



*Passi avanti nella comprensione del meccanismo di splicing, il “taglia e cuci” attraverso cui le cellule convertono l’informazione genetica in una forma pronta per innescare la sintesi proteica. Lo studio dell’Istituto officina dei materiali del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Iom) pubblicato su *Acs Catalysis*, spiega per la prima volta come avviene la seconda fase del meccanismo chimico di splicing, per eventuali terapie di patologie connesse, come le leucemie e altri tipi di tumore*



Roma,

11 maggio 2020 - Uno studio dell’Istituto officina dei materiali del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr-Iom) in collaborazione con l’Istituto nazionale di chimica di Ljubljana pubblicato su *Acs*

Catalysis, spiega come avviene il meccanismo chimico dello splicing dell’RNA messaggero. Lo studio si focalizza su uno step critico per la formazione di un RNA messaggero maturo.

L’RNA

è l’acido nucleico che, insieme al più famoso DNA, costituisce un pilastro del codice genetico. Nelle cellule eucariotiche un macchinario molecolare chiamato spliceosoma svolge un processo di taglia e cuci che converte l’RNA messaggero in una forma matura, pronta cioè a essere letta per dare luogo alla sintesi proteica.

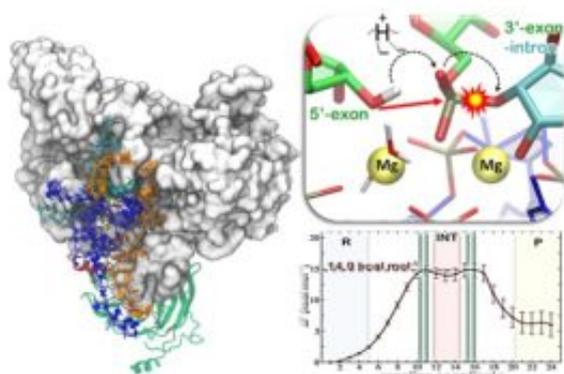
Affinché

avvenga la sintesi di una proteina le cellule usano le informazioni contenute nell’RNA messaggero, che a sua volta viene generato a partire da sequenze di DNA, i geni.

Tuttavia,

nei geni, i tratti di DNA che codificano per proteine, chiamati esoni, sono intervallati da lunghe sequenze di DNA che non servono a tale scopo, gli introni. Per questo è necessario lo splicing,

il processo con il quale le cellule tagliano in modo molto preciso gli introni (le sequenze non codificanti per proteine) da un RNA messaggero prematuro e ricuciono tra di loro gli esoni. Un minuscolo errore in questo processo porta alla formazione di una sequenza di RNA messaggero sbagliato che sua volta codifica per proteine sbagliate.



Reaction mechanism of the second ligation step of

splicing

“Questo

macchinario molecolare, è uno dei più complessi delle cellule eucariotiche ed è composto da centinaia di proteine e cinque filamenti di RNA che si intersecano in una fitta rete d’interazioni - spiega Alessandra Magistrato del Cnr-Iom - Lo spliceosoma agisce nello stesso modo in tutte le cellule eucariotiche operando con un meccanismo estremamente complesso e articolato che non sempre avviene correttamente: in presenza di mutazioni, piccole variazioni di amminoacidi nella parte proteica di questo macchinario, può verificarsi quello che si chiama splicing aberrante, responsabile di alcune patologie come la leucemia, la retinite pigmentosa, e alcuni tipi di tumori

tra cui il melanoma e il tumore al seno”, aggiunge Borisek dell’Istituto nazionale di chimica di Ljubljana.

La complessità di questo sistema è tale che la ricerca sta ora muovendo solo i primi passi verso una sua completa comprensione a livello atomistico. Questa però è fondamentale per l’identificazione di inibitori necessari alla cura, e talvolta alla prevenzione, delle numerose patologie annesse.

“Il nostro studio è svolto con delle sofisticate simulazioni, possibili grazie all’utilizzo di moderni supercomputer, che ci permettono di vedere con la risoluzione atomistica come avviene questo processo di taglia e cuci”, conclude Magistrato.

The cellular snip and stitch: knowing the splicing mechanism in order to cure complex diseases

A new step towards understanding the splicing mechanism, ‘snip and stitch’, by which cells convert genetic information into a form suitable for protein synthesis. The study published in ACS Catalysis by Istituto Officina dei Materiali (IOM) of the National Research Council (Cnr) in collaboration with the National Institute of Chemistry, Ljubljana, Slovenia, explains for the first time how the second phase of the chemical mechanism of splicing occurs. This knowledge is needed to find possible treatments for diseases related to incorrect splicing, such as leukaemias and other types of cancer

A study by the Istituto Officina dei Materiali (IOM) of the National Research Council (CNR) recently published in *ACS Catalysis* explains how the chemical mechanism of messenger RNA splicing takes place. The study focuses on a critical step in the formation of a mature messenger RNA. RNA is the nucleic acid, which together with the most famous

DNA, constitutes the pillar of the genetic code. In eukaryotic cells, a complex molecular machinery called spliceosome performs a sophisticated “snipping and stitching” process that converts premature messenger RNA into a mature form ready to be used for protein synthesis.

For the synthesis of proteins, the cells use the information contained in messenger RNA, which is generated from some DNA sequences, called genes. However, in the genes, the DNA traits that code for proteins, called exons, are interspersed with long non-coding DNA sequences named introns.

For this reason, the splicing process, in which cells accurately remove introns from a primary RNA strand and sew the exons together, is needed. A tiny mistake in this process leads to the formation of a wrong messenger RNA sequence, ultimately leading to defective proteins.

“The spliceosome is one of the most complex molecular machines of eukaryotic cells and is made by hundreds of proteins and five strands of RNA, which altogether form a dense network of interactions”, as Alessandra Magistrato of Cnr-Iom explains.

“The spliceosome acts in the same way in all eukaryotic cells, operating with an extremely complex and sophisticated mechanism that sometimes does not work properly. When a mutation occurs (i.e. a change in one or more amino acids in the proteic part of this machinery) aberrant splicing can take place, triggering various pathological states among which leukemia, retinitis pigmentosa, melanoma, and breast cancer”, as Jure Borisek says.

The extreme complexity of this system has only recently allowed researches to move the first steps towards its detailed understanding at the atomic scale. However, this knowledge is mandatory to devise modulation strategies for treating, and sometimes for preventing the more than 200 diseases associated to

mis-splicing events.

“Our study is carried out with sophisticated computer simulations, made only possible by modern supercomputers, which allow us to see at the atomic-level resolution how this meticulous ‘snip and stitch’ process takes place” adds Magistrato.