

Progetto 11: Modello per la fosforilazione di una proteina: feedback positivo

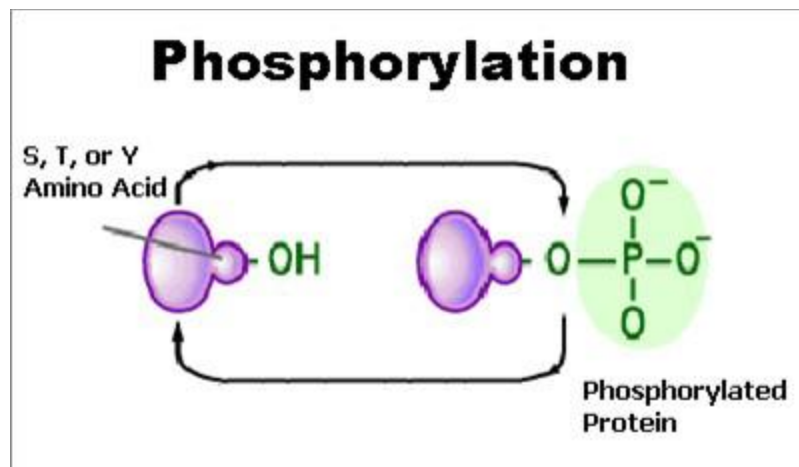


figura 1: fosforilazione di una proteina

Descrizione del problema

La fosforilazione di una proteina è una reazione chimica che consiste nell'aggiunta di un gruppo fosfato (PO_4) ad una proteina o ad un'altra molecola. Tale reazione ha una frequenza molto alta in biochimica e gli enzimi che di solito catalizzano le fosforilazioni sono le chinasi. Negli organismi eucarioti la fosforilazione delle proteine è probabilmente il meccanismo di regolazione più importante. Molti enzimi e recettori vengono accesi e spenti attraverso eventi fosforilazione e defosforilazione, attraverso l'azione specifica delle chinasi e delle fosfatasi (proteine deputate alla rimozione di un gruppo fosfato dalla proteina).

L'aggiunta di un fosfato ad una catena laterale polare (come quella degli amminoacidi serina, treonina o tirosina) potrebbe sembrare un evento influente per una grossa proteina. In realtà basta una singola fosforilazione per convertire una proteina idrofobica ed apolare in una conformazione idrofila ed estremamente polare. Le chinasi rappresentano il gruppo più grande di enzimi presenti in natura: si tratta molto spesso di molecole strutturalmente molto simili tra loro, ma dotate di una specificità di substrato molto elevata. Si stima che il genoma umano sia in grado di codificare per circa 550 chinasi (e 130 fosfatasi). In alcuni casi il fine della fosforilazione è quello di attivare o fornire energia ad una molecola per renderla in grado di partecipare ad una reazione con energia libera di gibbs negativa (feedback positivo). Tutte le chinasi richiedono la presenza di uno ione metallico: tali ioni stabilizzano i legami ad alta energia della molecola permettendo alla fosforilazione di avvenire.

In altri casi, la fosforilazione di un substrato può inibire la sua attività (feedback negativo).

Un meccanismo comune di inibizione mediata da enzimi è stato osservato per la prima volta nella tirosin chinasi src: quando src è fosforilata su una specifica tirosina, si ripiega su se stessa, nascondendo così il suo sito catalitico (conformazione off). Il gruppo più ampio di chinasi, in ogni caso, è quello delle protein chinasi che modificano l'attività di specifiche proteine. Sono utilizzate in gran quantità per modulare la trasduzione del segnale in complessi processi cellulari.

Presentazione del modello matematico

Nel problema in esame si cerca di analizzare una rete metabolica con feedback positivo in cui si considera una proteina Y e una chinasi C che fosforila la proteina. Si assumono inoltre, che la proteina nella forma non fosforilata (Y) attivi la sintesi della chinasi C. Tale processo può essere rappresentato dallo schema in figura

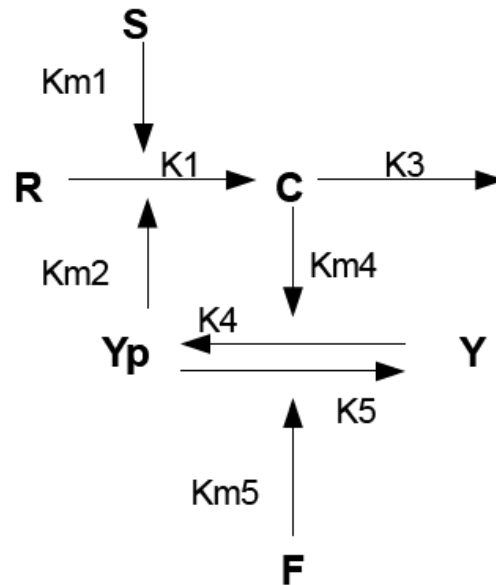


figura 2: rappresentazione cinetica del modello

in cui la concentrazione della proteina S, della fosfatasi F e del trascritto R sono assunti costanti nel tempo. Il sistema di equazioni differenziali che descrive il modello:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = -K3 * C + \frac{K1 * R * S}{R + Km1} + \frac{K1 * S * R}{R + Km2} \\ \frac{dYp}{dt} = \frac{K4 * (1 - Yp) * C}{1 - Yp + Km4} - \frac{K5 * Yp * F}{Yp + Km5} \end{cases}$$

in cui si ha:

K1 1 min⁻¹
K3 1.2 min⁻¹
K4 1 min⁻¹
K5 1 min⁻¹
Km1 0 nM
Km2 0.25 nM
Km4 0.05 nM
Km5 0.05 nM
R 1 nM
S 0.2 nM

F 0.5 nM

dove K_1 rappresenta il rateo di produzione della chinasi C, K_4 il rateo di produzione della proteina fosforilata Y_p e K_5 il rateo di degradazione della proteina fosforilata Y_p ; le costanti K_{mi} rappresentano costanti che interagiscono favorendo o inibendo i processi regolati dai ratei.

Risolvere numericamente il problema considerando varie condizioni iniziali C_0 in $[0.05, 0.9]$ e $Y_p=[0.5, 0.18, 0.9]$.