

Quanti RNA diversi ci sono in una cellula eucariote qualsiasi in un momento qualsiasi? e quali sono le loro funzioni?

Le evidenze sperimentali ci indicano che a partire **da un certo genoma vengono trascritti molti RNA diversi** di lunghezze diverse, alcuni dei quali possono essere tradotti in catene di aminoacidi, altri che se fossero tradotti darebbero origine a tanti diversi piccolissimi frammentini di peptidi e verosimilmente non sono tradotti affatto.

Negli ultimi due decenni la moltitudine e molteplicità degli RNA è stata studiata con grande interesse e i molti nuovi dati sugli RNA sono stati raccolti usando il sequenziamento dei genomi, il sequenziamento dei trascrittomi e la bioinformatica. In altre parole è stata ottenuta l'intera sequenza del DNA di molti organismi, sono state ottenute le sequenze degli RNA espressi in vari particolari momenti nelle cellule di questi organismi e questi due dati sono stati confrontati usando l'informatica per scoprire quali pezzi del DNA venivano trascritti e a che tipo di RNA dessero origine. Questi esperimenti ci hanno portati a due osservazioni importanti:

- a partire da uno stesso gene vengono trascritti più RNA diversi che vengono tutti tradotti in proteine, a loro volta un pochino diverse le une dalle altre. Chiamiamo questi diversi trascritti **varianti di splicing** e si osserva che nell'uomo ed in altri organismi superiori ogni variante di splicing è caratteristica di uno specifico organo o tessuto
- ci sono molti **trascritti di lunghezze diverse che non danno origine a proteine**

Queste evidenze sperimentali le abbiamo viste con i nostri occhi andando a guardare i dati sperimentali di [sequenziamento del genoma umano](#) disponibili gratuitamente. Abbiamo cercato un gene qualsiasi e siamo andati a guardare quali fossero gli RNA trascritti a partire dalla regione del genoma intorno al gene prescelto. Abbiamo ripetuto l'esperienza per due geni ma potremmo farlo anche per molti altri. Abbiamo visto che ci sono varianti di splicing e che ci sono anche RNA di diverse lunghezze che non codificano per proteine, alcuni dei quali sono trascritti in

sensu inverso rispetto a quello del gene (Noi abbiamo usato il [software e!Ensamble](#) per visualizzare i dati del [progetto Encode](#))

Che cosa fanno dunque gli RNA che non codificano per proteine?

Beh per prima cosa non si tratta della prima volta che incontriamo RNA che non codificano per proteine. Abbiamo tutti studiato per anni che la traduzione avviene grazie ai **tRNA** e agli **rRNA**. RNA di fondamentale importanza, la cui funzione non è quella di codificare per proteine.

Quindi si tratta solo di espandere la lista delle possibili funzioni degli RNA ed assegnare a ciascuno degli RNA non codificanti che abbiamo trovato una sua funzione. E così si è fatto e si sta facendo nel campo della ricerca.

Un elenco delle funzioni che sono state trovate fino adesso è il seguente:

- piccoli **RNA antisenso** in grado di appaiarsi ad RNA messaggeri ed inibirne la traduzione in proteine. Si tratta di RNA in grado di appaiarsi ad uno o più trascritti impedendone la traduzione. (figura 5.36 a pagina 194 del libro "Dal carbonio agli OGM PLUS" edito da Zanichelli)
- piccoli **RNA antisenso** in grado di promuovere la degradazione di un trascritto e quindi di impedirne la traduzione, attraverso **il meccanismo dell'interferenza**

*Perché la cellula spenderebbe energia a produrre un trascritto per poi bloccarne la traduzione o addirittura promuoverne la degradazione? Fra le ipotesi che abbiamo avanzato in classe, **l'idea che gli RNA antisenso aiutino a modulare la quantità di proteina prodotta o la sua produzione nel tempo**. Si tratta di un risultato completamente diverso da quello che si otterrebbe regolando la trascrizione.*

Sul libro "Dal carbonio agli OGM PLUS" edito da Zanichelli, alle pagine 194-195-196 si parla di RNA antisenso e interferenza dell'RNA.

tornando al nostro elenco delle funzioni associate ai vari RNA fino ad oggi:

- gli RNA non regolano la traduzione di un trascritto solo appaiandosi ad esso, **a volte uno stesso trascritto contiene delle porzioni che non codificano per la proteina ma che invece servono a regolare la traduzione del trascritto stesso.** Queste porzioni sono in genere **in grado di legare altre piccole molecole e se queste si legano formano un complesso che blocca la traduzione.** Queste porzioni di RNA vengono denominate "**riboswitch**"

Sul libro "Dal carbonio agli OGM PLUS" edito da Zanichelli, alle pagine 196 e 197 si parla di RNA con funzioni catalitiche (riboswitch)

- gli RNA non regolano solo l'espressione di singoli geni o trascritti o di gruppi di essi, ma **possono regolare anche l'espressione dei geni di interi cromosomi.** L'RNA **Xist** è trascritto a partire da una delle due copie del cromosoma X nelle femmine. Quando questo RNA è espresso non viene tradotto e invece interagisce con la cromatina del cromosoma stesso che lo ha prodotto contribuendo a renderla inattiva. Nessun altro gene è trascritto a partire da quella copia del cromosoma
- alcuni RNA sono in grado di ripiegarsi in una struttura tridimensionale stabile e svolgere una **attività catalitica.** Da soli o associandosi a proteine (ad esempio i ribosomi sono costituiti da RNA e proteine ed hanno funzione catalitica, sintetizzano le proteine!). Questo tipo di RNA con funzione catalitica viene chiamato "**ribozima**". Si ipotizza che la prima cellula funzionale, dalla quale si è originata tutta la vita che conosciamo ora sulla terra (**Last Universal Common Ancestor, LUCA**) funzionasse grazie al solo RNA, che serviva sia per conservare l'informazione che per svolgere funzioni enzimatiche.

Sul libro "Dal carbonio agli OGM PLUS" edito da Zanichelli, alle pagine 196 e 197 si parla di RNA con funzioni catalitiche (ribozimi)

- negli eucarioti i trascritti subiscono un processo di maturazione (splicing). **Il macchinario responsabile del processo di splicing è costituito da RNA e proteine,** esattamente come i ribosomi. Inoltre sono noti RNA capaci di automaturarsi e lo fanno grazie alla particolare sequenza dell' RNA nella

regione intronica, che è capace di catalizzare la propria eliminazione dal trascritto maturo.

- sempre parlando del processo di maturazione, che può dare origine a **diversi trascritti a partire da un singolo gene**, sono noti **RNA responsabili per la regolazione del processo** di maturazione. la presenza di questi RNA regolatori porta alla produzione di una variante di splicing piuttosto che un'altra
- conosciamo **RNA necessari per la replicazione**, che interagiscono con la cromatina ed anche con il complesso di inizio della duplicazione
- lo stampo che consente alla telomerasi di sintetizzare le parti terminali dei cromosomi è un RNA