

Università di Trieste AA 2021-2022

Corso di Laurea in Infermieristica

Corso di Laurea in Ostetricia

Corso Integrato BASI MOLECOLARI DELLA VITA

Modulo BIOLOGIA APPLICATA

**IX - Il codice genetico, struttura e funzione dei ribosomi e
sintesi delle proteine**

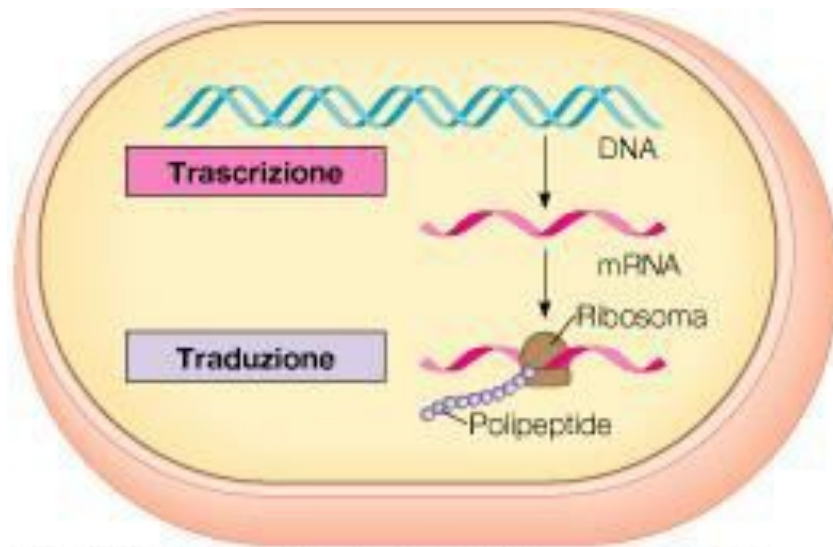
Francesco Napoletano

Università di Trieste, Dipartimento di Scienze della Vita

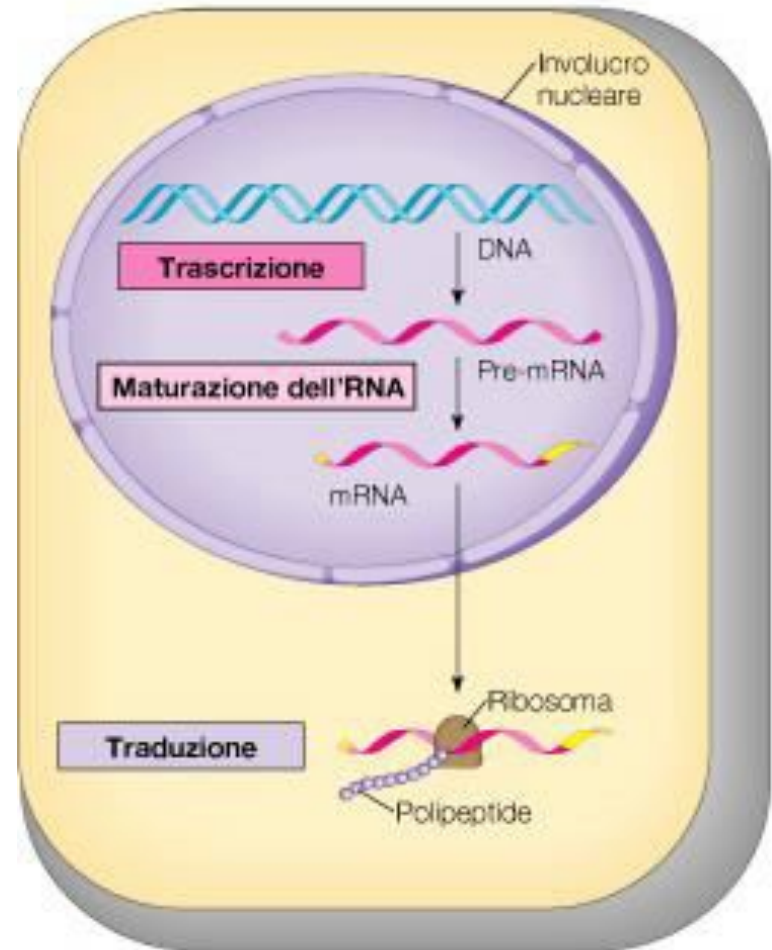
Edificio RA, via A. Valerio 28/1 34127 Trieste

fnapoletano@units.it

IL TRASFERIMENTO DELL'INFORMAZIONE DAL DNA ALLE PROTEINE



(a) Cellula procariotica. In una cellula sprovvista di nucleo, l'mRNA prodotto dalla trascrizione è immediatamente tradotto senza subire ulteriori modificazioni.



(b) Cellula eucariotica. Il nucleo fornisce un compartimento separato per la trascrizione. Il trascritto originale dell'RNA, detto pre-mRNA, subisce una serie di modificazioni prima di abbandonare il nucleo come mRNA.

IL CODICE GENETICO - CORRISPONDENZA SEQUENZE BASI AZOTATE/AMINOACIDI

GCA	AGA									UUA					AGC								
GCC	AGG									UUG					AGU								
GCG	CGA						GGA			CUA				CCA	UCA	ACA						GUA	
GCU	CGC						GGC		AUA	CUC				CCC	UCC	ACC						GUC	UAA
	CGG	GAC	AAC	UGC	GAA	CAA	GGG	CAC	AUC	CUG	AAA			CCG	UCG	ACG				UAC	GUG	UAG	
	CGU	GAU	AAU	UGU	GAG	CAG	GGU	CAU	AUU	CUU	AAG	AUG	UUU	CCU	UCU	ACU	UGG	UAU	GUU	UGA			
Ala	Arg	Asp	Asn	Cys	Glu	Gln	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val	stop			
A	R	D	N	C	E	Q	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V				

Il codice genetico è universale;

Il codice genetico è costituito da triplette di basi azotate (e quindi trinucleotidi) => 4 X 4 x 4 basi = 64 codoni (combinazioni possibili);

Il codice genetico è ridondante o degenerato. 64 codoni per 20 aminoacidi e lo STOP, quasi tutti gli aminoacidi sono codificati da più di una tripletta;

Il codice genetico NON è ambiguo = Univoco (ad ogni tripletta corrisponde un UNICO aminoacido).

IL CODICE GENETICO - CORNICI DI LETTURA

AMINO ACID		SIDE CHAIN	
Aspartic acid	Asp	D	negative
Glutamic acid	Glu	E	negative
Arginine	Arg	R	positive
Lysine	Lys	K	positive
Histidine	His	H	positive
Asparagine	Asn	N	uncharged polar
Glutamine	Gln	Q	uncharged polar
Serine	Ser	S	uncharged polar
Threonine	Thr	T	uncharged polar
Tyrosine	Tyr	Y	uncharged polar

AMINO ACID		SIDE CHAIN	
Alanine	Ala	A	nonpolar
Glycine	Gly	G	nonpolar
Valine	Val	V	nonpolar
Leucine	Leu	L	nonpolar
Isoleucine	Ile	I	nonpolar
Proline	Pro	P	nonpolar
Phenylalanine	Phe	F	nonpolar
Methionine	Met	M	nonpolar
Tryptophan	Trp	W	nonpolar
Cysteine	Cys	C	nonpolar

┌────────── POLAR AMINO ACIDS ─────────┐

┌────────── NONPOLAR AMINO ACIDS ───┐

Per una sequenza nucleotidica ci sono tre possibili cornici di lettura

```

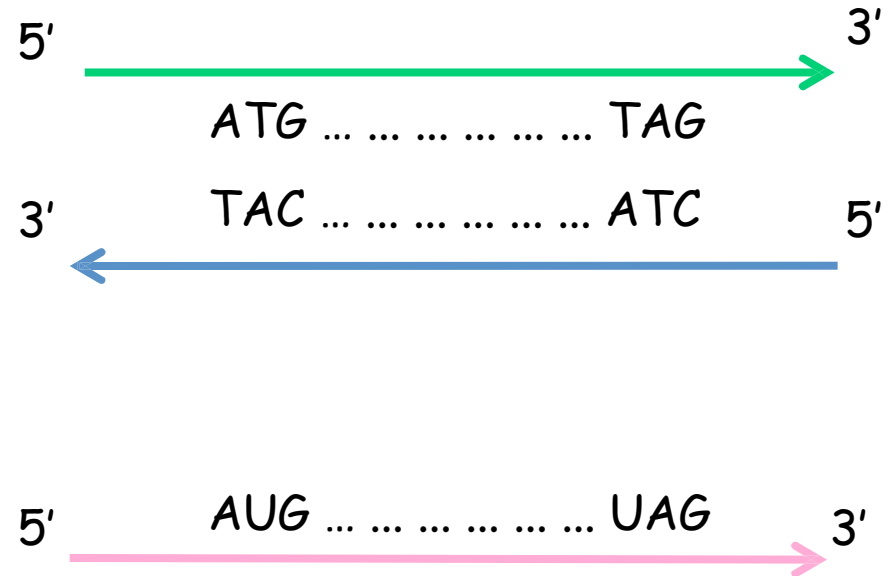
TTC TAG GGA AGG GGA GTG GTG TGC ATT TGT TCA TGG CTT GCA TCT GAA AGG GGT CAC AAA..
F  *  G  R  G  V  V  C  I  C  S  W  L  A  S  E  R  G  H  K
S  R  E  G  E  W  C  A  F  V  H  G  L  H  L  K  G  V  T  N
L  G  K  G  S  G  V  H  L  F  M  A  C  I  *  K  G  S  Q  I
    
```

mRNA - ORF

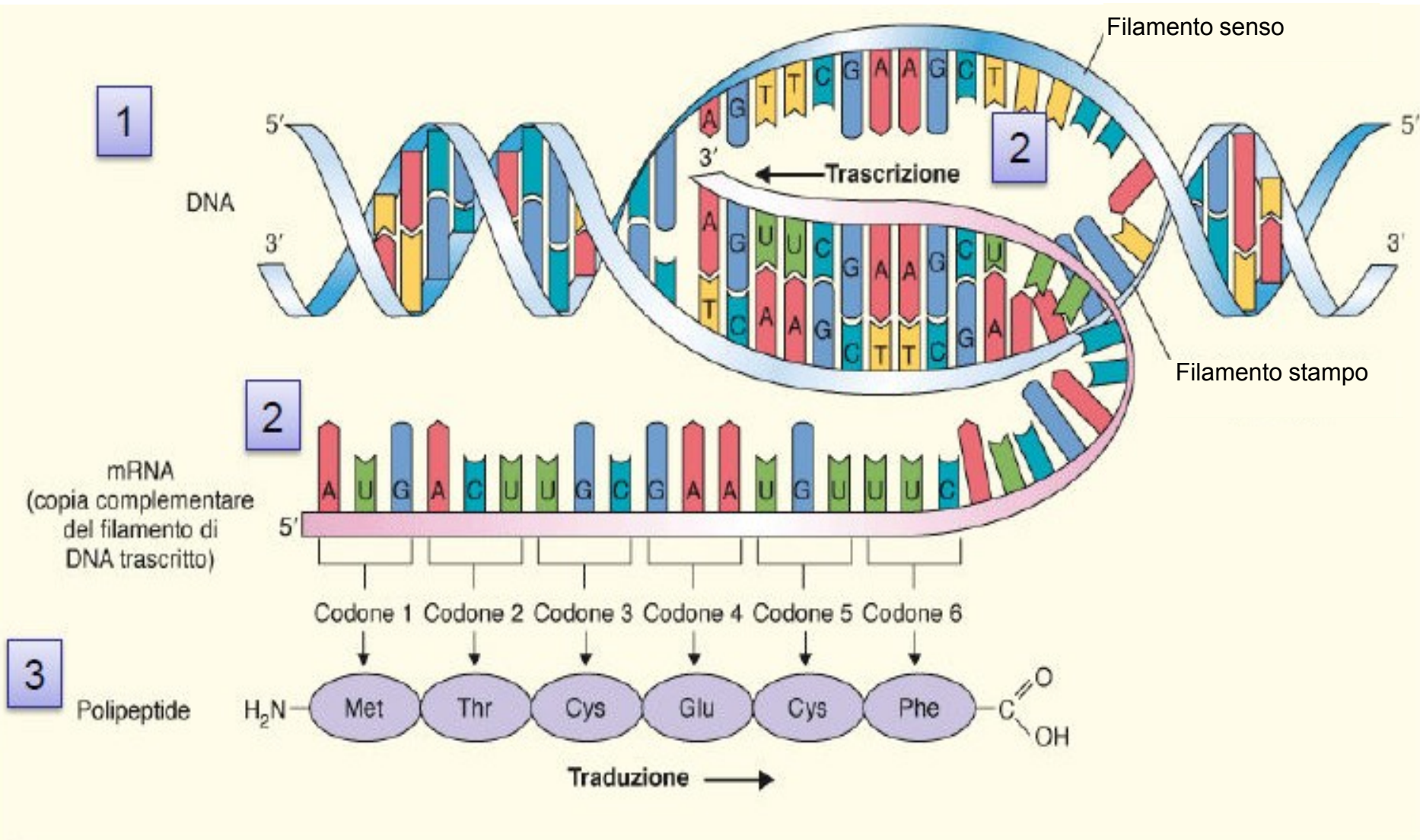
Filamento senso, con sequenza codificante (ORF) che inizia con il codone ATG (tradotto in Metionina) e termina con un codone di STOP

Filamento stampo complementare al filamento senso, usato come stampo per la trascrizione del mRNA

mRNA con sequenza uguale al filamento senso (in cui U rimpiazza T)

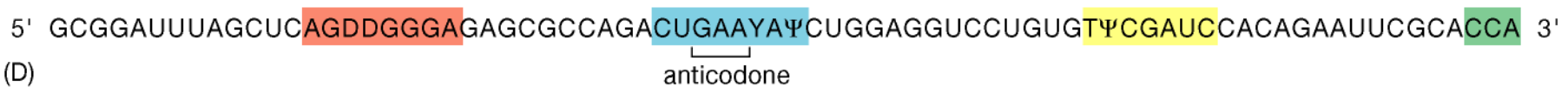
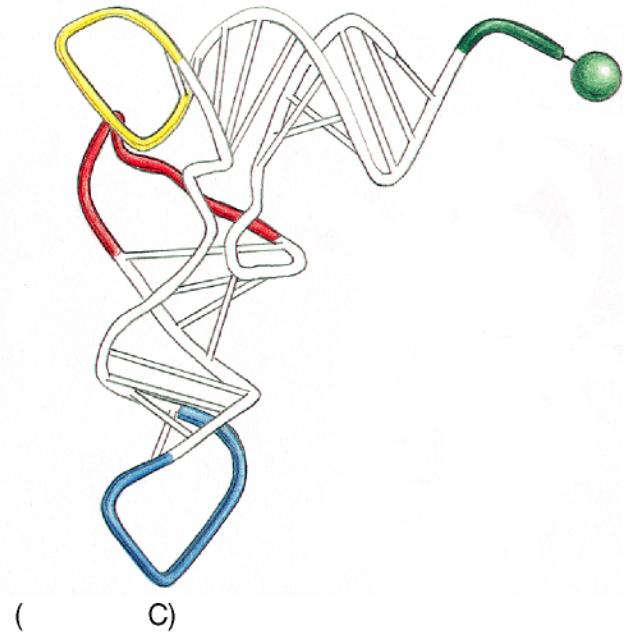
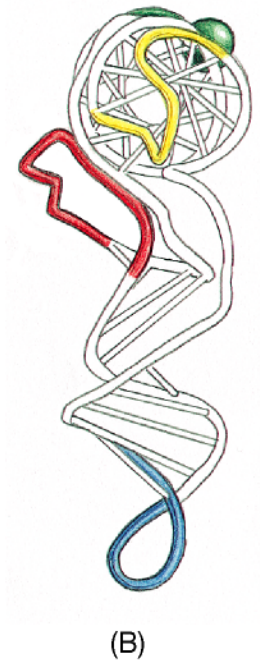
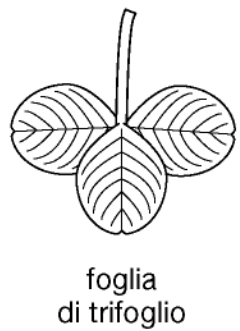
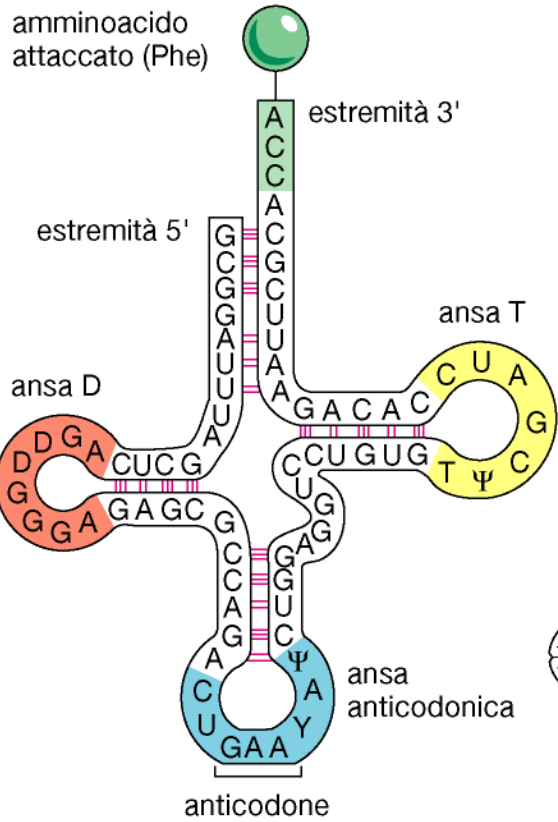


TRADUZIONE

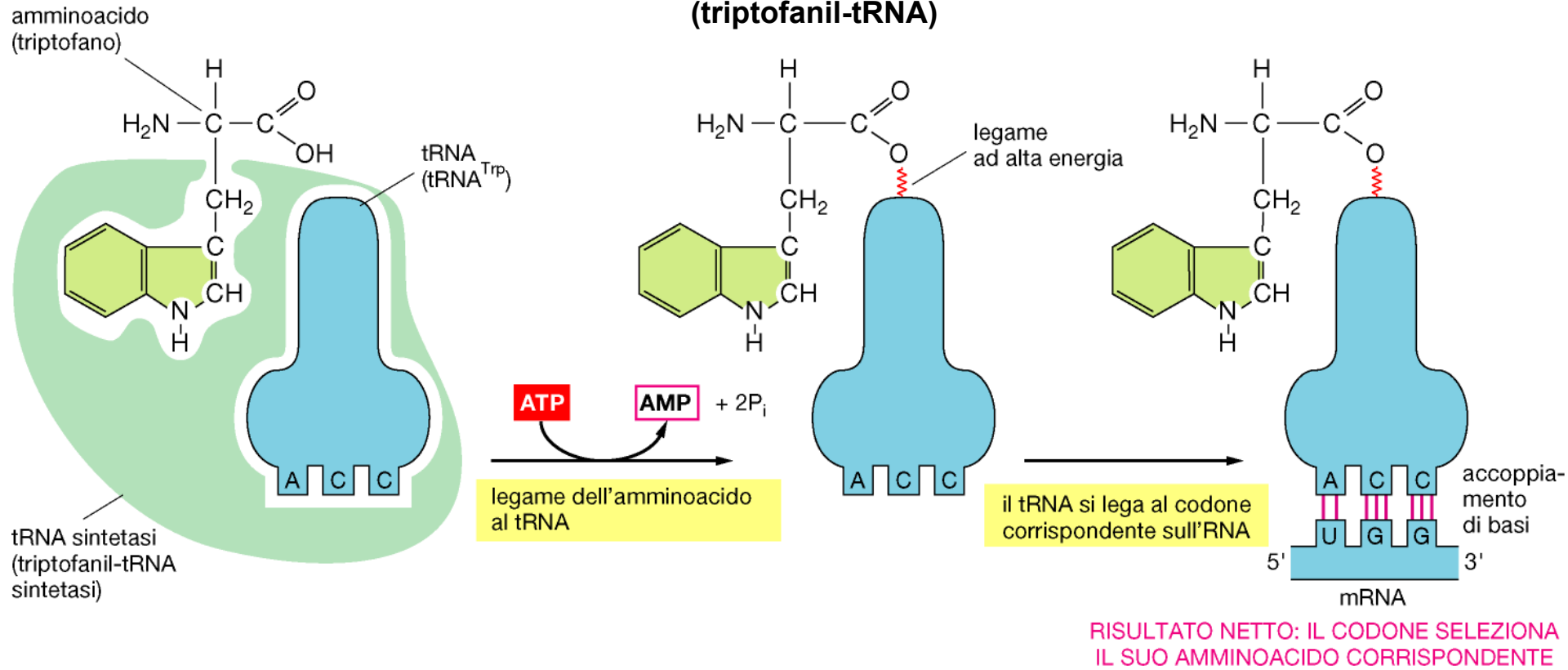


tRNA – RNA TRANSFER

Regioni con complementarietà intracatena sono responsabili per la particolare conformazione tridimensionale a trifoglio delle molecole di tRNA. Ciascun tRNA ha un anticodone diverso, che viene coniugato al corrispondente aminoacido da un enzima specifico, formando un aminoacil-tRNA che prende il nome dall'aminoacido.



DECIFRAZIONE DEL CODICE GENETICO - ENZIMI AMINOACIL tRNA SINTETASI



RIBOSOMI - PROCARIOTI ED EUCARIOTI

Complessi ribonucleoproteici denominati secondo la loro velocità di sedimentazione (unità di misura: Svedberg, S)

RIBOSOMA PROCARIOTICO



70S

50S

Subunità
maggiore



30S

Subunità
minore



5S

23S



rRNA

16S



34 proteine

21 proteine

RIBOSOMA EUCARIOTICO



80S

60S

Subunità
maggiore



40S

Subunità
minore



5S

28S

5.8S



18S

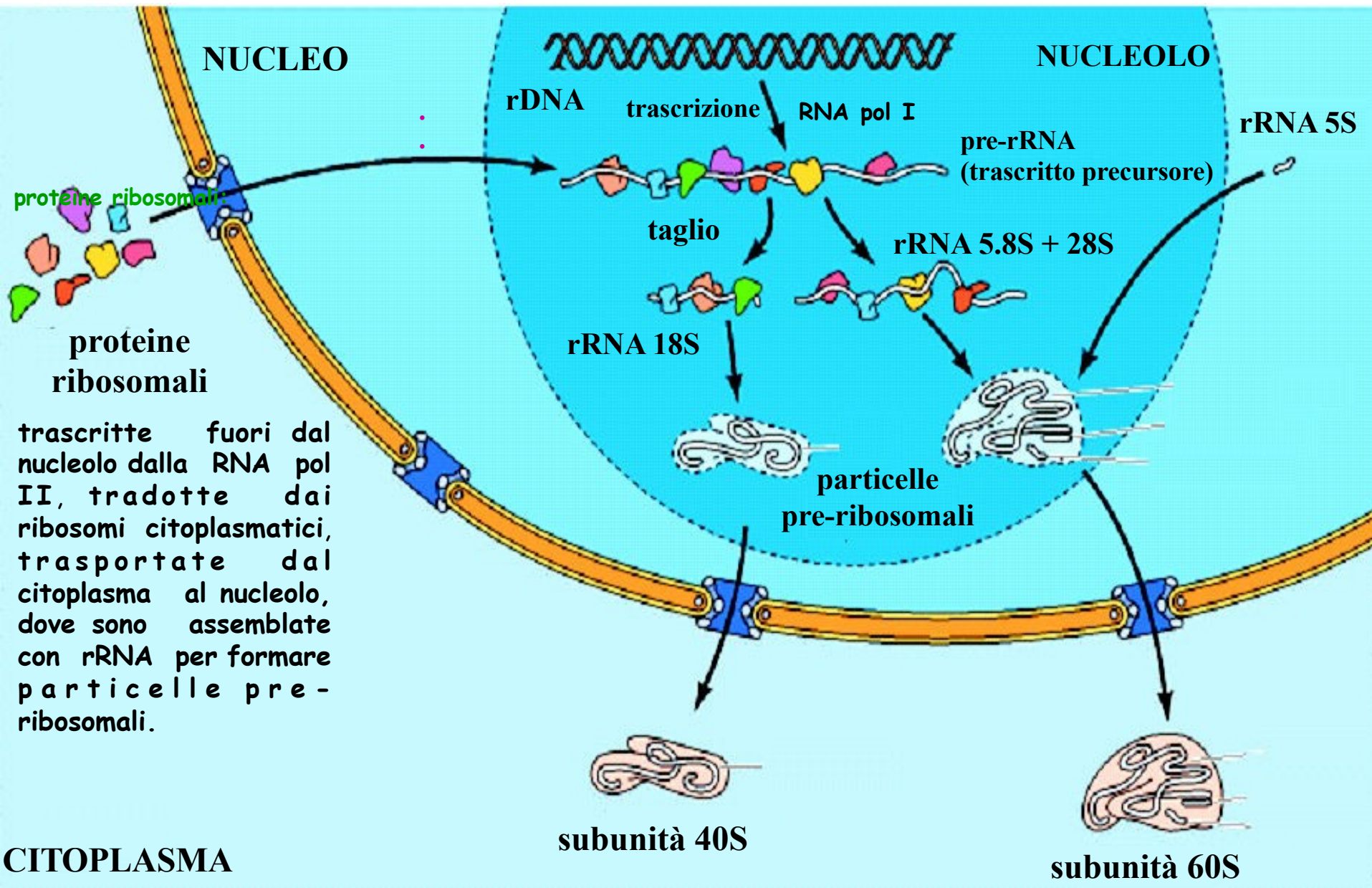


~ 49 proteine

~ 33 proteine

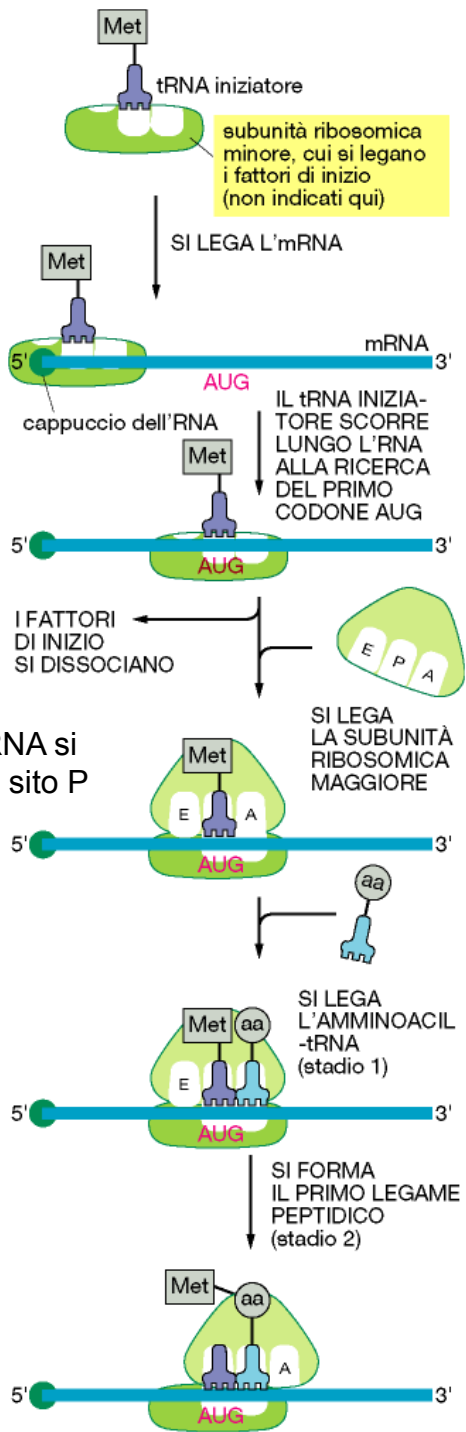
proteine

RIBOSOMI EUCARIOTICI - ASSEMBLAGGIO



TRADUZIONE - FASE DI INIZIO

La subunità minore del ribosoma riconosce una sequenza specifica monte di AUG (sequenza di Shine-Dalgarno nei procarioti, sequenza di Kozak negli eucarioti).



Il Metionil-tRNA si posiziona nel sito P

Exit (uscita) Peptidil-tRNA Aminoacil-tRNA

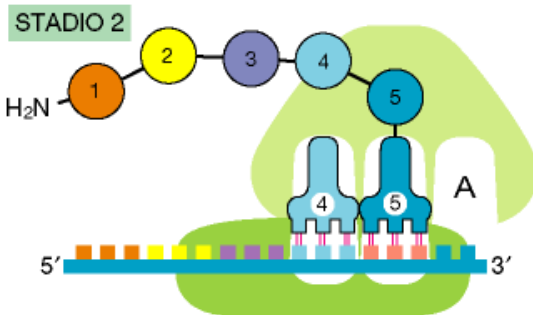
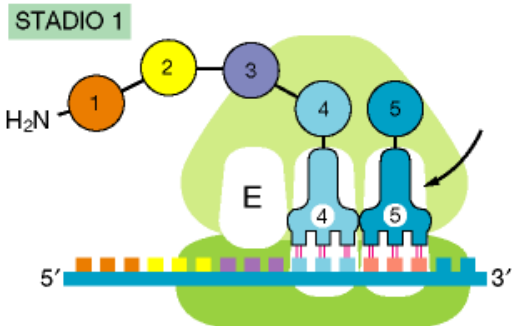
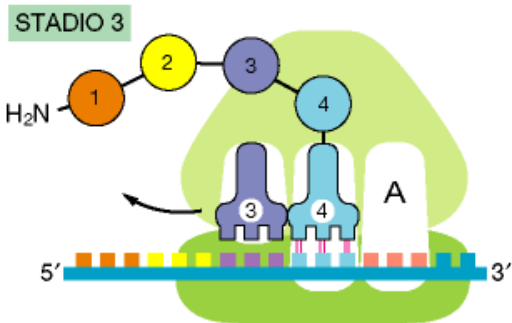
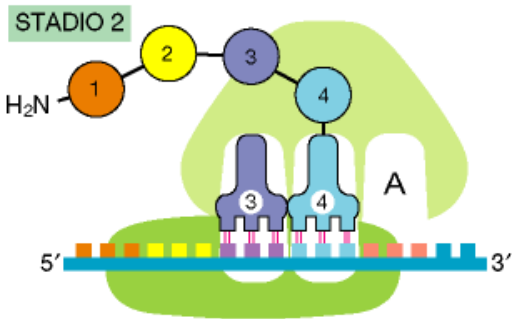


L'aminoacil-tRNA entra nel sito A

Il primo dipeptide viene sintetizzato in senso N > C terminale

La subunità maggiore "scorre" in direzione 5'>3', mentre mRNA/subunità minore/RNA restano solidali, liberando il sito A, il tRNA che era coniugato alla Metionina si ritrova nel sito E, il peptidil-tRNA nel sito P, con attaccato il dipeptide

TRADUZIONE - FASE DI ALLUNGAMENTO



Il sito A si ritrova in corrispondenza del codone seguente.

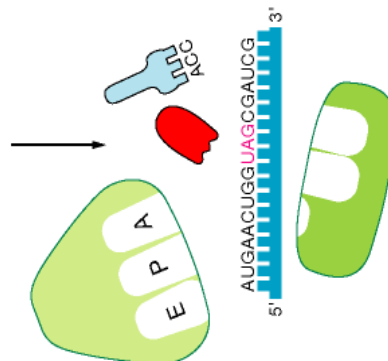
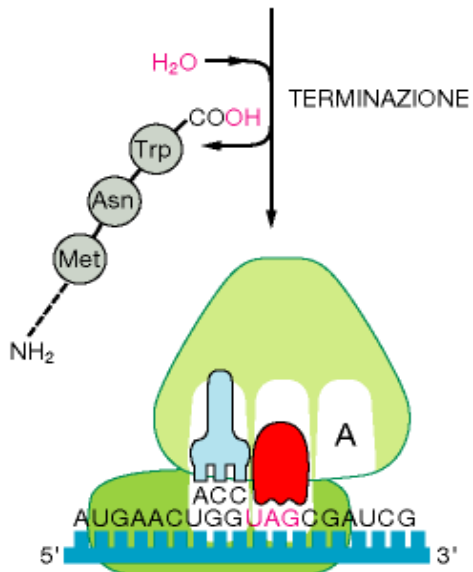
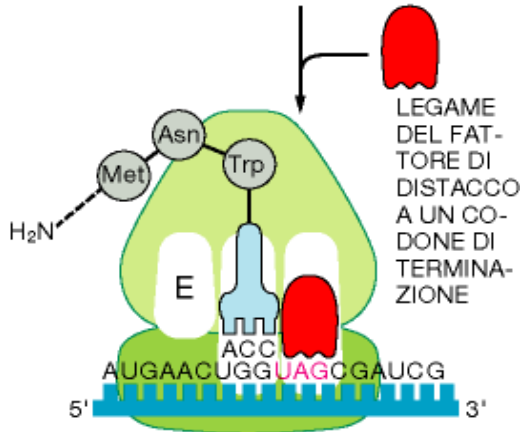
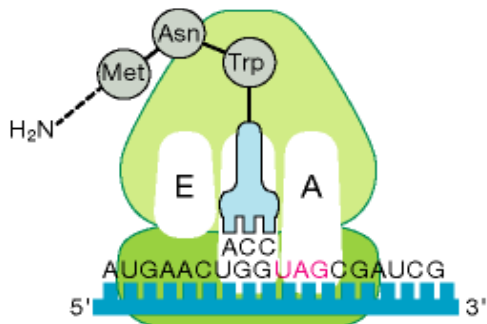
La subunità minore “scorre” in direzione 5'>3', mentre mRNA/subunità maggiore/RNA restano solidali, il sito E viene liberato, il peptidil-tRNA con attaccato il peptide resta nel sito P

Un altro aminoacil-tRNA entra nel sito A portando un aminoacido che il cui amino-terminale viene legato al carbossi-terminale dell'ultimo aminoacido della catena polipeptidica, che viene liberato dal tRNA, formando così un nuovo peptidil-tRNA che, grazie allo spostamento della subunità maggiore del ribosome rispetto al complesso osidale mRNA/subunità minore/tRNA, si ritrova nel sito P.

La formazione del legame peptidico tra gli aminoacidi è catalizzata dall'enzima peptidil-transferasi, che fa parte del ribosoma

Il ciclo si ripete.

TRADUZIONE - FASE DI TERMINAZIONE

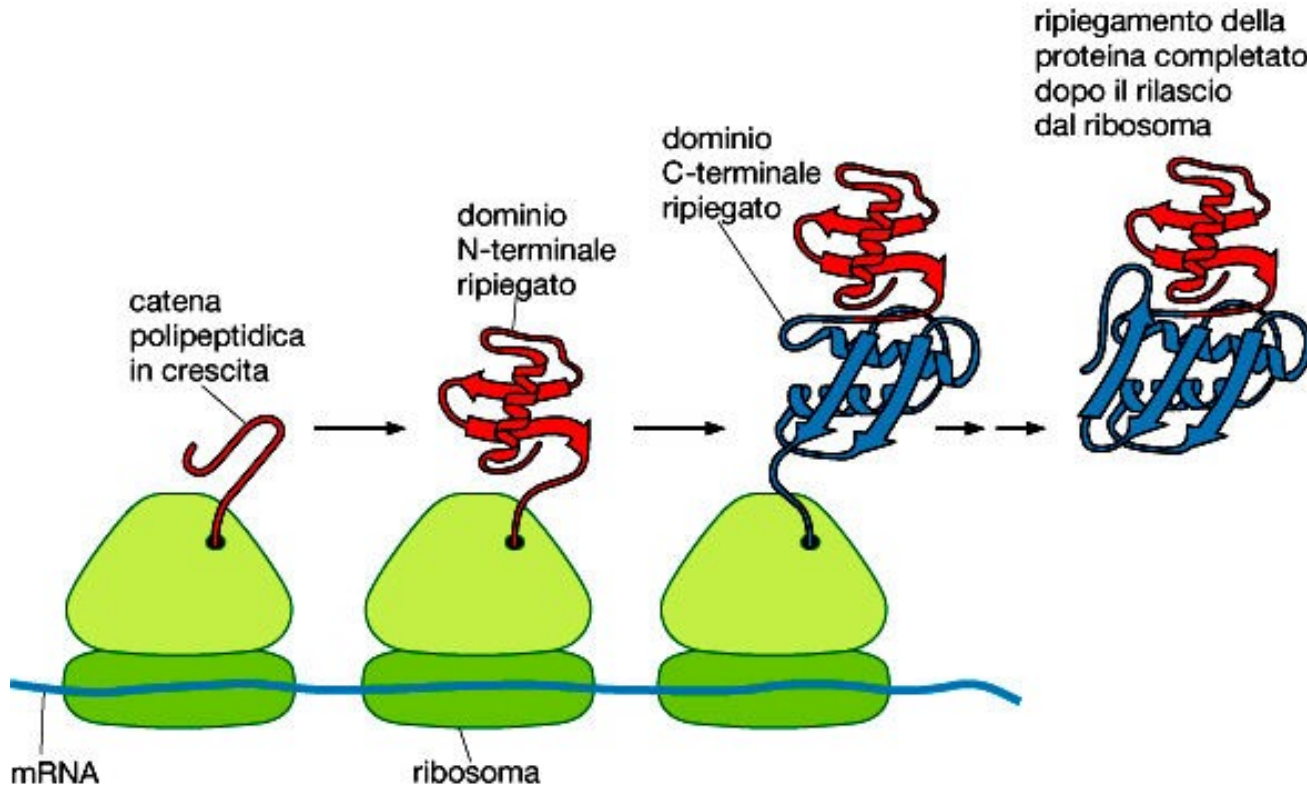


la sintesi proteica è un processo attivo che consuma molta energia

Le fasi della traduzione sono regolate da proteine specifiche (fattori di inizio, di elongazione, di terminazione)

PRODUZIONE DI UNA PROTEINA MATURA FUNZIONALE

La proteina neosintetizzata assume progressivamente strutture secondarie e conformazione tridimensionale (struttura terziaria) in base alle caratteristiche fisiche e chimiche della sequenza aminoacidica (struttura primaria), aiutata nel ripiegamento da altre proteine (chaperone molecolari)



INIBITORI DELLA SINTESI PROTEICA - ANTIBIOTICI

Inibitore	Effetto
Tetraciclina	blocca il legame dell'aminoacil-tRNA al sito A del ribosoma
Streptomicina	impedisce il passaggio dall'inizio all'elongazione ==> errori nella lettura del codice
Cloramfenicolo	blocca la reazione peptidil-transferasica del ribosoma

Inibitore della sintesi proteica negli eucarioti

Cicloesimide	blocca la traslocazione di tRNA e mRNA rispetto al ribosoma (blocco dell'elongazione)
--------------	---

Università di Trieste AA 2021-2022

Corso di Laurea in Infermieristica

Corso di Laurea in Ostetricia

Corso Integrato BASI MOLECOLARI DELLA VITA

Modulo BIOLOGIA APPLICATA

X - La risposta cellulare all'ambiente: le vie di trasduzione del segnale, le molecole segnale e loro recettori

Francesco Napoletano

Università di Trieste, Dipartimento di Scienze della Vita

Edificio RA, via A. Valerio 28/1 34127 Trieste

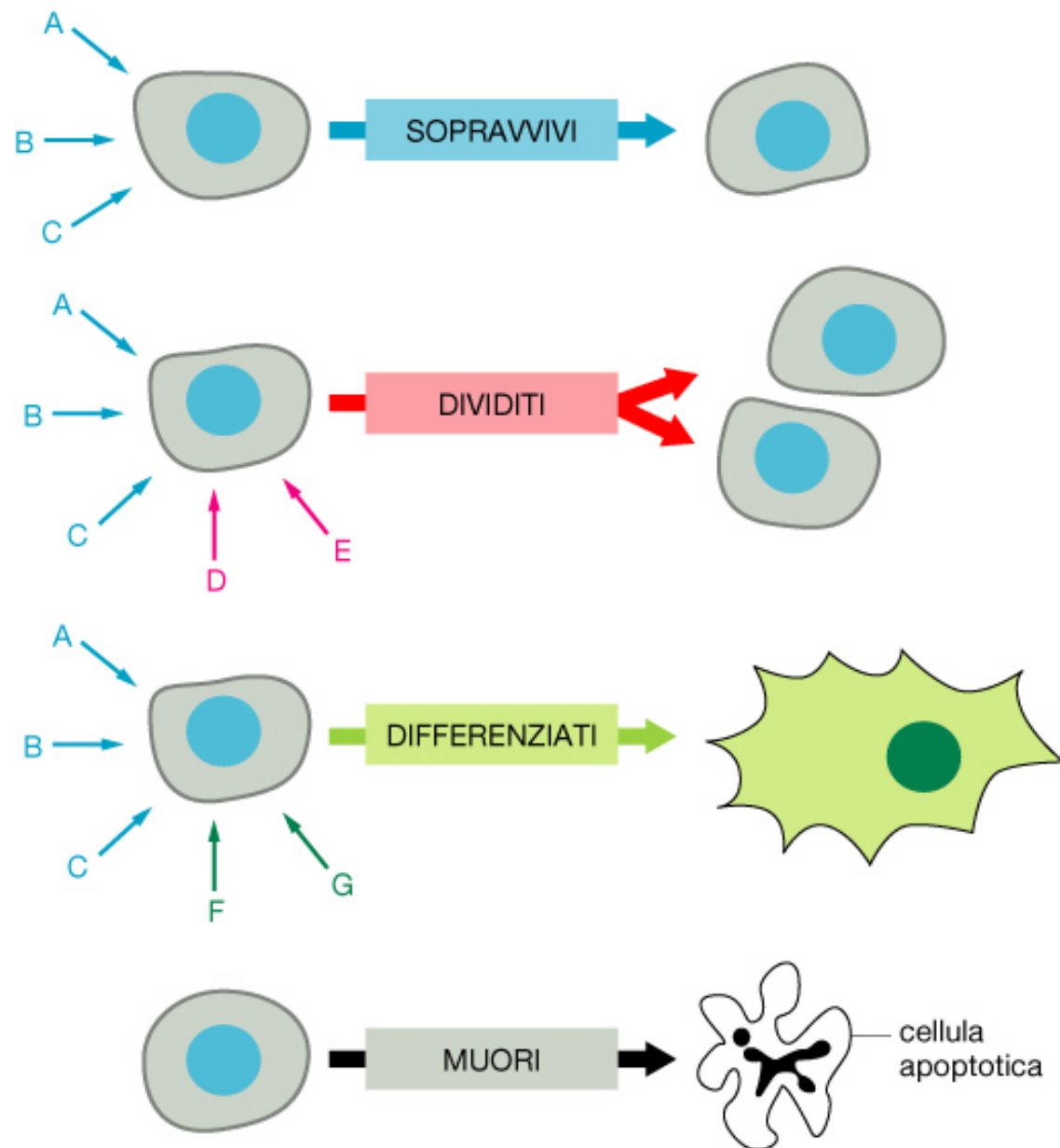
fnapoletano@units.it

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.

Uno stimolo non verrà captato da tutte le cellule di un organismo, ma solo da quelle che sono predisposte, ossia che hanno espresso i **RECETTORI** che riconoscono tale segnale. Quelle cellule risponderanno ad uno stimolo con una risposta fisiologica che dipende essenzialmente dall'espressione di un programma genetico ben preciso.

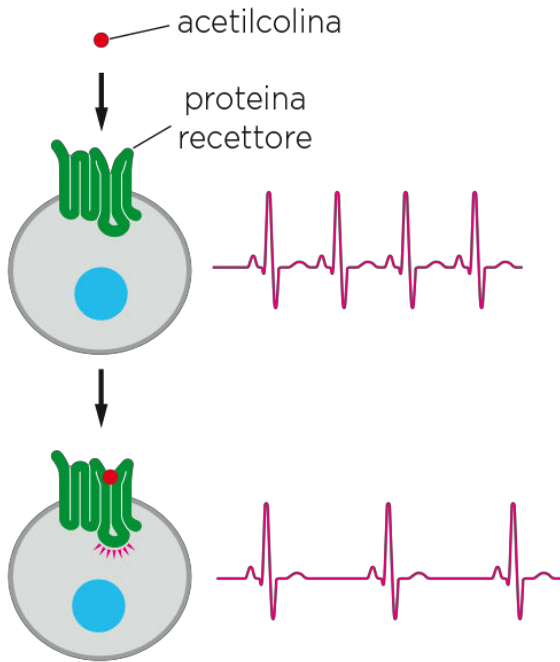
E' importante per l'equilibrio di un organismo che stimolo e risposta siano controllati ed opportunamente accoppiati.



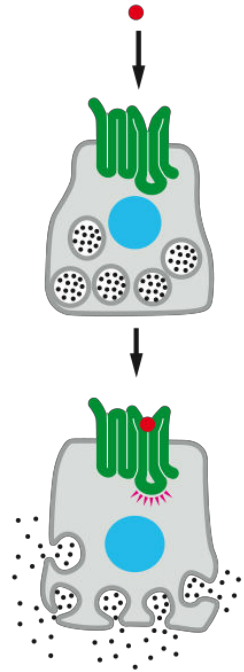
RISPOSTE CELLULARI AI SEGNALI

La stessa molecola segnale può indurre risposte differenti in cellule bersaglio diverse (nell'esempio l'acetilcolina), il che dipende essenzialmente dall'espressione di un programma genetico ben preciso (differenziamento cellulare).

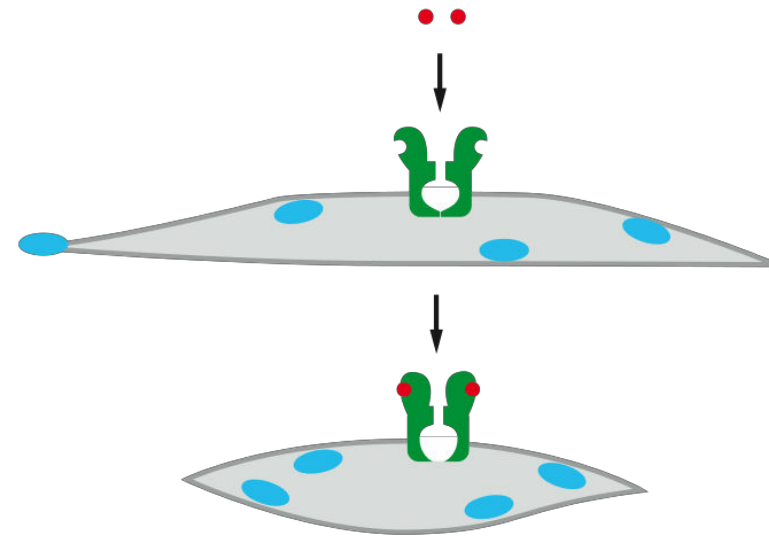
(A) cellula miocardica



(B) cellula di una ghiandola salivare



(C) cellula muscolare scheletrica



RIDUZIONE
DEL RITMO
DI CONTRAZIONE

SECREZIONE

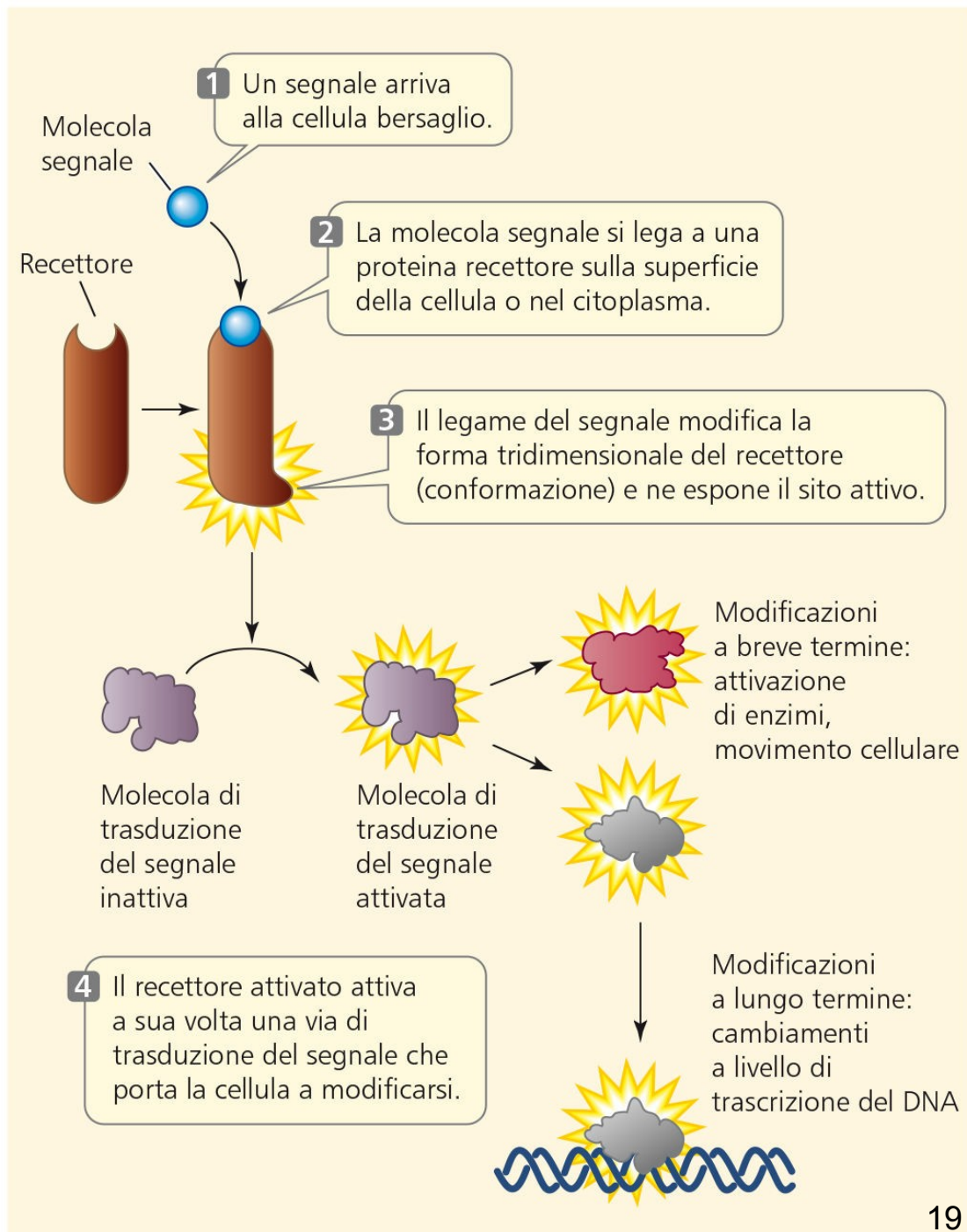
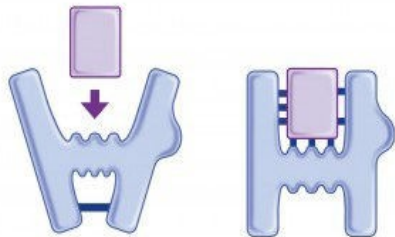
CONTRAZIONE

SEGNALAZIONE CELLULARE - MECCANISMI GENERALI -

I segnali attivano cascate (o vie) di trasduzione del segnale composte 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 (**cambiamneto conformazionale**)



PROVENIENZA DEI SEGNALI

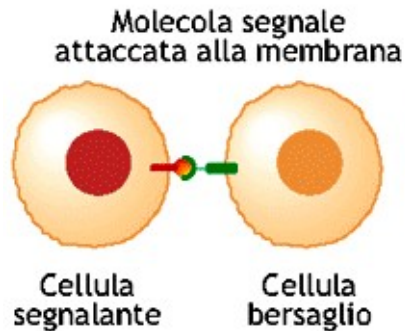
Termine generico: segnali o ligandi, esercitano la propria azione interagendo con specifici recettori. Le principali molecole responsabili dello scambio di informazioni tra le cellule sono fattori solubili, quali neurotrasmettitori (natura aminoacidica, comunicazione sistema nervoso), ormoni (natura lipidica), fattori di crescita (natura proteica), citochine (natura proteica, es. sistema immunitario).

DIPENDENTE DA CONTATTO

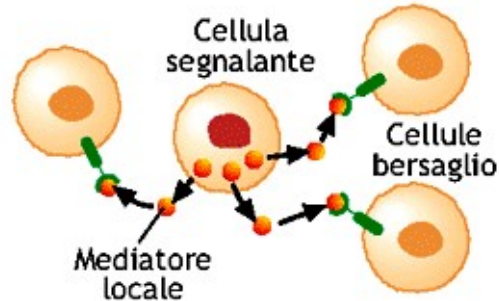
PARACRINA

AUTOCRINA

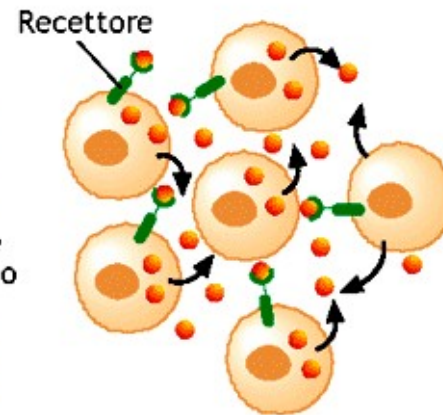
ENDOCRINA



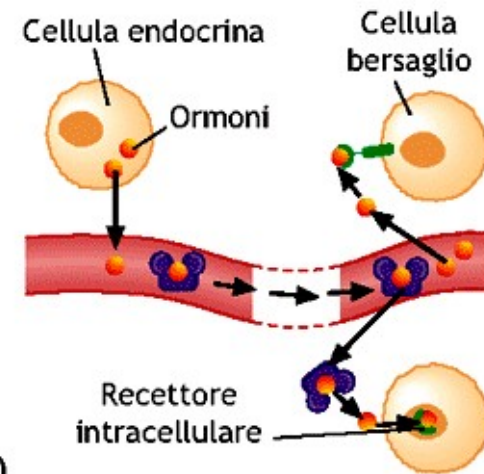
a)



b)



c)



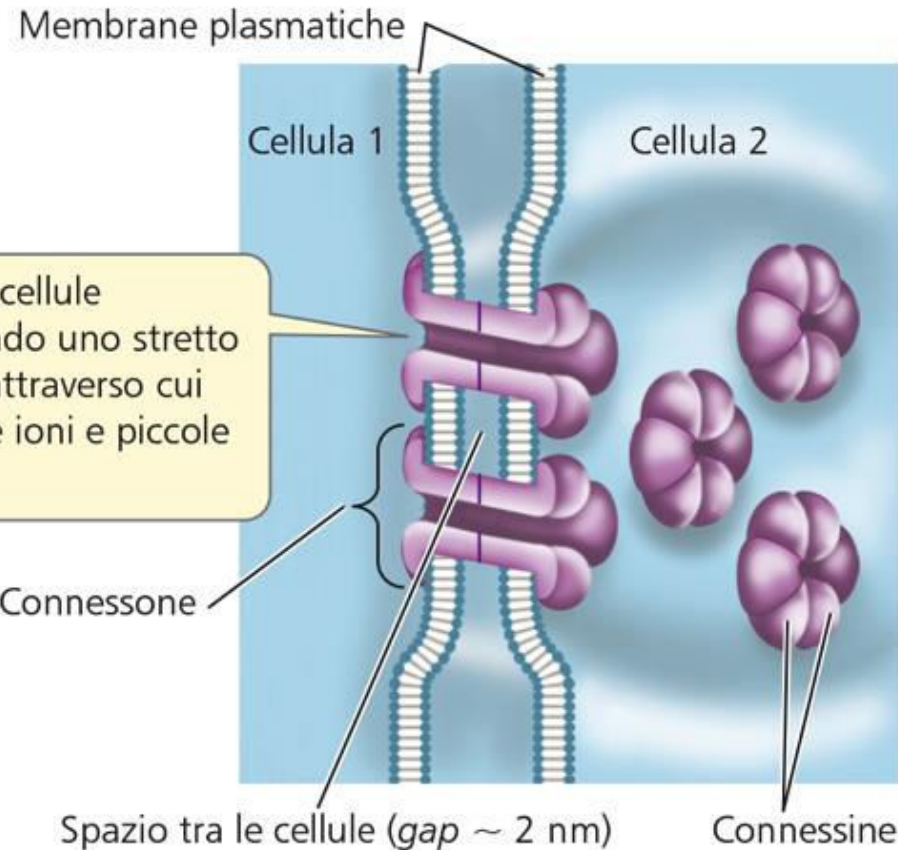
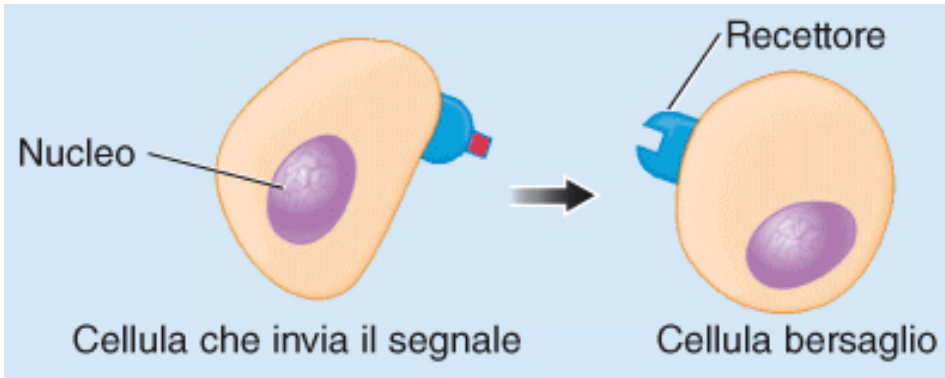
d)

Figura 5.38 La segnalazione dipendente da contatto (a) necessita di un contatto fra le due cellule; le segnalazioni paracrina (b), autocrina (c) ed endocrina (d) dipendono da segnali rilasciati dalle cellule. Nel caso della comunicazione paracrina, una sostanza rilasciata da una cellula va ad agire su una cellula posta nelle immediate vicinanze. La comunicazione autocrina prevede che una cellula secerna una molecola segnale che va ad agire sulla cellula stessa che l'ha prodotta oppure su cellule dello stesso tipo che risponderanno in maniera coordinata. La comunicazione endocrina è diretta da sostanze che, una volta secrete dalle cellule, tramite la circolazione sanguigna raggiungono i bersagli che possono trovarsi in distretti lontani del corpo.

SEGNALAZIONE PER CONTATTO

Mediata da:

- contatto fisico tra molecole di membrana e relativi recettori sulla membrana della cellula bersaglio (molto usata da alcuni tipi di leucociti come i linfociti);
- giunzioni comunicanti, che permettono il passaggio di piccole molecole segnale direttamente da una cellula all'altra.

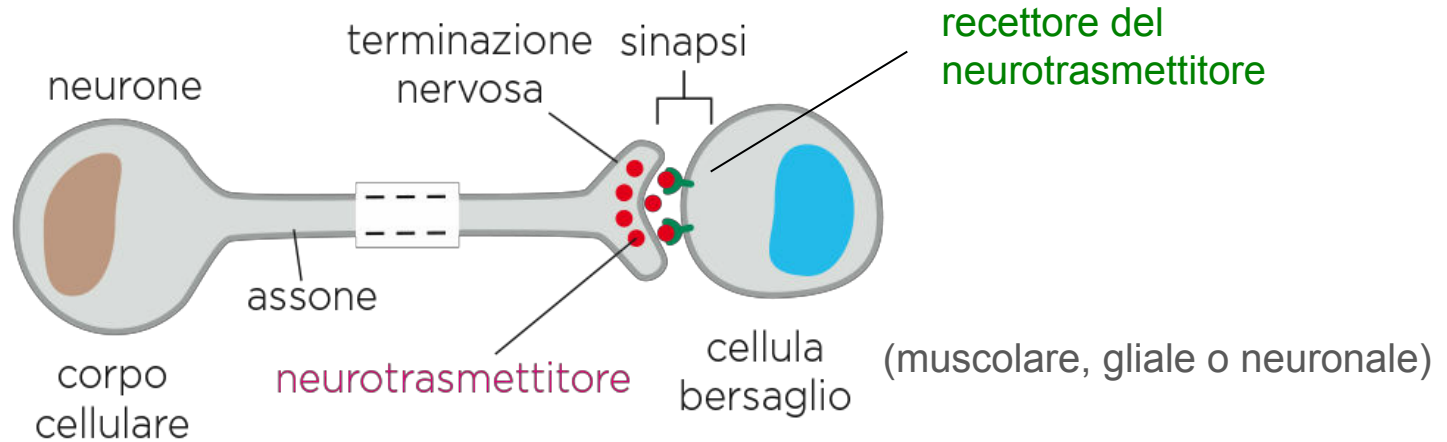


MEDIATORI LOCALI - ESEMPI

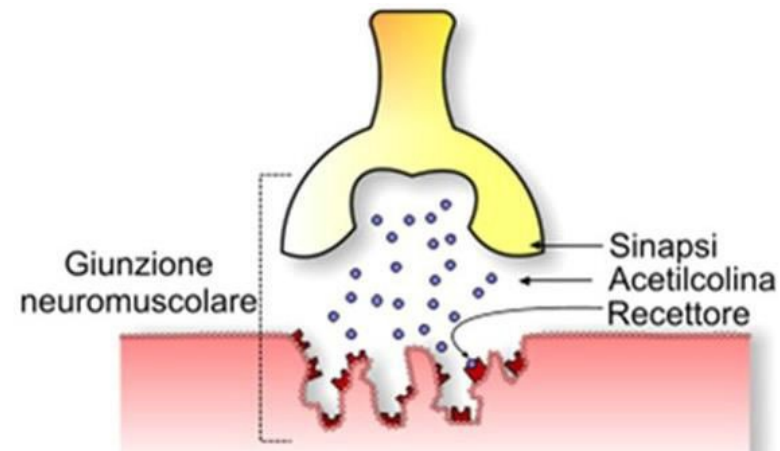
Molecola segnale	Sito d'origine	Natura chimica	Alcuni effetti
Fattore di crescita epidermico (EGF)	varie cellule	proteina	stimola la proliferazione delle cellule epidermiche e di molti altri tipi cellulari
Fattore di crescita piastrinico (PDGF)	varie cellule, comprese le piastrine	proteina	stimola la 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 ELETTROCHIMICA (NEURONI)

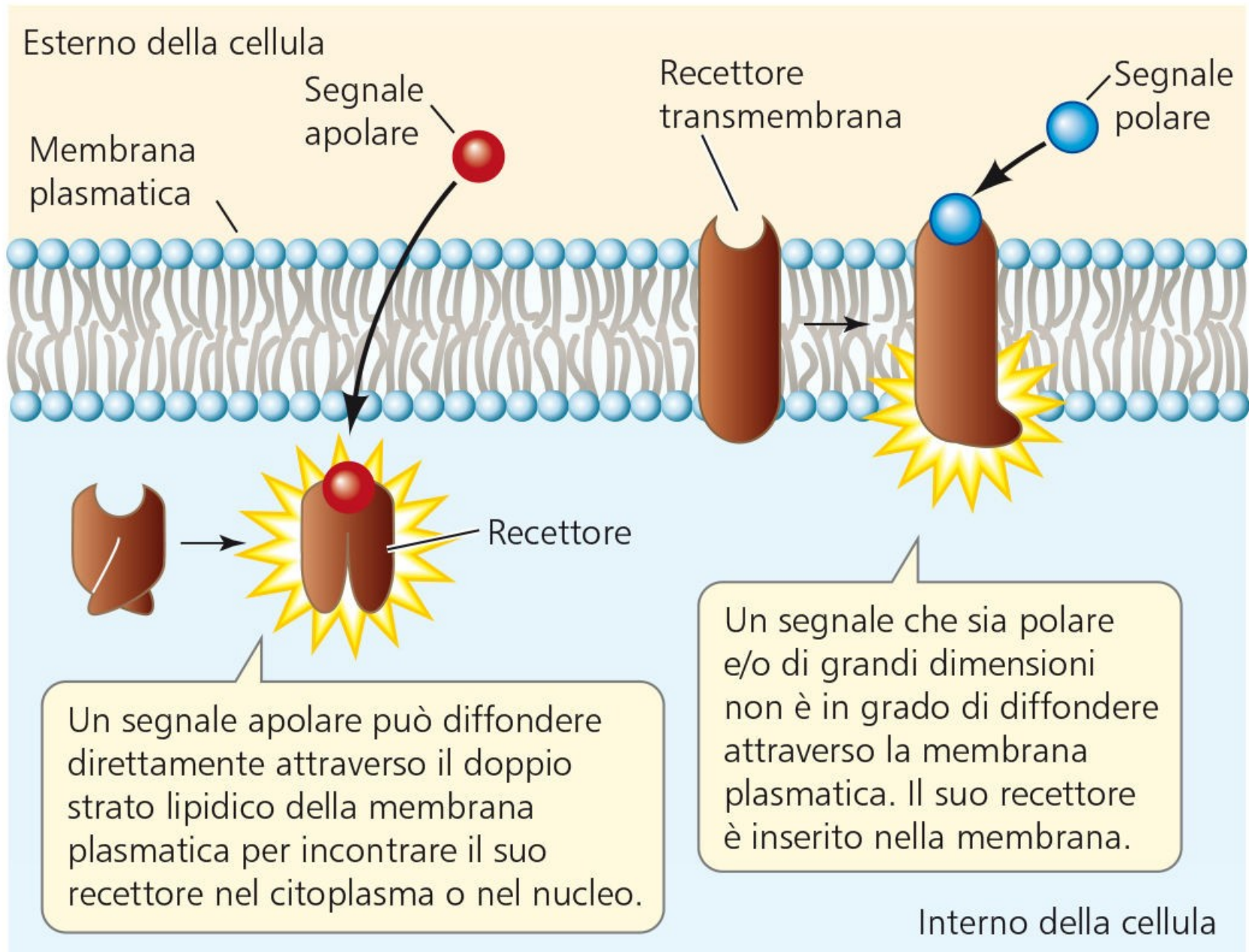
Il neurone manda impulsi elettrici che arrivati al terminale assonico vengono tradotti in forma chimica: il **neurotrasmettitore**



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

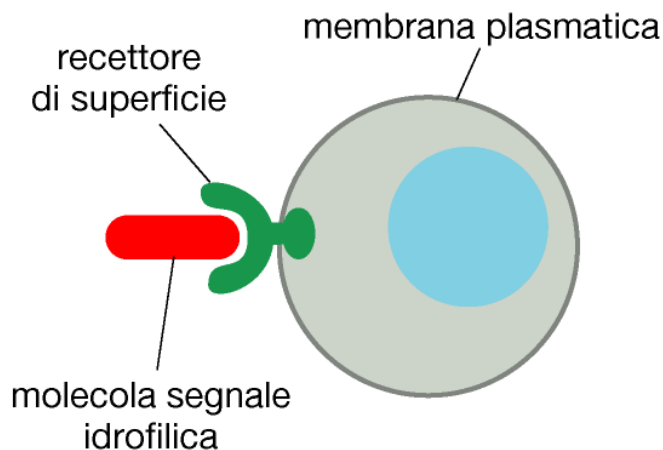


LEGAME SEGNALE-RECETTORE



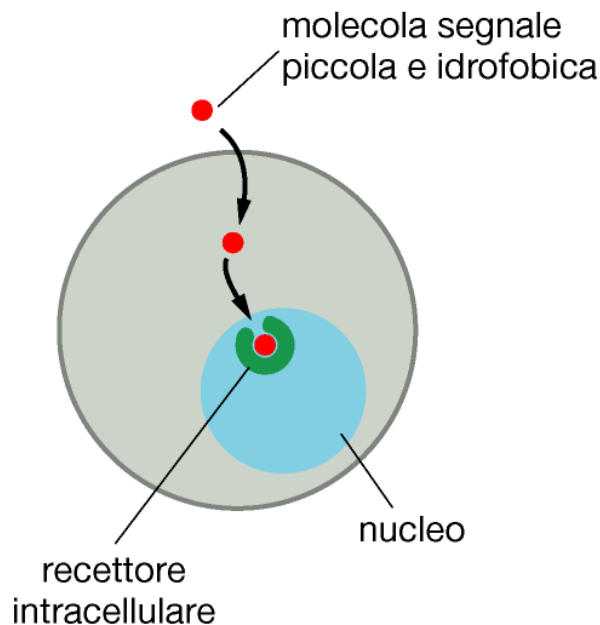
RECETTORI DI MEMBRANA E RECETTORI INTRACELLULARI

(A) RECETTORI DI SUPERFICIE

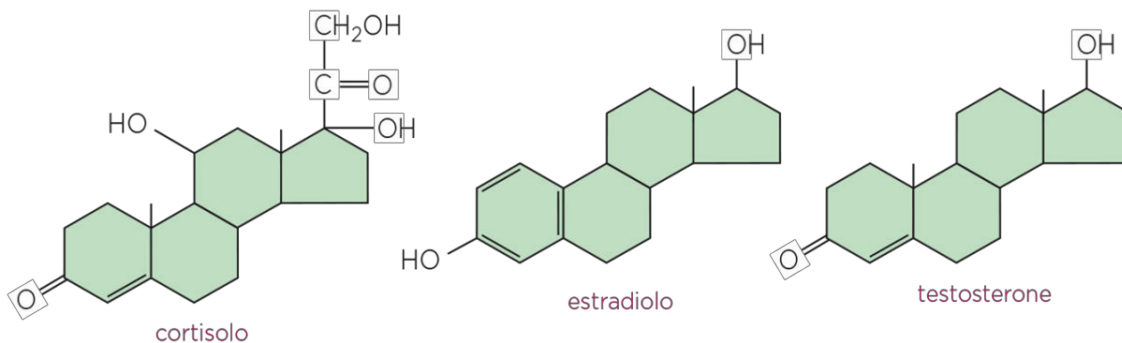


La maggior parte dei ligandi non è in grado di passare direttamente attraverso le membrane cellulari a causa dell'idrofilicità e dell'alto peso molecolare. pertanto devono trasdurre i segnali all'interno del citoplasma senza penetrare all'interno della cellula, ma riconoscendo e legando recettori di membrana: proteine intrinseche che attraversano il doppio strato lipidico/ Quindi la molecola idrofilica resta all'esterno della cellula e il recettore attiva una **cascata del segnale all'interno** della cellula.

(B) RECETTORI INTRACELLULARI



Alcuni ligandi sono di natura lipidica e sono in grado di attraversare il doppio strato lipidico, quindi un volta giunti nel citoplasma legano recettori proteici intracellulari. Es. Ormoni steroidei (cortisonici, androgeni, estrogeni, progestinici)



RECETTORI - CARATTERISTICHE

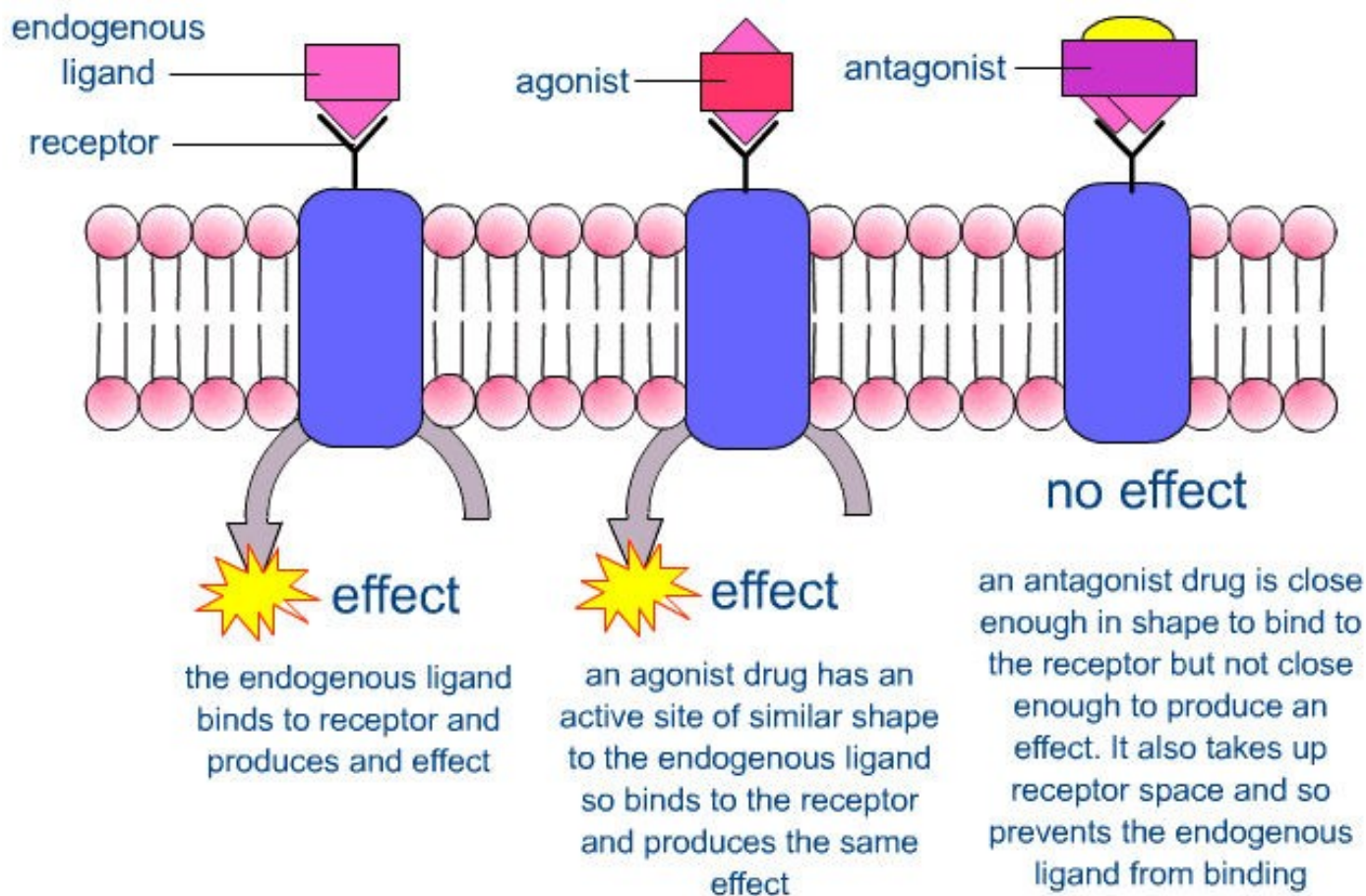
Un recettore, a seguito dell'interazione con il ligando, funziona come interruttore molecolare, determinando l'accensione di particolari vie metaboliche che possono modificare le funzioni cellulari.

Caratteristiche del recettore nei confronti del ligando:

- **Specificità.** Il recettore ed il suo ligando si riconoscono attraverso un specificità strutturale (sterica, ovvero legata a forma e dimensioni): nella conformazione tridimensionale del ligando è presente una regione complementare al sito di legame, una porzione della conformazione tridimensionale del recettore. La capacità di una cellula di rispondere a determinati stimoli è definita dal corredo di recettori presenti
- **Affinità di legame.** Definisce le concentrazioni di ligando necessarie per formare il complesso recettore-ligando. Ligando e recettore si legano con un diverso numero di interazioni deboli: più elevato è il loro numero, più forte è il legame e minore sarà la concentrazione di ligando necessaria per azionare il recettore.

AGONISTI ED ANTAGONISTI

A seconda dell'effetto prodotto, in farmacologia si distinguono ligandi agonisti ed antagonisti. Tipicamente farmaci/molecole agonisti ed antagonisti possono competere con ligandi endogeni per il legame al sito di legame recettore (in questo caso vengono detti ligandi, ad esempio antagonisti, competitivi). Ad esempio, i curarici sono antagonisti competitivi dei recettori nicotinici dell'acetilcolina, quindi la reversione del blocco neuro-muscolare può avvenire attraverso l'aumento dei livelli di ligando endogeno (la stessa acetilcolina). Farmaci/molecole possono regolare il recettore anche intercedendo con siti diversi da quello di legame.



SOSTANZE CHE AGISCONO SU RECETTORI DI SUPERFICIE

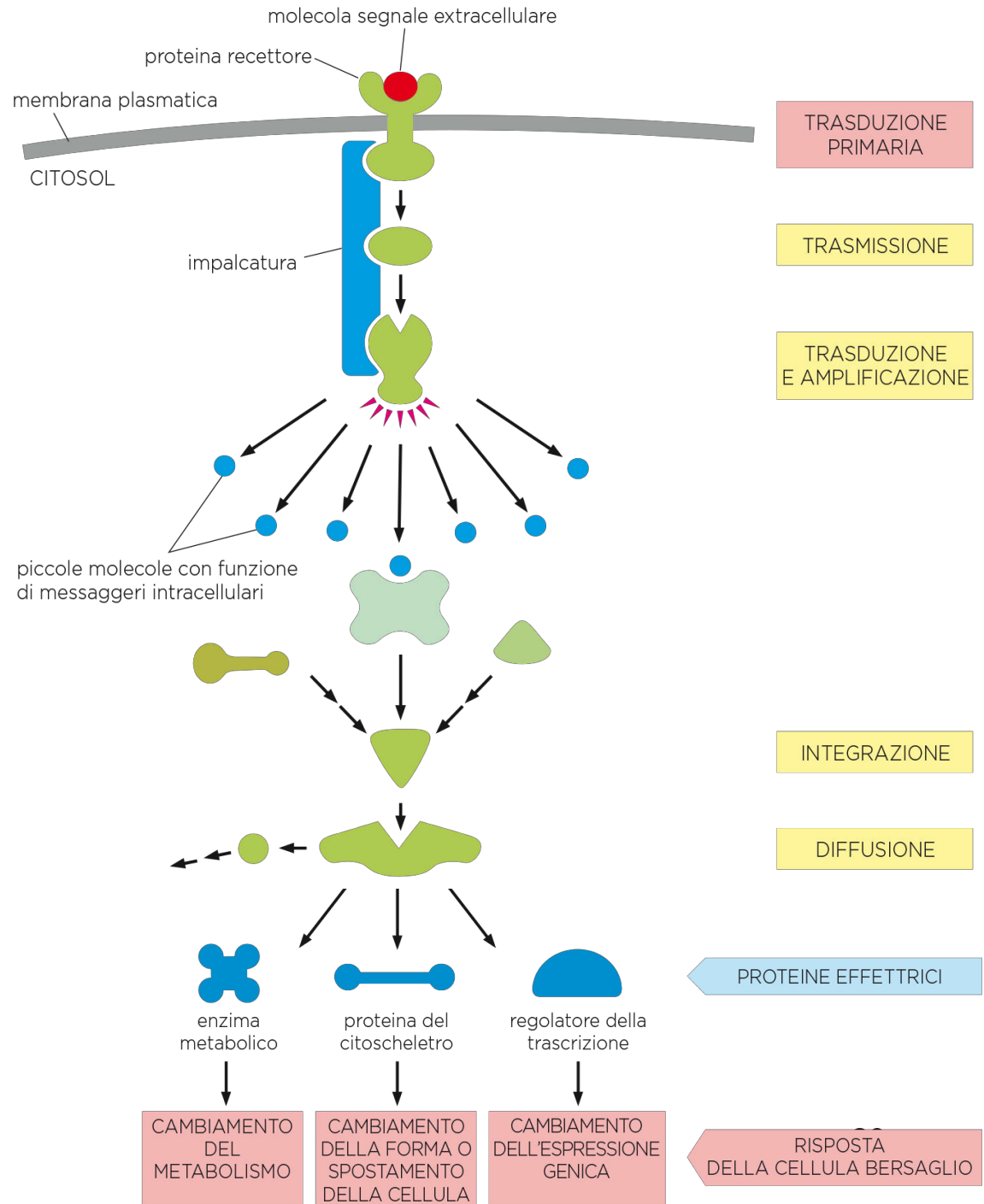
Sostanza estranea	Molecola segnale	Azione sul recettore	Effetto
Barbiturici e benzodiazepine	acido- γ -amminobutirrico (GABA)	stimola i recettori accoppiati a canali ionici sensibili a GABA	sollevio dall'ansia, sedazione
Nicotina	acetilcolina	stimola i recettori accoppiati a canali ionici sensibili all'acetilcolina	vasocostrizione, aumento della pressione sanguigna
Morfina e eroina	endorfine ed encefaline	stimola i recettori per gli oopiacei accoppiati a proteine G	analgesia (sollevio 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

CASCATA DEL SEGNALE

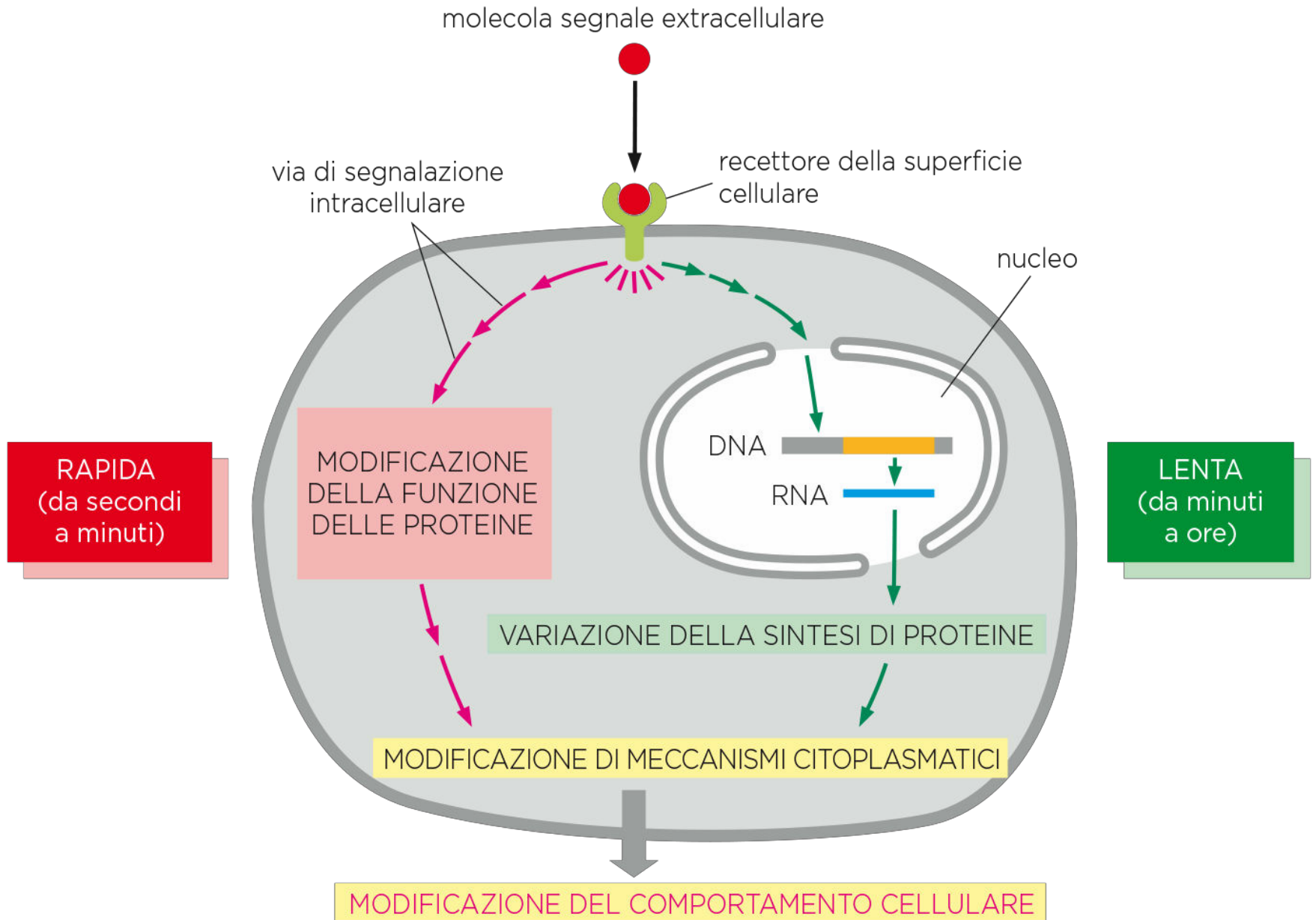
Il legame tra molecola segnale e recettore attiva una o più vie di segnalazione intracellulari mediate da una cascata di molecole segnale che attivano proteine effettrici che a loro volta provocano la risposta.

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

I segnali vengono trasdotti e amplificati tramite la produzione di molecole dette messaggeri secondari (o i messaggeri, per distinguerli dai ligandi dei recettori che sono intesi come messaggeri primari), come l'AMP ciclico (cAMP), da parte di enzimi specifici (ad esempio l'adenilato ciclasi catalizza la produzione di cAMP)



I segnali extracellulari possono agire rapidamente o lentamente



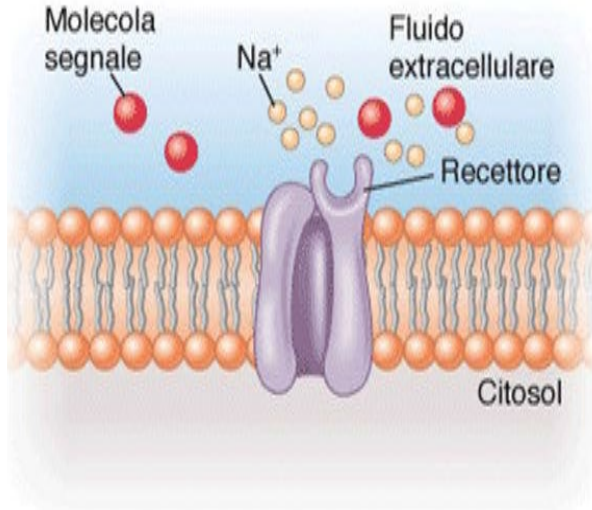
TIPI DI RECETTORI DI MEMBRANA

Recettori accoppiati a **canali ionici**

Recettori accoppiati a **Proteine G**,

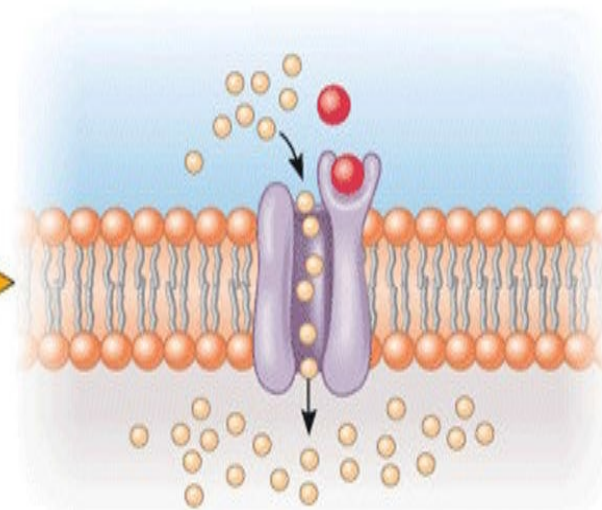
Recettori accoppiati ad attività di **enzimi**.

TIPI DI RECETTORI DI MEMBRANA - RECETTORI ACCOPPIATI A CANALI IONICI



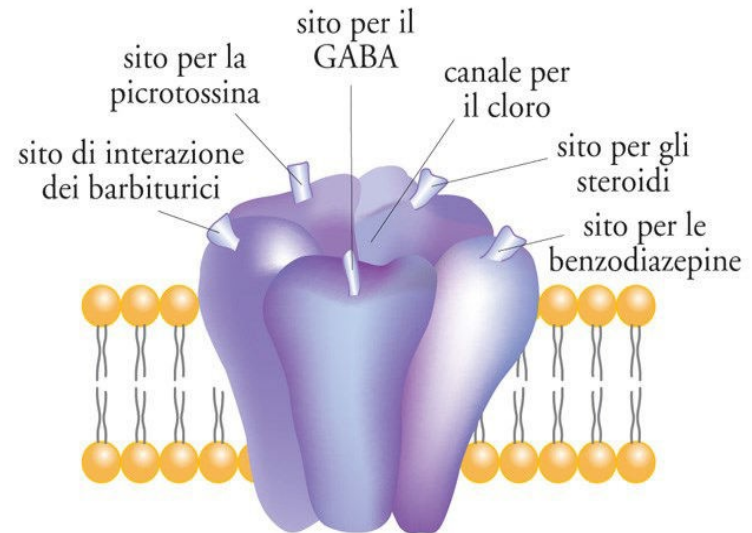
1 Il canale ionico è chiuso.

(a) Recettori accoppiati a canali ionici

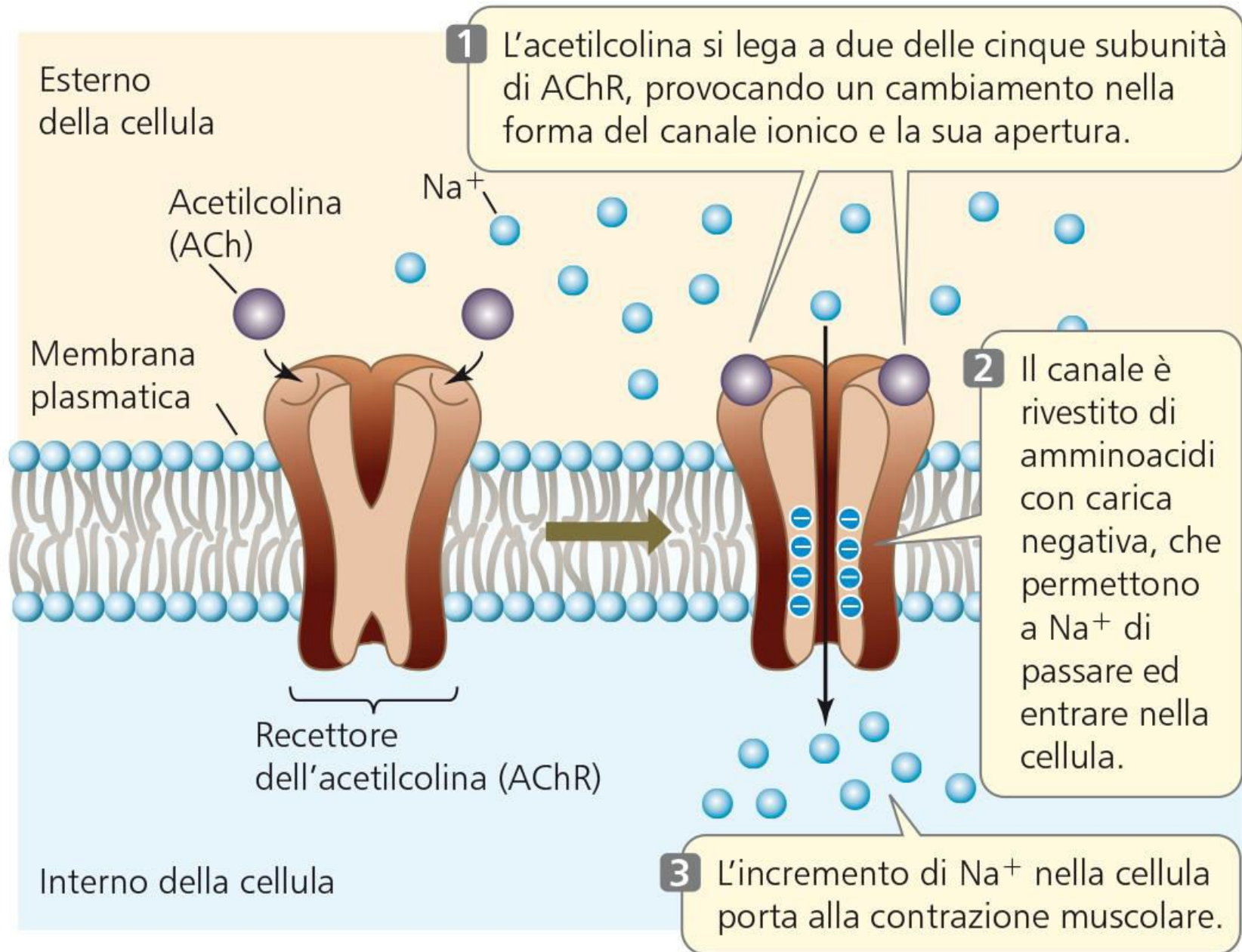


2 Quando la molecola segnale si lega al recettore, il canale si apre, consentendo l'afflusso di ioni sodio nella cellula.

**Recettore canale
per il cloro**

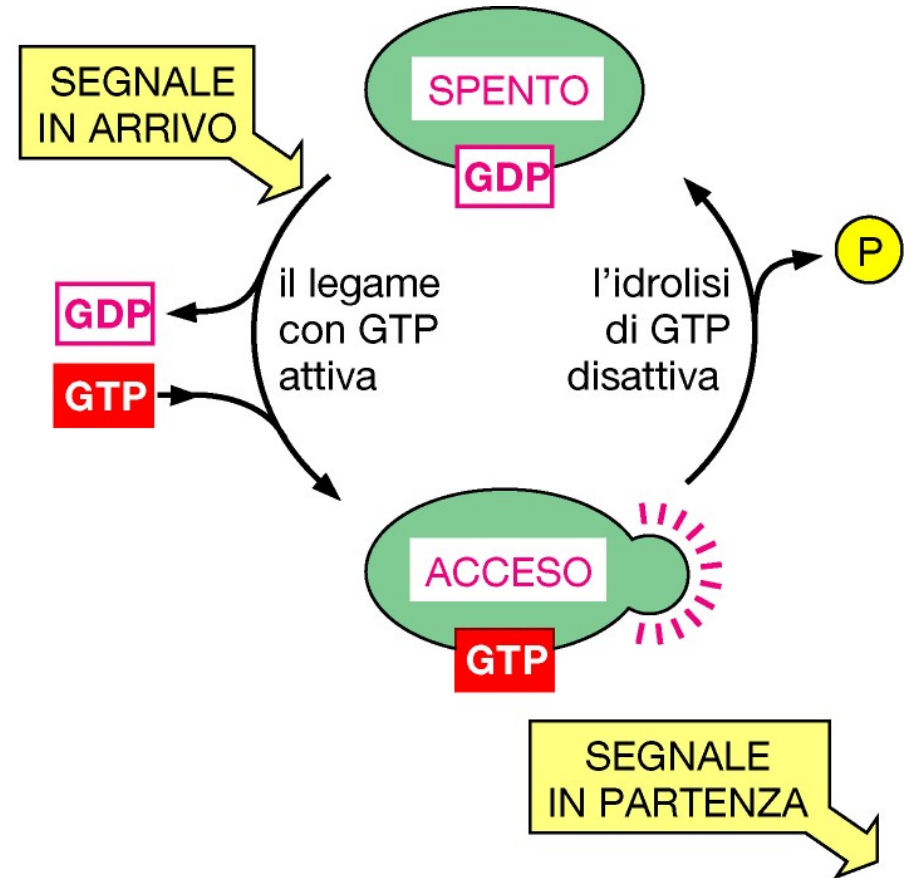


RECETTORI CANALI – RECETTORE IONOTROPICO DELL'ACETILCOLINA



PROTEINE G

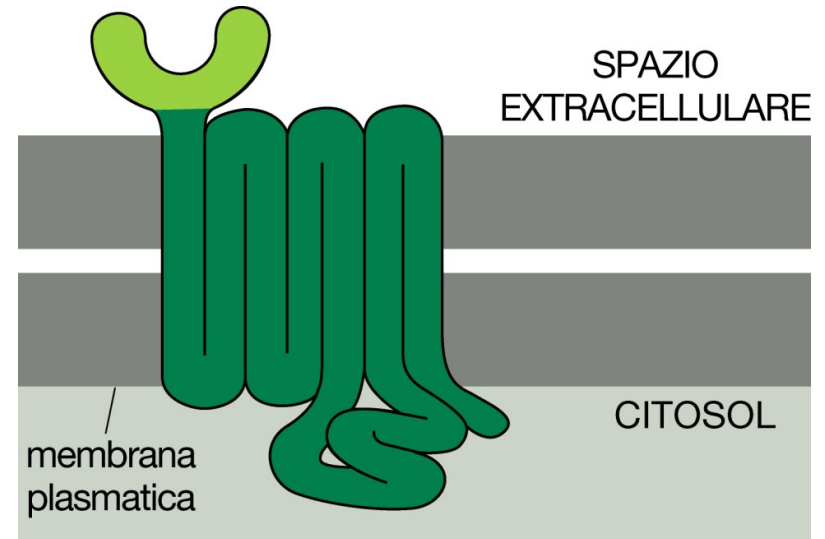
Le **Proteine G** legano il GTP (guanosintrifosfato) e sono dotate di attività GTPasica (idrolizzano il GTP in GDP + P). Nella cascata di trasduzione del segnale, vengono attivate direttamente o indirettamente da recettori attivi. Tipicamente una Proteina G assume uno stato attivo quando è legata a GTP, inattivo quando, dopo l'idrolisi del GTP, resta legata al GDP, finché un segnale non la induce a scambiare il GDP con GTP, che la rende di nuovo attiva. Una proteina G attiva trasduce il segnale regolando altre proteine a valle nella cascata, e quindi idrolizza il GTP. Sono di due tipi: eterotrimeriche e monomeriche (dette anche piccole proteine G)



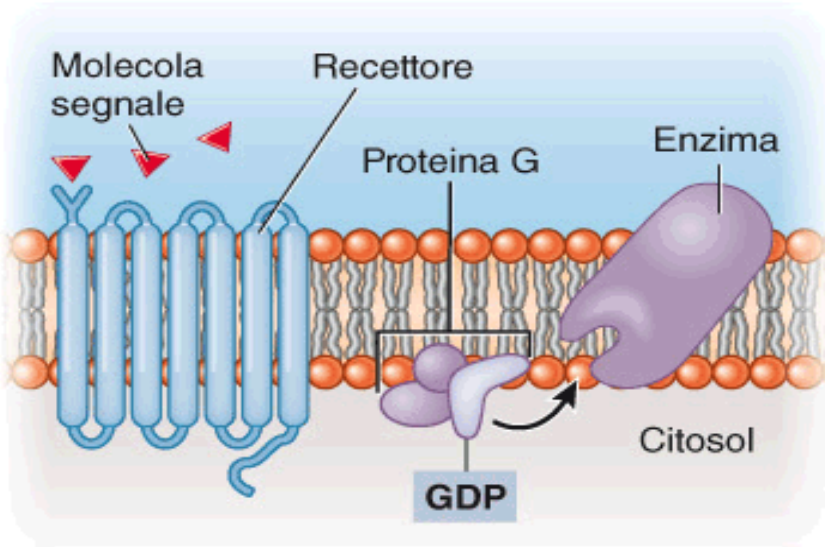
TIPI DI RECETTORI DI MEMBRANA

- RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G ETEROTRIMERICHE -

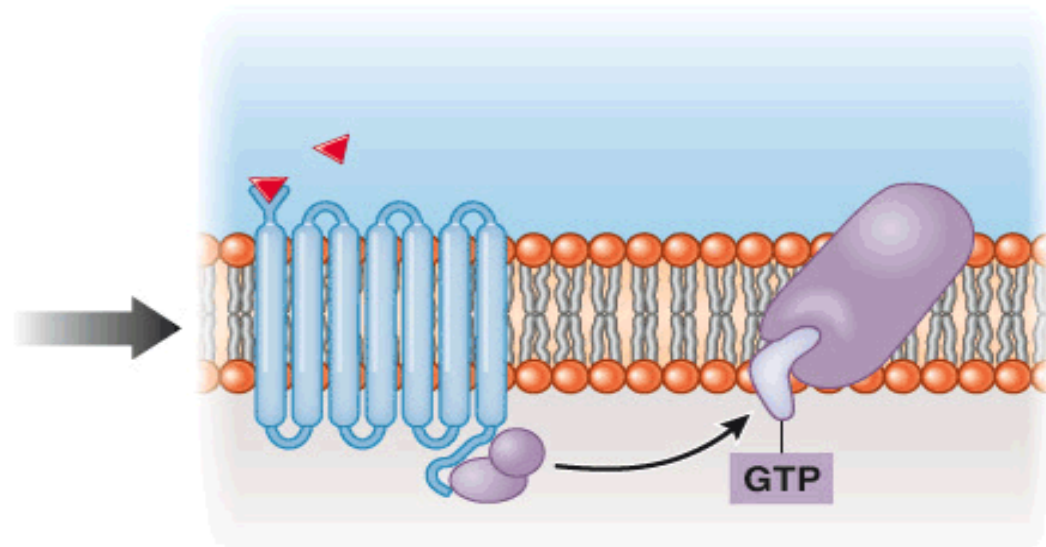
Costituiscono la più grande famiglia di recettori di superficie per i quali passa la risposta a un'immensa varietà di molecole segnale extracellulari, come ormoni, mediatori locali, neurotrasmettitori. Sono proteine integrali di membrana multipasso, con una struttura caratteristica: un dominio extracellulare che lega il ligando, la catena polipeptidica attraversa 7 volte avanti e indietro il doppio strato fosfolipidico (7 domini transmembrana), una regione citoplasmatica che ha il compito di legare la proteina G dentro la cellula.



RECETTORI ACCOPPIATI A PROTEINE G ETEROTRIMERICHE



- 1 Nello stato inattivo, le tre subunità della proteina G sono unite tra loro.



- 2 Quando la molecola segnale (ligando) si lega al recettore, il complesso ligando-recettore si associa alla proteina G. Questo determina il rilascio del GDP, che viene sostituito dal GTP. Una delle subunità della proteina G quindi si separa dalle altre due subunità.

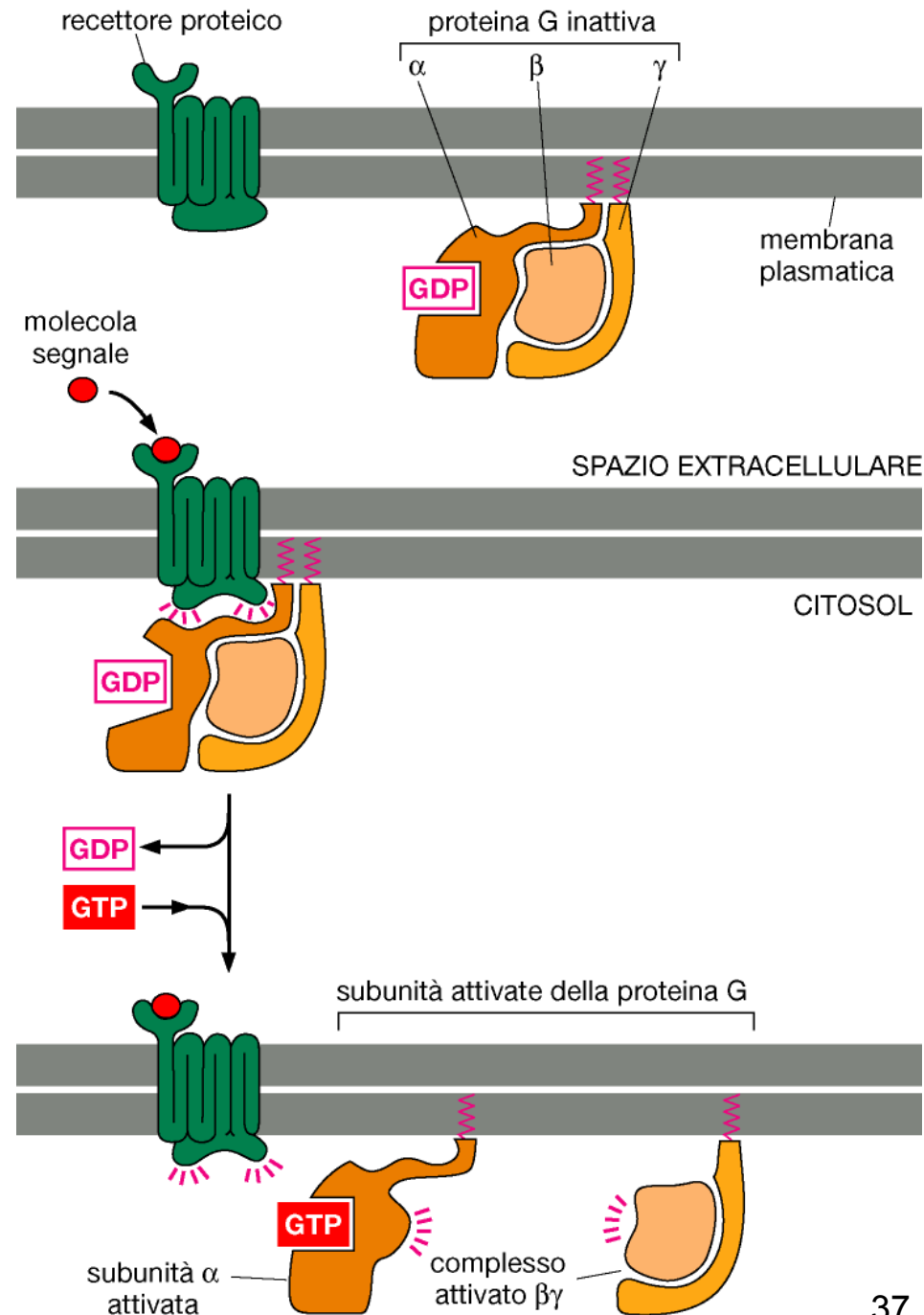
Questi recettori, molto importanti nei sistemi sensoriali degli animali, una volta attivati dal legame con la molecola segnale extracellulare, espongono un sito attivo ad una proteina G associata al lato interno della membrana plasmatica. La proteina G attivata a sua volta attiva un enzima associato alla membrana plasmatica.

PROTEINE G ETEROTRIMERICHE

- ATTIVAZIONE -

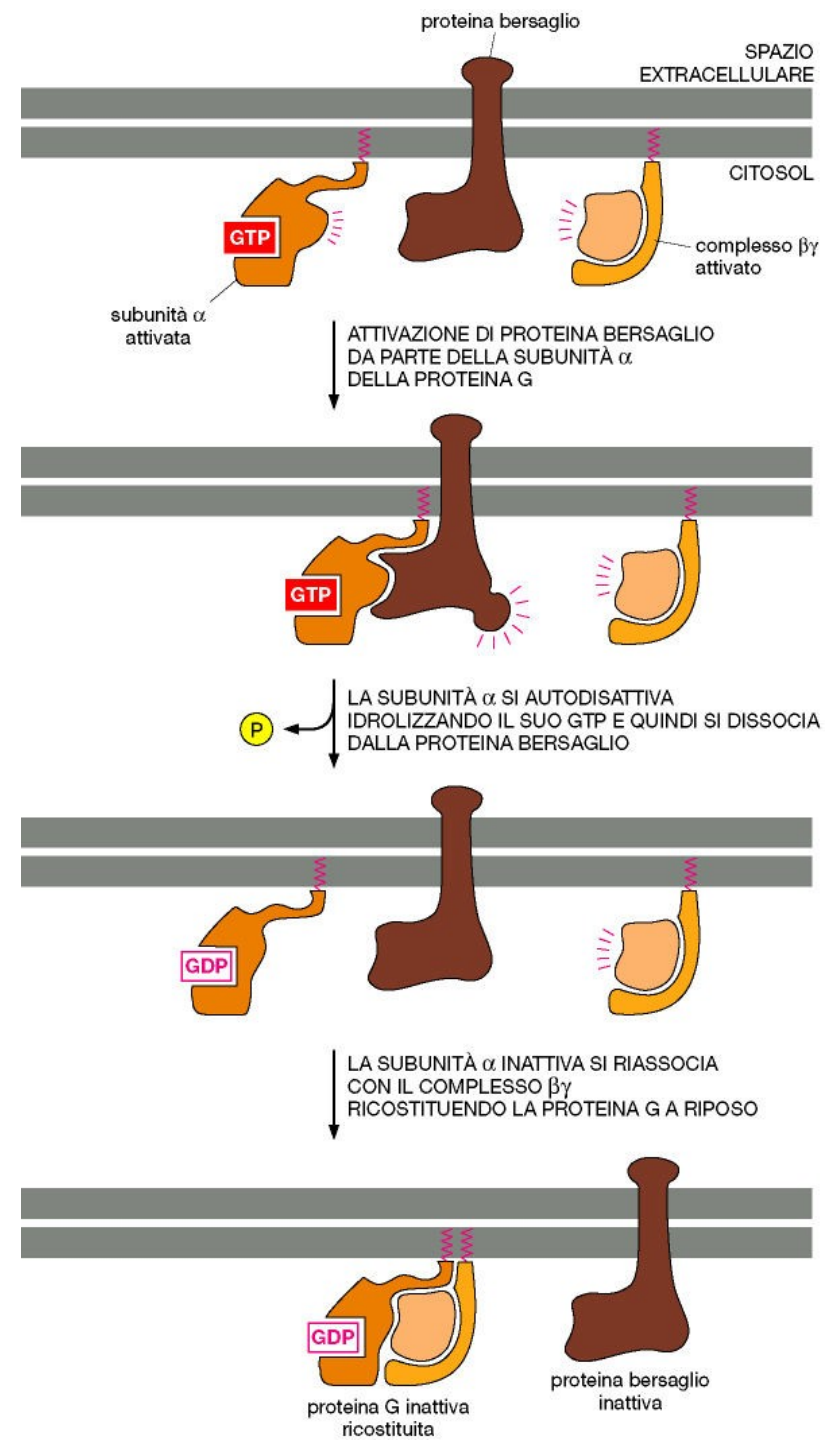
Esistono proteine G diverse, ognuna specifica per un certo gruppo di recettori e per un'acerta serie di proteine bersaglio, però hanno tutte una struttura base ed operano in modo analogo:

3 subunità proteiche α β γ , due delle quali agganciate alla membrana mediante una breve coda lipidica. Prima della stimolazione la subunità α porta legato un GDP e la proteina G è inattiva; Il legame del ligando al recettore induce un cambiamento di conformazione del recettore, che interagisce con una proteina G posta sul lato citosolico della membrana plasmatica, inducendo l'attivazione della proteina G: la subunità α sostituisce il GDP con GTP, e si dissocia dal complesso $\beta\gamma$. I complessi subunità- α +GTP e subunità $\beta\gamma$ sono liberi e indipendenti e diffondono lungo la membrana, pronti ad attivare substrati di diverso tipo.



PROTEINE G ETEROTRIMERICHE - TRASDUZIONE -

Quando una subunità α attivata incontra la sua proteina bersaglio e vi si unisce, la attiva. Subito dopo il GTP viene idrolizzato dall'attività GTPasica della subunità α stessa, che quindi si riassocia al complesso $\beta\gamma$ e il segnale viene interrotto. La proteina G ricostituita è pronta per essere riattivata da un'altra molecola di recettore



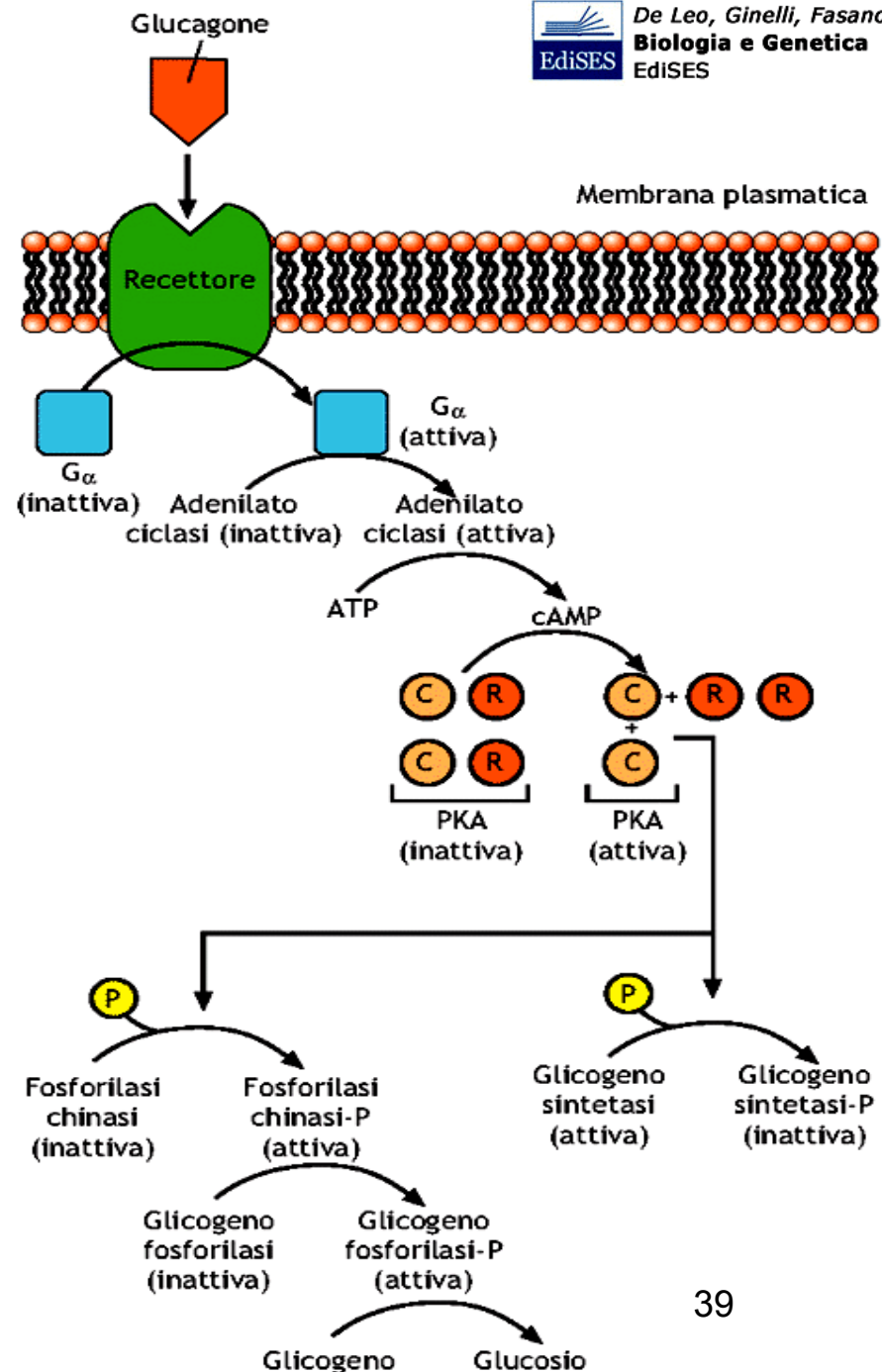
PROTEINE G ETEROTRIMERICHE

- ATTIVAZIONE DI PROTEIN CHINASI A -

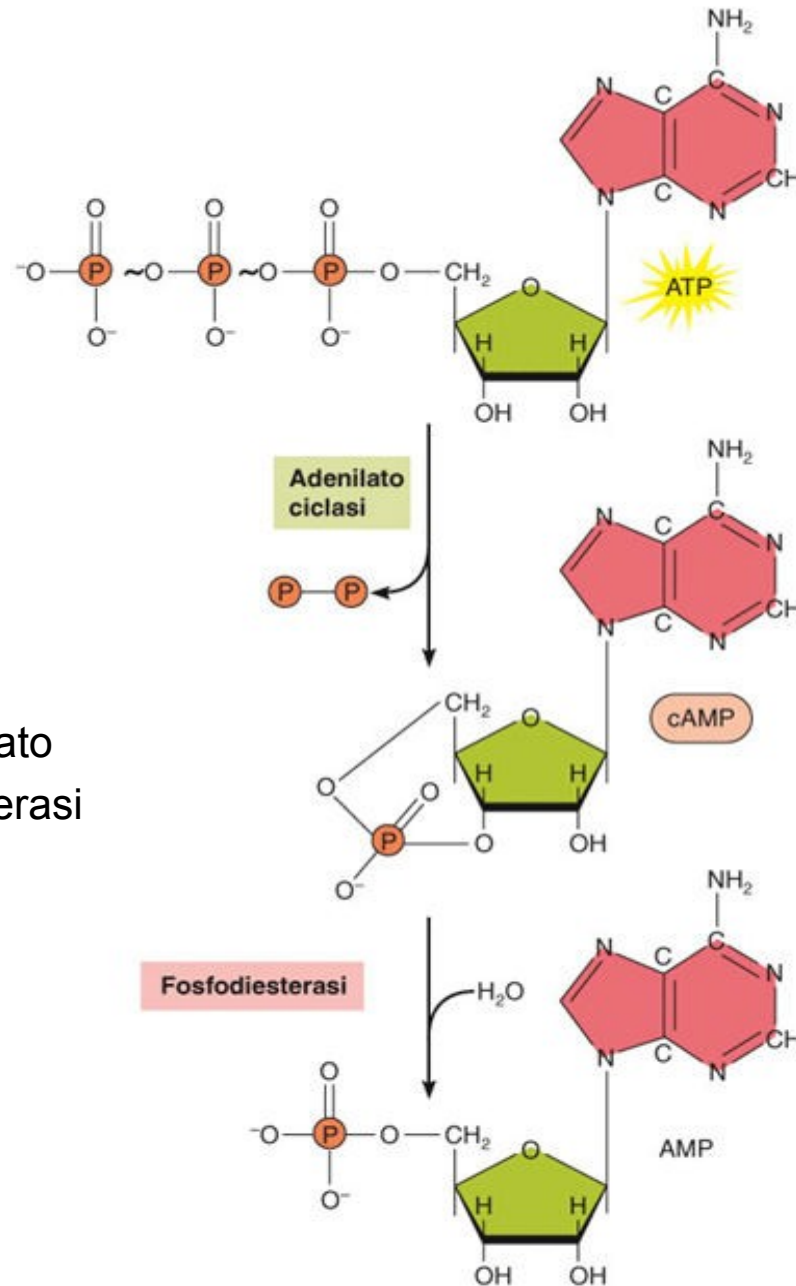
Il glucagone è un ormone prodotto dal pancreas quando la glicemia è bassa e che stimola la glicogenolisi epatica e blocca la glicogenosintesi. Si lega ad un recettore accoppiato ad una proteina G eterotrimerica, che attiva l'enzima adenilato ciclasi, che produce il messaggero ilario cAMP. Il cAMP attiva la protein chinasi A (PKA, attivata dal AMP ciclico, effettice anche di altri ormoni), che attiva i suoi substrati proteici tramite fosforilazione di residui Serina/Treonina. Tra questi substrati ci sono altre chinasi, quindi il glucagone attiva una cascata chinastica.

Ogni molecola di cAMP e di chinasi può attivare più molecole bersaglio, amplificando il segnale iniziale.

La PKA è un eterotetramero costituito da due subunità catalitiche (C) e due regolatorie (R)

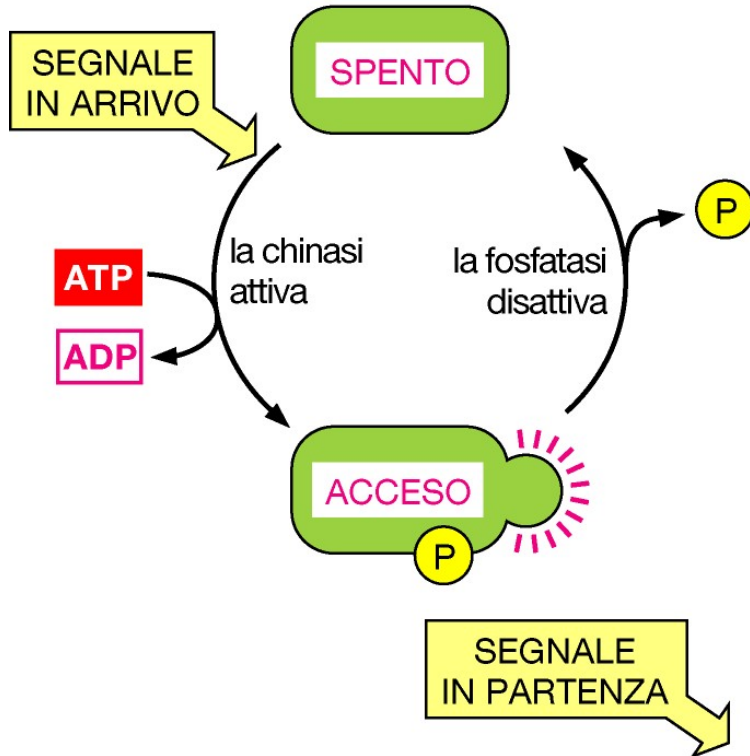


cAMP



Il cAMP viene inattivato
dal'enzima fosfodiesterasi

CASCATA CHINASICA



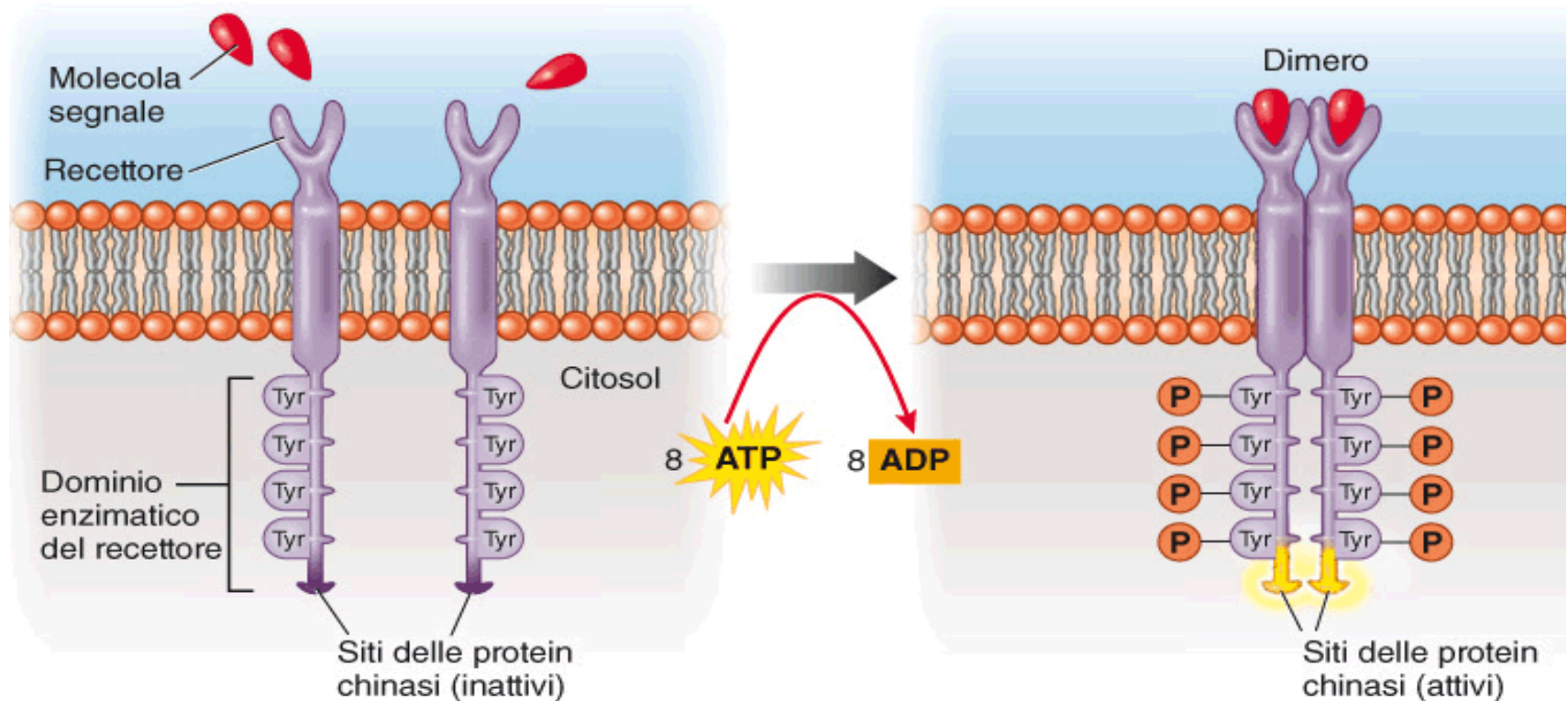
Le chinasi/fosforilasi sono enzimi che trasferiscono gruppi fosfato da nucleosidi trifosfato (normalmente ATP, oppure GTP) a substrati, e liberando nucleosidi difosfato (ADP e GDP). Quelle che hanno substrati proteici sono dette **protein chinasi**. Queste possono fosforilare residui di Serina/Treonina o di Tirosina, la loro specificità è data dagli aminoacidi circostanti (sequenze consenso). La fosforilazione è reversibile, la rimozione dei fosfati è catalizzata da enzimi fosfatasi.

Alcune proteine si attivano per aggiunta di un gruppo fosfato da parte di protein-chinasi e si disattivano per rimozione del fosfato da parte di protein fosfatasi.

Nella trasduzione del segnale le chinasi spesso agiscono su altre chinasi, funzionando a cascata.

TIPI DI RECETTORI DI MEMBRANA

- RECETTORI ACCOPPIATI AD ATTIVITA' ENZIMATICHE -

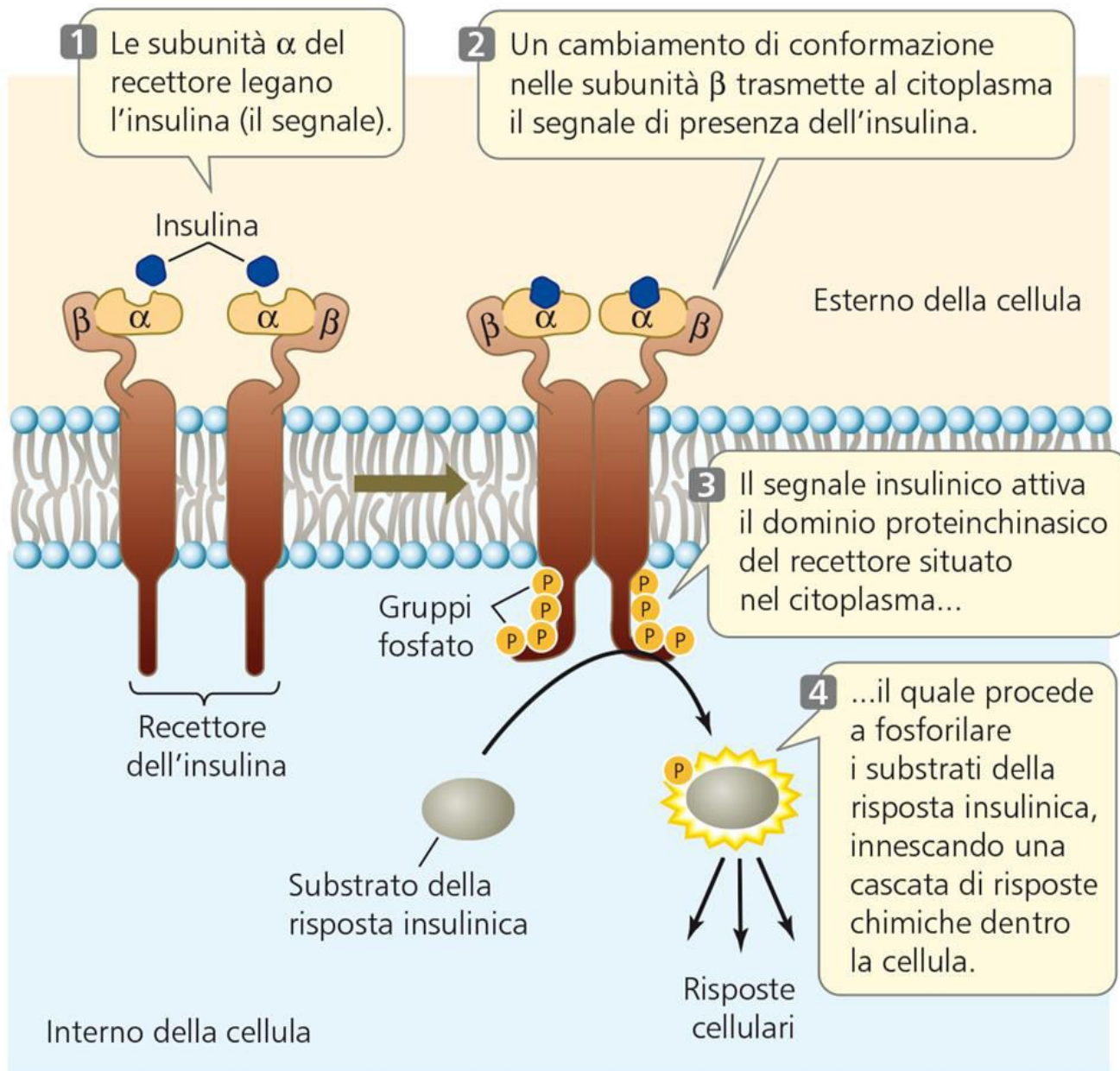


1 I recettori si trovano in uno stato inattivo.

2 Quando le molecole segnale (ligandi) si legano ai recettori, questi vengono fosforilati enzimaticamente con gruppi fosfato derivanti dall'ATP.

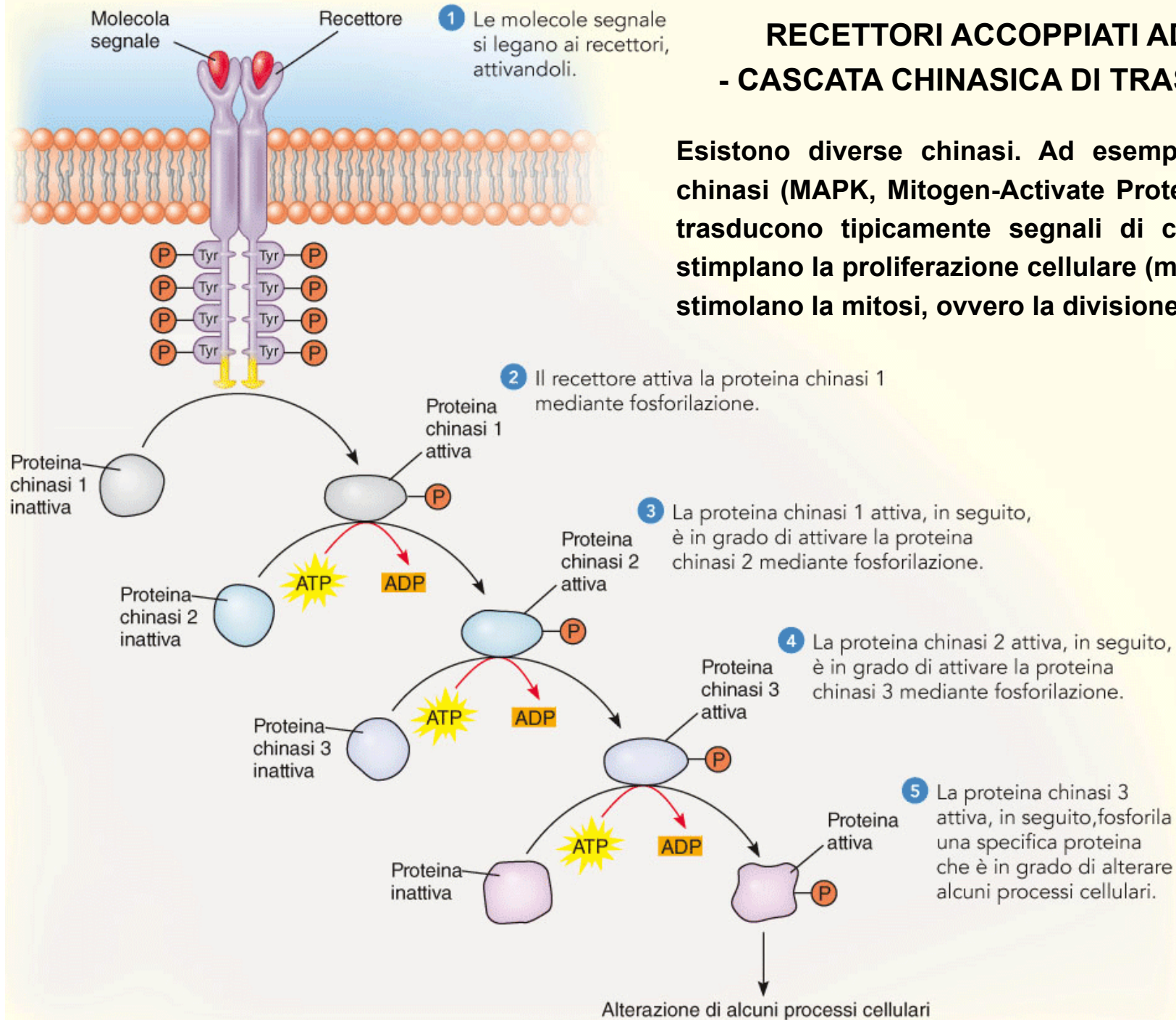
RECCETTORI ACCOPPIATI AD ATTIVITA' ENZIMATICA

Sono proteine integrali di membrana monopasso, con un dominio extracellulare che lega il ligando, la catena polipeptidica attraversa una volta il doppio strato fosfolipidico, e una regione citoplasmatica con attività tirosin-chinasica e residui di tirosina. Due recettori formano un dimero attivo che lega il ligando e le regioni intracellulari si fosforilano a vicenda. Esempi: recettore dell'insulina e di molti fattori di crescita

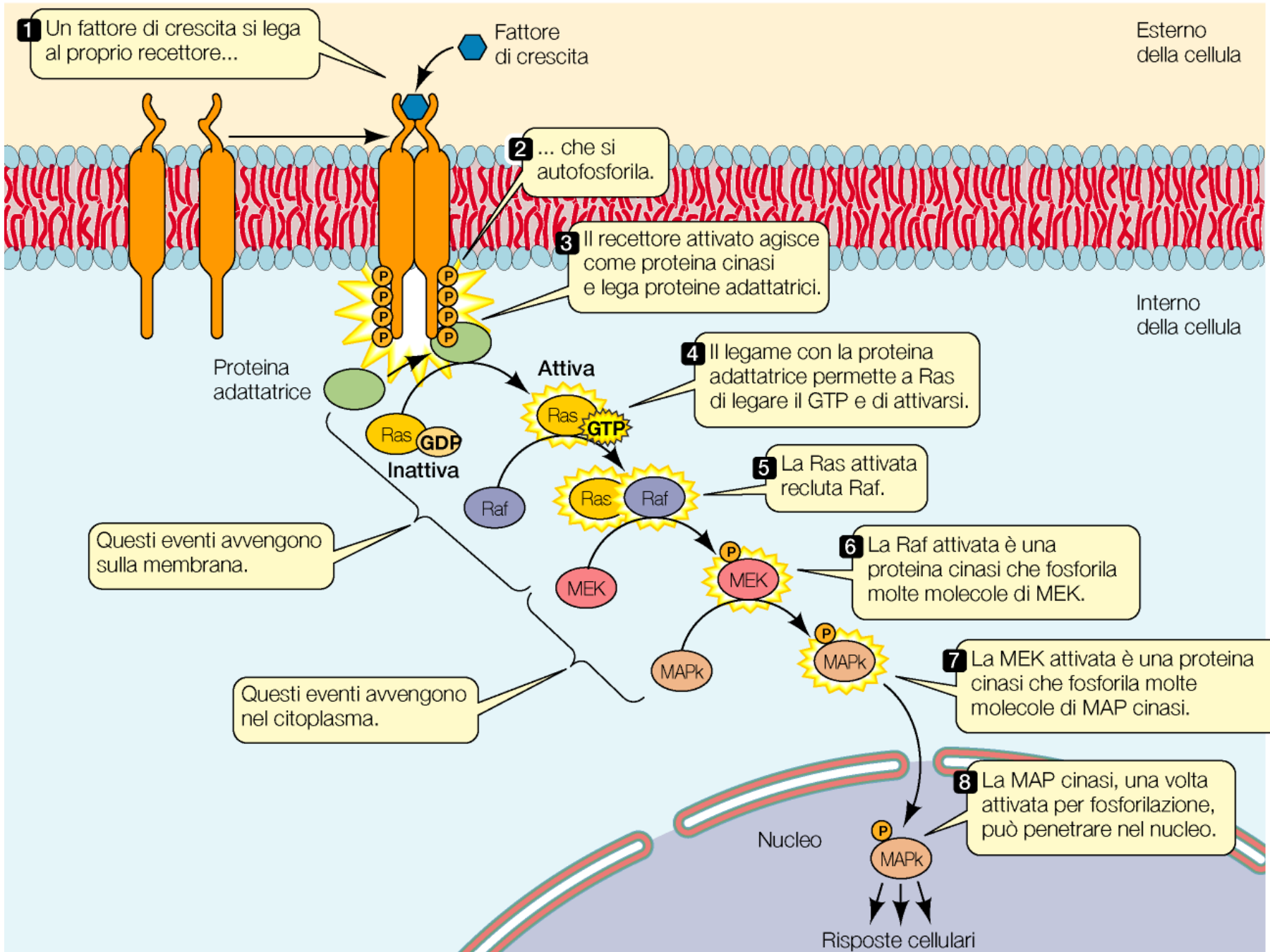


RECETTORI ACCOPPIATI AD ENZIMI - CASCATA CHINASICA DI TRASDUZIONE -

Esistono diverse chinasi. Ad esempio, le MAP chinasi (MAPK, Mitogen-Activate Protein kinases) trasducono tipicamente segnali di crescita che stimolano la proliferazione cellulare (mitogeni, che stimolano la mitosi, ovvero la divisione cellulare).

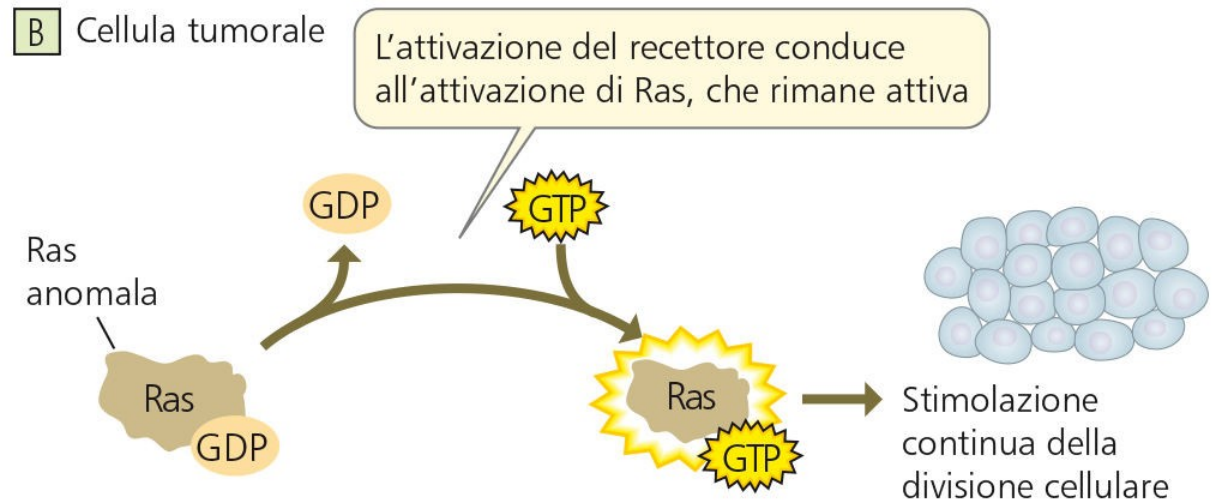
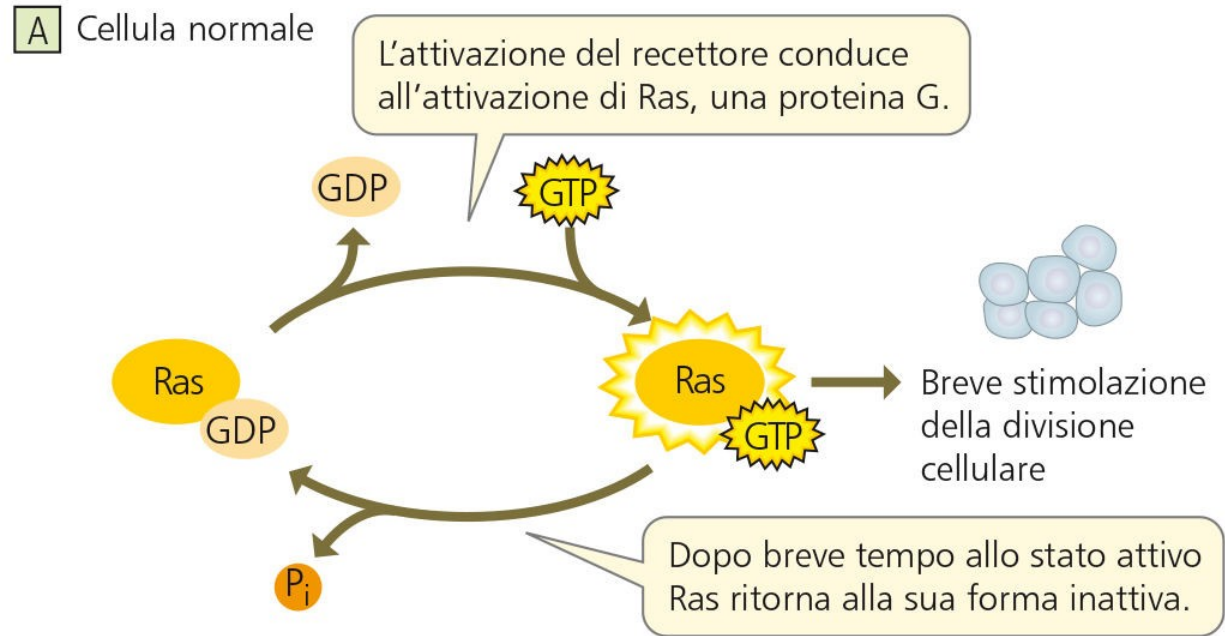


RECCETTORI DI FATTORI DI CRESCITA - VIA DI TRASDUZIONE RAS/MAP CHINASI



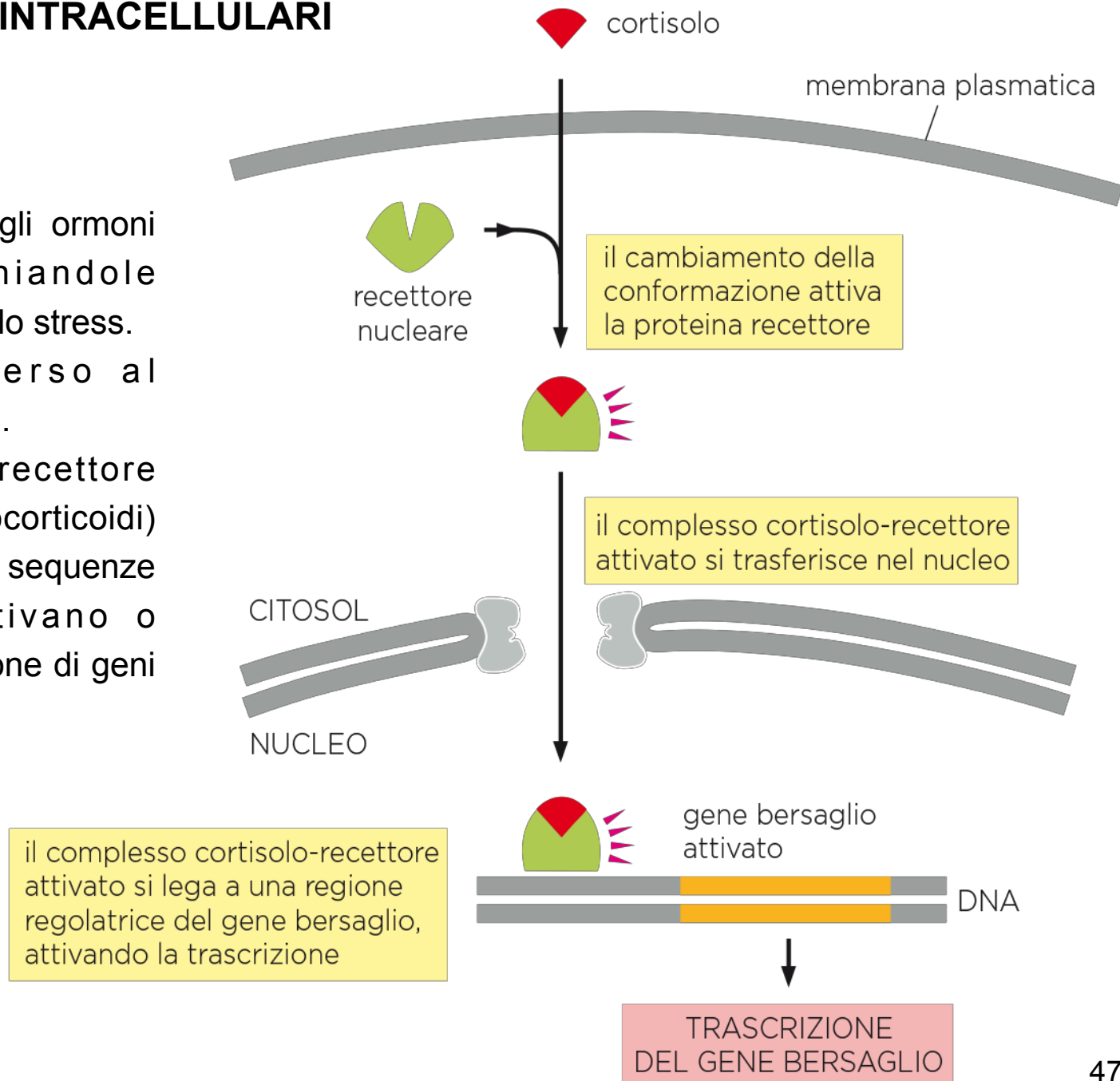
DEREGOLAZIONE DI RAS IN CELLULE TUMORALI

Nel cancro, spesso RAS, una proteina G monomerica, è mutata e costitutivamente attiva, ovvero la cascata di trasduzione di fattori di crescita è sempre attiva anche in assenza di ligando. Quindi le cellule tumorali con mutazioni di RAS crescono in maniera indipendente dai fattori di crescita.



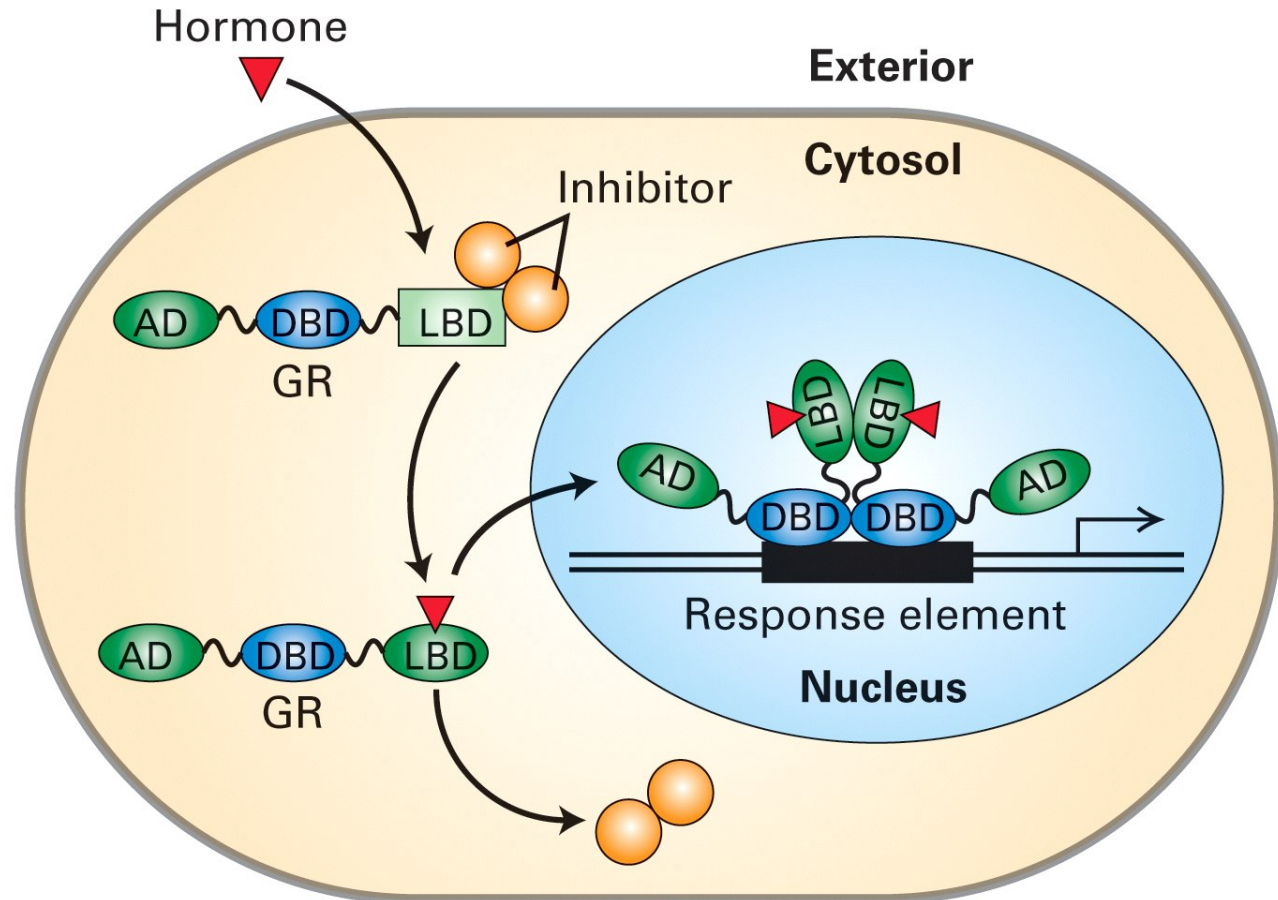
RECCETTORI INTRACELLULARI

Il cortisolo è uno degli ormoni prodotti dalle ghiandole surrenali in risposta allo stress. Diffonde attraverso la membrana plasmatica. L'attivazione del recettore (recettore dei glucocorticoidi) induce il legame con sequenze del DNA che attivano o reprimono la trascrizione di geni specifici



RECIPTORE DEI GLUCOCORTICOIDI (GR)

I recettori di ormoni steroidei tipicamente sono complessati con un inibitore nel citoplasma, ed una volta legato l'ormone si liberano dall'inibitore e agiscono da fattori di trascrizione nel nucleo. Possiedono un dominio che lega il ligando (LBD, ligand binding domain), uno che lega il DNA (DBD, DNA binding domain) a livello di sequenze consenso (elementi responsivi) in promotori genici, ed un dominio di attivazione trascrizionale (AD, activation domain) con cui stimolano l'attività trascrizionale.



REGOLAZIONE DELLA TRASDUZIONE DEL SEGNALE - FEEDBACK

La cellula possiede meccanismi per inensificare o spegnere le vie di trasduzione del segnale.

Comunemente, i diversi passaggi di una via di segnalazione possono essere soggetti a regolazione a feedback.

(A) Nel feedback positivo la proteina Y aumenta l'attività della proteina X da cui viene essa stessa attivata.

(B) Nel feedback negativo la proteina Y diminuisce l'attività della proteina X da cui viene essa stessa attivata.

