

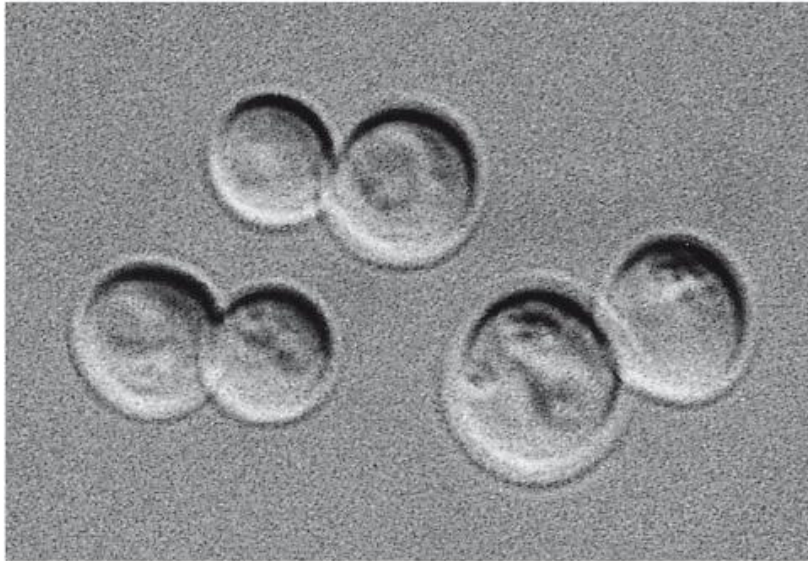
Lezione 6

La segnalazione cellulare

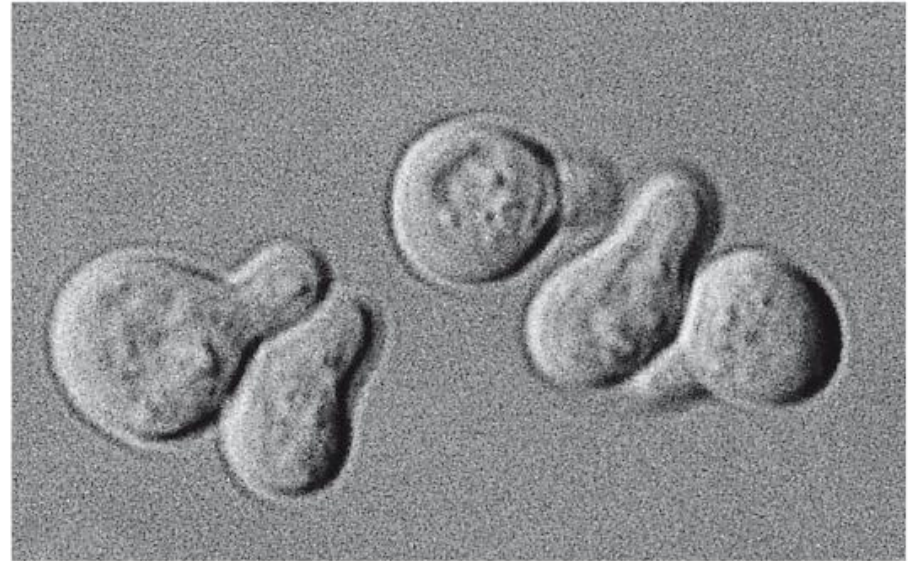
SEGNALAZIONE CELLULARE

Gli esseri viventi elaborano l'informazione proveniente dall'ambiente esterno, spiegata in termini di **segnali**.

Un segnale può essere uno **stimolo fisico**, come la luce o il calore, oppure **chimico** come un ormone



(A)



(B)

10 μm



Le cellule hanno bisogno
di diversi segnali per
sopravvivere



crescere, dividersi,

differenziarsi, ...



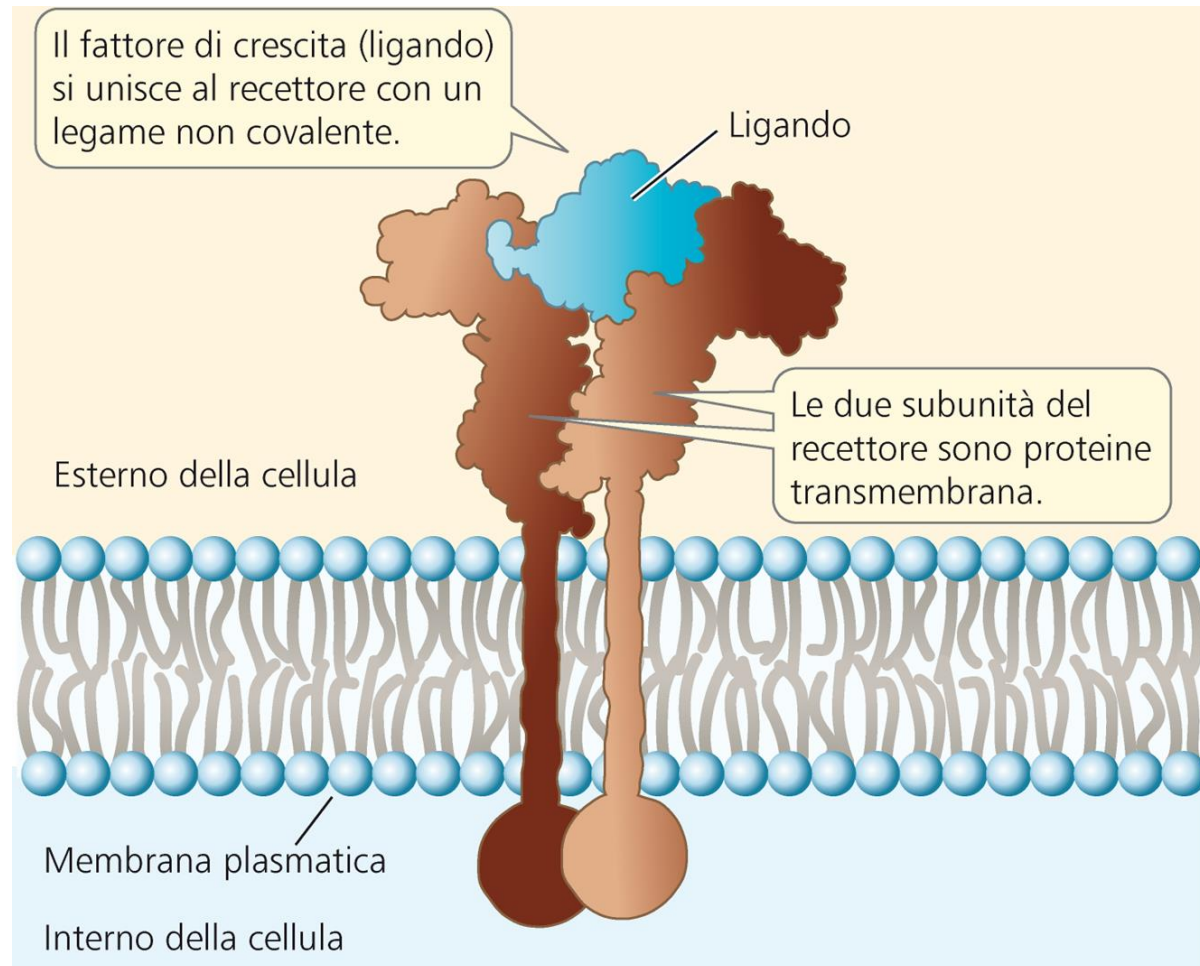
altrimenti vanno
incontro ad un processo
di «suicidio» chiamato



apoptosi

SEGNALAZIONE CELLULARE

Nella comunicazione tra cellule, la **cellula di segnalazione** produce una **molecola segnale**, rilevata da una **cellula bersaglio**, mediante un **recettore**, convertendolo in un **segnale molecolare intracellulare**



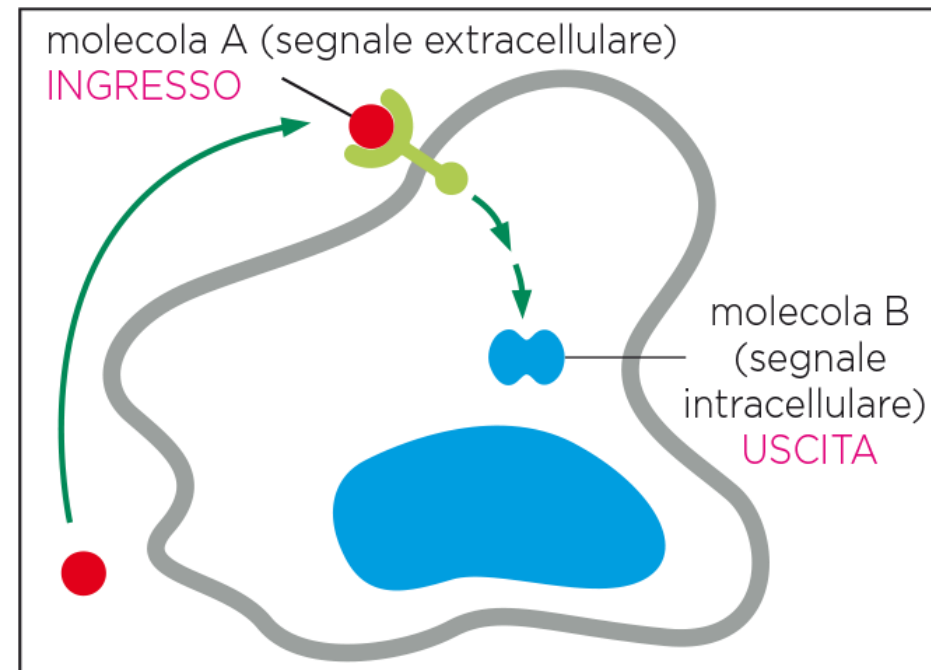
SEGNALAZIONE CELLULARE

Le cellule utilizzano **centinaia di tipi di molecole segnale extracellulari**: Proteine, peptidi, amminoacidi, nucleotidi, derivati degli acidi grassi e persino gas in soluzione.

Ma le basi della comunicazione sono pochissime.

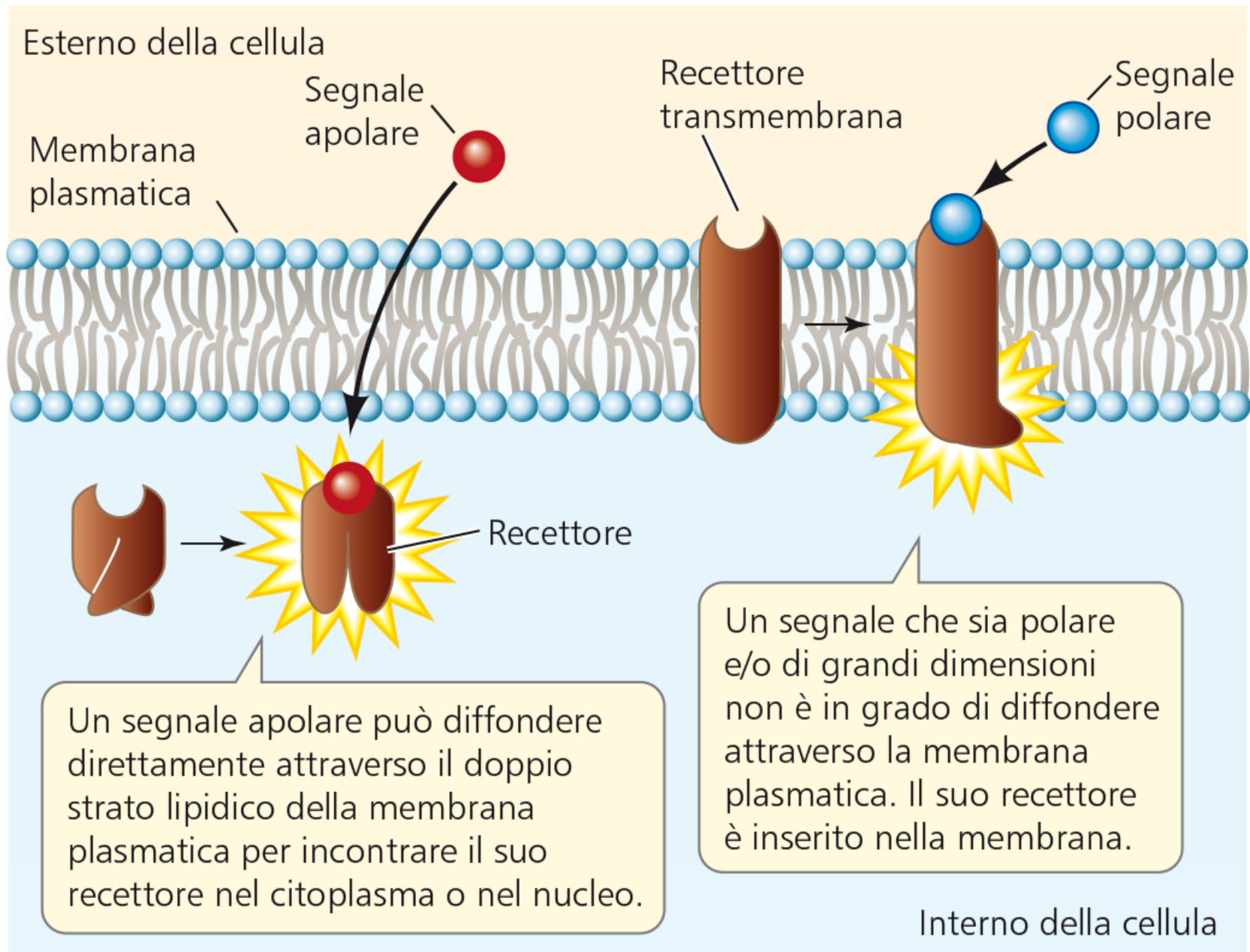


(A)

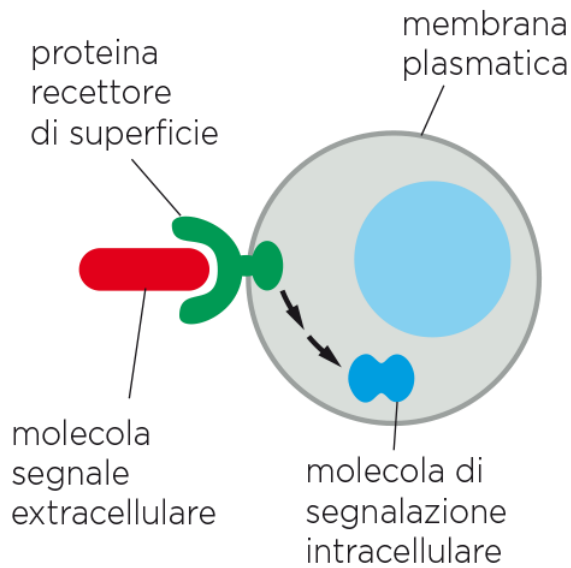


(B)

LE MOLECOLE SEGNALE



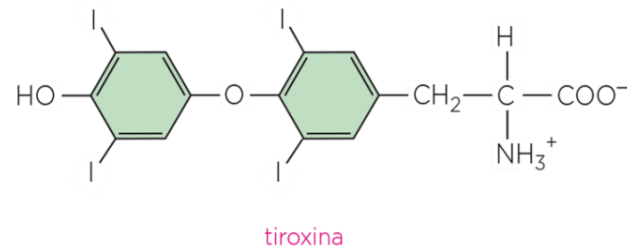
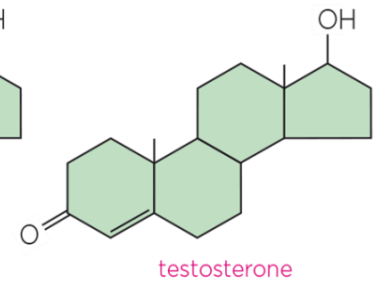
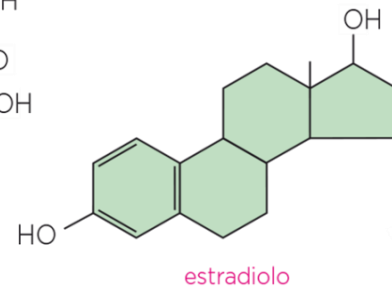
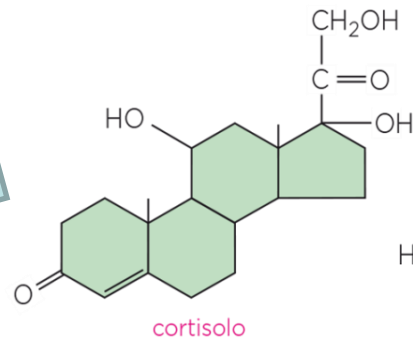
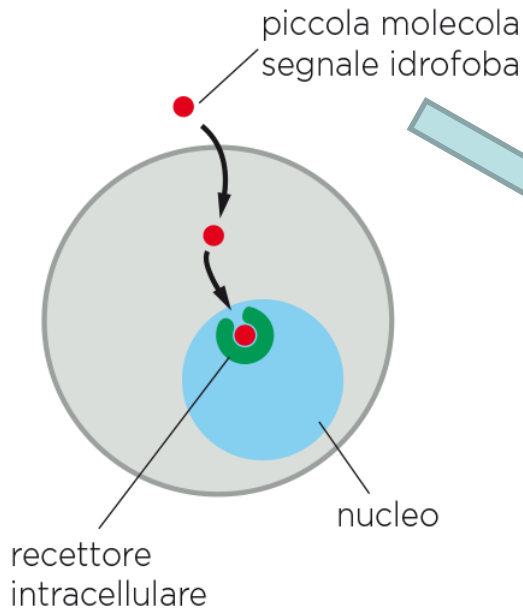
(A) RECETTORI DI SUPERFICIE



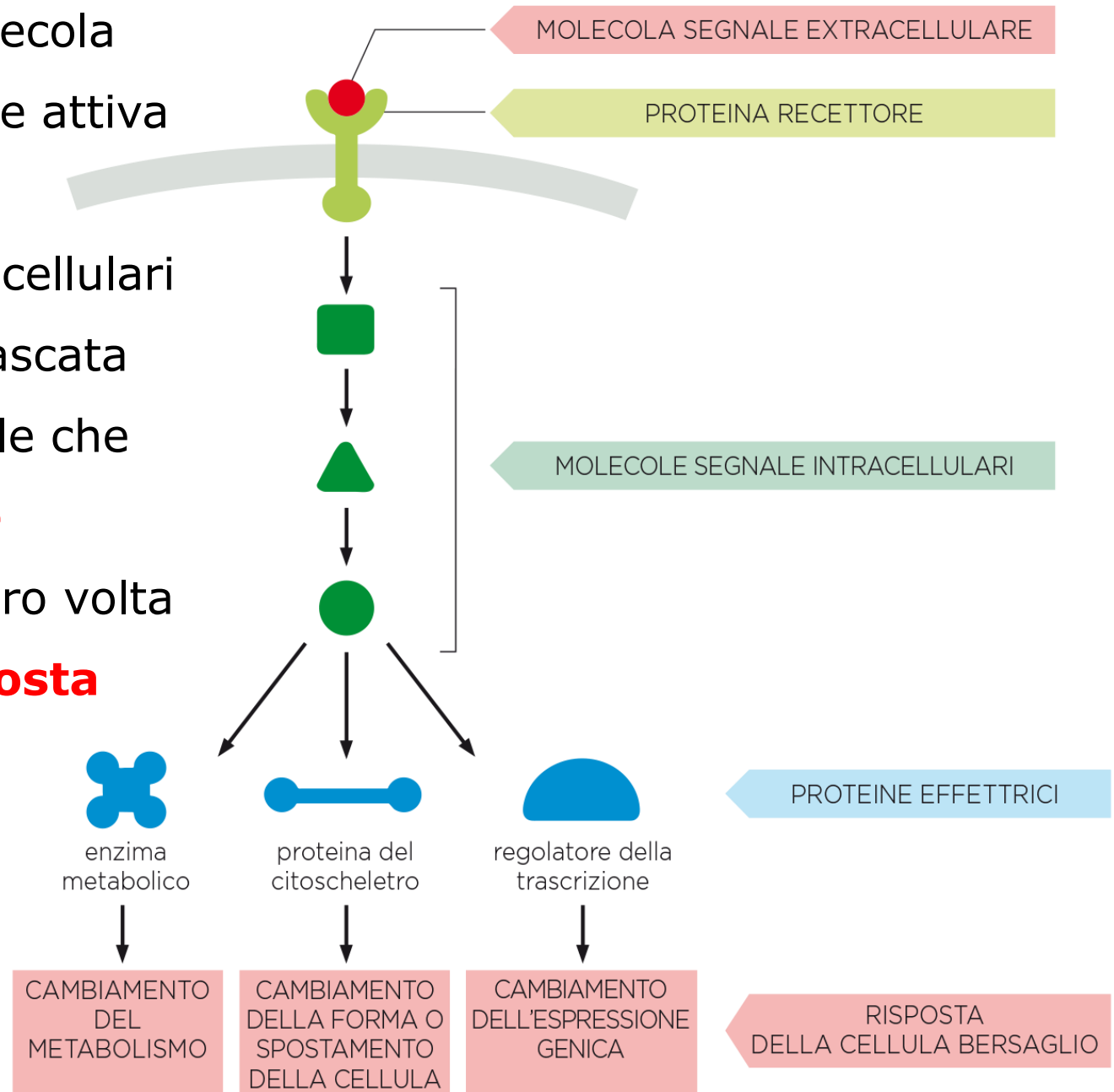
Se la molecola non può attraversare la membrana (A), si legherà ad un **recettore di superficie** che a sua volta genererà una o più molecole segnale intracellulari

Oppure le molecole segnale extracellulari possono legarsi a **recettori citoplasmatici** o intracellulari (B).

(B) RECETTORI INTRACELLULARI



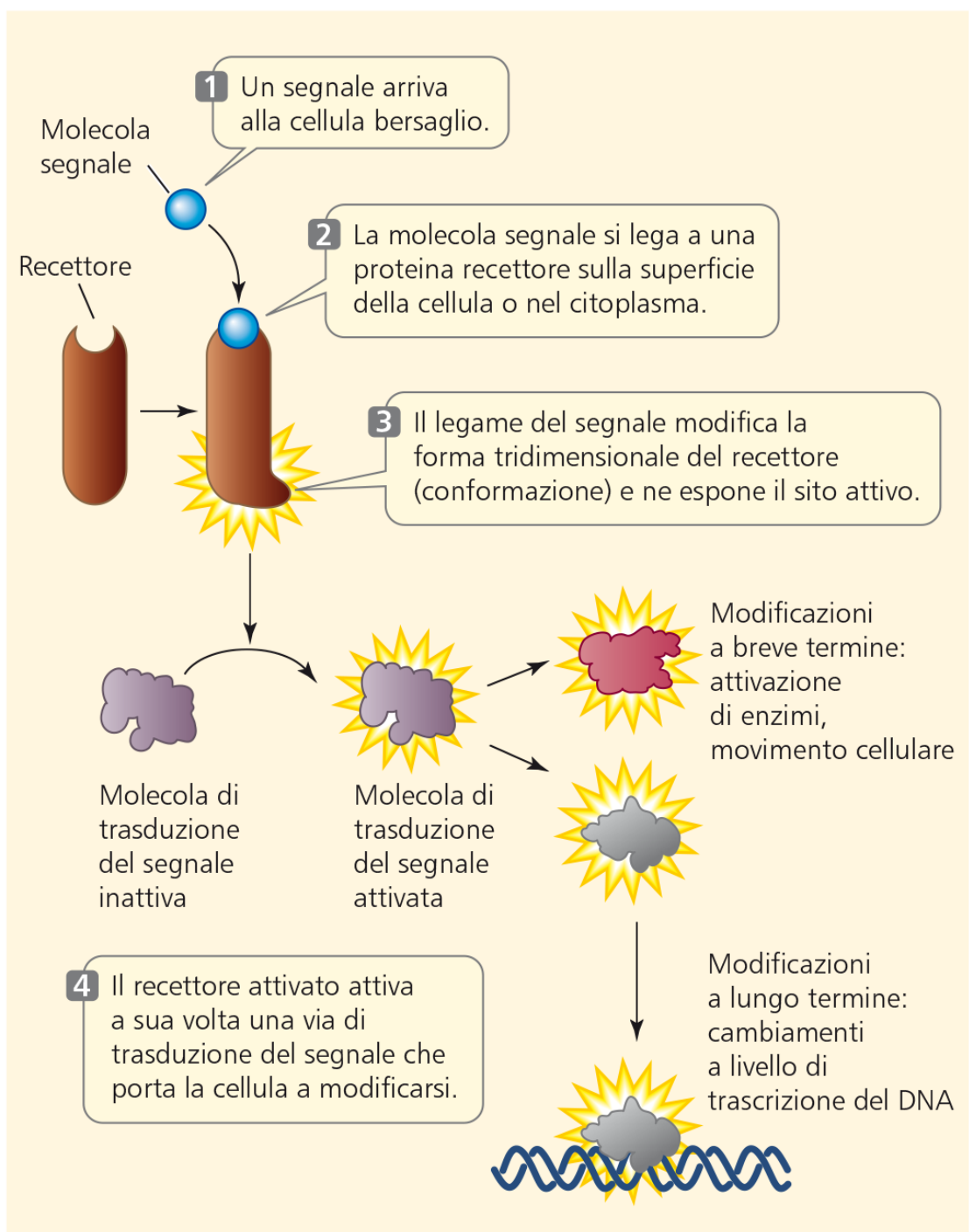
Il **legame** tra molecola segnale e recettore attiva una o più vie di segnalazione intracellulari mediate da una cascata di molecole segnale che attivano **proteine effettrici** che a loro volta provocano la **risposta**



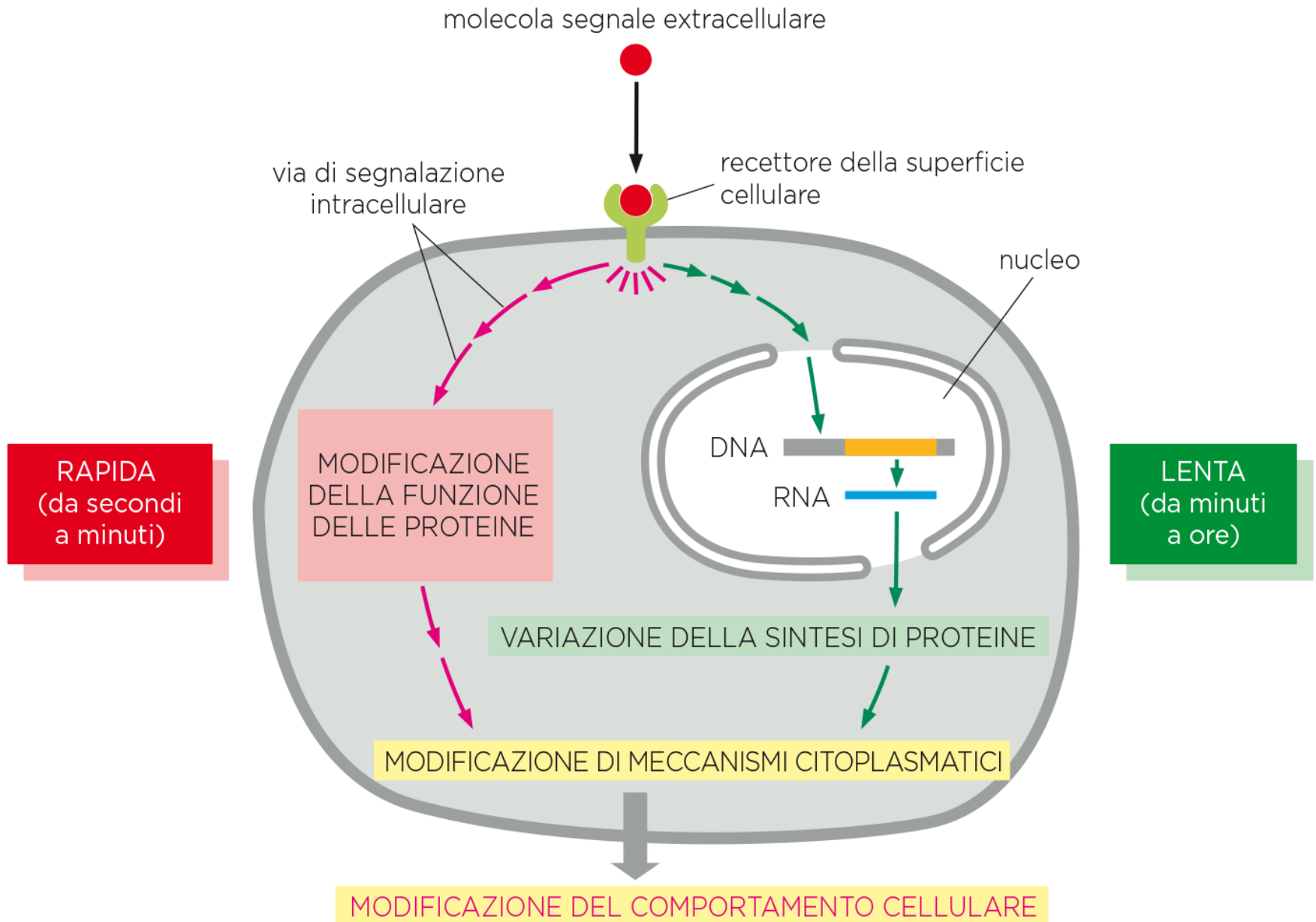
Nello specifico una via di trasduzione del segnale composta da:

- un **segnale**
- un **recettore**
- una **risposta**

Questi meccanismi condividono tutti la **regolazione allosterica**, la modificazione della forma tridimensionale di una proteina in seguito a legame con una molecola



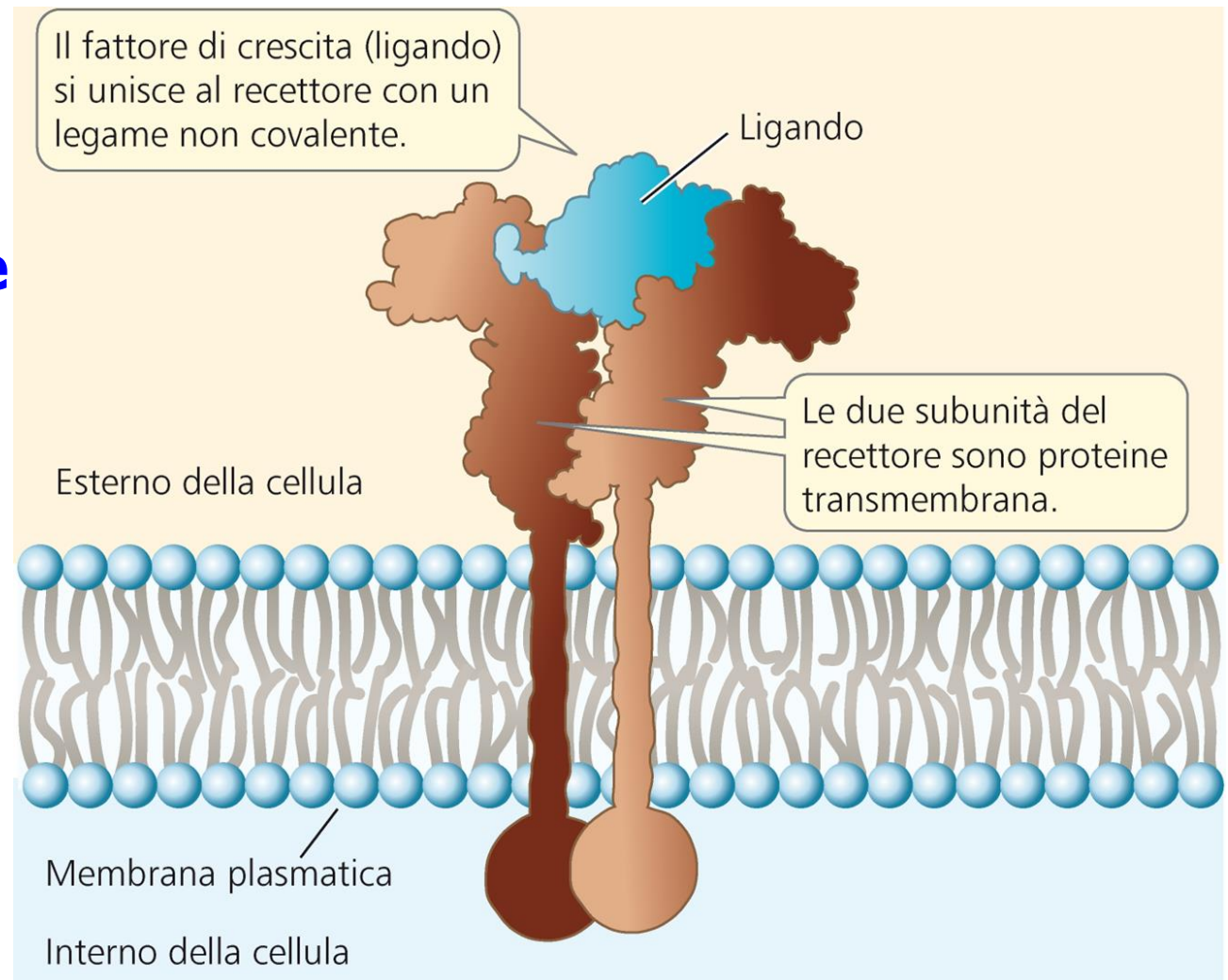
I segnali extracellulari possono agire rapidamente o lentamente



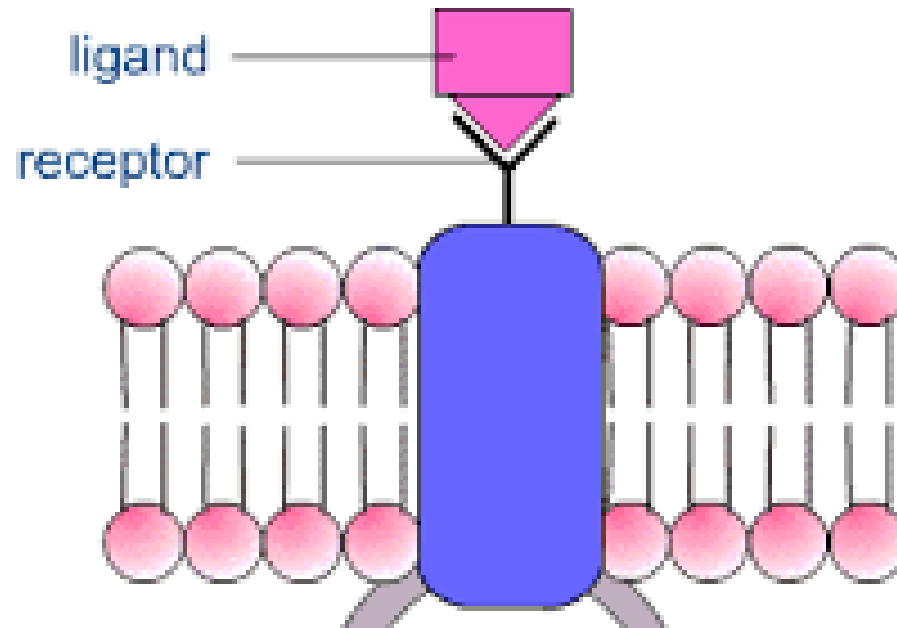
MOLECOLE SEGNALE e RECETTORI

Pur essendo le cellule circondate da centinaia di molecole segnale, ogni tipo cellulare è geneticamente programmato per ricevere **solo alcuni tipi di segnali**

MOLECOLE e RECETTORI



RECETTORI



La risposta di una cellula ad una determinata molecola segnale dipende in primo luogo dalla presenza di un **recettore specifico per quel segnale**. Producendo solo alcuni tipi di recettori, la cellula limita i segnali che possono influenzarla. Generalmente un recettore è attivato solo da uno **specifico segnale**.

RECETTORI

Diverse tipologie cellulari possono esprimere differenti tipologie di recettori per la stessa molecola segnale, con risposte diverse.

I recettori possono essere classificati in base alla localizzazione ed alla funzione. Abbiamo già visto come, in base alla molecola ligando, si differenzino in

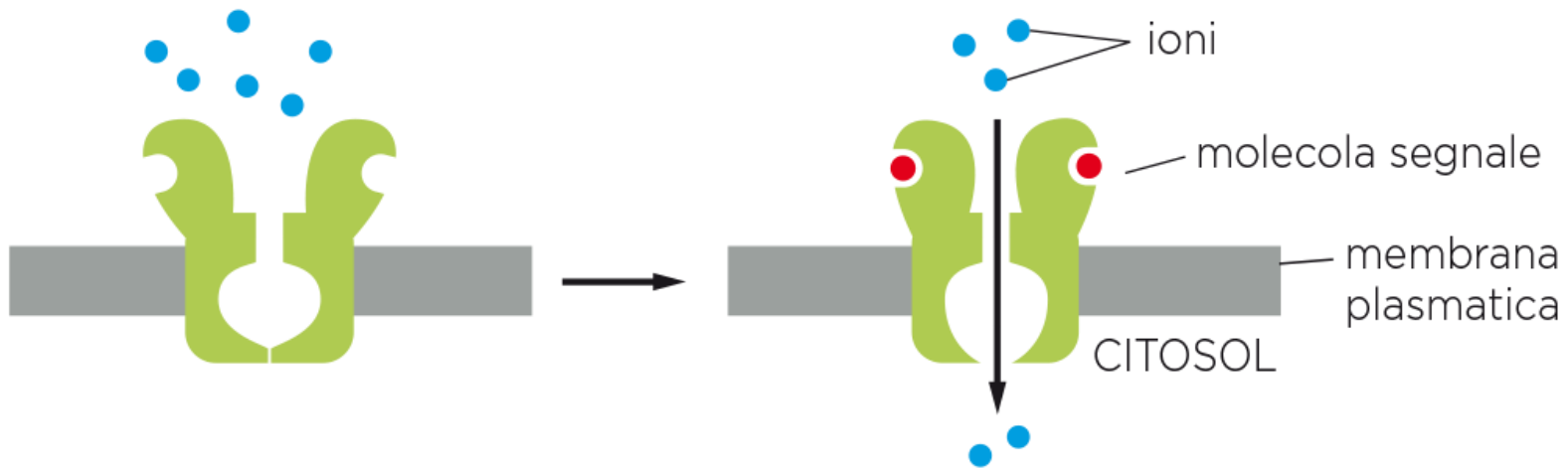
- ✓ **recettori citoplasmatici**

- ✓ **recettori di membrana**

Quelli di membrana sono chiamati anche **recettori di superficie** e sono raggruppati in **3 classi principali**.

RECETTORI ACCOPPIATI A CANALI IONICI

RECETTORI ACCOPPIATI A CANALI IONICI

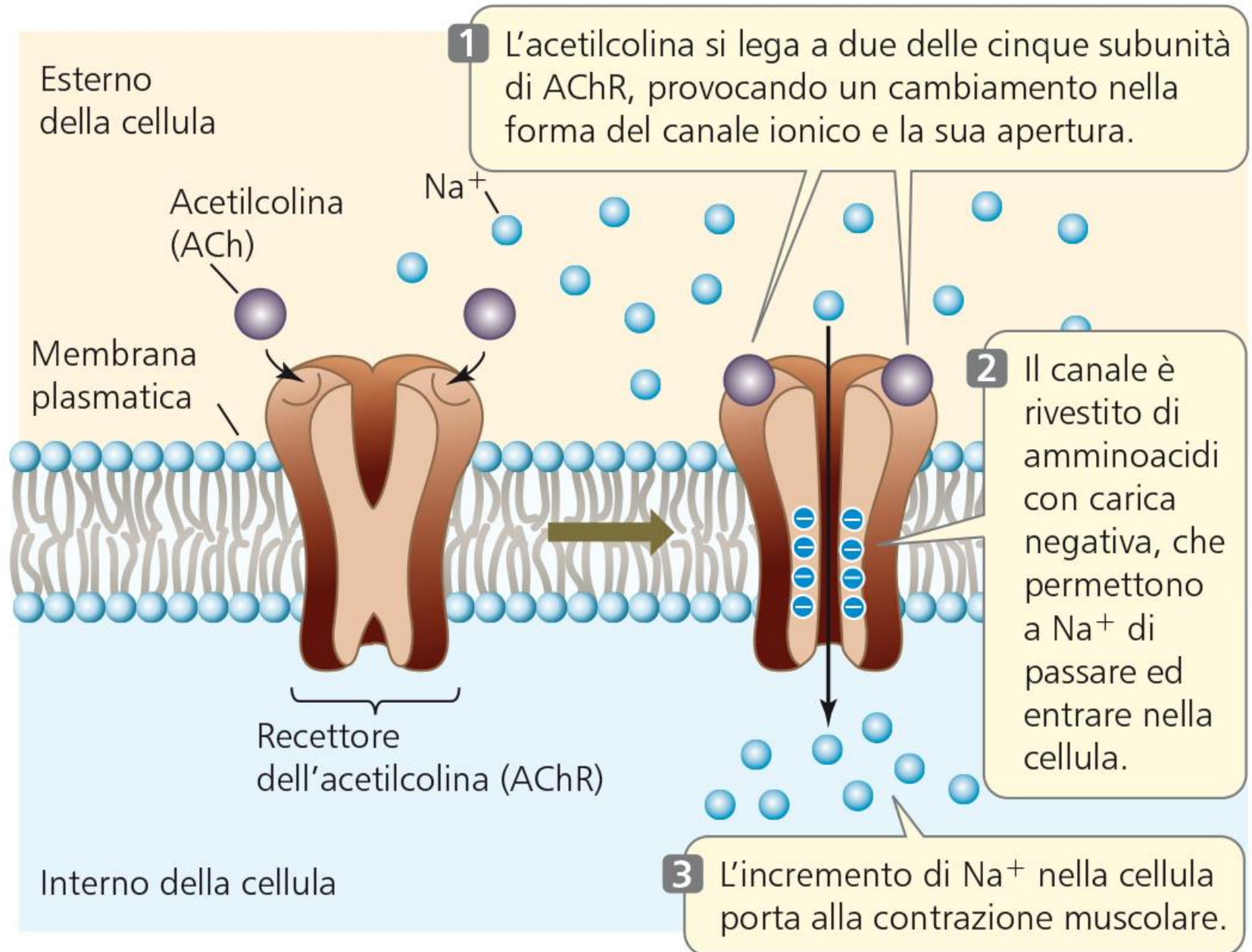


Come abbiamo visto nel trasporto di membrana ci sono canali ionici che si aprono e si chiudono in risposta al legame della propria molecola segnale extracellulare.

Sono anche detti **canali ionici controllati da trasmettitore**

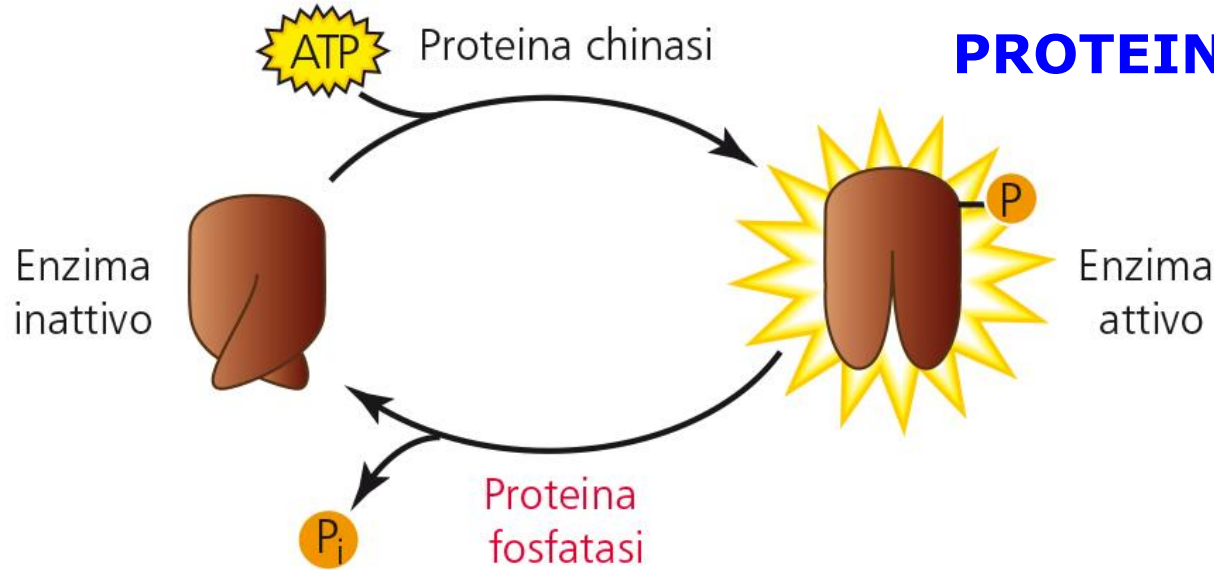
Un esempio è il **recettore dell'acetilcolina**, un canale sodio-ligando dipendente

Esempio: ACETILCOLINA



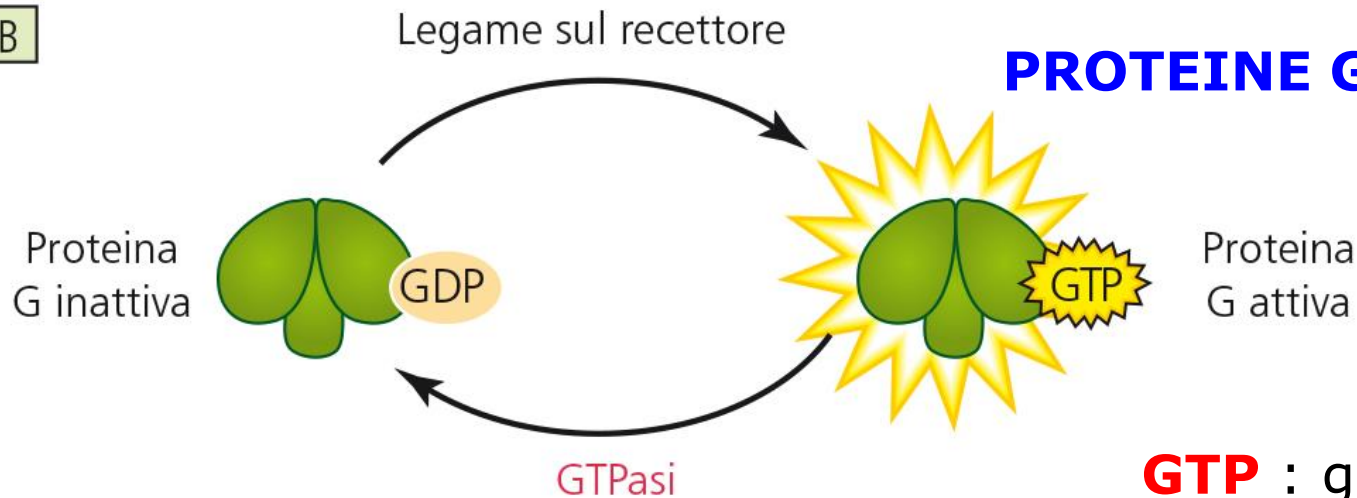
Trasferimento di gruppi fosfato da molecole ad alta energia a specifici substrati, regolando ATTIVAZIONE e DISATTIVAZIONE

A



PROTEIN-CHINASI

B

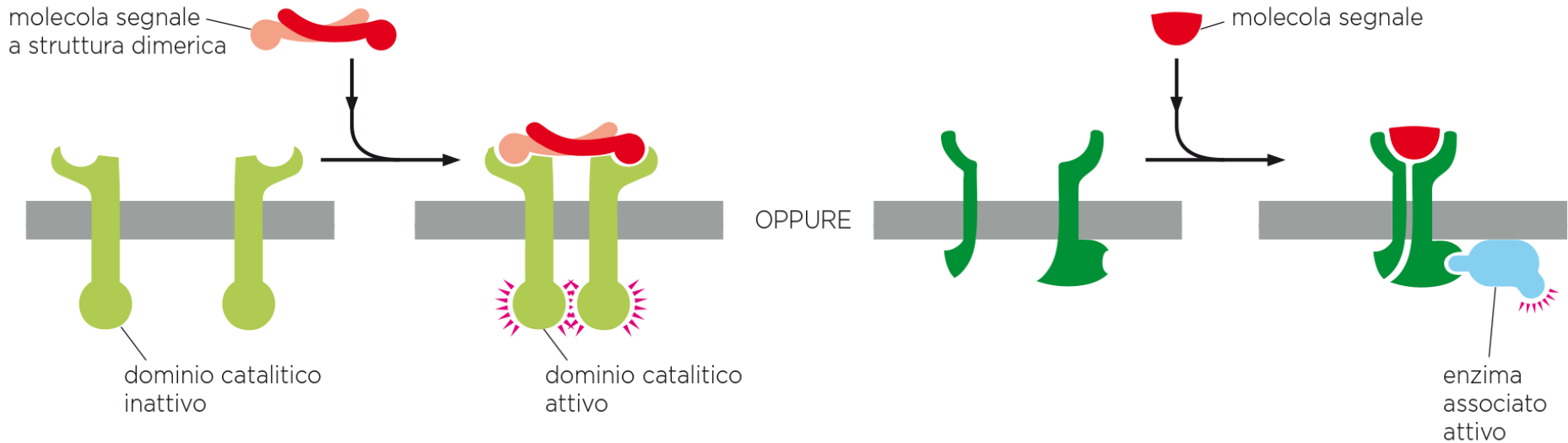


PROTEINE G

GTP : guanositritrifiato

RECETTORI ACCOPPIATI a PROTEINCHINASI

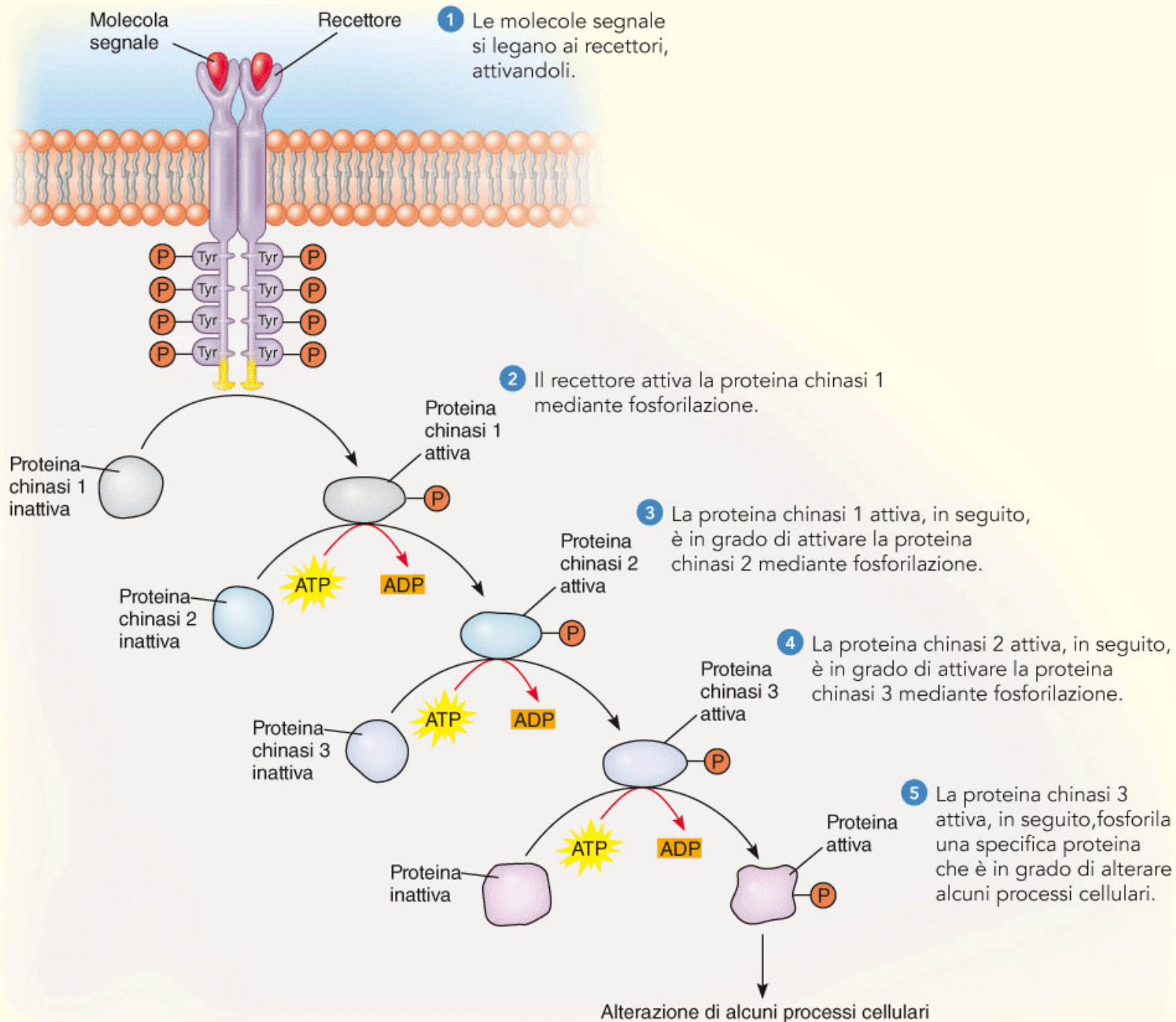
RECETTORI ACCOPPIATI A ENZIMI



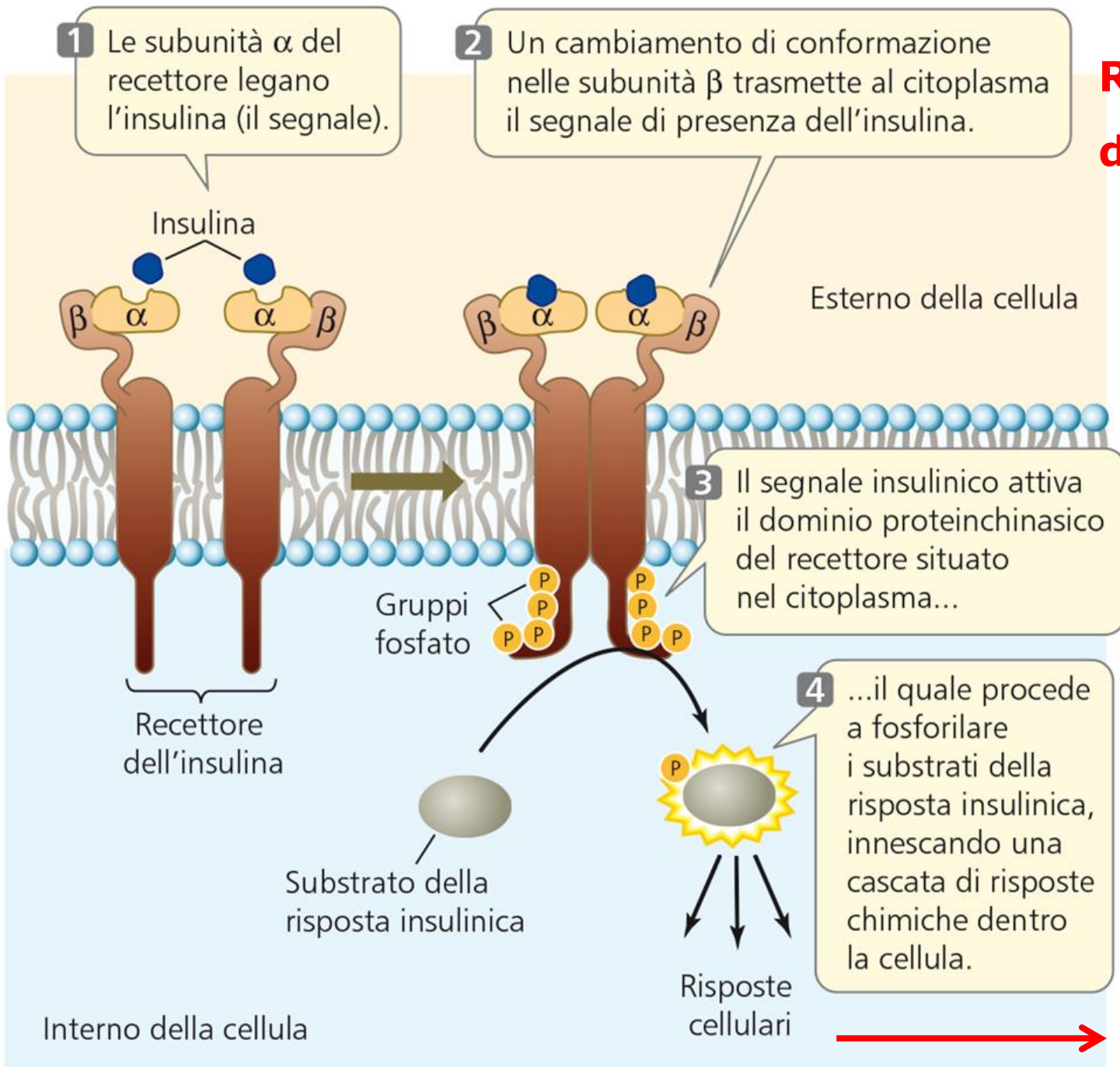
L'unione con la molecola segnale extracellulare **attiva un sito enzimatico** posto sull'altro capo del recettore, dentro la cellula. Molti recettori accoppiati ad enzimi possiedono essi stessi attività catalitica, mentre altri dipendono da un enzima distinto che si associa alla forma attivata del recettore

CASCATA FOSFORILATIVA

- ✓ Cascata di **fosforilazione**
- ✓ **Donatore** del P (fosfato) è **l'ATP**
- ✓ L'addizione di P induce un cambiamento nella molecola (**protein-chinasi**)
- ✓ L'attivazione dell'ultima proteina induce **cambiamenti** in qualche processo molecolare o accensione/spegnimento di geni specifici

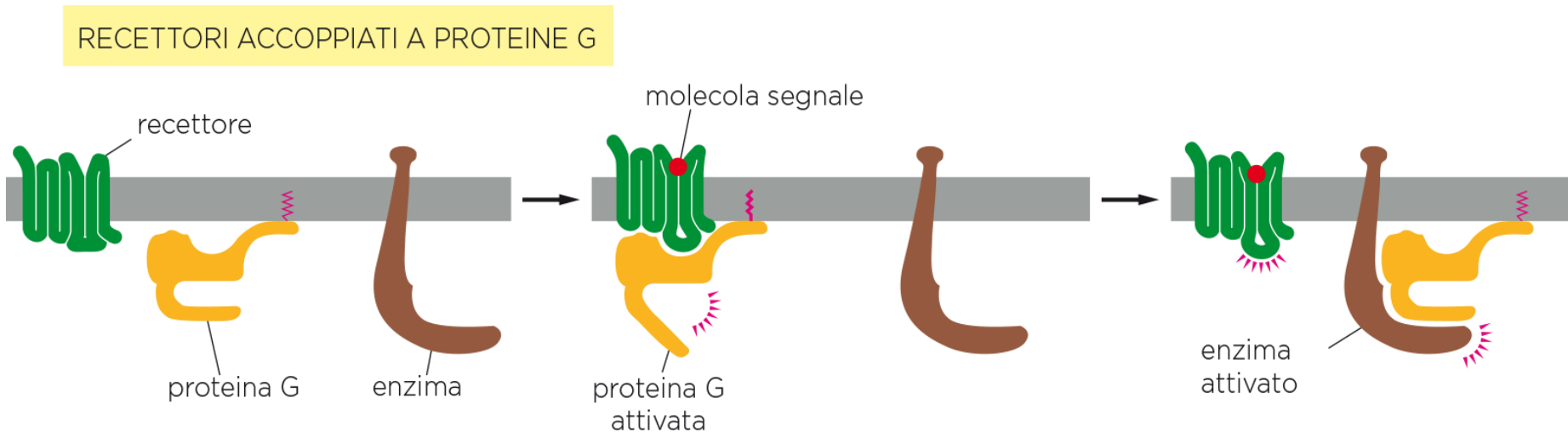


RECETTORE dell'INSULINA



Tra cui
**traslocazione
di GLUT4,**
proteina
**trasportatore
del glucosio**
dal citosol alla
membrana
plasmatica

RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G

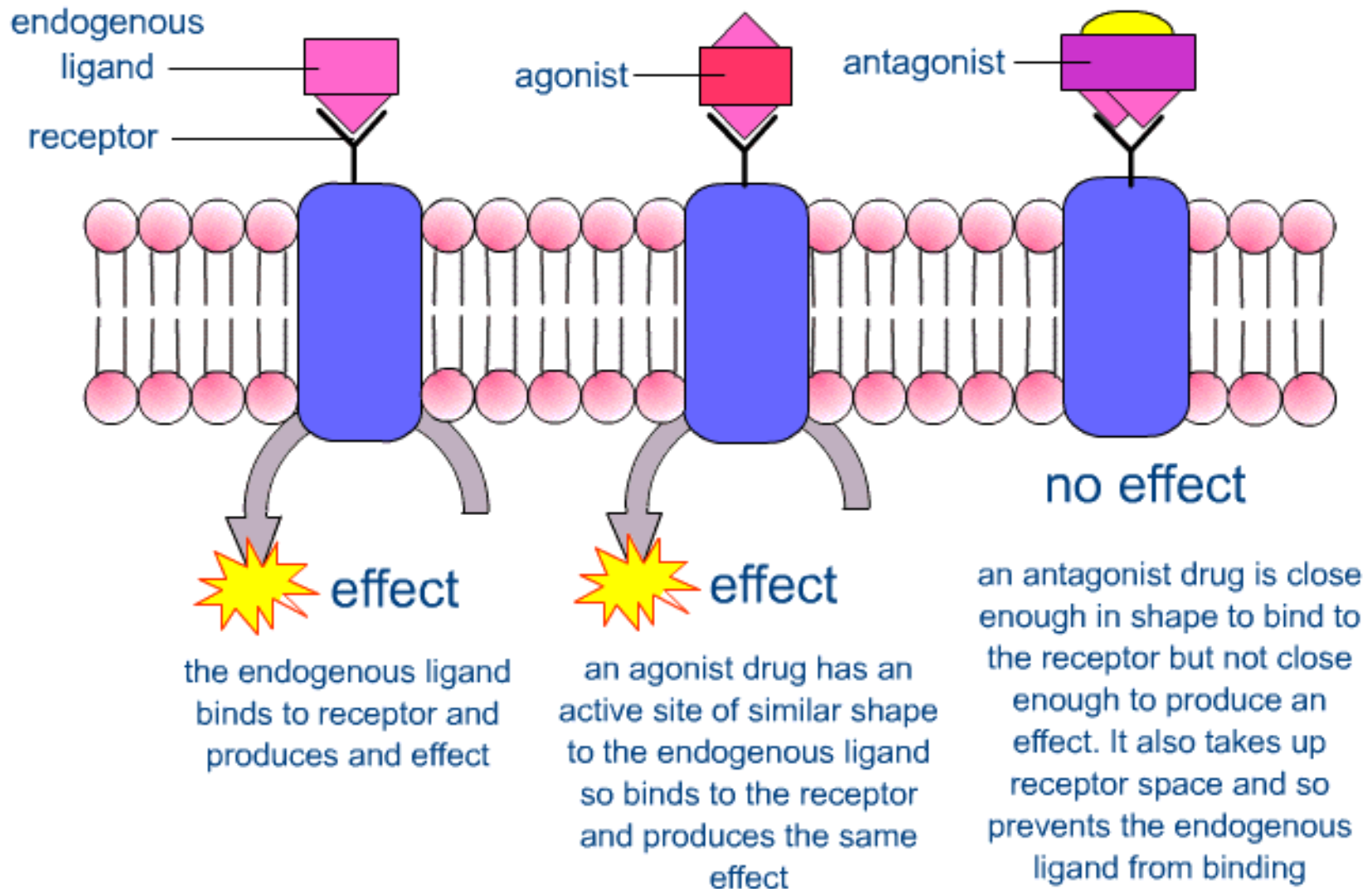


Questi recettori, una volta attivati dal legame con la molecola segnale extracellulare, **espongono un sito attivo ad una proteina mobile di membrana (proteina G)** che si trova sul lato opposto della membrana plasmatica. La proteina G a sua volta attiva un enzima nella membrana plasmatica.

Molto importanti nei sistemi sensoriali degli animali.

AGONISTI ed ANTAGONISTI

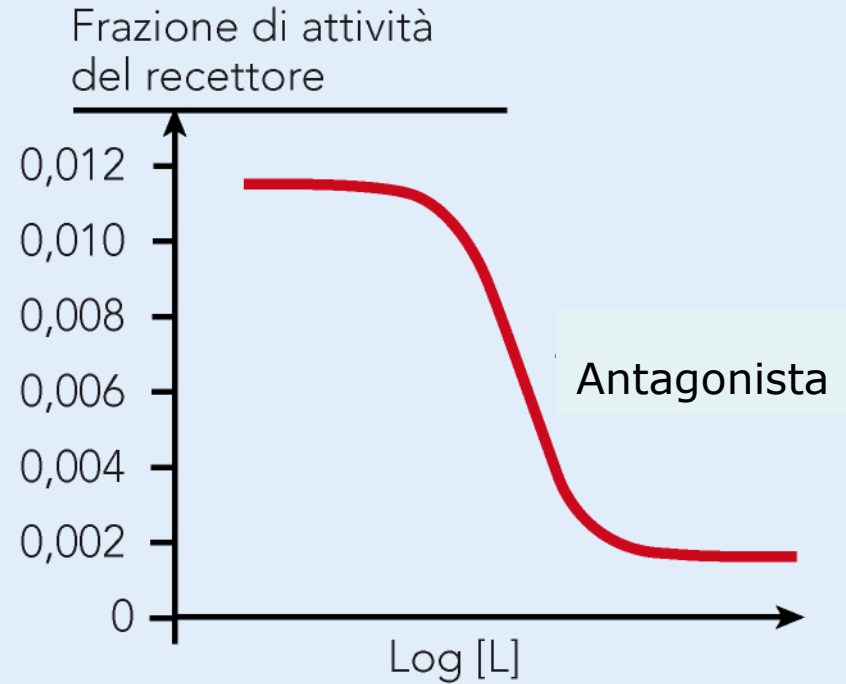
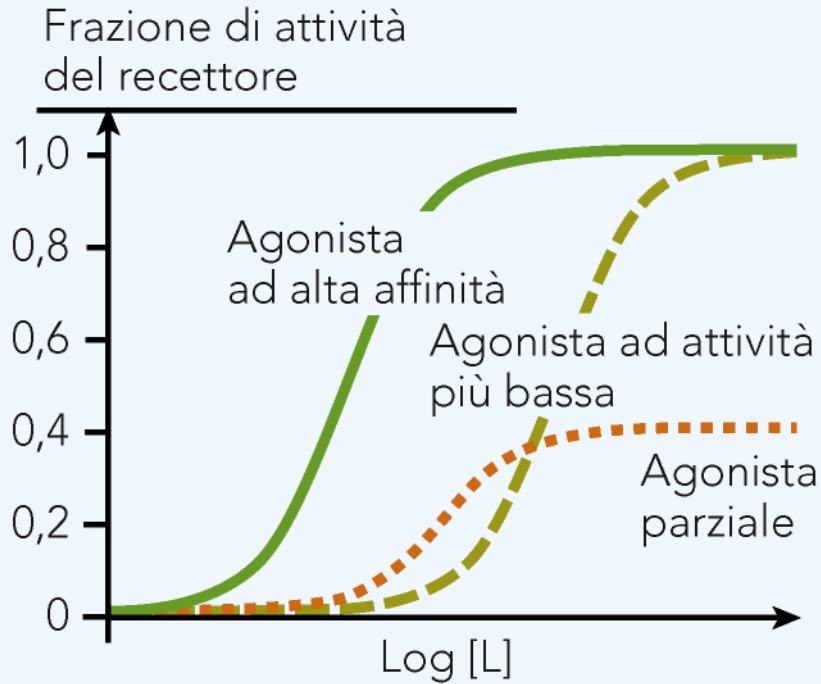
Gli agonisti ed antagonisti competono con la molecola segnale per il legame con il recettore



AGONISTI ed ANTAGONISTI

L'attività ed efficacia di un agonista possono essere diverse

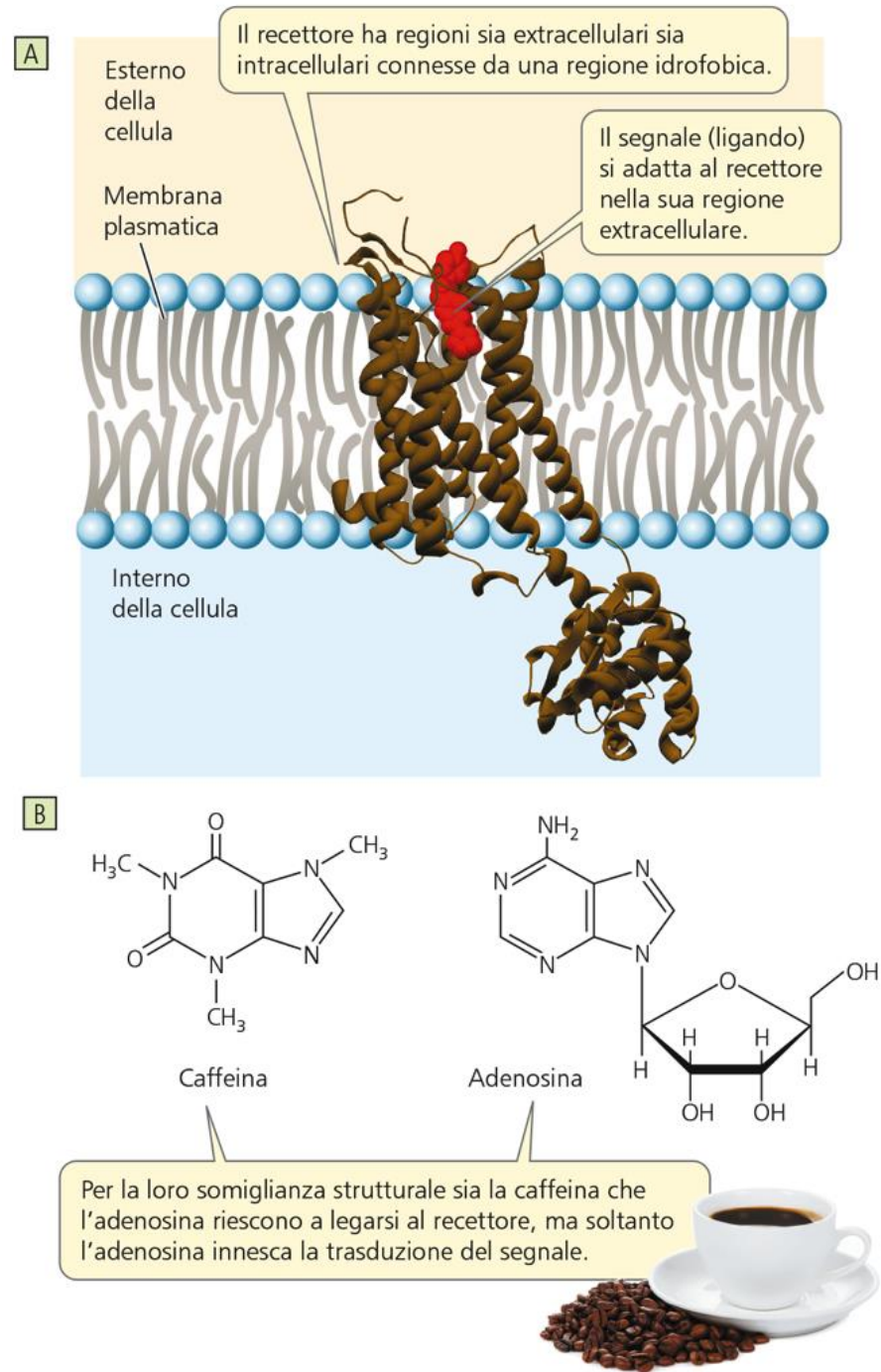
I ligandi dei recettori possono avere attività ed efficacia diverse



CAFFEINA

L'**adenosina** si accumula nel cervello di una persona sottoposta a stress o ad intensa attività cerebrale (fattore di protezione) e, legandosi al recettore, **riduce l'attività cerebrale**.

Dato che la caffeina compete con il medesimo recettore (antagonista), ma non attiva il recettore stesso, ha un effetto stimolante (reversibile)



Esempi di sostanze estranee all'organismo che agiscono tramite recettori di superficie

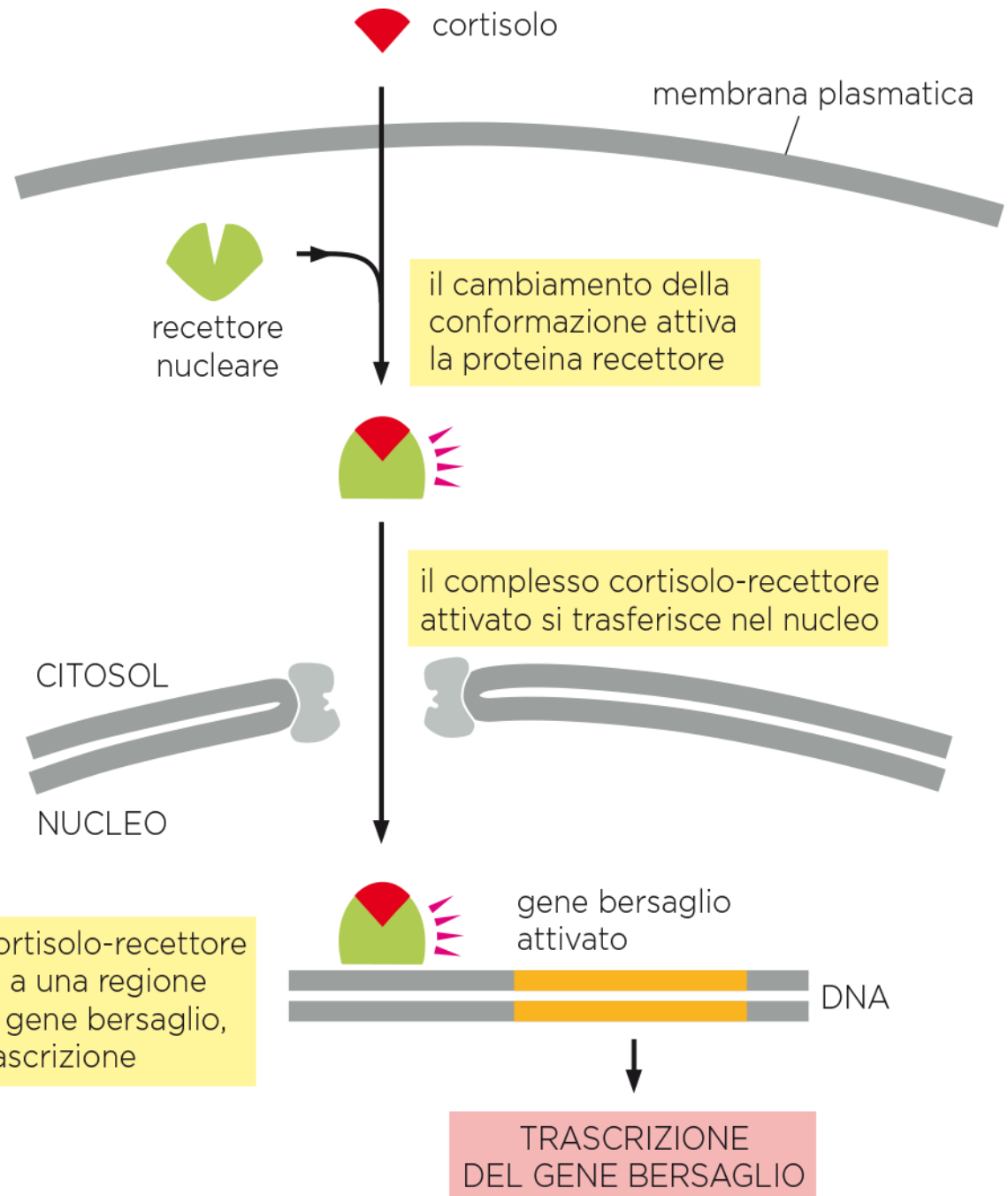
Sostanza estranea	Molecola segnale	Azione sul recettore	Effetto
Barbiturici e benzodiazepine	acido- γ -amminobutirrico (GABA)	stimola i recettori accoppiati a canali ionici sensibili a GABA	solievo dall'ansia, sedazione
Nicotina	acetilcolina	stimola i recettori accoppiati a canali ionici sensibili all'acetilcolina	vasocostrizione, aumento della pressione sanguigna
Morfina e eroina	endorfine ed encefaline	stimola i recettori per gli oopiacei accoppiati a proteine G	analgesia (solievo da dolore), euforia
Curaro	acetilcolina	blocca i recettori accoppiati a canali ionici sensibili all'acetilcolina	paralisi dovuta al blocco della trasmissione neuromuscolare
Stricnina	glicina	blocca i recettori accoppiati a canali ionici sensibili alla glicina	convulsioni e spasmo muscolare dovuti al blocco delle sinapsi inibitoriedel midollo spinale e dell'encefalo
Capsaicina	calore	stimola i recettori accoppiati a canali ionici sensibili al calore	induce dolore, sensazione di bruciore; paradossalmente l'esposizione prolungata porta ad analgesia
Mentolo	freddo	stimola i recettori accoppiati a canali ionici sensibili al calore	in quantità moderate induce una sensazione di freddo. Ad alte dosi può causare dolore e bruciore

Il **cortisolo** è uno degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali in risposta allo stress.

Diffonde attraverso la membrana plasmatica.

L'attivazione del recettore induce il

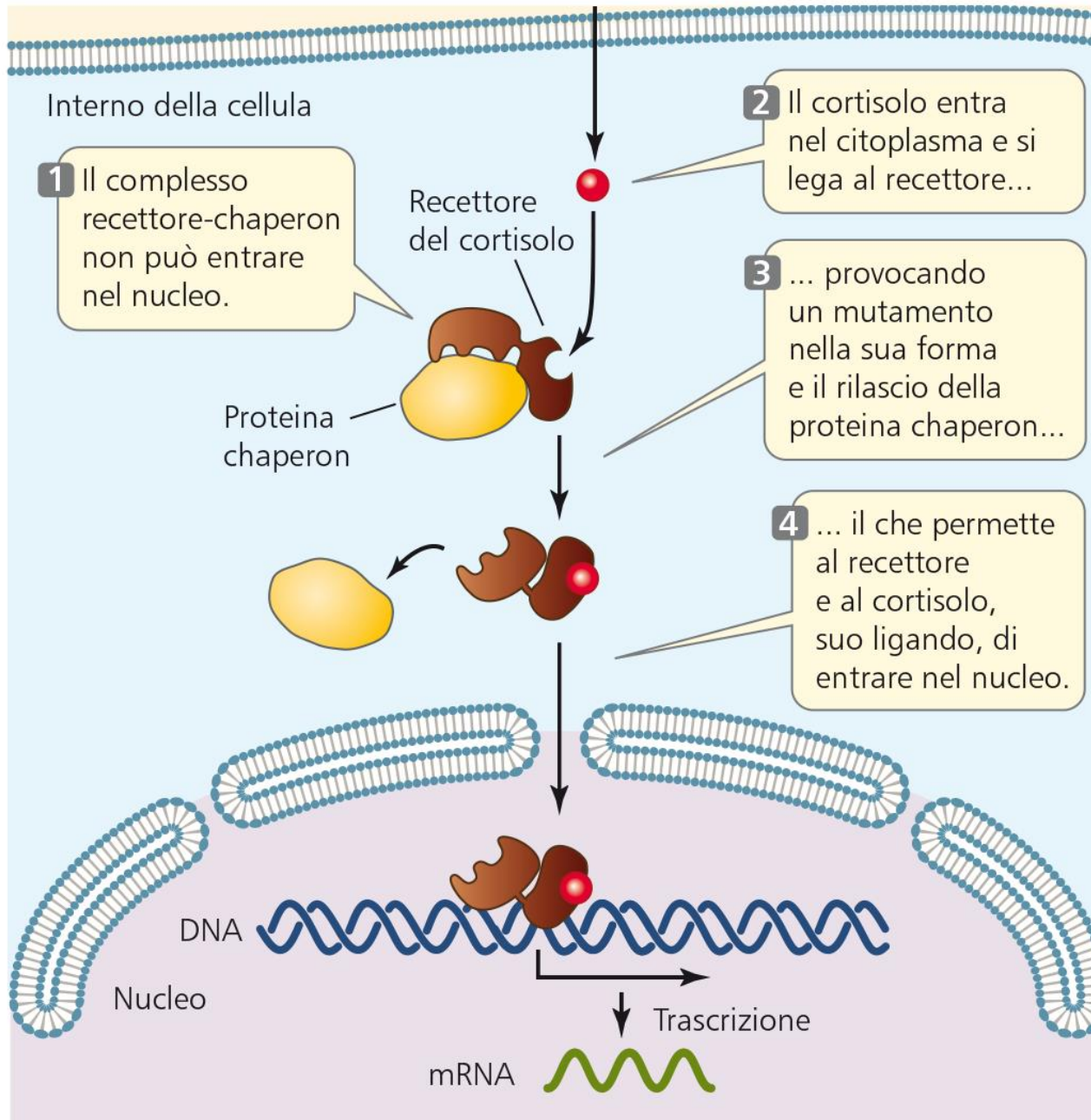
legame con sequenze del DNA che attivano o reprimono la trascrizione di **geni specifici**



il complesso cortisolo-recettore attivato si lega a una regione regolatrice del gene bersaglio, attivando la trascrizione

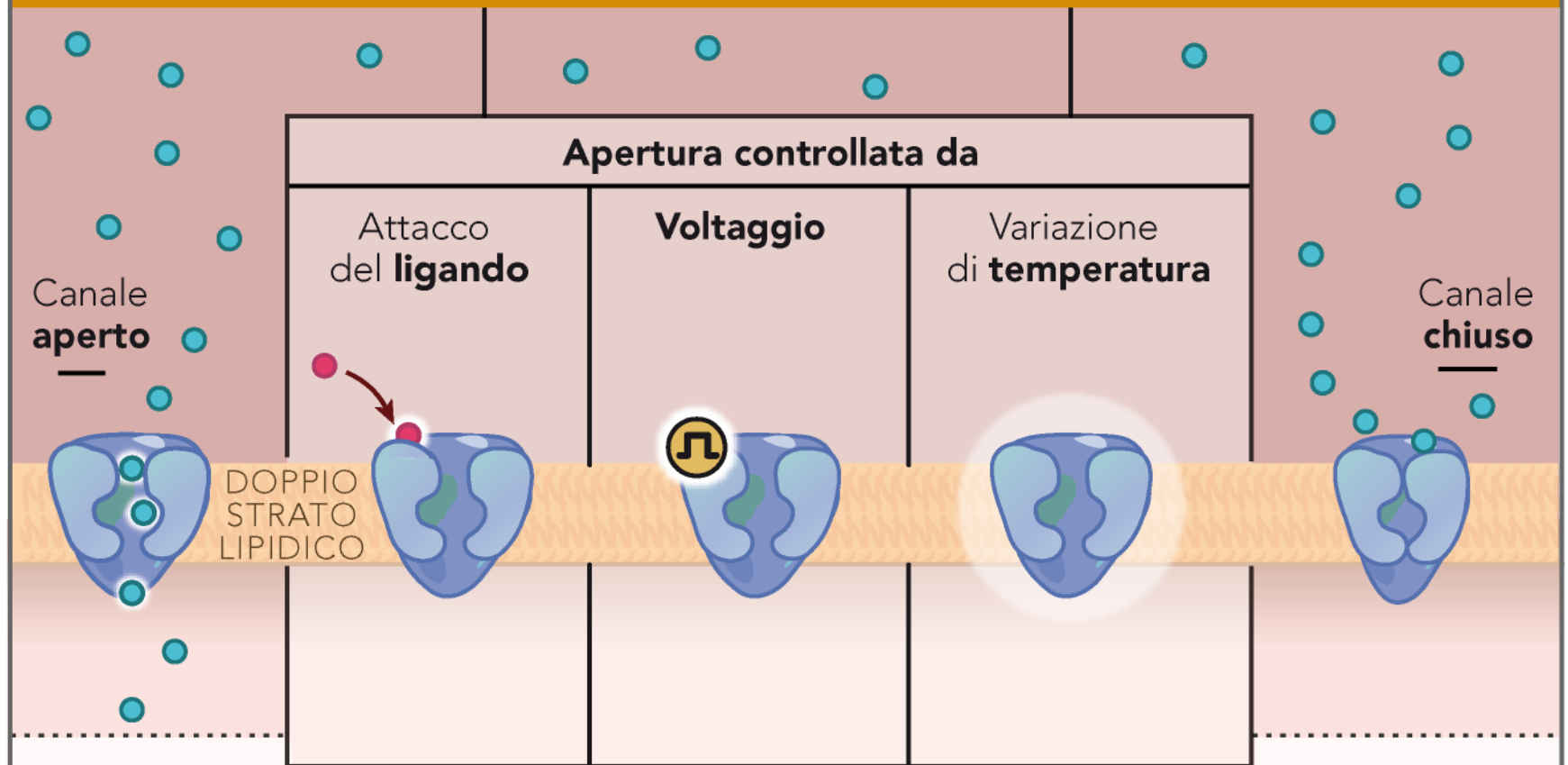
TRASCRIZIONE
DEL GENE BERSAGLIO

Esempio: CORTISOLO



VIE DI SEGNALAZIONE

Un canale ionico è controllato da una porta



1 Un canale **aperto** permette agli ioni di spostarsi liberamente attraverso la membrana

2 Un canale può modificare il proprio stato aprendosi o chiudendosi in risposta a diversi segnali (*gating*), attraverso un processo che può essere controllato da ligandi, voltaggio o temperatura

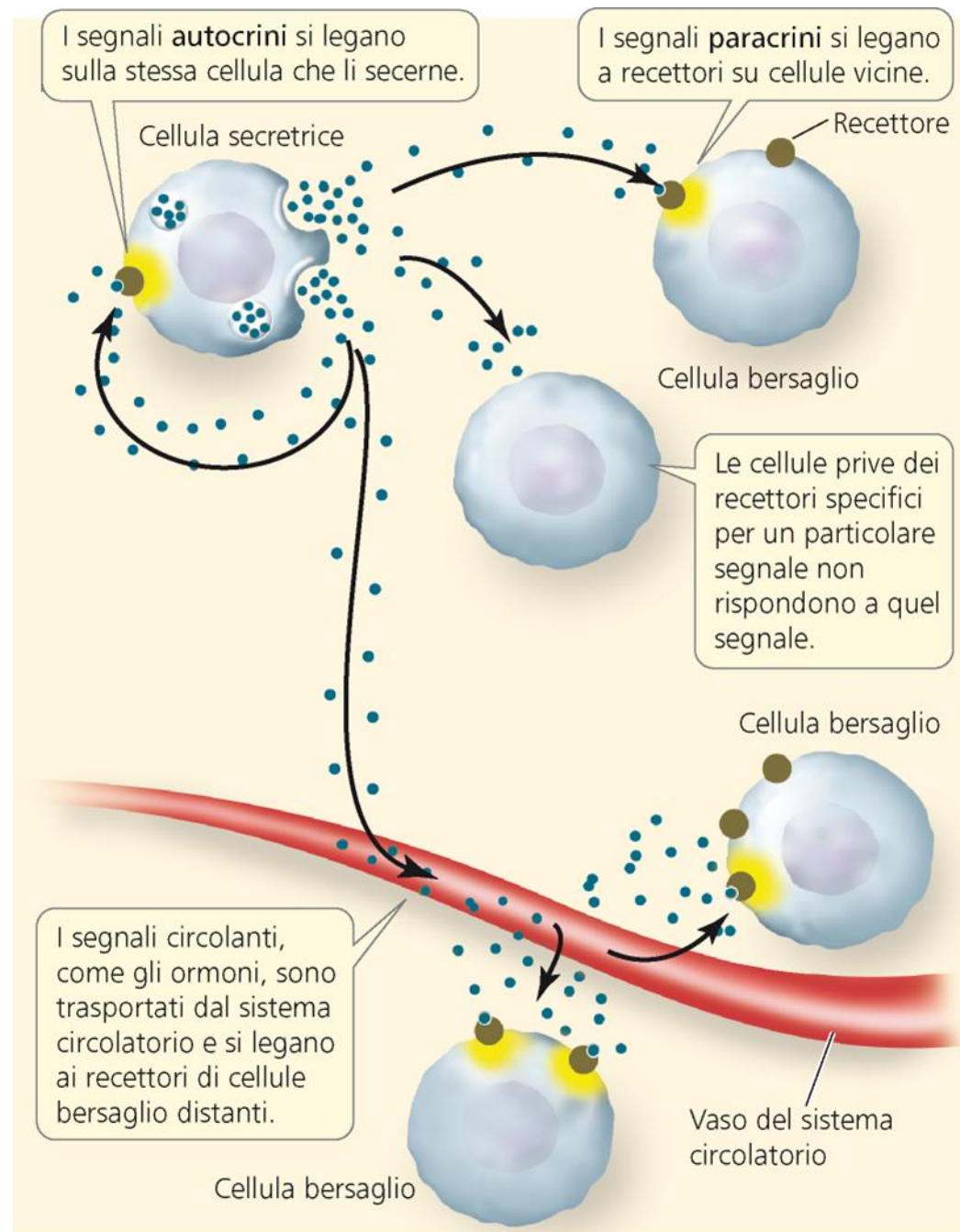
3 Un canale **chiuso** consente alla cellula di mantenere l'integrità del mezzo ionico su entrambi i lati della membrana

TIPOLOGIE di SEGNALAZIONE

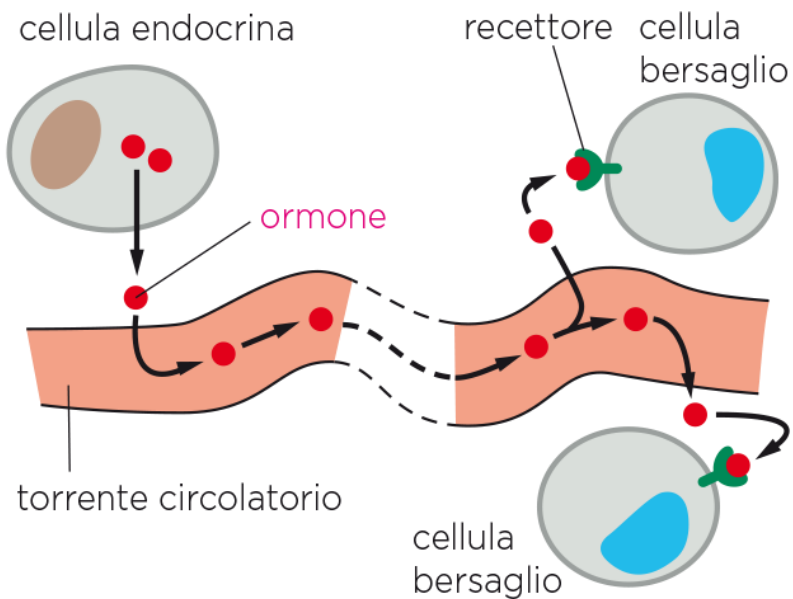
In un organismo, i segnali possono agire sulla stessa cellula che li secerne o su altre cellule, possono agire a livello locale o sistemico....

Nella segnalazione

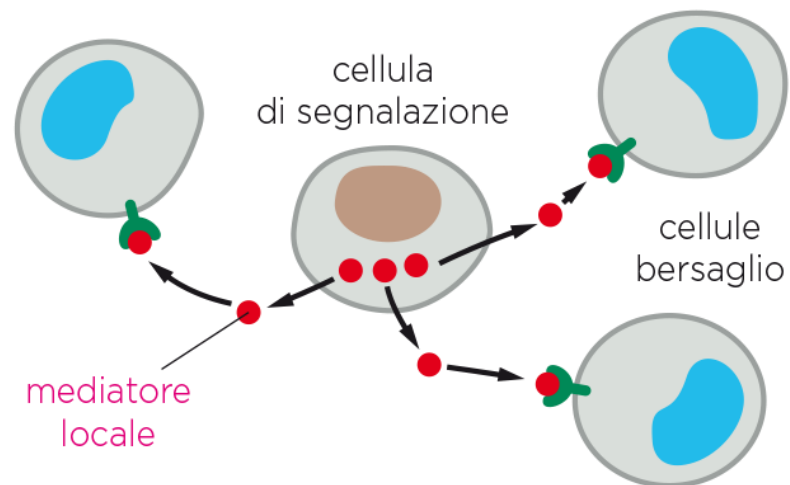
AUTOCRINA le cellule agiscono sia da segnale e da bersaglio (ad es. cellule in coltura che liberano fattori di crescita)



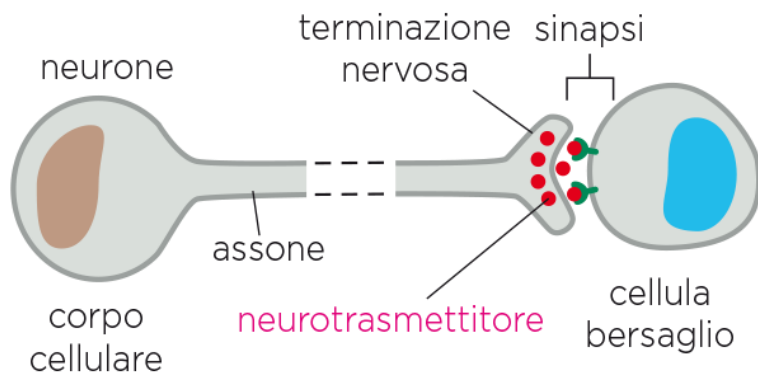
(A) SEGNALAZIONE ENDOCRINA



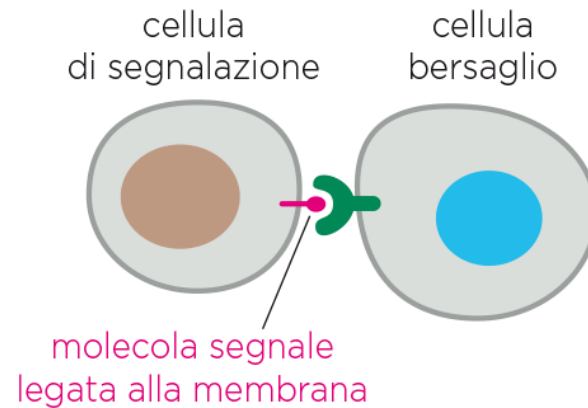
(B) SEGNALAZIONE PARACRINA



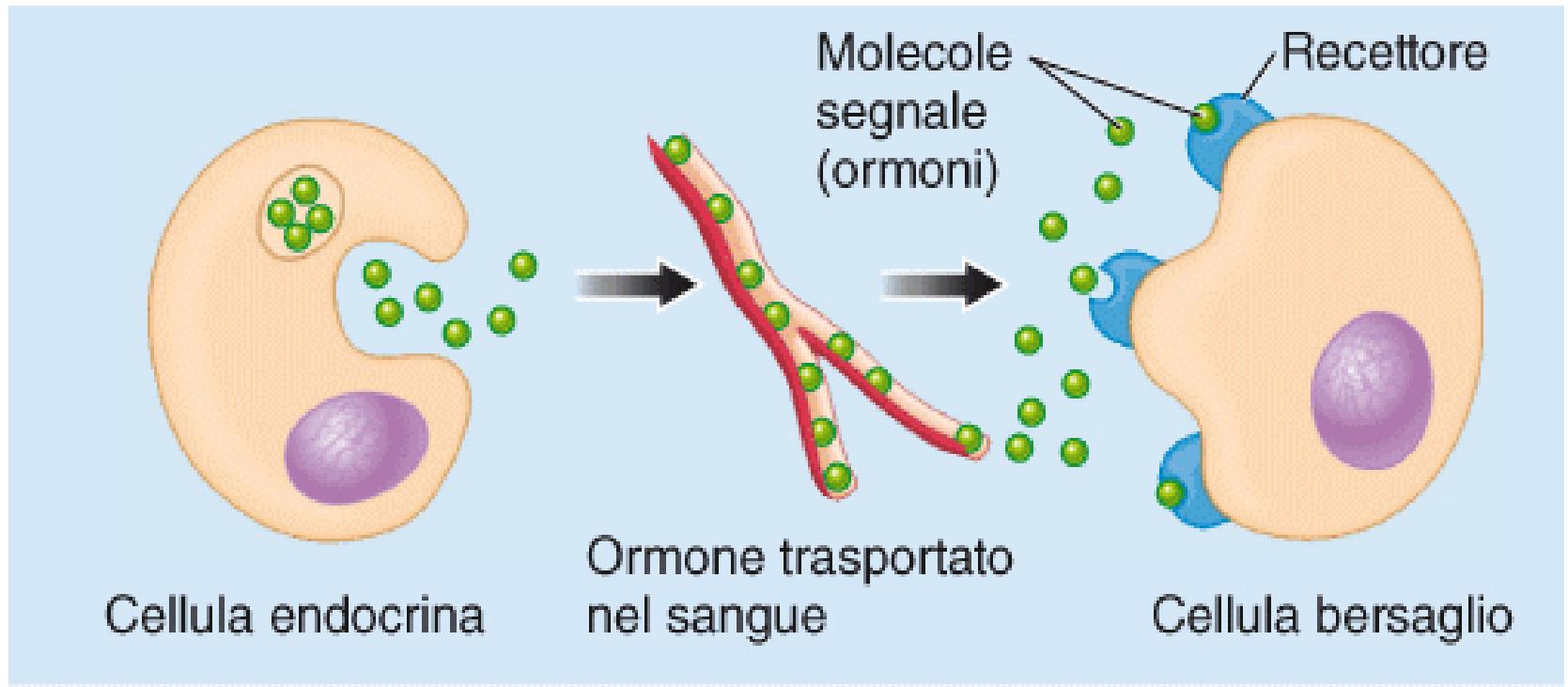
(C) SEGNALAZIONE NERVOSA



(D) SEGNALAZIONE PER CONTATTO



SEGNALAZIONE ENDOCRINA



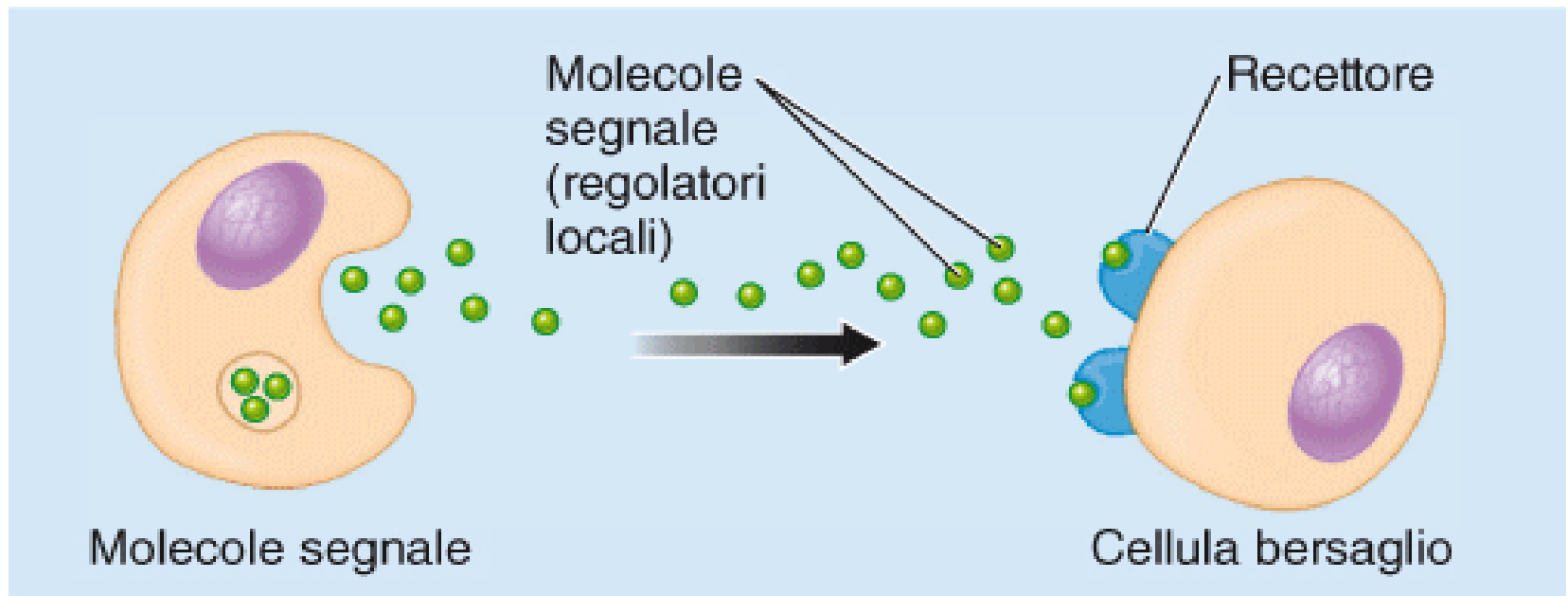
Molti ormoni sono trasportati alle cellule bersaglio dal sangue.

Diffusione del segnale in tutto il corpo. Le **molecole segnale** si chiamano **ormoni** e, negli animali, le cellule che li producono si chiamano endocrine (ad es. parte del tessuto ghiandolare del pancreas)

ORMONI: esempi

Molecola segnale	Sito d'origine	Natura chimica	Alcuni effetti
Adrenalina (Epinefrina)	ghiandole surrenali	derivato dell'a.a. tirosina	fa aumentare la pressione sanguigna, la frequenza cardiaca e il metabolismo
Cortisolo	ghiandole surrenali	steroidi (derivato del colesterolo)	influenza il metabolismo di proteine, carboidrati e lipidi in moltissimi tessuti
Estradiolo	ovaie	steroidi (derivato del colesterolo)	induce e mantiene i caratteri sessuali secondari femminili
Insulina	cellule β del pancreas	proteina	stimola l'assunzione di glucosio e la sintesi di proteine e lipidi in vari tipi cellulari
Testosterone	testicoli	steroidi (derivato del colesterolo)	induce e mantiene i caratteri sessuali secondari maschili
Ormone tiroideo (tiroxina)	ghiandola tiroide	derivato dell'a.a. tirosina	stimola il metabolismo in molti tipi dei cellule

SEGNALAZIONE PARACRINA



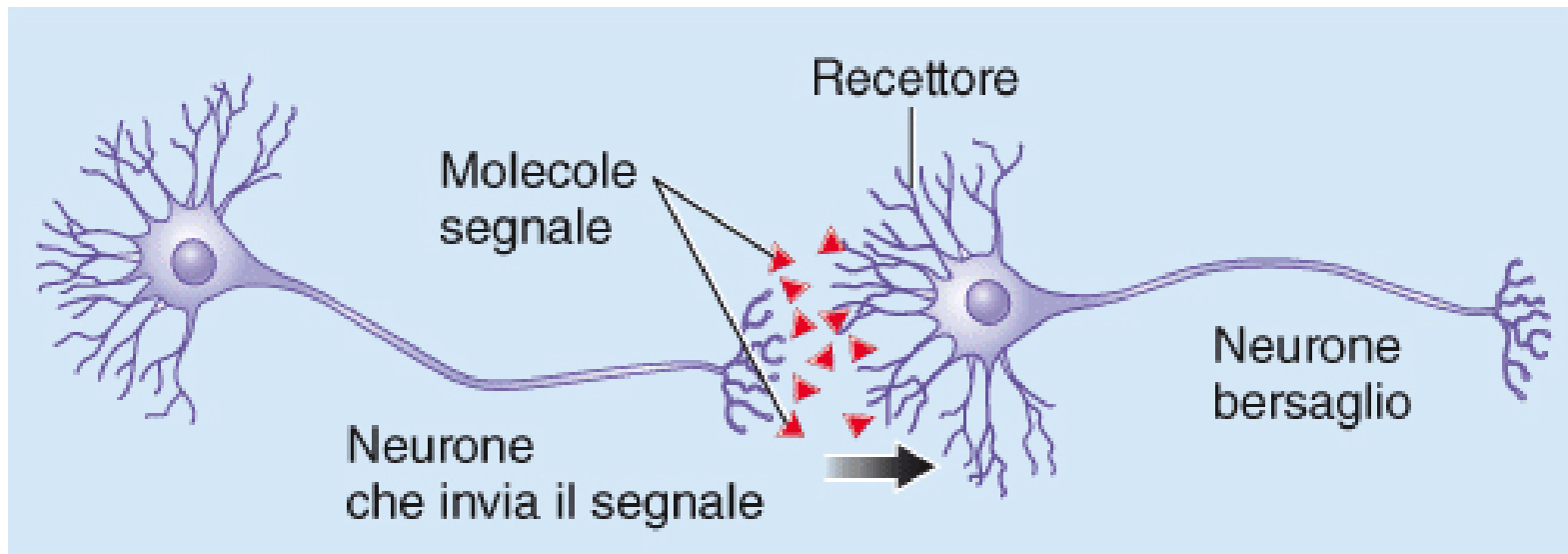
Nella regolazione paracrina, un regolatore locale diffonde fino alle cellule bersaglio.

Le molecole segnale non entrano nel torrente circolatorio, ma diffondono localmente restando nei pressi della cellula che li secerne (**mediatori locali**). Ad esempio molecole segnale che regolano l'infiammazione nelle sedi di infezione e controllano la proliferazione cellulare

MEDIATORI LOCALI: esempi

Molecola segnale	Sito d'origine	Natura chimica	Alcuni effetti
Fattore di crescita epidermico (EGF)	varie cellule	proteina	stimola la proliferazione delle cellule epidermiche e di molti altri tipi cellulari
Fattore di crescita piastrinico (PDGF)	varie cellule, comprese le piastrine	proteina	stimola la proliferazione di molti tipi di cellule
Fattore di crescita di nervi (NGF)	vari tessuti innervati	proteina	promuove la sopravvivenza di certe classi di neuroni, favorisce la loro sopravvivenza e la crescita dei loro assoni
Istamina	mastociti	derivato dell'a.a. istidina	agisce sui vasi sanguigni, provocando vasodilatazione e aumento della permeabilità. In tal modo favorisce la risposta infiammatoria
Ossido nitrico (NO)	neuroni, cellule endoteliali dei vasi sanguigni	gas in soluzione	fa rilassare le cellule del muscolo liscio, regola l'attività delle cellule nervose

SEGNALAZIONE NERVOSA

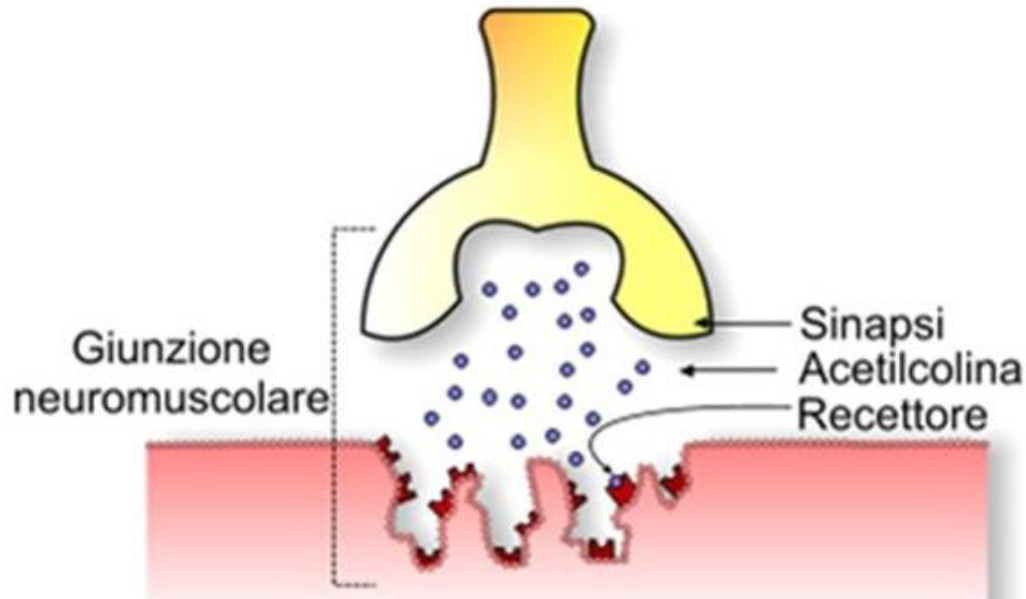


I neuroni trasmettono i segnali attraverso le sinapsi.
(Le distanze tra le sinapsi sono eccessive per chiarezza).

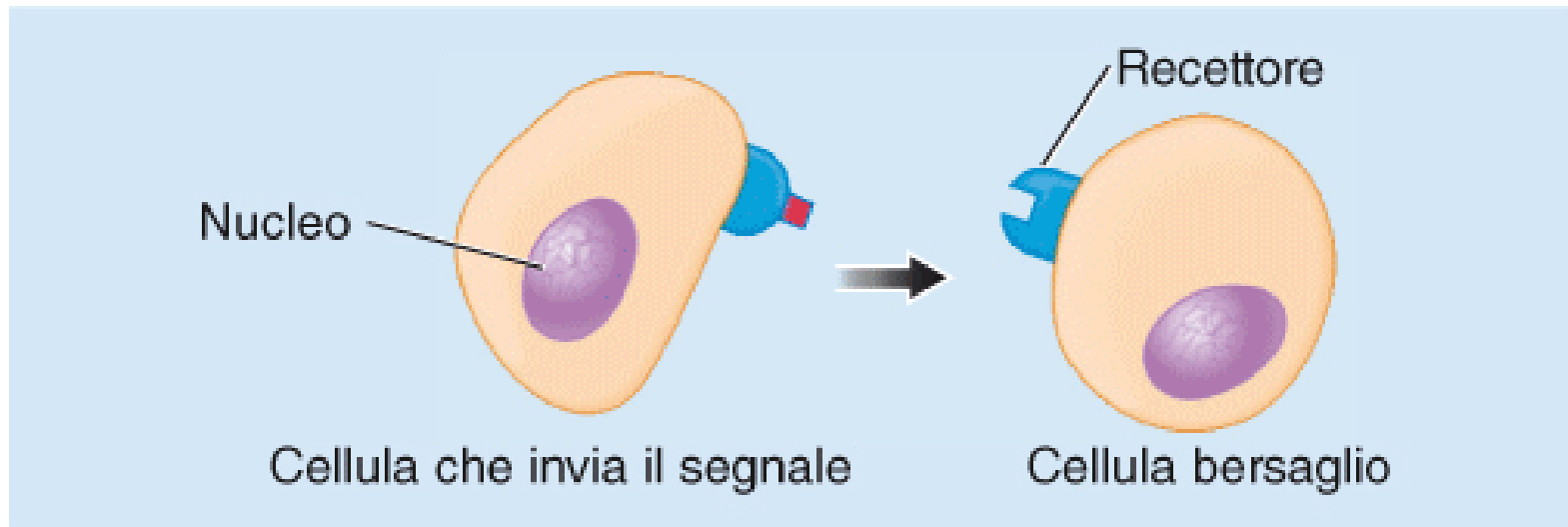
Anche lunghe distanze, ma **segnale rapido** (fino a 100 m/s) e **specifico** per le cellule destinarie. Raggiunta l'estremità assonica, il segnale nervoso è convertito in segnale chimico. L'impulso stimola la terminazione a liberare molecole segnale: i **neurotrasmettitori**

NEUROTRASMETTITORI: esempi

Molecola segnale	Sito d'origine	Natura chimica	Alcuni effetti
Acetilcolina	terminazioni nervose, cellule endoteliali	derivato della colina	neurotrasmettitore che eccita molte sinapsi neuromuscolari e del sistema nervoso centrale
Acido- γ -amminobutirrico (GABA)	terminazioni nervose	derivato dell'acido glutammico (un a.a.)	neurotrasmettitore con effetto inibente del sistema nervoso centrale



SEGNALAZIONE PER CONTATTO



Alcune cellule si scambiano segnali stabilendo contatti diretti.

E' la comunicazione più a **breve raggio**.

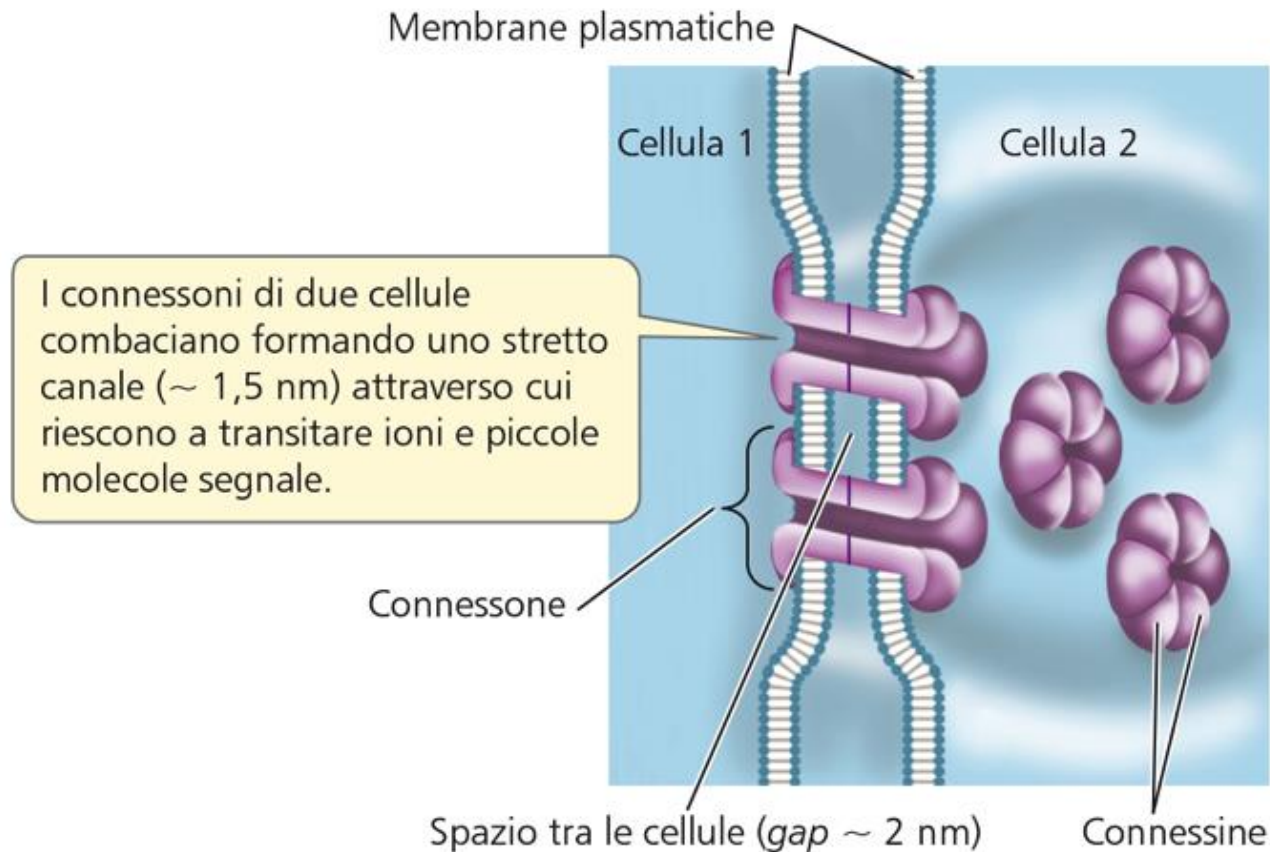
Non richiede la secrezione di molecole.

C'è un **contatto fisico** tra molecole di membrana e relativi recettori sulla membrana della cellula bersaglio.

Molto usata da alcuni tipi di leucociti come i linfociti

SEGNALAZIONE PER CONTATTO

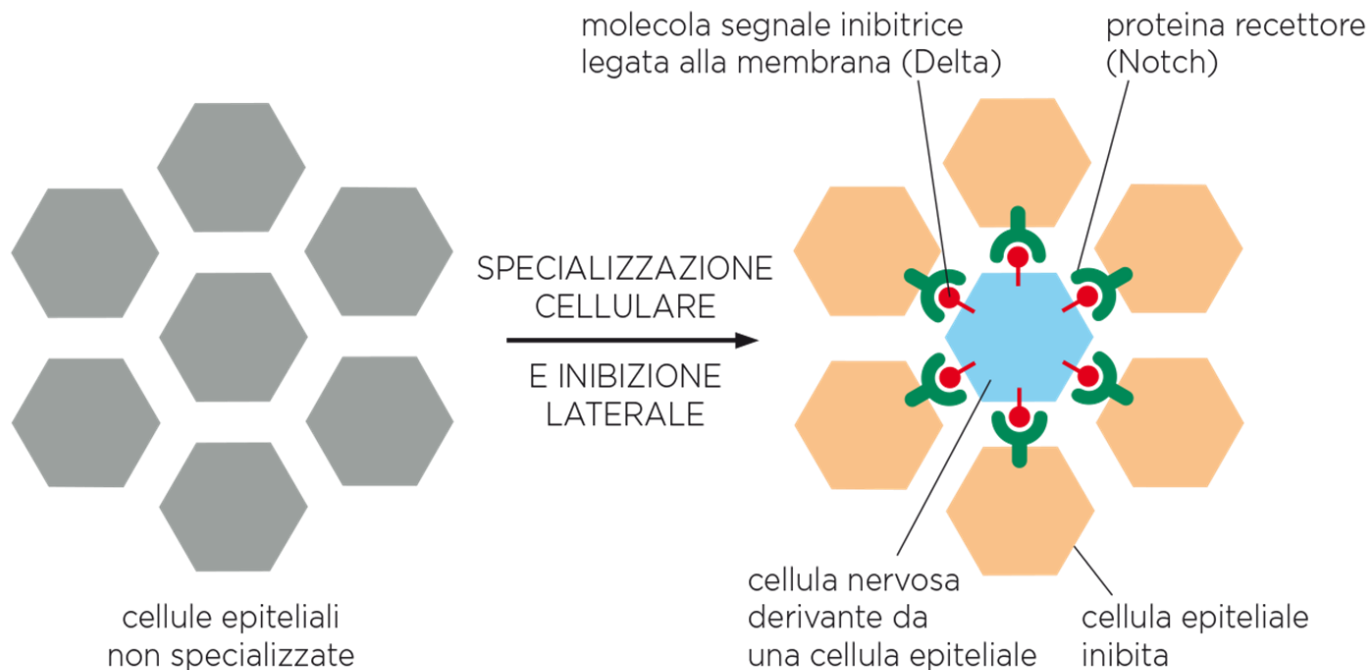
In certi tessuti sono presenti specifiche interconnessioni cellulari, le **giunzioni comunicanti**, che permettono il passaggio di piccole molecole segnale direttamente da una cellula all'altra



MOLECOLE SEGNALE

CONTATTO-DIPENDENTI: esempi

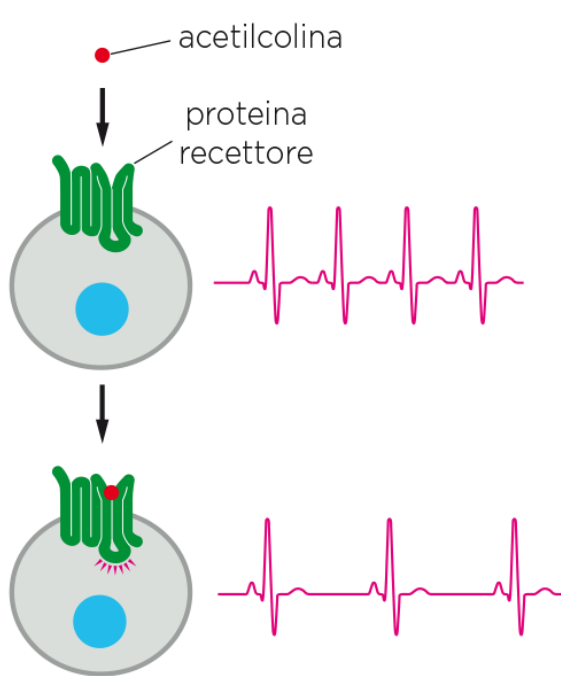
Molecola segnale	Sito d'origine	Natura chimica	Alcuni effetti
Delta	potenziali neuroni e vari altri tipi di cellule in sviluppo	proteina transmembrana	inibisce la specializzazione delle cellule adiacenti nella stessa funzione della cellula di segnalazione



DIVERSA RISPOSTA ad un SEGNALE

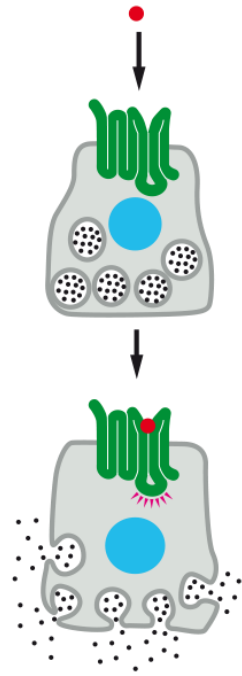
La stessa molecola segnale può indurre risposte differenti in cellule bersaglio diverse (nell'esempio l'acetilcolina)

(A) cellula miocardica



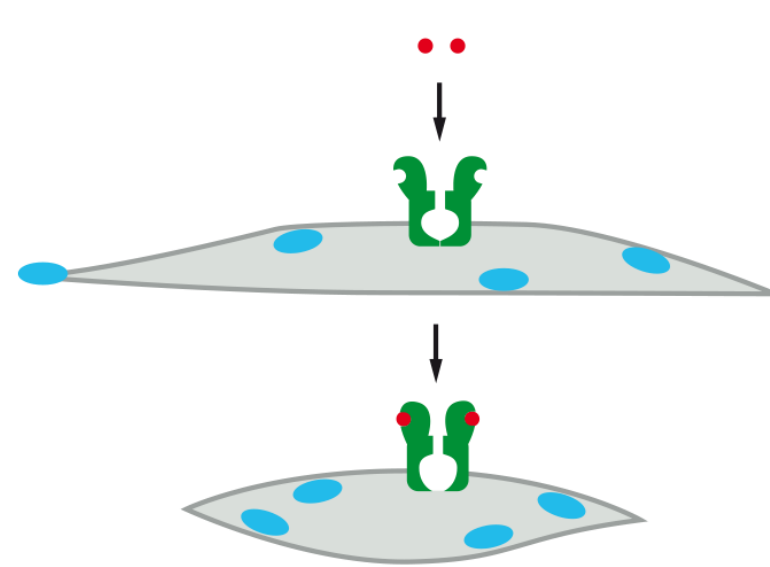
RIDUZIONE
DEL RITMO
DI CONTRAZIONE

(B) cellula di una ghiandola salivare



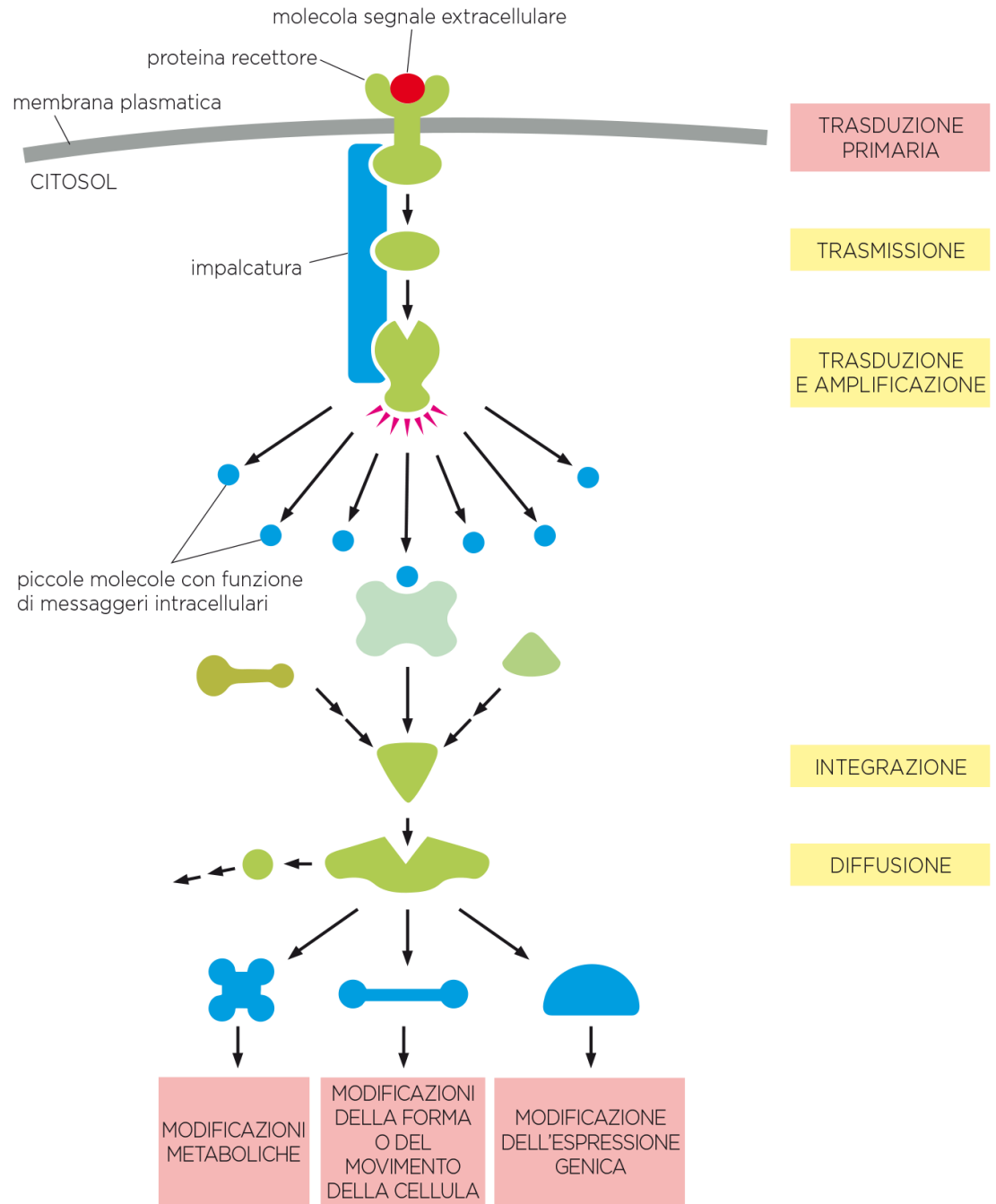
SECREZIONE

(C) cellula muscolare scheletrica



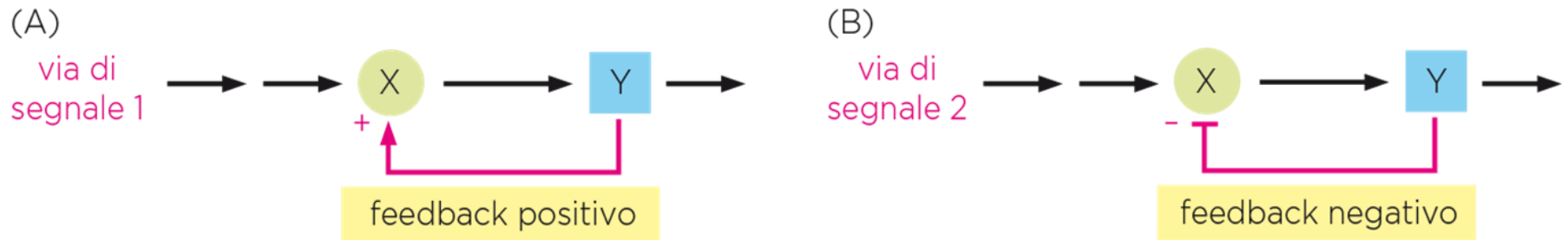
CONTRAZIONE

Le proteine segnale intracellulari possono trasmettere, amplificare, integrare e diffondere il segnale in ingresso



REGOLAZIONE A FEEDBACK

I diversi passaggi di una via di segnalazione sono soggetti a **regolazione a feedback**

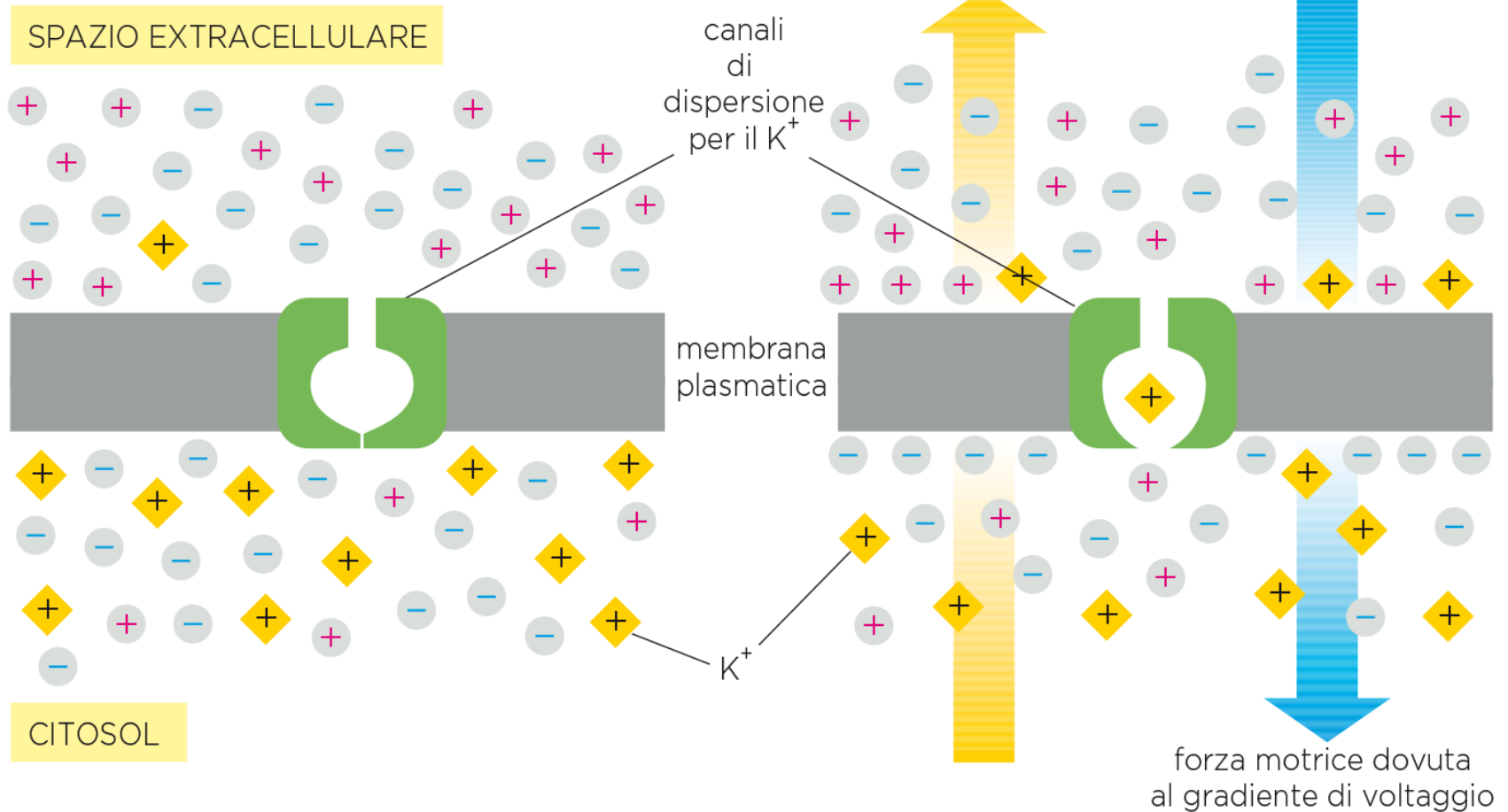


Nel **feedback positivo** la proteina Y **aumenta** l'attività della proteina X da cui viene essa stessa attivata

Nel **feedback negativo** la proteina Y **diminuisce** l'attività della proteina X da cui viene essa stessa attivata

SEGNALAZIONE NERVOSA

CANALI K^+



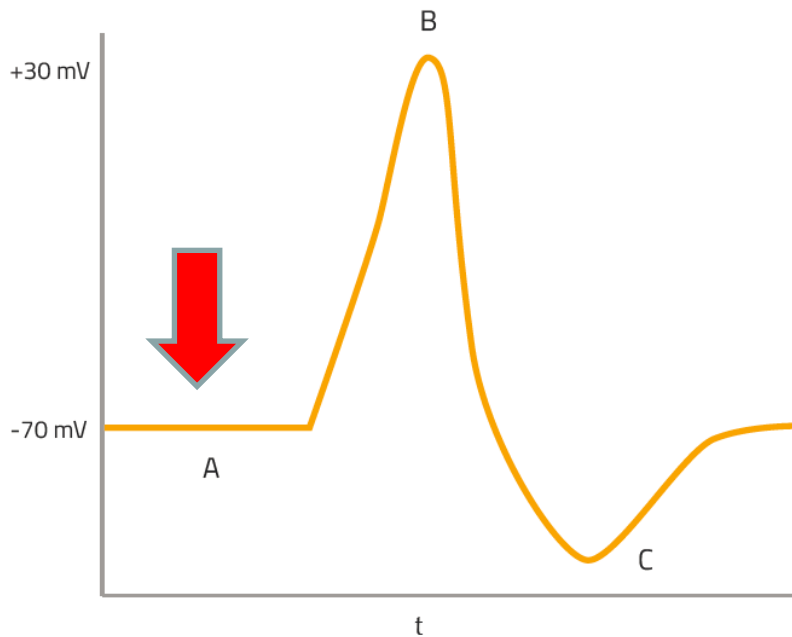
(A) canali di dispersione per il K^+ chiusi, potenziale di membrana = 0 (cariche negative e positive esattamente bilanciate)

(B) canali di dispersione per il K^+ aperti; il potenziale di membrana bilancia esattamente la tendenza del K^+ a lasciare la cellula

Molto importante per generare il potenziale di membrana a riposo nelle cellule animali

POTENZIALE di MEMBRANA

La pompa Na^+/K^+ molto più veloce rispetto ai canali, mantiene costantemente la differenza di potenziale ai due lati della membrana (**POTENZIALE di RIPOSO**) situazione basale di tutte le cellule (**$\sim 70\text{mV}$**)

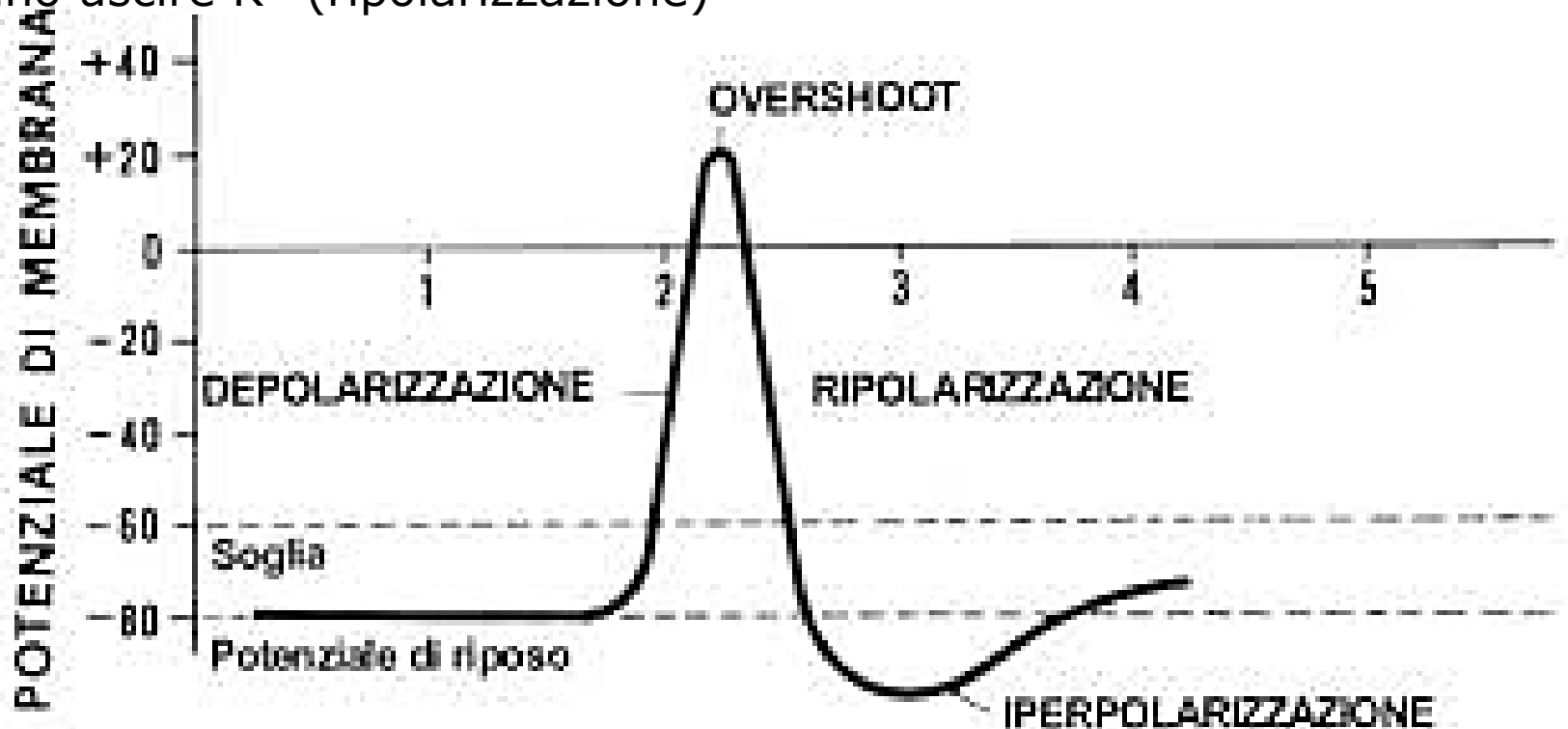


Esistono alcune cellule (ad es. i neuroni) che hanno particolari canali che possono aprirsi o chiudersi in risposta a determinati **segnali extracellulari** che inducono una **depolarizzazione**

►► **rapida variazione del potenziale di membrana** in **cellule eccitabili**: neuroni, cellule muscolari cellule endocrine

POTENZIALE d'AZIONE

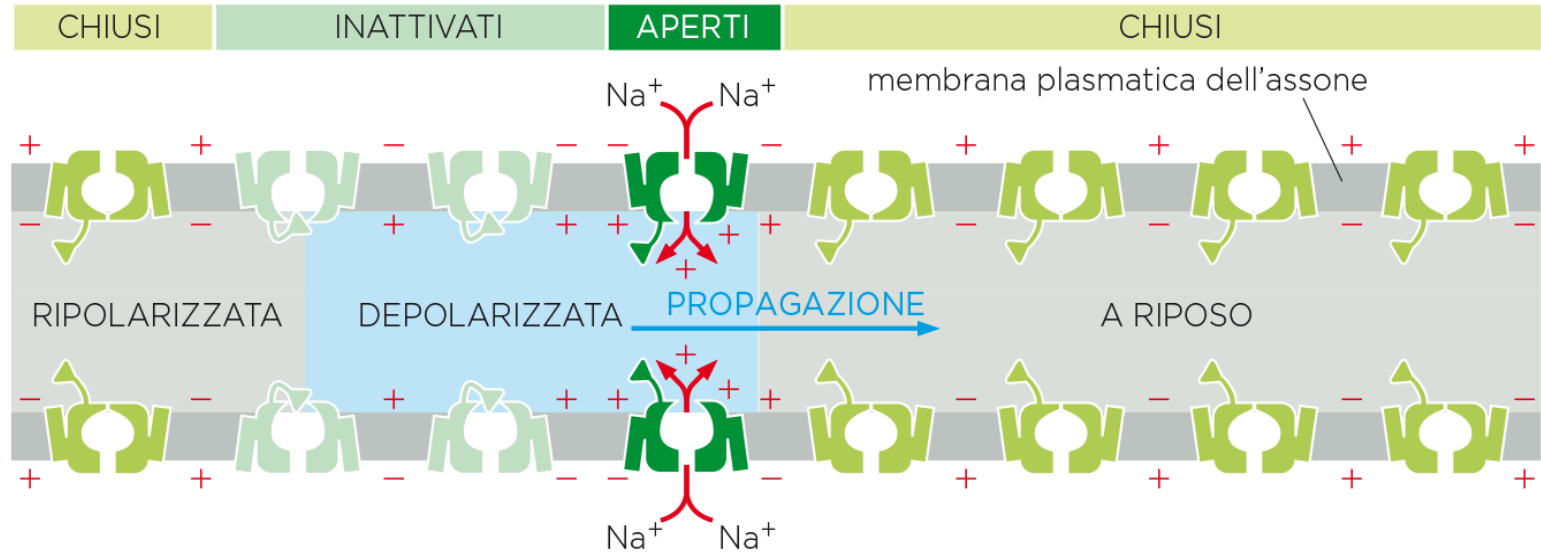
Se lo stimolo fa superare la soglia di **-55mV** si aprono **canali Na⁺ voltaggio dipendenti** che fanno entrare sodio depolarizzando la membrana. Apertura in ritardo dei **canali K⁺ voltaggio dipendente** che fanno uscire K⁺ (ripolarizzazione)



Il potenziale d'azione per una stessa cellula, a parità di condizioni ambientali, è sempre uguale (►► **IMPULSO**)

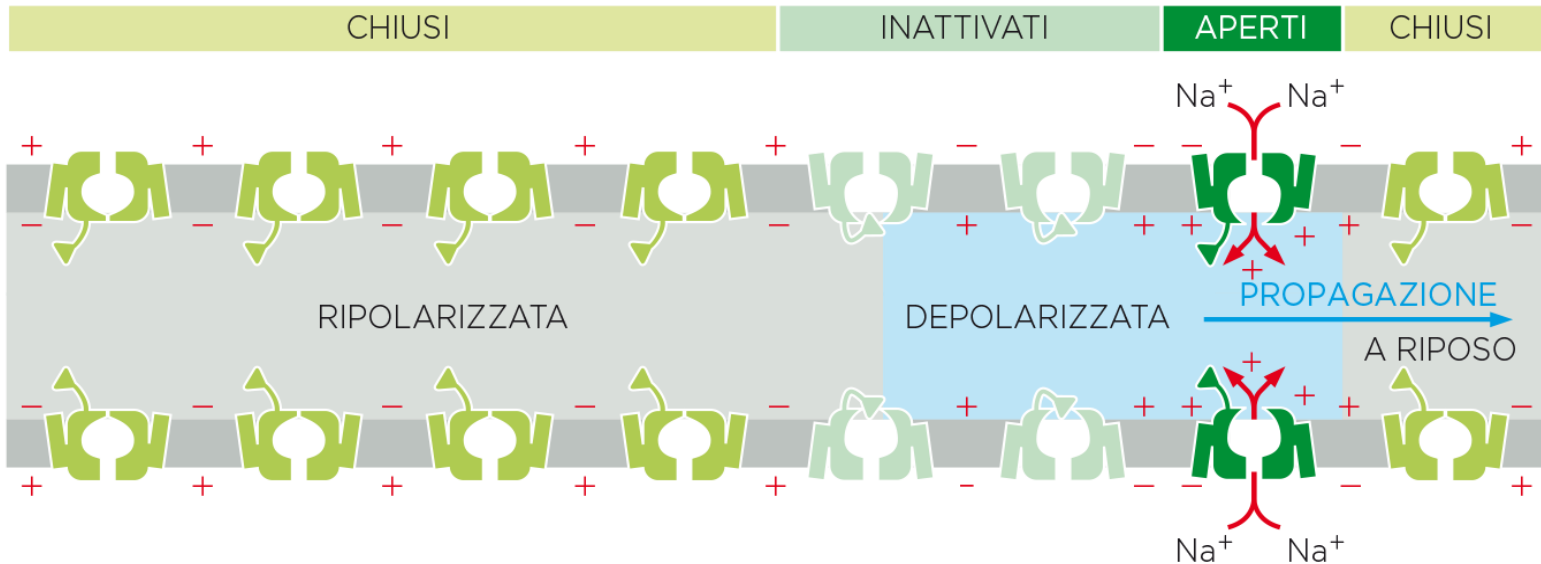
assone al tempo = 0 (innescò del potenziale d'azione)

CANALI PER L' Na^+



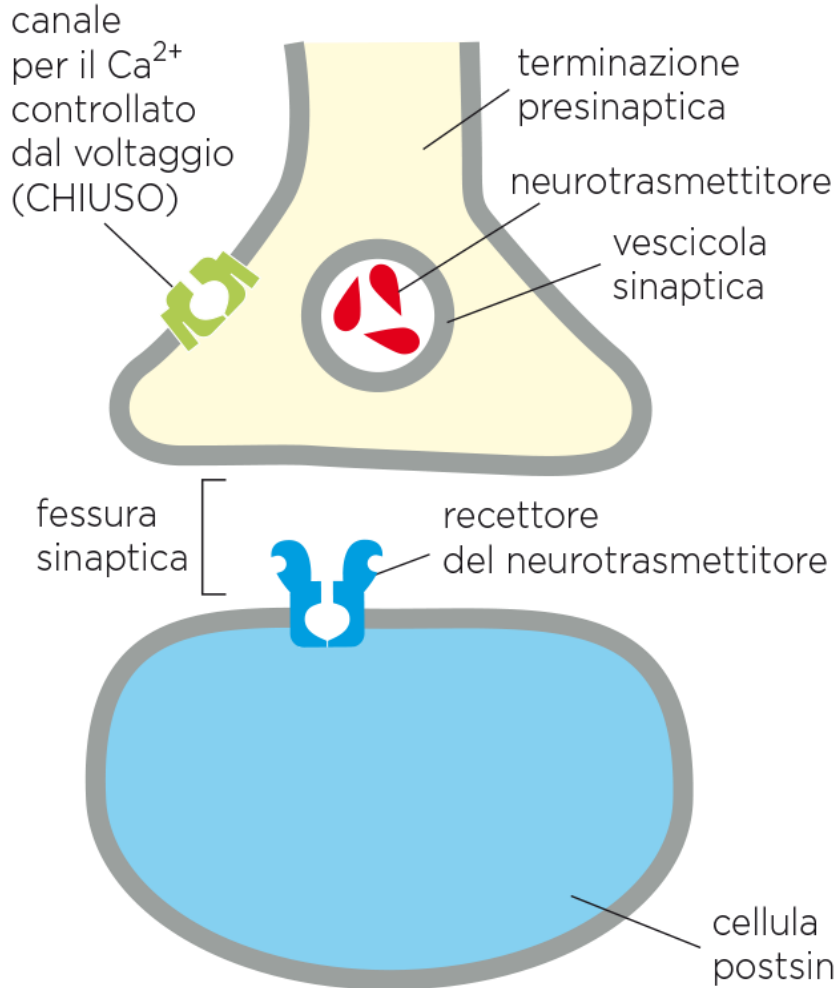
assone al tempo = 1 millisecondo

CANALI PER L' Na^+

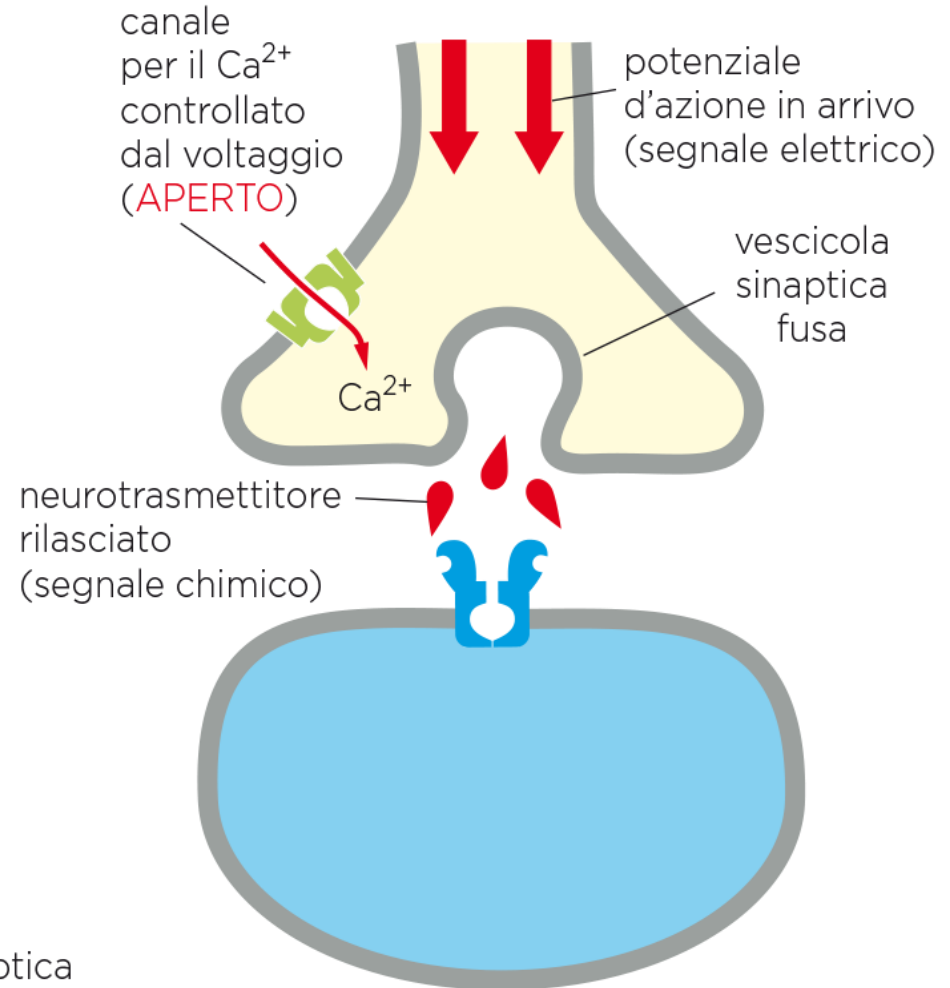


TERMINAZIONE NERVOSA - SINAPSI

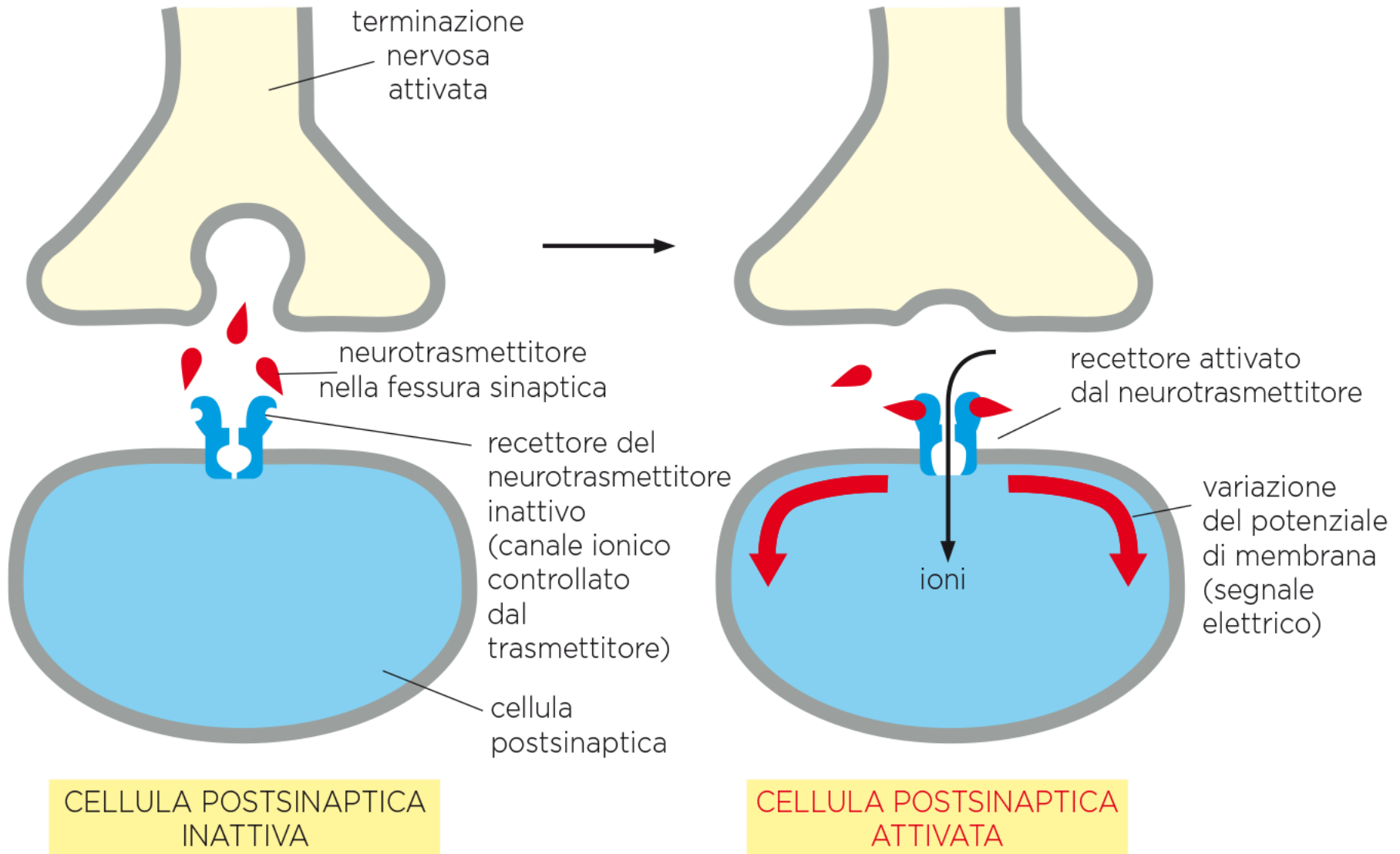
TERMINAZIONE NERVOSA A RIPOSO



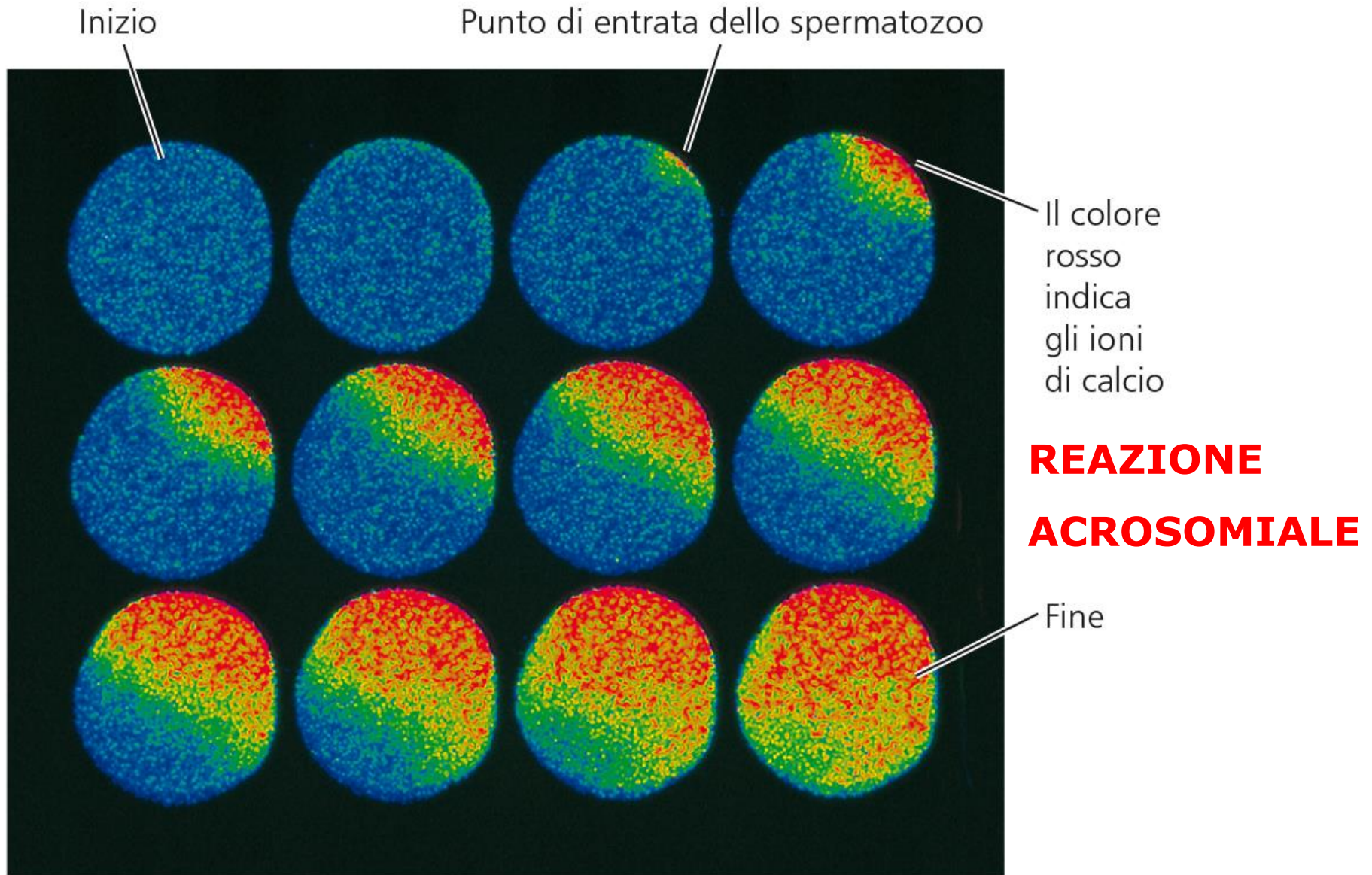
TERMINAZIONE NERVOSA ATTIVATA



TERMINAZIONE NERVOSA - SINAPSI

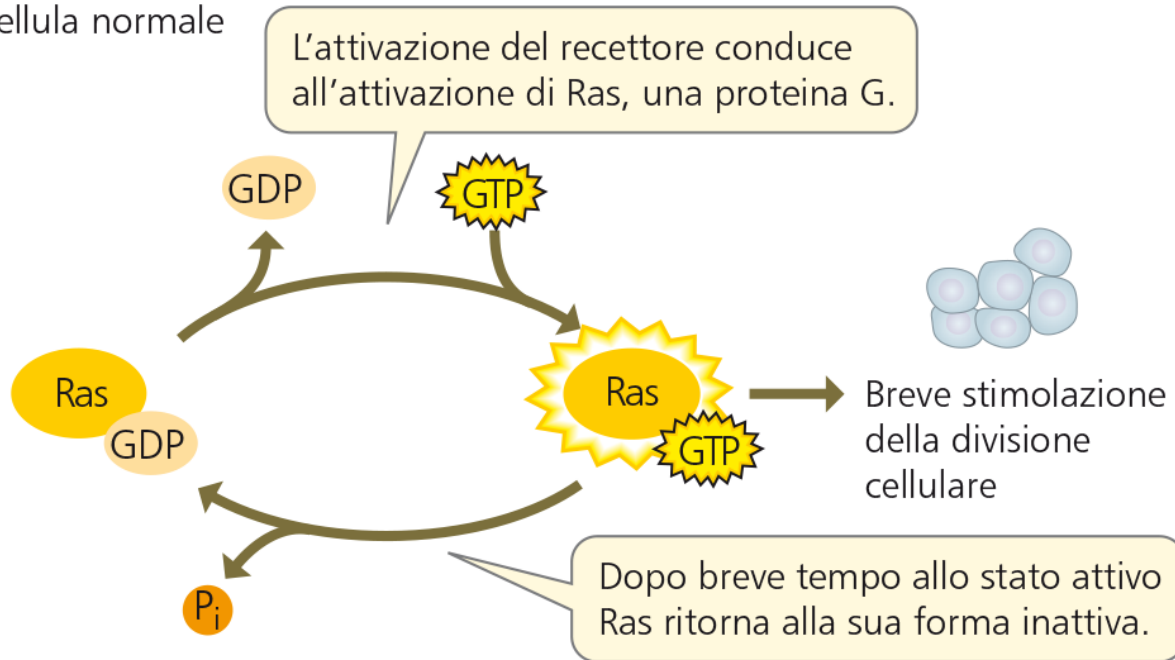


La fecondazione scatena un'ondata di calcio citosolico liberato dal RE che impedisce l'ingresso di altri spermatozoi e dà il via allo sviluppo embrionale



CELLULE TUMORALI

A Cellula normale



B Cellula tumorale

