

## PER SAPERNE DI PIÙ

**MicroRNA: piccoli RNA che regolano l'espressione delle proteine**

I rapidi progressi nel settore delle biotecnologie hanno messo gli scienziati nelle condizioni di comprendere sempre meglio quanto avviene all'interno del nucleo di una cellula, decifrando il suo materiale genetico. Quello accade nel citoplasma rimane per molti aspetti un mistero, anche se oggi i ricercatori sono più vicini a comprendere in che modo possa influire sul comportamento di una cellula.

La sintesi delle proteine ha inizio con un processo chiamato trascrizione, durante il quale le informazioni contenute nei geni vengono trasferite da un frammento di DNA a una molecola di RNA. Se un gene codifica per una proteina, la trascrizione è il primo passo per produrre un RNA messaggero (mRNA) che, una volta passato dal nucleo al citoplasma, viene tradotto nella sequenza di amminoacidi che costituirà la proteina funzionale.

Ma non tutti gli RNA trascritti a partire dal DNA sono RNA messaggeri. Oltre agli RNA di trasporto (tRNA) e agli RNA ribosomiali (rRNA), che prendono comunque parte alla sintesi delle proteine, vi sono anche RNA la cui funzione non riguarda direttamente l'espressione del codice genetico e che perciò sono chiamati *non coding RNA* (ncRNA). Essi comprendono una vasta famiglia di RNA di piccole dimensioni, gli **smallRNA**, che contribuiscono alla regolazione dell'espressione delle proteine. A tale gruppo appartengono i **microRNA (miRNA)**, frammenti di 20-24 nucleotidi di importanza cruciale per il corretto funzionamento delle nostre cellule; un solo miRNA è in grado di controllare l'espressione di centinaia di geni, motivo per cui le anomalie a suo carico sono associate a molte forme tumorali.

All'interno del genoma gli smallRNA possono organizzarsi in tre modi differenti:

- raggruppati in aree specifiche e regolati da un promotore comune;
- all'interno degli introni di geni attivamente trascritti e in grado di agire come repressori dell'mRNA da cui derivano;
- sparsi nel genoma e regolati ognuno dal proprio promotore.

**Un nematode molto studiato** *Caenorhabditis elegans* è un verme lungo circa 1 mm, che vive nel suolo nelle regioni temperate. Si tratta di un organismo modello molto usato in biologia, soprattutto in genetica e biologia dello sviluppo.

***Caenorhabditis elegans* e i primi microRNA**

Sebbene le tecniche per analizzare i livelli di espressione degli RNA siano conosciute da almeno una ventina di anni, i microRNA sono sempre stati poco considerati dagli studiosi perché non danno origine a proteine. In base a tale dogma, tutti gli RNA di piccole dimensioni venivano scartati e, a volte, etichettati come semplici prodotti di degradazione di RNA più lunghi. Tale convinzione è stata messa in crisi nel 1993 da uno studio sul genoma di *Caenorhabditis elegans* (►figura), in cui si è scoperto il primo miRNA: deriva da un gene che regola la divisione cellulare e dà origine a un RNA di 61 nucleotidi (che in seguito viene trasformato in un RNA più di soli 22 nucleotidi di lunghezza).

**MicroRNA dentro e fuori il nucleo**

A oggi nella specie umana si conoscono circa 600 microRNA, ma il numero è destinato a crescere. La prima fase della loro sintesi consiste nella trascrizione di una breve sequenza genomica da parte di una RNA polimerasi non ancora identificata. Da tale trascritto originano i cosiddetti *microRNA primari* (pri-miRNA) la cui lunghezza può variare da qualche centinaio a qualche migliaio di basi. I pri-miRNA vengono poi riconosciuti da uno specifico enzima e tagliuzzati in *miRNA immaturi* (pre-miRNA) di lunghezza pari a circa 70 nucleotidi. Tale struttura è importante per le fasi di maturazione successive poiché

consente alla proteina chiamata *esportina-5* di riconoscere i nuovi miRNA e traghettarli fuori dal nucleo, nel citoplasma.

Il pre-miRNA trasportato nel citoplasma viene riconosciuto da un altro enzima, che taglia la sequenza nucleotidica in più punti ed è responsabile della completa maturazione dei miRNA nella forma finale di RNA a doppio filamento, lunghi 22 nucleotidi. A questo punto i miRNA possono andare in contro a due destini: se sono parzialmente complementari agli RNA messaggeri ne bloccano la traduzione in proteine funzionanti, se invece la complementarità è perfetta procedono alla loro degradazione.

