

Come funziona la proteina prionica



Due studi coordinati dalla SISSA descrivono la funzione di PrP^C

17 ottobre 2016

Sono due i nuovi studi coordinati dalla SISSA che svelano dettagli importanti sulla funzione fisiologica della proteina prionica, la forma non patologica del famigerato prione, la proteina degenerata che provoca, fra le altre cose, la "malattia della mucca pazza". Secondo le nuove osservazioni la proteina nella sua forma fisiologica svolge un'importante funzione di promozione della crescita dei neuriti, le proiezioni dei neuroni lungo le quali viaggia il segnale nervoso. Il due studi si completano idealmente fornendo, uno, pubblicato sul *Journal of Cell Science*, una visione di insieme e l'altro, pubblicato sul *Journal of Biological Chemistry*, un focus su un particolare stadio del processo, con una completezza e un dettaglio che finora erano mancati.



È una proteina con due facce diametralmente opposte: tristemente nota nella sua forma “degenerata”, il prione che provoca malattie neurodegenerative gravi e incurabili come la “mucca pazza” nei bovini e la sindrome di Creutzfeldt-Jakob negli esseri umani, nella sua forma fisiologica la proteina prionica (PrP^C) svolge invece una funzione vitale per il cervello. La sua azione positiva però fino a oggi non era mai stata definita con chiarezza. Due nuovi studi, entrambi coordinati da Giuseppe Legname, professore della Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA) di Trieste, offrono finalmente una descrizione dettagliata dei meccanismi biochimici con cui questa proteina stimola e guida la crescita dei neuriti, le proiezioni (assoni e dendriti) della membrana del neuroni così importanti per la trasmissione del segnale nervoso.

Il primo, uno studio ampio e strutturato, è stato appena pubblicato sul *Journal of Cell Science*. “In questo lavoro, che abbiamo svolto in collaborazione con l’Optical Manipulation Lab (CNR- IOM, Trieste), abbiamo usato una tecnica innovativa che ci ha permesso di osservare da vicino l’interazione fra PrP^C e i neuriti in fase di crescita”. La metodologia, sviluppata da Dan Cojoc, ricercatore SISSA/CNR-IOM, prevedeva l’inserzione delle proteine PrP all’interno di microvescicole che venivano poi poste con precisione, con delle pinzette ottiche, in vicinanza dei coni di crescita di neuroni ippocampali. I coni di crescita sono porzioni “attive” della membrana del neurone dove si svolge la crescita del neurite. Una volta posizionate, le vescicole venivano “aperte” mediante brevi lampi di luce UV, così che la proteina venisse rilasciata in prossimità del cono di crescita.

“Con questa tecnica di precisione abbiamo potuto osservare la reazione del cono di crescita a basse concentrazioni di proteina prionica. Negli esperimenti la presenza di PrP^C provocava il rapido accrescimento dei neuriti e il posizionamento del cono di crescita in direzione della massima concentrazione di proteina prionica,” spiega Legname. “In fasi successive dello stesso lavoro abbiamo inoltre osservato che PrP^C, quando anziché essere libera e disciolta nel mezzo extracellulare è ancorata alla membrana cellulare, funziona come un recettore che si lega ad altre proteine prioniche libere, che possono partecipare a processi biochimici diversi”.

Quando una molecola interagisce selettivamente con molecole a lei identiche, come in questo caso, si parla di interazione “omofilica”. “In questo studio abbiamo osservato anche che sono proprio queste interazioni omofiliche a guidare il processo di crescita dei neuriti, attraverso l’intervento di particolari molecole, chiamate molecole di adesione delle cellule neurali (NCAM)” continua Legname.

Focus sul legame

Ed è proprio il secondo studio, pubblicato sul *Journal of Biological Chemistry*, a gettare luce su quest’ultimo passaggio del processo, aggiudicandosi per il suo valore anche la copertina dell’edizione corrente. “Insieme al gruppo di Janez Plavec del Centro Risonanza Nucleare Magnetica di Lubiana abbiamo condotto un’analisi strutturale dell’interazione fra PrP^C e NCAM”, spiega Legname. “Abbiamo visto che NCAM si lega in maniera molto stretta con il terminale N della proteina prionica”, spiega Gabriele Giachin, ex studente e ricercatore SISSA, attualmente in



forza al European Synchrotron Radiation Facility di Grenoble in Francia, che insieme a Giulia Salzano, dottoranda della SISSA, ha contribuito allo studio. PrP^C è infatti costituita da due domini: una parte strettamente impacchettata che per sua natura non interagisce con altre molecole, e una parte non strutturata, libera, il terminale N, che è invece la zona attiva della molecola. “La nostra osservazione mostra che NCAM promuove la crescita del neurite attraverso il suo legame con PrP^C, proprio legandosi alla sua parte non strutturata”, continua Giachin.

I due studi si completano, offrendo il primo una visione d’insieme dell’intero processo e il secondo un focus su uno stadio importante, formando insieme un quadro coerente. “Siamo molto soddisfatti di questo grande lavoro che ha unito competenze e visioni molto diverse, oltre a gruppi di paesi diversi”, conclude Legname che spiega anche che questa osservazione non solo amplia la conoscenza sui meccanismi fisiologici di PrP^C: “ora che conosciamo meglio l’azione normale della proteina prionica abbiamo maggiori elementi anche per comprendere cosa succede quando il processo non funziona e si innesca la sua azione patologica”, conclude lo scienziato.

LINK UTILI:

- Link agli articoli originali: Journal of Cell Science <https://goo.gl/OfwZC2>, e Journal of Biological Chemistry <https://goo.gl/AUqUm5>

IMMAGINI:

- Crediti: SISSA

VIDEO:

- Guarda il video con la crescita del neurite indotta dalla proteina prionica: https://www.youtube.com/edit?o=U&video_id=2Q8KMBQDI1

AUDIO:

- Titolo del file audio con link al file Mp3

Contatti:

Ufficio stampa:

pressoffice@sisa.it

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

via Bonomea, 265
34136 Trieste

Maggiori informazioni sulla SISSA: www.sissa.it