



Università Politecnica delle Marche

Dipartimento Scienze della Vita e dell'Ambiente

Laurea Triennale in Scienze Biologiche

Segnalazione del calcio a livello del reticolo
endoplasmatico: risposte allo stress

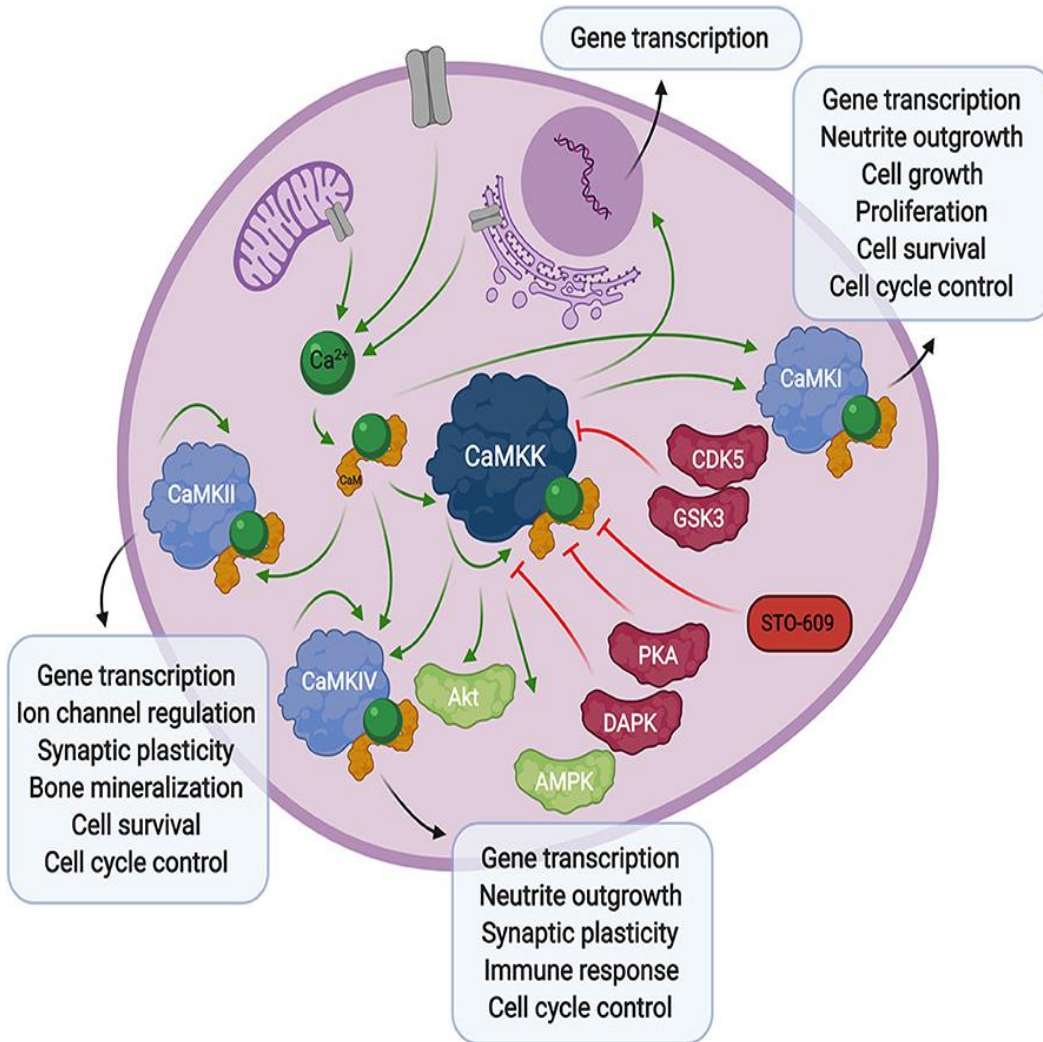
(Calcium signaling at the endoplasmic
reticulum: fine-tuning stress responses)

Candidato:
Frida Bashuri

Relatrice:
Prof.ssa Tiziana Cacciamani

Anno accademico
2020/2021
Sessione estiva

IONE CALCIO COME SECONDO MESSAGGERO



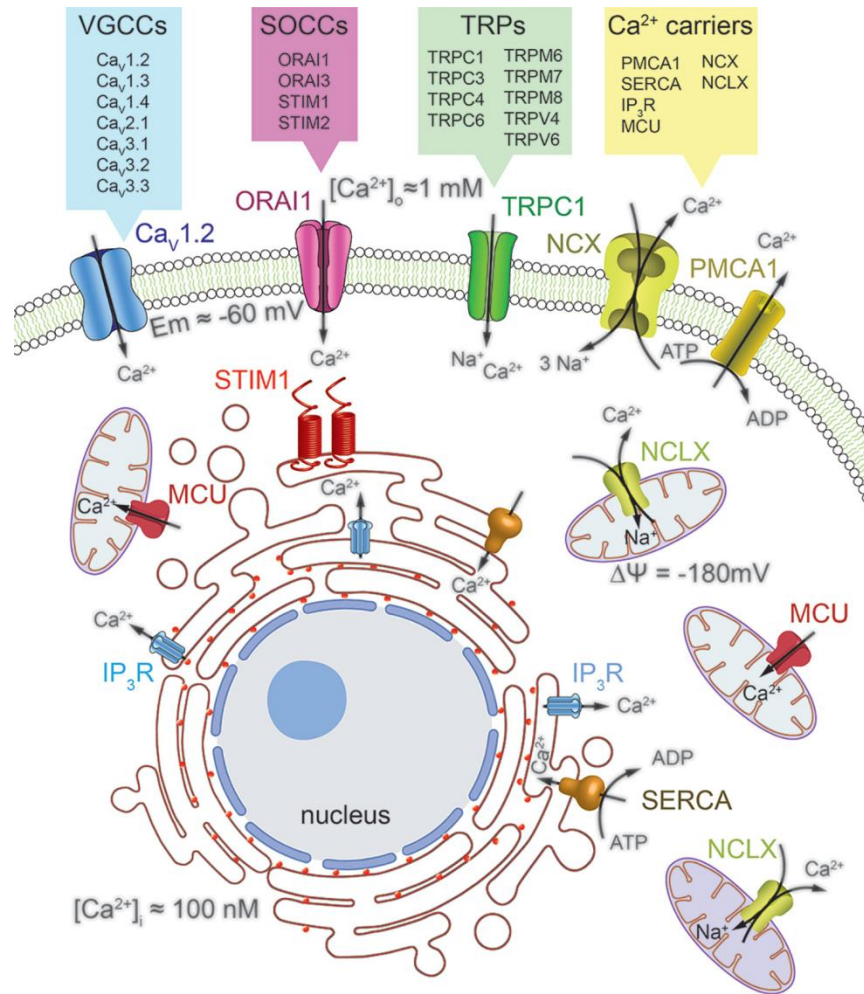
I canali del Ca⁺⁺ consentono l'ingresso di questo ione nelle cellule, forzando il gradiente elettrochimico, formato dalla differenza della concentrazione del Ca⁺⁺ tra l'interno della cellula (100 nM) e lo spazio extracellulare (1 mM) e dal potenziale di membrana di circa -60 mV.

Panoramica della segnalazione del calcio.

Da: Interplay Between Calcium and AMPK Signaling in Human Cytomegalovirus

Infection <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00384>

CANALI DEL CALCIO SULLA MEMBRANA PLASMATICA

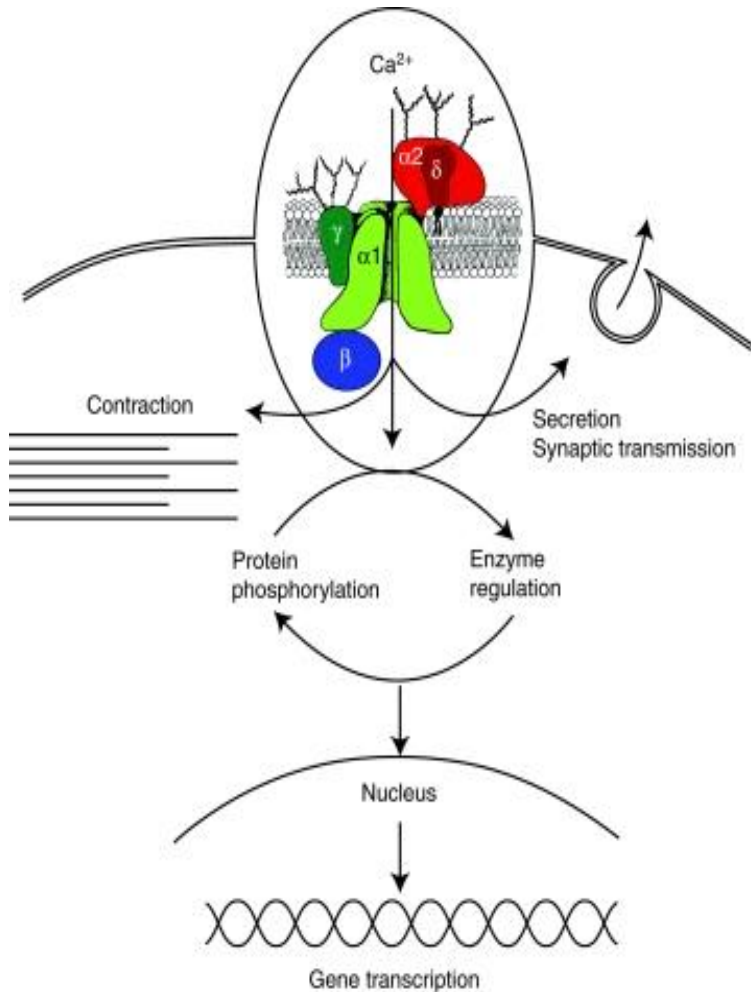


I canali permeabili al calcio sono proteine di membrana situate nelle membrane cellulari esterne ed interne, inclusa la membrana plasmatica (PM), il reticolo endoplasmatico (ER) e i mitocondri.

Tajada S and Villalobos C (2020)

Da: Calcium Permeable Channels in Cancer Hallmarks. *Front. Pharmacol.* 11:968. doi: 10.3389/fphar.2020.00968

Canale voltaggio-dipendente



L'ingresso di Ca⁺⁺ dall'ambiente extracellulare avviene attraverso i canali di membrana che possono essere divisi in:

- Canali voltaggio-dipendenti
- Canali chemio-dipendenti.

La struttura di un canale del Ca⁺⁺ voltaggio dipendente mostrata in figura evidenzia un complesso formato da 5 subunità con una subunità $\alpha 1$ centrale che forma un poro; associata ad un dimero di due glicoproteine legate da ponti disolfuro $\alpha 2$ e δ e una subunità γ (glicoproteina transmembrana), mentre la proteina β rappresenta la subunità intracellulare)



Trasduzione del segnale tramite canali Ca⁺⁺ voltaggio dipendenti

Da: Voltage-gated calcium channels

DOI: 10.1101/cshperspect.a003947

Transient receptor potential channels (TRPs)

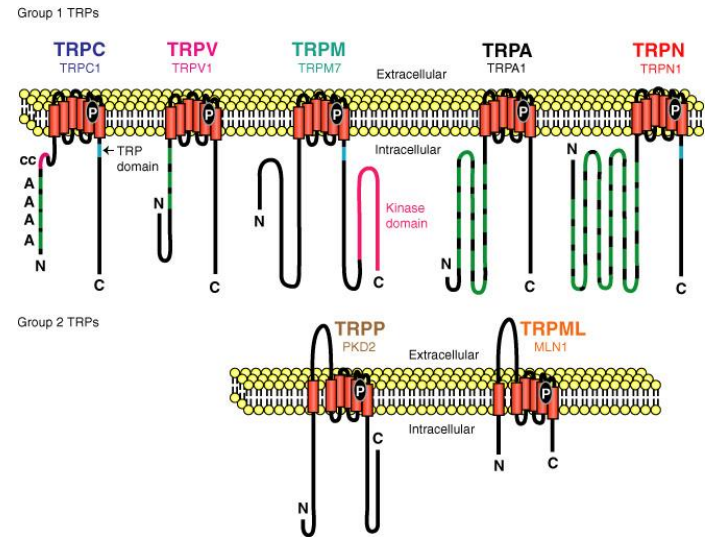
Grande e diversificata famiglia di canali permeabili a cationi, soprattutto Ca.

Struttura a 6 domini transmembrana.

Partecipano alla trasduzione sensoriale (tattile, dolorifica, termica e meccanica, gustativa)

Ruolo nell'infiammazione e nel tono del muscolo liscio.

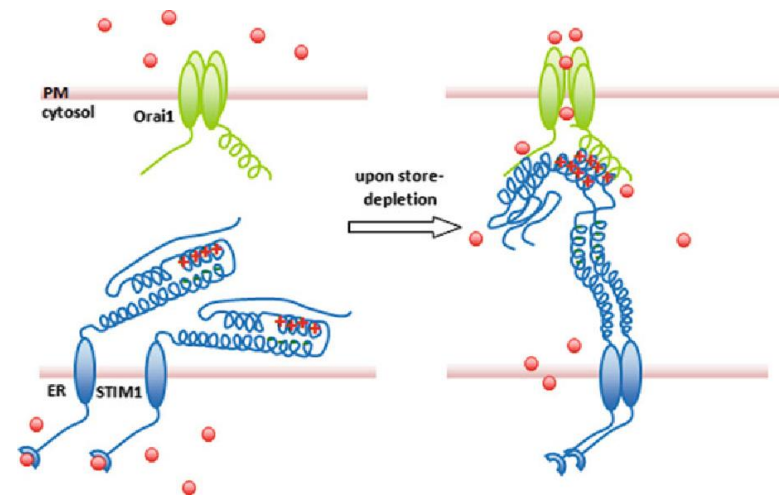
Controllo della proliferazione, differenziazione e morte cellulare



The TRP Superfamily of Cation Channels
 BY CRAIG MONTELL
 SCIENCE'S STKE22 FEB 2005

Store-operated calcium channels (SOCCs)

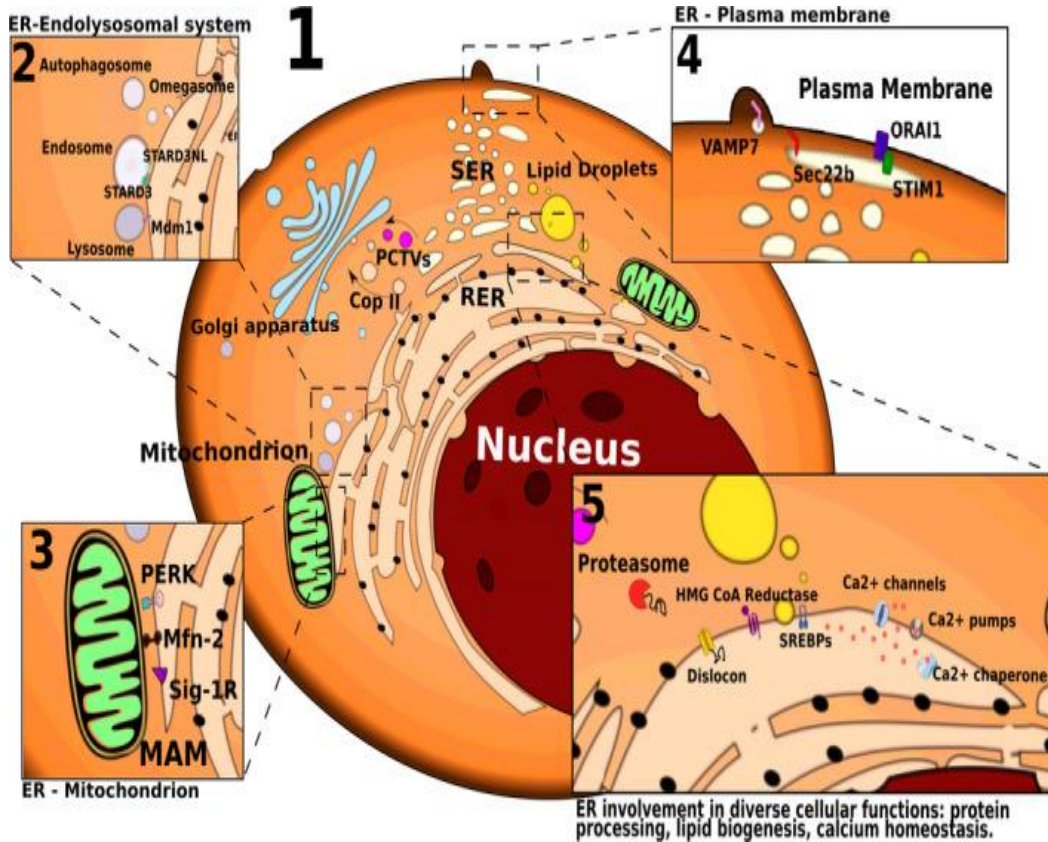
Questi canali del Ca²⁺ gestiti dai depositi si aprono dopo l'esaurimento dei depositi di Ca²⁺ intracellulari e le loro caratteristiche principali sono riassunte nei due attori chiave molecolari: la molecola di interazione stromale (STIM) e Orai. STIM rappresenta un sensore Ca²⁺ localizzato nel reticolo endoplasmatico, mentre Orai forma un canale ionico altamente selettivo per il Ca²⁺ nella membrana plasmatica.



in Advances in experimental medicine and biology 2012
 Structure, regulation and biophysics of I(CRAC), STIM/Orai1.
 I. Derler, J. Madl, G. Schütz, C. Romanin

Funzioni del Reticolo Endoplasmatico e siti di contatto con altri organelli

Degradazione delle proteine



Secrezione

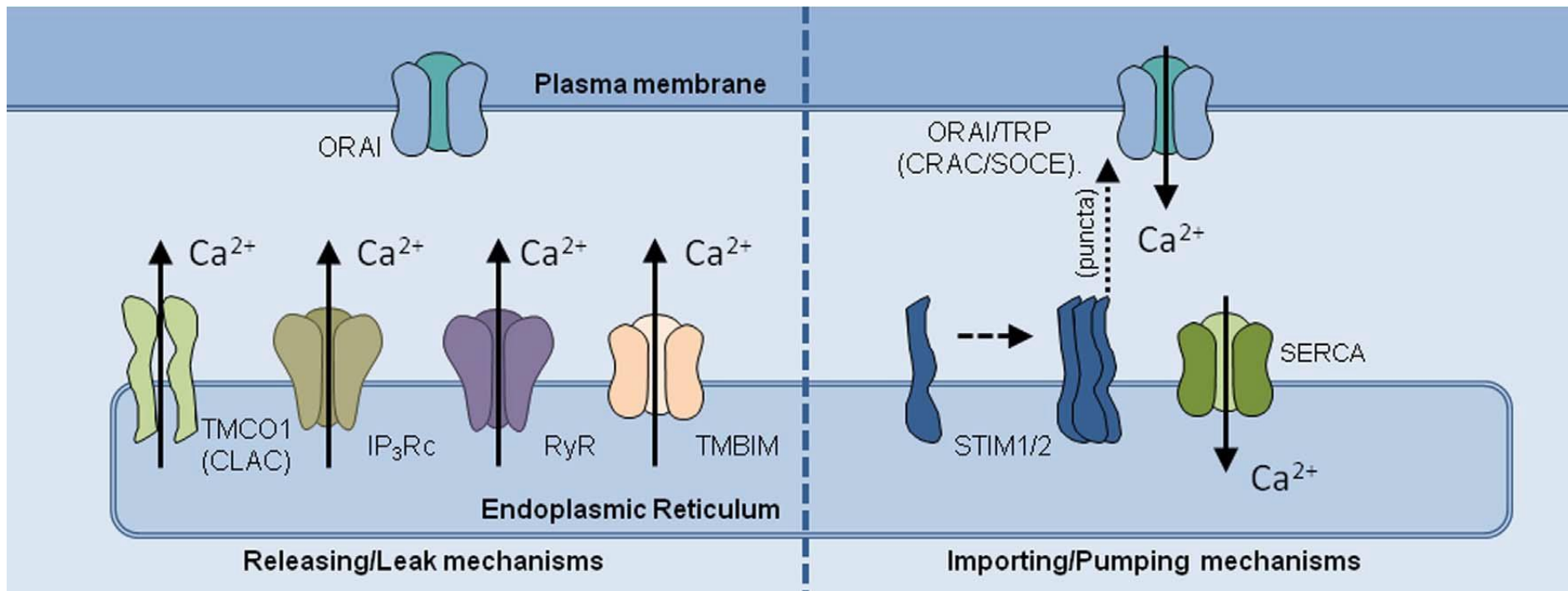
Principale deposito di Ca⁺⁺

Metabolismo energetico

Biosintesi di lipidi e proteine

Da: Endoplasmic reticulum stress signaling - from basic mechanisms to clinical applications, DOI: 10.1111/febs.14608

Meccanismi di omeostasi del calcio nel ER



TMCO1 oligomerizza e forma un poro che rilascia calcio quando la concentrazione di Ca nel reticolo è eccessiva. Il ryanodine receptors **RyR** e il recettore dell'inositolo trifosfato **IP3Rc** sono coinvolti nella segnalazione del calcio nelle cellule e sono strettamente controllati da diversi agonisti.

-Le proteine **TMBIM** sono implicate nel controllo della morte cellulare e sembrano regolate da variazioni di pH.

I meccanismi di importazione del calcio ER sono principalmente guidati da sarco/endoplasmatico Ca^{2+} ATPasi (SERCA).

Le proteine SERCA pompano il calcio nello spazio luminale dell'ER contro il suo gradiente elettrochimico consumando ATP.

Queste pompe rappresentano una grande famiglia di proteine la cui espressione e calcio dipendente e la loro affinità per il Ca è tessuto specifica.

Unfolded protein response (UPR)

L'UPR è una rete di segnalazione intracellulare controllata da tre proteine transmembrana del reticolo endoplasmatico che controllano lo stato di ripiegamento proteico:

- **IRE1 α** (inositol-requiring enzyme 1)
- **PERK** (PRK-like kinase)
- **ATF6** (fattore 6 attivante la trascrizione)

Coadiuvate da chaperoni quali

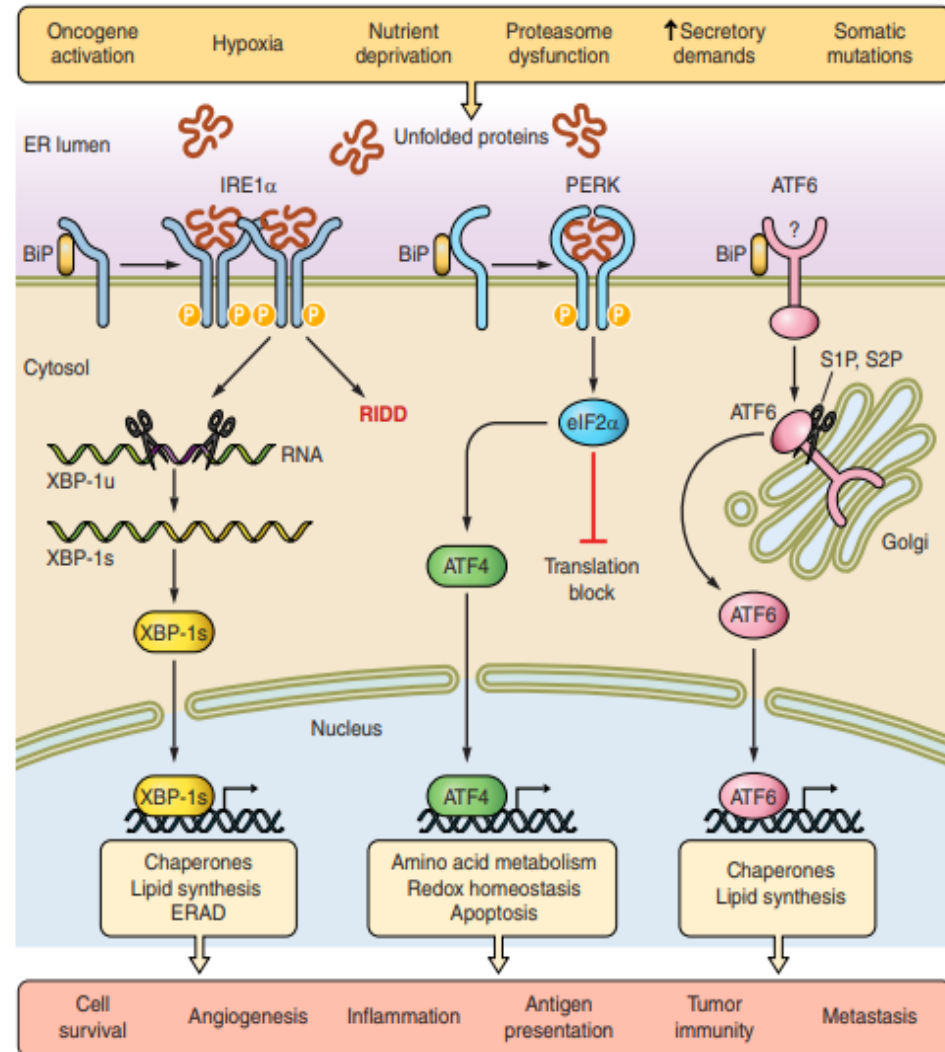
- **Bip** [binding immunoglobulin protein; oppure GRP78 (78-kDa glucose-regulated proteine)]
- **HSPA5** (heat shock protein family A member 5)].

Tra le condizioni che possono portare all'accumulo di proteine mal ripiegate, e conseguentemente ad uno stress dell'ER \rightarrow scarsità di nutrienti, disfunzioni del proteasoma, richieste sostenute nella secrezione o mutazioni somatiche.

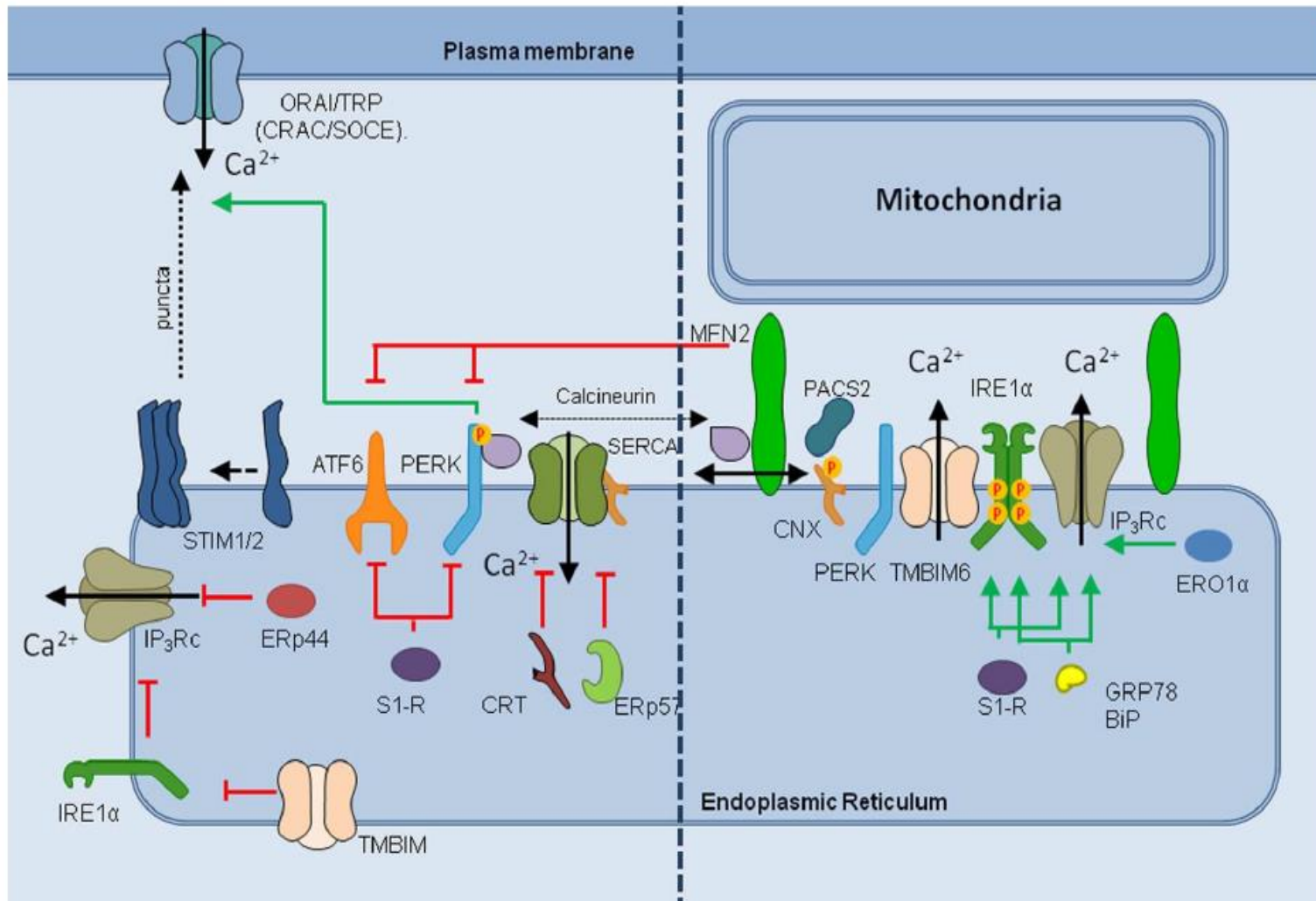
Basso
↓
Adattamento
cellulare

Livello di stress

Alto
↓
Distruzione
cellulare



INTEGRAZIONE DELL'UPR E DEGLI CHAPERONE PER IL CONTROLLO DEL CALCIO NEL ER



ER COME TARGET FARMACOLOGICO

Le condizioni che interferiscono con l'omeostasi del ER creano un stato comunemente indicato come "stress ER".

La risposta allo stress del ER (UPR) comporta l'attivazione di meccanismi adattativi per superare lo stress e ripristinare omeostasi del RE.

Questa risposta dipende dall' agente o condizione perturbante e dall' intensità/durata dello stress.

Diverse patologie sono in grado di generare lo stress dell'ER quindi è possibile agire farmacologicamente su alcune delle molecole coinvolte nella regolazione dell'omeostasi del Ca o dell'UPR.

Modulatori dei canali CRAC sono implicati in numerose patologie umane inclusi pancreatite, immunodeficienza, occlusione vascolare malattie e cancro

2-APB -inibisce la proliferazione cellulare e resistenza alla morte nelle cellule di cancro gastrico

Imidazolo, tenidap e SKF-96365 - bloccanti dell'ingresso del Ca⁺⁺ mediati dal recettore

SKF-96365 – riduce la crescita e invasione del tumore in vivo e inibisce la migrazione cellulare in vitro nelle cellule del cancro al seno

Ohmlin inibisce la migrazione delle cellule tumorali nel seno attraverso la dissociazione del complesso TRPC1/ORAI1/SK3.

Pirazolo-4-carbossammide e il derivato pirimidina-2(1H)-ione-attività antitumorale nelle linee cellulari di cancro del colon-retto

Nhr-BH4 – impedisce l'inibizione del rilascio di Ca⁺⁺ IP3R e sblocca la resistenza all'apoptosi nelle cellule del cancro al seno

Il TAT-IDP peptide a base di BCL-2 –fa la segnalazione pro-apoptotica del Ca⁺⁺ nei linfociti cronicicellule leucemiche che evitano l'inibizione di IP3R2, un omologo di IP3R.

Referenze:

- Interplay Between Calcium and AMPK Signaling in Human Cytomegalovirus Infection

<https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00384>

-Voltage-gated calcium channels

DOI: [10.1101/cshperspect.a003947](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003947)

-Calcium Permeable Channels in Cancer Hallmarks. *Front. Pharmacol.* 11:968. doi:

[10.3389/fphar.2020.00968](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00968)

-Endoplasmic reticulum stress signaling - from basic mechanisms to clinical applications, DOI: [10.1111/febs.14608](https://doi.org/10.1111/febs.14608)