

Padova, 20 aprile 2021

FARE ORDINE NEL DISORDINE

ECCO I RISULTATI DELLA PRIMA EDIZIONE DEL CRITICAL ASSESSMENT OF PROTEIN INTRINSIC DISORDER PREDICTION - CAID -

CAID compara le tecnologie ad oggi disponibili per predire i segmenti strutturalmente dinamici delle proteine. Pubblicati dalla prestigiosa rivista «Nature Methods» gli esiti della competizione internazionale guidata dall'Università di Padova per mettere ordine tra le regioni disordinate del proteoma

L'Università di Padova ha organizzato la prima edizione della competizione internazionale del *Critical Assessment of protein Intrinsic Disorder prediction* (CAID), un esperimento svolto a livello mondiale per comparare le tecnologie ad oggi disponibili per predire i segmenti strutturalmente dinamici delle proteine. Queste regioni dette anche intrinsecamente disordinate sono estremamente rilevanti per i circuiti di regolazione della cellula umana e sono molto spesso coinvolte nello sviluppo di numerose

patologie umane, dal cancro alle malattie neurodegenerative come il Parkinson e l'Alzheimer, fino alle infezioni virali.



BioComputing Group dell'Università di Padova

La valutazione delle prestazioni dei metodi di predizione del disordine è stata portata a termine dal gruppo del prof. **Silvio Tosatto del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Ateneo patavino** che da anni sviluppa standard e strumenti computazionali

all'avanguardia nel settore ed è

alla guida di ampi consorzi internazionali supportati da finanziamenti europei, su tutti il progetto IDPfun, a cui è stato assegnato un budget di oltre 1,2 milioni di euro.

Gli esiti della prima edizione del CAID, pubblicata con il titolo “*Critical assessment of protein intrinsic disorder prediction*” dalla prestigiosa rivista «**Nature Methods**», ha visto sfidarsi 32 metodi computazionali di predizione sviluppati da altrettanti gruppi di ricerca da tutto il mondo. Per verificarne l'accuratezza, il gruppo padovano ha testato ogni metodo processando 646 proteine contenenti regioni disordinate inedite, studiate attraverso i più tradizionali - e costosi - metodi sperimentali, come ad esempio la cristallografia ai raggi X, la microscopia elettronica e la risonanza magnetica nucleare ad alte energie.

L'esperimento raccoglie una sfida dell'ormai noto *Critical Assessment of techniques for Protein Structure* (CASP), una competizione analoga al CAID finita sui media e le principali testate giornalistiche a novembre dello scorso anno, quando la società britannica DeepMind ha sbaragliato la concorrenza risolvendo un mistero che interrogava gli scienziati da oltre mezzo secolo: si può determinare la struttura tridimensionale di una proteina conoscendo solo la sua sequenza di amminoacidi? Acquisita da Google nel 2014, la DeepMind ha dimostrato di essere in grado di prevedere le strutture proteiche con

un'accuratezza sorprendente grazie ad AlphaFold, un software di intelligenza artificiale (*AI Artificial Intelligence*). Si è trattato di un epocale passo in avanti per la comunità scientifica mondiale: ricostruire infatti la struttura molecolare esatta di una proteina significa conoscerne il funzionamento e quindi ad esempio poter progettare un farmaco o un vaccino, o studiare con precisione i meccanismi molecolari alla base dello sviluppo di patologie genetiche, oncologiche e neurologiche.

Ma non tutto è stato risolto. L'importanza della predizione delle regioni disordinate è nota agli organizzatori del CASP fin dalle prime edizioni nel 2002. Tuttavia la valutazione non ha mai raggiunto la significatività statistica necessaria a validare la qualità dei metodi a causa dei pochi dati a disposizione. Ad oggi lo studio delle regioni disordinate continua ad essere un problema urgente per il settore biomedico visto che rappresentano circa il 40% del proteoma umano e sono coinvolte in processi fondamentali, quali ad esempio la regolazione del ciclo cellulare e la comunicazione cellulare grazie alla loro capacità di adattarsi dinamicamente a diversi target e formare complessi proteici transienti.

I risultati di questa prima edizione del CAID sono promettenti: se da un lato confermano che i sistemi di predizione attualmente disponibili sono ancora troppo poco efficaci, dall'altro, mostrano importanti passi in avanti rispetto al passato, proprio grazie all'utilizzo di quelle tecniche legate all'AI che fanno ormai parte della nostra vita quotidiana. Secondo i parametri presi in considerazione nella valutazione (precisione, recupero e accuratezza), i punteggi più alti sono stati realizzati proprio dai metodi basati sul deep-learning.

La speranza del gruppo padovano è che il CAID riesca ad attrarre l'interesse di un numero crescente di ricercatori e che nelle edizioni future si possa vedere un netto miglioramento della nostra capacità di comprendere il disordine, il suo ruolo e il suo comportamento. Sarà di nuovo l'AI a vincere questa sfida?

Link alla ricerca: <https://www.nature.com/articles/s41592-021-01117-3>

Titolo: “*Critical assessment of protein intrinsic disorder prediction*” - «Nature Methods» - 2021 -

Autori: Marco Necci, Damiano Piovesan, CAID Predictors, DisProt Curators & Silvio C. E. Tosatto