

BIOSEGNALAZIONE

La ricezione e
la trasmissione delle
informazioni extracellulari
Parte II



Tipi generali di trasduttori di segnali

Recettori accoppiati alle proteine G

Il legame di un ligando esterno (S) al recettore (R) attiva una proteina intracellulare che lega il GTP (G), che a sua volta regola un enzima (Enz), che genera un secondo messaggero intracellulare, X

Recettore con attività tirosina chinasi

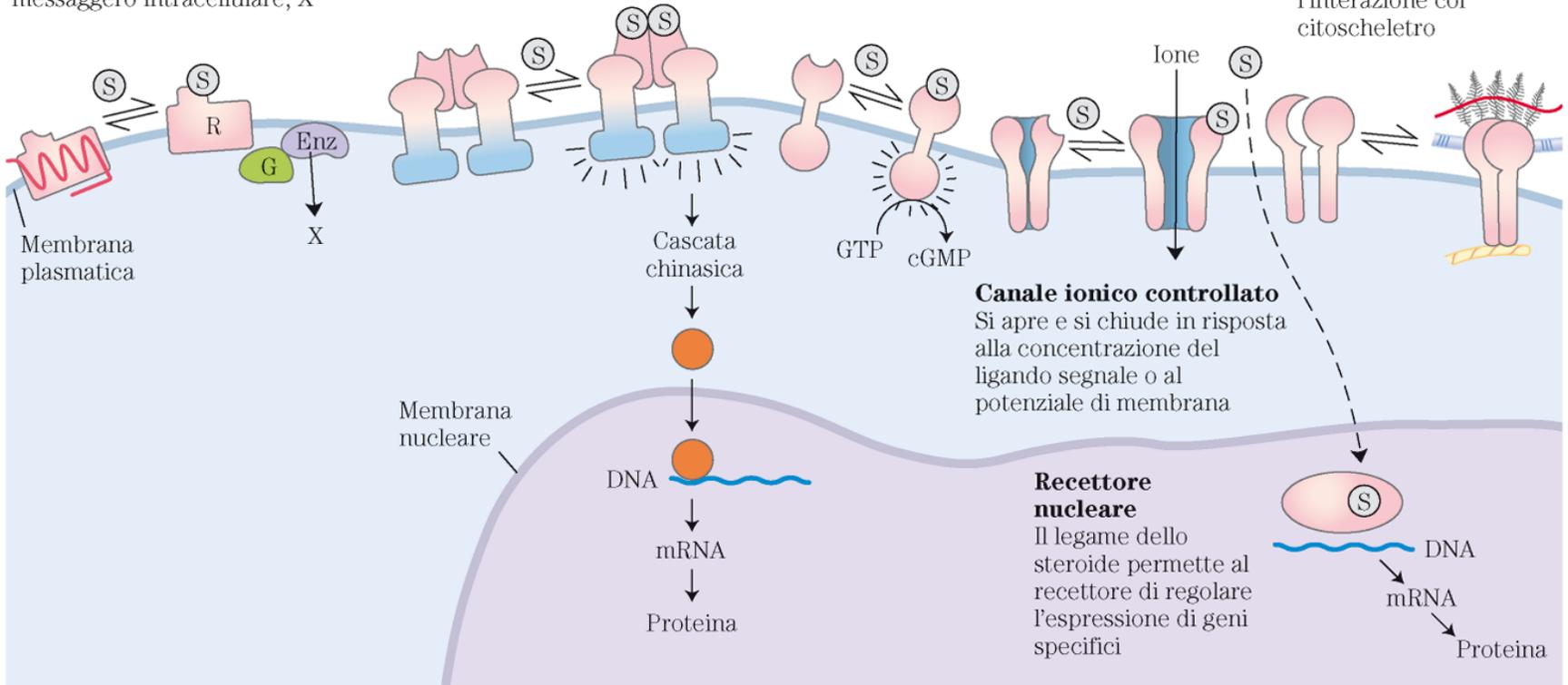
Il legame del ligando innesca l'attività tirosina chinasi per autofosforilazione

Recettore con attività guanilil ciclasica

Il legame del ligando al dominio extracellulare stimola la formazione del secondo messaggero, il cGMP

Recettore di adesione (integrina)

Legna molecole della matrice extracellulare, cambia la propria conformazione ed altera l'interazione col citoscheletro

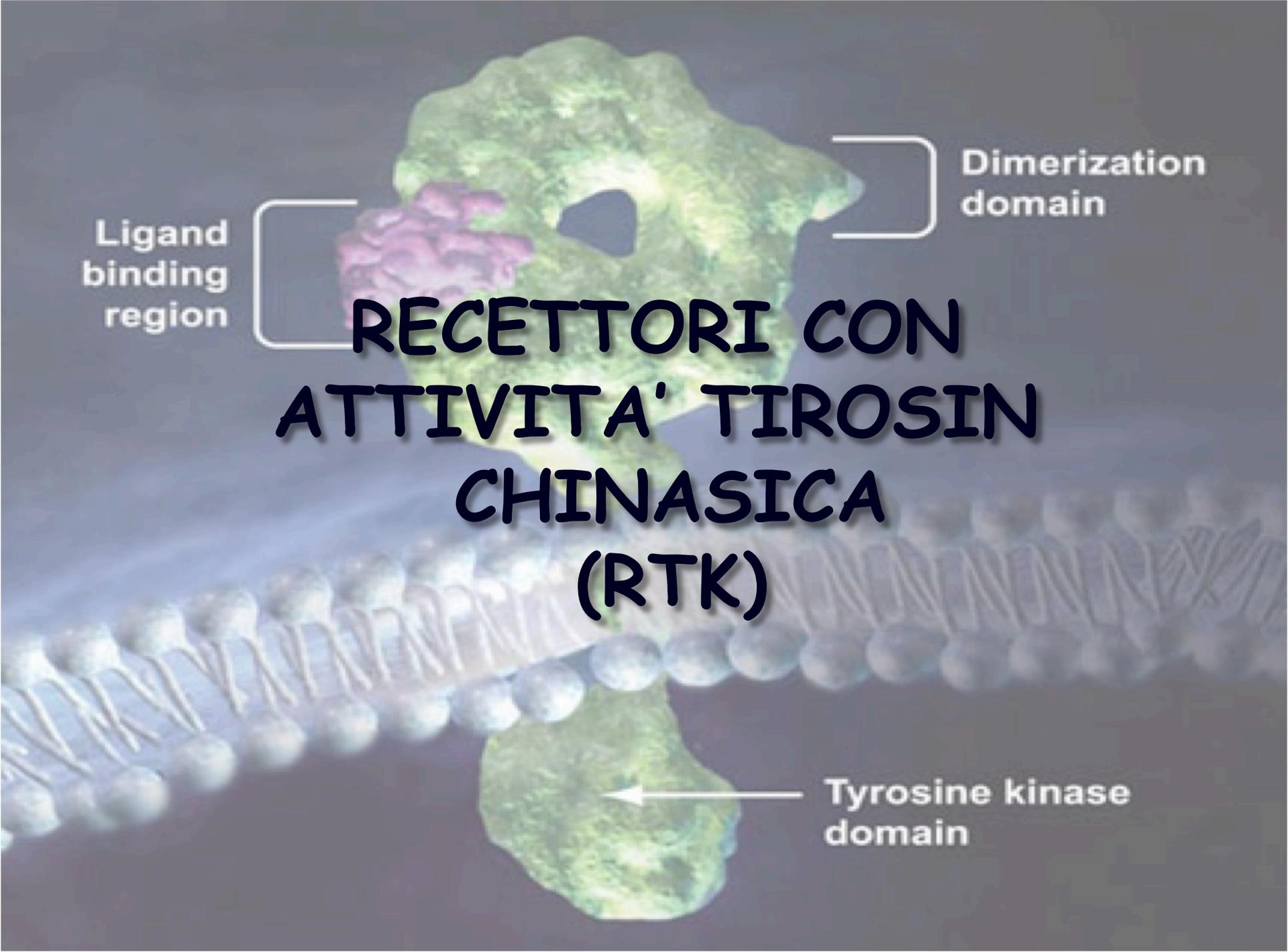


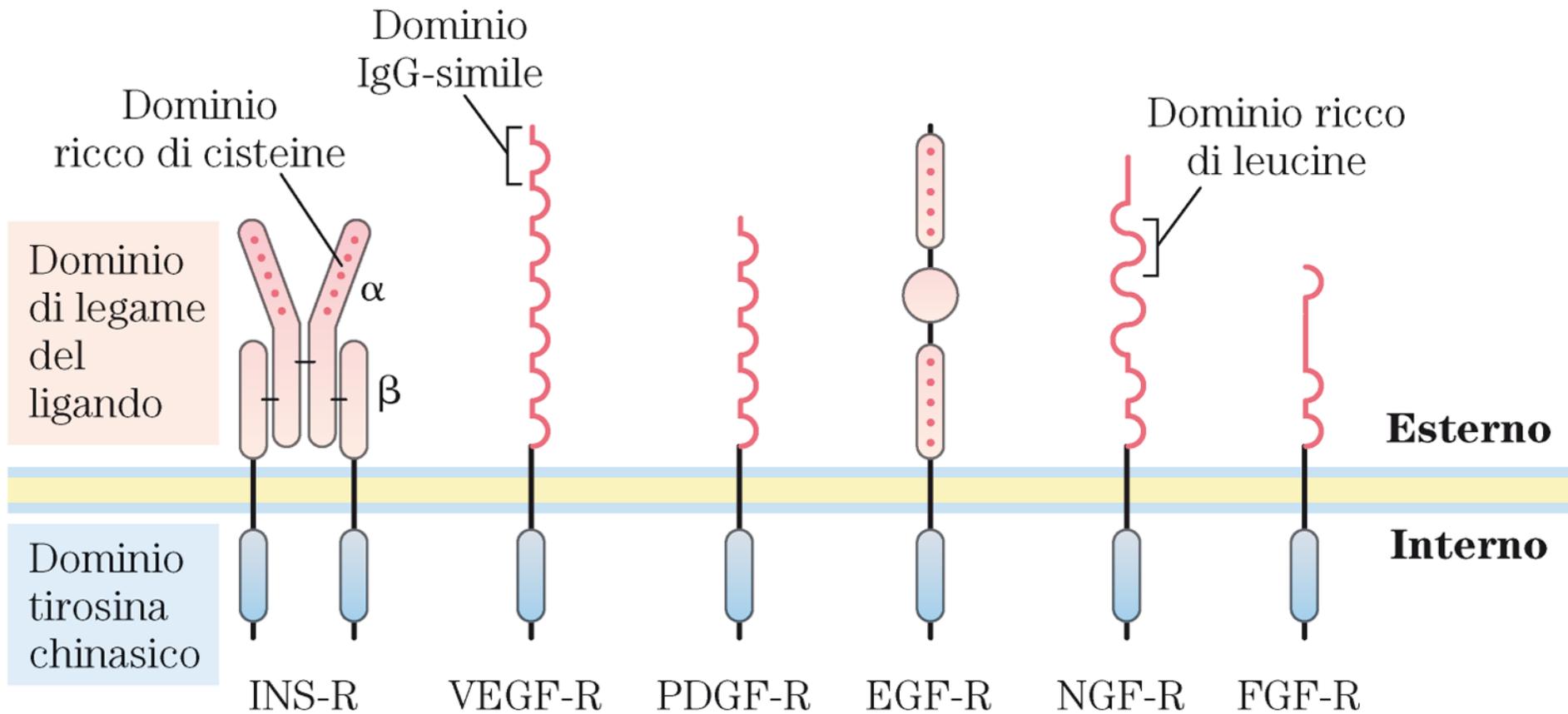
Ligand
binding
region

Dimerization
domain

RECETTORI CON ATTIVITA' TIROSIN CHINASICA (RTK)

Tyrosine kinase
domain





INS: insulin

VEGF: vascular endothelial growth factor

PDGF: platelet derived growth factor

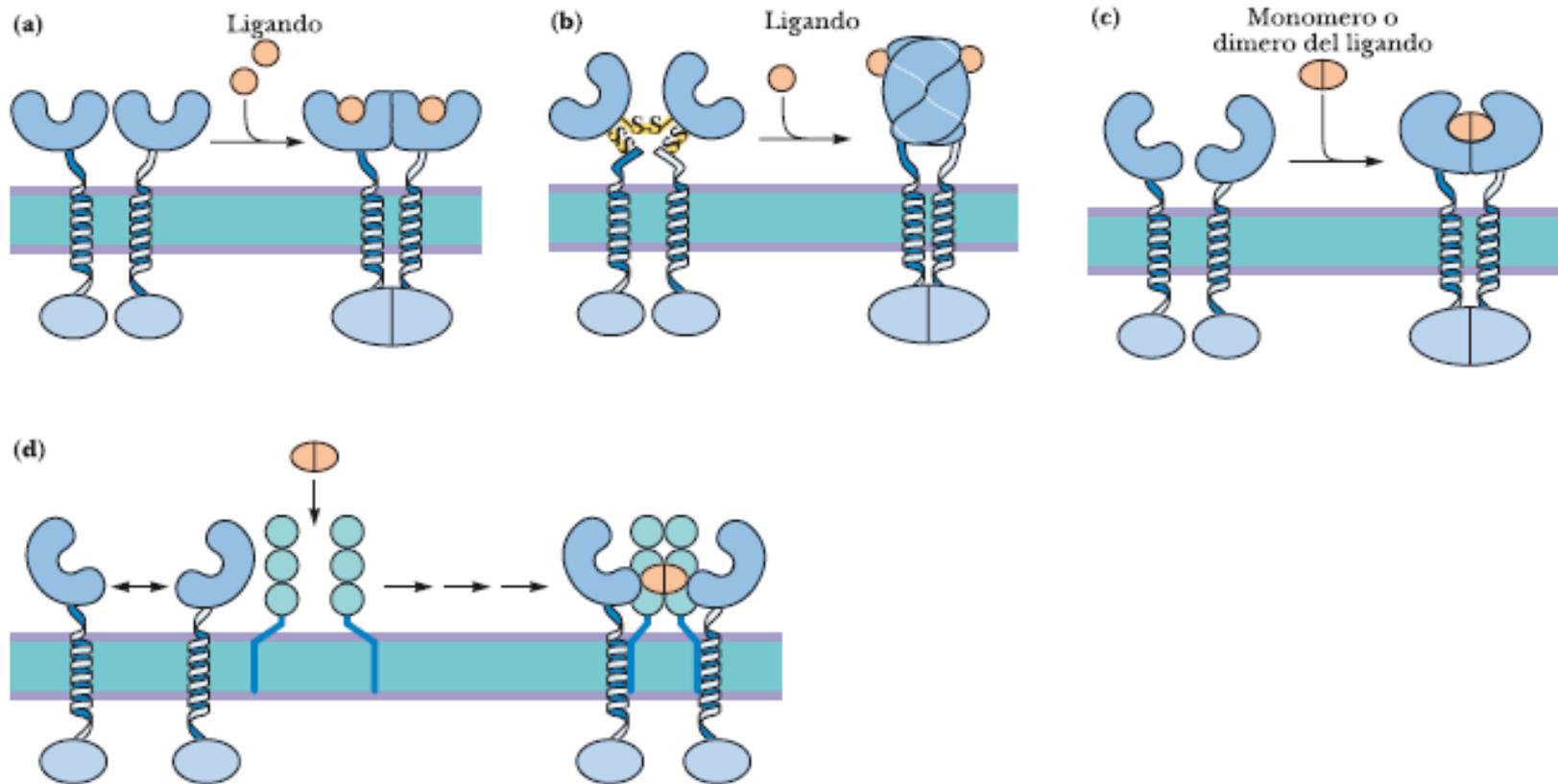
EGF: epidermal growth factor

NGF: nerve growth factor

FGF: fibroblast growth factor

Trasduzione del segnale mediata dai recettori RTK

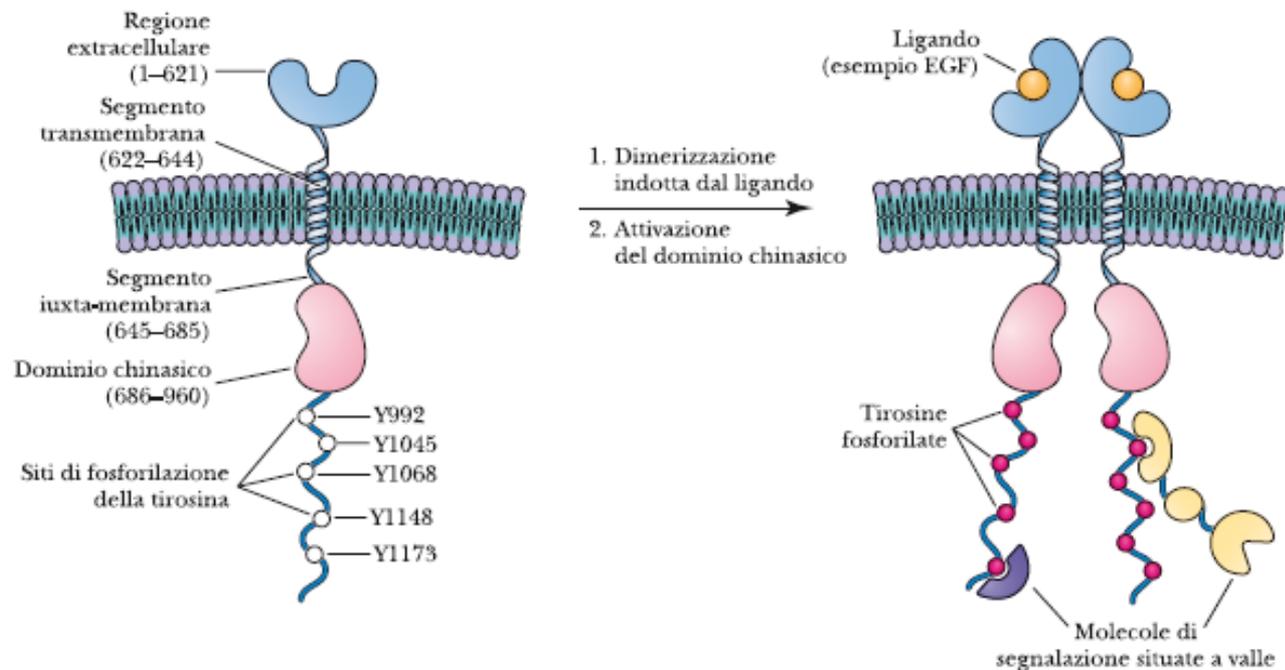
Primo evento: **dimerizzazione dei recettori indotta dal legame con l'ormone**



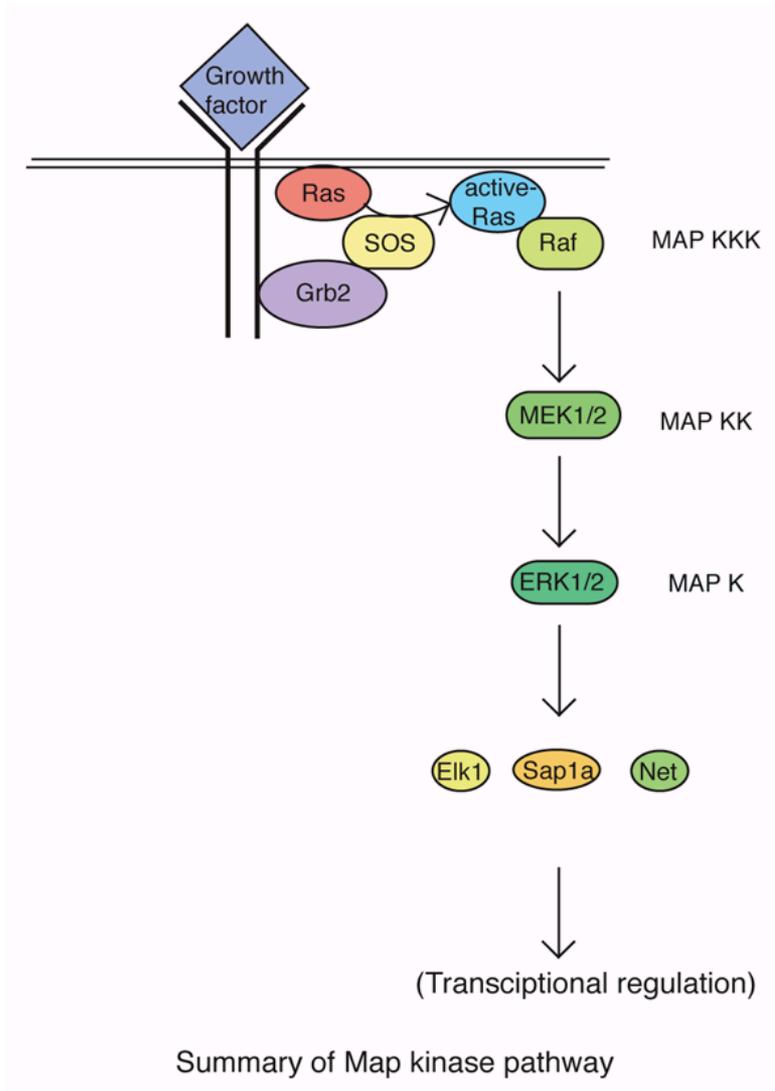
Trasduzione del segnale mediata dai recettori RTK

Secondo evento: autofosforilazione di residui di Tirosina nel dominio C-terminale

Esempio del recettore di EGF:



Terzo evento: attivazione di una cascata di chinasi mediata da proteine G monomeriche, le proteine della superfamiglia RAS



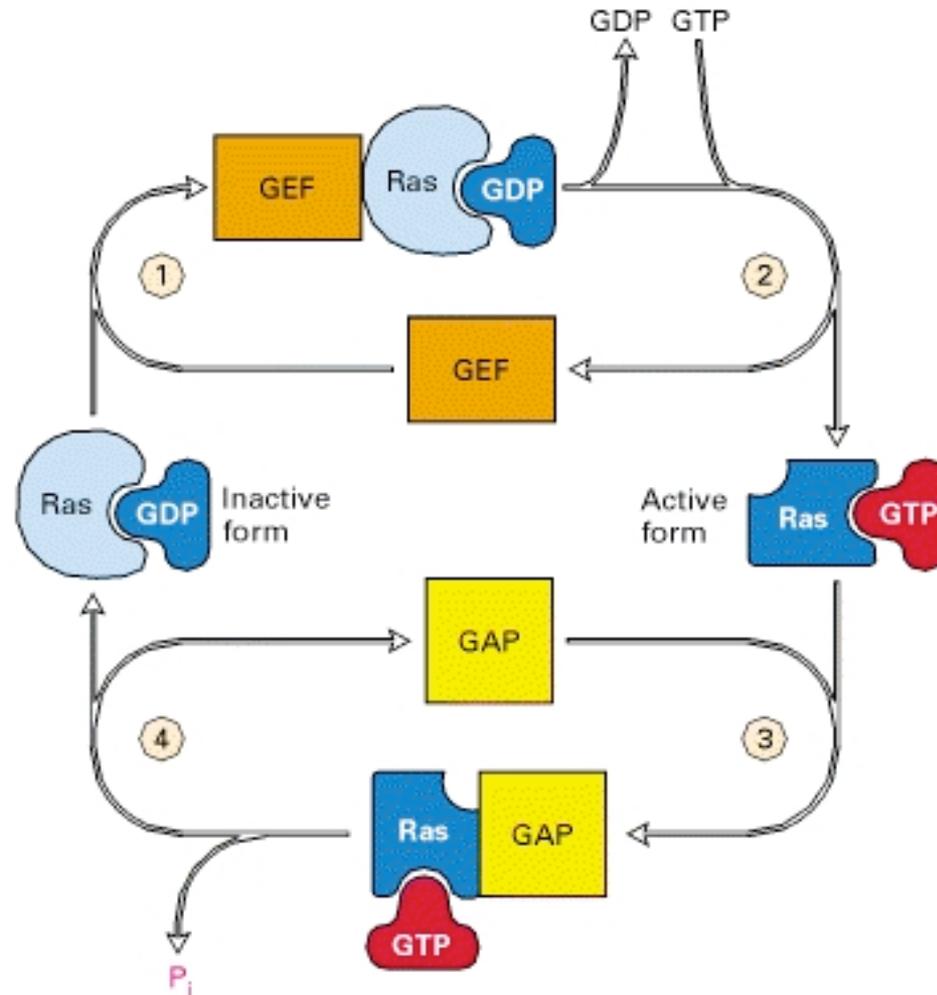
LA SUPERFAMIGLIA DELLE PROTEINE RAS

- proteine G a basso peso molecolare (monomeriche)
- piccole GTPasi
- peso molecolare 20-24kDa
- identità di sequenza significativa con RAS (25-55%)

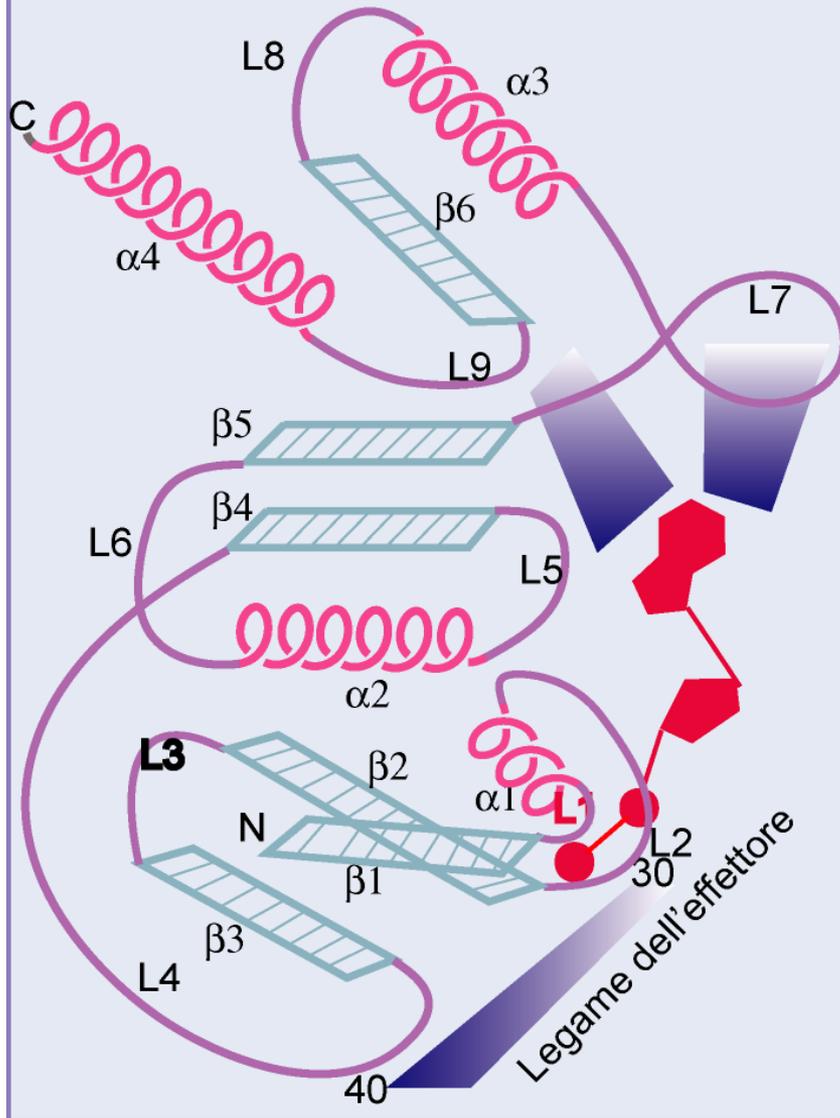
Divisa in famiglie e sottofamiglie sulla base della similarità di sequenza e di funzione.

Family	Subfamily	Function	Members
Ras	Ras	cell proliferation, differentiation, survival, apoptosis, gene expression	E-Ras; N-Ras; H-Ras; K-Ras; M-Ras; R-Ras; R-Ras2; Di-Ras1; Di-Ras2; Di-Ras3; NKIRas1; NKIRas2; RasD1; RasD2; RasL10A; RasL10B; RasL11A; RasL11B; RasL12, Rerg
	Ral	GTP-dependent exocytosis	RalA, RalB
	Rap	cell-cell and cell-matrix adhesion	Rap1A; Rap1B; Rap2A; Rap2B; Rap2C
	Rad	cell shape remodelling, cell cycle checkpoint	Rad, Gem, Kir, Rem1, Rem2
	Rheb	mTOR pathway, cell growth and cell cycle progression	Rheb; RhebL1
	Rit	neuronal differentiation and survival	Rit1; Rit2; Rin; Ric
Rho		cytoskeletal dynamics; cell shape, polarity, adhesion, movement; cell cycle progression; gene expression	RhoA; RhoB; RhoBTB1; RhoBTB2; RhoBTB3; RhoC; RhoD; RhoF; RhoG; RhoH; RhoJ; RhoQ; RhoU; RhoV; Rnd1; Rnd2; Rnd3; Rac1; Rac2; Rac3; Cdc42
Rab		membrane and protein traffic in the endocytic and secretory pathways	Rab1A; Rab1B; Rab2; Rab3A; Rab3B; Rab3C; Rab3D; Rab4A; Rab4B; Rab5A; Rab5B; Rab5C; Rab6A; Rab6B; Rab6C; Rab7A; Rab7B; Rab7L1; Rab8A; Rab8B; Rab9; Rab9B; RabL2A; RabL2B; RabL4; Rab10; Rab11A; Rab11B; Rab12; Rab13; Rab14; Rab15; Rab17; Rab18; Rab19; Rab20; Rab21; Rab22A; others
Arf		vesicular trafficking, endocytosis and exocytosis	Arf1; Arf3; Arf4; Arf5; Arf6; Arl1; Arl2; Arl3; Arl4; Arl5; Arl5C; Arl6; Arl7; Arl8; Arl9; Arl10A; Arl10B; Arl10C; Arl11; Arl13A; Arl13B; Arl14; Arl15; Arl16; Arl17; TRIM23, Arl4D; ArfRP1; Arl13B
Ran		nucleocytoplasmic transport; mitotic spindle organization	Ran

Come le proteine G eterotrimeriche, le proteine Ras oscillano tra una forma attiva, legata a GTP ed una inattiva, legata a GDP



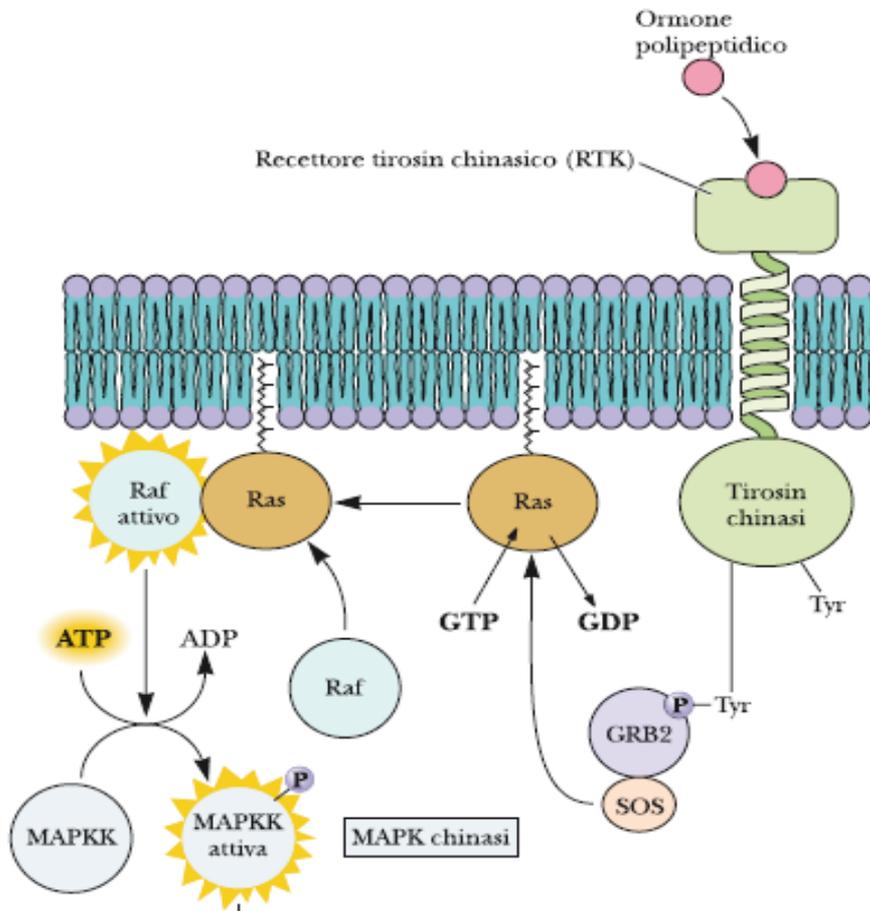
**Ras ha un sito che lega GTP
e un sito effettore**



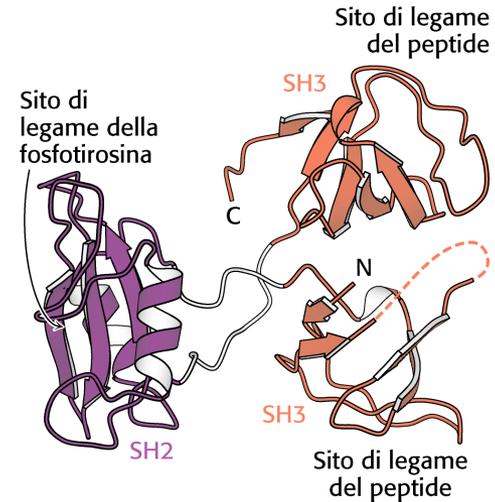
Domini funzionali di Ras:

- legame al fosfato 10-17
57-62
- legame al nucleotide guanilico 113-120
145-149
- effettore 32-42
- sequenza CAAX 186-189

La via delle MAP chinasi

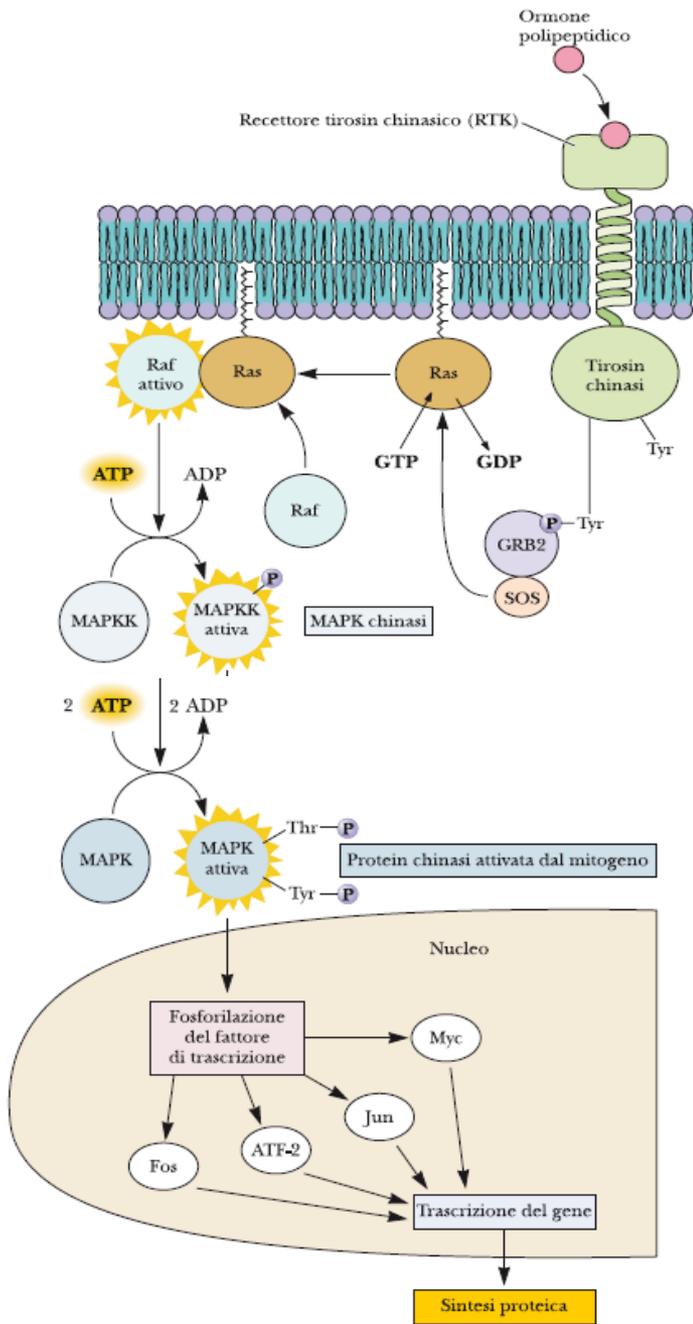


Grb-2 è una proteina adattatrice

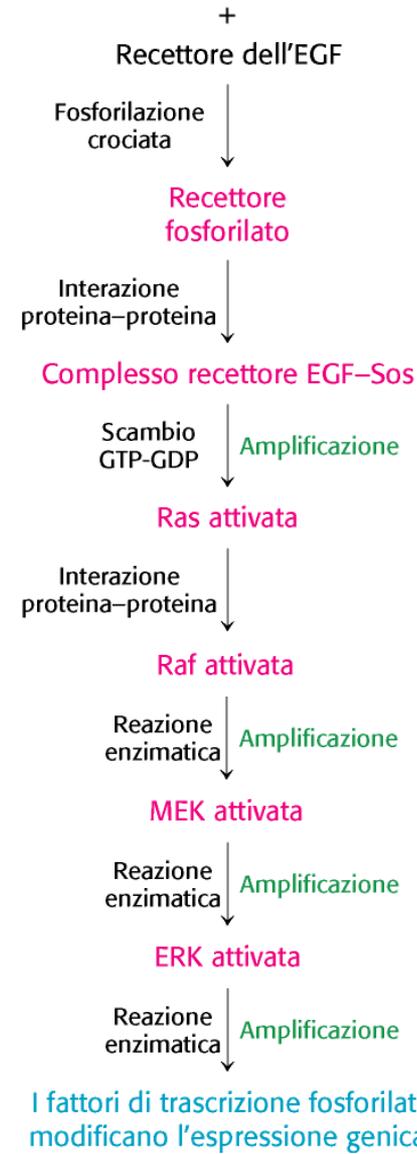


SOS è un fattore di scambio per Ras

Raf è un effettore di Ras

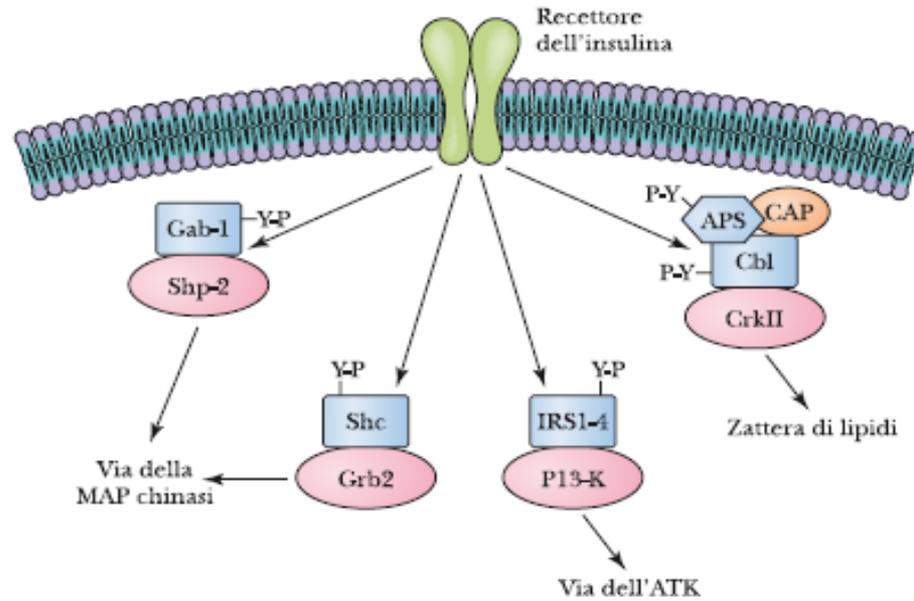


Fattore di crescita dell'epidermide (EGF)

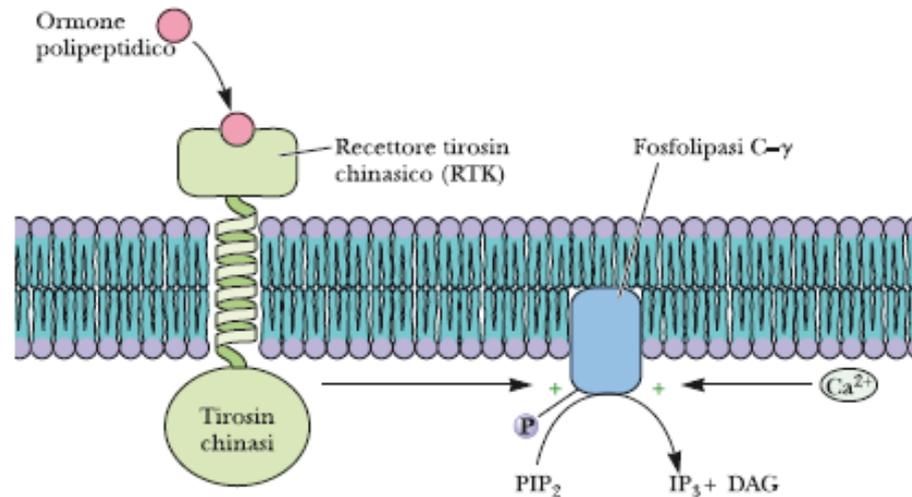


Il segnale di EGF viene spento da fosfatasi e dall'attività GTPasica intrinseca di RAS

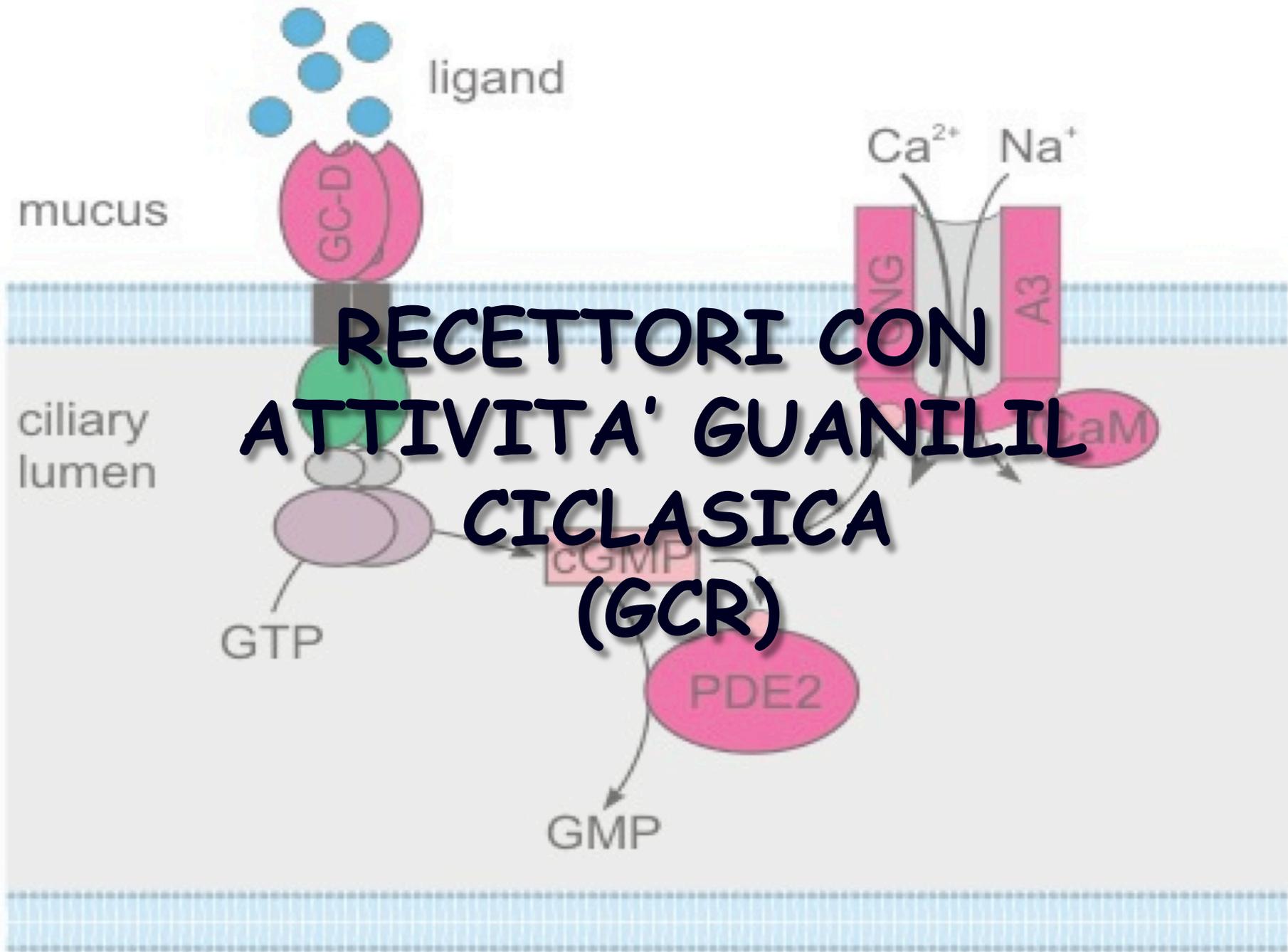
Il recettore dell'insulina media diverse vie di segnalazione



L'attivazione di PLC- γ è mediata da un recettore RTK



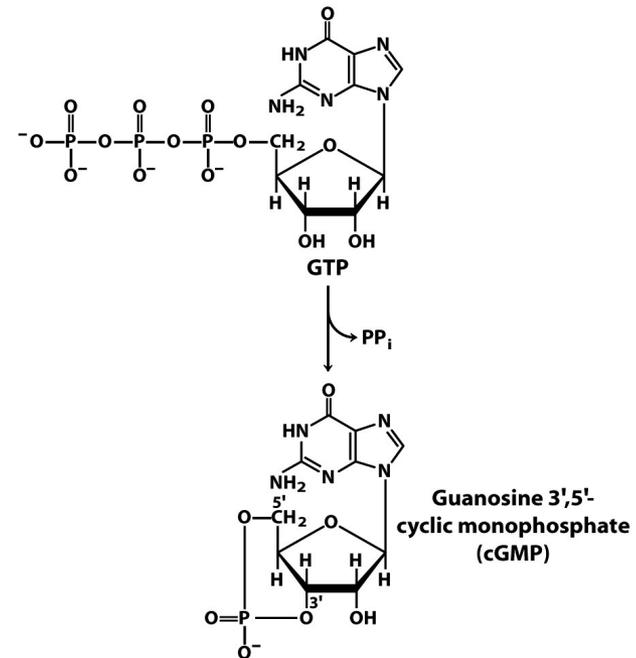
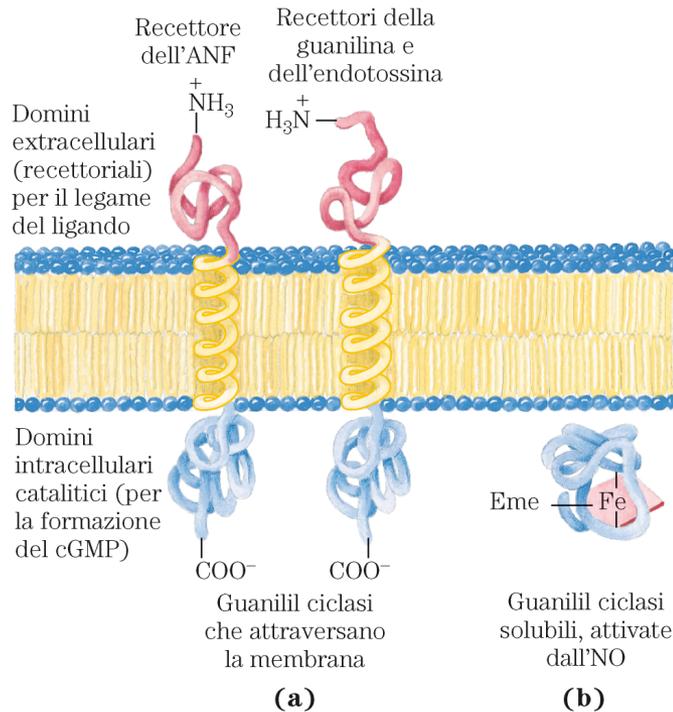
La fosfolipasi C- γ è attivata tramite la fosforilazione da parte dei recettori tirosin chinasi e dal Ca²⁺.



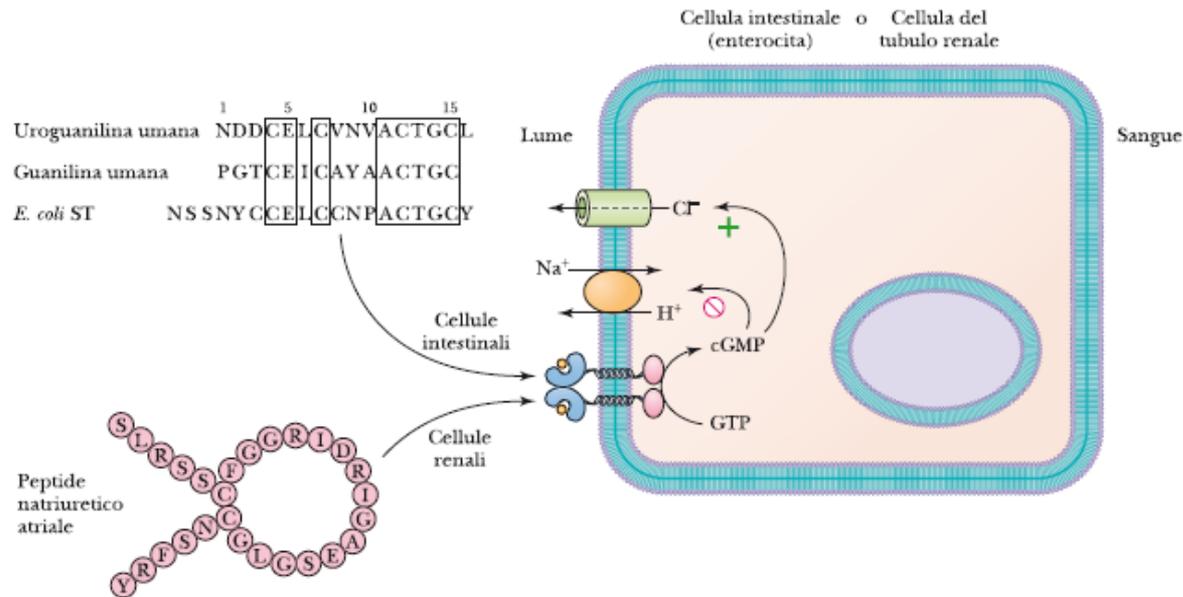
RECETTORI CON ATTIVITA' GUANILIL CICLASICA (GCR)

I GCR convertono GTP nel secondo messaggero cGMP

Gli effetti cellulari di cGMP sono regolazione del trasporto ionico e ritenzione idrica, rilassamento del muscolo cardiaco, sviluppo del cervello. Sono mediati da una proteina chinasi cGMP dipendente (PKG)

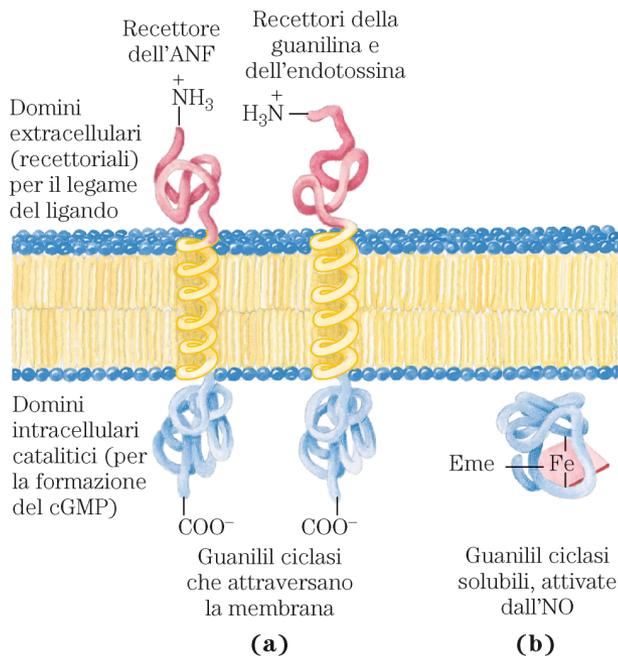


I recettori GCR mediano gli effetti degli ormoni natriuretici

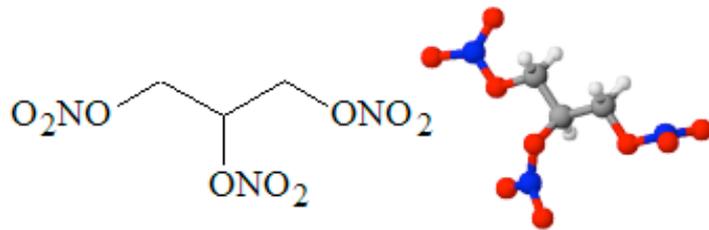


Fattore Natriuretico Atriale: rilasciato dalle cellule dell'atrio cardiaco, quando il cuore si distende per aumento del volume sanguigno. Si lega ai recettori espressi a livello dei tubuli renali (aumento di acqua) e del muscolo vascolare liscio (vasodilatazione con aumento del flusso sanguigno e diminuzione della pressione sanguigna).

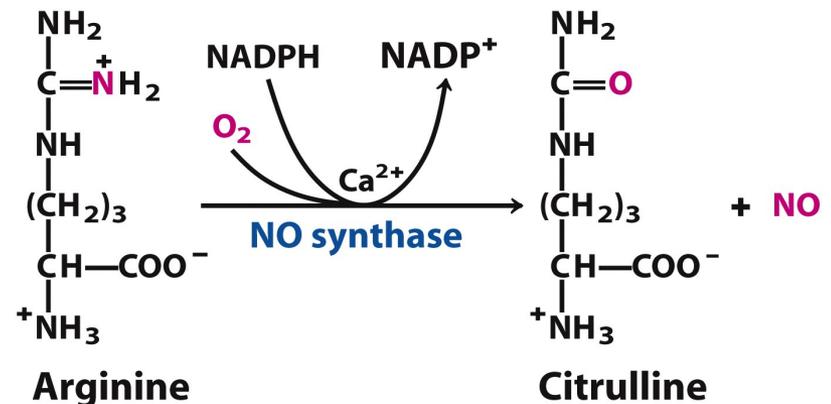
Guanilina e uroguanilina: secrete nel lume intestinale in seguito all'ingestione di cibi salati (regolazione della secrezione di Cl⁻ e dell'assorbimento di Na⁺). Bersaglio di un'endotossina prodotta da *E. coli* e altri GRAM⁻ (enterotossina termostabile) che provoca condizione di diarrea dovuta ad una diminuzione dell'assorbimento di acqua a livello intestinale conseguente ad un aumento della secrezione di Cl⁻.



Il rilassamento del muscolo cardiaco indotto da NO è la risposta indotta dalla nitroglicerina (produce NO *in vivo*) nel trattamento dell'*angina pectoris*



Una forma citosolica di GC contiene un gruppo eme ed è attivata da NO. Si trova in molti tessuti, incluso il muscolo cardiaco e i vasi sanguigni. Data la sua apolarità, NO, una volta sintetizzato, può diffondere nelle cellule bersaglio. Nel cuore cGMP riduce la forza contrattile.



Unnumbered 12 p446a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

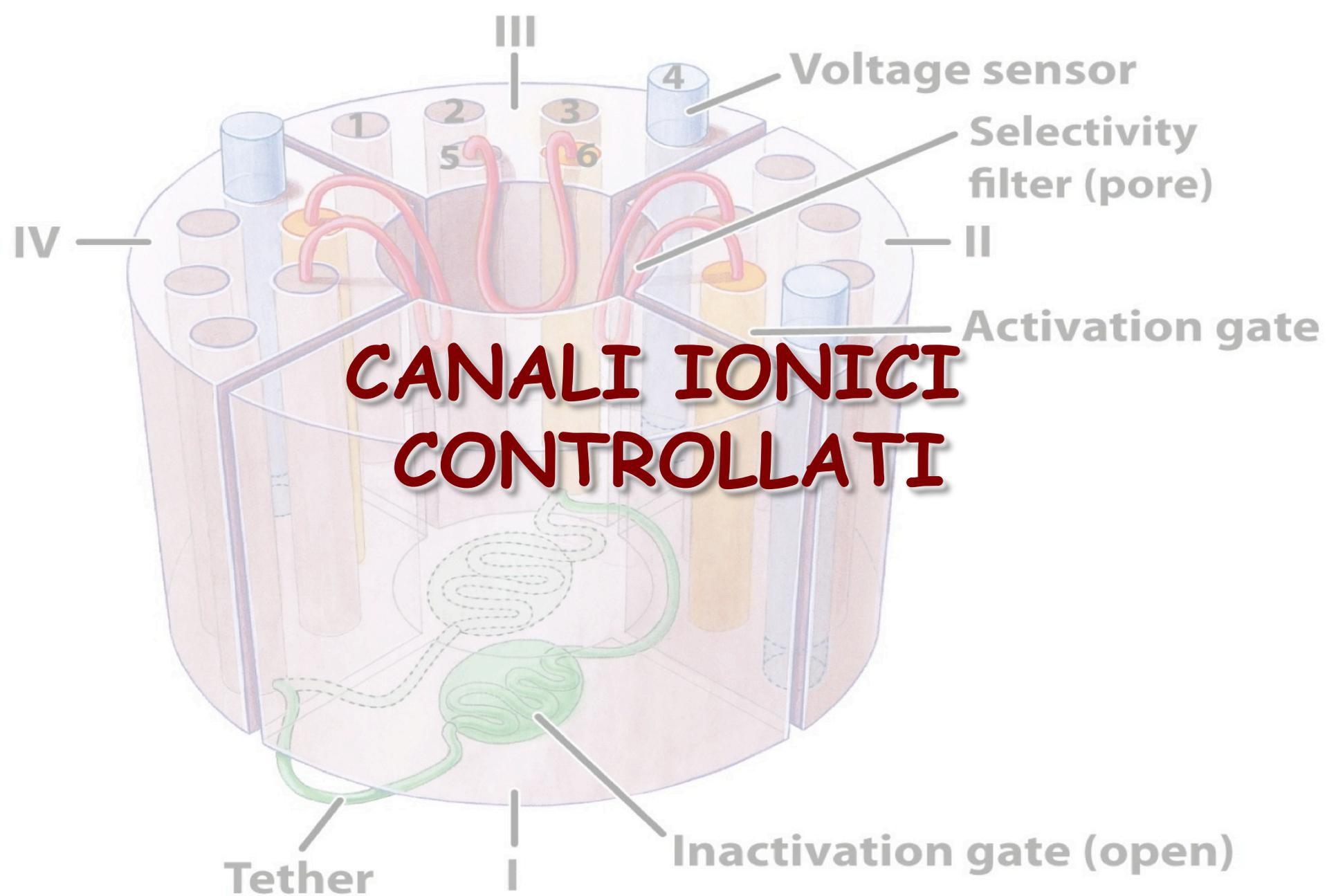


Figure 12-26b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

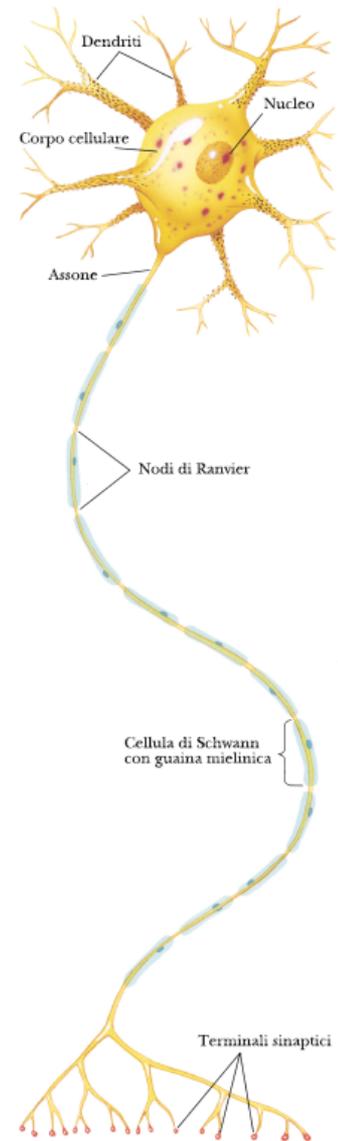
Negli organismi multicellulari alcune cellule sono **“eccitabili”**, cioè convertono un segnale esterno in una segnale elettrico (variazione del potenziale di membrana) e lo trasferiscono ad altre cellule.

Ruolo primario in

- conduzione nervosa
- contrazione muscolare
- secrezione ormonale
- apprendimento
- memoria

L'eccitabilità delle cellule sensoriali, dei neuroni e dei miociti dipende da **canali ionici**

Regolano il movimento attraverso la membrana cellulare di ioni metallici come Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- in risposta a vari tipi di stimoli



I canali ionici sono controllati:

si possono aprire o chiudere a seconda che il recettore ad essi associato sia o non sia attivato

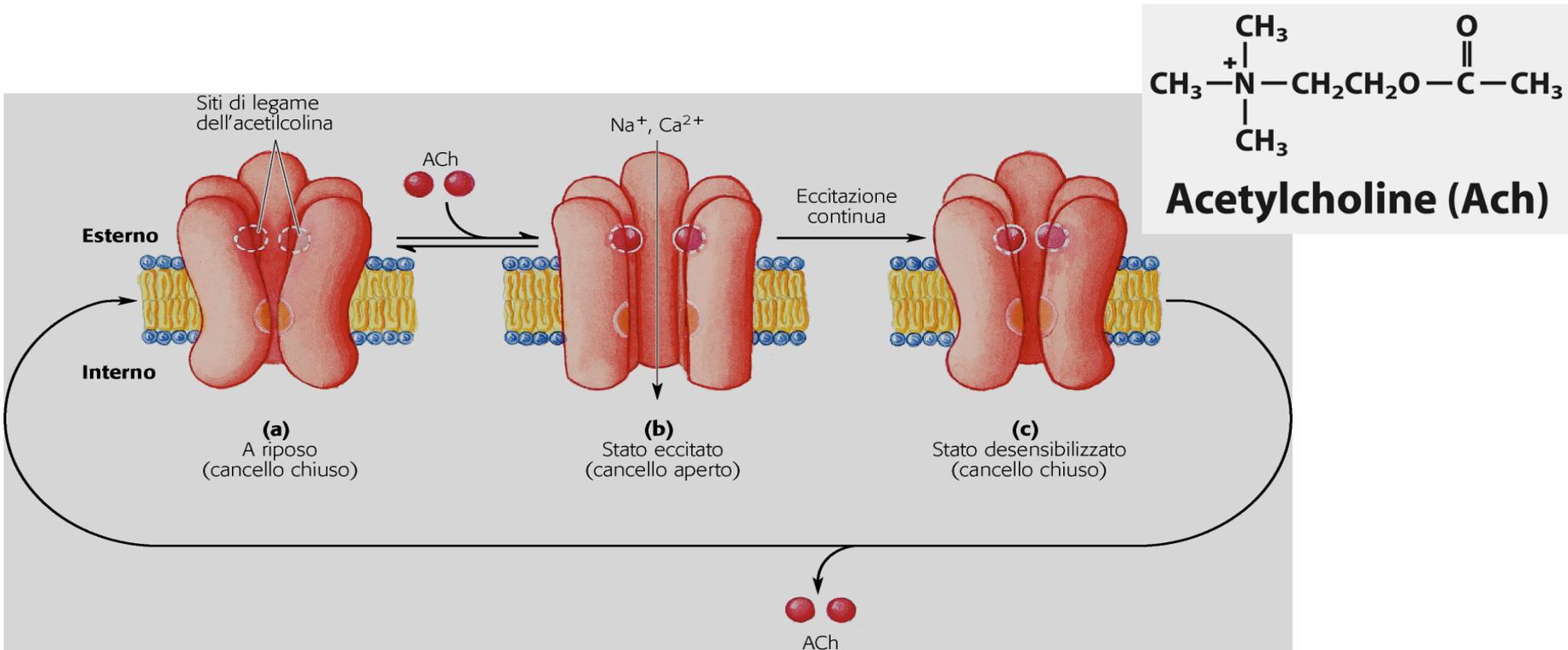
dal legame con un **ligando** specifico (neurotrasmettitore) (**canali ionici controllati da ligandi**)

o da una variazione del potenziale elettrico di membrana (**canali ionici controllati dal voltaggio**)

Canali ionici controllati da ligandi

Recettore nicotino dell' acetilcolina

Si apre in risposta al neurotrasmettitore Acetilcolina (e alla nicotina)
Presente nella membrana postsinaptica a livello di alcune sinapsi e
nelle fibre muscolari a livello delle giunzioni neuromuscolari

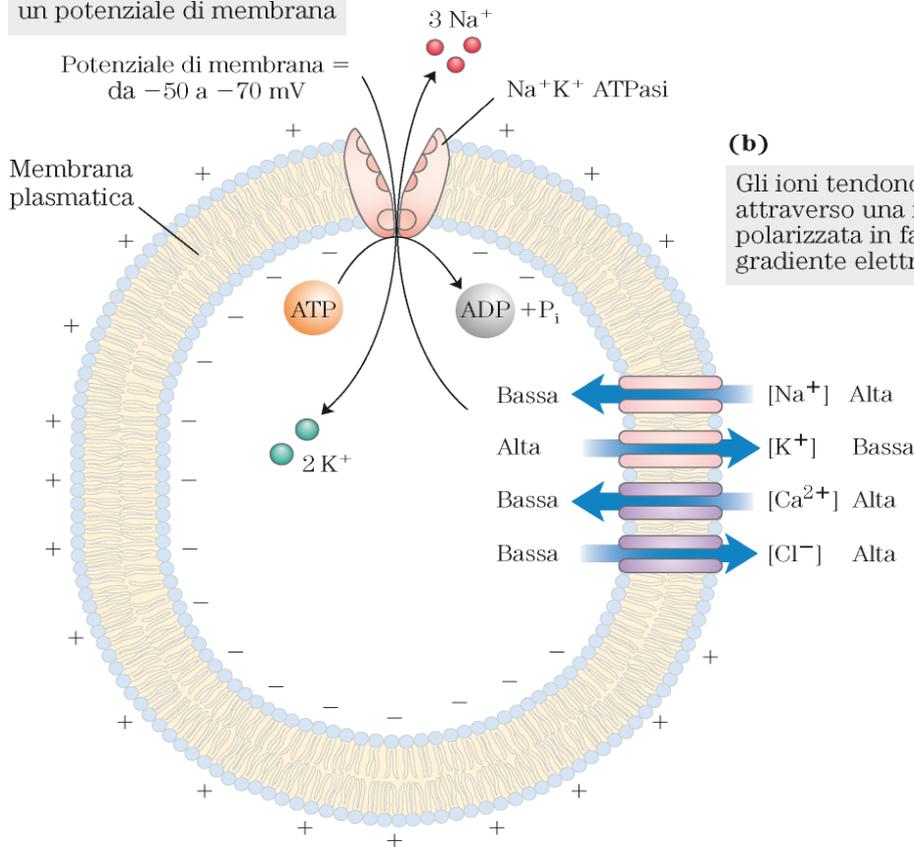


Canali ionici controllati dal voltaggio

(a)

La Na^+K^+ ATPasi elettrogenica genera un potenziale di membrana

Potenziale di membrana = da -50 a -70 mV

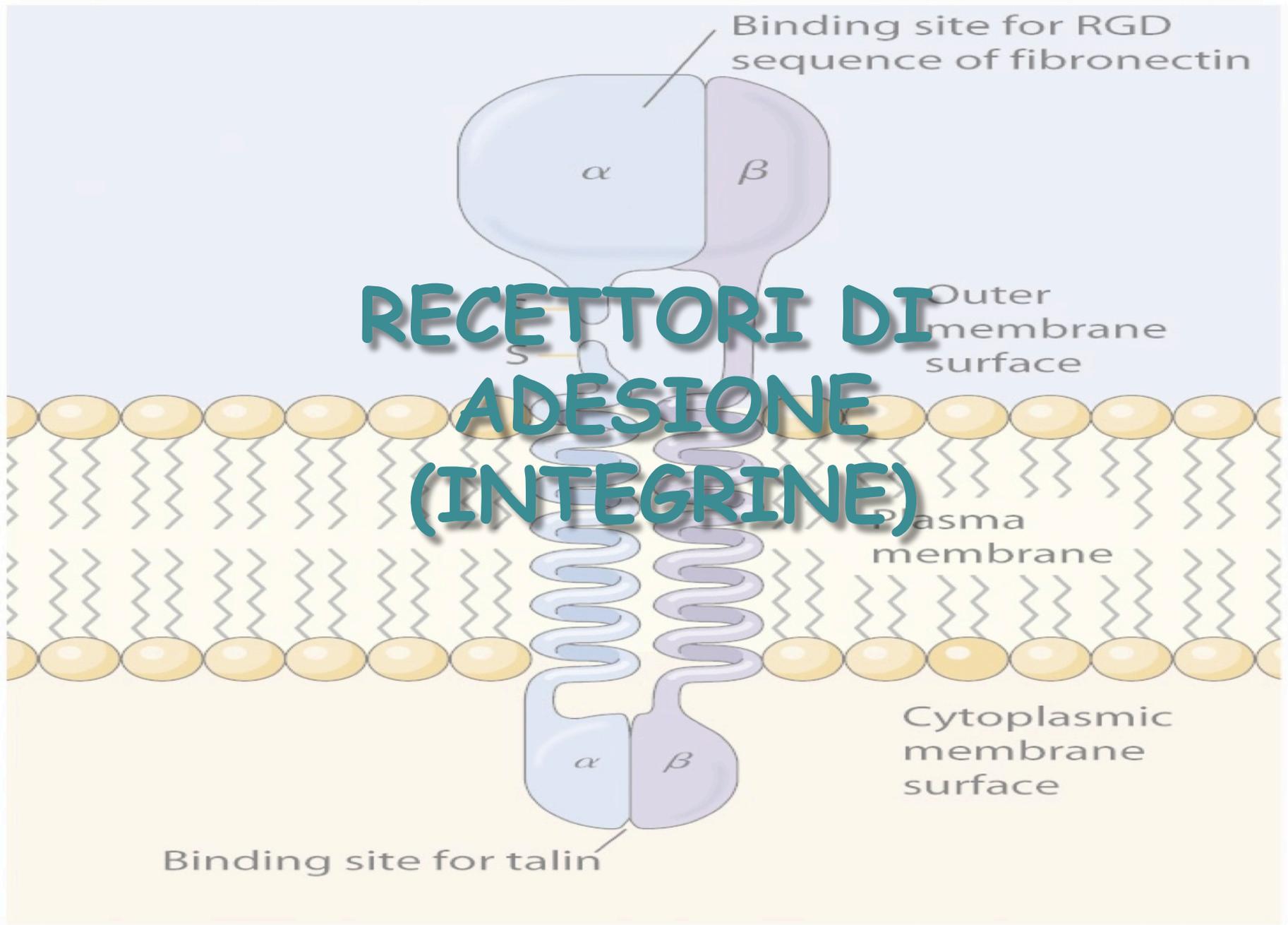


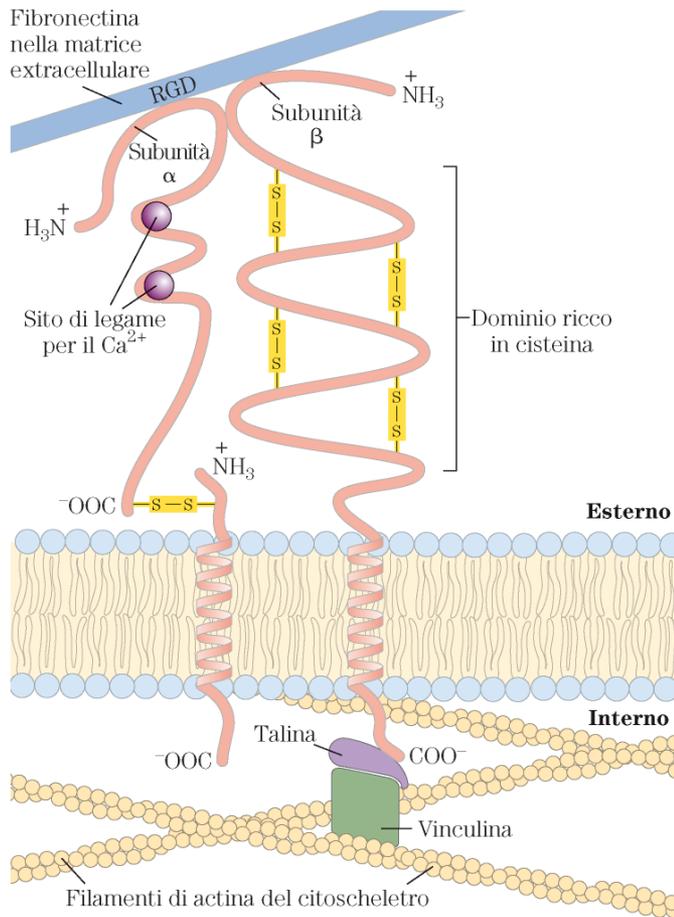
(b)

Gli ioni tendono a muoversi attraverso una membrana polarizzata in favore del gradiente elettrochimico

L' ATPasi Na^+, K^+ -dipendente crea uno sbilanciamento delle cariche attraverso la membrana. La membrana viene **polarizzata**. Gli ioni positivi o negativi che si muovono attraverso la membrana polarizzata utilizzando i canali ionici dipendenti dal voltaggio **depolarizzano** la membrana.

RECETTORI DI ADESIONE (INTEGRINE)





**Le integrine mediano l'adesione cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare
Trasferiscono un segnale in entrambe le direzioni**

Ligandi extracellulari: collagene, fibrinogeno, fibronectina e molte altre proteine contenenti la sequenza consenso RGD (-Arg-Gly-Asp-)

Ligandi intracellulari: proteine del citoscheletro (talina, vinculina, α -actinina, paxillina etc.)

La segnalazione bidirezionale permette alla cellula di integrare le informazioni sul suo ambiente extra- ed intra-cellulare.

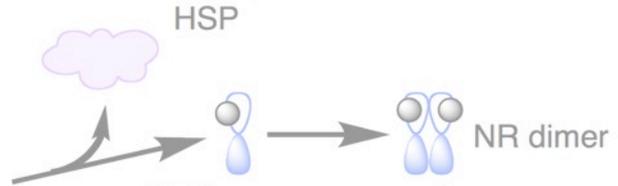
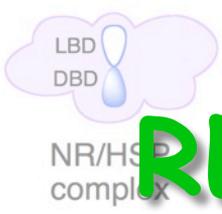
In questo modo le integrine governano forma, mobilità, polarità e differenziamento di molti tipi cellulari

La segnalazione "outside-in" e "inside-out" è possibile grazie a variazioni conformazionali indotte dal legame con il ligando che alternativamente alterano la capacità di interazione dell'estremità opposta dell'integrina

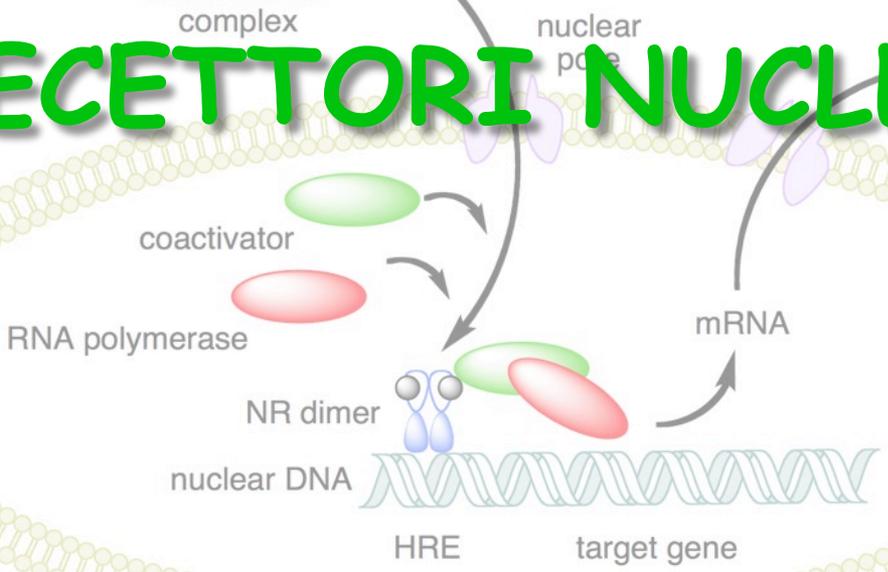
Le integrine mediano vari aspetti della risposta immunitaria, della coagulazione del sangue, dell'angiogenesi e svolgono un ruolo nella metastasi tumorale

RECEPTORI NUCLEARI

hormone



cytoplasm



changed cell function

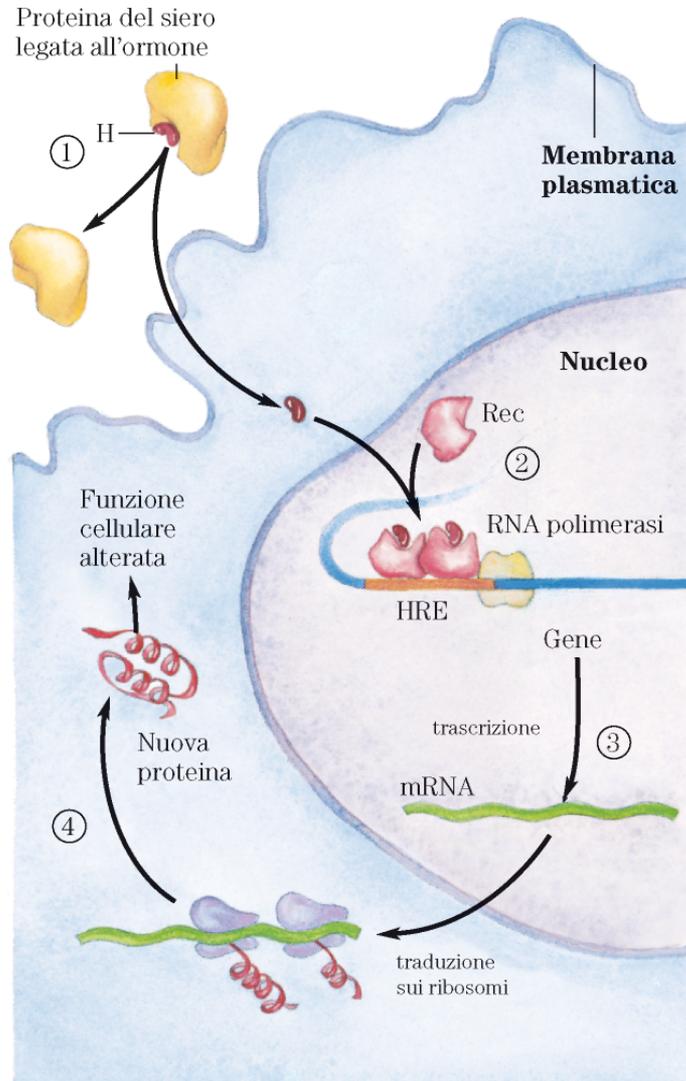
protein



nuclear envelope

cell membrane

Recettori degli ormoni steroidei e tiroidei, dei retinoidi e della vitamina D - regolazione dell'espressione genica



①

L'ormone (H), trasportato al tessuto bersaglio dalla proteina di legame del siero, diffonde attraverso la membrana plasmatica e si lega alla sua specifica proteina recettore (Rec) nel nucleo

②

Il legame dell'ormone cambia la conformazione della proteina Rec. Essa forma omo- o eterodimeri con altri complessi ormone-recettore, e si lega a specifiche regioni regolatrici, chiamate elementi di risposta agli ormoni (HRE), sul DNA adiacente a geni specifici

③

Il recettore recluta proteine coattivatrici o proteine corepressori e, insieme a loro, regola la trascrizione di geni adiacenti, aumentando o diminuendo la velocità di formazione dell'mRNA

④

Livelli alterati del prodotto del gene regolato dall'ormone producono la risposta cellulare all'ormone