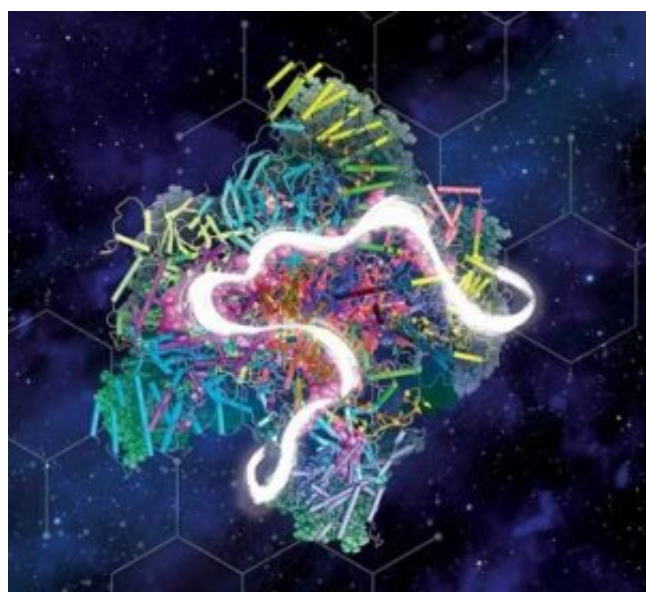




Un nuovo studio dell'Istituto officina dei materiali del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Iom) in collaborazione con la Sissa (Scuola internazionale superiore di studi avanzati) fa luce sul funzionamento dello spliceosoma. Un complesso sistema cellulare, composto da proteine e RNA, responsabile di un processo di “taglia e cuci” con il quale si opera la sintesi proteica. Difetti nel suo funzionamento sono coinvolti in più di 200 malattie. Lo studio è stato recentemente pubblicato sulla rivista Journal of the American Chemical Society, che gli ha anche dedicato la copertina



Roma,

1 giugno 2020 - Una ricerca basata su simulazioni al computer dell'Istituto officina dei materiali del Consiglio Nazionale delle Ricerche (Cnr-Iom), condotto in collaborazione con la Sissa - Scuola internazionale studi superiori avanzati e pubblicato su Journal Of the American Chemical Society, ha permesso di spiegare il funzionamento dello “spliceosoma”, un importante ‘macchinario biologico’ per la vita cellulare.

Affinché

avvenga la sintesi proteica, un gene (cioè una sequenza di DNA) viene inizialmente copiato su una molecola denominata RNA messaggero o mRNA, a sua volta incaricata di trasportare

l'informazione contenuta nel DNA

ad altri apparati cellulari, che danno inizio alla sintesi proteica. Tuttavia, l'RNA messaggero che viene copiato dal gene è in una forma prematura e deve seguire alcuni passaggi prima di poter essere utilizzato.

“Nei

geni le informazioni utili alla sintesi di proteine sono contenute in sequenze chiamate esoni, intervallate da lunghi tratti che non contengono tali informazioni, gli introni. Questi devono essere quindi tagliati via, con un meccanismo chiamato splicing.

Una volta rimossi gli introni, gli esoni devono essere ricuciti tra loro, in modo da avere un filamento di mRNA maturo e contenente tutte le informazioni necessarie per sintetizzare le proteine. Qui entra in gioco lo spliceosoma, un complesso macromolecolare composto da centinaia di proteine che agisce come un sarto che, tagliando e cucendo, regola questo meccanismo cellulare”, spiega Alessandra Magistrato del Cnr-Iom e coordinatrice del progetto.

Il

minimo errore in questo processo può alterare l'informazione, avendo ripercussioni gravi per la salute dell'uomo. I difetti di splicing, sono infatti responsabili di circa 200 malattie tra cui almeno 33 tipi di tumori.

“Il nuovo studio spiega, a livello atomistico, come avvengono i complicati cambiamenti strutturali dello spliceosoma necessari a posizionare introni ed esoni nella posizione ottimale per effettuare lo splicing - prosegue la ricercatrice - Ciò avviene attraverso uno scambio di segnali tra le diverse parti proteiche che compongono il sistema”.

“Tutte

le proteine che compongono lo spliceosoma comunicano tra loro per poter agire in modo coordinato e regolare accuratamente il processo di taglia e cuci. In pratica, tramite piccoli riarrangiamenti locali, si innesca uno scambio di segnali che si propaga progressivamente tra proteine adiacenti, fino a coprire grandi distanze”, spiega Andrea Saltalamacchia della Sissa e primo autore dello studio.

“Visto

il coinvolgimento di questo sistema in numerose patologie umane, comprendere il meccanismo di trasmissione di questi segnali potrebbe permettere di individuare farmaci che, bloccandone la comunicazione, interferiscano con lo splicing, e che possano quindi rappresentare nuove possibili terapie”, prosegue Saltalamacchia.

La

complessità di questo sistema è tale che la ricerca sta ora muovendo solo i primi passi verso una sua completa comprensione a livello atomistico. Questa però è fondamentale per l'identificazione di inibitori necessari alla cura, e talvolta alla prevenzione, delle numerose patologie annesse.

“Il

nostro studio è svolto con delle sofisticate simulazioni, possibili grazie all'utilizzo di moderni supercomputer, che ci permettono di vedere con la risoluzione a livello dell'atomo come avviene questo processo di taglia e cuci”, conclude Magistrato.

La ricerca è stata condotta con il contributo dell'università di Yale e di Bologna, che ha aiutato ad individuare il percorso seguito dallo scambio d'informazioni, e dell'università di San Diego e dell'Istituto nazionale di chimica di Ljubljana, che hanno collaborato nelle fasi iniziali del progetto.

Spliceosome: how the right information is propagated in cells

A new study of the 'Istituto Officina dei Materiali' (IOM) of the Italian National Research Council (CNR) in association with Sissa (International School for Advanced Studies) sheds light on how the spliceosome works. It is a complex cellular system, composed of proteins and RNA, responsible for a "cutting and sewing" process with which protein synthesis is carried out. Defects in its functioning are involved in more than 200 diseases. The study has recently been published on the Journal of the American

Chemical Society, which also dedicated the cover to it

Research

based on computer simulations at the 'Istituto officina dei materiali'(IOM) of the Italian National Research Council (CNR) conducted in association with Sissa –International School for Advanced Studies and published in the Journal of the American Chemical Society, has permitted to explain the “spliceosome” function, an important “biological machine” for cellular life. For protein synthesis to occur, one gene (namely a DNA sequence) is initially copied onto a molecule called RNA messenger or mRNA, in turn in charge of transporting the information contained in the DNA to other cellular apparatuses, which start protein synthesis. Nevertheless, the RNA messenger that is copied from the gene is in a premature form and must follow a few steps before it can be used.

“In

genes, the useful information for protein synthesis is contained in sequences called exons, interspersed with long stretches which do not contain such information, called introns. These must be cut away, with a mechanism called splicing. Once the introns are removed, the exons must be sewn back together to have a filament of mature mRNA containing all the information needed to synthesise proteins. This is where the spliceosome comes into play, a macromolecular complex composed of hundreds of proteins which act as a tailor that, cutting and sewing, regulates this cellular mechanism,” explains Alessandra Magistrato of Cnr-Iom and project coordinator.

The

slightest error in this process can alter the information, with serious repercussions on human health. The faults of splicing are in fact responsible for about 200 diseases including at least 33 types of tumours. “The new study explains, at the level of atoms, how the complicated structural changes in the spliceosome occur that are necessary to position introns and exons in the optimal position to perform splicing”, continues the researcher. “This happens through an exchange of signals between the different protein parts which make up the system”.

“All

the proteins which make up the spliceosome communicate with each other in order to act in a coordinated manner and accurately regulate the cutting and sewing

process. In practice, through small local rearrangements, an exchange of signals is triggered and progressively propagated between adjacent proteins, to cover large distances”, explains Andrea Saltalamacchia of Sissa and lead author of the study. “Given the involvement of this system in numerous human diseases, understanding the mechanism of transmission of these signals could allow to identify drugs which, blocking communication, interfere with splicing, and may therefore represent possible new therapies”.

The complexity of this system is such that the research is now only taking its first steps towards a full understanding at atom-level. This however is essential for the identification of inhibitors necessary for the treatment, and sometimes prevention, of numerous related diseases.

“Our study is carried out with sophisticated simulations, possible thanks to the use of modern supercomputers, which allow us to see with atom-level resolution how this cutting and sewing process occurs”, concludes Magistrato. The research has been conducted with the contribution of the University of Yale and of Bologna, which has helped to identify the path followed by the exchange of information, and of the University of San Diego and of the National Institute of Chemistry Ljubljana, which collaborated in the initial phases of the project.