

Padova, 21 dicembre 2020

CELLULE UMANE E ORGANELLI NON MEMBRANOSI QUELLE PICCOLE GOCCE SOSPESSE UTILI CONTRO TUMORE E SLA

Il gruppo di ricerca della Professoressa **Monika Fuxreiter** del **Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova** ha recentemente definito un algoritmo che potrebbe avere un ruolo fondamentale nello sviluppo di terapie per il trattamento e la cura di patologie oncologiche e neurologiche, quali la SLA. La ricerca è stata pubblicata sull'autorevole rivista scientifica «PNAS» - *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* - e vede la collaborazione del Centre for Misfolding Diseases dell'Università di Cambridge nel Regno Unito.

Se ritorniamo ai nostri studi scolastici sulla struttura cellulare, ricordiamo certamente quel gran numero di organelli che popolano la cellula (nucleo, mitocondri, ribosomi, lisosomi) ciascuno sede di un processo fondamentale per l'attività vitale della cellula. Questi organelli sono organizzati in una struttura subcellulare ben riconoscibile dal resto perché delimitata da una membrana. Oltre a definire la struttura dell'organello, la membrana lo protegge e gli permette di controllare l'interazione con l'ambiente cellulare circostante, un ruolo analogo a quello svolto dalle mura fortificate di una città medievale.



Monika Fuxreiter

Oltre a quelli descritti, di recente, sono state identificate anche altre strutture prive di membrana - organelli non membranosi - in grado di svolgere importanti funzioni biologiche relative all'elaborazione del DNA e alla risposta a condizioni di stress cellulare come la mancanza di nutrienti o l'attacco da parte di patogeni. Se osservati all'interno della cellula, questi ultimi, non si presentano come unità definite, ma appaiono invece come piccole goccioline sospese. Visivamente si possono paragonare a gocce di aceto balsamico versate in un contenitore pieno di olio d'oliva. Questi organelli sono privi di "fortificazioni" e le ragioni ipotizzabili sono molteplici: le loro funzioni prevedono scambi molto più dinamici con l'ambiente cellulare oppure hanno la necessità di essere assemblati e disassemblati velocemente.

Fino ad oggi, però, non c'erano molte informazioni sul perché le proteine diano forma a questi organelli "liquidi", né quante delle proteine umane siano effettivamente coinvolte in questo fenomeno.

L'innovativa ricerca del team dell'Università di Padova ha evidenziato che la maggior parte delle proteine umane è in grado di dare luogo a queste "goccioline" e che il 40% di esse può dare origine a degli organelli non membranosi separati all'interno della cellula. Visto che molti disturbi neurologici, come la sclerosi laterale amiotrofica, e alcuni tipi di tumori sono causati dalle proteine che formano queste goccioline allora una previsione del loro comportamento aiuterebbe ad identificare i potenziali siti bersaglio dei farmaci.

Queste informazioni sicuramente ci permettono di comprendere come l'organizzazione interna della cellula sia assai più complessa di quanto ritenuto fino ad ora. Il fenomeno degli organelli non membranosi è molto più diffuso di quanto si pensasse e l'aspetto della cellula muta velocemente al cambiare delle condizioni, così da rispondere in modo più efficace a situazioni di stress. I ricercatori hanno anche sviluppato un algoritmo in grado di identificare le regioni delle sequenze proteiche coinvolte in questi processi, aprendo così a nuove interessanti prospettive di ricerca di ambito farmacologico sia per la cura di patologie che coinvolgono questi organelli nelle cellule umane sia per l'elaborazione di nuovi metodi per la somministrazione di farmaci.

Link alla ricerca: <https://www.pnas.org/content/early/2020/12/09/2007670117/tab-figures-data>

Titolo: *Widespread occurrence of the droplet state of proteins in the human proteome* - «PNAS 2020»

Autori: Maarten Hardenberg, Attila Horvath, Viktor Ambrus, Monika Fuxreiter e Michele Vendruscolo

Monika Fuxreiter del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova nel corso della sua attività ha dato un contributo pionieristico alla ricerca sulle proteine disordinate (IDP), in particolare con l'elaborazione del concetto di interazione "fuzzy" (confusa), ovvero un tipo di interazione transiente ed estremamente dinamica che è specifica di alcuni processi biologici scoperti solo recentemente. Le interazioni "fuzzy" sono ritenute responsabili di diversi fenomeni biologici quali la transizione di fase dallo stato liquido a quello condensato di complessi proteici. Il concetto di transizione di fase, o passaggio di stato, è da tempo noto in fisica ed è stato recentemente osservato anche in diversi fenomeni biologici. La ricercatrice ha contribuito a identificare le caratteristiche fisico-chimiche delle sequenze proteiche determinanti per il verificarsi di questi fenomeni e identificare quali sono i segnali molecolari che permettono di modificare le proprietà di interazione delle proteine che contengono queste sequenze. Essi sono alla base dei meccanismi che causano malattie neurodegenerative (come Sclerosi laterale amiotrofica, Alzheimer e Parkinson) e cancro.

Dottorata in Chimica teorica all'Università ungherese di Eötvös a Budapest, è stata ricercatrice post doc nel laboratorio del vincitore del premio Nobel per la chimica 2013 Arieh Warshel (University of Southern California, Los Angeles) che ha riconosciuto la validità del suo lavoro scientifico. Tra molti altri incarichi è stata *visiting scientist* all'Istituto Weizmann (Israele) e al Laboratorio di Biologia Molecolare del Medical Research Council (Cambridge, Inghilterra). Dopo otto anni all'Università di Debrecen in Ungheria, la Prof.ssa Fuxreiter ha deciso di accettare la proposta dell'Università di Padova dove, oltre la ricerca, svolge attività nei Dipartimenti di Scienze Biomediche e Fisica. Durante la sua carriera ha ricevuto diversi premi e riconoscimenti per i suoi meriti accademici, tra cui il premio L'Oreal-Unesco "Women for Science".

WIDESPREAD OCCURRENCE OF THE DROPLET STATE OF PROTEINS IN THE HUMAN PROTEOME

Proteins in the cell are organized into compartments. These cellular communities are bounded by membrane walls, which similarly to city walls around medieval settlements provide a protection and controlled interaction with the surroundings. Several cell compartments however, lack these boundaries and are constituted only by proteins themselves. Therefore they are termed as 'membrane-less' organelles. These can also perform important biological functions, related to processing of the genetic material or managing stress conditions. Membraneless cellular organelles look like small liquid droplets, similarly to dispersing 'aceto balsamico' in olive oil. Despite their critical biological roles, however, it is not known why proteins make such organelles and in particular what fraction of human proteins can participate in such 'higher-order' organisations.

Recently, a new research group at the Department of Biomedical Sciences in collaboration with the Centre for Misfolding Diseases in Cambridge have discovered that the majority of the human proteome can form liquid droplets. About 40 % of them can drive liquid-liquid phase separation, while the rest can participate via interacting with the droplet-forming proteins. This means that the cellular material is more organised than it was previously assumed. The researchers have also uncovered how the protein sequence encodes droplet formation, and based on these physical principles they have developed a prediction algorithm, which can identify droplet-forming regions from the protein sequence. As many neurological disorders, such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and a variety of cancers are caused by droplet-forming proteins, the predictions help to identify the potential drug target sites. These discoveries open new perspectives for pharmaceutical research against diseases which were considered as hopeless to cure.