

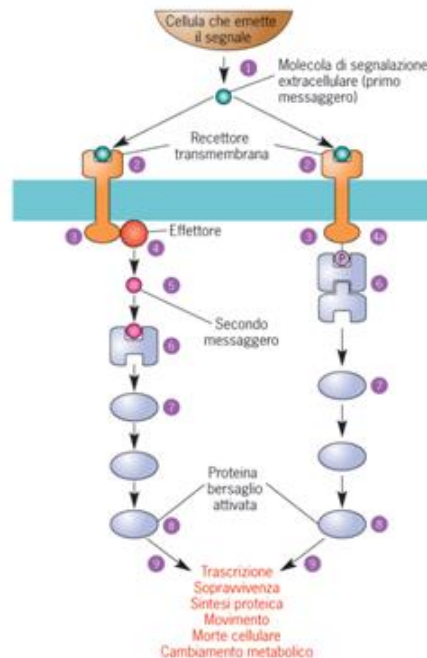
# Segnalazione cellulare e trasduzione del segnale

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**

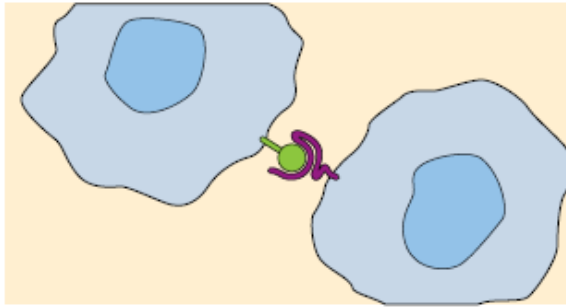
L'intero processo che traduce l'informazione portata dal messaggero extracellulare in cambiamenti intracellulari è chiamato **trasduzione del segnale**



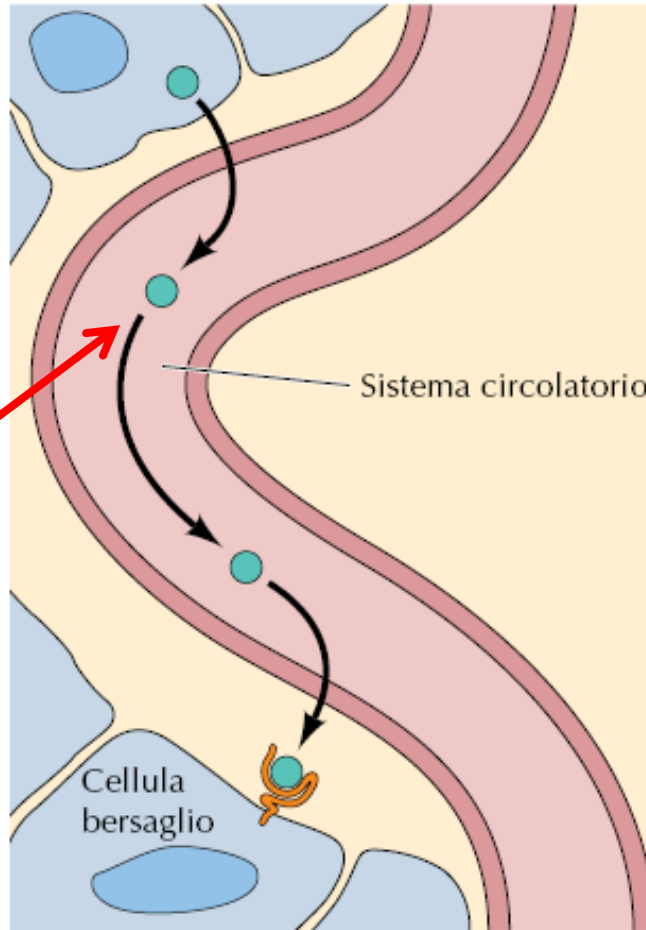
# I segnali possono avere efficacia a **breve** o **lungo raggio**

## MEDIATORI LOCALI

Segnalazione diretta cellula-cellula

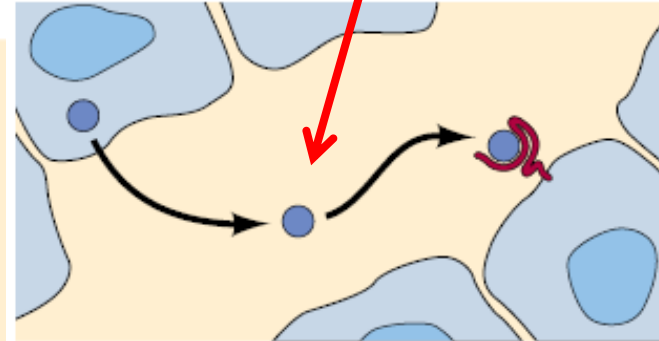


Segnalazione mediata da molecole secrete  
(A) Segnalazione endocrina

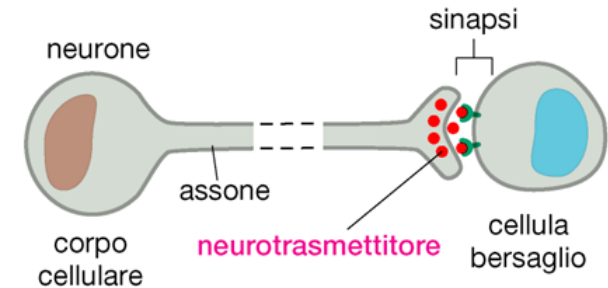
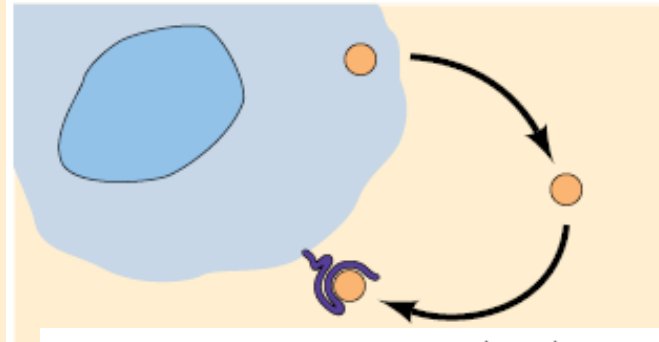


**ORMONI**

(B) Segnalazione paracrina

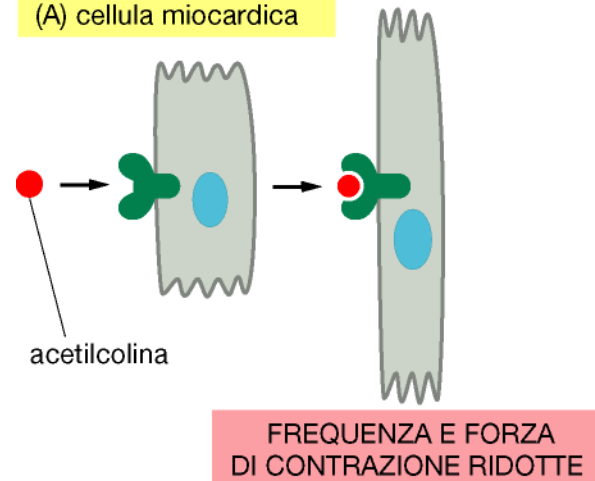


(C) Segnalazione autocrina

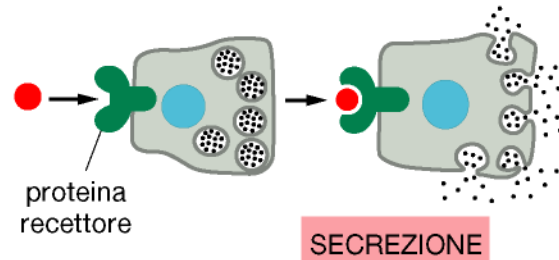


# Cellule differenti possono rispondere in maniera diversa allo stesso segnale

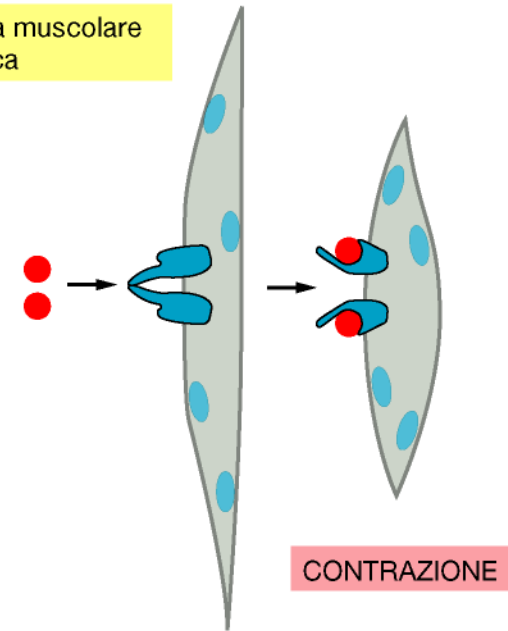
(A) cellula miocardica



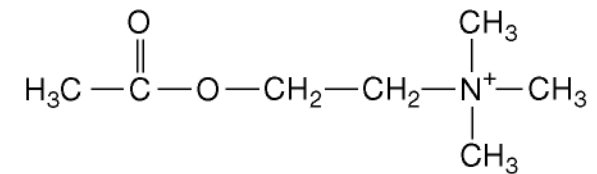
(B) cellula di ghiandola salivare



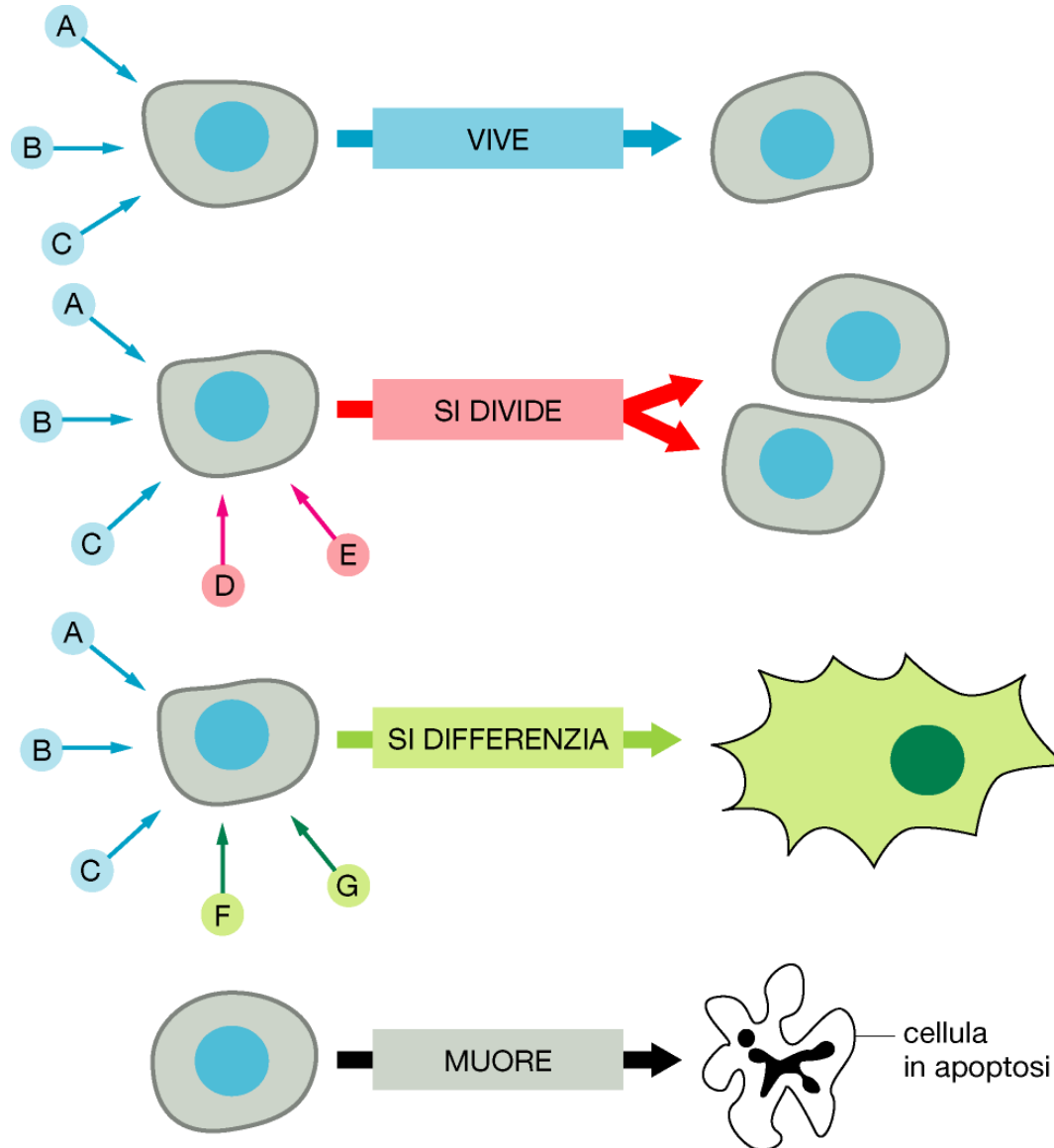
(C) cellula muscolare scheletrica



(D) acetilcolina

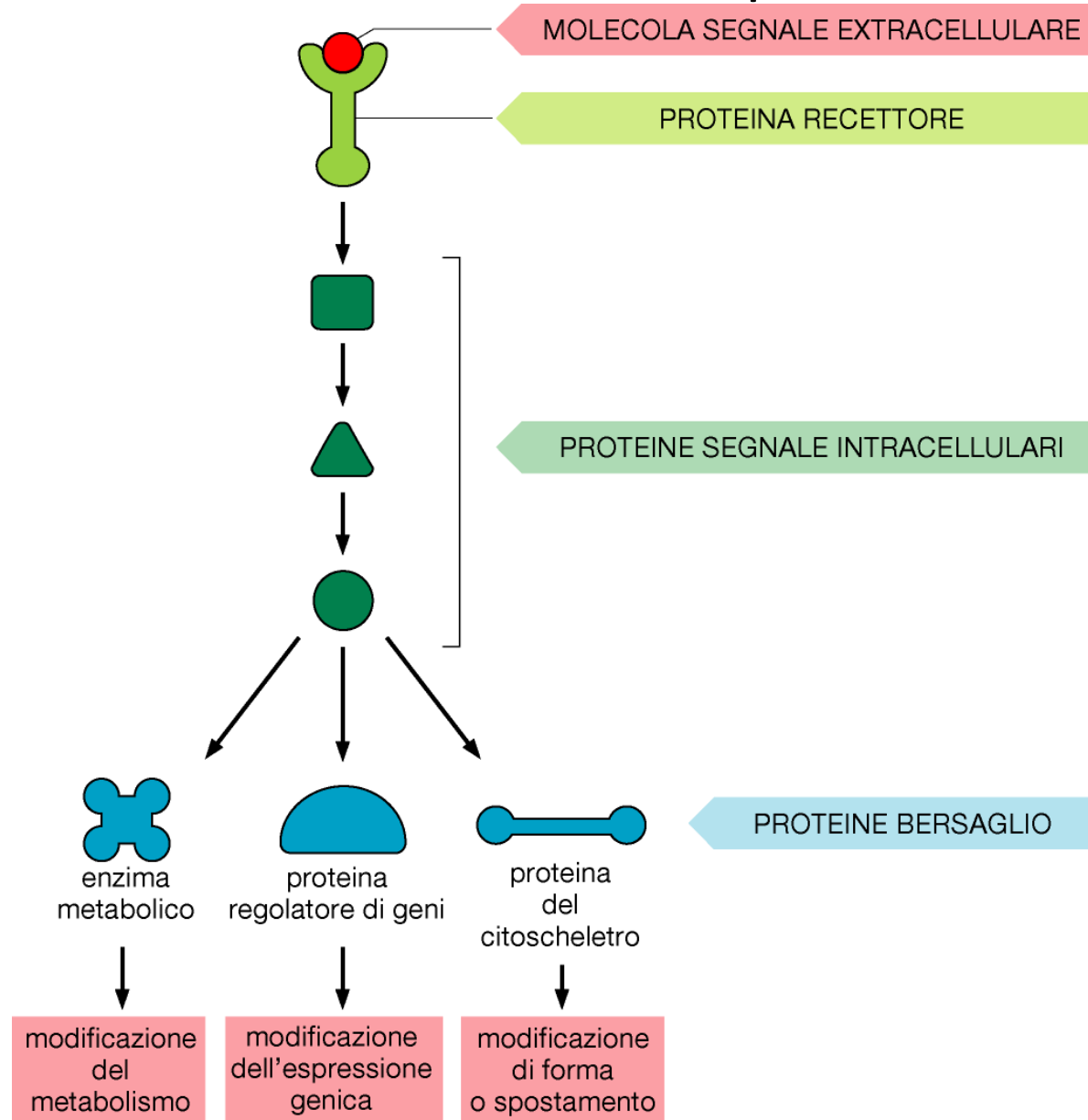


# Ogni cellula possiede un corredo di **recettori diversi**

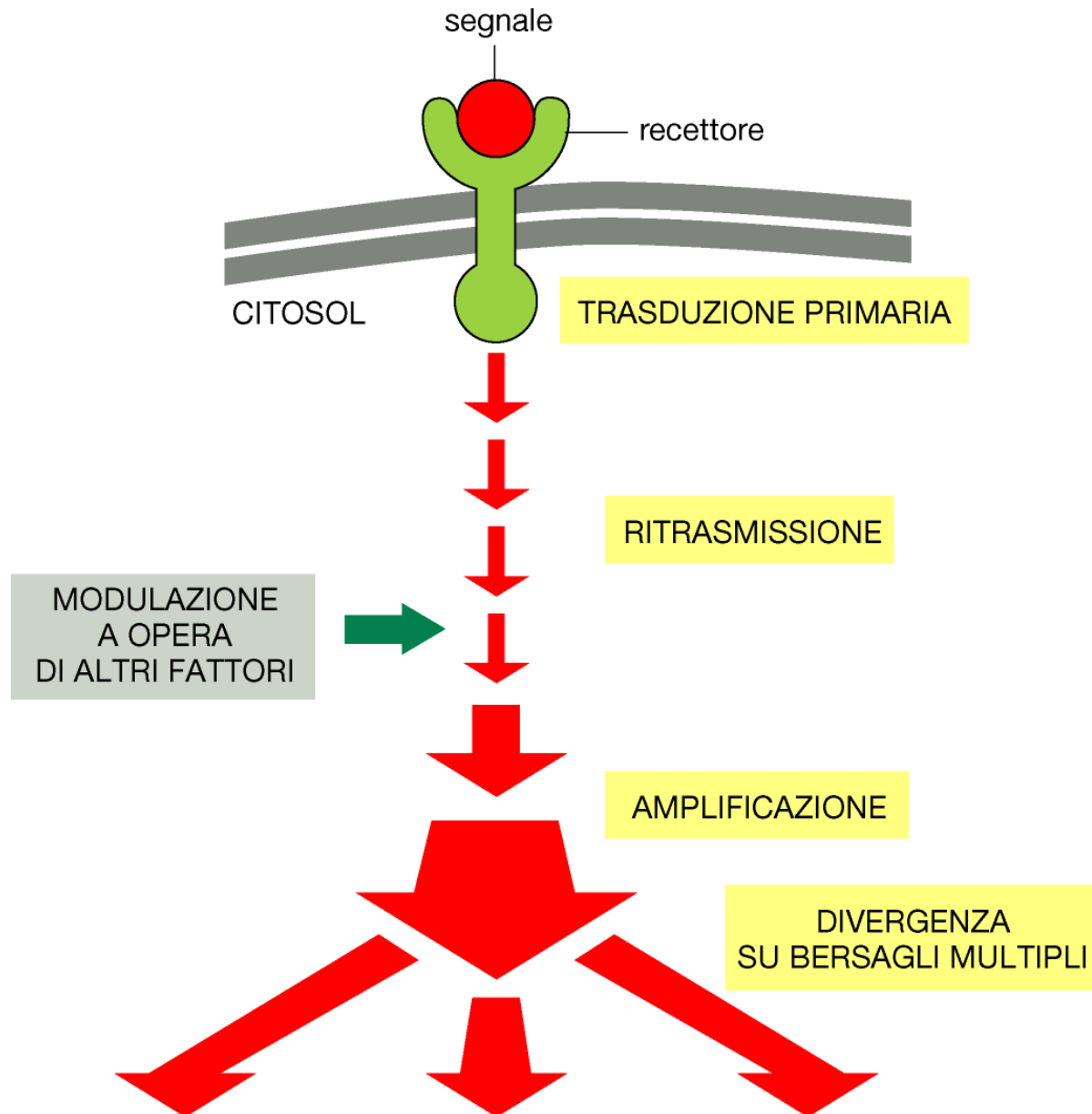


I sistemi di trasmissione interna dei vari segnali interagiscono

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



# Sistemi di **segnalazione cellulare a cascata**

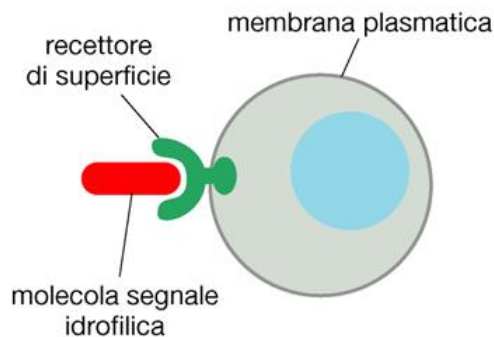


## Molecole segnale extracellulari:

- 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 della matrice extracellulare o secrete nello spazio extracellulare

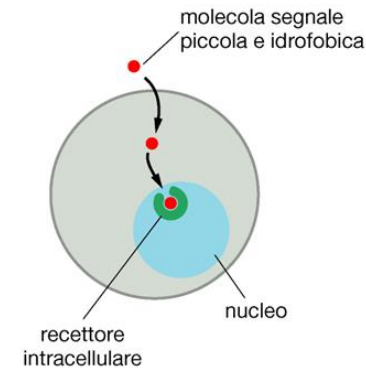
In generale **si possono distinguere in:**

**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**

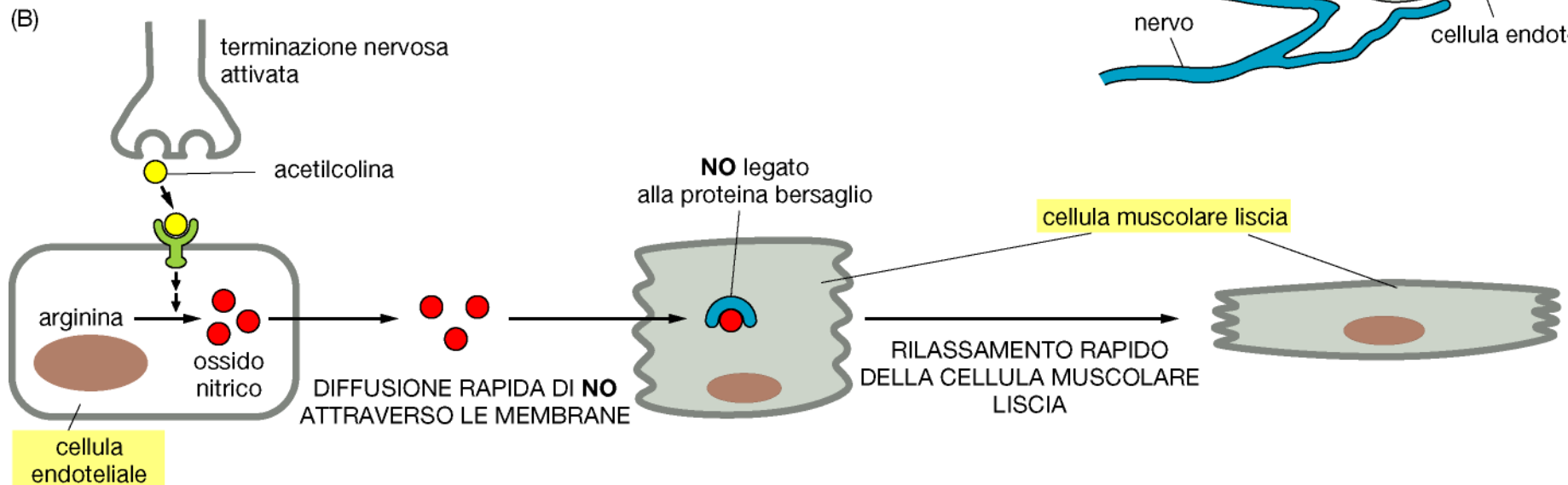
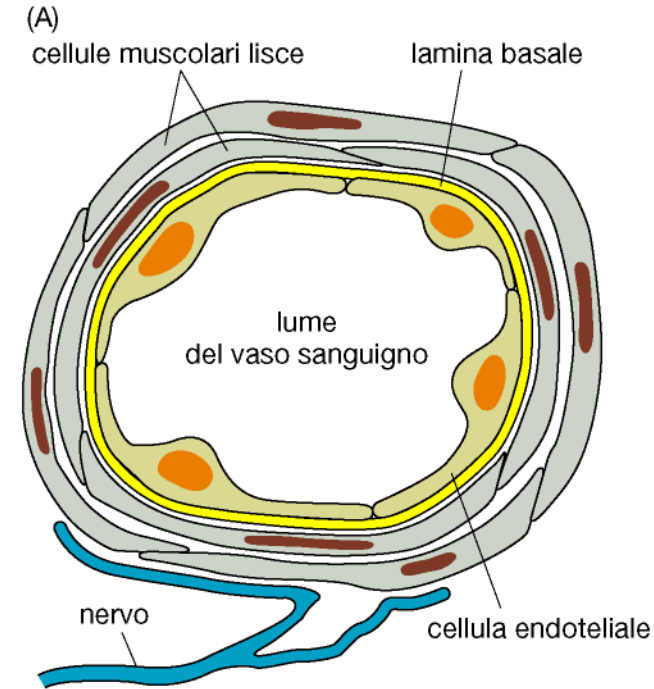
# Per **risposte rapide** la **strategia enzimatica** è la più efficace

## Esempio dell'ossido di azoto (**NO**)

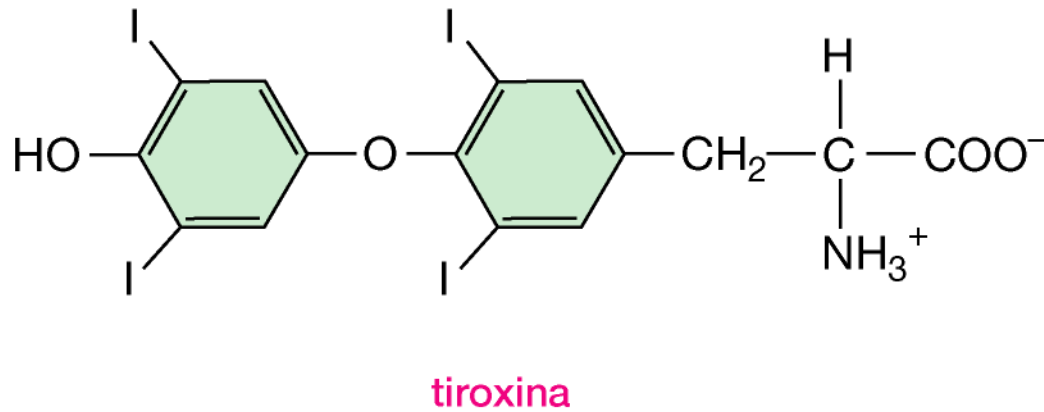
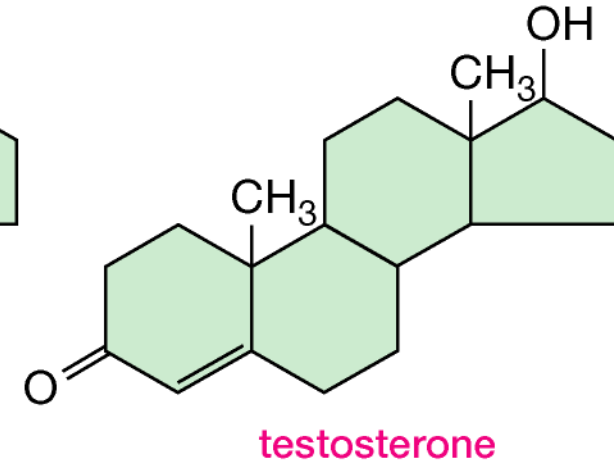
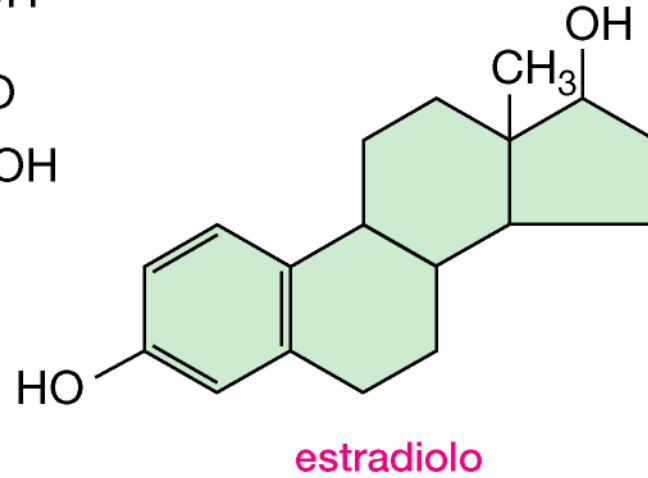
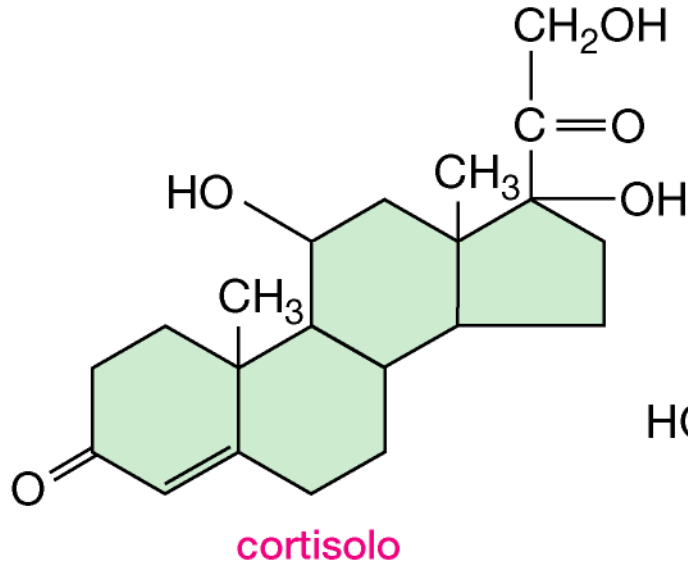
Vedi pazienti con **angina** trattati con **nitroglicerina**, che nel corpo si converte in NO e fa rilassare le arterie coronarie

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

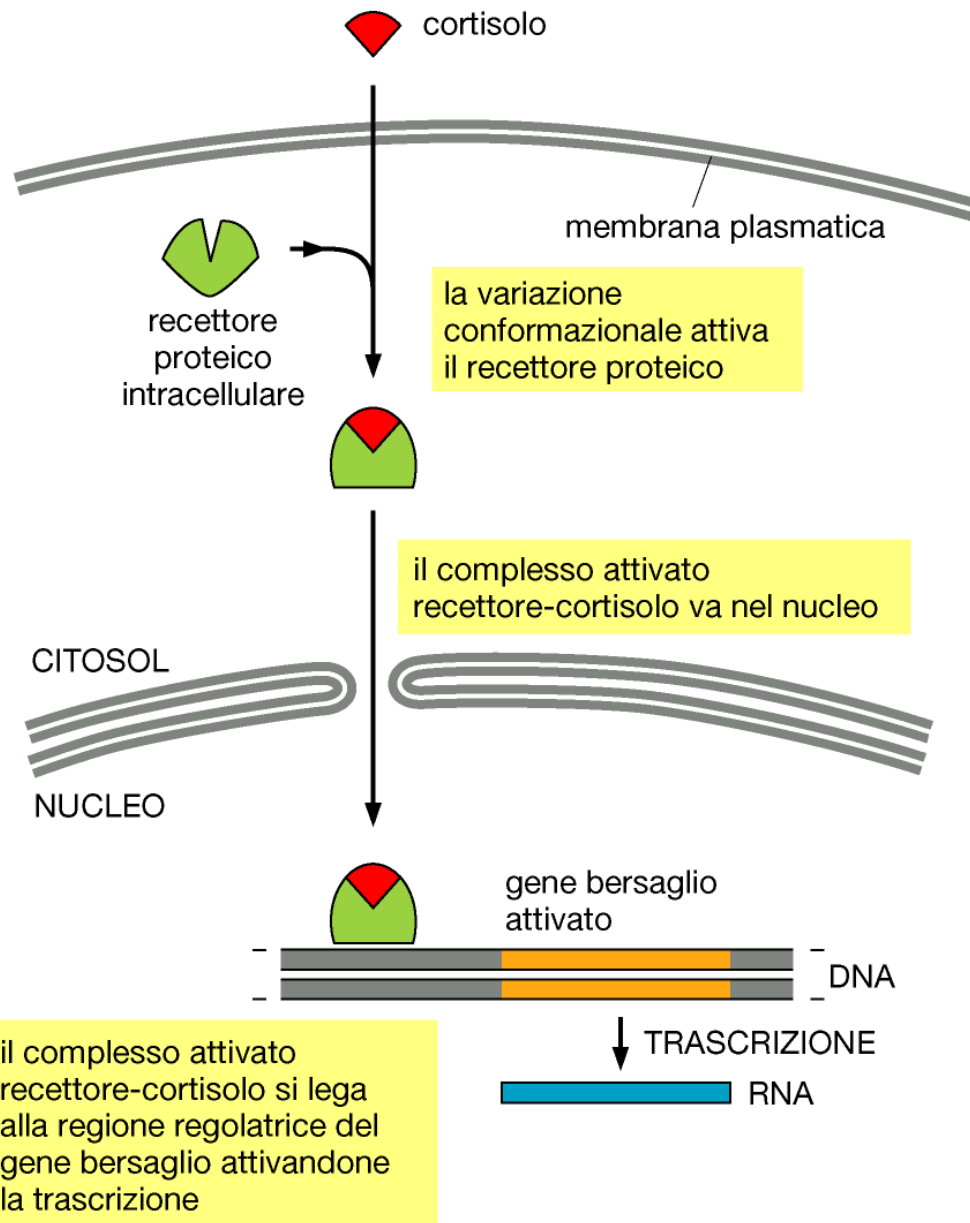
In molte cellule bersaglio **NO si lega alla guanilato ciclasi**, che catalizza la **formazione di GMP ciclico**, segnale intracellulare che porta alla risposta finale. Il viagra blocca la degradazione del GMP ciclico



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



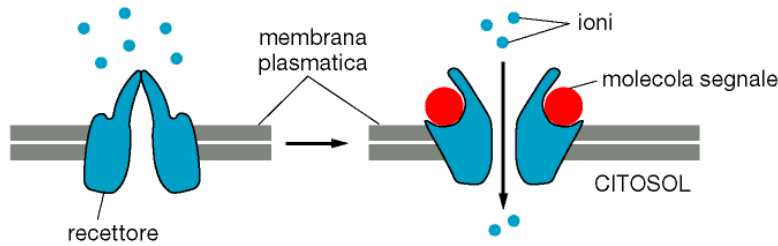
Ormoni **steroidi** e **tiroidi**



Negli uomini la **manca 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

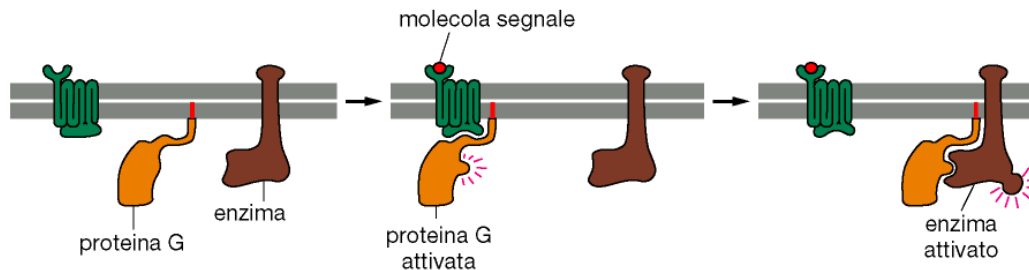
# Oltre ai pochi recettori intracellulari si distinguono tre grandi classi di **recettori di superficie**

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



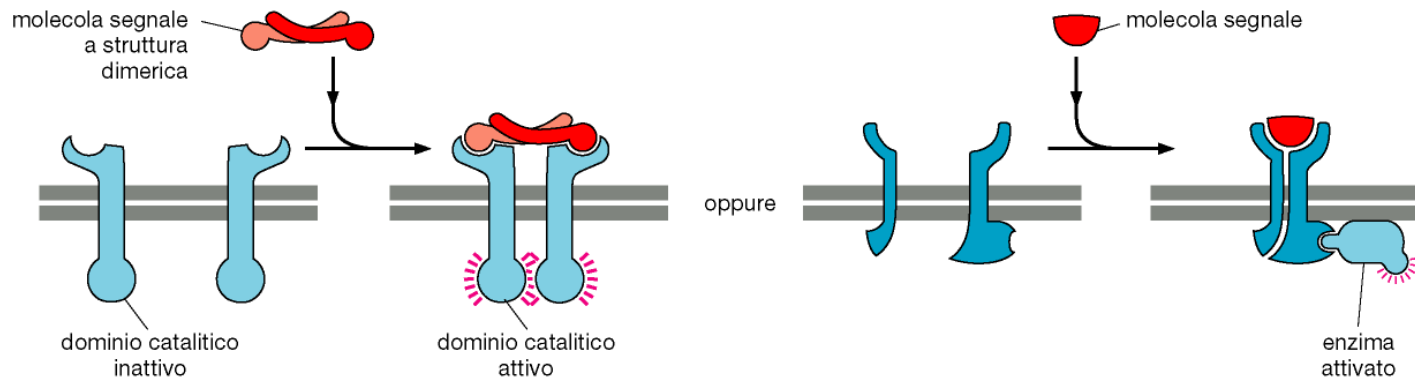
I **recettori** annessi a **canali ionici** sono importanti per la trasmissione rapida attraverso le **sinapsi** del sistema nervoso; gli altri due tipi sono presenti in generale su tutte le cellule

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



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

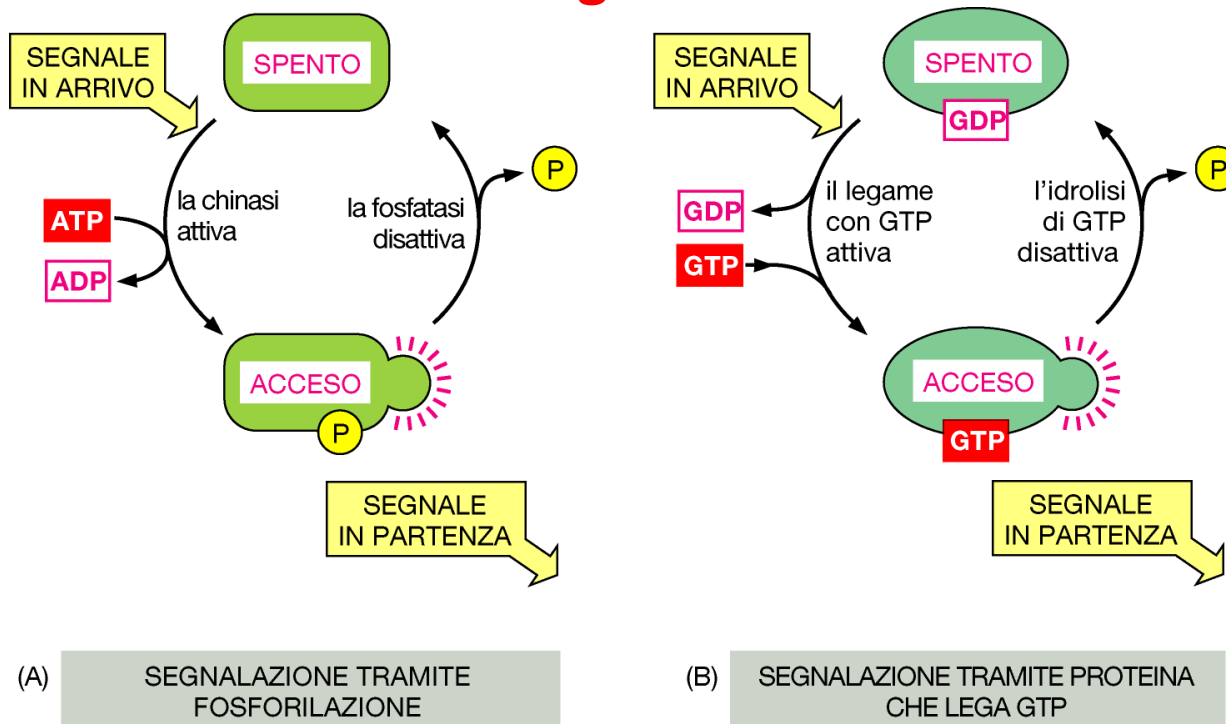
(C) **RECETTORI LEGATI A ENZIMI**



# Interruttori molecolari

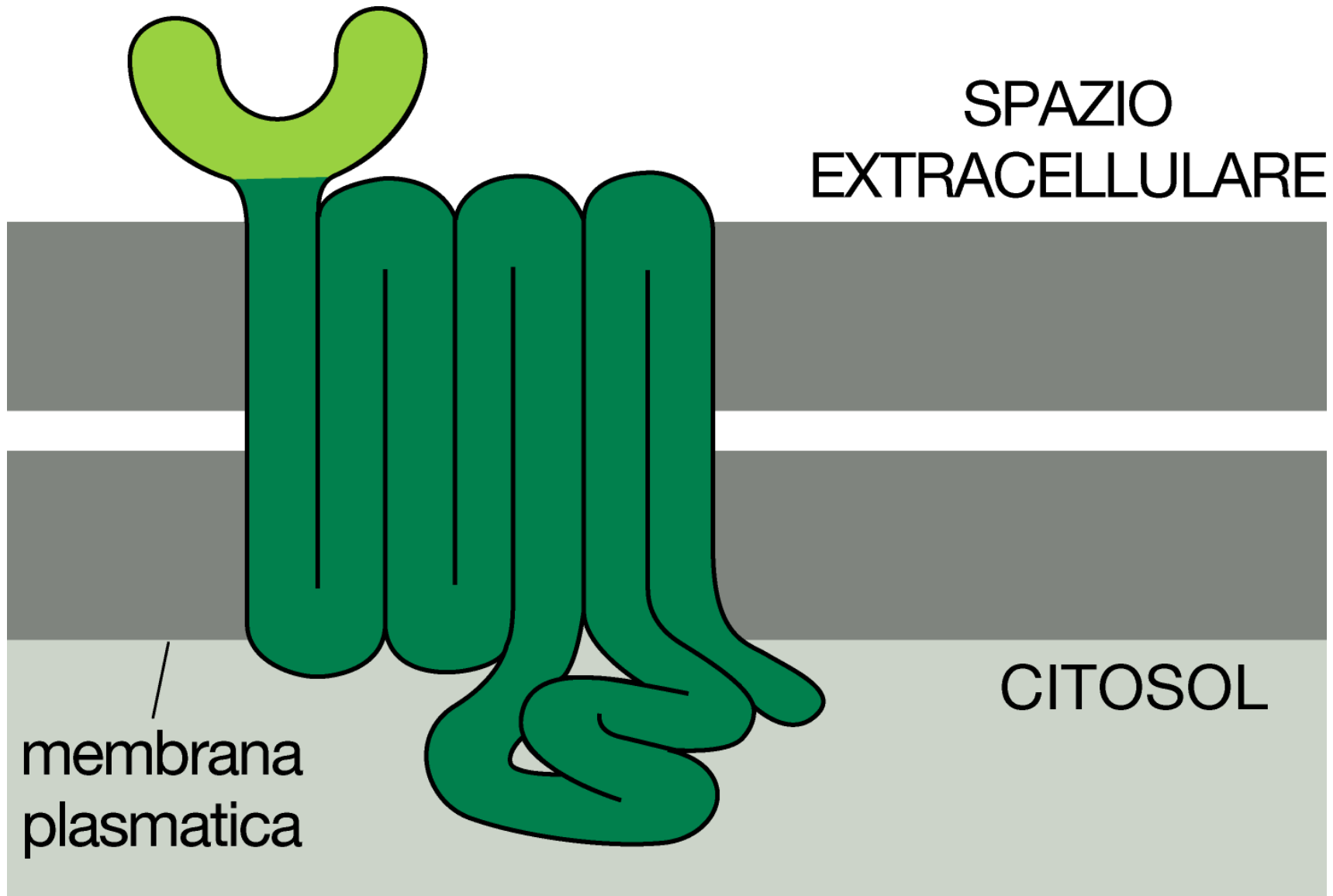
I segnali extracellulari che arrivano ai recettori accoppiati alle proteine G e ai recettori legati ad enzimi, passano a **molecole intracellulari**, per lo più **proteine** ma anche **piccole molecole** come GMP ciclico, AMP ciclico e  $\text{Ca}^{2+}$

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**

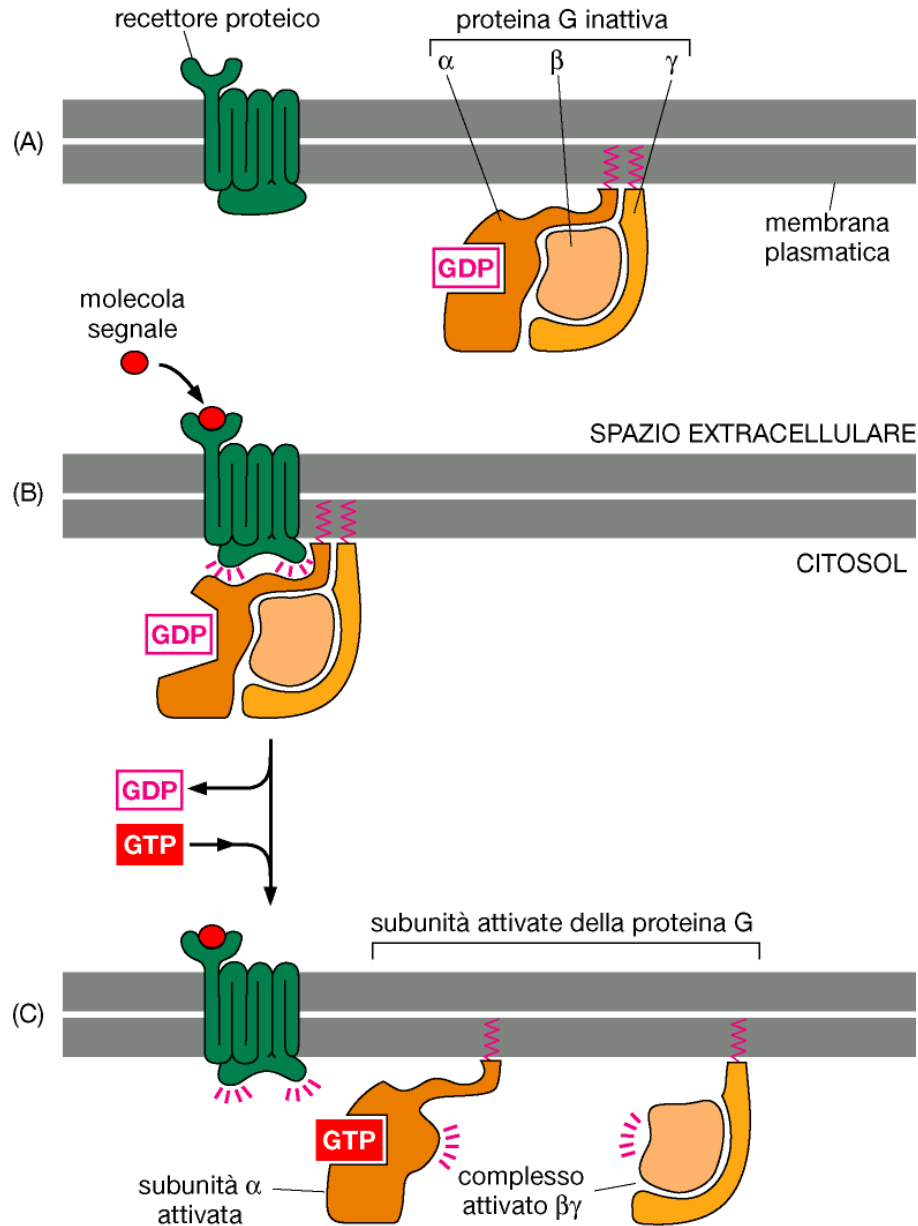


# RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G

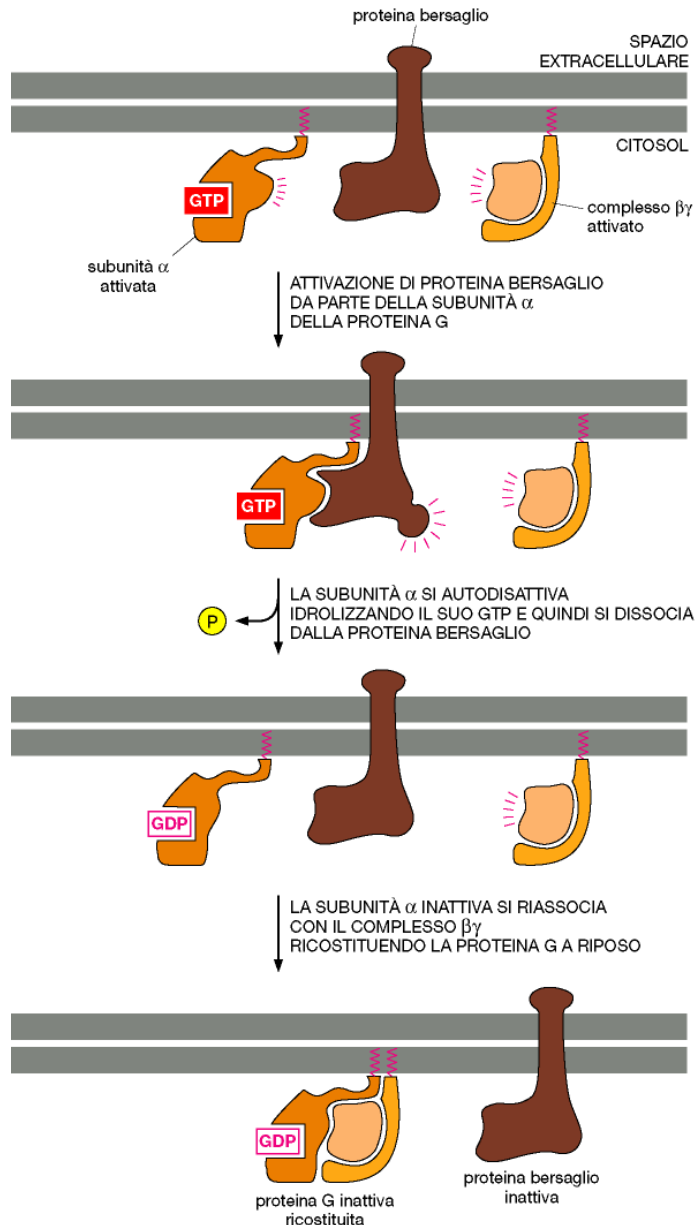
Costituiscono la **più grande famiglia di recettori di superficie**



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



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

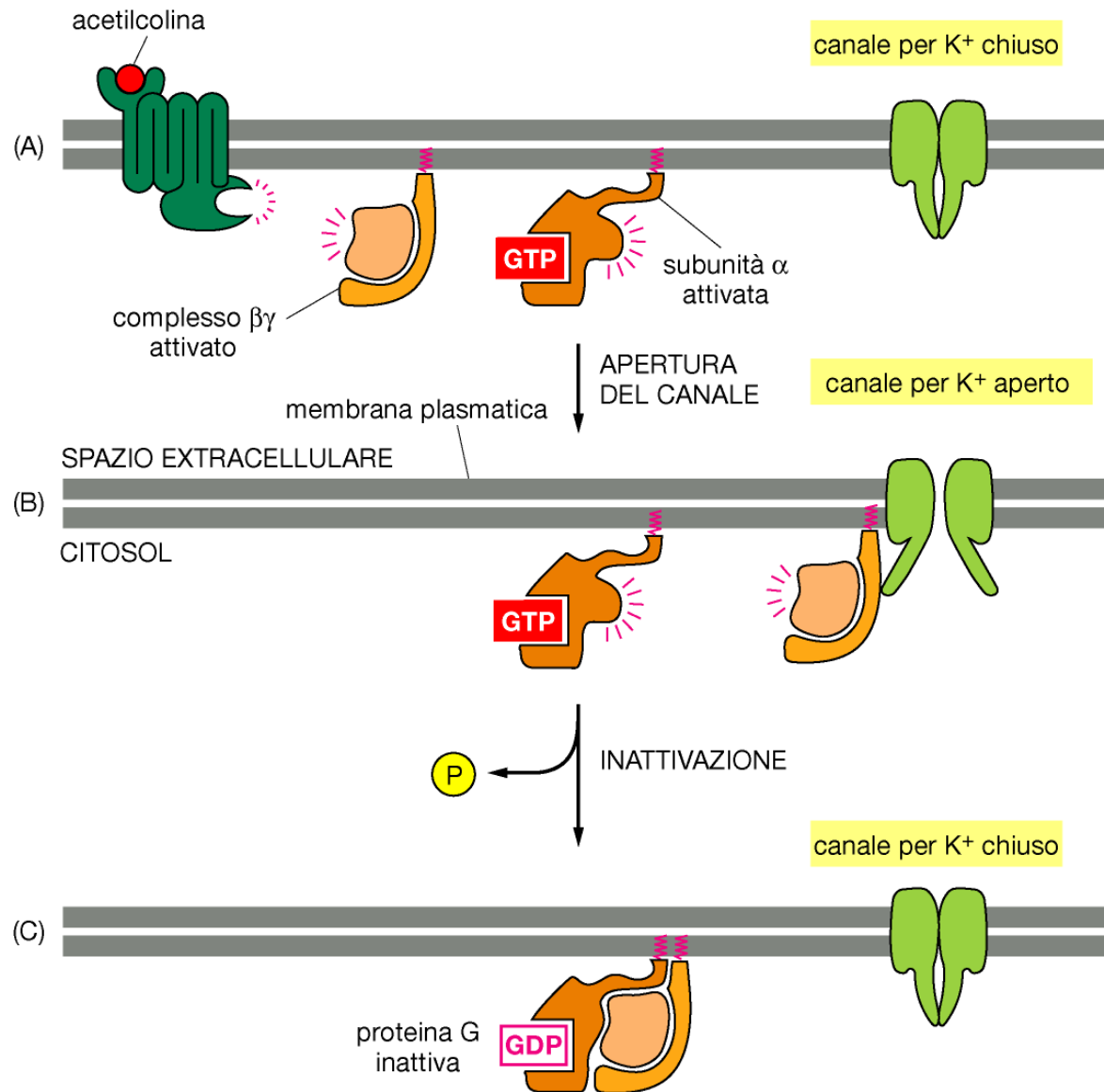


La **tossina colerica (*Vibrio cholerae*)** agisce a livello intestinale, modificando la **subunità  $\alpha$**  di una proteina  $G_s$  (che stimola l'adenil ciclasi) che quindi **non idrolizza più GTP**; si **continua a trasmettere il segnale**, dalla cellula escono  $Cl^-$  ed acqua, con conseguente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

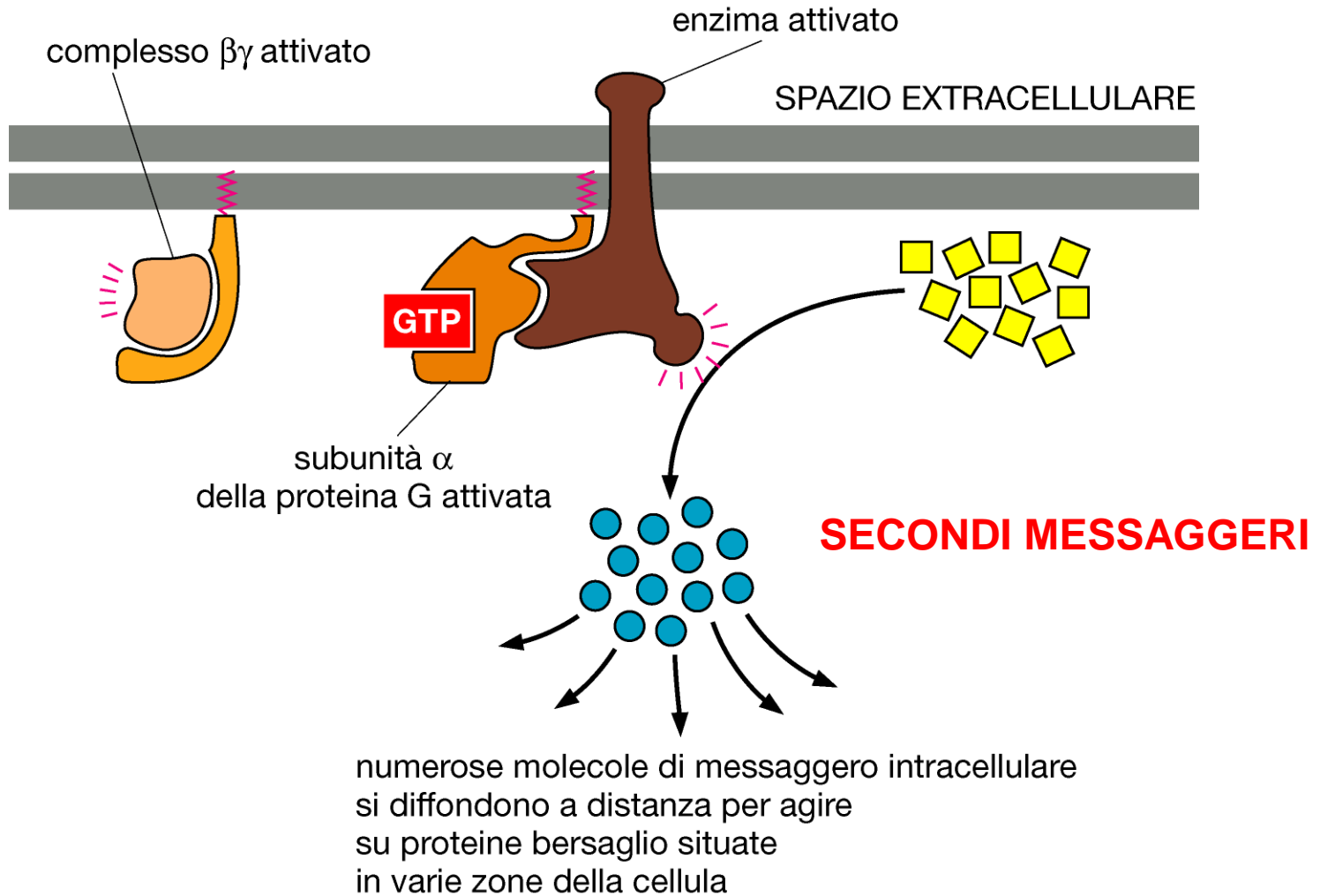
La **tossina pertussica (*Bordetella pertussis*)** modifica a livello polmonare la **subunità  $\alpha$**  di una proteina  $G_i$  (che inibisce l'adenil ciclasi), **bloccandola nello stato inattivo legato al GDP** e ne consegue un **segnale prolungato**

# Proteine G e regolazione di canali ionici

Esempio: rallentamento del battito cardiaco

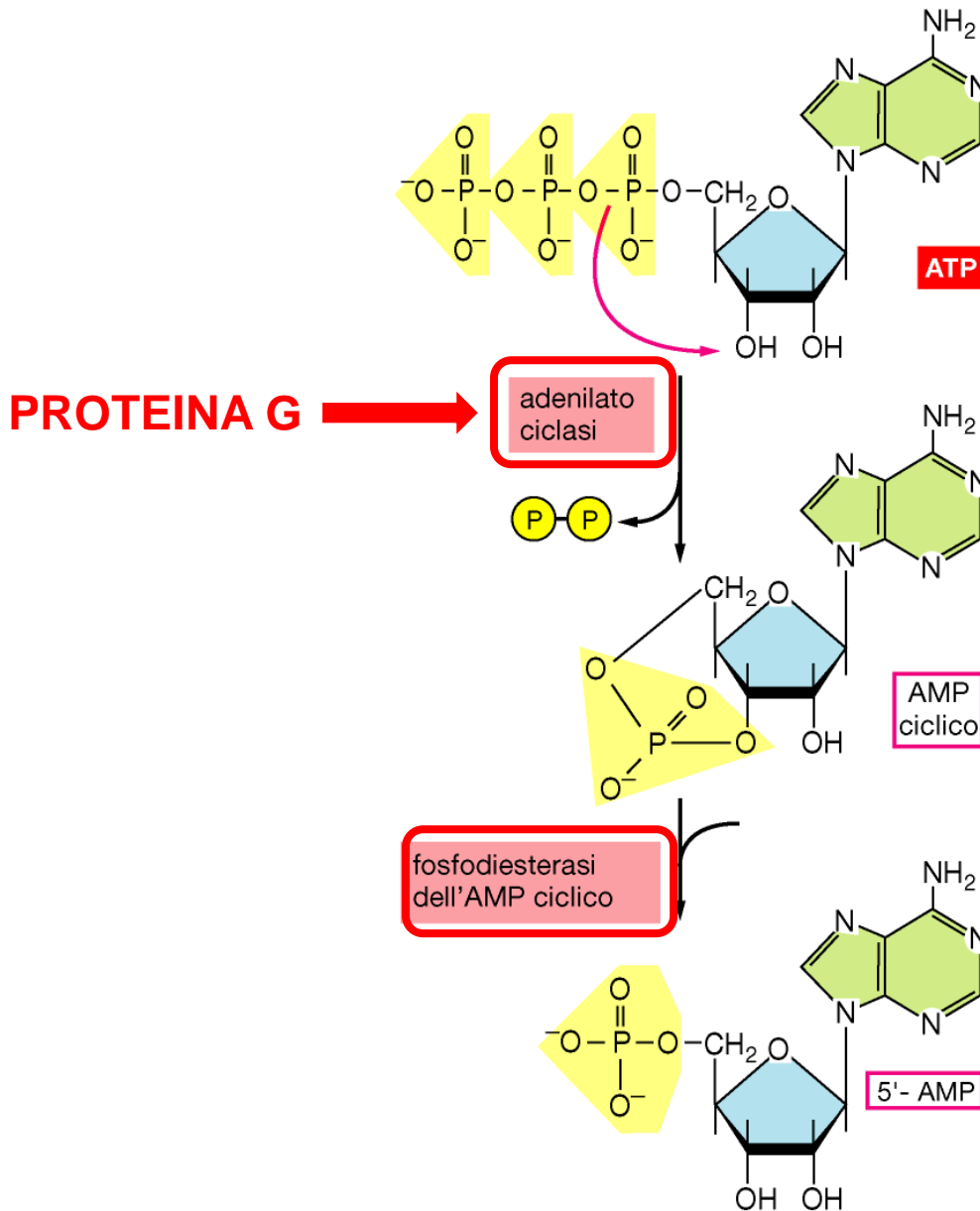


# Proteine G e attivazione di enzimi di membrana



Fra gli enzimi attivati da proteine G sono importanti l'**adenilatociclastasi**, 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

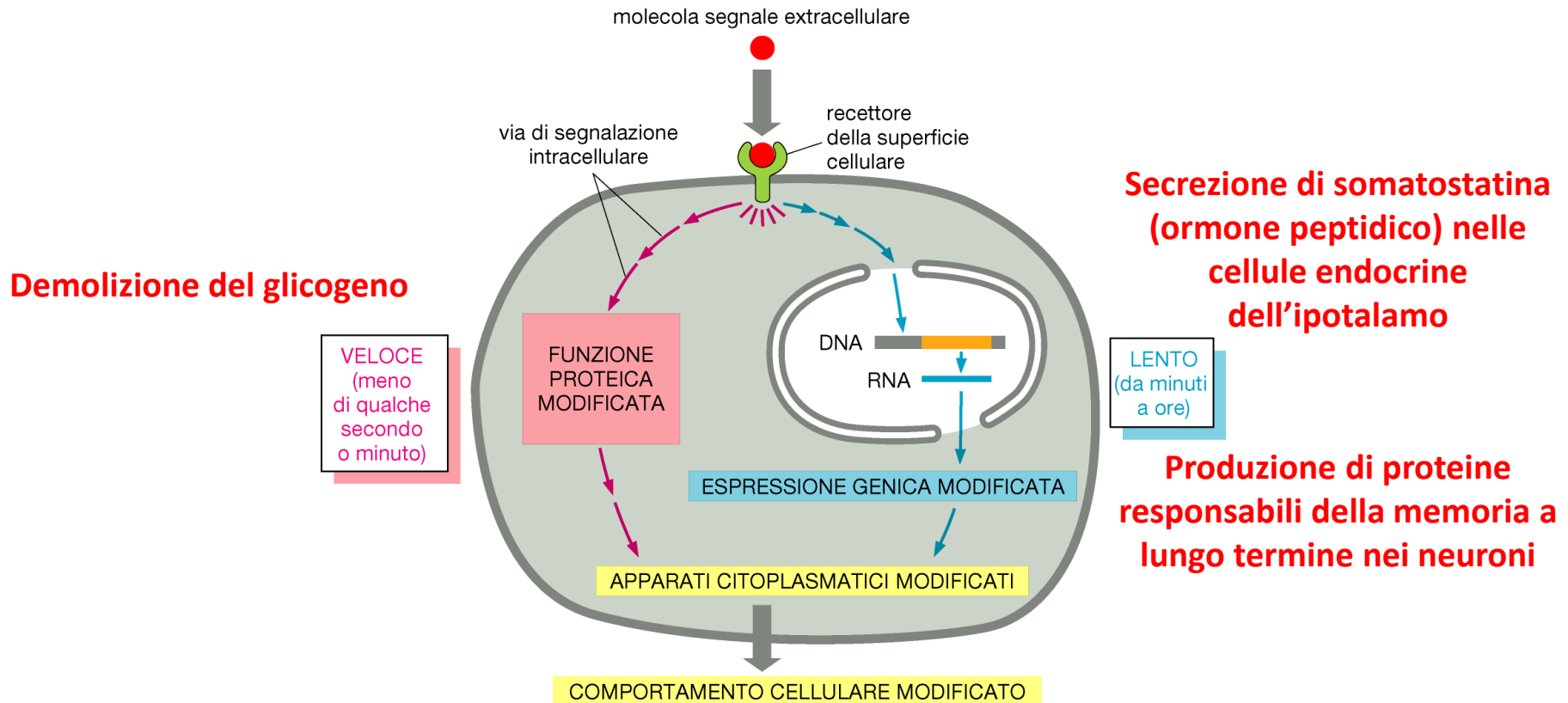
**cAMP è idrosolubile** e porta il segnale a proteine del citosol o negli organelli

Molte risposte cellulari sono mediate da cAMP

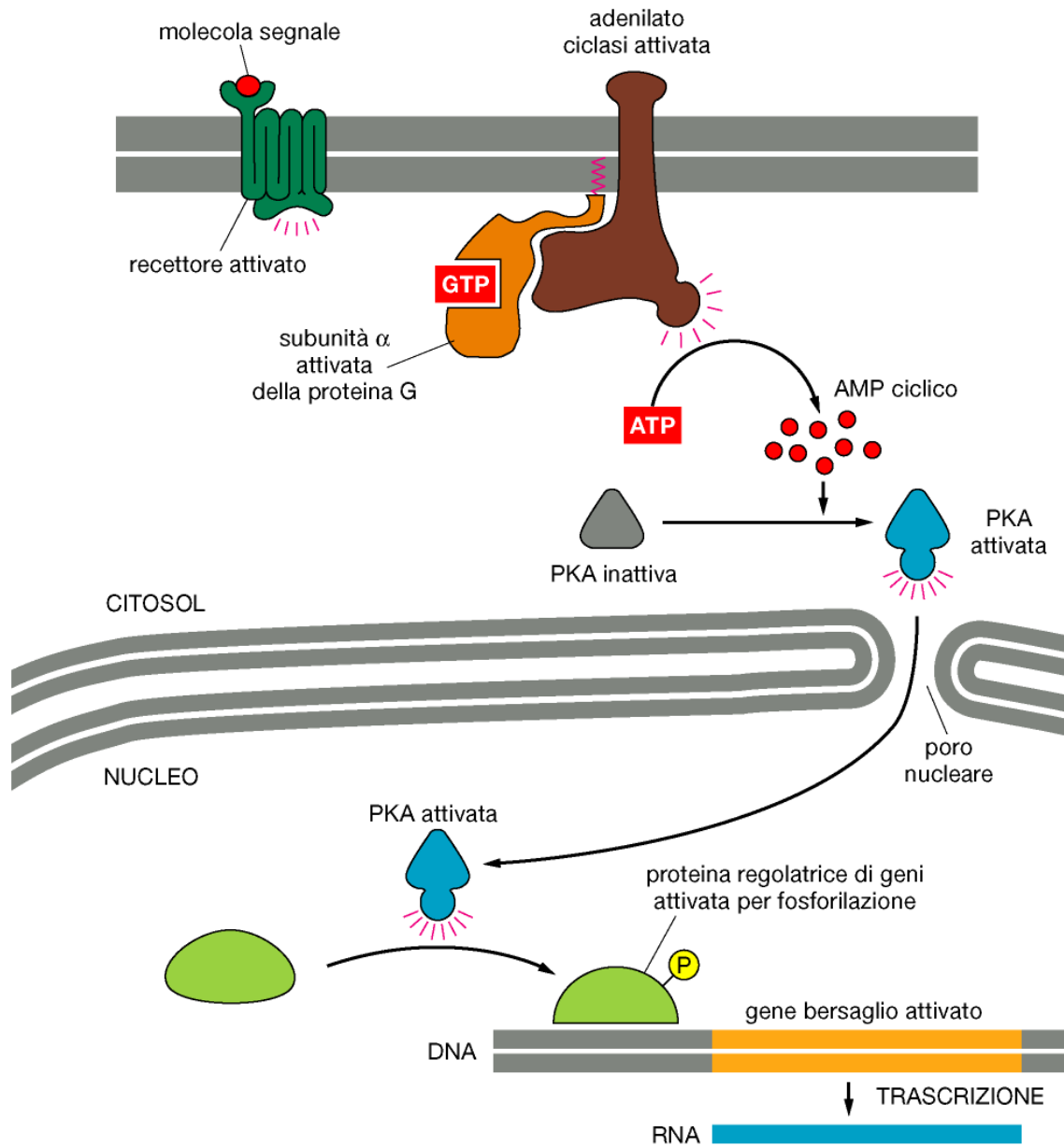
Ad esempio l'**adrenalina**, prodotta dalle ghiandole surrenali quando una persona è spaventata o eccitata, determina un aumento della concentrazione di cAMP. Questo nelle cellule del muscolo scheletrico porta alla **demolizione del glicogeno**, nel tessuto adiposo alla **demolizione dei trigliceridi**

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**

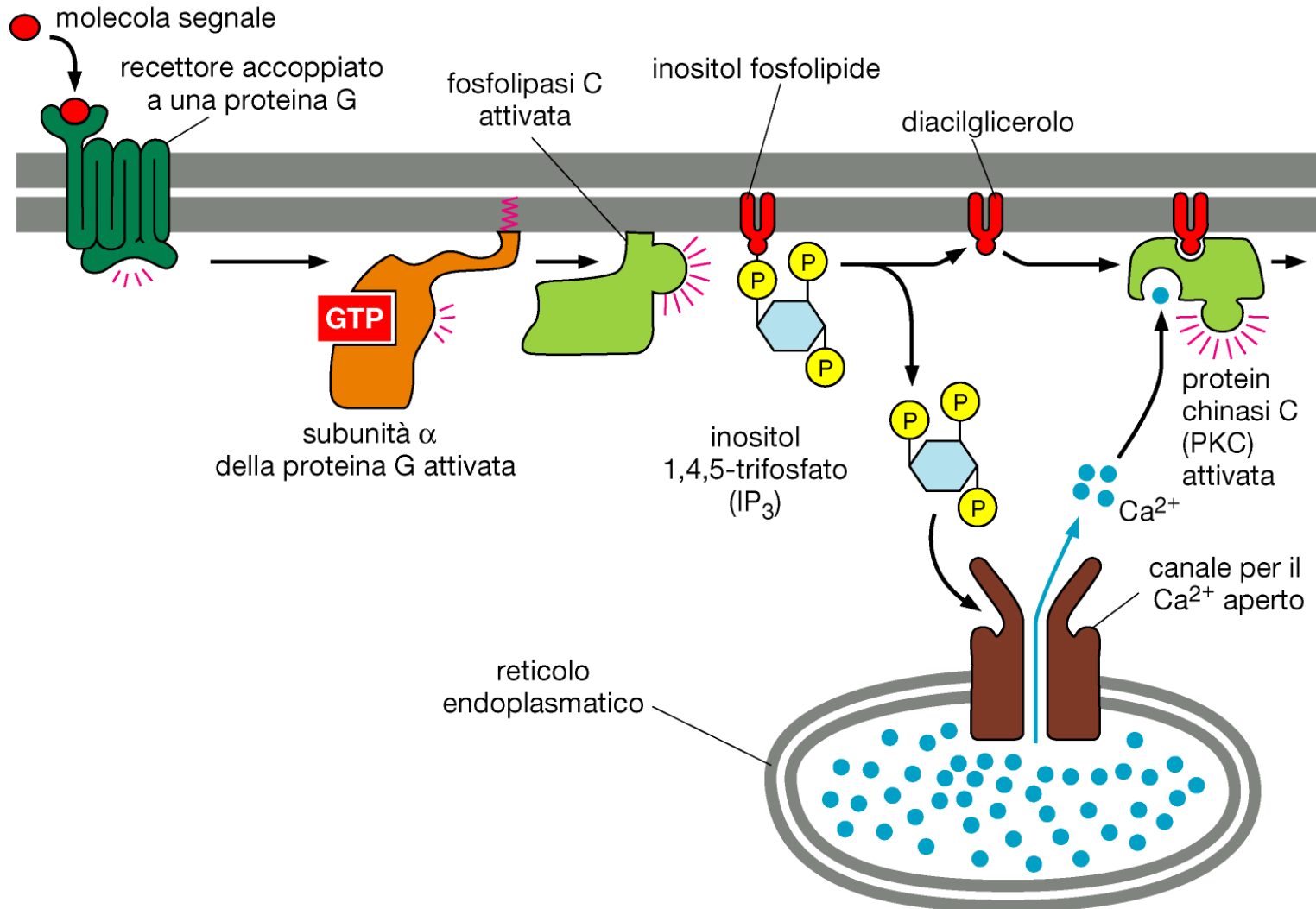


# Attivazione della trascrizione genica tramite aumento della concentrazione di cAMP



# 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**



## Ca<sup>2+</sup>

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

Quando un segnale apre i canali **Ca<sup>2+</sup>** questo **irrompe nel citosol** generando **modificazioni in proteine citosoliche, proteine leganti lo ione Ca<sup>2+</sup>**

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 Ca<sup>2+</sup>/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**

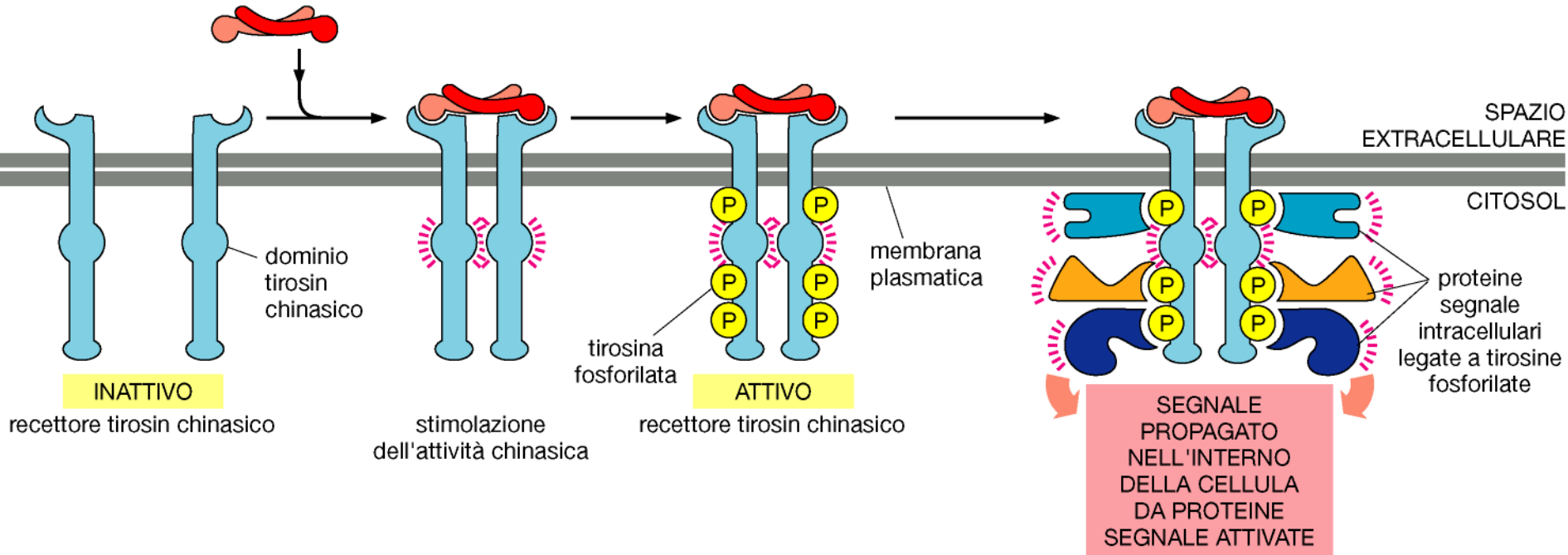
Molto spesso alla fine questo tipo di risposta porta a **cambiamenti nell'espressione di determinati geni**

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

# Recettori tirosin chinasi

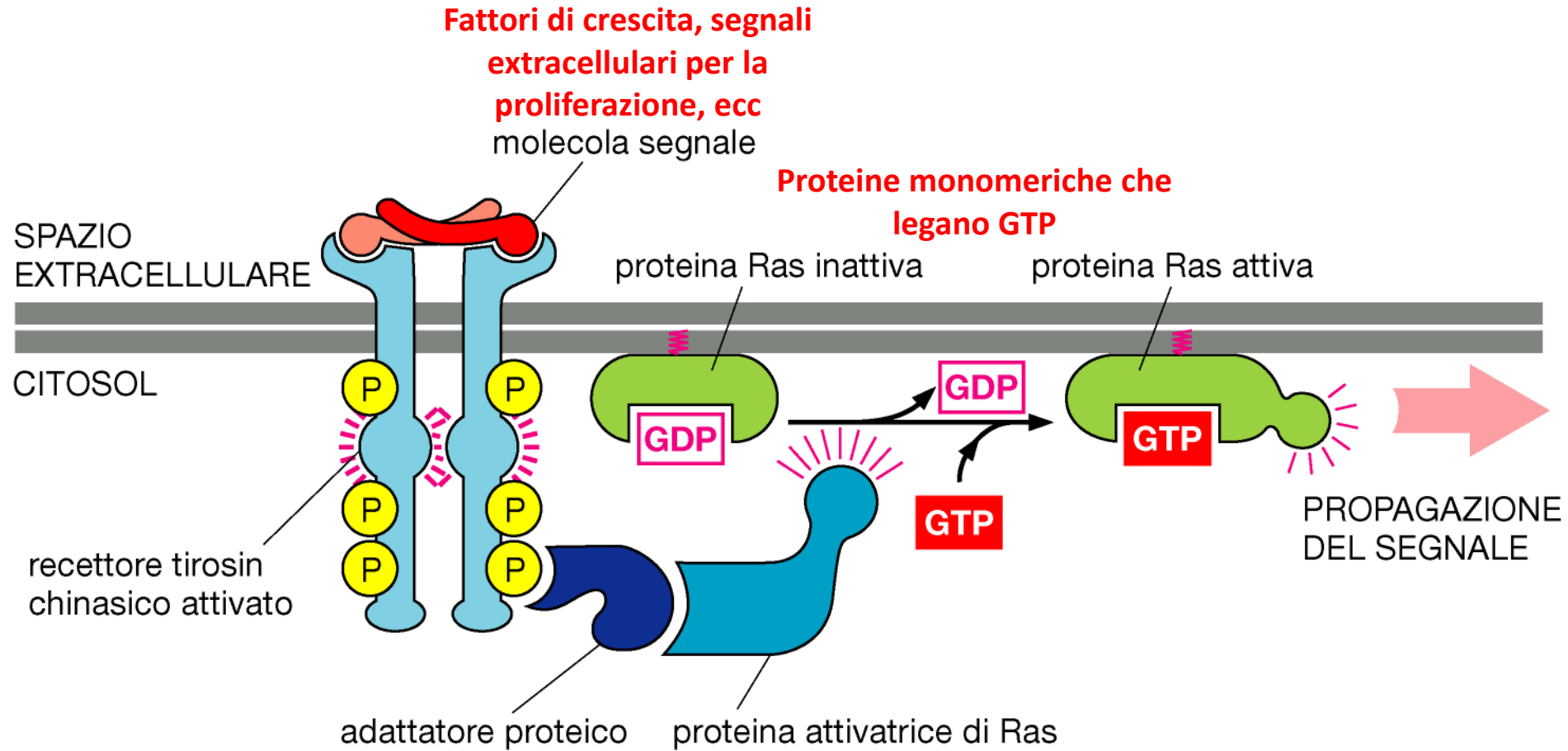
Di solito **attraversano la membrana con un'unica  $\alpha$  elica**  
Non subiscono cambiamenti conformazionali ma, una volta attivati da  
un segnale extracellulare, **inducono la formazione di dimeri**

molecola segnale in forma dimerica



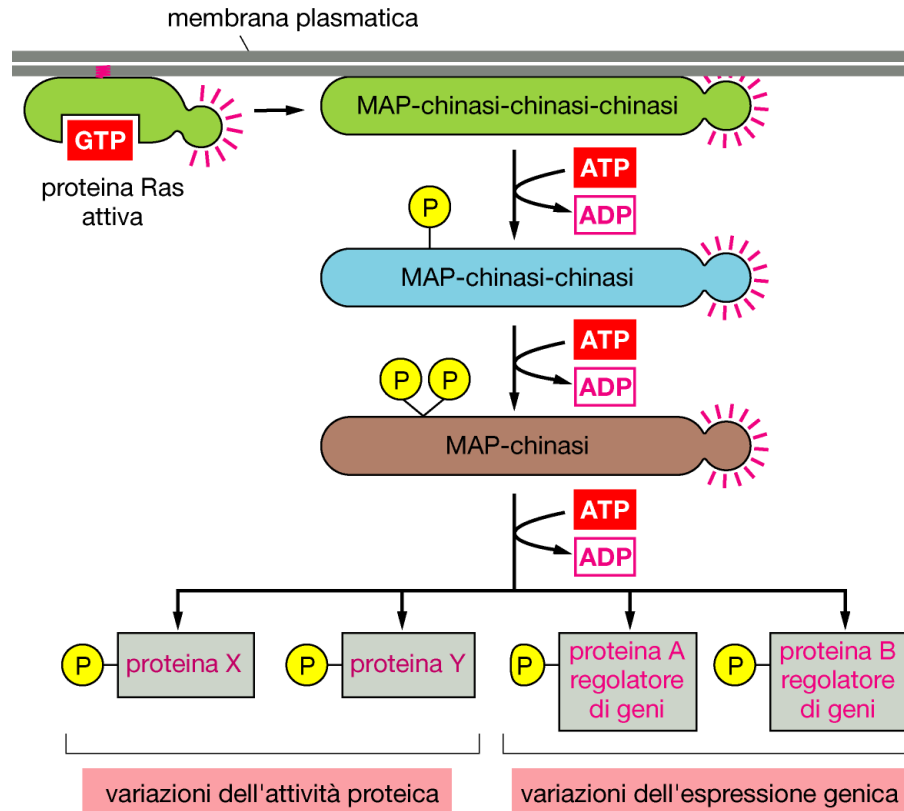
Per **disattivare** il sistema entrano in atto **protein tirosin fosfatasi** o in certi casi i recettori attivati vengono portati per endocitosi ai **lisosomi** e digeriti

# 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**)

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

