

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE BIOLOGICHE

INDIRIZZO DIAGNOSTICA MOLECOLARE

Programma di FISIOPATOLOGIA DELLA TRASDUZIONE DEL SEGNALE

anno accademico 2013-2014

DOCENTE :Prof.ssa ASSUNTA LOMBARDI

Modalità di comunicazione tra cellule.

La comunicazione affidata a segnali elettrici e chimici: Modalità e diversità.

Strategie di segnalazione chimica (dipendente da contatto, tramite giunzioni comunicanti, autocrina, paracrina, sinaptica, endocrina): diversità e vantaggi.

Dipendenza di una cellula animale da segnali extracellulari multipli. Effetti di una stessa molecola segnale su cellule bersaglio diverse. Chimica delle molecole segnale. Importanza del rapido turnover delle molecole chiave della vie di segnalazione. Divergenza e convergenza dei segnali. Selettività delle risposte cellulari ai vari segnali. La regolazione delle risposte cellulari

Interazioni ligando-recettore. L'analisi di Scatchard. Affinità del recettore. Attivazione e regolazione della funzione recettoriale. Desensitizzazione e sensitizzazione dei recettori.

Relazione tra concentrazione della molecola segnale e la risposta cellulare (curva dose-risposta): il concetto di soglia e di risposta massimale. Indice per valutare la sensibilità di una cellula bersaglio ad una particolare molecola segnale: l'EC50. Modificazioni della curva dose-risposta. Gli "spare receptors" Amplificazione dei segnali nella cellula bersaglio.

Proteine di segnalazione intracellulari che agiscono da interruttori molecolari. Integrazione dei segnali. Complessi di segnalazione intracellulari. Domini proteici modulari e loro ruolo nella segnalazione intracellulare.

La comunicazione affidata a segnali elettrici: potenziale di membrana e di azione. Differenze nelle caratteristiche strutturali e funzionali tra sinapsi chimiche ed elettriche. Le gap-junction. Organizzazione della sinapsi chimica. Il rilascio del neurotrasmettitore Accoppiamento eccitazione-secrezione. Recettori ionotropici e metabotropici: confronto strutturale e modalità di attivazione

La giunzione neuromuscolare.

I recettori di superficie.

Recettori collegati a canali ionici: Modello della struttura del recettore ionotropo per l'acetil-colina. Meccanismi molecolari alla base dell'attivazione e della regolazione della funzionalità

Recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) : Classificazione. Regioni funzionali di un recettore GPCR. Meccanismi molecolari alla base dell'attivazione e della regolazione della funzionalità dei recettori. Le proteine G trim eriche. Comparazione tra proteine G trimeriche e monomeriche.. Le vie di attivazione ed inattivazione delle proteine G. Isoforme delle proteine G. Le proteine GAP. Effettori attivati dalle proteine G. Meccanismo molecolare alla base della variazione dell'accoppiamento funzionale di un GPCR con differenti proteine G. Ruoli della - palmitoilazione, fosforilazione e dimerizzazione dei GPCR.

Endocitosi del recettore: finalità e meccanismi molecolari.

Le vie dei secondi messaggeri. Il cAMP, la proteina chinasi A (PKA) e proteine bersaglio. Modulazione della trascrizione genica da parte del cAMP: l'attivazione di CREB. Localizzazione e ruolo funzionale delle proteine di ancoraggio della proteina chinasi A (AKAP). Effetti indotti dal cAMP non mediati dalla PKA. Effetto transitori della PKA: coinvolgimento delle proteine serina treonina fosfatasi. La via di segnalazione dei fosfoinositidi. La fosfolipasi C meccanismo di attivazione delle varie isoforme. I secondi messaggeri diacilglicerolo e inositolo trifosfato. I recettori per l'IP3. Attivazione del rilascio di calcio da parte del reticolo endoplasmatico indotto dall'IP3. I canali store operated (SOCs). Le proteine STIM.

La proteina chinasi C: classificazione, domini proteici, meccanismo di attivazione. Modulazione della trascrizione genica operata dalla PKC:

Il Calcio come messaggero intracellulare. Proteine segnale coinvolte nelle diverse vie di trasduzione del segnale: domini proteici, funzione, modalità di attivazione/inattivazione, proteine bersaglio. Proteine coinvolte nella inibizione della segnalazione. Ruolo e meccanismo molecolare dell'endocitosi dei recettori. Vie di segnalazione attivate dai recettori a accoppiati a proteine G che indipendenti dalla proteine G stesse

Il calcio come messaggero intracellulare. La calmodulina, struttura ed attivazione di proteine bersaglio. Le chinasi CAM. La via di segnalazione Wnt

L'accoppiamento eccitazione contrazione nelle fibrocellule muscolari striate: comparazione tra muscolo scheletrico e cardiaco. La trasduzione del segnale a livello della triade: I pedicelli giunzionali, Il canale per il calcio voltaggio dipendente DHPR, Il canale per il calcio presente sulle cisterne terminali RYR. Relazione tra concentrazione intracellulare di Calcio e sviluppo di tensione nel muscolo scheletrico. Regolazione della contrazione muscolare da parte del Calcio. Eventi che portano al rilassamento della fibra muscolare: sistemi di trasporto del calcio e loro regolazione (SERCA, PMCA, scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, trasportatori mitocondriali)

Vie di segnalazione attivate da un recettore GPCR indipendenti dalle proteine G.

I recettori collegati ad enzimi.

I recettori tirosina chinasi. I recettori per le efrine e la segnalazione bidirezionale. La dimerizzazione dei recettori. La fosforilazione del recettore. Reclutamento di

proteine di segnalazione intracellulari sul recettore attivato. Modalità di trasmissione del segnale lungo vie multiple di segnalazione. Le proteine RAS. L'attivazione della chinasi attivata da mitogeni (MAPK). Fosforilazione diretta di fattori di trascrizione da parte di recettori attivati. L'attivazione della fosfoatidilinositolo 3-chinasi (PI 3K). La repressione della segnalazione attivata dai recettori tirosina chinasi: le proteine SPRY. Via di segnalazione attivata dall'insulina: l'attivazione della fosfolipasi C gamma, la via RAS dipendente, la via PKB dipendente. La glicogeno sintetasi 3 chinasi. L'endocitosi dei recettori.

Recettori associati ad enzimi. Meccanismi molecolari alla base dell'attivazione e della regolazione della funzionalità. Vie di segnalazione attivata dagli interferoni. Le vie di segnalazione Jak-STAT. Domini funzionali di Jak e di STAT. Attivazione della via e sua regolazione negativa. Ruolo delle proteine SOCS e delle proteine PIAS.

Recettori serina/treonina chinasi. La via di segnalazione SMAD: attivazione e regolazione negativa.

I recettori guanilico ciclasi: genesi del cGMP ed attivazione della PKG.

Recettori attivati da proteolisi: La segnalazione Notch.

I recettori intracellulari:

Recettori nucleari: Classificazione, struttura domini funzionali, modalità operative. Regolazione dell'attività recettoriale. Localizzazione, Dimerizzazione, Modulazione positiva e negativa della trascrizione genica. Effetti non genomici indotti dagli ormoni steroidei e tiroidei.

Vie di segnalazione attivata dall'ossido di azoto.

Anomalie nelle vie di segnalazione e nella trasduzione del segnale

Aspetti generali sulle conseguenze che possono scaturire dalla parziale/totale inattivazione e dalla persistente attivazione di un componente chiave nelle vie di trasduzione del segnale

Patologie associate ad anomalie della trasmissione sinaptica: varie forme di miastenia.

Alterata funzionalità di un recettore (attivazione costitutiva, incrementata sensibilità, ridotta specificità) e patologie che ne conseguono: la pubertà precoce, il morbo di Graves, l'ipertiroidismo gestazionale congenito.

Anomalie relative alle vie di trasduzione associate a recettori accoppiati a proteine G e patologie che ne possono conseguire: la fibrosi cistica, il colera, la retinite pigmentosa,

Anomalie a carico della trasduzione del segnale a livello della triade dei cardiomiociti

Patologie associate alle vie di trasduzione associate a recettori associati ad enzimi: cenni sui disordini immunitari che possono scaturire da alterazioni della via JAK-STAT.

Patologie associate alle vie di trasduzione associate a recettori tirosina chinasi: L'insulino resistenza ed il diabete. Ruolo dei mitocondri nell'insorgenza dell'insulino resistenza, nella progressione della stessa e nell'insulino deficienza.

Il morbo di Alzheimer e la segnalazione Notch

Patologie associate ai recettori intracellulari: aspetti cellulari e molecolari della resistenza agli ormoni tiroidei.

Conseguenze che scaturiscono da alterazioni della via di segnalazione attivata dall'ossido di azoto