

L'organismo pluricellulare necessita di una comunicazione intercellulare

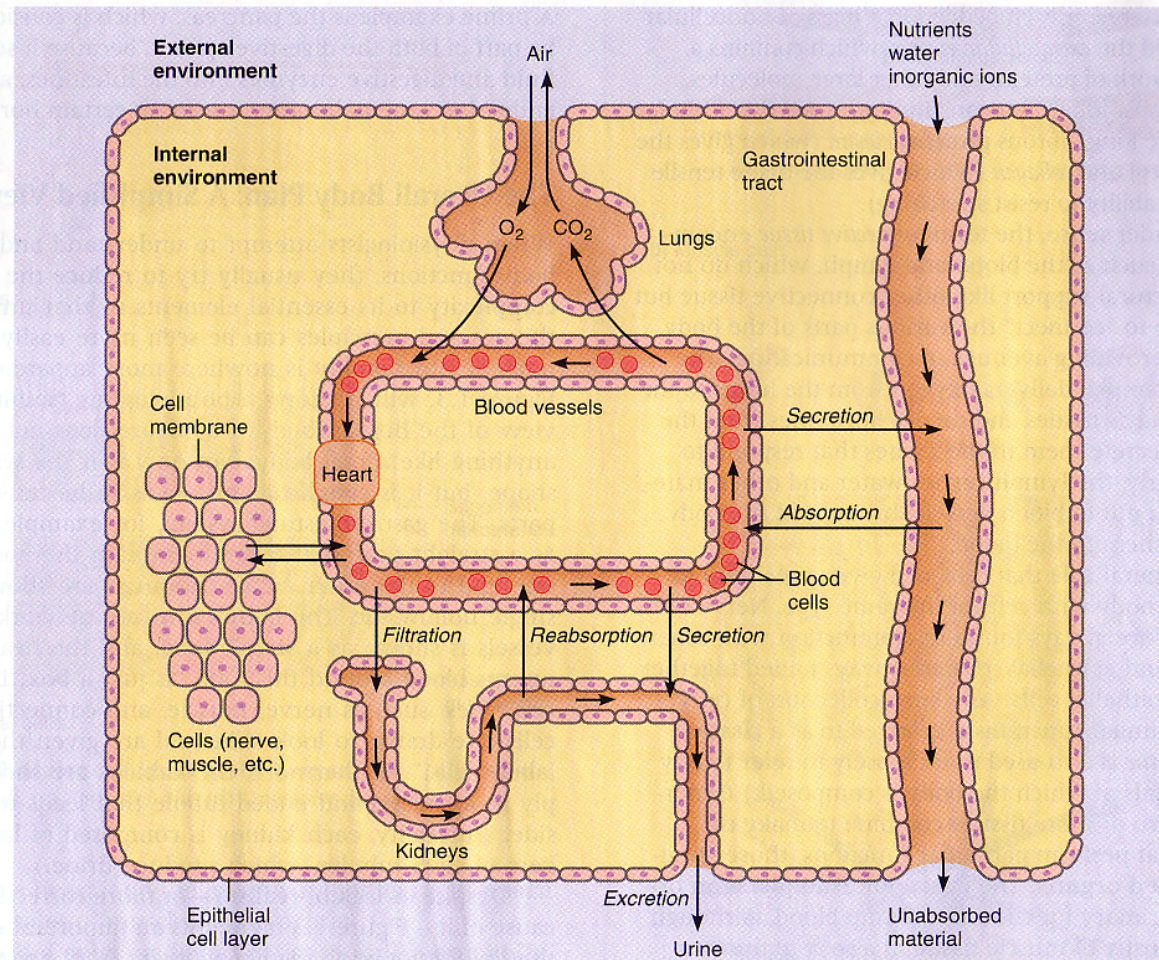
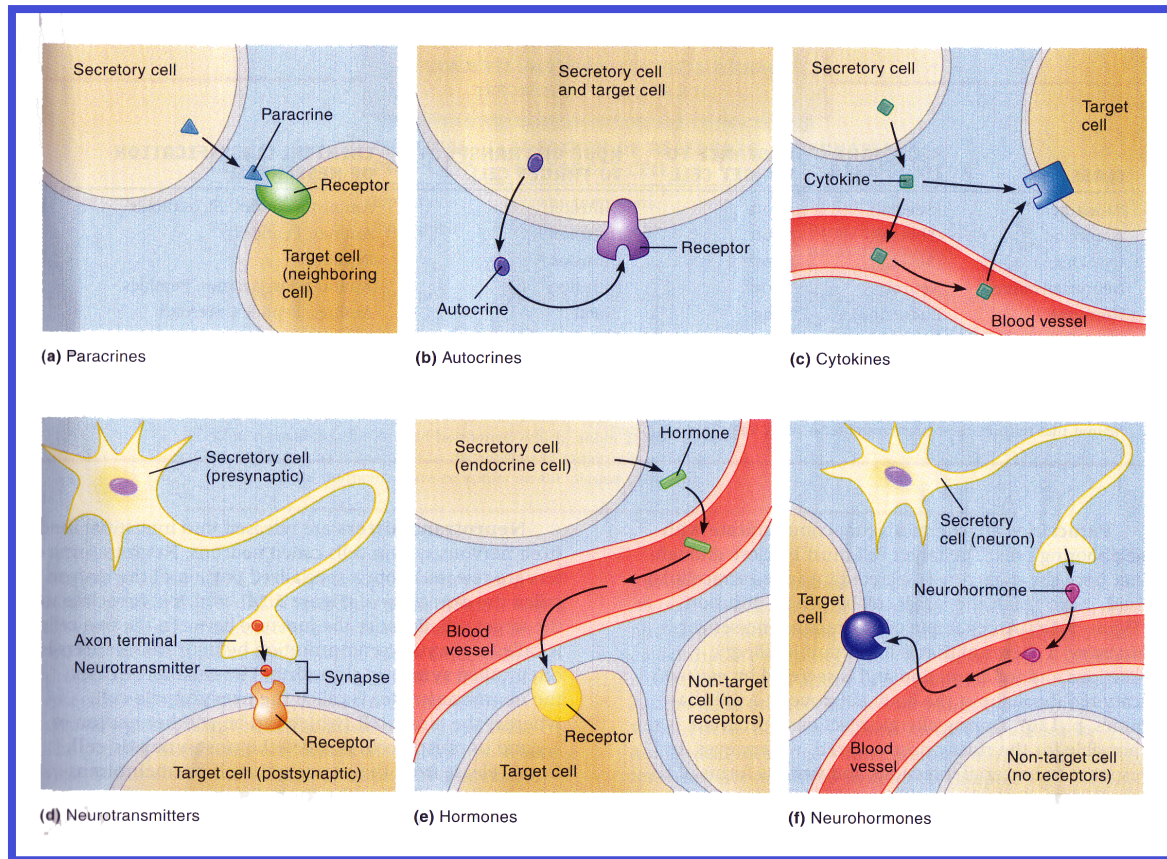


FIGURE 1.3 A highly simplified view of the overall plan of the human body. Flows of material are indicated by arrows.

La comunicazione chimica tra le cellule



Ligando
Recettore
Trasduzione del segnale

Il recettore e la specificità di risposta

- Il recettore è in genere una glicoproteina
- La sua attivazione si basa su un meccanismo “chiave-serratura”
(sito di legame specifico)

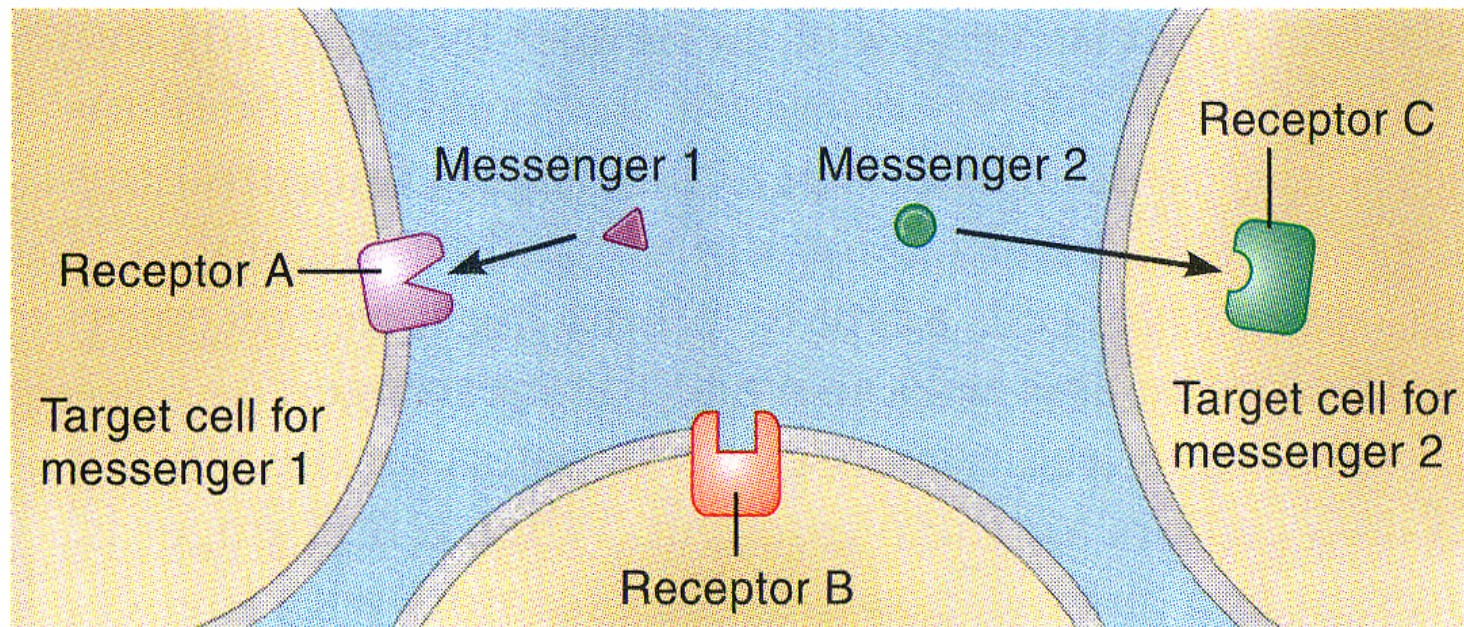


FIGURE 5.8 Receptor specificity. *Receptor A is specific for messenger 1, receptor C is specific for messenger 2, and neither messenger can bind to receptor B. Note that receptors can be located either on the plasma membrane (receptors A and B) or inside the cell (receptor C).*

La localizzazione del recettore è funzione delle proprietà chimico fisiche del segnale extracellulare (**ligando**)

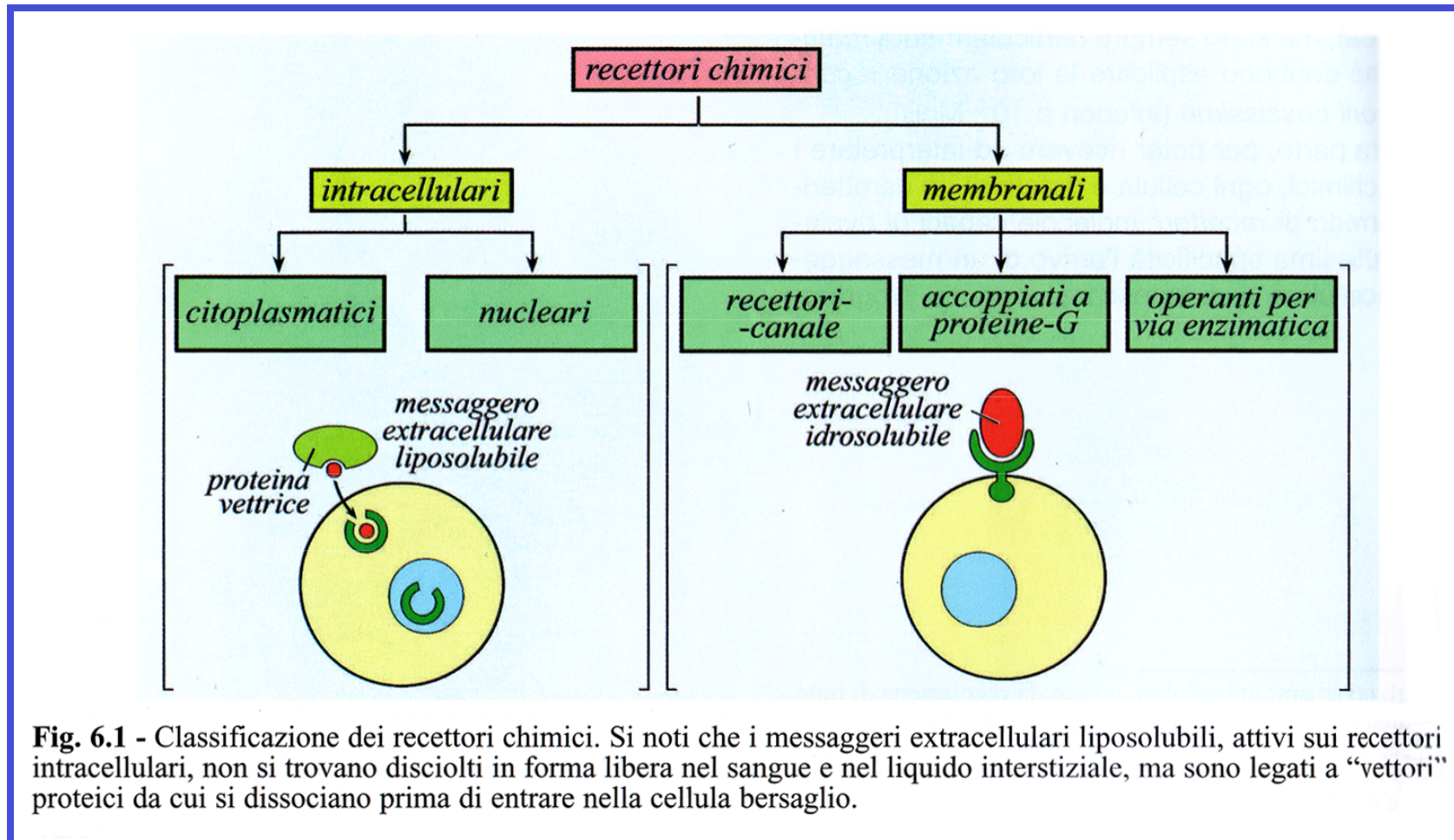
TABLE 5.2 CHEMICAL CLASSIFICATION OF MESSENGERS

CLASS	CHEMICAL PROPERTY	LOCATION OF RECEPTORS ON TARGET CELL	FUNCTIONAL CLASSIFICATION
Amino acids	<u>Lipophobic</u>	<u>Plasma membrane</u>	Neurotransmitters
Amines*	<u>Lipophobic</u>	<u>Plasma membrane</u>	Paracrines, autocrines, neurotransmitters, hormones
Peptides	<u>Lipophobic</u>	<u>Plasma membrane</u>	Paracrines, autocrines, cytokines, neurotransmitters, hormones
Steroids	<u>Lipophilic</u>	<u>Cytosol[†]</u>	Hormones
Eicosanoids	<u>Lipophilic</u>	<u>Cytosol</u>	Paracrines

*One exception is the thyroid hormones, which, although amines, are lipophilic and have receptors in the nucleus of target cells.

[†]A few steroid hormones have receptors on the plasma membrane.

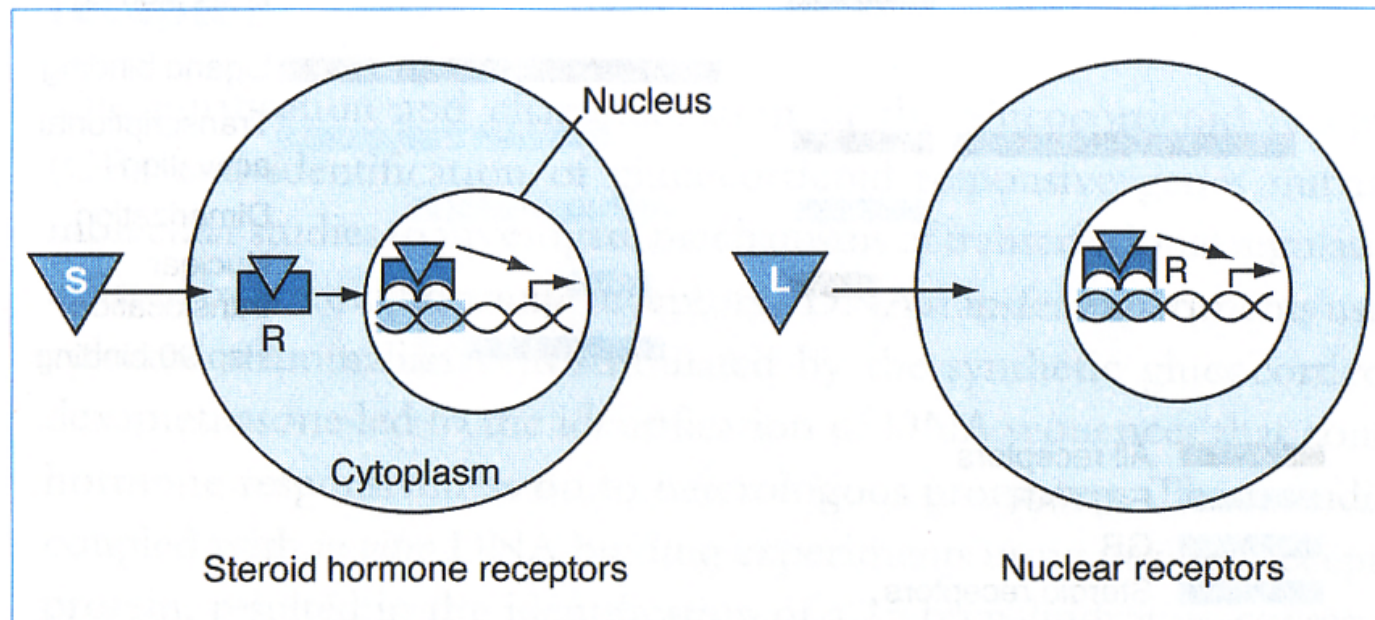
I tipi di recettori



Se il segnale extracellulare (o ligando) è lipofilo
i recettori sono intracellulari

I recettori intracellulari possono essere:

- **citoplasmatici**
- **nucleari**



I domini dei recettori intracellulari

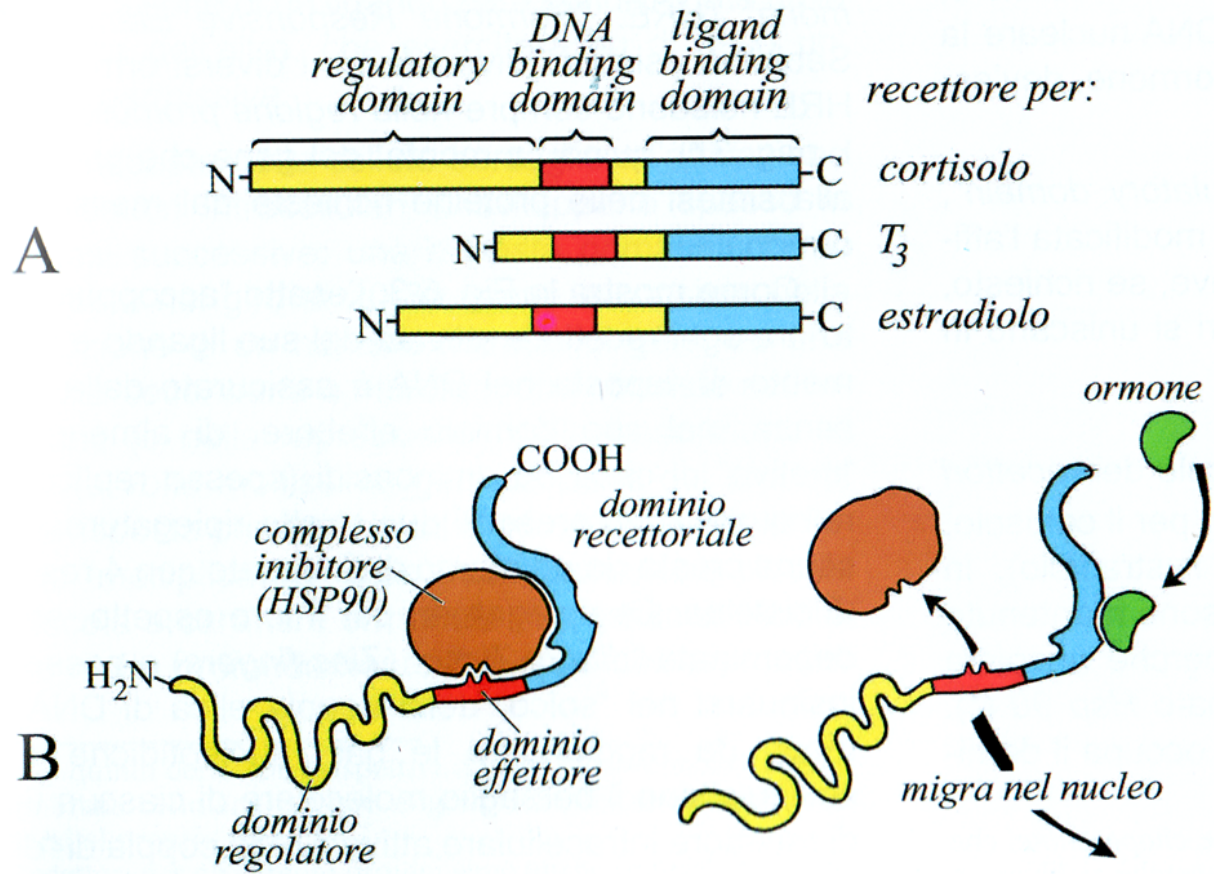


Fig. 6.2 – A: successione di domini nella catena polipeptidica in tre esempi di recettori intracellulari. B: attivazione dei recettori intracellulari del tipo I (citoplasmatici e dotati del complesso inibitore *HSP90*).

Il target dei recettori intracellulari solitamente è il DNA

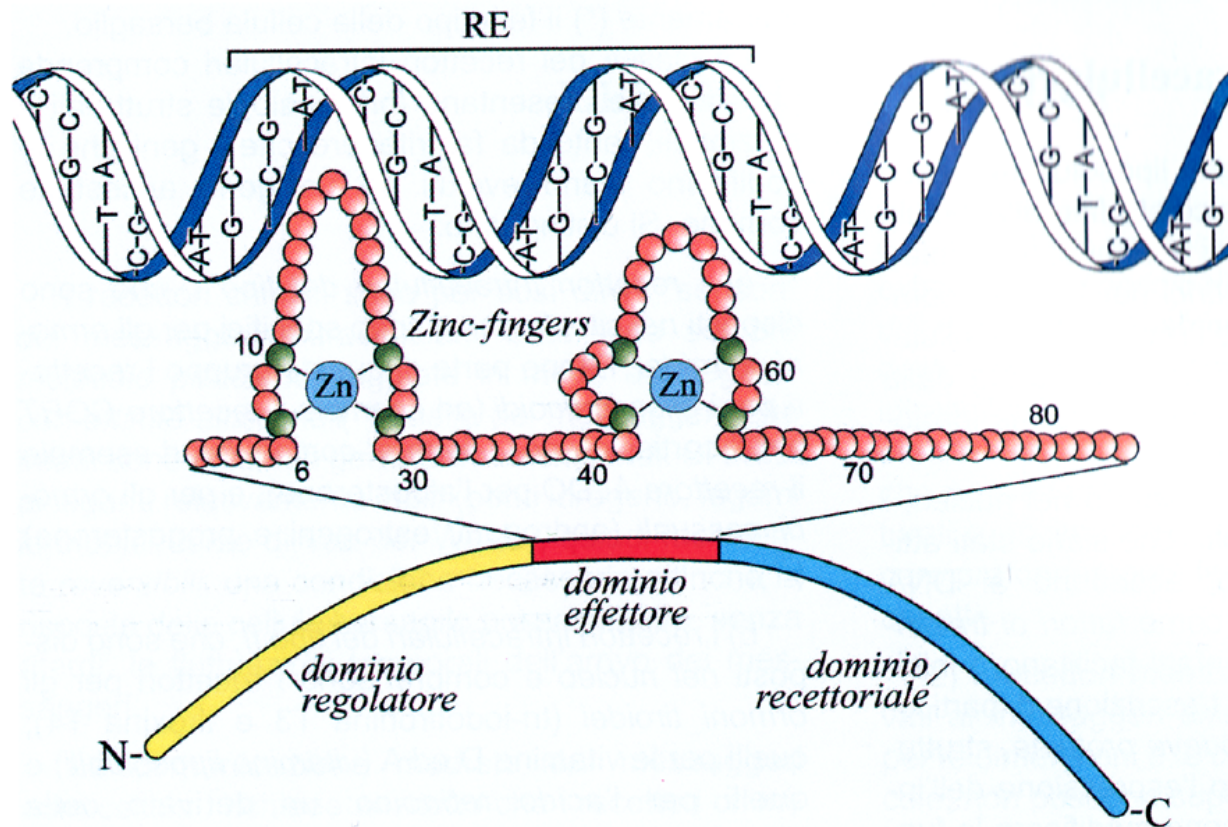
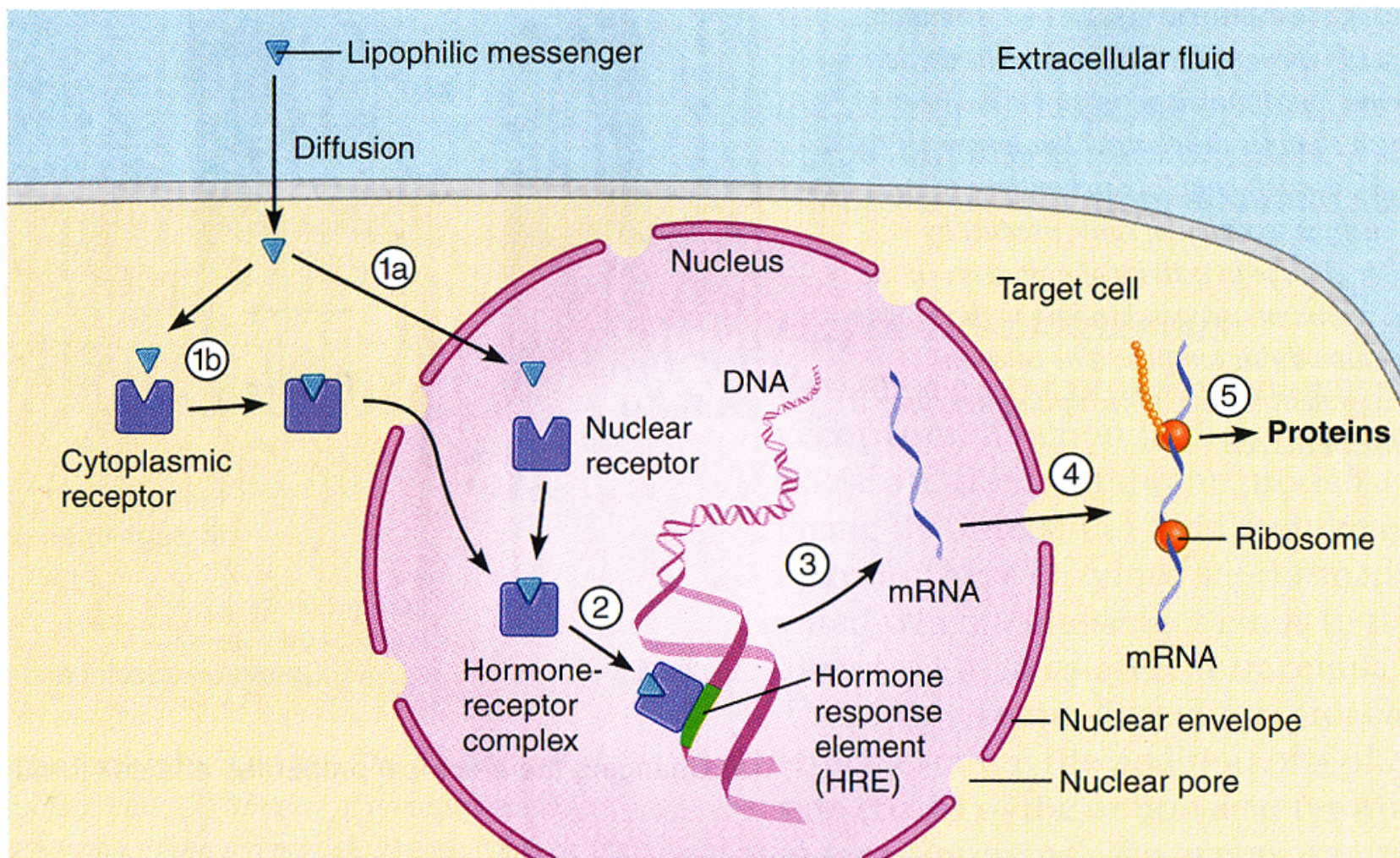


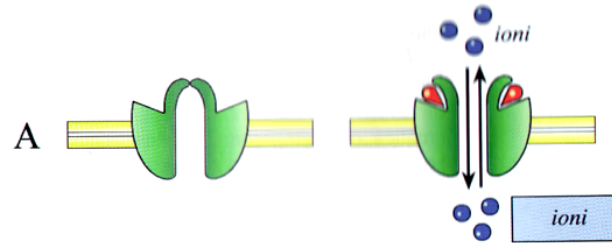
Fig. 6.3 – Le Zinc-fingers sono formate, nel dominio effettore dei recettori intracellulari, dal legame covalente tra un atomo di Zn e 4 cisteine (o una coppia di cisteine ed una coppia di istidine, in verde). Le Zinc-fingers riconoscono, nella doppia elica di DNA, l'elemento di risposta (RE) all'ormone.

Il complesso ligando-recettore (intracellulare) riconosce specifiche sequenze di DNA

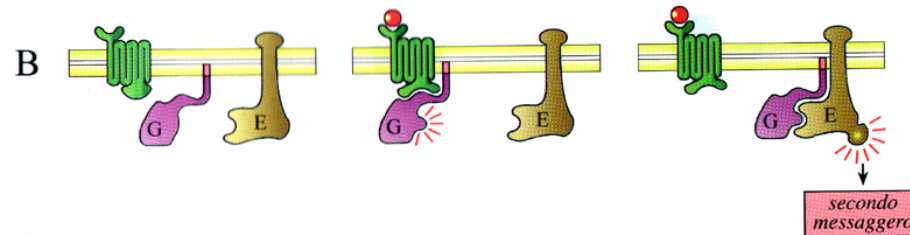


Se il segnale extracellulare (o ligando) è idrofilo
i recettori sono inseriti nella membrana plasmatica

Recettori-canale



Recettori accoppiati a proteine G



Recettori con attività enzimatica

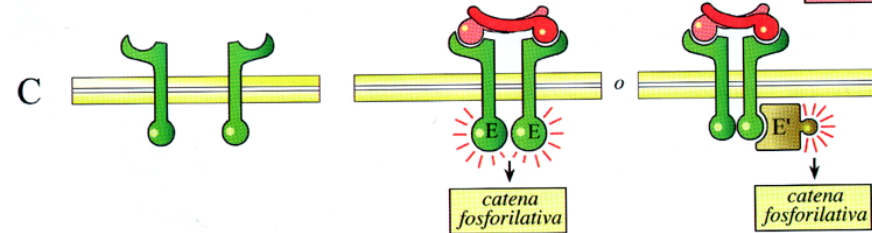


Fig. 6.4 - Rappresentazione schematica dei tre tipi di recettori membranali e del loro *prevalente* modo di operare. A: recettori-canale. B: recettori operanti per proteine-G trimeriche e secondi messaggeri. C: recettori operanti (direttamente o indirettamente) per via enzimatica.

I recettori-canale:

sono responsabili di una risposta cellulare rapida determinata da una variazione del potenziale di membrana

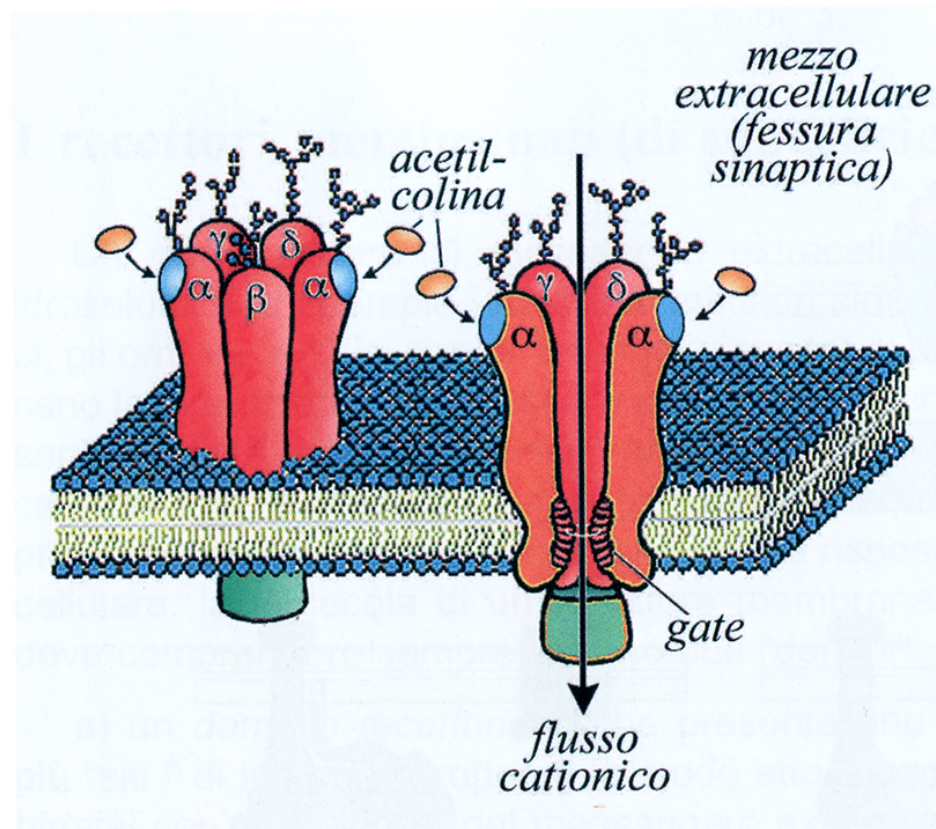
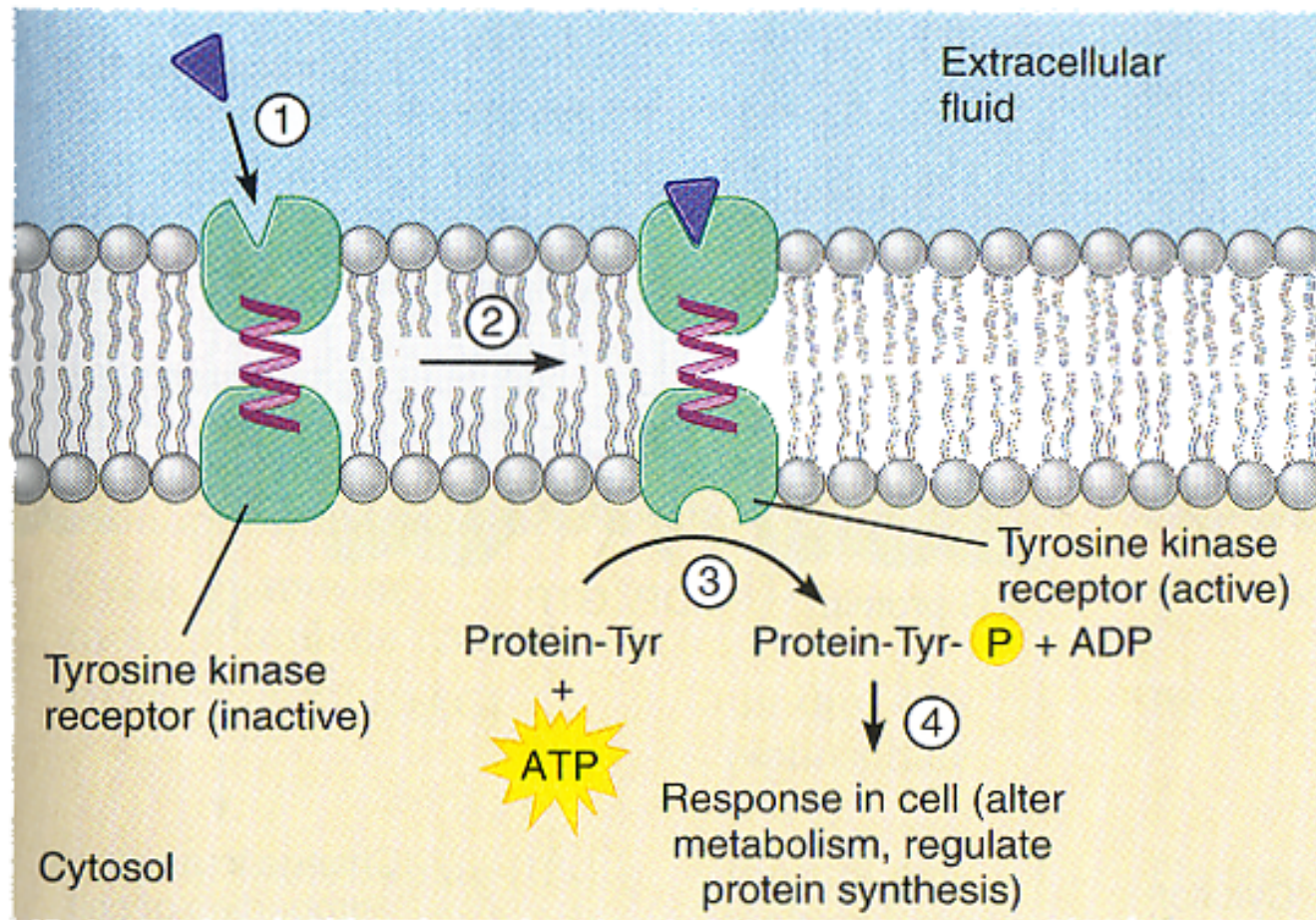


Fig. 6.5 - Organizzazione molecolare del recettore-canale "nicotinic" per l'acetilcolina.

I recettori con attività enzimatica:
i recettori tirosina chinasi



Esempio di recettori ad attività tirosinchinasica: i recettori per i fattori di crescita

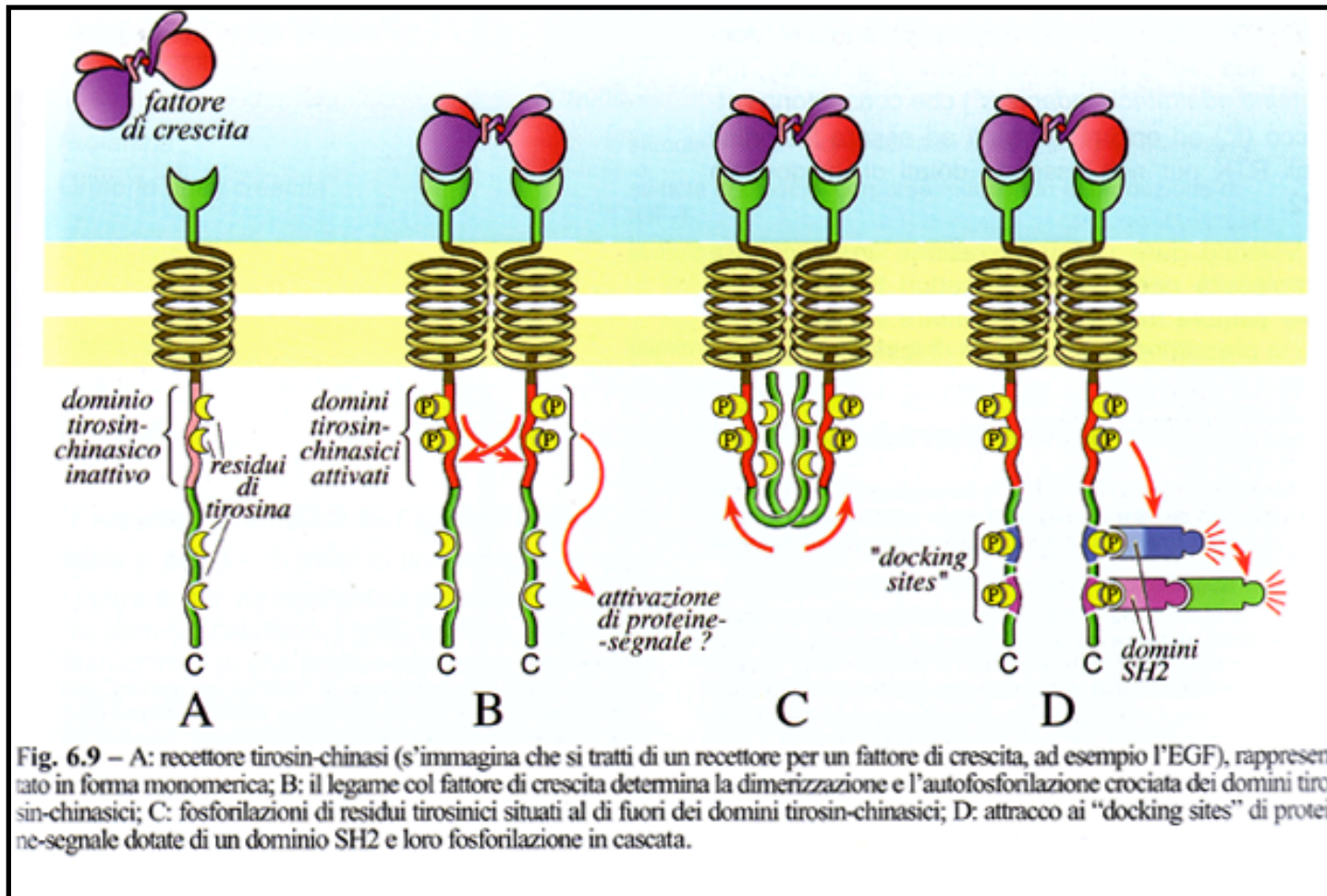
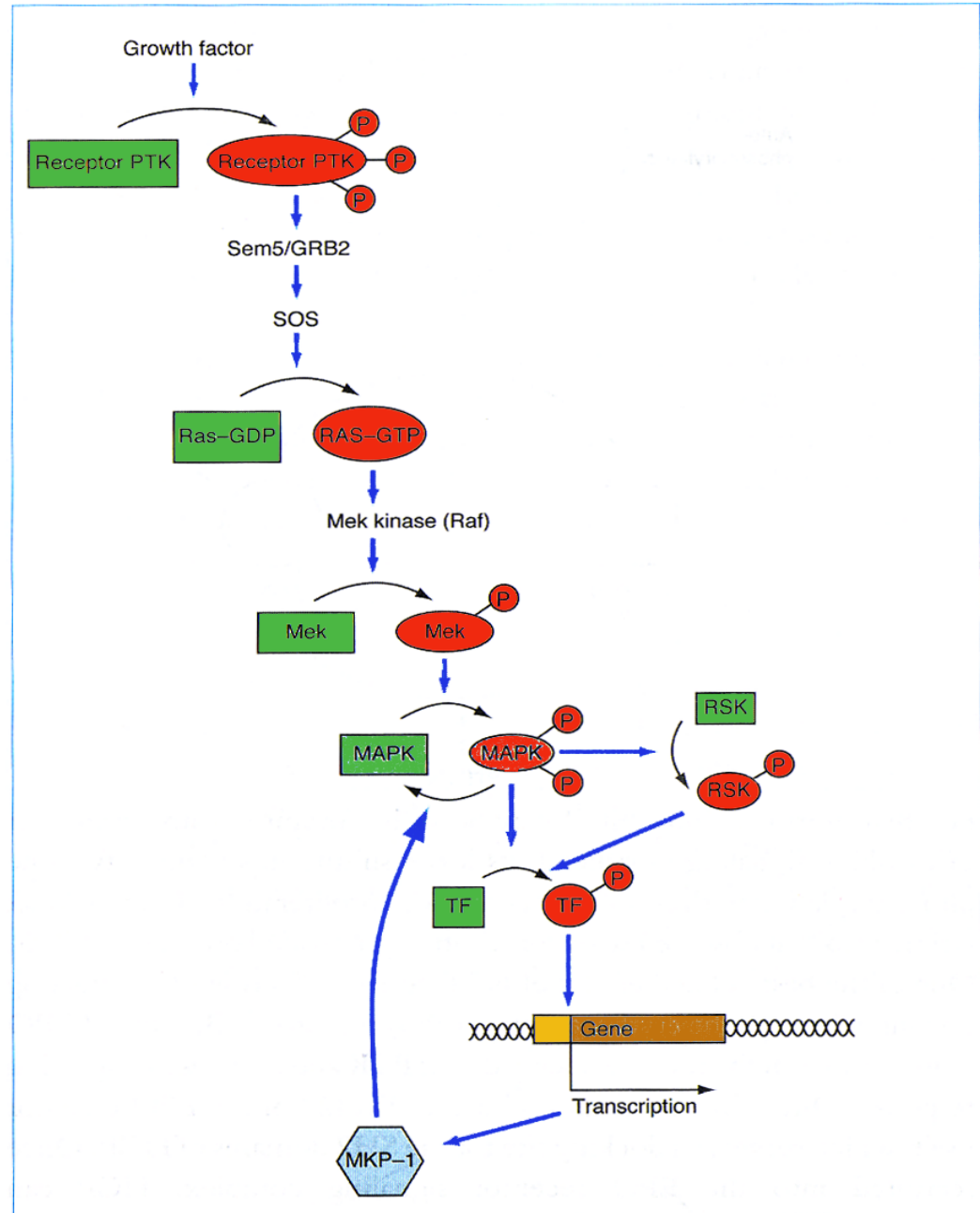


Fig. 6.9 – A: recettore tirosin-chinasico (s’immagina che si tratti di un recettore per un fattore di crescita, ad esempio l’EGF), rappresentato in forma monomerica; B: il legame col fattore di crescita determina la dimerizzazione e l’autofosforilazione crociata dei domini tirosin-chinasici; C: fosforilazioni di residui tirosinici situati al di fuori dei domini tirosin-chinasici; D: attracco ai “docking sites” di proteine-segnale dotate di un dominio SH2 e loro fosforilazione in cascata.

La cascata di reazioni attivata dai fattori di crescita

Figure 17.2 A signaling pathway triggered by growth factor receptor PTKs. Following activation of a growth factor receptor PTK by binding to its cognate ligand, autophosphorylation of the receptor creates docking sites that recruit the adaptor protein Grb2, leading to activation of Sos, the GDP-GTP exchanger for Ras. Then a cascade of phosphorylation is triggered, leading to activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK). MAPK in turn phosphorylates transcription factors (TF), either directly or through activation of another Ser/Thr kinase, Rsk, thus promoting the transcription of genes required for the growth response. One of the genes induced by growth factor stimulation, presumably through the MAPK pathway, encodes a MAPK phosphatase (MKP-1). As denoted by the filled arrow, MKP-1 may feed back on the pathway by dephosphorylating and inactivating MAPK, thus attenuating the signaling response. [Reproduced with permission from Sun, H. and Tonks, N.K. (1994) *Trends Biochem. Sci.*, 19, 480-5.]



I ligandi per i recettori ad attività tirosin-chinasica

Tab.6.1 – Elenco dei più noti ligandi che agiscono tramite recettori tirosin-chinasi (*insulina e fattori di crescita*).

<i>messaggero extracellulare</i>	<i>sigla</i>	<i>risposta principale</i>
<i>Insulina</i>	Ins	stimola l'utilizzo dei carboidrati e la sintesi proteica
<i>Fattore di crescita simile all'insulina</i>	IGF1, IGF2	stimola la crescita e la sopravvivenza delle cellule
<i>Fattore di crescita dell'epidermide</i>	EGF	stimola la proliferazione di molti tipi di cellule
<i>Fattore di crescita nervoso</i>	NGF	stimola la sopravvivenza e la crescita di particolari neuroni
<i>Fattore di crescita derivato dalle piastrine</i>	PDGF	stimola la sopravvivenza, la crescita e la proliferazione di molti tipi di cellule
<i>Fattore di crescita dei fibroblasti</i>	FGF1-FGF24	stimola la proliferazione di molti tipi di cellule; inibisce la differenziazione di alcuni tipi di cellule
<i>Fattore di crescita vascolare endoteliale</i>	VEGF	stimola l'angiogenesi
<i>Efrine</i>	EphA, EphB	stimolano l'angiogenesi; guidano la migrazione cellulare e lo sviluppo delle fibre nervose

I recettori accoppiati a proteine G

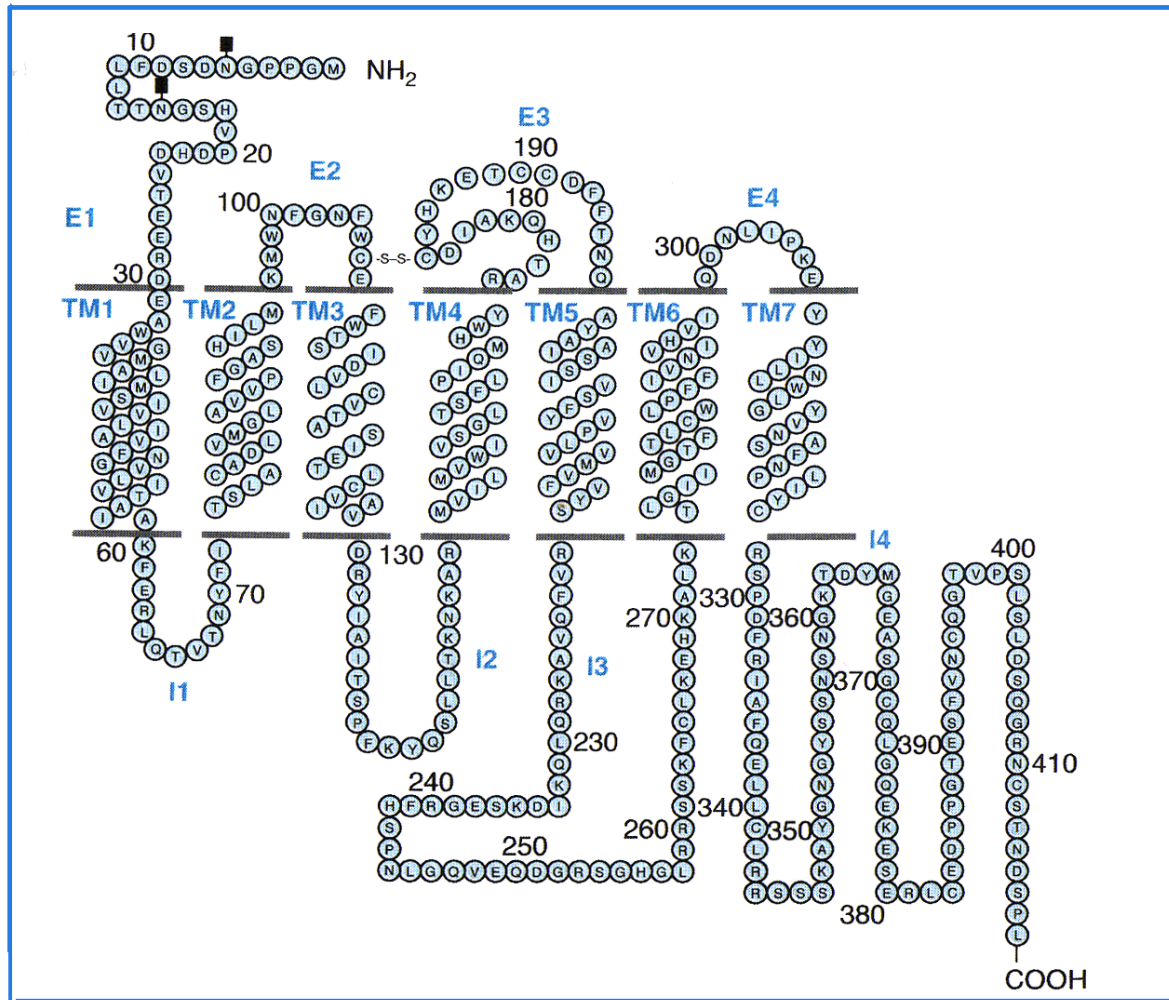
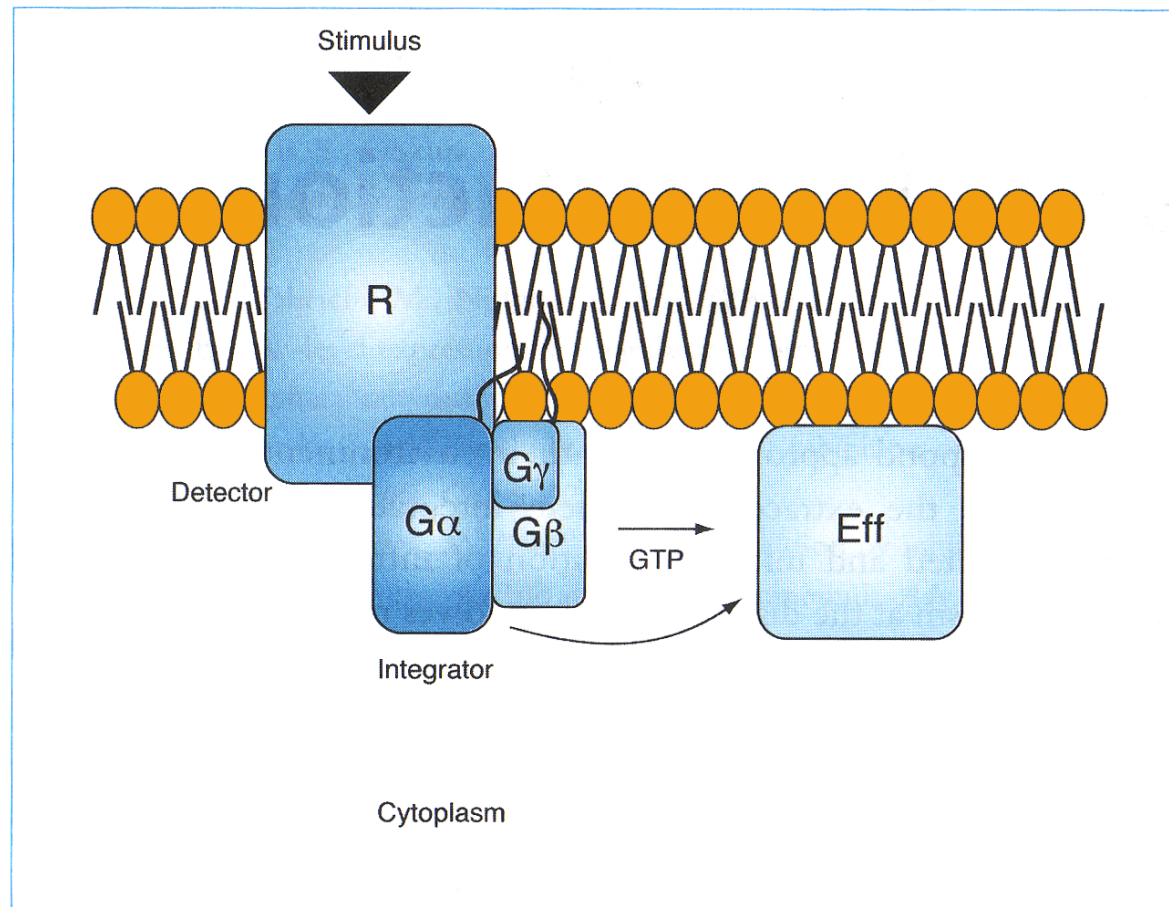


Figure 7.1 Model depicting the transmembrane topology of the β_2 -adrenergic receptor. The positioning of the seven transmembrane domains was accomplished by hydrophathy analysis of the primary amino acid sequence. Extended domains of hydrophobic amino acids were assigned as putative transmembrane spanning regions. Further examination of these sequences by Chou–Fasman analysis suggests that the transmembrane domains exist in an α -helical conformation. The putative transmembrane domains are labeled TM1–TM7, the extracellular domains E1–E4 and the intracellular domains I1–I4.

Gli elementi caratterizzanti la trasduzione via recettori accoppiati a proteine G

Figure 19.1 Basic pathway for G-protein-dependent signal transduction. Stimulation of receptors initiates a vectorial signaling cascade that results in the production of an amplified intracellular signal. See text for details. Abbreviations: R, receptor; G, G protein; Eff, effector.



L'effettore è un canale ionico

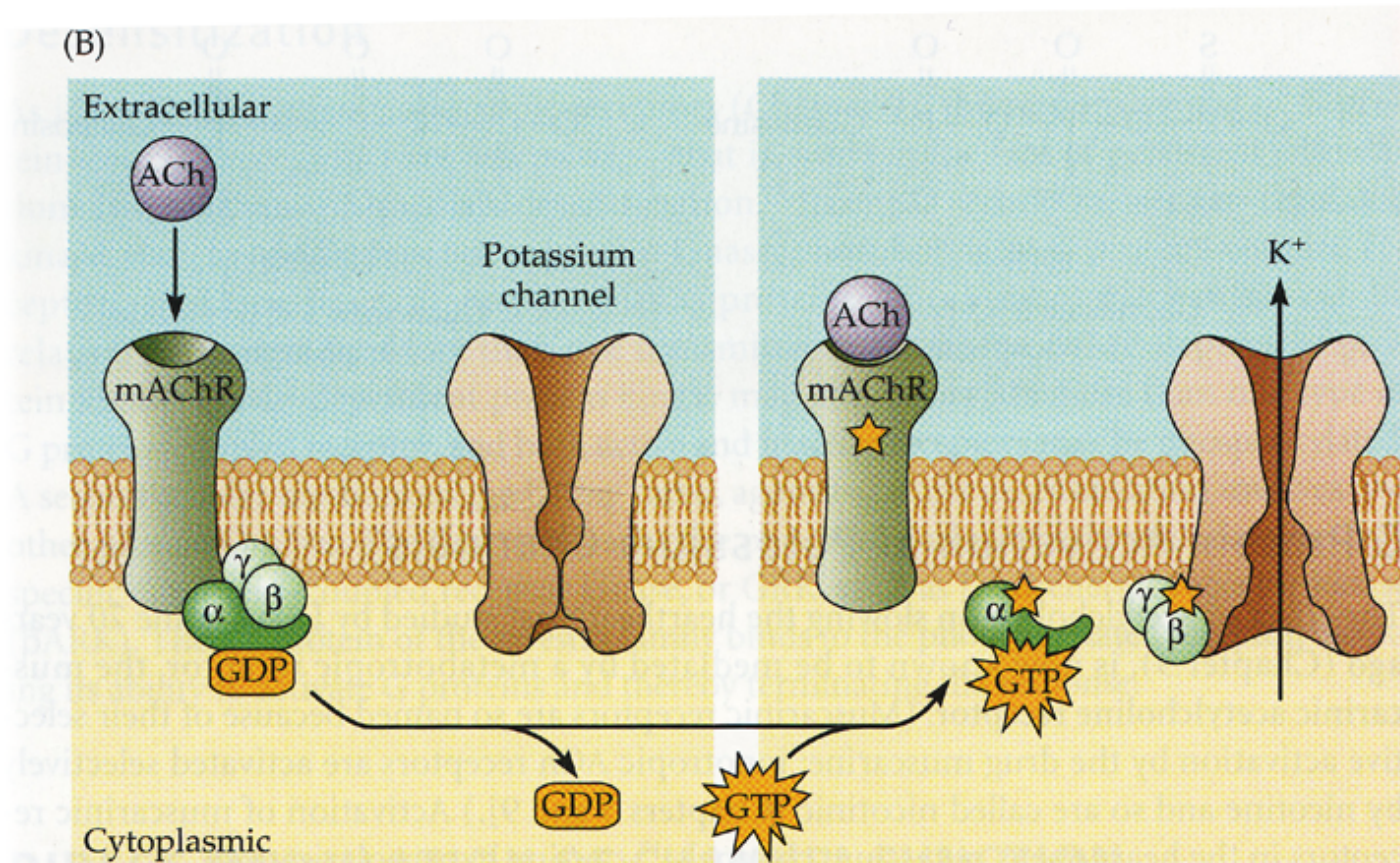


FIGURE 10.4 Direct Modulation of Channel Function by G Proteins. (A) Application of the $G_{\beta\gamma}$ complex to the intracellular surface of an isolated patch of membrane from a rat atrial muscle cell ($G_{\beta\gamma}$ in bath) results in an increase in potassium channel current similar to that seen when acetylcholine is added to the extracellular side of the patch (ACh in pipette). (B) Schematic representation of events in an intact cell. Binding of ACh to muscarinic receptors (mACHR) activates a G protein (indicated by a star); activated $\beta\gamma$ complex binds directly to and opens a potassium channel. (A after Wickman et al., 1994.)

L'effettore è un enzima

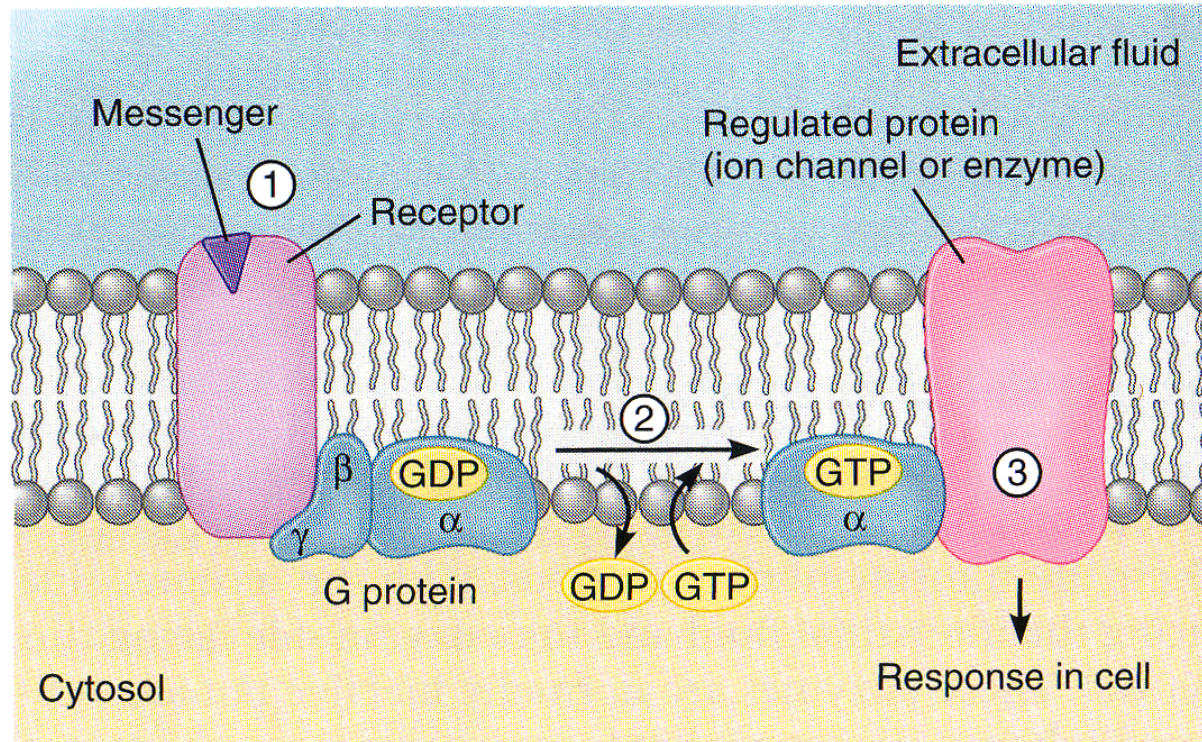
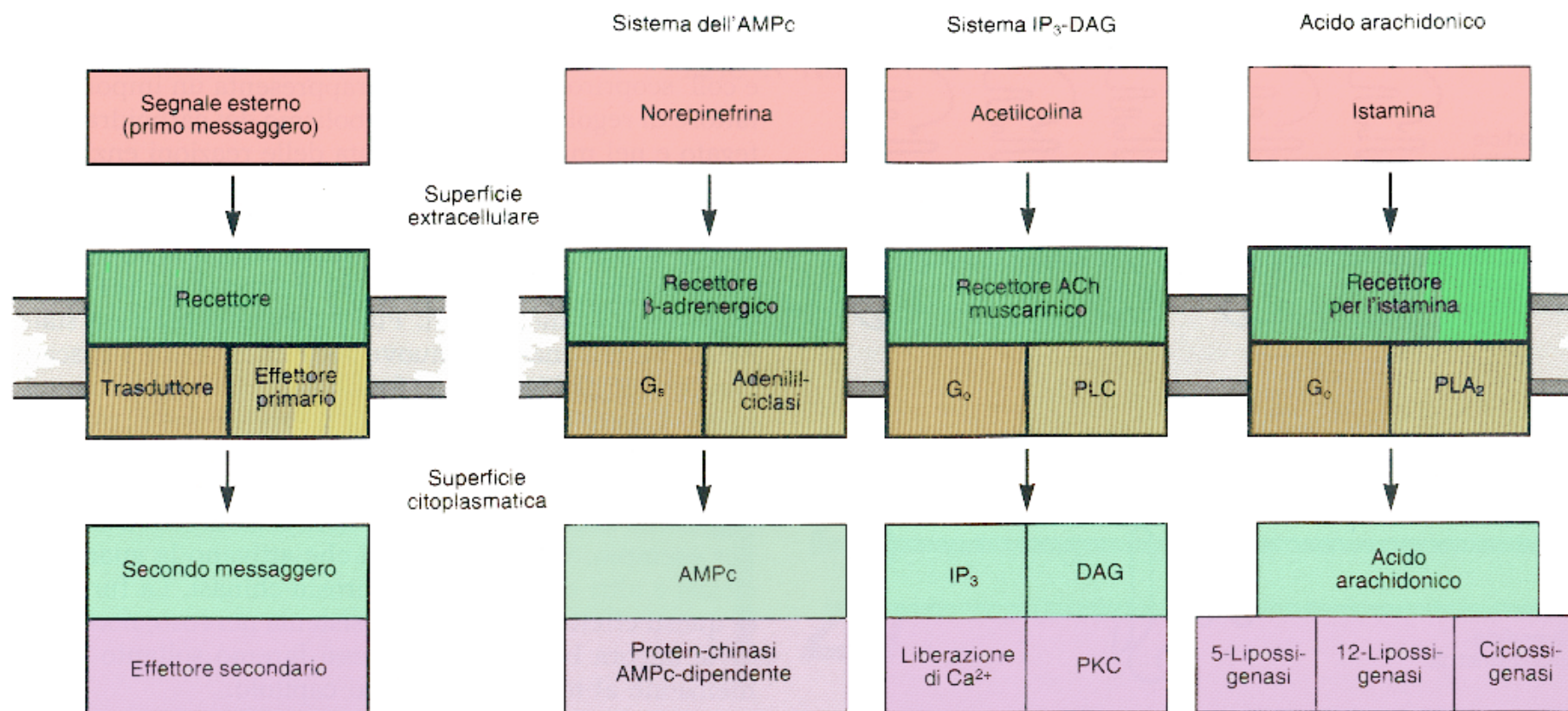
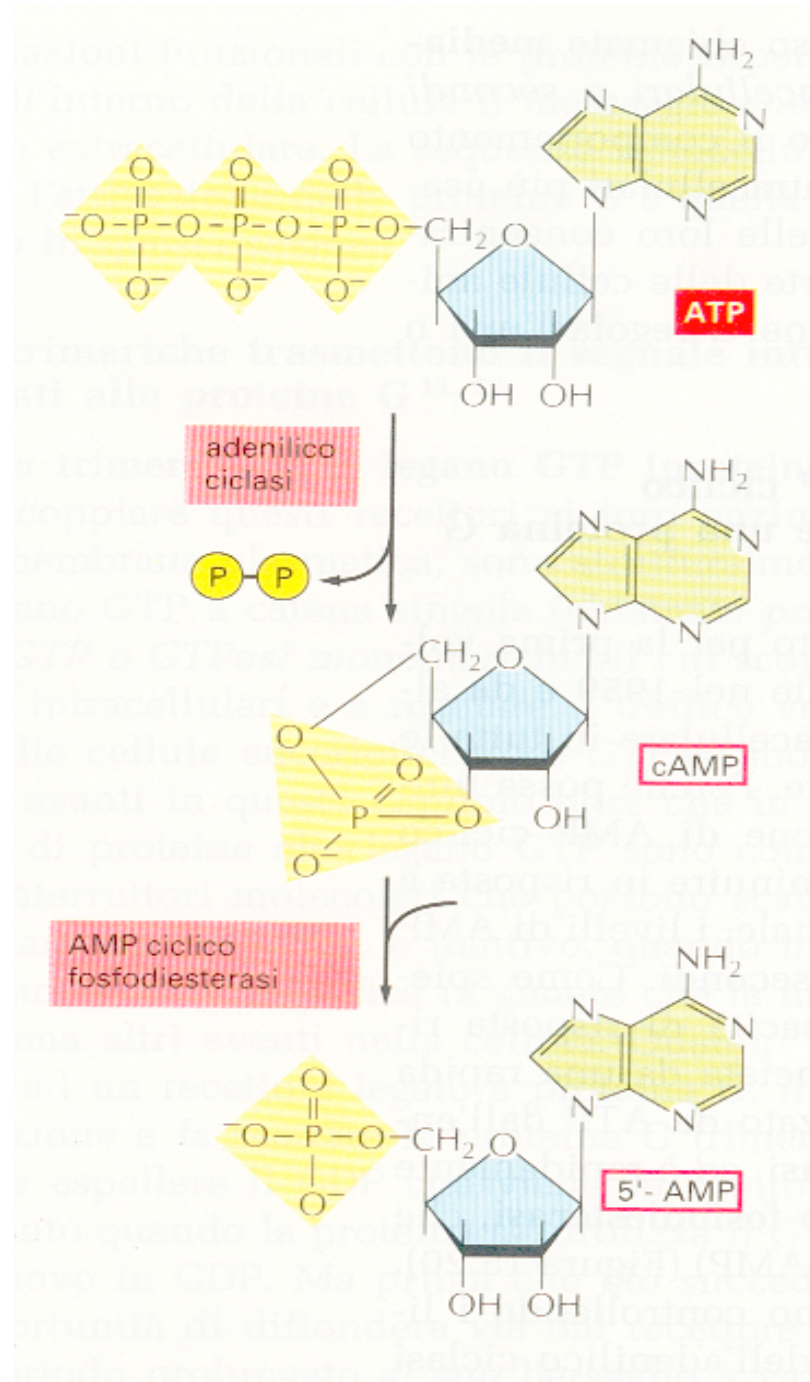
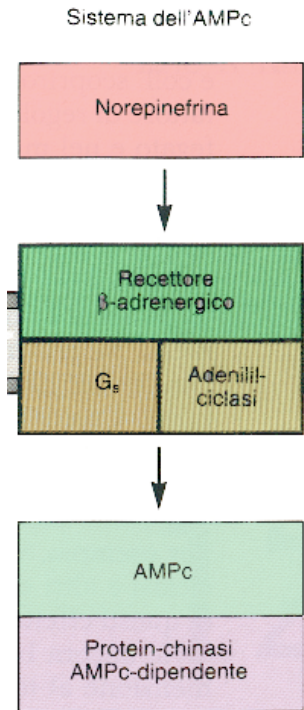


FIGURE 5.14 Actions of G proteins. *G proteins have three subunits: alpha, beta, and gamma. The alpha subunit has binding sites for guanosine nucleotides. In the inactive state, GDP is bound to the alpha subunit. ① Binding of a messenger to a G-protein-linked receptor activates the G protein. ② The GDP is released as the alpha subunit moves laterally within the membrane and binds a GTP. ③ The alpha unit then activates another membrane protein, producing a response in the cell.*

I secondi messaggeri





La sintesi dell' AMPC

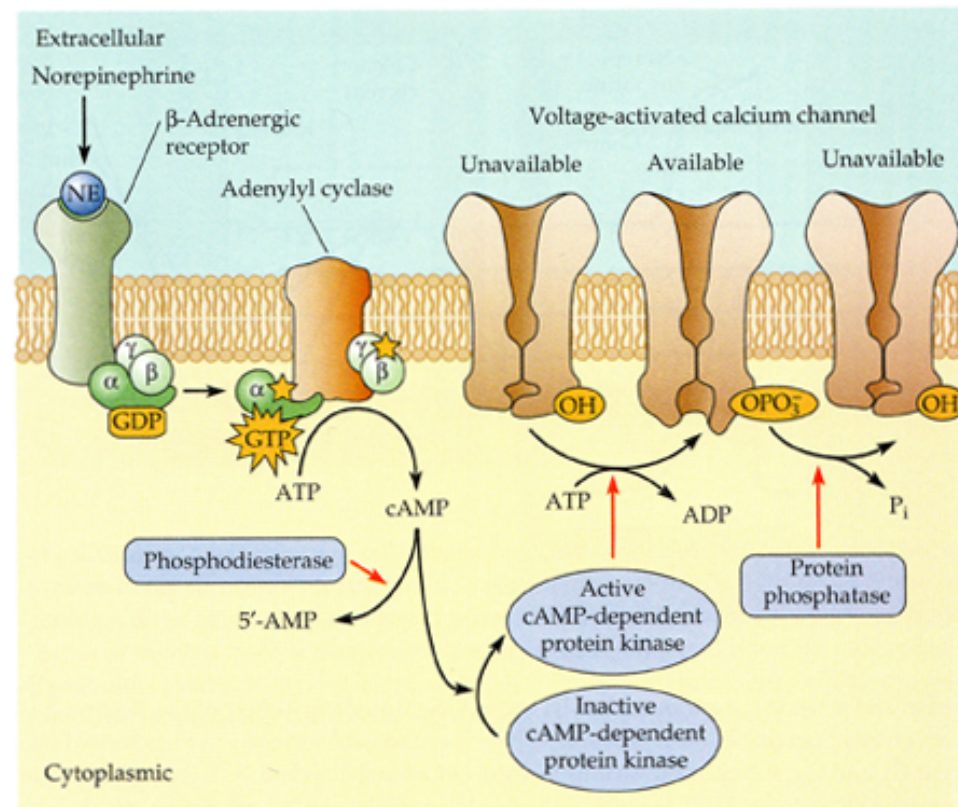
Risposte indotte dall'AMPc

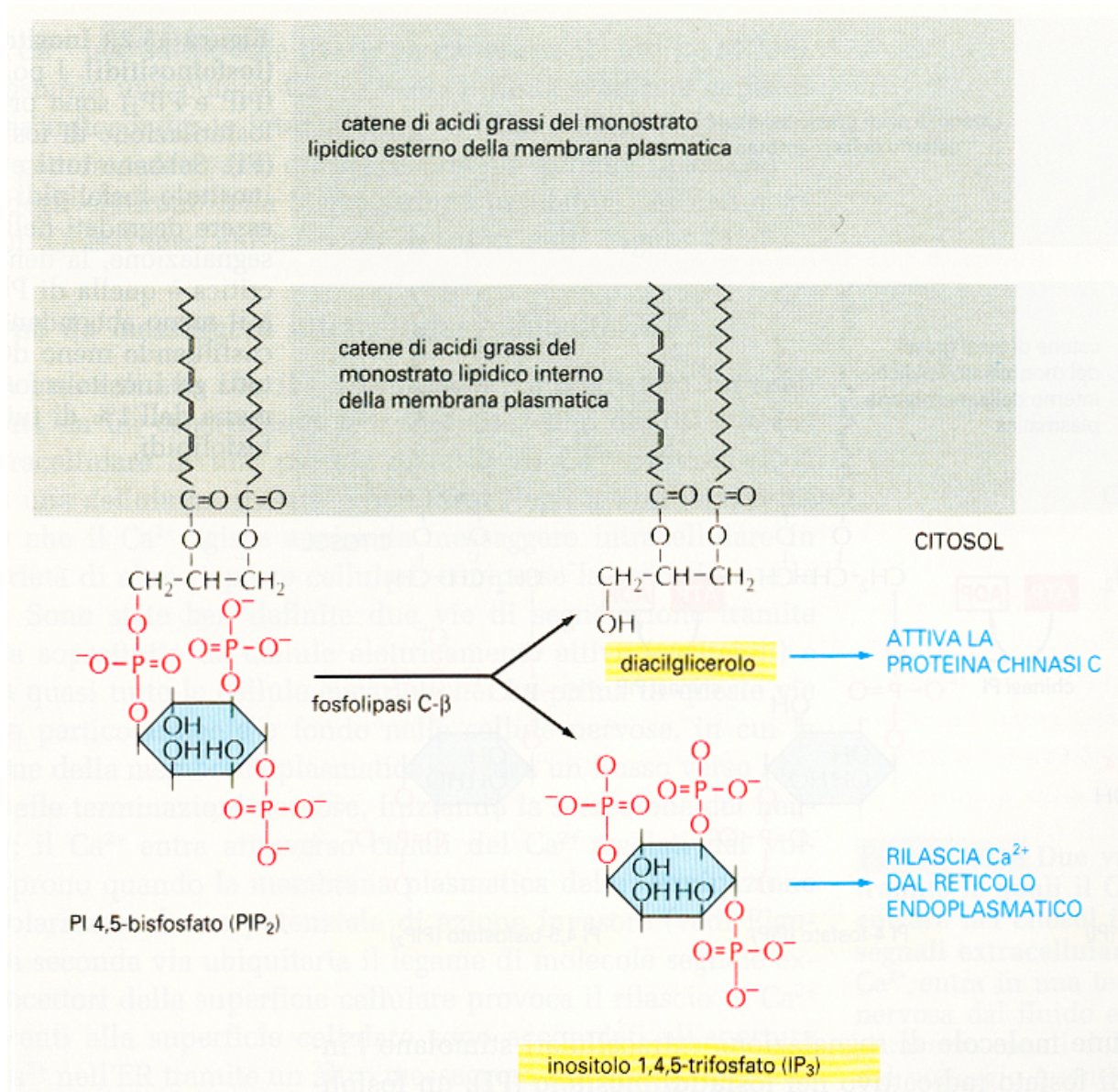
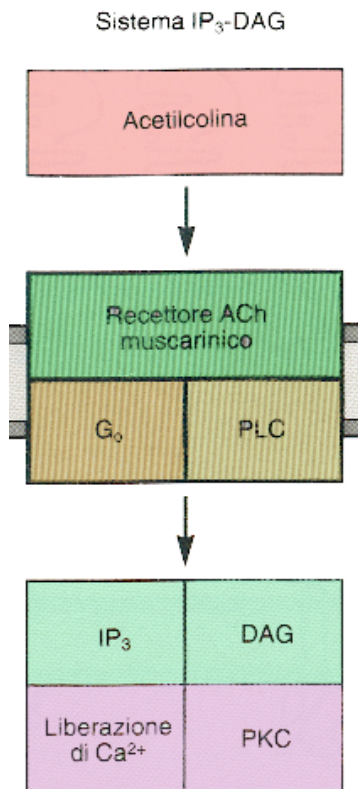
Tab. 6.3 - Esempi di risposte indotte da alcuni messaggeri extracellulari tramite la "via" dell'AMPc.

<i>messaggero extracellulare</i>	<i>organo bersaglio</i>	<i>risposta principale</i>
<i>Adrenalina</i>	muscolo scheletrico	demolizione del glicogeno
<i>Adrenalina</i>	cuore	aumento della frequenza e della forza di contrazione
<i>Ormone tireotropo (TSH)</i>	tiroide	sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei
<i>Ormone adrenocorticotropo (ACTH)</i>	corteccia surrenale	secrezione di cortisolo
<i>Ormone luteinizzante (LH)</i>	ovaio	secrezione di progesterone
<i>Glucagone</i>	fegato	demolizione del glicogeno
<i>Ormone antidiuretico (ADH)</i>	rene	riassorbimento di acqua
<i>Paratormone</i>	osso	riassorbimento dell'osso
<i>Adrenalina, TSH, ACTH, Glucagone</i>	tessuto adiposo	lipolisi

Esempio di trasduzione del segnale controllato dall'AMPc: la noradrenalina

FIGURE 10.10 β -Adrenergic Receptors Act through the Intracellular Second Messenger Cyclic AMP to increase calcium channel activity. Binding of norepinephrine to β -adrenergic receptors activates, through a G protein, the enzyme adenylyl cyclase. Adenylyl cyclase catalyzes the conversion of ATP to cyclic AMP. As the concentration of cyclic AMP increases, it activates cAMP-dependent protein kinase, an enzyme that phosphorylates proteins on serine and threonine residues ($-OH$). The response to norepinephrine is terminated by the hydrolysis of cyclic AMP to 5'-AMP and the removal of protein phosphate residues by protein phosphatases. In cardiac muscle cells, norepinephrine causes phosphorylation of voltage-activated calcium channels, converting them to a form that can be opened by depolarization (available).





La sintesi dell' IP₃

Tab. 6.4 - Esempi di risposte indotte tramite la “via” dei messaggeri inositidici.

<i>messaggero extracellulare</i>	<i>organo bersaglio</i>	<i>risposta principale</i>
Acetilcolina	pancreas	secrezione di amilasi
Acetilcolina	muscolo liscio	contrazione
Trombina	piastrine	aggregazione
Ormone antidiuretico (ADH)	fegato	glicogenolisi

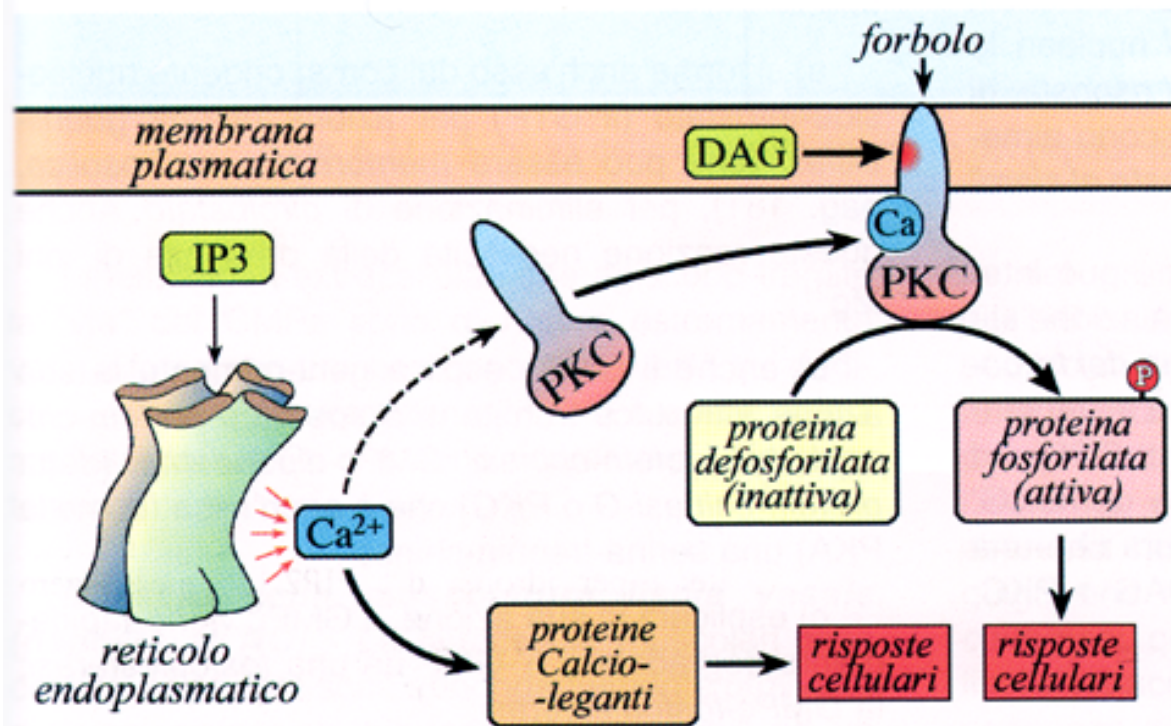
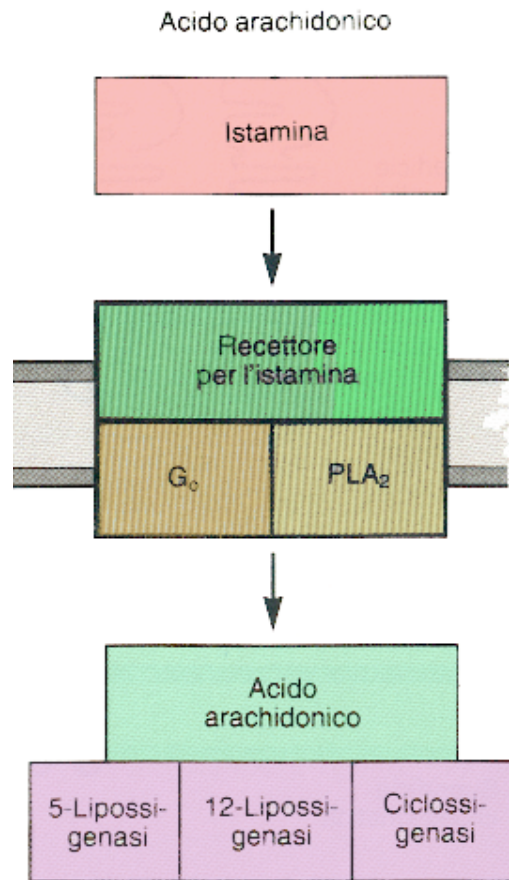
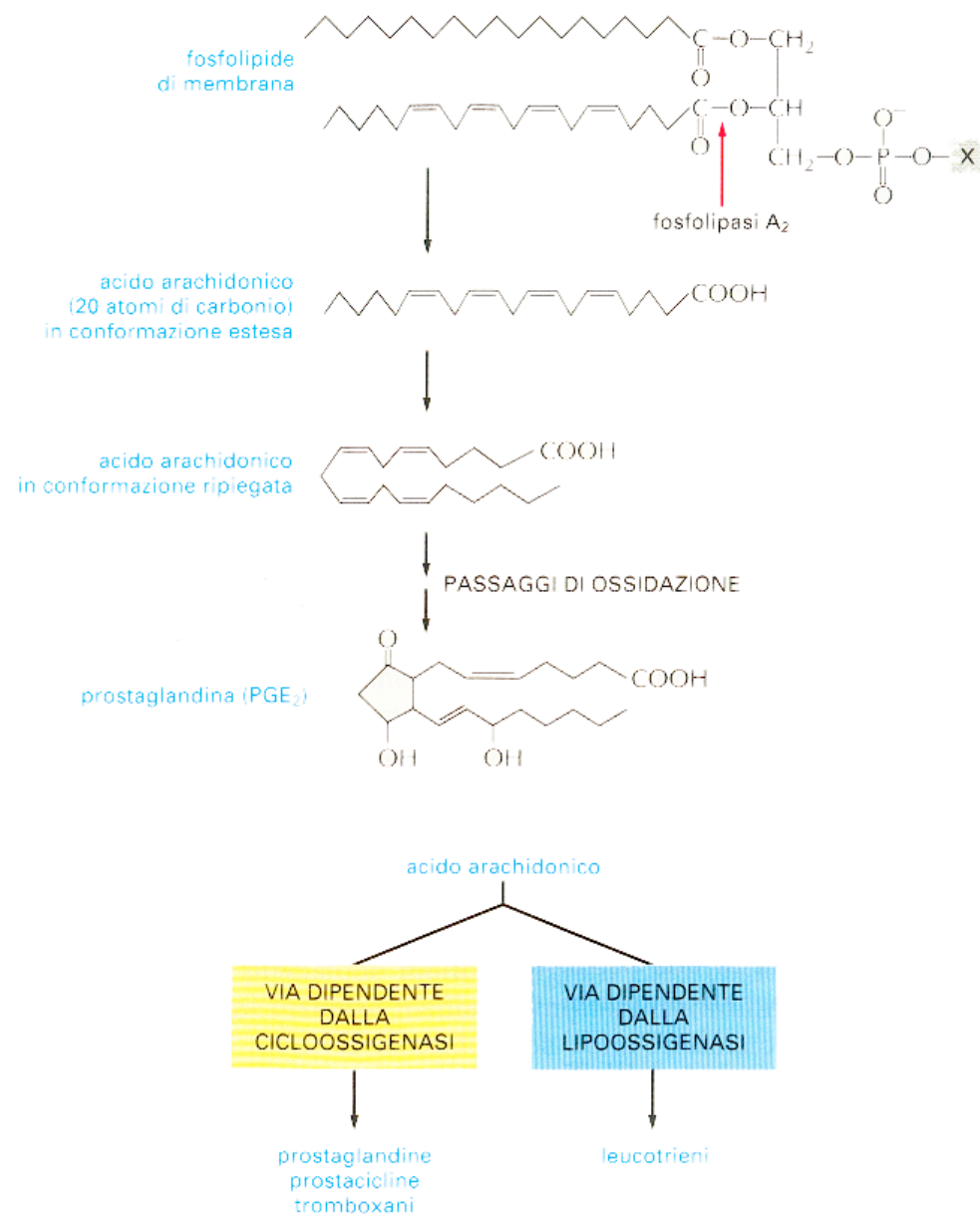


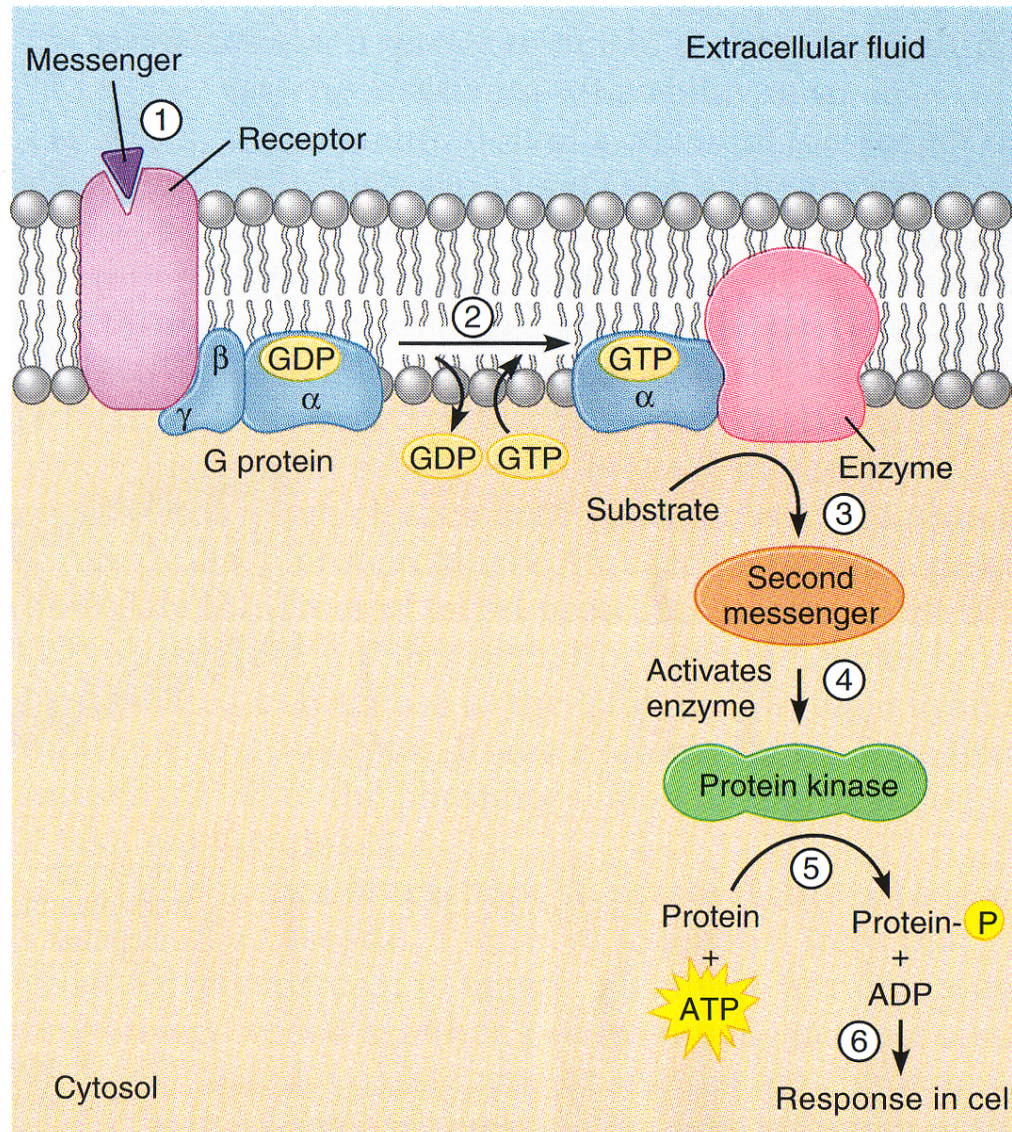
Fig. 6.20 – Rappresentazione schematica delle azioni del DAG (attiva la PKC) e dell'IP3 (promuove il rilascio del Ca²⁺ dal reticolo endoplasmatico). L'attivazione della PKC ad opera del DAG richiede l'inserimento (Ca-dipendente) di una sua estremità (quella N-terminale) nella membrana plasmatica.



La sintesi dell'acido arachidonico



Il secondo messaggero attiva le protein chinasi



Fosforilazione

strategia “universale”
di attivazione cellulare

FIGURE 5.16 G-protein-regulated enzymes and second messengers. In this example the G protein is coupled to an enzyme in the plasma membrane. ① Binding of the messenger to its receptor activates the G protein. ② The alpha subunit moves to and activates an enzyme in the membrane. ③ The activated enzyme catalyzes formation of a second messenger in the cytosol. ④ The second messenger activates a protein kinase, which ⑤ catalyzes phosphorylation of a protein, which ⑥ initiates a response in the cell.

Il vantaggio della cascata attivata da secondi messaggeri

L' amplificazione del segnale

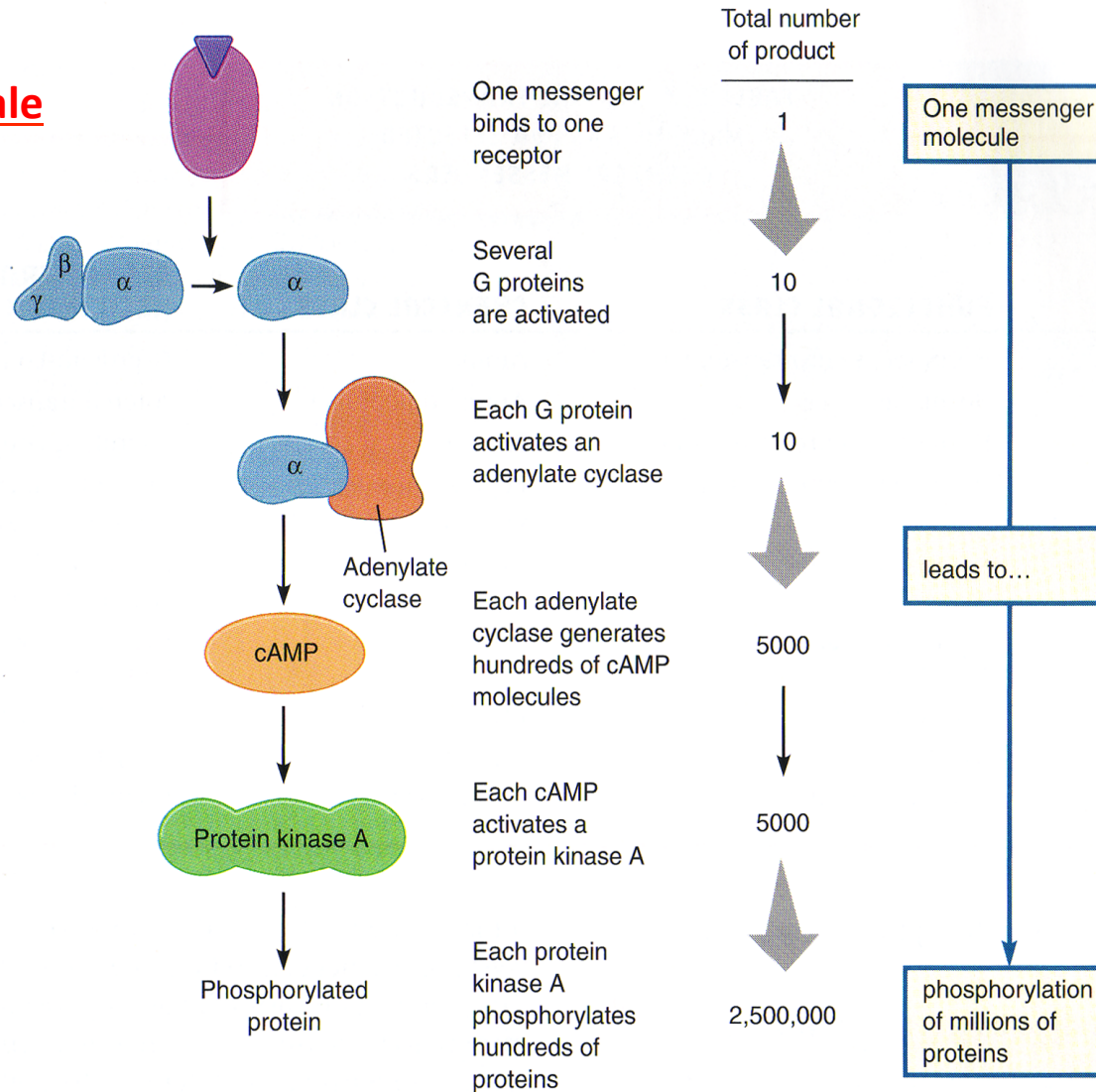
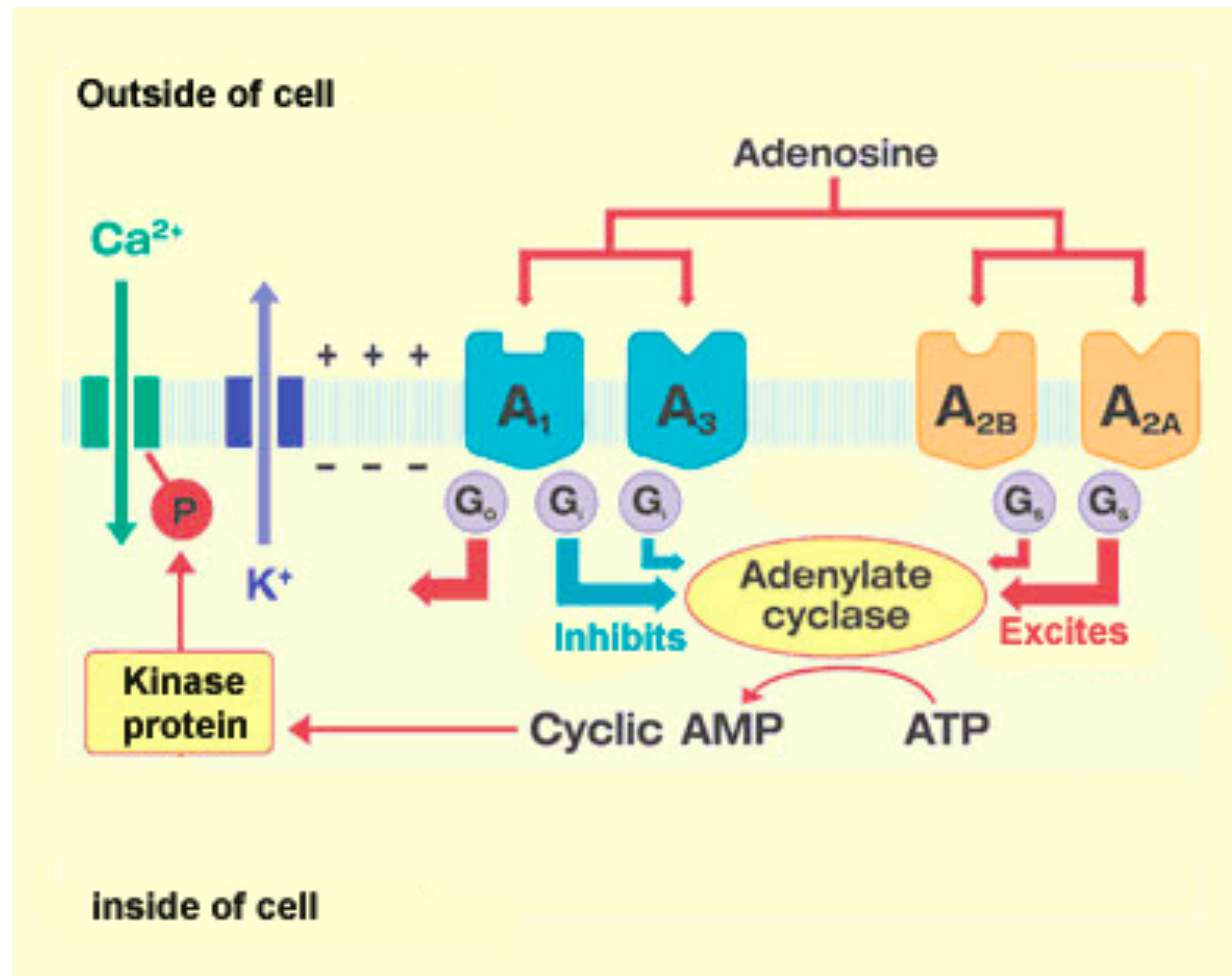


FIGURE 5.18 Signal amplification, in this case by the second messenger cAMP.

Le proteine G possono essere anche inibitorie:
il caso dei recettori per l'adenosina



La trasduzione del segnale

Risposta della cellula a stimoli esterni (o messaggeri chimici ad esempio fattori di crescita, ormoni, neurotrasmettitori etc) generata da processi biochimici ben definiti

Es. Proliferazione, differenziamento, contrazione muscolare, modificazione elettrica dei contatti sinaptici, alterazioni metaboliche

Da cosa dipende la specificità della risposta cellulare?

... dall'interazione del messaggero con l'apparato di ricezione della cellula bersaglio, costituito da un RECETTORE specifico e da un pool biochimico le cui componenti sono localizzate in siti cellulari diversi.