

I recettori intracellulari



**I recettori nucleari
portano il messaggio
extracellulare
direttamente nel nucleo**

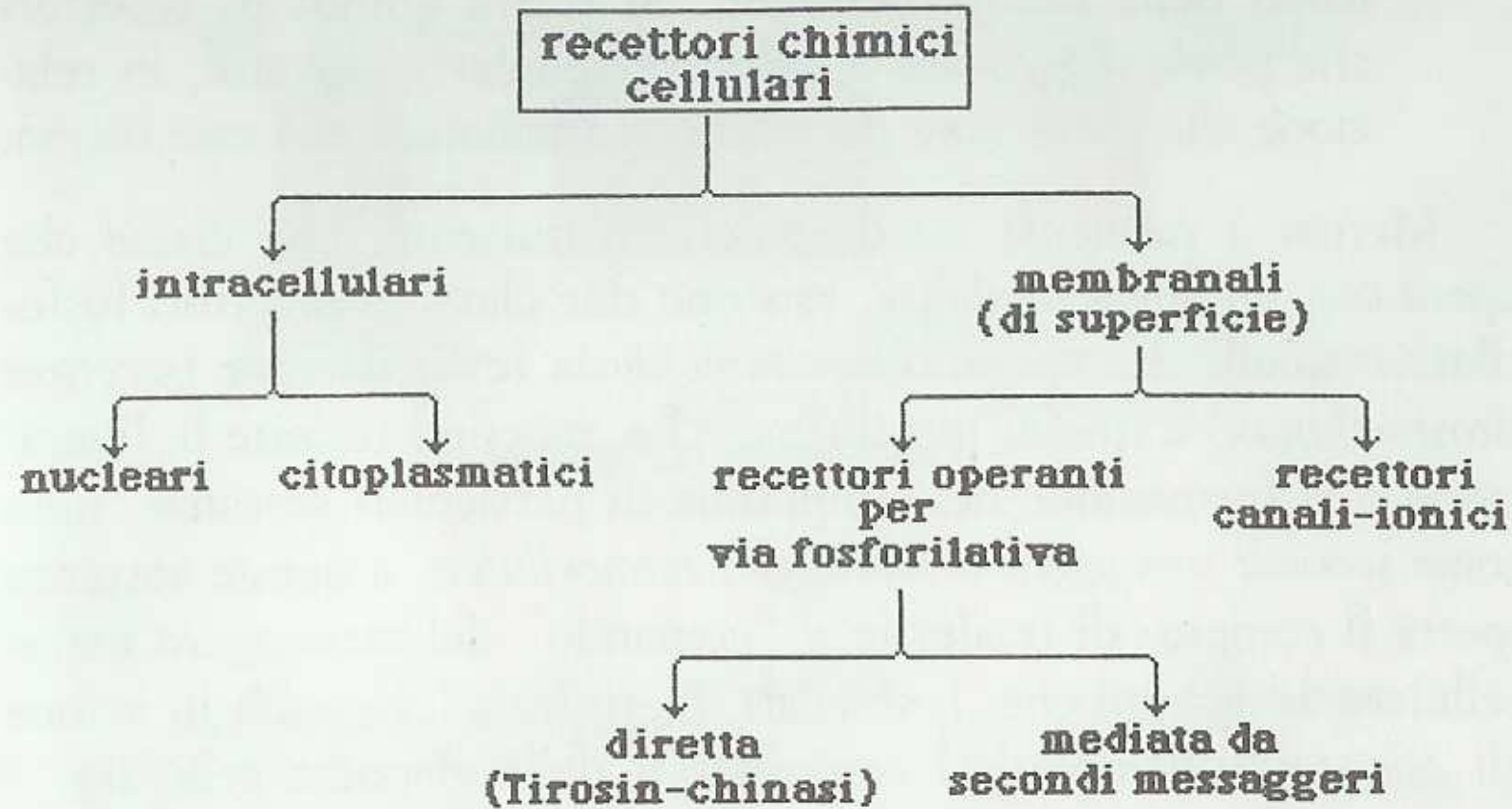
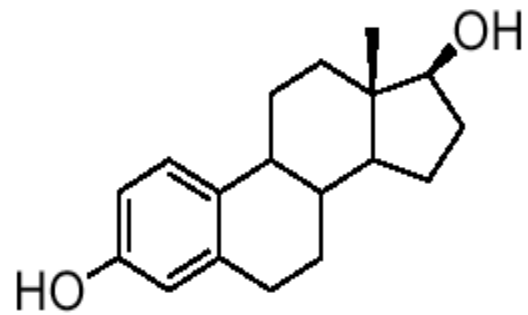
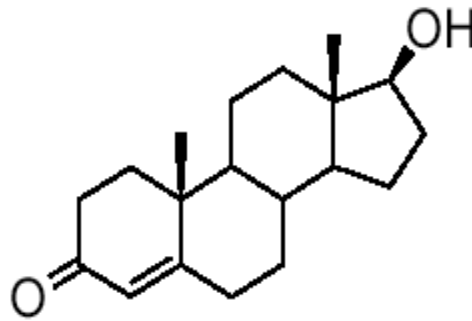


Fig. 8.4 - Classificazione dei recettori chimici delle cellule.

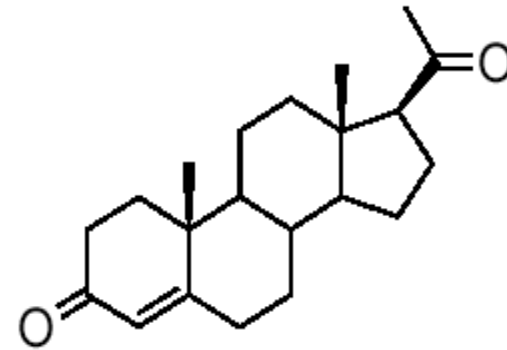
Ormoni steroidei propriamente detti



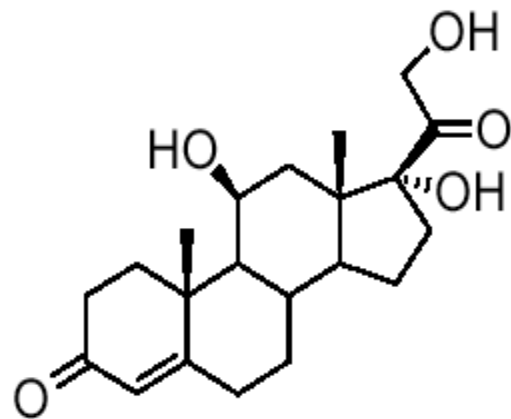
17- β estradiol (**ER**)



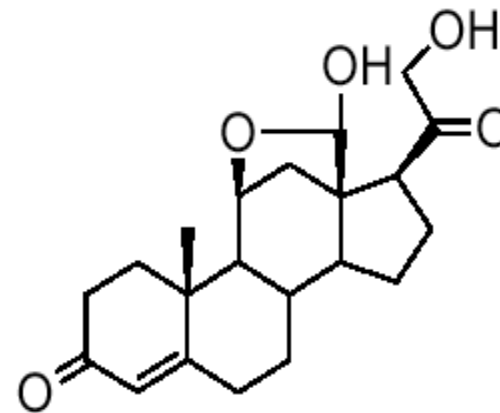
testosterone (**AR**)



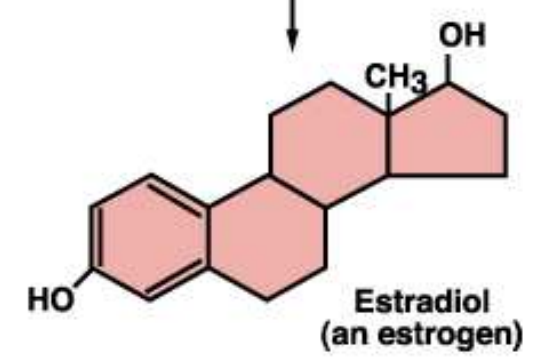
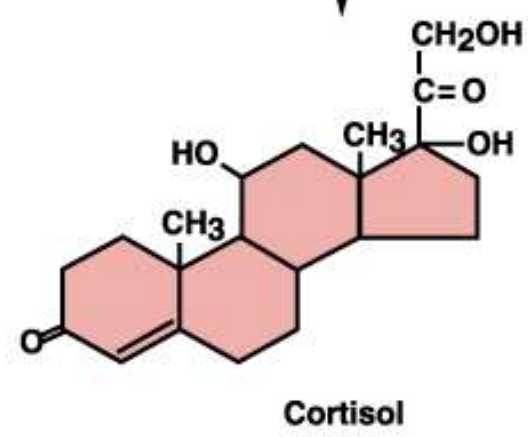
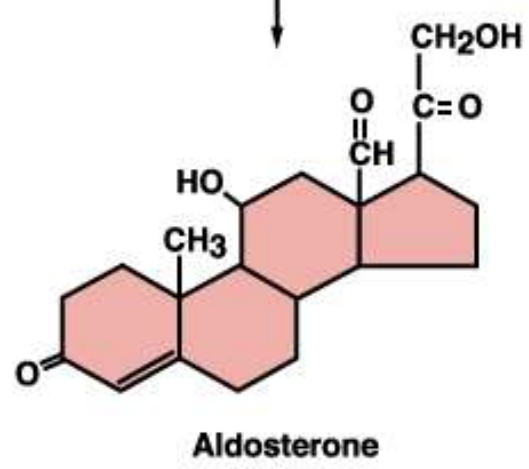
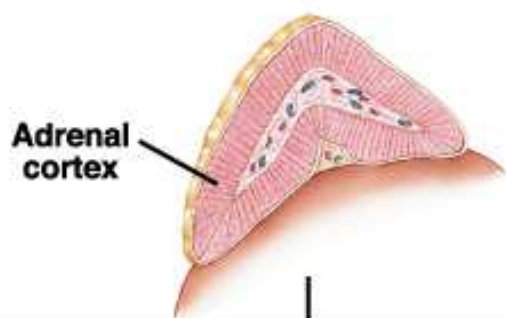
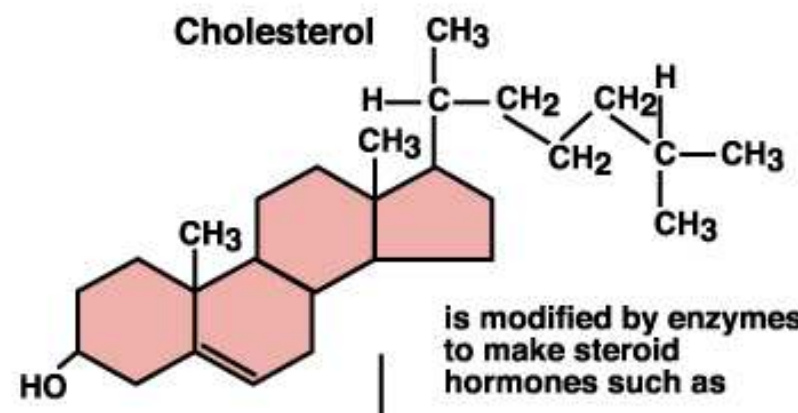
progesterone (**PR**)



cortisol (**GR**)



aldosterone (**MR**)



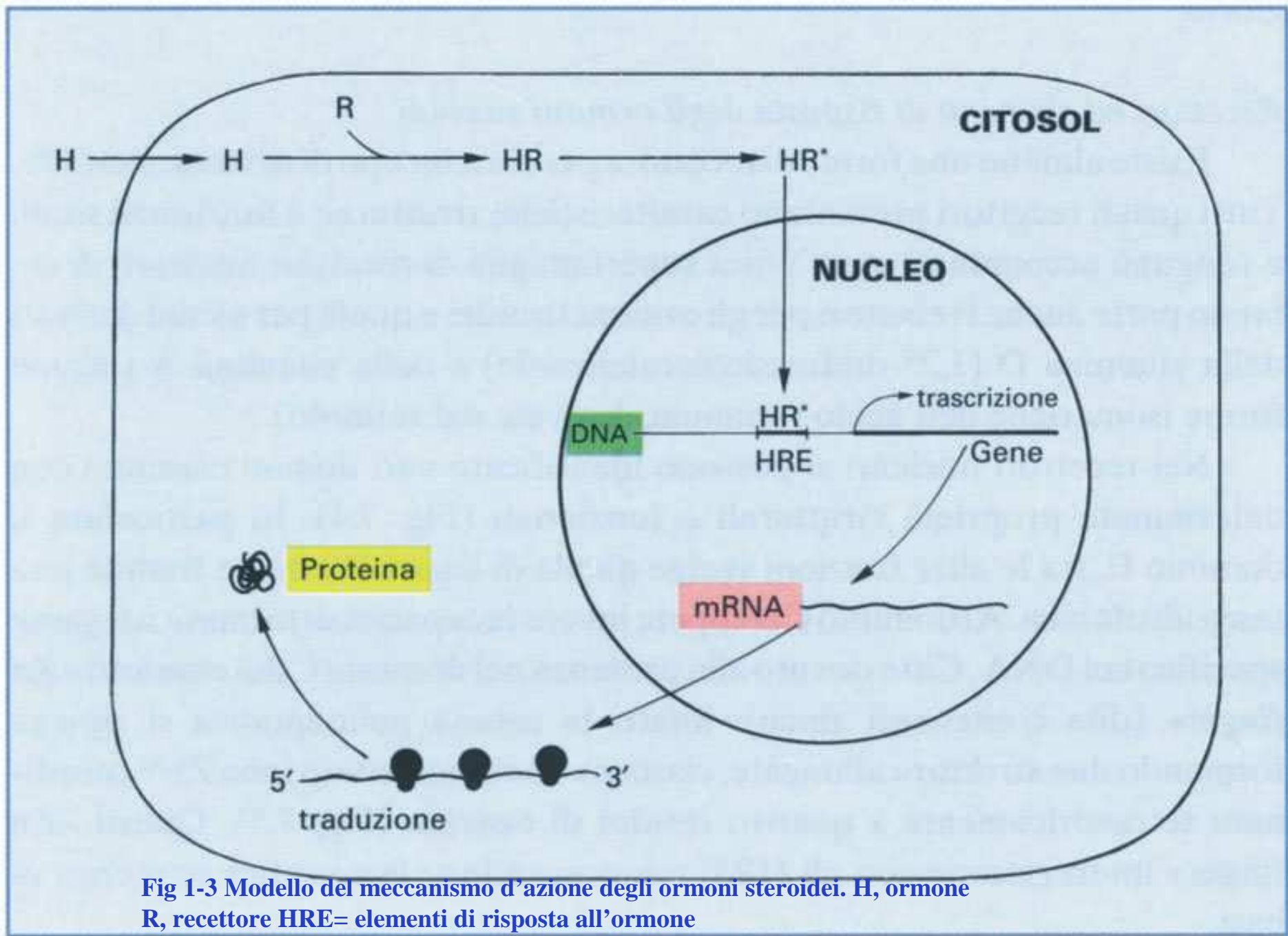
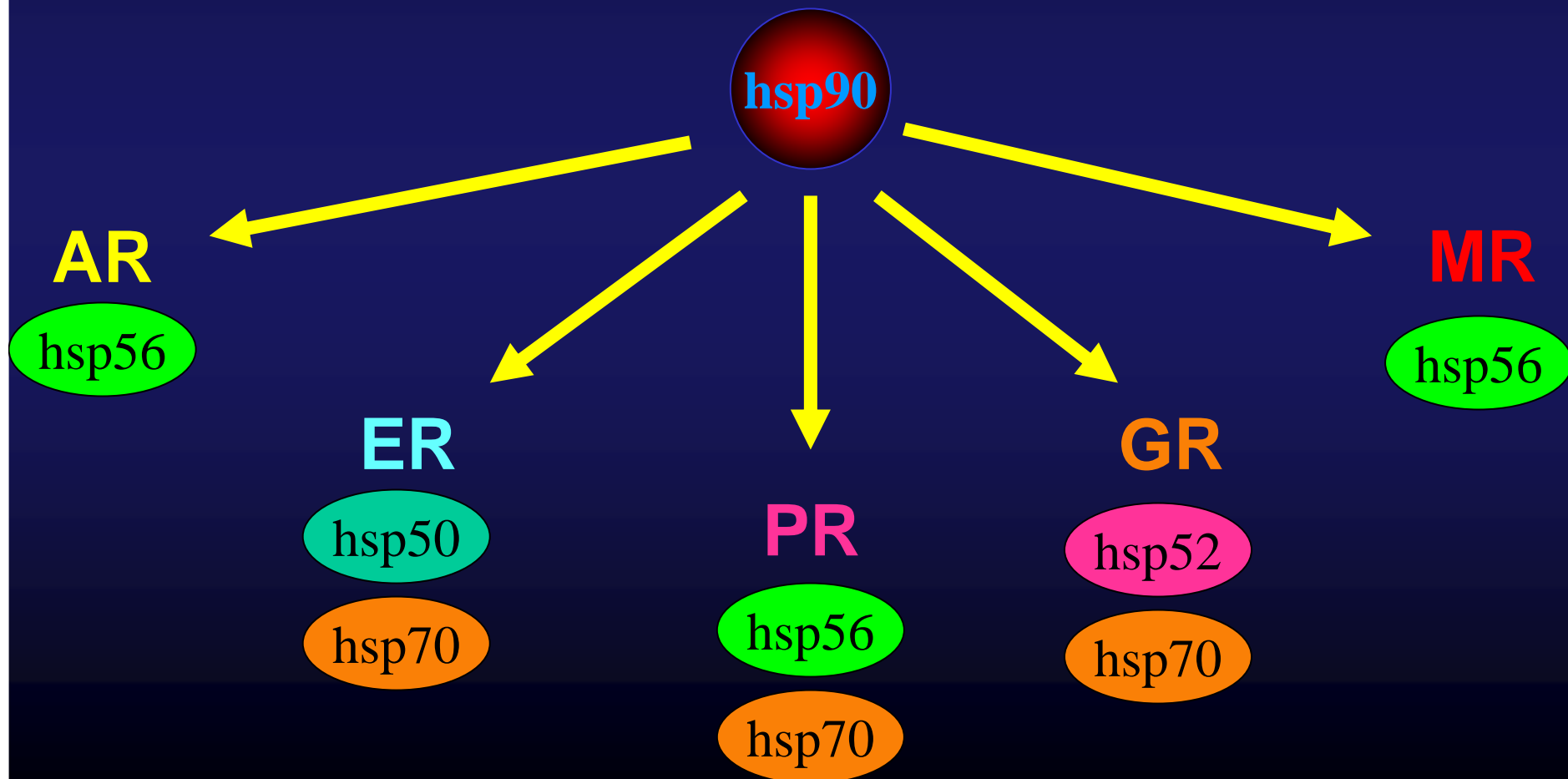
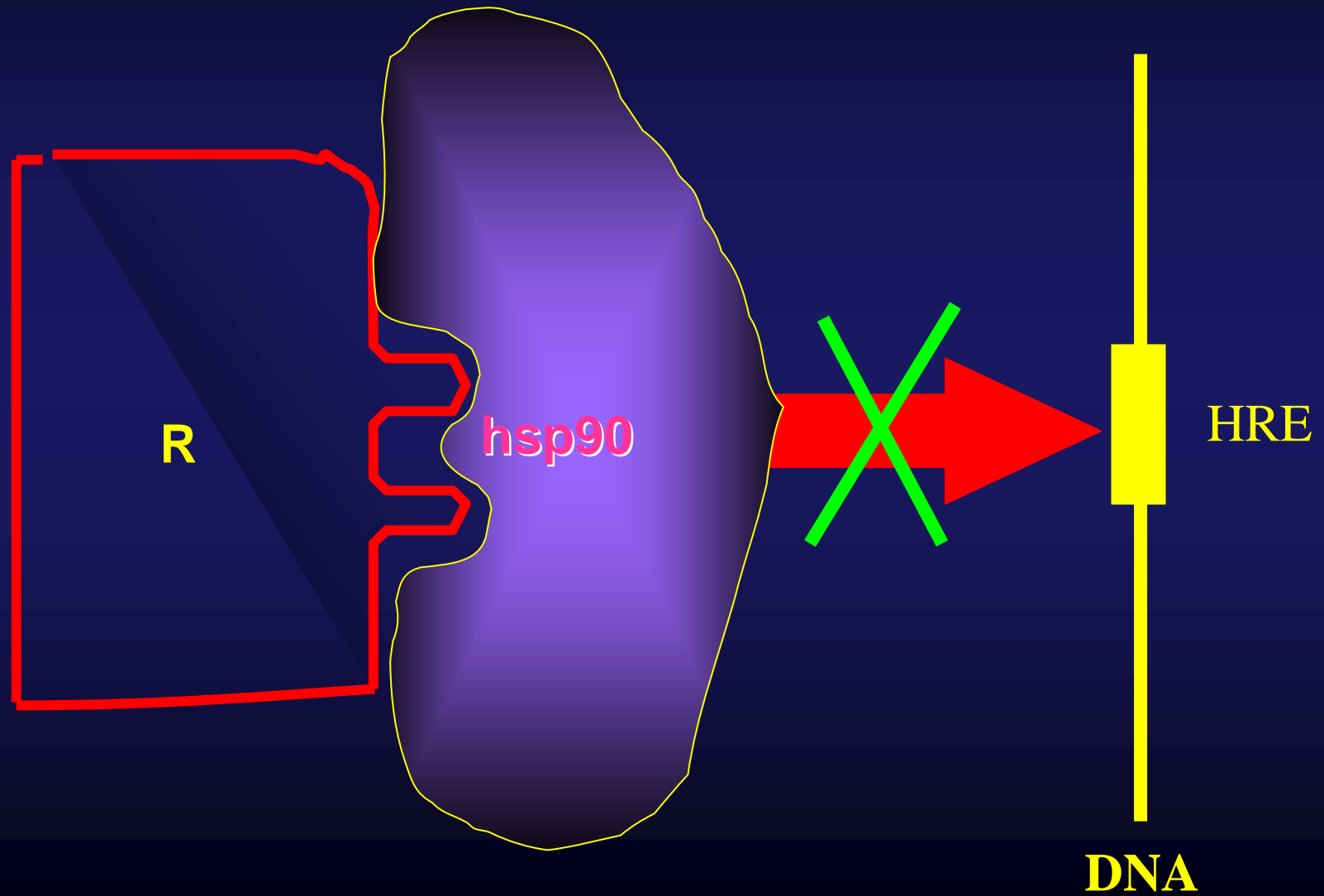


Fig 1-3 Modello del meccanismo d'azione degli ormoni steroidei. H, ormone
R, recettore HRE= elementi di risposta all'ormone

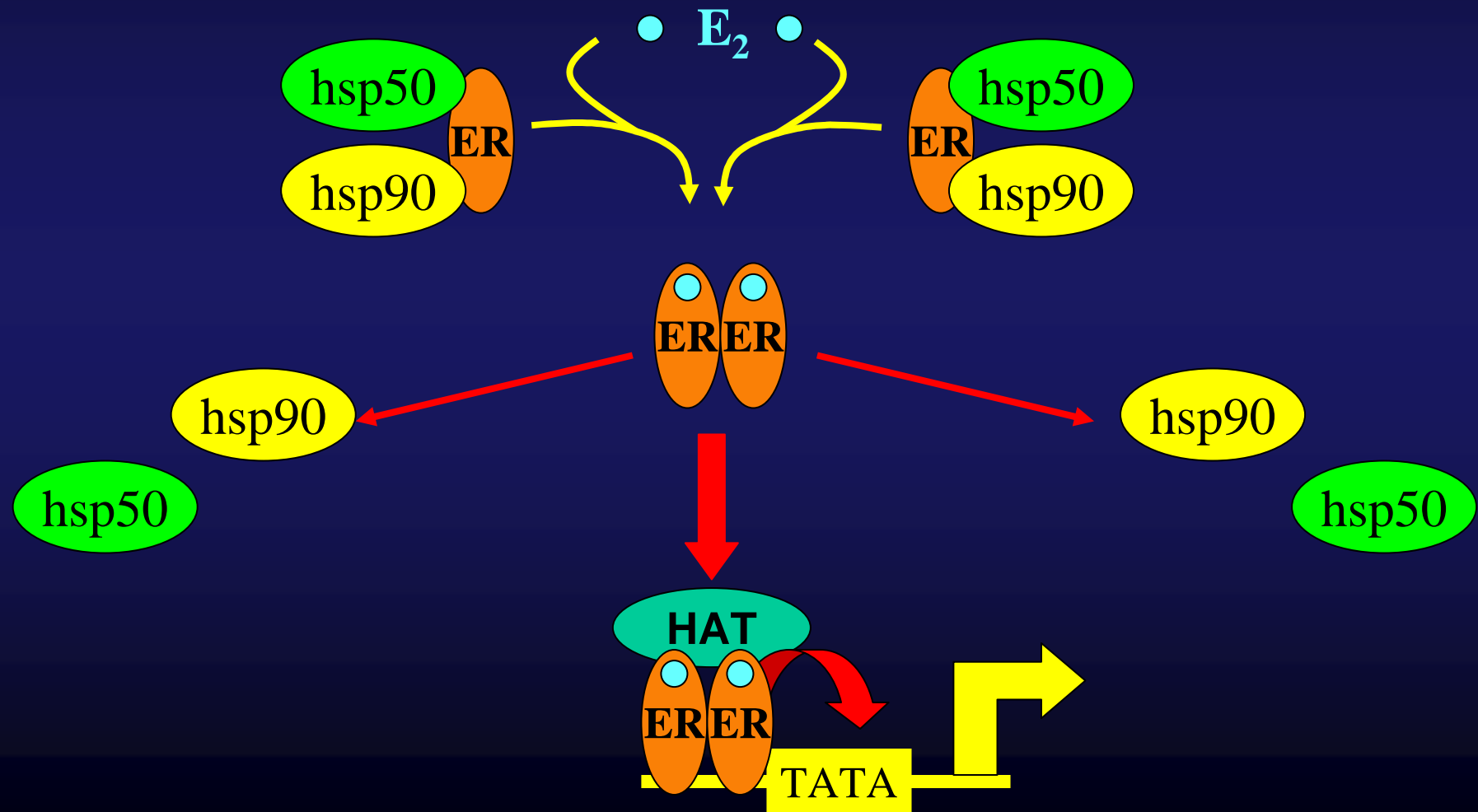
I recettori nucleari per gli ormoni steroidei interagiscono con le proteine hsp (heat shock proteins)



“heat shock proteins” HSP90 maschera il DNA-BINDING DOMAIN dei
Recettori per gli steroidi



Attivazione della trascrizione genica operata da recettori nucleari per gli ormoni steroidei (ER)



Interazione con cofattori

Messaggi fra cellule e tessuti

Interazione con cofattori

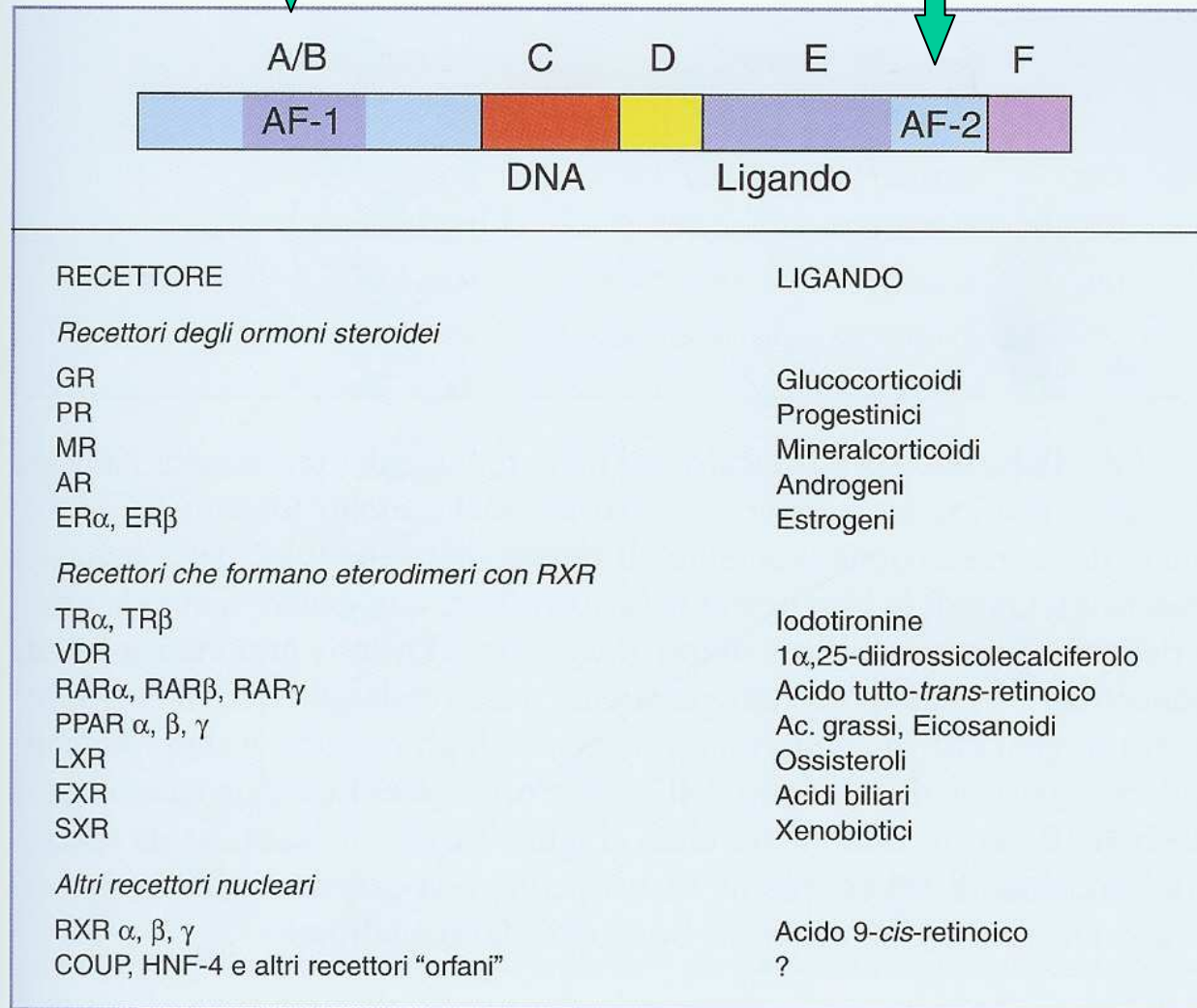


Figura 1.4

Superfamiglia dei recettori nucleari. In alto: schema della struttura di un recettore nucleare, che può essere suddiviso in alcuni domini indicati con le lettere A-F. I domini C (*DNA Binding Domain*) ed E (*Ligand Binding Domain*) comprendono alcune regioni (AF-1 e AF-2, *activation function 1 e 2*) che permettono l'interazione del recettore con coattivatori e fattori trascrizionali. In basso: componenti della famiglia dei recettori nucleari. In alcuni casi esistono più geni identificati con le lettere α , β , γ . Ulteriori isoforme (non indicate) possono derivare per *splicing* alternativo dei trascritti di alcuni geni.

Nei R nucleari si possono identificare vari Domini, ciascuno con determinate proprietà strutturali E funzionali

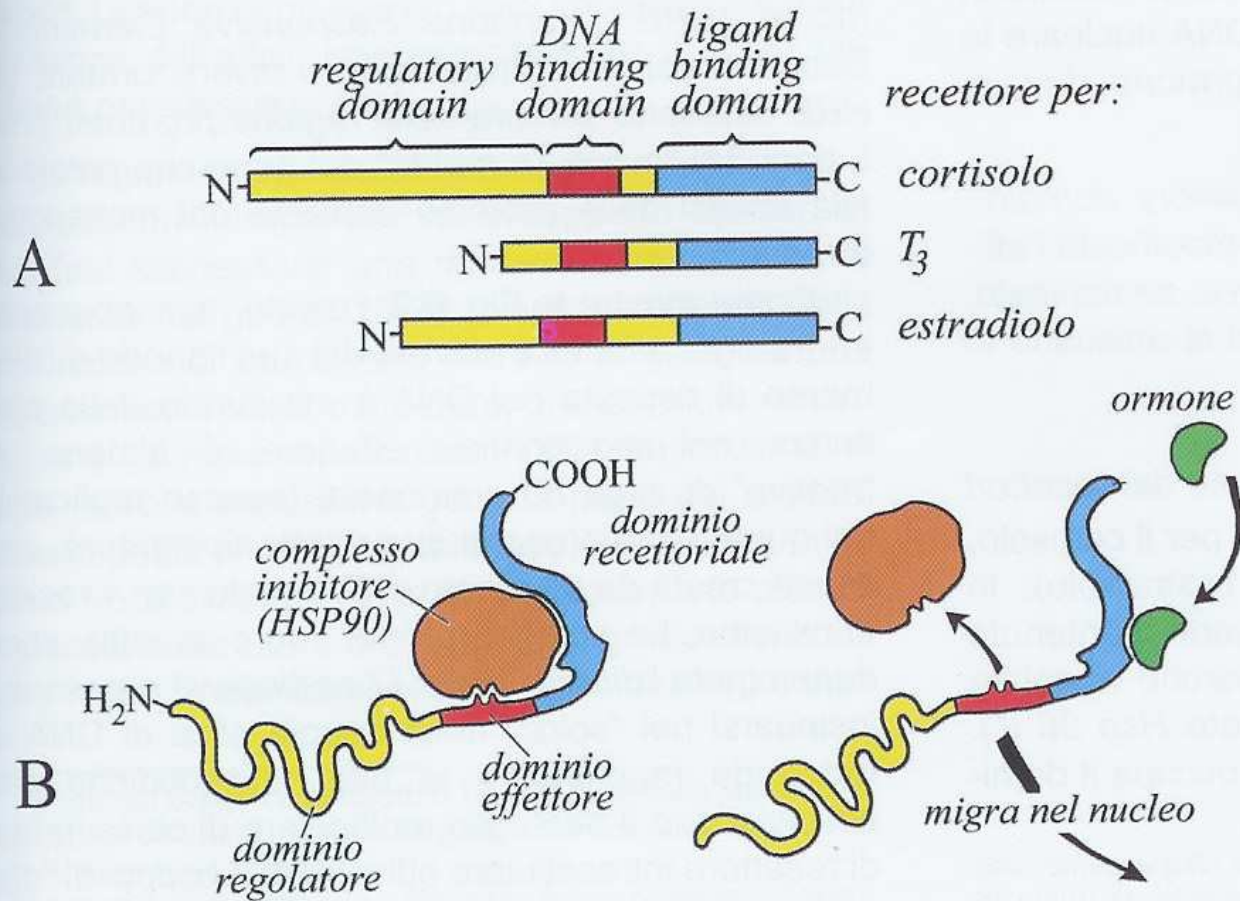
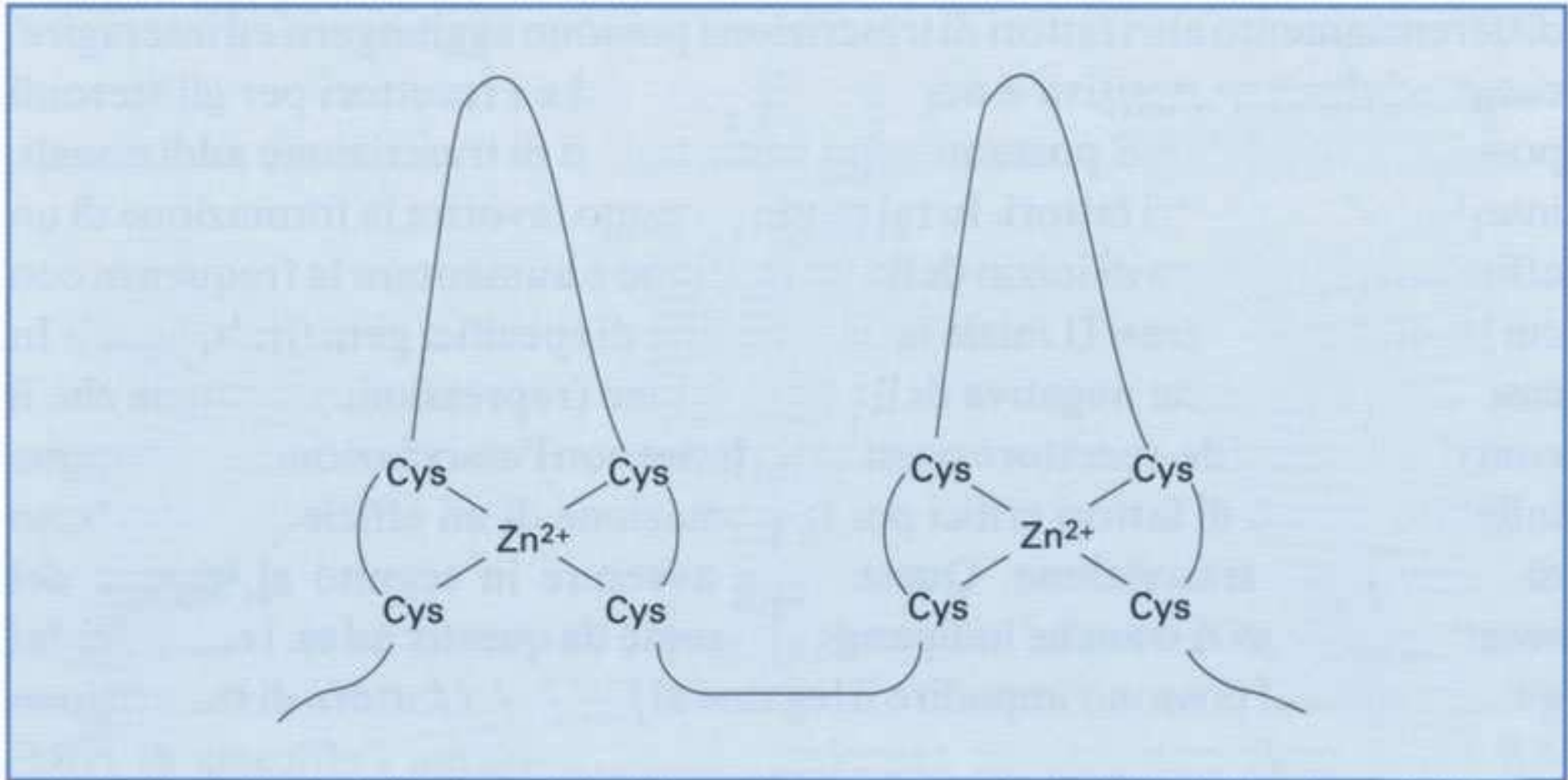


Fig. 6.2 – A: successione di domini nella catena polipeptidica in tre esempi di recettori intracellulari. B: attivazione dei recettori intracellulari del tipo I (citoplasmatici e dotati del complesso inibitore *HSP90*).



**Fig 1.5 Zn fingers (dita contenente zinco) presenti nel dominio C dei recettori nucleari.
La catena polipeptidica ripiegandosi forma due strutture allungate stabilizzate dalla presenza di uno ione zinco, tetracoordinato a 4 residui di cisteina .**

Permettono il riconoscimento dell'HRE

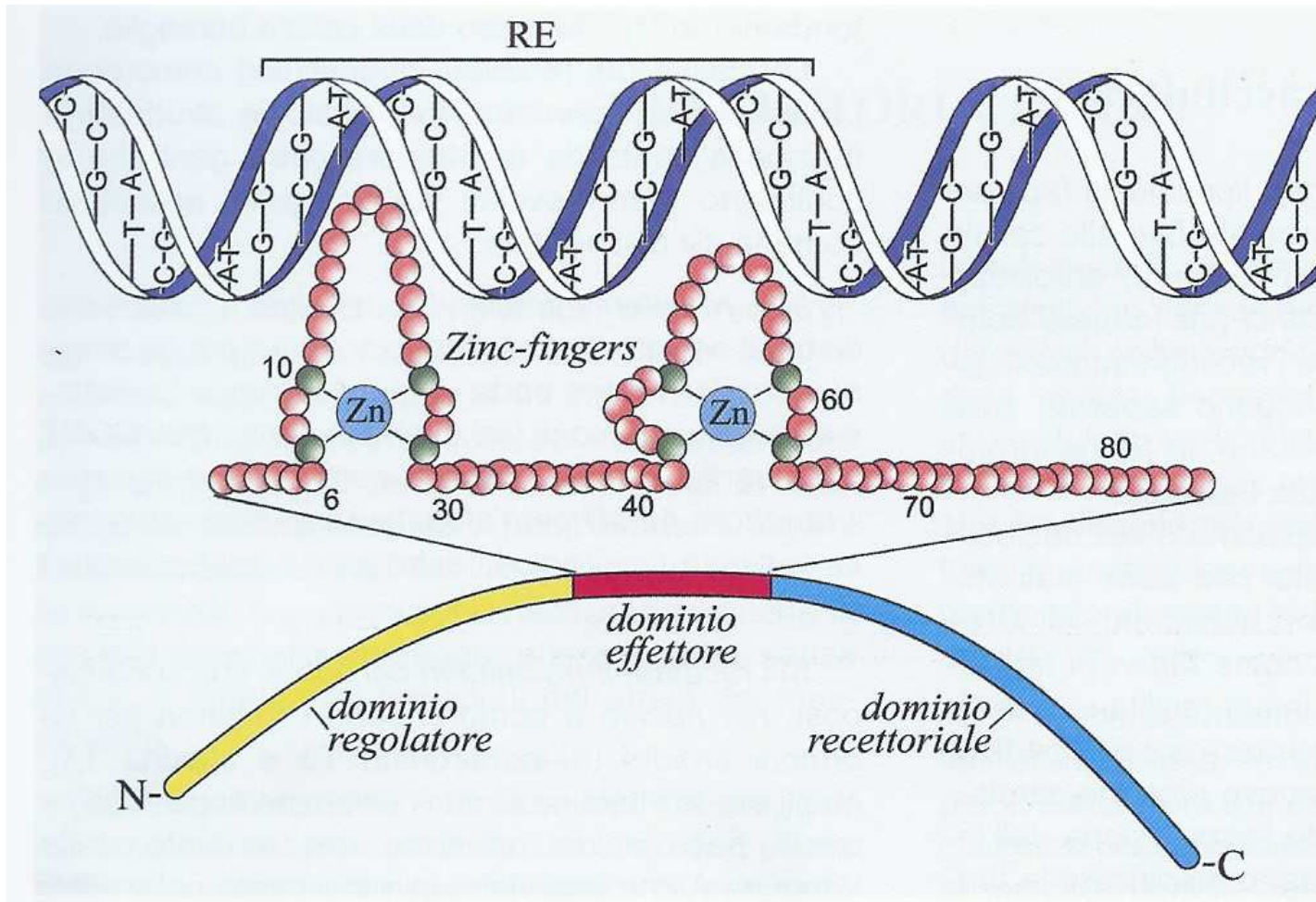
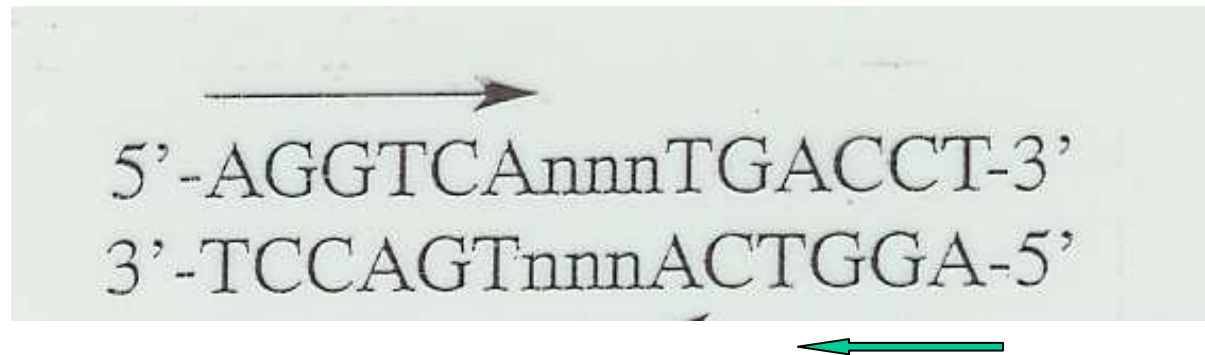


Fig. 6.3 – Le Zinc-fingers sono formate, nel dominio effettore dei recettori intracellulari, dal legame covalente tra un atomo di Zn e 4 cisteine (o una coppia di cisteine ed una coppia di istidine, in verde). Le Zinc-fingers riconoscono, nella doppia elica di DNA, l'elemento di risposta (RE) all'ormone.

<i>HRE</i>	<i>Sequenza-consenso</i>	<i>Recettori associati</i>
GRE	5'-AGAACA nnn TGTTCT-3'	GR-GR
ERE	5'-AGGTCA nnn TGACCT-3'	ER-ER
DR ₃	5'-AGGTCA nnn AGGTCA-3'	RXR-VDR
DR ₄	5'-AGGTCA nnnn AGGTCA-3'	RXR-TR
DR ₅	5'-AGGTCA nnnnn AGGTCA-3'	RXR-RAR



Gli HRE sono spesso localizzati nella regione del promotore hanno la caratteristica di elementi potenziatori (enhancer)

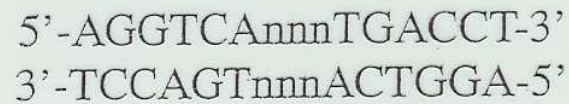
Figura 1.6

Principali elementi di risposta agli ormoni lipofili (HRE).

GRE, elementi di risposta ai glucocorticoidi; ERE, elementi di risposta agli estrogeni; DR₃, DR₄ e DR₅, *Direct Repeat*, sequenze ripetute con orientamento non invertito separate da 3, 4 o 5 nucleotidi spaziatori: sono elementi di risposta per l'1 α ,25-diidrossivitaminina D3, gli ormoni tiroidei e l'acido retinoico *tutto-trans*, rispettivamente.

n = nucleotide spaziatore (può essere un nucleotide qualsiasi).

<i>HRE</i>	<i>Sequenza-consenso</i>	<i>Recettori associati</i>
GRE	5'-AGAACA nnn TGTTCCT-3'	GR-GR
ERE	5'-AGGTCA nnn TGACCT-3'	ER-ER
DR ₃	5'-AGGTCA nnn AGGTCA-3'	RXR-VDR
DR ₄	5'-AGGTCA nnnn AGGTCA-3'	RXR-TR
DR ₅	5'-AGGTCA nnnnn AGGTCA-3'	RXR-RAR



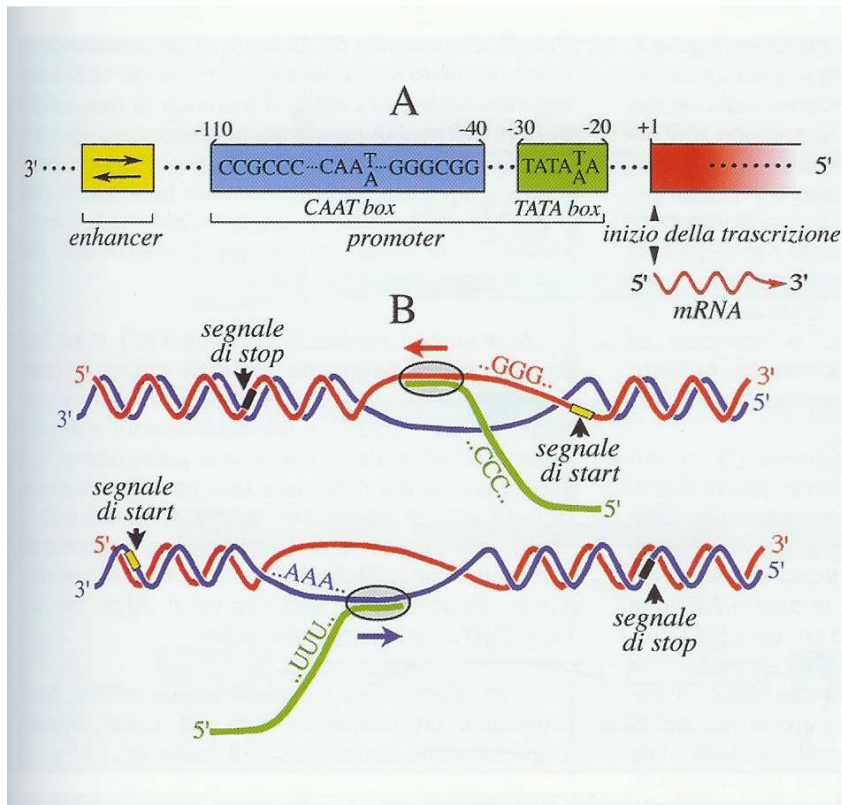


Fig. 1.30 - A: i promotori della RNA-polimerasi-II sono costituiti, negli eucarioti, da almeno due segnali di ricognizione distinti, situati in prossimità del punto d'inizio della trascrizione, che rappresentano un "segnale di start"; oltre al promotore, per la sintesi del pre-mRNA è necessaria almeno un'altra sequenza di controllo, detta "enhancer". B: l'RNA-polimerasi-II può scorrere in ambedue le direzioni lungo la doppia elica di DNA, tuttavia il filamento di DNA che serve da stampo è quello che contiene il promotore orientato in direzione 3'->5'. Ne viene che alcuni geni sono trascritti in mRNA da un filamento di DNA, altri geni dall'altro filamento. Si noti che in ogni istante la catena nascente di RNA è accoppiata al filamento di DNA che funge da stampo per un tratto molto breve. L'RNA-polimerasi-II, mentre procede lungo l'unità di trascrizione e svolge davanti a sé la doppia elica di DNA, riavvolge subito dietro di sé i filamenti trascritti.

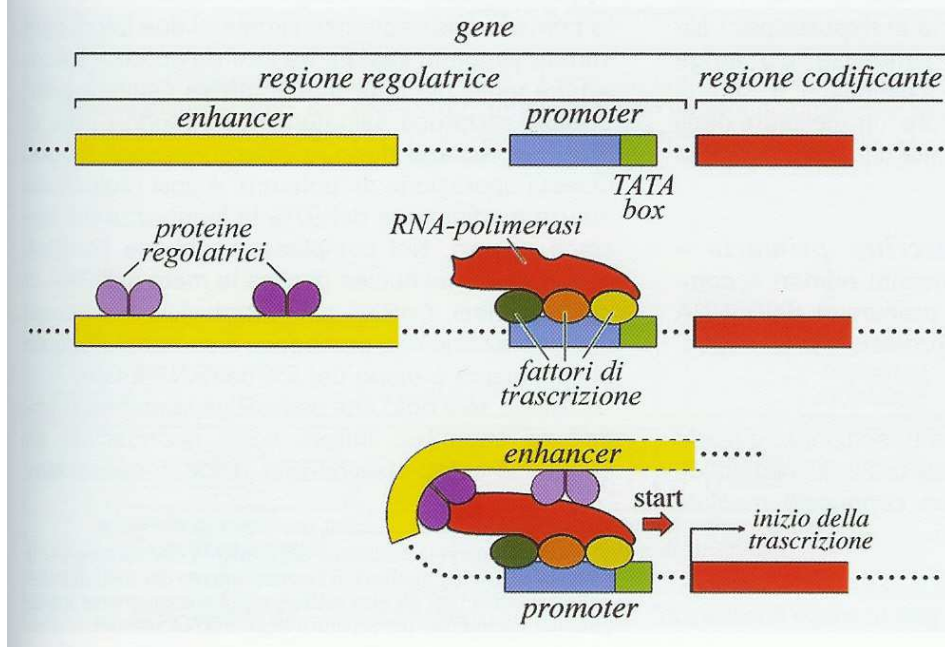
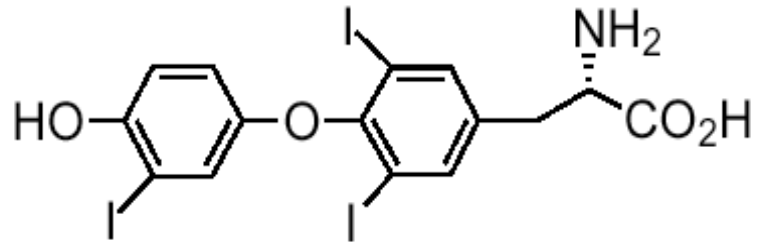


Fig. 1.31 - I fattori di trascrizione e le proteine regolatrici si legano sia alle sequenze "promoter" che "enhancer". Un ripiegamento ad ansa del tratto di DNA interposto consentirebbe loro di interagire con l'RNA-polimerasi-II per innescare la trascrizione della regione "codificante" del gene.

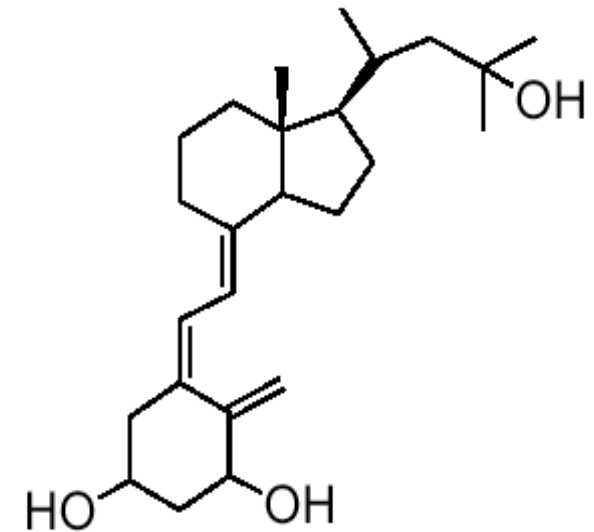
I fattori di trascrizione ligando-dipendenti

- **Proteine che legano il DNA a specifiche sequenze (enhancers)**
- **Sono up-regulatori della trascrizione**
- **Rendono la regione del promotore più accessibile alla RNA polimerasi II**
- **Molti fattori di trascrizione sono i bersagli finali di specifiche vie di trasduzione**

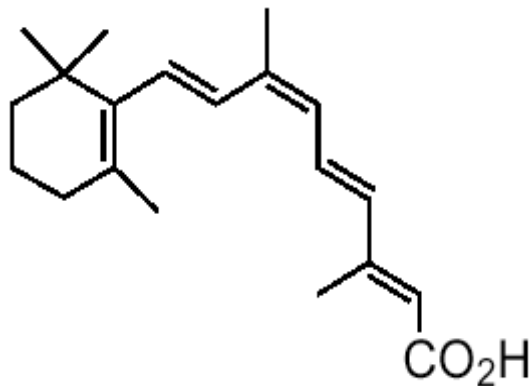
Recettori Nucleari



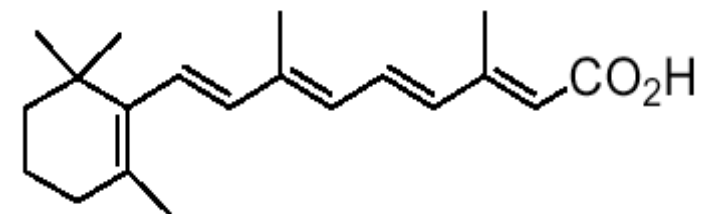
L-3,5,3'-L-triiodothyronine (T3) (**TR**)



1,25-dihydroxy
vitamin D₃ (**VDR**)



9-*cis*-retinoic acid
(**RXR**)



all-*trans* retinoic acid (**RAR**)

I recettori nucleari per gli ormoni Tiroidei non interagiscono con le proteine hsp, si trovano legati al DNA in assenza di ormone ed eterodimerizzano con RXR ed eterodimerizzano con RXR

