

I **microRNA** sono piccole molecole di **RNA** non codificante con una lunghezza media di 22 nucleotidi. La loro scoperta risale al 1993 quando il gruppo di ricerca guidato da Ambros e Ruvkun individuò il primo, *lin-4*, nel nematode *Caenorhabditis elegans*. Questa scoperta rivoluzionò il mondo della biologia molecolare.

Nonostante le piccole dimensioni, sono in grado di reprimere l'espressione dei geni sfruttando la perfetta o simile complementarietà che hanno con altre molecole di RNA. A questo punto non ci resta che conoscerli meglio.

Qual è il loro ruolo?

I microRNA hanno ruoli chiave nella regolazione di numerosi processi ed uno solo è in grado di controllare l'espressione di centinaia di geni. Il loro coinvolgimento nei processi biologici ha spinto i ricercatori ad investigarne gli aspetti molecolari. Se si verifica l'inattivazione di un microRNA si ha la sovraespressione dell'mRNA bersaglio. Al contrario, la loro attivazione porta alla down-regolazione del target coinvolto nei processi cellulari.

E' per questa ragione che la degradazione anomala dei microRNA risulta implicata nell'insorgenza di numerose patologie configurandosi, in tal modo, come una nuova classe di targets terapeutici. Una vasta gamma di forme tumorali, di cardiomiopatie e di alterazioni nervose è caratterizzata da un'anomala regolazione dell'espressione genica da parte dei microRNA.

Come nascono?

I microRNA sono RNA a singolo filamento prodotti a partire da strutture a forcina che fungono da precursori. Nella **cellula animale**, i geni dei microRNA vengono trascritti in microRNA primari. All'interno del nucleo, una RNAsi di tipo III (**Drosha**) li converte da primari in precursori. Successivamente, l'esportina-5 trasporta i precursori nel citoplasma dove diventano maturi grazie ad un'altra RNAsi di tipo III (**Dicer**).

Le forme mature vengono poi legate dalle proteine argonaute per formare il complesso multiproteico RISC (**RNA-induced silencing complex**) che possiede attività endonucleasica. Nelle **cellule vegetali**, invece, la maturazione avviene interamente nel nucleo ad opera di una sola RNAsi di tipo III, la DCL1 (**Dicer-like 1**). I microRNA attivano la regolazione genica solo se in associazione al complesso RISC e le proteine Argonaute.

Come lavorano?

Il silenziamento genico è indotto attraverso la repressione della traduzione oppure tramite la degradazione delle molecole bersaglio. La scelta del meccanismo d'azione dipende dall'omologia esistente tra i microRNA ed il bersaglio. In questo contesto, il complesso RISC ha la funzione di degradare l'RNA bersaglio quando la sua complementarità con il microRNA è totale. Se la complementarità non è perfetta, invece, il complesso reprime la [traduzione](#).

Il microRNA è denaturato all'interno del complesso di silenziamento ed è proprio la presenza di un RNA a singolo filamento ad attivare il complesso. In questa fase, la proteina AGO con attività endonucleolitica incorpora il singolo filamento nel complesso. Queste proteine sono specializzate nel riconoscimento di piccole molecole di RNA (small RNAs).

Inoltre, sono altamente conservate tra le diverse specie. Le proteine AGO posseggono quattro domini funzionali: N (amino-terminale), PAZ (PIWI-ARGONAUTE-ZWILLE), MID (medio) e PIWI (P-elemento indotto wimpy testis).

Le funzioni dei domini sono elencate di seguito:

- il dominio N lega il singolo filamento di RNA ed aiuta a srotolare il doppio filamento;
- le interazioni con le estremità 3' del singolo filamento sono mediate dal dominio PAZ;
- MID lega specificamente il fosfato 5' dei singoli filamenti;
- PIWI contiene residui cataliticamente attivi per la scissione endonucleolitica di RNA target perfetti o quasi perfetti.

Durante lo srotolamento, la proteina AGO trattiene il filamento guida di microRNA mentre l'altro è degradato man mano che si dissocia. Nello sdoppiamento la parte dei filamenti perfettamente complementari è scissa dalle proteine AGO. In questo caso si ha degradazione della molecola di RNA bersaglio.

Se i microRNA non si appaiano perfettamente all'estremità 3'UTR del target, la traduzione si blocca e di conseguenza anche la sintesi proteica. Attraverso questi

due meccanismi d'azione, i microRNA possono intervenire nella downregolazione (regolazione negativa) dei geni.

Conclusioni

In conclusione, i microRNA possono essere considerati come dei veri e propri interruttori genici. La modalità con cui regolano negativamente l'espressione genica dipende dal grado di complementarietà con il messaggero bersaglio.

Il loro coinvolgimento in numerosi processi cellulari fa sì che possano essere valutati come potenziali targets terapeutici.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <http://www.biopills.net/articoli/ripassiamo-aiuto-studio/biologia-molecolare/microrna-gli-interruttori-molecolari-dei-geni/>

© BioPills. All Rights Reserved