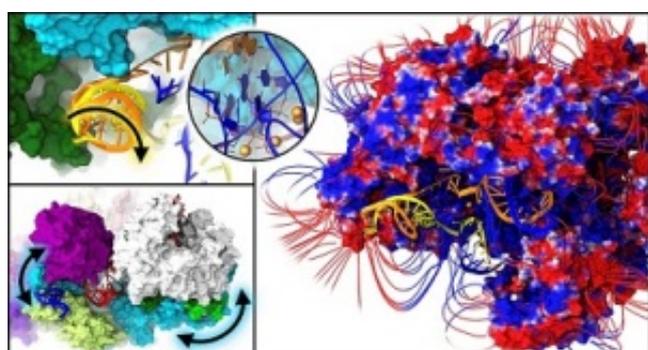




*Per la prima volta una ricerca della Sissa e del Cnr fa luce con simulazioni atomistiche sul funzionamento di un complesso sistema cellulare, composto da proteine e Rna, i cui difetti sono coinvolti in più di 200 malattie. Un passo fondamentale per lo sviluppo di possibili farmaci. La ricerca è stata pubblicata sulla rivista Pnas*



Le simulazioni molecolari rivelano i movimenti del cuore dello spliceosoma necessari e funzionali al 'taglia e cuci' dell'informazione genetica

Roma, 2 luglio 2018 - Una raffinata simulazione al computer ha permesso ai ricercatori della Sissa e dell'Istituto officina dei materiali del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Iom) di far luce, per la prima volta al mondo a livello atomico, sul funzionamento di un sistema biologico importantissimo, il cui nome è spliceosoma, che lavora come il più abile maestro di atelier.

Lo spliceosoma è composto da 5 filamenti di RNA e centinaia di proteine. I ricercatori hanno scoperto che tra questi elementi la proteina Spp42 del lievito (la cui corrispondente nell'uomo si chiama Prp8) coordina i diversi componenti che, tutti assieme, maneggiano i loro strumenti di sartoria per portare a termine un minutissimo processo di taglia e cuci grazie al quale l'informazione genetica può essere correttamente trasformata in un prodotto di perfetta fattura e quindi funzionante, come le proteine.

Un processo cellulare molto delicato, il cui difetto è alla base di più 200 malattie nell'uomo, tra cui alcuni tipi di cancro. La comprensione del funzionamento delle componenti dello spliceosoma potrebbe essere di basilare importanza per la cura di queste patologie, ad esempio per lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di regolare e modulare l'attività di questi 'sarti molecolari'.

La ricerca è appena stata pubblicata sulla rivista *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* (Pnas).

### **Il 'taglia e cuci' dell'informazione genetica**

Per dar vita al suo prodotto finale, un gene deve essere prima di tutto copiato da uno specifico apparato.

La copia, denominata RNA messaggero o mRNA, è incaricata di trasportare l’informazione contenuta nel DNA agli altri apparati della cellula dove viene trasformata in proteine.

“L’RNA messaggero che viene copiato dal gene è in una forma prematura e deve però essere profondamente rimaneggiato - spiega Lorenzo Casalino della Sissa e primo autore della ricerca - Nel gene ci sono infatti delle zone che codificano per le proteine, dette esoni, e delle altre che invece non contengono tale informazione, gli introni. Per avere una molecola in grado di trasportare un’informazione in maniera utile, precisa ed efficace, questi ultimi devono essere eliminati dal RNA per trasformarlo in mRNA maturo”.

Si tratta di un processo di taglio e cucito precisissimo, spiega il ricercatore, perché il minimo errore può alterare l’informazione, con effetti anche gravi per l’attività della cellula e la salute dell’intero organismo. Prova ne sia che un difetto nello splicing, questo il nome di questo procedimento, è collegato, come detto, a numerosissime malattie, tra cui alcuni tipi di leucemia.

### **Luci puntate sul grande sarto**

“Con una simulazione al computer molto lunga e davvero complessa, lavorando su un modello proveniente dal lievito, siamo riusciti a far luce sul fulcro dello spliceosoma. Abbiamo simulato e analizzato i movimenti di uno specifico nucleo proteico di questo sistema, capendone così il ruolo e stabilendo che una proteina, chiamata Spp42 (Prp8 nell’uomo), svolge una funzione fondamentale. Dalla sua azione, in sostanza, dipende il movimento e quindi il funzionamento di tutti gli altri componenti dello spliceosoma, ovvero di un enorme macchinario composto da più di 100 proteine e 5 altri filamenti di RNA”, chiarisce Alessandra Magistrato del Cnr-Iom, responsabile della ricerca.

“È la prima volta al mondo che vengono effettuate simulazioni su scala atomica di questo sistema fornendo importanti informazioni che contribuiscono a colmare le lacune di moderne tecniche d’indagine strutturale come, in questo caso, la crio-microscopia elettronica”, prosegue Magistrato.

### **Verso il drug design**

“Visto il ruolo cruciale svolto da questo sistema, e il suo coinvolgimento in diverse patologie, c’è un forte interesse a comprenderne struttura e azione - spiegano Casalino e Magistrato - Abbiamo studiato questo complesso nel lievito, su cui possedevamo le prime informazioni strutturali. Il nostro è un primo passo che ha richiesto anni di lavoro per arrivare a capire gli elementi di base, utili a comprendere anche il funzionamento dello spliceosoma umano”.

Capire precisamente in quali parti il meccanismo risulti difettoso in caso di malattia, potrebbe permettere ai ricercatori di sviluppare dei farmaci che ne regolino l’azione, funzionando così da efficaci terapie. Concludono i ricercatori “Noi stessi ci stiamo muovendo in questa direzione. Molto resta da fare, ma la strada è affascinante e molto promettente”.