

I recettori tirosina chinasi sono il secondo principale tipo di recettori extracellulare; molecole solubili o ormoni peptidici/proteici come EGF,NGF,FGF,PDGF, insulina e glucagone sono i principali ligandi. Gli RTK attivano una via del segnale che porta al controllo e alla regolazione della moltiplicazione e del differenziamento cellulare.

In generale gli RTK sono costituiti da una porzione extracellulare contenente il sito di legame per il ligando, un' $\alpha$ -elica transmembrana che si congiunge ad una porzione citosolica della proteina che contiene un sito catalitico (con attività di proteina chinasi) nei pressi dei quali è presente il cosiddetto labbro di fosforilazione. Nel momento in cui l'ormone si lega al recettore monomero avviene un'autofosforilazione (vicino al sito catalitico) e ciò induce una modificazione strutturale che porta al legame con ATP o altri substrati, successivamente sono fosforilati altri residui di fosfotirosina che fungono da siti di aggancio per altre proteine nella via di trasduzione del segnale. La switch protein coinvolta nella via di trasduzione del segnale è Ras, che indirettamente si lega al RTK; Ras e le proteine Ras-simile necessitano di un fattore per lo scambio dei nucleotidi guaninici (GEF) che facilita la sostituzione  $GDP \rightarrow GTP$  e di un fattore (GAP) che si lega a  $Ras \bullet GTP$  e velocizza l'idrolisi di  $GTP \rightarrow GDP + Pi$  e promuove così il ritorno alla forma inattiva di Ras. È bene far notare che Ras e  $G\alpha$  sono molto simili sia dal punto di vista enzimatico che strutturale, ciò che le differenzia sono appunto i ruoli di GAP e GEF che in  $G\alpha$  è svolta da particolari domini intrinseci alla proteina che sono strutturalmente simili a GAP e GEF. Si è detto che RTK e Ras sono legate indirettamente e tale connessione è da reputare a due proteine di raccordo: GRB2 e Sos (che è un GEF). GRB2 è costituita da domini SH2 e SH3; il dominio SH2 si lega ad una specifica sequenza aminoacidica in prossimità della fosfotirosina di RTK mentre il dominio SH3, che è ricco di proline, contatta un dominio di Sos anch'esso ricco in proline (i residui di prolina in primo luogo permettono un contatto esteso e in secondo luogo permettono specificità di legame tramite l'incastro di specifici residui di prolina di Sos nel dominio SH3). Ricapitolando, una volta che l'ormone arriva su RTK monomero esso dimerizza e fosforila specifici residui di fosfotirosina che permettono il riconoscimento e l'aggancio del dominio SH2 di GRB2, mentre il dominio SH3 di GRB2 contatta Sos che è un GEF e promuove la sostituzione in Ras del GDP con il GTP e di conseguenza l'attivazione della switch protein e il proseguimento della cascata di segnali. Successivamente un GAP legata a residui di fosfotirosina dell'RTK permette la conversione ciclica di Ras dalla forma attiva a quella inattiva, idrolizzando  $GTP \rightarrow GDP + Pi$ . La Ras attivata stimola una cascata di chinasi: (1)  $Ras \bullet GTP$  attivata richiama la proteina Raf che nel citosol è in forma inattiva complessata alla proteina 14-3-3 (14-3-3 è un dimero che inattiva Raf legandosi ai suoi residui Ser250 e Ser621); il richiamo di Raf verso la membrana comporta una defosforilazione della Ser259 e l'attivazione di Raf con la conseguente inattivazione di Ras e il rilascio di  $Ras \bullet GDP$ . (2) Raf attivata lega il suo dominio C-terminale catalitico alla MEK, fosforila specifici residui di treonina e serina e stimola l'attivazione di MEK (3) la MEK lega la MAP chinasi spostando il labbro di fosforilazione della MAP ed esponendo così un residuo di tirosina che viene fosforilato; successivamente viene fosforilato un residuo di treonina adiacente che interagisce col precedente spostando il labbro di fosforilazione e consentendo così il legame con ATP per l'attivazione della MAP chinasi che dimerizza e trasloca nel nucleo dove regola l'espressione genica.