

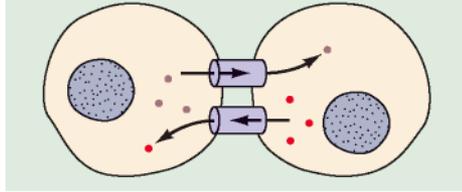
# ***Comunicazione cellulare***

## **Comunicazione mediante messaggi chimici.**

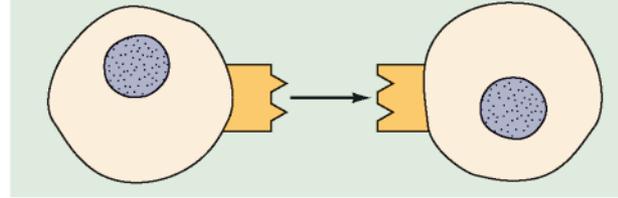
Funzioni dei recettori chimici e trasduzione del segnale. Recettori metabotropici. Proteine G trimeriche e monometriche. Adenilato ciclasi e guanilato ciclasi. Fosfolipasi C. Secondi messaggeri AMPc, inositolo trifosfato, diacilglicerolo. Attivazione delle protein chinasi A, C e G. Recettori tirosinkinasi. MAP kinasi. Recettori dell'acetilcolina. Ruolo dei neurotrasmettitori e neuropeptidi nelle funzioni cellulari.

## Comunicazione intercellulare diretta

### Giunzioni serrate

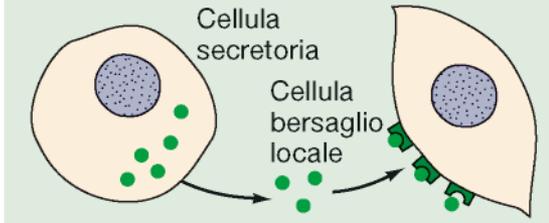


### Collegamento diretto transitorio delle cellule

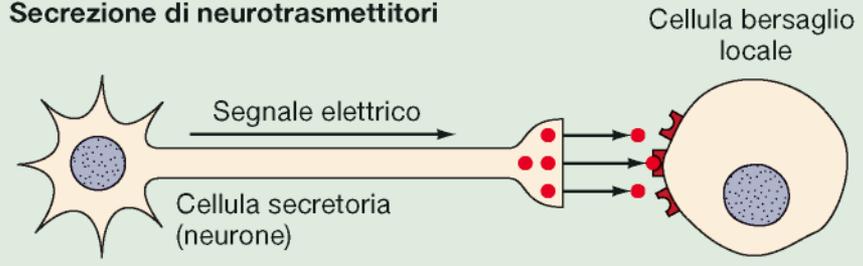


## Comunicazione intercellulare indiretta mediante messaggeri chimici extracellulari

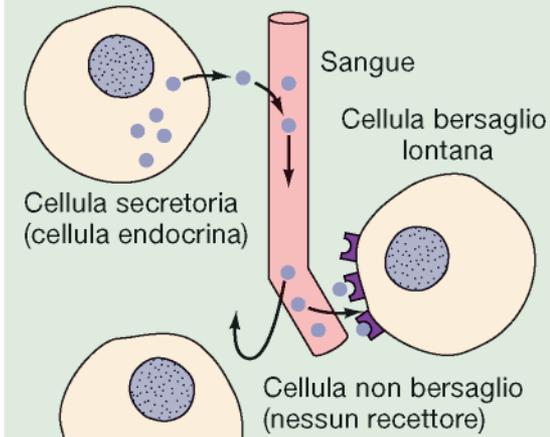
### Secrezione di messaggeri paracrini



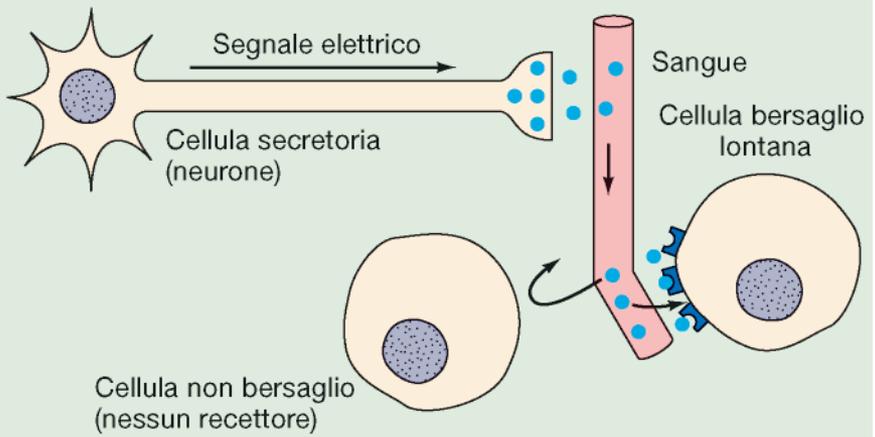
### Secrezione di neurotrasmettitori



### Secrezione di ormoni

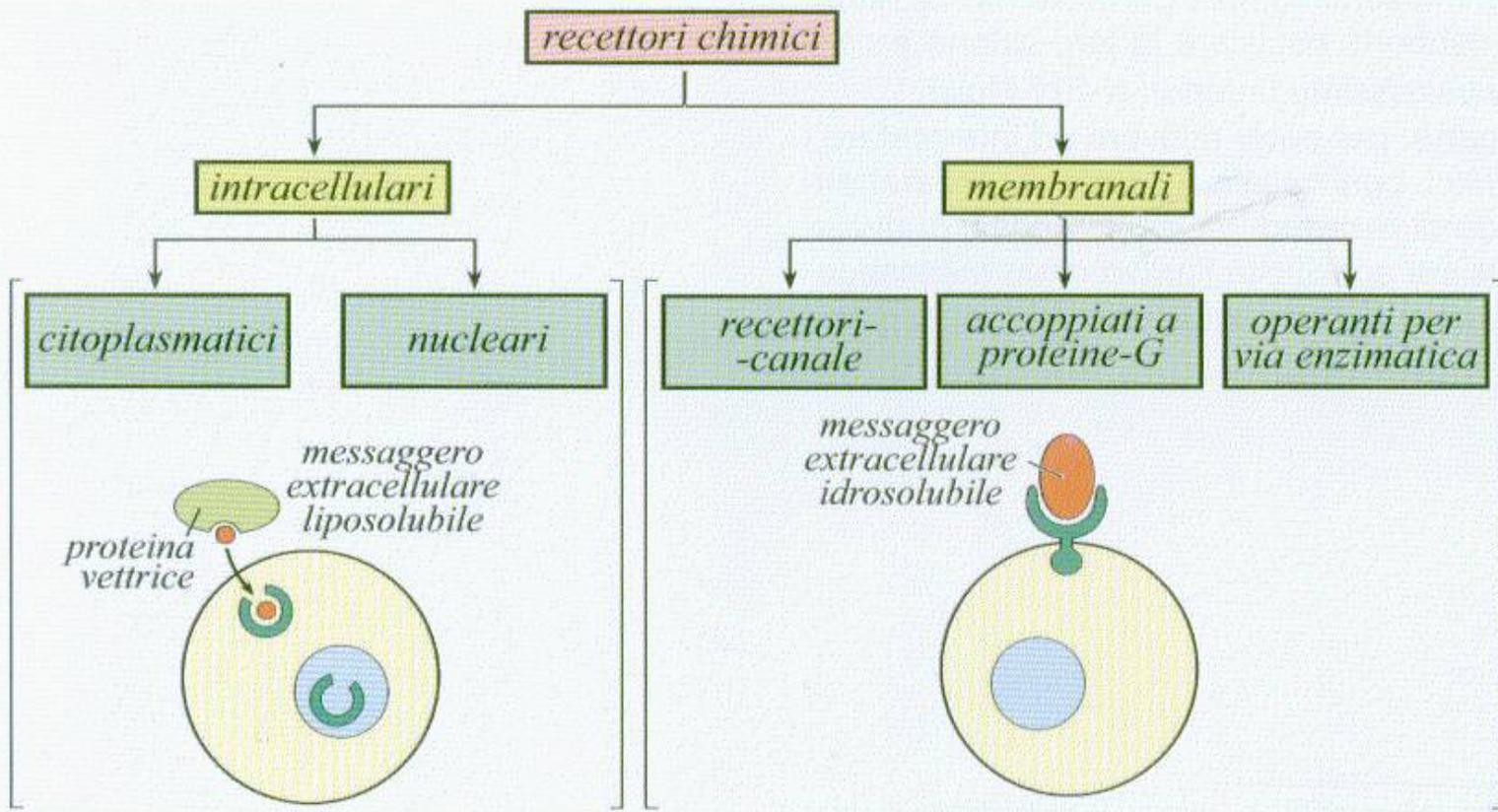


### Secrezione di neuromoni



• Piccole molecole e piccoli ioni   • Messaggero paracrino   • Neurotrasmettitore   • Ormone   • Neuormone

1. Sintesi e liberazione di una molecola che prende il nome generico di primo messaggero o ligando (neurotrasmettitore, fattore di crescita, ormone)
2. Diffusione o trasporto del ligando
3. Riconoscimento da parte della proteina recettoriale
4. Attivazione del recettore e conseguente risposta cellulare
5. Spegnimento del recettore per distacco del ligando



**Fig. 6.1** - Classificazione dei recettori chimici. Si noti che i messaggeri extracellulari liposolubili, attivi sui recettori intracellulari, non si trovano disciolti in forma libera nel sangue e nel liquido interstiziale, ma sono legati a “vettori” proteici da cui si dissociano prima di entrare nella cellula bersaglio.

# *Recettori citoplasmatici e nucleari*

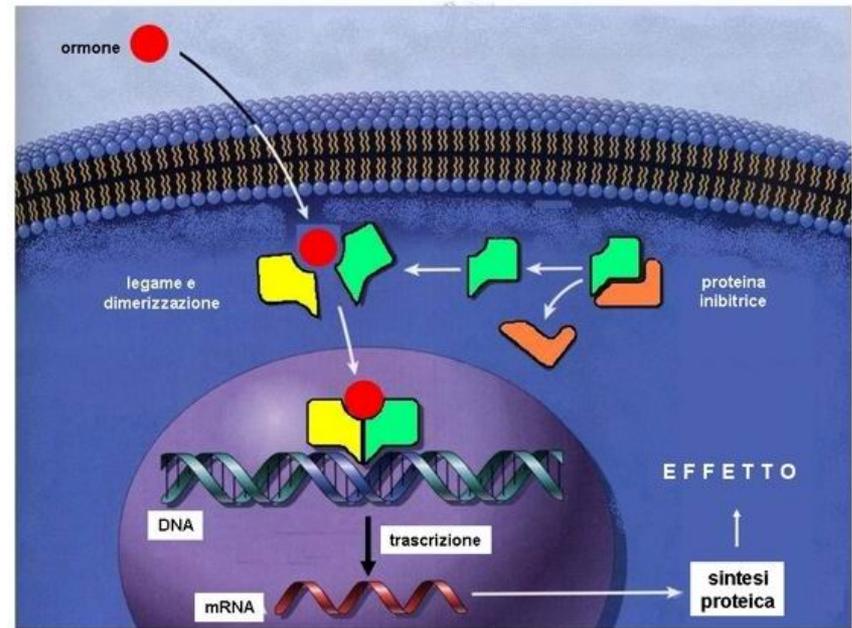
## Recettori intracellulari

I complessi ligando-recettore modulano la trascrizione genica delle cellule bersaglio.

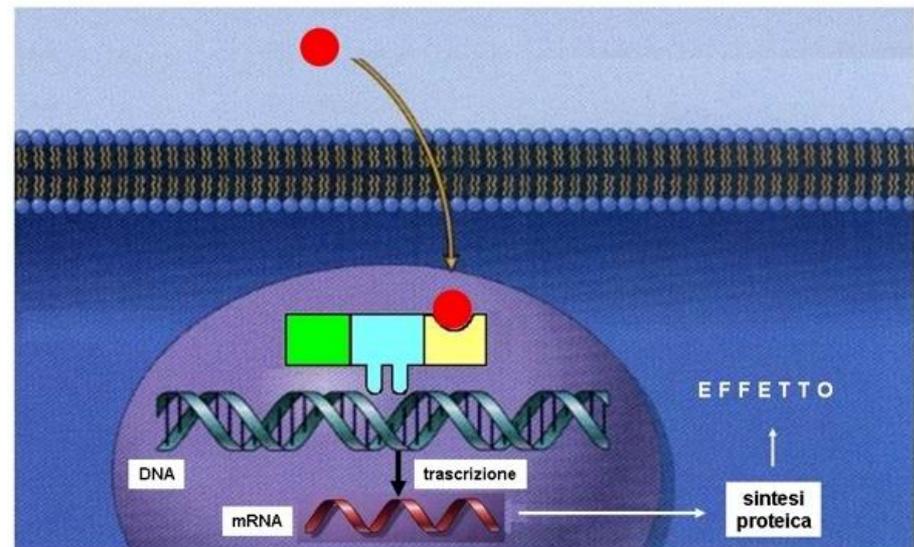
Divisi in due classi:

**I) citoplasmatici**, formano omodimeri o dimeri con il ligando.

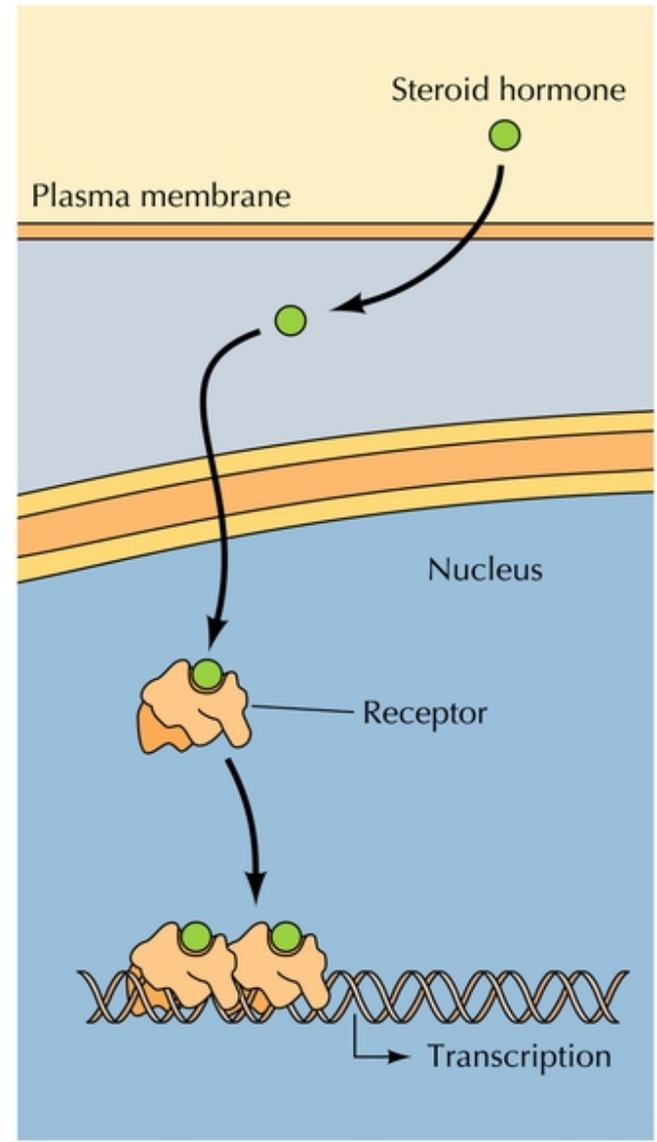
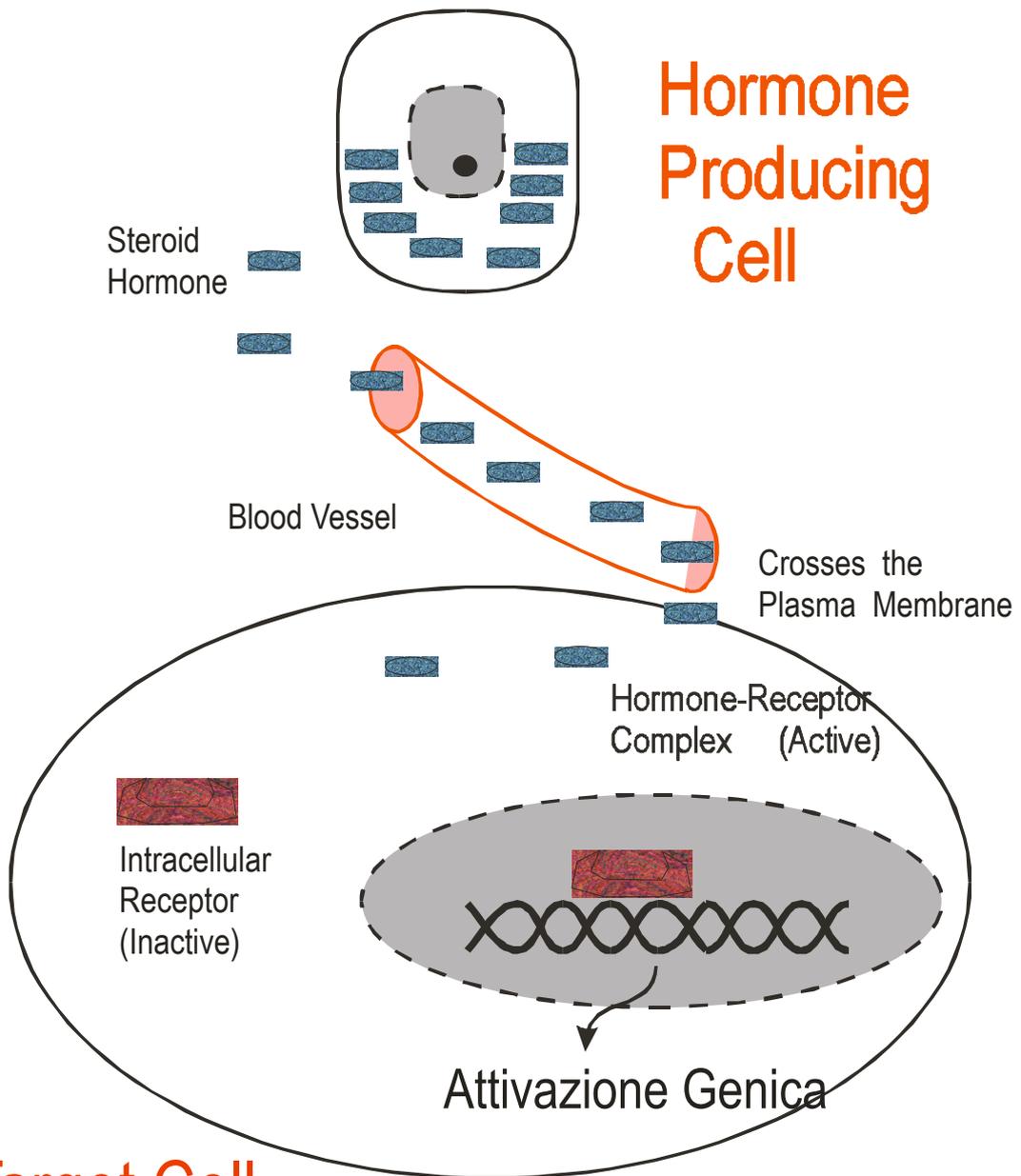
Fanno parte i recettori per gli ormoni steroidei (glucocorticoidi, mineralcorticoidi, progesterone, estrogeni)



**II) nucleari**, costitutivamente presenti nel nucleo, formano eterodimeri con il recettore dell'acido retinoico (RXR). Fanno parte, ad esempio, il recettore di proliferazione dei perossisomi (PPAR) che riconosce gli acidi grassi; il recettore per l'ormone tiroideo



# Attivazione genica da Ormoni Steroidei



**Glucocorticoidi**

- cortisolo

**Mineralcorticoidi**

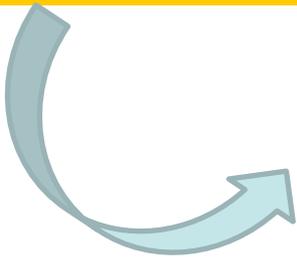
- aldosterone

**ormoni sessuali**

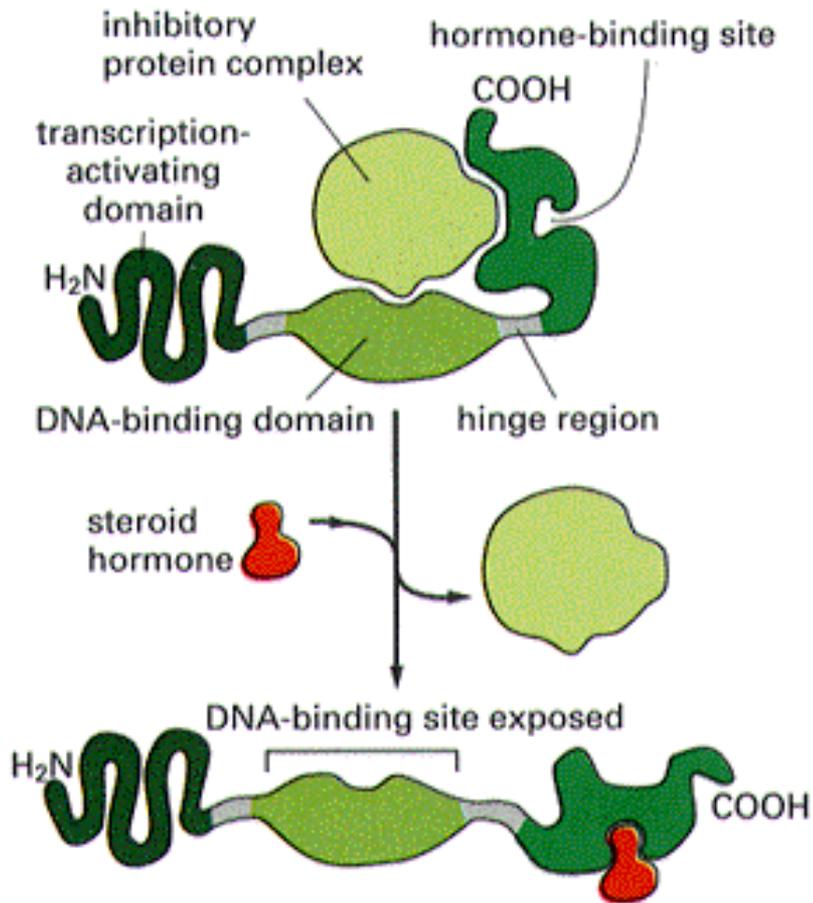
- testosterone
- estrogeni
- progestinici

corticale del surrene

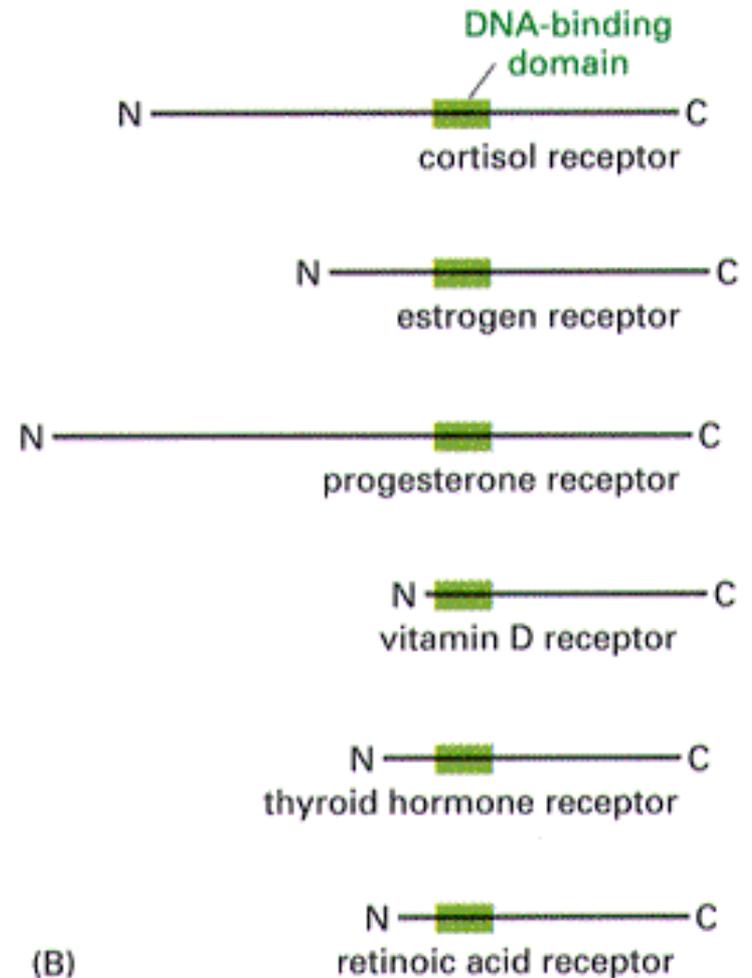
Ovaie e testicoli



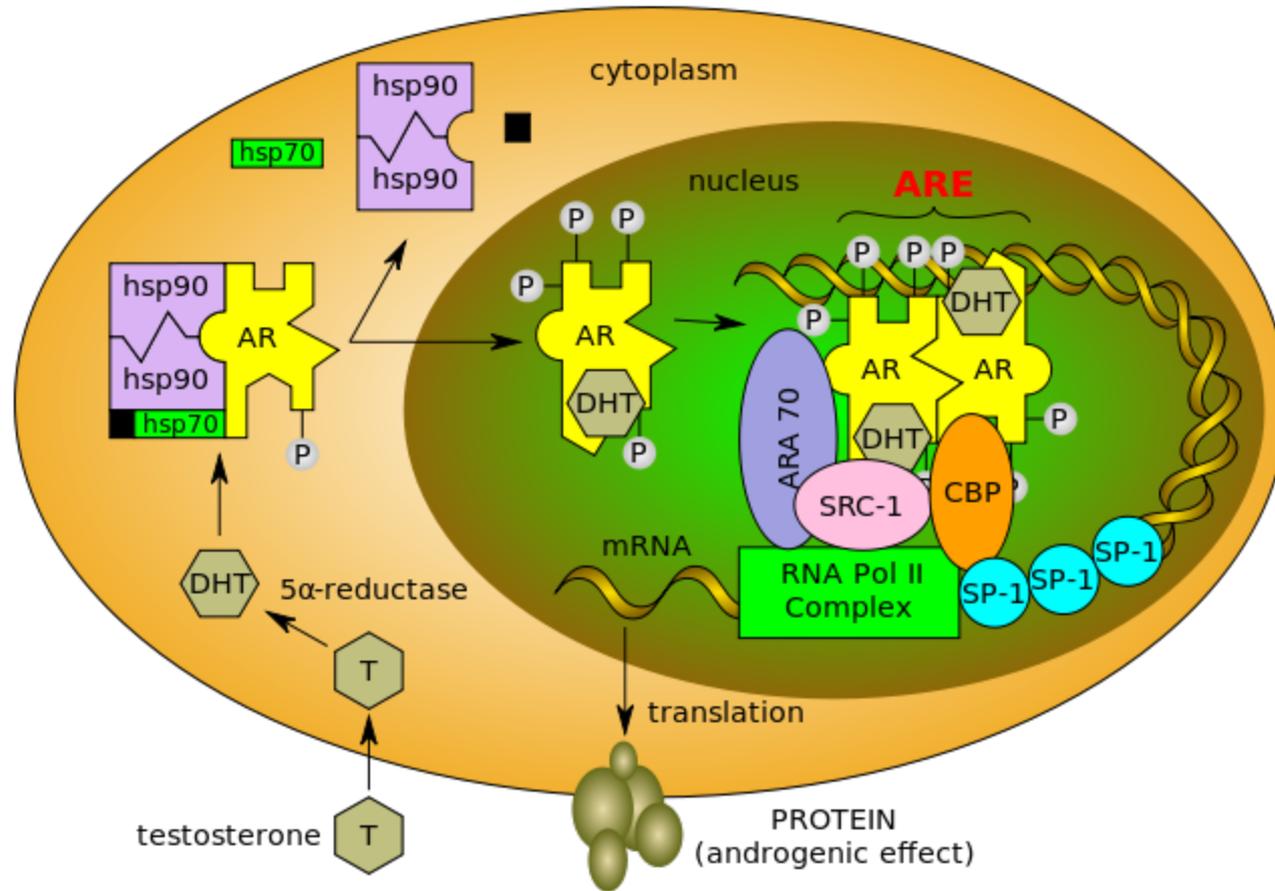
# RECETTORI STEROIDEI



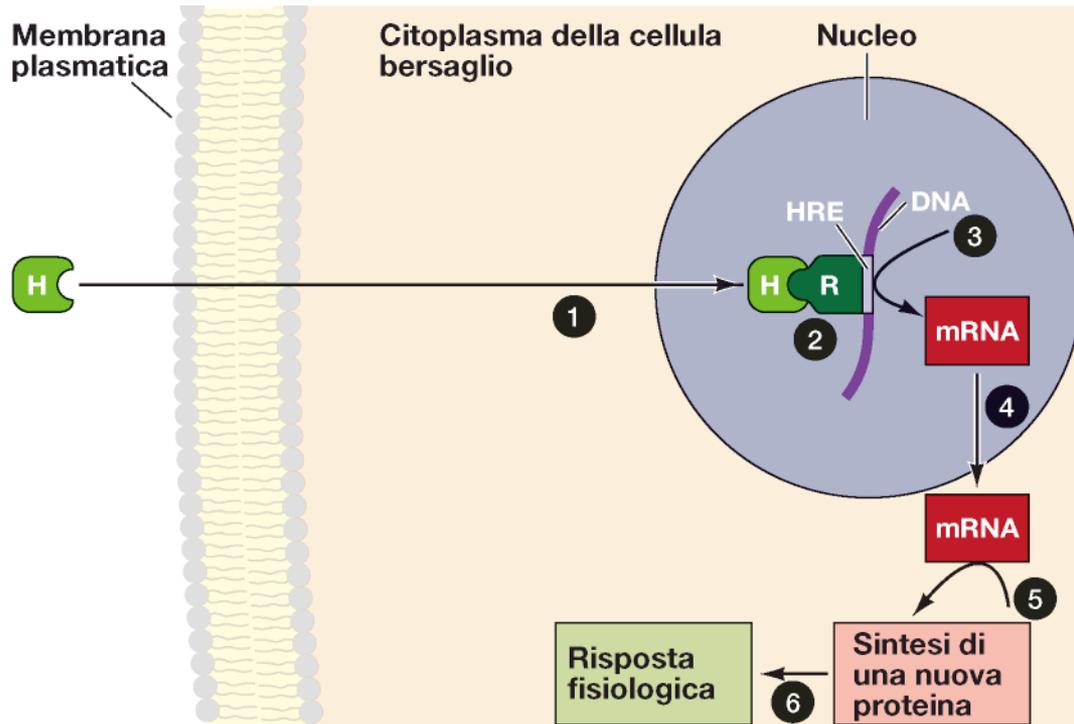
(A)



(B)



# Ormoni tiroidei



H = Ormone lipofilo libero  
R = Recettore per l'ormone lipofilo

HRE = Elemento di risposta all'ormone  
mRNA = RNA messaggero

- 1 L'ormone lipofilo diffonde attraverso la membrana plasmatica e la membrana nucleare delle sue cellule bersaglio e si lega con il suo recettore nucleare specifico.
- 2 Il complesso recettore-ormone, a sua volta, si lega con l'elemento di risposta all'ormone (HRE), una sequenza di DNA specifica per il complesso recettore-ormone.
- 3 Il legame con il DNA attiva geni specifici, che producono RNA messaggero complementare.
- 4 L'RNA messaggero lascia il nucleo.
- 5 Nel citoplasma, l'RNA messaggero dirige la sintesi di nuove proteine.
- 6 Queste nuove proteine, con funzione enzimatica o strutturale, attuano la risposta fisiologica finale della cellula bersaglio all'ormone.

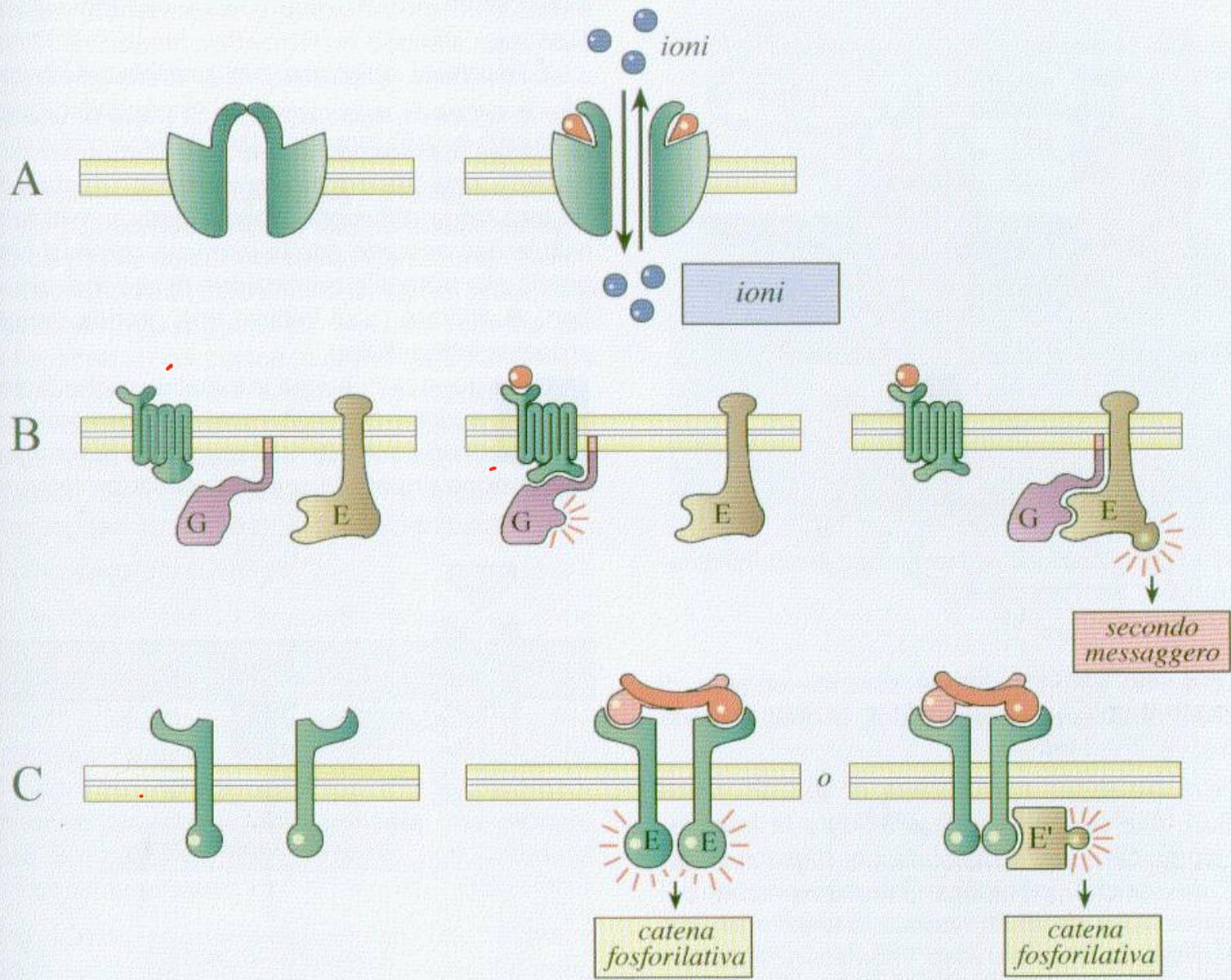
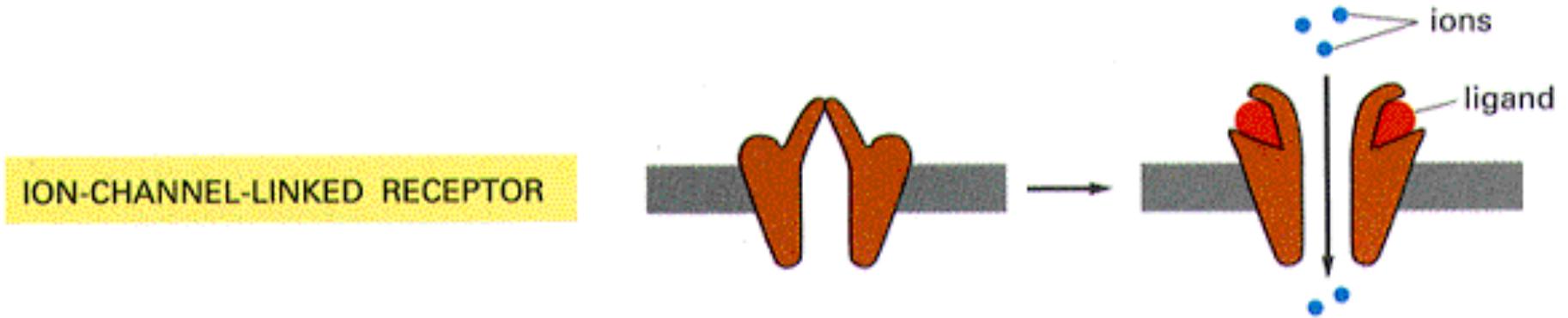
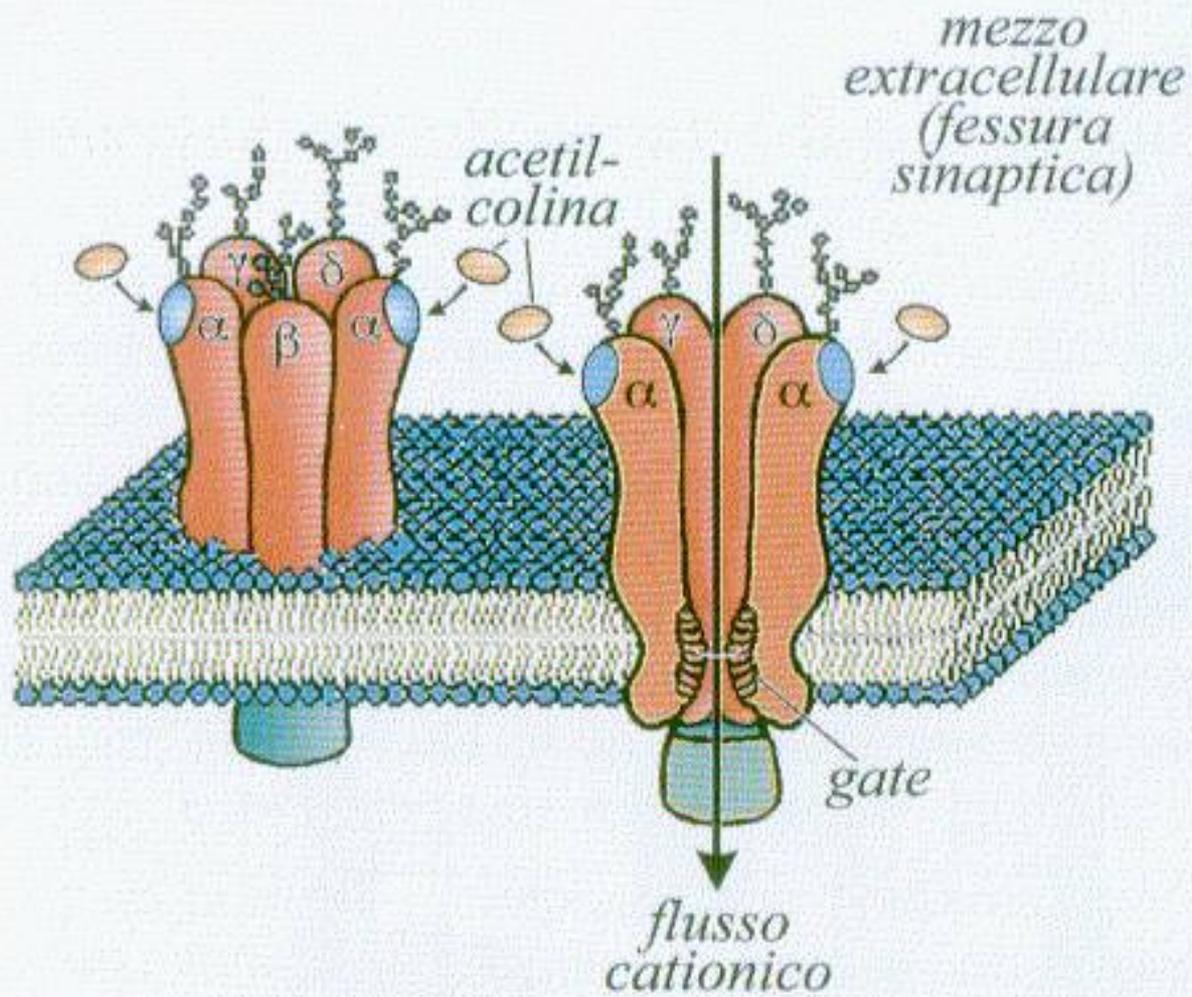


Fig. 6.4 - Rappresentazione schematica dei tre tipi di recettori membranali e del loro *prevalente* modo di operare. A: recettori-canale. B: recettori operanti per proteine-G trimeriche e secondi messaggeri. C: recettori operanti (direttamente o indirettamente) per via enzimatica.

# Recettori Ionotropici



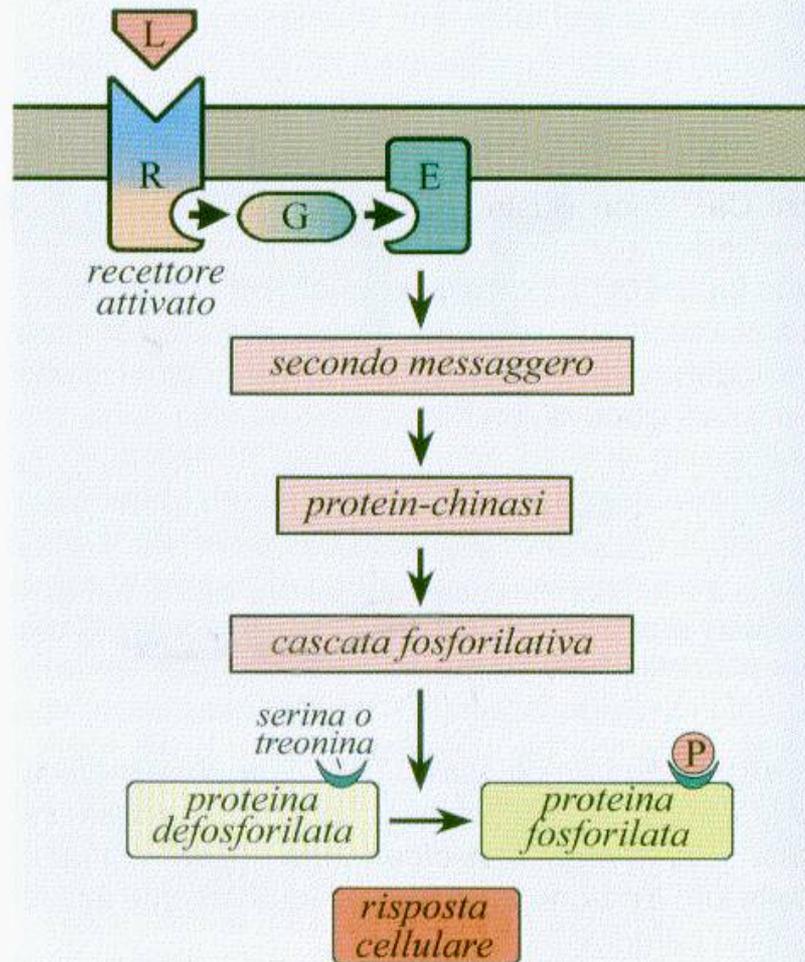
- ◆ AChR Nicotinic
- ◆ Recettori 5HT<sub>3</sub>
- ◆ Recettori per il Glutammato
- ◆ Recettori per il GABA<sub>A</sub>
- ◆ Recettori per la Glicina



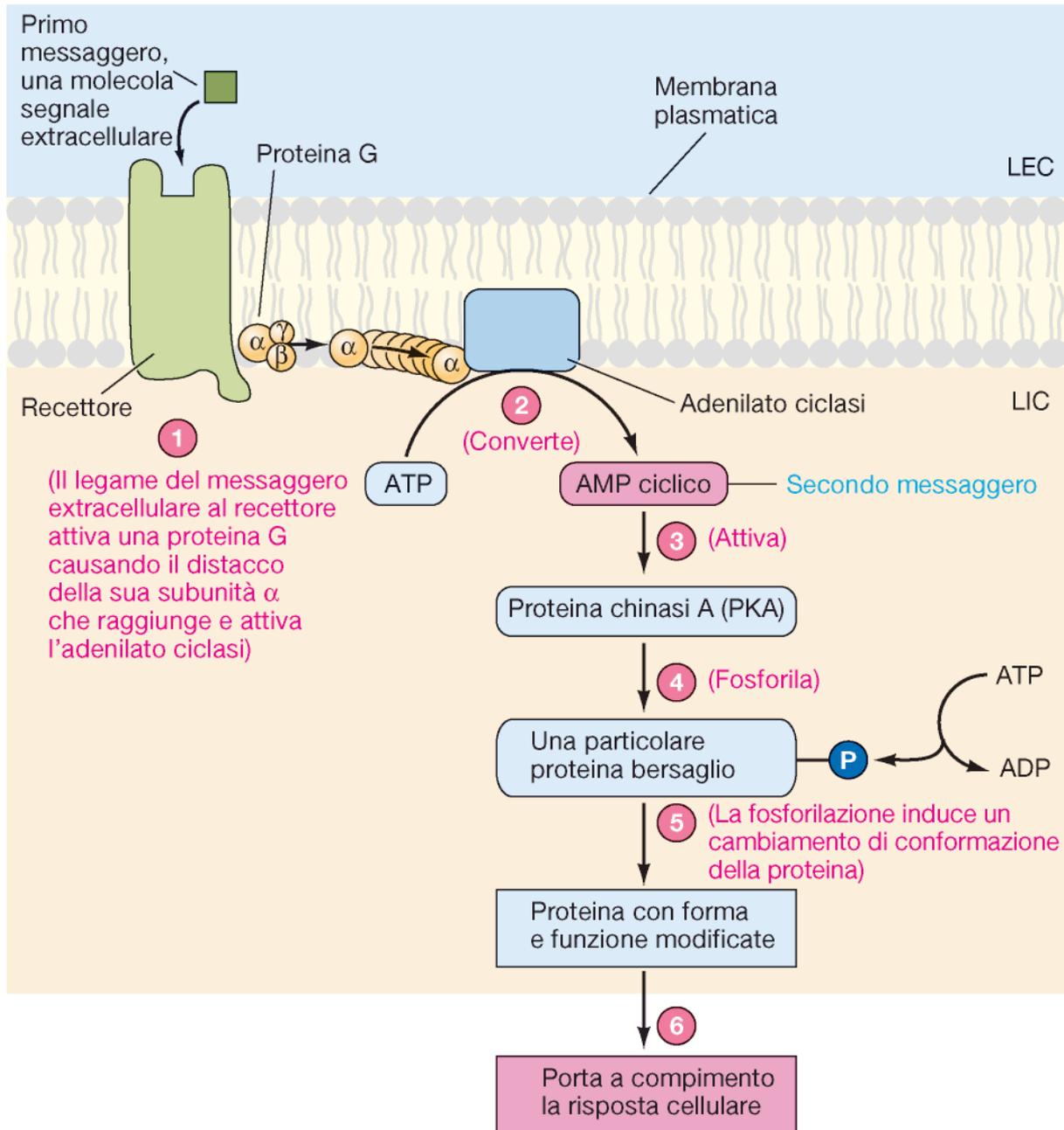
**Fig. 6.5** - Organizzazione molecolare del recettore-canale "nicotinico" per l'acetilcolina.

**Recettori metabotropici**

**(a 7 passaggi transmembrana)**



**Fig. 6.6** - Schema della sequenza di eventi innescata dal legame di un messaggero extracellulare (L) con un recettore (R) accoppiato a proteina-G trimerica (G). E: enzima che produce (o libera) il secondo messaggero. Il secondo messaggero può entrare in vario modo nelle catene di trasduzione del segnale che portano alla risposta finale della cellula; qui si immagina che la risposta sia sostenuta dall'attivazione di una protein-chinasi e dalla fosforilazione di una proteina bersaglio.



- 1** Il legame di un messaggero extracellulare, il *primo messaggero*, a un recettore di membrana attiva, mediante una proteina G, l'enzima di membrana adenilato ciclastasi.
- 2** L'adenilato ciclastasi converte l'ATP intracellulare in AMP ciclico.
- 3** L'AMP ciclico agisce da *secondo messaggero* intracellulare e induce l'appropriata risposta cellulare attivando la proteina chinasi A.
- 4** A sua volta, la proteina chinasi A fosforila una particolare proteina intracellulare.
- 5** La fosforilazione induce un cambiamento della forma e della funzione della proteina.
- 6** La proteina modificata attua quindi la risposta cellulare imposta dal messaggero cellulare.

**P** Fosfato

# Sistema dell' adenilato ciclasi

- L' adenilato ciclasi catalizza la formazione di cAMP.

- 

Il cAMP attiva varie protein chinasi che fosforilando proteine bersaglio (enzimi, canali ionici, trasportatori, proteine contrattili etc) controllano varie funzioni cellulari (metabolismo energetico, contrazione, apoptosi, risposta immunitaria, crescita etc).

- I recettori accoppiati a **proteine Gi inibiscono l' adenilato ciclasi** (es,. recettore muscarinico M<sub>2</sub>, i recettori per gli oppiodi).

- I recettori accoppiati a proteine **Gs attivano l' adenilato ciclasi** (es, recettore  $\beta_1$  e  $\beta_2$ adrenergici).

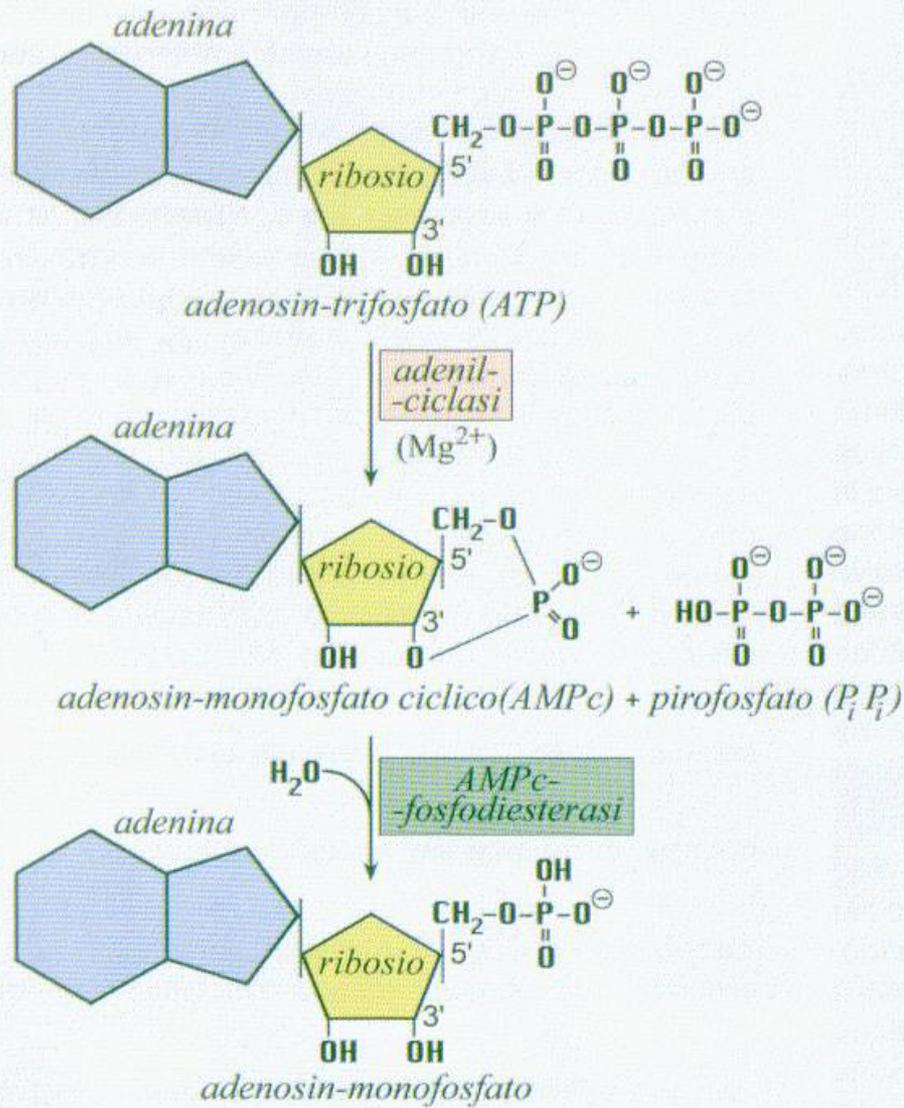
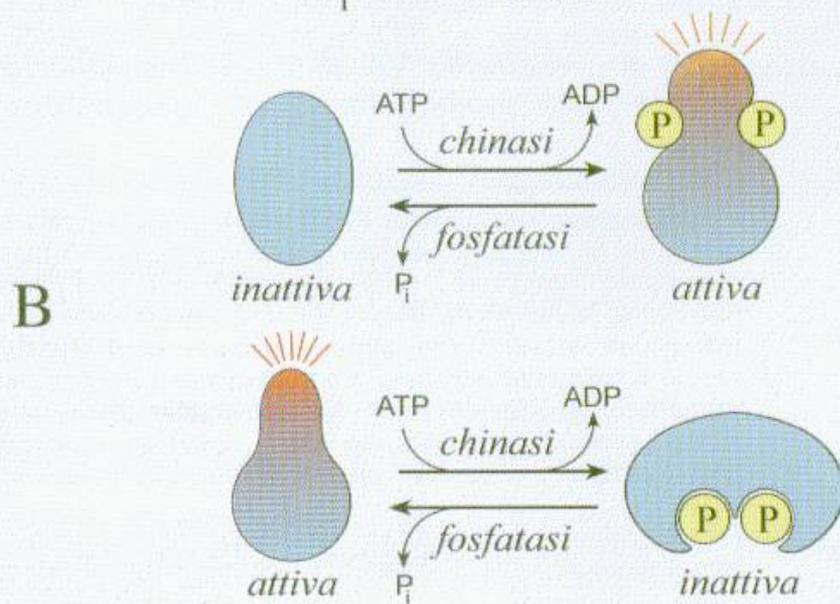
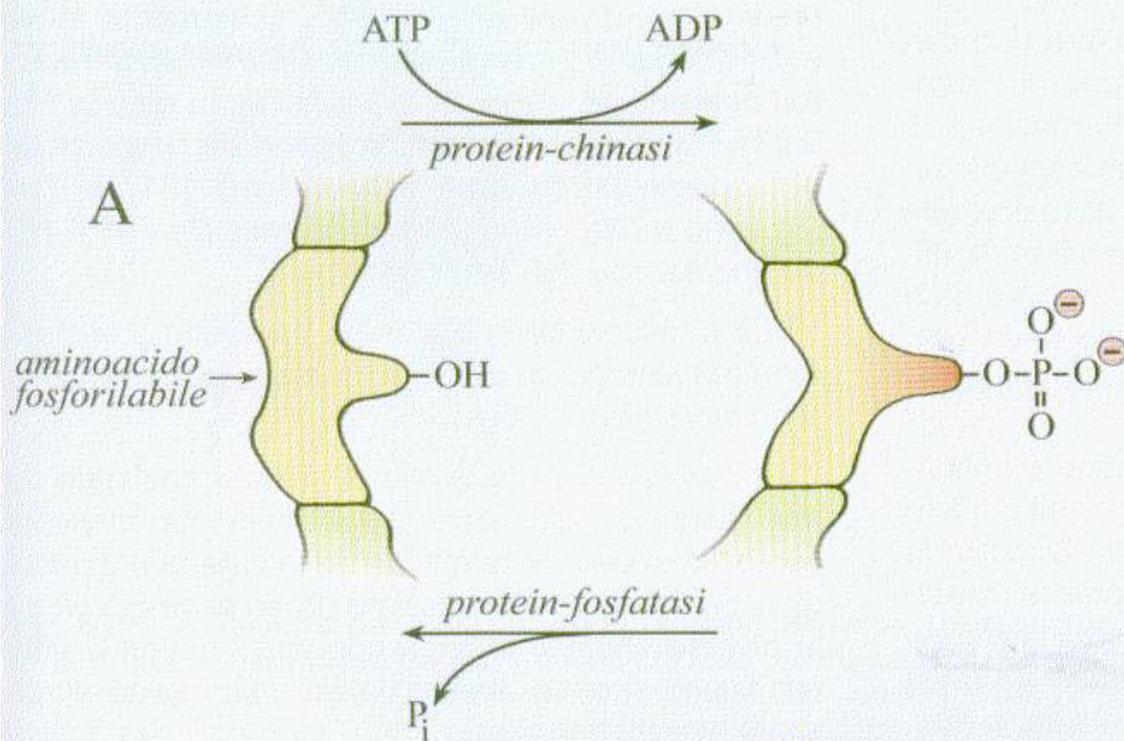
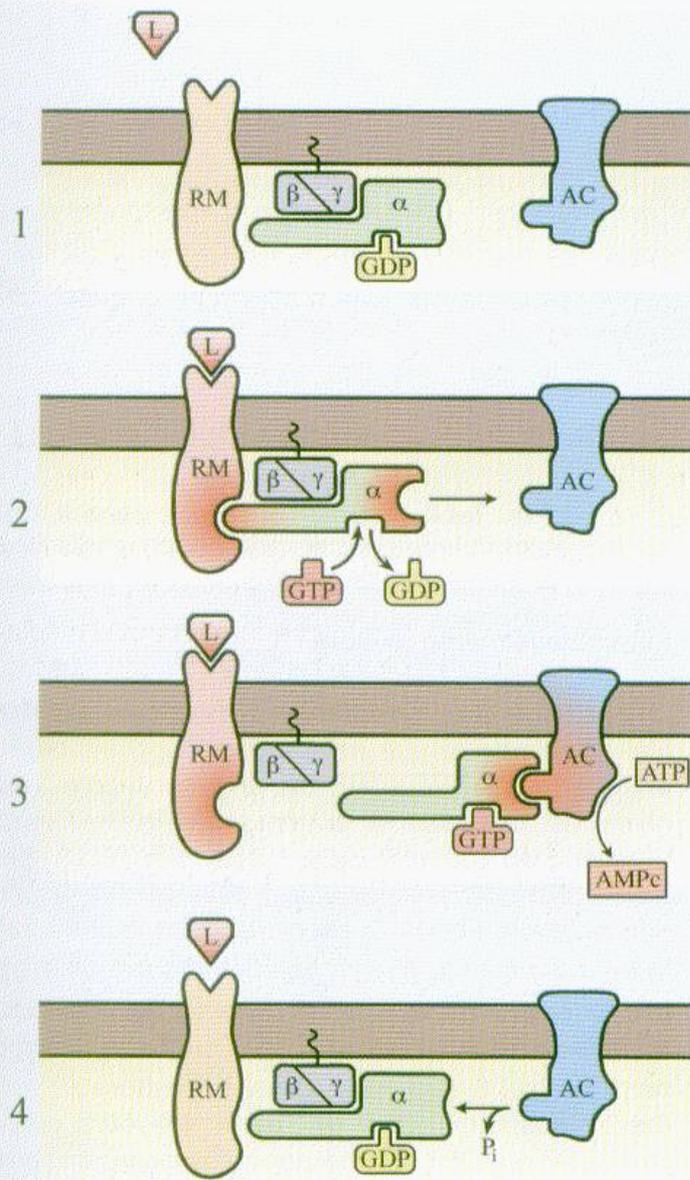


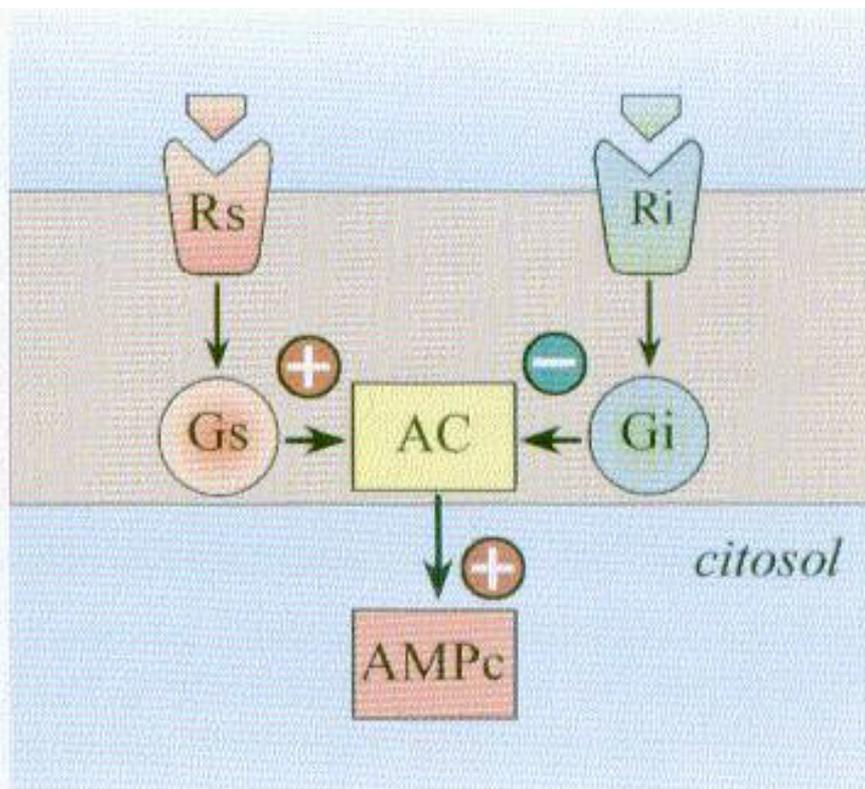
Fig. 6.13 – Sintesi e demolizione dell'adenosin-5'-monofosfato ciclico (AMPc).



**Fig. 6.24** – A: la fosforilazione (promossa da una protein-chinasi) e la defosforilazione (promossa da una protein-fosfatasi) di uno o più aminoacidi nella catena polipeptidica di una proteina possono modificarne profondamente la struttura terziaria. B: sia le fosforilazioni che le defosforilazioni possono attivare o disattivare una molecola proteica, a seconda della posizione del "sito" aminoacidico in cui esse si verificano in relazione alla sua struttura complessiva.



**Fig. 6.15** - Schema del modo di operare di una proteina G-trimerica. *L*: messaggero extracellulare; *RM*: recettore membranale a 7 domini transmembranari;  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ : sub-unità della proteina-G; *AC*: adenilciclastasi. Le regioni delle molecole che si trovano in stato di attivazione sono indicate in rosso.



**Fig. 6.16** – L'attività dell'adenil-ciclastasi (AC), normalmente stimolata dall'attivazione di recettori  $R_s$  tramite una proteina- $G_s$ , può essere depressa dall'attivazione di recettori  $R_i$  tramite una proteina- $G_i$ . I più noti recettori  $R_s$  sono elencati in Tab. 6.4. I più noti esempi di recettori  $R_i$  sono: i recettori per l'adrenalina di tipo  $\alpha_2$ , i recettori per l'acetilcolina di tipo muscarinico (M), quelli per gli oppiati, per l'adenosina e per la somatostatina.

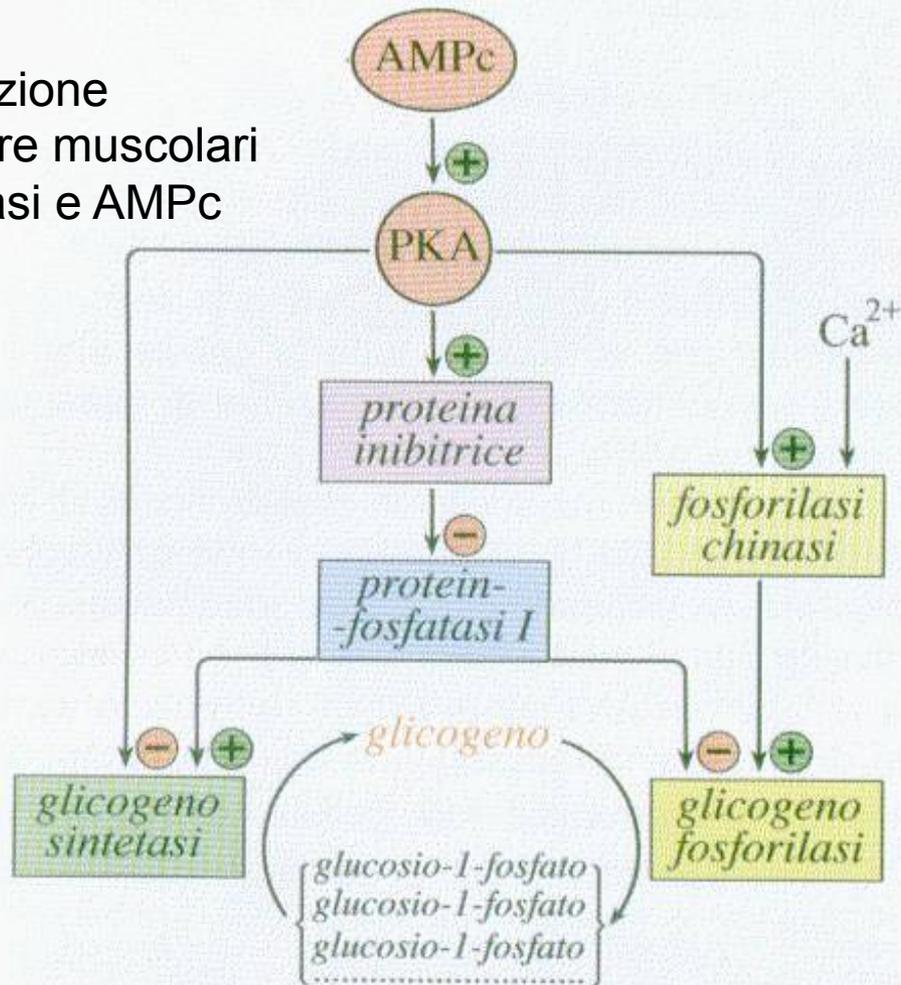
Le proteine G trimeriche possono:

- 1- agire da tramite tra recettori a sette segmenti transmembrana ed effettori enzimatici intracellulari (adenilato ciclasi e fosfolipasi C)
- 2- agire direttamente con il complesso beta-gamma (senza secondi messaggeri) su alcuni canali ionici
- 3- agire tra recettori ad attività enzimatica e i loro effettori

Esistono quattro classi di proteine G:

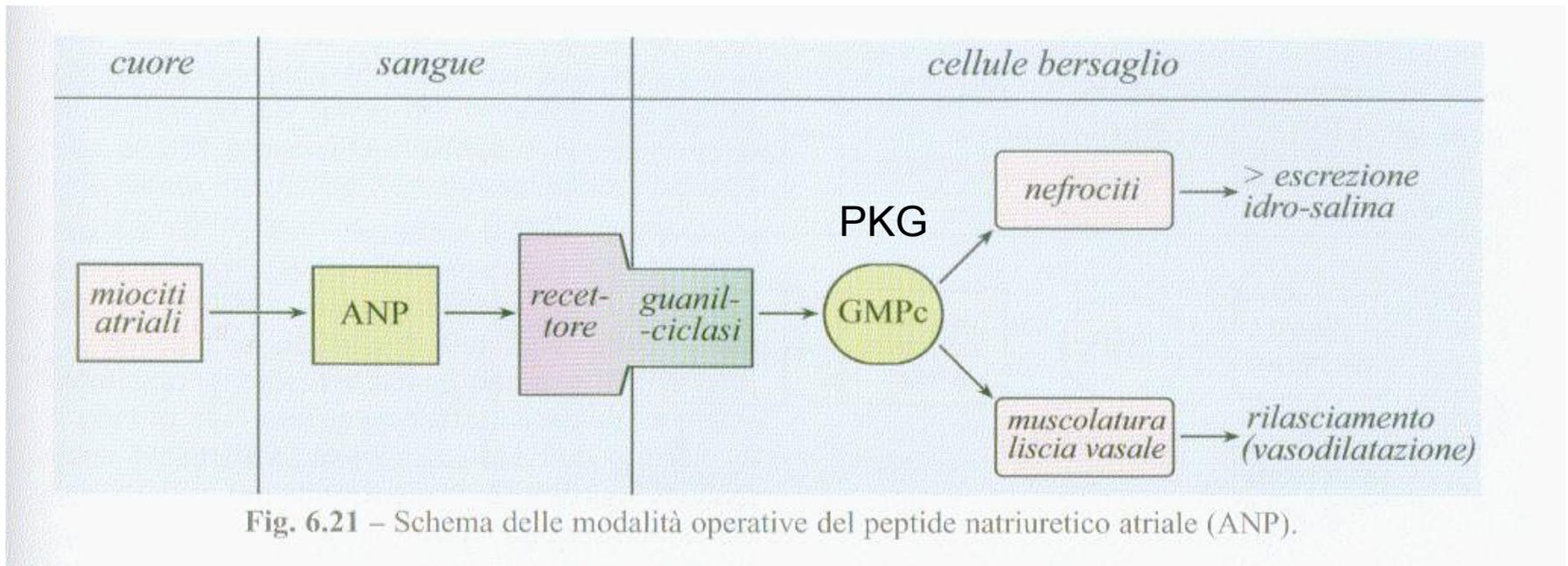
- 1- Gs attivano l'adenilato ciclasi
- 2-Gi inibiscono l'adenilato ciclasi
- 3-Gq attivano la fosfolipasi C
- 4-Gt attivano la cGMP fosfodiesterasi

Esempio di attivazione  
adrenergica di fibre muscolari  
via adenilato ciclasi e AMPc



**Fig. 6.17** – Regolazione fosforilativa degli enzimi coinvolti nel metabolismo del glicogeno nelle fibre muscolari scheletriche. Si noti che la *protein-fosfatasi-I*, che tenderebbe di per sè a frenare l'attivazione dei due enzimi-chiave che presiedono alla sintesi ed alla demolizione del glicogeno, è *inibita* da un terzo bersaglio molecolare della PKA: la *proteina inibitrice della fosfatasi*.

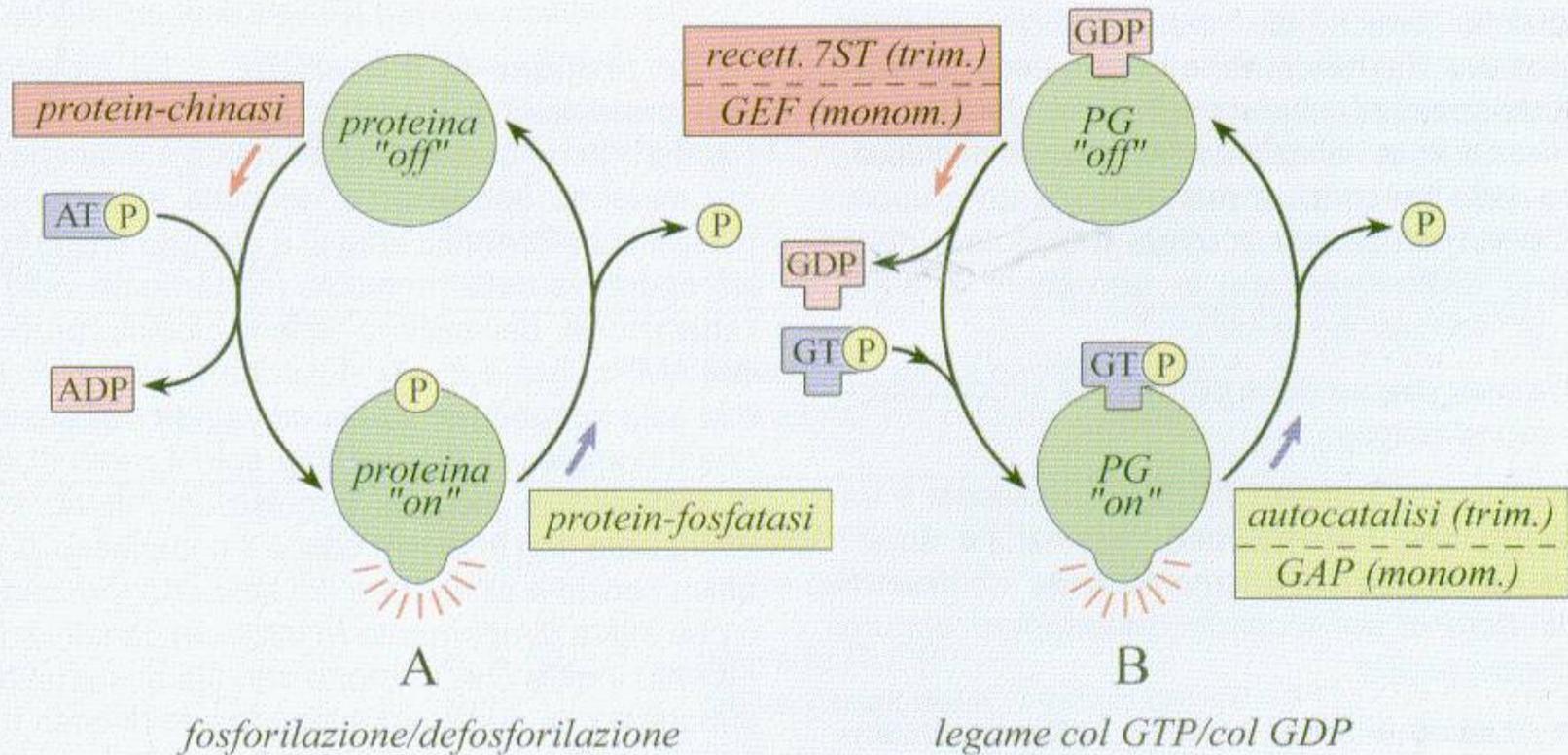
## Trasduzione del segnale via Guanilato ciclasi



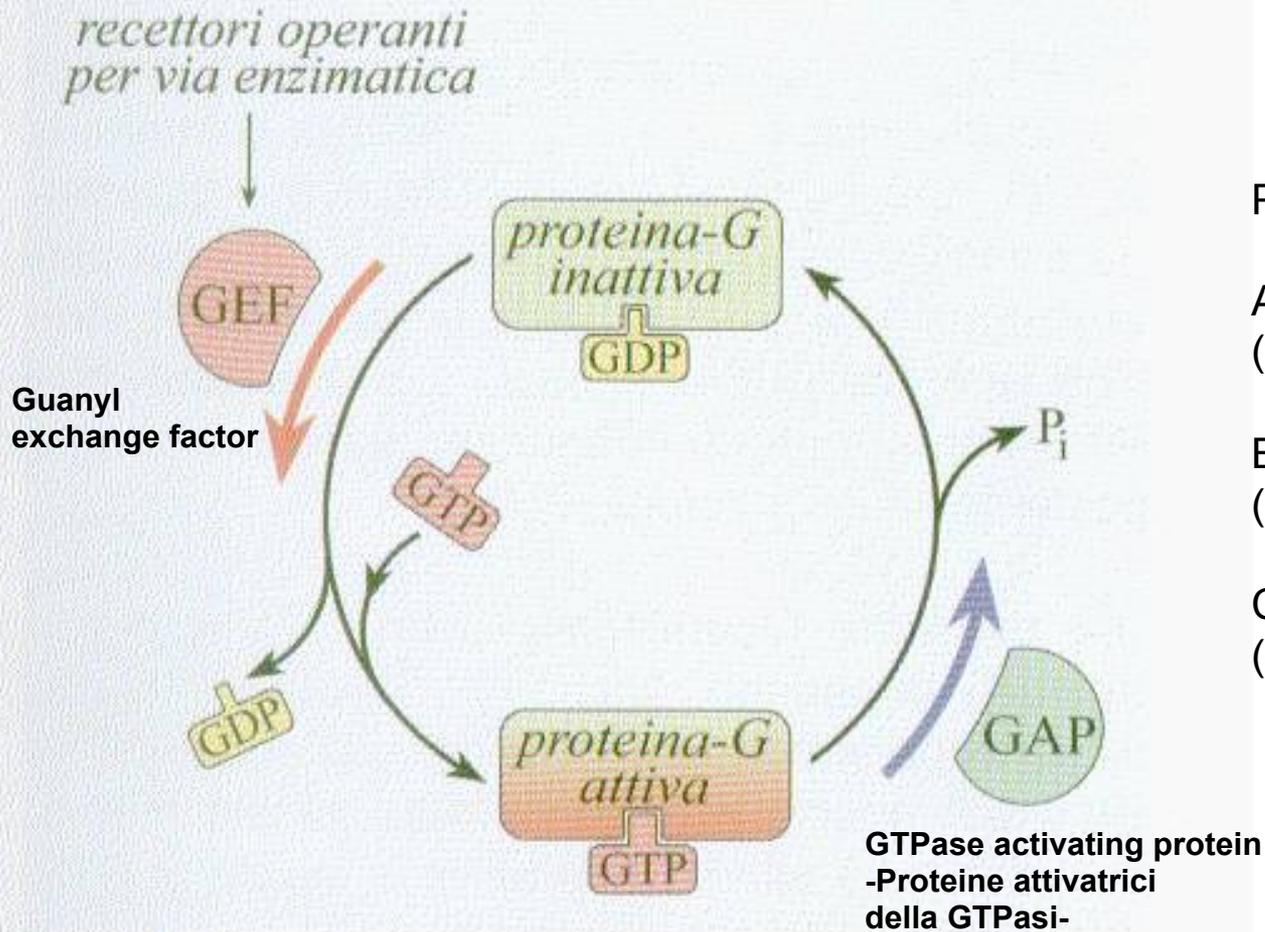
Cellule endoteliali: arginina-NO – attivazione guanilato ciclasi solubile e produzione GMPc

## Attivazione via fosforilazione

## Attivazione via proteina G monomerica



**Fig. 6.27** – A: attivazione e deattivazione di una proteina per fosforilazione o defosforilazione, promosse rispettivamente dalle *protein-chinasi* e dalle *protein-fosfatasi*. B: attivazione e deattivazione di una proteina-G. L'attivazione richiede la sostituzione del GDP con GTP ed è innescata da un recettore a 7 segmenti transmembranari (*recett. 7ST*) nelle proteine-G trimeriche o da una proteina-GEF (*GEF*) in quelle monomeriche. La deattivazione richiede l'idrolisi del GTP ed avviene per autocatalisi nelle proteine-G trimeriche o è innescata da una proteina-GAP (*GAP*) in quelle monomeriche.



**Fig. 6.29** - Ciclo operativo delle proteine-G monomeriche. In condizioni di riposo, le GEF sono scarsamente attive e le GAP mantengono circa il 95% delle proteine-G nella forma inattiva.

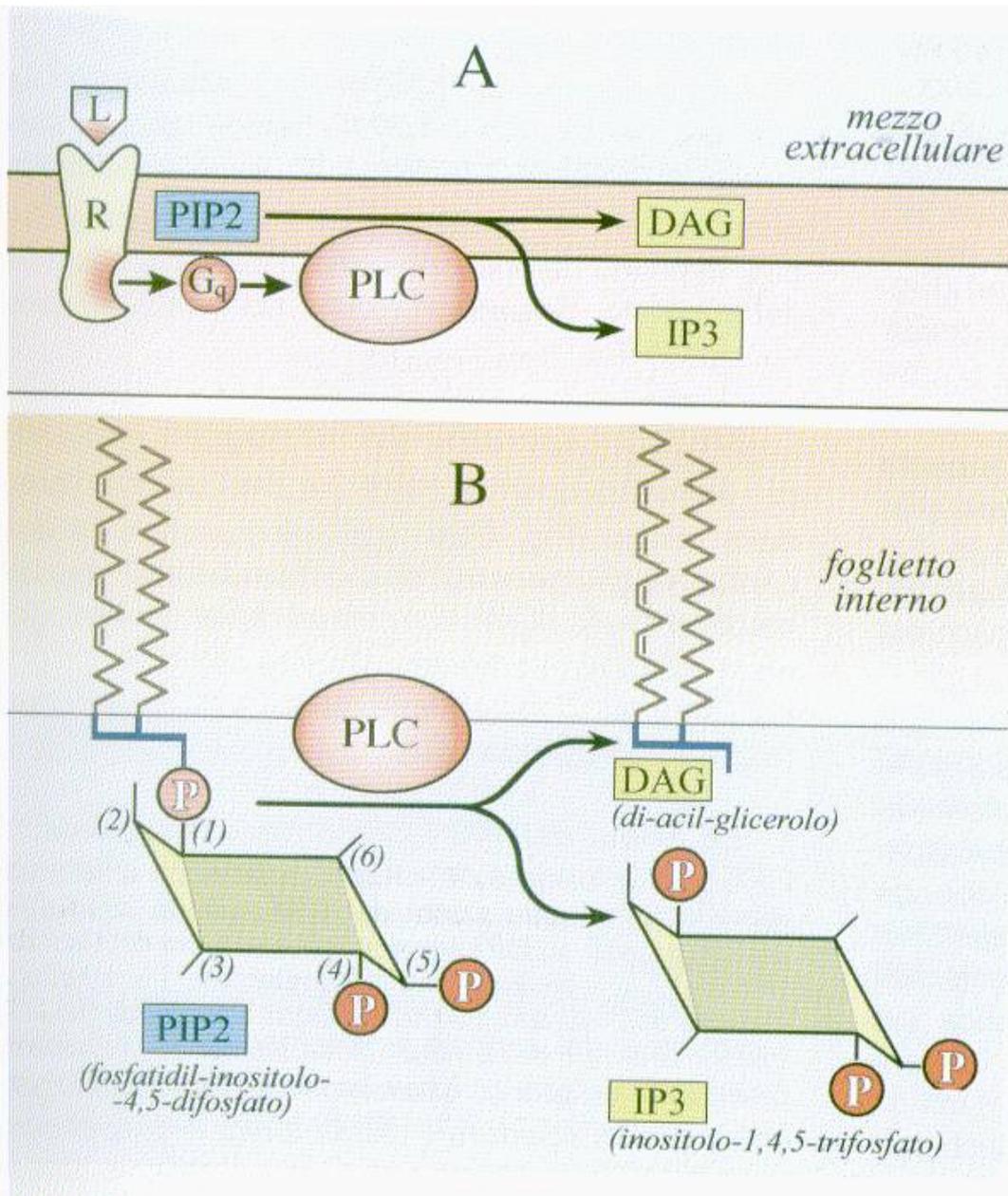
Proteine G monomeriche:

A- membri della famiglia Rab  
(traffico vescicolare)

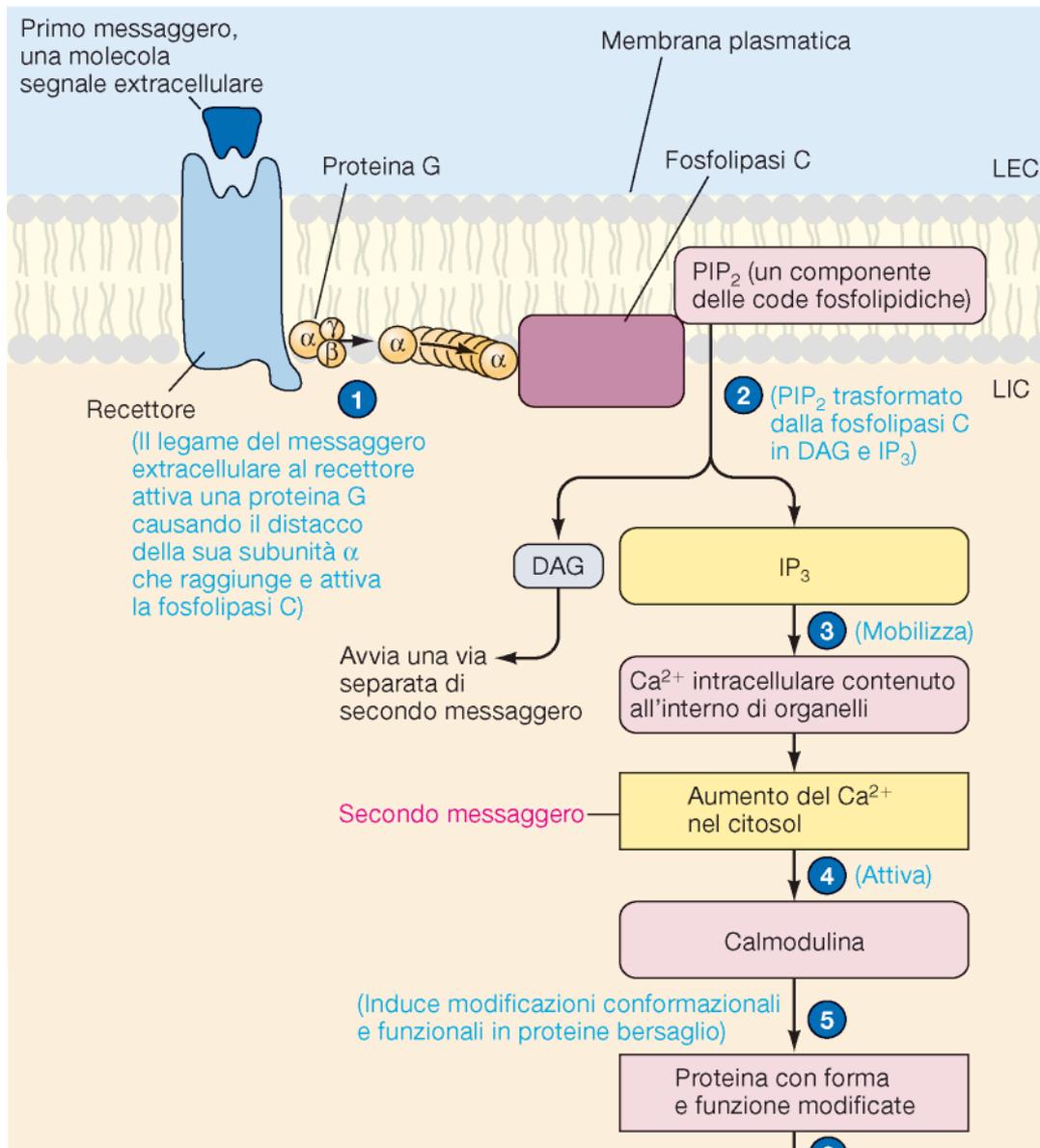
B- membri della famiglia Rho  
(modulazione citoscheletro)

C- membri della famiglia Ras  
(espressione genica)

## Trasduzione del segnale via fosfolipasi C

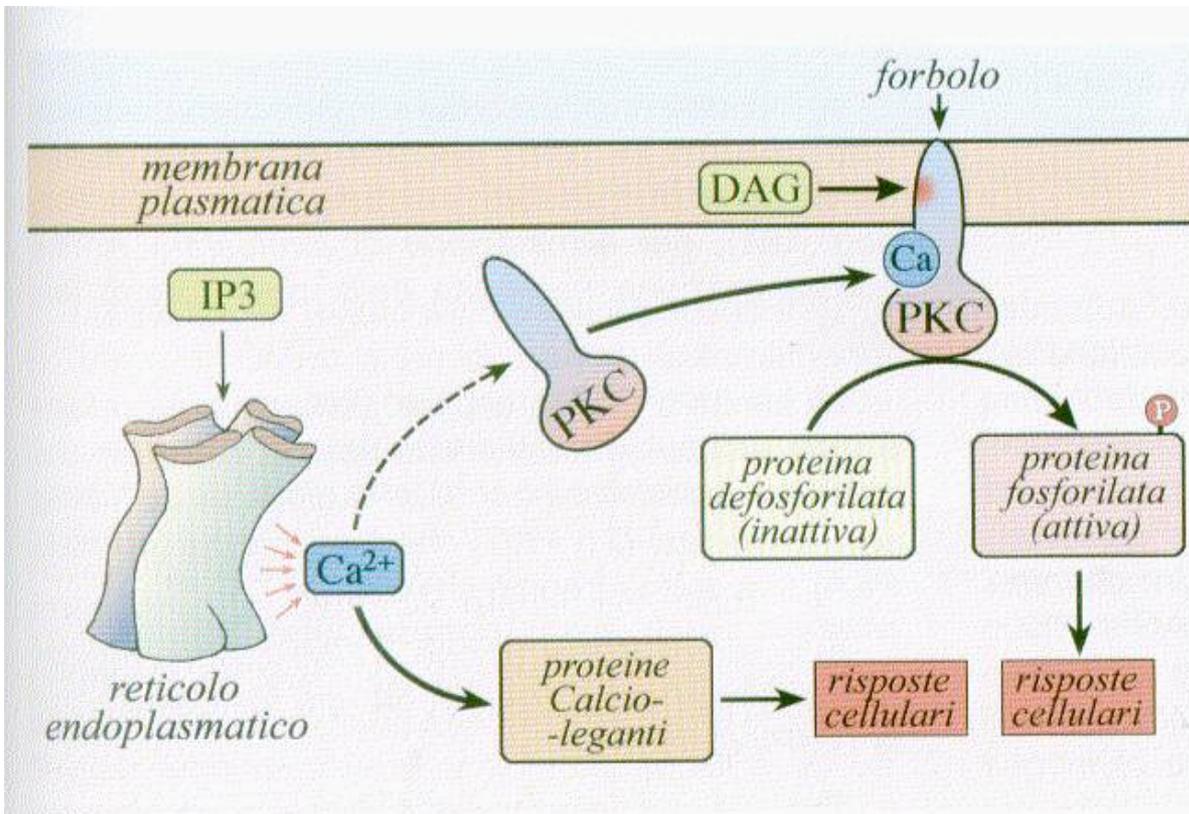


**Fig. 6.18** – A: attivazione della fosfolipasi-C (PLC) e formazione dei due messaggeri inositidici per idrolisi del PIP2. *L*: messaggero extracellulare, *R*: recettore a 7 domini transmembranari. B: l'IP3, essendo idrofilo, diffonde nel citosol; il DAG invece, che è invece liposolubile, resta nel foglietto interno della componente fosfolipidica della membrana.



PIP<sub>2</sub> Fosfatidilinositolo bifosfato  
 DAG Diacilglicerolo  
 IP<sub>3</sub> Inositolo trifosfato

- 1 Il legame di un messaggero extracellulare a un recettore di membrana attiva una proteina G intermedia che, a sua volta, attiva la fosfolipasi C, un enzima legato alla membrana.
- 2 La fosfolipasi C converte PIP<sub>2</sub>, un componente della membrana, a DAG e IP<sub>3</sub>.
- 3 IP<sub>3</sub> a sua volta mobilizza il Ca<sup>2+</sup> da organelli di deposito intracellulari.
- 4 Il Ca<sup>2+</sup>, agendo come un secondo messaggero, attiva la calmodulina.
- 5 La calmodulina induce una modificazione della conformazione e della funzione di una particolare proteina intracellulare.
- 6 La proteina così modificata produce quindi la risposta cellulare insita nel messaggio trasmesso dal messaggero extracellulare.



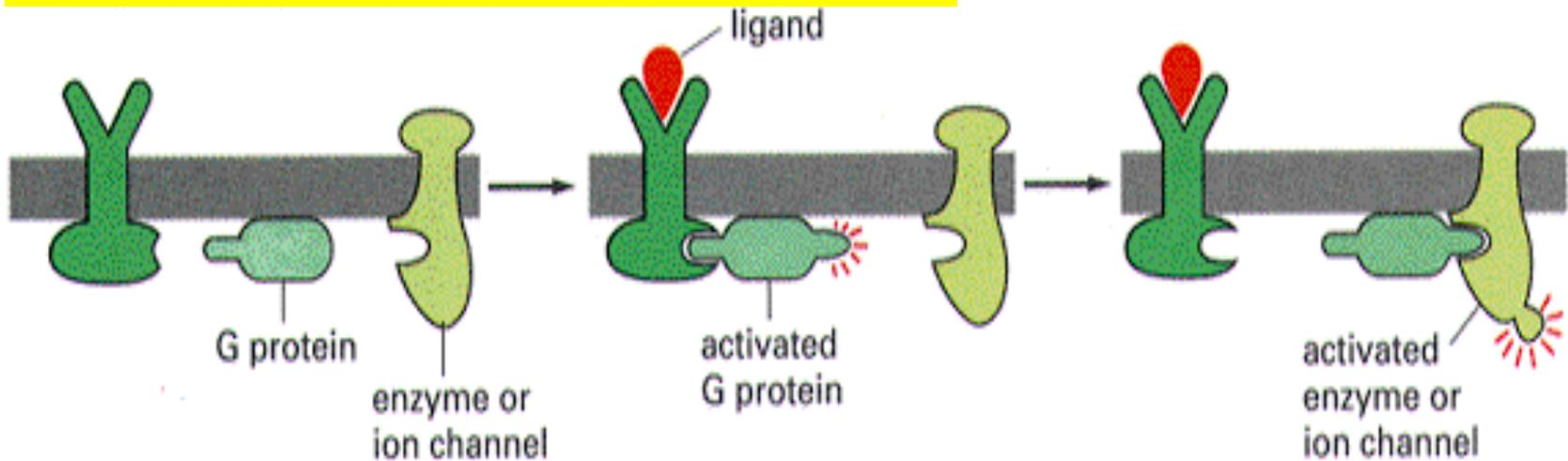
**Fig. 6.20** – Rappresentazione schematica delle azioni del DAG (attiva la PKC) e dell'IP3 (promuove il rilascio del  $Ca^{2+}$  dal reticolo endoplasmatico). L'attivazione della PKC ad opera del DAG richiede l'inserimento (Ca-dipendente) di una sua estremità (quella N-terminale) nella membrana plasmatica.

## Il sistema della fosfolipasi C

- I recettori accoppiati a proteine Gq (es.  $\alpha_1$  adrenergico, muscarinico M3) attivano la fosfolipasi C (PLC).
- La PLC catalizza la formazione di inositolo trifosfato (IP3) e diacilglicerolo (DAG).
- IP3 fa mobilizzare calcio dai depositi intracellulari responsabile di diversi effetti quali, ad esempio, contrazione, secrezione, attivazione di enzimi.
- Il DAG promuove l'attivazione della protein chinasi C (PKC) la quale fosforila diverse proteine controllando molte funzioni cellulari.

# Recettori Metabotropici

## RECETTORI LEGATI A G-PROTEIN

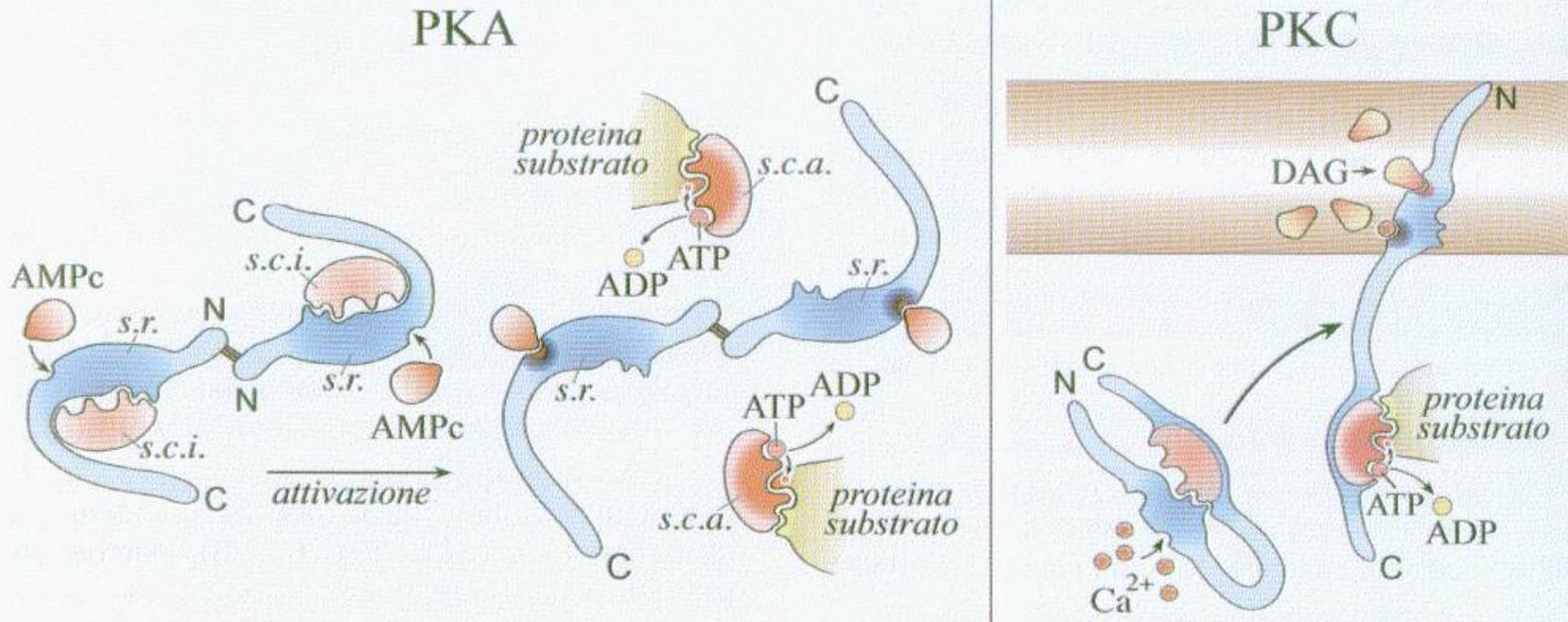


- ◆ Recettori Muscarinici per Acetilcolina
- ◆ Recettori Adrenergici
- ◆ Molti, molti altri

# Classificazione dei recettori per le catecolamine

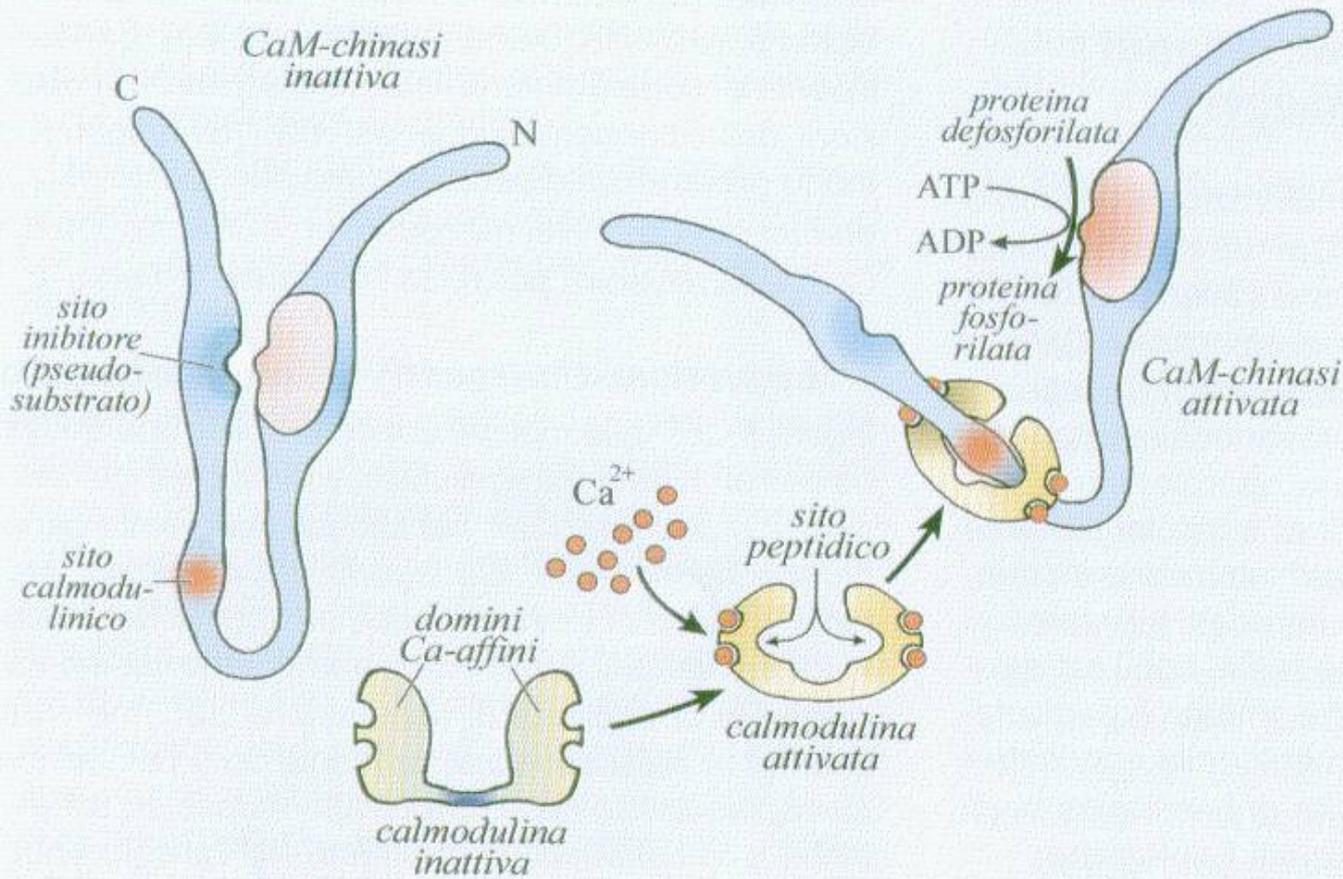
<i>Tipo di recettore</i>	<i>Bersaglio</i>	<i>Effetto</i>	<i>Agonista</i>
$\alpha_1$	Musc. liscio arterie e vene	Vasocostrizione	Noradrenalina
$\alpha_2$	Circolo cutaneo	Vasocostrizione	Noradrenalina
$\beta_1$	Nodo SA Sist. cond. card. Miocardio di lavoro	↑ freq. cardiaca ↑ veloc. conduz. ↑ forza contraz.	Noradr. e adren. Noradr. e adren. Noradr. e adren.
$\beta_2$	Musc. liscio arterie e vene	Vasodilatazione	Adrenalina

## Funzionamento delle kinasi A e C



**Fig. 6.26** – A : modalità operativa della PKA. *s.r.* : subunità regolatrice; *s.c.i.* : subunità catalitica inattiva; *s.c.a.* : subunità catalitica attiva. B: modalità operativa della PKC. L'attivazione della PKC ad opera del DAG richiede l'inserimento (Ca-dipendente) della sua estremità N-terminale nella membrana plasmatica.

## Funzionamento delle *kinasi calcio-calmodulina dipendenti*

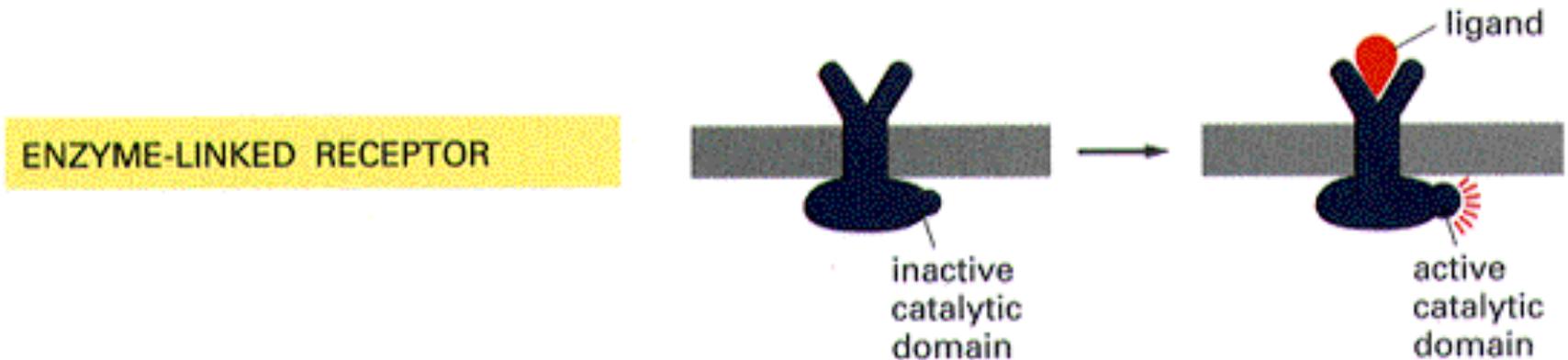


**Fig. 6.35** - Modo di operare di una calmodulina nell'attivazione di una CaM-chinasi. Si noti che la modificazione allosterica non comporta alcuna fosforilazione della CaM-chinasi.

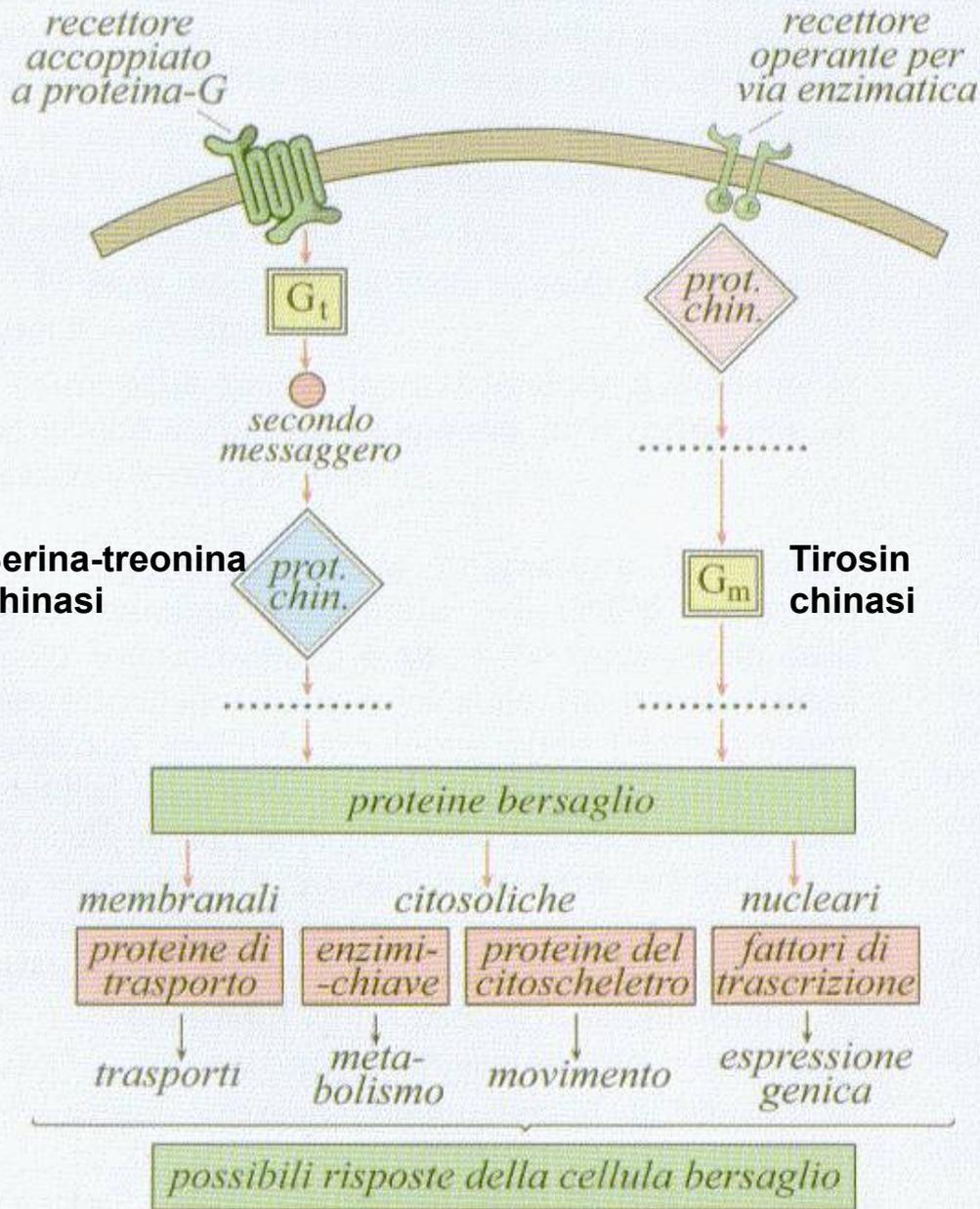


# ***Recettori ad attività enzimatica***

# Recettori legati ad Enzimi



- ◆ **Insulina**
- ◆ **Insulin-like growth factors (IGFs)**
- ◆ **Nerve Growth Factor (NGF)**
- ◆ **Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)**
- ◆ **Epidermal Growth Factor (EGF)**
- ◆ **Platelet Derived Growth Factor (PDGF)**



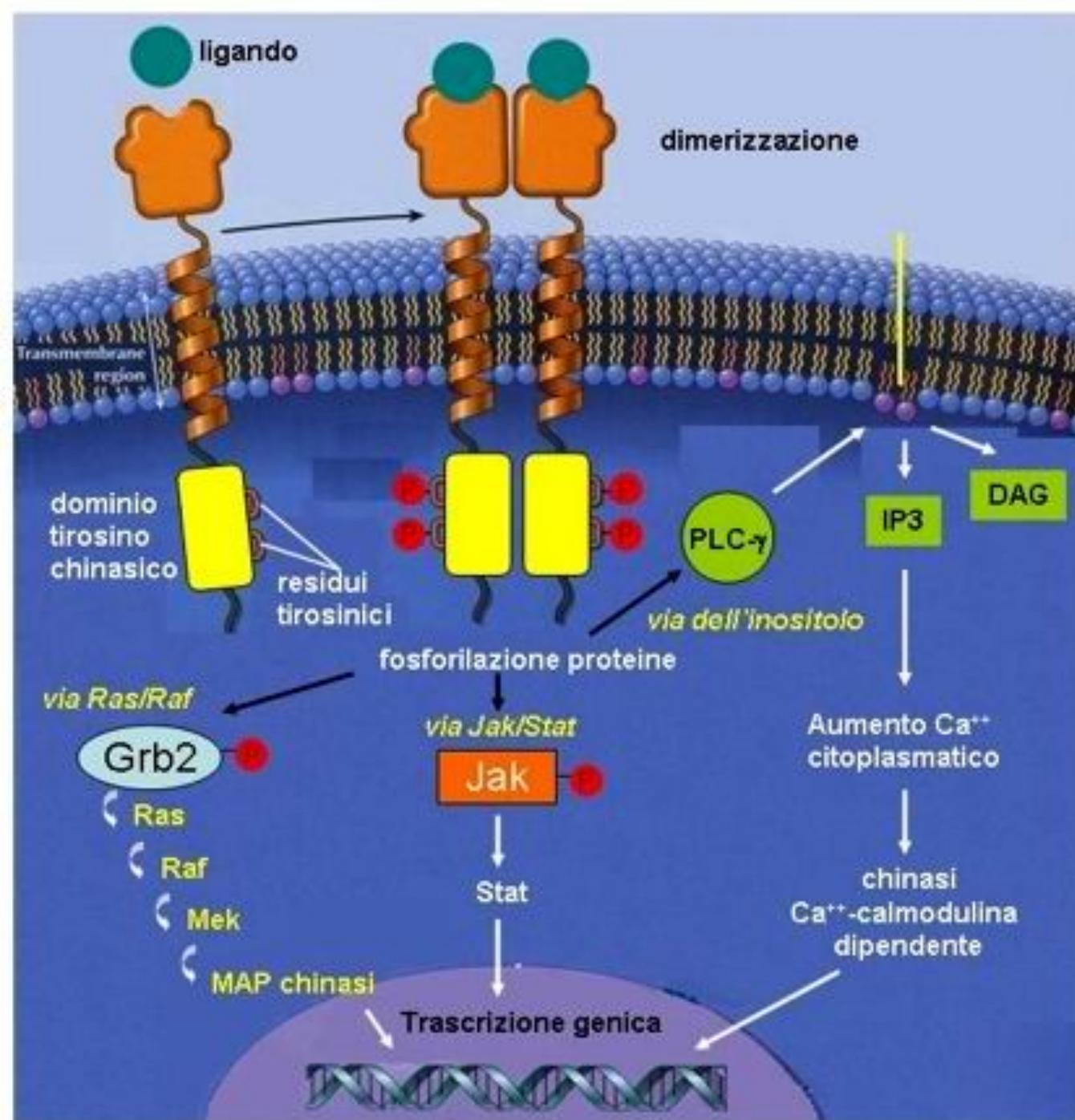
**Fig. 6.23** - Schema molto semplificato della trasmissione intracellulare dei segnali provenienti da un recettore accoppiato a proteina-G e da un recettore operante per via enzimatica. Le proteine-segnale sono indicate con un doppio riquadro.  $G_t$ : proteina-G trimerica;  $G_m$ : proteina-G monomerica. Le protein-chinasi simboleggiate con la losanga azzurra sono quasi tutte serina/treonin-chinasi; quelle simboleggiate con la losanga rosa sono quasi tutte tiosin-chinasi.

## Recettori accoppiati a chinasi

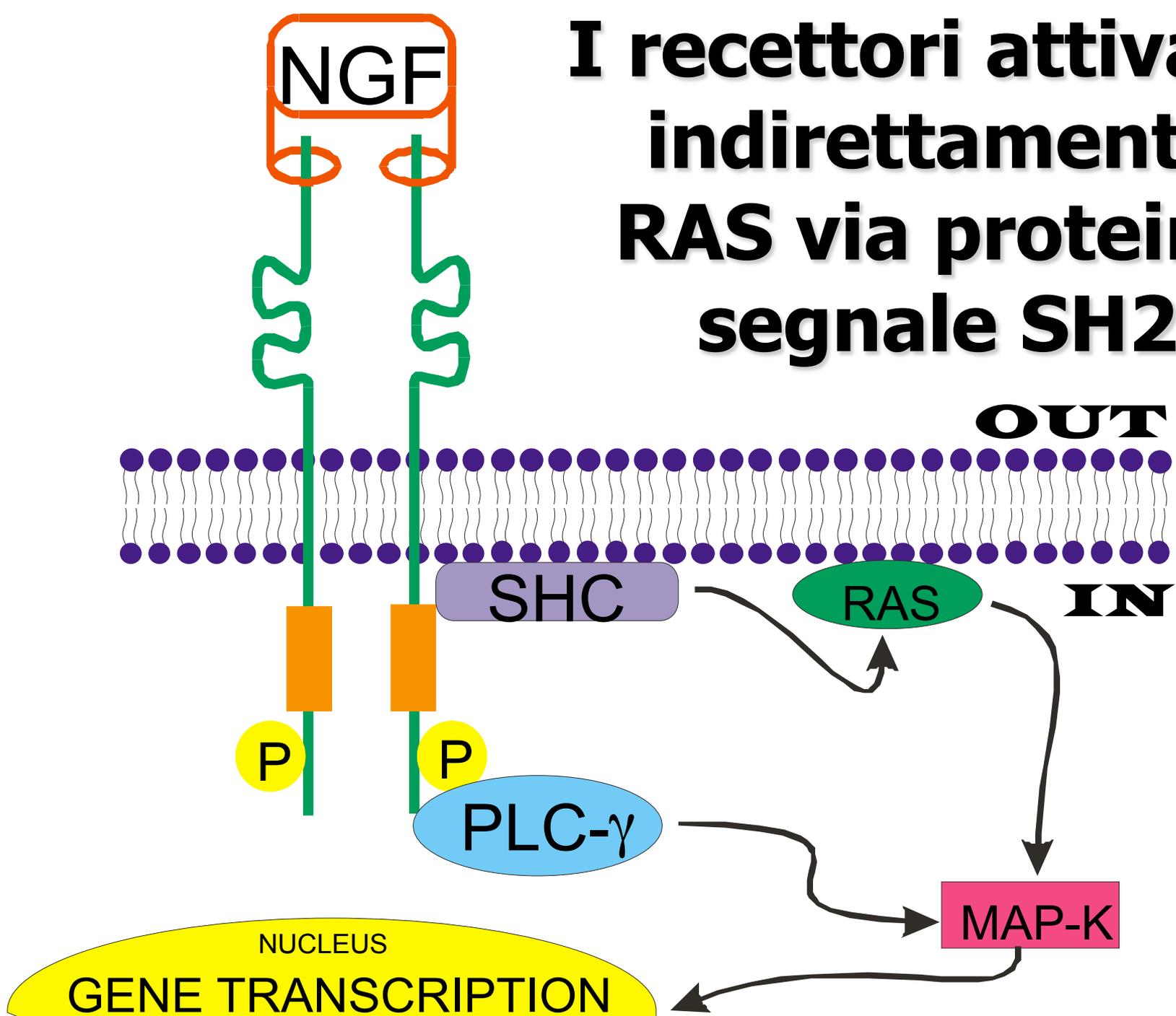
• Tutti formati da un dominio extracellulare (che lega il ligando) connesso, tramite un dominio transmembrana, al dominio intracellulare.

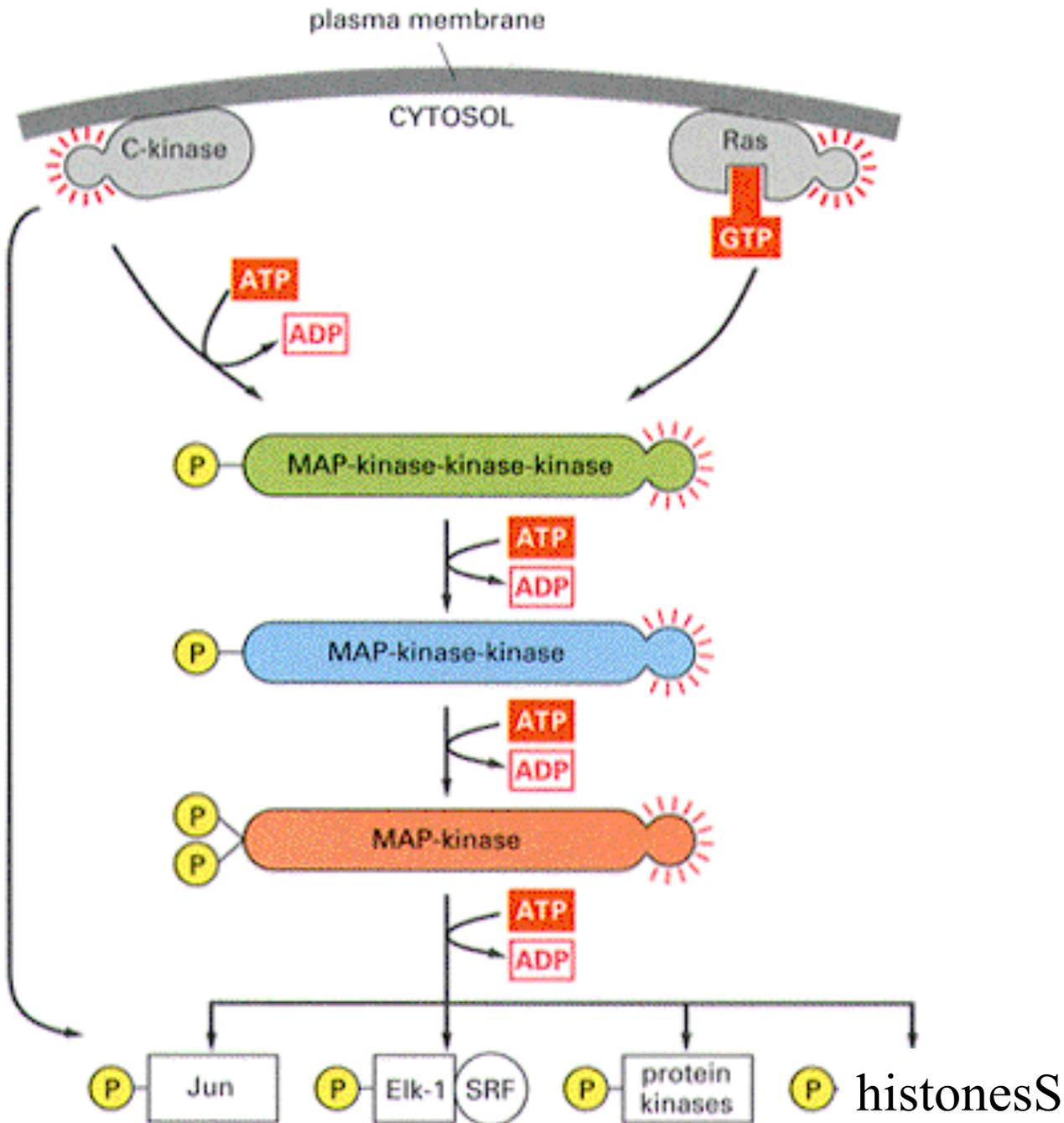
• La traduzione del segnale è caratterizzata da una iniziale dimerizzazione dei recettori seguita dalla autofosforilazione dei residui di tirosina.

• Due vie di traduzione del segnale sono importanti: la via Ras/Raf/MAP chinasi coinvolta in fenomeni quali la divisione, la crescita ed il differenziamento cellulare la via Jak/Stat attivata da varie citochine coinvolta nella sintesi e rilascio di diversi mediatori chimici dell'infiammazione

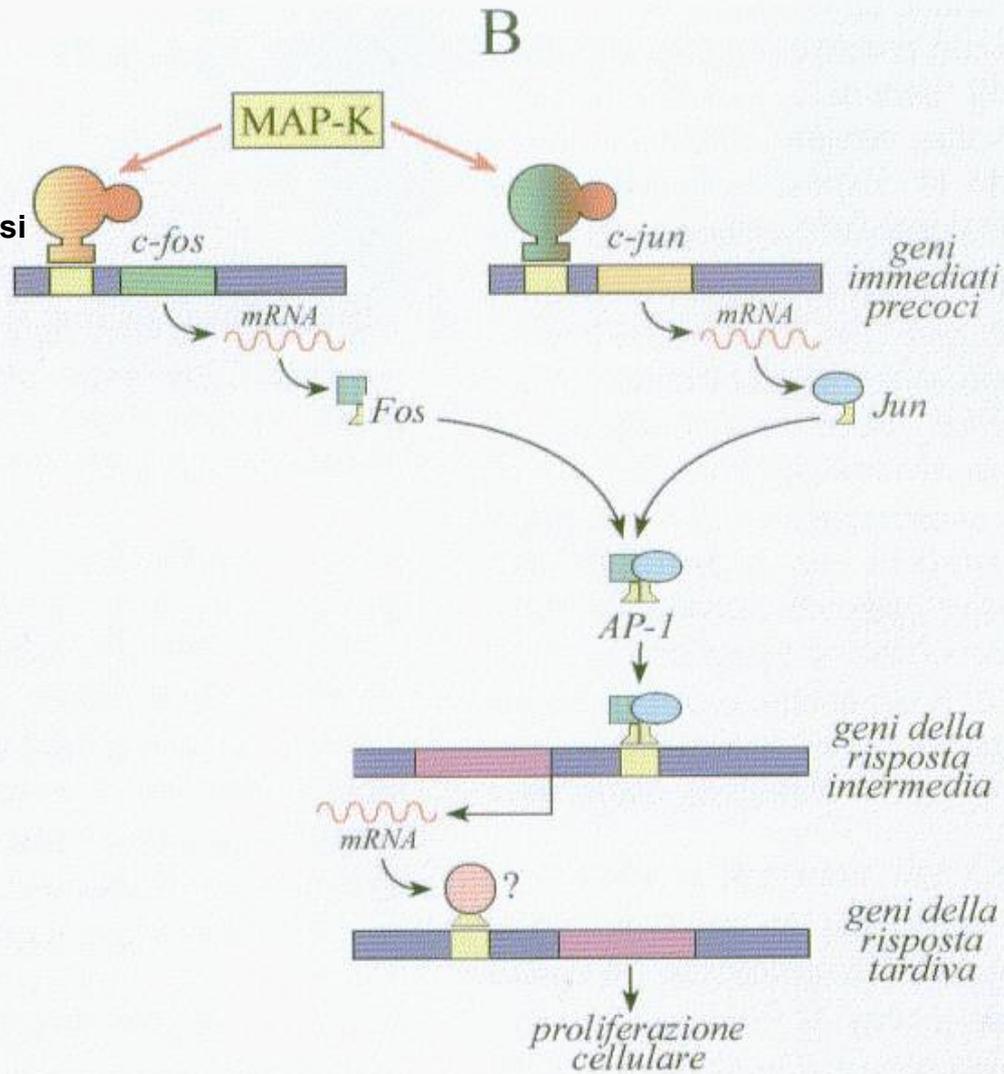
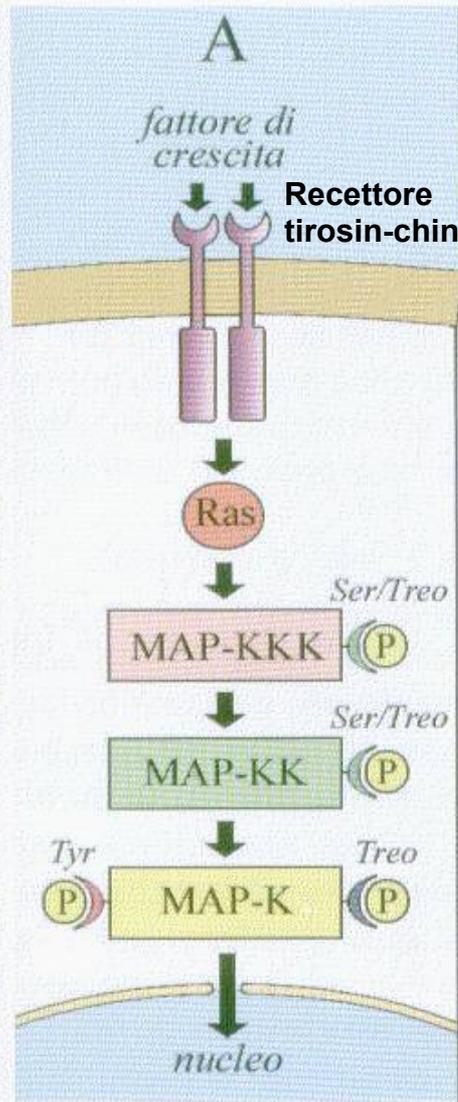


# I recettori attivano indirettamente RAS via proteine segnale SH2

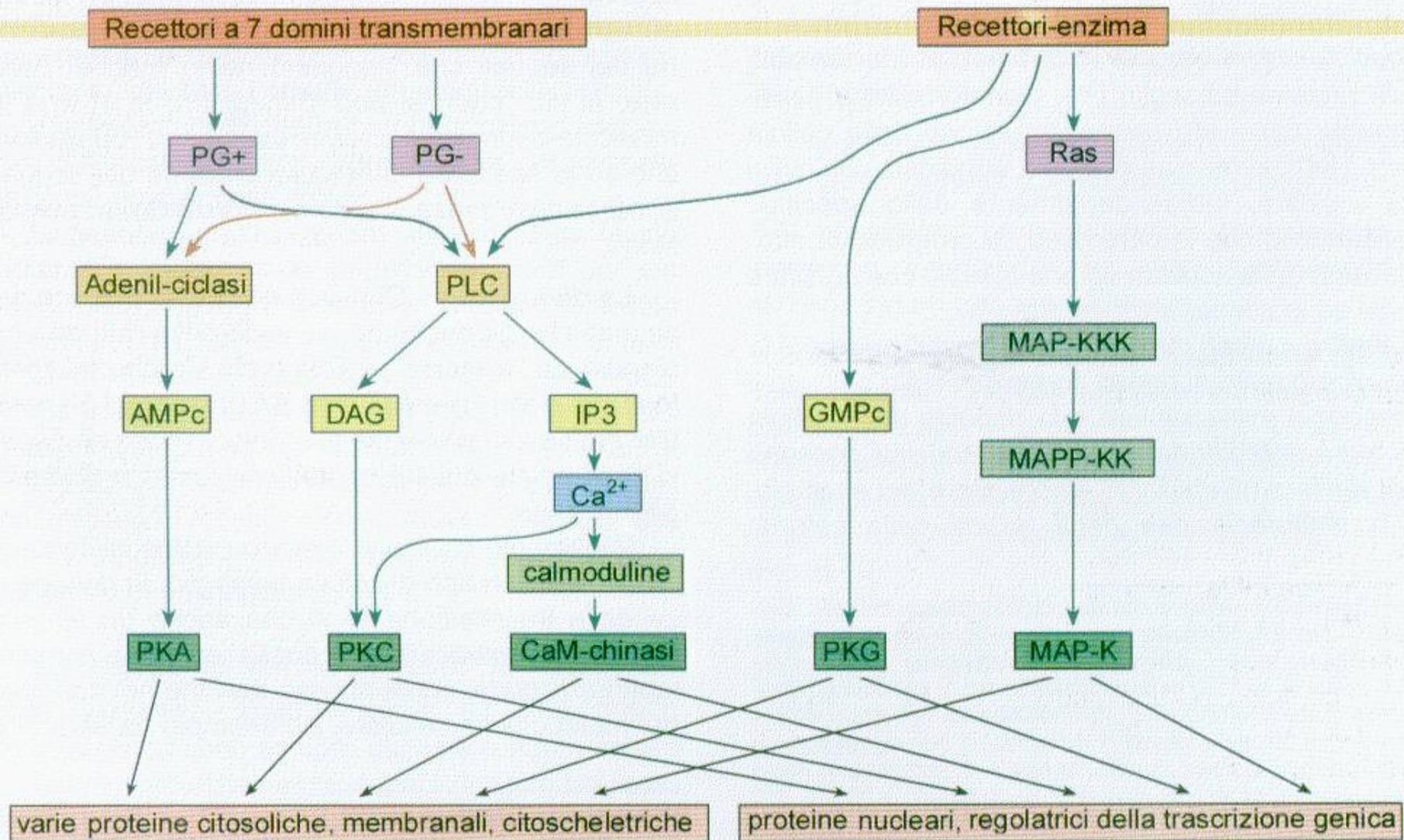




# La cascata delle MAP chinasi

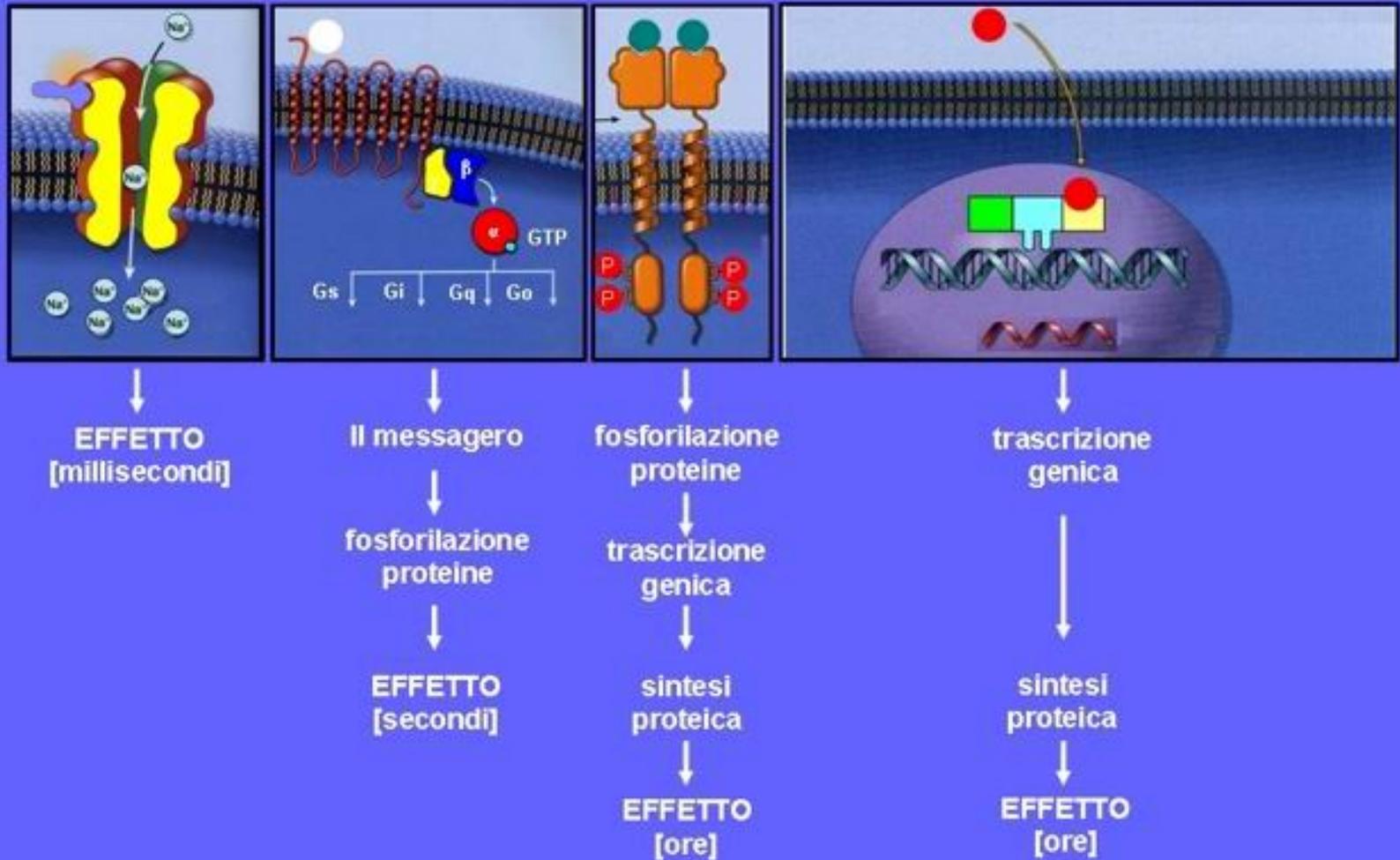


**Fig. 6.30** - A: schema della "via" Ras -> MAP-chinasi. B: le modificazioni dell'espressione genica che ne risultano cambiano sotto molti riguardi il comportamento della cellula.



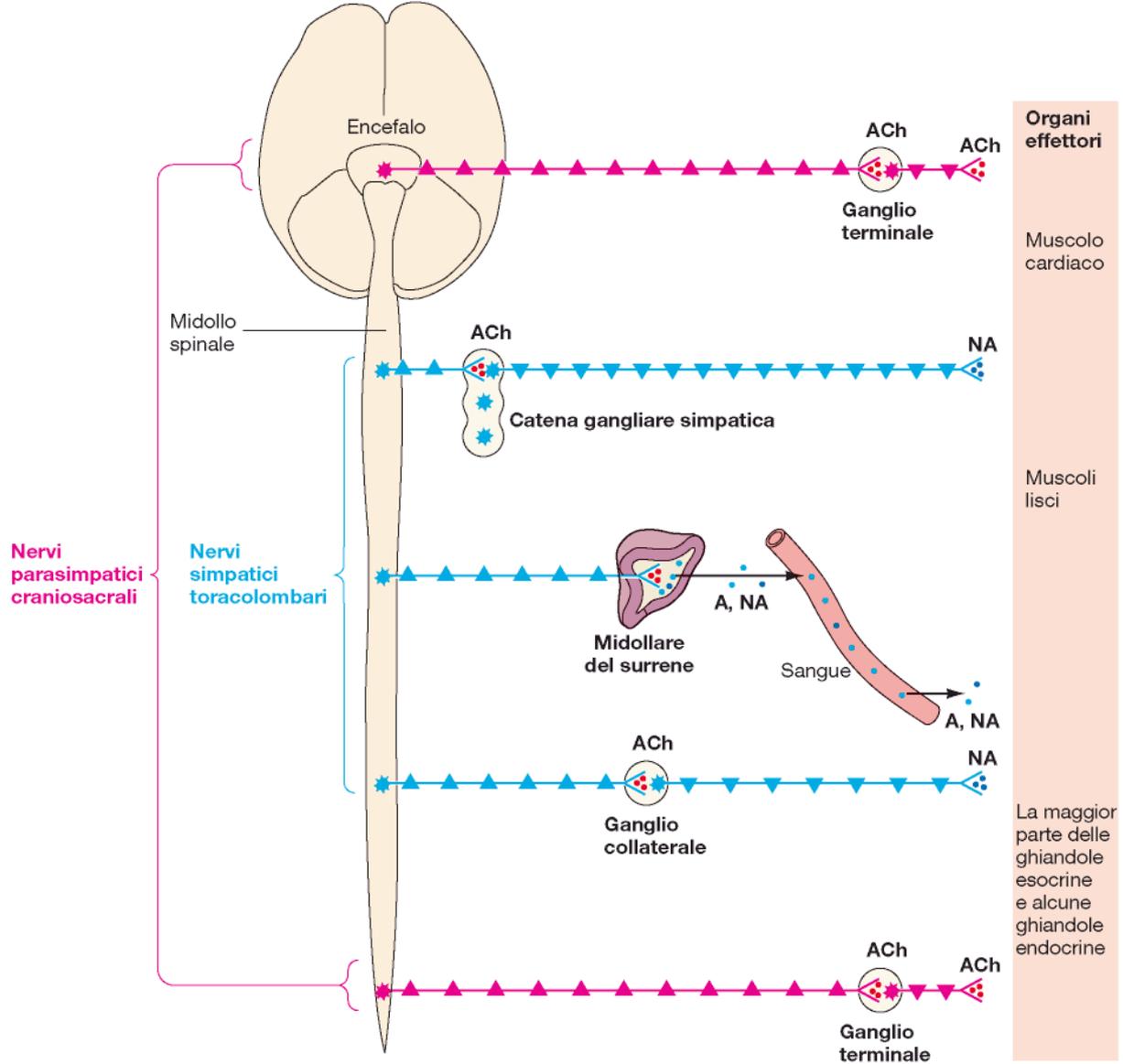
**Fig. 6.38** – Mappa riassuntiva della “rete” di segnalazione intracellulare che porta dall’attivazione dei recettori a 7 domini transmembranari e dei recettori operanti per via enzimatica alla risposta finale delle cellule bersaglio.

# Scala temporale della comunicazione cellulare

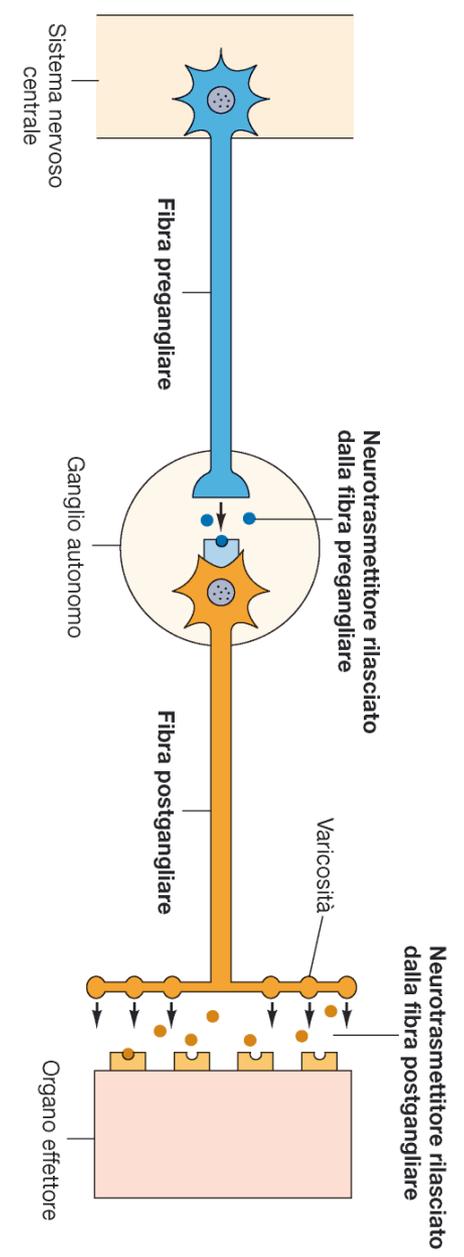


*Sistema nervoso autonomo*

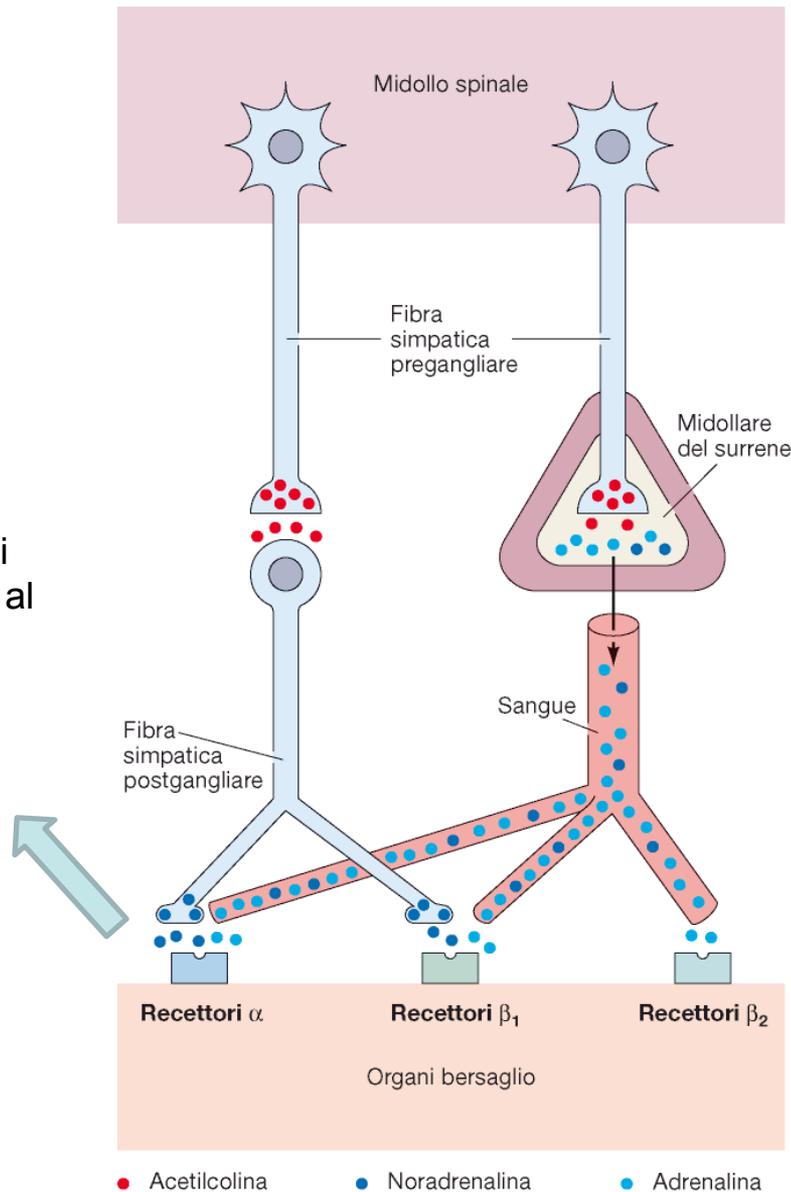
*neurotrasmettitori e recettori*



- Sistema simpatico
- Sistema parasimpatico
- ▲ ▲ Fibra pregangliare
- ▼ ▼ Fibra postgangliare
- ACh** • Acetilcolina
- NA** • Noradrenalina
- A** • Adrenalina
- ★ Corpo cellulare
- ★ Corpo cellulare
- Assone



I recettori  $\alpha^1$  sono accoppiati alla fosfolipasi C e producono i loro effetti principalmente grazie al rilascio di  $Ca^{2+}$  intracellulare  
**MUSCOLO LISCIO**  
**VASOCOSTRIZIONE**



I recettori  $\beta^1$  sono accoppiati a Proteine G stimolatrici che innalzano il livello di cAMP attivando delle proteinchinasi che innalzano il livello di calcio intracellulare.  
**CUORE**

I recettori  $\beta^2$  sono accoppiati a una proteina G stimolatrice e attivatrice della Proteinchinasi A che ha come substrato la chinasi della catena leggera della miosina (MLCK), generando così un rilassamento muscolare  
**MUSCOLO LISCIO**  
**VASODILATAZIONE**

# RECETTORI DEL SISTEMA NERVOSO SIMPATICO

Le molecole fisiologiche deputate all'interazione con questi tipi di recettori sono le [catecolammine](#) e in particolare [adrenalina](#) e [noradrenalina](#).

L'adrenalina è una molecola capace di attivare tutti i recettori  $\alpha$  e  $\beta$  mentre la **noradrenalina** è selettiva per i recettori  $\alpha$  e  $\beta^1$  infatti agisce in parte sui  $\beta^2$  e  $\beta^3$  sui quali è attiva prevalentemente l'adrenalina.

---

I recettori  $\alpha^1$  sono accoppiati alla [fosfolipasi](#) C e producono i loro effetti principalmente grazie al rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare;

I recettori  $\alpha^2$  sono accoppiati a una proteina  $G_i$  (proteina G inibitrice) la quale inibisce l'azione dell'[adenilato ciclasi](#) riducendo pertanto la formazione di [cAMP](#) così come inibiscono i canali del calcio.

I recettori  $\beta^1$  sono accoppiati a Proteine G stimolatrici che innalzano il livello di cAMP attivando delle proteinchinasi che innalzano il livello di calcio intracellulare.

I recettori  $\beta^2$  sono accoppiati a una proteina G stimolatrice e attivatrice della proteinchinasi A che ha come substrato la fosfatasi della catena leggera della miosina, generando così un rilassamento muscolare.

## POSIZIONE E FUNZIONE

La funzione e posizione dei recettori  $\alpha$  e  $\beta$  ha importanti implicazioni, in quanto le loro caratteristiche sono molto importanti ai fini dei loro effetti fisiologici.

$\alpha^1$ : è un recettore di tipo eccitatorio postsinaptico presente in prevalenza sulla muscolatura liscia dei piccoli vasi (resistenze periferiche), la cui stimolazione genera contrazione della muscolatura liscia vasale generando un aumento della pressione. Presente anche sulla muscolatura del sistema urogenitale e degli sfinteri. Il suo antagonista (es prazosin) è un farmaco anti ipertensivo, Sembra inoltre che questo recettore abbia dei ruoli importanti per il controllo dell'umore e del comportamento.

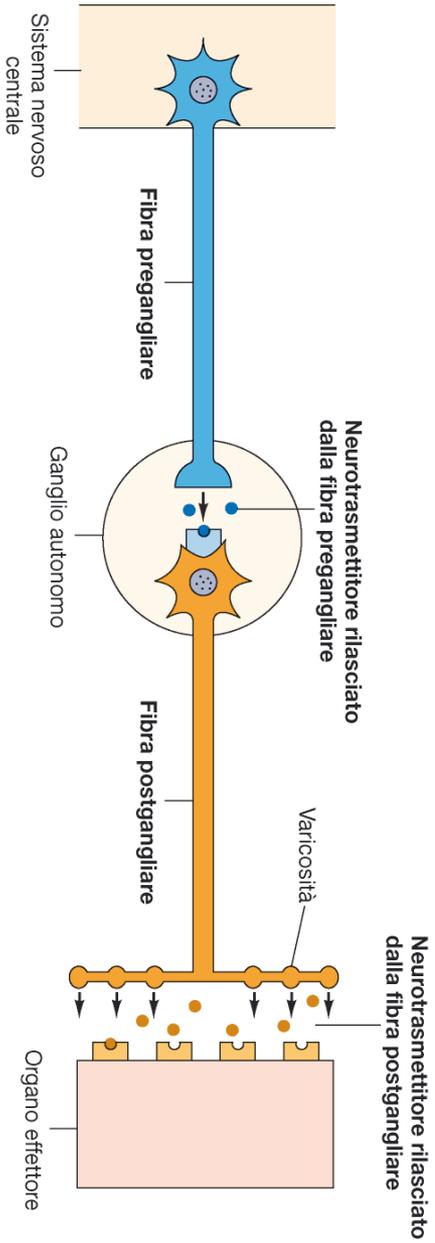
$\alpha^2$ : è un recettore presinaptico, presente sulle terminazioni nervose, è deputato alla regolazione della secrezione di neurotrasmettitori sia catecolaminergici che colinergici: la sua attivazione determina una diminuzione della produzione di noradrenalina (feedback negativo) e acetilcolina. Inoltre, la sua attivazione a livello pancreatico diminuisce la secrezione di insulina. Un antagonista (yohimbina).

$\beta^1$ : è un recettore di tipo eccitatorio, importantissimo per l'attività cardiovascolare, è principalmente presente a livello cardiaco e renale, la sua stimolazione genera a livello cardiaco un effetto inotropo e cronotropo positivo mentre a livello renale stimola la secrezione di renina da parte delle cellule juxtaglomerulari. L'atenololo, antagonista di questi recettori, è usato nella cura dell'ipertensione.

$\beta^2$ : è un recettore di tipo eccitatorio accoppiato a proteina Gs come tutti i beta recettori; è presente a livello della muscolatura liscia di alcuni apparati: muscolatura liscia bronchiale, muscolatura liscia gastrointestinale ed è inoltre presente sulla muscolatura liscia di coronarie e grandi vasi che irrorano la muscolatura scheletrica. È da ricordare come l'innalzamento di concentrazione di cAMP nelle cellule muscolari lisce conduca ad un **rilassamento** delle stesse. L'attivazione di questo recettore genera quindi il **rilassamento** della muscolatura liscia bronchiale, gastrointestinale e dei grandi vasi periferici. Inoltre è importante per il metabolismo glucidico conducendo ad un innalzamento della glicemia. L'agonista salbutamolo si usa come broncodilatatore (nella terapia dell'asma). Questo recettore sembra essere il mediatore degli effetti di vasodilatazione ortosimpatica che si evidenziano al livello del tessuto muscolare scheletrico.

I farmaci  $\beta$ -bloccanti *non selettivi per beta1* generano un effetto netto **opposto**, nei vari apparati, rispetto all'attivazione simpatica provocando così aumento della contrazione delle cellule lisce a livello bronchiale (broncospasmo), gastrointestinale (aumento nel numero di evacuazioni) e vasale (iniziale innalzamento della pressione diastolica, effetto però destinato a essere compensato conducendo ad un netto calo pressorio dovuto anche e soprattutto all'azione del farmaco sui recettori beta1 cardiaci e renali).

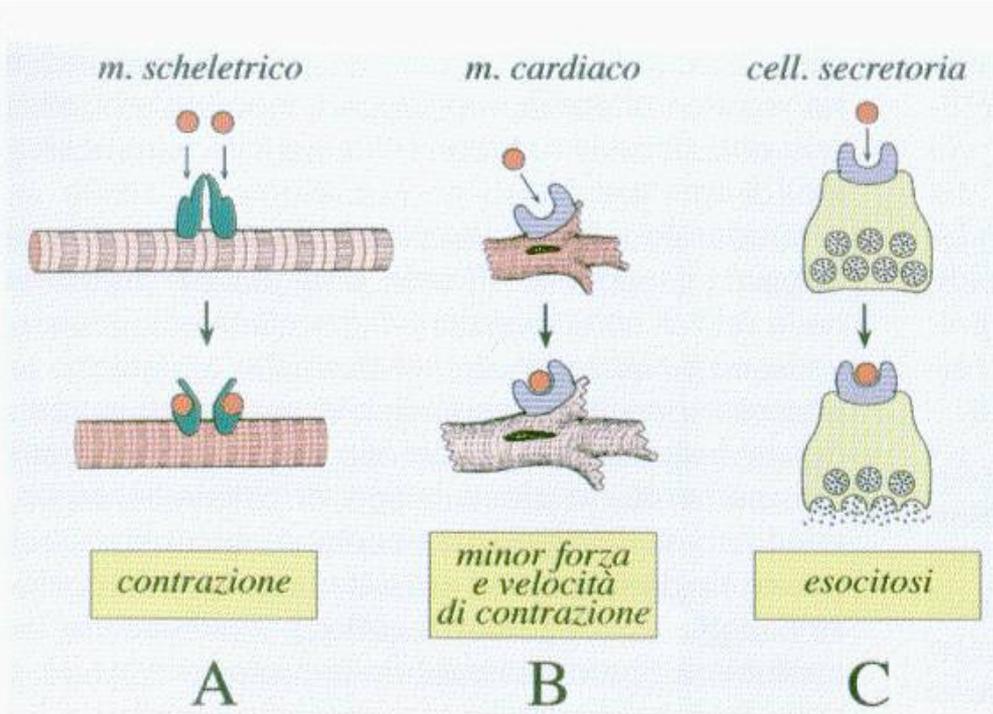
$\beta^3$ : è un recettore di tipo eccitatorio, presente soprattutto a livello del tessuto adiposo. Qui attiva l'enzima lipasi che libera acidi grassi dai trigliceridi. Eventuali agonisti di questo recettore potrebbero essere target terapeutici potenziali per la cura dell'obesità.



Il **recettore  $M_3$  muscarinico** a livello dei miocardiociti atriali ha un effetto inotropo negativo, mentre a livello del nodo seno-atriale è cronotropo e dromotropo negativo. Questi effetti sono dovuti all'accoppiamento di questo recettore con una proteina  $G_i$ , la quale attiva i canali del  $K^+$ , aumentando la conduttanza di questo ione. Ciò porta ad una diminuzione della corrente ripolarizzante, che fa diminuire la velocità con cui le cellule si contraggono.

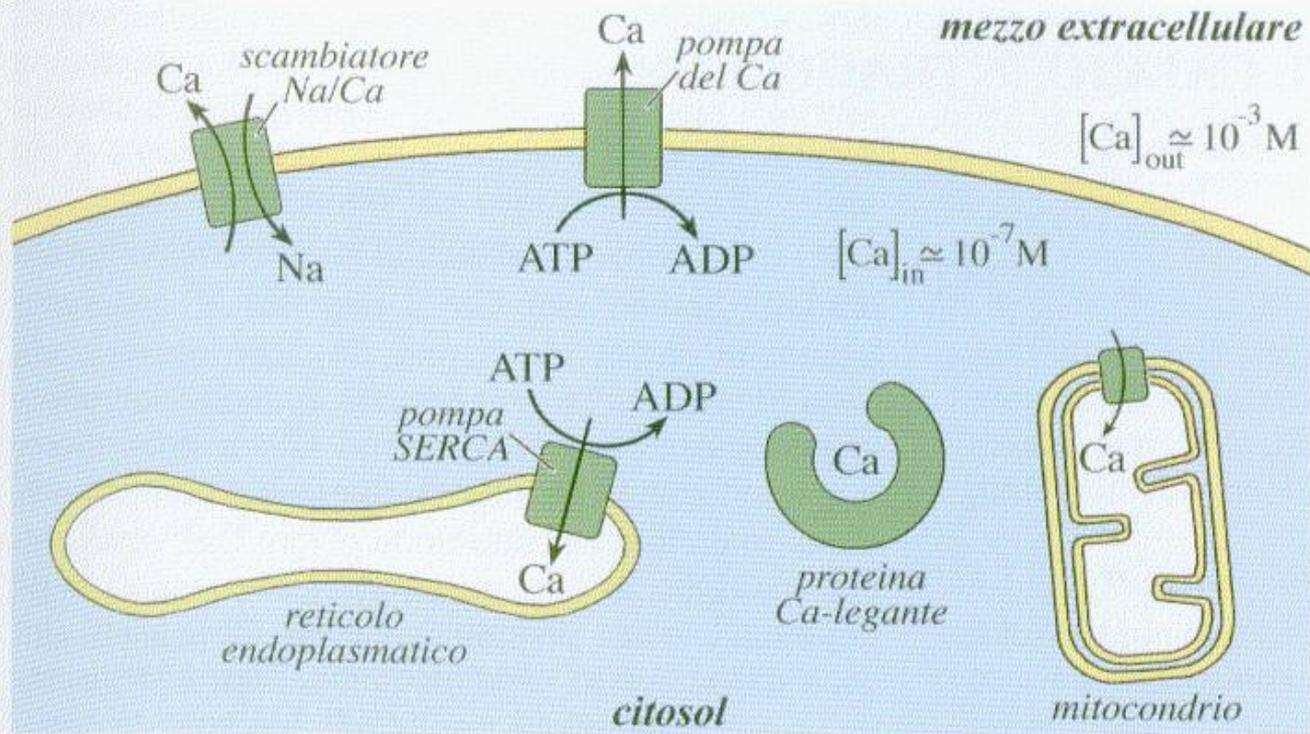
Tipo	Funzione	Effettori	Agonisti	Antagonisti
<u>M<sub>1</sub></u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•potenziale eccitatorio postsinaptico nei <u>gangli</u> del SNA</li> <li>•secrezione delle <u>ghiandole salivari</u> e dello <u>stomaco</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nel <u>SNC</u> (memoria e movimento)</li> </ul> </li> </ul>	<p>G<sub>q</sub>:</p> <p>Rallentamento del potenziale eccitatorio postsinaptico.</p> <p>↓ conduttanza <u>K<sup>+</sup></u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>acetilcolina</u></li> <li>•<u>oxotremorina</u></li> <li>•<u>carbacolo</u></li> <li>•<u>McNA343</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>atropina</u></li> <li>•<u>dicicloverina</u></li> <li>•<u>tolterodina</u></li> <li>•<u>oxibutinina</u></li> <li>•<u>ipratropio</u></li> <li>•<u>scopolamina</u></li> <li>•tossina del <u>mamba verde</u>MT7</li> <li>•<u>pirenzepina</u></li> <li>•<u>telenzepina</u></li> </ul>
<u>M<sub>2</sub></u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•diminuzione della <u>frequenza cardiaca</u></li> <li>•riduzione della forza contrattile dell'<u>atrio</u></li> <li>•riduzione della conduzione atrio-ventricolare <ul style="list-style-type: none"> <li>•nel <u>SNC</u></li> </ul> </li> </ul>	<p>G<sub>i</sub></p> <p>↑ conduttanza <u>K<sup>+</sup></u></p> <p>↓ conduttanza <u>Ca<sup>2+</sup></u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>acetilcolina</u></li> <li>•<u>metacolina</u></li> <li>•<u>carbacolo</u></li> <li>•<u>oxotremorina</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>atropina</u></li> <li>•<u>dicicloverina</u></li> <li>•<u>tolterodina</u></li> <li>•<u>oxibutinina</u></li> <li>•<u>ipratropio</u></li> <li>•<u>metoctramina</u></li> <li>•<u>tripitamina</u></li> <li>•<u>gallamina</u></li> </ul>
<u>M<sub>3</sub></u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•contrazione del muscolo liscio</li> <li>•incremento delle secrezioni delle <u>ghiandole endocrine</u> e delle <u>ghiandole esocrine</u>, tra le quali <u>ghiandole salivari</u> e dello <u>stomaco</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nel <u>SNC</u></li> </ul> </li> <li>•accomodazione visiva <ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>Vasodilatazione</u></li> </ul> </li> </ul>	<p>G<sub>q</sub></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>acetilcolina</u></li> <li>•<u>betanecolo</u></li> <li>•<u>carbacolo</u></li> <li>•<u>oxitremorina</u></li> <li>•<u>pilocarpina</u> e</li> <li>•<u>aceclidina</u> (nell'occhio)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>atropina</u></li> <li>•<u>dicicloverina</u></li> <li>•<u>tolterodina</u></li> <li>•<u>oxibutinina</u></li> <li>•<u>ipratropio</u></li> <li>•<u>darifenacina</u></li> <li>•<u>tiotropio</u></li> </ul>
<u>M<sub>4</sub></u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•regolazione del movimento <ul style="list-style-type: none"> <li>•nel <u>SNC</u></li> </ul> </li> </ul>	<p>G<sub>i</sub></p> <p>↑ conduttanza <u>K<sup>+</sup></u></p> <p>↓ conduttanza <u>Ca<sup>2+</sup></u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>acetilcolina</u></li> <li>•<u>carbacolo</u></li> <li>•<u>oxitremorina</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>atropina</u></li> <li>•<u>dicicloverina</u></li> <li>•<u>tolterodina</u></li> <li>•<u>oxibutinina</u></li> <li>•<u>ipratropio</u></li> <li>•tossina del <u>mamba verde</u>MT3</li> </ul>
<u>M<sub>5</sub></u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•nel <u>SNC</u></li> </ul>	<p>G<sub>q</sub></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>acetilcolina</u></li> <li>•<u>carbacolo</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>atropina</u></li> <li>•<u>dicicloverina</u></li> <li>•<u>tolterodina</u></li> </ul>

## Il messaggero Acetilcolina e i suoi diversi sistemi di trasduzione del segnale

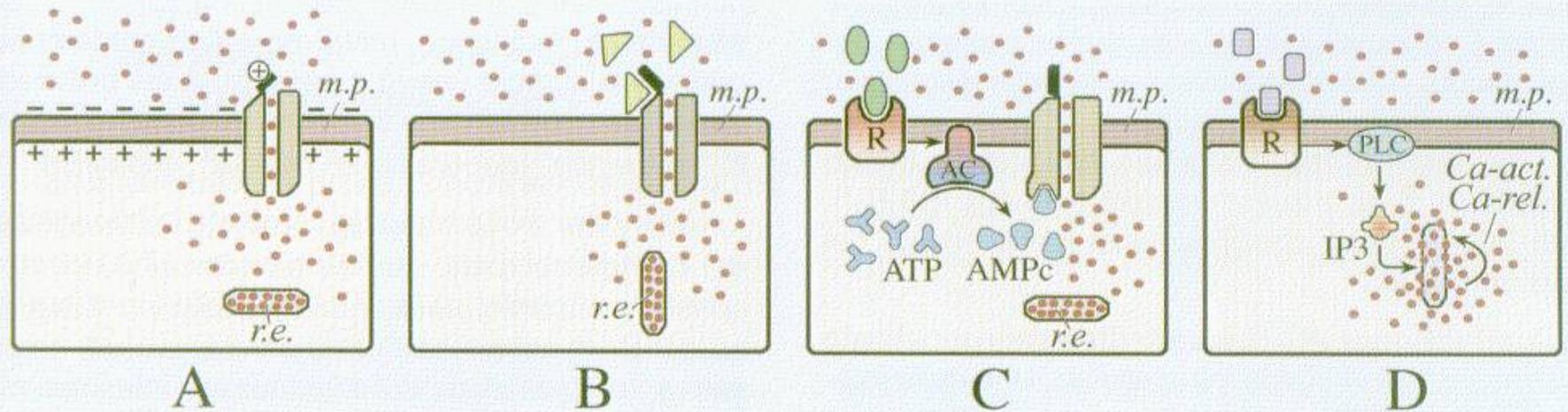


**Fig. 6.40** – Uno stesso messaggero extracellulare (ad esempio l'acetilcolina) può avere effetti completamente differenti su cellule bersaglio diverse. In alcuni casi ciò è dovuto alla diversità tra recettori chimici per il segnale extracellulare (A e B); in altri casi, in cellule dotate degli stessi recettori (B e C), alla diversità tra proteine-segnale e proteine-bersaglio.

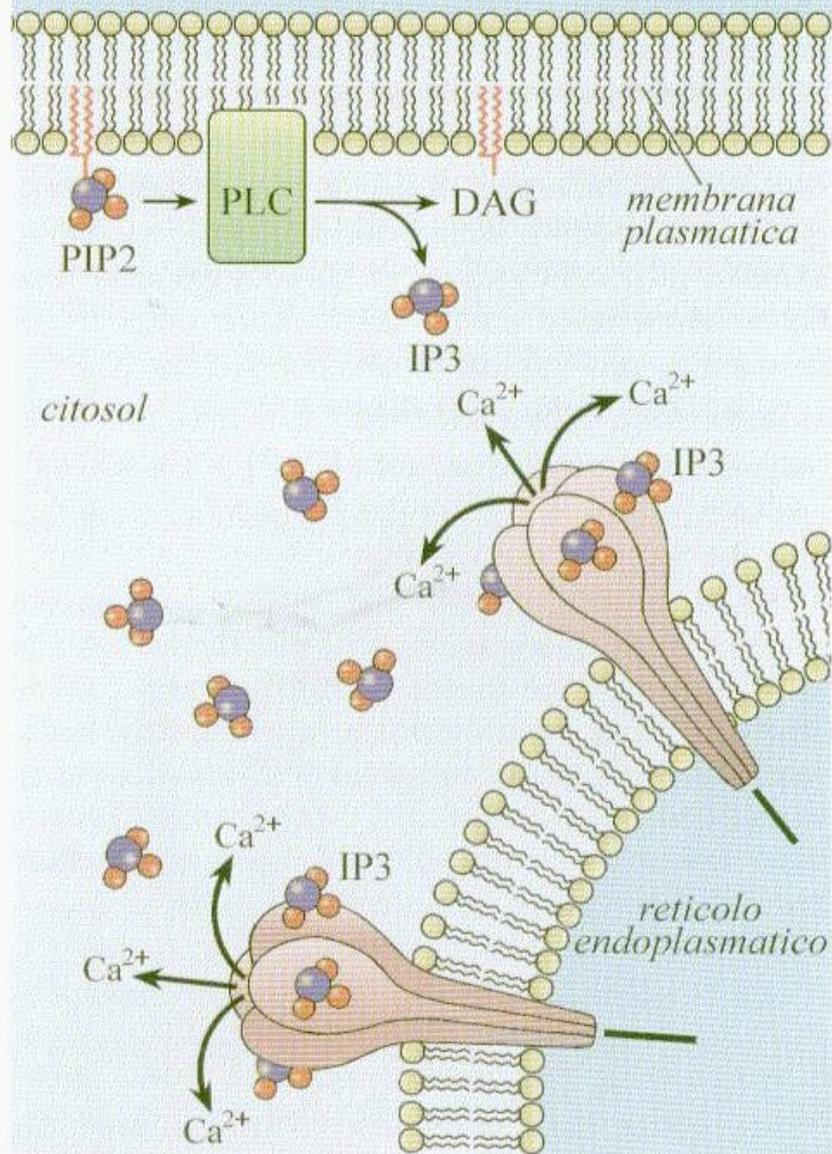
# Il calcio intracellulare



**Fig. 6.31** – Sommario dei meccanismi di regolazione della concentrazione citosolica basale del  $Ca^{2+}$  libero nelle cellule eucariotiche.



**Fig. 6.32** - Diverse modalità con cui può accrescersi la concentrazione del  $\text{Ca}^{2+}$  nel citosol della cellula bersaglio. *m.p.*: membrana plasmatica; *r.e.*: reticolo endoplasmatico liscio. I punti rossi indicano ioni  $\text{Ca}^{2+}$ . A: per apertura di canali ionici voltaggio-dipendenti, causata da una primaria depolarizzazione della membrana plasmatica. B: per attivazione di un recettore-canale da parte di un messaggero extracellulare. C: per attivazione di canali ionici dipendenti da nucleotidi ciclici, ad esempio l'AMPc prodotto dall'adenil-ciclastasi (AC). D: per rilascio del  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo endoplasmatico liscio, a causa dell'apertura di canali ionici dipendenti dall'IP<sub>3</sub>, prodotto dalla fosfolipasi-C (PLC). *Ca-act. Ca-rel.*: Ca-attivato Ca-release.



**Fig. 6.33** - I recettori per l'IP3, ubicati nella membrana che delimita il reticolo endoplasmatico, consentono un cospicuo rilascio di  $Ca^{2+}$  quando venga attivata la "via" dei secondi messaggeri inositidici.