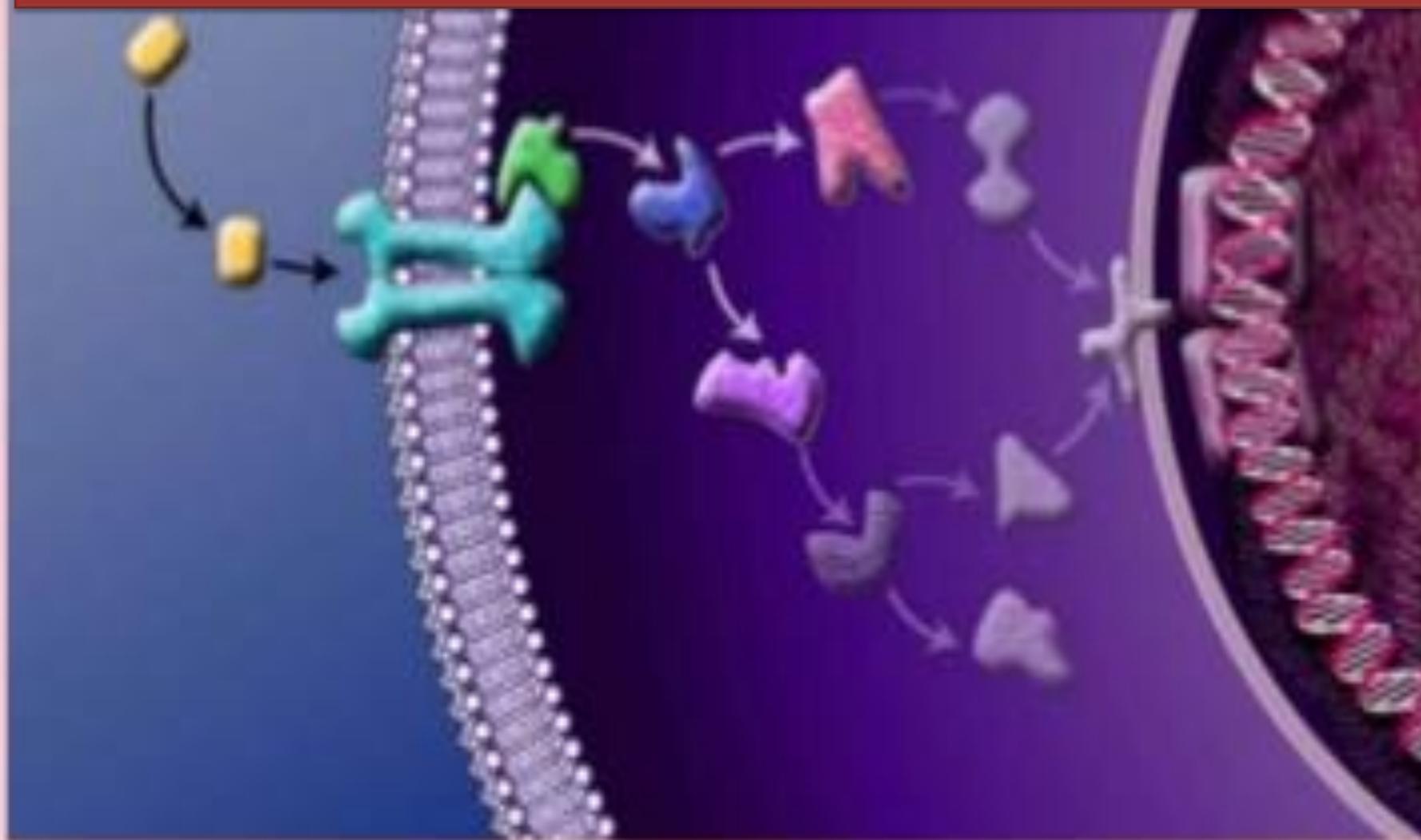


Outside Cell

Inside Cell

Nucleus

La comunicazione cellulare



Segnalazione cellulare

- Le cellule comunicano tra loro inviando generalmente segnali chimici
- Meccanismi attraverso cui le cellule comunicano tra loro
- La catena di molecole di segnalazione intracellulare che trasmettono un segnale viene chiamata «via di segnalazione» oppure «cascata di segnalazione»
- La molecola segnale (ligando) si combina con i recettori (proteina generalmente sulla superficie cellulare) della cellula bersaglio
- Ogni tipo di recettore ha specifica forma
- A seconda delle esigenze cellulari in un dato momento, le cellule sono in grado di esprimere $>$ o $<$ quantità di recettori sulla MP : i recettori possono venire sintetizzati o degradati (up-down regulation recettoriale)

Segnali neuroendocrini

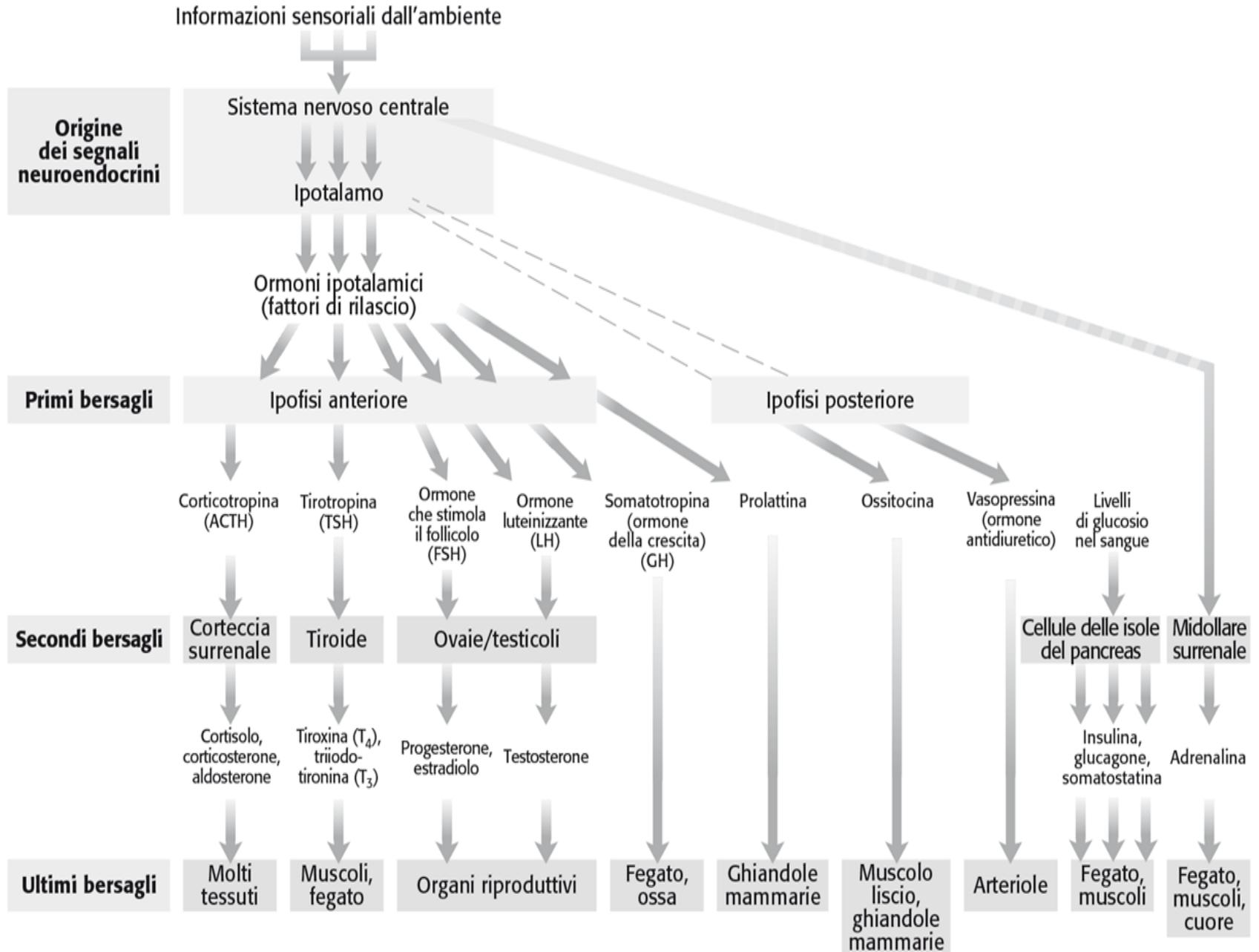
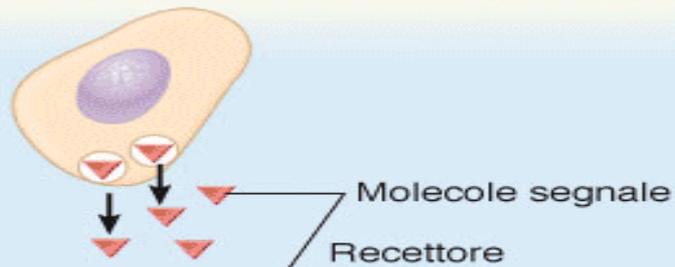
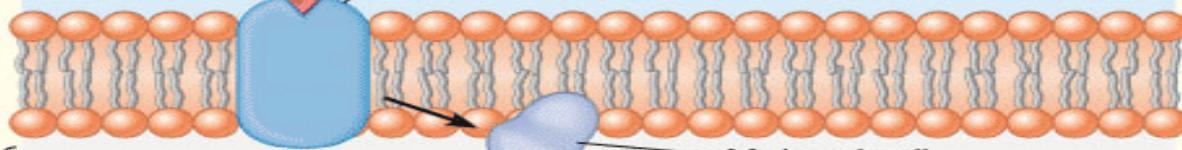


FIGURA 6-2 Una visione d'insieme della segnalazione cellulare

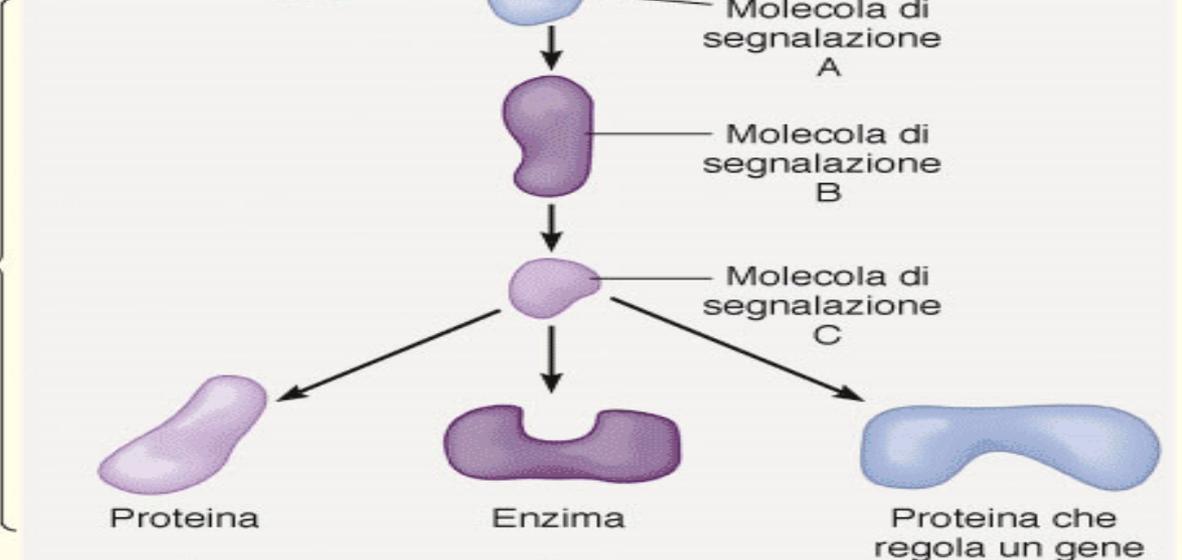
1 La cellula invia un segnale



2 Ricezione



3 Trasduzione del segnale



Cellula bersaglio

4 Risposta

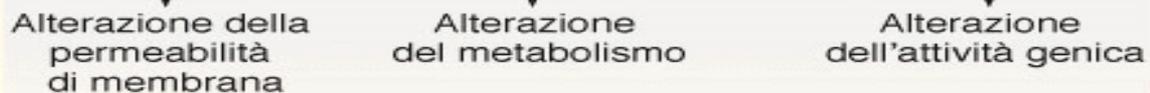
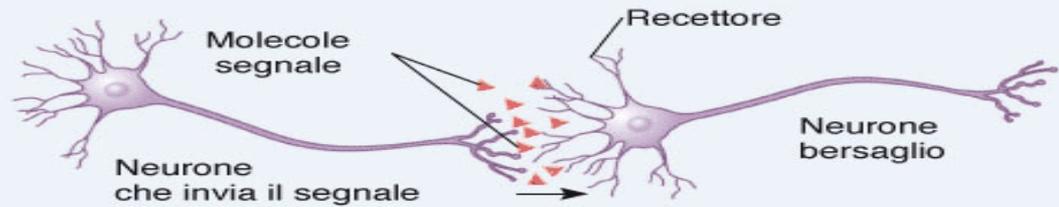
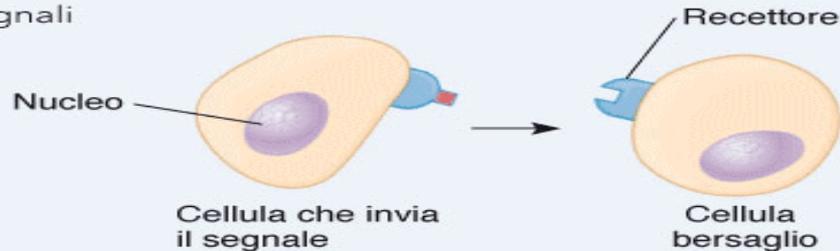


FIGURA 6-3 Alcuni tipi di segnalazione cellulare
Cellule diverse comunicano in modi diversi.

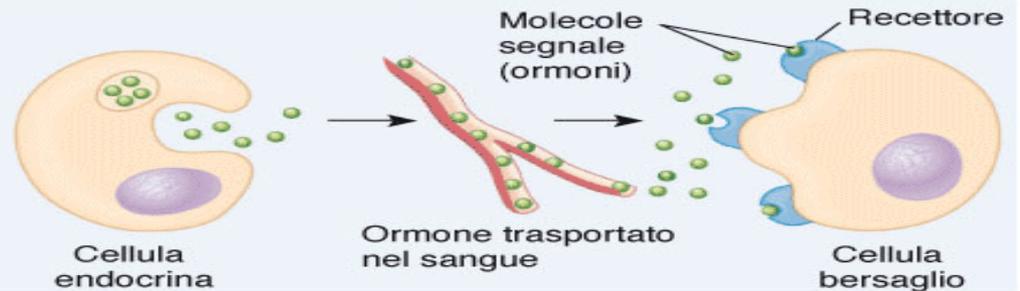
(a) I neuroni trasmettono i segnali attraverso le sinapsi.



(b) Alcune cellule si scambiano segnali stabilendo contatti diretti.



(c) Molti ormoni sono trasportati alle cellule bersaglio dal sangue.



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

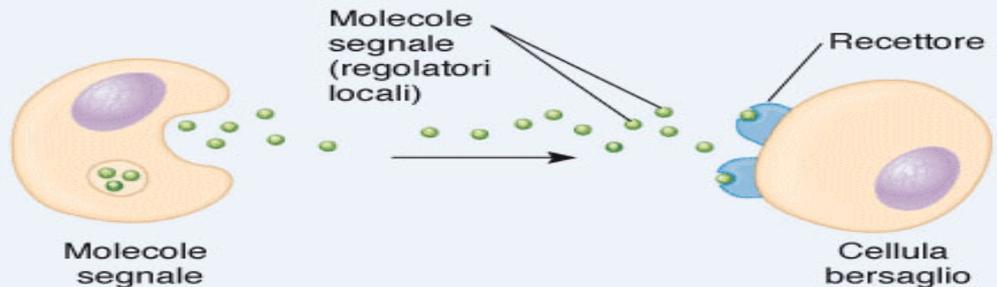
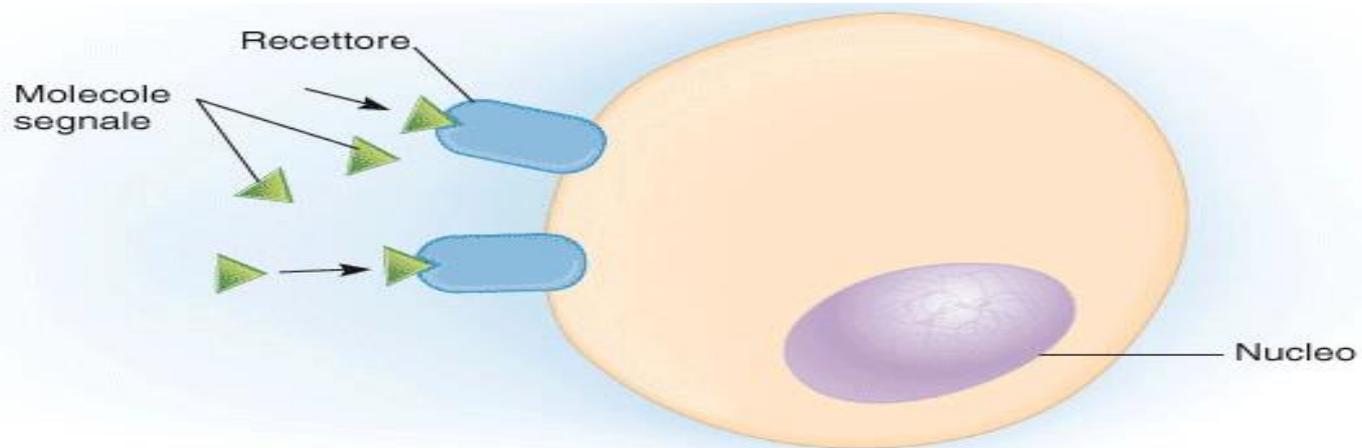
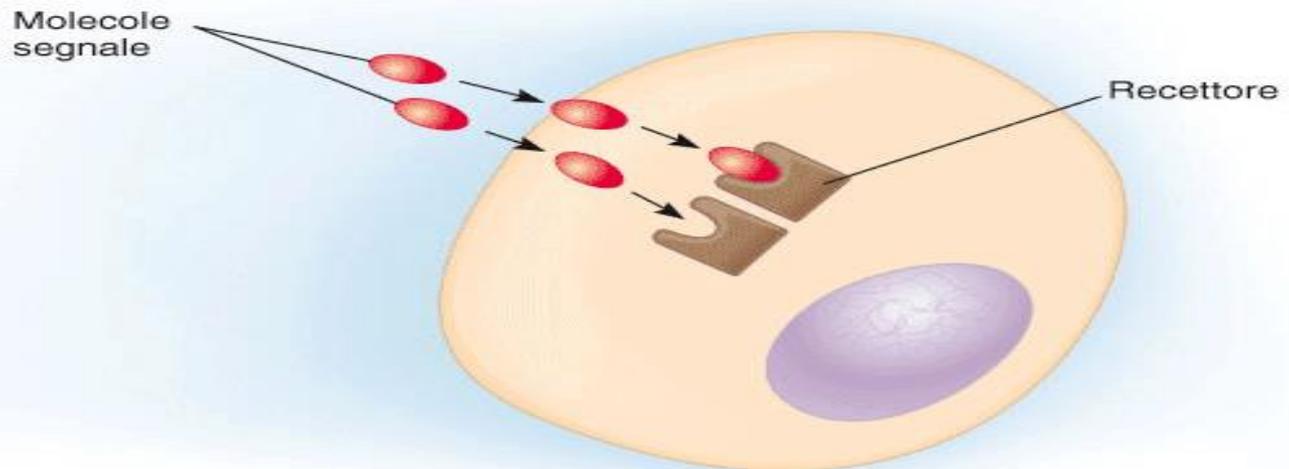


FIGURA 6-4 Recettori di superficie ed intracellulari

Le molecole segnale idrofiliche (solubili in acqua) non possono attraversare la membrana plasmatica. Esse si legano a recettori localizzati sulla superficie cellulare. Le molecole segnale idrofobiche (solubili nei lipidi) attraversano la membrana plasmatica e si legano a recettori localizzati nel citosol o nel nucleo.



(a) Alcune molecole segnale si legano a recettori presenti nella membrana plasmatica.

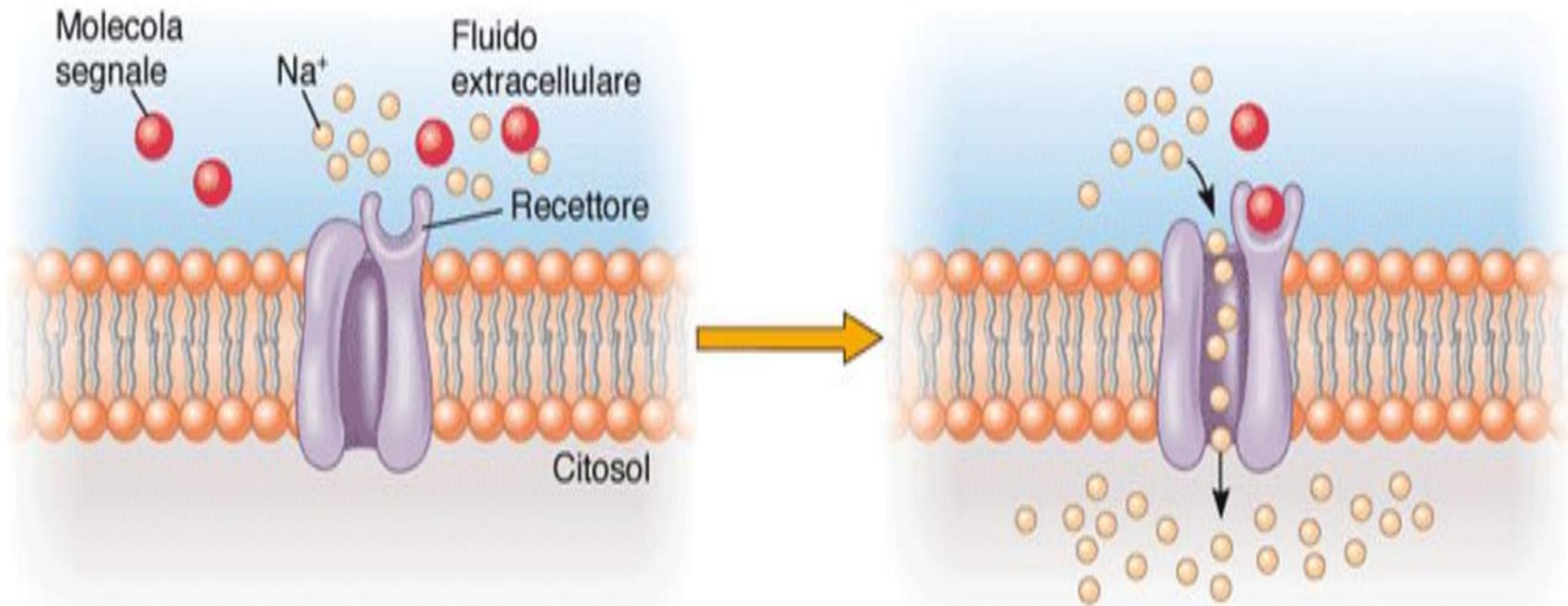


(b) Alcune molecole segnale si legano a recettori presenti all'interno della cellula.

Esistono 3 tipi principali di recettori presenti sulla superficie cellulare

- Recettori accoppiati a canali ionici
- Recettori accoppiati a Proteine G
- Recettori accoppiati ad enzimi

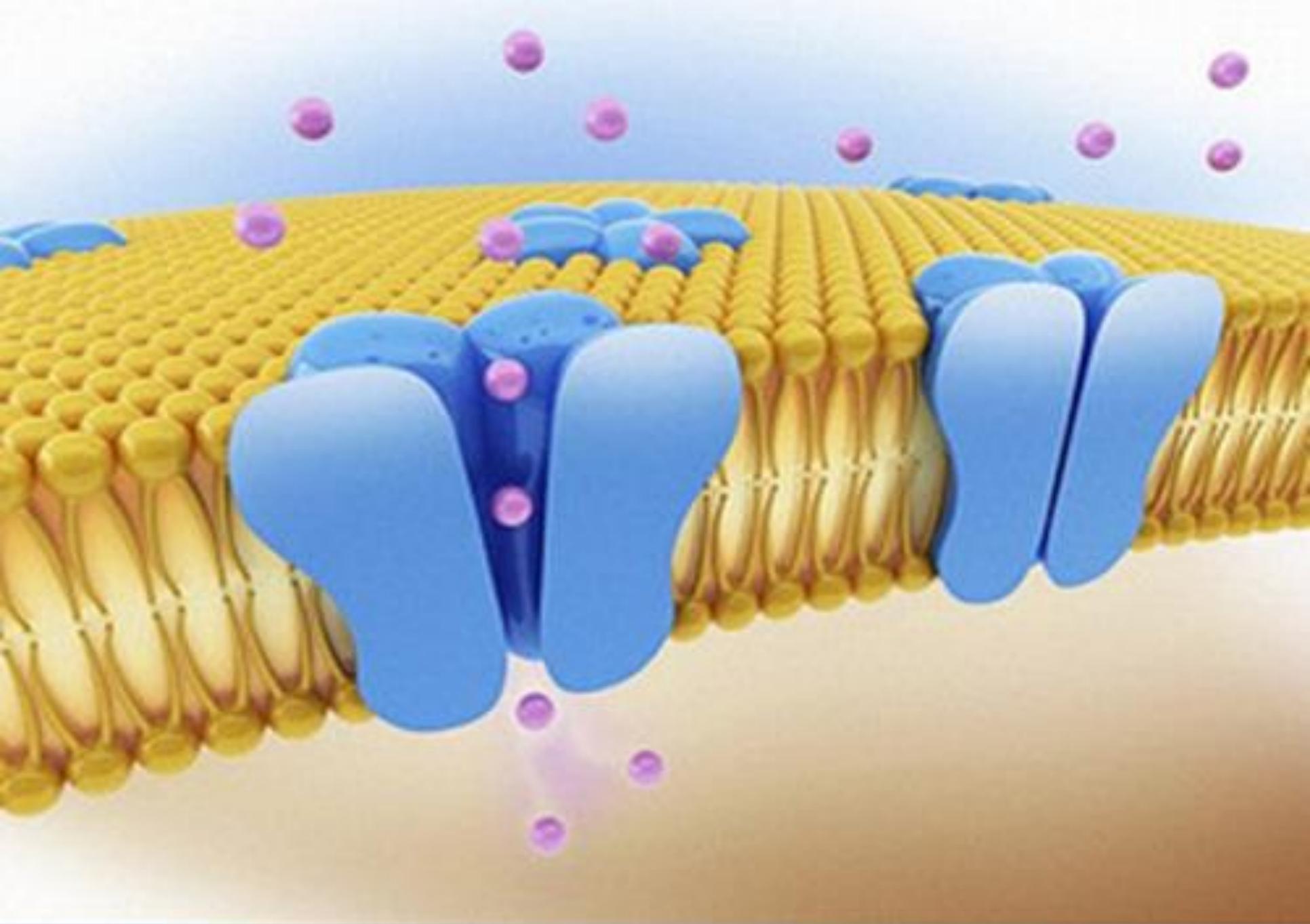
Recettori accoppiati a canali ionici

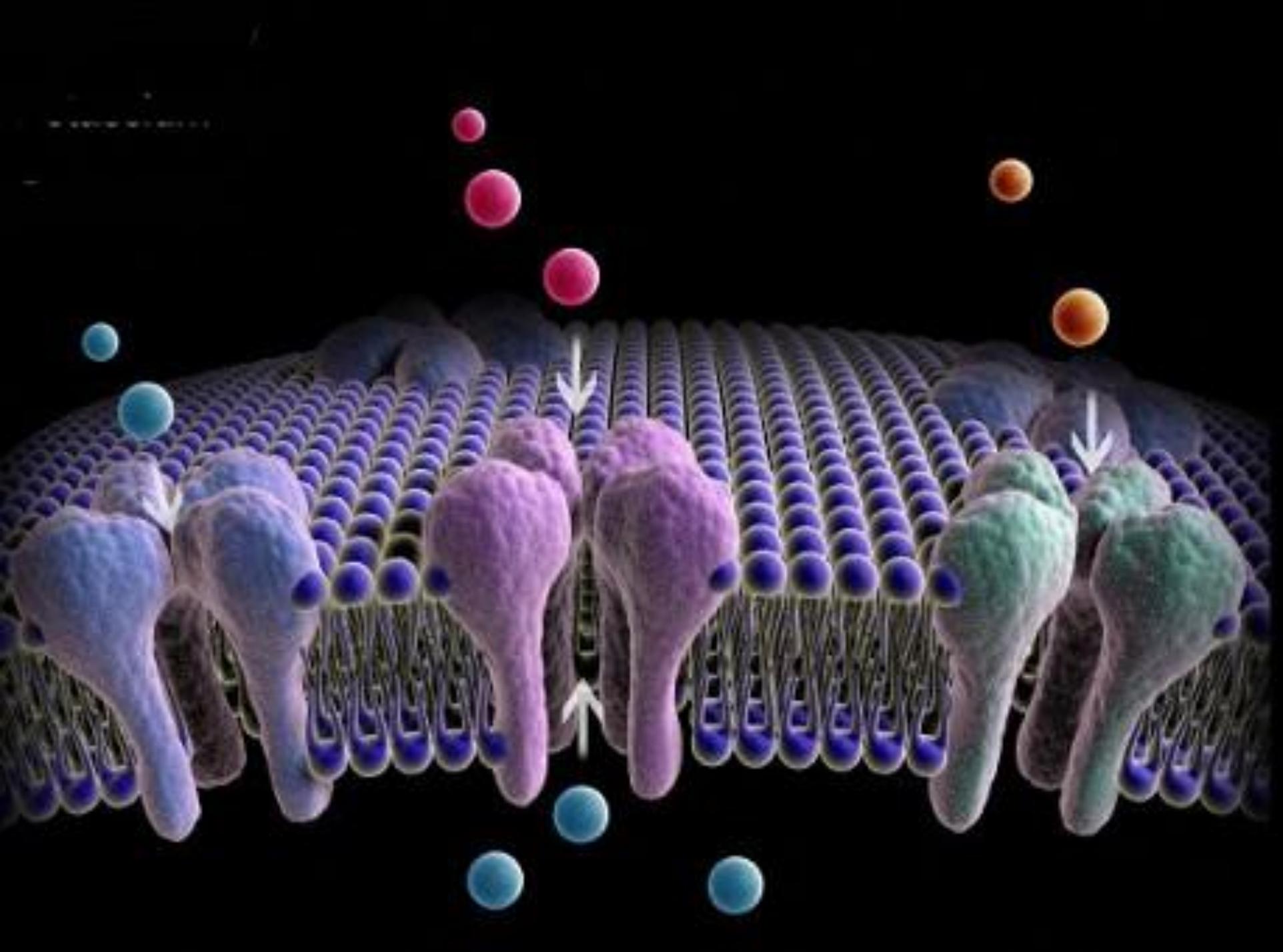


1 Il canale ionico è chiuso.

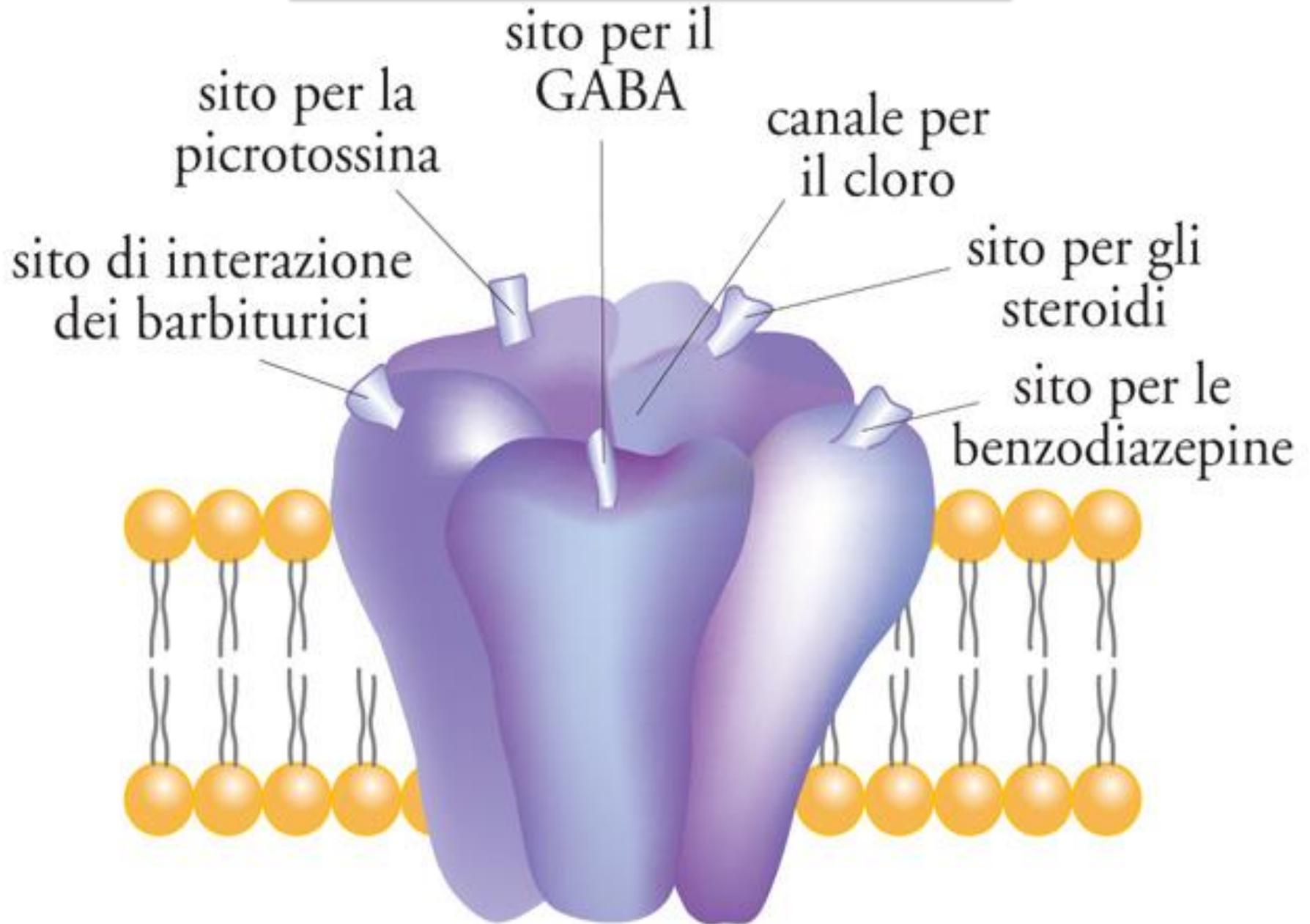
2 Quando la molecola segnale si lega al recettore, il canale si apre, consentendo l'afflusso di ioni sodio nella cellula.

(a) Recettori accoppiati a canali ionici

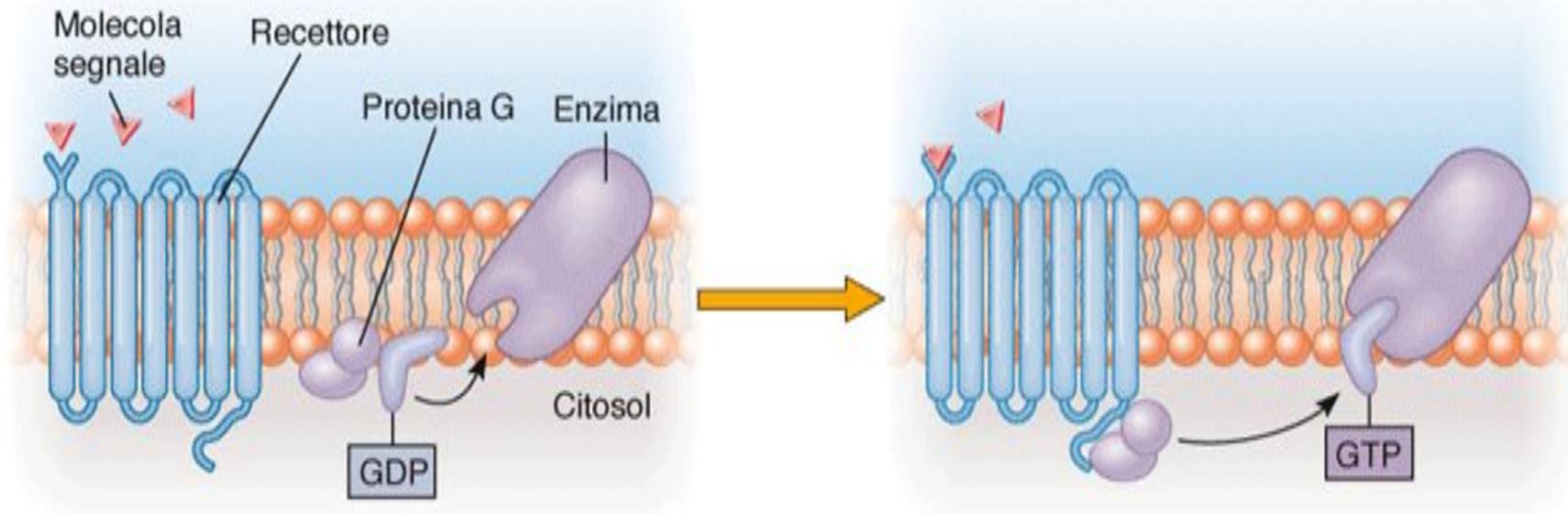




Recettori canali per il cloro



Recettori accoppiati a proteine G

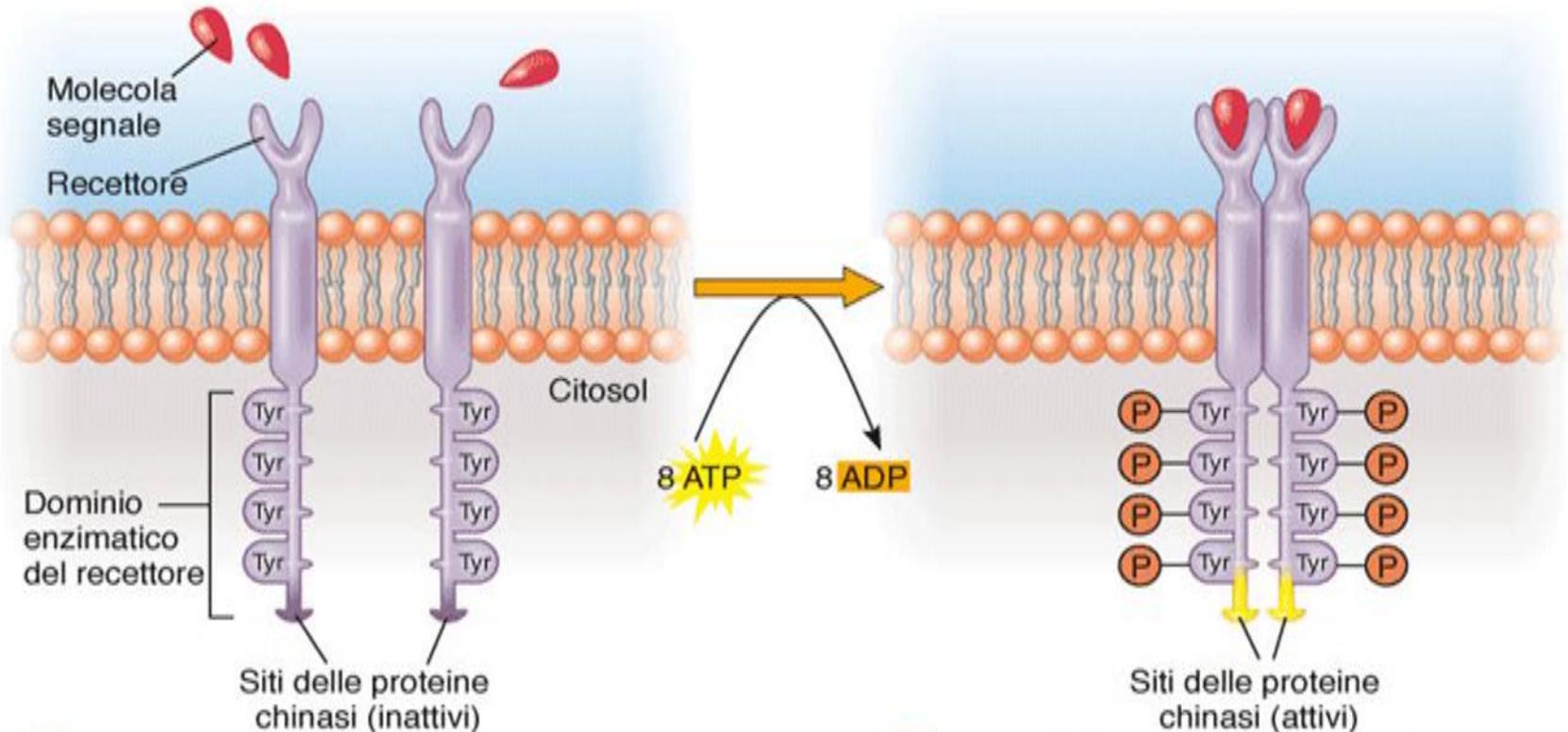


1 Nello stato inattivo, le tre subunità della proteina G sono unite tra loro.

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.

(b) Recettori accoppiati a proteine G

Recettori accoppiati ad enzimi



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.

(c) Recettori accoppiati ad enzimi

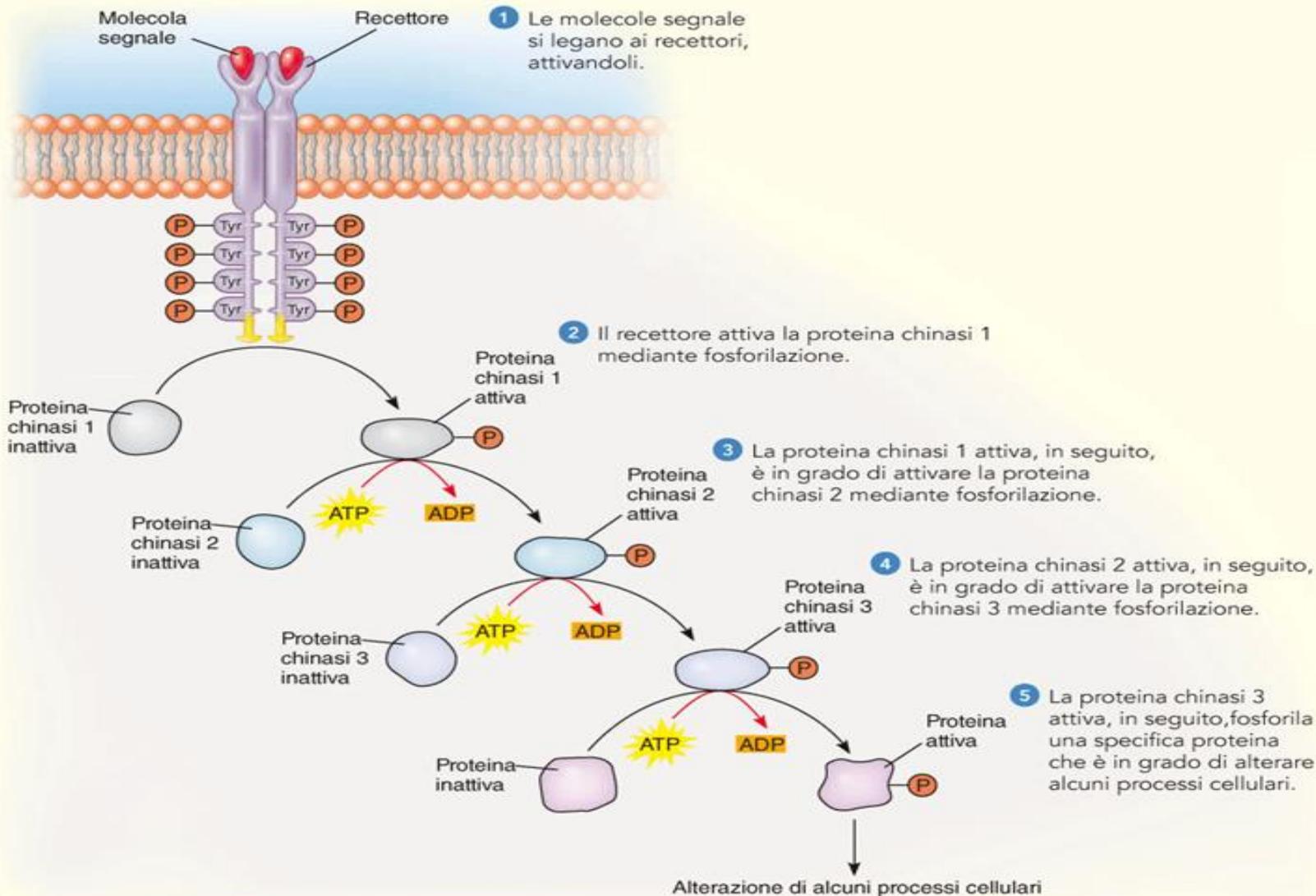


FIGURA 6-6 Una cascata di fosforilazione

Quando il recettore è attivato, ciascuna proteina chinasi della via di segnalazione attiva la proteina chinasi successiva mediante fosforilazione. Il donatore del gruppo fosfato è l'ATP. L'aggiunta di un gruppo fosfato, in genere, induce un cambiamento di conformazione della

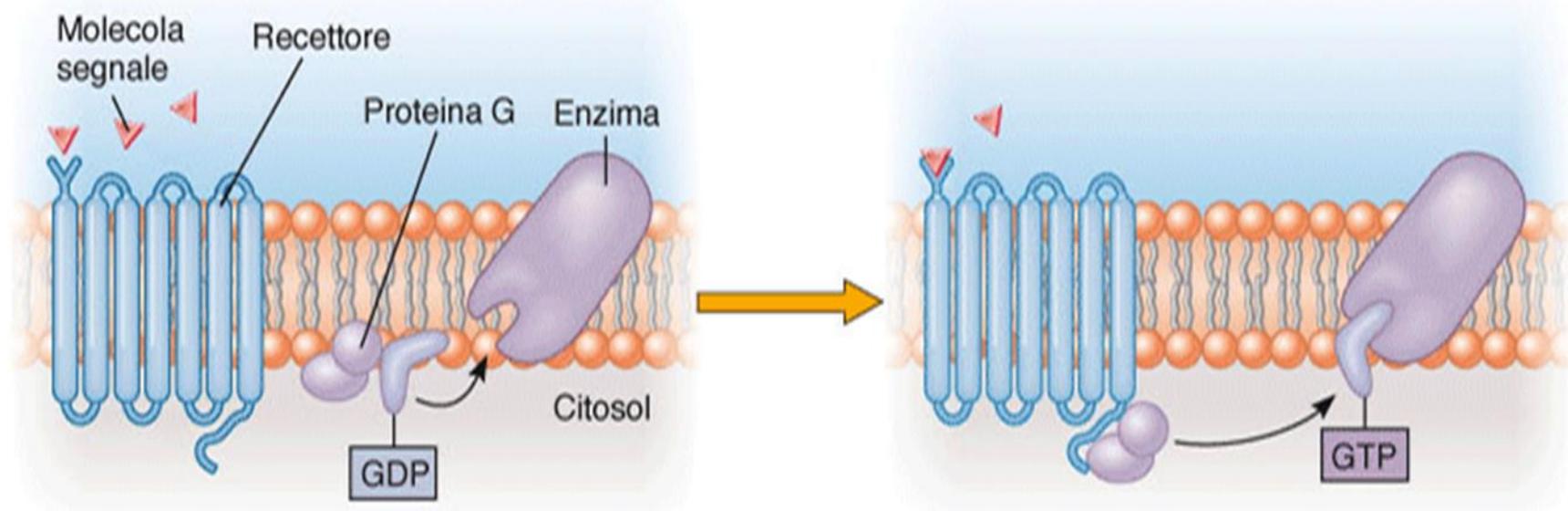
molecola. L'attivazione dell'ultima proteina della catena induce cambiamenti a livello di qualche processo molecolare oppure accende (o spegne) geni specifici. (P rappresenta il gruppo fosfato.) Notare che il numero di protein chinasi varia a seconda della via di segnalazione.

Trasduzione del segnale

- I segnali vengono trasdotti dalla cellula attraverso la produzione di 2° messaggeri (molecole che trasducono il segnale)
- Durante la trasduzione del segnale, il segnale originale viene amplificato

Molecola segnale
(primo messaggero)

Fluido extracellulare



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.

(b) Recettori accoppiati a proteine G

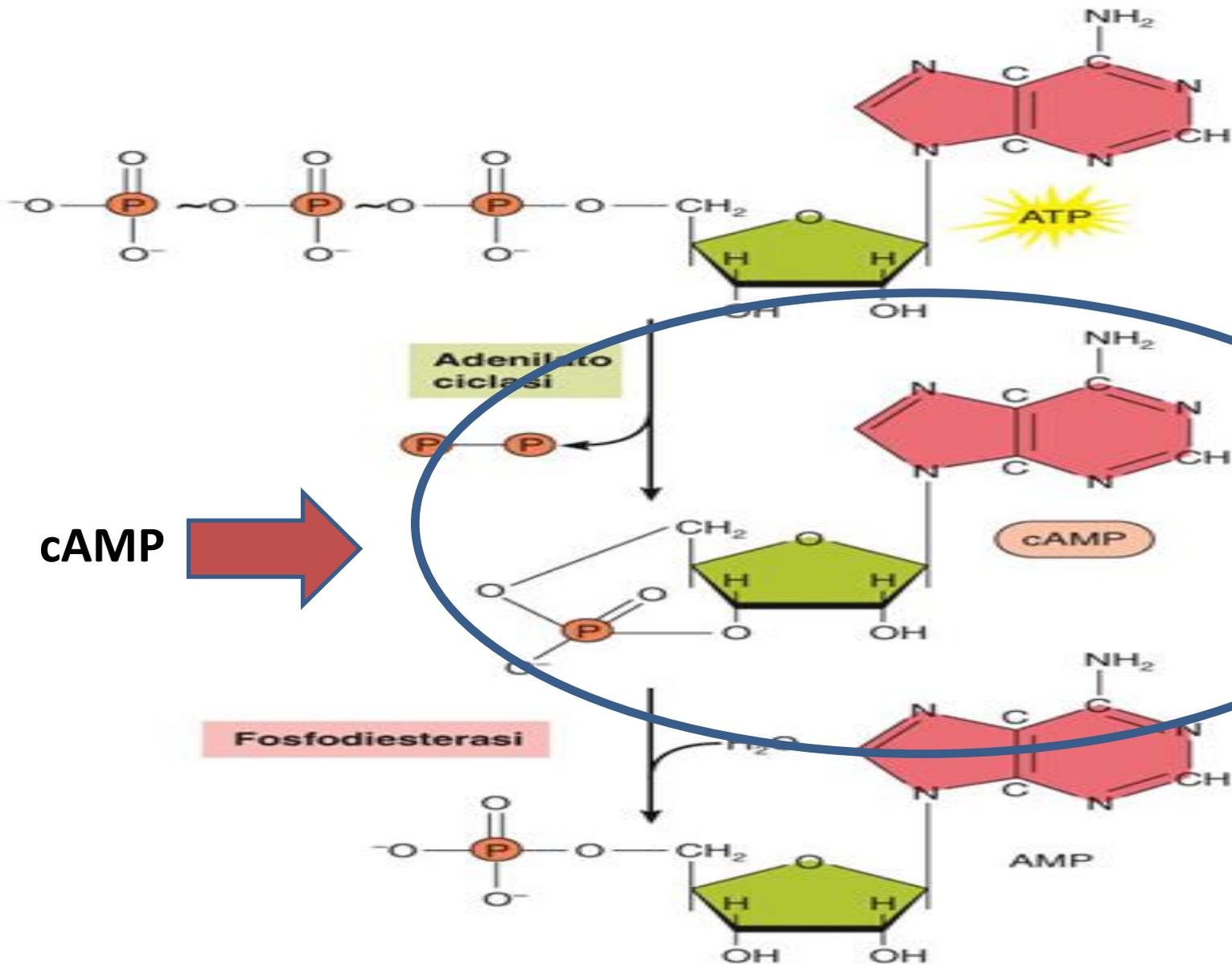
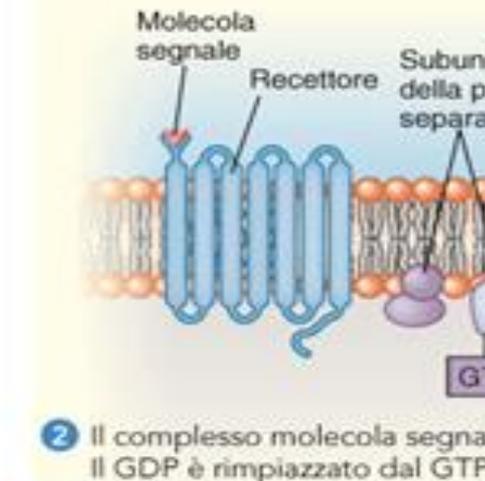
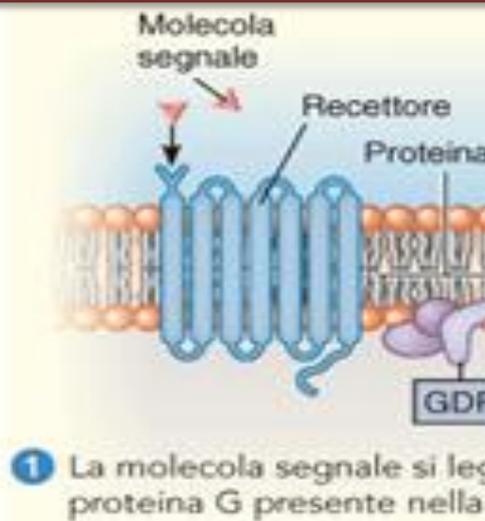


FIGURA 6-8 Sintesi ed inattivazione dell'AMP ciclico

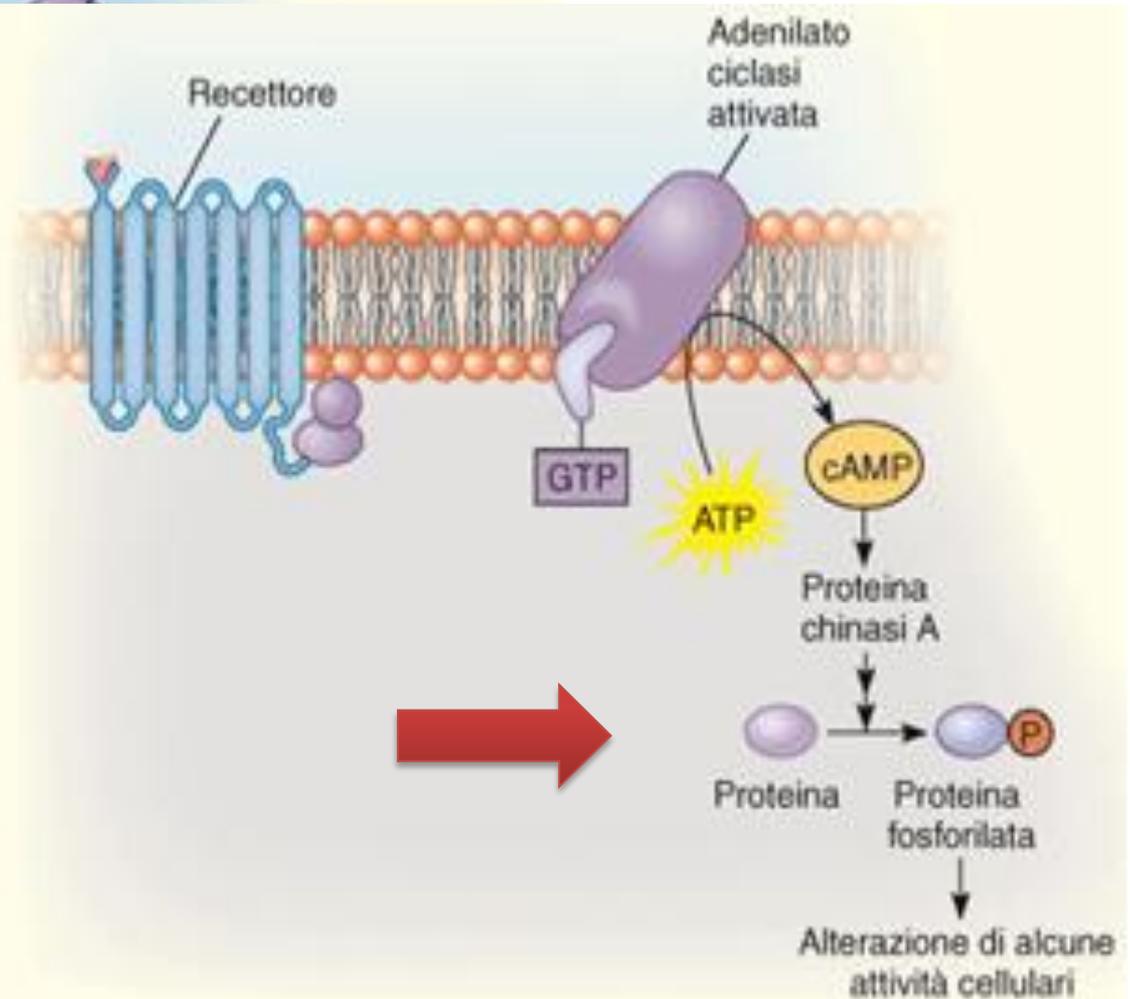
L'AMP ciclico (cAMP) è un secondo messaggero che viene prodotto a partire dall'ATP in una reazione catalizzata dall'enzima adenilato ciclasi. L'AMP ciclico è inattivato dall'enzima fosfodiesterasi, che lo converte in adenosina monofosfato (AMP).

Proteina G- Adenilato ciclasti- cAMP

ione del segnale che coinvolge
MP ciclico



Fluido extracellulare
Adenilato ciclasti



3 La proteina G attiva l'adenilato ciclasti, che quindi catalizza la sintesi di cAMP.

Proteina G- Adenilato ciclasi- cAMP

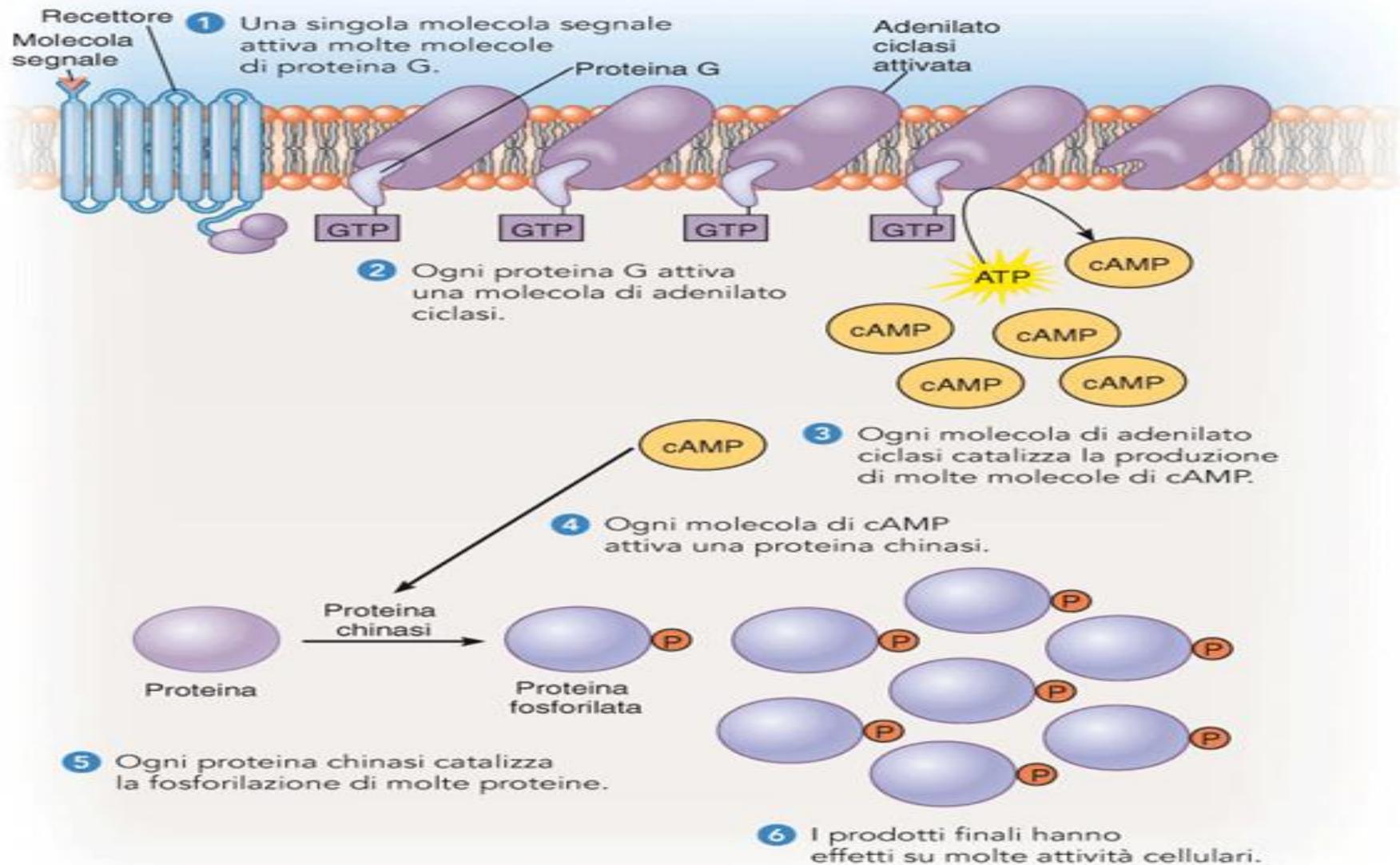
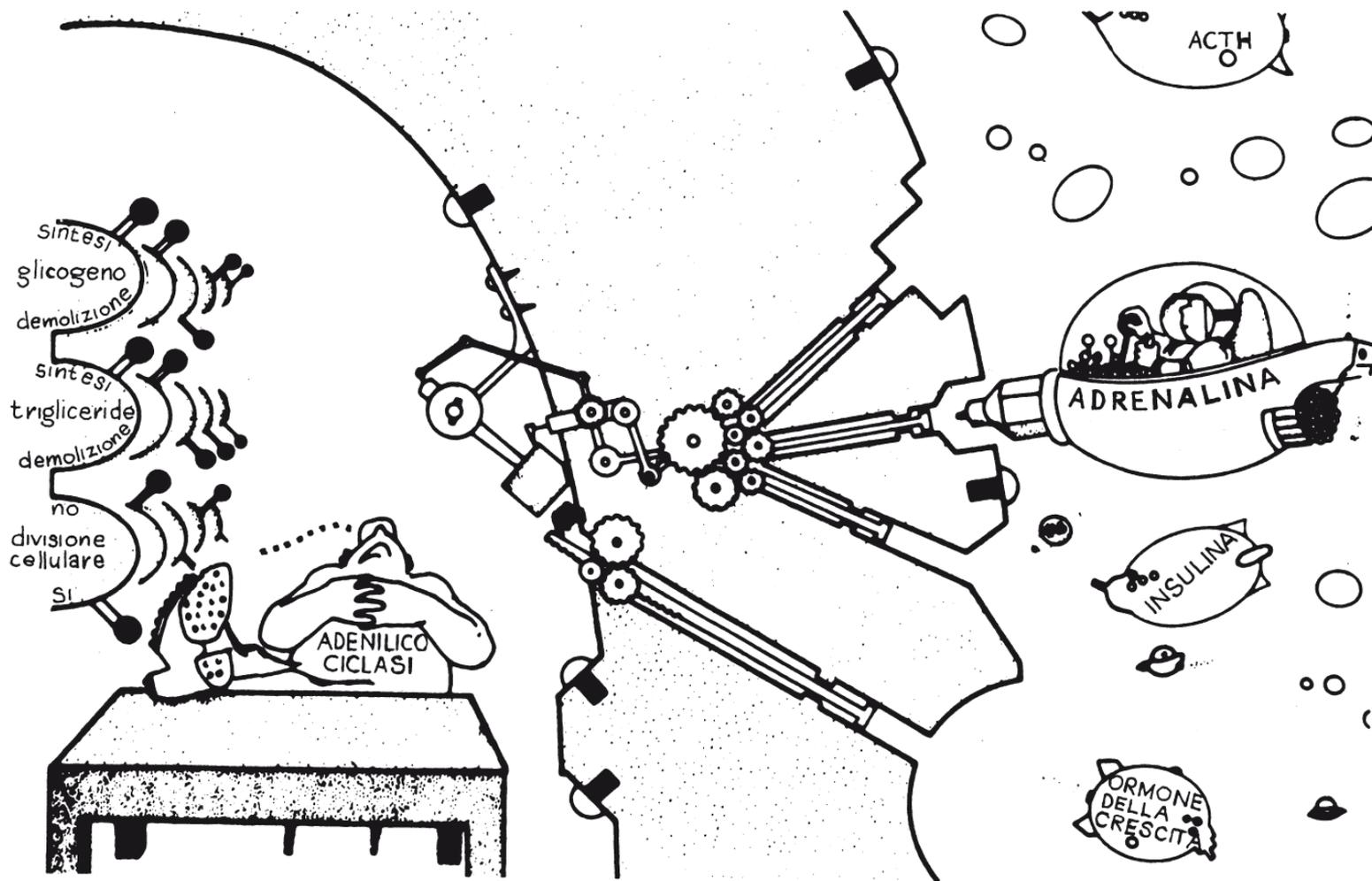


FIGURA 6-15 Amplificazione del segnale

Il segnale originario viene amplificato ad ogni passo della via di segnalazione, così che un recettore attivato può generare, come prodotti finali, migliaia di proteine. In questo modo la risposta è molto più intensa rispetto a quella che ci si potrebbe aspettare da un singolo recettore.



Proteina G- Fosfolipasi C - IP3 e DAG

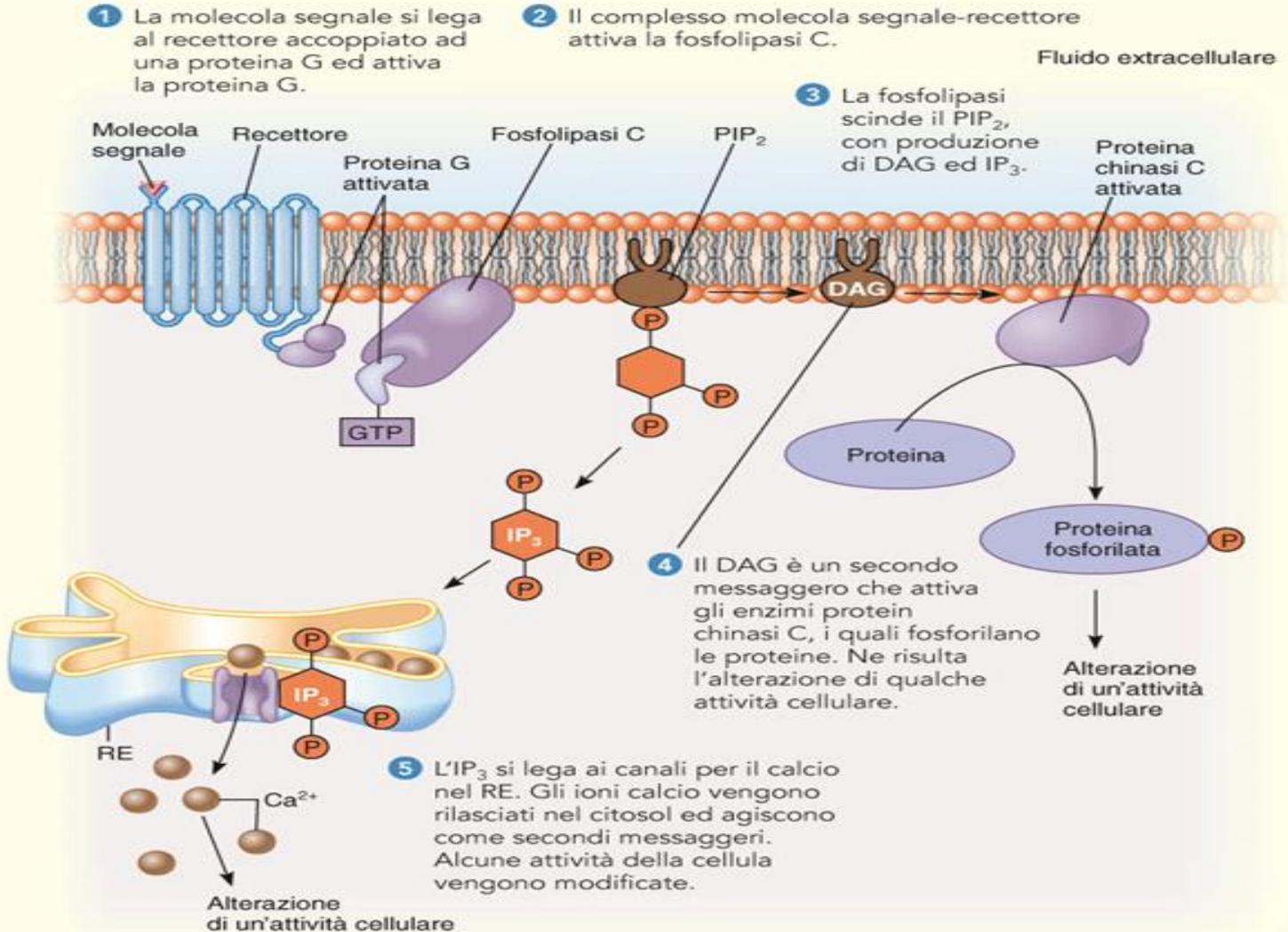
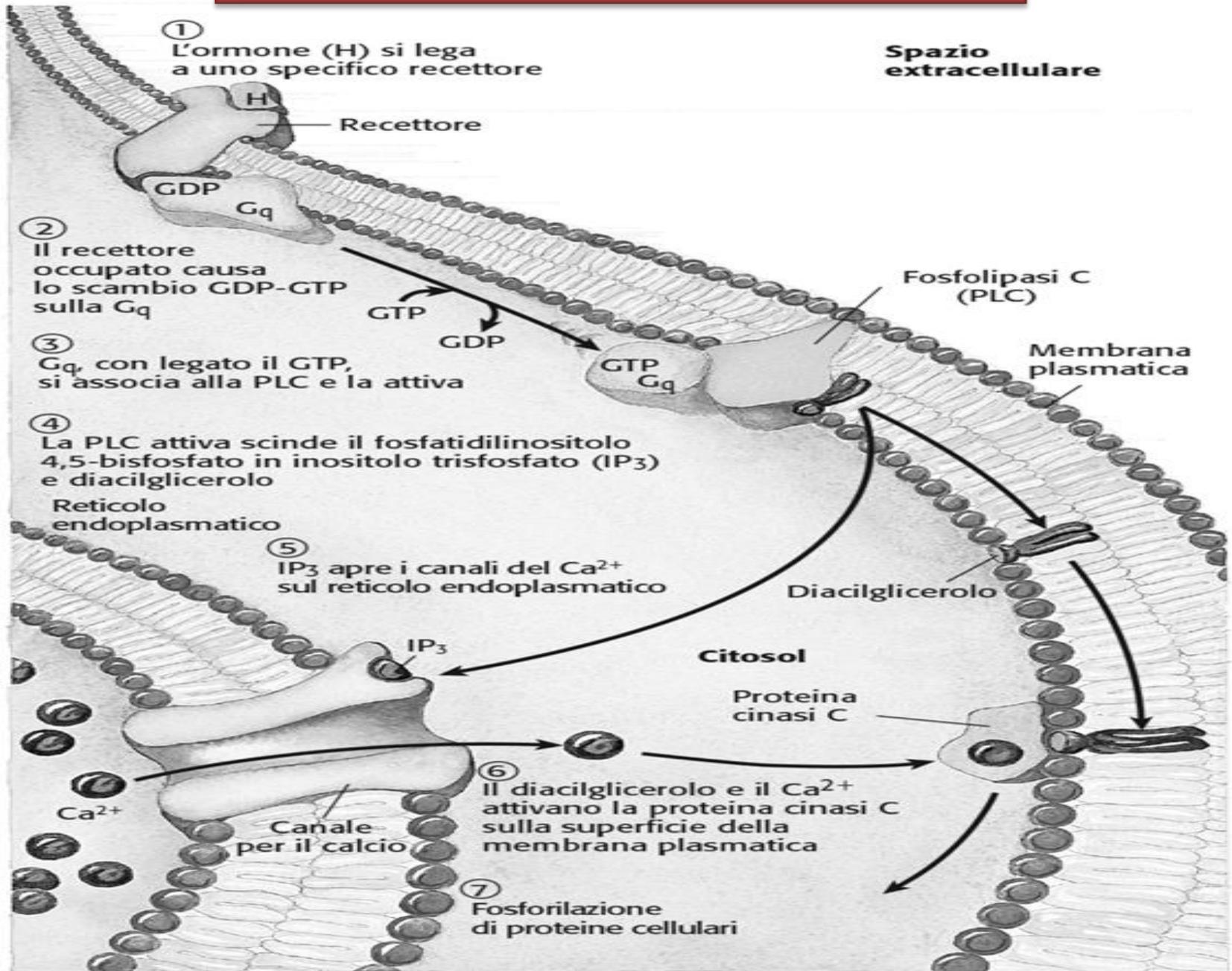


FIGURA 6-10 Prodotti fosfolipidici come secondi messaggeri

Una proteina G attivata attiva la fosfolipasi C. Questo enzima scinde il PIP₂ producendo due secondi messaggeri, IP₃ e DAG. L'IP₃ si lega ai canali del calcio nel reticolo endoplasmatico (RE); gli ioni calcio vengono rilasciati nel citosol ed agiscono come un secondo messaggero. Il DAG

attiva la proteina chinasi C, una famiglia di enzimi che attiva delle vie di segnalazione attraverso la fosforilazione di proteine; gli ioni calcio sono necessari per l'attivazione della proteina chinasi C.

Proteina G- Fosfolipasi C - IP3 e DAG



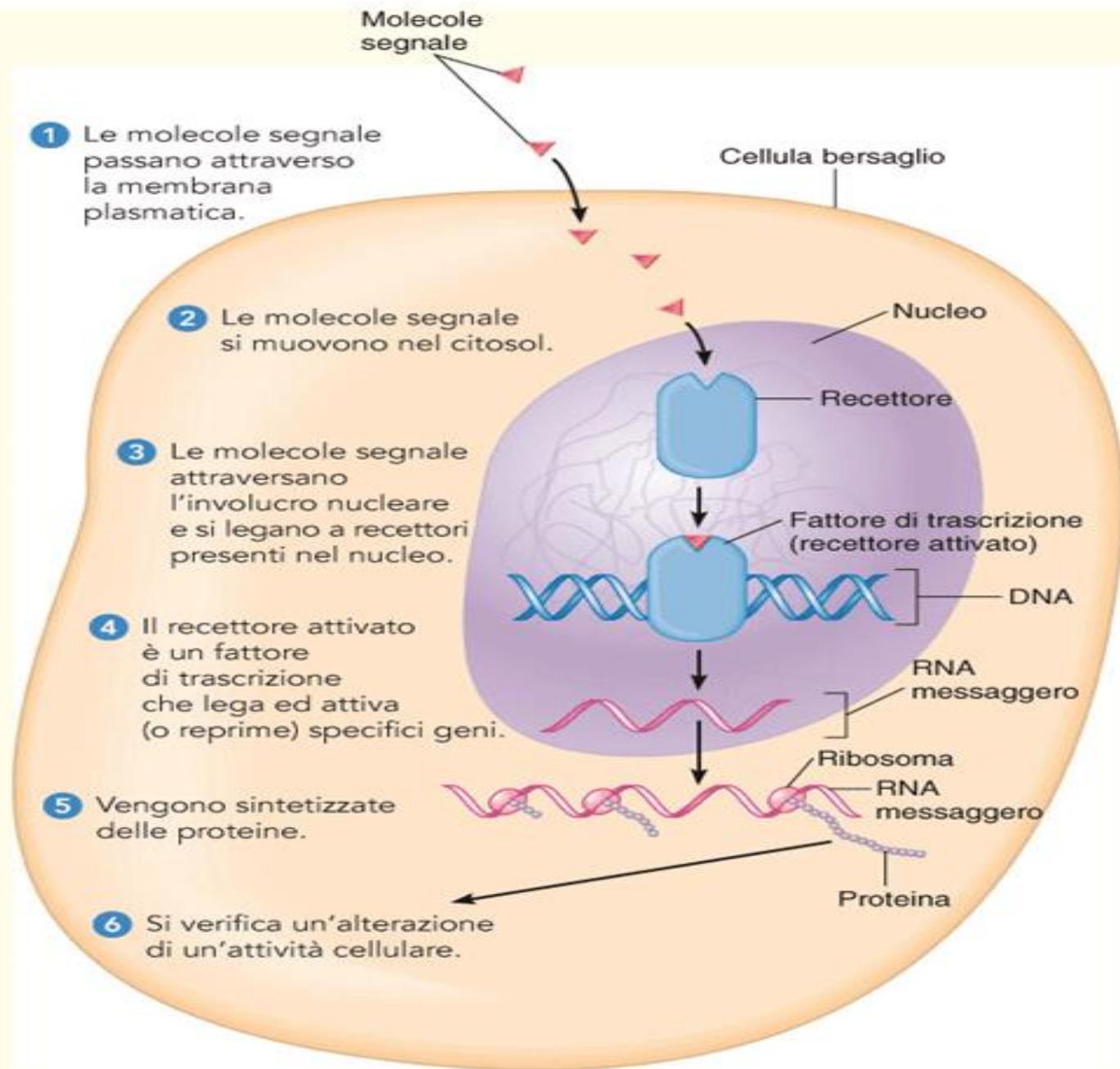
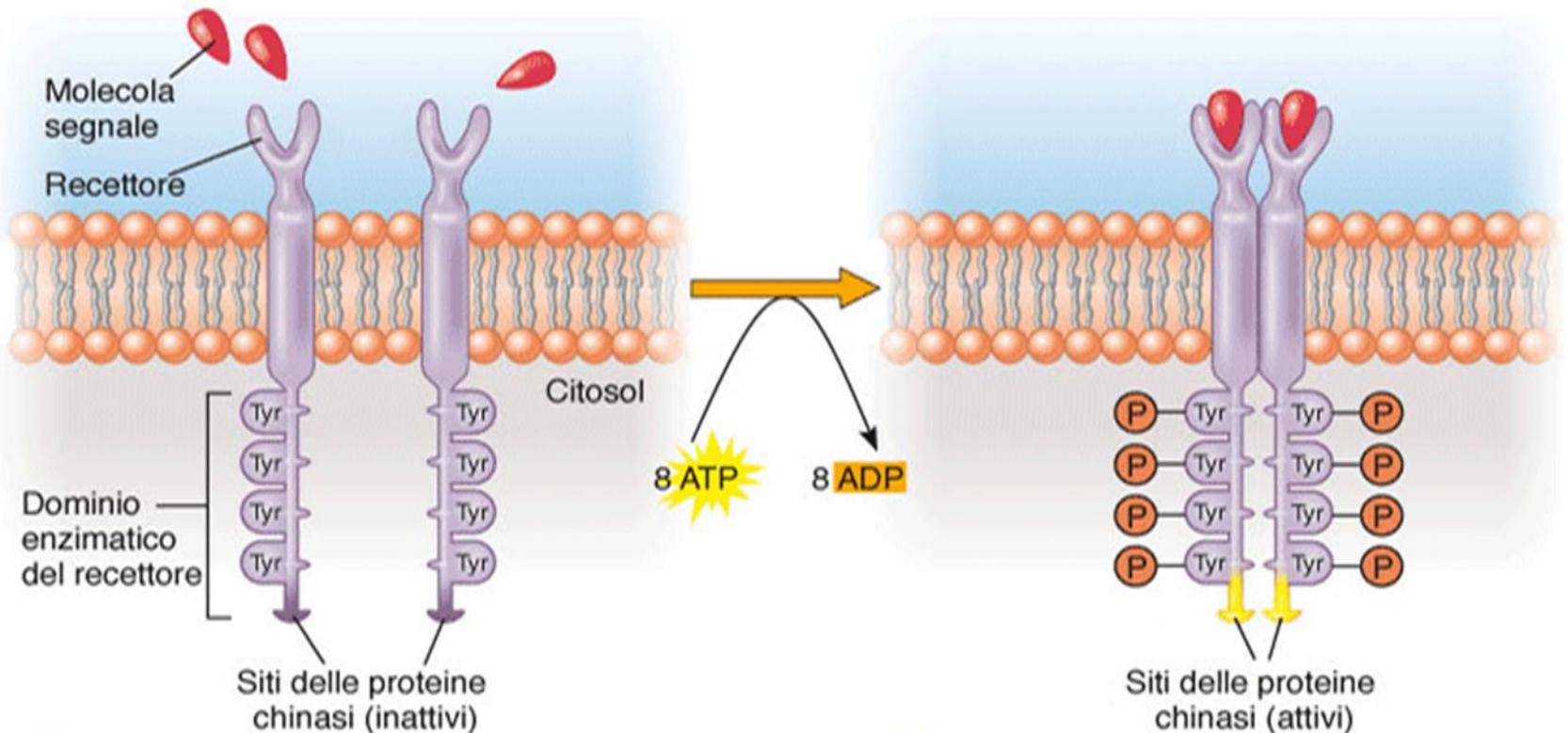


FIGURA 6-11 Recettori intracellulari



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.

(c) Recettori accoppiati ad enzimi

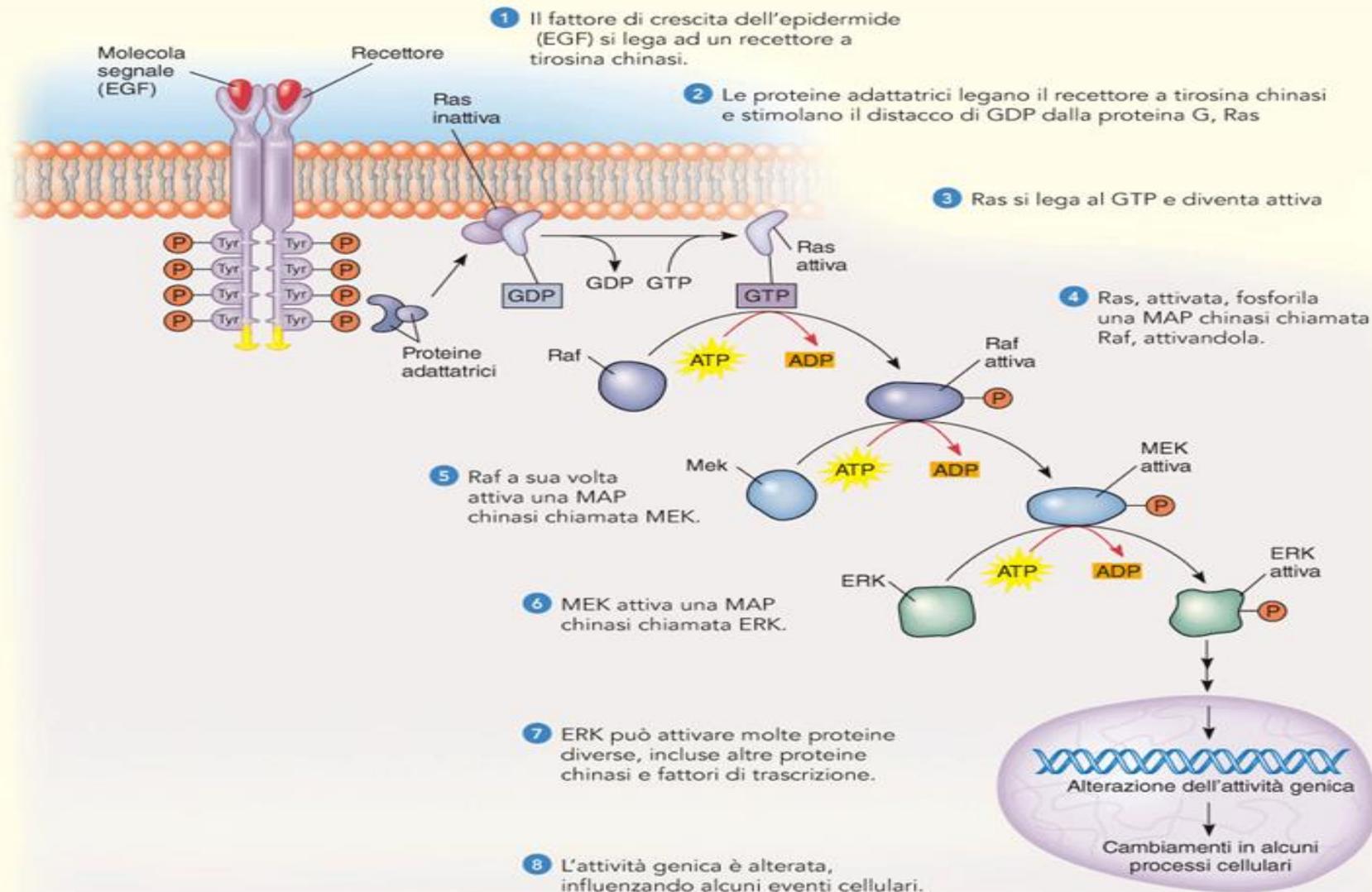
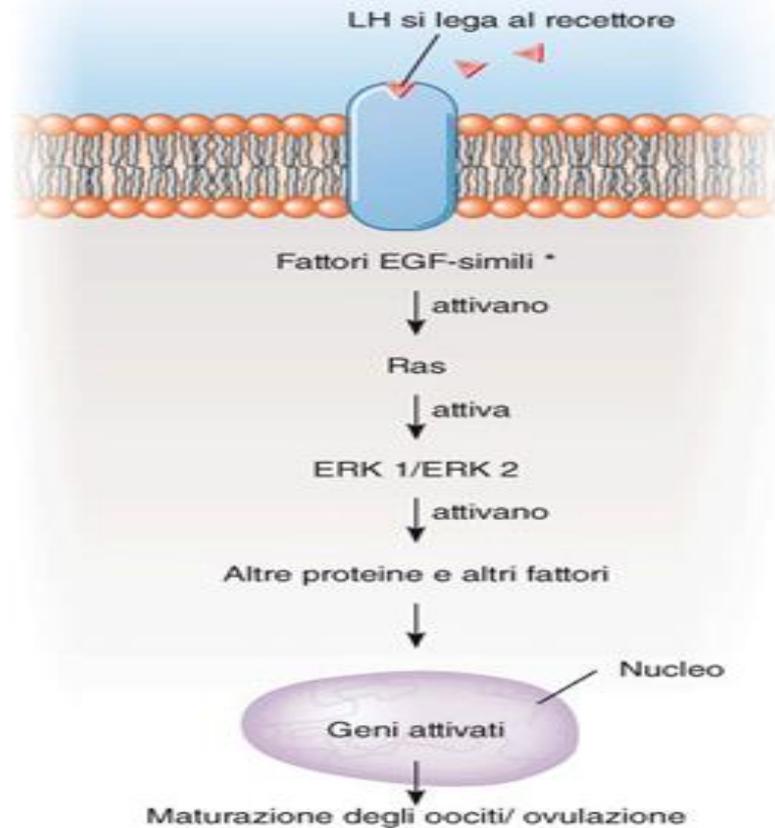


FIGURA 6-13 Un esempio altamente semplificato di una via di segnalazione Ras/MAP chinasi

Nella via qui illustrata, il fattore di crescita dell'epidermide (EGF) si lega ad un recettore a tirosina chinasi, inducendo l'attivazione di Ras, una piccola proteina G. In seguito, Ras attiva la via di segnalazione delle MAP-chinasi. Una serie di MAP chinasi nella via vengono attivate

mediante fosforilazione. L'ultima MAP chinasi è in grado di regolare molti fattori di trascrizione causando cambiamenti nell'espressione genica, in grado di influenzare eventi cellulari.



RISULTATI E CONCLUSIONI: Nei topi che mancano sia di ERK1 che di ERK2 la via di segnalazione dell'ormone luteizzante, LH, non funziona. Come conseguenza, i geni che regolano la maturazione degli oociti e l'ovulazione non sono attivati. Gli oociti non maturano, non si verifica ovulazione, e i topi presentano anche diverse alterazioni riproduttive associate alla variazione dei livelli degli ormoni riproduttivi. Dunque, ERK1 ed ERK2 sono molecole cruciali nella via di segnalazione che regola la riproduzione nel topo. Questi risultati potrebbero condurre ad una migliore comprensione di diverse malattie delle ovaie che determinano infertilità nell'uomo.

* EGF = fattore di crescita dell'epidermide

Fonte: Fan H. -Y. et al, Science, Vol. 324, 938-941, 2009.

FIGURA 6-14 Identificazione di molecole chiave nella via di segnalazione che regola la riproduzione nei mammiferi

GRAZIE PER L'ATTENZIONE!

AUGURI DI BUON NATALE

BUON ESAME !

