

Maurizio Pianezza

***ASPETTI DI
BIOLOGIA
MOLECOLARE***

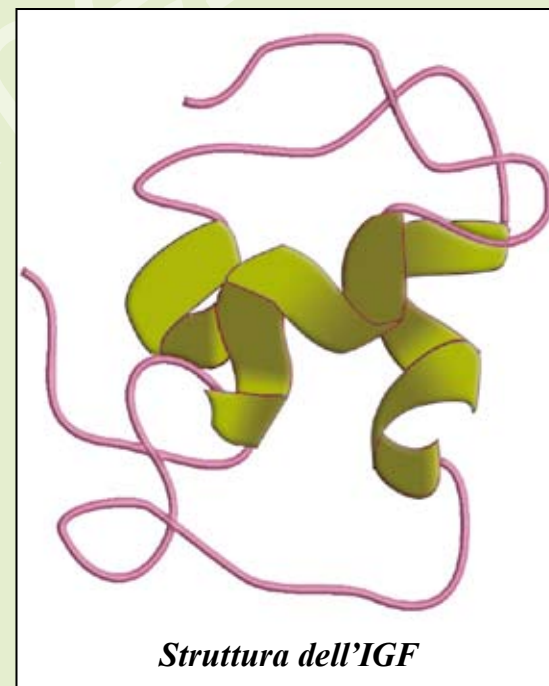
IGF - INSULIN GROWTH FACTOR FATTORE INSULINICO

- DUE ISOFORME IGF1 IGF2
- ISOFORMA PRINCIPALE IGF1
 - PROTEINA FORMATA DA 70 AMINOACIDI
SIMILE ALL'INSULINA
 - 3 PONTI INTRAMOLECOLARI BISOLFURICI

**IL GH STIMOLA LA PRODUZIONE DI IGF1
CONDIZIONATA DA PROTEINE OBBLIGATORIE IGF-BP**

IL 90% DEI LEGAMI IGF A QUESTE PROTEINE E' CON IGF-BP 3

**IGF2 SI LEGA CON RECETTORE DI IGF1 ED IL RECETTORE SPECIFICO DETTO
DEL MANNOSIO 6 FOSFATO**



ASPETTI DI BIOLOGIA MOLECOLARE

CARATTERISTICHE DEI RECETTORI TIROSINOKINASICI

**ATTIVANO PREFERENZIALMENTE
LE VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE**

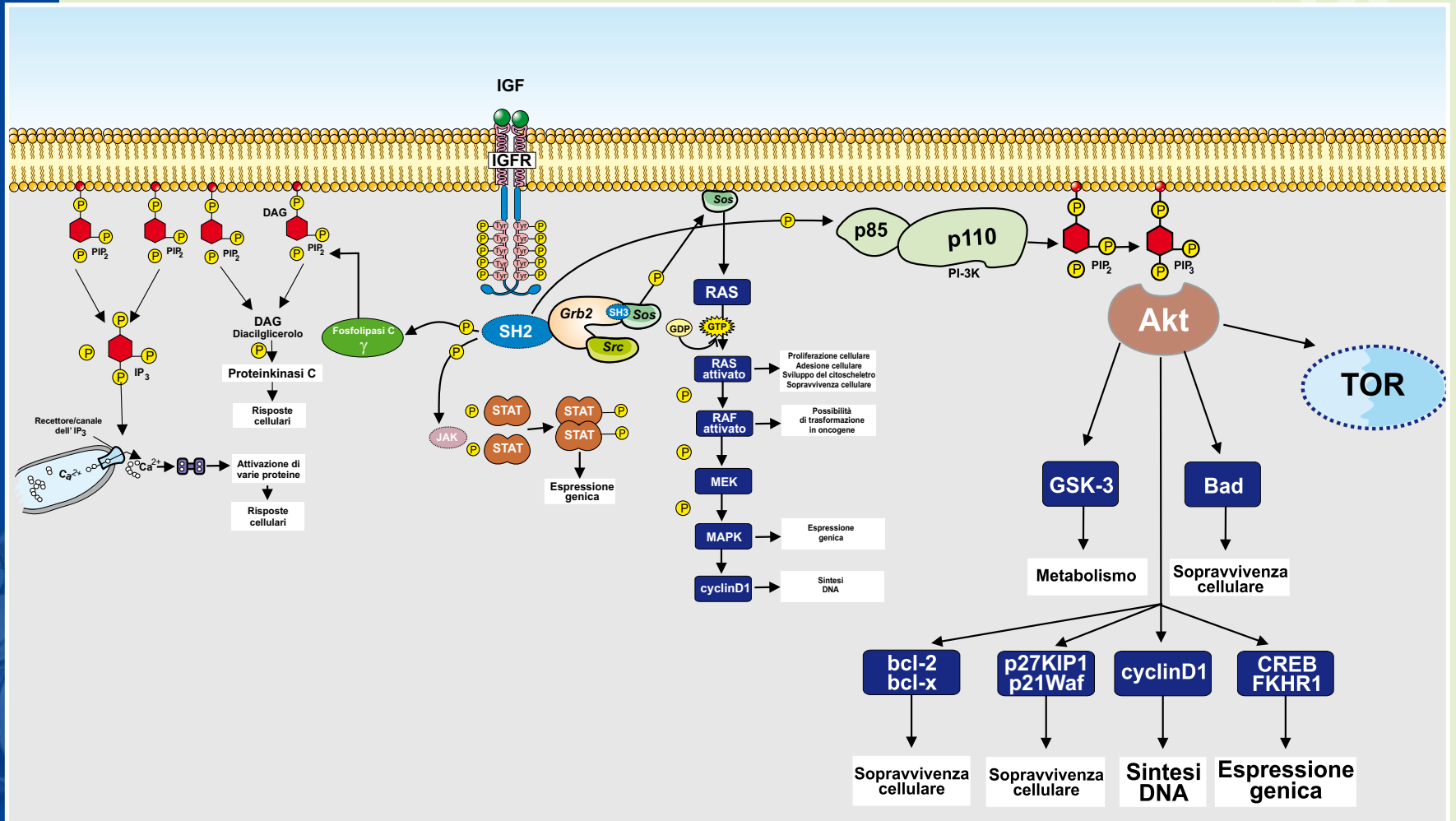
**ATTIVANO DIFFERENTEMENTE
LE VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE**

ASPETTI DI BIOLOGIA MOLECOLARE

IGFR

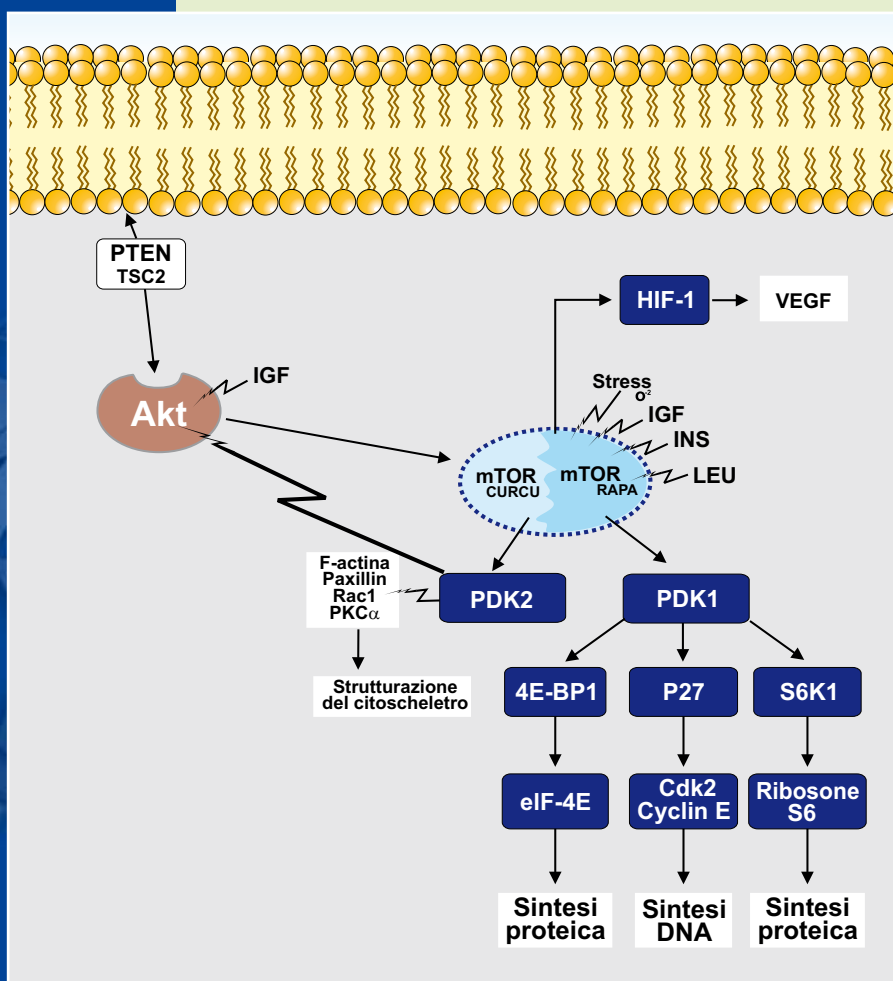
INSULIN GROWTH FACTOR RECEPTOR RECETTORE PER FATTORE INSULINICO

- RECETTORE ESPRESSO IN TUTTI I TESSUTI UMANI NON SUI TESSUTI VASCOLARI
- APPARTIENE ALLA FAMIGLIA DEI RECETTORI IGFR
- IL DOMINIO EXTRACELLULARE NON E' GLOBULINICO ED E' RICCO IN LISINA
- IL DOMINIO INTRACELLULARE CONTIENE MULTIPLI E VARIABILI RESIDUI TIROSINICI
- FAMIGLIA COMPOSTA DA QUATTRO MEMBRI: IGFR 1-2 RECETTORE INSULINICO RECETTORE INSULINO RELATIVO
- DIFFERISCONO PER LE MODALITA' DI ANCORAGGIO RECETTORIALE
- IGFR 1 (AFFINITA' 10/10) CON FATTORE DI SVILUPPO IGF 1 - ATTIVA LE VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE
- IGFR 2 CON FATTORE DI SVILUPPO IGF 2 – NON ATTIVA LE VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE
- IL RECETTORE INSULINICO (AFFINITA' 1/10) CON FATTORE DI SVILUPPO IGF 1 ATTIVA VIE DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE



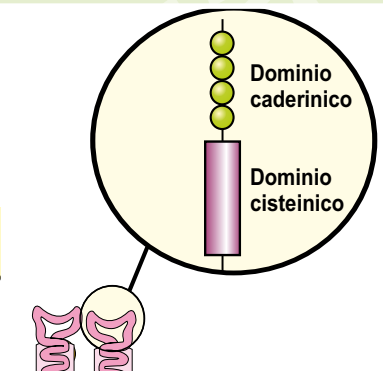
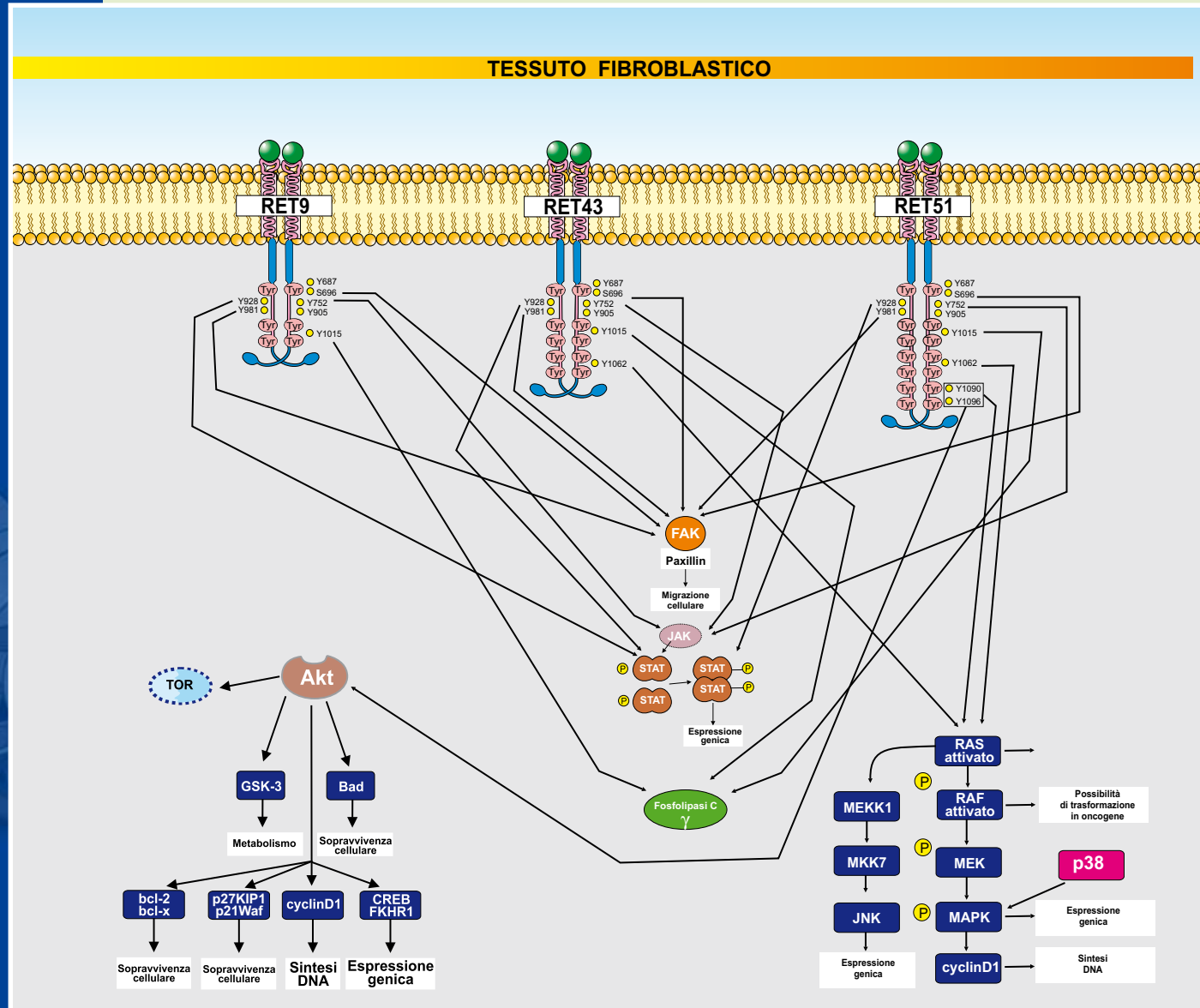
Meccanismi di trasduzione del segnale IGFR presente in quasi tutte le cellule dei tessuti esclusi quelli vascolari linfatici. Lo schema evidenzia una prevalenza di attivazione per sensibilità/affinità della via Akt, a seguire la via MAPK, la via della fosfolipasi C gamma (PLC gamma) e la via STAT.

mTOR



Schema del complesso mTOR e delle sue funzioni

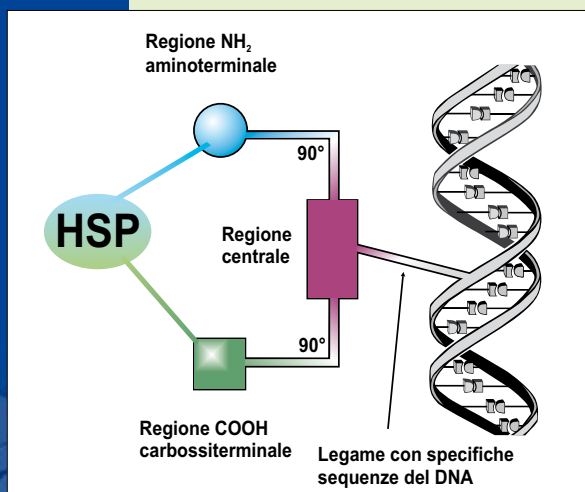
- PROTEINA KINASICA
- COLLEGATA A IGFR
- IGF1 E' IL PIU' POTENTE ATTIVATORE DI AKT
- DUE COMPLESSI MOLECOLARI mTORC 1 E mTORC 2
- mTORC 1 IL CLASSICO RAPAMICINO SENSIBILE
- mTORC 2 RAPAMICINO INSENSIBILE



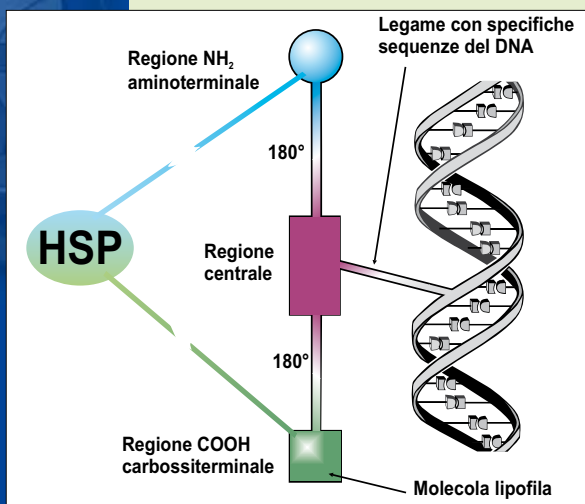
In alto (in particolare) la struttura del dominio extracellulare.

Trasduzione del segnale del recettore RET individuato originariamente su una varietà di cellula fibroblastica sequenziando il relativo DNA. Il RET è presente in molti altri tipi cellulari. Nello schema si evidenzia l'azione che, attraverso i residui tirosinocinasi del dominio intracitoplasmatico, svolge sulle quattro vie principali di trasduzione del segnale.

ATTIVAZIONE DEI RECETTORI INTRACELLULARI O NUCLEARI



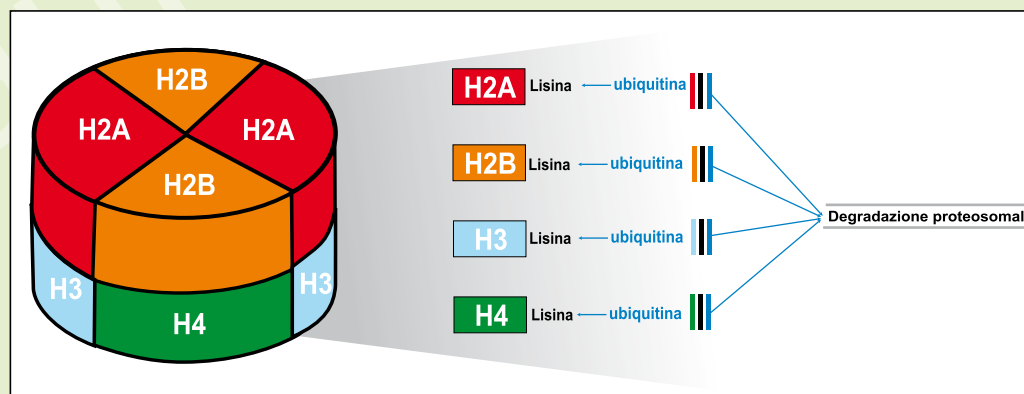
- **RECETTORE INATTIVO RIPIEGATO A 90°**
VIENE MANTENUTO IN FASE INATTIVA DA HSP
(HEAT SHOCK PROTEIN)
DIFFERENTI HSP IN BASE AL NUMERO DEGLI
AMINOACIDI STRUTTURALI



- **RECETTORE ATTIVO APERTO A 180°**
CON DISTACCO DA HSP

UBIQUITINAZIONE

- MECCANISMO CON CUI UNA PROTEINA SI LEGA CON LEGAME COVALENTE AD UNA O PIU' MONOMERI DI UBIQUITINA
- LE UBIQUITINE SONO PICCOLE PROTEINE DI CIRCA 76 AMINOACIDI
- QUESTO MECCANISMO CONTROLLA LOCALIZZAZIONE – STABILITA' – FUNZIONE DI AMPIA VARIETA' DI PROTEINE
- NEGLI ISTONI IL MECCANISMO SI REALIZZA SULLE C-TERMINALI DEI RESIDUI DI LISINA
- QUESTO MECCANISMO INDUCE DEGRADAZIONE PROTEOSOMALE



ASPETTI DI BIOLOGIA MOLECOLARE

CANCRO DUE PERIODI DI PENSIERO

- PRIMO PERIODO

IN CUI SI È ANDATO CONCRETIZZANDO IL CONCETTO BIOLOGICO DI BIOMASSA, CIOÈ UN AUMENTO VOLUMETRICO SECONDO PROCESSI TEMPORO-SPAZIALI INTEGRATI. IL CONCETTO DI CRESCITA CELLULARE ERA INTESO COME ORGANIZZAZIONE ETEROGENEA BIOCHIMICO-MORFOLOGICA E DIFFERENZIATIVA GOVERNATA DA MITOGENI.

- SECONDO PERIODO

IN CUI LE CONOSCENZE SUI FATTORI DI SVILUPPO, SUI RECETTORI CELLULARI E SULL'EPIGENOMA HANNO CHIARITO LE MODALITÀ DI CONTROLLO DELLA CRESCITA CELLULARE SOVVERTENDO I MECCANISMI PATOGENETICI DEI TUMORI.