

PROTEINE INTRISECAMENTE DISORDINATE

PROTEINE INTRINSECAMENTE DISORDINATE (IDP)

Proteine o segmenti di proteine (IDR) senza una struttura ordinata MA con funzioni biologiche importanti.

Caratteristiche:

- **Povere in AA idrofobici:** la sequenza di AA determina il ripiegamento di una proteina. IDP mancano di un nucleo idrofobico
- **Ricche in AA carichi:** repulsione elettrostatica
- IDP **perfettamente funzionali**, non si ripiegano spontaneamente in strutture tridimensionali globulari stabili e ben definite; invece, sono dinamicamente disordinate e fluttuano rapidamente attraverso una gamma di conformazioni
- Coinvolte nell'**interazione** con molte altre proteine (**promiscuità di legame**). Funzionano come nodi o centri nella rete di interazioni fra proteine. I nodi sono fondamentali per il normale funzionamento delle interazioni proteiche. È stato dimostrato che la mancanza di una proteina nodo può essere letale per l'organismo.

- Caratteristiche di **legame**: una IDP può legare molti partner diversi e molte IDP possono legarsi allo stesso partner
- **D²: disorder in disease**. IDP svolgono importanti funzioni biologiche e servono da centri per le interazioni proteiche. Molte IDP sono coinvolte in malattie umane (es: cancro, malattie cardiovascolari, neurodegenerative, amiloidosi).
- **Abbondanza in natura** di IDR suggerisce che esse svolgono funzioni importanti: eucarioti 27-41%; archea 4-24%; batteri 2-21%.
- Proteine negli eucarioti: 25-30% ha struttura disordinata; >50% ha IDR; >70% delle proteine segnale contengono IDR.
- IDP e IDR costituiscono dei **nuovi target per farmaci**

- Ruolo centrale nella regolazione delle vie di segnalazione e dei processi cellulari: regolazione della trascrizione, della traduzione e del ciclo cellulare.
- L'abbondanza di IDP nella cellula è strettamente regolata per garantire la precisione di segnalazione nel tempo e nello spazio.
- Mutazioni delle IDP o cambiamenti nella loro abbondanza cellulare sono associati a malattie.
- Oltre alle loro funzioni di regolazione, le IDP svolgono un ruolo centrale
 - assemblaggio ordinato dei ribosomi
 - organizzazione della cromatina
 - montaggio e smontaggio dei microfilamenti e microtubuli
 - trasporto attraverso il poro nucleare
 - legame e trasporto di piccole molecole
 - funzionamento di chaperon di proteine e RNA

PROTEINA p53

p53: “guardiano del genoma”, ruolo centrale nel controllo dei processi di tumorigenesi.

La proteina p53 è un fattore di trascrizione (= modulatore dell'espressione di geni bersaglio) che, tra le varie funzioni, ha come obiettivo i geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare e nell'apoptosi.

Per questo motivo, una perdita di funzione p53 è un fattore importante nello sviluppo del cancro.

p53 è al centro di un'ampia rete di segnalazione, che regola l'espressione dei geni coinvolti in processi cellulari come:

- la progressione del ciclo cellulare
- l'induzione dell'apoptosi
- la riparazione del DNA
- la risposta allo stress cellulare

Quando la funzione di p53 viene persa, direttamente per mutazione o indirettamente attraverso altri meccanismi, la cellula spesso va incontro a trasformazioni cancerose. I tumori che presentano mutazioni di p53 interessano colon, polmone, esofago, mammella, fegato, cervello, il sistema reticoloendoteliale e il sistema emopoietico. p53 induce o inibisce oltre 150 geni.

p53 è importante? Le funzioni di p53 sono alterate nella quasi totalità dei tumori.

Nel 50% dei casi il gene codificante per p53 è mutato.

Negli altri casi, il gene p53 è normale ed espresso, ma la proteina p53 non è capace di esercitare le sue funzioni, per esempio a causa di un'eccessiva attività di inibitori endogeni. Tra questi, la proteina MDM2 (“murine double minute 2”) è sovra-espressa in un'alta percentuale di diversi tipi di tumore.

PROTEINA p27

p27 è intrinsecamente disordinata. Controlla la divisione cellulare nei mammiferi. Avvolge alcuni enzimi (chinasi) inibendo la loro azione. Le cellule tumorali, che hanno perso la capacità di controllare la velocità della divisione cellulare, hanno bassi livelli di p27.

ALCUNE PROTEINE SONO PRIVE DI DISORDINE STRUTTURALE

- Enzimi: sono «strutturati» per la loro funzione di catalizzatori
- Trasporto: proteine di membrana che per la loro localizzazione devono essere strutturate

NOTE

Il sistema reticoloendoteliale (RES), anche noto come sistema fagocitario mononucleare (MPS), è un sistema funzionale dell'organismo, privo di una propria sede anatomica che lo contraddistingua all'interno dell'organismo; fa parte del sistema immunitario.

Il sistema emopoietico è l'insieme degli organi e dei tessuti in cui avviene la produzione degli elementi corpuscolari del sangue. Il processo di formazione degli elementi figurati del sangue, detto emopoiesi avviene in vari organi attraverso successive trasformazioni di un'unica cellula progenitrice detta emoblasto