vicenda.

PROTEINE TRANSMEMBRANA MONOPASSO (IN GENERE OMODIMERI - PER ESSERE ATTIVI QUESTI RECETTORI DEVONO DIMERIZZARE)

HANNO ATTIVITÀ TIROSIN-CHINASICA COSTITUISCONO MOLTI RECETTORI PER FATTORI DI CRESCITA, DIFFERENZIAMENTO E PER L'INSULINA

L'ATTIVAZIONE DEL RECETTORE DA PARTE DEL LIGANDO PORTA ALL'AUTOFOSFORILAZIONE DEL RECETTORE STESSO.

SI FORMANO DEI DIMERI RECETTORIALI: LE REGIONI CHINASICHE DEI DUE MONOMERI SONO VICINE E SI POSSONO FOSFORILARE A VICENDA. IL LIGANDO FAVORISCE LA DIMERIZZAZIONE

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

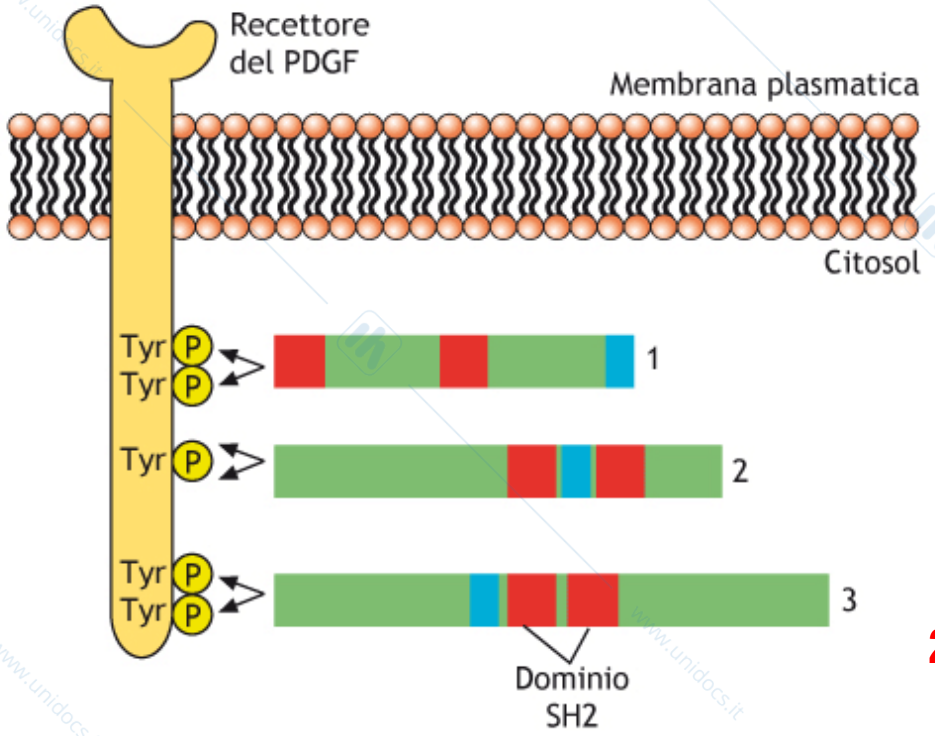


Figura 5.35 Ruolo della fosforilazione dei residui di tirosina. L'aggiunta di gruppi fosfato ai residui di tirosina comporta la formazione di siti di aggancio per domini detti SH2 (Src Homology 2, dalla proteina Src in cui è stato identificato per la prima volta il modulo). È mostrato lo schema del recettore per il PDGF (Platelet Derived Growth Factor) con i siti di fosforilazione che servono per l'interazione con le proteine (rappresentate in verde) che sono: 1) PI-3 chinasi (subunità regolativa); 2) proteina che attiva GTPasi; 3) fosfolipasi C.

LA PRINCIPALE FUNZIONE DELLA

FOSFORILAZIONE DELLA Tyr E'

FORMARE SITI DI AGGANCIO PER

PROTEINE CON DOMINI SH2 (Src Homology

2). TRA QUESTE, LE PIÙ NOTE SONO QUELLE

DELLA VIA RAS/MAPK.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

IL RECETTORE FOSFORILATO VIENE LEGATO DALLA PROTEINE ADATTATRICE GRB2 CHE A SUA VOLTA LEGA SOS.

L'ASSEMBLAGGIO DI QUESTE DUE PROTEINE PORTA ALL'ATTIVAZIONE DI RAS.

RAS È PROTEINA G MONOMERICA, AL CONTRARIO DELLE ALTRE PROTEINE G IN GENERALE TRIMERICHE.

SOS INDUCE IL RILASCIO DI GDP ED IL LEGAME CON GTP CON RAS NECESSARIO PER L'ATTIVAZIONE

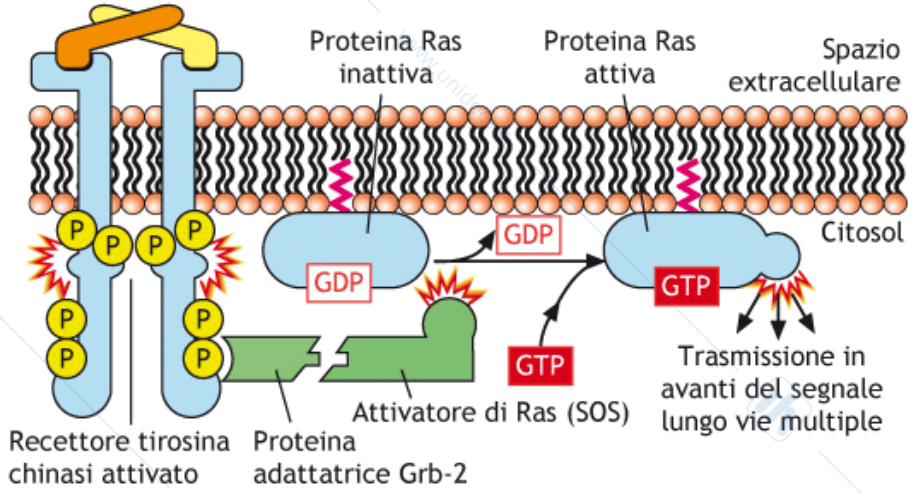


Figura 5.36 Coinvolgimento della proteina Ras. Una volta che il recettore è stato attivato dal legame con il ligando, la proteina Ras, inattiva, viene attivata da Grb-2, che lega il recettore, grazie ad una fosfotirosina e da un attivatore di Ras, la proteina SOS. Quest'ultimo stimola Ras a scambiare GDP con GTP. Così attivata, Ras può, a sua volta, attivare numerose vie di trasduzione del segnale.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

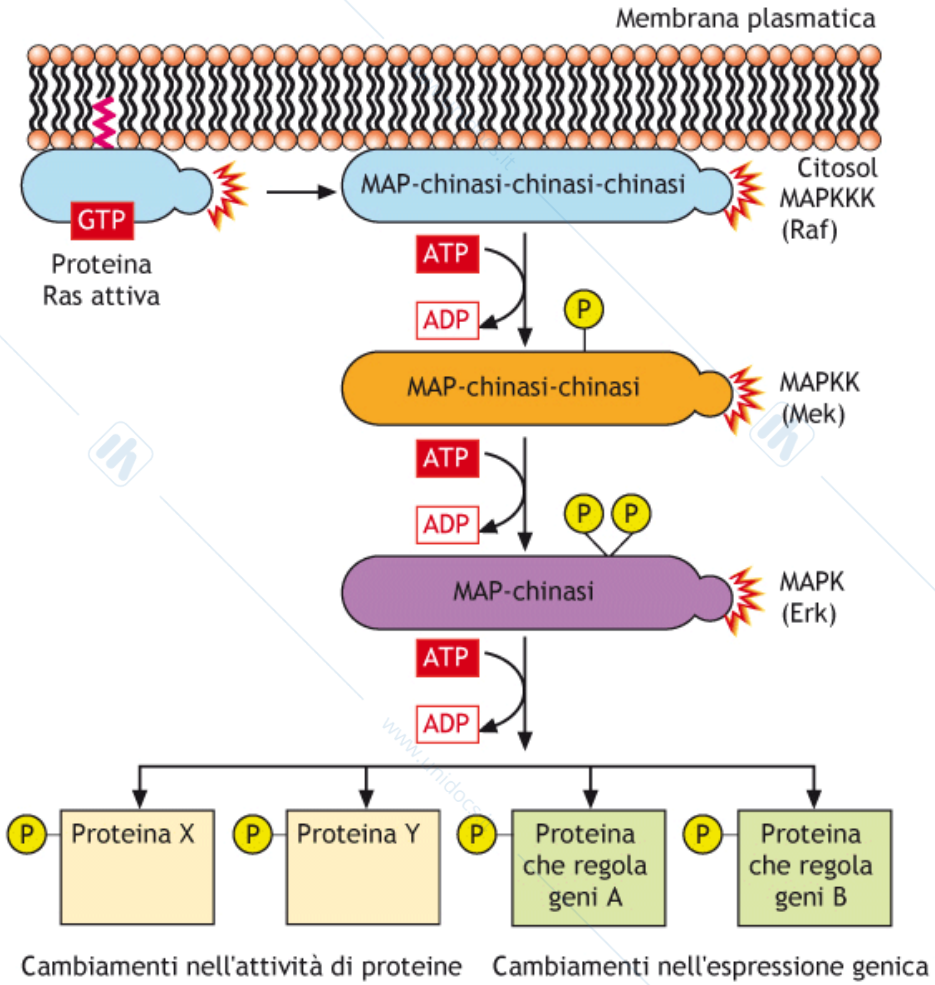


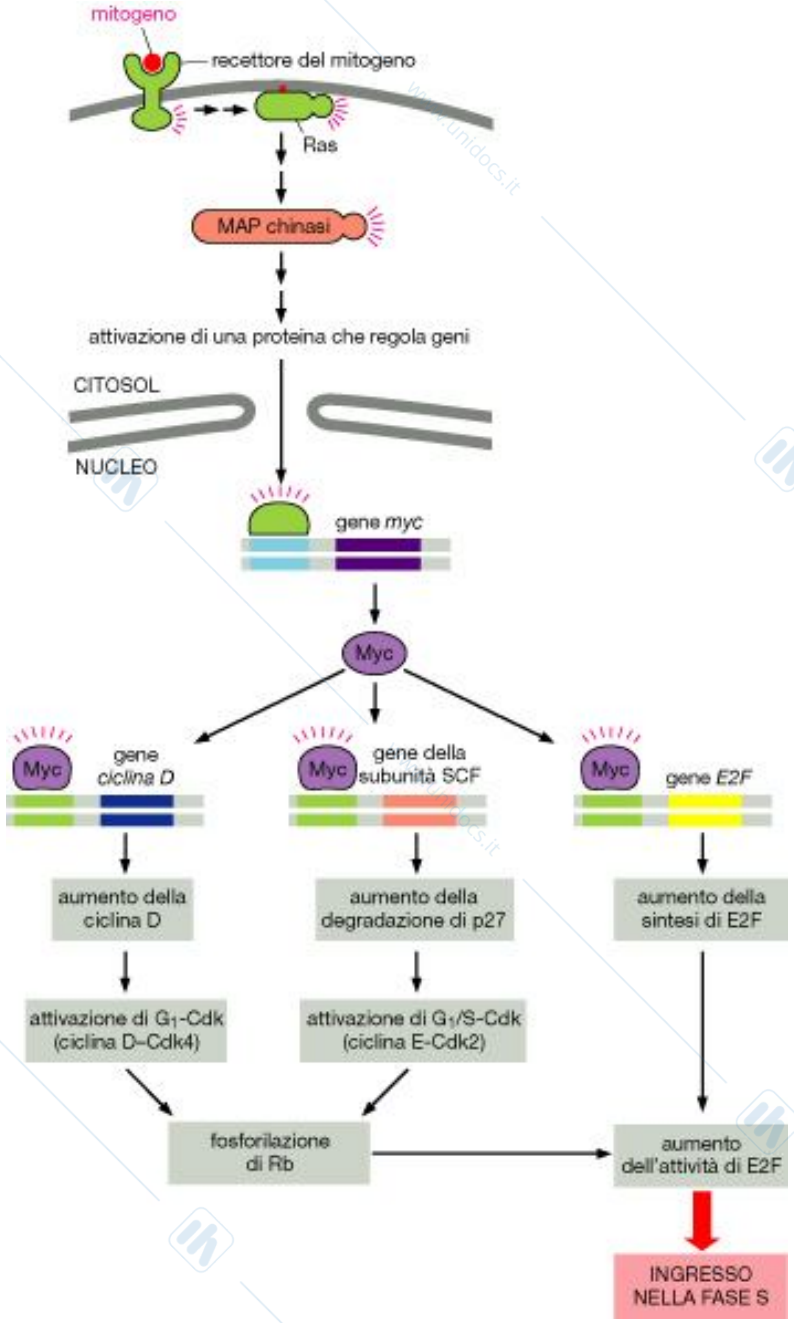
Figura 5.37 Via di attivazione innescata da Ras mediata da MAP chinasi. La cascata inizia con una MAP-chinasi-chinasi-chinasi (Raf) che attiva una MAP-chinasi-chinasi (Mek) che a sua volta attiva una MAP-chinasi (Erk). Erk è in grado di fosforilare numerose proteine che vanno a modulare l'espressione genica.

RAS ATTIVA UNA CHINASI MAPKKK (RAF) CHE A SUA VOLTA ATTIVA A CASCATA DUE CHINASI: MAPKK (MEK) E MAPK (ERK). ERK ATTIVATA TRASLOCA NEL NUCLEO DOVE FOSFORILA I SUOI BERSAGLI (FATTORI DI TRASCRIZIONE).
IN QUESTO MODO L'ATTIVITÀ DEL RECETTORE MODIFICA L'ESPRESSIONE GENICA
QUESTO TIPO DI RISPOSTA È AMPLIFICATIVA

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

LA VIA DELLE MAP CHINASI PUÒ PROMUOVERE LA PROLIFERAZIONE CELLULARE, ATTIVANDO LA TRASCRIZIONE DI ALCUNI GENI CHE CODIFICANO PER LE CICLINE G1



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

Table 15–4 Some Signal Proteins That Act Via RTKs

SIGNAL PROTEIN	RECEPTORS	SOME REPRESENTATIVE RESPONSES
Epidermal growth factor (EGF)	EGF receptors	stimulates cell survival, growth, proliferation, or differentiation of various cell types; acts as inductive signal in development
Insulin	insulin receptor	stimulates carbohydrate utilization and protein synthesis
Insulin-like growth factors (IGF1 and IGF2)	IGF receptor-1	stimulate cell growth and survival in many cell types
Nerve growth factor (NGF)	Trk A	stimulates survival and growth of some neurons
Platelet-derived growth factors (PDGF AA, BB, AB)	PDGF receptors (α and β)	stimulate survival, growth, proliferation, and migration of various cell types
Macrophage-colony-stimulating factor (MCSF)	MCSF receptor	stimulates monocyte/macrophage proliferation and differentiation
Fibroblast growth factors (FGF1 to FGF24)	FGF receptors (FGFR1–FGFR4, plus multiple isoforms of each)	stimulate proliferation of various cell types; inhibit differentiation of some precursor cells; act as inductive signals in development
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	VEGF receptors	stimulates angiogenesis
Ephrins (A and B types)	Eph receptors (A and B types)	stimulate angiogenesis; guide cell and axon migration

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

PRINCIPALI DIFFERENZE TRA LE VIE ATTIVATE DA RECETTORI ASSOCIATI A PROTEINE G E RECETTORI DI MEMBRANA CON ATTIVITA' ENZIMATICA

RECETTORI ASSOCIATI A PROTEINE G	RECETTORI DI MEMBRANA CON ATTIVITA' ENZIMATICA
PROTEINE G DI TIPO Gs (PKA) E Gq (PKC) [PROTEINE G TRIMERICHE]	PROTEINE G DI TIPO Ras [PROTEINA G MONOMERICA]
INTERAZIONE DIRETTA TRA RECETTORE E PROTEINA G	INTERAZIONE TRA RECETTORE E PROTEINA G (Ras) MEDIATA DA: (i) AUTOFOSFORILAZIONE DEL RECETTORE; (ii) PROTEINE (Grb-2 ED SOS)
ENZIMI ATTIVATI (PKA / PKC) AD ATTIVITA' Ser/Thr CHINASICA	ENZIMI ATTIVATI (MAPK) AD ATTIVITA' Tyr CHINASICA
CHINASI ATTIVATE DA SECONDI MESSAGGERI INTRACELLULARI (cAMP, DAG/Ca^{2+})	CHINASI ATTIVATE DIRETTAMENTE DA CASCATA Ras/Raf/Mek/Erk
NECESSITA' DI AVERE UN'AMPLIFICAZIONE DEL SEGNALE (MEDIATA DAI SECONDI MESSAGGERI)	NESSUNA NECESSITA' DI AMPLIFICARE IL SEGNALE IN MANIERA IMPORTANTE (POICHE' SONO VIE PRINCIPALMENTE IMPLICATE IN REGOLAZIONE ESPRESSIONE GENICA)

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

RECETTORI CHE ATTIVANO CANALI IONICI

Es.: RECETTORE NICOTINICO DELL'ACETILCOLINA – 5 SUBUNITA' TRANSMEMBRANA DI CUI 2 LEGANO L'ACETILCOLINA RILASCIATA A LIVELLO DELLE SINAPSI DAI NEURONI MOTORI.

LEGAME DELL'ACETILCOLINA PROVOCA CAMBIAMENTO CONFORMAZIONALE E APERTURA DEI CANALI DELL'Na^+. CONSEGUENTE DEPOLARIZZAZIONE DI MEMBRANA E APERTURA DI UN ALTRO TIPO DI CANALE DEL Na+ CON CONSEGUENTE PROPAGAZIONE DELL'IMPULSO ELETTRICO SULLA MEMBRANA DELLA CELLULA MUSCOLARE FINO A RAGGIUNGERE I TUBULI T CHE CONTATTANO IL RETICOLO SARCOPLASMATICO E DETERMINANO APERTURA DEI CANALI DEL Ca^{2+}. CONSEGUENZA: CONTRAZIONE MUSCOLARE

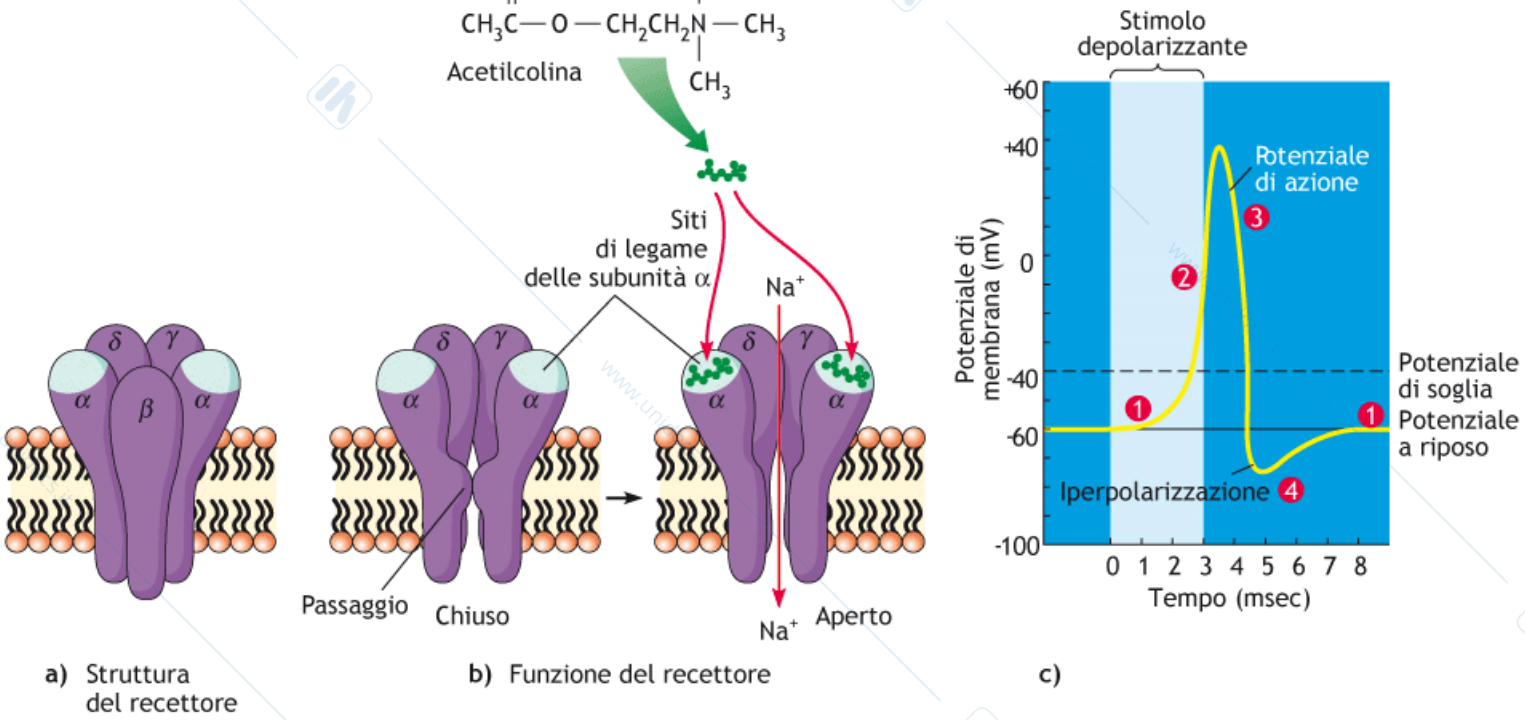
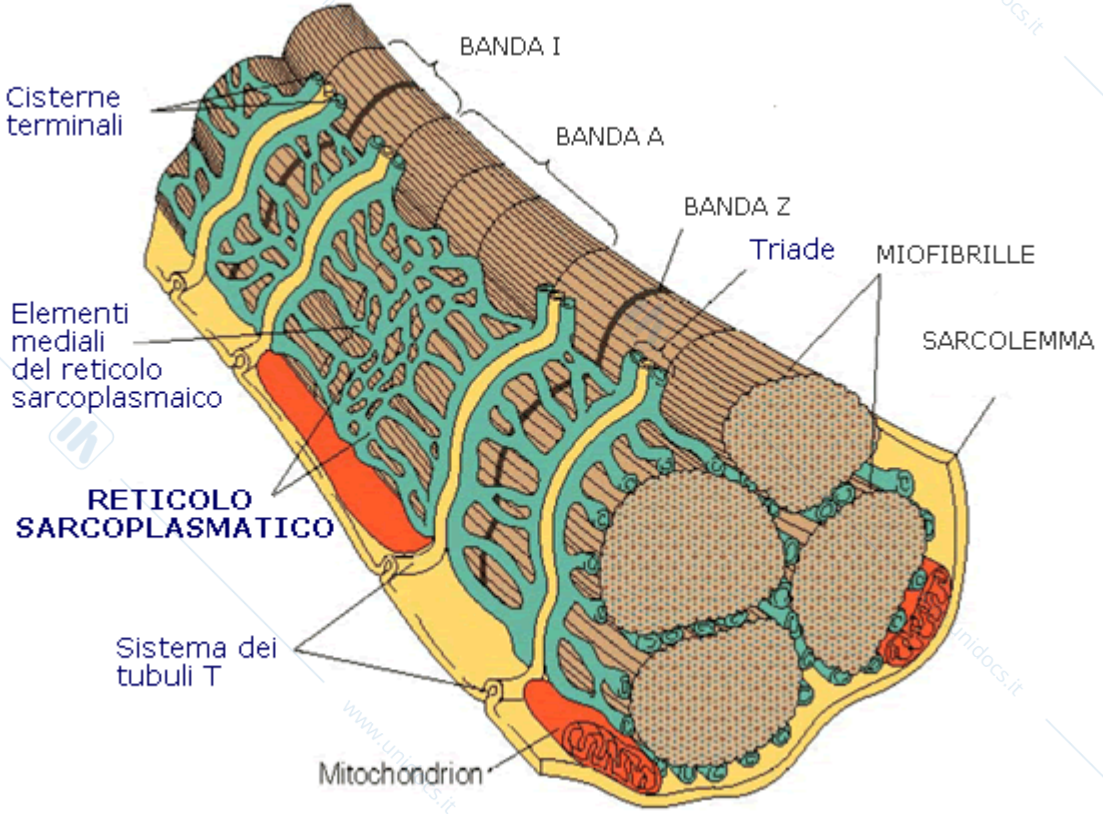


Figura 5.38 **Recettore nicotinico dell'acetilcolina: struttura e meccanismo d'azione.** **(a)** Il recettore dell'acetilcolina è un recettore ionotropo costituito da due subunità α, una β, una γ ed una δ: le due subunità α presentano il sito di legame per l'acetilcolina, mentre le altre subunità formano il canale attraverso cui passano gli ioni Na^+. **(b)** Il legame di due molecole di acetilcolina alle due subunità α induce l'apertura del canale, favorendo il movimento secondo gradiente di concentrazione degli ioni Na^+. **(c)** L'ingresso del sodio determina la depolarizzazione della membrana postsinaptica e la generazione di un potenziale d'azione per cui l'effetto indotto dall'interazione dell'aceticolina con questi recettori ionotropi è di tipo eccitatorio.

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari



www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari