

06.11.21

La scoperta mostra che le cellule umane possono scrivere sequenze di RNA nel DNA

In una scoperta che sfida il dogma di lunga data in biologia, i ricercatori mostrano che le cellule di mammifero possono riconvertire le sequenze di RNA in DNA, un'impresa più comune nei virus rispetto alle cellule eucariotiche.

FILADELFIA – Le cellule contengono macchinari che duplicano il DNA in un nuovo set che va in una cellula appena formata. Quella stessa classe di macchine, chiamate polimerasi, costruisce anche messaggi RNA, che sono come note copiate dal deposito centrale del DNA delle ricette, in modo che possano essere letti in modo più efficiente nelle proteine. Ma si pensava che le polimerasi agissero solo in una direzione DNA in DNA o RNA. Ciò impedisce che i messaggi dell'RNA vengano riscritti nel ricettario principale del DNA genomico. Ora, i ricercatori della Thomas Jefferson University forniscono la prima prova che i segmenti di RNA possono essere riscritti nel DNA, il che potenzialmente sfida il dogma centrale della biologia e potrebbe avere ampie implicazioni che interessano molti campi della biologia.

"Questo lavoro apre le porte a molti altri studi che ci aiuteranno a comprendere il significato di avere un meccanismo per convertire i messaggi di RNA in DNA nelle nostre cellule", afferma [Richard Pomerantz](#), PhD, professore associato di biochimica e biologia molecolare presso la Thomas Jefferson University. "La realtà che una polimerasi umana può farlo con alta efficienza, solleva molte domande". Ad esempio, questa scoperta suggerisce che i messaggi RNA possono essere utilizzati come modelli per riparare o riscrivere il DNA genomico.



Il lavoro è stato pubblicato 11 giugno ° nella rivista [Science Advances](#).

Insieme al primo autore Gurushankar Chandramouly e ad altri collaboratori, il team del Dr. Pomerantz ha iniziato a studiare una polimerasi molto insolita, chiamata polimerasi theta. Delle 14 DNA polimerasi nelle cellule di mammifero, solo tre svolgono il grosso del lavoro di duplicazione dell'intero genoma per prepararsi alla divisione cellulare. I restanti 11 sono principalmente coinvolti nel rilevare e fare riparazioni quando c'è una rottura o un errore nei filamenti di DNA. La polimerasi theta ripara il DNA, ma è molto soggetta a errori e fa molti errori o mutazioni. I ricercatori hanno quindi notato che alcune delle "cattive" qualità della polimerasi theta erano quelle che condivideva con un'altra macchina cellulare, sebbene una più comune nei virus: la trascrittasi inversa. Come Pol theta, la trascrittasi inversa dell'HIV agisce come una DNA polimerasi, ma può anche legare l'RNA e rileggere l'RNA in un filamento di DNA.

In una serie di eleganti esperimenti, i ricercatori hanno testato la polimerasi theta contro la trascrittasi inversa dell'HIV, che è una delle meglio studiate nel suo genere. Hanno dimostrato che la polimerasi theta era in grado di convertire i messaggi dell'RNA in DNA, cosa che faceva così come la trascrittasi inversa dell'HIV, e che in realtà faceva un lavoro migliore rispetto alla duplicazione del DNA in DNA. La polimerasi theta era più efficiente e introduceva meno errori quando si utilizzava un modello di RNA per scrivere nuovi messaggi di DNA, rispetto alla duplicazione del DNA in DNA, suggerendo che questa funzione potrebbe essere il suo scopo principale nella cellula.

Il gruppo ha collaborato con il laboratorio del Dr. Xiaojiang S. Chen alla USC e ha utilizzato la cristallografia a raggi X per definire la struttura e ha scoperto che questa molecola era in grado di cambiare forma per accogliere la molecola di RNA più voluminosa, un'impresa unica tra le polimerasi.

"La nostra ricerca suggerisce che la funzione principale della polimerasi theta è quella di agire come trascrittasi inversa", afferma il dott. Pomerantz. "Nelle cellule sane, lo scopo di questa molecola potrebbe essere la riparazione del DNA mediata dall'RNA. Nelle cellule malsane, come le cellule tumorali, la polimerasi theta è altamente espressa e promuove la crescita delle cellule tumorali e la resistenza ai farmaci. Sarà emozionante comprendere ulteriormente come l'attività della polimerasi theta sull'RNA contribuisca alla riparazione del DNA e alla proliferazione delle cellule cancerose».

Questa ricerca è stata supportata dalle sovvenzioni NIH 1R01GM130889-01 e 1R01GM137124-01 e R01CA197506 e R01CA240392. Questa ricerca è stata anche supportata in parte da una sovvenzione della Tower Cancer Research Foundation. Gli autori non segnalano conflitti di interesse.

Riferimento articolo : Gurushankar Chandramouly, Jiemin Zhao, Shane McDevitt, Timur Rusanov, Trung Hoang, Nikita Borisonnik, Taylor Treddinick, Felicia Wednesday Lopezcolorado, Tatiana Kent, Labiba A. Siddique, Joseph Mallon, Jacklyn Huhn, Zainab Shoda, Ekaterina Kandrashkina, Jeremy M. Stark, Xiaojiang S. Chen e Richard T. Pomerantz, "Pol theta reverse trascrive l'RNA e promuove la riparazione del DNA modello RNA", [Science Advances](#), DOI: 10.1126/sciadv.abf1771, 2021.

Contatto per i media : Edyta Zielinska, 267-234-3553, edyta.zielinska@jefferson.edu