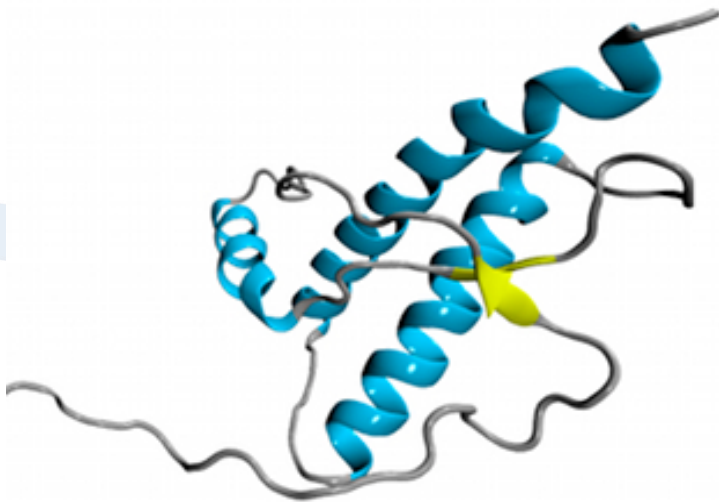
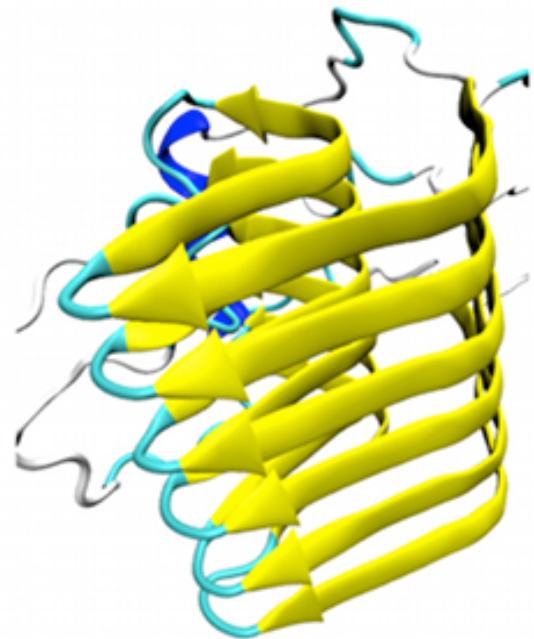


Da buone a cattive con l'interruttore al rame



The good

The bad



Ecco il meccanismo che crea i prioni, i "cattivi" che provocano la "mucca pazza"

20 ottobre 2015

Si trasformano nei cattivi prioni, ma non si sapeva come. Ora gli scienziati della SISSA hanno finalmente individuato un meccanismo responsabile della trasformazione patologica delle proteine prioniche, che dipende da un metallo, il rame, e dal suo legame con la proteina. Il risultato è stato pubblicato su *Scientific Reports*.

Nella dimensione delle molecole, la differenza fra il Dottor Jekyll e Mr Hyde passa per un metallo, il rame. La proteina prionica (PrP^{C}) nella sua forma fisiologica è "buona" ed è coinvolta nei normali processi dell'organismo. Succede però che, per meccanismi non ancora compresi, muti forma e si trasformi in una minaccia per la salute, umana e non solo (è alla base di malattie neurodegenerative come le encefalopatie spongiformi). Secondo una nuova ricerca della SISSA,



alla base di questa trasformazione ci sarebbe un metallo, il rame, o meglio una particolare zona della proteina dove questo elemento si lega, che funziona come una sorta di "interruttore" in grado di trasformare PrP^C nel suo temibile alter ego.

"Ancora non si conoscono i complessi meccanismi molecolari che portano la proteina prionica a diventare cattiva", spiega Giuseppe Legname, professore della Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA) di Trieste che ha coordinato la nuova ricerca, "e nemmeno si conoscono terapie per curare le malattie da prioni. La nostra ricerca ha finalmente individuato un cofattore critico, in grado cioè di determinare il passaggio delle proteine prioniche da buone a cattive. Si tratta del rame che si lega a una sequenza amminoacidica della proteina prionica, detta 'quinto sito di legame per il rame', fino ad oggi poco studiata".

"In condizioni fisiologiche il rame è strettamente legato a due aminoacidi di istidina", Continua Legname. "Quando il rame è legato in questo modo sembra proteggere la proteina prionica. Quando invece è assente, o non è più legato a due istidine bensì a una sola, ecco che arrivano i problemi: le proteine prioniche diventano instabili e assumono lo status di prione cattivo e infettivo".

Per arrivare a questa conclusione i ricercatori hanno utilizzato approcci sperimentali multidisciplinari, spaziando dalla biologia strutturale alla biologia cellulare. "Tutto è nato da un'intuizione da noi pubblicata sulla rivista *Biochemistry* nel 2012", spiega Gabriele Giachin, primo autore della ricerca ed ex dottorando della SISSA (oggi all'European Synchrotron Radiation Facility, ESRF, a Grenoble in Francia). "In quell'occasione abbiamo ipotizzato che mutazioni genetiche patologiche presenti nella proteina prionica potessero alterare la coordinazione del rame". Da questa intuizione Giachin e colleghi hanno poi condotto esperimenti dettagliati di spettroscopia XAFS (X-ray absorption fine structure), proprio grazie ai potenti raggi X disponibili al sincrotrone di Grenoble. Successivamente il gruppo, usando le competenze consolidate di biologia molecolare e cellulare disponibili alla SISSA nel Laboratorio di Biologia Prionica coordinato da Legname, ha confermato l'ipotesi in sistemi cellulari viventi.

"Questi risultati rispondono finalmente a una domanda fondamentale: qual è il meccanismo che porta alla comparsa prioni?", conclude Legname. "Abbiamo descritto per la prima volta nel dettaglio il ruolo del rame nella conversione prionica, aprendo di fatto la strada all'individuazione di nuovi farmaci specifici per questo sito di legame del rame, e quindi a nuove possibili terapie".

A questa ricerca ha collaborato un gruppo di scienziati della SISSA (oltre a Giachin e Legname, ci sono anche Thao Mai, Thanh Hoa Tran, Giulia Salzano e Federico Benetti) e un gruppo coordinato dell'Università La Sapienza di Roma, coordinato da Paola D'Angelo.

Proteine prioniche e prioni

I prioni sono proteine che hanno subito un cambiamento di struttura da una forma fisiologica "buona" normalmente presente nel nostro cervello a una forma aberrante (o "cattiva") in grado di



provocare la degenerazione dei tessuti nervosi e malattie, spesso molto gravi. Tra queste ricordiamo il morbo di Creutzfeld Jakob nell'uomo e il morbo della "mucca pazza" nei bovini. Unici in natura, i prioni possono essere anche infettivi, al pari di virus e batteri, poiché si possono trasmettere da un individuo all'altro e anche tra specie diverse.

LINK UTILI:

- Articolo originale su Scientific Reports: www.nature.com/articles/srep15253

IMMAGINI:

- Le due facce di PrP^C (HD su Flickr: <https://goo.gl/dzBvYd>)

Contatti:

Ufficio stampa:

pressoffice@sissa.it

Tel: (+39) 040 3787644 | (+39) 366-3677586

via Bonomea, 265
34136 Trieste

Maggiori informazioni sulla SISSA: www.sissa.it