

Padova, 25 giugno 2021

LA NATURA GENERICA DEGLI STATI CONDENSATI DELLE PROTEINE

Su «Nature Cell Biology» lo studio che individua un nuovo stato fondamentale delle proteine

L'organizzazione dei componenti cellulari è fondamentale per la regolazione spaziale e temporale dei processi biologici. I compartimenti cellulari sono spesso vincolati da membrane lipidiche ma di recente, sono state identificate anche altre strutture prive di membrana – i cosiddetti “organelli non membranosi”. Questi condensati biomolecolari concentrano proteine, acidi nucleici e metaboliti e modulano significativamente le loro concentrazioni in specifiche localizzazioni cellulari. Gli stati condensati delle proteine possono essere dinamici simili a liquidi, come nelle “goccioline proteiche”, o simili a solidi, come per esempio gli amiloidi. Sebbene siano state scoperte molte proteine in grado di formare goccioline proteiche, il fenomeno è in gran parte sconosciuto.

In «Nature Cell Biology», la prof. Monika Fuxreiter del Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Padova, e il prof. Michele Vendruscolo del Dipartimento di Chimica, Università di Cambridge (UK), direttore del Center of Misfolding Diseases hanno ipotizzato che la maggior parte delle proteine formi uno stato liquido condensato ad alte concentrazioni cellulari. Pertanto, lo stato della gocciolina deve essere considerato come uno stato fondamentale delle proteine insieme agli stati nativi e amiloide. Questa scoperta dimostra che la separazione di fase liquido-liquido, che genera lo stato delle goccioline, è un meccanismo cellulare generale, che organizza e modula l'attività dei componenti cellulari.

Nel loro articolo Fuxreiter e Vendruscolo spiegano che le funzioni biologiche delle proteine dipendono anche dallo stato cellulare, oltre che naturalmente dalle loro intrinseche caratteristiche strutturali. Sottolineano che nello stato nativo, proteine monomeriche o complessi stechiometrici creano microambienti specifici con caratteristiche chimiche proprie, che si distinguono per reazioni chimiche o riconoscimento specifico. Al contrario, gli stati condensati sfruttano il comportamento collettivo delle catene proteiche, portando spesso a effetti dipendenti dalla concentrazione. Nell'articolo si evidenzia che le attività biologiche sono abilitate da tutti e tre gli stati fondamentali: nativo, amiloide e goccioline.



Monika Fuxreiter

Fuxreiter e Vendruscolo descrivono nell'articolo quali sono i codici di sequenza che guidano la formazione dello stato della gocciolina. Dimostrano che gli stati condensati sono formati da

interazioni generiche, non native, che sono altamente variabili e possono adottare molte configurazioni di legame. Al contrario, lo stato nativo è stabilizzato da contatti specifici, che sono per lo più ordinati. Spiegano che le interazioni non native sono determinate dalla complessità della sequenza e possono essere ottenute da un'ampia gamma di motivi di sequenza.

I ricercatori hanno anche sviluppato un metodo computazionale, in grado di prevedere tali motivi dalla sequenza. Questi risultati confermano che la maggior parte delle sequenze proteiche codifica i motivi che guidano la formazione dello stato delle goccioline. Sebbene le sequenze proteiche si siano evolute per ridurre al minimo la popolazione degli stati condensati, possono anche essere sfruttate per processi funzionali.

Lo stato della gocciolina si forma in modo reversibile, a seconda di un gran numero di fattori cellulari. Tale dipendenza dal contesto rende anche lo stato della gocciolina vulnerabile alle disfunzioni. Una parte molto importante del lavoro è l'argomentazione di Fuxreiter e Vendruscolo sulla varietà di meccanismi patologici legati a condensati proteici aberranti. In particolare, la maturazione irreversibile di goccioline di tipo liquido risulta in aggregati di tipo solido spesso associati a malattie neurologiche. Infine, i ricercatori forniscono prospettive su come i comportamenti di interazione collettiva negli stati delle goccioline possono essere sfruttati per la scoperta di farmaci.

La dimostrazione della natura fondamentale dello stato condensato avrà un profondo impatto sulla ricerca in biologia cellulare e sugli approcci utilizzati per decifrare le funzioni delle proteine.

Link all'articolo: <https://www.nature.com/articles/s41556-021-00697-8>

Titolo: *Generic nature of the condensed states of proteins* – «*Nature Cell Biology*» – 2021

Autori: Monika Fuxreiter e Michele Vendruscolo