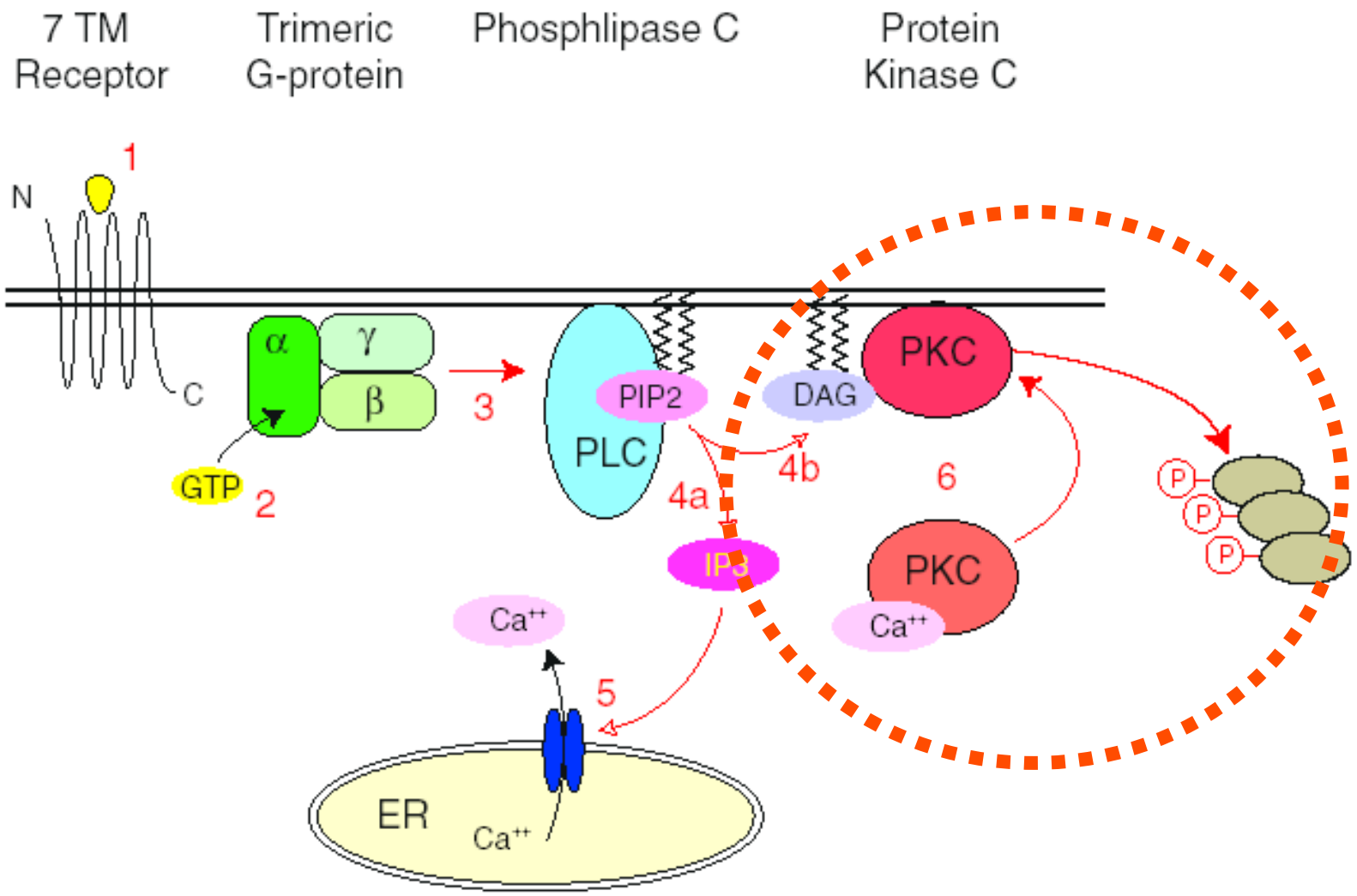
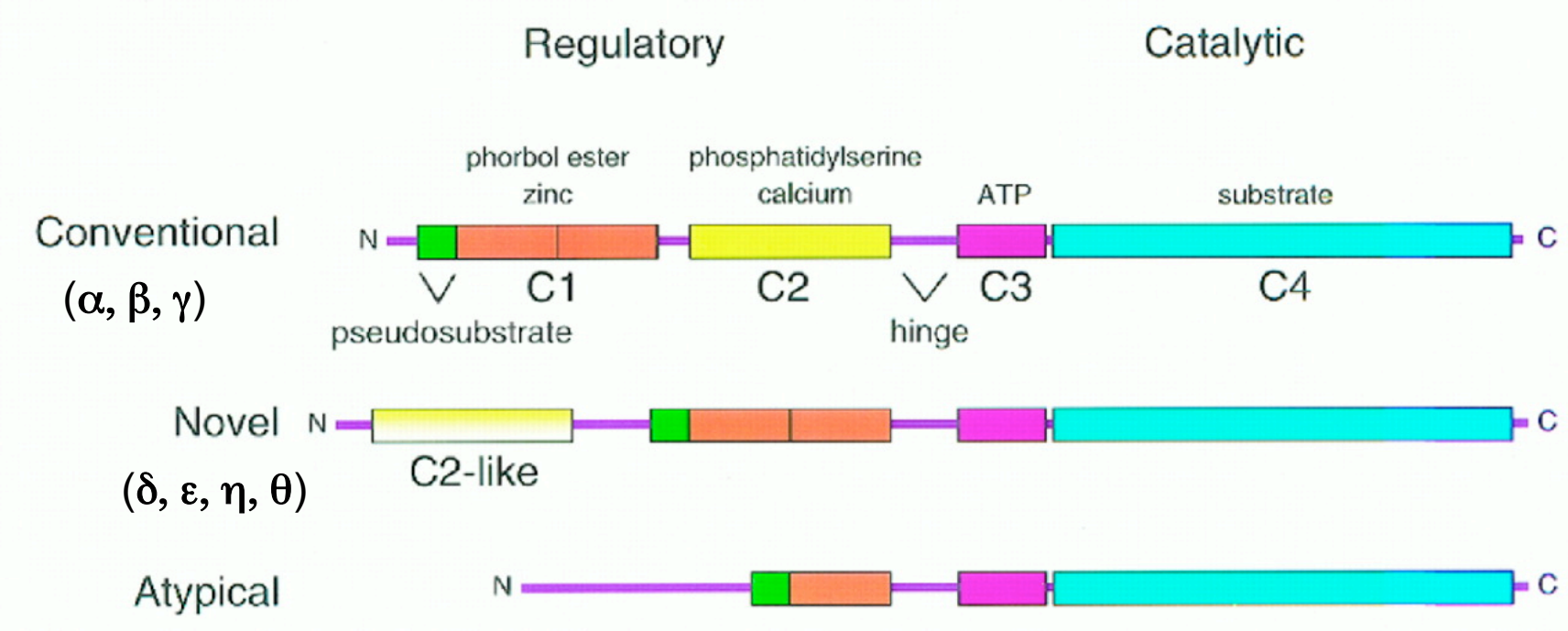
Protein kinase C (PKC)
a valle di PLC


7 TM Receptor
Trimeric G-protein
Phosphlipase C
Protein Kinase C
1
N
C
α
γ
β
GTP
2
3
PIP2
PLC
DAG
PKC
4a
4b
IP3
6
PKC
Ca++
Ca++
5
ER
Ca++
P
P
P

PROTEIN KINASE C (PKC) ISOFORMS



Substrati della PKC

✓ Fosforila **canali ionici** nelle cellule nervose ⇨ Altera l'eccitabilità della membrana plasmatica

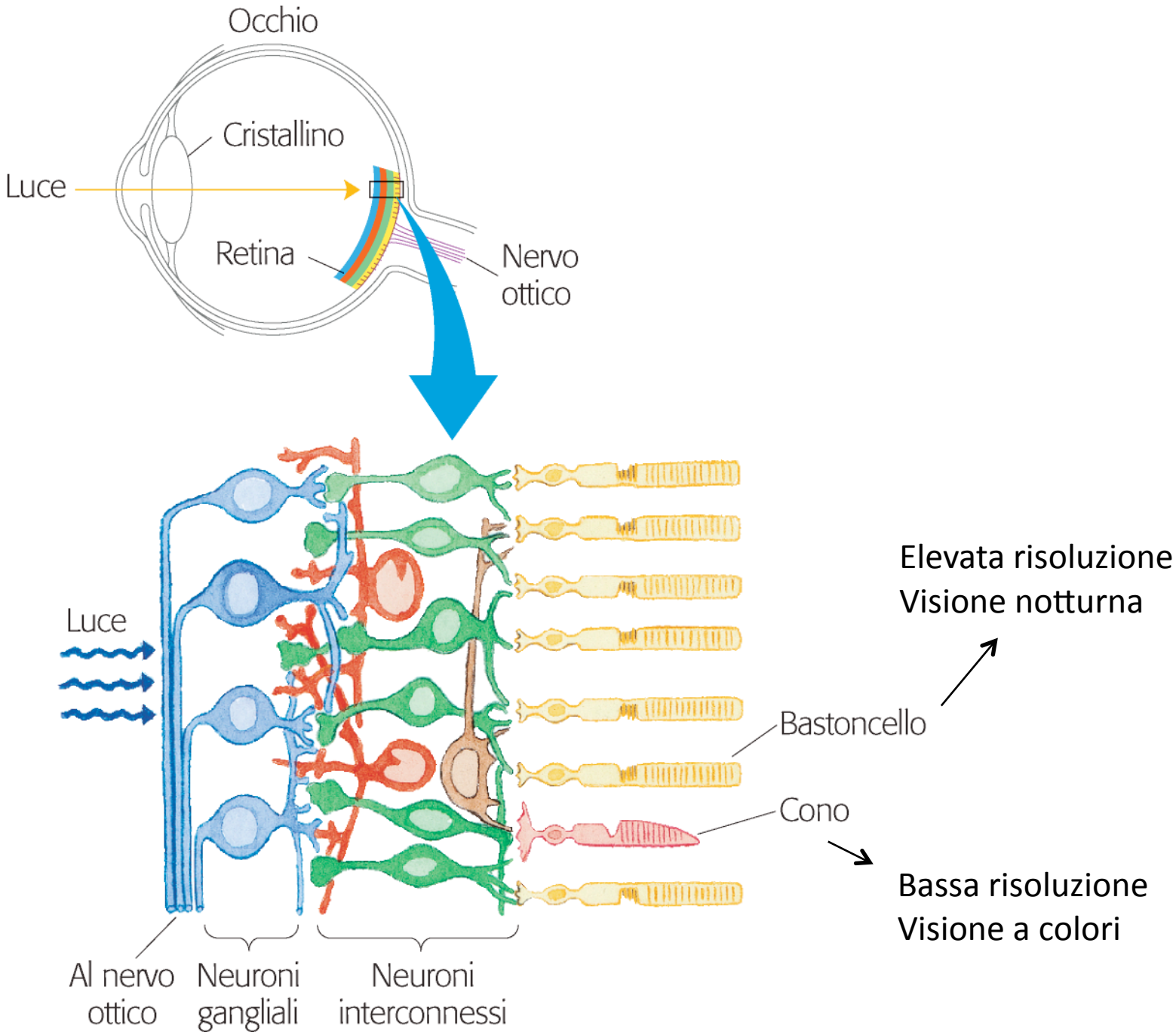
✓ Aumenta la **trascrizione** di geni specifici

↗ Fosforilazione di una proteina citosolica (MAPK) che attiva una proteina regolatrice della trascrizione (Elk-1)

↘ Fosforilazione di Ik-B che rilascia la proteina regolatrice di geni NF-kB che migra nel nucleo e attiva la trascrizione di geni specifici

LA BIOCHIMICA DEI SENSI

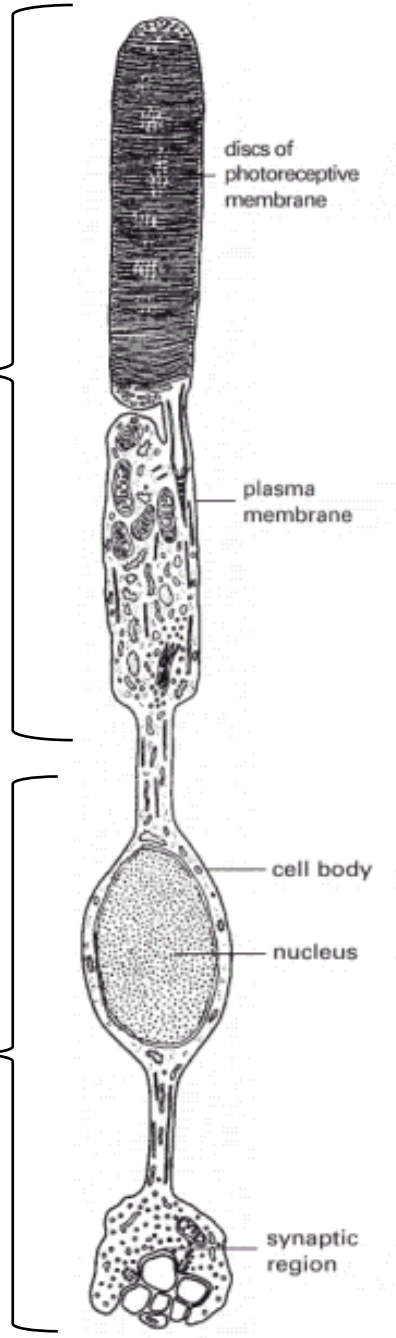
LA VISIONE

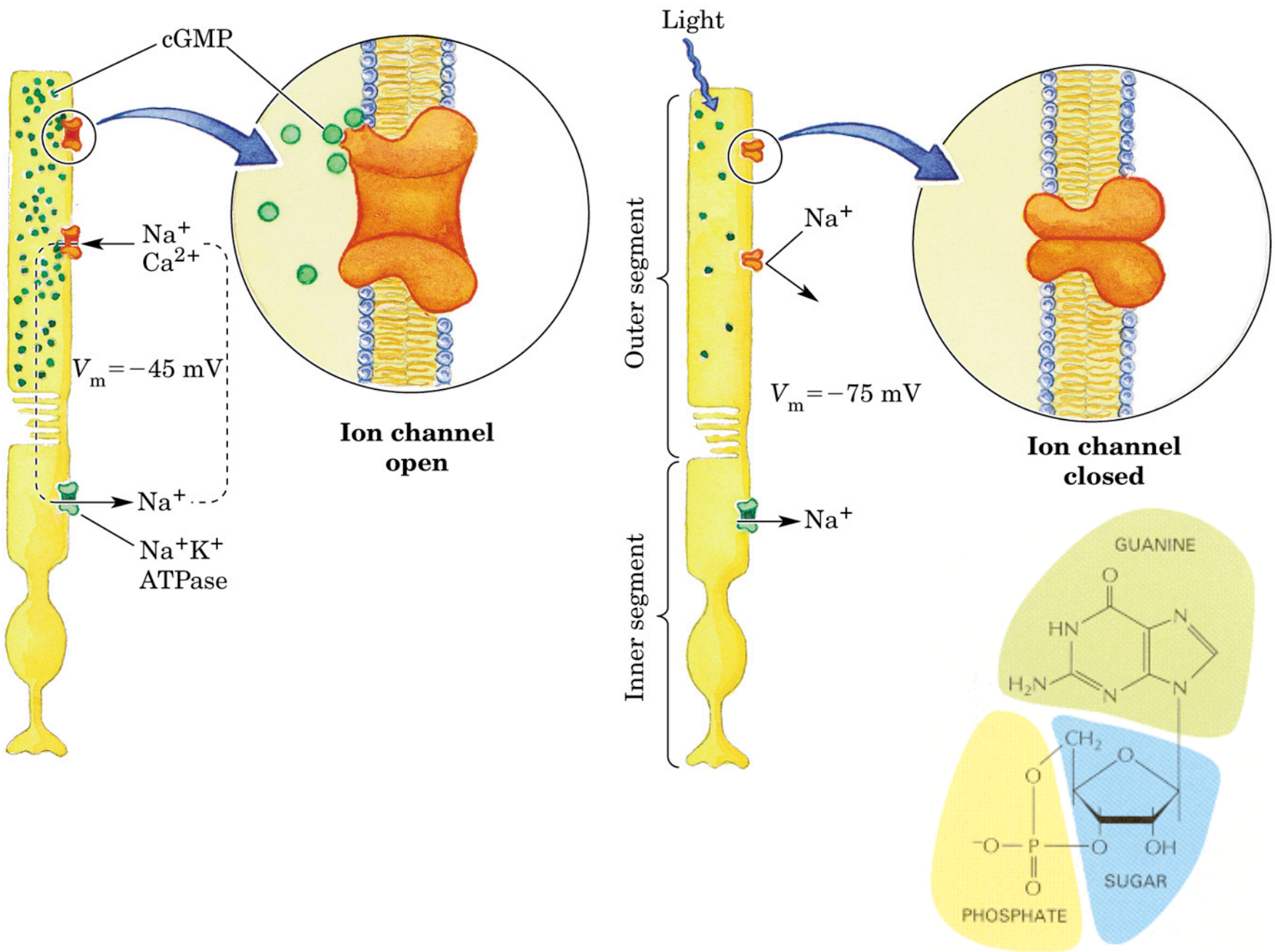

Occhio
Cristallino
Luce
Retina
Nervo ottico
Luce
Bastoncello
Cono
Elevata risoluzione
Visione notturna
Bassa risoluzione
Visione a colori
Al nervo ottico
Neuroni gangliali
Neuroni interconnessi

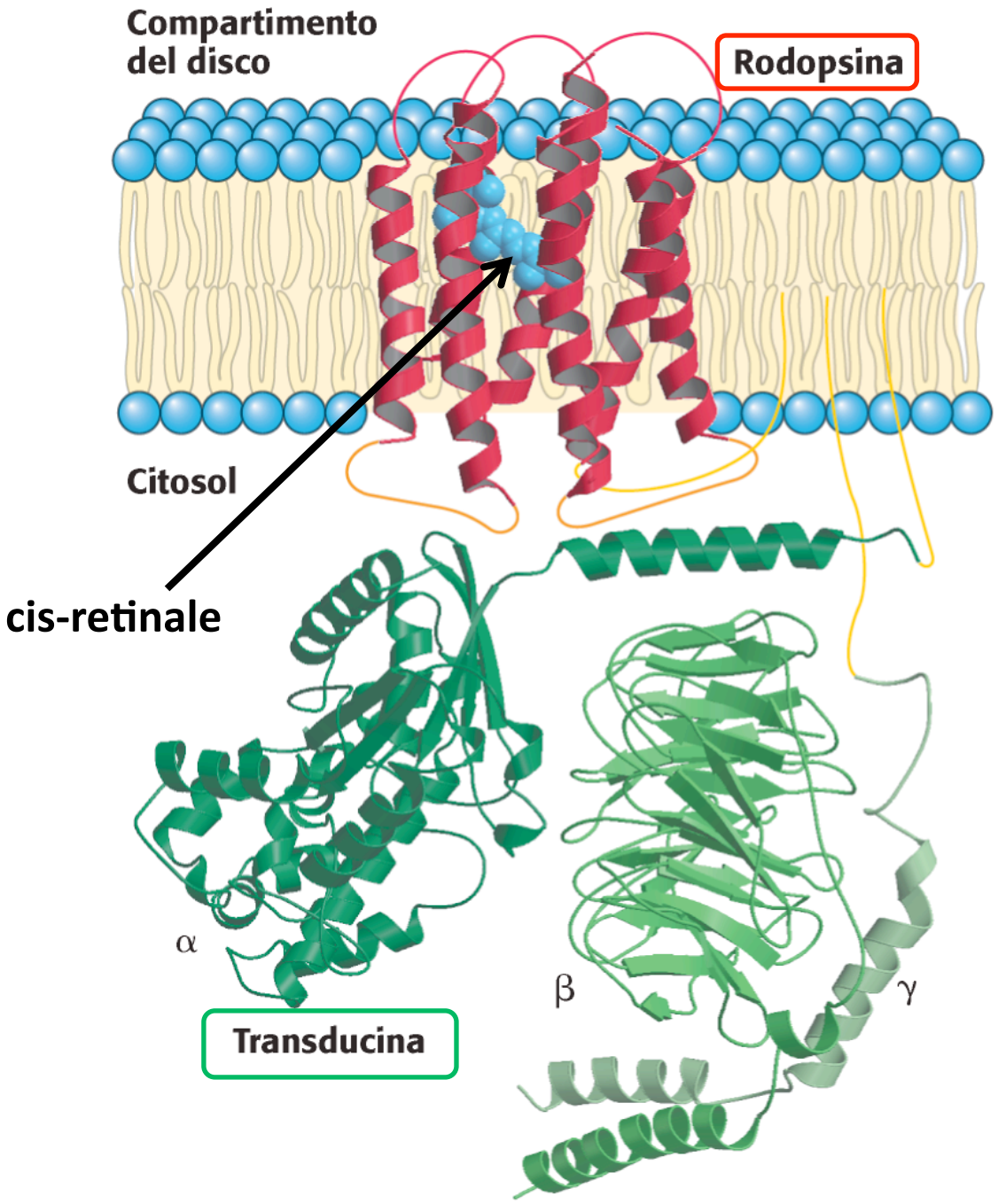
BASTONCELLO

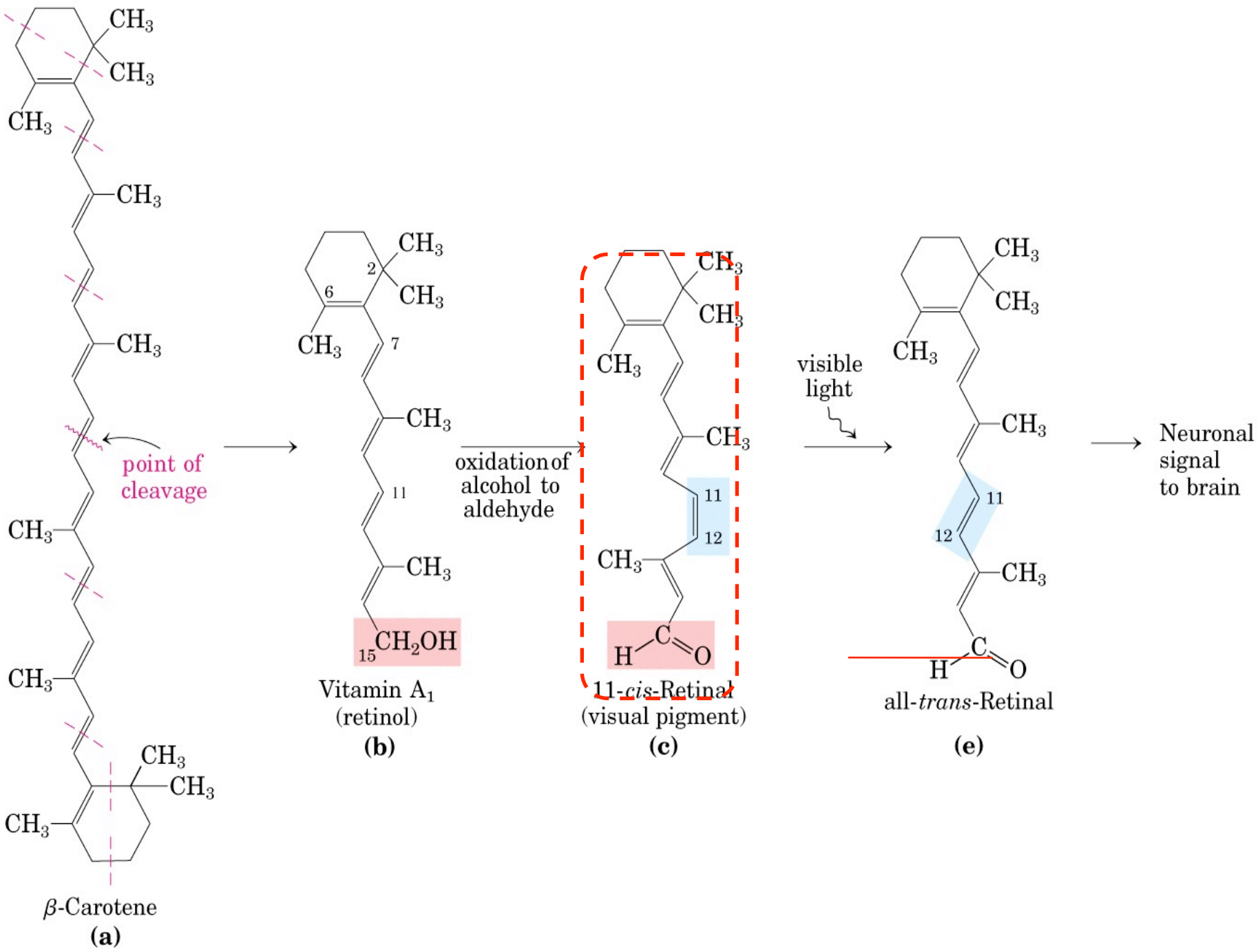
Segmento esterno

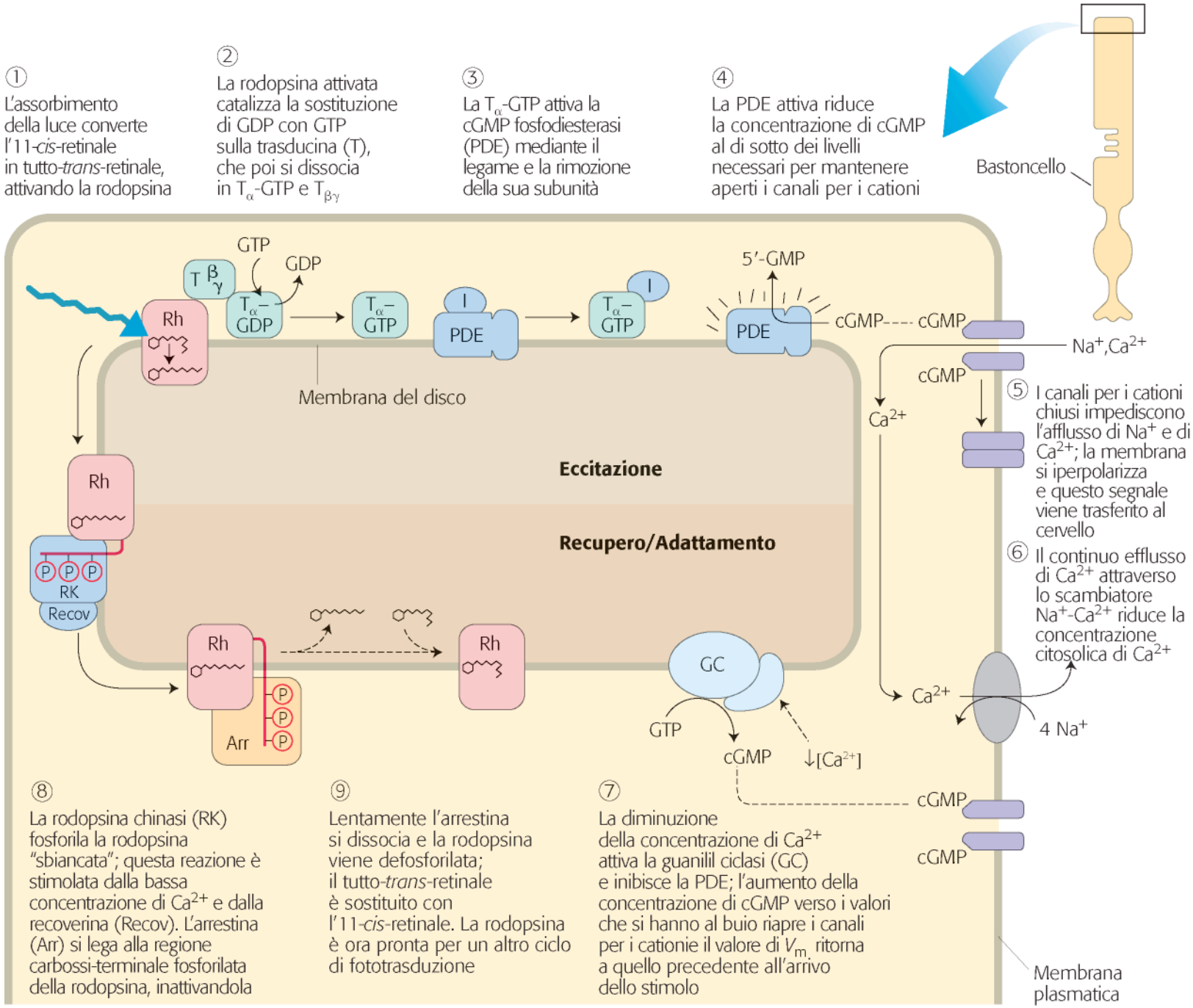
Segmento interno

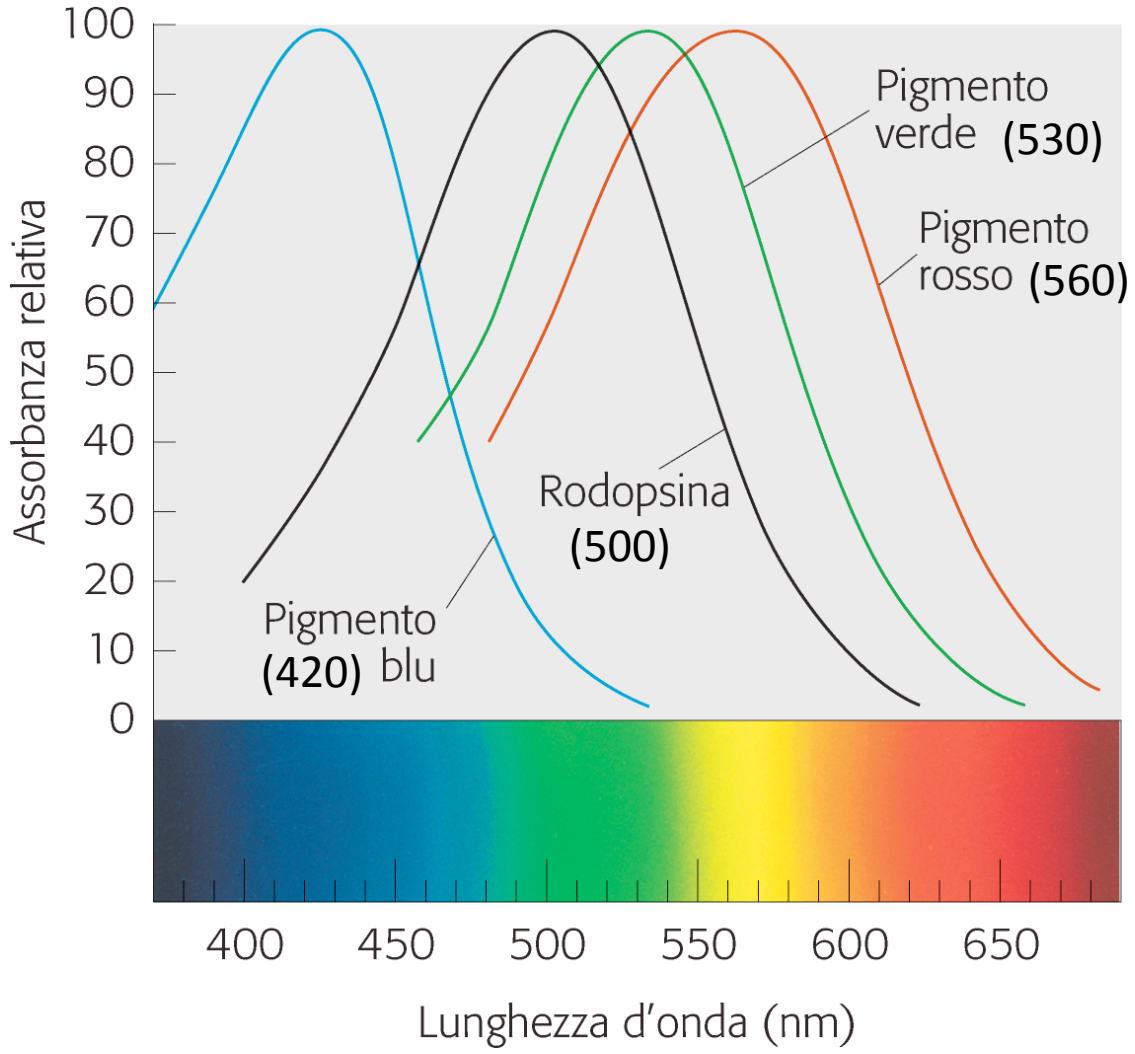



cGMP
Na+
Ca2+
Vm = −45 mV
Na+
Na+K+
ATPase
Ion channel
open
Light
Outer segment
Inner segment
Na+
Vm = −75 mV
Na+
Ion channel
closed
GUANINE
PHOSPHATE
SUGAR


Compartimento
del disco
Rodopsina
Citosol
cis-retinale
α
β
γ
Transducina


CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
point of cleavage
β-Carotene
(a)
2
6
7
11
15
CH2OH
Vitamin A1
(retinol)
(b)
oxidation of alcohol to aldehyde
11
12
H
C
O
11-cis-Retinal
(visual pigment)
(c)
visible light
all-trans-Retinal
(e)
Neuronal signal to brain

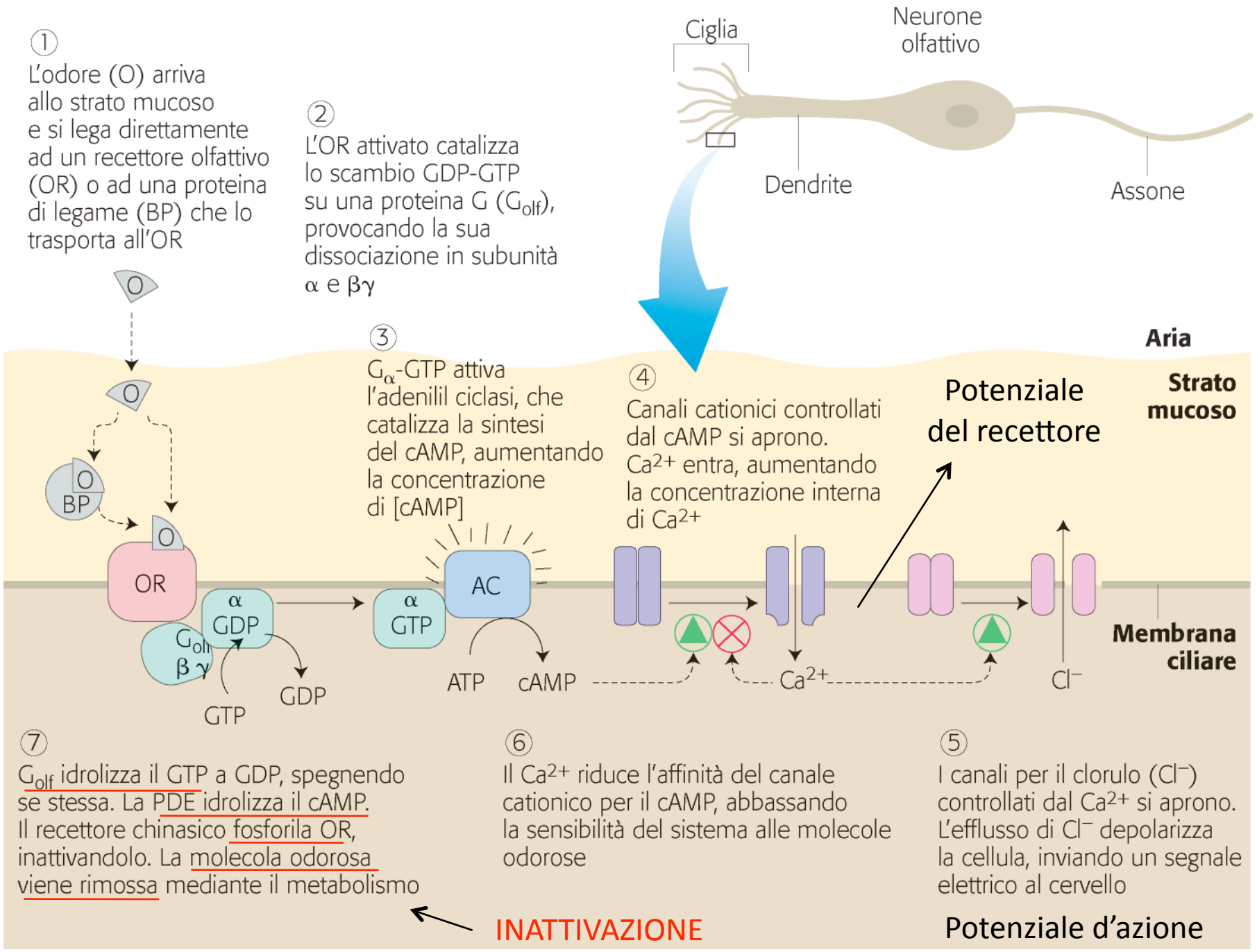

① L'assorbimento della luce converte l'11-*cis*-retinale in tutto-*trans*-retinale, attivando la rodopsina
② La rodopsina attivata catalizza la sostituzione di GDP con GTP sulla trasducina (T), che poi si dissocia in T_α-GTP e $T_{\beta\gamma}$
③ La T_α-GTP attiva la cGMP fosfodiesterasi (PDE) mediante il legame e la rimozione della sua subunità
④ La PDE attiva riduce la concentrazione di cGMP al di sotto dei livelli necessari per mantenere aperti i canali per i cationi
Bastoncello
GTP
GDP
$T_{\beta\gamma}$
T_α–GDP
T_α–GTP
Rh
I
PDE
5′-GMP
cGMP
Membrana del disco
Eccitazione
Recupero/Adattamento
Na^+,Ca^{2+}
Ca^{2+}
⑤ I canali per i cationi chiusi impediscono l'afflusso di Na^+ e di Ca^{2+}; la membrana si iperpolarizza e questo segnale viene trasferito al cervello
⑥ Il continuo efflusso di Ca^{2+} attraverso lo scambiatore Na^+-Ca^{2+} riduce la concentrazione citosolica di Ca^{2+}
4 Na^+
P
RK
Recov
Arr
GC
↓[Ca^{2+}]
⑦ La diminuzione della concentrazione di Ca^{2+} attiva la guanilil ciclasi (GC) e inibisce la PDE; l'aumento della concentrazione di cGMP verso i valori che si hanno al buio riapre i canali per i cationi e il valore di V_m ritorna a quello precedente all'arrivo dello stimolo
⑧ La rodopsina chinasi (RK) fosforila la rodopsina "sbiancata"; questa reazione è stimolata dalla bassa concentrazione di Ca^{2+} e dalla recoverina (Recov). L'arrestina (Arr) si lega alla regione carbossi-terminale fosforilata della rodopsina, inattivandola
⑨ Lentamente l'arrestina si dissocia e la rodopsina viene defosforilata; il tutto-*trans*-retinale è sostituito con l'11-*cis*-retinale. La rodopsina è ora pronta per un altro ciclo di fototrasduzione
Membrana plasmatica



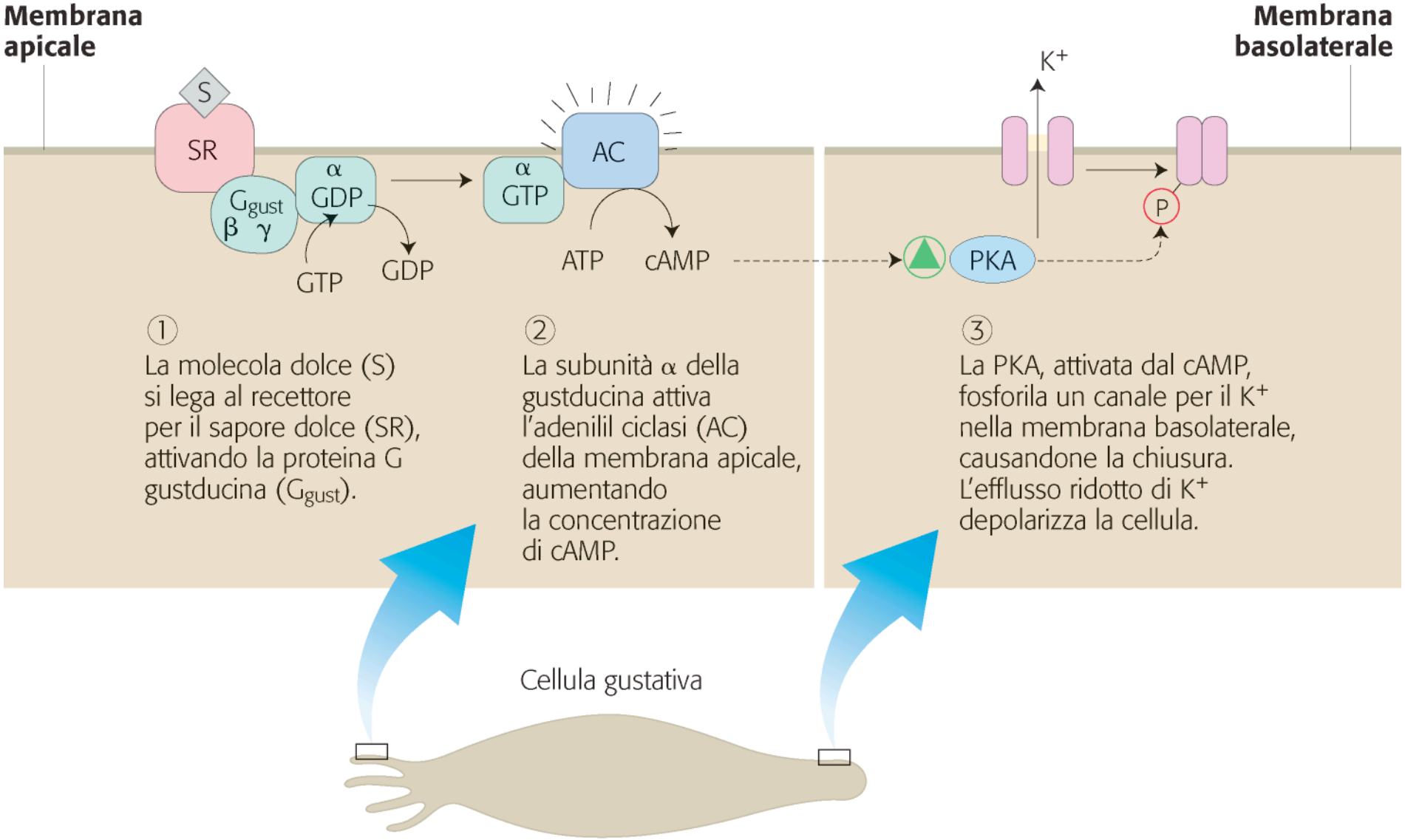
(Spettro visibile dell'uomo: 380-750 nm)

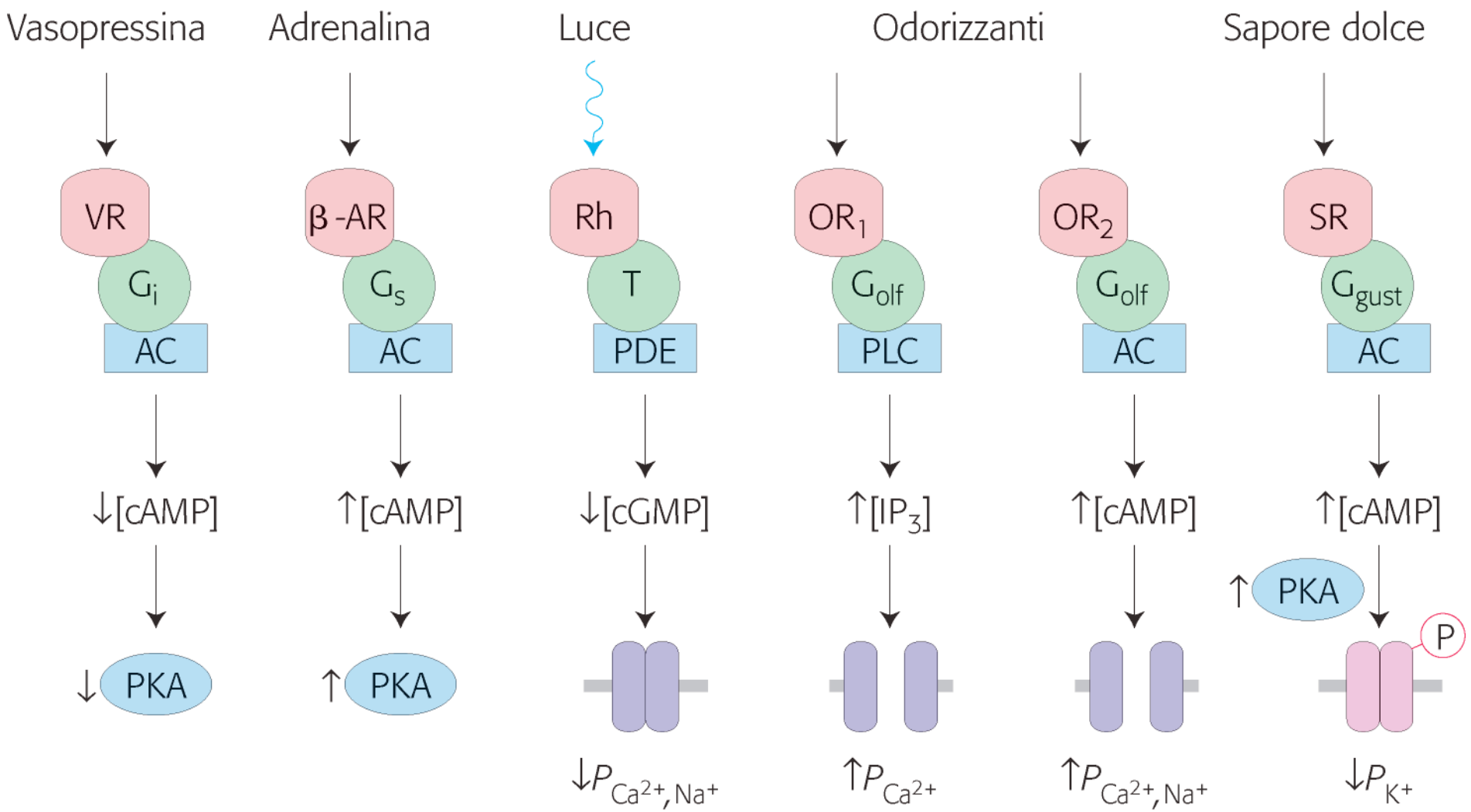
I VARI TIPI DI CECITA' AI COLORI DIPENDONO DA MUTAZIONI DIVERSE A CARICO DELL'OPSINA

OLFATTO


① L'odore (O) arriva allo strato mucoso e si lega direttamente ad un recettore olfattivo (OR) o ad una proteina di legame (BP) che lo trasporta all'OR
② L'OR attivato catalizza lo scambio GDP-GTP su una proteina G (G_{olf}), provocando la sua dissociazione in subunità α e βγ
③ G_α-GTP attiva l'adenilil ciclasi, che catalizza la sintesi del cAMP, aumentando la concentrazione di [cAMP]
④ Canali cationici controllati dal cAMP si aprono. Ca^{2+} entra, aumentando la concentrazione interna di Ca^{2+}
⑤ I canali per il clorulo (Cl^-) controllati dal Ca^{2+} si aprono. L'efflusso di Cl^- depolarizza la cellula, inviando un segnale elettrico al cervello
⑥ Il Ca^{2+} riduce l'affinità del canale cationico per il cAMP, abbassando la sensibilità del sistema alle molecole odorose
⑦ G_{olf} idrolizza il GTP a GDP, spegnendo se stessa. La PDE idrolizza il cAMP. Il recettore chinasico fosforila OR, inattivandolo. La molecola odorosa viene rimossa mediante il metabolismo
Ciglia
Neurone olfattivo
Dendrite
Assone
Aria
Strato mucoso
Membrana ciliare
O
BP
OR
α GDP
G_{olf} βγ
GTP
GDP
α GTP
AC
ATP
cAMP
Ca^{2+}
Cl^-
Potenziale del recettore
INATTIVAZIONE
Potenziale d'azione

GUSTO


Membrana apicale
Membrana basolaterale
S
SR
Ggust
β γ
α
GDP
GTP
GDP
α
GTP
AC
ATP
cAMP
K+
P
PKA
1
La molecola dolce (S) si lega al recettore per il sapore dolce (SR), attivando la proteina G gustducina (Ggust).
2
La subunità α della gustducina attiva l'adenilil ciclasi (AC) della membrana apicale, aumentando la concentrazione di cAMP.
3
La PKA, attivata dal cAMP, fosforila un canale per il K+ nella membrana basolaterale, causandone la chiusura. L'efflusso ridotto di K+ depolarizza la cellula.
Cellula gustativa


Vasopressina
VR
G_i
AC
↓[cAMP]
↓ PKA
Adrenalina
β -AR
G_s
AC
↑[cAMP]
↑ PKA
Luce
Rh
T
PDE
↓[cGMP]
$\downarrow P_{Ca^{2+},Na^{+}}$
Odorizzanti
OR_1
G_{olf}
PLC
↑[IP_3]
$\uparrow P_{Ca^{2+}}$
OR_2
G_{olf}
AC
↑[cAMP]
$\uparrow P_{Ca^{2+},Na^{+}}$
Sapore dolce
SR
G_{gust}
AC
↑[cAMP]
↑ PKA
P
$\downarrow P_{K^{+}}$