



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL' AMBIENTE

Corso di Laurea  
Scienze Biologiche

**RUOLO DEGLI ELEMENTI TRASPONIBILI NELL'EVOLUZIONE E REGOLAZIONE DEL GENOMA**

**ROLE OF TRANSPOSABLE ELEMENTS IN GENOME EVOLUTION AND REGULATION**

Tesi di Laurea di:  
Natasha Albanese

Docente Referente:  
Marco Barucca

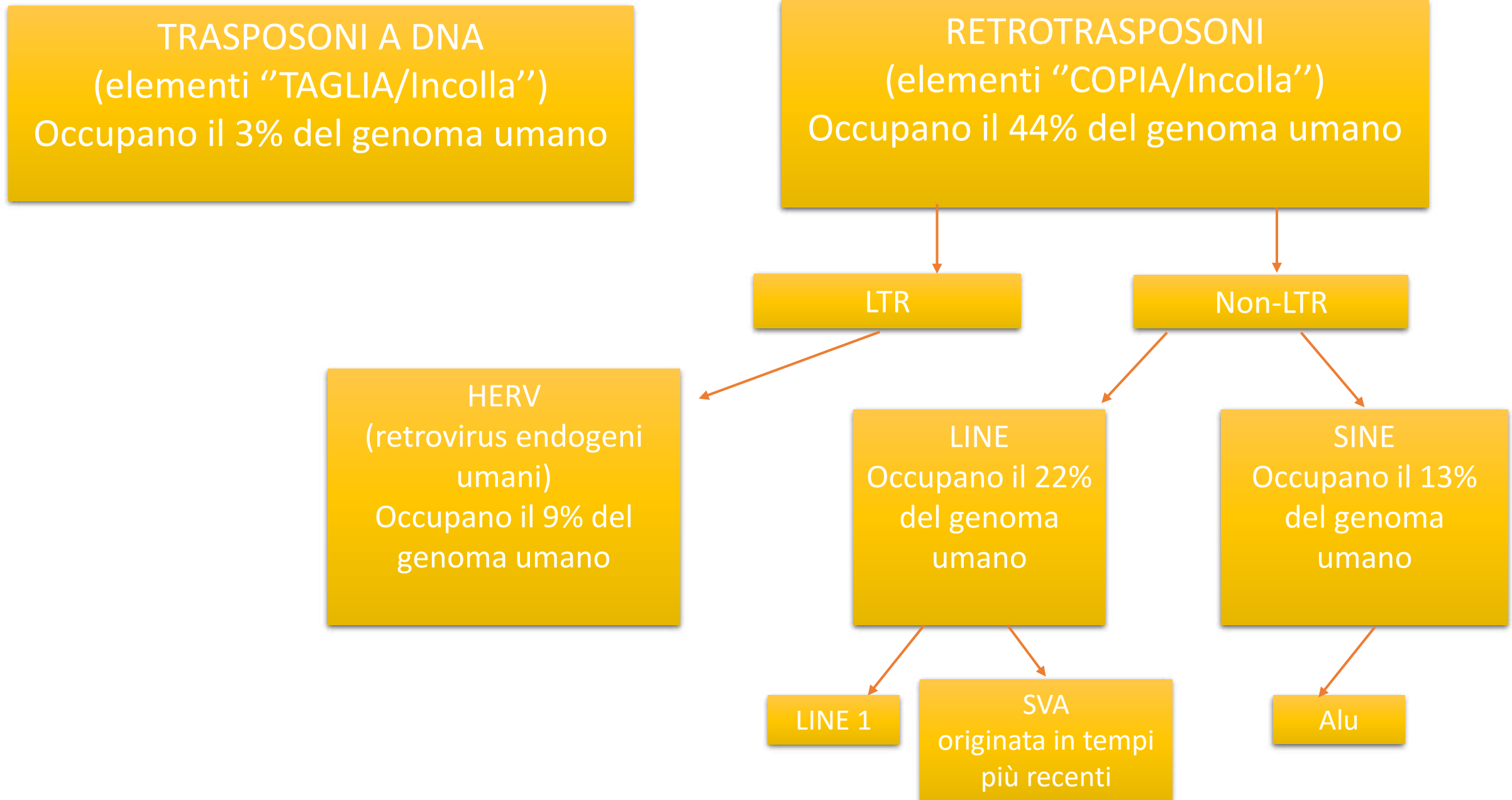
A.A. 2022/2023

# ELEMENTI TRASPONIBILI: elementi mobili e ripetitivi

Il genoma non è più considerato un oggetto fisso e inerte, ma una materia in continua evoluzione

- Classificazione
- Mobilità
- Meccanismo di trasferimento orizzontale
- Regolatori cellulari
- Organizzatori della tridimensionalità del genoma
- Deregolazione dei TE: malattie

# CLASSIFICAZIONE



# MOBILITÀ

## Meccanismo di retrotrasposizione di LINE1

(A). Un elemento LINE1 completo e competente per la retrotrasposizione viene trascritto dal suo promotore e codifica per le proteine ORF1 e ORF2.

(B). Nel citoplasma, ORF1 (viola) e ORF2 (rosa) appena tradotti si legano al loro mRNA di origine (rosso) per formare una particella ribonucleoproteica, RNP.

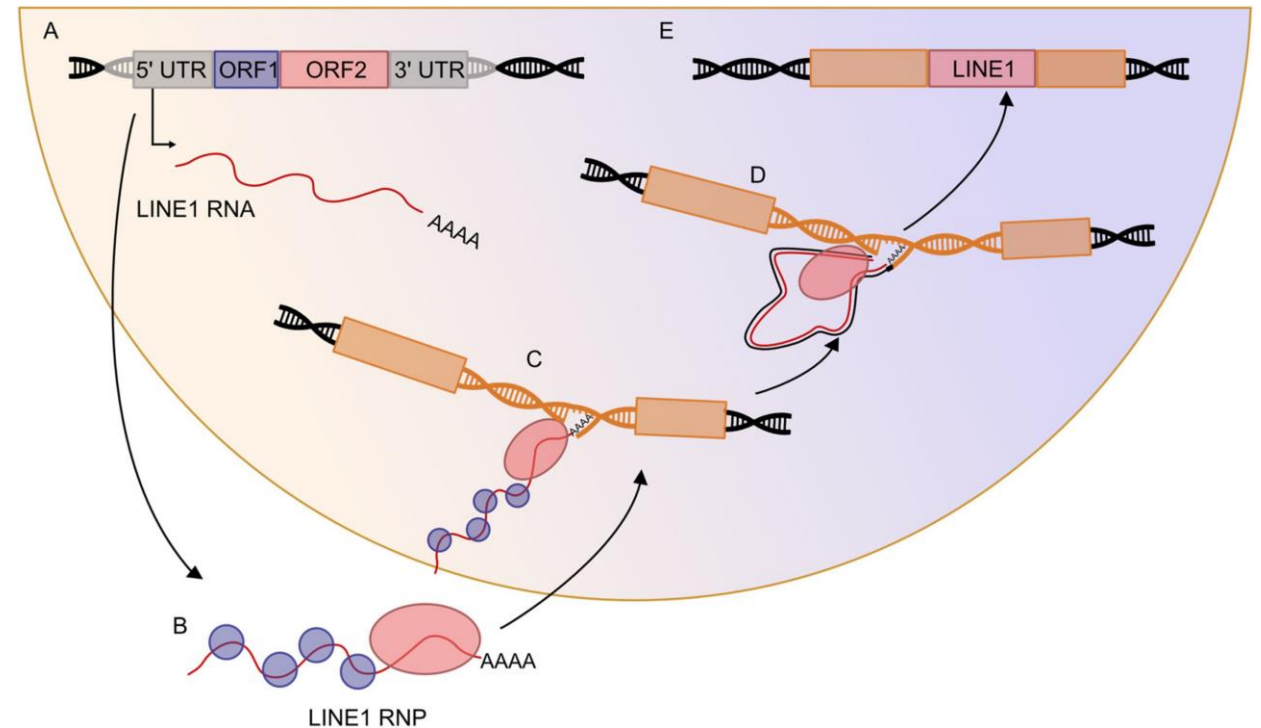
(C). Il complesso RNP entra nel nucleo dopo la mitosi e prende di mira una nuova regione genomica con la sequenza 5'-TTTT/AA-3', dove ORF2 taglia il DNA dell'ospite.

(D). ORF2 innesca la trascrizione inversa dell'elemento LINE1.

(E). L'integrazione di LINE1 può interrompere la sequenza codificante di un gene, dando luogo a un gene disfunzionale.

## Ciclo di mobilitazione degli HERV

- gli elementi HERV attivi devono essere dotati di geni gag, pol ed env e di LTR



# MACCANISMO DI TRASFERIMENTO ORIZZONTALE

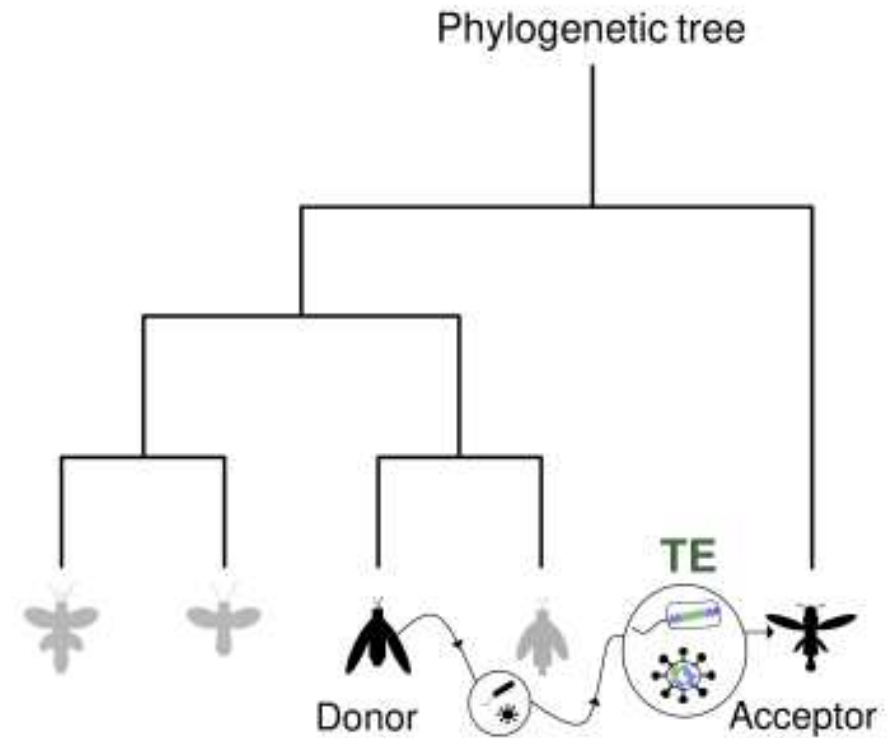
## PROBLEMI NELL'IDENTIFICAZIONE:

- incoerenza tra le filogenesi dell'ospite e dei TE
- elevata somiglianza dei TE in specie lontanamente imparentate
- distribuzione disomogenea dei TE tra le filogenie

## MEZZI DI TRASMISSIONE:

- VIRUS
- BATTERI ENDOSIMBIONTI
- EUCARIOTI

A



# Esempi del meccanismo di trasferimento orizzontale

## *Trasferimento orizzontale tra animali*

I **Baculovirus** sono una famiglia di virus infettanti artropodi

- L'artropode si nutre di un substrato infetto, per esempio una foglia con associati i **corpi di occlusione**. Queste strutture permettono la conservazione del capsido e del suo contenuto in un ambiente esterno al suo ospite. Esse sono formate da **poliedrina**, una proteina che sarà degradata solamente all'interno del tubo digerente dell'artropode, garantendo in questo modo un rilascio del capsido, in grado di garantire le massime chance di sopravvivenza al virus.
- Il virus comincia a infettare le cellule grazie alla glicoproteina **gp64**; tale proteina media l'infezione poiché è in grado di indurre la fusione della membrana cellulare con quella virale.
- Il virus, ormai penetrato nella cellula, trascrive il suo **DNA circolare** (simile al DNA plasmidico), il quale verrà poi tradotto dalla cellula ospite e darà inizio, successivamente, alla sintesi degli enzimi virali e alla riproduzione del virus.

## *Trasferimento orizzontale dalle piante agli animali*

Uno studio i cui risultati sono stati pubblicati 25 marzo 2021 ha descritto l'acquisizione, da parte di un insetto, di un gene proveniente da una pianta.

- Il gruppo di ricerca si è concentrato sull'insetto *Bamisia*. Questo insetto è particolarmente studiato perché è resistente a vari insetticidi, può farsi vettore di diversi virus delle piante e può nutrirsi anche di vegetali che per altri insetti sono tossici.
- Si tratta di un gene, chiamato **BtPMT1**, già riscontrato nelle piante che producono i glicosidi fenolici, e che le rende immuni agli effetti di questi composti.
- Non è ancora noto quando e in che modo il gene della pianta abbia raggiunto l'insetto, l'ipotesi è che sia stato un **virus** a "dare un passaggio" al gene. Il virus potrebbe aver attaccato la pianta, inglobato il gene, e questo sarebbe poi stato trasferito all'insetto che si nutre della pianta stessa. Poiché questo gene aumenta le possibilità dell'insetto di sopravvivere e riprodursi, il vantaggio conferito può essere il motivo evolutivo della sua conservazione.

# REGOLAZIONE CELLULARE

Sebbene la maggior parte dei TE esistano nei genomi moderni come fossili, essi contribuiscono ancora come sequenze regolatrici alla rete di regolazione trascrizionale della cellula

## Esempio dei TE come PROMOTORI:

- Il **gene dell'amilasi umana (AMY1C)**, la cui espressione è limitata al tessuto parotideo a causa di una sequenza retrovirale endogena (ERVA1C) che agisce come promotore tessuto - specifico.
- L'espressione endometriale della **prolattina deciduale (dPRL)** è regolata da due trasposoni a DNA, **MER20 e MER39**.
- Nello sviluppo del cancro, è stata descritta a fondo la riattivazione di TE-promotori criptici per regolare l'espressione diffusa di oncogeni.

## Esempio dei TE come ENHANCER:

- Nel pre-impianto e nell'interfaccia feto-materna, morfogenesi e differenziazione cellulare.
- Sono stati descritti enhancer derivati da HERV che regolano geni coinvolti nello sviluppo della placenta e nella morfogenesi della ghiandola mammaria.
- Gli enhancer derivati da TE agiscono nello sviluppo di strutture specifiche dei mammiferi, come la neocorteccia e il patterning dei neuroni del prosencefalo.
- Nella regolazione dei geni circadiani, dove SINE2 specifici per i murini, chiamati RSINE1, sono siti di legame per i regolatori circadiani (come BMAL1, CLOCK).

# REGOLAZIONE CELLULARE

Sebbene la maggior parte dei TE esistano nei genomi moderni come fossili, essi contribuiscono ancora come sequenze regolatrici alla rete di regolazione trascrizionale della cellula

## Esempio dei TE come SITI DI SPLICING ALTERNATIVO:

- L'evoluzione della perdita della coda negli ominidi è dovuta a un'inserzione AluY nel gene TBXB che ha dato origine a un'isoforma a splicing alternativo sufficiente per il fenotipo di perdita della coda degli ominidi moderni
- LINE evolutivamente giovani sono repressive e reclutano MATR3, PTBP1 e HNRNPM, impedendo lo splicing criptico delle regioni introniche
- Le LINE più vecchie hanno maggiori probabilità di perdere i siti di legame delle proteine repressive di splicing e vengono splicite come esoni in modo tessuto-specifico

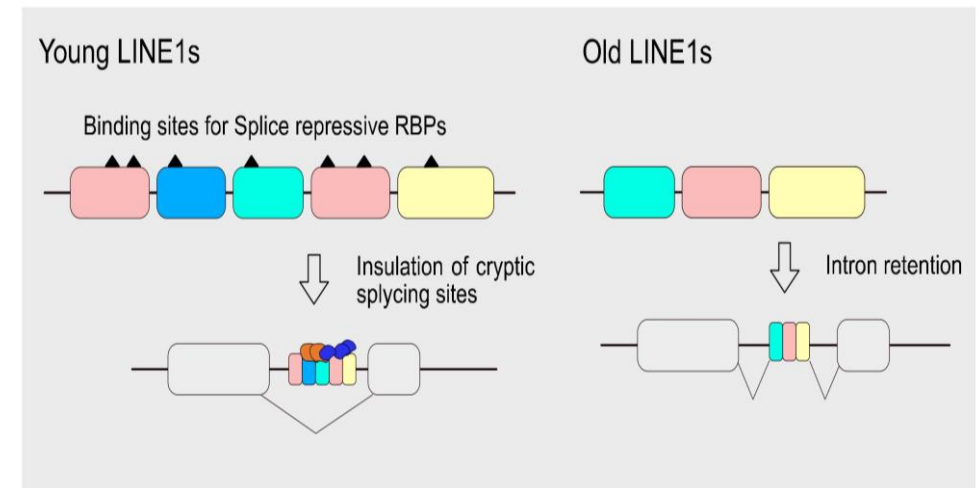
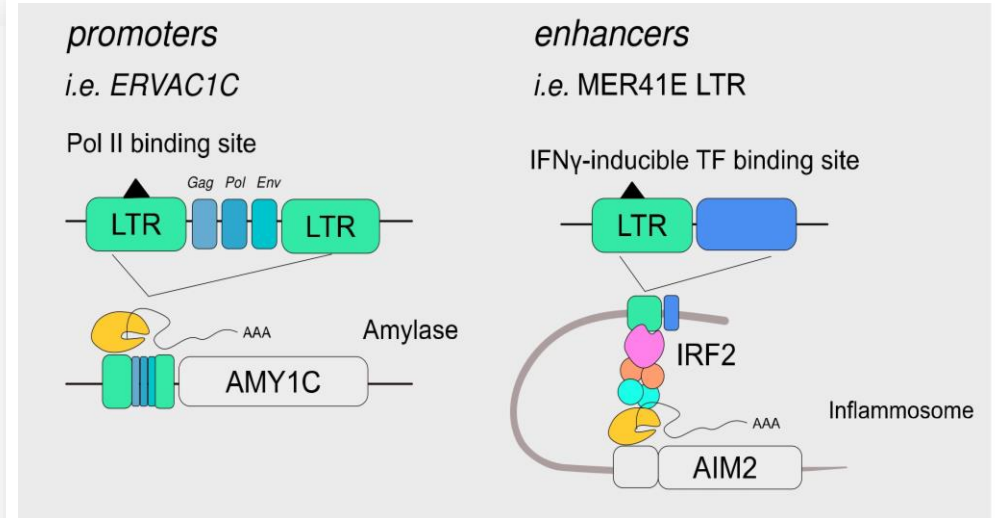
## Esempio dei TE nella TRASCRIZIONE:

Può generare nuovi RNA non codificanti e RNA chimerici, sia in senso che in antisenso; ma può anche essere parte di uno specifico programma di sviluppo in cui le trascrizioni contenenti TE svolgono importanti funzioni regolatorie.

- È stato scoperto che l'RNA trascritto da LINE1 regola attivamente l'espressione genica nelle cellule staminali embrionali (ESC), promuovendo l'uscita dallo stadio di 2 cellule e l'autorinnovamento delle ESC
- Nelle cellule umane adulte, si è visto che i linfociti T in fase di quiescenza accumulano nuove varianti di trascritto generate dallo splicing di LINE1 intronico, evolutivamente vecchio, per mantenere in pausa l'espressione di geni necessari per l'attivazione delle cellule T



- Regolazione di AMY1C dovuta all'inserimento del retrovirus endogeno ERVA1C che agisce come **promotore** tessuto-specifico (a sinistra),
- MER41 porta sequenze di consenso per i fattori di trascrizione e agisce come **enhancer**, reclutando IRF2 per innescare l'assemblaggio di AIM2 (a destra)
- I giovani elementi LINE1 ospitano sequenze di consenso per RBP **repressive-splice** (a destra),
- I vecchi LINE1 evolutivi hanno una maggiore probabilità di essere intronizzati e di generare isoforme di **splicing alternative** (a sinistra).



# ORGANIZZAZIONE TRIDIMENSIONALE DEL GENOMA

I TE si sono evoluti per contribuire al **ripiegamento del genoma**.

- Ci sono elementi regolatori del DNA (gli isolatori) che, attraverso il legame con CTCF e coesina, organizzano la cromatina eucariotica bloccando le interazioni enhancer-promoter ed esercitando un'attività di barriera che favorisce l'instaurarsi di domini topologici associativi (TAD).

I TE possono orchestrare temporaneamente l'**accessibilità e l'organizzazione** del genoma attraverso i loro RNA trascritti

- I trascritti TE altamente abbondanti si localizzano nell'eucromatina dei nuclei in interfase, rivelando un ruolo strutturale di questi RNA nel preservare l'accessibilità della cromatina.
- La regolazione temporale dell'espressione di LINE1 è essenziale nella regolazione dell'accessibilità della cromatina durante la progressione dello sviluppo nei primi embrioni di topo.

I trascritti derivati dai TE svolgono un ruolo **nell'organizzazione tridimensionale del genoma**.

- Le SINE trascritte sono sufficienti a stabilire **domini genomici funzionali** distinti nello sviluppo dei mammiferi
- La distribuzione dei TE in diversi compartimenti della cromatina è coerente con la funzione del gene ospite.

Diverse ipotesi sostengono che l'eterocromatina si sia evoluta come meccanismo di difesa dell'ospite per silenziare l'attività dei TE, dove i TE sono impalcature per la formazione di condensati.

# DEREGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE DEI TE

La retrotrasposizione può essere dannosa per l'organismo ospite per sua capacità di introdurre mutazioni e ricombinazioni, di conseguenza il genoma ospite deve ridurre al minimo le nuove inserzioni attraverso:

- **METILAZIONE DEL DNA**
- **DEPOSIZIONE DI MARCHI ISTONICI REPRESSIVI**
- **piRNA**

Più recentemente, l'espressione incontrollata dei TE è stata collegata a diverse malattie:

- **EMOFILIA:** nel gene del fattore VIII della coagulazione, dove un'inserzione LINE1 nell'esone 14 causa l'emofilia A
- **SINDROME DI WALKER-WARBURG:** deriva dall'inserzione di Alu nel gene POT1
- **MALATTIA GRANULOMATOSA CRONICA:** deriva dall'inserzione di LINE1 nel gene CYBB
- **CANCRO:** le inserzioni de novo di LINE1 si riscontrano frequentemente in molti tipi diversi di cancro
- **MALATTIE AUTOIMMUNI:** dipendono dall'accumulo aberrante di acidi nucleici derivati dalle TE

# CONCLUSIONI

- Dalla prima volta che sono stati scoperti da Barbara McClinton agli ultimi decenni, sono stati pubblicati importanti studi che hanno contribuito notevolmente a scoprire le funzioni nascoste dei TE
- Abbiamo passato in rassegna le più importanti scoperte sui TE, infatti essi sono implicati nella diversificazione inter e intra-specie, hanno plasmato i genomi degli organismi ospiti nella loro attuale dimensione e organizzazione
- Tuttavia lo studio di questo genoma presenta ancora delle limitazioni, che sarà risolto con il miglioramento delle tecnologie che porterà a dei progressi anche nel campo della medicina

# Riassunto

---

- Il genoma non è più considerato un oggetto fisso e inerte, ma un oggetto in continua evoluzione e adattamento
- Gli elementi trasponibili possono essere divisi in trasposoni a DNA e retrotrasposoni
- Gli elementi trasponibili sono capaci di spostarsi e inserirsi in diverse posizioni del genoma, sia sulla stessa molecola di DNA che tra molecole distinte.
- I TE sono in grado di colonizzare i genomi degli ospiti sfruttando il trasferimento orizzontale dei trasposoni (HTT). Il trasferimento orizzontale (HT) si riferisce al trasferimento di materiale genetico in assenza di riproduzione asessuata o sessuale. Questo trasferimento genetico può anche attraversare i confini interspecifici.
- I TE hanno diversi ruoli funzionali all'interno del genoma, per esempio sono: promotori, enhancer, siti di legame dei fattori di trascrizione, siti di splicing.
- L'evoluzione dei TE ha contribuito al ripiegamento di ordine superiore del genoma. Inoltre, i TE possono orchestrare temporaneamente l'accessibilità e l'organizzazione del genoma attraverso i loro RNA trascritti.
- I TE, se strettamente regolati, possono far parte di specifici programmi di sviluppo, contribuendo alla plasticità del genoma cellulare e alle diversificazioni funzionali. Quando la stretta e precisa regolazione dell'espressione e della mobilizzazione dei TE viene meno, può portare e contribuire a diversi stati patologici, come accade nel cancro, nelle malattie del neurosviluppo, nell'invecchiamento e nelle patologie di origine infiammatoria.

# Bibliografia

---

- ARTICOLO: Transposable Elements Co-Option in Genome Evolution and Gene Regulation, 2023
- <https://www.microbiologiaitalia.it/virologia/baculovirus-flagello-insetti-ed-utile-strumento-biologi/>
- <https://wonderwhy.it/ecco-il-primo-trasferimento-genico-noto-dalla-pianta-a-un-organismo-animale/>
- <https://pikaia.eu/evolvere-senza-cambiare/>
- Libro: Biologia dei microrganismi, Autori: Gianni Dehò e Enrica Galli, 2018