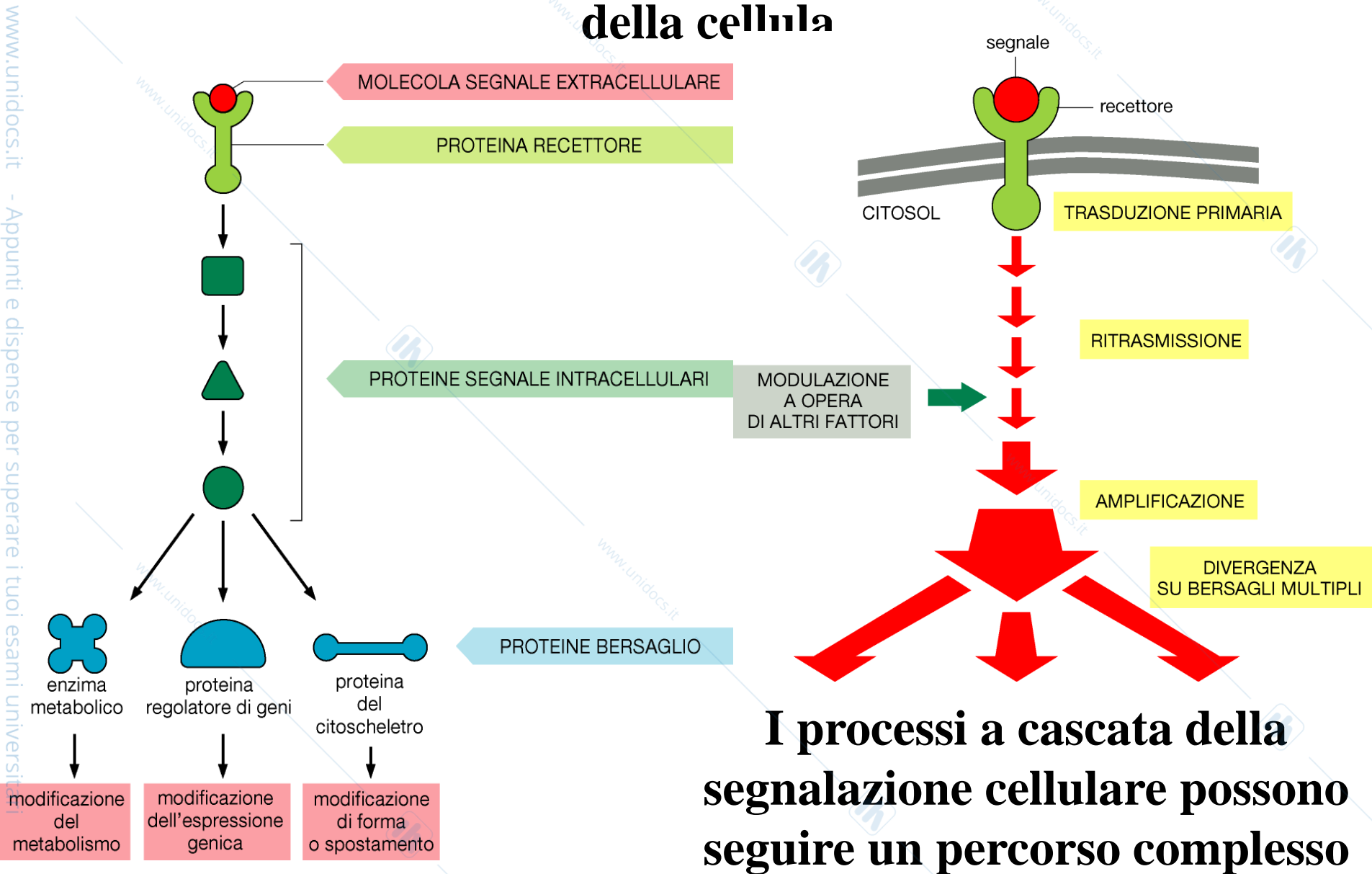
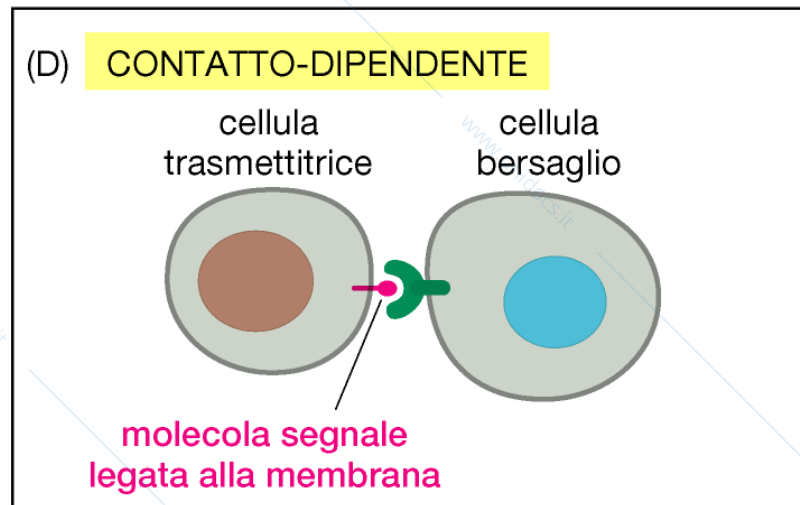
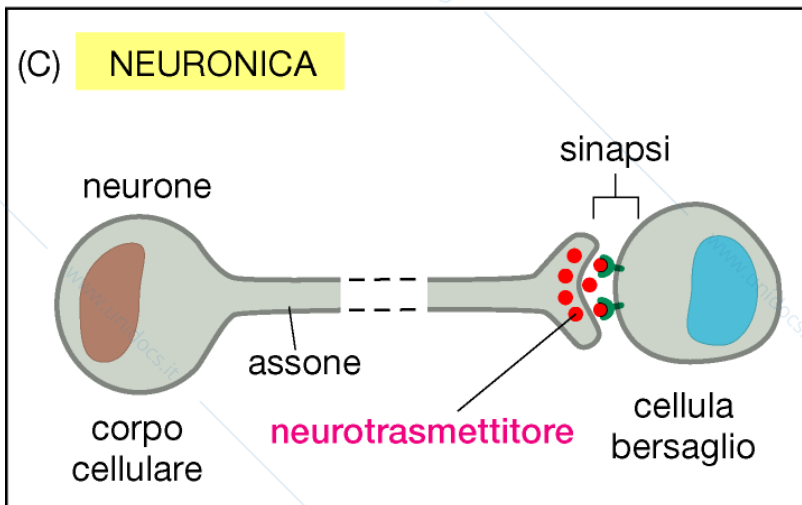
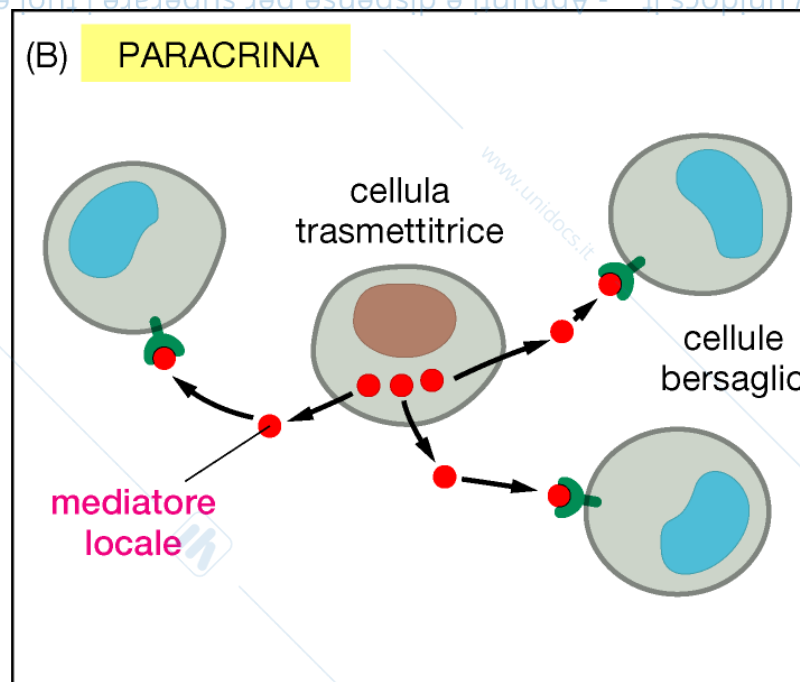
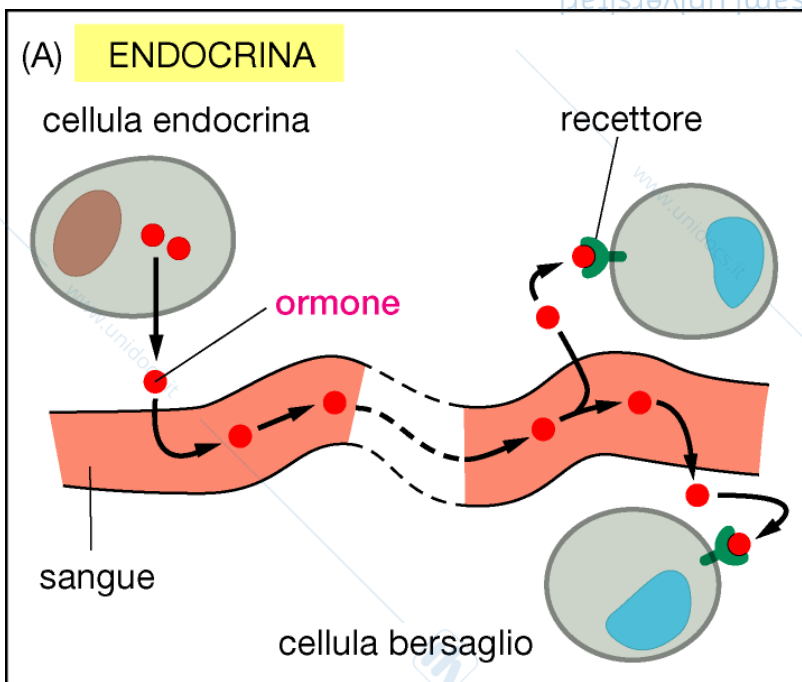


I segnali extracellulari influenzano l'attività di una vasta gamma di proteine cellulari per modificare il comportamento della cellula

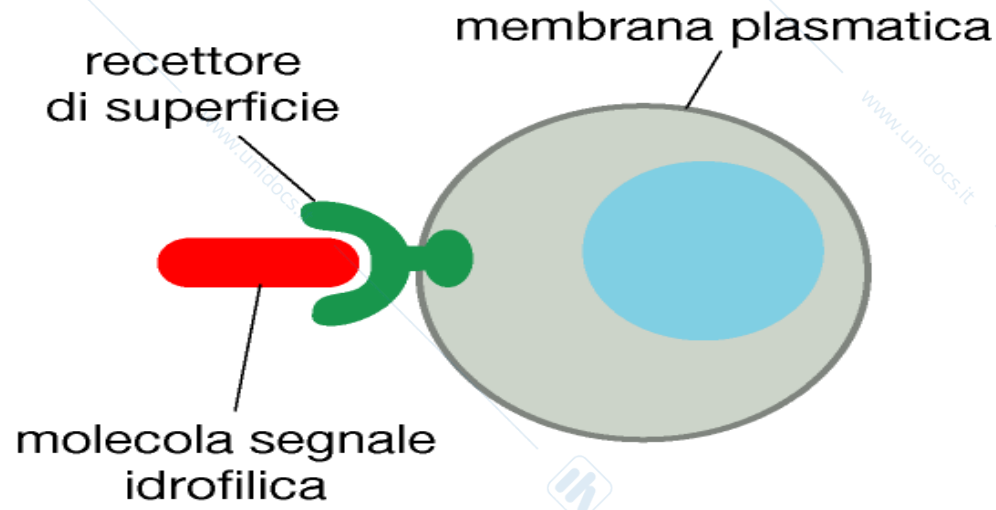


I processi a cascata della segnalazione cellulare possono seguire un percorso complesso

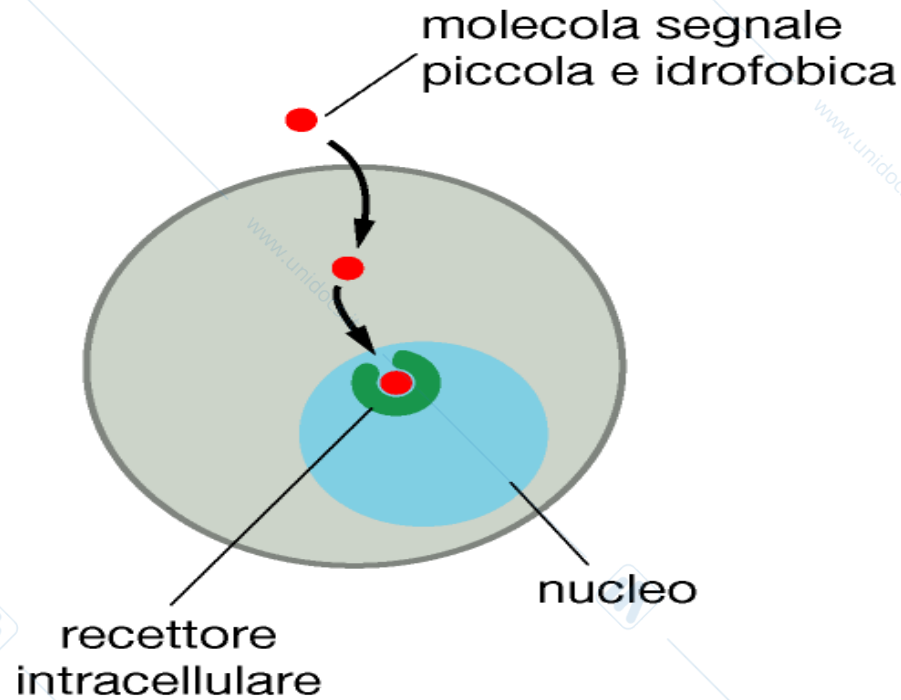


Le cellule animali si mandano messaggi in vari modi

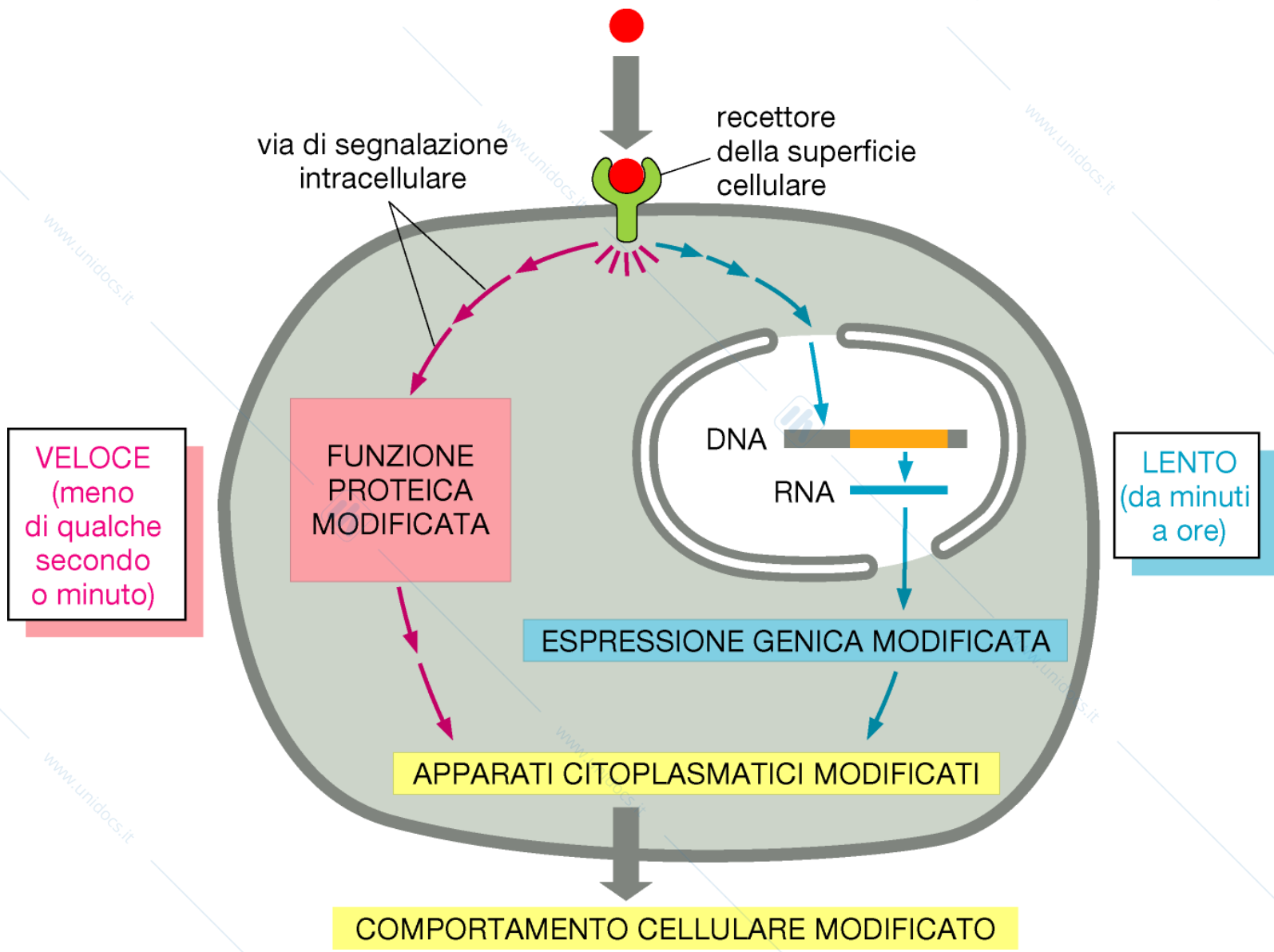
(A) RECETTORI DI SUPERFICIE



(B) RECETTORI INTRACELLULARI



molecola segnale extracellulare



VELOCE
(meno di qualche secondo o minuto)

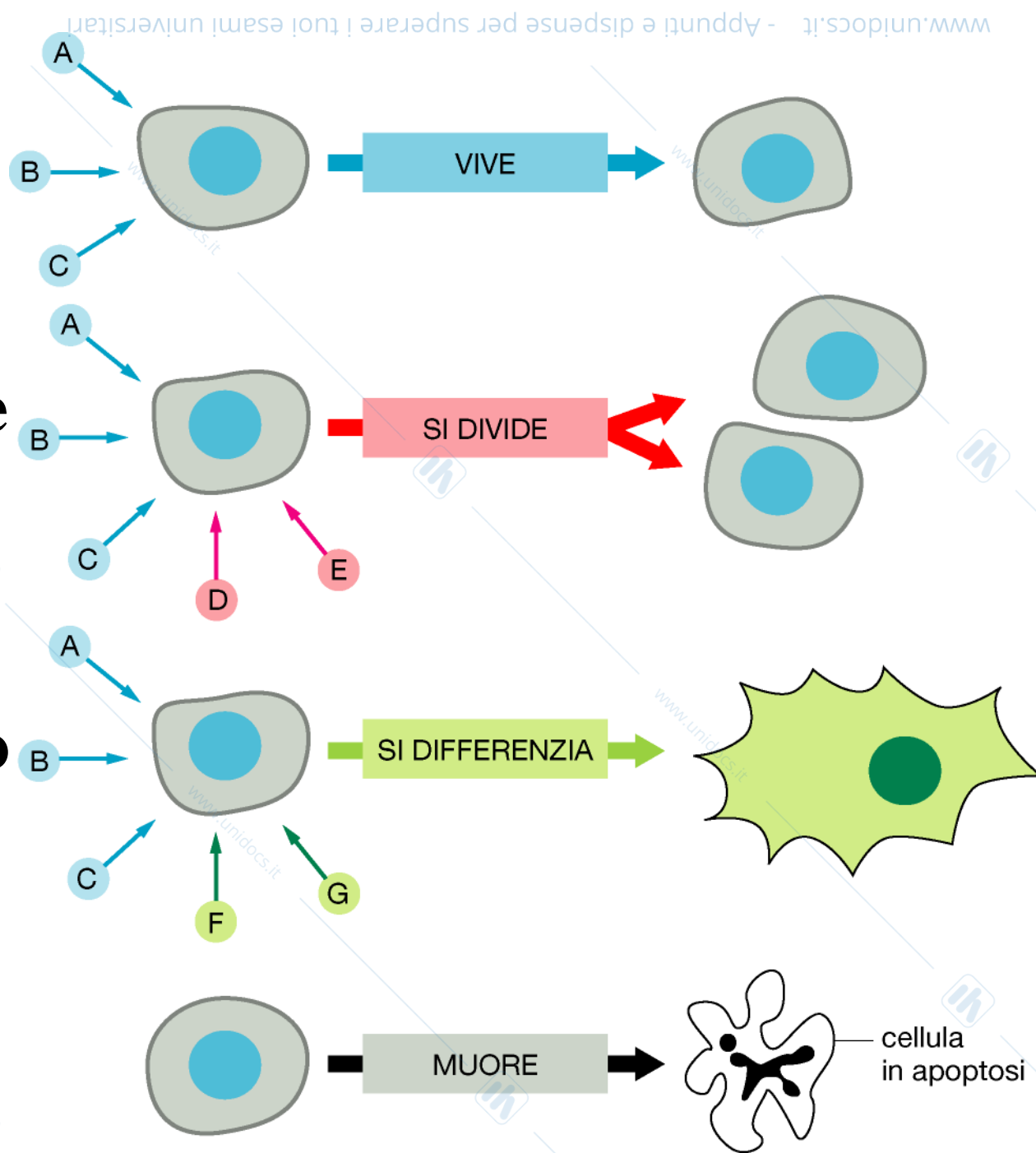
LENTO
(da minuti a ore)

COMPORTAMENTO CELLULARE MODIFICATO

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

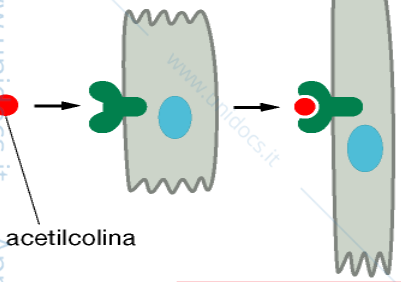
www.unidocs.it - Appunti e dispense per superare i tuoi esami universitari

La stessa molecola segnale può indurre risposte differenti in cellule bersaglio, più segnali agiscono insieme



La stessa molecola segnale può indurre risposte differenti in cellule bersaglio

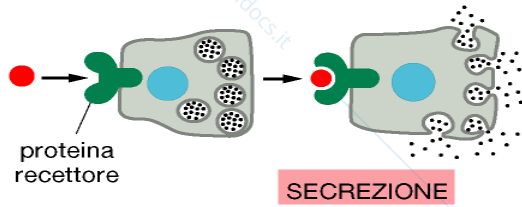
(A) cellula miocardica



acetilcolina

FREQUENZA E FORZA DI CONTRAZIONE RIDOTTE

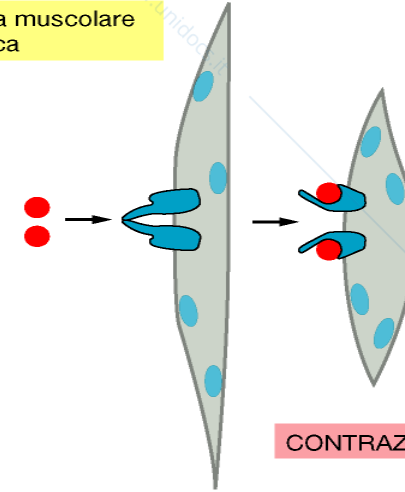
(B) cellula di ghiandola salivare



proteina recettore

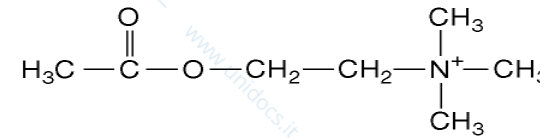
SECREZIONE

(C) cellula muscolare scheletrica



CONTRAZIONE

(D) acetilcolina



- Alcune molecole **segnale idrofobiche e/o piccole**, passano attraverso membrana e regolano direttamente attività proteina intracellulare (enzima) specifica (**gas ossido di azoto NO** ; **gas monossido di carbonio CO**)
- Piccoli **ormoni idrofobici** non gassosi e mediatori locali si legano a recettori proteici intracellulari

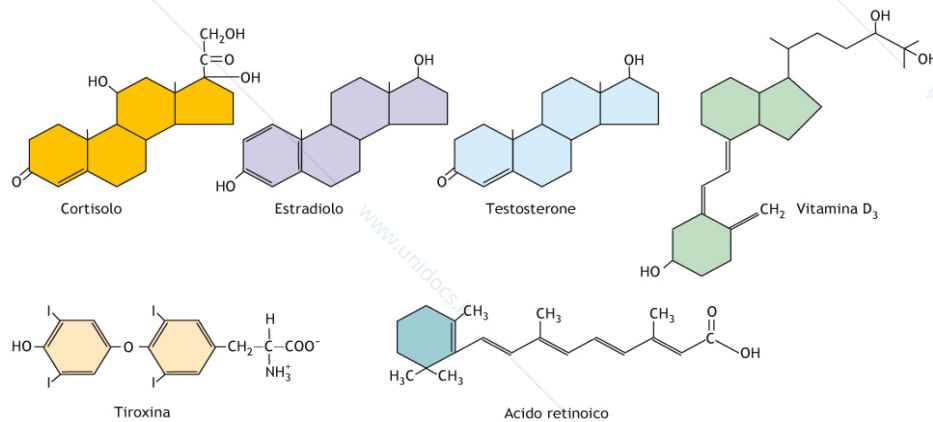
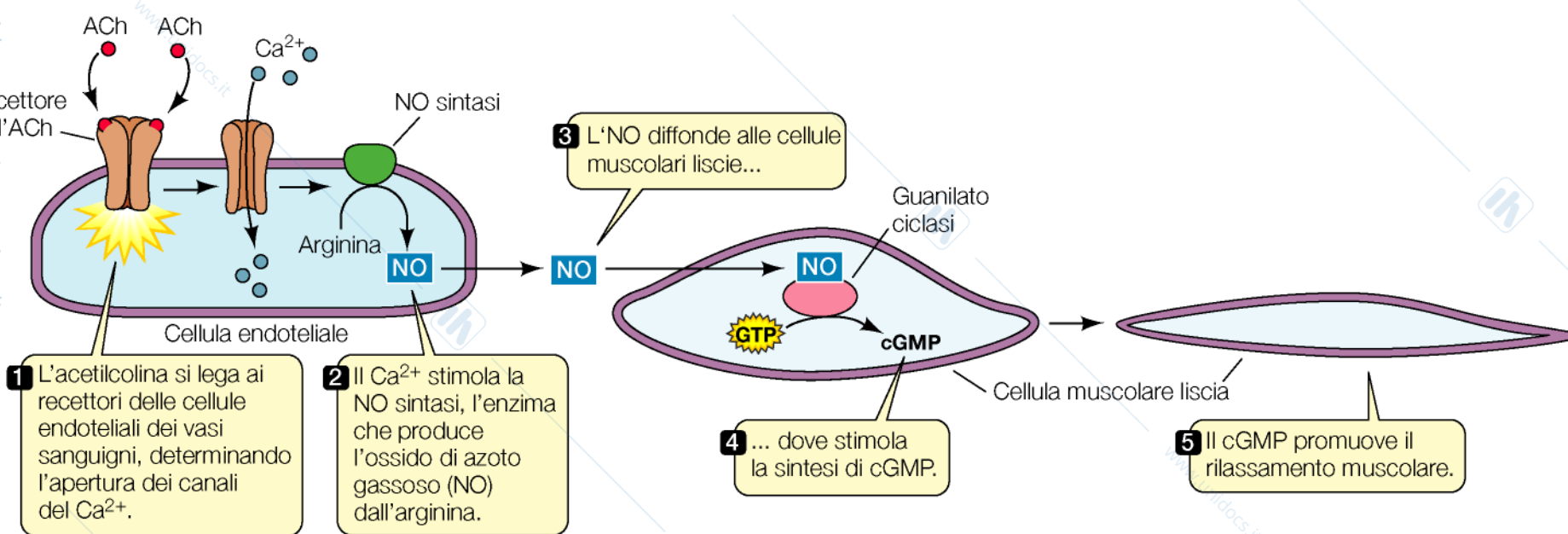
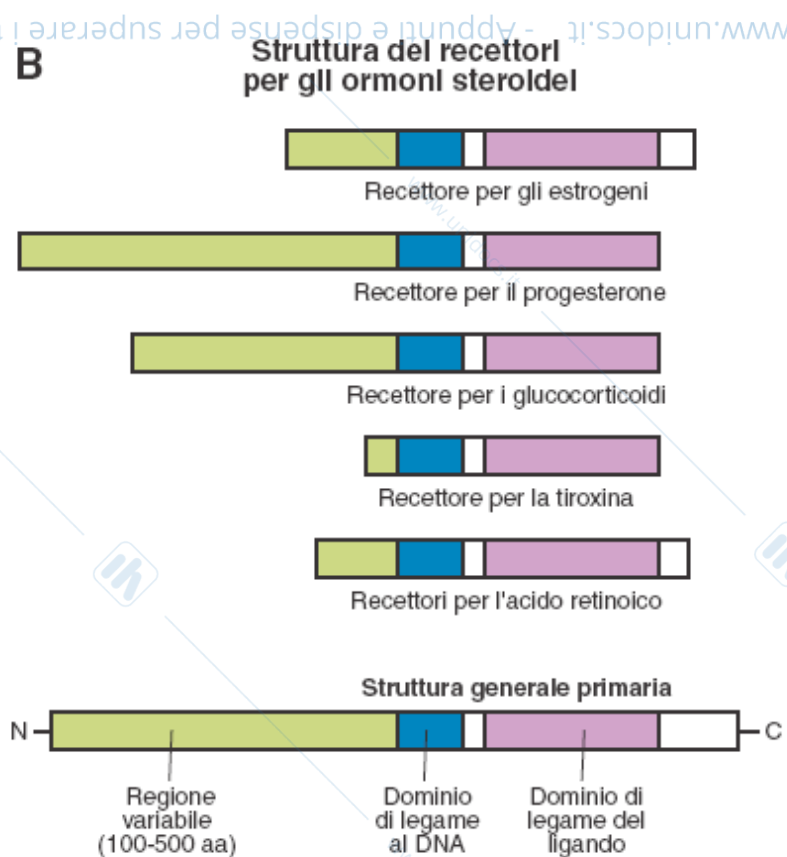
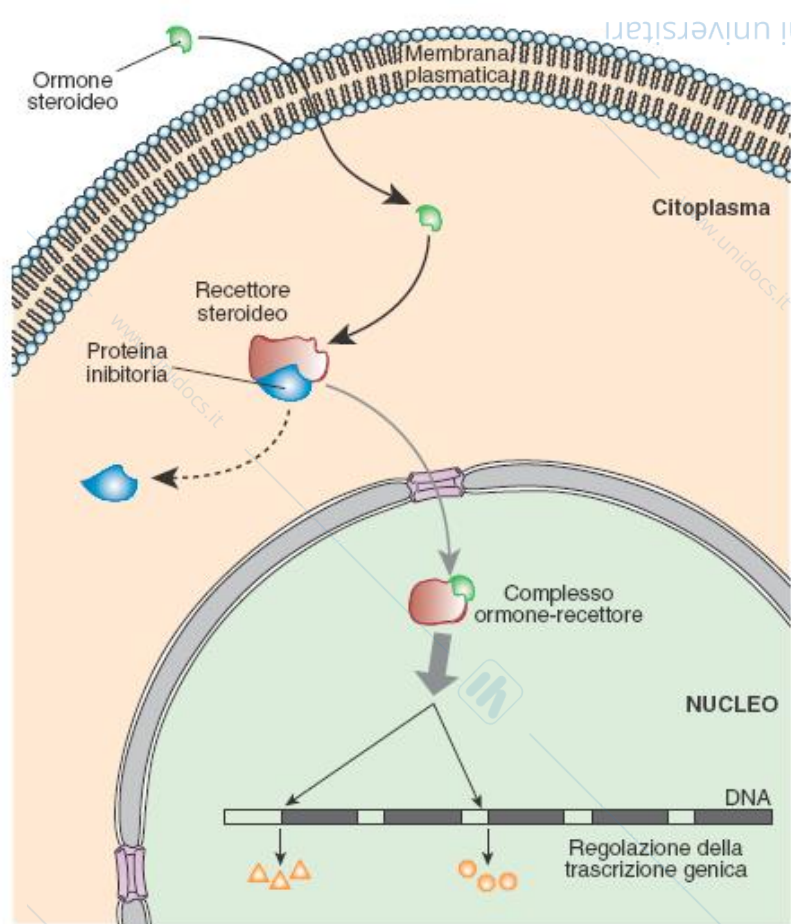


Figura 5.20 Alcuni esempi di molecole idrofobiche.

L'ossido di azoto come secondo messaggero





Senza ligando recettore non lega DNA

◆ FIGURA 10.3

La famiglia dei recettori per gli ormoni steroidei: modalità d'azione e struttura.

A) La maggior parte dei recettori per gli ormoni steroidei, in assenza di ligando, non è in grado di interagire con il DNA poiché le sequenze responsabili dell'interazione non sono esposte (per motivi strutturali o per la presenza di molecole inibitorie). Il legame con lo steroide causa una modificazione conformazionale che

determina l'esposizione del sito di legame per il DNA. Ciò permette al recettore di esercitare la sua attività di fattore trascrizionale. B) Confronto tra i vari recettori per gli ormoni steroidei. Come si può osservare, tutti condividono una omologa regione di interazione con il DNA, ma presentano differenze nei domini di legame dello steroide e nei domini regolatori.

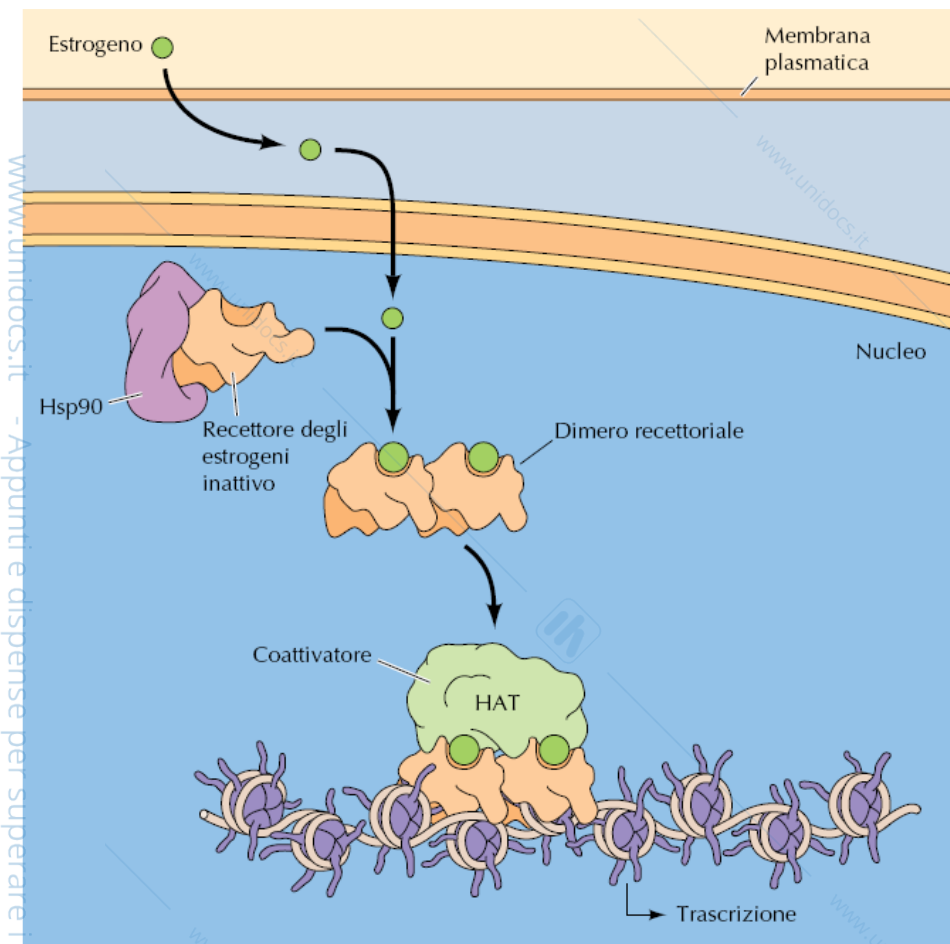


Figura 13.3 Azione degli estrogeni

Gli estrogeni diffondono attraverso la membrana plasmatica e si legano ai loro recettori nel nucleo. In assenza dell'ormone, il recettore degli estrogeni è legato ad Hsp90. Il legame degli estrogeni promuove il distacco del recettore da Hsp90, favorendo la formazione di dimeri recettoriali che legano il DNA, si associano a coattivatori dotati di attività istone acetiltransferasi (HAT) e stimolano la trascrizione dei loro geni bersaglio.

Recettore degli estrogeni legato ad Hsp90, legame con estrogeni muove Hsp90. Si formano dimeri

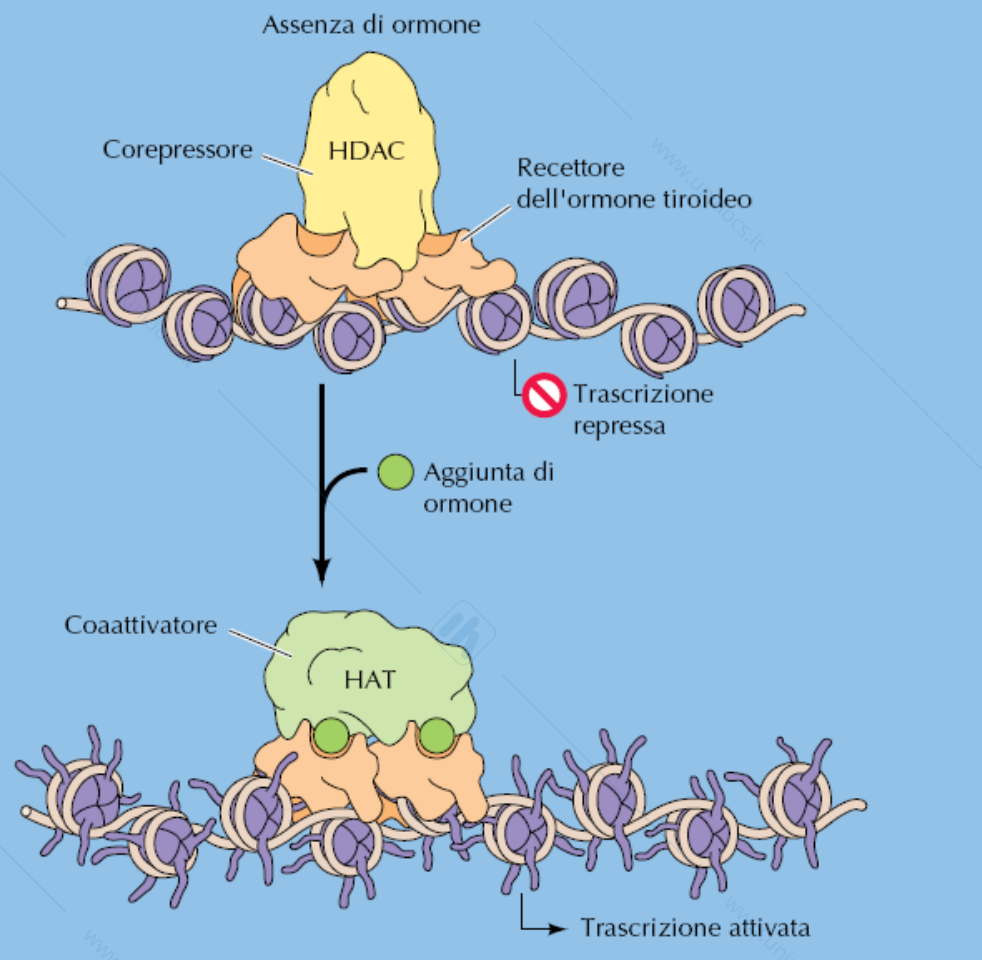
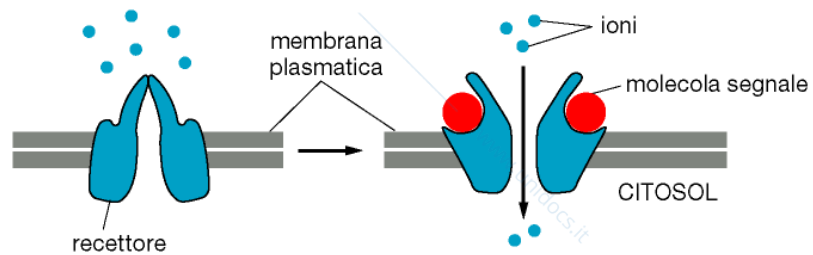


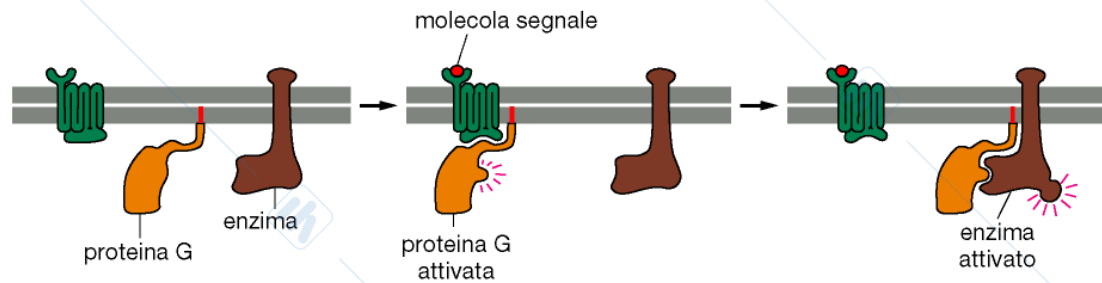
Figura 13.4 Regolazione genica esercitata dal recettore dell'ormone tiroideo

Il recettore dell'ormone tiroideo si lega al DNA sia in presenza che in assenza dell'ormone. Tuttavia, il legame dell'ormone trasforma la funzione del recettore da repressore ad attivatore della trascrizione del gene bersaglio. In assenza dell'ormone il recettore si associa a corepressori dotati di attività istone deacetilasi (HDAC). In presenza dell'ormone il recettore si associa a coattuatori dotati di attività istone acetiltransferasi (HAT).

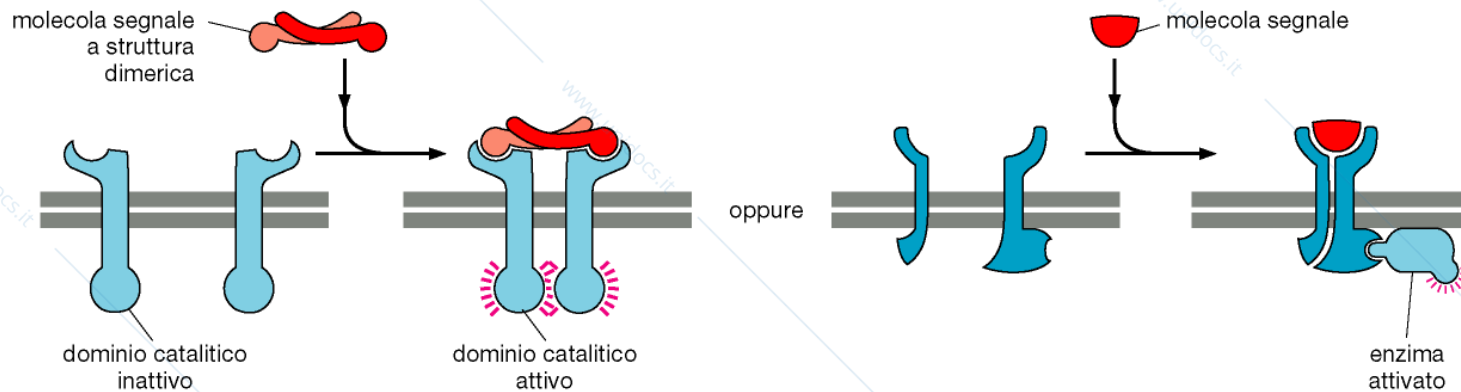
(A) **RECETTORE ANNESSO A CANALI IONICI**



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



(C) **RECETTORI LEGATI A ENZIMI**



I RECETTORI CELLULARI DI SUPERFICIE NELLA CELLULA SI POSSONO RAGGRUPPARE IN TRE CLASSI FONDAMENTALI

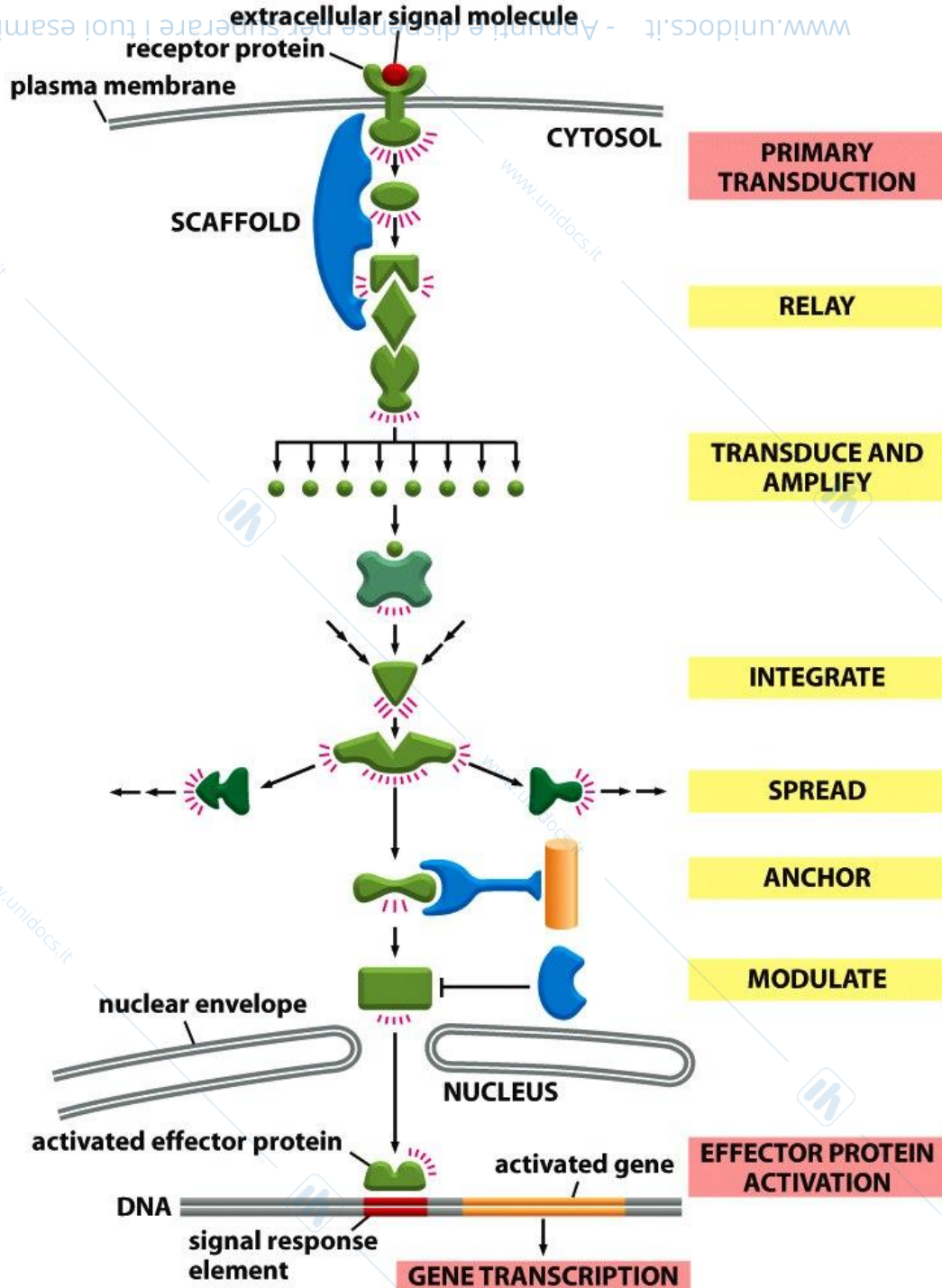
TABELLA 13.1 Ormoni peptidici, neuropeptidi, e fattori di crescita rappresentativi

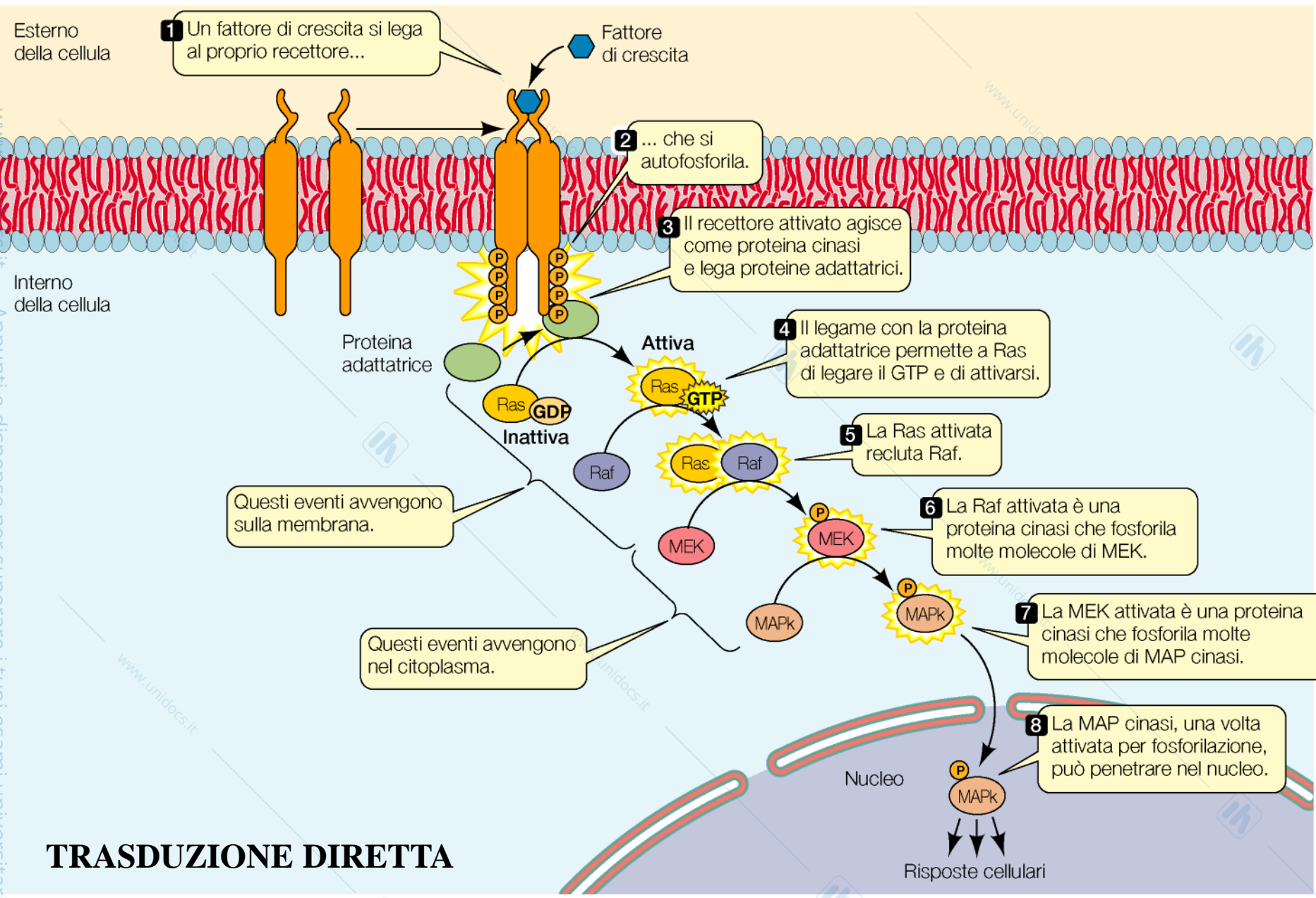
Molecole segnale	Dimensioni ^a	Attività ^b
Ormoni peptidici		
Insulina	A = 21, B = 30	Regolazione dell'assorbimento di glucosio; stimolazione della proliferazione cellulare
Glucagone	29	Stimolazione della sintesi di glucosio
Ormone della crescita	191	Stimolazione generale della crescita
Ormone follicolo stimolante (FSH)	$\alpha = 92, \beta = 118$	Stimolazione della crescita degli ovociti e dei follicoli ovarici
Prolattina	198	Stimolazione della produzione di latte
Neuropeptidi e neurormoni		
Sostanza P	11	Trasmissione sinaptica sensoriale
Ossitocina	9	Stimolazione della contrazione della muscolatura liscia
Vasopressina	9	Stimolazione del riassorbimento idrico nel rene
Encefalina	5	Analgesico
β -Endorfina	31	Analgesico
Fattori di crescita		
Fattore di crescita dei nervi (NGF)	118	Differenziamento e sopravvivenza dei neuroni
Fattore di crescita dell'epidermide (EGF)	53	Proliferazione di molti tipi cellulari
Fattore di crescita rilasciato dalle piastrine (PDGF)	A = 125, B = 109	Proliferazione di fibroblasti e di altri tipi cellulari
Interleuchina-2	133	Proliferazione dei linfociti T
Eritroproteina	166	Sviluppo degli eritrociti

^a Le dimensioni sono espresse come numero di amminoacidi. Alcuni ormoni e fattori di crescita sono costituiti da due diverse catene polipeptidiche, che vengono indicate sia come A e B sia come α e β .

^b La maggior parte di questi ormoni e fattori di crescita svolgono altre attività oltre a quelle indicate.

Via ipotetica di segnalazione intracellulare da un recettore di superficie al nucleo





1 Un fattore di crescita si lega al proprio recettore...

2 ... che si autofosforila.

3 Il recettore attivato agisce come proteina cinasi e lega proteine adattatrici.

4 Il legame con la proteina adattatrice permette a Ras di legare il GTP e di attivarsi.

5 La Ras attivata recluta Raf.

6 La Raf attivata è una proteina cinasi che fosforila molte molecole di MEK.

7 La MEK attivata è una proteina cinasi che fosforila molte molecole di MAP cinasi.

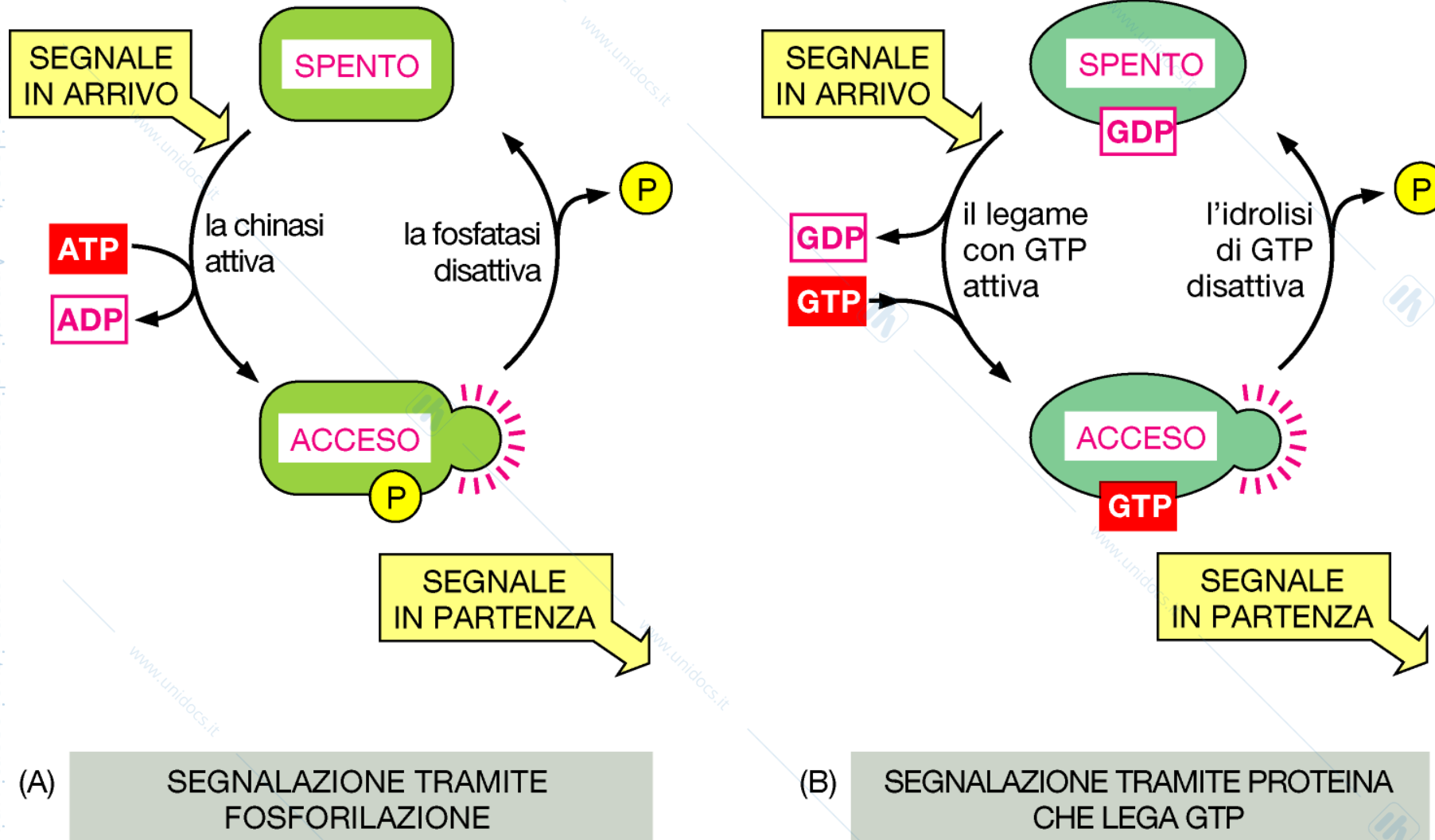
8 La MAP cinasi, una volta attivata per fosforilazione, può penetrare nel nucleo.

Questi eventi avvengono sulla membrana.

Questi eventi avvengono nel citoplasma.

TRASDUZIONE DIRETTA

Molte proteine segnale intracellulare agiscono da interruttori molecolari a) fosforilazione-defosforilazione, b) idrolisi GTP



(A) SEGNALE IN ARRIVO
la chinasi attiva
ATP → ADP
ACCESO (P)
la fosfatasi disattiva
P
SEGNALE IN PARTENZA
SEGNALE IN ARRIVO
SPENTO

(A) SEGNALE IN ARRIVO
la chinasi attiva
ATP → ADP
ACCESO (P)
la fosfatasi disattiva
P
SEGNALE IN PARTENZA
SEGNALE IN ARRIVO
SPENTO

(B) SEGNALE IN ARRIVO
il legame con GTP attiva
GDP → GTP
ACCESO (GTP)
l'idrolisi di GTP disattiva
P
SEGNALE IN PARTENZA
SEGNALE IN ARRIVO
SPENTO (GDP)

(B) SEGNALE IN ARRIVO
il legame con GTP attiva
GDP → GTP
ACCESO (GTP)
l'idrolisi di GTP disattiva
P
SEGNALE IN PARTENZA
SEGNALE IN ARRIVO
SPENTO (GDP)

A) serina/treonina chinasi, tirosina chinasi; B) trimeriche che legano GTP, piccole GTPasi monomeriche

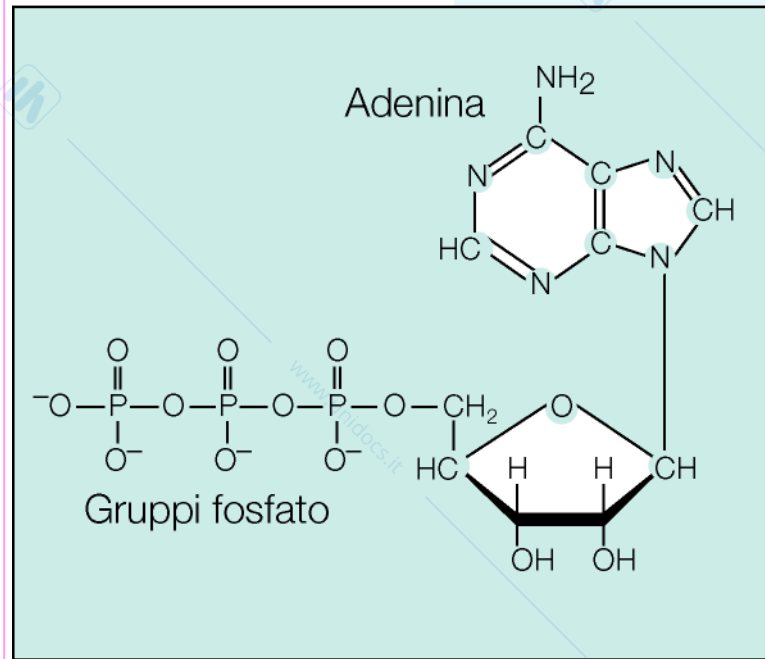
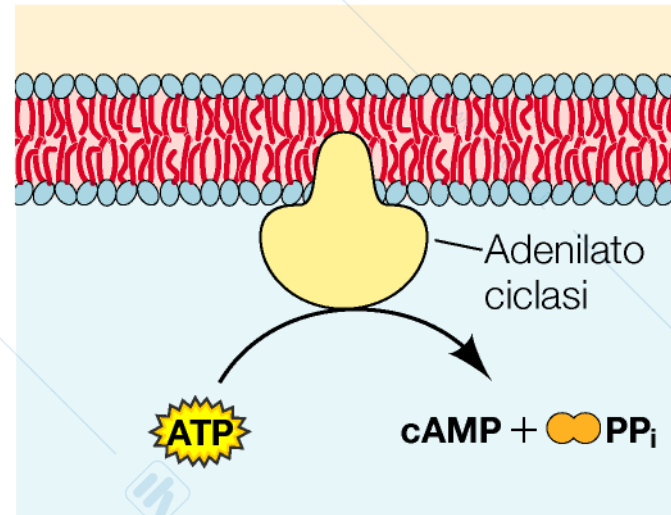
TRASDUZIONE INDIRETTA: SECONDI MESSAGGERI.

Sono sostanze
rilasciate nel
citoplasma

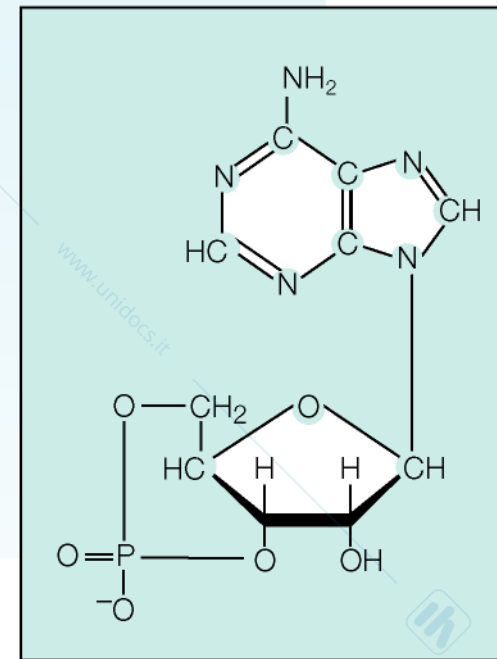
Influenzano molti
processi cellulari

Amplificano il segnale

L'adenilato ciclasi
viene attivata
attraverso il legame
con proteine G.
Il cAMP si lega a
canali ionici aprendoli
oppure a PK
attivandole



ATP

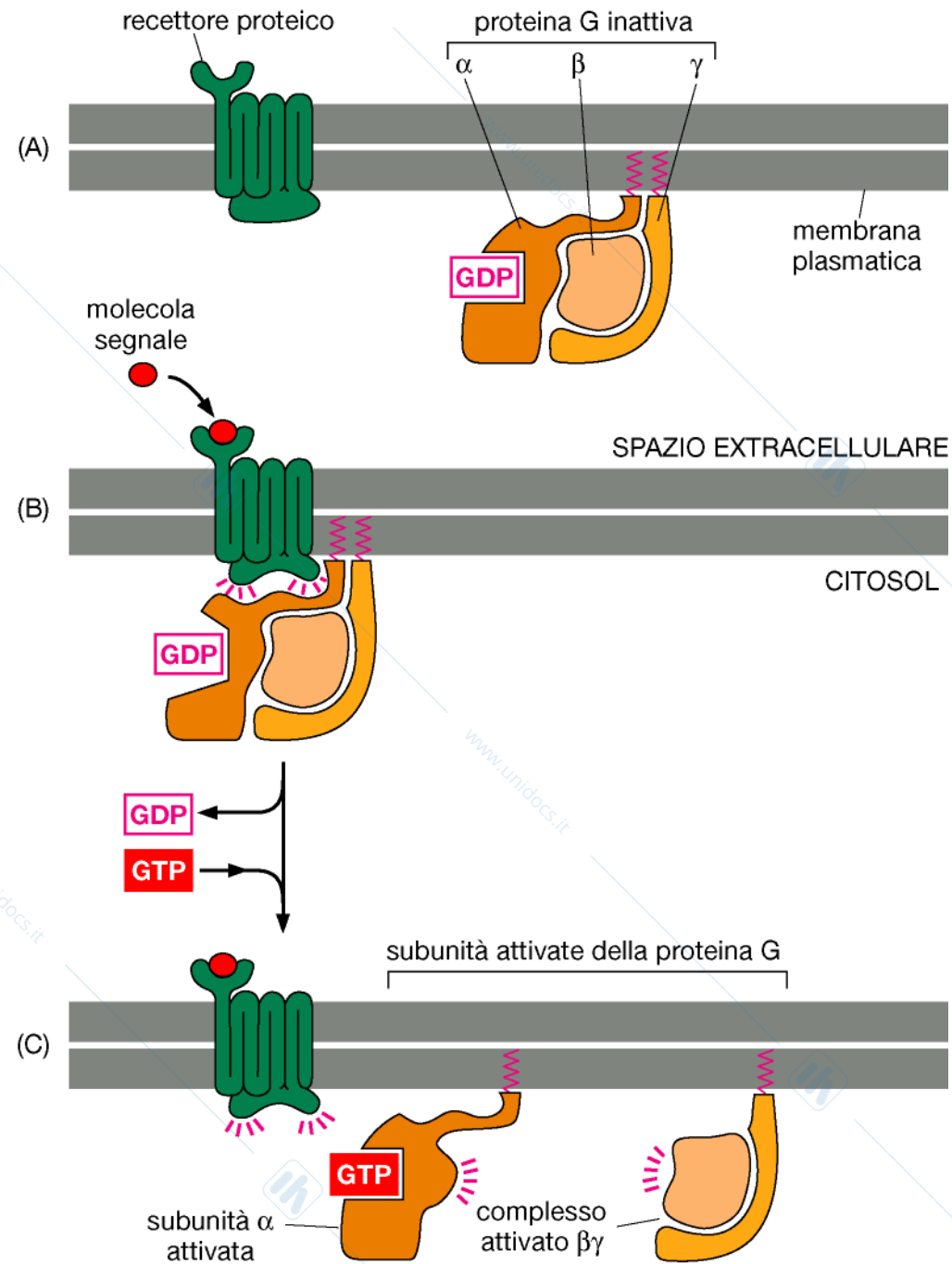


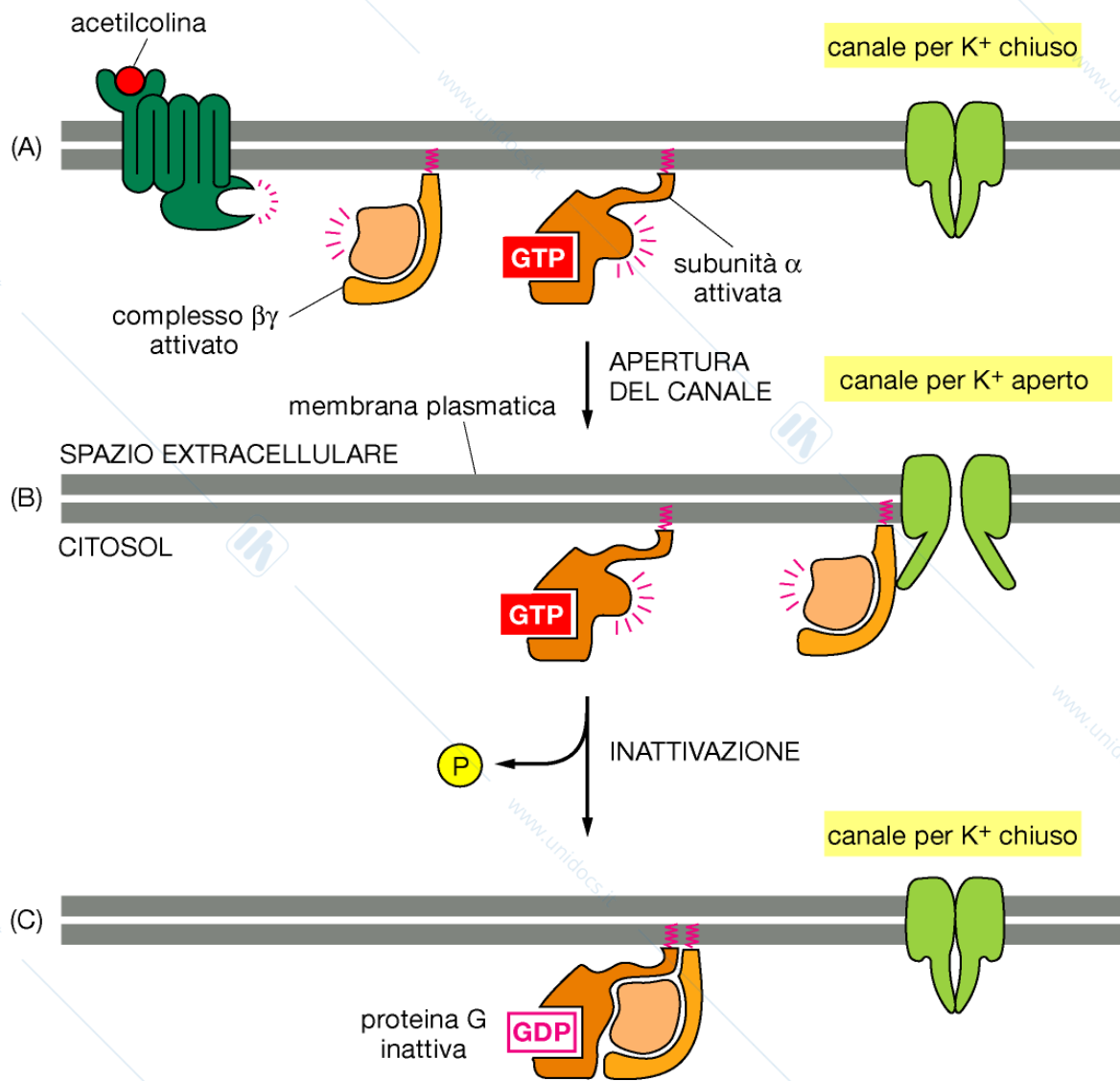
AMP ciclico (cAMP)

Proteine G attaccate alla parte **citoplasmatica** della membrana plasmatica

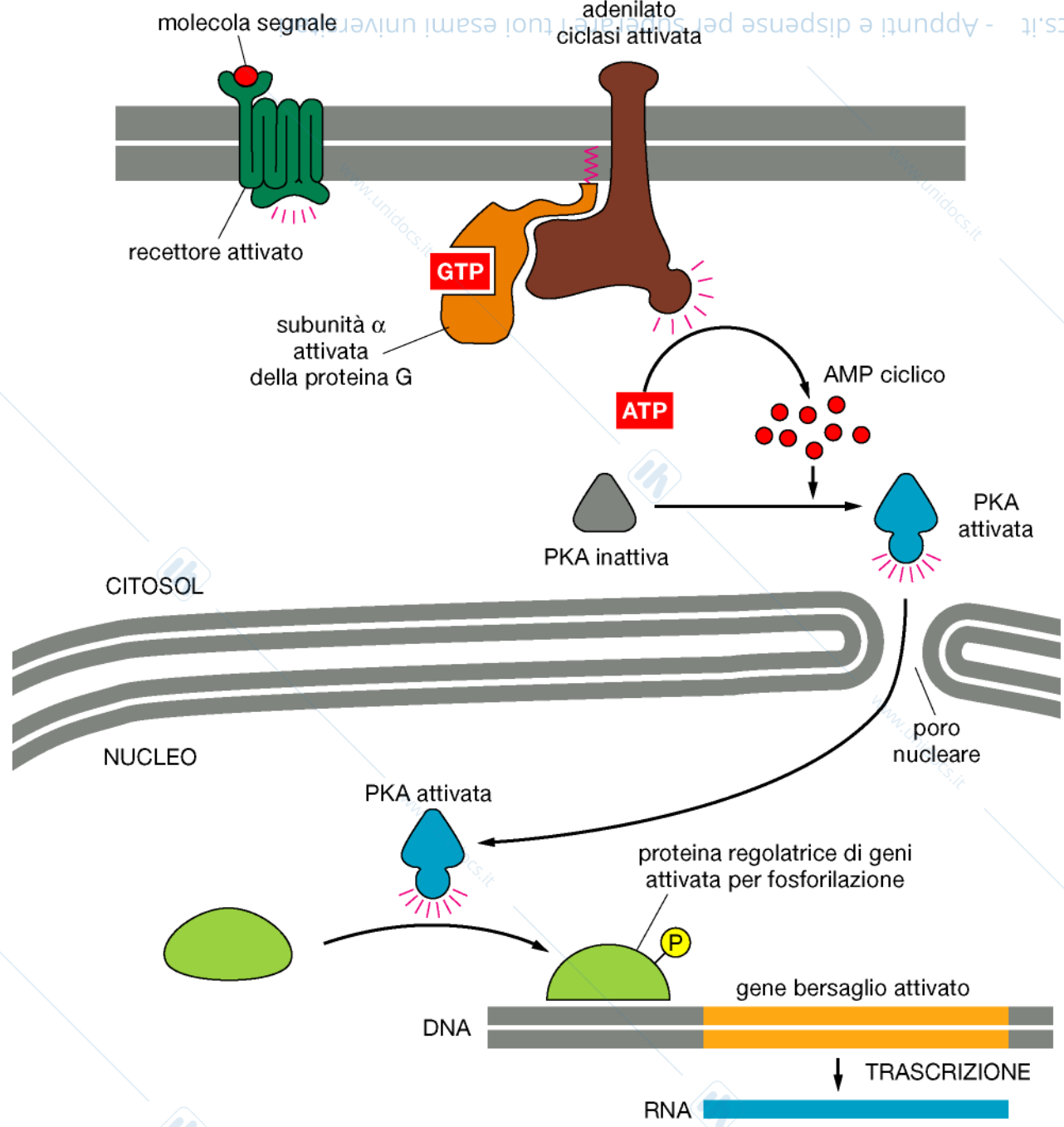
Tre subunità proteiche α , β , γ , stato non stimolato
subunità α lega **GDP**, se stimolata libera GDP e lega **GTP** provocando una **dissociazione** in subunità α e un complesso $\beta\gamma$.

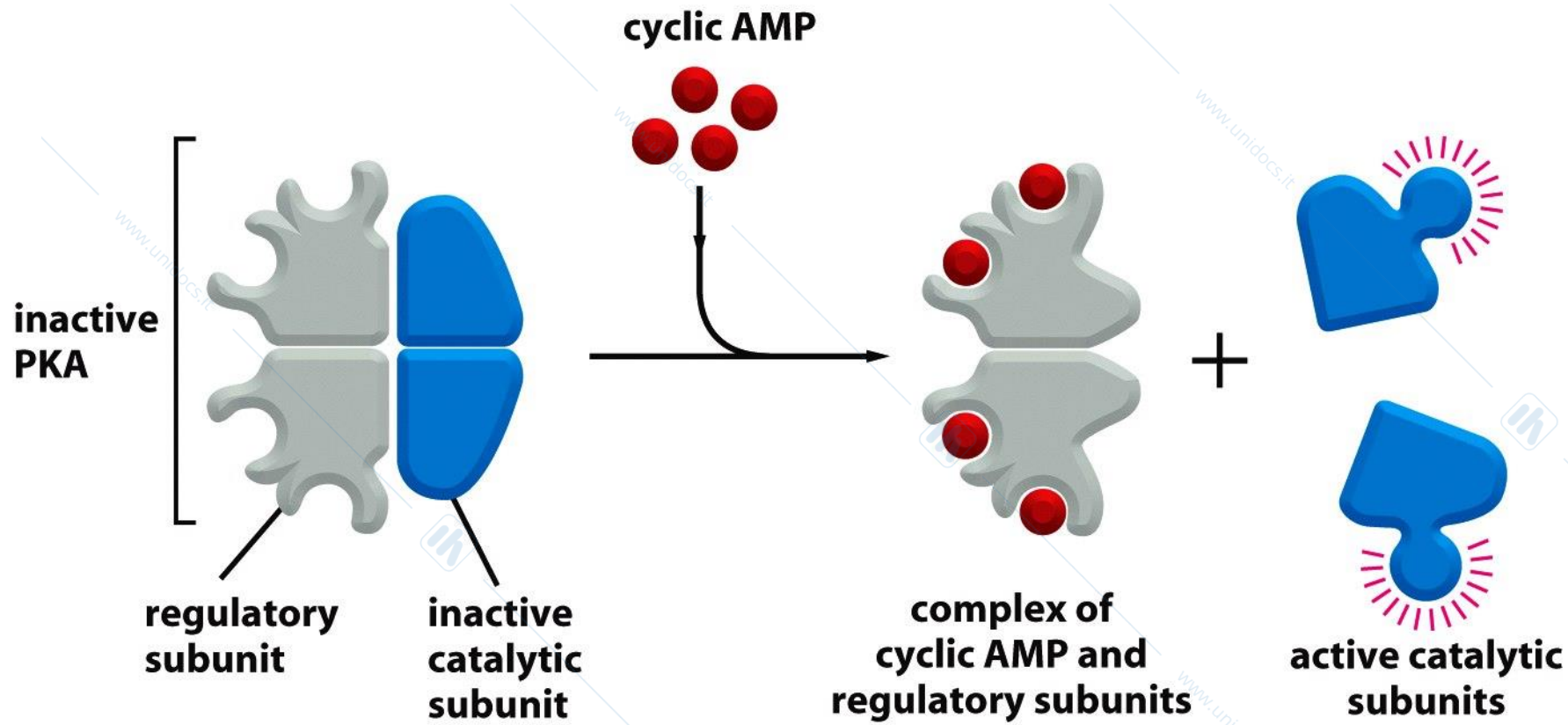
Bersagli sono **enzimi** o **canali ionici**





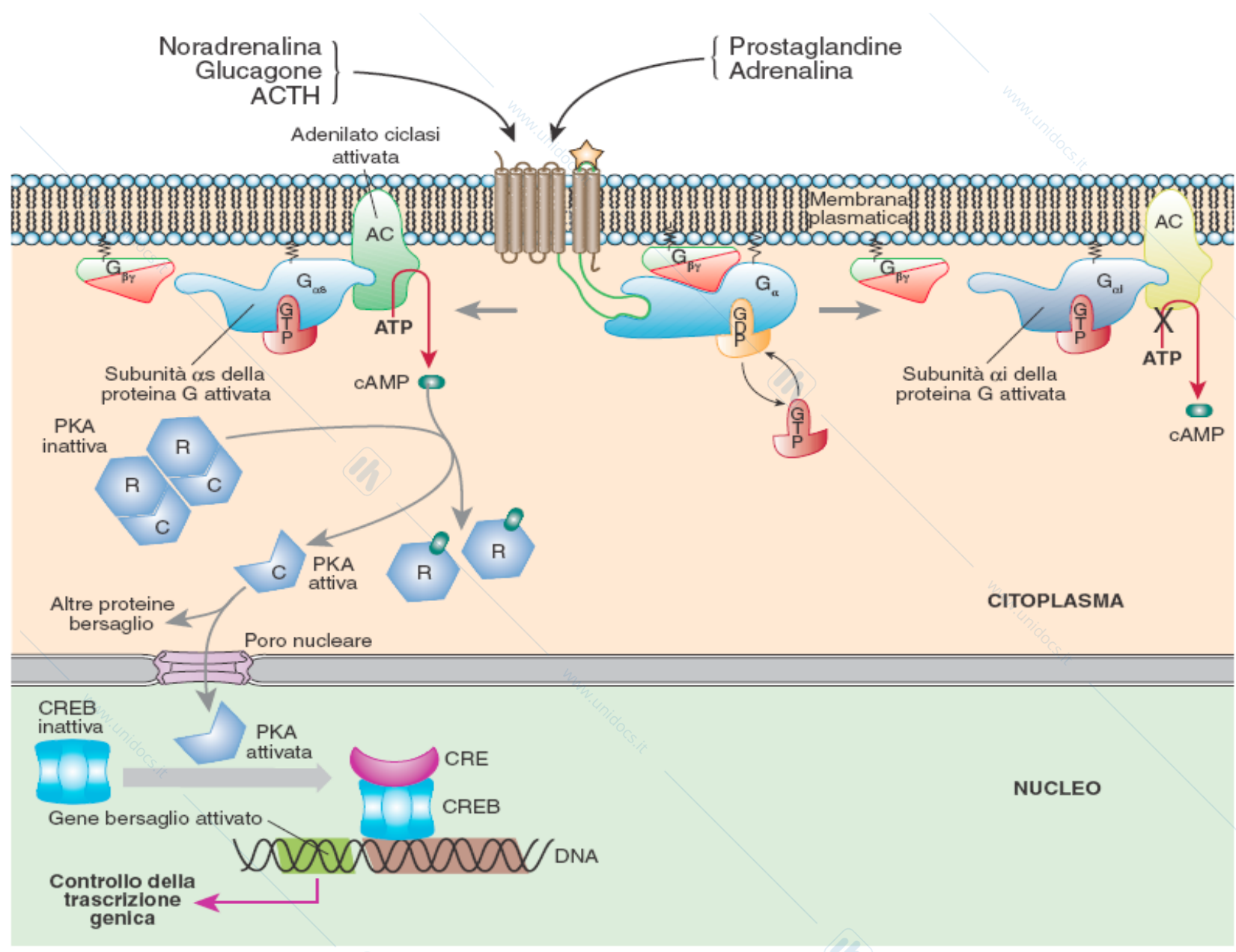
Cellula miocardica





Attivazione PKA

Figure 15-35 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



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

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

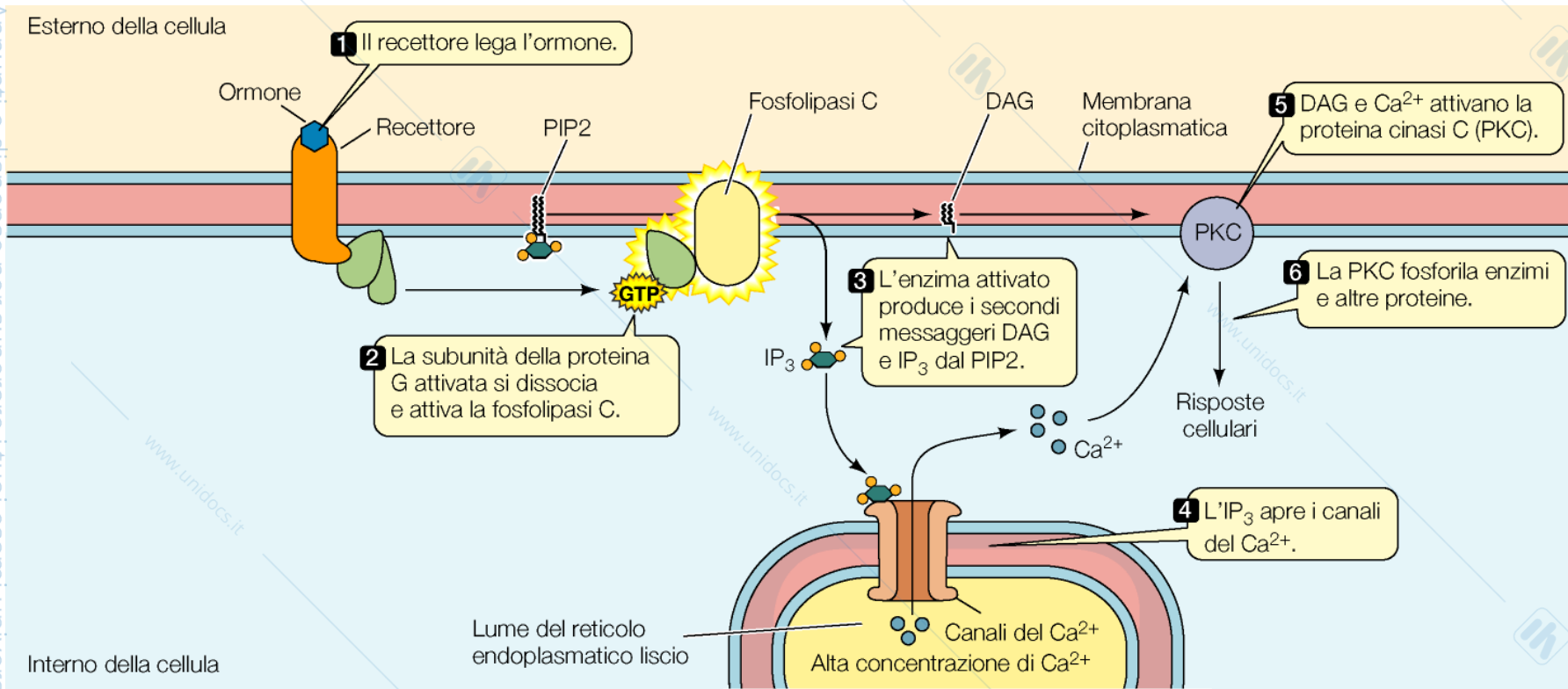
Risposte cellulari mediate da AMP ciclico

Tabella 16.3 Esempi di risposte cellulari mediate dall'AMP ciclico

Molecola segnale extracellulare*	Tessuto bersaglio	Risposta principale
Adrenalina	tessuto muscolare cardiaco	aumento della frequenza e della forza di contrazione
Adrenalina	tessuto muscolare	demolizione del glicogeno
Adrenalina, ACTH, glucagone	tessuto adiposo	demolizione dei grassi
ACTH	tessuto ghiandolare surrenale	secrezione di cortisolo

* Benché tutte le sostanze qui elencate siano ormoni, passano per l'AMP ciclico anche alcune risposte a mediatori locali e a neurotrasmettitori.

LA PROTEINA G può attivare la fosfolipasi C che taglia via la testa fosfoglicidica all'inositolfosfolipide e genera due molecole messaggero: inositolo 1,4,5-trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG)



Risposte mediate da fosfolipasi C

Tabella 16.4 Esempi di risposte mediate dall'attivazione della fosfolipasi C

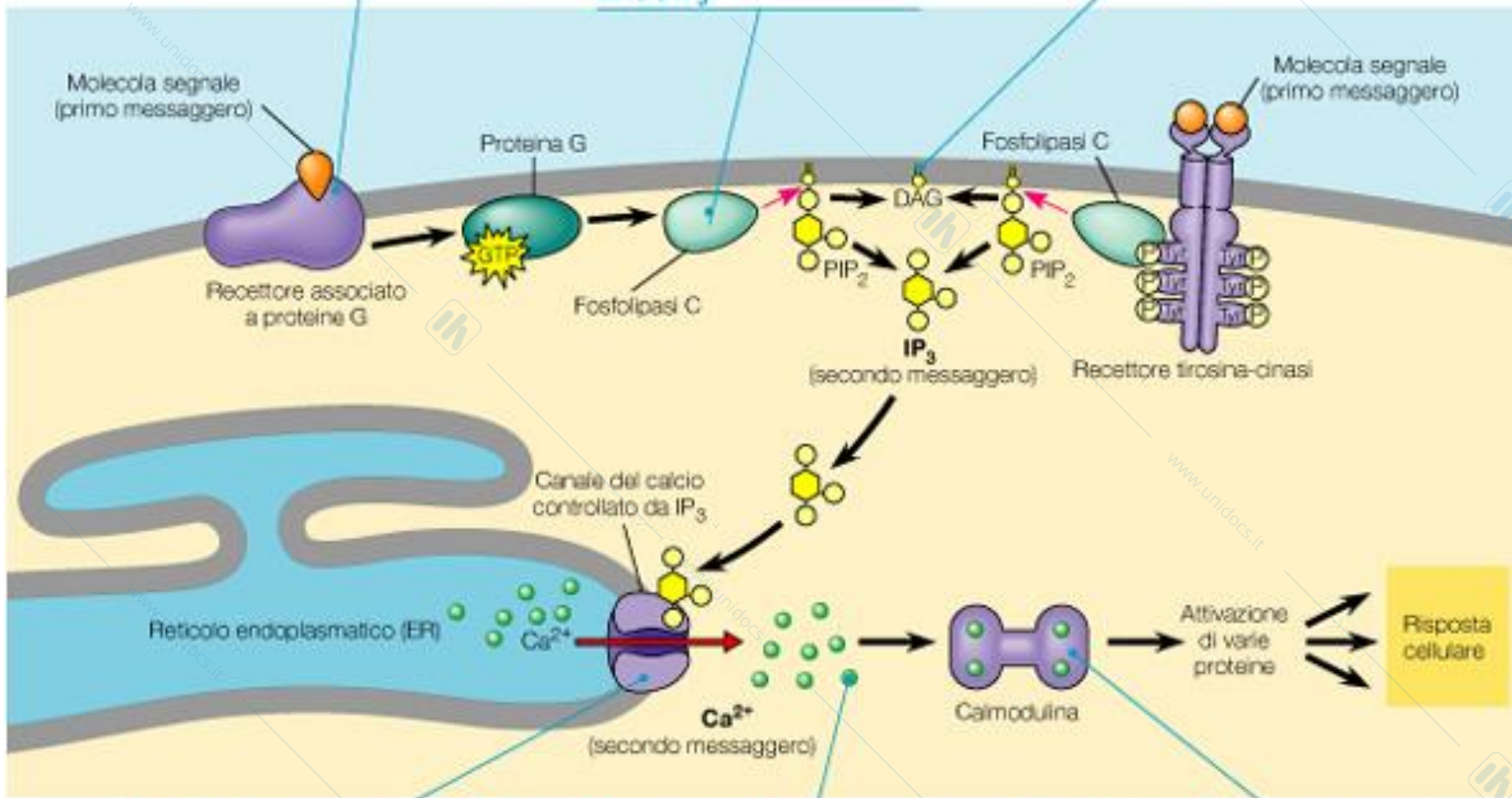
Molecola segnale	Tessuto bersaglio	Risposta principale
Vasopressina (ormone proteico)	fegato	demolizione del glicogeno
Acetilcolina	pancreas	secrezione di amilasi (enzima digestivo)
Acetilcolina	muscolo liscio	contrazione
Trombina (enzima proteolitico)	piastrine ematiche	aggregazione piastrinica

Ruolo del Calcio come messaggero intracellulare

1 Una molecola segnale si lega ad un recettore, portando all'attivazione della fosfolipasi C.

2 La fosfolipasi C idrolizza un fosfolipide di membrana, chiamato PIP_2 , per formare DAG e IP_3 .

3 Il DAG agisce come secondo messaggero in altre vie.



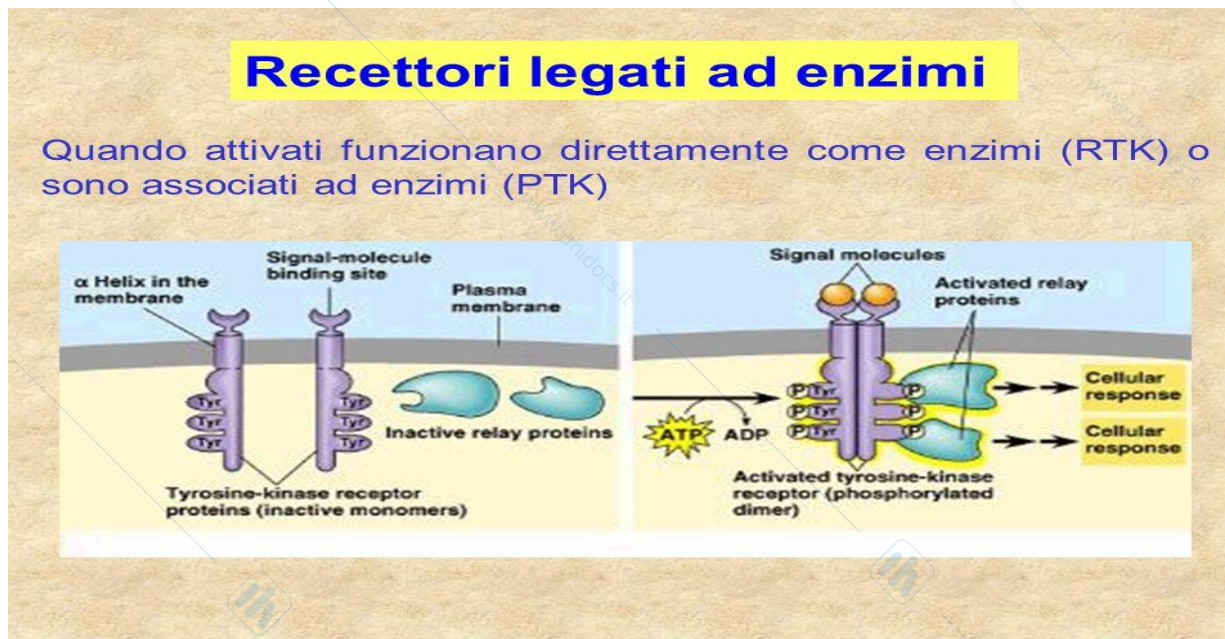
4 L' IP_3 diffonde nel citosol e si lega, sulla membrana dell'ER, a un canale del calcio controllato da ligando, determinandone l'apertura.

5 Gli ioni calcio fuoriescono dell'ER (seguendo il proprio gradiente di concentrazione), determinando l'aumento dei livelli di Ca^{2+} nel citosol.

6 Gli ioni Ca^{2+} attivano la proteina successiva di una o più vie di segnalazione, spesso attraverso il legame con la calmodulina, una proteina che lega il Ca^{2+} .

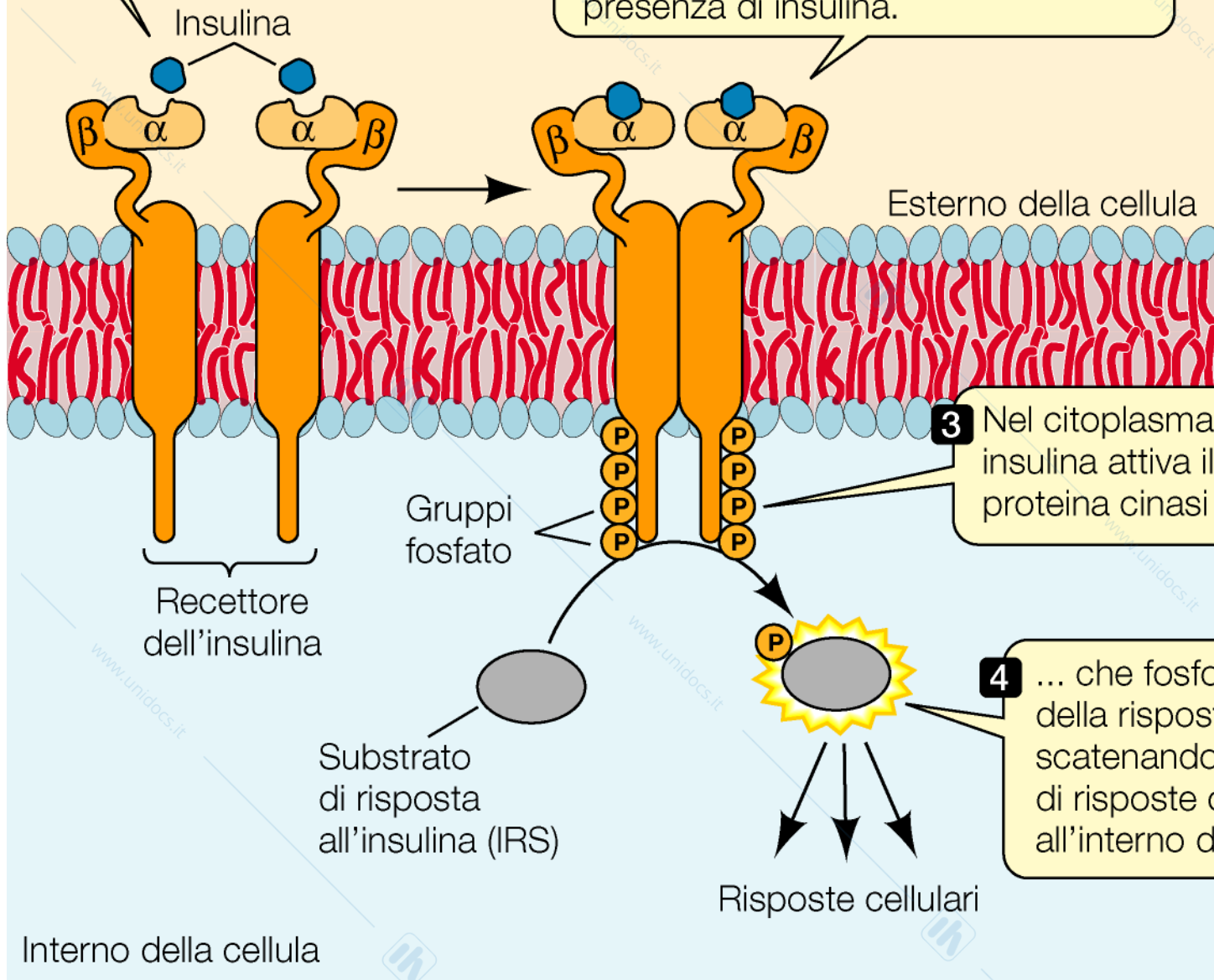
Segnalazione tramite recettori di superficie collegati a enzimi

- Identificati attraverso il loro ruolo in risposta a proteine segnale (**fattori di crescita**) che promuovono **la crescita, la proliferazione, il differenziamento o la sopravvivenza delle cellule nei tessuti animali** (ruolo fondamentale nell'origine del cancro)



1 La subunità α lega l'insulina.

2 Un cambiamento conformazionale delle subunità β trasmette nel citoplasma il segnale dovuto alla presenza di insulina.



3 Nel citoplasma, il segnale insulina attiva il dominio proteina cinasi del recettore...

4 ... che fosforila i substrati della risposta all'insulina, scatenando una cascata di risposte chimiche all'interno della cellula.

Interno della cellula

Esterno della cellula

Recettore dell'insulina

Gruppi fosfato

Substrato di risposta all'insulina (IRS)

Risposte cellulari

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

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

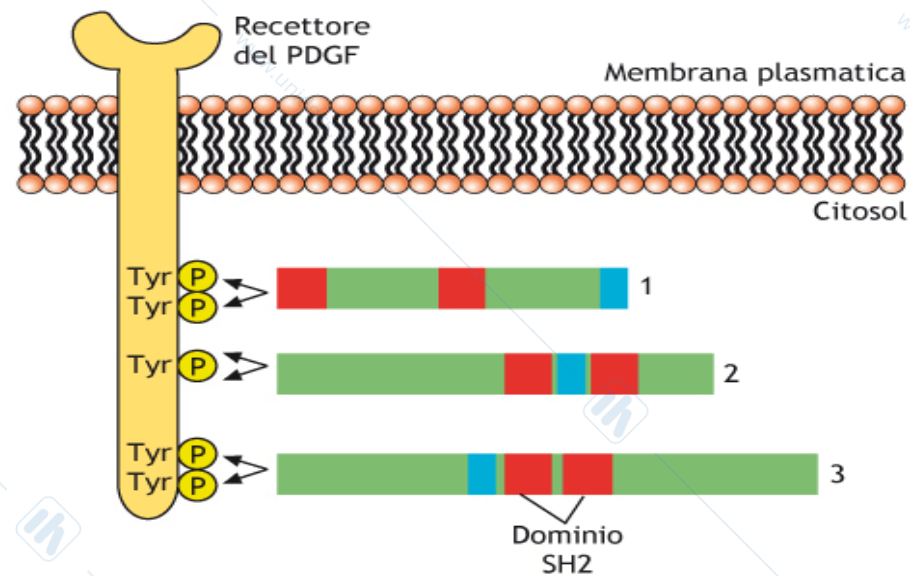


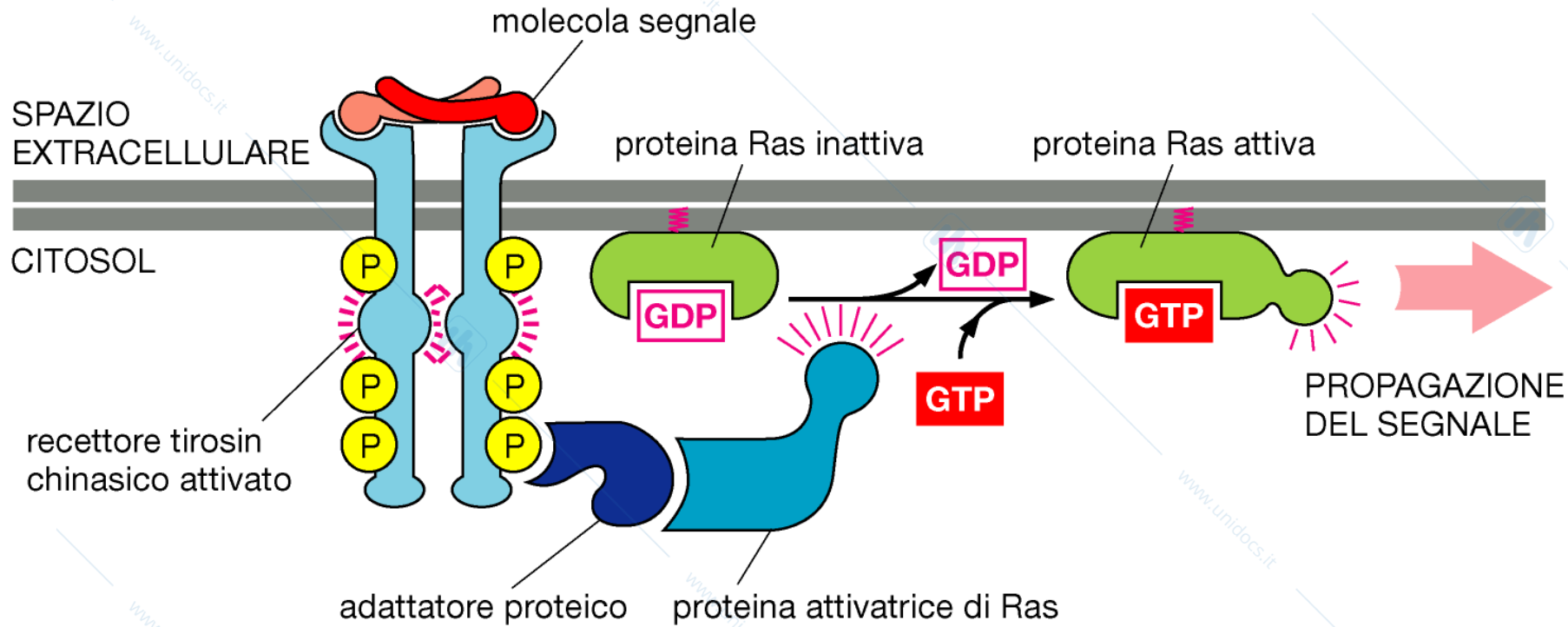
Figura 5.35 Ruolo della fosforilazione dei residui di tirosina. L'aggiunta di gruppi fosfato ai residui di tirosina comporta la formazione di siti di aggancio per domini detti SH2 (Src Homology 2, dalla proteina Src in cui è stato identificato per la prima volta il modulo). È mostrato lo schema del recettore 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.



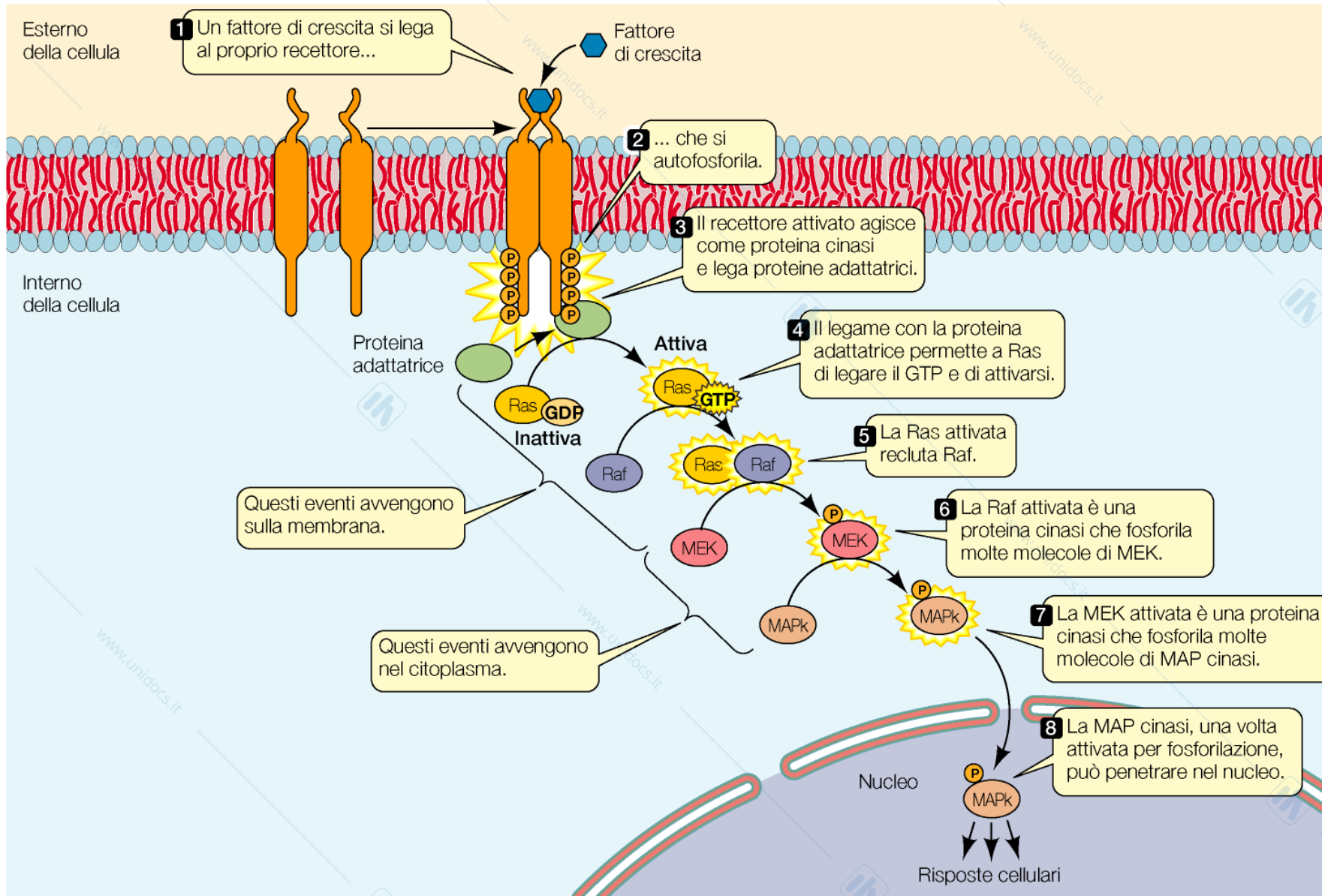
G. De Leo, S. Fasano, E. Ginelli
 Biologia e Genetica III Ed.
 EdiSES

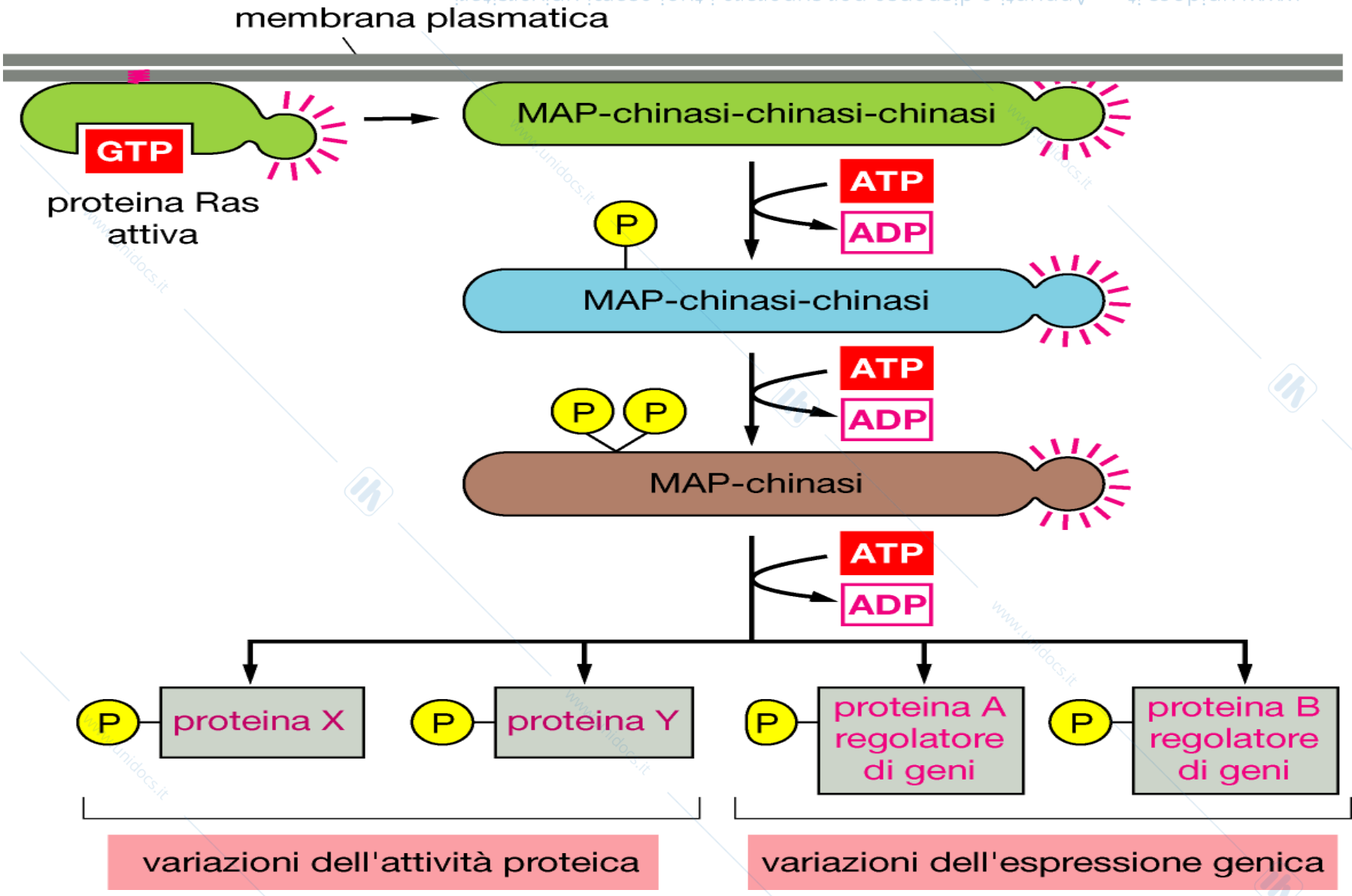


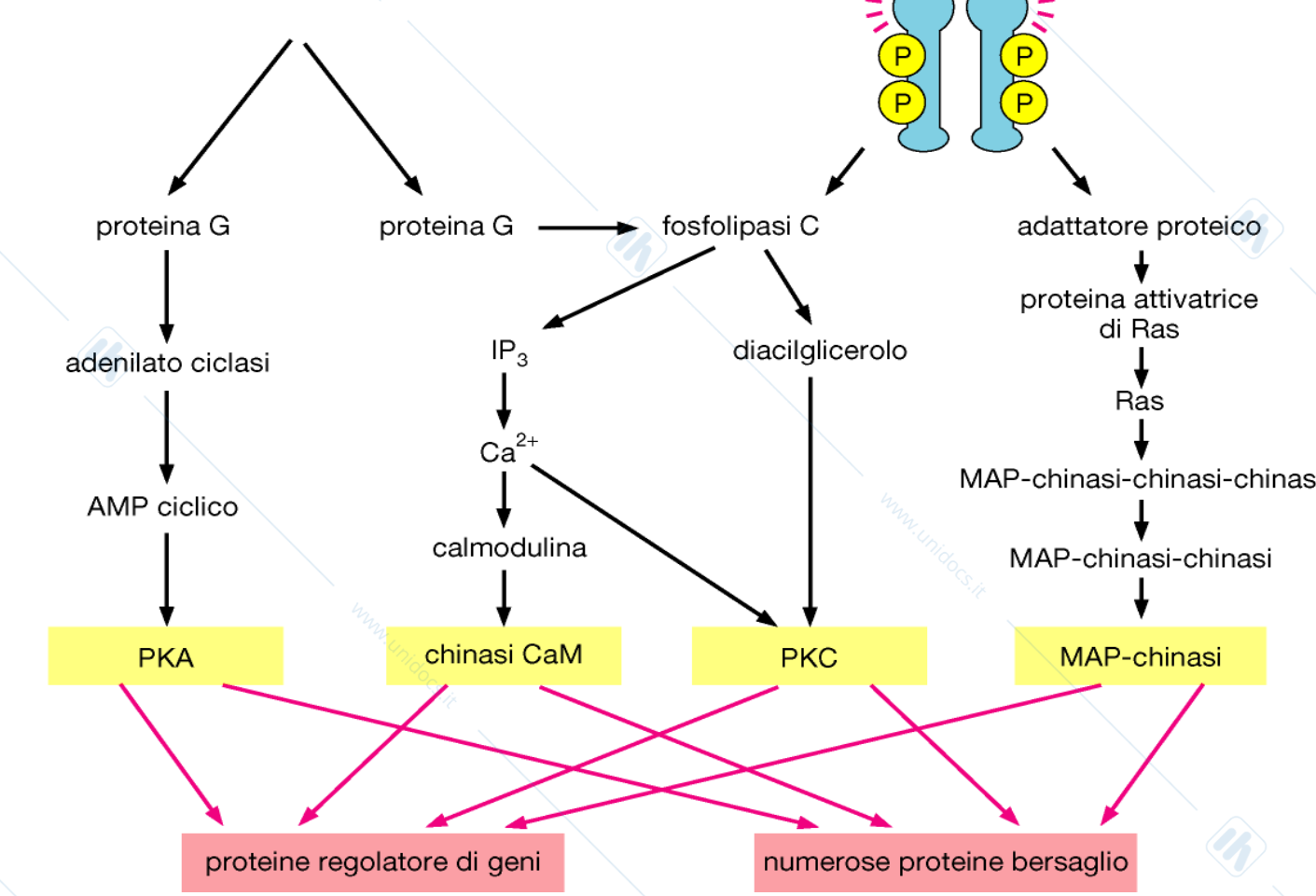
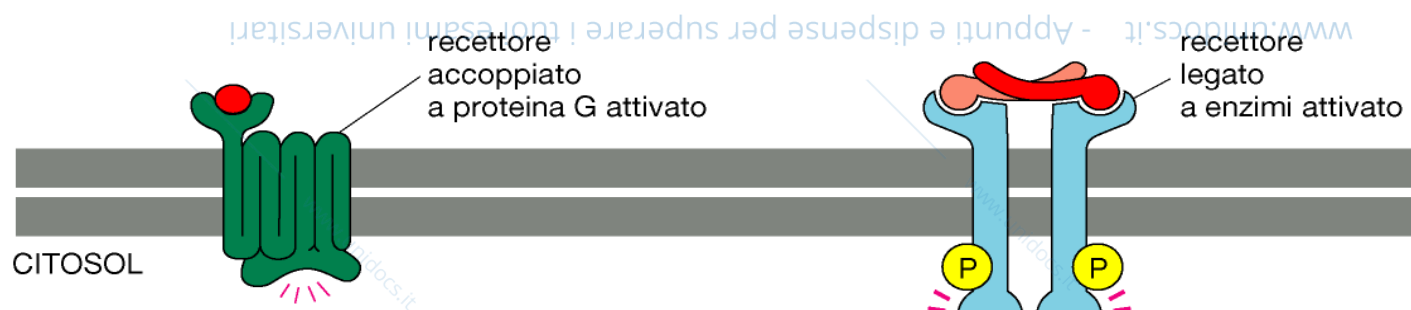
Recettori tirosina chinasi (60 geni) attivati fosforilano se stessi



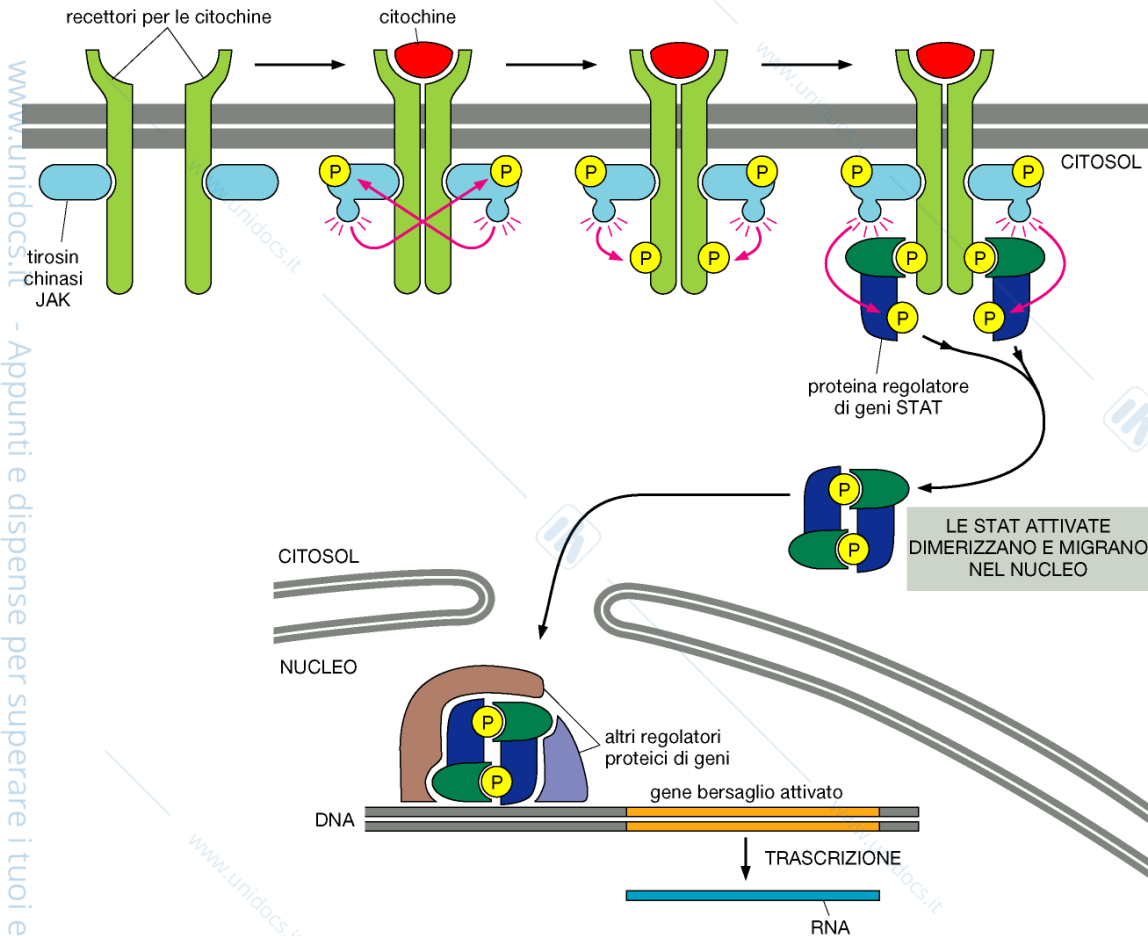
CASCATA MAP-CHINASICA



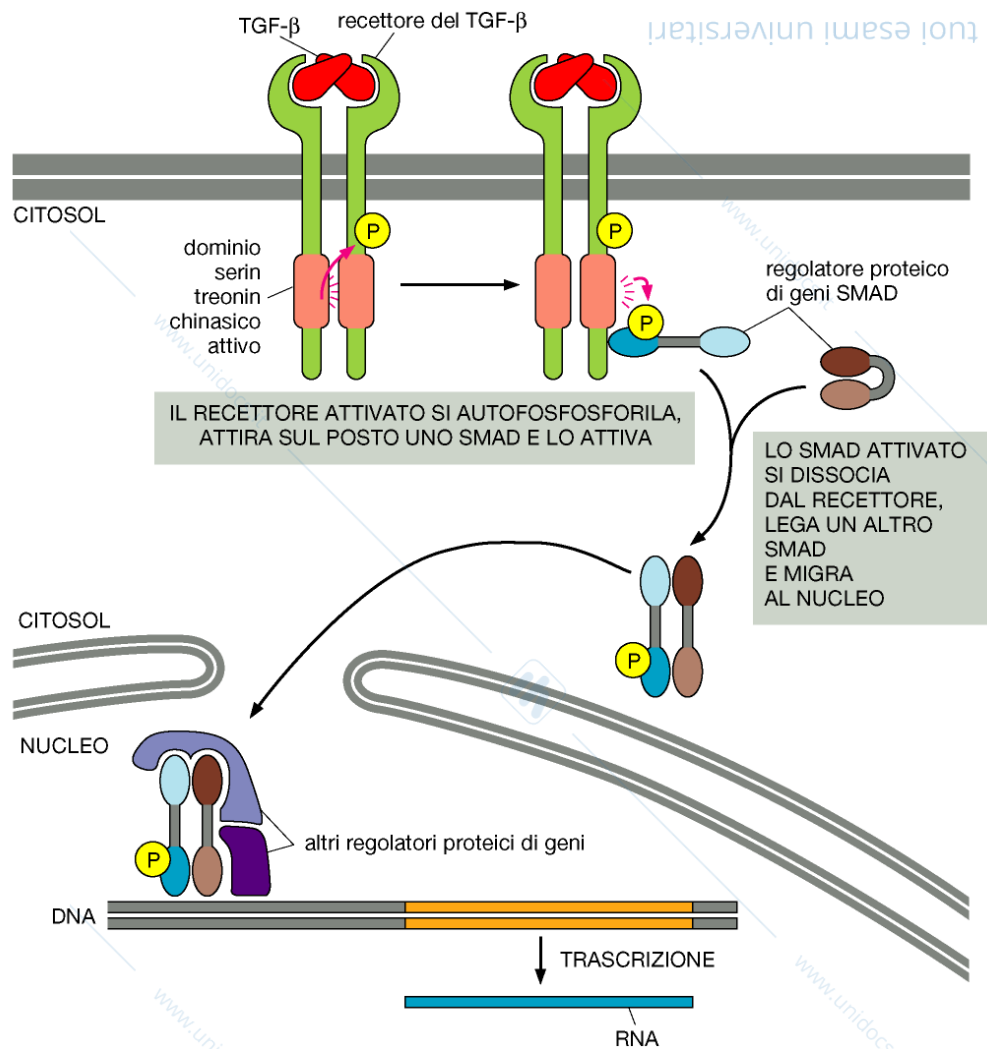




I secondi messaggeri amplificano il segnale, i recettori legati a enzimi non necessitano spesso di questo meccanismo perché regolano espressione genica



Via di segnalazione
Jak-STAT, la più
 diretta
 Scoperta da studi
 sugli effetti
 interferoni, citochine
 secrete dalle cellule in
 risposta a infezioni
 virali



**RECETTORI
SERIN TREONIN
CHINASICI**

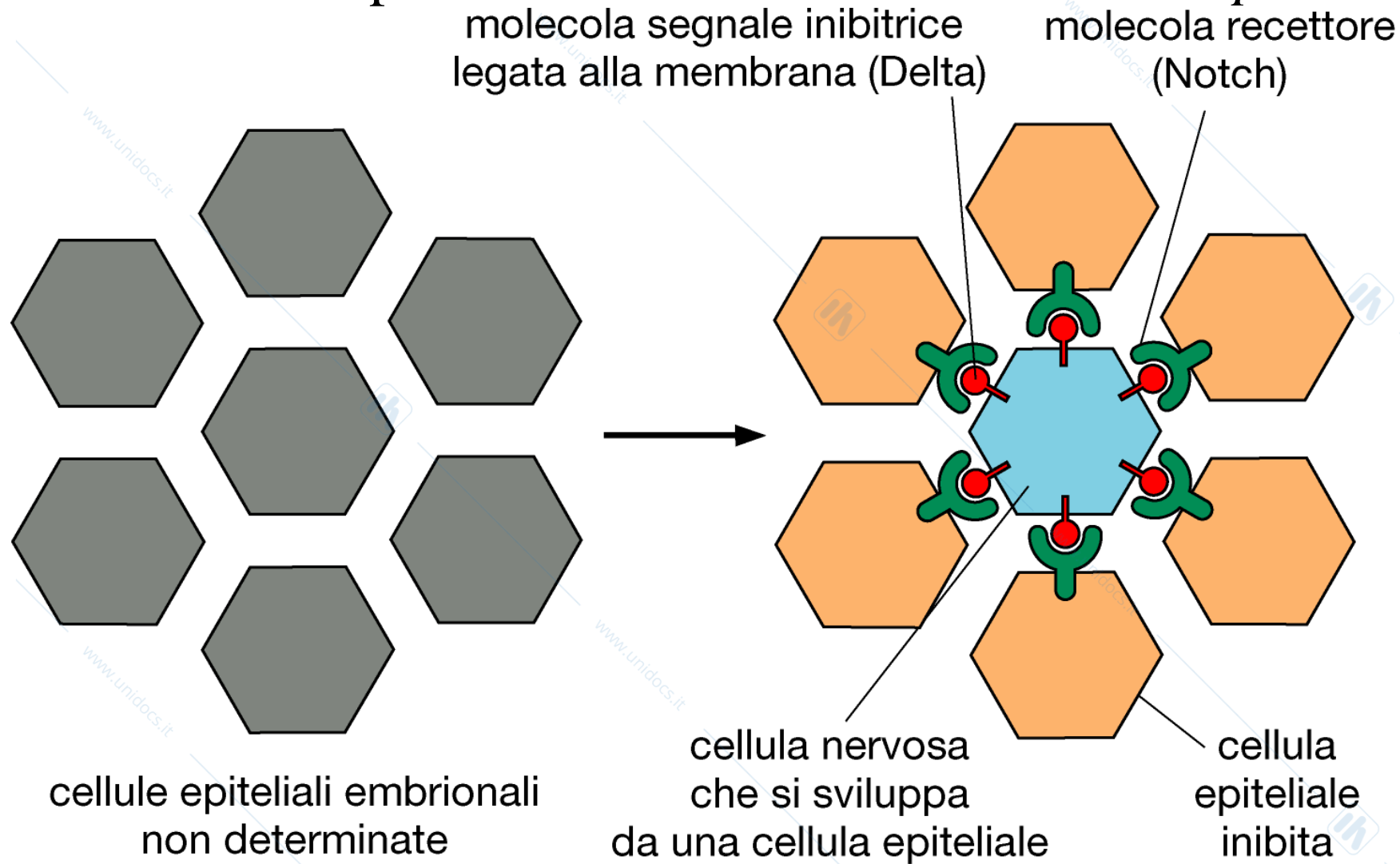
**fosforilano senza
intermediari.**

**Superfamiglia
fattore trasformante
di crescita β TGF
beta**

La necessità di **segnalazione intercellulare** non è mai così grande come durante lo **sviluppo animale**

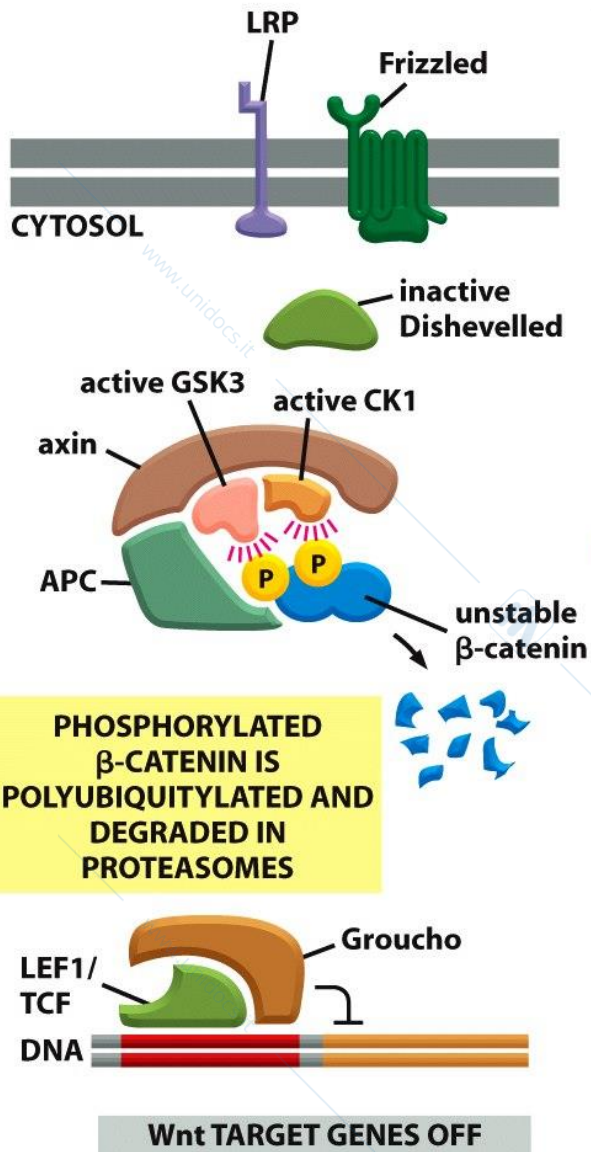
- Ciascuna cellula dell'embrione deve essere guidata lungo **differenti vie di sviluppo**
- Sono utilizzate tutte le vie già citate e da ulteriori vie che dipendono da **proteolisi regolata**
- Rivelate da studi su *Drosophila* ma ruolo cruciale anche nello sviluppo animale

1) Via mediata dalla proteina recettoriale Notch, ruolo nella produzione cellule nervose in *Drosophila*

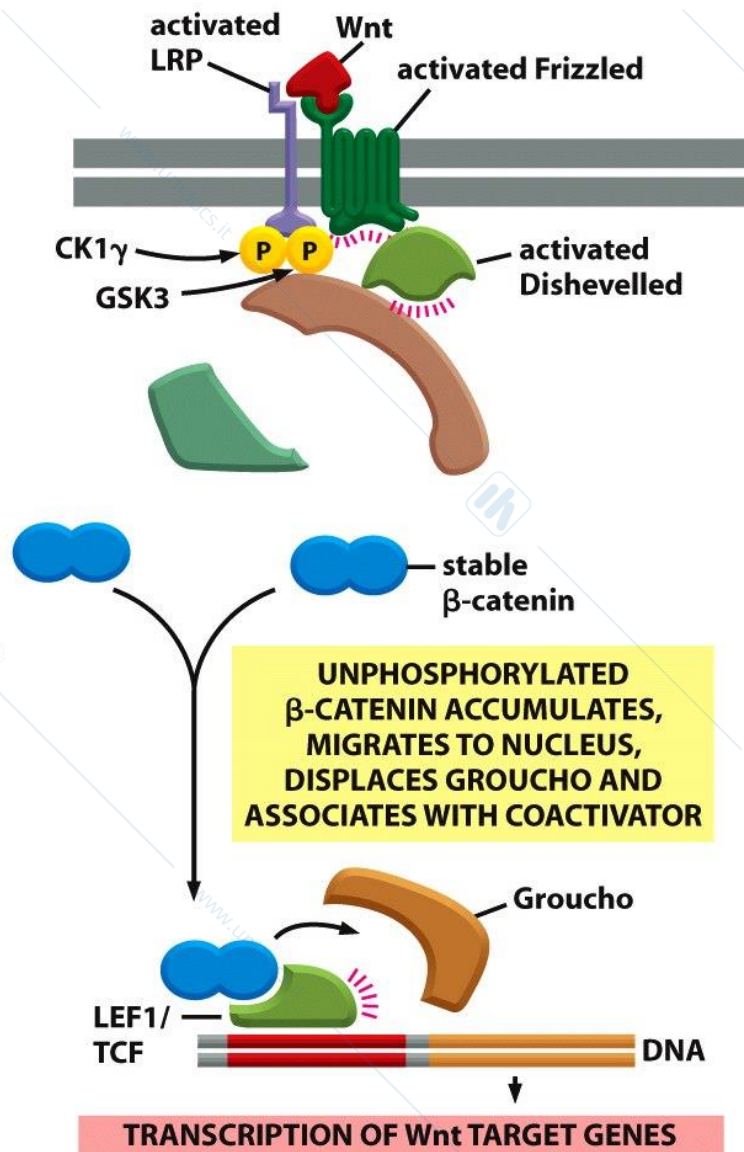


La segnalazione contatto-dipendente controlla la produzione di cellule nervose

(A) WITHOUT Wnt SIGNAL

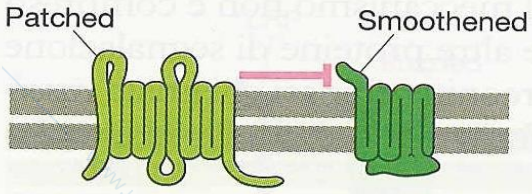


(B) WITH Wnt SIGNAL

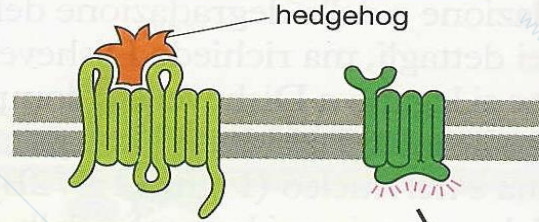


La via di segnalazione Wnt/ β catenina

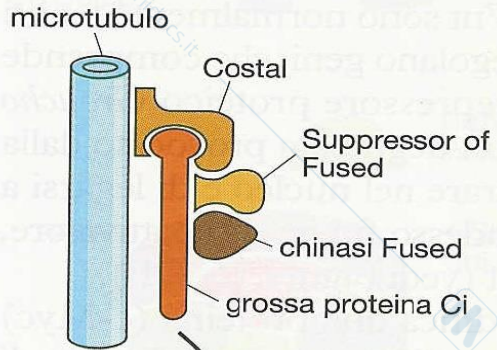
(A) SENZA SEGNALE HEDGEHOG



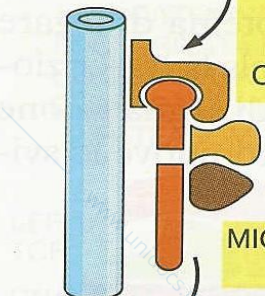
(B) CON SEGNALE HEDGEHOG



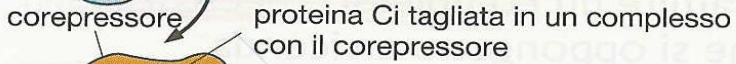
SMOOTHENED SEGNALE AL COMPLESSO PROTEICO, INIBENDO LA PROTEOLISI E RILASCIANDO IL COMPLESSO DAI MICROTUBULI



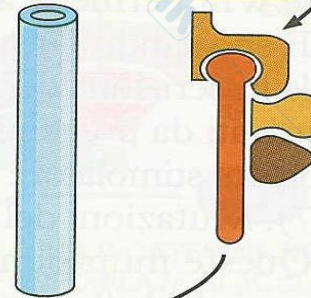
UBIQUITINAZIONE E PROCESSAZIONE PROTEOLITICA DELLA PROTEINA Ci NEI PROTEASOMI



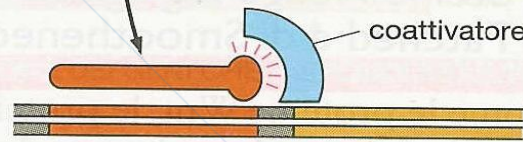
MIGRAZIONE DELLA PROTEINA Ci TAGLIATA NEL NUCLEO



REPRESSIONE DEI GENI BERSAGLIO DI HEDGEHOG



LA PROTEINA Ci INTATTA SI ACCUMULA, SI MUOVE NEL NUCLEO E ATTIVA LA TRASCRIZIONE

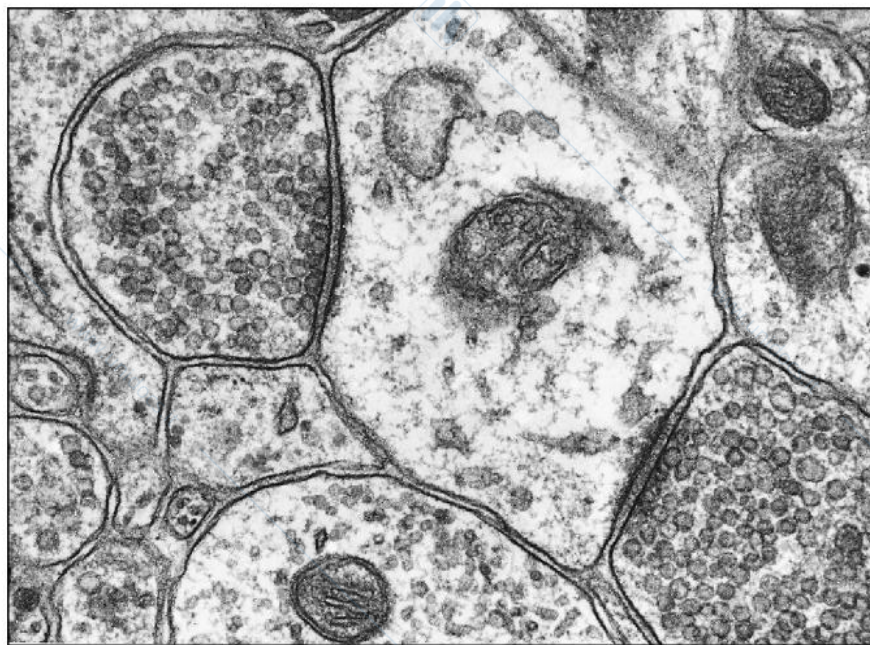


TRASCRIZIONE DEI GENI BERSAGLIO DI HEDGEHOG

- Nel topo anche se una sola di queste vie proteolitiche è inattiva, lo sviluppo è disturbato gravemente ed il topo muore durante la vita embrionale o alla nascita

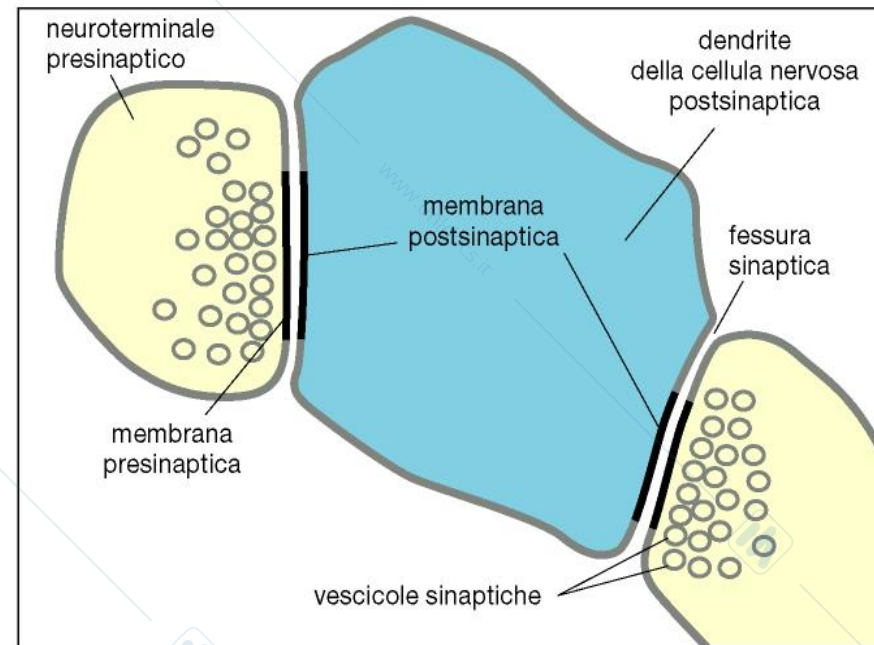
I neuroni comunicano tra loro o con altre cellule eccitabili (muscolari e ghiandolari) attraverso: le sinapsi

Le sinapsi possono essere **elettriche** o **chimiche**



(A)

2 μm



(B)

La sinapsi elettrica

- L'assone presinaptico e quello postsinaptico sono connessi da **gap junctions**
- **Passaggio diretto**, senza ritardo, conduzione in **entrambe le direzioni**
- Particolarmente adatta nelle azioni riflesse e quando è richiesta una risposta sincrona da un numero elevato di neuroni
- Al contrario delle chimiche consentono la conduzione in entrambe le direzioni
- **Fibre muscolari cardiache**

La sinapsi chimica

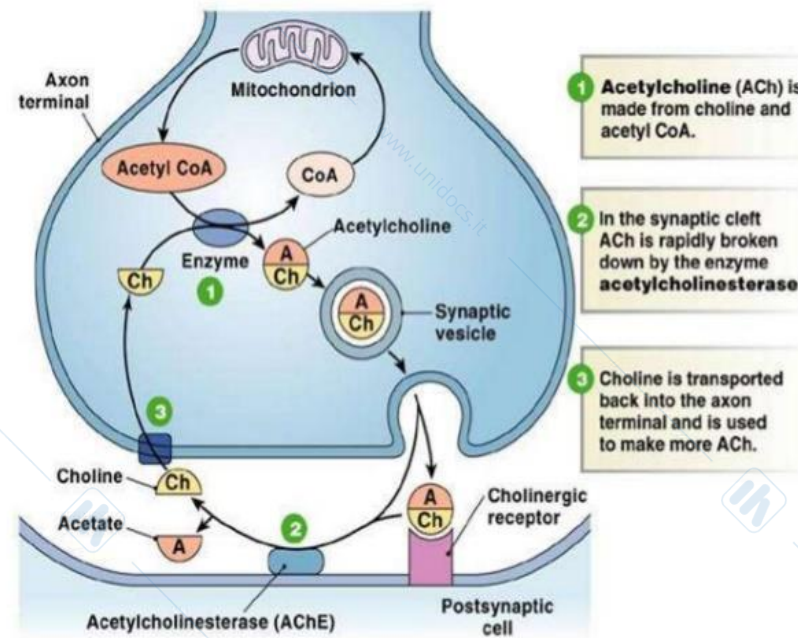
- Le cellule presinaptica e postsinaptica sono **separate da uno spazio** di circa 20-50nm (spazio o intervallo intersinaptico)
- Presenza di **neurotrasmettitori**, immagazzinati in vescicole neurosecretorie
- Un neurotrasmettitore deve essere presente a livello presinaptico, deve essere rilasciato in seguito ad un potenziale d'azione, deve produrre lo stesso effetto quando interagisce con il suo specifico recettore

I neurotrasmettitori:

L'acetilcolina è responsabile in molti organismi, tra cui l'uomo, della neurotrasmissione sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico

L'acetilcolina è sintetizzata dalla colina e acetilcoenzima A, dalla colina acetiltransferasi

- Essa è l'unico neurotrasmettitore della sinapsi tra un motoneurone e la fibra muscolare scheletrica detta giunzione neuromuscolare o placca motrice

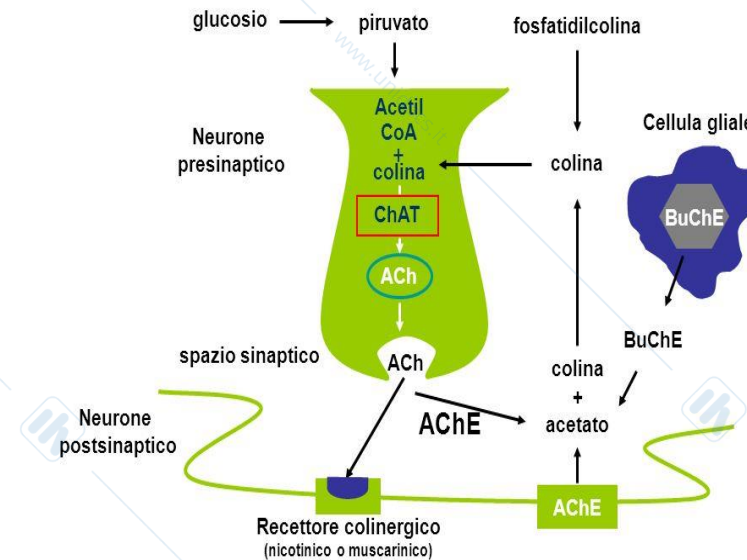


- I suoi recettori sono

classificati come

- **nicotinici** (cellula muscolare scheletrica)
- **muscarinici** (cardiaca) in base al tipo di agonista (muscarina o nicotina) a cui si legano.
- Essi hanno modalità di azione differente e possono mediare stimoli eccitatori (depolarizzazione membrana) o inibitori (iperpolarizzazione)
- Le sinapsi che la utilizzano sono dette **colinergiche**

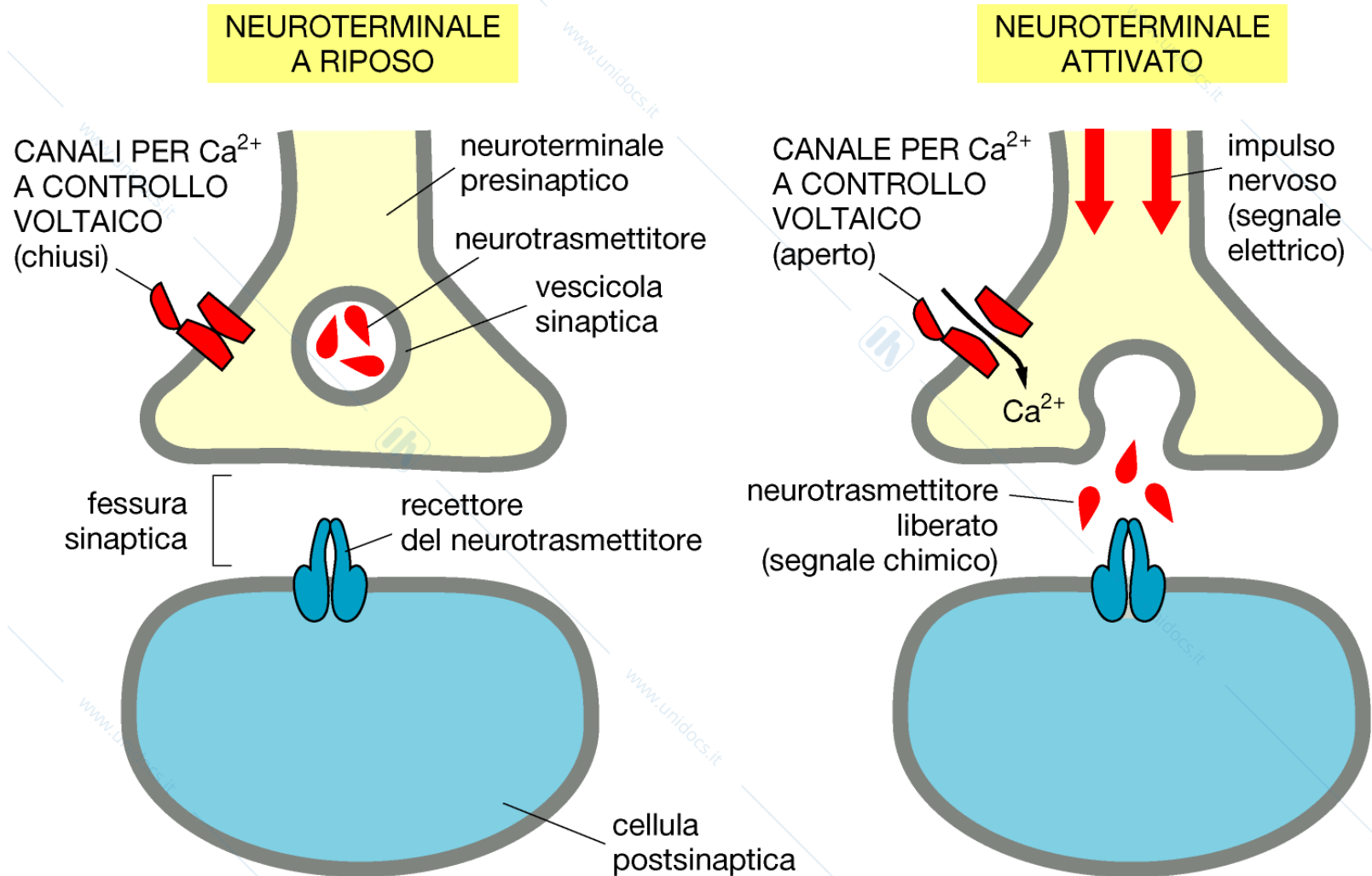
La sinapsi colinergica



ACh = acetilcolina; AChE = acetilcolinesterasi; BuChE = butirilcolinesterasi; ChAT = colina acetiltransferasi; CoA = coenzima A.

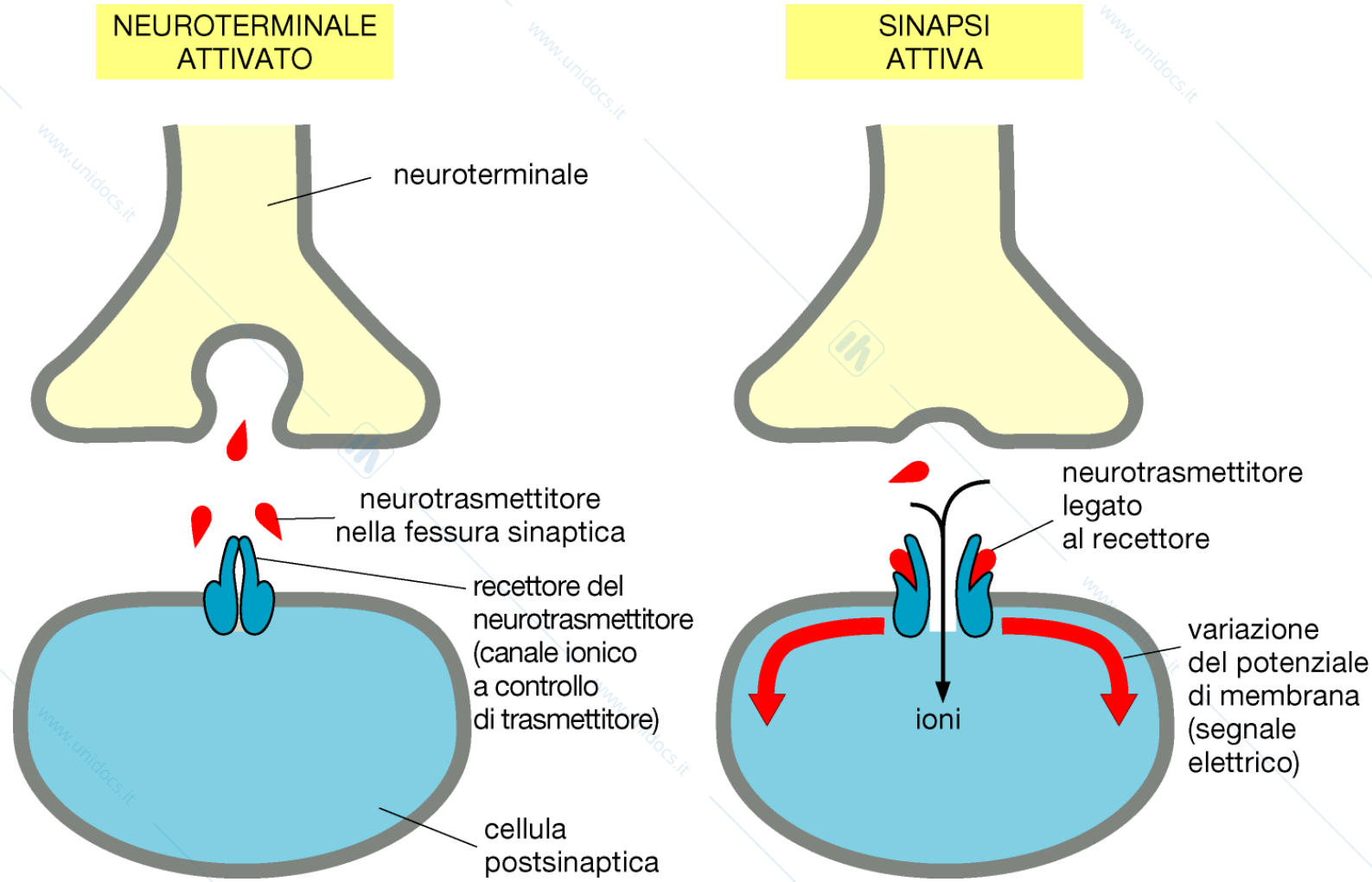
- I neurotrasmettitori
- Le catecolammine, cioè la dopamina e gli ormoni adrenalina (o epinefrina) e noradrenalina (o norepinefrina) sono neurotrasmettitori che derivano dalla **tirosina**
- Essi si trovano nelle sinapsi definite **adrenergiche**, tra **neuroni e fibre muscolari lisce** degli organi interni (intestino) ed a livello delle **sinapsi cerebrali (SNC)**

Alle terminazioni nervose (neuroterminali) il segnale elettrico viene convertito in segnale chimico



Potenziale d'azione---apertura canali a controllo voltaico per calcio sulla membrana plasmatica—aumento calcio al neuroterminale— fusione vescicole sinaptiche

Alle sinapsi il segnale chimico si riconverte in segnale elettrico per mezzo di canali ionici a controllo di trasmettitore



Neurotrasmettitore si lega a canale ionico della cellula postsinaptica e li fa aprire—flusso ionico altera potenziale di membrana—segnale chimico ridiventa elettrico.