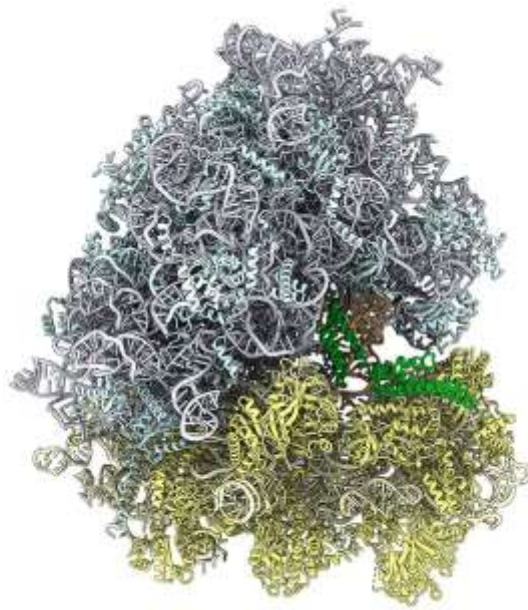


24. novembre

Ruolo dei tRNA nella regolazione della degradazione dell'mRNA durante la traduzione ribosomiale

C'è tanta grandezza nel morire come nel procreare.

Iwan Goll



Lo scenario: il Ribosoma

I vaccini basati **sull'RNA messaggero (mRNA)** sviluppati per combattere il virus SARS-CoV-2 hanno salvato vite e reso l'acido nucleico un nome familiare durante la pandemia di COVID-19. Improvvisamente, tutti sapevano un po' di più sulla molecola che aiuta a convertire le informazioni genetiche in proteine.

Oltre a determinare quali proteine vengono prodotte, gli **mRNA** possono anche specificare la quantità di proteine prodotte.

L'attribuzione del premio nobel 2024 a **Victor Ambros e Gary Ruvkun** per il ruolo dei **microRNA** nella regolazione post transizionale della sintesi proteica ci ha fatto comprendere l'importanza di questi meccanismi regolativi non solo per capire come vengono controllati i geni, ma anche per progettare terapie a **mRNA** migliori. ,

Quando "forniamo" un **mRNA** a una cellula, sarebbe fantastico poter programmare in quella sequenza esattamente quanto dovrebbe durare e quanta proteina dovrebbe produrre. Ad esempio, gli **mRNA** che producono proteine del vaccino dovrebbero essere stabili per molto tempo.

Joshua Mendell del *Howard Hughes Medical Institute* e **Jan Erzberger** dell' *University of Texas Southwestern Medical Center* pochi giorni fa hanno pubblicato il report

nel report

Zhu X et al

Specific tRNAs promote mRNA decay by recruiting the CCR4-NOT complex to translating ribosomes.

Science. 2024 Nov 22;386(6724):eadq8587.

hanno scoperto che i **tRNA** possono determinare per quanto tempo gli **mRNA** persistono in una cellula, facendo sì che alcuni messaggi vengano stabilizzati e tradotti in più proteine, mentre indirizzano altri a essere degradati e limitano in questo modo la quantità di proteine che può essere prodotta.

In particolare hanno proposto un nuovo paradigma per determinare la stabilità **dell'mRNA**.

Hanno scoperto infatti che:

il processo di traduzione delle informazioni dell'**mRNA** in una proteina può avere un impatto sulla durata della permanenza di un **mRNA**, e in particolare un aminoacido **l'arginina**, svolge un ruolo cruciale.

*Per creare una proteina, la cellula trascrive, o copia, il materiale genetico dal DNA in un mRNA. Quindi, l'**mRNA** viene tradotto in **proteina** all'interno di una struttura chiamata **ribosoma**.*

*Durante la traduzione, il **ribosoma** si muove lungo l'**mRNA** e, mentre lo fa, viene coinvolto un **tRNA**. Diversi **tRNA** hanno diversi "anticodoni" a tre basi su un'estremità che si legano a "codoni" complementari nell'**mRNA** e un amminoacido all'altra estremità. In questo modo, i **tRNA** trasportano amminoacidi codificati dall'**mRNA** per costruire una proteina.*

Quando i **tRNA** si legano al messaggio, si trovano in siti diversi del ribosoma, chiamati **A**, **P** ed **E**. I **tRNA** entrano nel ribosoma nel sito **A**, mentre un **tRNA** nel sito **P** trasporta la catena proteica in crescita. La catena proteica viene quindi trasferita all'amminoacido sul **tRNA** del sito **A**, estendendolo di un'unità.

Mentre ciò accade, il ribosoma si sposta, spostando il **tRNA** appena legato alla proteina al sito **P** e il **tRNA** ora vuoto al sito **E**, dove si prepara a partire. Questo lascia il sito **A** aperto per un nuovo **tRNA** che porti dentro il prossimo amminoacido.

Questo ciclo si ripete finché un codone di "stop" dice al ribosoma di fermare la traduzione.

Mendell & Erzberger sapevano che la sequenza dell'**mRNA** poteva influenzare la sua stabilità in **sistemi semplici come il lievito**, ma ignoravano come funzionasse nelle cellule dei mammiferi. **Infatti i precedenti ricerche sul lievito hanno dimostrato che quando la traduzione rallenta, nel ribosoma rimane solo un tRNA, nel sito P**

Quando i siti **A** ed **E** sono vuoti per molto tempo, un complesso chiamato **CCR4-NOT** degrada il messaggio e, di conseguenza, viene prodotta meno proteina.

Nel lievito, il codone nel sito A svolge un ruolo importante in questo processo, ma sorprendentemente questo effetto non è rilevabile nelle cellule dei mammiferi e questo stabilisce una differenza fondamentale tra le cellule del lievito e quelle dei mammiferi.

Tuttavia una serie di esperimenti successivi guidati da **Xiaoqiang Zhu**, borsista post-dottorato del loro team, hanno dimostrato che l'identità del **tRNA** nel sito P è fondamentale.

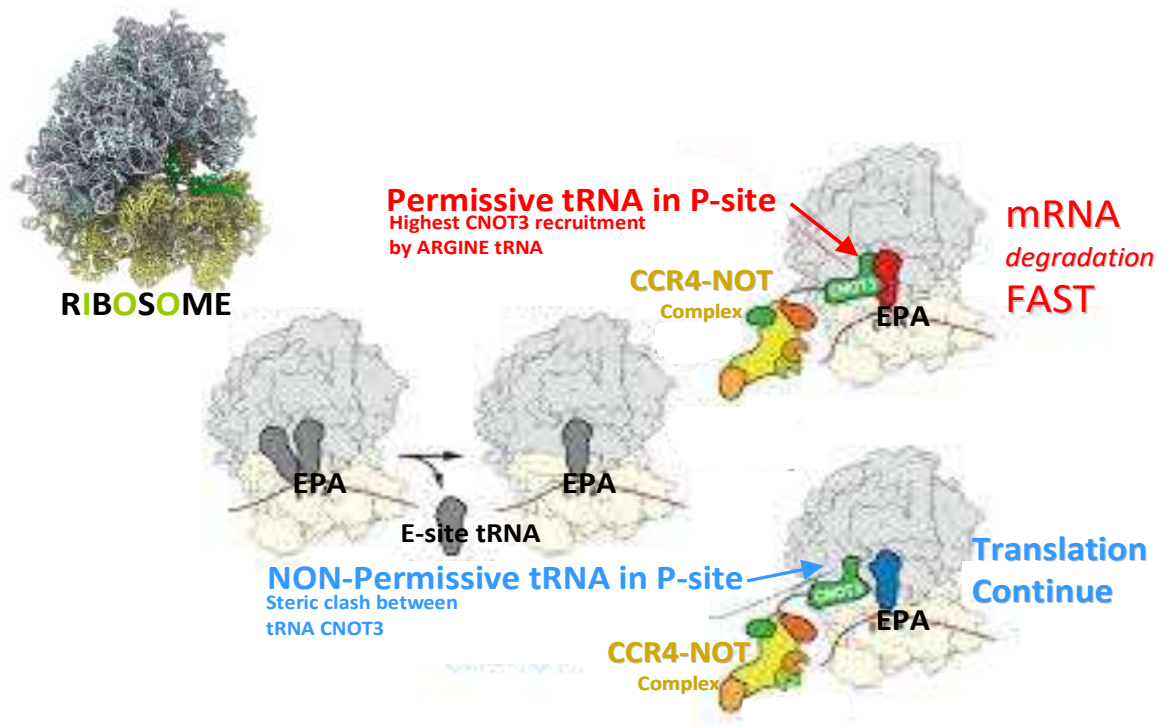
Durante la fase di traduzione il ribosoma inizialmente si muove lentamente, proprio come avviene nel lievito, e questo dà al complesso **CCR4-NOT** la possibilità di infilare una parte di sé nel ribosoma per “vedere” qual è *il tRNA* nel sito P

Nelle cellule dei mammiferi, i ricercatori texani hanno osservato che **CCR4-NOT** è più spesso legato ai ribosomi con **mRNA** che hanno **codoni di arginina** specifici nel sito P.

Poiché solo tre dei sei codoni che codificano per l'**arginina** fossero arricchiti, questo suggeriva che si potessero creare due tipi di messaggi che potevano essere degradati a velocità diverse concludendo così che i codoni dell'arginina fossero intercambiabili.

Utilizzando le informazioni ottenute dagli studi di biologia strutturale guidati da **Victor Cruz**, il team ha anche individuato l'architettura precisa richiesta da un **tRNA** per consentire o bloccare il legame **CCR4-NOT**.

I tRNA del sito P regola il reclutamento del complesso CCR4-NOT nei ribosomi in traduzione.



La decodifica lenta, che si traduce in un ribosoma con siti A ed E vuoti, offre a CNOT3 l'opportunità di entrare nel sito E e sondare il tRNA del sito P. I tRNA permissivi del sito P, in particolare i tRNA selezionati dell'arginina, stabilizzano il reclutamento di CNOT3 e promuovono il decadimento dell'mRNA, mentre altri tRNA non permissivi bloccano stericamente l'associazione di CNOT3, consentendo la traduzione continua.

In altre parole gli *mRNA* possono essere regolati in modo coordinato utilizzando le basi del codice genetico e della sintesi proteica in modo imprevisto e complesso. Questo nuovo meccanismo di regolazione chiamato:

PTMD

decadimento dell'*mRNA* mediato dal *tRNA* del sito P

è un forte regolatore dei **mitocondri**, che sono coinvolti nel metabolismo.

Per questo motivo il meccanismo PTMD potrebbe in prossimo futuro aiutare i ricercatori a sviluppare nuove terapie dove i mitocondri svolgono anche un ruolo importante dall'obesità al cancro.

In sintesi .

La velocità di degradazione dell'*mRNA* è un fattore determinante della quantità di proteine prodotte da ogni messaggio. Durante la traduzione, ogni codone viene letto da RNA di trasferimento (*tRNA*) che forniscono amminoacidi alla catena polipeptidica in crescita.

I ricercatori texani hanno scoperto che i *tRNA* svolgono anche un ruolo importante nella regolazione della degradazione dell'*mRNA* durante la traduzione.

La microscopia crioelettronica e la mutagenesi del *tRNA* hanno rivelato che specifici *tRNA* che decodificano i codoni di arginina reclutano direttamente il complesso CCR4-NOT nei ribosomi in traduzione, promuovendo così il turnover dell'*mRNA*.

Al contrario, diversi *tRNA* hanno caratteristiche strutturali che impediscono il reclutamento del complesso CCR4-NOT.

Questi risultati espandono le funzioni note dei *tRNA* oltre il loro ruolo canonico nella decodifica e scoprono un nuovo meccanismo che regola la stabilità dell'*mRNA* nelle cellule dei mammiferi.

In particolare la scoperta di **PTMD** apre molte linee di ricerca che il team intende perseguire.

Erzberger e Mendell affermano che altri codoni potrebbero avere effetti simili sulla traduzione e insieme a **Cruz** e al **Zhu** sono attualmente impegnati a scoprire maggiori dettagli sulla regolazione e sul ruolo fisiologico del reclutamento CCR4-NOT.



Xiaoqiang Zhu, Jan Erzberger, Joshua Mendell, Victor Cruz

21 novembre:

Alla scoperta dei linguaggio degli alberi



Nel 1872 il Governatore dello Stato del Nebraska decise di dedicare un giorno all'anno alla piantagione di alberi, che fu chiamato *The Arbor Day*. In Europa si diffuse negli anni successivi ed in Italia la prima "Festa" fu celebrata nel 1898 per iniziativa dal Ministro della Pubblica Istruzione Guido Baccelli (fortunatamente non c'era Valditara...)

Il 21 novembre di ogni anno in Italia, si festeggia la *Giornata Nazionale degli Alberi*, un'occasione per ricordarci della loro straordinaria importanza per la vita dell'uomo e per la qualità dell'ambiente

Per l'occasione sono felice di segnalarvi **L'albero madre** di Suzanne Simard



Suzanne Simard docente di Ecologia già forestale presso l'Università della British Columbia. Autrice di oltre duecento pubblicazioni scientifiche, dal 2015 è a capo del progetto "Albero Madre". I suoi interventi ai TED Talks sono stati seguiti da più di dieci milioni di persone in tutto il mondo.

"L'Albero Madre" è un libro che cambia radicalmente la nostra comprensione di ciò che accade nei boschi e nelle foreste, Suzanne Simard è una pioniera nel campo della comunicazione e dell'intelligenza delle piante.

Quando nel 1997 «Nature» pubblicò un suo articolo nel quale dimostrava come gli alberi comunicassero tra loro attraverso un'immensa rete di funghi sottoterra, nessuno poteva immaginare che questa scoperta avrebbe riscritto uno dei paradigmi della teoria evuzionistica, quello secondo cui è la competizione tra le piante a modellare le foreste.

Simard suggeriva infatti che fossero la vicinanza e la collaborazione, la diversità e l'inclusione a garantire la vita, l'ecologia e il benessere dei grandi boschi. Un'intuizione che le indagini condotte nei vent'anni successivi hanno ampiamente confermato.

Ora, in queste pagine, commoventi e profondamente personali, l'autrice condivide il suo mondo. Svela i segreti che accompagnano la vita degli alberi come creature sociali, mostrando da vicino come questi modellino il loro comportamento ai bisogni della comunità cui appartengono, come si prendono cura gli uni degli altri.

Perché la foresta è un ecosistema dove tutto è connesso, dove le specie si adattano, si sviluppano, crescono, completano il loro ciclo vitale mettendo in comune risorse e informazioni, diffondendo energia, saggezza, protezione. Come un'orchestra impegnata nell'esecuzione di una sinfonia, o come una famiglia che cresce attraverso il dialogo, l'aiuto reciproco, la condivisione di saperi e ricordi.

Ma soprattutto Simard racconta come questo intreccio apparentemente miracoloso ruoti attorno a entità potenti e meravigliose, gli Alberi Madre, esemplari più anziani che non solo provvedono al nutrimento degli alberi più giovani, ma come dei veri genitori forniscono loro le «ricette migliori» per mantenersi in salute, contribuendo così, generazione dopo generazione, alla salvaguardia dell'ecosistema.

"L'Albero Madre" ci accompagna nel complesso ciclo della vita nella foresta, ricordandoci che la scienza non è un regno separato dalla vita ordinaria, ma profondamente connesso con la nostra umanità.

Simard si definisce una "detective forestale". Ha trascorso l'infanzia nei boschi della British Columbia, in Canada, dove la sua famiglia si era guadagnata da vivere come forestale per generazioni. Da giovane, si è unita alla professione di famiglia, ma si è presto resa conto che le moderne pratiche forestali stavano minacciando la sopravvivenza dell'ecosistema che amava.

Sapeva che, se tagliate con un tocco più leggero, le foreste possono guarire se stesse e si è messa alla ricerca del motivo per cui sono così naturalmente resilienti. Lungo il cammino, la sua preoccupazione per il futuro delle foreste ha suscitato un'intensa curiosità su ciò che le fa funzionare....

E' stato un tutt'uno. Dal libro di Su zanne mi sono imbattuto nel lavoro dei ricercatori della



una start up guidata da Tom Clement che a partire da cellule staminali coltiva legno in laboratorio

Produrre legno da cellule coltivate, senza far crescere un albero: questa è l'idea alla base della startup **New Dawn Bio**. L'azienda ha sede nel **campus di Wageningen** da settembre 2023. Il fondatore **Tom Clement** e il biologo cellulare **Ruben van Spoordonk**



stanno compiendo un passo importante verso la produzione di prodotti in legno come tavoli e sedie senza far crescere un albero. **Ma perché mai vorresti ricavare il legno direttamente dalle cellule del legno, anziché da un albero?**

"Perché far crescere un intero organismo quando ne usi solo una piccola parte?", risponde Clement, capovolgendo la domanda. "È qualcosa su cui mi sono ritrovato a interrogarmi durante i miei studi in bioinformatica e biologia dei sistemi. È un po' folle ricavare assi rettangolari da un tronco d'albero rotondo. Ma poiché non puoi rendere l'albero quadrato, devi solo far crescere cellule per ricavarne il legno. Questo sta già accadendo nello sviluppo di carne coltivata, latte cellulare e formaggio. Tutto ciò che stiamo facendo è espandere questa idea al mondo vegetale. Da una cellula alla foresta più grande del mondo. Questo è ciò a cui puntiamo".

"Se riusciamo a produrre legno senza far crescere alberi, possiamo fermare la problematica deforestazione e le violazioni dei diritti umani. L'idea è che presto saremo in grado di costruire materiali con sostanze su cui abbiamo il controllo completo. Ad esempio, se aggiungi più xilema che fibre, il materiale diventa più leggero. Ciò significa che abbiamo il pieno controllo del processo. Possiamo quindi produrre legno che è difficile da trovare o che non esiste nemmeno in natura".



"Tutto inizia con la crescita di piantine su gel. Estraiamo cellule specifiche da queste piantine e le facciamo crescere in un ammasso di cellule in una soluzione contenente nutrienti e ormoni della crescita. Quindi lasciamo che queste cellule si differenzino negli stessi tipi di cellule che si trovano nel legno, come xilema e fibre. Esistevano già molte conoscenze scientifiche su come farlo. L'anno scorso, abbiamo utilizzato quelle conoscenze in laboratorio per costruire una specie di biblioteca di cellule di legno da sei diverse specie di alberi".

"Innanzitutto, moltiplicheremo ulteriormente quelle cellule e poi useremo una nuova tecnica per incollare le cellule insieme in una certa forma. Quindi creiamo tessuto di legno da quelle cellule sciolte. Ora funziona abbastanza bene da consentirci di creare quel primo pezzo di legno. Continueremo a lavorare sulla tecnologia finché non avremo un prodotto in legno, come un tavolo."

"Stiamo lavorando duramente per ottenere il modello di business giusto, anche con l'aiuto dell'acceleratore di Wageningen StartLife. Un programma di questa organizzazione non profit che supporta le startup alimentari e agricole ha coinvolto altre startup da tutto il mondo. Abbiamo continuato a lavorare con i coach su un messaggio più forte e un solido piano finanziario per il futuro. Un percorso del genere verso il futuro deve essere ben delineato per attrarre investitori, perché il mercato potenziale per questo tipo di prodotti in legno è stranamente ampio".

"In pratica, stiamo ancora trascorrendo molto tempo in laboratorio lavorando per sviluppare ulteriormente la tecnologia. Lo facciamo qui al Wageningen Campus, anche in collaborazione con i nostri consulenti all'università, come il biologo cellulare Tijs Ketelaar. Dopodiché, abbiamo in programma di allestire una struttura di produzione. Idealmente, vorremmo che non fosse troppo lontano da qui. In definitiva, la produzione di legno diventerà un modello di licenza per il metodo e i materiali. Quindi potrà essere prodotto ovunque nel mondo".