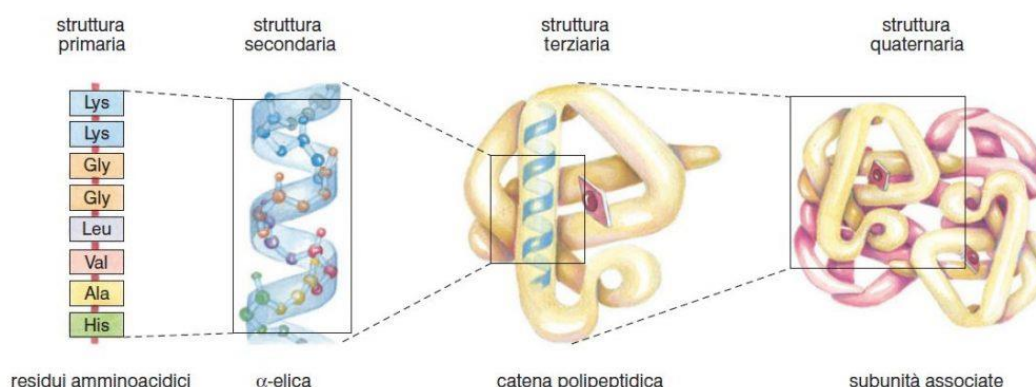


Fin da piccoli si impara che le **proteine** fanno bene e aiutano a crescere sani e forti. Ci è stato insegnato che le proteine sono i “**mattoni**” che costruiscono il nostro organismo: ossa, pelle, muscoli, capelli, unghie e qualsiasi altra parte del corpo contengono proteine, fino a un totale del 20% del peso corporeo. Le funzioni di queste versatili molecole sono numerosissime e comprendono la riparazione dei tessuti, il trasporto, la digestione dei cibi, la trasmissione di segnali e la protezione contro i patogeni. Per fare tutte queste cose, ciascuna proteina assume una struttura tridimensionale precisa.

Cosa ce ne facciamo delle **proteine instabili**, che per via di una o più mutazioni non riescono ad assumere la forma “corretta”? Spesso sono inutili, se non dannose per l'organismo, ma in certi casi costituiscono una fonte di **variazione evolutiva**.

Che forma hanno le proteine?

Le proteine sono costituite da unità fondamentali, gli amminoacidi. Le proteine di tutti gli esseri viventi sono composte da combinazioni di 20 amminoacidi, la cui sequenza costituisce la cosiddetta **struttura primaria** della proteina. A seconda della disposizione spaziale degli amminoacidi, le proteine possono assumere due conformazioni principali, o **strutture secondarie**, che sono l' α -elica ed il foglietto- β . L'organizzazione tridimensionale della singola catena proteica nel suo complesso è detta **struttura terziaria**. Nelle proteine multimeriche, ossia costituite da più catene proteiche, si osserva anche una **struttura quaternaria**, che è associata all'organizzazione spaziale delle varie sub-unità e a come interagiscono tra loro.



Le proteine vengono sintetizzate da organelli specifici chiamati **ribosomi** come catene lineari, ma immediatamente inizia il loro ripiegamento (in inglese **folding**), dando origine alle strutture terziaria e quaternaria, che consentono alla proteina di funzionare. Il folding delle proteine è un processo complesso, ma estremamente veloce, ed è guidato da forze intramolecolari e/o aiutato da proteine specifiche chiamate **chaperonine**.

I principi su cui si basa non sono ancora stati del tutto chiariti, ma sicuramente non è casuale: per ogni proteina esistono un numero enorme di possibili conformazioni, ma solo una è quella biologicamente attiva, e se la proteina le saggiasse tutte prima di azzeccare quella giusta il processo richiederebbe un numero inimmaginabile di anni, stimato intorno a 10^{77} anni: non basterebbe tutto il tempo dell'universo!

L'evoluzione ottimizza il folding delle proteine

La “**ripiegabilità**” delle proteine, ossia la facilità con cui la singola proteina assume la sua struttura finale, è un fattore cruciale per l'evoluzione. La prima ragione è anche la più immediata: un processo veloce e funzionale aumenta la disponibilità di proteine biologicamente attive nella cellula. Nella pratica, questo significa che tutto funziona più velocemente, ad esempio si riduce il tempo che intercorre tra uno stimolo esterno e la risposta dell'organismo. Ma c'è anche una seconda ragione, forse persino più importante: un folding veloce e puntuale scongiura il rischio di aggregazioni proteiche nella cellula.

Le proteine non ripiegate correttamente (“**misfolded**” in inglese) non solo non sono funzionali, ma non riescono neanche a legarsi ai loro bersagli e possono formare **aggregati tossici** se non vengono prontamente distrutte: è quindi fondamentale per la salute della cellula che le proteine assumano velocemente conformazioni stabili e si leghino alle loro molecole bersaglio, spesso anche a costo di selezionare interazioni che di per sé non conferiscono nessun vantaggio e non aumentano la fitness dell'organismo, ma sono comunque meno dannose della proteina “misfolded” o spaziata. Esistono infatti numerose malattie causate da misfolding proteico, tra cui quelle neurodegenerative.

Le proteine instabili come motore dell'evoluzione

La **stabilità del folding** delle proteine è dunque di cruciale importanza per la salute dell'organismo e bastano poche mutazioni per distruggere completamente la struttura della proteina, con tutti i danni che ne conseguono.

Quindi l'instabilità delle proteine è sempre un male? La risposta è no, anzi in certi casi conferisce addirittura un vantaggio evolutivo all'organismo!

Evoluzione è sinonimo di cambiamento e spesso richiede che una o più proteine assumano una funzione che prima non avevano. Ma la funzione è strettamente correlata alla forma: quindi l'evoluzione richiede un cambiamento nella struttura tridimensionale di una proteina o in altre parole la **destabilizzazione** della proteina stessa. Esisterebbero quindi proteine transienti e instabili, fonte di variazione evolutiva, e ci sarebbe un delicato equilibrio tra queste due tendenze:

mantenimento di un folding proteico stabile e destabilizzazione evolutiva delle proteine.

Un esempio dal fago lambda

Questo particolare meccanismo evolutivo è stato osservato “in diretta” mettendo in competizione il **fago lambda**, un virus che infetta i batteri, con *Escherichia coli*, il suo ospite. Il fago infetta l'ospite legandosi, con una propria proteina, a un recettore sulla superficie del batterio. Crescendo insieme batteri e virus, però, succede che *E. coli* riduce il numero dei suoi recettori, ostacolando l'ingresso del virus e maturando una resistenza all'infezione; il fago lambda però non tarda a reagire e impara in poco tempo a usare un recettore diverso per entrare nel batterio. Si è scoperto che lambda usa la stessa proteina per legare entrambi i recettori: come è possibile?

Sembrerebbe che poche mutazioni casuali nel gene d'interesse producano una proteina instabile, che è in grado di assumere due conformazioni tridimensionali alternative, una che riconosce il vecchio recettore e l'altra quello nuovo. Dallo stesso gene, quindi, viene sintetizzata una sola proteina, che però si ripiega in due modi diversi e, poiché l'esito del folding è praticamente casuale, le due conformazioni vengono prodotte in pari quantità.

Ora gli scienziati si aspettano di osservare ancora questo fenomeno e di capire quanto sia comune in natura.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <http://www.biopills.net/articoli/ripassiamo-aiuto-studio/biologia-molecolare/instabilita-delle-proteine/>