

## PER SAPERNE DI PIÙ

**L'inibizione allosterica: come regolare la velocità delle reazioni enzimatiche**

Una delle funzioni più importanti delle proteine è quella di fungere da enzimi che catalizzano reazioni chimiche specifiche.

Quando una molecola proteica si lega a un'altra, la seconda è chiamata **ligando** e la regione in cui avviene il contatto è detta **sito di legame**, si tratta di una cavità formata da una sequenza precisa di amminoacidi posizionata sulla superficie della proteina. Nel caso specifico delle reazioni chimiche, il ligando diventa la molecola di **substrato**, ovvero l'elemento necessario a innescare tutti i processi successivi.

Nella loro conformazione attiva gli enzimi legano il substrato al sito di legame, detto **sito attivo**, e ne catalizzano la conversione negli stati molecolari intermedi sino alla formazione del prodotto finale. Se indichiamo con E l'enzima, S il substrato e P il prodotto finale, le quattro fasi di una reazione chimica sono:



Quella delle proteine non è semplicemente una struttura semplice, rigida e provvista di una superficie reattiva, anzi, ha parti mobili disegnate con precisione e le cui azioni meccaniche sono accoppiate a eventi chimici. È corretto parlare di **allosteria** quando la regolazione della velocità di una reazione enzimatica è esercitata dal legame di una molecola detta **effettore** a un sito specifico dell'enzima, diverso dal sito attivo e definito **sito allosterico**. Il termine allosteria, infatti, deriva dal greco *allos* (cioè «altro») e *stereos* («struttura, solido») in riferimento alla separazione del sito allosterico di una proteina dal suo sito attivo. Quando l'effettore si lega al sito allosterico dell'enzima, ne modifica leggermente la struttura e, di conseguenza, l'affinità per il substrato.

Le variazioni di conformazione delle proteine allosteriche sono reversibili e forniscono un meccanismo di regolazio-

ne fondamentale per i processi cellulari. Le vie metaboliche, per esempio, sono controllate da meccanismi di *feedback*: i prodotti finali delle reazioni inibiscono gli enzimi che si trovano all'inizio della via (*feedback negativo*), oppure alcune molecole entrano in gioco quando le concentrazioni del prodotto finale sono basse stimolando l'enzima a produrne in maggiori quantità (*feedback positivo*).

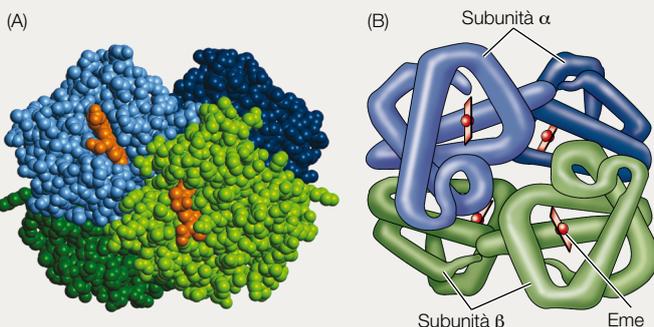
**L'unione fa la forza**

Gli effettori che intensificano l'attivazione di una proteina vengono definiti **attivatori allosterici**, quelli che agiscono in senso opposto sono gli **inibitori allosterici**. Riferendoci sempre alle fasi sequenziali di una reazione chimica, se I è la sostanza inibitrice l'enzima può formare i complessi binari ES ed EI rispettivamente con S e con I, nonché il complesso ternario EIS. Tuttavia, solo il complesso ES evolve a prodotto finale e la presenza delle forme EI e di EIS riduce inevitabilmente la velocità della reazione enzimatica.

Un enzima che consiste di una sola subunità proteica, ed è regolato da un feedback negativo, può diminuire la sua attività in risposta a un forte aumento della concentrazione dell'inibitore allosterico. Risposte di questo tipo non sono abbastanza nette per una regolazione ottimale della cellula, motivo per cui la maggior parte degli enzimi è costituita da macromolecole complesse formate da più subunità, dotate ognuna del proprio sito allosterico. Grazie a tale disposizione, il legame dell'effettore a uno dei siti allosterici innesca un cambiamento nella conformazione dell'enzima che viene trasmesso alle altre subunità. Come risultato di questa **transizione allosterica cooperativa**, per ridurre l'attività enzimatica dal 90% al 10% è sufficiente un cambiamento relativamente piccolo nella concentrazione della sostanza inibitoria.

**La regolazione allosterica dell'emoglobina**

Un classico esempio di allosteria è dato dalla proteina emoglobina (►figura), espressa nei globuli rossi del sangue dei vertebrati e responsabile del trasporto di ossigeno dai compartimenti dove è molto concentrato a quelli in cui è carente. Sebbene l'emoglobina sia una proteina di trasporto e non un enzima, il suo caso viene spesso studiato come esemplificativo della regolazione allosterica. L'emoglobina ha la classica struttura a quattro subunità disposte in modo simmetrico e la sua capacità di legare molecole di ossigeno è influenzata, tra i vari fattori, da una molecola presente nei globuli rossi: il 2,3-difosfoglicerato (DPG). Legandosi al sito allosterico di una delle quattro subunità dell'emoglobina, il DPG è in grado di ridurre l'affinità per l'ossigeno negli altri siti attivi comportandosi da vero e proprio inibitore allosterico; quanto più alta è la sua concentrazione, tanto più velocemente decresce l'affinità per l'ossigeno da parte di tutte le subunità. Il DPG svolge un ruolo importante anche nel fornire ossigeno al feto: l'emoglobina fetale lega il DPG in modo più debole rispetto all'emoglobina materna conferendo alla prima un'affinità per l'ossigeno nettamente inferiore e consentendo così il passaggio dell'ossigeno dal sangue della madre a quello del feto.



**L'emoglobina** In queste due rappresentazioni grafiche ogni tipo di subunità proteica è indicata con un colore diverso. I gruppi eme contengono ferro e sono i siti di trasporto dell'ossigeno.