

Rassegna stampa

L'RNA messaggero si veste da chaperone per proteggere le cellule

Gli articoli qui riportati sono da intendersi non riproducibili né pubblicabili da terze parti non espressamente autorizzate da Sapienza Università di Roma



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

a cura del settore Ufficio stampa e comunicazione



L'RNA messaggero si veste da chaperone per proteggere le cellule

Un recente studio, coordinato dal Dipartimento di Biologia e biotecnologie Charles Darwin della Sapienza, in collaborazione con il Centre for Genomic Regulation Barcelona e l'Università di Francoforte, ha rivelato una funzione dell'RNA messaggero finora sconosciuta. In condizioni particolari agisce, al pari degli chaperones molecolari, contro la formazione di aggregati tossici per l'organismo. I risultati sulla rivista *Nature Communications*

L'RNA messaggero (mRNA) è una molecola fatta di acidi nucleici e svolge la funzione di trasferire l'informazione genetica, contenuta nel DNA, per la produzione delle proteine che assicurano la corretta struttura (folding) e il funzionamento biologico di ogni tipo di cellula. Per questo tipo di attività l'mRNA è coadiuvato da altre proteine, chiamate chaperone (dal francese, accompagnatore) o proteine da stress o ancora Heat Shock Proteins (HSP).

Un nuovo studio, coordinato da Gian Gaetano Tartaglia del Dipartimento di Biologia e biotecnologie Charles Darwin, in collaborazione con il Centre for Genomic Regulation Barcelona e l'Università di Francoforte, ha svelato per la prima volta che lo stesso l'RNA messaggero può comportarsi in determinate condizioni come chaperone molecolare, evitando la formazione di aggregati proteici potenzialmente tossici per l'organismo. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista *Nature Communications*.

I ricercatori hanno osservato in particolare lo chaperone HSP70 (Heat Shock Proteins 70 kilodaltons) che, interagendo con molte proteine, è considerato un candidato ideale per studiare gli effetti durante l'aggregazione di proteine.

In accordo con le loro predizioni, gli studiosi hanno dimostrato per la prima volta sperimentalmente che l'RNA messaggero di HSP70 si comporta, in condizioni di stress, come il suo prodotto proteico finale, ovvero ha la capacità di promuovere la rimozione di aggregati proteici responsabili di gravi malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer e la SLA.

“In questo lavoro – spiega Tartaglia – abbiamo osservato che la quantità di struttura nell'mRNA è correlata al numero di interazioni proteiche: questo dimostra l'esistenza di uno livello di regolazione che associa direttamente un RNA al suo prodotto proteico per i geni che sono molto attivi in processi cellulari”.

I risultati dello studio ampliano il quadro delle conoscenze circa i meccanismi di rimozione di aggregati proteici, riconoscendo un ruolo fondamentale nell'RNA che controlla molti più



processi cellulari di quanto si sia pensato in passato e può giocare un ruolo fondamentale nelle patologie neurodegenerative.

Riferimenti:

RNA structure drives interaction with proteins - de Groot, N. S., Armaos, A., Graña-Montes, R., Alricket, M., Calloni, G., Vabulas, R. M., & Tartaglia, G. G. - *Nature Communications* (2019, 10, 3246) DOI 10.1038/s41467-019-10923-5

Info

Gian Gaetano Tartaglia

Dipartimento di Biologia e biotecnologie "Charles Darwin", Sapienza Università di Roma
giangaetano.tartaglia@uniroma1.it



RNA messaggero si veste da chaperone molecolare per proteggere le cellule

di Caterina Del Principe

Un nuovo studio, coordinato da Gian Gaetano Tartaglia del Dipartimento di Biologia e Biotecnologie Charles Darwin, in collaborazione con il Centre for Genomic Regulation Barcelona e l'Università di Francoforte, ha svelato per la prima volta che l'RNA messaggero può comportarsi in determinate condizioni come chaperone molecolare, evitando la formazione di aggregati proteici potenzialmente tossici per l'organismo. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista *Nature Communications*.

L'RNA messaggero è una forma di RNA che media il trasferimento dell'informazione dai geni (DNA) ai ribosomi, dove avviene la sintesi delle proteine. È sintetizzato dalle RNA polimerasi (trascrizione), ed ha una sequenza nucleotidica uguale a una delle due eliche del DNA (codificante) e quindi complementare all'altra (stampo). L'RNA messaggero (mRNA) rappresenta una piccola percentuale dell'RNA cellulare (2-4%) ed è una popolazione molecolare molto eterogenea, in quanto prodotto della trascrizione di migliaia o decine di migliaia di geni diversi. Tutti gli mRNA hanno almeno una regione codificante, cioè una serie di tripletti di nucleotidi (codoni) che determinano, secondo il codice genetico, l'ordine degli amminoacidi nella proteina codificata. Regioni non codificanti (UTR,

Untranslated region) sono presenti all'inizio (estremità 5') e alla fine (estremità 3') degli mRNA. Gli mRNA procariotici possono essere policistronici, cioè prodotti della trascrizione di più geni adiacenti nel genoma e codificare quindi per più proteine. In tal caso contengono, oltre alle 5' UTR e 3' UTR, anche una o più regioni non codificanti intergeniche.

I ricercatori hanno osservato in particolare lo chaperone HSP70 (Heat Shock Proteins 70 kilodaltons) che, interagendo con molte proteine, è considerato un candidato ideale per studiare gli effetti durante l'aggregazione di proteine. È stato dimostrato per la prima volta sperimentalmente che l'RNA messaggero di HSP70 si comporta, in condizioni di stress, come il suo prodotto proteico finale, ovvero ha la capacità di promuovere la rimozione di aggregati proteici responsabili di gravi malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer e la SLA.

I ricercatori hanno osservato che la quantità di struttura nell'mRNA è correlata al numero di interazioni proteiche: questo dimostra l'esistenza di uno livello di regolazione che associa direttamente un RNA al suo prodotto proteico per i geni che sono molto attivi in processi cellulari. I risultati dello studio ampliano il quadro delle conoscenze circa i meccanismi di rimozione di aggregati proteici, riconoscendo un ruolo fondamentale nell'RNA, che controlla molti più processi cellulari di quanto si sia pensato in passato e può giocare un ruolo fondamentale nelle patologie neuro-degenerative.

Abbiamo posto qualche domanda ad uno dei maggiori protagonisti di questa scoperta, il Professor Gian Gaetano Tartaglia. Laureato all'Università La Sapienza di Roma nell'anno accademico 1999-2000, con una tesi sulla modellazione matematica dei neuroni (Dipartimento di Fisica), tra il 2001 e il 2005 il Professor Tartaglia ha svolto i suoi studi di Dottorato presso l'Università di Zurigo CH (Dipartimento di Biochimica) concentrandosi sul ripiegamento mistralle delle proteine associate a disturbi neurodegenerativi. Come ricercatore associato, ha lavorato presso l'Università di Cambridge UK (Dipartimenti di Chimica e Genetica), sotto la supervisione di Chris Dobson e Michele Vendruscolo. Nel periodo 2005-2010, ha partecipato a diversi studi computazionali e sperimentali sull'amiloidosi. E' membro a vita del Clare Hall College di Cambridge UK dal 2011. Nel 2010 è diventato PI presso il Centro per la Regolazione Genomica (CRG) di Barcellona. Nel 2013 ha ricevuto una borsa di studio del CER per gli studi sul ruolo delle trascrizioni codificanti e non codificanti nella regolazione dei geni amiloidi. Nel 2014 è stato incaricato in Catalogna come Professore dell'ICREA di Scienze della Vita e della Medicina. Nel dicembre 2018, è diventato Professore Ordinario di Biochimica al Dipartimento di Biologia dell'Università La Sapienza.

Che cos'è l'RNA messaggero?

Il DNA è dove l'informazione genetica è racchiusa, mentre l'RNA è il calco, ovvero la copia che viene utilizzata per far funzionare la cellula. Alcuni RNA sono messaggeri perché contengono l'informazione per fare proteine. Altri, detti non-codificanti, lavorano in maniere differenti.

Da quanto tempo conduce ricerche sull'RNA messaggero?

Ogni qualvolta si desidera studiare una proteina, inevitabilmente si deve lavorare con l'RNA messaggero. Poco si sa però di come questo RNA messaggero sia regolato, cioè in che tempo e spazio venga prodotto. Nello specifico, ci lavora da una quindicina di anni.

Come e perché è iniziata questa ricerca?

Alcuni geni sono più importanti di altri, perché assumono funzioni critiche nella cellula. Questi geni devono essere altamente controllati, perché anche piccoli errori inducono grossi problemi. Sono convinto, e cerco di dimostrarlo in questo lavoro, che un gene importante deve avere un RNA messaggero controllato da molti altri geni per permettere alla cellula di funzionare efficientemente.

Insieme a quali altri Istituti ha condotto la ricerca?

Con l'università di Francoforte. Martin Vabulas è un caro amico e geniale biologo molecolare. Per quanto riguarda il mio gruppo, siamo sparpagliati in varie parti di Europa e questo rende le discussioni scientifiche aperte ad idee differenti.

Si aspettava una così vasta eco internazionale di questa scoperta?

Speravo! Vorrei ce ne sia tanta! In realtà, la cosa che vorrei passasse come concetto nuovo è che il controllo di un gene importante richiede interazioni con molti geni. Dunque questi geni possono essere utilizzati a scopo di modificare le funzioni in una cellula.

Quali sviluppi può avere questa scoperta e in quanto tempo?

Se un RNA attrae tanti prodotti di geni, ovvero proteine, può avere una influenza importante. Dato che le proteine tendono ad aggregare e l'aggregazione è tossica e si accompagna a molte malattie neuro-degenerative, l'RNA può essere usato come metodo per evitarla. Abbiamo già un paio di casi in cui l'aggregazione è abolita con l'uso di RNA. In 5-10 anni potremmo già avere una droga sul mercato per alcune malattie specifiche, tipo la sclerosi multipla.

Su quali tipi di malattie la ricerca potrà avere un impatto?

Su tutte le malattie in cui le proteine aggregano, specialmente sclerosi multipla, Parkinson e Alzhemier. Ci sono anche molte forme di demenza che sono associate con aggregazione di proteine.

Quali altri orizzonti apre questa ricerca?

Principalmente lo sviluppo di droghe basate sull'RNA. RNA è un componente intimo della cellula e può fare grandi cose senza essere tossico.

Da quante persone è formata la sua unità di ricerca?

Siamo attualmente 16.

Come valuta lo stato della ricerca in Italia? E in Europa?

La ricerca va alla grande e la comunità è davvero entusiasta dello scambio di informazioni in articoli e congressi. Solo, cari politici, dateci un po' di soldi!!! Non serve molto. Rispetto a quello che si dà ad esempio agli sportivi, sono veramente pochi spiccioli! L'Europa ci aiuta con dei grant essenziali per sovvenzionarci!

