

L'allosterismo

L'**allosterismo** (dal greco *allos*, «altro», e *stereos*, «solido») rappresenta una delle modalità di regolazione della funzione di alcune proteine, di solito oligomeriche, che per tale motivo vengono definite *proteine allosteriche*; fra queste si ricordano l'emoglobina e numerosi enzimi. L'allosterismo, o regolazione allosterica, presuppone la presenza di un ligando, detto *effettore allosterico*, capace di legarsi a una proteina a livello di un particolare *sito allosterico* (diverso dal sito di legame del substrato) per mezzo di legami deboli. La molteplicità delle interazioni proteina–ligando rende il legame particolarmente specifico. Il legame dell'effettore allosterico alla proteina induce un lieve cambiamento conformazionale della catena polipeptidica, tale da determinare una variazione dell'attività della proteina.

Di norma gli effettori allosterici sono piccole molecole. Quando si tratta del substrato stesso della proteina (per esempio, la molecola O_2 per l'emoglobina), l'effettore allosterico viene definito *omotropico*; quando invece è una molecola diversa dal substrato, l'effettore è detto *eterotropico*. Ai fini della regolazione funzionale della proteina allosterica è importante valutare le conseguenze del legame proteina–effettore: se il cambiamento conformazionale indotto determina un aumento dell'attività della proteina, l'effettore viene detto *positivo* (o *attivatore allosterico*); se, al contrario, determina una riduzione dell'attività della proteina, l'effettore viene detto *negativo* (o *inibitore allosterico*). Nel caso dell'emoglobina la molecola di ossigeno è un effettore omotropico positivo, in quanto capace di facilitare il legame delle successive molecole di ossigeno alle altre subunità della proteina (vedi oltre); il 2,3-bisfosfoglicerato, al contrario, è un effettore eterotropico negativo, poiché in grado di determinare una riduzione dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno.

Per spiegare l'allosterismo sono stati proposti due modelli. Entrambi i modelli prevedono l'esistenza di due conformazioni diverse per una *singola subunità* della pro-

teina allosterica: una forma T (tesa) e una forma R (rilassata). Un effettore allosterico si lega a una delle due conformazioni e la stabilizza, determinando così la prevalenza di questa forma sull'altra. Di solito, la conformazione R corrisponde alla forma più attiva della proteina, mentre la conformazione T corrisponde alla forma meno attiva. Un effettore positivo si lega alla forma R che viene dunque favorita, mentre un effettore negativo si lega alla forma T.

Il *modello concertato* (o modello di Monod-Wyman-Changeux) prevede che le diverse subunità di una proteina allosterica si trovino tutte nella stessa conformazione e che la proteina esista così in sole due forme in equilibrio fra loro: tutta-T e tutta-R. La presenza dell'effettore allosterico modifica l'equilibrio tra le due forme, determinando una variazione dell'attività complessiva della proteina. La **figura 1** a pagina seguente mostra un esempio di funzionamento dell'emoglobina in base al modello concertato. La molecola O_2 si lega sia allo stato T sia allo stato R, ma nel secondo caso con un'affinità nettamente superiore. Per tale motivo, quantità crescenti di O_2 favoriscono lo stato R dell'emoglobina, caratterizzato da maggiore affinità, determinando un effetto *cooperativo* nel legame del gas: al crescere della concentrazione di ossigeno, aumenta la quantità di forma R presente e l'ossigeno viene legato con maggiore facilità. In altre parole l'aumento della disponibilità di ossigeno determina un aumento dell'affinità dell'emoglobina per O_2 .

Il *modello sequenziale* (o modello di Koshland) prevede che le diverse subunità di una proteina oligomerica non si trovino necessariamente nella stessa conformazione. Secondo tale modello, la proteina può esistere in una molteplicità di forme, ognuna delle quali si caratterizza per una specifica proporzione fra subunità in conformazione T e subunità in conformazione R. Nel complesso, ciascuna forma della proteina ha dunque un'attività caratteristica che dipende dal rapporto fra subunità in conformazione T e subunità in conformazione R. La **figura 2** a pagina seguente illustra il fun-

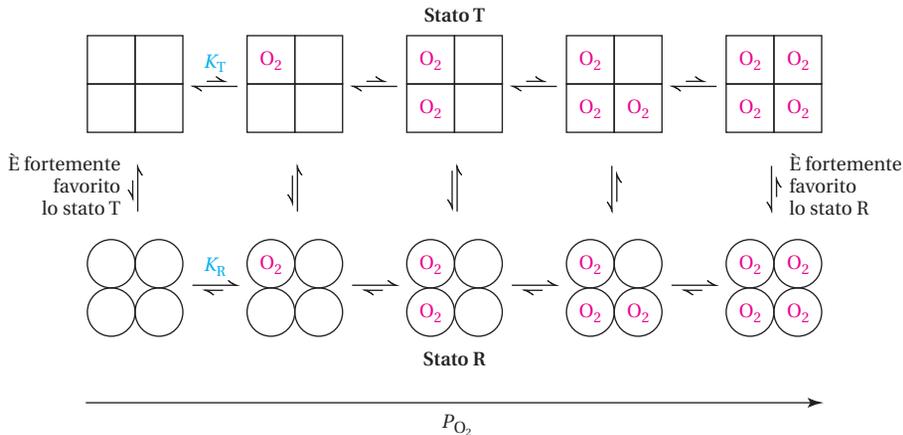


Figura 1 Modello concertato. La presenza di quantità crescenti di O_2 determina un progressivo spostamento dell'equilibrio fra forma T (a bassa affinità) e forma R (ad alta affinità) dell'emoglobina, in favore di quest'ultima. Le dimensioni relative delle frecce indicano la posizione dell'equilibrio fra le forme della proteina. P_{O_2} è la pressione parziale di ossigeno.

zionamento dell'emoglobina in base al modello sequenziale. Il legame di una molecola di O_2 induce il cambiamento della prima subunità dalla conformazione T a quella R; la seconda subunità risente del cambiamento conformazionale della prima e lega con più facilità la successiva molecola di ossigeno, andando incontro a sua volta al cambiamento conformazionale $T \rightarrow R$. Questo si trasmette in modo analogo sulla terza e, infine, sulla quarta subunità. Anche in questo caso, dunque, il legame di ossigeno avviene in modo cooperativo e si ha un aumento dell'affinità della proteina al

crescere della quantità di ossigeno disponibile. A differenza del modello concertato in cui è postulata l'esistenza di due sole forme della proteina, il modello sequenziale prevede l'esistenza di più forme della proteina ad affinità diversa.

Il comportamento reale dell'emoglobina può essere spiegato solo facendo riferimento a entrambi i modelli: alcuni dati sperimentali possono essere spiegati dal modello concertato, altri dal modello sequenziale. Ciò significa che i due modelli riflettono due situazioni estreme e non possono così essere considerati separatamente.

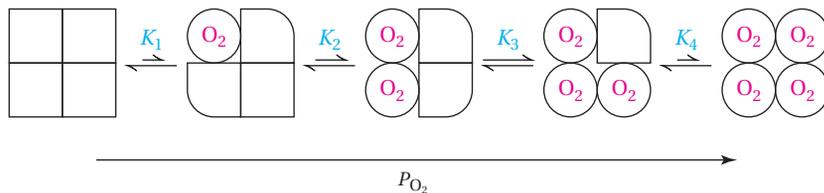


Figura 2 Modello sequenziale. La presenza di quantità crescenti di O_2 determina una progressiva transizione da forme dell'emoglobina in cui prevale la presenza di subunità in conformazione T (a bassa affinità, simbolo quadrato) a forme in cui prevale invece la presenza di subunità in conformazione R (ad alta affinità, simbolo circolare). Le subunità di forma intermedia sono quelle che risentono della variazione conformazionale indotta dal ligando sulla subunità adiacente e legano con più facilità l'ossigeno. P_{O_2} è la pressione parziale di ossigeno.