



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
Piano Nazionale
di Ripresa e Resilienza



Consiglio Nazionale
delle Ricerche

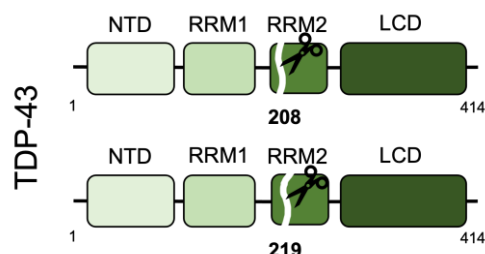
Titolo del progetto Coexistence between ordered and disordered Regions in proteins: a multiscale overview on the mechanisms regulating aggregate-associated diseases

Acronimo CODIR

Partners:

- IBPM-CNR: Linda Celeste Montemiglio
- Università di Roma, Sapienza: Edoardo Milanetti
- Università di Perugia: Maurizio Mattarelli

lindaceleste.montemiglio@cnr.it



Descrizione

Il progetto si propone di comprendere il ruolo delle regioni ordinate e disordinate della proteina TDP-43 nei processi di *misfolding* e aggregazione, cruciali nello sviluppo di malattie neurodegenerative come SLA e Alzheimer. TDP-43, proteina nucleare che lega RNA/DNA, si accumula in maniera anomala nelle cellule, formando inclusioni citoplasmatiche tossiche. Il progetto si concentra sullo studio dei frammenti C-terminali (CTFs), che includono parti del dominio strutturato RRM2 e quello destrutturato LCD. Il *team* CODIR utilizza tecniche avanzate di simulazione di dinamica molecolare, *in vitro* per lo studio del *folding* e della struttura e di microscopia su cellule per chiarire i meccanismi molecolari alla base dei processi di aggregazione.

Finalità

CODIR ha l'obiettivo di svelare i meccanismi molecolari alla base della formazione di aggregati tossici di TDP-43, tipici di diverse malattie neurodegenerative. Lo studio si propone di comprendere in che maniera la coesistenza di regioni ordinate e disordinate nei frammenti CTF abbia un effetto sull'aggregazione, comprendendone il contributo al processo patologico. L'obiettivo finale è di identificare percorsi molecolari specifici da bersagliare per lo sviluppo di terapie innovative.

Risultati attesi

Prevediamo di ottenere una mappatura dettagliata dei residui chiave e delle interazioni molecolari che guidano l'aggregazione patologica dei frammenti CTF di TDP-43. L'uso di tecniche avanzate di dinamica molecolare, *folding*, biologia strutturale e microscopia Raman e Brillouin su cellule viventi consentirà di osservare e caratterizzare i cambiamenti strutturali durante il processo di aggregazione a diversi livelli, fornendo una visione completa dei meccanismi che regolano le malattie ad esso associate.

Finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU, M4C2 – CUP B53D23004000006.