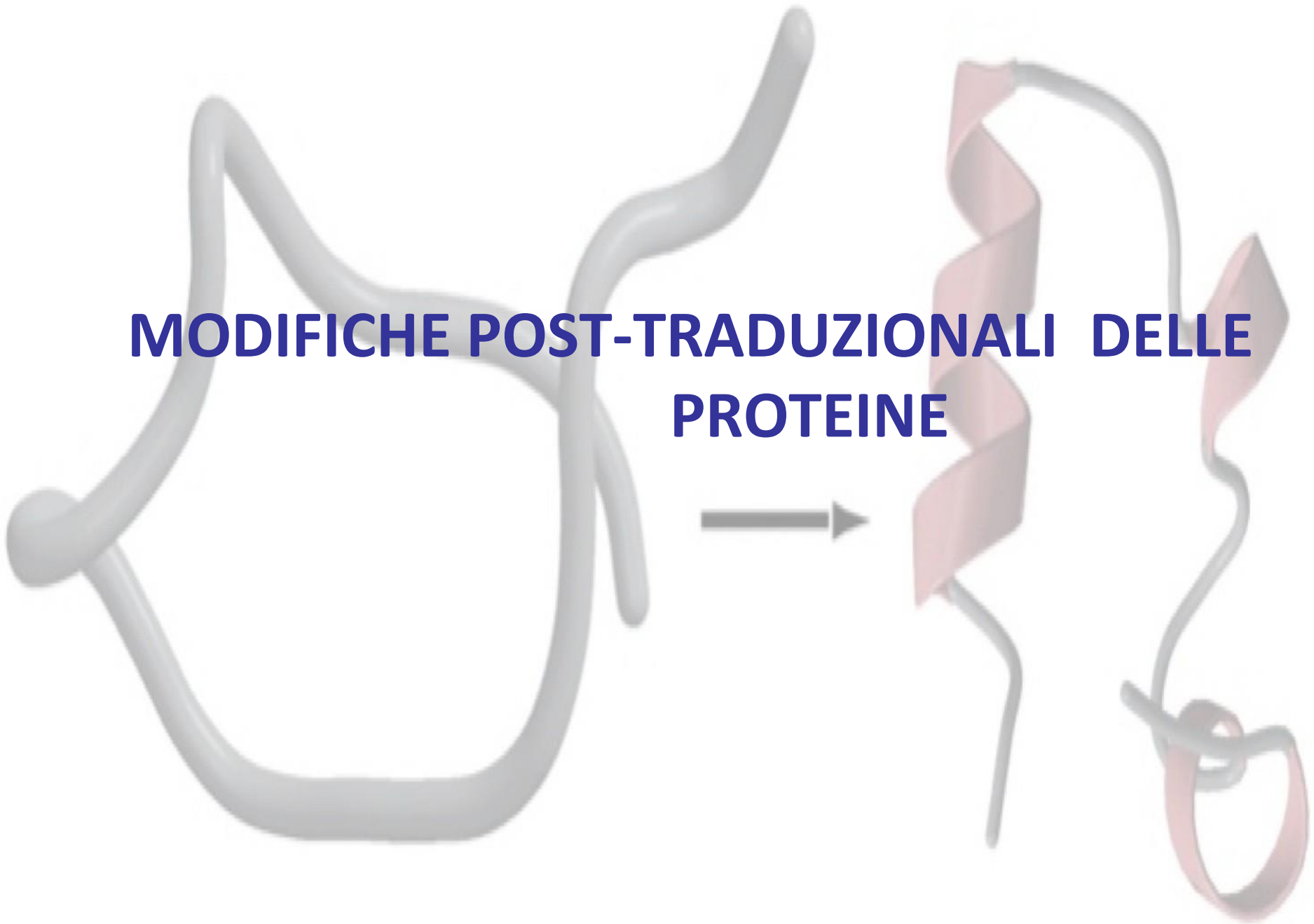


MODIFICHE POST-TRADUZIONALI DELLE PROTEINE



Nell'ultima fase della sintesi proteica la catena polipeptidica neosintetizzata assume spontaneamente la sua conformazione nativa (massimo numero di legami idrogeno, interazioni di Van der Waals, interazioni ioniche e idrofobiche)

Il messaggio genetico lineare o unidimensionale viene convertito nella struttura tridimensionale della proteina

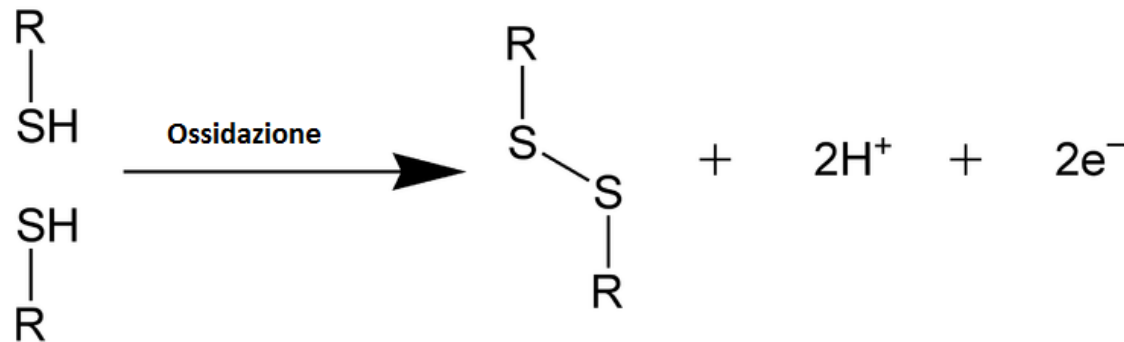
Alcune proteine, sia eucariotiche che procariotiche, raggiungono la loro conformazione biologicamente attiva solo dopo aver subito una o più modificazioni.

La maturazione delle proteine non termina con la traduzione, ma si spinge, attraverso passaggi successivi, fino alla definizione delle forme (conformazioni) che permettono ai polipeptidi di svolgere funzioni sempre più complesse e specifiche.

La cellula è infatti in grado di legare covalentemente altre molecole alle proteine, in particolare alle catene laterali di alcuni amminoacidi, o di spezzare legami già esistenti.

Questi meccanismi prendono il nome di modificazioni post-traduzionali, in quanto successive alla traduzione. Nel caso in cui siano contemporanee ad essa, si parla di modificazioni co-traduzionali.

In una proteina che presenta solo amminoacidi, gli unici legami covalenti che si possono trovare, oltre ovviamente ai legami peptidici, sono i ponti disolfuro. Essi si formano per ossidazione delle catene laterali di due cisteine, mediante la fusione dei gruppi sulfidrici (-SH).



I ponti disolfuro sono molto importanti per definire la struttura proteica in quanto permettono di avvicinare stabilmente porzioni di una proteina anche molto distanti fra loro.

La **glicosilazione** è una modificazione che consiste nell'aggiunta di una o più unità di zucchero, a opera di un enzima chiamato **glicosiltransferasi**. A seconda della catena amminoacidica sulla quale gli zuccheri vengono legati distinguiamo la N-glicosilazione (coinvolge la catena laterale di un'asparagina) e la O-glicosilazione (su un residuo di serina o treonina). La presenza dello zucchero è spesso importante per aiutare la proteina a raggiungere la conformazione corretta, in modo da permetterle di continuare la sua maturazione e proteggendola da attacchi eventuali di altri enzimi (proteasi). La N-glicosilazione è in realtà una modificazione co-traduzionale poichè le glicosiltransferasi presenti nel reticolo endoplasmatico sono in grado di modificare covalentemente la proteina man mano che trovano il corretto sito di glicosilazione. La O-glicosilazione avviene invece in alcune cisterne dell'apparato di Golgi. Le proteine dotate di zuccheri prendono il nome di glicoproteine, le quali sono importanti per le cellule per esempio per motivi di difesa o segnalazione.

La fosforilazione consiste invece nell'aggiunta di un **gruppo fosfato** ai gruppi idrossilici (-OH) di residui di serina, treonina o tirosina. Gli enzimi deputati a queste reazioni vengono chiamate **chinasi**, le quali sono specifiche per il substrato da fosforilare. Il donatore del gruppo fosfato è primariamente l'ATP, che subisce l'idrolisi di uno dei suoi fosfati.

La reazione inversa viene chiamata **defosforilazione**, catalizzata dall'enzima **fosfatasi**.

La fosforilazione introduce una grande modificazione a livello della proteina poichè causa l'inserimento di un gruppo "ingombrante" per dimensioni (il fosfato) e carico negativamente. In particolare quest'ultima caratteristica può introdurre nuove interazioni elettrostatiche (es. ponti salini) con gruppi carichi positivamente, come le catene laterali di arginina, istidina e lisina (amminoacidi con comportamento basico). Ciò può causare un nuovo ripiegamento della proteina, con un conseguente cambio di conformazione che può portare la proteina a legarsi (o anche a staccarsi) da una certa molecola, modificandone per esempio il posizionamento all'interno della cellula.

Nel caso degli enzimi, la fosforilazione può anche modificare loro attività sia in "positivo" sia in "negativo": a seguito di fosforilazione l'enzima infatti può risultare attivato o disattivato e la defosforilazione ovviamente causa l'effetto contrario. Questo fenomeno è molto importante per il controllo dell'attività enzimatica da parte delle cellule, che utilizzano la fosforilazione come un interruttore molecolare al fine di "spegnere" o "accendere" gli enzimi al momento opportuno.

Un altro metodo con il quale le cellule regolano l'attività enzimatica è il "taglio" di alcune porzioni delle proteine, al fine per esempio di liberarne i siti attivati, altrimenti ostruiti. Questa modificazione post-traduzionale prende il nome di **processamento** (o taglio) proteolitico e viene portata a termine da enzimi chiamati proteasi. Le **proteasi** hanno in generale il compito di scindere legami peptidici e la loro attività viene spesso controllata con un processamento proteolitico ad opera di altre proteasi: una proteasi idrolizzando ne attiva un'altra, la quale ne idrolizza e taglia un'altra e così via.

Altre modificazioni comuni nelle cellule sono

l'acetilazione, ovvero l'aggiunta di un gruppo acetile (-COCH₃)

la metilazione, aggiunta di un metile (-CH₃)

l'acilazione, cioè l'aggiunta di lunghe catene di atomi di carbonio.

Modificazione	Sito	Funzione
Fosforilazione	Ser, Thr, Tyr	Regolazione dell'attività. Regolazione della formazione di complessi
Acetilazione	Lys	Crea parte del codice istonico nella cromatina
Metilazione	Lys	Crea parte del codice istonico nella cromatina
Metilazione	Arg	Crea parte del codice istonico della cromatina
Attacco di lipidi	Cys, estremità C-terminale	Ancoraggio della proteina alle membrane
Ubiquitinazione	Lys	Regolazione del trasporto e della degradazione. Regolazione della lettura del codice istonico
Proteolisi limitata		Attivazione delle proteasi. Attivazione di ormoni (es. insulina)
Attacco di N-acetilglucosamina	Ser, Thr	Regolazione di enzimi coinvolti nel metabolismo del glucosio
Glicosilazione	Asn, Ser/Thr	Riconoscimento, folding di proteine di membrana
Idrossilazione	Pro	Nel collagene: facilita la formazione della tripla elica (modificazione irreversibile)
ADP-ribosilazione	Arg, Glu, Asp	Nell'ambito della trasduzione del segnale, della riparazione del DNA e dell'apoptosi
Solfatazione	Tyr	Modificazione irreversibile. Probabilmente necessaria per l'attività
Carbossilazione	Glu	Crea il γ-carbossiglutamato, un ligando del calcio, indispensabile per l'inizio della coagulazione