

# CALMODULINA

## Strutture e Segnali

Il calcio è l'elemento minerale più abbondante del nostro corpo, e il fosforo è il secondo. Questo non è affatto sorprendente, dato che le ossa sono rinforzate e sostenute da circa due chili di calcio e fosforo. Il nostro corpo usa anche una piccola quantità di calcio, nella forma di **ioni calcio**, per svolgere compiti più attivi. Gli ioni calcio svolgono un ruolo essenziale nelle **segnalazioni cellulari**, aiutando a controllare processi come la **contrazione muscolare**, la **trasmissione dell'impulso nervoso**, la **fecondazione** e la **divisione della cellula**.

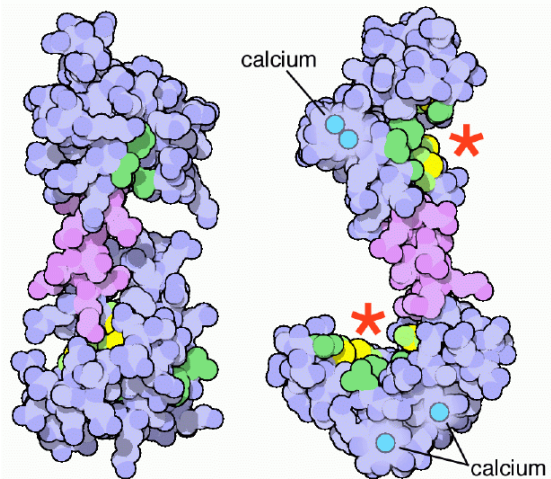
Attraverso l'azione delle pompe calcio e di molte altre proteine che legano il calcio, le cellule mantengono il loro livello interno di calcio da 1000 a 10.000 volte **più basso** rispetto ai livelli di calcio nel sangue. Quando il calcio viene rilasciato all'interno delle cellule, può interagire con le proteine sensibili al calcio e innescare vari effetti biologici, facendo **contrarre un muscolo**, rilasciando **insulina** dal pancreas, o **impedendo l'entrata di altre cellule di sperma** dopo che l'uovo è stato fecondato.

## Sentire il calcio

Come suggerisce il suo nome, la **calmodulina** è una proteina modulata dal calcio (CALcium MODULated proteIN). È abbondante nel citoplasma di tutte le cellule più evolute ed è rimasta quasi immutata nel corso dell'evoluzione. La calmodulina agisce come una proteina intermediaria che sente i livelli di calcio e rilascia segnali ai vari enzimi sensibili al calcio, ai canali ionici e ad altre proteine. La calmodulina è una piccola proteina a forma di manubrio composta di due domini globulari collegati da un connettore flessibile. Ognuna delle due porzioni terminali si lega a due ioni calcio. La calmodulina mostrata qui a fianco (file PDB [3cln](#)), ha tutti i quattro siti occupati da ioni calcio (sferette ciano) ed il connettore flessibile ha formato una lunga alfa-elica che separa i due domini di legame del calcio.

## Analoghi della Calmodulina

Molte proteine sono sensibili ai livelli di calcio all'interno e all'esterno delle cellule. La prima proteina che si è dimostrata sensibile al calcio è stata la **troponina C** (file PDB [1tcf](#)) scoperta alla fine degli anni '60, prima della calmodulina. La troponina C sente l'aumento dei livelli di calcio e provoca la **contrazione muscolare**. Le strutture della troponina C e della calmodulina sono notevolmente simili, la differenza maggiore è la lunghezza del connettore flessibile che unisce i due domini globulari che legano il calcio. La regione proteica che lega il calcio, mostrata in dettaglio più sotto, è invece quasi identica. Questa si è rivelata così efficiente che è stata adottata da molte altre proteine sensibili al calcio.



## Regolazione Versatile

Le **proteine bersaglio** della calmodulina si presentano con forme, dimensioni e sequenze **molto diverse** e sono coinvolte in una grande varietà di funzioni. Per esempio, la calmodulina legata al calcio forma una subunità essenziale per l'enzima di regolazione fosforilasi chinasi che, a sua volta, è un regolatore della degradazione del **glicogeno**. La calmodulina si lega, attivandole, anche ad altre chinasi e fosfatasi che hanno ruoli importanti nelle **segnalazioni cellulari**, nel **trasporto degli ioni** e nella **morte cellulare**.

Una costante nel legame tra la calmodulina e le sue varie proteine bersaglio è l'uso di interazioni non-polari, in particolare, attraverso le interazioni con le **metionine** della calmodulina che sono

insolitamente abbondanti. Quando lega il calcio, la calmodulina espone queste superfici non-polari e le usa per **legarsi a regioni non-polari** sulle proteine bersaglio. La struttura illustrata qui a fianco sulla sinistra (file PDB [1cfd](#)) mostra la calmodulina senza calcio, mentre la struttura sulla destra (file PDB [1cll](#)) mostra la calmodulina dopo che ha legato il calcio. I siti di legame non-polari sono colorati con i **carboni in verde** e lo **zolfo** delle metionine **in giallo**. Notate che, quando il calcio è legato, questi amminoacidi non-polari formano due incavi perfetti (asterischi) che sono pronti ad afferrare la proteina bersaglio. Poiché questi incavi non-polari hanno una **forma generica**, la calmodulina si comporta come una **proteina regolatoria versatile** ed i suoi bersagli non sono costretti a possedere una sequenza specifica di amminoacidi o particolari strutture nel sito di legame.

### Flessibilità della Calmodulina

Le indagini NMR hanno chiaramente dimostrato che il **connettore** tra i due domini globulari che legano il calcio è **flessibile** anche quando non è legato alle proteine bersaglio. Comunque, questa grande flessibilità è evidente nelle interazioni della calmodulina con le sue proteine bersaglio. La **calmodulina si avvolge** in modo caratteristico **attorno al suo bersaglio**, con i due domini globulari che lo afferrano da entrambi i lati come un pugno chiuso attorno ad un bastone.

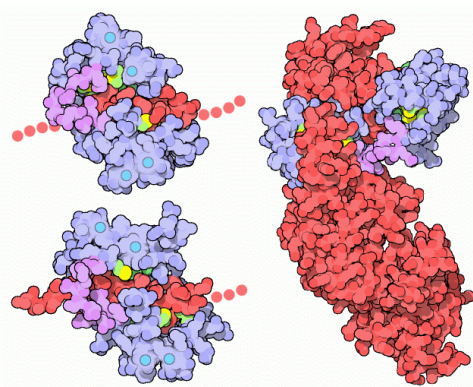
Le due strutture qui a lato sulla sinistra mostrano la calmodulina legata a due diversi enzimi bersaglio:

**in alto**, la proteina **chinasi II-alfa**, calmodulina-dipendente, (file PDB [1cm1](#)),

**subito sotto**, la catena leggera della **miosina chinasi** (file PDB [2bbm](#)).

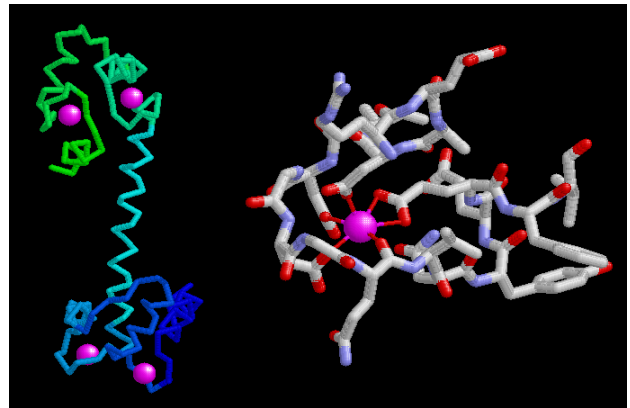
In entrambi i casi, è stata inclusa nella struttura solo una piccola porzione della catena proteica bersaglio (rossa). Notate che il connettore flessibile della calmodulina (magenta) permette a questa di adattarsi alle forme lievemente diverse delle due proteine bersaglio.

Nella **tossina dell'antrace** che produce edema, mostrata più a destra (file PDB [1k93](#)), si può osservare una diversa geometria di legame. Quando la calmodulina si lega alla tossina (rossa), si ha una **variazione conformazionale nella tossina** che innesca la sua attività di adenosina fosfato ciclastasi che **vuota le riserve di energia** della cellula ospite. Poiché la calmodulina è assente nei batteri, i batteri dell'antrace hanno imparato con l'evoluzione a sfruttare l'abbondanza di calmodulina nei loro ospiti per attivare la tossina e prendere il controllo del loro apparato cellulare.



## Esplorando la Struttura

La calmodulina contiene quattro siti di legame per il calcio, ad alta affinità, quasi identici, come si può vedere dalla rappresentazione schematica della catena proteica mostrata qui a fianco sulla sinistra (file PDB [1cll](#)). Gli ioni calcio sono mostrati in magenta. Il sito di legame del calcio è costituito da un ripiegamento della catena proteica affiancato da due alfa-eliche. Come si vede sulla destra, lo ione calcio, carico positivamente, è circondato dalle catene laterali, cariche negativamente, di tre aspartati ed un glutammato, e anche da un atomo di ossigeno della catena principale della proteina (in basso).



## Bibliografia

Vetter, S.W. and Leclerc, E. (2003): Novel aspects of calmodulin target recognition and activation. *Eur. J. Biochem.* **270**, pp. 404-414.

The CaBP data library. [http://structbio.vanderbilt.edu/cabp\\_database](http://structbio.vanderbilt.edu/cabp_database)

Liddington, R.C. (2002): A molecular full nelson. *Nature* **415**, pp. 373-374.