



## Molecola del mese di luglio 2003

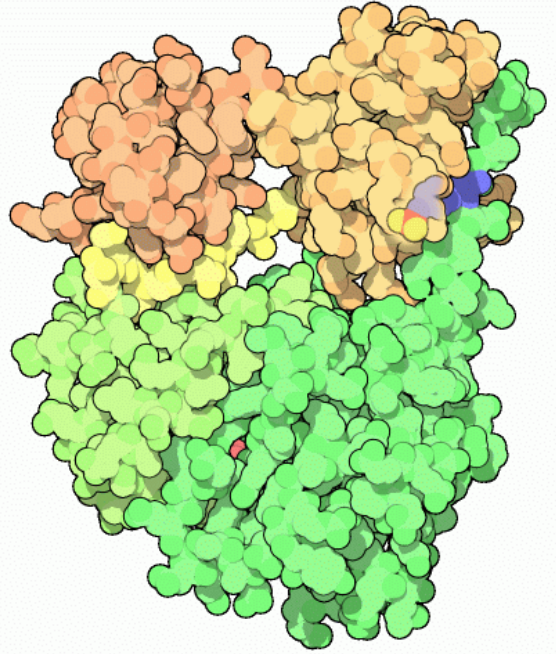
Un'eccessiva attività della proteina Src tirosina chinasi induce le cellule a crescere fuori controllo e può portare al cancro

### Introduzione

Il nostro corpo è una comunità democratica di cellule. Ogni cellula è un individuo con le sue particolari necessità, e tutte le nostre cellule lavorano insieme per mantenerci vivi. Questo richiede una quantità incredibile di cooperazione. Le cellule sono in continua comunicazione tra loro per scambiarsi informazioni sulle proprie necessità attuali e future. Si mandano reciprocamente messaggi scambiandosi ormoni, chemochine e altri messaggeri molecolari. Questi sono ricevuti da proteine poste sulla membrana cellulare che trasmettono il segnale all'interno della cellula. Qui, un insieme di proteine molto complesso, di cui fa parte anche la Src tirosina chinasi, ritrasmette il messaggio a tutta la cellula perché giunga dove è destinato.

### Src tirosina chinasi

La proteina **Src tirosina chinasi** illustrata qui a destra (file PDB **2src**) è una proteina di segnalazione specializzata in messaggi che controllano la **crescita cellulare**. Si trova appena all'interno della membrana della cellula, dove partecipa alla trasmissione dei segnali provenienti da vari recettori proteici di membrana e diretti verso le proteine che accendono i motori della sintesi proteica e della crescita cellulare. Come tutte le tirosina chinasi, anche la Src trasmette i suoi messaggi aggiungendo gruppi fosfato a particolari amminoacidi di tirosina nelle catene proteiche bersaglio. Aggiunge gruppi fosfato ad una grande varietà di proteine che controllano la struttura, le comunicazioni, e la crescita delle cellule. Quando queste proteine vengono fosforilate risultano attivate e sono pronte per svolgere i loro compiti particolari.



### Ridondanza

In questo complesso sistema di segnalazione vi sono molte proteine che svolgono gli stessi compiti. I ricercatori hanno scoperto centinaia di proteine tirosina chinasi, molte delle quali sono quasi identiche alla Src. Infatti, quando l'azione della proteina Src viene bloccata in animali di laboratorio, non si osserva quasi nessun effetto. Altre proteine simili sono in grado di sostituire la sua funzione perduta come la proteina **Hck** (file PDB **2hck**) e la proteina **Abl** (file PDB **1opl**). Queste proteine gestiscono grandi flussi di messaggi perché noi viviamo, cresciamo, e guariamo secondo un programma molto complesso. In molti casi, una minore attività di una di queste proteine ha effetti modesti, ma se, al contrario, diventa troppo attiva, il risultato può essere un disastro.

### Oncogene Src

Il tratto di DNA che codifica per la proteina Src è classificato come **oncogene**, perché è coinvolto direttamente nello sviluppo del cancro. L'oncogene Src è stato scoperto proprio a causa di questo collegamento con il cancro. I ricercatori hanno scoperto che il virus del sarcoma di Rous, che provoca tumori nei polli, inietta una proteina simile alla forma normale di Src, chiamata **v-Src** (Src virale). La v-Src, in contrasto con la **c-Src** cellulare, è **sempre attiva**. Aggiunge in continuazione gruppi fosfato alle molte proteine gestite dalla Src, mandando un costante e deciso **segnale di crescita**. Questo conduce al cancro, poiché le cellule che crescono senza controllo formano tumori. In alcune forme di cancro umano si trovano mutazioni nella forma normale della Src, e mutazioni in altre proteine oncogene simili come Abl. Queste mutazioni genetiche trasformano la proteina in una forma costantemente attiva. Attualmente, i ricercatori stanno cercando modi per fermare queste chinasi maligne e ripristinare i normali limiti alla crescita cellulare. Il farmaco **Glivec** è stato un successo notevole in questa linea di ricerca. Si è rivelato in grado di bloccare l'azione della proteina Abl, ed è efficace per il trattamento delle forme di cancro nelle quali questa proteina ha subito una mutazione. Nella figura qui a fianco (file PDB **4csv**) è mostrata la proteina Abl legata al farmaco Glivec.

.....

## Molte parti in movimento

La Src compie un movimento grande e complesso quando si "accende" e si "spenge".

La **forma inattiva**, chiusa, della Src è illustrata qui a lato sulla destra (file PDB [2src](#)).

Sulla sinistra invece si può vedere la **forma attiva** che la proteina Src assume dopo un ampio movimento di apertura. La proteina Src è composta da una sequenza di parti funzionali connesse insieme in una singola catena proteica. Procedendo dall'alto verso il basso, la catena è composta da un segmento di **ancoraggio** (non visibile nella struttura cristallina, ma rappresentato qui in alto in modo stilizzato), un dominio **SH3**, un dominio **SH2**, un collegamento flessibile (**linker**), un dominio di **chinasi**, ed una **coda** finale (tail). Ognuna di queste parti è essenziale per la funzione della proteina.

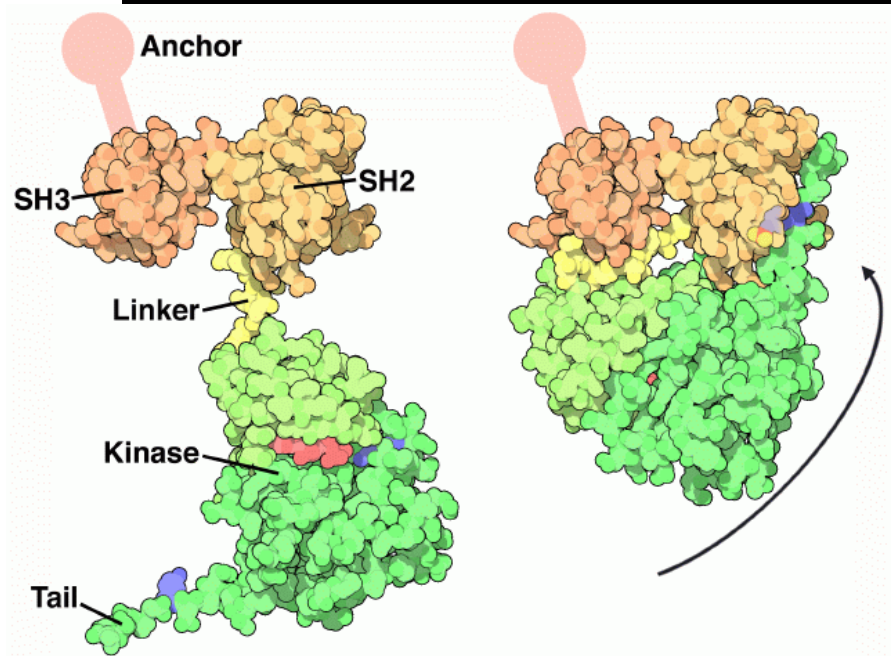
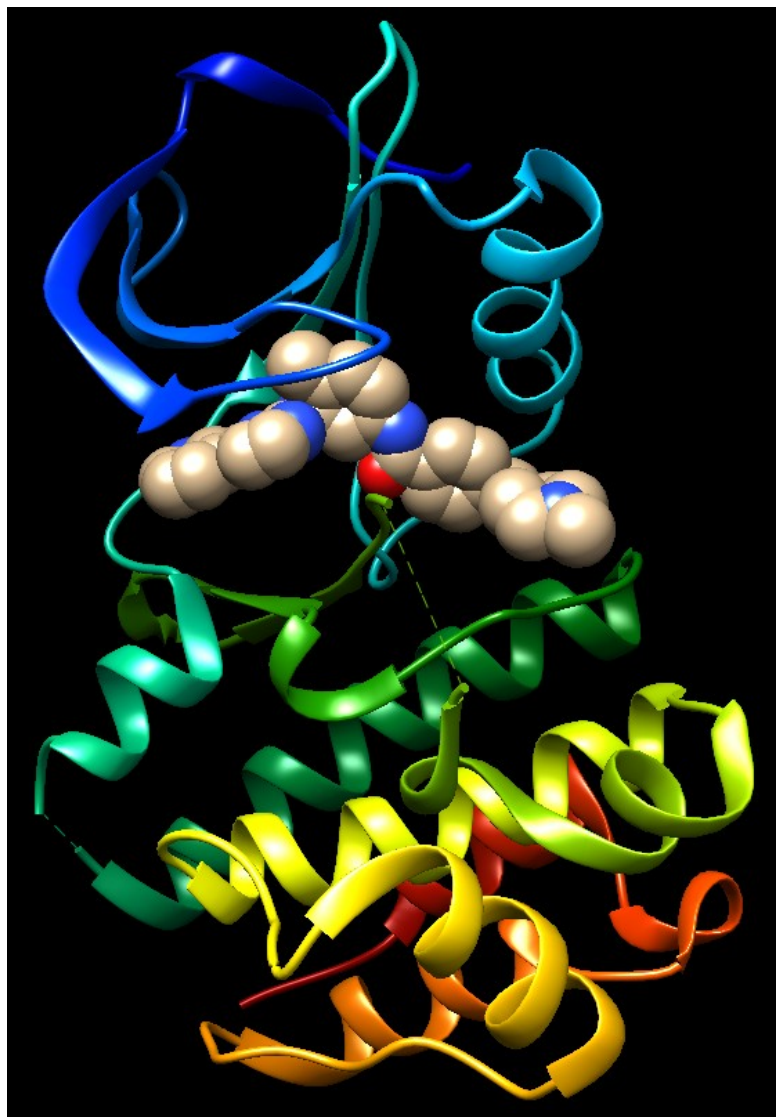
Osserviamo dapprima la forma attiva sulla sinistra. Il dominio SH3 ha un piccola scanalatura che afferra le catene proteiche, tenendole abbastanza vicine al dominio chinasi da permettere l'aggiunta di gruppi fosfato. L'ATP (rosso) fornisce i gruppi fosfato.

La forma inattiva, mostrata sulla destra è disattivata in modo intelligente. E' avvolta strettamente su se stessa, e usa il corto segmento di collegamento (giallo) per bloccare il dominio SH3 in modo che non si possa legare ad altre proteine.

La chiave per innescare la transizione è una **tirosina nella coda** (blu). Quando questa tirosina è fosforilata, si lega al dominio SH2, facendo assumere la conformazione chiusa a tutto il complesso e mantenendolo in questa posizione come se fosse sigillato. Quando il fosfato è rimosso, la coda viene rilasciata e la molecola intera può aprirsi, sbloccando il sito di legame SH3 e permettendo l'accesso al sito attivo di chinasi.

## Esplorando la struttura

Qui sotto è mostrata la **forma inattiva** della Src, piegata a palla compatta (file PDB [2src](#)). La struttura ha un analogo dell'ATP legato nel sito attivo di chinasi e la tirosina chiave (Tyr 527) è visibile in alto a destra nella molecola con un fosfato legato.





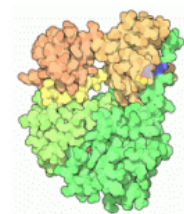
Se lo desiderate, potete esaminare anche la proteina Hck, (file PDB [2hck](#) non mostrata qui) che è quasi identica alla Src. Qui sotto è mostrata la proteina Abl nella forma inattiva (file PDB [1opl](#)). Il suo meccanismo di inattivazione è diverso da quello di Src infatti nella coda non possiede una tirosina fosforilata per stabilizzare la forma chiusa. Abl si disattiva quando la coda lega il lipide sulla destra, acido miristico, che provoca una deformazione del dominio di chinasi e lo fa legare a SH2 e SH3 inducendo la chiusura della struttura. Nel dominio di chinasi, al posto di ATP, è presente un farmaco.



## Bibliografia

**M. T. Brown** and J. A. Cooper (1996) Regulation, Substrates and Functions of Src. *Biochimica et Biophysica Acta* **1287**, 121-149.

**C. L. Abram** and S. A. Courtneidge (2000) Src Family Tyrosine Kinases and Growth Factor Signaling. *Experimental Cell Research* **254**, 1-13.



[Molecola del Mese - Indice completo](#)



[PianetaChimica home](#)