

Cinque domande per [Rosetta@Home](#):

Come Rosetta@home aiuta a curare cancro, AIDS, Alzheimer, ed altro

Questa pagina tenta di spiegare la scienza di base dietro a Rosetta@home, e nel farlo, spiega come Rosetta@home può aiutare a portare a cure per le malattie umane.

1. [Che cosa sono le proteine?](#)
2. [Che cosa fanno le proteine?](#)
3. [Come sono correlate le proteine alle malattie?](#)
4. [Che ruolo gioca la struttura delle proteine nel trattamento della malattia?](#)
5. [Che cosa tenta di fare Rosetta@home sul mio computer?](#)

Che cosa sono le proteine?

Le proteine sono i cavalli da lavoro in ogni cellula di ogni essere vivente. Il vostro corpo è composto da miliardi di cellule, di tutti i tipi: cellule muscolari, cellule cerebrali, cellule del sangue, e altro ancora. Dentro a quelle cellule, le proteine permettono al vostro corpo di fare quel che fa: scomporre il cibo per alimentare i muscoli, inviare segnali attraverso il cervello che controlla il corpo, e trasportare sostanze nutritive tramite il vostro sangue.

Le proteine sono disponibili in migliaia di varietà diverse, ma tutte hanno molto in comune. Per esempio, sono fatte della stessa pasta: ogni proteina è costituita da una lunga catena di aminoacidi collegati. Gli aminoacidi sono piccole molecole costituite da atomi di carbonio, ossigeno, azoto, zolfo e idrogeno. Per fare una proteina, gli aminoacidi sono uniti in una catena ramificata, come una fila di persone che si tengono per mano. Così come la fila di gente ha le gambe e piedi "appese" fuori della catena, ogni amminoacido ha un piccolo gruppo di atomi (chiamato catena laterale) attaccate fuori dalla catena che li collega tra di loro (Catena Primaria o Spina Dorsale). Ogni aminoacido contribuisce con le stesse "braccia" alla Catena Primaria, ma a differenza di una fila di persone, le catene laterali ("gambe") di aminoacidi sono molto diverse le une dalle altre. Infatti, ci sono 20 diversi tipi di aminoacidi, che differiscono tra loro in base a quali atomi sono presenti nelle catene laterali. I 20 aminoacidi hanno nomi come alanina, triptofano, glutammina, e leucina.

Un'altra cosa che tutte le proteine hanno in comune è che non gradiscono rimanere distese in linea retta. La proteina si piega per fare una matassa compatta, ma mentre lo fa, mantiene alcuni aminoacidi vicino al centro della matassa, e altri esterni, e mantiene alcune coppie di aminoacidi vicini e altri lontano. Ogni tipo di proteina si piega in una stessa specifica forma - la stessa forma ogni volta. La maggioranza delle proteine fanno questo da sole, benché altre abbiano bisogno di un aiuto extra per essere piegate nella forma giusta.

Si è scoperto che l'identità di una proteina è semplicemente determinata da quali amminoacidi si trovano in essa, e in quale ordine sono presenti. Sorprendentemente, una determinata catena di amminoacidi si piega sempre esattamente nello stesso modo - mantenendo ad ogni costo la più bassa energia globale. Ciò significa che per fare due proteine identiche con esattamente la stessa forma e le proprietà, tutto ciò che il corpo deve fare è creare due catene con gli stessi aminoacidi nello stesso ordine. Questo è importante, perché ci sono migliaia di copie identiche di ciascuna proteina in ogni cellula del vostro corpo!

Le cellule creano in continuazione nuove copie di proteine e scompongono le vecchie per riciclarle. I piani per fare le proteine sono i geni, che sono codificati nel vostro DNA. Ci sono piccole differenze nel DNA che rendono una persona diversa da un'altra. Questo significa che le proteine di una persona possono essere leggermente diverse da quelle di un'altra. Significa anche che la metà delle tue proteine provengono dai geni che hai ereditato da tua madre (e sono come le sue proteine), e il resto provengono da tuo padre (e sono come le sue). A volte questo è chiamato il Dogma Centrale della biologia molecolare: ogni gene nel DNA viene tradotto in una proteina del vostro corpo.

Che cosa fanno le proteine?

Le proteine sono coinvolte in quasi tutti i processi in corso all'interno del vostro corpo: scompongono cibo per alimentare i muscoli, inviano segnali attraverso il cervello che controlla il corpo, e trasportano sostanze nutritive tramite il vostro sangue. Molte proteine agiscono come enzimi, nel senso che catalizzano (aumentano la velocità) di reazioni chimiche che non avrebbero avuto luogo altrimenti. Ma altre proteine potenziano le contrazioni muscolari, o agiscono come messaggi chimici all'interno del corpo, o centinaia di altre cose. Ecco un piccolo esempio di ciò che le proteine fanno:

- [Amilasi](#) avvia il processo di scomposizione dell'amido del cibo in una forma che il corpo può utilizzare.

- [L'alcool deidrogenasi](#) trasforma l'alcool dalla birra / vino / liquori in una forma non tossica che il corpo usa come cibo.
- [L'emoglobina](#) trasporta l'ossigeno nel sangue.
- [Fibrina](#) forma una crosta per proteggere le ferite mentre guariscono.
- [Il collagene](#) conferisce struttura e il sostegno alla nostra pelle, tendini, e persino le ossa.
- [Actina](#) è una delle principali proteine dei muscoli.
- [L'ormone della crescita](#) aiuta a regolare la crescita dei bambini in adulti.
- [I canali di potassio](#) aiutano ad inviare segnali attraverso il cervello e le altre cellule nervose.
- [L'insulina](#) regola la quantità di zucchero nel sangue e viene utilizzato per trattare il diabete.

Le proteine sono presenti in tutti gli esseri viventi, perfino le piante, batteri e virus. Alcuni organismi hanno proteine che conferiscono loro particolari caratteristiche:

- [Fotosistema I](#) è un insieme di proteine nelle piante, che cattura la luce solare per la fotosintesi.
- [Luciferasi](#) catalizza la reazione chimica che rende incandescenti le lucciole.
- [Emoagglutinina](#) aiuta il virus dell'influenza ad invadere le nostre cellule.

Come sono correlate le proteine alle malattie?

Con tutto quello che le proteine devono fare per mantenere i nostri corpi in buon funzionamento, possono anche essere coinvolte nelle malattie in molti modi diversi. Di seguito riportiamo tre malattie che rappresentano i diversi modi in cui le proteine possono essere coinvolte.

HIV / AIDS: Il virus HIV è costituito in gran parte da proteine, e una volta all'interno di una cellula crea altre proteine per aiutarlo a riprodursi. [Proteasi HIV-1](#) e la [trascrittasi inversa](#) sono due proteine prodotte dal virus dell'HIV che lo aiutano a infettare il corpo e replicarsi. La [proteasi HIV-1](#) taglia la "poliproteina" fatta dal virus in replicazione, nelle parti funzionali di cui ha bisogno. La [trascrittasi inversa](#) converte i geni RNA dell'HIV in una forma che il suo ospite capisce, DNA. Entrambe le proteine sono fondamentali per la replicazione del virus all'interno del corpo, e sono mirate entrambe da farmaci anti-HIV. Questo è un esempio di una malattia che produce proteine che non sono presenti in natura nel corpo, per aiutarsi ad attaccare le nostre cellule.

Tumore: il cancro è molto diverso dall'HIV in quanto è di solito la nostra proteina che ha colpa, invece delle proteine da un invasore esterno. Il cancro deriva dalla crescita incontrollata di cellule in qualche parte del nostro corpo, come il polmone, il seno, o la pelle. Normalmente, ci sono sistemi di proteine che limitano la crescita cellulare, ma possono essere danneggiate da cose come i raggi UV del sole o dalle sostanze chimiche del fumo di sigaretta. Ma altre proteine, come l'[oncosoppressore p53](#), normalmente riconoscono il danno e fermano le cellule prima di diventare cancerose - a meno che anche loro siano danneggiati. In effetti, i danni al gene p53 si verificano in circa la metà dei tumori umani (con danni a vari altri geni).

Alzheimer: In un certo senso, il morbo di Alzheimer è la malattia più direttamente causata dalle proteine. Una proteina chiamata [proteina precursore dell'amilode-beta](#) è una parte normale delle cellule nervose in salute del cervello. Ma per fare il suo lavoro, deve essere spezzata in due pezzi, lasciando dietro di sé un pezzetto centrale: il peptide beta-amiloide. Molte copie di questo peptide (segmento breve della proteina) possono contribuire a formare grumi di proteine nel cervello. Anche se molte cose sulla malattia di Alzheimer non sono ancora comprese, si pensa che questi ammassi di proteine siano una parte importante della malattia.

Che ruolo gioca la struttura delle proteine nel trattamento della malattia?

Le proteine sono molto piccole, troppo piccole per essere viste, anche con un microscopio. Tuttavia, utilizzando speciali raggi X o magneti molto potenti, gli scienziati sono stati in grado di capire la struttura di alcune proteine - ciò che potrebbe apparire come se le potessimo vedere. Una struttura completa definisce la posizione tridimensionale di ogni atomo nella proteina.

Al fine del normale funzionamento di una proteina, essa deve di solito legarsi e interagire con almeno un composto chimico, o altre proteine. Il sito di interazione è chiamato sito di legame proteico (o sito attivo, per gli enzimi che svolgono le reazioni chimiche). L'interazione dipende da un perfetto incastro tra la forma del sito di legame e ciò che lo lega, come un incastro di una chiave nella serratura. Risolvendo la struttura di una proteina si permette di vedere la forma esatta e la posizione del suo sito di legame.

La maggior parte dei farmaci fanno il loro lavoro di mira nel sito di legame attivo di una particolare proteina. Ad esempio, il farmaco anti-cancro tamoxifene si inserisce nel sito di legame del [recettore per gli estrogeni](#). Senza il farmaco, gli estrogeni si legano al recettore per gli estrogeni, che possono contribuire alla crescita incontrollata delle cellule tumorali. Con il farmaco sul posto, gli estrogeni non possono entrare, e così la crescita del cancro è rallentata.

Tradizionalmente, i farmaci sono stati scoperti da ciò che equivale a tentativi ed errori. Ma se una specifica proteina è nota per essere coinvolta in una malattia, e se la struttura di tale proteina è nota, i chimici possono cercare di progettare

un farmaco che si leghi alla proteina. Se funziona, il nuovo farmaco si lega alla proteina bersaglio e non le permette di fare tutto ciò che fa. Ad esempio, due proteine del virus HIV, [proteasi HIV-1](#) e [trascrittasi inversa](#), sono state colpite in questo modo. Sfortunatamente, questo è ancora un processo che consuma tempo e il successo non è garantito. Tuttavia, molte persone credono che conoscere le strutture proteiche svolgerà un ruolo sempre più importante nel futuro della scoperta dei farmaci.

Naturalmente, il farmaco-design non è l'unico ruolo per la struttura delle proteine nel trattamento della malattia: la struttura di una proteina aiuta a spiegare cosa fa e come lo fa. Questo può dare qualche idea su come particolari processi lavorino nel corpo, e come degenerano in malattia. Questo tipo di conoscenza di base può contribuire al trattamento di una malattia indipendentemente da qualsiasi farmaco specifico.

Che cosa tenta di fare Rosetta@home sul mio computer?

Il programma per computer Rosetta funziona su diversi tipi di calcoli, ma tutti si riferiscono alla struttura delle proteine. Un gran numero di computer sono necessari perché i calcoli richiederebbero molto tempo e molte diverse possibilità devono essere esplorate per scoprire le risposte giuste.

Per ulteriori informazioni, [il Dott. David Baker Rosetta @ Home Journal](#) è una grande fonte di informazioni tempestive su ciò che i nuovi progetti sviluppano su Rosetta@home, e il loro rapporto con importanti problemi in campo biomedico. Inoltre potrai vedere la [Active WorkUnits Log](#), che è aggiornatissima di informazioni su quali ricerche Rosetta@home sta lavorando *in questo momento*, ma le descrizioni possono essere concise e/o tecniche.

Progettazione di proteine terapeutiche: Poiché le proteine sono parte di molte malattie, tali funzioni possono anche essere parte della cura. Il laboratorio Baker sta utilizzando Rosetta@home per la progettazione di marcatori o nuove proteine che potrebbero aiutare a prevenire o curare malattie importanti. Per esempio, Rosetta viene utilizzato per riprogettare parti della membrana del virus dell'HIV, in modo che possa essere somministrato in un vaccino efficace. Stiamo lavorando anche su antagonisti per il recettore degli androgeni (una proteina coinvolta nel cancro alla prostata) e sulla nuova endonucleasi (enzimi-proteina che tagliano il DNA) per approcci di terapia genica per trattare una varietà di malattie ereditarie. Vedere [malattie connesse alla ricerca](#) per maggiori dettagli.

Previsione della struttura delle proteine: Come sopra descritto, conoscere la struttura di una proteina è la chiave per capire come funziona e ad essa destinare un farmaco. Rosetta cerca di predire la struttura di una proteina computazionalmente, in contrapposizione alla determinazione sperimentalmente. Questo problema, spesso chiamato "folding delle proteine", è considerato uno dei più difficili problemi della biologia moderna. La ricerca computazionale è una soluzione auspicabile perché i metodi sperimentali in genere richiedono mesi o anni di tempo e costano centinaia di migliaia di dollari per ogni proteina. (e gli esseri umani hanno decine di migliaia di proteine diverse - per non parlare di tutte le proteine in altri organismi.)

Alcune delle previsioni di struttura su Rosetta@home sono per proteine la cui struttura è veramente sconosciuta. I modelli risultanti sono utilizzati per affrontare alcune specifiche questioni biologiche, ad esempio un meccanismo di malattia. Altre previsioni sono test di cui sappiamo già la risposta, mirate a migliorare Rosetta stessa. Un caso specifico di questo è il concorso CASP, in cui gruppi di ricercatori in tutto il mondo cercano di predire le strutture di proteine in cui la risposta è stata di recente stabilita sperimentalmente, ma non ancora di dominio pubblico. Rosetta è costantemente tra i migliori esecutori in CASP.

Interazioni proteina-proteina: I problemi di interazione si concentrano su problemi per prevedere come due oggetti si leghino gli uni agli altri - in questo caso, come due proteine si legano le une alle altre. Sapere quali parti delle proteine interagiscono e i loro orientamenti relativi nello spazio aiuta a spiegare le funzioni di queste proteine. Suggerisce inoltre il modo di creare farmaci che sconvolgerebbero l'interazione, se l'interazione è parte di una malattia. (per esempio, le proteine HIV che si legano alle proteine della superficie cellulare in modo che il virus possa infettare la cellula.) In alcuni casi, le strutture delle due proteine di per sé sono già note, ma in altri casi dobbiamo prima predirle (vedi sopra). Per migliorare la performance di Rosetta sull'interazione proteina-proteina, i laboratori Baker competono anche al CAPRI. Come al concorso CASP, i ricercatori con CAPRI devono cercare di prevedere le interazioni proteina-proteina, che sono state recentemente identificate ma non sono ancora di dominio pubblico.

Interazioni dei farmaci e loro progettazione (prossimamente): Rosetta può essere usato anche per interfacciare farmaci alle molecole di proteine per vedere come possano legarsi l'una all'altra. Provando molti potenziali farmaci da un'ampia libreria di molecole, possiamo essere in grado di scoprire un farmaco che si lega ad una proteina di interesse. D'altra parte, se un farmaco è già notoriamente mirato ad una certa proteina, allora prevederne il legame con quella proteina può portare a modalità di miglioramento del farmaco. (Questi calcoli non sono attualmente esecuzione su Rosetta@home, ma ci aspettiamo che lo siano al più presto.)

Indirizzate domande dirette e commenti su questa pagina a : iwd@u.washington.edu.