



Accademia Gioenia di
Catania

*Aula Magna
Università degli Studi di Catania
26 febbraio 2010*



Cav. Giuseppe Gioeni

Un enzima regolatore: vecchie storie e nuove lezioni dalle cellule tumorali

Mario Alberghina

Dipartimento di Chimica biologica, Chimica medica e Biologia molecolare
Università di Catania

Molti sistemi enzimatici, o proteine catalizzatrici di reazioni biochimiche, fungono da regolatori di processo all'interno di una cellula. Merita attenzione una superfamiglia di proteine enzimatiche, note come “fosfolipasi A_2 ” (PLA_2), deputate a scindere molecole fosfolipidiche idro-insolubili nelle membrane biologiche. Proteine secretorie di 14 kDa sono state isolate dal succo pancreatico (enzima digestivo), dal veleno di serpenti, salamandre, scorpioni, api, scolopendre e ragni, dalle ghiandole di cefalopodi, dalle secrezioni fungine, dove sono bloccate da peptidi inibitori. Esse inducono emolisi, neurotossicità e mitotossicità a causa di un forte aumento della concentrazione del calcio citosolico. Le fosfolipasi A_2 di 85 kDa sono invece presenti intracellularmente in tutti i procarioti ed eucarioti.

Gli enzimi fosfolipasici sono essenziali per la produzione di mediatori lipidici, derivati di acidi grassi e lisofosfolipidi. Le vecchie storie su questi enzimi [l'attività fosfolipasica A_2 è stata per prima descritta nel succo pancreatico da Bokay (1877-8) e nel veleno di cobra da Kyes (1902)] riguardano l'idea che essi fossero coinvolti soltanto nel rimodellamento dei fosfolipidi di membrana. Complessa è la storia evolutiva dei geni per PLA_2 . Gli enzimi secretori si sono evoluti dall'enzima digestivo, derivato a sua volta da un'unica proteina progenitrice recante il sito attivo e il sito di legame per il calcio, 15-20 milioni di anni fa, quando è avvenuta l'ultima evoluzione molecolare conservata nei mammiferi. Nella PLA_2 citosolica la triade del sito catalitico Arg-200, Ser-228, Asp-549 è evolutivamente più recente.

La ricerca sugli enzimi intracellulari fosfolipasici A_2 nelle cellule endoteliali costituisce un strumento interessante per svelare i meccanismi di processi biologici come l'angiogenesi, l'adesione e la migrazione di cellule infiammatorie attraverso l'endotelio, l'aterogenesi, la formazione e il mantenimento della barriera emato-encefalica ed emato-retinica, e la progressione dei tumori. Ad oggi, solo limitate informazioni riguardanti la funzione e la regolazione di tre ben caratterizzate fosfolipasi, la PLA_2 Ca^{2+} -dipendente citosolica ($cPLA_2$), la Ca^{2+} -indipendente ($iPLA_2$) e la secretoria ($sPLA_2$), lungo i cammini intracellulari di segnalazione biochimica, sono disponibili per le cellule endoteliali quiescenti e/o proliferanti. Le fosfolipasi A_2 possono essere potenzialmente coinvolte nella cascata intracellulare del segnale per mezzo della quale le cellule endoteliali promuovono la formazione e il mantenimento di complessi anatomici altamente organizzati, consistenti sia di endotelio, periciti cerebrali e astrociti, sia di componenti cellulari della microvascolarizzazione tumorale. Questa lettura intende riassumere le nuove lezioni derivate dai recenti ritrovamenti sulla presenza e possibile ruolo attribuito alle fosfolipasi A_2 in una varietà di linee cellulari, sia endoteliali sia cancerose, mantenute in coltura da sole, ovvero in sistemi di co-coltura nei quali la trasduzione del segnale e i meccanismi “cross-talk” tra cellule tumorali e le cellule endoteliali, largamente non identificati, cominciano ad essere svelati.