

Alzheimer, Parkinson e tumori

Lo chaperone Hsp70 nel folding delle proteine

Le immagini inserite nel testo hanno carattere esclusivamente illustrativo/esplicativo.

Angelica Del Misto

**ALZHEIMER, PARKINSON
E TUMORI**

*Lo chaperone Hsp70
nel folding delle proteine*

Saggio

BOOK
SPRINT
E D I Z I O N I

www.booksprintedizioni.it

Copyright © 2024
Angelica Del Misto
Tutti i diritti riservati

*Alle mie nonne, Teresa ed Antonietta,
per essere sempre al mio fianco.*

Abstract

Il folding delle proteine è un processo biologico cruciale che garantisce il raggiungimento della conformazione tridimensionale nativa delle proteine, permettendo il loro corretto funzionamento all'interno delle cellule.

Questo processo non avviene casualmente ma segue un percorso ben preciso, regolato principalmente dalla struttura primaria delle proteine, quindi dalla loro sequenza amminoacidica, e dalle condizioni ambientali. A causa della sua complessità il folding delle proteine non è sempre un processo lineare e veloce, spesso le catene polipeptidiche durante il loro ripiegamento rimangono bloccate in punti detti minimi relativi senza raggiungere la loro conformazione tridimensionale nativa e formando delle proteine mal ripiegate o degli aggregati insolubili.

Per evitare questi “errori”, che possono avere effetti tossici portando all’insorgenza di malattie neurodegenerative, intervengono gli chaperoni molecolari. Uno dei più importanti e abbondanti in tutte le cellule è lo chaperone Hsp70, la cui funzione principale è quella di assistere il ripiegamento delle proteine neosintetizzate evitando il misfolding e facilitando l’acquisizione della struttura nativa.

Per assolvere questa funzione Hsp70 segue un ciclo dipendente dall’ATP che gli consente di legare il substrato quando è legato all’ADP e di rilasciarlo quando è legato all’ATP riconosce le regioni idrofobe esposte sulla proteina mal ripiegata, collabora con alcuni co-chaperoni, come Hsp40 e con i NEF, Ossia i fattori di scambio nucleotidico, che stimolano l’idrolisi dell’ATP e facilitano la consegna dei substrati.

In conclusione, il folding delle proteine è un processo fondamentale, oltre che dinamico e complicato, che spesso richiede la presenza degli chaperoni molecolari come Hsp70, che consentono il corretto ripiegamento delle proteine e il mantenimento della proteostasi cellulare.

Introduzione

Gli chaperoni molecolari sono proteine multidominio altamente conservate, che favoriscono il corretto ripiegamento di altre proteine in vivo. Esse, raggiungendo una specifica conformazione tridimensionale, ossia la conformazione nativa, possono svolgere le proprie funzioni biologiche. Questa è una delle funzioni principali degli chaperoni molecolari che prevede l'inibizione delle interazioni improduttive tra le proteine mediante il riconoscimento e la protezione delle superfici idrofobiche.

L'aggregazione di proteine mal ripiegate, che non sono sottoposte al controllo di qualità da parte di tali proteine multidominio, comporta la comparsa di una serie di malattie debilitanti, tra cui le malattie neurodegenerative e i tumori. Gli chaperoni molecolari sono macchine macromolecolari che hanno un ruolo fondamentale nel traf-

fico *de novo* delle proteine, nell'assemblaggio di complessi oligomerici, nel recupero del ripiegamento indotto da stress e nell'accelerazione attiva e specifica delle reazioni di ripiegamento in modo dipendente dall'ATP.

Per assolvere le funzioni appena citate, in particolare il ripiegamento o il dispiegamento delle proteine, gli chaperoni utilizzano cicli di legame e idrolisi dell'ATP su polipeptidi non nativi e il loro meccanismo d'azione prevede spostamenti massicci dei propri domini di 20-30 kDa su distanze di 20-50 Å e rotazioni fino a 100°.

A differenza degli enzimi, tali macchine macromolecolari operano su una vasta gamma di substrati. Questa bassa specificità però non corrisponde ad una bassa efficienza, bensì tali proteine multidominio forniscono un'assistenza essenziale al processo complesso e altamente specifico del ripiegamento.

Gli chaperoni molecolari possono essere distinti in quattro grandi famiglie: Hsp60, Hsp70, Hsp90 e Hsp100 che hanno modalità di azione differenti ma sono accumulati dalla capacità di legare varie proteine non

native in modo da evitare la loro aggregazione. La famiglia Hsp60 interviene nelle prime fasi del ripiegamento ed è considerata un eccezionale esempio di macchina allostERICA altamente coordinata e simmetrica per tale processo. La famiglia Hsp70 coordina le funzioni cellulari, dirigendo i substrati per il dispiegamento, la disaggregazione, il ripiegamento o il degrado; la famiglia Hsp90 integra le funzioni di segnalazione e agisce in una fase avanzata del ripiegamento, in particolare lavora sui substrati coinvolti nella segnalazione cellulare e nello sviluppo, e su quelli destinati alla proteolisi.

La famiglia Hsp100 è una macchina di “threading” sequenziale per il dispiegamento che coopera con un anello di proteasi per la degradazione o con Hsp70 per la disaggregazione, evitando così gli effetti tossici dell’aggregazione.

Le famiglie Hsp70 e Hsp90 sono altamente interattive e funzionano con molti partner e cofattori. Al contrario, Hsp60 e Hsp100 sono “solitari”, cioè interagiscono con pochi partner e hanno i siti attivi localizzati al loro interno.

L'elaborato di tesi si prefigge l'obiettivo di fornire un quadro completo del folding delle proteine e dello chaperone Hsp70, focalizzandosi principalmente sul suo meccanismo d'azione e sulla sua capacità di accelerare il ripiegamento delle proteine, iniziando con una breve descrizione delle proteine.