

Struttura e componenti chiave

16.1 Principi generali della segnalazione cellulare

La segnalazione cellulare è il processo mediante il quale le cellule ricevono, integrano e rispondono a segnali extracellulari, coordinando comportamento, omeostasi e funzioni tissutali.

Le cellule utilizzano prevalentemente **proteine preesistenti** per generare risposte rapide, attraverso modificazioni post-traduzionali reversibili (ad es., fosforilazione), mentre risposte più lente e durature coinvolgono la regolazione dell'espressione genica.

La comunicazione cellulare può avvenire secondo modalità differenti:

- **autocrina**, in cui la cellula risponde a segnali che essa stessa produce;
- **paracrina**, in cui il segnale agisce su cellule vicine;
- **endocrina**, mediata da ormoni trasportati nel circolo sanguigno;
- **contatto-dipendente**, basata su interazioni fisiche tra cellule o con la matrice extracellulare.

La risposta biologica dipende dal **contesto cellulare**, dal repertorio recettoriale espresso e dall'integrazione tra diversi segnali.

■ 16.1.1 Recettori e ligandi: riconoscimento del segnale

La trasduzione del segnale inizia con il legame tra un **ligando extracellulare** e un **recettore specifico**, caratterizzato da elevata affinità e selettività.

Il legame ligando-recettore induce modificazioni conformazionali che attivano vie intracellulari di segnalazione.

I recettori si distinguono in due grandi categorie:

- **recettori di membrana**, che riconoscono molecole idrosolubili incapaci di attraversare la membrana plasmatica;
- **recettori intracellulari**, che legano molecole lipofile in grado di diffondere attraverso il doppio strato lipidico.

La presenza o assenza di specifici recettori determina la capacità della cellula di rispondere allo stesso stimolo in modo differenziale.

16.1.1.1 Recettori accoppiati a proteine G (GPCR)

I GPCR costituiscono la più ampia famiglia di recettori di membrana e sono caratterizzati da **sette segmenti transmembrana ad α -elica**.

L'attivazione del recettore induce lo scambio di **GDP con GTP** sulla subunità α delle **proteine G eterotrimeriche (α , β , γ)**, promuovendo la dissociazione del complesso e l'attivazione di effettori intracellulari.

Tra gli effettori principali:

- **adenilato ciclasi**, che produce **cAMP**;
- **fosfolipasi C**, che genera **IP₃** e **DAG**.

Il segnale viene spento grazie all'attività **GTPasica intrinseca della subunità α** .

16 Segnalazione cellulare: principi generali e meccanismi molecolari

16.1.1.2 Recettori tirosin-chinasici (RTK)

Gli RTK sono recettori transmembrana a singolo passaggio coinvolti nel controllo di **proliferazione, differenziamento, sopravvivenza e metabolismo**.

Il legame del ligando induce:

- **dimerizzazione del recettore;**
- **trans-autofosforilazione** di residui tirosinici citoplasmatici;
- reclutamento di proteine adattatrici contenenti **domini SH2**.

Gli RTK attivano principalmente due grandi vie di segnalazione:

Via RAS-MAPK

La piccola GTPasi **RAS** attiva una cascata di chinasi (RAF → MEK → ERK) che trasduce il segnale al nucleo, promuovendo espressione genica proliferativa e differenziativa.

Via PI3K-AKT-mTOR

La **PI3K** produce fosfolipidi di membrana che reclutano proteine con **dominio PH**, inclusa **AKT**, che regola sopravvivenza cellulare, metabolismo, crescita e sintesi proteica tramite **mTOR**.

Alterazioni di RTK o delle vie a valle sono frequentemente associate a trasformazione neoplastica.

16.1.1.3 – Recettori associati a chinasi citoplasmatiche: via JAK/STAT

Questi recettori non possiedono attività enzimatica intrinseca ma si associano a **chinasi citoplasmatiche JAK**.

Il legame del ligando induce:

- **dimerizzazione del recettore;**
- attivazione delle **JAK**;
- fosforilazione e reclutamento delle **STAT**.

Le **STAT fosforilate** dimerizzano e migrano nel nucleo, dove regolano direttamente la trascrizione genica.

La via JAK/STAT rappresenta una modalità di trasduzione relativamente **diretta e rapida**, importante in **immunità, infiammazione ed ematopoiesi**.

16.1.1.4 – Piccole proteine G monomeriche (piccole GTPasi)

Le piccole GTPasi agiscono come **interruttori molecolari**, alternando:

- stato **attivo legato a GTP**;
- stato **inattivo legato a GDP**.

La regolazione dipende da:

- **GEF**, che favoriscono lo scambio GDP→GTP;
- **GAP**, che stimolano l'idrolisi del GTP;
- **GDI**, che ne regolano stabilità e localizzazione.

La famiglia **RAS** controlla prevalentemente proliferazione e sopravvivenza tramite la via MAPK.

La famiglia **RHO (RHO, RAC, CDC42)** regola organizzazione del citoscheletro:

- **RHO** → fibre di stress;
- **RAC** → lamellipodi;
- **CDC42** → filopodi.

Deregolazioni delle piccole GTPasi contribuiscono a tumori, invasione e metastasi.

16 Segnalazione cellulare: principi generali e meccanismi molecolari

16.1.2 – Recettori intracellulari

I recettori intracellulari riconoscono **ligandi liposolubili** (ormoni steroidei, tiroidei e altre molecole idrofobiche) e si localizzano nel citoplasma o nel nucleo.

In condizioni basali, molti recettori sono associati a **proteine chaperone (HSP)** che ne mantengono l'inattività.

Il legame del ligando induce:

- cambiamento conformazionale;
- dissociazione delle HSP;
- esposizione del segnale di localizzazione nucleare;
- traslocazione nel nucleo e legame agli **hormone response elements (HRE)**.

A differenza dei recettori di membrana, essi regolano **direttamente l'espressione genica**, producendo risposte **più lente ma durature**.

16 Segnalazione cellulare: principi generali e meccanismi molecolari

16.2 Secondi messaggeri

I secondi messaggeri sono piccole molecole intracellulari che trasducono e amplificano il segnale proveniente dai recettori di membrana.

Essi consentono:

- **amplificazione del segnale;**
- rapida diffusione intracellulare;
- integrazione tra *pathway* distinti;
- regolazione temporale reversibile della risposta.

Principali secondi messaggeri:

cAMP

Prodotto dall'**adenilato ciclasi** a partire da ATP, attiva la **proteina chinasi A (PKA)** e regola metabolismo, secrezione e risposta allo stress.

Ca²⁺

Agisce come secondo messaggero universale regolando contrazione, secrezione, neurotrasmissione e attività enzimatica.

IP₃ e DAG

Prodotti dalla **fosfolipasi C**:

- **IP₃** induce rilascio di Ca²⁺ dal reticolo endoplasmatico;
- **DAG** attiva la **proteina chinasi C (PKC)**.

La loro concentrazione è strettamente controllata mediante **degradazione, sequestro o inattivazione**, garantendo segnali transitori.

16.3 Integrazione e regolazione della segnalazione cellulare

Le vie di segnalazione costituiscono reti **interconnesse**, caratterizzate da **cross-talk** e integrazione dinamica.

La risposta cellulare dipende da:

- intensità e durata del segnale;
- compartimentalizzazione intracellulare;
- presenza di proteine scaffold e adattatrici;
- stato fisiologico della cellula.

L'amplificazione del segnale è controbilanciata da meccanismi di controllo:

- **fosfatasi**;
- idrolisi del GTP;
- degradazione dei secondi messaggeri;
- endocitosi dei recettori.

I meccanismi di **feedback negativo** limitano la risposta, mentre quelli di **feedback positivo** possono amplificare segnali critici, generando risposte graduali o "tutto o nulla".

16.4 Alterazioni patologiche della segnalazione cellulare

Difetti della segnalazione cellulare sono alla base di numerose patologie.

Nel **cancro**, alterazioni frequenti includono:

- attivazione costitutiva di **RTK**;
- mutazioni oncogeniche di **RAS**;
- iperattivazione della via **PI3K-AKT-mTOR**.

Altre patologie associate comprendono:

- **diabete mellito**, per alterazioni della segnalazione insulinica;
- **patologie cardiovascolari**, legate a segnali vascolari aberranti;
- **malattie immunitarie e infiammatorie**, dovute a deregolazione di *pathway* citochinici.

La comprensione delle vie di segnalazione ha favorito lo sviluppo di **terapie mirate**, inclusi inibitori di recettori, chinasi e proteine mutate specifiche (ad es., inibitori di **BRAF** nel melanoma).

16 Segnalazione cellulare: principi generali e meccanismi molecolari

16.5 Conclusioni

La segnalazione cellulare integra **recettori**, **secondi messaggeri** e **cascate intracellulari** per trasformare stimoli extracellulari in risposte biologiche coordinate.

La cellula combina:

- **risposte rapide**, basate sulla modulazione di proteine preesistenti;
- **risposte lente e persistenti**, mediate dalla regolazione dell'espressione genica.

L'integrazione dinamica delle vie di segnalazione è essenziale per omeostasi, sviluppo, adattamento e risposta patologica.