

MODIFICAZIONI 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.

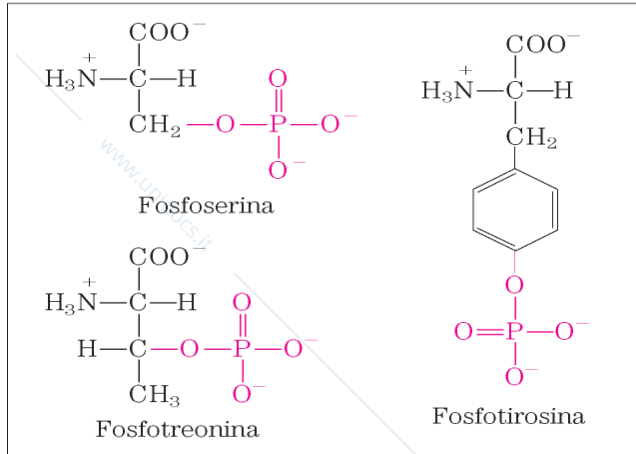
1. MODIFICAZIONI AMMINO-TERMINALI E MODIFICAZIONI CARBOSSI-TERMINALI

- N-formilmetionina (nei batteri) o metionina (negli eucarioti)
- altri residui 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)

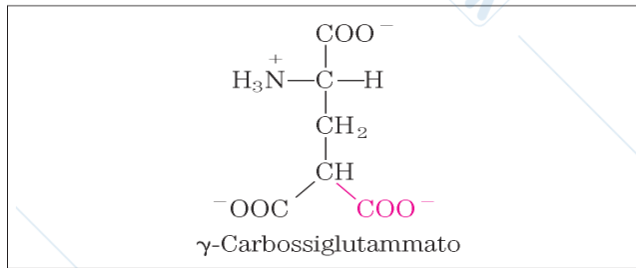
2. PERDITA DELLE SEQUENZE SEGNALE

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

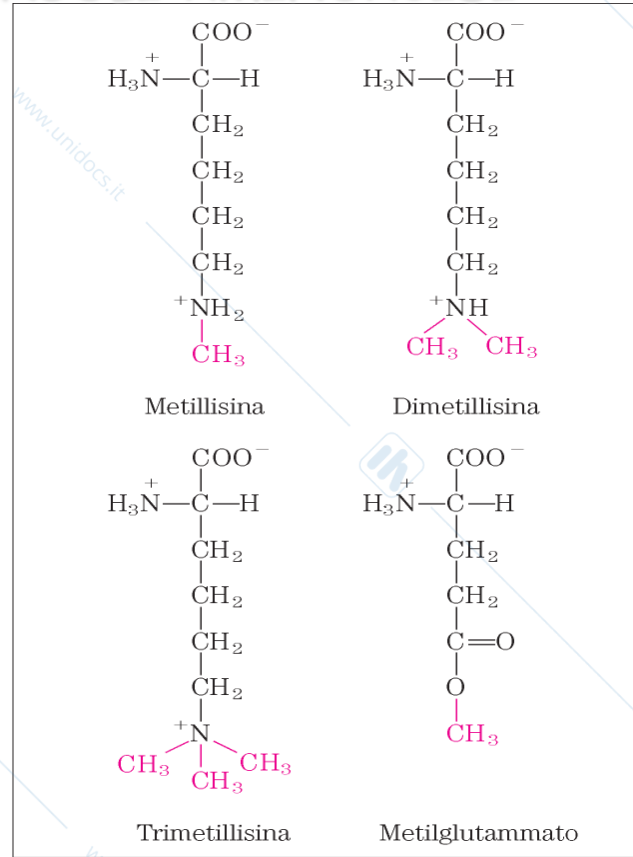
3. MODIFICAZIONI DI SINGOLI AMINOACIDI



(a)



(b)



(c)

- fosforilazione enzimatica dei gruppi ossidrilici di Ser, Thr e Tyr

- carbossilazione di Glu

- metilazione di Lys e Glu

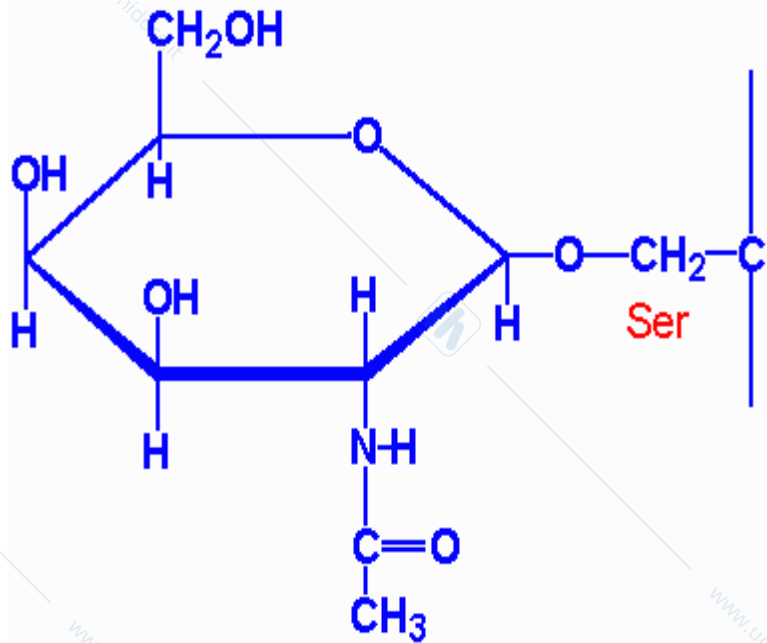
4. AGGIUNTA DI CATENE LATERALI DI CARBOIDRATI

Formazione di legami covalenti con carboidrati durante o dopo la sintesi della catena polipeptidica.

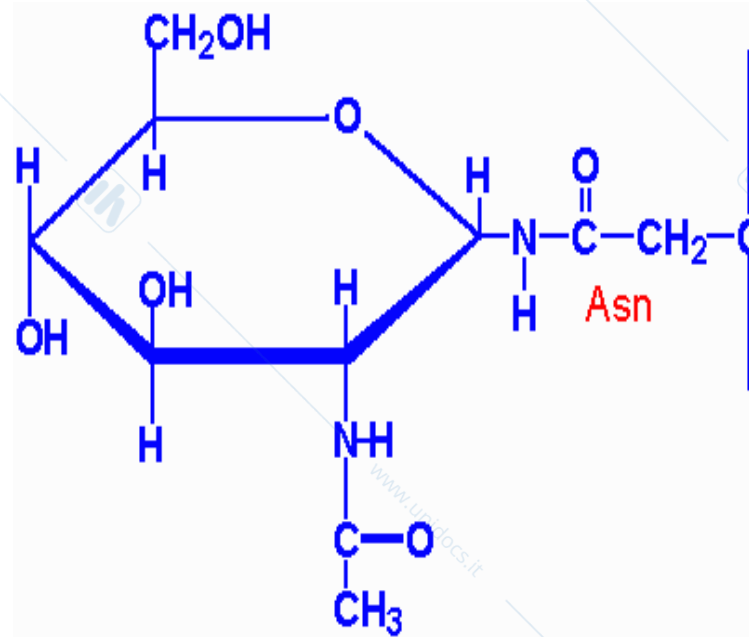
- residui di Asn (legame con N, N-glicosilazione)**
- residui di Ser o Thr (legame a O, O-glicosilazione)**

Proteine che svolgono la loro funzione al di fuori della cellula (proteoglicani lubrificanti che ricoprono le membrane mucose, proteine di riconoscimento)

Glicosilazione delle proteine



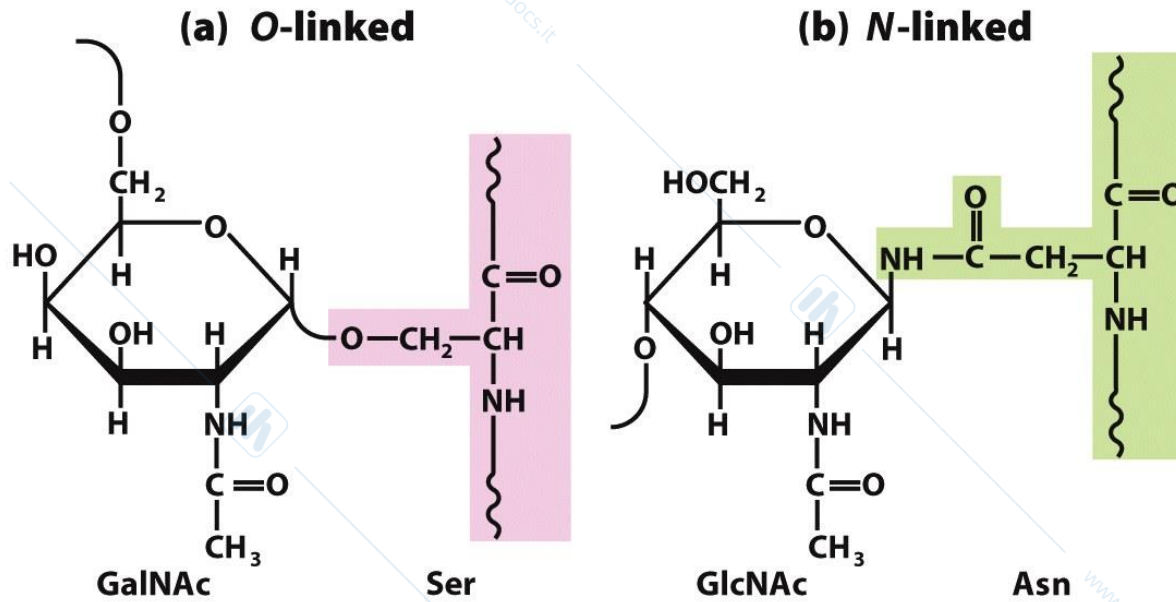
O-linked



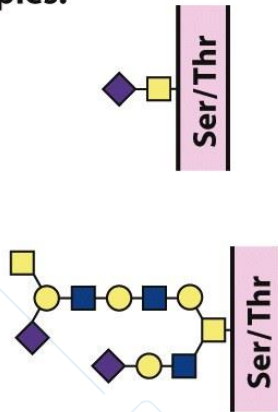
N-linked

GLICOSILAZIONE DELLE PROTEINE

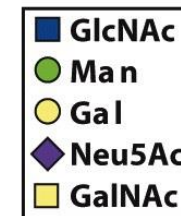
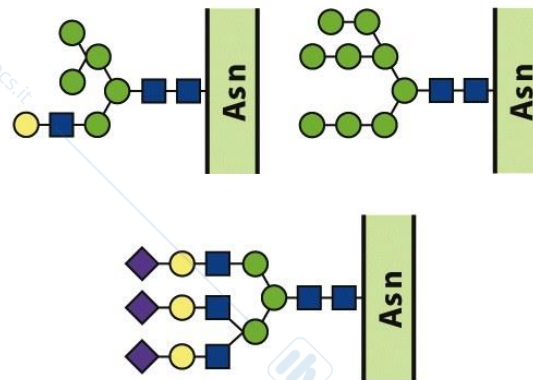
~ 50% of all eukaryotic proteins are glycosylated. Of these, 90% contain N-linked glycans (motif Asn-X-Ser/Thr).



Examples:



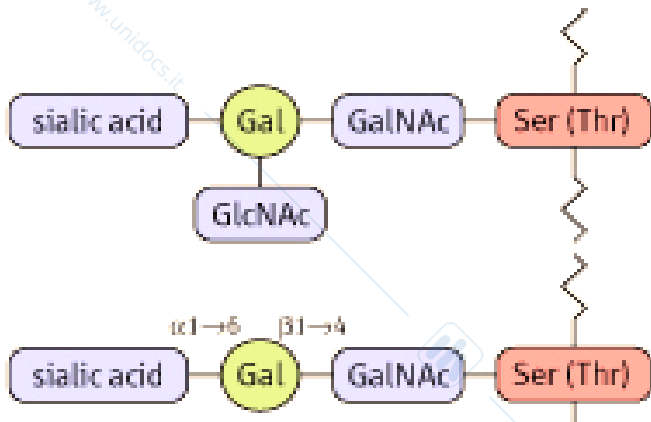
Examples:



Nelson & Cox I principi di Biochimica di Lehninger- Zanichelli 6 ed.

Glicoproteine O-glicosilate

Legame O-glicosidico (tra il gruppo ossidrilico di serina/treonina, idrossilisina e N-acetilgalattosammina)



Polisaccaride corto

Ac. sialico carico negativamente, repulsione e struttura aperta della proteina

La maggior parte della glicosilazione in O avviene nel Golgi.

Es.

Mucine che ricoprono le mucose e formano uno strato viscoso del tratto respiratorio ed intestinale, con funzione di protezione

Recettore delle LDL

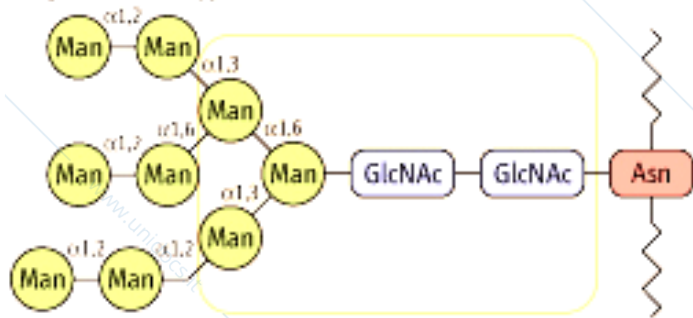
Collageno

GLICOPROTEINE N- glicosilate (N ammidico dell'asparagina)

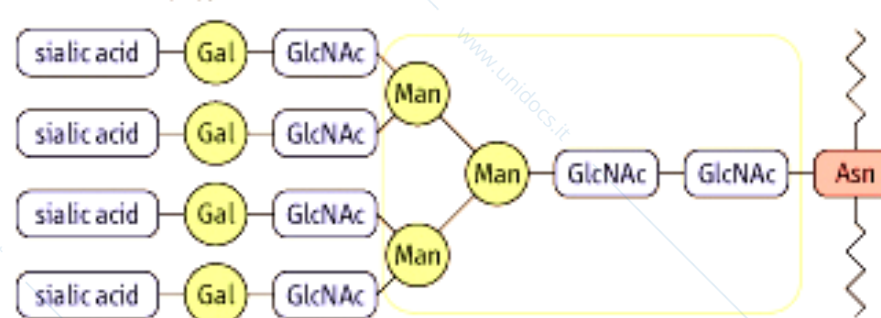
La glicosilazione in **N** è un processo co-traduzionale **inizia nel reticolo endoplasmatico**. Nel Golgi le catene oligosaccaridiche vengono estensivamente rielaborate

- Ad alto contenuto di mannosio
- Complesso (>100 tipi diversi conosciuti)

A High-mannose type



B Tetra-antennary type



Immunoglobuline
Ormoni peptidici
Proteine sieriche

GLICOPROTEINE

Funzioni degli oligosaccaridi

- Polarità ed idrofilicità
- Promuovono il "folding"
- Stabilizzano la struttura della proteina
- Marcatori per la rimozione delle proteine e distruzione
- I processi di glicosilazione determinano il "passo" con cui le proteine si muovono attraverso i vari organelli

Proteine del plasma

Buona solubilità per la presenza di zuccheri
Stabili e persistenti nel plasma

Integrali di membrana

Recettori
Mediatori dell'interazione fra cellule
Processi di riconoscimento

Enzimi lisosomiali

5. AGGIUNTA DI RADICALI ALCHILICI

Radicale miristoile (acido miristico = a. n-tetradecanoico)

miristoilazione della subunità α delle proteine G eterotrimeriche

sequenza consenso: Met-Gly-Cys-Thr-Lys(o Val)-Ser-Ala

Importante per l'ancoraggio della subunità α alla membrana e per l'associazione alle subunità β e γ .

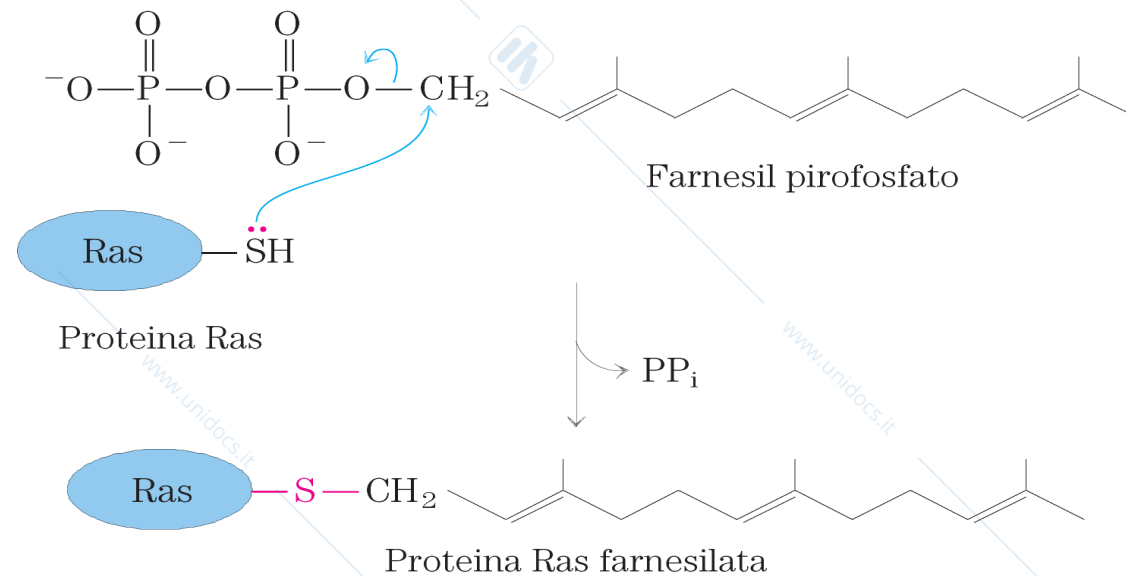
Radicali isoprenilici

farnesile (radicale a 15 atomi di C a struttura sesquiterpenica)

geranilgeranile (radicale a 20 atomi di C a struttura diterpenica)

entrambi prodotti intermedi della biosintesi del colesterolo

isoprenilazione di proteine G monomeriche; consente l'ancoraggio alla membrana plasmatica



Sequenza consenso: CAAX

C = Cys

A = Aminoacido alifatico

X = Met, Ser o Glu

(farnesilazione)

Leu

(geranilgeranilazione)

6. AGGIUNTA DI GRUPPI PROSTETICI

Es. biotina legata covalentemente ad acetil-CoA Carbossilasi
gruppo eme di emoglobina e citocromo C

7. MODIFICAZIONI PROTEOLITICHE

Taglio proteolitico di precursori inattivi per produrre molecole proteiche a più basso PM funzionalmente attive

Es.	PRECURSORE INATTIVO	PROTEINA ATTIVA
	proinsulina	insulina
	tripsinogeno	tripsina
	protrombinogeno	protrombina
	procollagene	collagene

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)

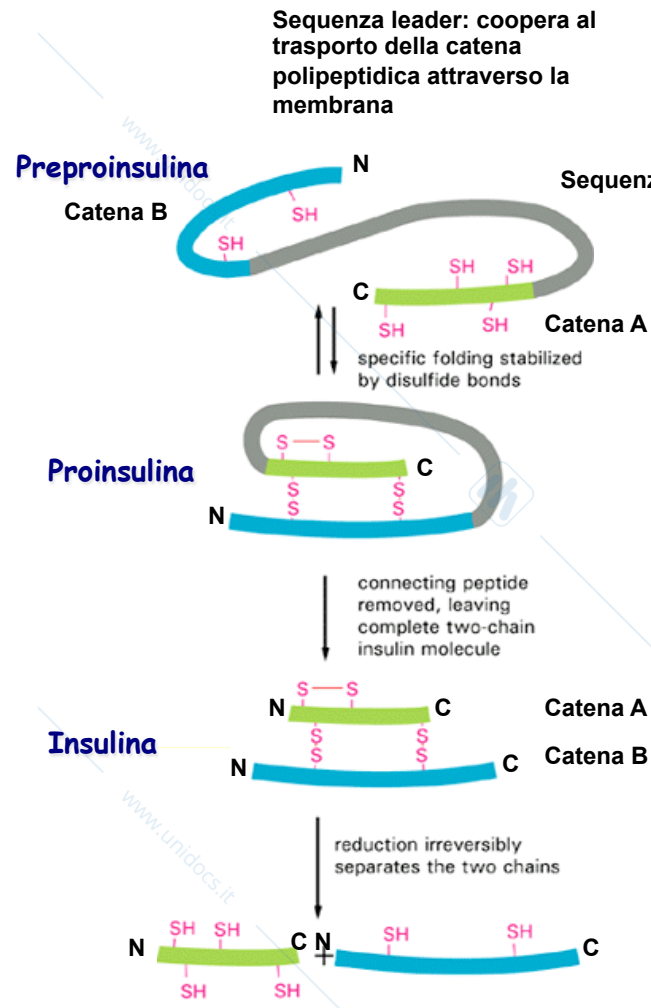
-ponti S-S INTRACATENA: stabilizzano la struttura terziaria di una catena (lisozima, ribonucleasi, albumina)

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.

Processo di maturazione dell'insulina

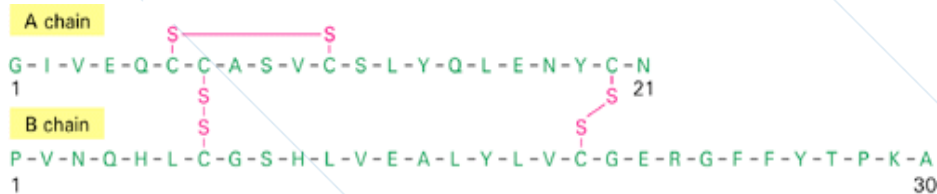


1. La preproinsulina viene sintetizzata come catena ad avvolgimento casuale su ribosomi associati a membrana

2. La sequenza leader viene scissa e la proinsulina così formata si piega in una conformazione stabile

3. Si formano ponti disolfuro

4. La sequenza di connessione viene rimossa e si forma la molecola di insulina matura



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