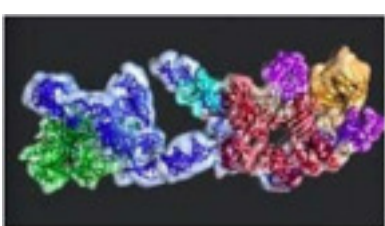


26 aprile 2018

Un modello ad alta risoluzione per capire l'invecchiamento



Grazie a una sofisticata tecnica di microscopia elettronica, un gruppo di ricerca dell'Università della California ha ottenuto un modello molto dettagliato della struttura della telomerasi umana, un enzima fondamentale per la corretta replicazione del DNA. Il risultato è importante per comprendere meglio i processi d'invecchiamento e l'origine di molte patologie, tra cui i tumori (*red*)



La proteina che protegge l'integrità dei cromosomi



Il lungo viaggio della telomerasi

Telom

genetica longevità

Potrebbe aprire nuove prospettive terapeutiche per molte patologie, compresi i tumori, e garantire una migliore comprensione dei processi d'invecchiamento **il risultato pubblicato su "Nature"** da Thi Hoang Duong Nguyen e colleghi dell'Università della California a Berkeley. Il loro studio ha infatti svelato, con un dettaglio senza precedenti, la struttura della telomerasi umana, un enzima fondamentale per il corretto svolgimento dei processi di duplicazione del DNA.



Schema della struttura dei telomeri (in rosso) sulla parte terminale di un cromosoma, e della telomerasi (in verde, a destra) (Credit: Thi Hoang Duong Nguyen, Jane Tam, Robert A. Wu, Basil J. Greber, Daniel Toso, Eva Nogales, Kathleen Collins and InMotionScience)

Durante la duplicazione, il DNA degli organismi eucarioti – piante, animali e funghi – si organizza in strutture discrete, i cromosomi. Nella parte terminale, i cromosomi sono ricoperti da strutture protettive chiamate telomeri, che "chiudono" il cromosoma (l'analogia più frequente è con i pezzetti di plastica alla fine delle stringhe delle scarpe), riducendosi un po' a ogni nuova divisione cellulare. In pratica, la funzione dei telomeri è di tenere sotto controllo la senescenza delle cellule, marcando il tempo che rimane prima che smettano di replicarsi, ragion per cui sono studiati dai ricercatori che si occupano dei processi di invecchiamento.

Per la formazione e il mantenimento dei telomeri è fondamentale l'azione di un enzima, la telomerasi. Classificata come enzima ribonucleoproteico, o RNP, è formata da due subunità: una parte di RNA non codificante (TR), e una parte proteica, la telomerasi trascrittasi inversa (TERT). Sostanzialmente, mantiene i telomeri aggiungendo ripetizioni di sequenze di DNA semplici alle estremità dei cromosomi lineari, con compiti ben definiti per le due subunità: la TERT catalizza la reazione di sintesi delle sequenze, mentre una piccola porzione di TR fa da modello per le ripetizioni.

Sulla telomerasi si concentrano le attenzioni di buona parte della ricerca biomedica. Una mutazione genetica in grado di compromettere la funzione della telomerasi può infatti causare gravi disturbi, caratterizzati dal deterioramento dei tessuti proliferativi. Al contrario, l'aumentata espressione di telomerasi supporta la crescita cellulare incontrollata nella maggior parte dei tumori umani. Finora si era riusciti a comprendere l'origine di queste patologie, ma non a sviluppare delle terapie specifiche, anche perché mancava una comprensione approfondita della struttura e dell'organizzazione della telomerasi.

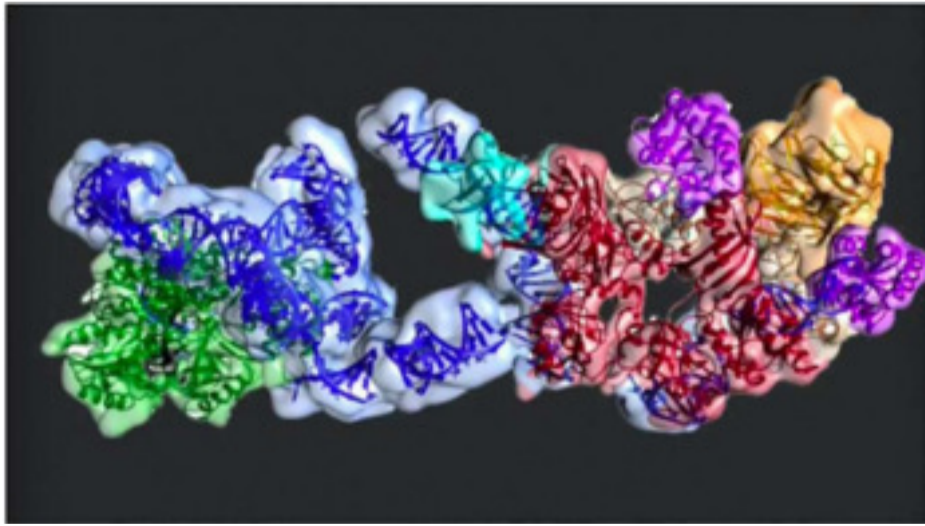


Illustrazione del nuovo modello di telomerasi (Credit: Thi Hoang Duong Nguyen, Jane Tam,

Robert A. Wu, Basil J. Greber, Dan InMotionScience)

Nguyen e colleghi hanno utilizzato una tecnica di microscopia crioelettronica, che studia proteine tenute a temperature bassissime in una soluzione, "illuminate" da un fascio di elettroni. La risoluzione raggiunta dallo strumento è tre volte maggiore di quella utilizzata in precedenza per lo stesso tipo di analisi, e ha permesso di distinguere le parti che costituiscono le porzioni più dense della struttura della telomerasi. Il risultato è una visione senza precedenti di come è organizzato il complesso enzimatico quando è legato al DNA.

Il modello della telomerasi che ne emerge è a due lobi, in accordo con quanto concluso dalle precedenti analisi a bassa risoluzione. Ma gli autori propongono un'ipotesi completamente nuova della disposizione delle subunità nei lobi, evidenziando inoltre che la molecola di RNA è più lunga del previsto e ha anche una funzione di sostegno.

Si tratta di un successo importante, che ora potrebbe aprire la strada a nuove e ancora più approfondite analisi. L'obiettivo è arrivare a un modello con risoluzione atomica dell'enzima nei suoi vari stati funzionali da cui partire, si spera, per lo sviluppo di applicazioni cliniche.