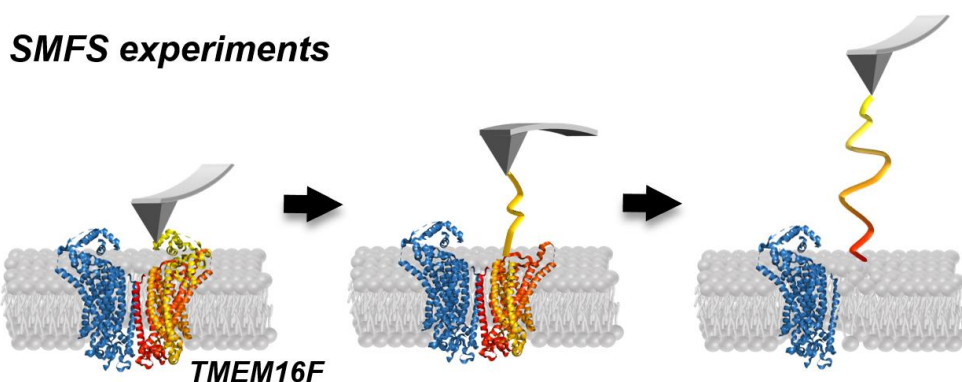


COMUNICATO STAMPA

Attraverso il microscopio: la proteina TMEM16F e la sua danza molecolare

Un nuovo studio della SISSA amplia la comprensione di TMEM16F, una proteina di membrana coinvolta in molti processi biologici come la coagulazione del sangue.



Trieste, 1° marzo 2024

TMEM16F, una proteina di membrana coinvolta in una serie di processi biologici cruciali, tra cui la coagulazione del sangue e la patogenesi del Covid-19, è stata al centro di uno studio innovativo concepito e guidato da un team di ricercatori ed ex-studenti di dottorato dalla SISSA in collaborazione con altri istituti come l'Università di Zurigo e il Nano Life Science Institute dell'Università di Kanazawa. Le proteine di membrana, compresa TMEM16F, costituiscono un campo di studio particolarmente complesso. Per comprenderne a pieno la struttura e il funzionamento, infatti, è necessario studiarle nel loro ambiente nativo. Utilizzando tecniche all'avanguardia come la spettroscopia di forza a singola molecola (SMFS) e la microscopia ad alta velocità a forza atomica (HS-AFM), il team ha svelato nuove prospettive sulle complesse dinamiche strutturali di TMEM16F. I risultati di questo studio, pubblicato su *Nature Communications*, aprono nuove vie nella ricerca medica e potrebbero portare allo sviluppo di terapie mirate per malattie legate al funzionamento delle proteine di membrana.

Le proteine di membrana, come suggerisce il loro stesso nome, sono proteine che si trovano nelle membrane cellulari e svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione delle funzioni delle cellule, dal trasporto di nutrienti alla difesa immunitaria. Tuttavia, studiare queste strutture biologiche nel loro ambiente nativo è una sfida complessa. Nel 2022, un gruppo di ricercatori della SISSA ha superato questa difficoltà introducendo un innovativo approccio che sfrutta l'intelligenza artificiale e la microscopia a forza atomica. Questo nuovo metodo consente lo studio delle proprietà e della stabilità meccanica delle proteine di membrana nelle loro condizioni fisiologiche, senza la necessità di isolarle.

“Vincent, Zhongjie, Arin e io abbiamo avuto l'idea diversi anni fa di utilizzare la microscopia a forza atomica per studiare le proteine di membrana nella loro membrana cellulare nativa, una sfida che sembrava quasi impossibile. Dopo anni di attenta progettazione e risoluzione dei problemi, abbiamo sviluppato con successo una tecnica (Galvanetto et al., *eLife* (2022)) che sembrava risolvere il problema. Proprio grazie a questa innovativa tecnica abbiamo potuto studiare con successo la struttura della proteina TMEM16F. Il nostro lavoro pionieristico sta ora dando risultati tangibili, e questa pubblicazione su *Nature Communications* ne è un esempio”, ha spiegato Nicola Galvanetto, ex dottorando della SISSA e attuale ricercatore all'Università di Zurigo. “La diversità strutturale rivelata dalla nostra ricerca non è stata prevista dal rinomato programma AlphaFold. È molto probabile che questa eterogeneità sia presente, seppur in forme diverse, nella struttura di praticamente tutte le proteine. Nonostante l'utilità di AlphaFold, è essenziale verificarne i risultati attraverso altre tecniche, come quelle impiegate nel nostro studio”.

TMEM16F svolge due ruoli chiave nelle cellule: da un lato, funge da canale ionico attivato dal calcio, permettendo il passaggio selettivo di ioni attraverso le membrane cellulari quando la cellula rileva la presenza di calcio; dall'altro, agisce come scramblasi (dall'inglese "to scramble" che significa mescolare) lipidico, facilitando lo spostamento di lipidi tra le membrane cellulari. Questo movimento dinamico regola funzioni biologiche essenziali, tra cui la coagulazione del sangue, lo sviluppo osseo e l'ingresso dei virus. Per esaminare il comportamento di TMEM16F a livello molecolare in ambienti fisiologici, il team di ricerca, composto principalmente da ex-ricercatori della SISSA, ha adottato approcci avanzati come la spettroscopia di forza a singola molecola (SMFS) e la microscopia di forza atomica ad alta velocità (HS-AFM). Queste tecniche hanno fornito approfondimenti significativi sulla struttura, sulla dinamica e sulle proprietà meccaniche della proteina, sfidando l'idea precedente che TMEM16F funzioni come una semplice “porta”.

Lo studio ha rivelato che TMEM16F presenta una vasta gamma di conformazioni strutturali precedentemente trascurate. Ulteriori indagini hanno svelato inaspettati cambiamenti nell'organizzazione strutturale di TMEM16F, indicando un funzionamento più dinamico e flessibile rispetto alle ipotesi preesistenti. Queste variazioni nella struttura sono fondamentali per il modo in cui TMEM16F svolge i propri compiti, come mescolare i lipidi e far muovere gli ioni attraverso le membrane cellulari, ed evidenziano l'importanza dell'elemento dinamico nella comprensione dei fenomeni biologici. Infatti, come già rilevato da Aristotele "Il movimento è vita e la vita è movimento!". Inoltre, i ricercatori hanno scoperto che quando si lega al calcio, la proteina subisce cambiamenti significativi in determinate aree, aprendo una sorta di "cancello" per il passaggio di ioni e grassi.

Questa pubblicazione approfondisce gli studi precedenti, sottolinea l'importanza di sondare le proteine di membrana in ambienti simili a quelli nativi e amplia la comprensione delle peculiarità strutturali di TMEM16F. Proprio la comprensione di queste caratteristiche strutturali potrebbe aprire la strada a terapie e interventi mirati per modulare l'attività di TMEM16F in varie malattie e condizioni fisiologiche.

LINK UTILI

Articolo completo: [nature communications](#)

SISSA

Scuola Internazionale
Superiore di Studi Avanzati
Via Bonomea 265, Trieste
W www.sissa.it

Facebook, Twitter, Instagram
[@SISSAschool](#)

CONTATTI

Nico Pitrelli
M pitrelli@sissa.it
T +39 040 3787462

Francesca de Ruvo
M fdruvo@sissa.it
T +39 040 3787231