

miRNA

I **microRNA (miRNA)**, sono piccole molecole endogene di RNA non codificante, a singolo filamento. Sono costituiti da 20-22 nucleotidi e principalmente sono attivi nella regolazione trascrizionale e post-trascrizionale dell'espressione genica,

Sono codificati dal DNA nucleare degli eucarioti.

I miRNA funzionano tramite accoppiamento-base con sequenze complementari delle molecole di RNA messaggero (mRNA). Il risultato di questo accoppiamento è solitamente il **silenziamento genico** ovvero l'impedimento della traduzione del messaggio del DNA in proteine.

Ciò generalmente accade tramite repressione della traduzione o degradazione della molecola bersaglio. Possiamo quindi dire che i microRNA svolgono la funzione di regolazione post-trascrizionale.

Nei vertebrati i miRNA costituiscono circa l'1% di tutti i geni.

Esiste tutta una serie di piccoli RNA.

Oltre ai microRNA, questa serie comprende:

- gli Short interfering RNA (siRNA),
- i Piwi RNA (piRNA),
- i Trans-acting siRNA (tasiRNA),
- gli Small-scan RNA (scnRNA),
- i Repeat-associated siRNA (rasiRNA).

I miRNA hanno origine da precursori (trascritti) più grandi rispetto ai loro 20-22 nucleotidi provenienti o da geni non codificanti proteine che hanno un proprio locus genico o contenuti all'interno di regioni introniche di altre sequenze codificanti.

Questi trascritti solitamente contengono sequenze che formano strutture a forcina (hairpin) che vengono processate dalle proteine nucleari Dicer, che tagliano la forcina del pre-miRNA. - o nelle piante DCL1, proteina simile a Dicer).

I miRNA portano alla distruzione o alla repressione della traduzione di quegli mRNA bersaglio che hanno una sequenza complementare nella loro regione non codificante 3' (3'-UTR) a valle del codone di stop.

Studi attuali stanno dimostrando che in alcuni tipi di cancro i livelli di certi miRNA sono bassi: questo potrebbe evidenziare che i miRNA hanno in quei casi, essenzialmente, una funzione di difesa dal cancro. È stato individuato un miRNA, il miR-32, che si pensa medi la difesa antivirale nelle cellule umane. Altri studi recenti però, contrariamente a quanto affermato, hanno fatto sorgere il sospetto che i microRNA abbiano in realtà un ruolo nella genesi dei tumori (diversi studi dimostrano che nelle cellule tumorali il pattern di espressione genica di certi microRNA è diverso rispetto alle cellule sane corrispondenti e che molte cellule tumorali, altrimenti indistinguibili da quelle sane, siano identificabili confrontando il pattern di attività dei microRNA).

I miRNA sembrano inoltre implicati nella crescita cellulare e nell'apoptosi, nello sviluppo embrionale, nella plasticità e nel rimodellamento neuronale, e addirittura nella secrezione dell'insulina.

Interaction of microRNA with protein translation process.

Several mechanisms of translation repression by mi RNA are documented up to day.

We can have repression:

- on the initiation process, preventing assembling of the initiation complex or recruiting the 40S ribosomal subunit;
- on the ribosome assembly;
- on the translation process;

- on the degradation of mRNA
- on the transcription process
- on the transport to P-bodies
- on the ribosome drop-off,
- on the co-translational protein degradation

and others.

Remember

- 40S and 60S are light and heavy components of the ribosome, 80S is the assembled ribosome bound to mRNA,
- eIF4F and eIF4E are necessary translation initiation factors,
- PABC1 is the Poly-A binding protein
- "cap" is the mRNA cap structure; it is usually composed by a 6-methylguanosine residue linked through a 5'-5'-triphosphate bond to the first transcribed nucleotide.

The actual work of RNA silencing is performed by RISC (RNA-induced silencing complex) in which the main catalytic subunit is one of the Argonaute proteins (AGO)[*], and miRNA serves as a template for recognizing specific mRNA sequences.

[*] Le **argonaute** proteins (l'accezione italiana **argonauta** è meno usata) sono la componente catalitica dell'*RNA-induced silencing complex* (comunemente chiamato RISC), il complesso riboproteico responsabile del processo di silenziamento dell'espressione genica noto come *RNA interference* (o RNAi).

Le *argonaute* sono infatti in grado di legare i frammenti di *small interfering RNA* e di svolgere attività endonucleasica contro gli mRNA complementari allo stesso filamento guida. Le proteine sono anche responsabili della selezione del corretto filamento guida, nonché della degradazione di quello complementare (definito da alcuni *passaggero*).

Le proteine sono state localizzate ad elevate concentrazioni in regioni del citoplasma cellulare note come corpi citoplasmatici.

Più nel dettaglio, esistono evidenze secondo cui le proteine *argonaute* siano le uniche ad essere sempre presenti nelle varie forme di complessi RISC. In alcuni casi, come in un RISC individuato in *Drosophila melanogaster*, la *argonaute* si è rivelata essere l'unica proteina del complesso. Ciò sembra suggerire che tali proteine possano essere di per sé in grado di avviare la *RNA interference*