



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE
CORSO DI LAUREA IN SCIENZE BIOLOGICHE

**RNA GRANULES IN NEURONAL PLASTICITY AND DISEASE
GRANULI DI RNA NELLA PLASTICITÀ NEURONALE E NELLE
MALATTIE**

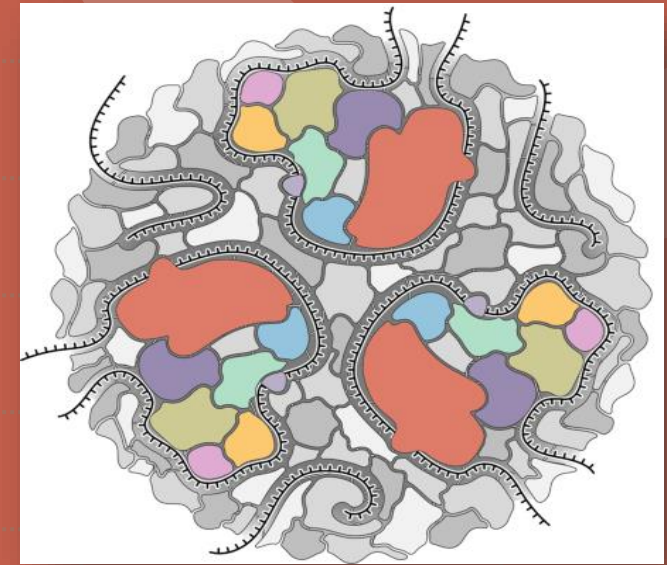
Tesi di Laurea di:
Maria Grazia di Girolamo

Anno Accademico: 2022-2023

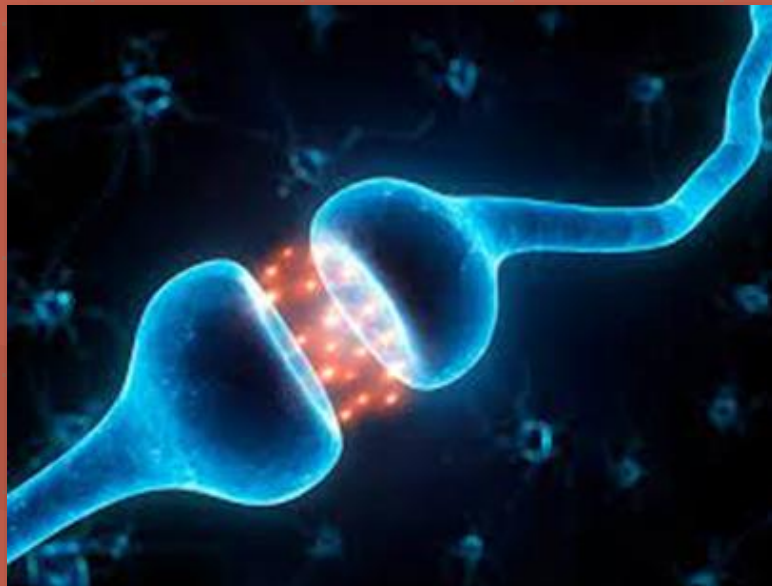
Docente Relatore:
Anna La Teana

COSA SONO I GRANULI DI RNA?

I granuli di RNA sono condensati biomolecolari" costituiti principalmente da RNA e proteine.



Stress granules, RNA-binding proteins and polyglutamine diseases: too much aggregation?
Published: 08 June 2021



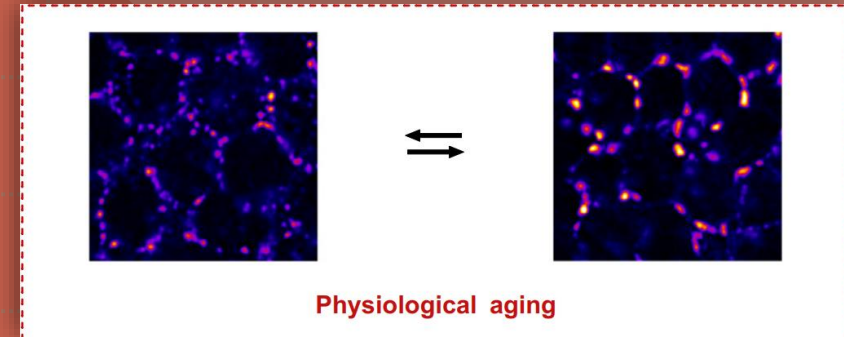
DOVE POSSIAMO TROVARE I GRANULI DI RNA?

I granuli di RNA sono strutture localizzate nei neuroni, cellule grandi e altamente compartimentate che maturano per stabilire migliaia di sinapsi specifiche e altamente dinamiche regolate da meccanismi cellulari locali e globali.

COME SI FORMANO I GRANULI DI RNA?

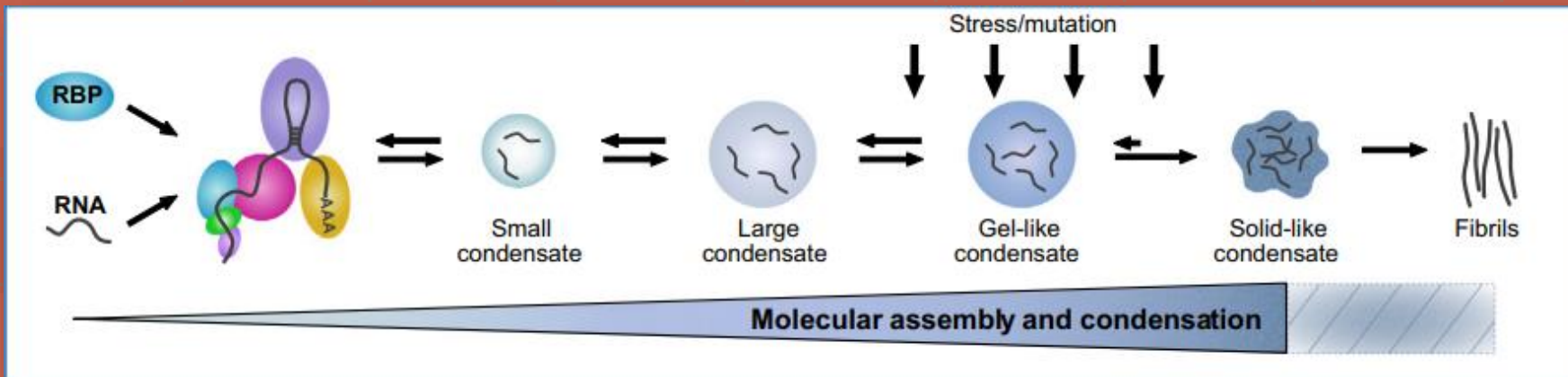
Si è proposto che i granuli di RNA si formino attraverso la separazione di fase. In questo processo, una popolazione omogenea di molecole solubili si demiscela per formare due fasi coesistenti:

- una fase densa che forma goccioline liquide arricchite di RNA e proteine
- una fase solubile meno concentrata.



RNA granules in neuronal plasticity and disease
Published: May 16 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.04.004>

La separazione di fase è un processo altamente reversibile che dipende dalla concentrazione delle molecole centrali che guidano la formazione di dense reti di interazione e dalla loro multivalenza.



L'immagine qui accanto illustra la condensazione fisiologica progressiva ma reversibile dei singoli componenti, come RBP e RNA, in condensati multimolecolari simili a liquidi che possono aumentare o diminuire di dimensioni.

LE VARIE TIPOLOGIE DI GRANULI DI RNA

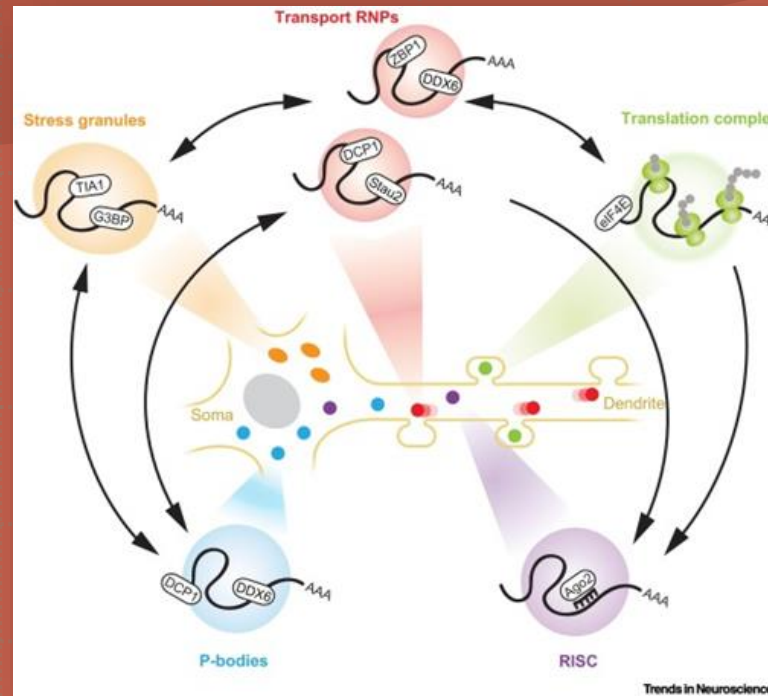
Esistono varie tipologie di granuli, costituiti anche da elementi comuni, proprio per questo sono in grado di interagire tra di loro, scambiandosi alcune componenti

P-BODIES

Sono quella tipologia di granuli coinvolti nella repressione della traduzione o/e nel decadimento dell'mRNA

STRESS GRANULES

Hanno la funzione di proteggere gli RNA da condizioni dannose, da qui la loro comparsa sotto stress.



RNA granules in neuronal plasticity and disease
Published: May 16 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.04.004>

RISC GRANULS

Sono granuli che trasportano gli RNA verso RISC che è un complesso con attività RNAsica

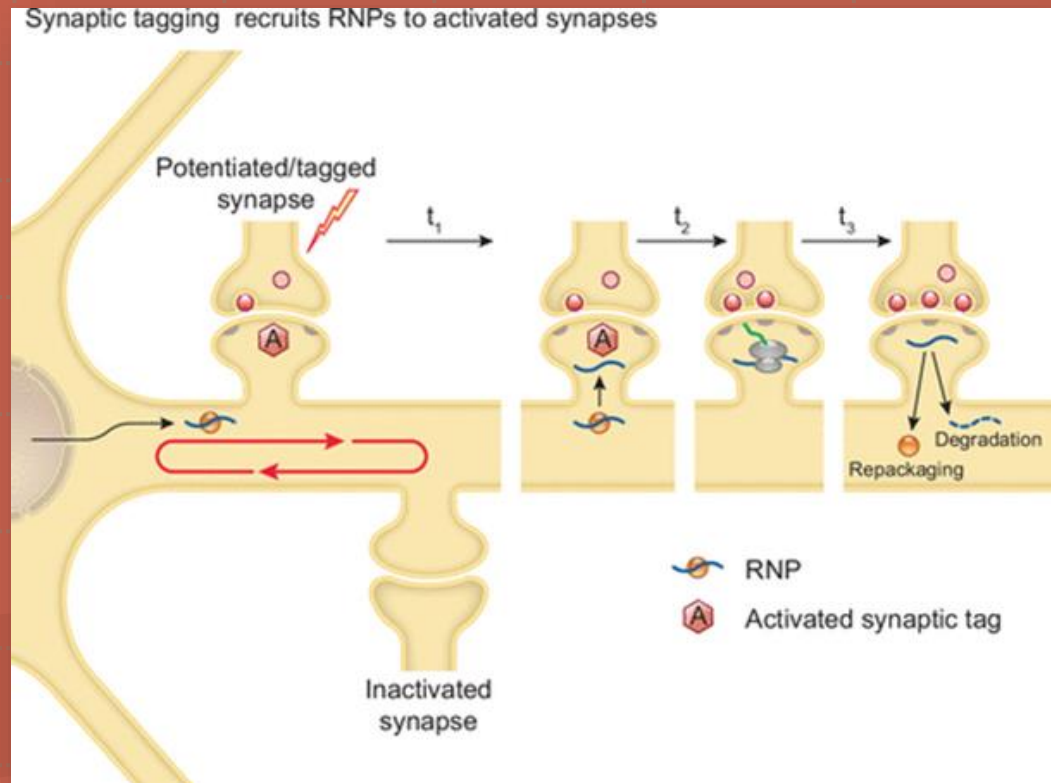
TRANSLATION COMPLEX

come dice il nome contengono proteine ed RNA utili alla traduzione

TRANSPORT RNPs

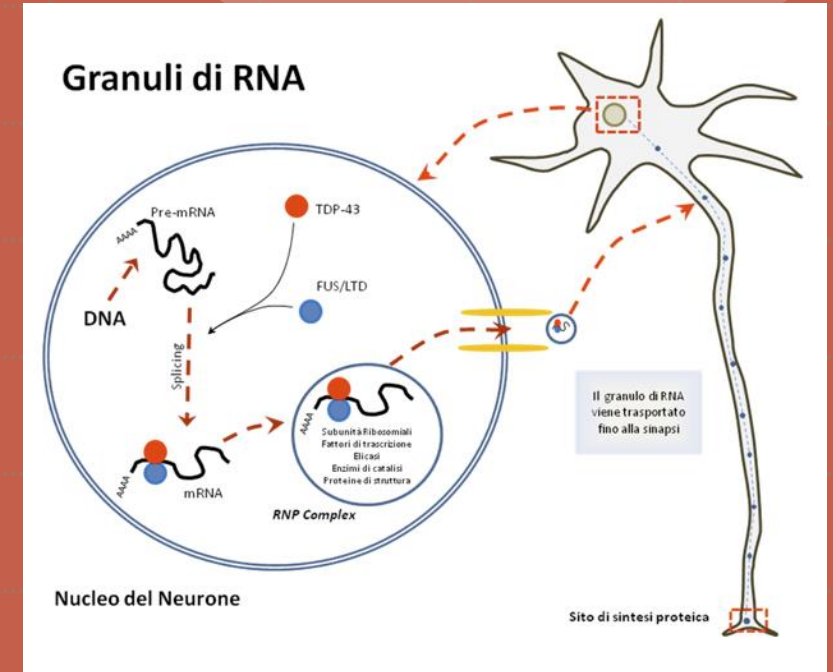
COME SI SPOSTANO I GRANULI DI RNA E COME I SUOI COSTITUENTI RAGGIUNGONO I SITI IN CUI SONO RICHIESTI?

Una volta assemblati, i granuli vengono trasportati con l'aiuto di proteine motrici molecolari lungo i microtubuli del citoscheletro fino alla loro destinazione finale.



RNA-binding proteins balance brain function in health and disease
07 JUNE 2021

Frey e Morris nel 1997 con la loro ipotesi di "etichettatura sinaptica", hanno proposto che l'attivazione delle sinapsi consenta la generazione di un tag che sequestra le proteine necessarie per il rimodellamento sinaptico.



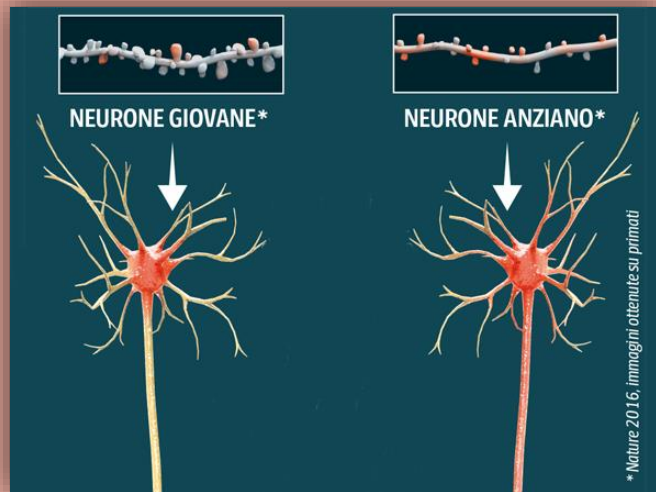
<http://www.ambulatorioslamonza.it/la-malattia-approfondimento>

Questo modello può essere applicato anche ai granuli essendo questi degli aggregati di RNP

FATTORI CHE INDUCONO IL RIMODELLAMENTO DEI GRANULI DI RNA

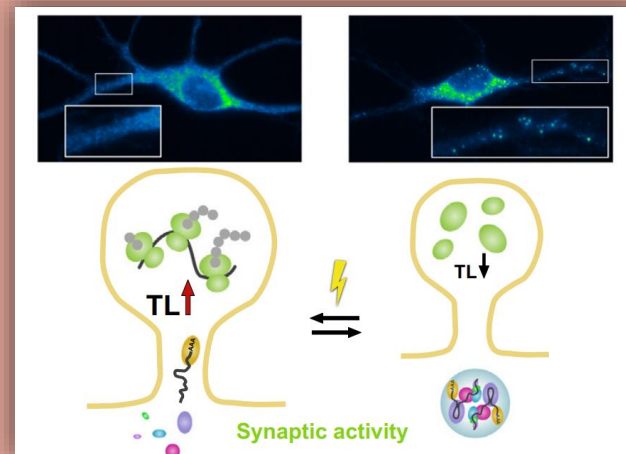
- **INVECCHIAMENTO E MATURAZIONE NEURONALE**

Nel corso della maturazione neuronale e dell'invecchiamento di tali cellule i granuli di RNA possono subire un rimodellamento che influisce sulla funzionalità e sulla plasticità del sistema nervoso.



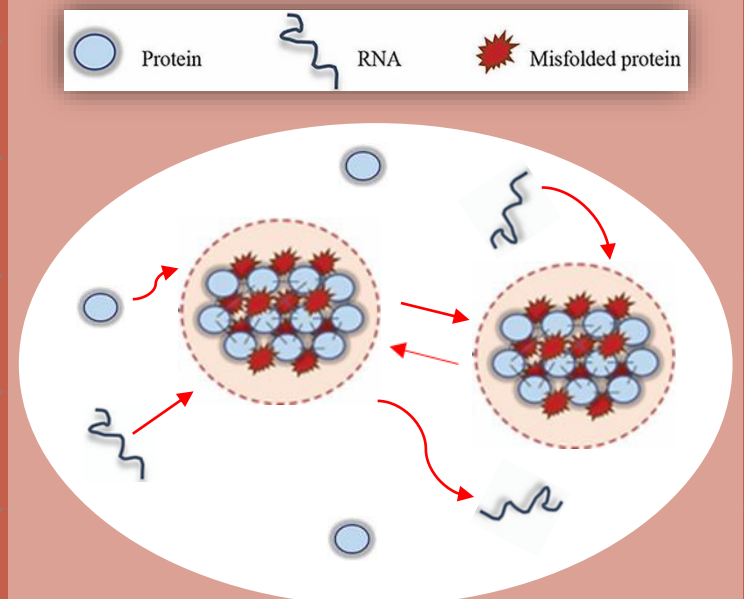
- **ATTIVAZIONE NEURONALE ACUTA**

L'attivazione neuronale acuta porta a cambiamenti rapidi, locali e specifici nelle reti di interazione dinamica alla base dell'assemblaggio del condensato RNP. Innesca una rapida decondensazione reversibile dei componenti RNP e il rilascio degli mRNA associati.



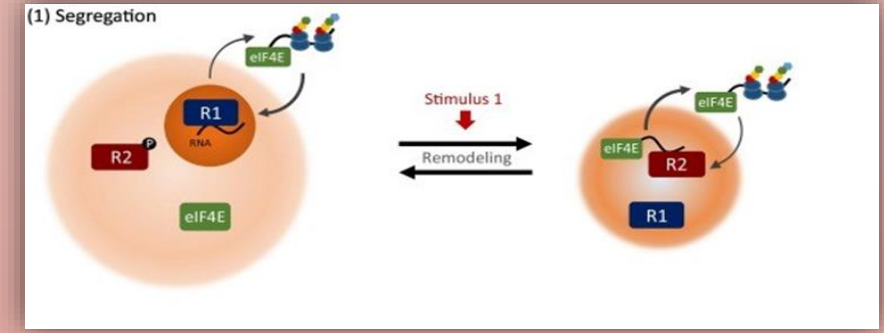
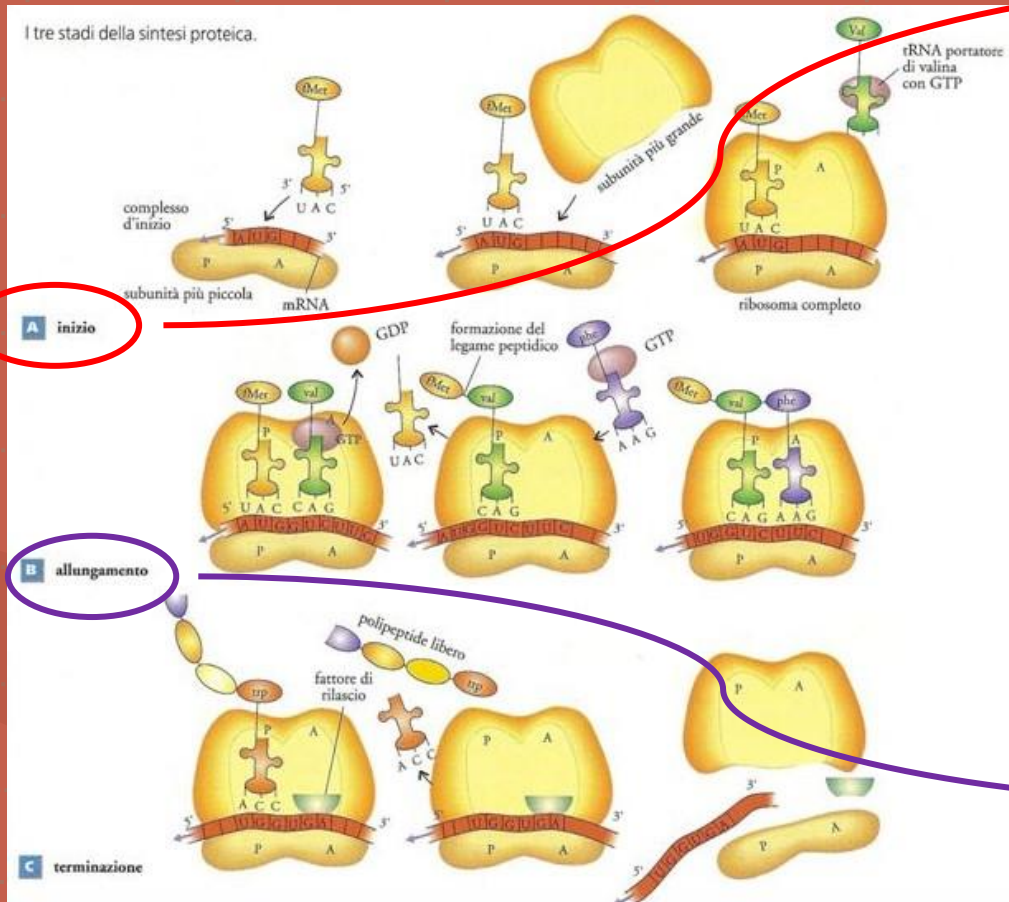
- **AMBIENTE CIRCOSTANTE**

I vari condensati di RNP sono in equilibrio dinamico con l'ambiente circostante. Le proteine e le molecole di RNA sono condivise e scambiate tra granuli e ambiente citoplasmatico.

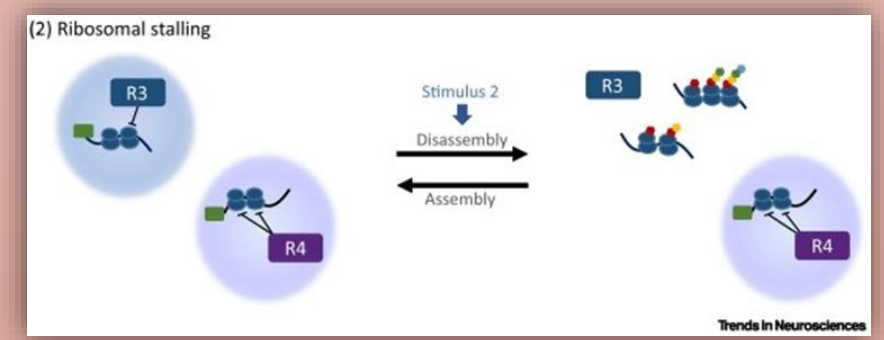


COME I GRANULI DI RNA SONO COINVOLTI NELLA TRADUZIONE?

I granuli di RNA riescono a governare anche il processo traduzionale deriva dalla loro capacità di decondensarsi a seguito di depolarizzazione neuronale. La decondensazione dei granuli incide sul rilascio di mRNA e proteine coinvolte nella plasticità sinaptica. Oppure granuli di RNA neuronale possono presentare al loro interno anche repressori della traduzione in grado di agire o direttamente sull'RNA o sui ribosomi.



Segregazione degli RNA e delle proteine repressive leganti l'RNA (R1, R2) lontano dai fattori di inizio della traduzione; in questo modo si blocca la traduzione finché uno stimolo non consente il rimodellamento dei granuli.



Stallo ribosomiale, dove i repressori (R3, R4) agiscono direttamente sui ribosomi così che la traduzione va ad essere bloccata nella fase di allungamento.

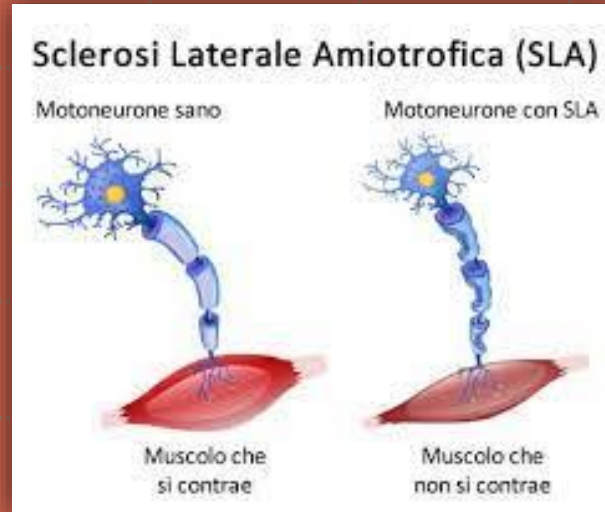
RNA granules in neuronal plasticity and disease
Published: May 16 2023
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.04.004>

RNA granules in neuronal plasticity and disease
Published: May 16 2023
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.04.004>

COINVOLGIMENTO DEI GRANULI DI RNA NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

LA SLA è una malattia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni ovvero le cellule del SNC che controllano la muscolatura volontaria.

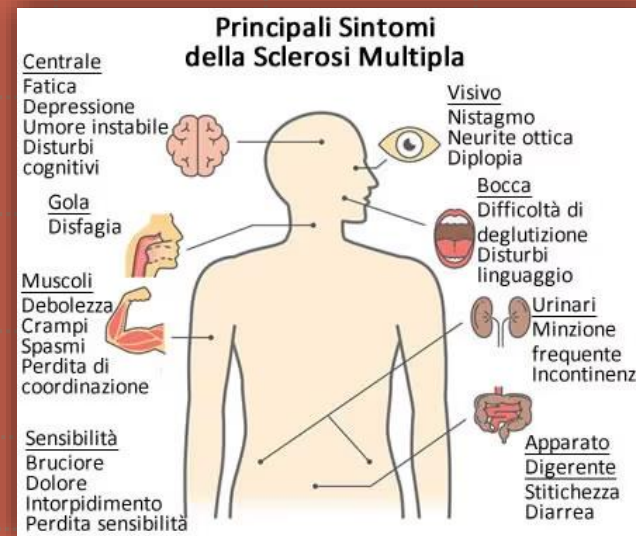
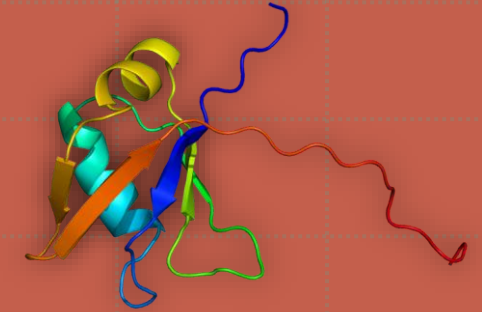
Le cause della SLA non sono state ancora identificate ma è comunque ormai accertato che sia una malattia multifattoriale, la cui insorgenza è determinata dall'interazione fra fattori genetici e ambientali. Risultano coinvolti diversi meccanismi patogenetici nella degenerazione dei motoneuroni nella SLA tra cui anche alcuni correlati anche alla formazione dei granuli di RNA.



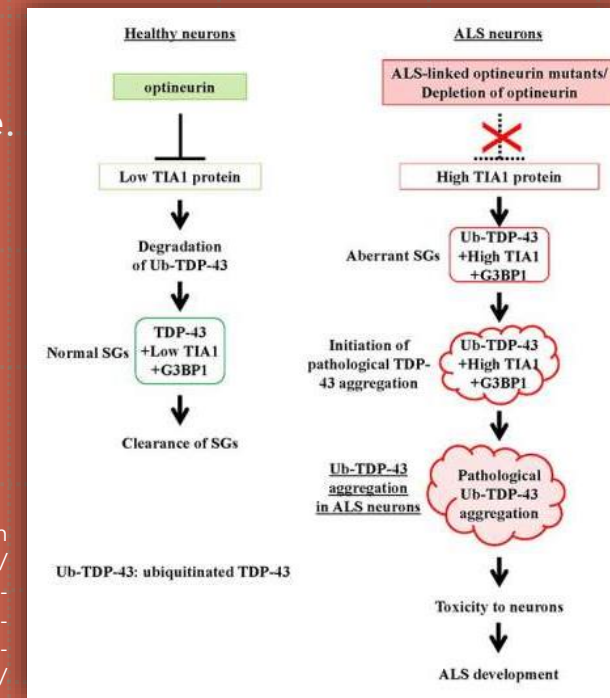
<https://www.stemcells21.com/it/als-stem-cell-treatment/>

LA TDP-43 codificata dal gene TARDBP, è una proteina altamente espressa a livello del sistema nervoso. La neurodegenerazione associata a TDP-43 potrebbe derivare da:

- Over-espressione in forma wild-type e in forma mutata.
- Perdita di funzioni nella forma mutata.
- Acquisizione di funzioni tossiche.
- Aggregazione proteica.
- Frammentazione e successiva aggregazione.



<https://www.edimagazine.it/sla-scoperto-il-ruolo-chiave-di-una-proteina/>



RIASSUNTO

I granuli di RNA sono strutture localizzate a livello neuronale costituite esclusivamente da RNA e proteine. Queste particelle RNP si formano mediante il processo della separazione di fase dove si ottengono appunto una fase densa ricca di RNA e proteine ed una fase solubile meno concentrata. Una peculiarità dei granuli di RNA è la loro capacità di assemblarsi e disassemblarsi in relazione ad eventi come: invecchiamento neuronale, influenza dell'ambiente circostante e attivazione neuronale acuta.

Il rimodellamento di tali strutture consente la liberazione o la rimozione dall'ambiente citoplasmatico di mRNA e proteine ed in questo modo questi granuli riescono ad essere coinvolti anche nel processo della traduzione.

Una delle varie tipologie di granuli di RNA sono i granuli da stress (SG) che si formano nei neuroni come conseguenza ad un evento stressogeno per le cellule. I SG si formano in seguito a stress ossidativo o aggregazione proteica in soggetti affetti da SLA, proprio perché il rimodellamento dei granuli può avere una correlazione anche con l'insorgere delle malattie neurodegenerative.

BIBLIOGRAFIA:

- [https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(23\)00104-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223623001042%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(23)00104-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223623001042%3Fshowall%3Dtrue)
- <https://www.nature.com/articles/s41467-021-27160-4>
- <https://rupress.org/jcb/article/209/1/73/38049/G3BP1-promotes-stress-induced-RNA-granule>
- <https://www.jneurosci.org/content/30/2/639.long>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3026736/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3811119/>
- https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00047.2019?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org
- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cpr.13086>