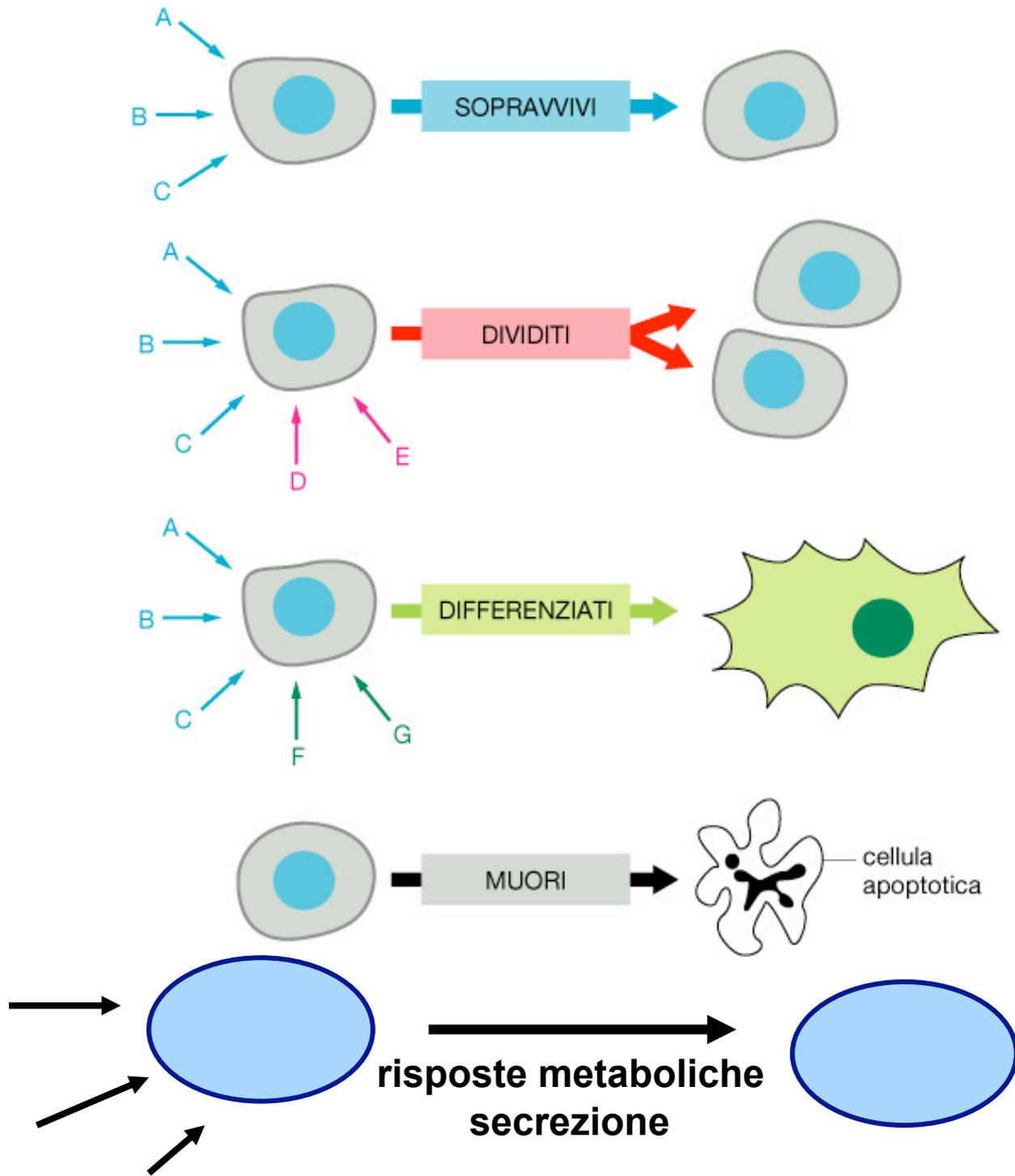


Introduzione trasduzione del segnale

TRASDUZIONE DEL SEGNALE:

CONVERSIONE DI UNA INFORMAZIONE
IN UNA MODIFICAZIONE CHIMICA



Ligando: peptidi, aa,
nucleotidi, gas, retinoidi, lipidi.

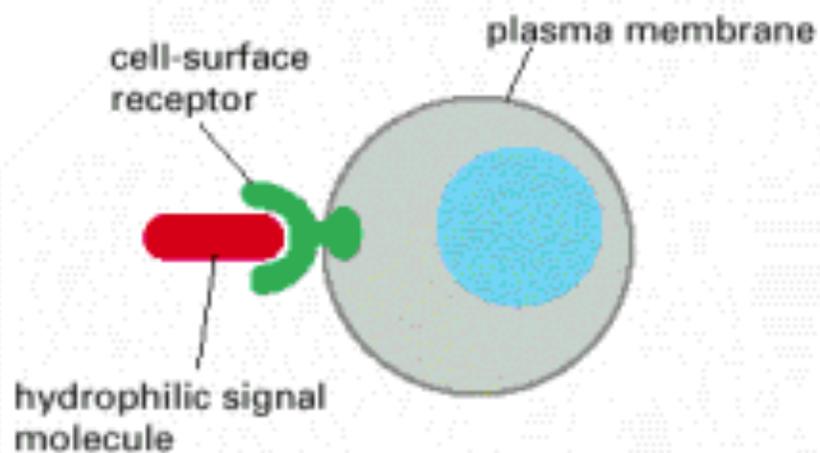
Esocitosi, diffusione passiva,
ancorate in membrana

table 13-1

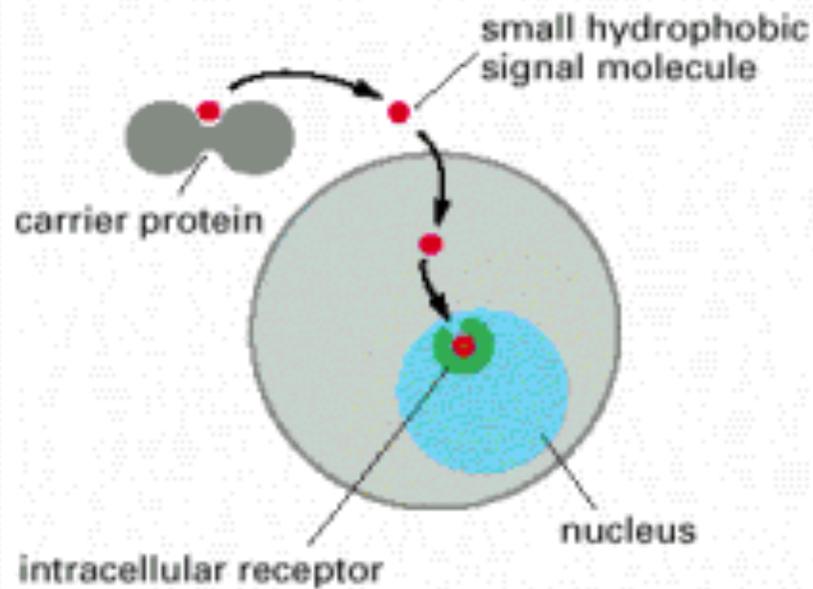
Some Signals to Which Cells Respond

Antigens
Cell surface glycoproteins/oligosaccharides
Developmental signals
Extracellular matrix components
Growth factors
Hormones
Light
Mechanical touch
Neurotransmitters
Odorants
Pheromones
Tastants

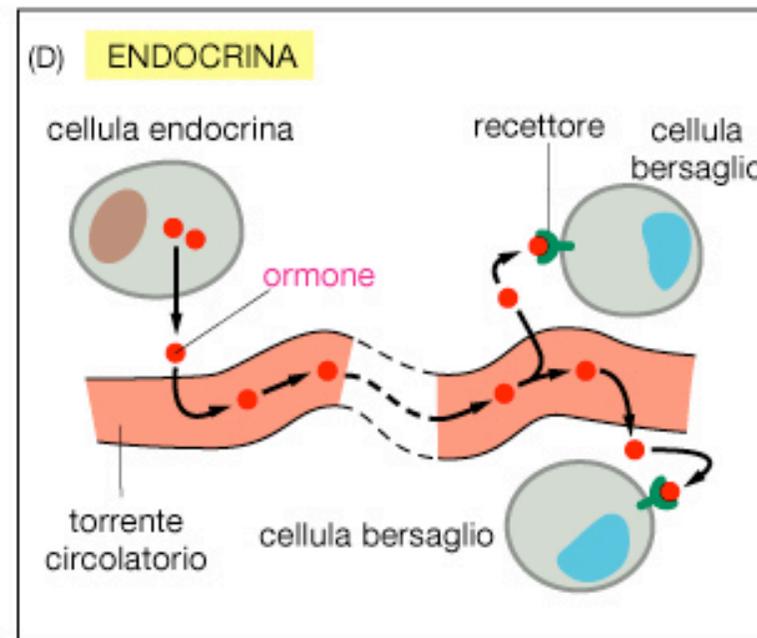
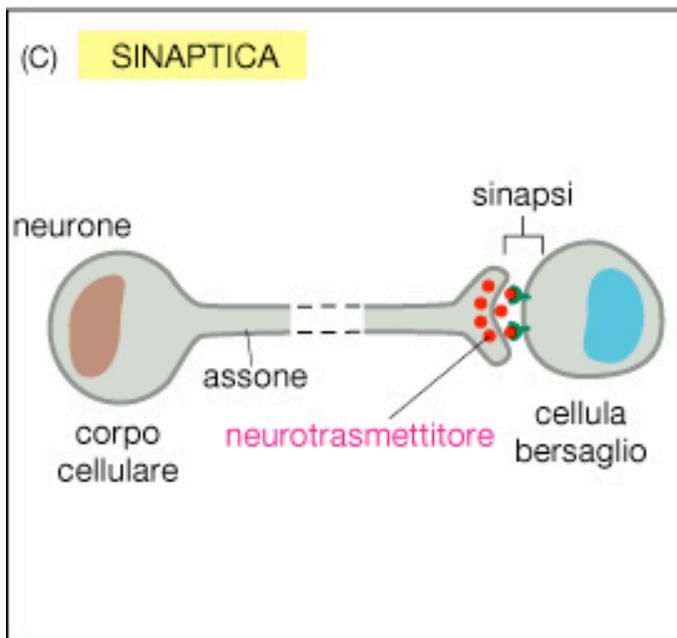
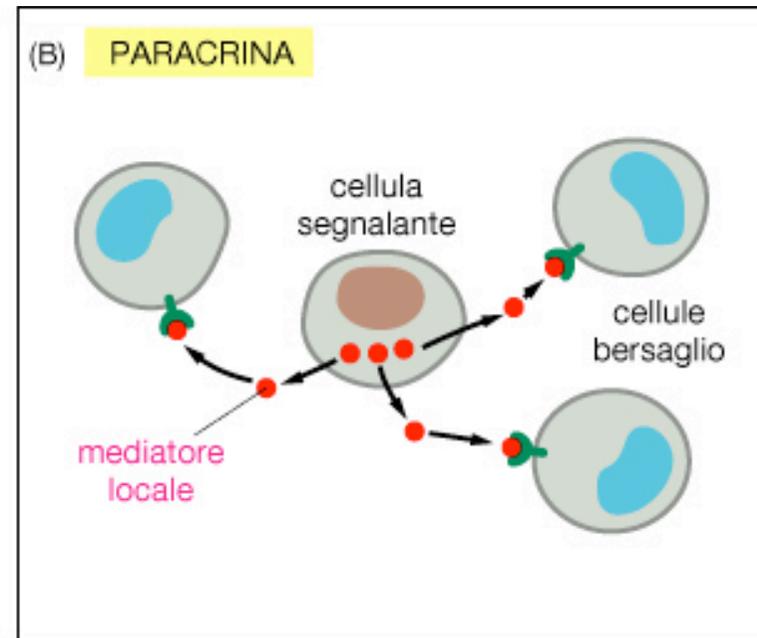
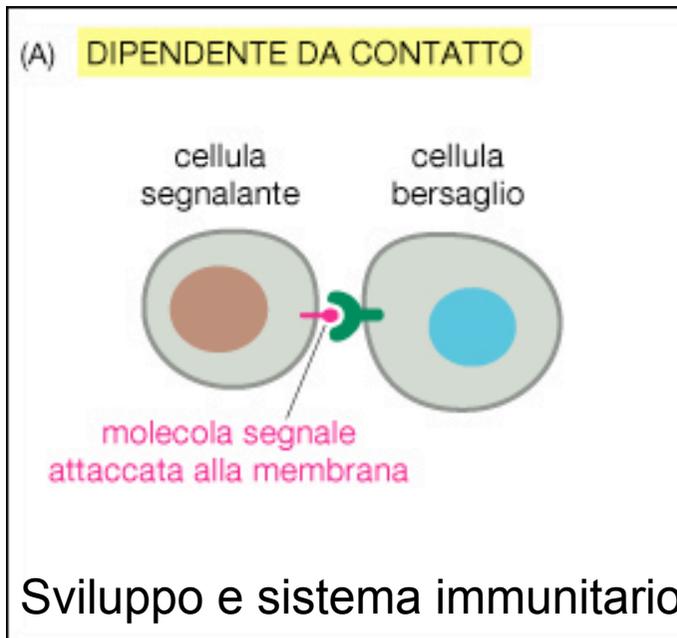
CELL-SURFACE RECEPTORS



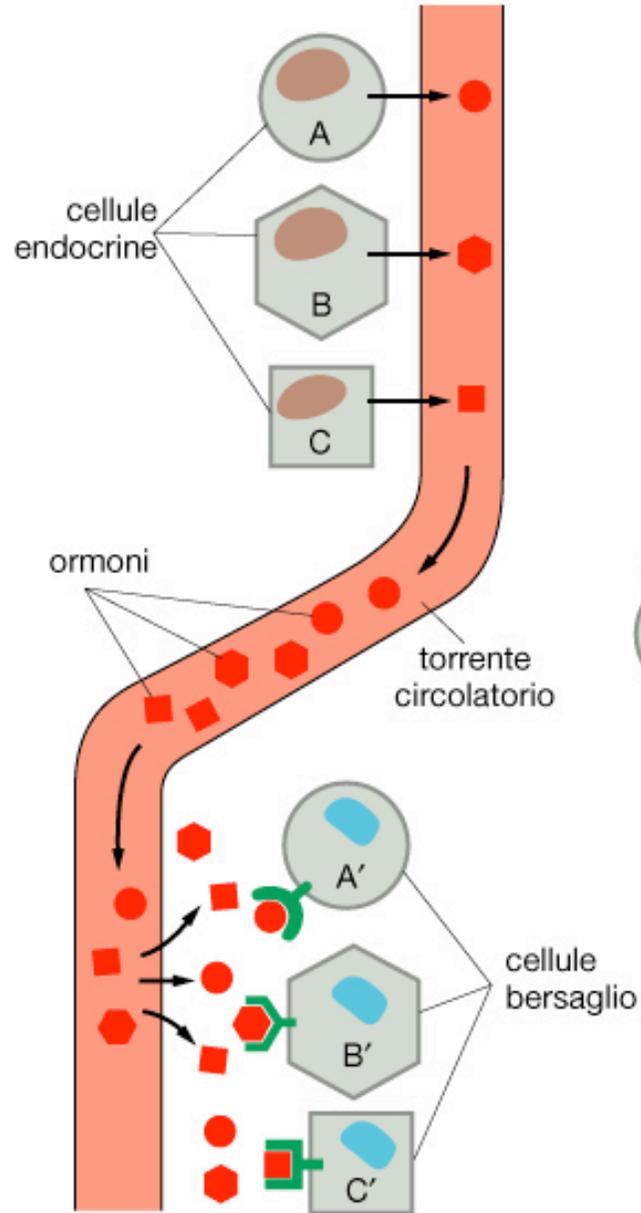
INTRACELLULAR RECEPTORS



FORME DI SEGNALAZIONE INTRACELLULARE



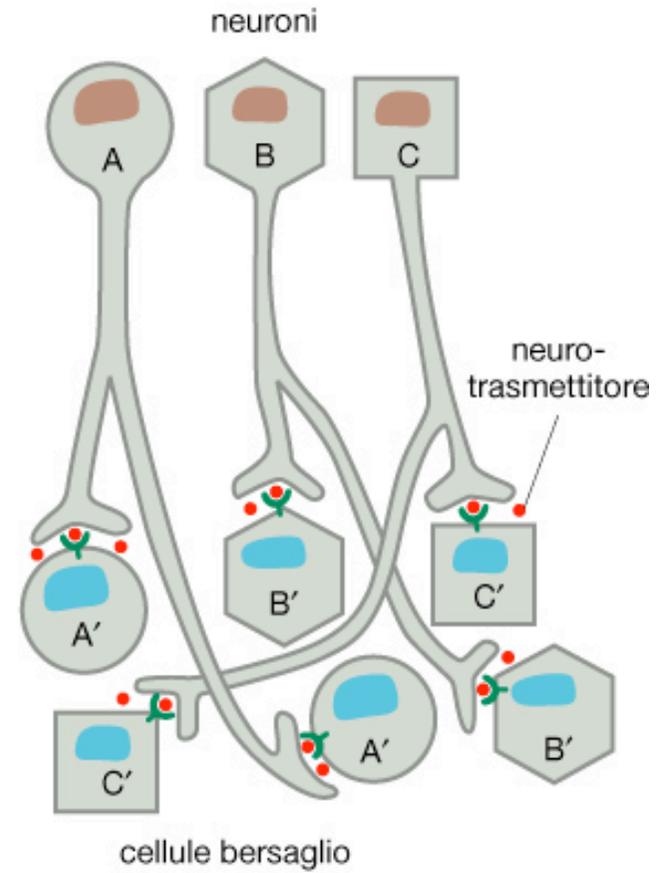
(A) SEGNALAZIONE ENDOCRINA



Lenta

Molto diluiti

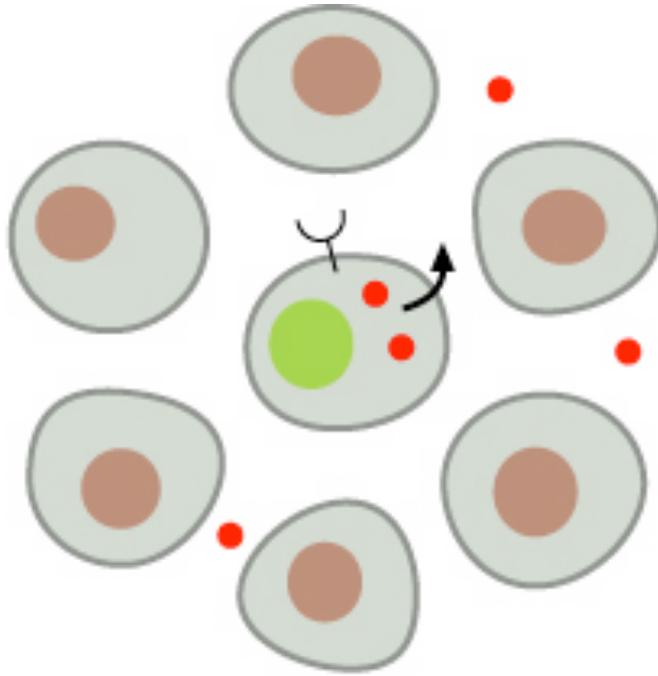
(B) SEGNALAZIONE SINAPTICA



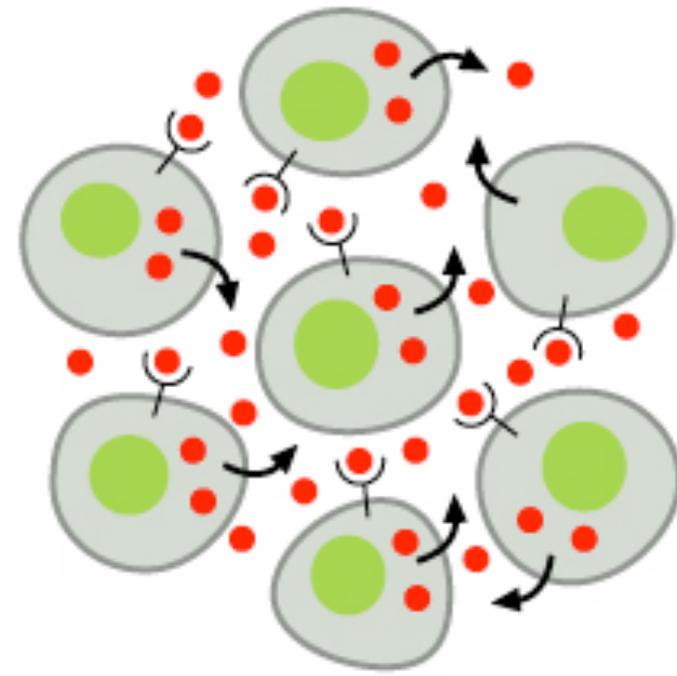
Veloce (100m\sec)

Concentrati

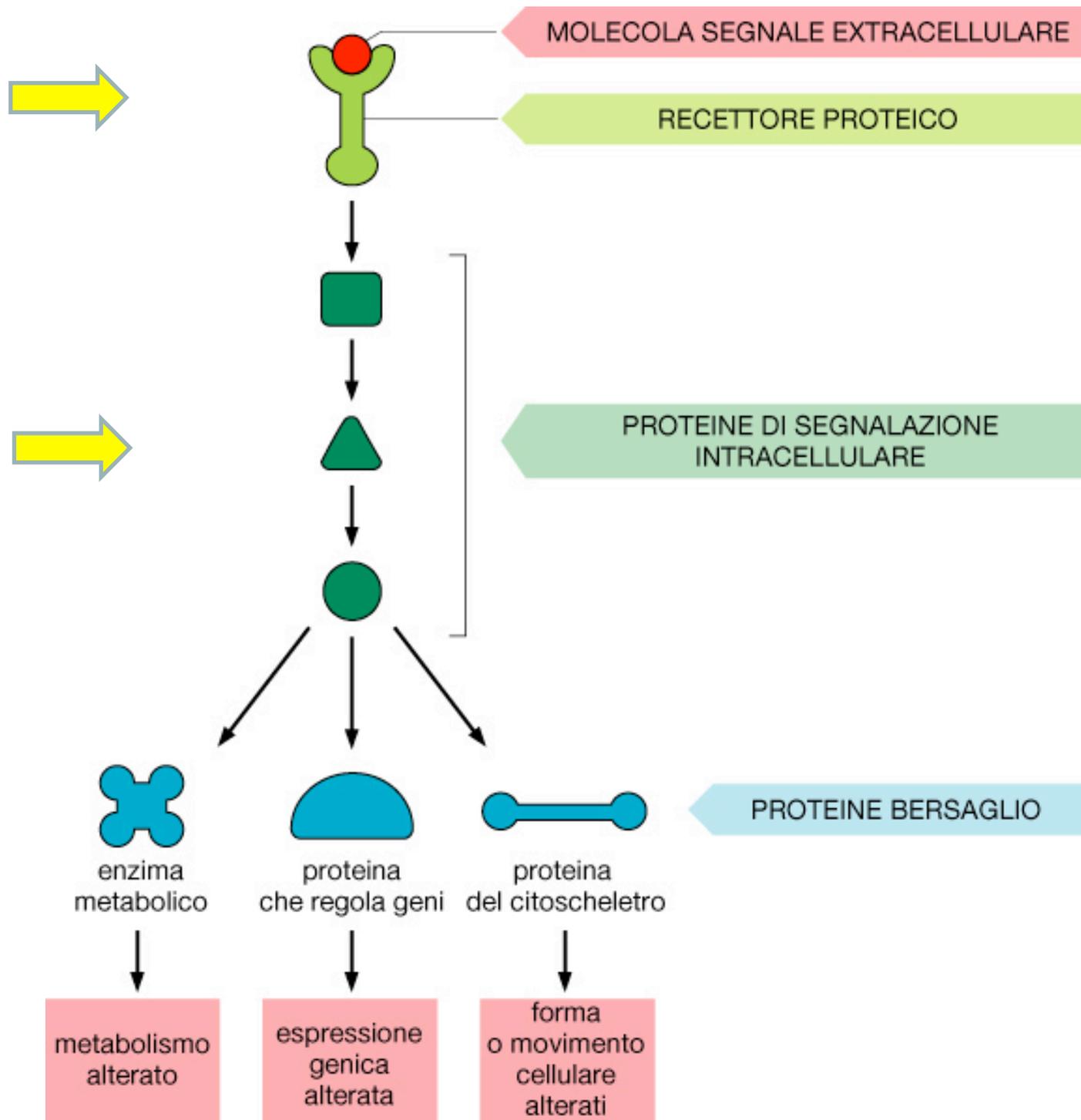
SEGNALAZIONE AUTOCRINA



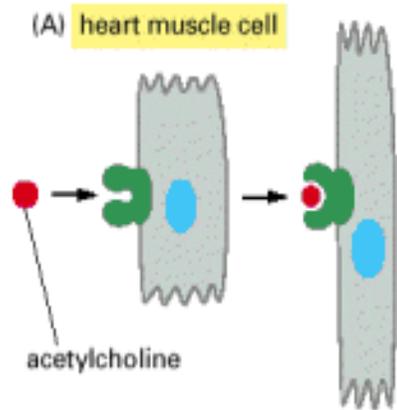
UNA SINGOLA CELLULA SEGNALANTE
RICEVE UN DEBOLE SEGNALE
AUTOCRINO



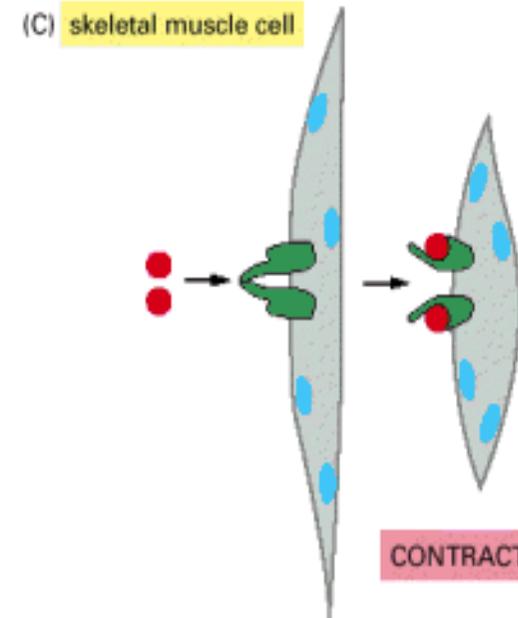
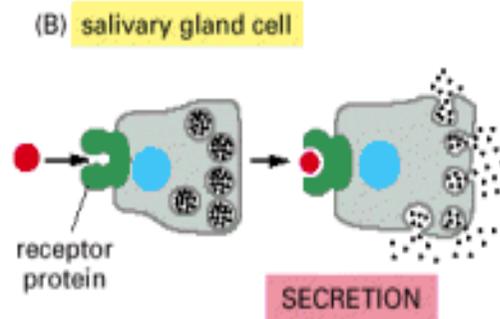
IN UN GRUPPO DI CELLULE
SEGNALANTI IDENTICHE, CIASCUNA
CELLULA RICEVE UN FORTE SEGNALE
AUTOCRINO



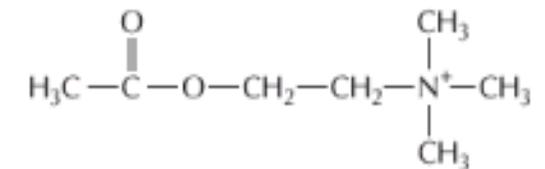
UNA STESSA MOLECOLA SEGNALE PUO' AVERE EFFETTI DIVERSI SU CELLULE BERSAGLIO DIVERSE



DECREASED RATE AND FORCE OF CONTRACTION

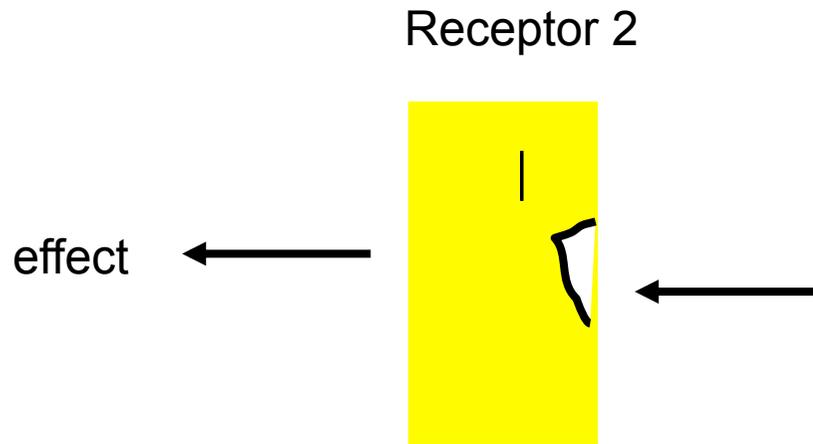


(D) acetylcholine



CARATTERISTICHE FONDAMENTALI DEI SISTEMI DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE

- ❖ Specificita'
- ❖ Elevata sensibilita'
 - affinita'
 - cooperativita'
 - amplificazione
- ❖ Desensibilizzazione\ adattamento
- ❖ Integrazione



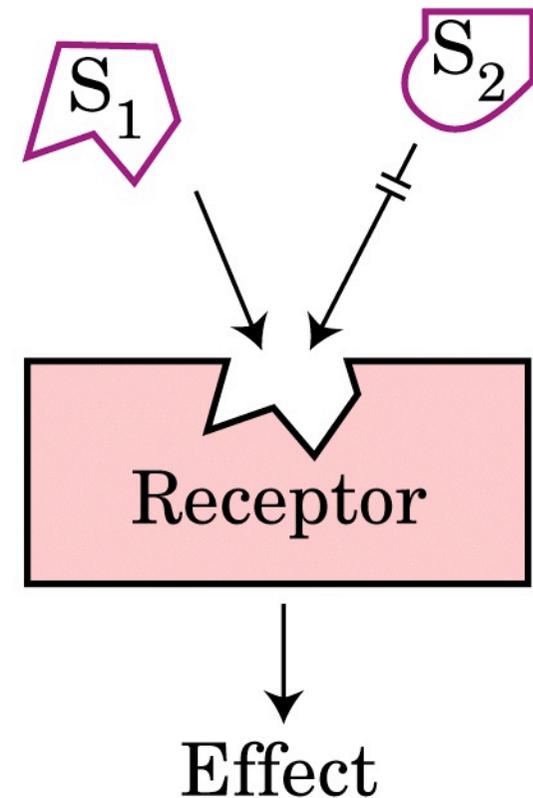
(a) Specificity

Alcune molecole segnale
Sono complementari al sito di
legame sul recettore; altre non
Possono adattarsi al sito.

.... ma anche ridondanza e promiscuità:

- uno stesso ligando può legare diversi recettori
- uno stesso recettore può legare diversi ligandi

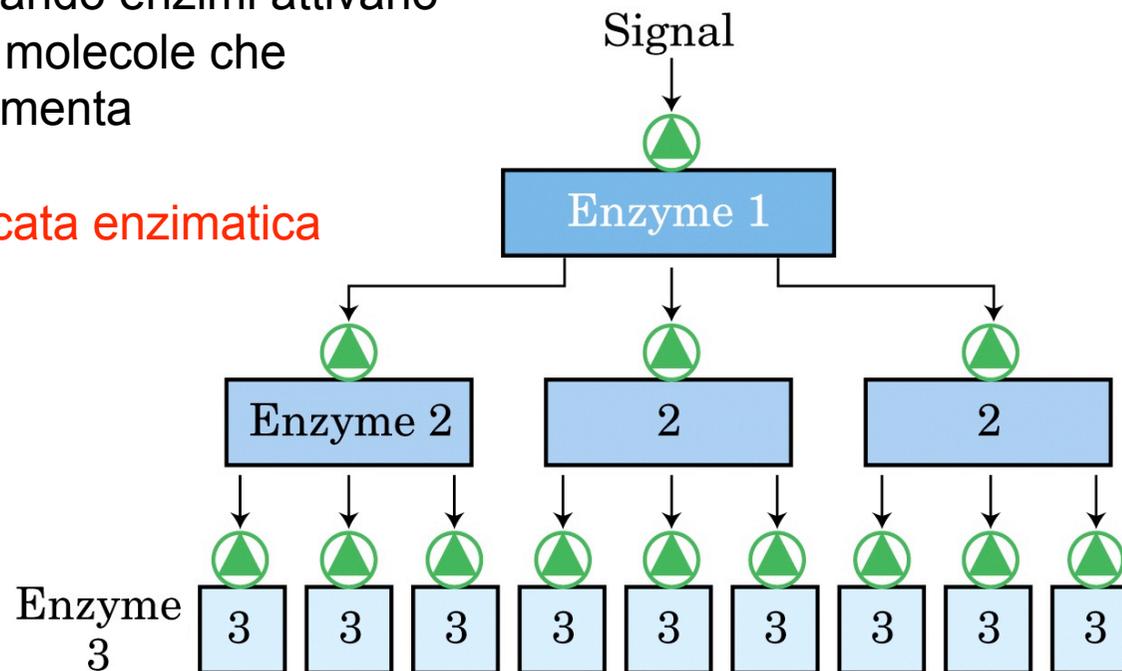
Es. adrenalina/noradrenalina, acetilcolina, alcuni
recettori per fattori di crescita e ormoni



Alta affinita': puo' essere espressa dalla costante di dissociazione K_d (10^{-10} M)

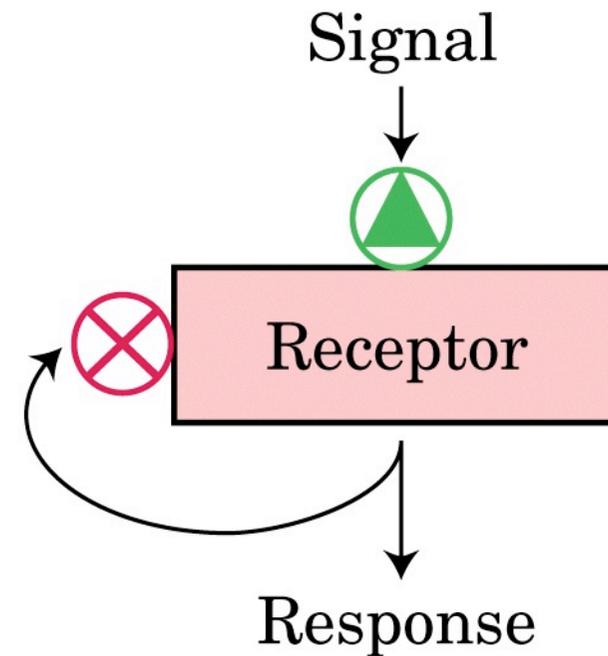
Cooperativita': determina una grande variazione nello stato di attivazione del recettore in risposta ad una piccola variazione della concentrazione del ligando

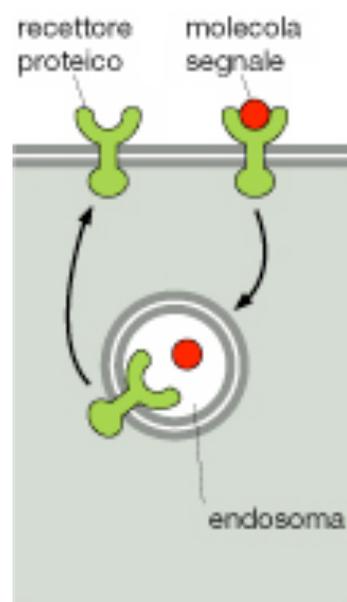
Amplificazione: quando enzimi attivano enzimi, il numero di molecole che entrano in gioco aumenta geometricamente, generando una **cascata enzimatica**



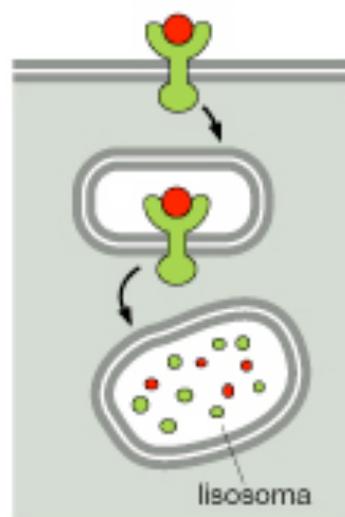
(c) Desensitization/Adaptation

L'attivazione del recettore innesca un circuito retroattivo che spegne il recettore o lo rimuove dalla superficie

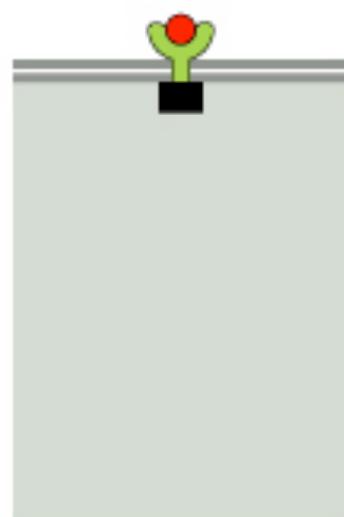




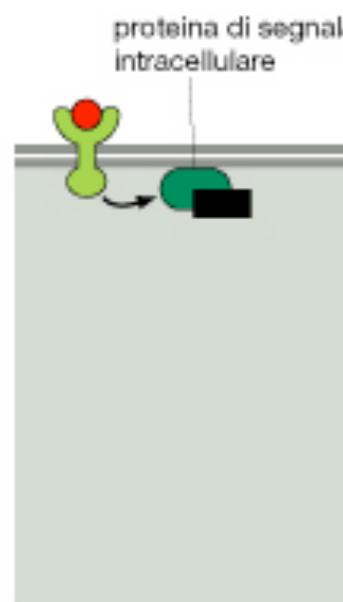
SEQUESTRO
DEL RECETTORE



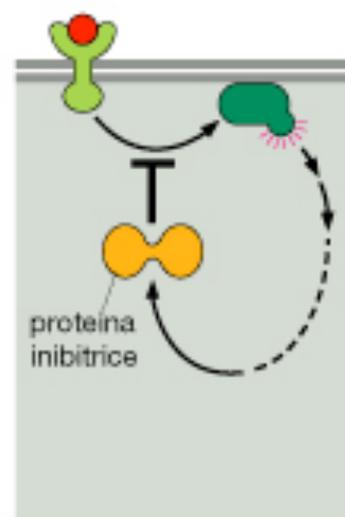
DOWN-REGOLAZIONE
DEL RECETTORE



INATTIVAZIONE
DEL RECETTORE



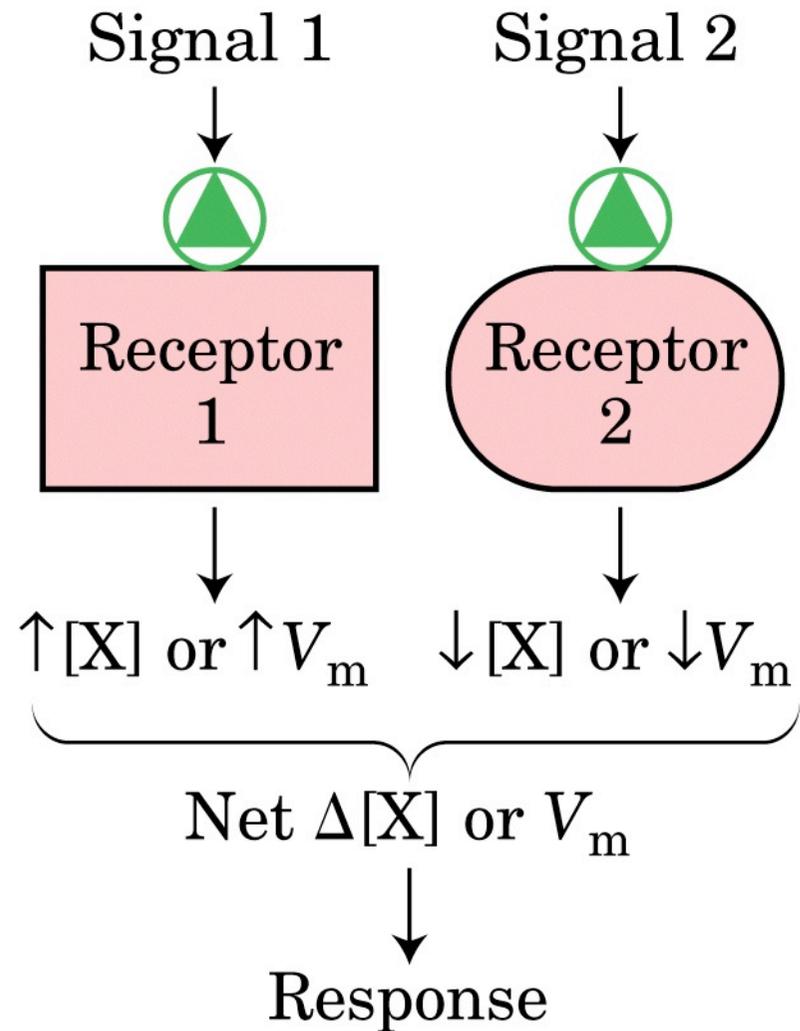
INATTIVAZIONE
DELLA PROTEINA
DI SEGNALAZIONE



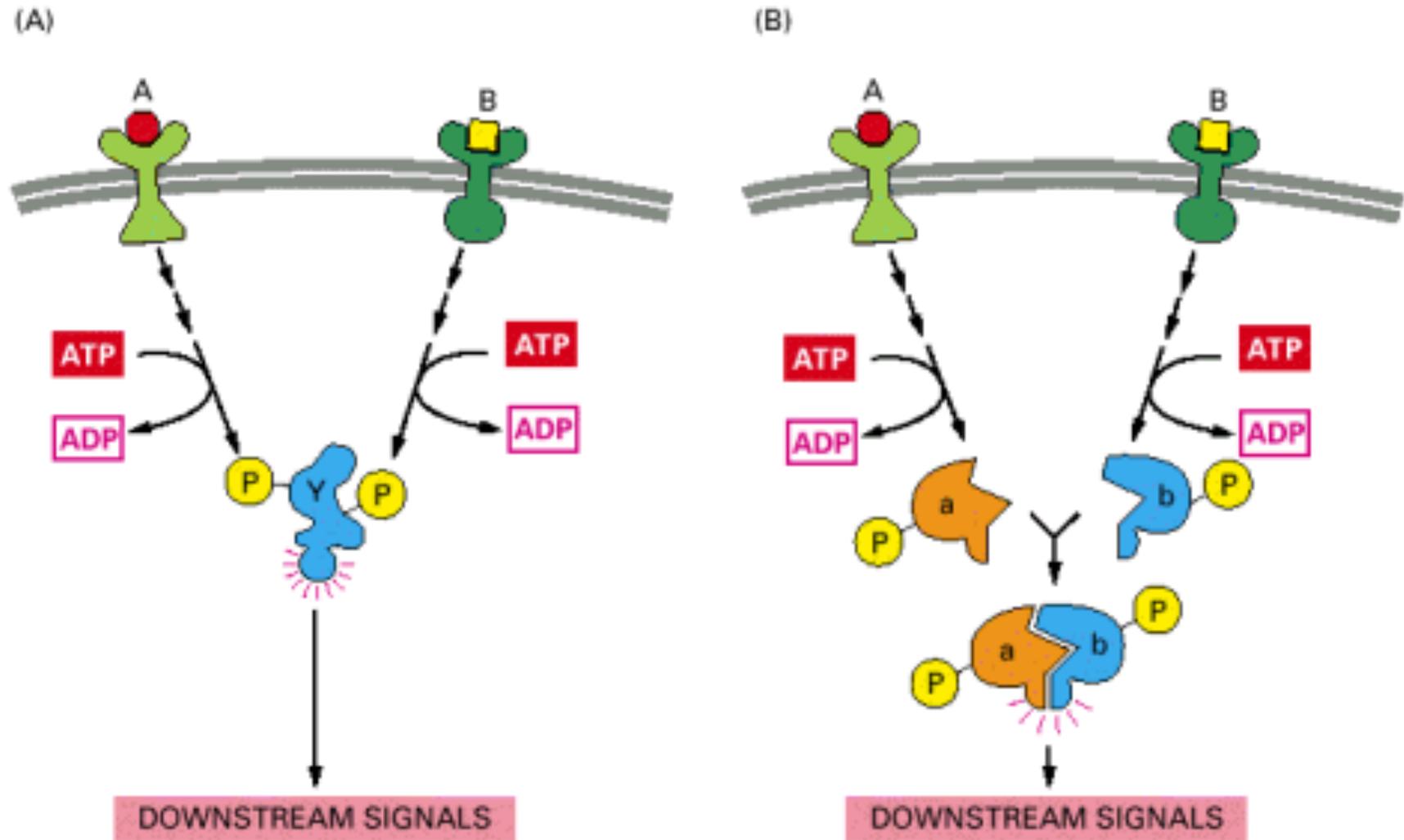
PRODUZIONE DI UNA
PROTEINA INIBITRICE

(d) Integration

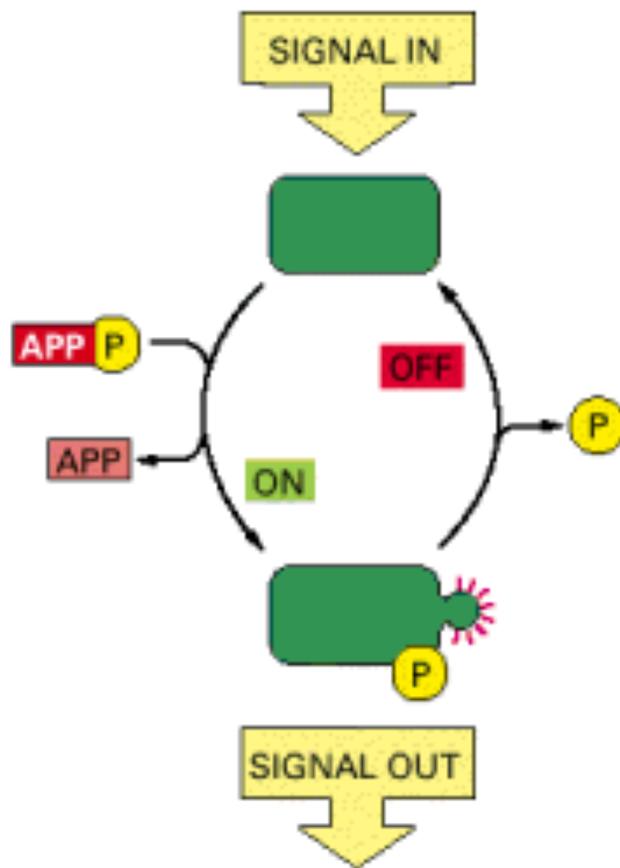
Quando due segnali hanno effetti opposti su una caratteristica metabolica, come la concentrazione di un secondo messaggero X o il potenziale di membrana V_m , il risultato finale è un segnale integrato da entrambi i recettori



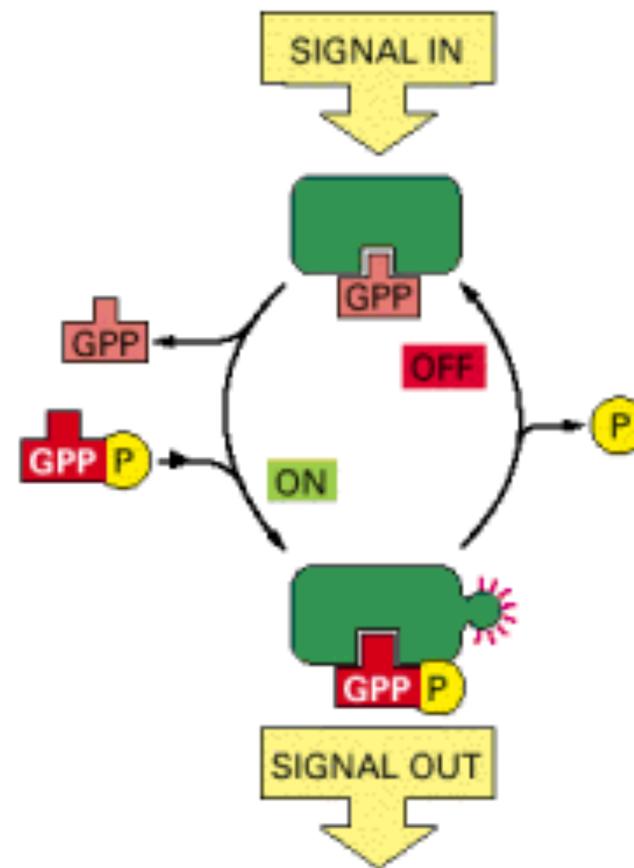
Integrazione del segnale



Proteine che agiscono da interruttori molecolari

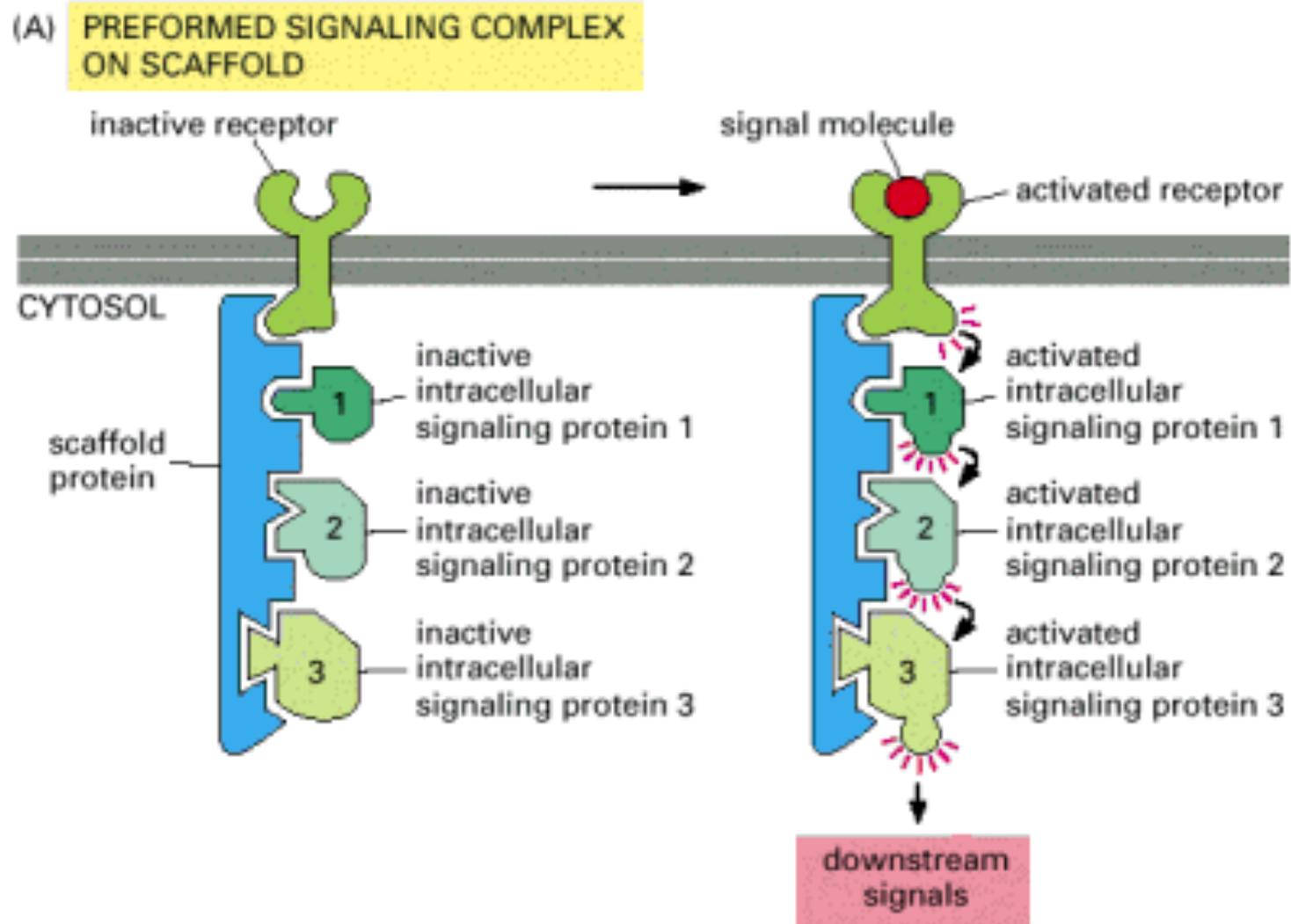


(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION

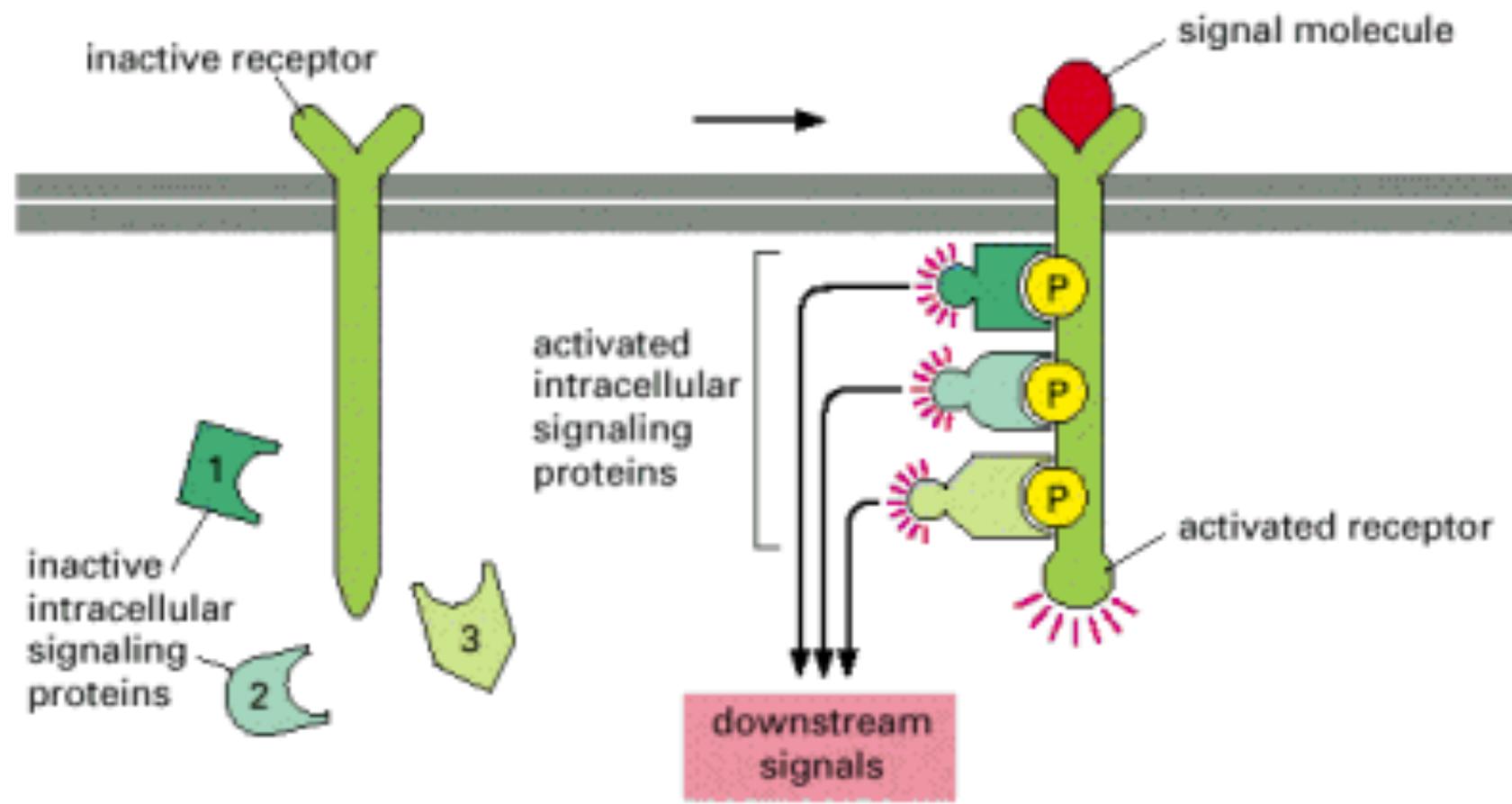


(B) SIGNALING BY GTP-BINDING PROTEIN

Due tipi di COMPLESSI DI SEGNALAZIONE intracellulare

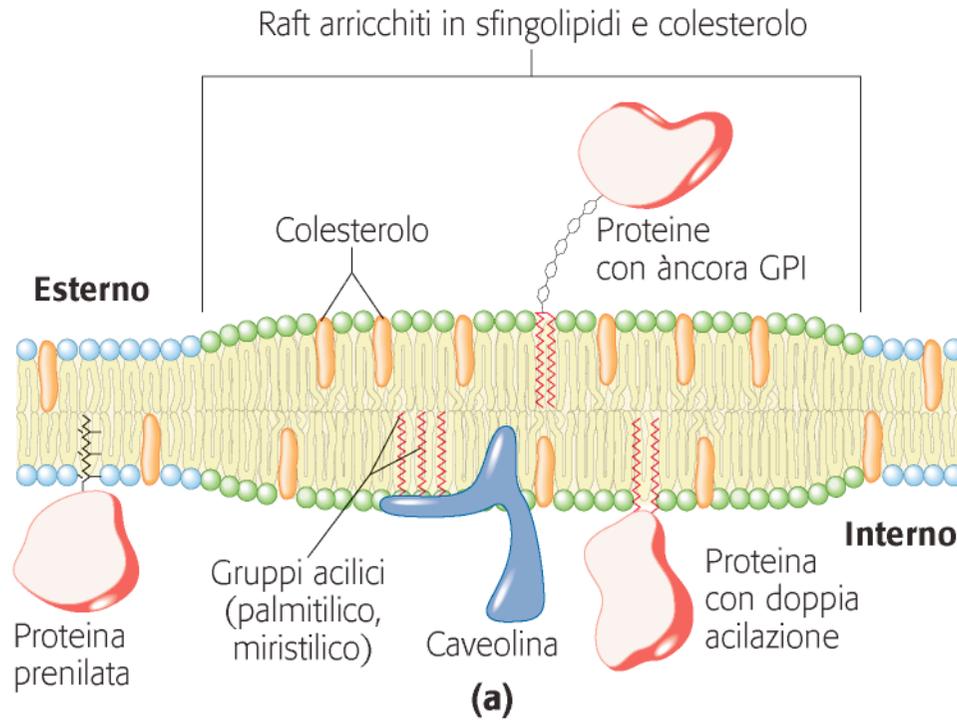


(B) ASSEMBLY OF SIGNALING COMPLEX FOLLOWING RECEPTOR ACTIVATION

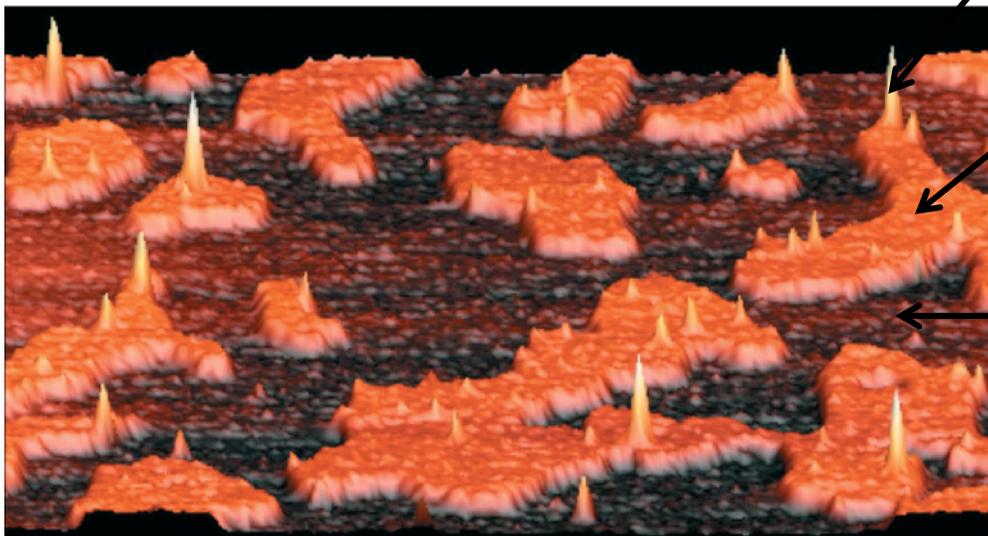


Aumentano la velocità, l'efficienza e la specificità della risposta

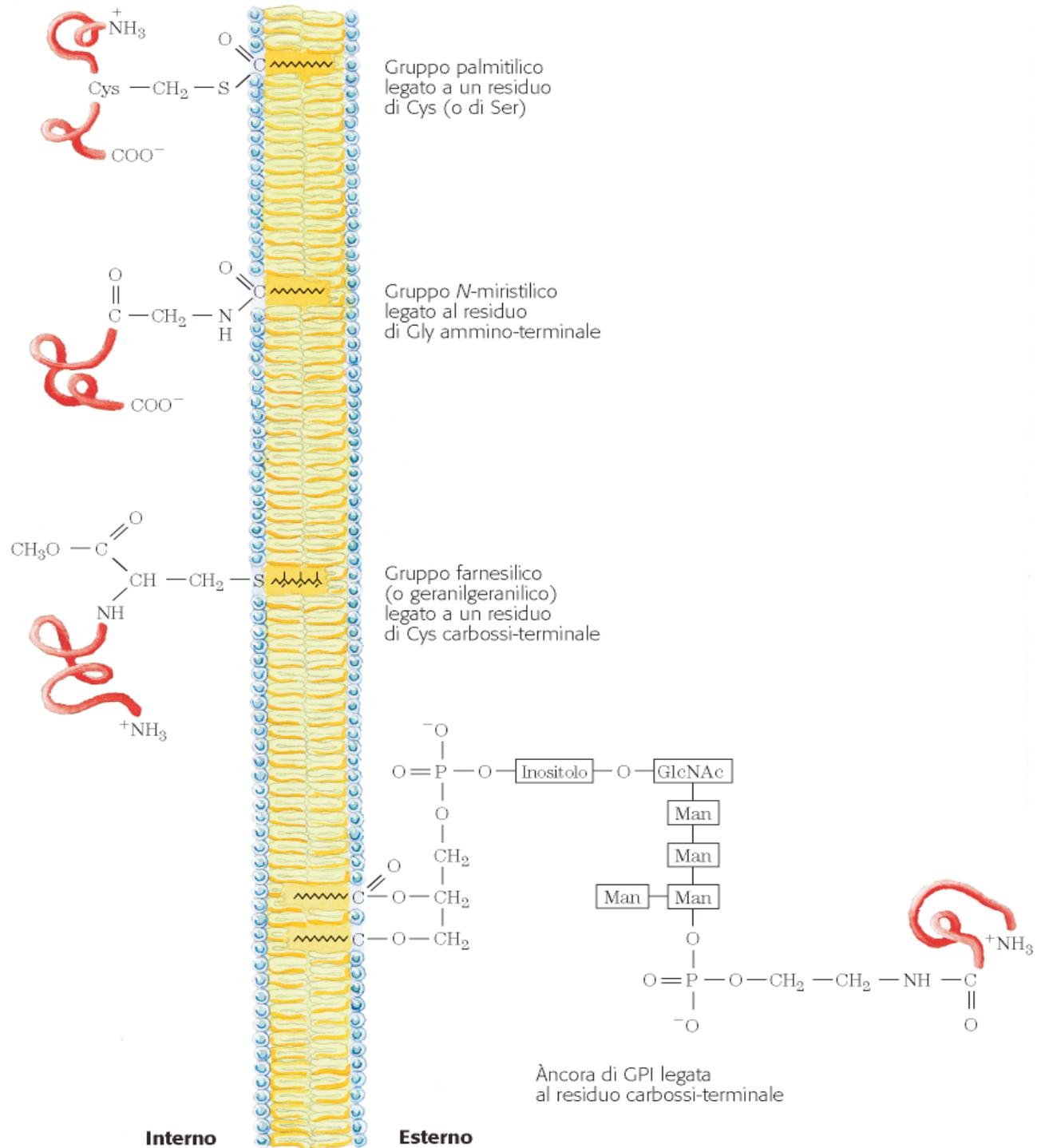
RAFT LIPIDICI



Proteine con ancore GPI
(glicosilfosfatidilinositolo)



(b) (Immagine al microscopio a forza atomica)



MODULI PROTEICI **NELLE MOLECOLE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE**

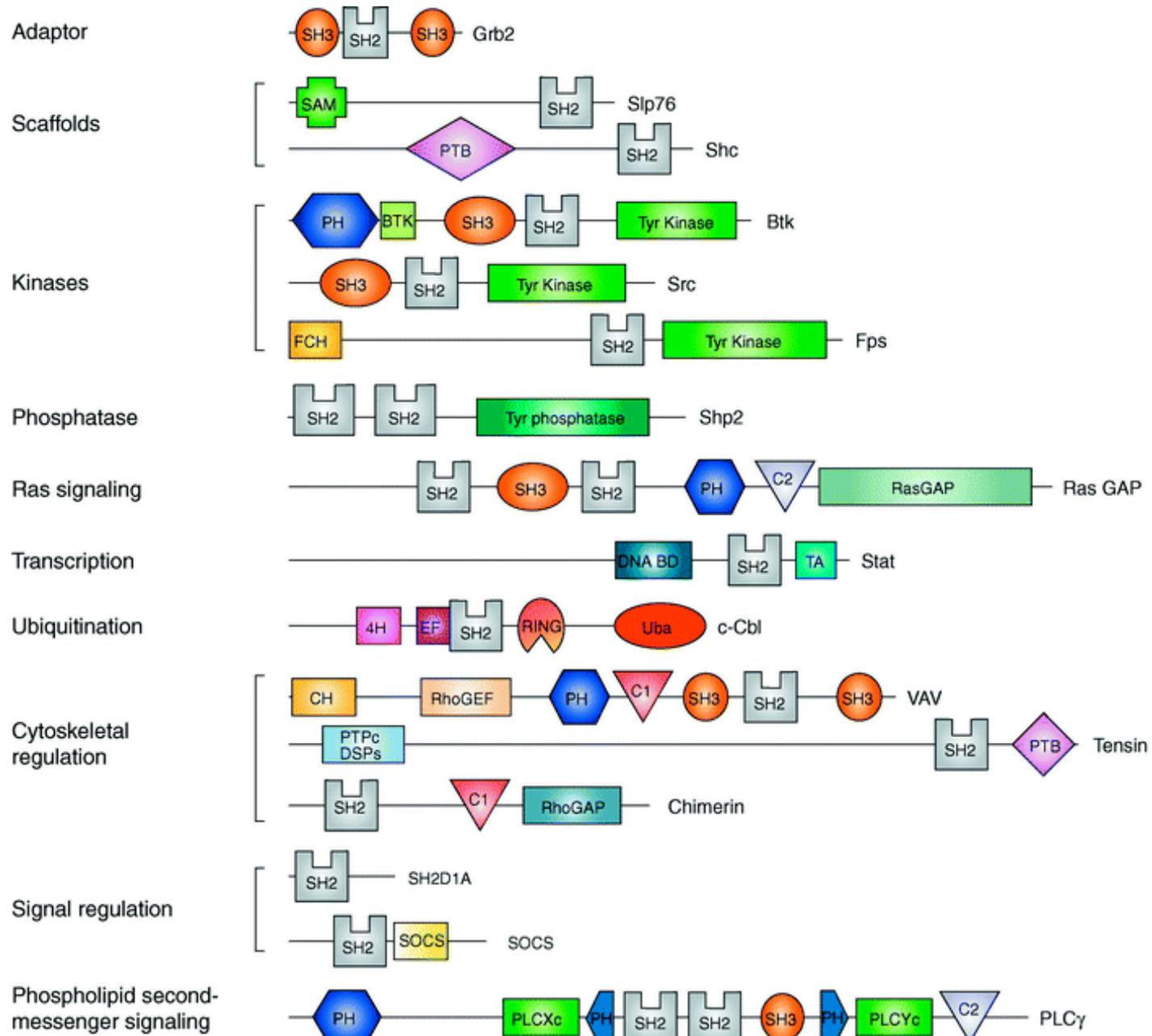
Domini SH₂ (Src Homology 2): regione conservata di circa 100 amminoacidi che riconosce residui di tirosina fosforilata

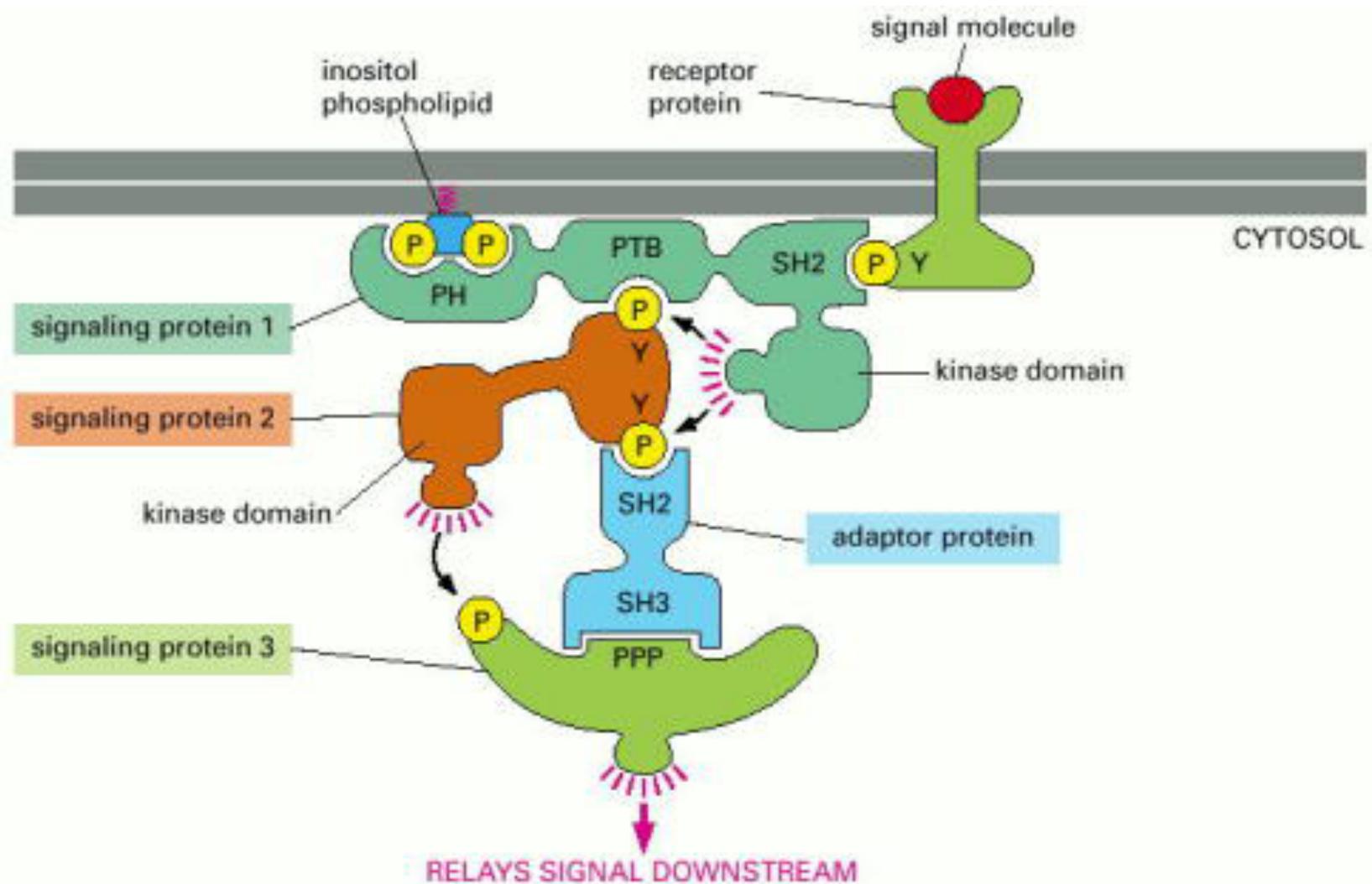
Domini PTB (PhosphoTyrosine Binding protein): regione che riconosce tirosine fosforilate. In una particolare sequenza peptidica dell'estremità N-terminale di recettori o proteine intracellulari.

Domini SH₃ (Src Homology 3): regione conservata di circa 60 amminoacidi che riconosce sequenze amminoacidiche ricche in prolina

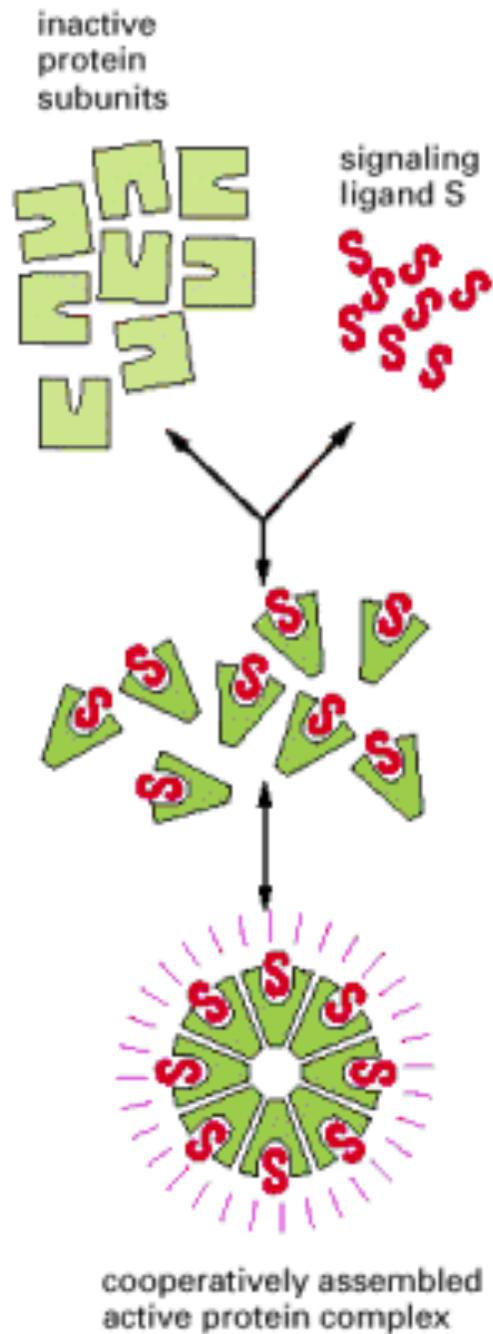
Domini PH (Pleckstrin Homology): riconoscono gruppi di testa carichi di specifici inositolo fosfolipidi fosforilati presenti sulla membrana plasmatica

Domini PDZ: riconoscono residui amminoacidici all'estremità C-terminale di proteine bersaglio





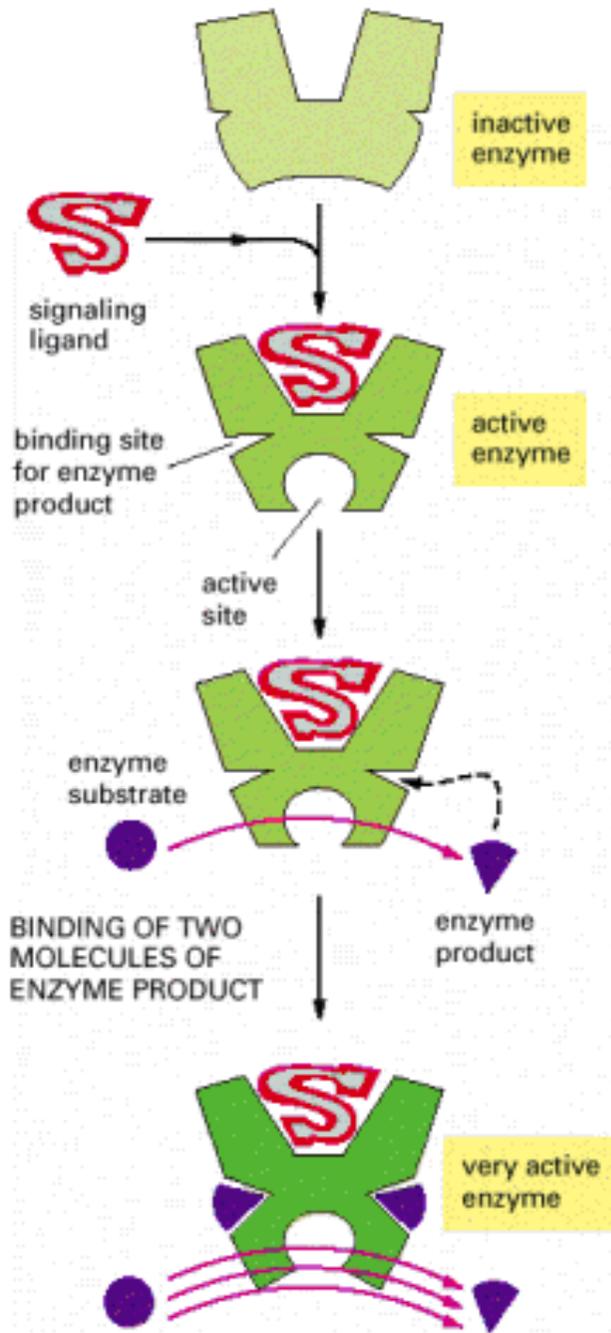
BINDING DOMAIN	MOTIF RECOGNIZED
PH = Pleckstrin homology domain	= phosphorylated inositol phospholipid
PTB = phosphotyrosine-binding domain	= phosphotyrosine
SH2 = Src homology 2 domain	= proline-rich motif
SH3 = Src homology 3 domain	



Esempio di meccanismo di segnalazione

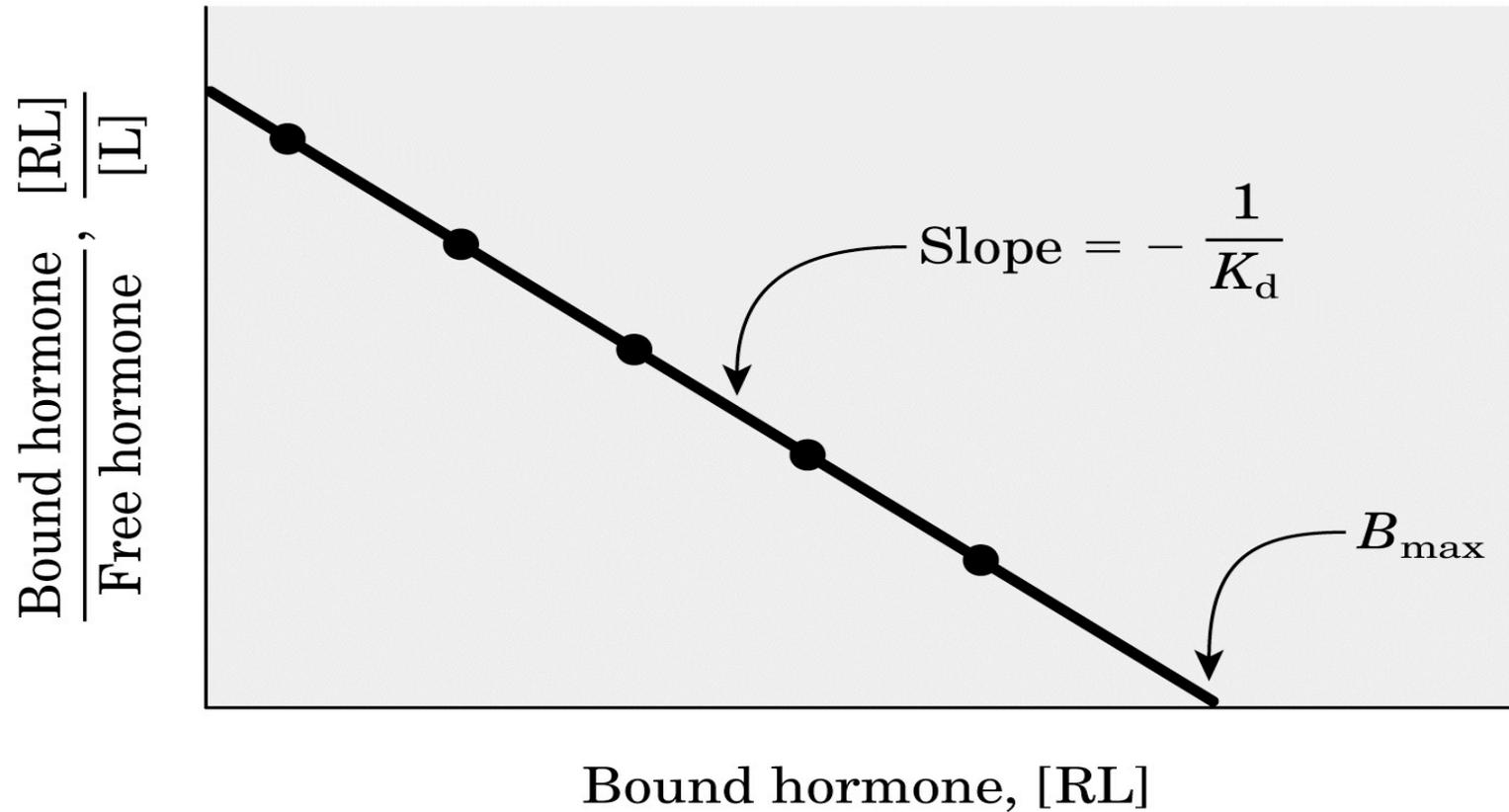
con una risposta ripida del tipo

a soglia



Meccanismo
a feedback positivo

GRAFICO DI SCATCHARD – quantifica l'interazione ligando\recettore



B_{\max} : numero totale dei siti di legame

K_d : costante di dissociazione