



Noemi Carosella

Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie

Corso di Dottorato in Biologia Molecolare e
Cellulare
Università di Bologna

II anno

Le infinite maschere di NDRG1

La proteina “camaleontica” NDRG1 attira l’attenzione dei ricercatori come potenziale bersaglio per terapie mirate contro il cancro.

Cambia conformazione e si adatta. NDRG1 è una proteina umana che rifugge le etichette fisse: flessibile e versatile, si trasforma a seconda delle molecole partner con cui interagisce. E ora, grazie a un nuovo studio presso il laboratorio di Chimica Bioinorganica del Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie dell’Università di Bologna, i ricercatori stanno iniziando a capire meglio i suoi “travestimenti” molecolari – e perché potrebbero diventare la chiave per nuove terapie più precise ed efficaci.

Immaginate un filo di lana abbandonato su un tavolo: flessibile, informe, privo di una struttura ben definita, ma che prende forma una volta intrecciato. Così funziona NDRG1, in particolare la sua porzione terminale, nota come C-terminale (NDRG1*C). È proprio questa parte a relazionarsi con altre molecole biologiche: metalli, proteine, lipidi, piccoli composti. In condizioni fisiologiche, questa regione appare disordinata, senza una struttura tridimensionale fissa. Eppure, gioca un ruolo chiave nelle interazioni con altre molecole biologiche.

“A contatto con determinati partner, come ad esempio i lipidi, NDRG1*C acquisisce una struttura più definita, passando da una conformazione completamente disordinata a una più strutturata,” racconta la dottoranda Noemi Carosella. Comprendere come avvenga questa transizione è quindi cruciale per poterne prevedere o manipolare il comportamento.

Perché NDRG1 interessa così tanto agli scienziati? Proprio come sa adattarsi nella forma, così riesce ad adattarsi nei compiti. NDRG1 è coinvolta in numerosi processi cellulari: dalla risposta allo stress metabolico, al traffico intracellulare, fino alla regolazione della crescita e della differenziazione cellulare. In ambito oncologico può comportarsi sia da oncosoppressore sia da promotore tumorale, a seconda del tipo di tumore e del microambiente cellulare. Una doppia faccia che complica, ma al tempo stesso stimola, l’interesse verso il suo potenziale come bersaglio terapeutico.

Secondo la Professoressa Barbara Zambelli, che coordina il progetto, “il comportamento di NDRG1 è influenzato dall’ambiente molecolare che la circonda. In particolare, abbiamo osservato che in presenza di lipidi carichi negativamente, la proteina subisce una transizione importante: da struttura

disordinata a una conformazione più ordinata e funzionale. È un esempio molto chiaro di come certe interazioni possano letteralmente ‘risvegliare’ la struttura di una proteina.”

Non tutte le proteine devono avere una forma “rigida” per funzionare: molte, come NDRG1, fanno dell’intrinseco disordine strutturale un punto di forza. Possono adattarsi, mutare, rispondere con grande flessibilità ai segnali cellulari. Tuttavia, proprio questa plasticità rende difficile prevederne il comportamento e, di conseguenza, sviluppare farmaci che possano colpirla selettivamente.

I ricercatori “spiano” la proteina nei suoi legami più intimi utilizzando tecniche biofisiche estremamente sofisticate. Una è la risonanza magnetica nucleare (NMR): “una telecamera nascosta” capace di osservare atomo per atomo come la proteina cambia conformazione in seguito al legame con altri partner. Un’altra è il dicroismo cellulare (CD), una specie di “test della personalità molecolare” per misurare la struttura secondaria della proteina, in questo caso che il suo ordine cambia o meno in seguito ad interazioni. Questi strumenti permettono di osservare come NDRG1 si trasforma a seconda dell’ambiente.

Sarà proprio attraverso questa flessibilità che possiamo immaginare terapie nuove, capaci di parlare il linguaggio mutevole della malattia. In fondo, la biologia non è fatta solo di formule e numeri, ma anche di incontri molecolari e di equilibri fragili che si rompono e si ricompongono per dar forma a qualcosa di simile e al tempo stesso di diverso. In un mondo molecolare in costante trasformazione, NDRG1 ci insegna che la chiave non è fermare il cambiamento, ma comprenderlo.