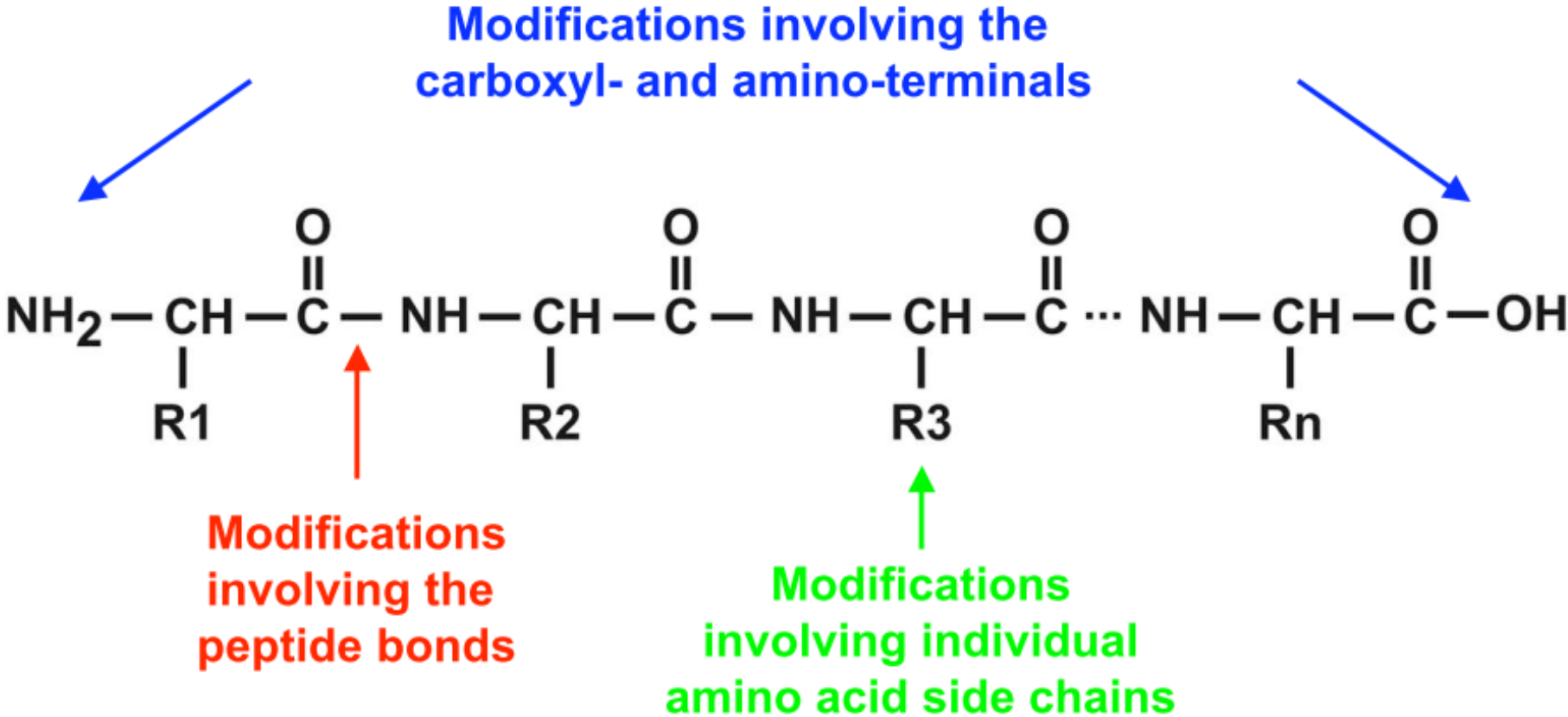


Il controllo dell'attività enzimatica: le modificazioni post-traduzionali

Sono state elencati circa 260 tipi differenti di modificazioni post-traduzionali delle proteine

- Una modificazione post-traduzionale coinvolge la formazione di legame covalente con introduzione nella proteina di uno specifico gruppo chimico
 - Alcune modificazioni si verificano mentre la proteina è in fase di traduzione ed ancora legata al ribosoma
 - Altre modificazioni si verificano solo dopo che la proteina è stata prodotta
 - Le modificazioni richiedono una catalisi enzimatica dedicata

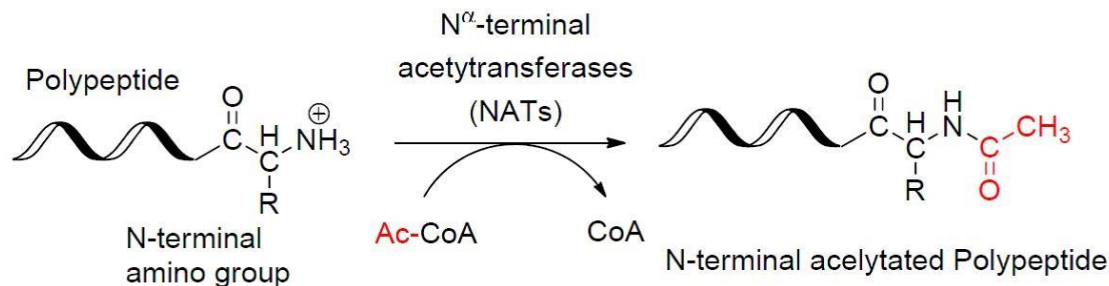
Siti di possibili di modificazione delle proteine



Modificazioni post-traduzionali delle proteine

1. MODIFICAZIONI AMMINO-TERMINALI E CARBOSSI-TERMINALI

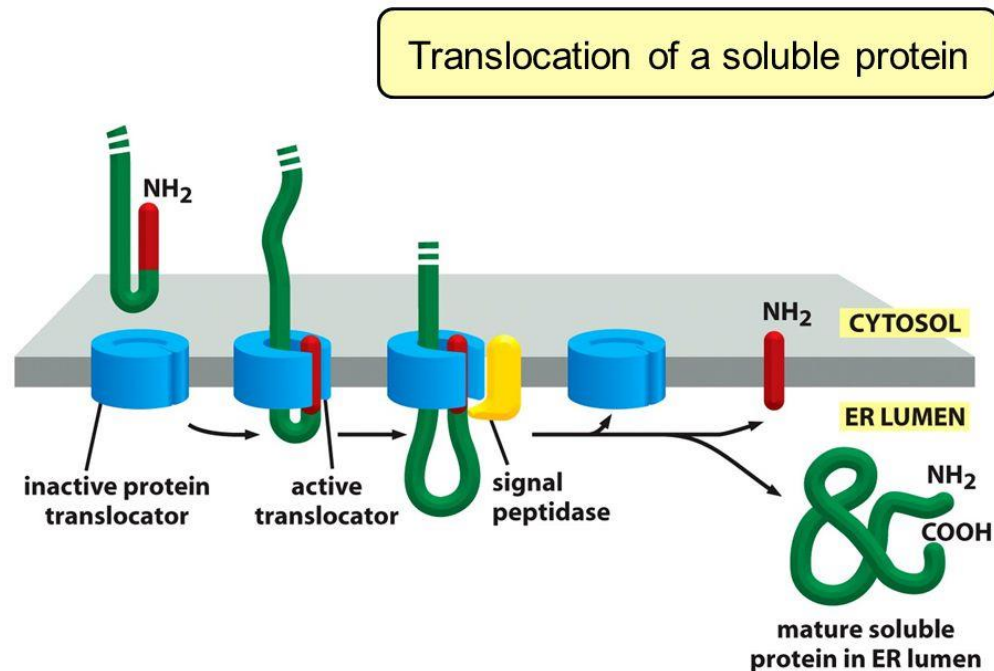
- N-formil-metionina (nei batteri) o metionina (negli eucarioti) N-terminali o C-terminali possono essere rimossi enzimaticamente e quindi non compaiono nella proteina matura
- il residuo N-terminale può essere N-acetilato (50% delle proteine eucariotiche)



Modificazioni post-traduzionali delle proteine

2. PERDITA DELLA SEQUENZA SEGNALE

- I primi 15-30 aminoacidi N-terminali sono importanti per dirigere la proteina verso la destinazione finale. La sequenza segnale viene rimossa mediante proteolisi.

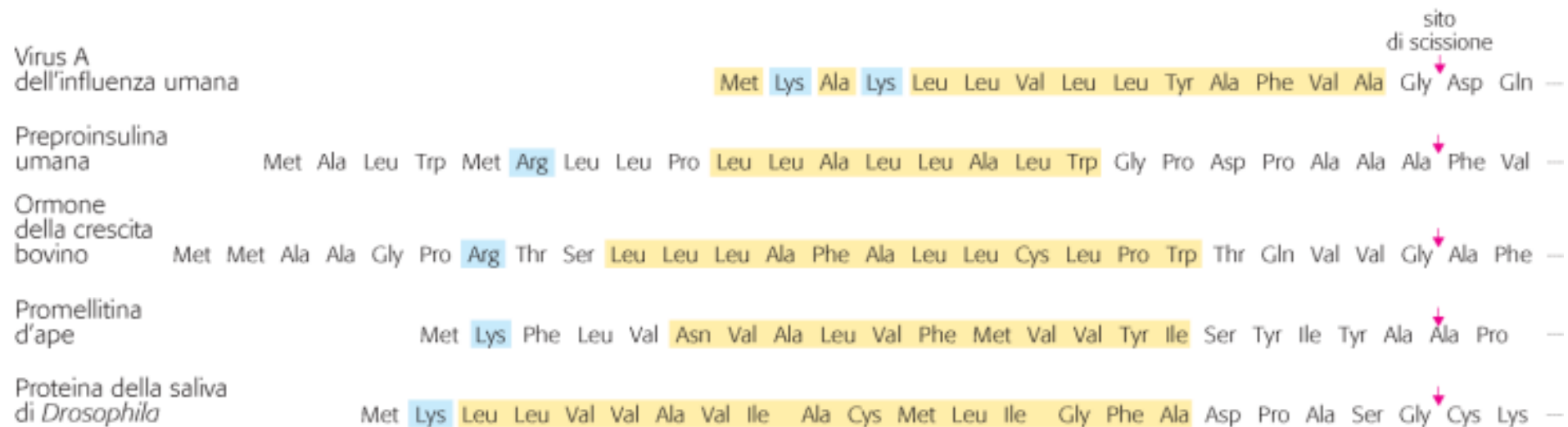


TRASPORTO DELLE PROTEINE DAL RIBOSOMA ALLE DESTINAZIONI FINALI

- A parte le proteine citosoliche, tutte le proteine sintetizzate a livello dei ribosomi vengono indirizzate alla loro destinazione finale utilizzando meccanismi diversi.
- Quello più conosciuto ha inizio nel reticolo endoplasmatico (proteine lisosomiali, proteine di membrana, proteine secrete).
- La traslocazione dei polipeptidi neosintetizzati nel lume del reticolo endoplasmatico avviene grazie alla presenza della SEQUENZA SEGNALE.

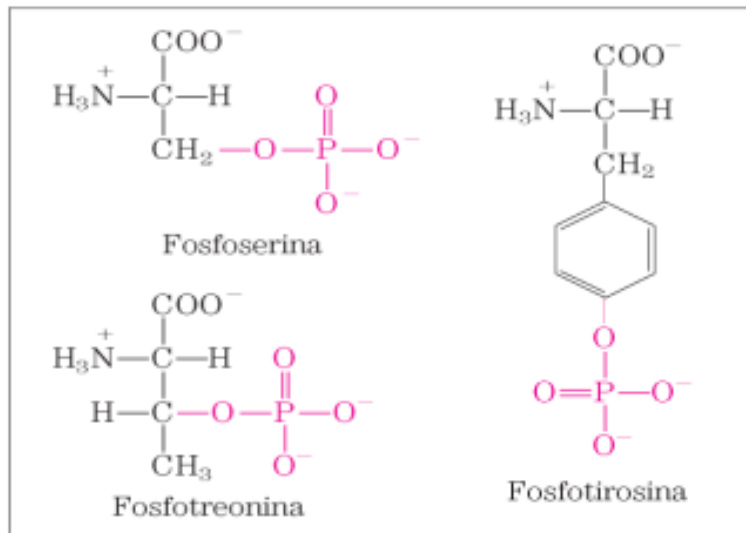
Caratteristiche delle sequenze segnale

- lunghezza variabile da 13 a 36 residui aa
- una sequenza di aa idrofobici lunga 10-15 residui
- uno o più aa basici, generalmente vicini all' estremità N- che precede la sequenza idrofobica
- breve sequenza relativamente polare all'estremità C- con aa a catena laterale breve, soprattutto vicino al punto di scissione

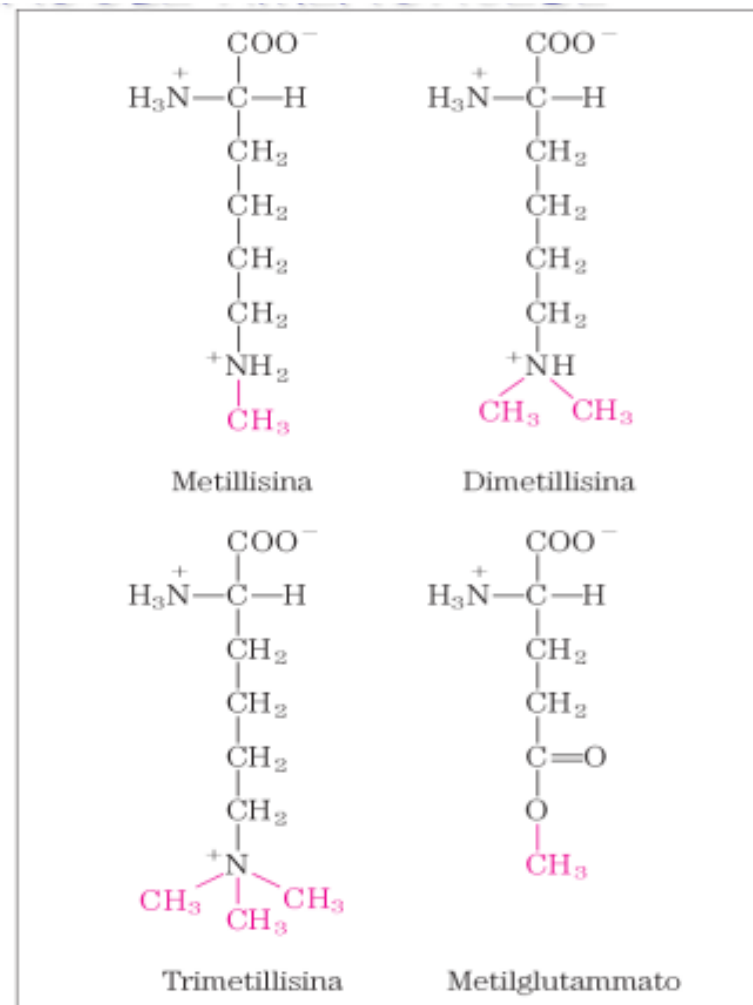
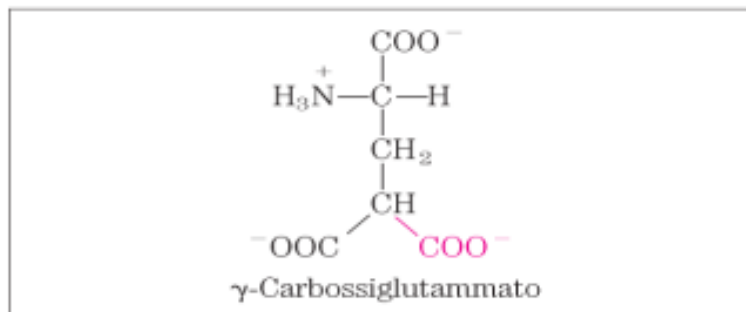


Modificazioni post-traduzionali delle proteine

3. MODIFICAZIONI DI SINGOLI AMINOACIDI

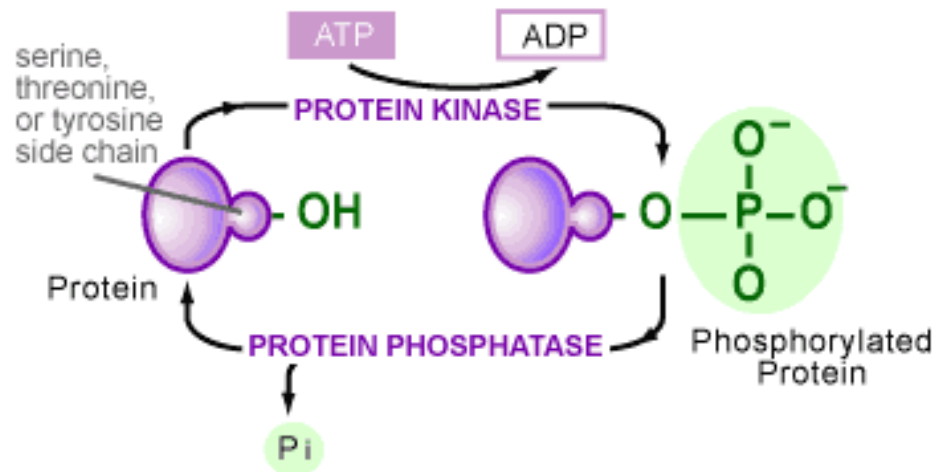


(a)



Modificazioni post-traduzionali delle proteine

- La fosforilazione delle proteine è una modifica post-traduzionale reversibile in cui un residuo amminoacidico è fosforilato da una **protein chinasi** mediante l'aggiunta di un gruppo fosfato legato in modo covalente.
- La fosforilazione altera la conformazione strutturale di una proteina, provocandone l'attivazione, la disattivazione o la modifica della sua funzione e svolge un ruolo fondamentale nella regolazione delle vie di segnalazione e del metabolismo
- Circa 13000 proteine umane hanno siti che sono fosforilati.
- La reazione inversa della fosforilazione è chiamata **defosforilazione** ed è catalizzata dalle **fosfatasi**.
- Le proteine chinasi e le fosfatasi lavorano in modo indipendente per regolare la funzione delle proteine.
- Gli amminoacidi più comunemente fosforilati sono la serina, la treonina, la tirosina.

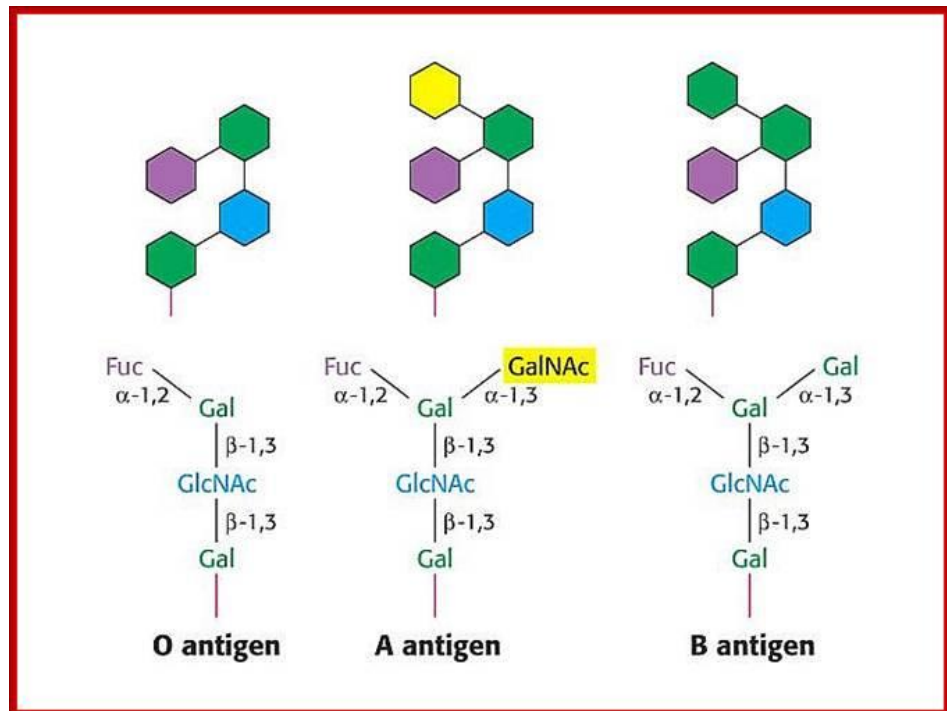


Modificazioni post-traduzionali delle proteine

4. AGGIUNTA DI CATENE LATERALI DI CARBOIDRATI

- Formazione di legami covalenti con carboidrati durante o dopo la sintesi della catena polipeptidica.
 - residui di Asn (legame con N, N-glicosilazione)
 - residui di Ser o Thr (legame a O, O-glicosilazione)

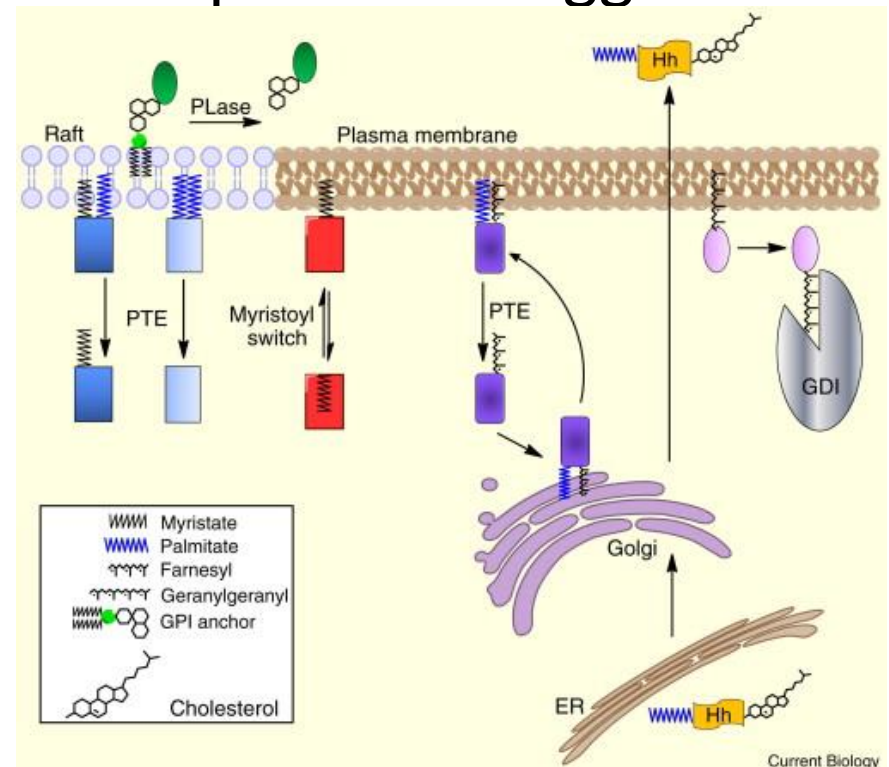
Gruppi sanguigni ABO



Modificazioni post-traduzionali delle proteine

5. AGGIUNTA DI ACIDI GRASSI

- Legame dell'acido miristico (acido n-tetradecanoico) o dell'acido palmitico (acido n-esadecanoico) su opportune sequenze consenso è importante per l'ancoraggio della proteina alla membrana



Modificazioni post-traduzionali delle proteine

6. AGGIUNTA DI GRUPPI PROSTETICI

- Es. biotina legata covalentemente all'acetil-CoA Carbossilasi o del gruppo eme nel citocromo C

7. MODIFICAZIONI PROTEOLITICHE

- Taglio proteolitico di precursori inattivi per produrre molecole proteiche a più basso PM funzionalmente attive (ad esempio nella trasformazione da PRECURSORE INATTIVO a PROTEINA ATTIVA)

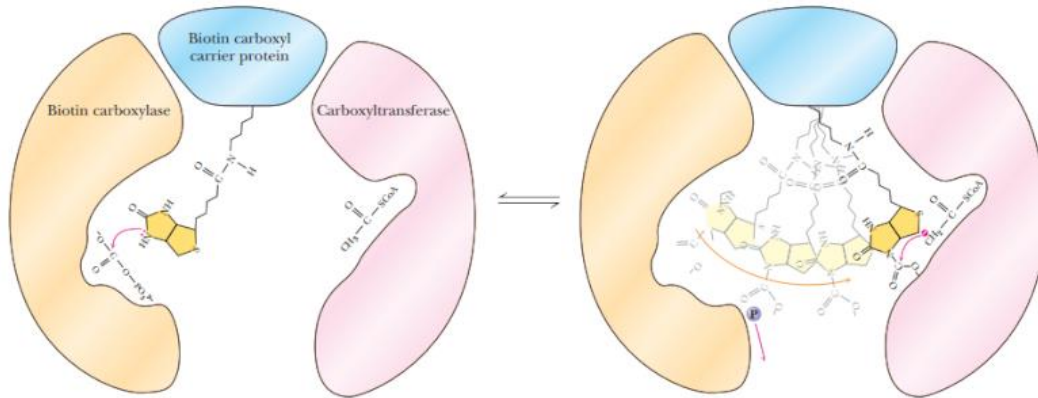
proinsulina → insulina

tripsinogeno → tripsina

protrombinogeno → protrombina

procollageno → collagene

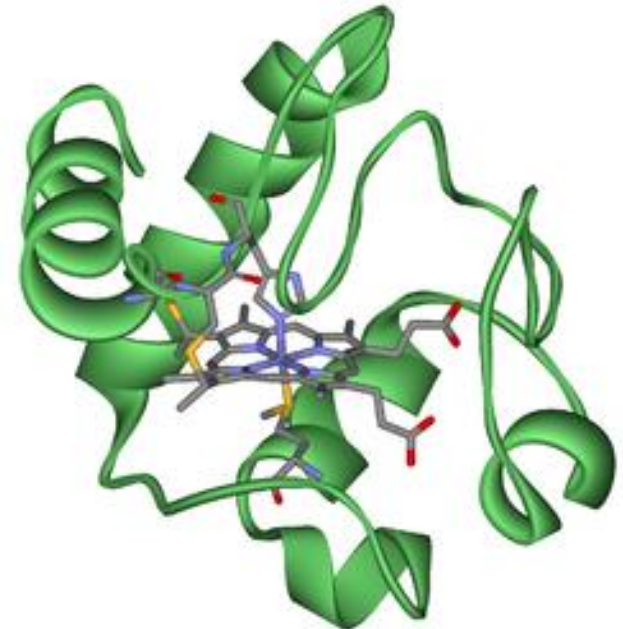
Modificazioni post-traduzionali delle proteine



In the acetyl-CoA carboxylase reaction, the biotin ring, on its flexible tether, acquires carboxyl groups from carbonylphosphate on the biotin carboxylase subunit and transfers them to acyl-CoA molecules on the carboxyltransferase subunits.

Biotina legata covalentemente alla Acetil-CoA Carbossilasi

Gruppo eme legato al Citocromo C



Modificazioni post-traduzionali delle proteine

8. FORMAZIONE DI LEGAMI COVALENTI TRA CATENE LATERALI

• PONTI DISOLFURO

- Dopo l' avvolgimento nella loro conformazione nativa, alcune proteine formano legami disolfuro tra due residui di Cys, formando la CISTINA.

- ponti S-S INTERCATENA: stabilizzano l' unione tra catene diverse (insulina, γ - globuline)

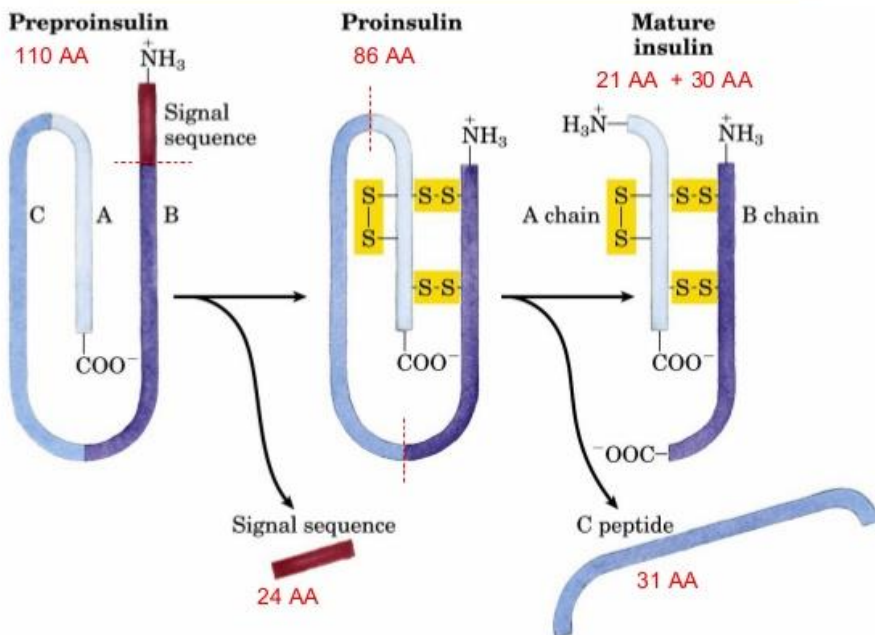
- ponti S-S INTRACATENA: stabilizzano la struttura terziaria di una catena (lisozima, ribonucleasi, albumina)

- Negli eucarioti, i ponti disolfuro si trovano comunemente nelle proteine che devono essere esportate fuori dalla cellula. I ponti disolfuro contribuiscono a proteggere la conformazione nativa impedendo la denaturazione nell'ambiente extracellulare, che può essere molto diverso dalle condizioni intracellulari e che generalmente è un ambiente ossidante.

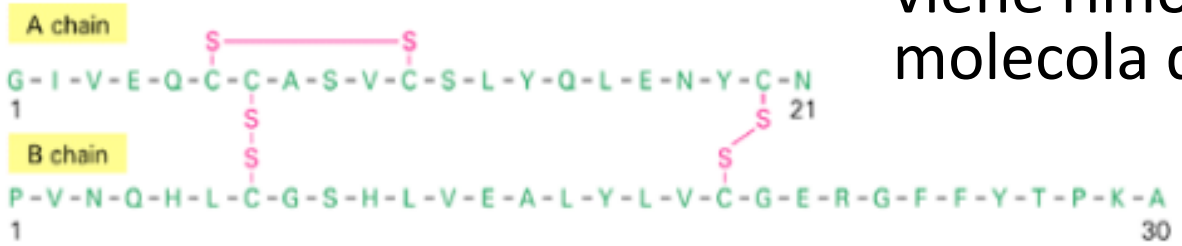
• LEGAMI TRASVERSALI NON CONTENENTI ZOLFO

- Derivano da catene laterali di lisina. Es. nelle fibre di collagene del tessuto connettivo.

Il processo di maturazione dell'insulina



1. La preproinsulina viene sintetizzata come catena ad avvolgimento casuale (random coil) da ribosomi associati al reticolo endoplasmatico
2. La sequenza leader viene scissa e la proinsulina così formata si dà luogo ad una conformazione stabile
3. Si formano ponti disolfuro
4. La sequenza di connessione viene rimossa e si forma la molecola di insulina matura



Effetto delle modificazioni post-traduzionali delle proteine

- Quando una proteina è modificata, cambia la struttura, le proprietà e l'eventuale attività catalitica

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