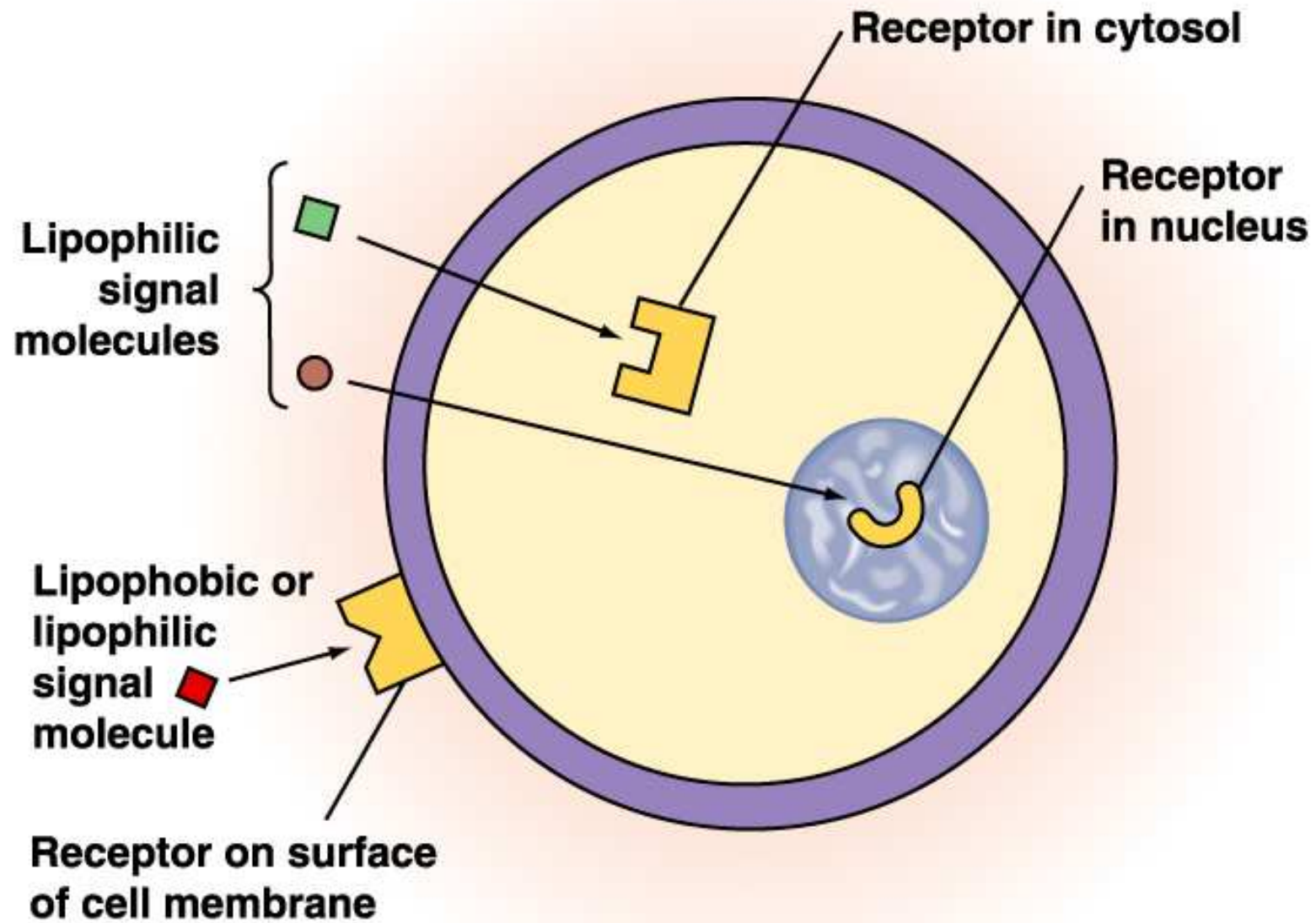


Recettori di Membrana e Trasduzione del segnale



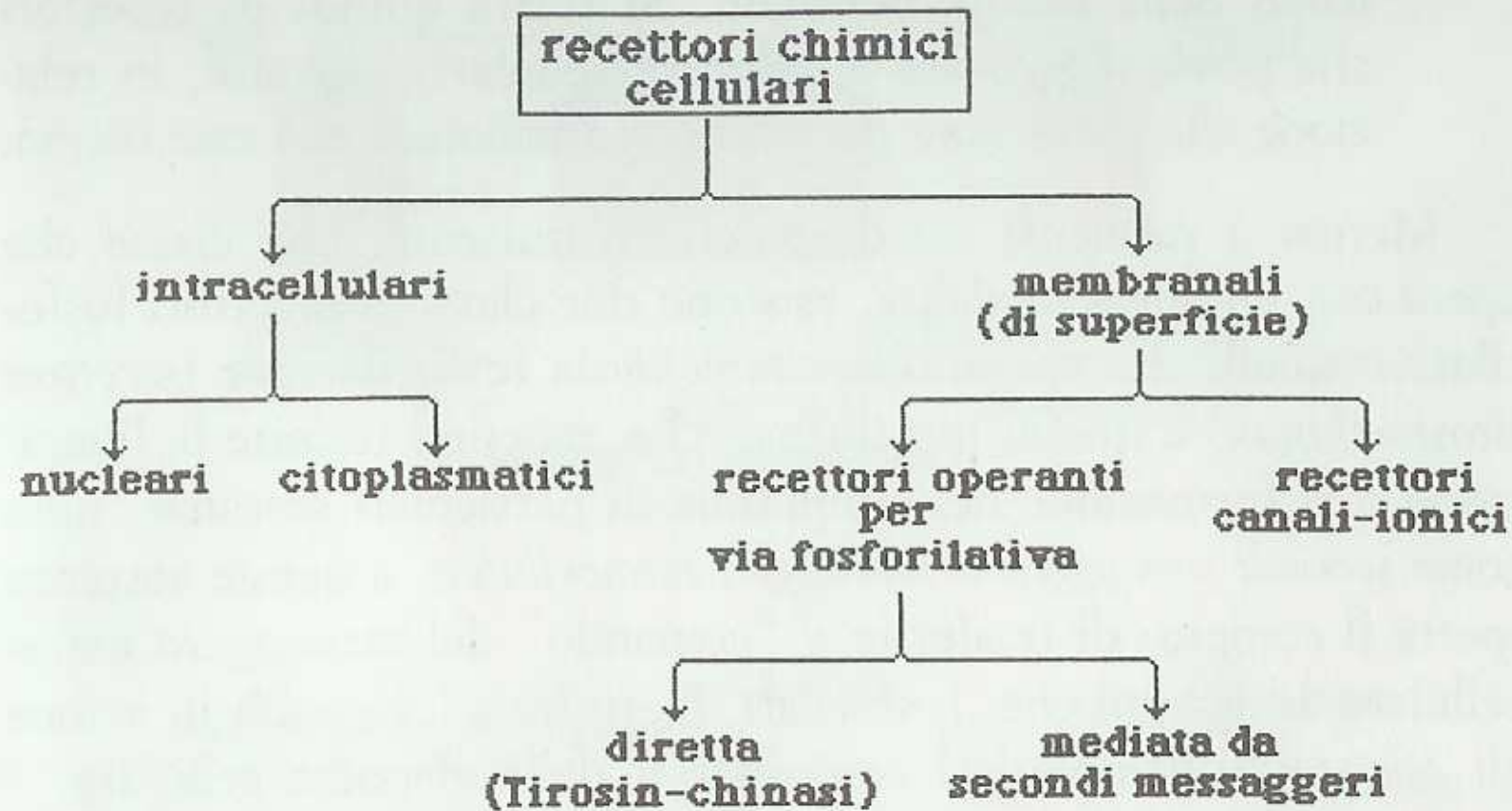
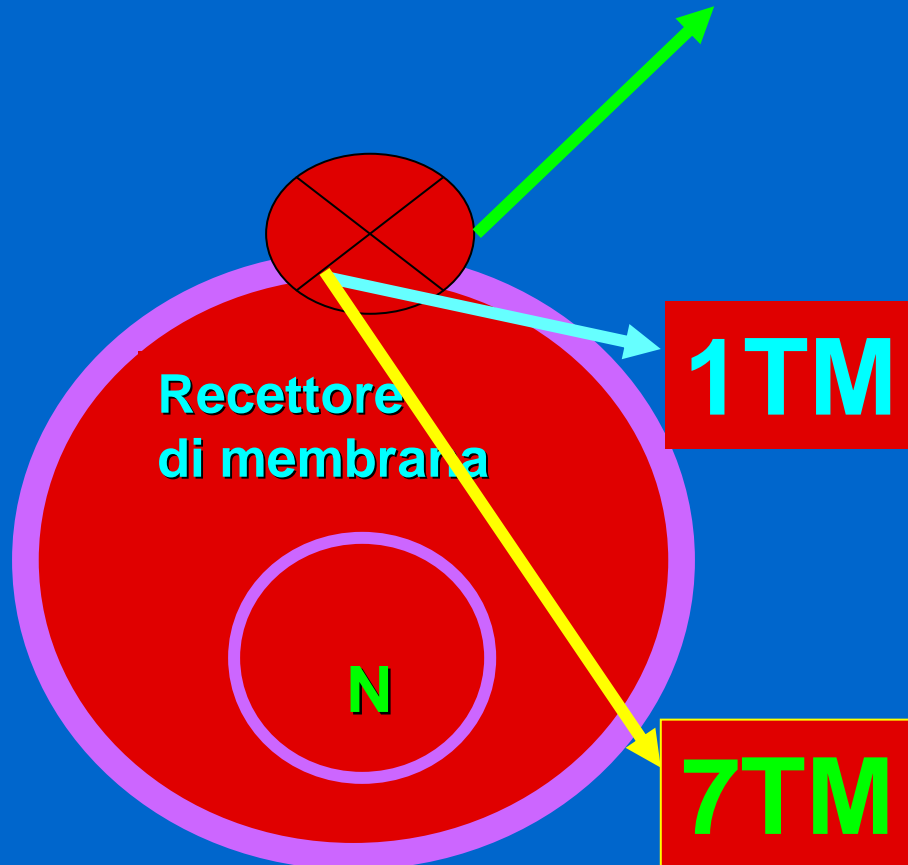


Fig. 8.4 - Classificazione dei recettori chimici delle cellule.

4 TM canali ionici

Acetilcolina (nicotinici)
Glutammico/Aspartico
Glicina
Serotonina (5HT3)



Recettore
di membrana

N

1 TM

7 TM

CITOCINE
FATTORI di CRESCITA
Insulina, GH, PRL, Leptina

ORMONI PEPTIDICI
PROSTAGLANDINE
(ACTH, ADH, Angiotensina,
Bradichinina, adrenalina, calcitonina,
glucagone, ossitocina, paratormone,
TSH....

Trasduzione del segnale

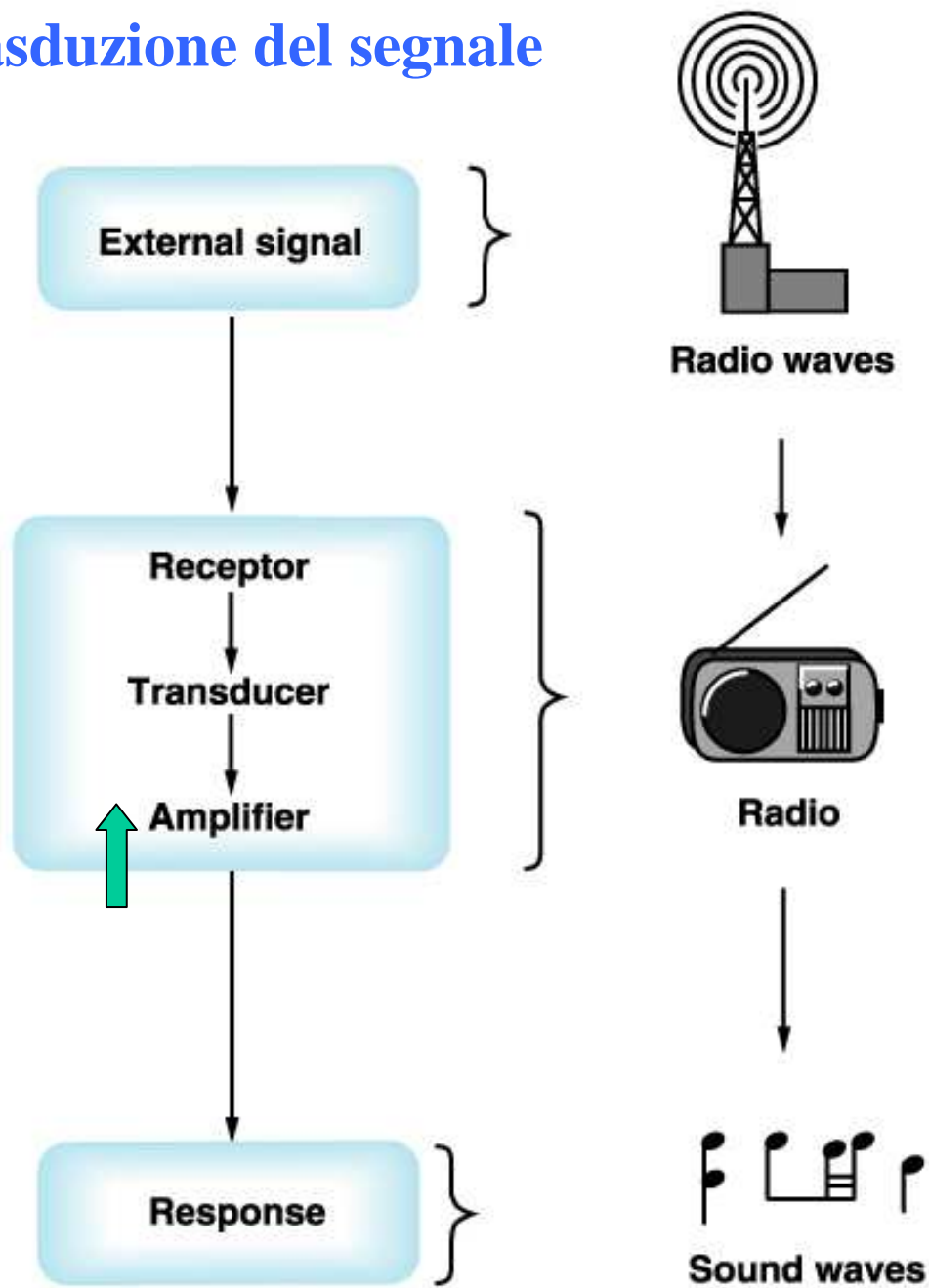


Fig 6-4: Trasduzione del segnale. Un trasduttore è un dispositivo che converte un segnale da una forma in un'altra

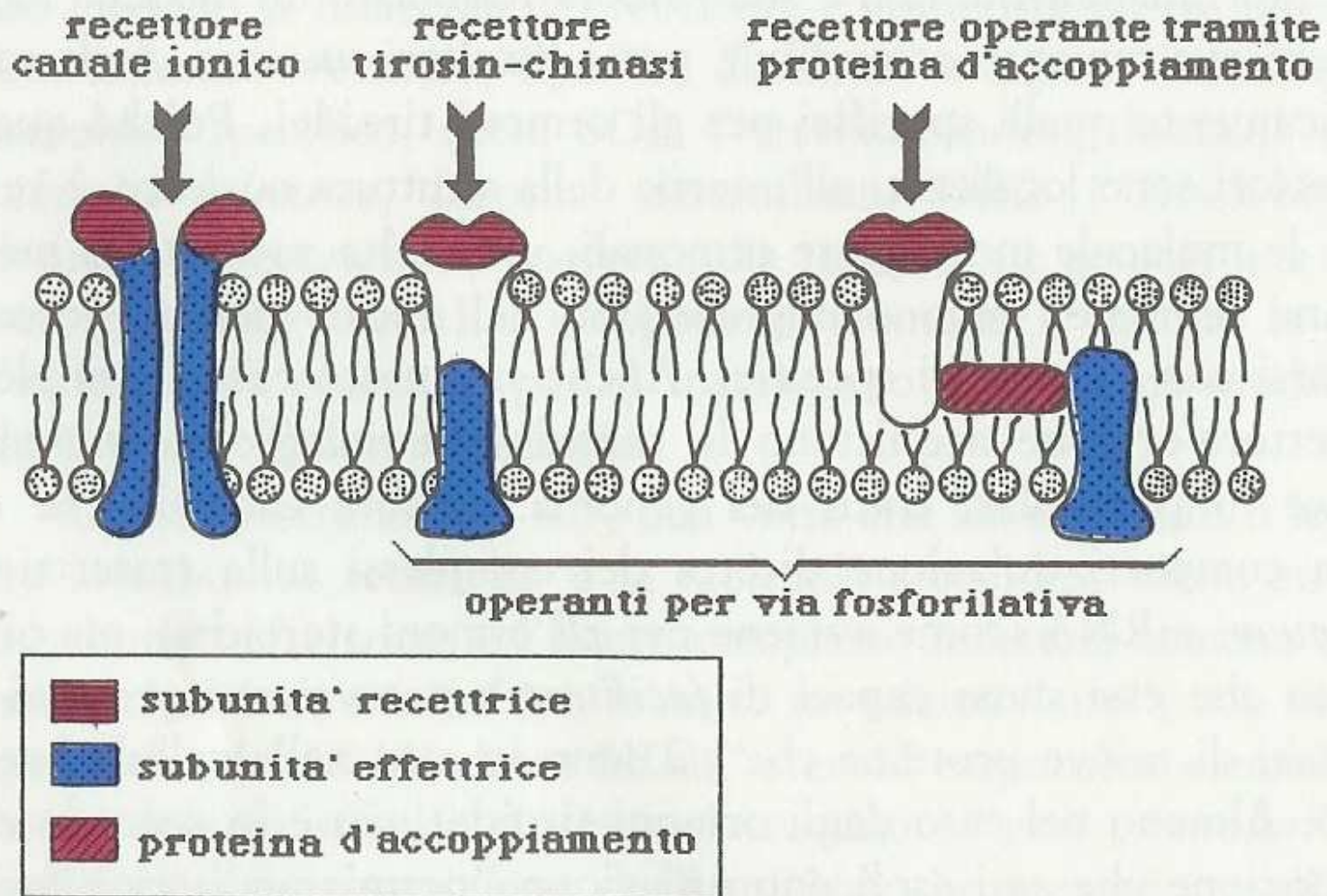


Fig. 8.6 - Organizzazione nella membrana plasmatica dei tre diversi tipi di recettori chimici di superficie.

Tabella 1.6

Classificazione dei recettori di membrana per messaggeri extracellulari.

Caratteristiche strutturali	Sistema di trasduzione	Ligandi
1) <i>Oligomeri formanti canali</i>	Recettori-canale per anioni: Cl^- , HCO_3^- o cationi: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} azionati (gen. aperti) da trasmettitori	<i>Neurotrasmettitori:</i> Ac. γ -aminobutirrico (GABA_A); Glicina; Glutammato (Ionotropici); Serotonina (5HT_3); Acetilcolina (Nicotinici); ATP (P2X)
2) <i>Polipeptidi con sette domini idrofobici transmembrana</i>	Recettori accoppiati a proteine G eterotrimeriche	Moltissimi <i>ormoni e neurotrasmettitori</i> di varia struttura: peptidi, amine, eicosanoidi, fosfolipidi, nucleotidi; <i>sostanze riconosciute da recettori sensoriali</i> ; Ca^{2+}
3) <i>Polipeptidi con un solo dominio idrofobico transmembrana</i>	Recettori con attività enzimatica intrinseca	
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tyr chinasi</i> 	<i>Insulina</i> ; molti <i>fattori di crescita</i> : IGF-I, PDGF, EGF/TGF- α , FGF, NGF (TrkA), BDNF (TrkB), VEGF, M-CSF
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ser/Thr chinasi</i> 	TGF- β , activina, BMP
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Guanilato ciclasi</i> 	<i>Peptidi natriuretici</i> : ANP; <i>Guanilina</i>
	Recettori privi di attività enzimatica	
	<ul style="list-style-type: none"> • associati a <i>Tyr chinasi non recettoriali</i> 	<i>GH</i> ; <i>PRL</i> ; <i>leptina</i> ; molte <i>citochine</i> : Interleuchine (escluso IL-1, IL-8 e IL-18), IFN; <i>fattori di crescita ematopoietici</i> : EPO, G-CSF, GM-CSF, OSM, LIF
	<ul style="list-style-type: none"> • associati ad <i>altre proteine</i> 	Alcune <i>citochine</i> : TNF, IL-1, IL-18; <i>Neurotrofine</i> : NGF/BDNF (p75^{NTR})

Per alcuni ligandi è indicato fra parentesi il sottotipo di recettore. I ligandi separati da una barra (/) condividono gli stessi recettori.

Tabella 1.7

Ligandi di recettori accoppiati a proteine G.

Peptidi e proteine

CRH, GnRH, GHRH, TRH
Somatostatina
ACTH, MSH
TSH, FSH, LH/CG
ADH, Ossitocina
Glucagone, GLP-1 ←
CCK, Gastrina
GIP, Secretina
PTH, CT
Angiotensine, Endoteline
Peptidi oppioidi: ←
 endorfine, encefaline, dinorfine
Bradichinina, Neuromedine
Tachichinine, Orexina
Neurotensina, VIP
Neuropeptide Y ←
Chemochine:
 IL-8, GRO, MIG, SDF-1,
 RANTES, MIP-1, MCP
Trombina

Amine

Adrenalina/Noradrenalina ←
Dopamina ←
Serotonina (metabotropici) ←
Istamina
Melatonina
Ac. γ -aminobutirrico (GABA_B)
Acetilcolina (muscarinici)
Glutammato (metabotropici)

Altri

Eicosanoidi
PAF, S1P, LPA
Cannabinoidi
ATP/ADP, adenosina
Ca²⁺
Sostanze riconosciute dai recettori
dell'olfatto e del gusto
Luce (rodopsina, opsine per il blu,
il verde e il rosso)

Per alcuni ligandi è stato inserito fra parentesi il sottotipo di recettore accoppiato a proteine G.
I ligandi separati da una barra (/) condividono gli stessi recettori.

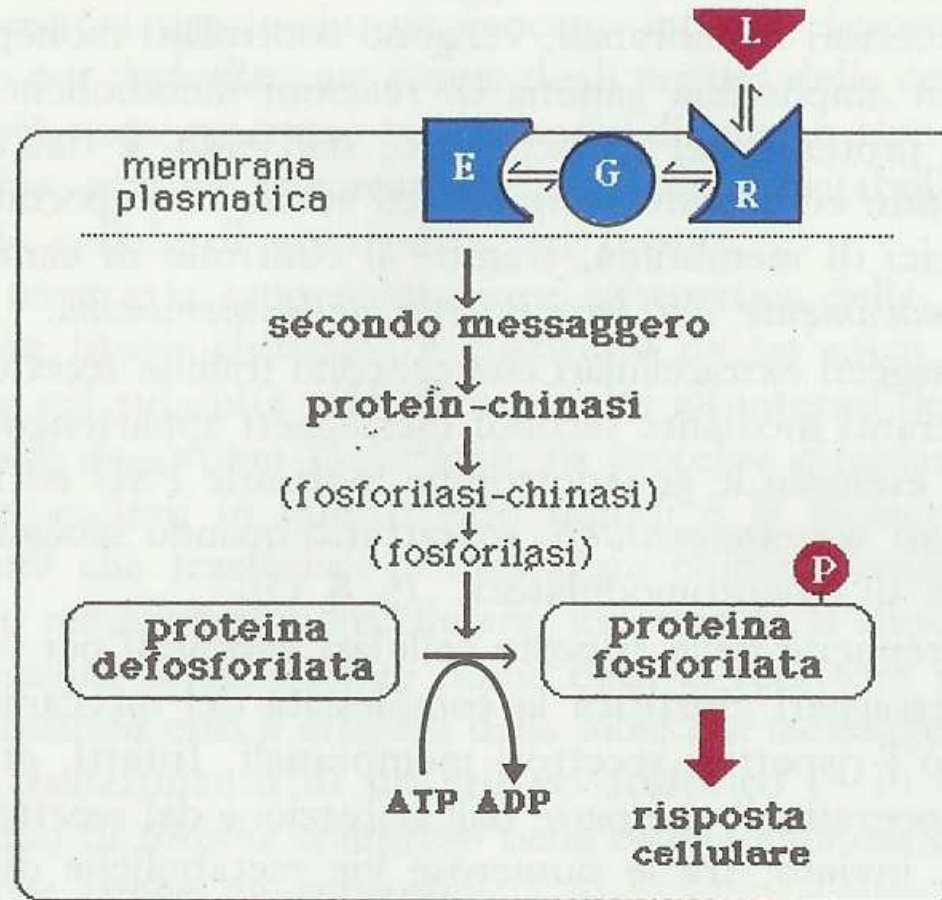


Fig. 8.8 - Schema della cascata di eventi che mettono capo alla risposta cellulare ad un segnale chimico extracellulare (**L** = ligando) che possiede nella cellula bersaglio un recettore (**R**) membranale che funzioni per la via di un "secondo messaggero". **G**: proteina di accoppiamento. **E**: enzima effetore.

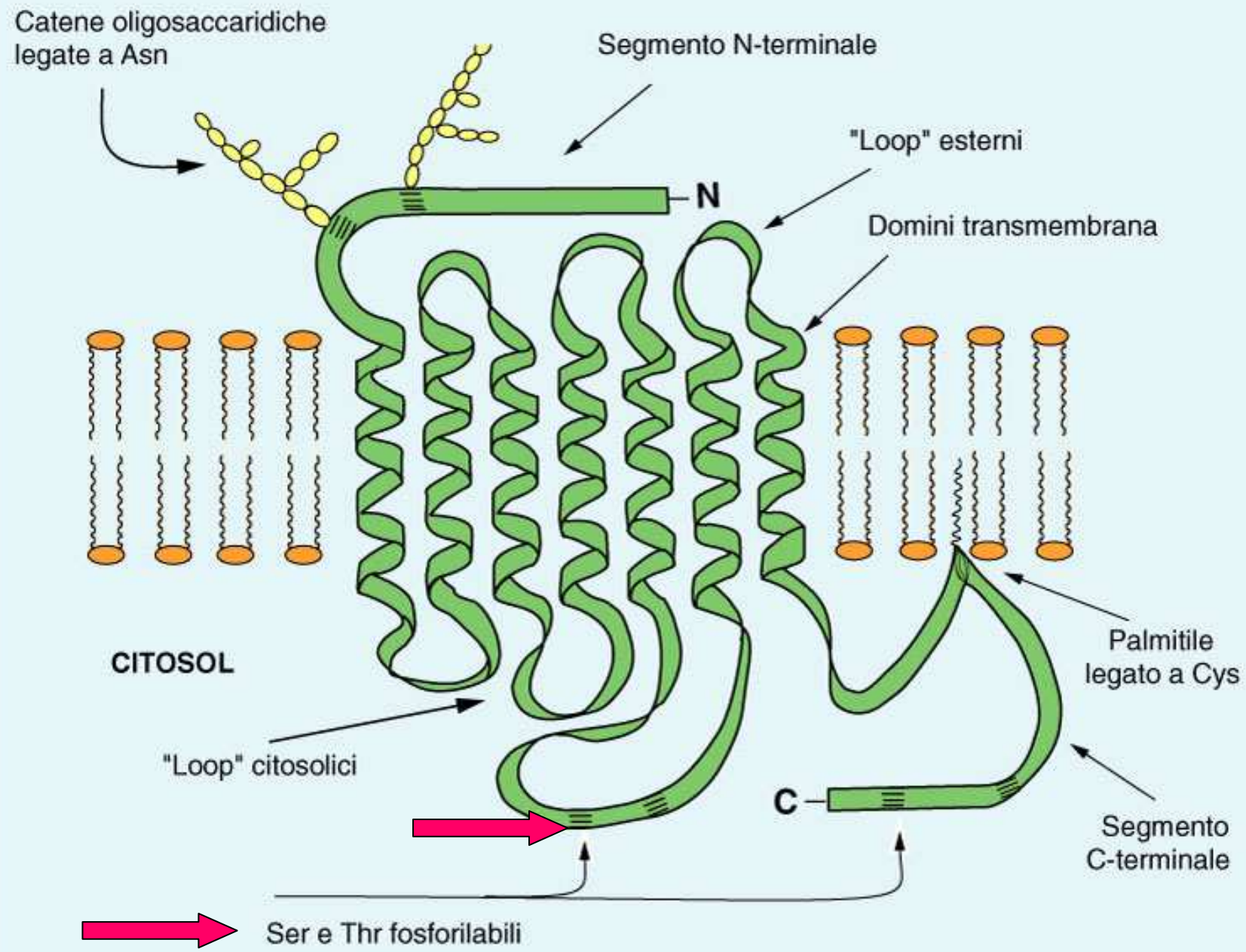
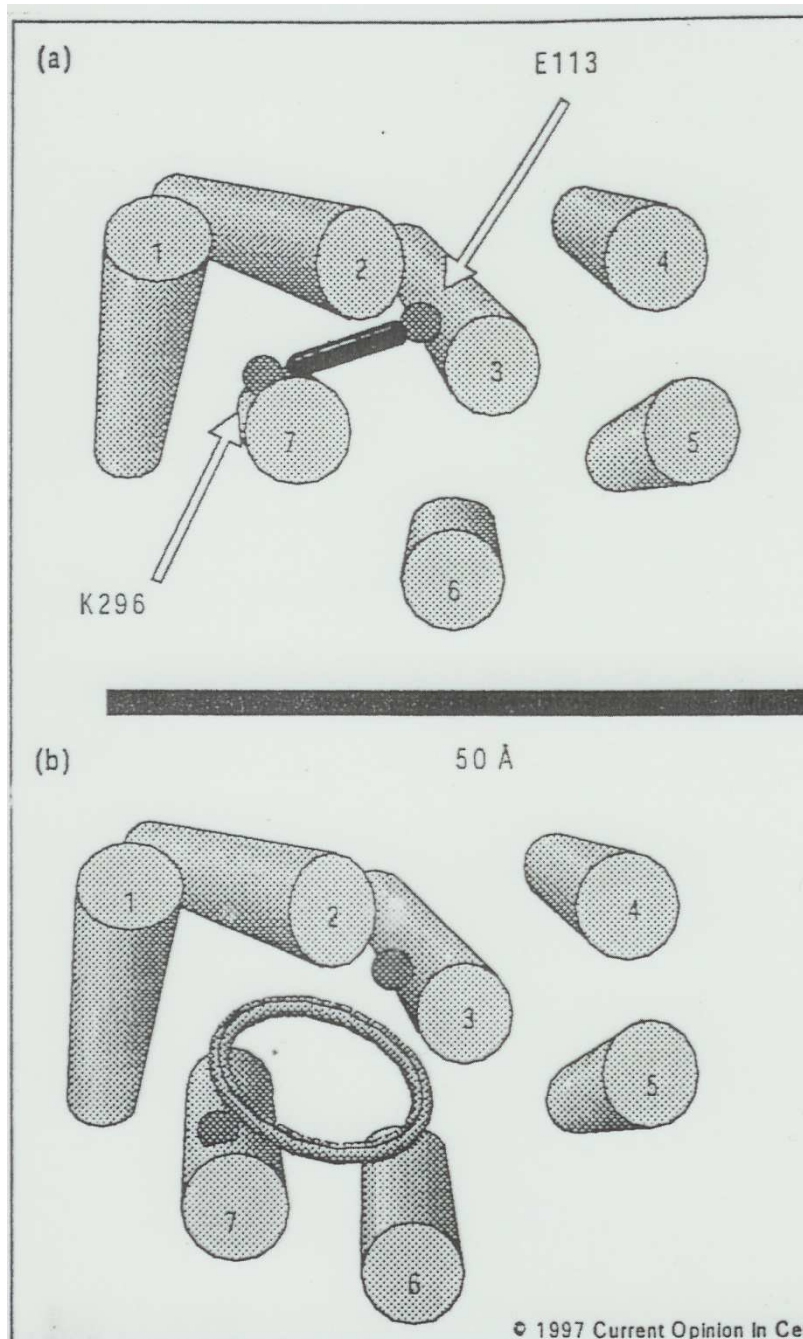


Fig 1.8 Struttura generale dei recettori accoppiati a proteine G.

Asn, asparagina; Cys, cisteina; Ser, serina; Thr, treonina

Recettore a 7STM

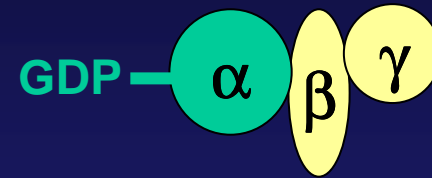
**Forma inattiva:
Assenza del ligando**



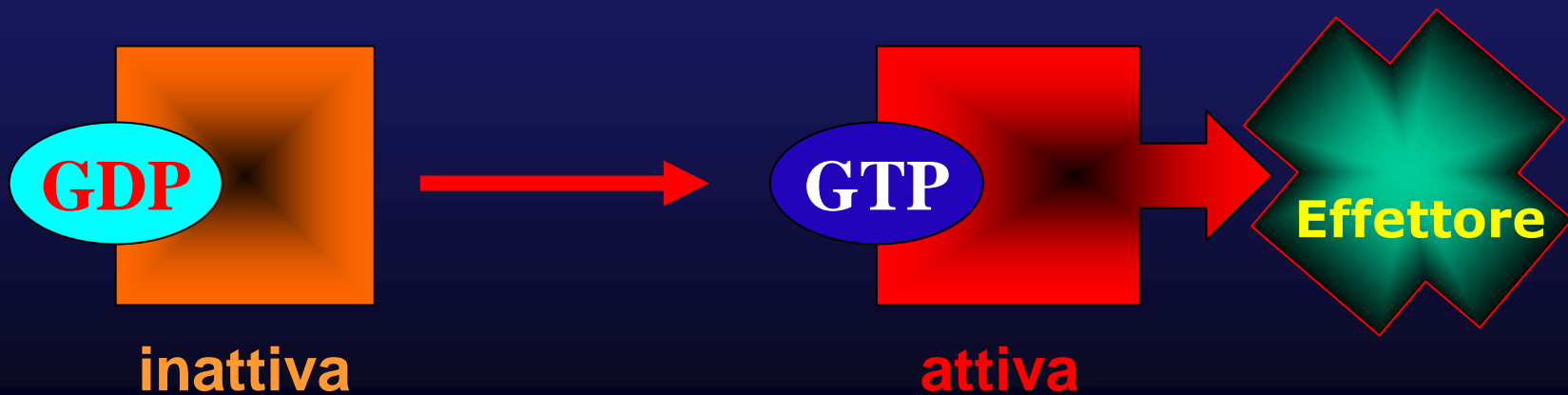
**Forma attiva:
Presenza del liganto**

Le Proteine G

ETEROTRIMERICHE

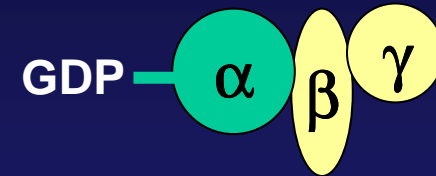


Le proteine G “ciclano” tra le forme che legano GDP o GTP

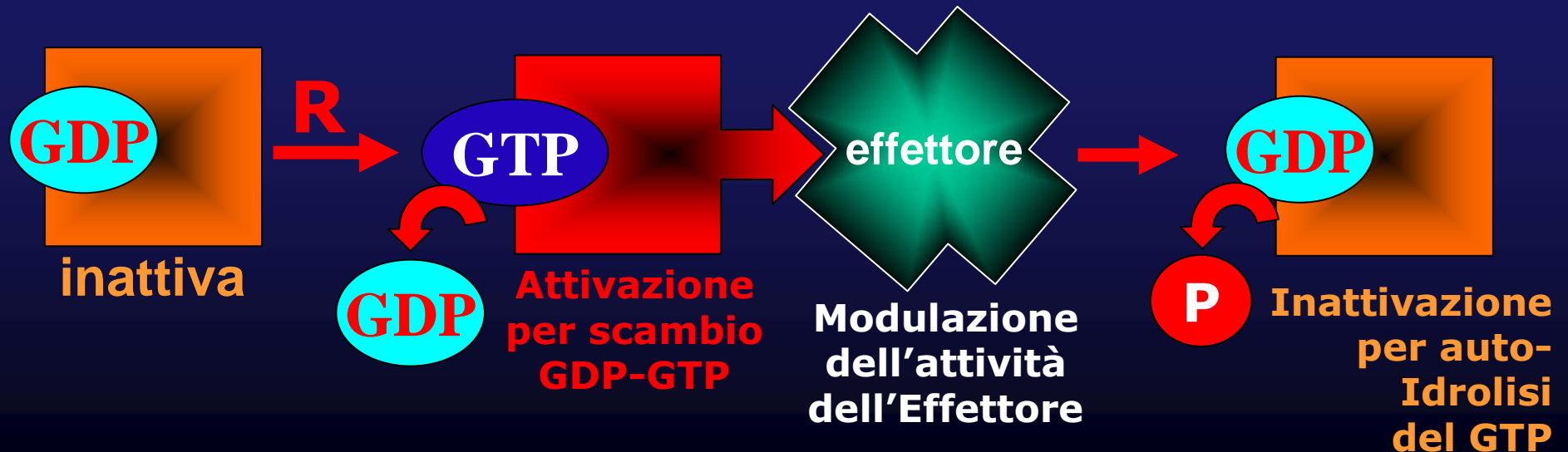


I trasduttori dei recettori di membrana: Le Proteine G

ETEROTRIMERICHE



Le proteine G “ciclano” tra le forme che legano GDP o GTP



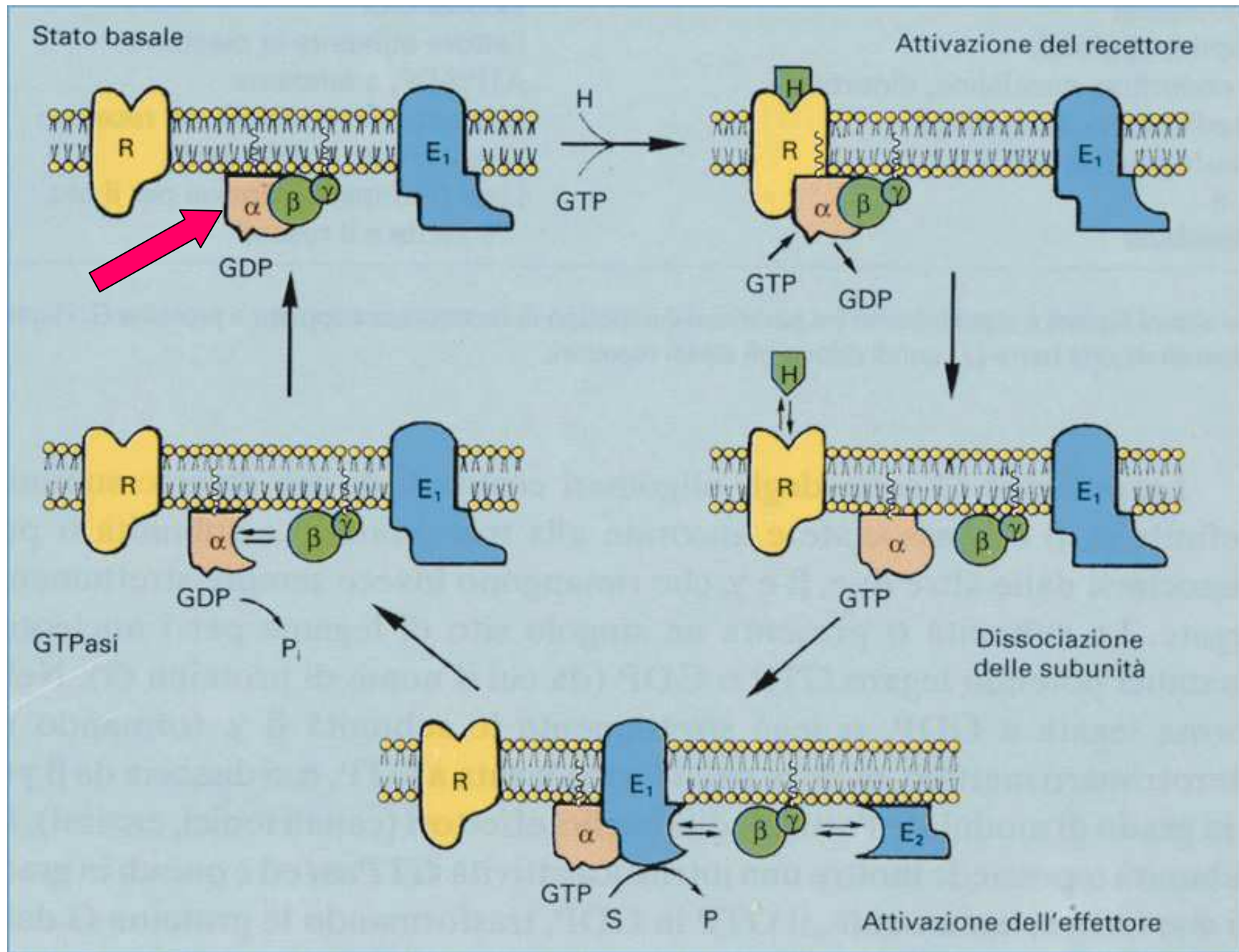




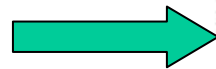


Fig 1-9 ciclo funzionale delle proteine G. H, ormone; R, recettore; E, effettore; S, substrato; P, prodotto

Tabella 1.8

Proteine G eterotrimeriche. Effettori principali e sensibilità a tossine batteriche delle subunità.

Tipo di subunità	Effettori	Tossine batteriche*
Subunità α (famiglie):		
α_s 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Adenilato ciclasti ↑ Canali Ca^{2+} (alcuni tipi) 	CTX
α_q 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Fosfolipasi C-β (PLC-β) 	–
α_i 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Adenilato ciclasti ↑ Canali K^+ (alcuni tipi) 	PTX
α_{12}	<ul style="list-style-type: none"> ↑ TEC (Tyr chinasi) 	–
α_t 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ cGMP-Fosfodiesterasi (PDE 6) 	CTX/PTX
Dimeri $\beta\gamma$	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Canali K^+ (alcuni tipi) ↓ Canali Ca^{2+} (alcuni tipi) ↑ Fosfolipasi C-β (PLC-β) ↑ Fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) ↑ Chinasi dei recettori accoppiati a proteine G (GRK) 	

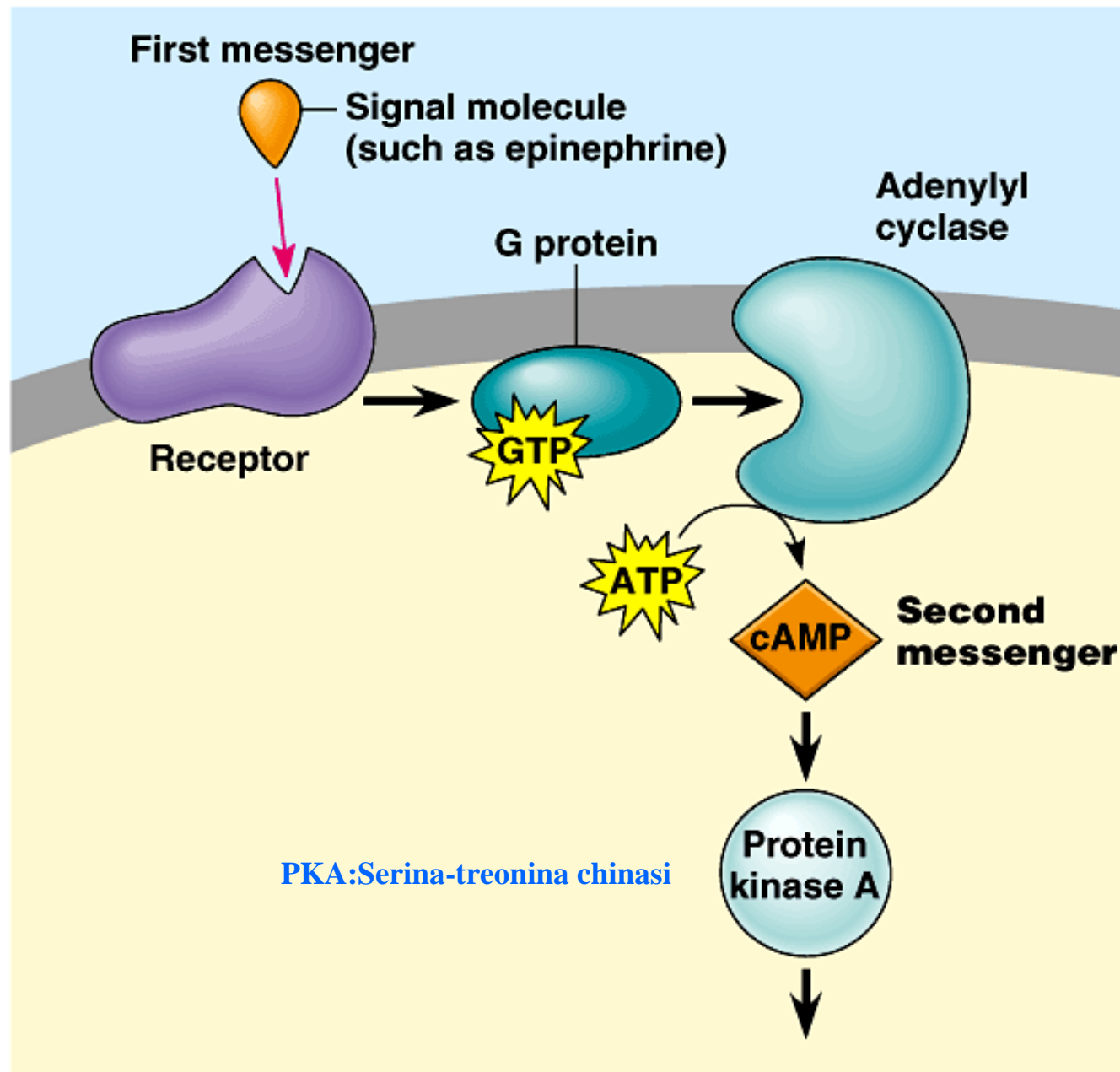


La famiglia α_s comprende l'isoforma α_{olf} espressa nell'epitelio olfattorio. La famiglia α_i comprende alcune isoforme α_o localizzate prevalentemente in cellule nervose, neuro-endocrine e cardiache, dove possono inibire anche certi canali del Ca^{2+} . La subunità α_i è espressa nei coni e nei bastoncelli.

* CTX = Tossina del colera; PTX = Tossina della pertosse.

↑ = attivazione; ↓ = inibizione.

Via dell'AMP ciclico



Via dell'AMP ciclico

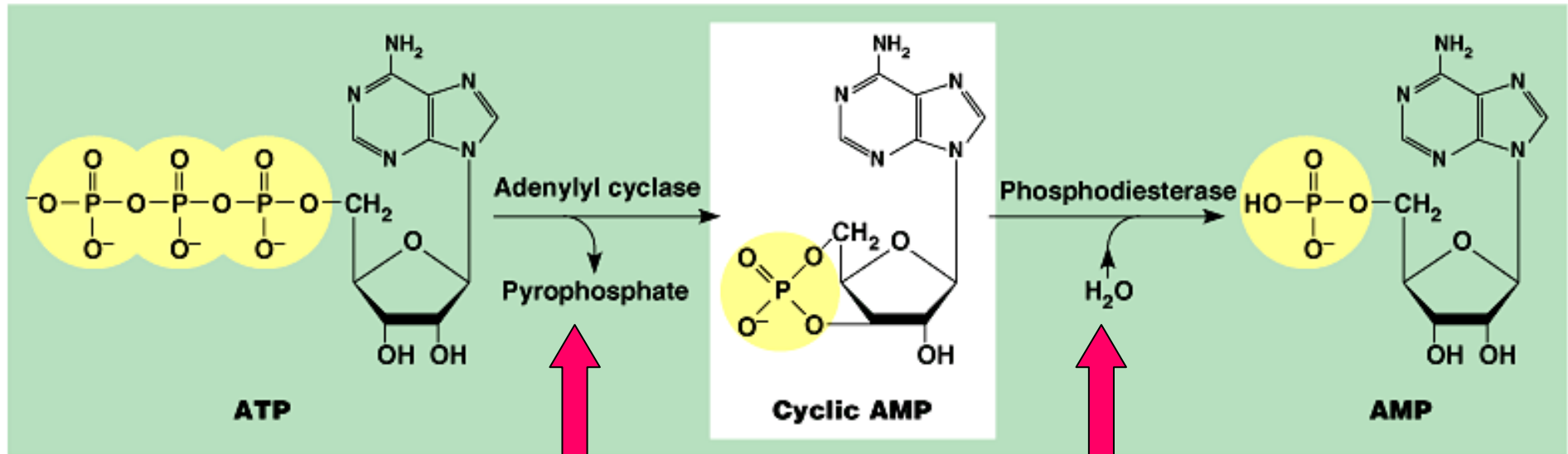


Tabella 1.9

Alcuni messaggeri-extracellulari che modulano l'adenilato ciclasi.


Attivazione dell'adenilato ciclasi (tramite proteine Gs)

CRH, GHRH, ADH (V_2)
ACTH, MSH
TSH, FSH, LH/CG
PTH, CT, CGRP
Glucagone, GLP-1
Secretina, GIP, VIP

Adrenalina/Noradrenalina (β) 
Dopamina (D_1)
Istamina (H_2)
Serotonina ($5-HT_4$)
PGE₂ (EP_2 , EP_4), PGD₂, PGI₂
Adenosina (A_2)

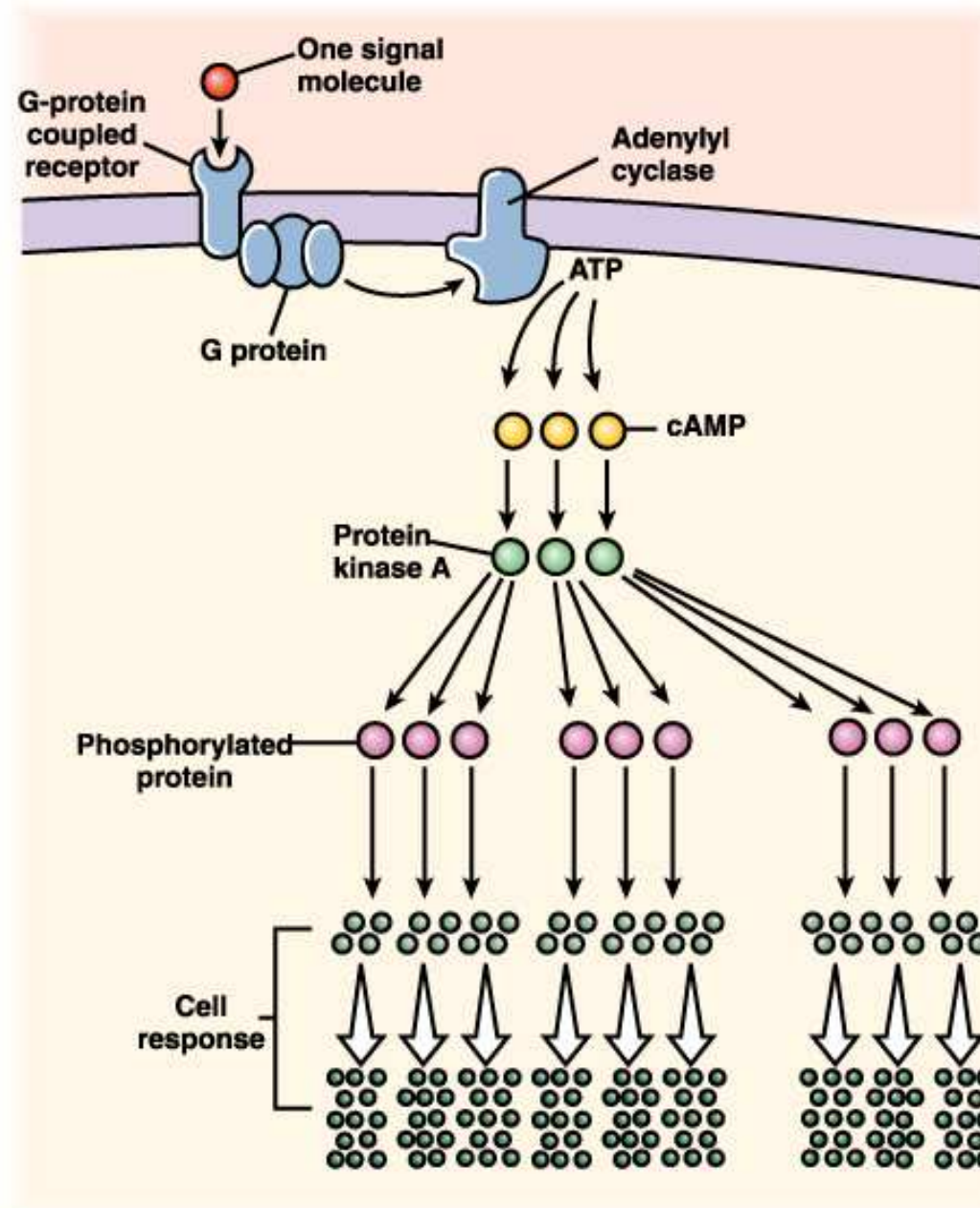
Inibizione dell'adenilato ciclasi (tramite proteine Gi)

Somatostatina
Peptidi oppioidi
NPY
PGE₂ (EP_3)
S1P (Edg-1, Edg-8)
LPA (Edg-2)
Cannabinoidi

Adrenalina/Noradrenalina (α_2) 
Dopamina (D_2)
Serotonina ($5-HT_1$)
Istamina (H_3 , H_4)
Melatonina
Acetilcolina (M_2 , M_4)
Adenosina (A_1 , A_3)

Per alcuni ligandi è stato inserito fra parentesi il sottotipo di recettore.
I ligandi separati da una barra (/) condividono gli stessi recettori.

Sistema adenilato ciclasa accoppiato a proteine G -AMP_c



Desensitizzazione recettoriale

Il legame recettore-ormone spesso provoca la rapida attenuazione della responsività recettoriale

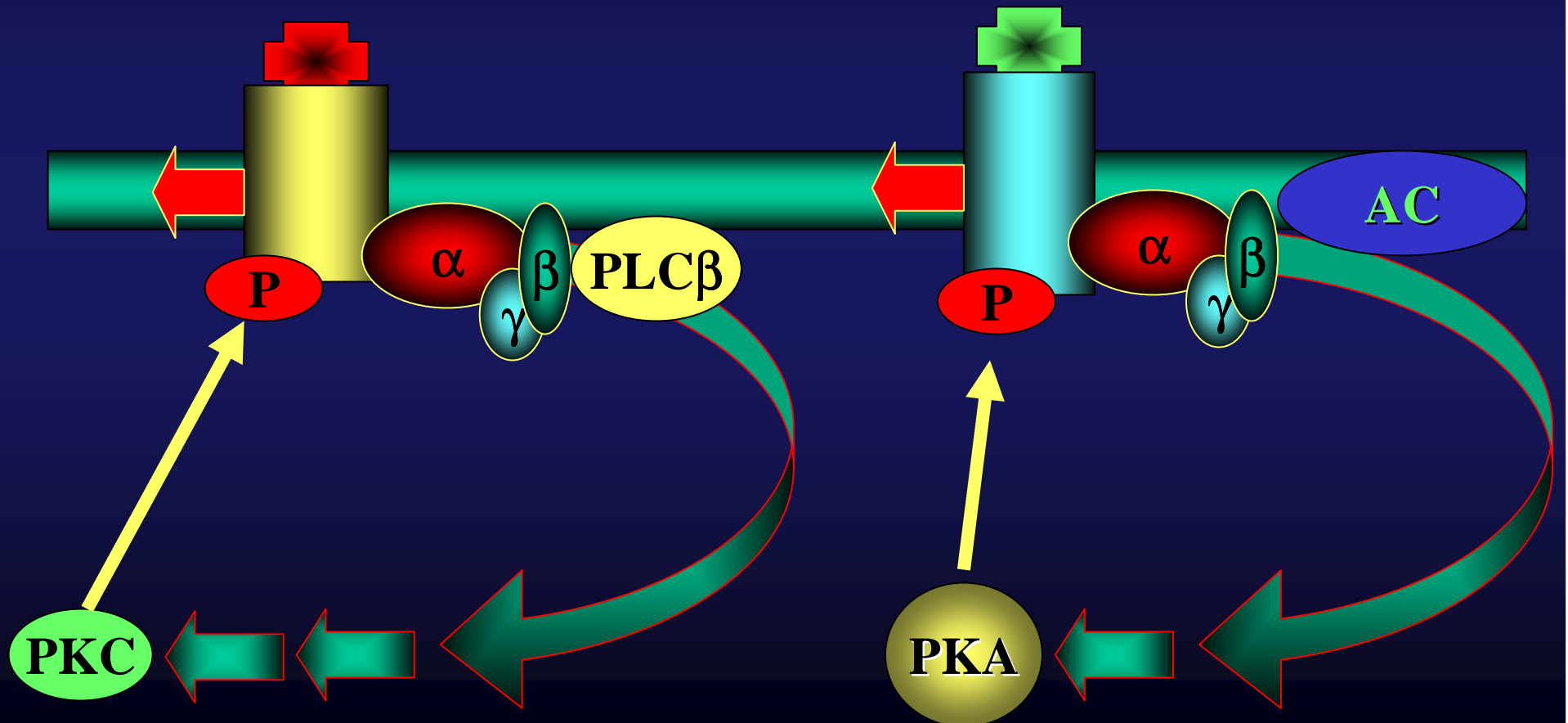
(DESENSITIZZAZIONE)

2. internalizzazione del recettore

3. down-regulation dei recettori totali a seguito della ridotta sintesi di mRNA e di proteina, o della degradazione lisosomiale

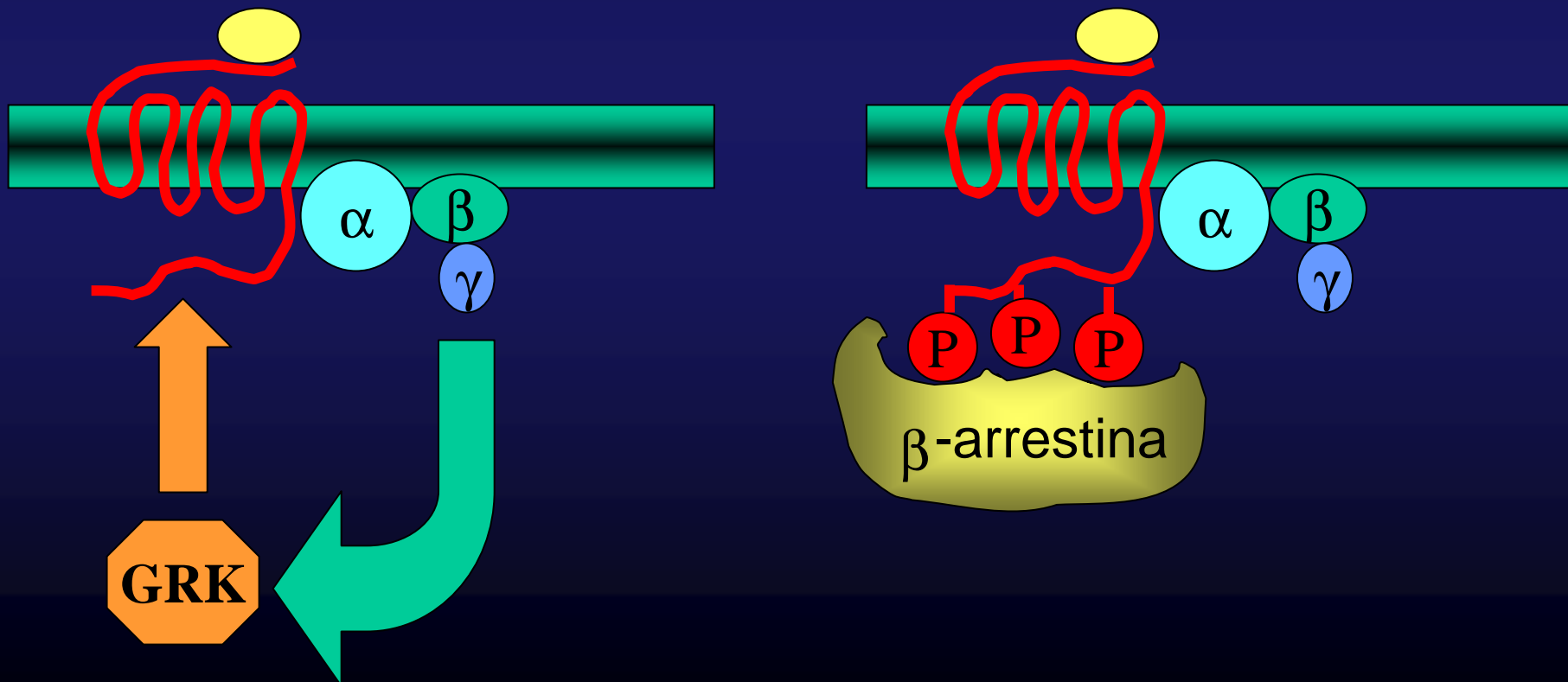
1. disaccoppiamento recettore-proteine G in risposta alla fosforilazione del recettore

**1. Il sistema più rapido di desensitizzazione:
il disaccoppiamento recettore-proteine G in risposta
alla fosforilazione del recettore tramite PKA e/o PKC**

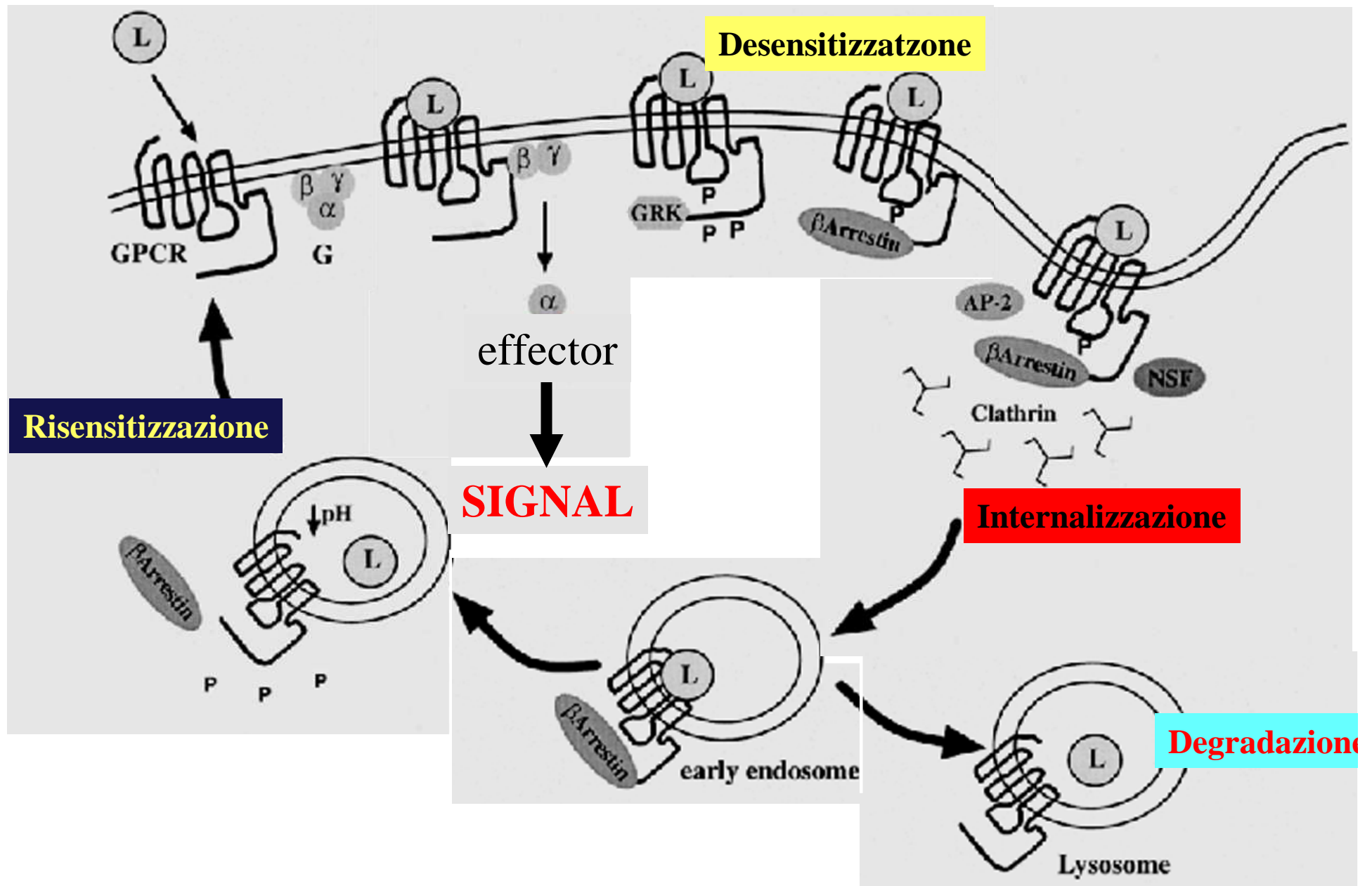


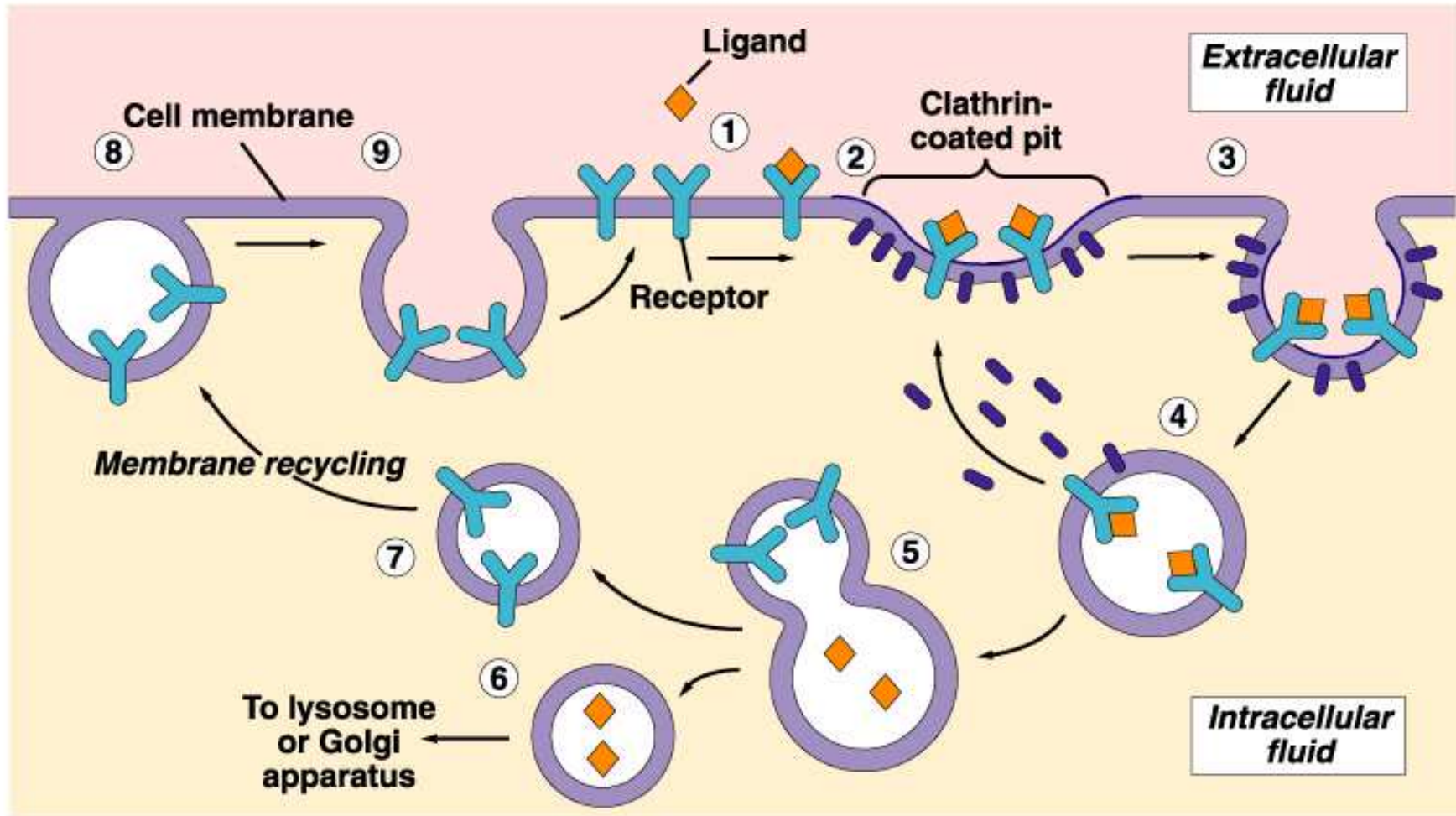
1. disaccoppiamento recettore-proteine G in risposta alla fosforilazione del recettore tramite le GRK (G protein-coupled receptor Kinase)

La fosforilazione tramite GRK spesso non è sufficiente per inattivare completamente i recettori; la completa inattivazione richiede un componente aggiuntivo, l'arrestina



La fosforilazione con GRK e il legame di β arrestina può portare alla internalizzazione del recettore tramite fossette rivestite di clatrina





Come si spegne il segnale ?

Desensitizzazione recettoriale

Inattivazione delle proteine G (attività GTPasica-RGS)

AMPC $\xleftrightarrow{\text{fosfodiesterasi}}$ **AMP** (Caffeina, teofillina)

Inattivazione della PKA (<AMPC)

Fosfatasi:enzimi defosforilanti di molti substrati

Ormoni peptidici



R di membrana

2° messaggero

regolazione enzimatica

azione su proteine nucleari

risposta metabolica acuta

Risposta metabolica tardiva

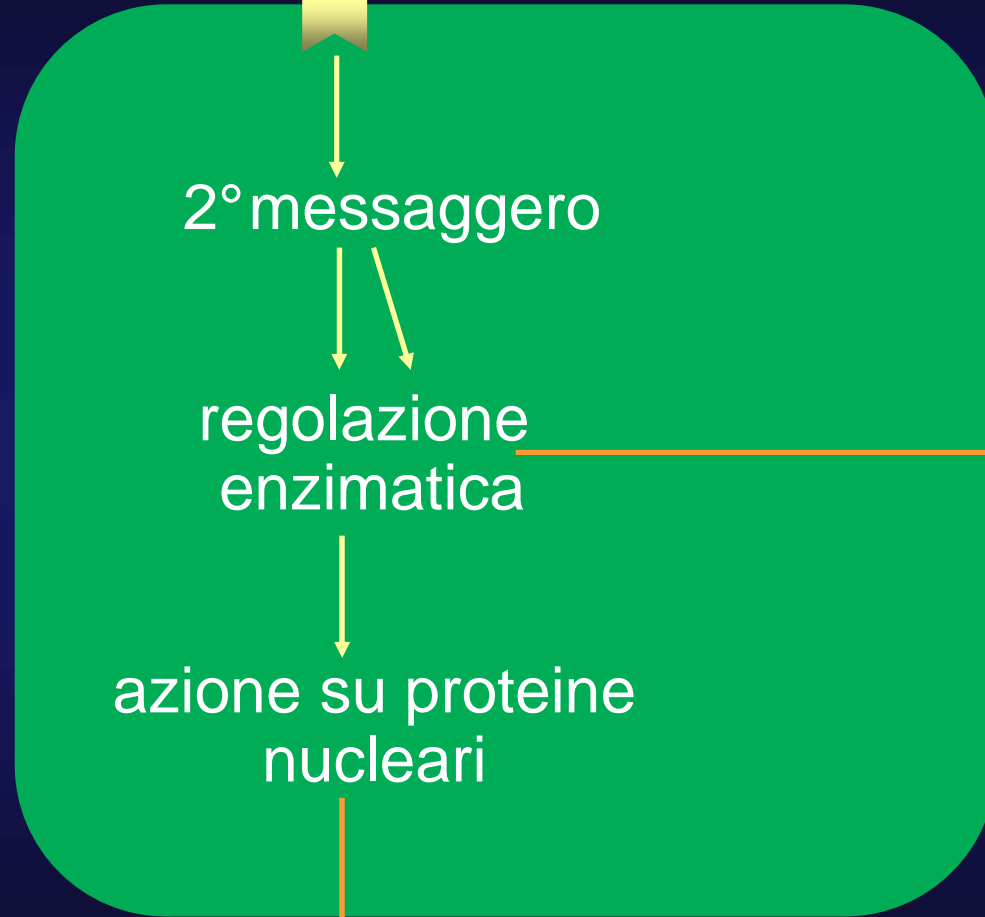


Fig 1.2 Controllo dell'espressione genica ad opera dell'AMPc

Nella regione del promotore dei molti geni che rispondono all'AMPc è stato identificato **un elemento di risposta all'AMPc (CRE)**, la cui sequenza consenso (palindromo) è riconosciuta dalla proteina CREB che si lega in forma di dimero e funziona come fattore di trascrizione. Infatti, la subunità catalitica della PKA può entrare nel nucleo e fosforilare la proteina CREB

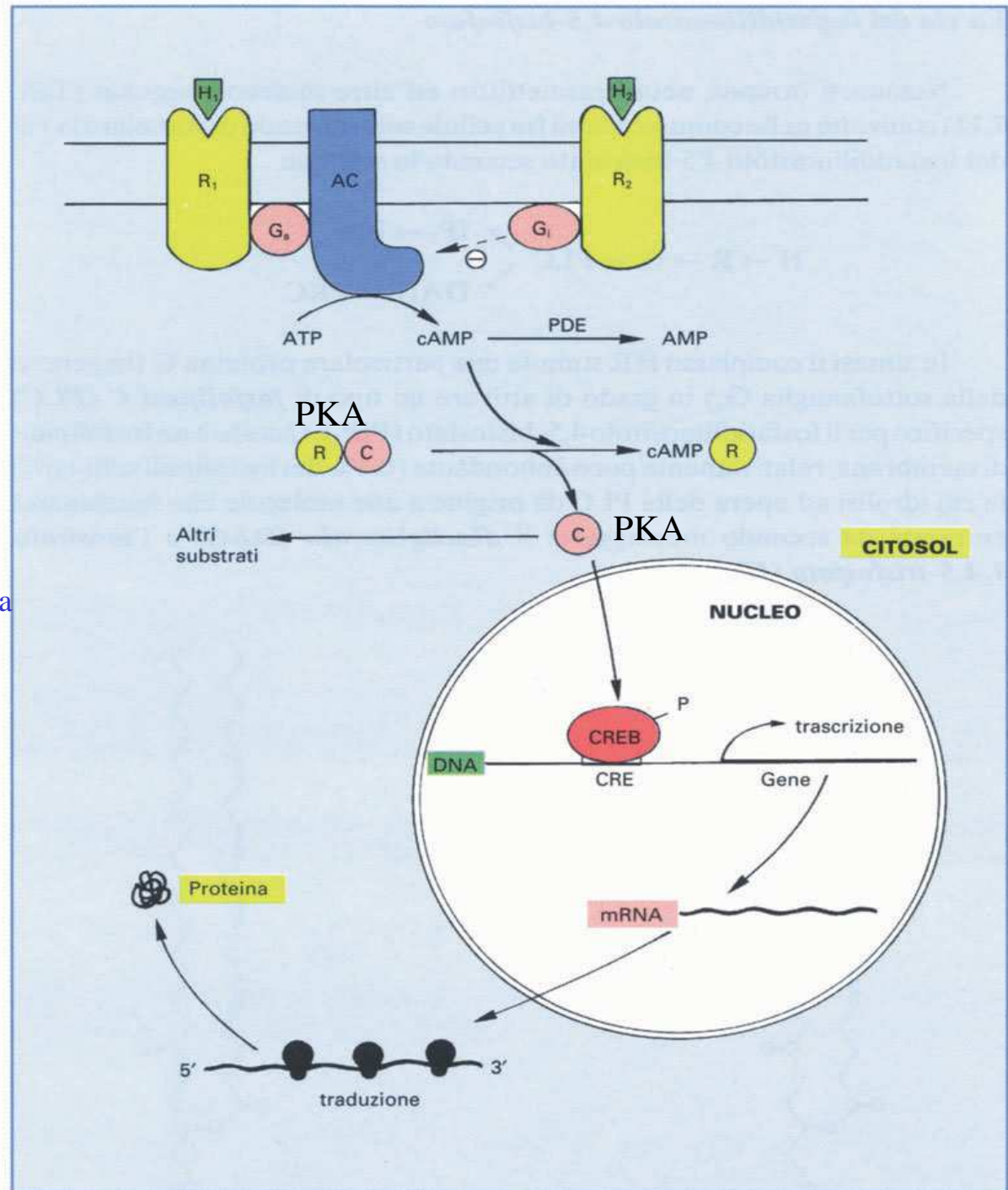



Tabella 1.8

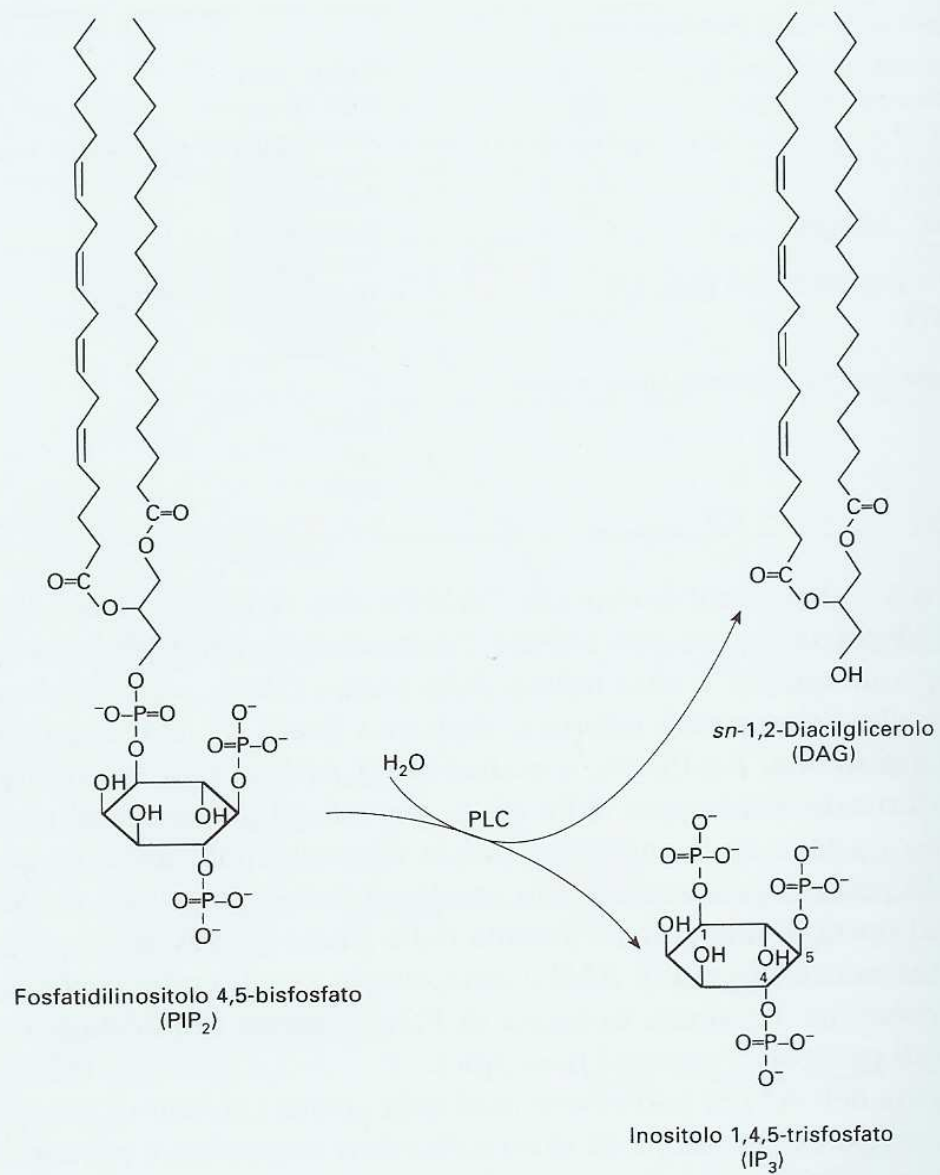
Proteine G eterotrimeriche. Effettori principali e sensibilità a tossine batteriche delle subunità.

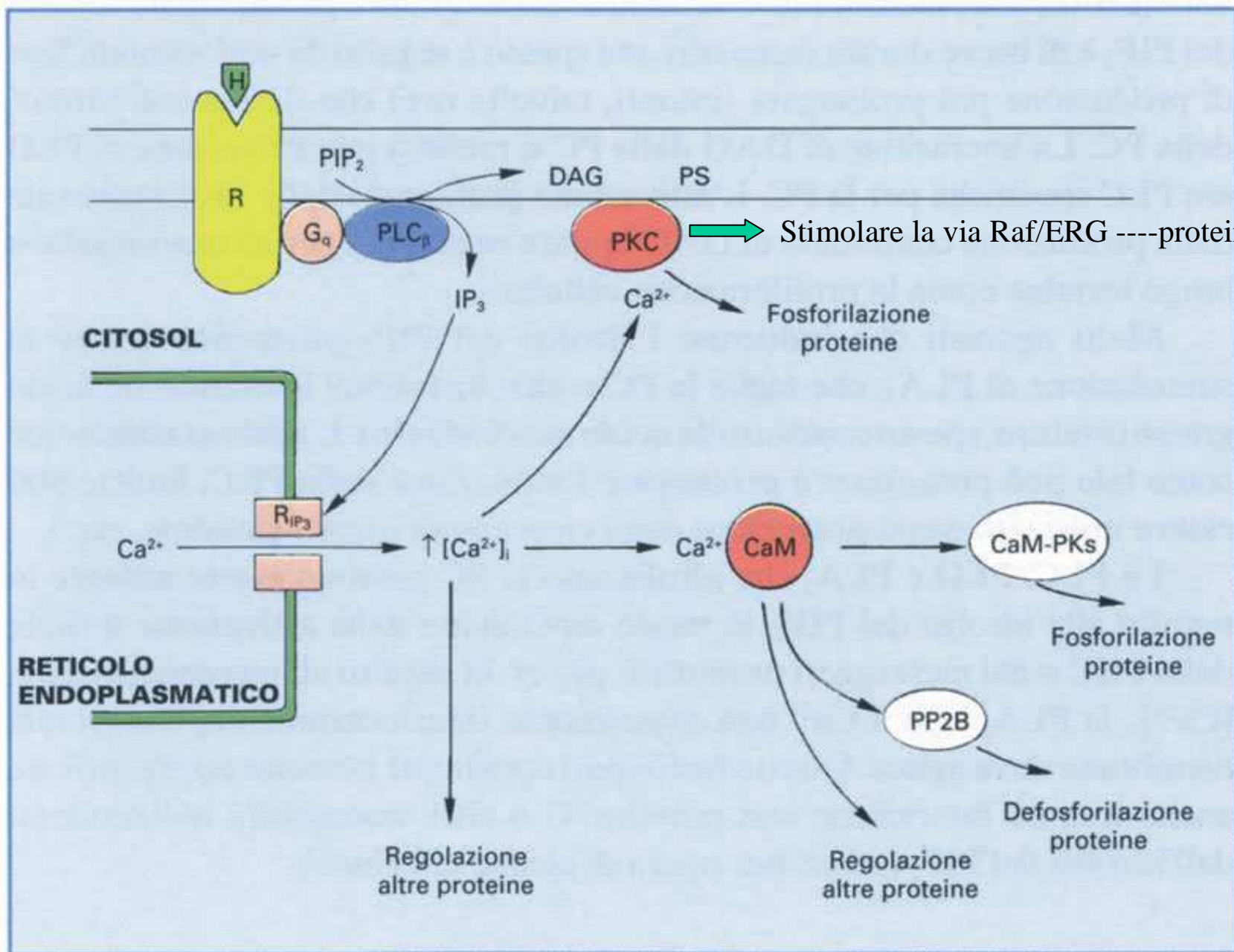
Tipo di subunità	Effettori	Tossine batteriche*
Subunità α (famiglie):		
α_s	↑ Adenilato ciclasti ↑ Canali Ca^{2+} (alcuni tipi)	CTX
α_q 	↑ Fosfolipasi C- β (PLC- β)	–
α_i	↓ Adenilato ciclasti ↑ Canali K^+ (alcuni tipi)	PTX
α_{12}	↑ TEC (Tyr chinasi)	–
α_t	↑ cGMP-Fosfodiesterasi (PDE 6)	CTX/PTX
Dimeri $\beta\gamma$	↑ Canali K^+ (alcuni tipi) ↓ Canali Ca^{2+} (alcuni tipi) ↑ Fosfolipasi C- β (PLC- β) ↑ Fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) ↑ Chinasi dei recettori accoppiati a proteine G (GRK)	

La famiglia α_s comprende l'isoforma α_{olf} espressa nell'epitelio olfattorio. La famiglia α_i comprende alcune isoforme α_o localizzate prevalentemente in cellule nervose, neuro-endocrine e cardiache, dove possono inibire anche certi canali del Ca^{2+} . La subunità α_i è espressa nei coni e nei bastoncelli.

* CTX = Tossina del colera; PTX = Tossina della pertosse.

↑ = attivazione; ↓ = inibizione.





Stimolare la via Raf/ERK ----proteine RAS

Fig 1.13 Via della fosfolipasi C e calmodulina