

10Giugno

Dai pezzi mancanti del genoma umano informazioni preziose per terapia del Covid-19? Parte seconda: il centrosoma

*Non ci sono pezzi superflui nell'universo.
Ognuno è qui perché ha uno spazio da riempire,
e ogni pezzo deve inserire sé stesso nel grande puzzle.*
Deepak Chopra

Nell'ambito della riedizione del progetto genoma **Evan Eichler** dell' *Università di Washington* ed il suo team si sono concentrati sulle "du" lunghi tratti di dna copiati a ripetizione . A differenza del "dna spazzatura", che spesso consiste in ripetizioni apparentemente prive di senso, le "duplicazioni segmentali" comprendono geni con funzioni riconoscibili. Rappresentano quasi un terzo della nuova sequenza ed il 7% del genoma , e le loro sequenze variano più delle altre.

Secondo **Eichler** le duplicazioni segmentali hanno svolto un ruolo cruciale nell'evoluzione umana. Si ipotizza che i "nuovi geni" nascono proprio lì perché una delle copie "libera di variare". I *geni duplicati* potrebbero essere stati fondamentali ad esempio nello sviluppo di un cervello più grande che ci distingue dagli altri primati. Un altro aspetto intrigante dei geni segmentali è che sono direttamente collegati con le strutture del *centrosoma* ed in particolare potrebbero interagire con la elicasi **nsp13** (Vedi BAEDEKER del 119.05.21)

Ho pertanto selezionato alcuni lavori sulle relazioni Centromero -Covid-19 da ripensare in base alla "nuova" lettura genoma umano:

Facoltà di Biologia, Università di Hunan.

Cai Z et al.

Identification and characterization of circRNAs encoded by MERS-CoV, SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2.

Brief Bioinform. 2021 Mar 22;22(2):1297-1308.

Nelle infezioni da SARS-CoV-2 rivela che i suoi geni circRNA virali sono down-regolati associati a processi metabolici di colesterolo, alcol, acidi grassi e geni up-regolati associati a risposte cellulari allo stress ossidativo nella fase avanzata dell'infezione virale. Alcuni geni regolati da circRNA virali sia da MERS-CoV che da SARS-CoV-2 sono stati arricchiti in diversi processi biologici come la risposta all'ossigeno reattivo e la localizzazione del centrosoma.

Istituto Belozersky di Biologia Fisico-Chimica, Università Statale di Mosca.

Lashkevich KA et al.

mRNA Targeting, Transport and Local Translation in Eukaryotic Cells: From the Classical View to a Diversity of New Concepts.

Mol Biol. 2021 May 30:1-31.

L'organizzazione spaziale della biosintesi proteica nella cellula eucariotica è stata studiata da più di cinquant'anni, quindi molti fatti sono già stati inclusi nei libri di testo. Secondo la visione classica, i trascritti di mRNA che codificano per proteine secrete e transmembrana sono tradotti da ribosomi associati alle membrane del reticolo endoplasmatico, mentre le proteine citoplasmatiche solubili sono sintetizzate su polisomi liberi.

Tuttavia, negli ultimi anni sono emersi nuovi dati, che hanno rivelato la traduzione selettiva di mRNA su mitocondri e plastidi, in prossimità di perossisomi ed endosomi, in vari granuli e al citoscheletro (rete di actina, filamenti intermedi di vimentina, microtubuli e centrosomi).

Ci sono anche dibattiti di lunga data sulla possibilità di sintesi proteica nel nucleo. La traduzione localizzata può essere determinata prendendo di mira i segnali nella proteina sintetizzata, le sequenze nucleotidiche nell'mRNA stesso o entrambi.

Con le proteine che legano l'RNA, molti trascritti possono essere assemblati in specifici condensati di RNA e formare particelle RNP, che possono essere trasportate da motori molecolari ai siti di traduzione attiva, formare granuli e provocare la separazione di fase liquido-liquido nel citoplasma, sia in condizioni normali condizioni e durante lo stress cellulare.

La traduzione di alcuni mRNA avviene in "fabbriche di traduzione" specializzate, assembliesome, transperoni e altre strutture necessarie per il corretto ripiegamento delle proteine, l'interazione con partner funzionali e la formazione di complessi oligomerici. La localizzazione intracellulare dell'mRNA ha un impatto significativo sull'efficienza della sua traduzione e presumibilmente determina la sua risposta allo stress cellulare.

Anche la compartimentazione degli mRNA e il meccanismo di traduzione svolgono un ruolo importante nelle infezioni virali. **Molti virus provocano la formazione di strutture intracellulari specifiche, fabbriche di virus, per la produzione delle loro proteine.** Qui esaminiamo i concetti attuali dei meccanismi molecolari di trasporto, localizzazione selettiva e traduzione locale di mRNA cellulari e virali, i loro effetti sul targeting e sulla topogenesi delle proteine e sulla regolazione della biosintesi proteica in diversi compartimenti della cellula eucariotica.

Particolare attenzione è rivolta ai nuovi approcci di biologia dei sistemi, fornendo nuovi spunti allo studio della traduzione localizzata. **Anche la compartimentazione degli mRNA e il meccanismo di traduzione svolgono un ruolo importante nelle infezioni virali. Molti virus provocano la formazione di strutture intracellulari specifiche, fabbriche di virus, per la produzione delle loro proteine.** Viene più volte ribadito il ruolo fondamentale raccordo svolto dal centrosoma

Dipartimenti di Biologia e Medicina, Università di Rochester

Gorbunova V et al.

The World Goes Bats: Living Longer and Tolerating Viruses.

Cell Metab. 2020 Jul 7;32(1):31-43.

Per secoli, la gente ha creduto che i pipistrelli possedessero poteri sinistri. Si pensa che i pipistrelli siano ospiti ancestrali di molti virus mortali che colpiscono gli esseri umani, tra cui Ebola, rabbia e, più recentemente, il coronavirus SARS-CoV-2. Tuttavia, i pipistrelli stessi tollerano questi virus senza effetti negativi. Il secondo potere che hanno i pipistrelli è la loro longevità. I pipistrelli vivono molto più a lungo dei mammiferi terrestri di dimensioni simili. Qui esaminiamo come la capacità dei pipistrelli di controllare l'infiammazione può contribuire alla loro longevità. I meccanismi sottostanti possono contenere indizi per lo sviluppo di nuovi trattamenti per le malattie legate all'età. Ora potrebbe essere il momento di usare la scienza per sfruttare i poteri segreti dei pipistrelli a beneficio dell'uomo.

