



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze biologiche

**POLIADENILAZIONE ALTERNATIVA:
L'IMPORTANZA DELLA VARIAZIONE DELLA LUNGHEZZA DEL TRASCritto
IN CONDIZIONI FISILOGICHE E PATOLOGICHE**

ALTERNATIVE POLYADENYLATION: AN ENIGMA OF TRANSCRIPT LENGTH
VARIATION IN HEALTH AND DISEASE

Tesi di Laurea di:
di:

Marah Wafa

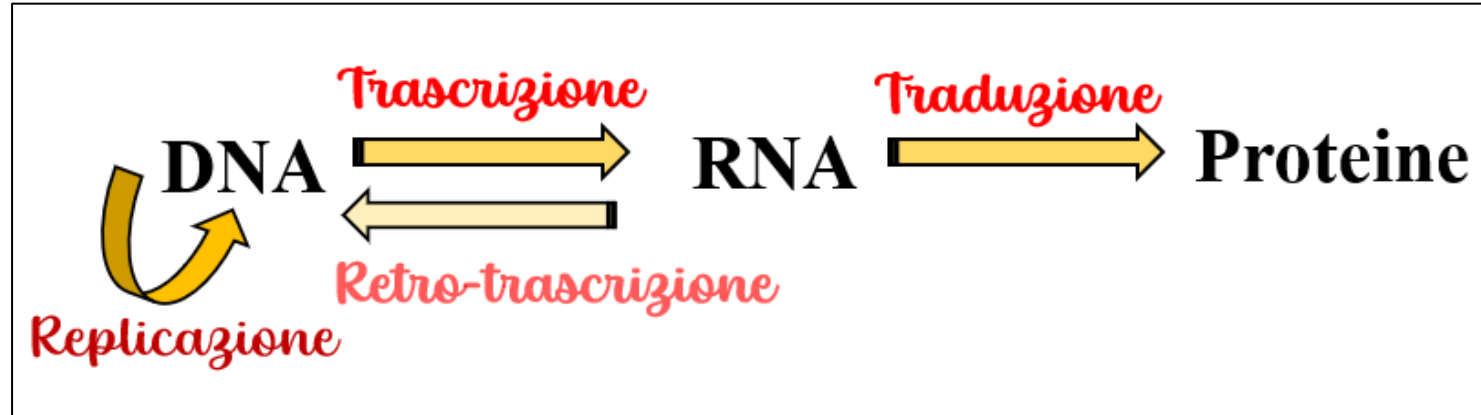
Docente Referente
Chiar.mo Prof.

Anna La Teana

Sessione Autunnale

Anno Accademico 2021/2022

Espressione Genica

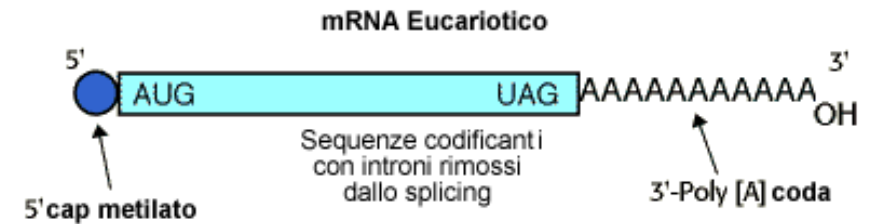


→ TRASCRIZIONE

→ **MATURAZIONE dell'mRNA**

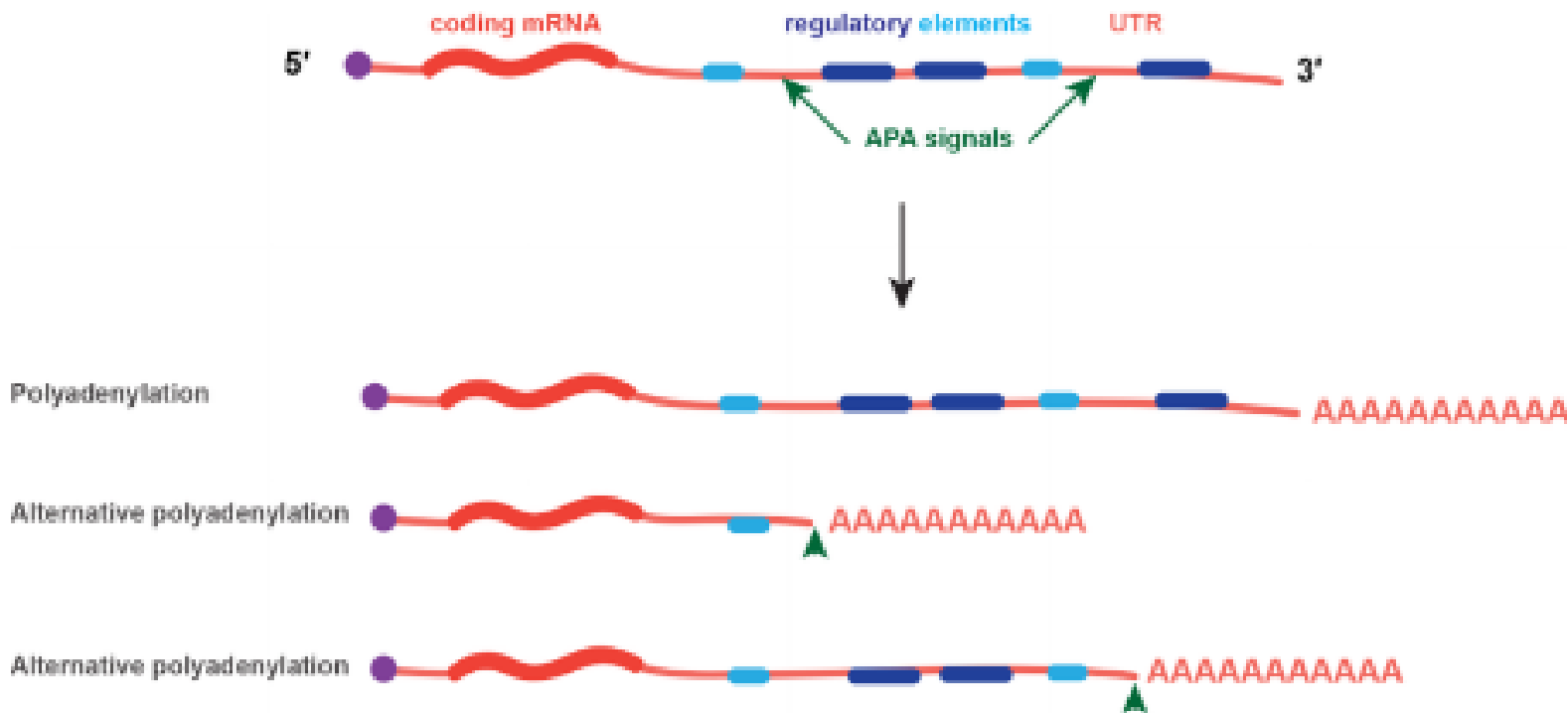
→ TRADUZIONE

- Capping (5')
 - Splicing
 - Poliadenilazione (3')
- Poliadenilazione Alternativa



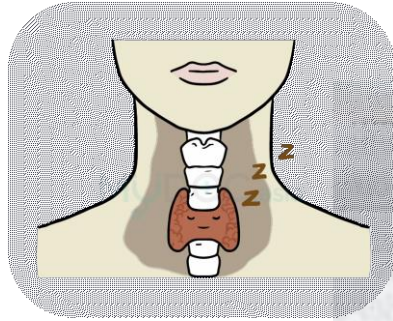
Poliadenilazione Alternativa (APA)

⇒ meccanismo di regolazione genica



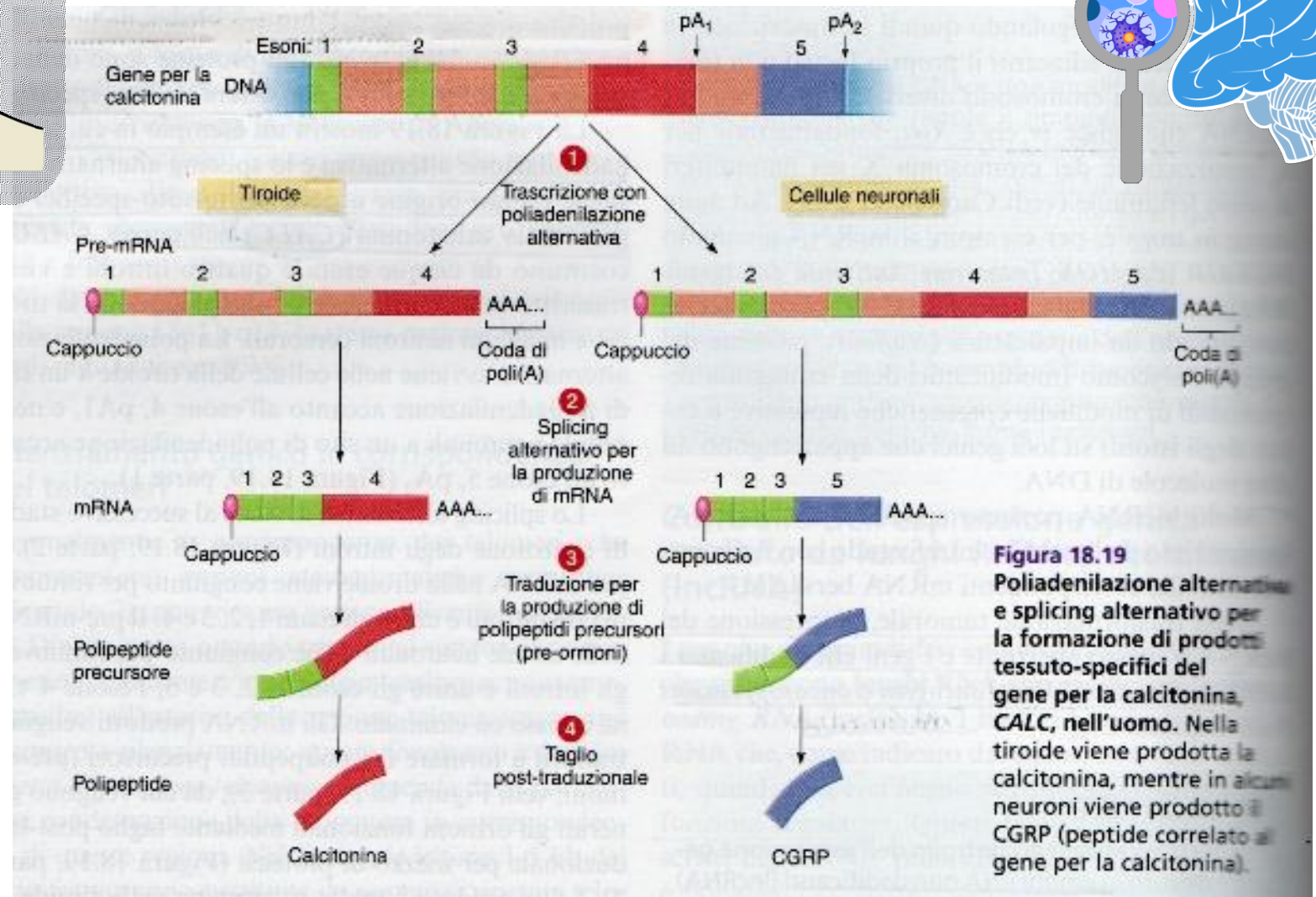
Siti di poliadenilazione alternativa (PA sites) di molti pre-mRNA vengono utilizzati per produrre trascritti con estremità 3'-UTR di lunghezza diversa (polimorfismi).

L'APA può produrre proteine isoforme, differenti dal trascritto primario, la cui sintesi è tessuto specifica.



Stesso gene di partenza ma prodotti proteici finali tessuto-specifici differenti, sia strutturalmente che funzionalmente.

CAUSA: selezione di siti di poliadenilazione e di splicing alternativi.



Differenze di utilizzo del sito APA a seconda del contesto cellulare di ciascun gene analizzato

Specificità tissutale in cui risulta implicata la poliadenilazione alternativa nel caso di cellule adulte di *Drosophila*.

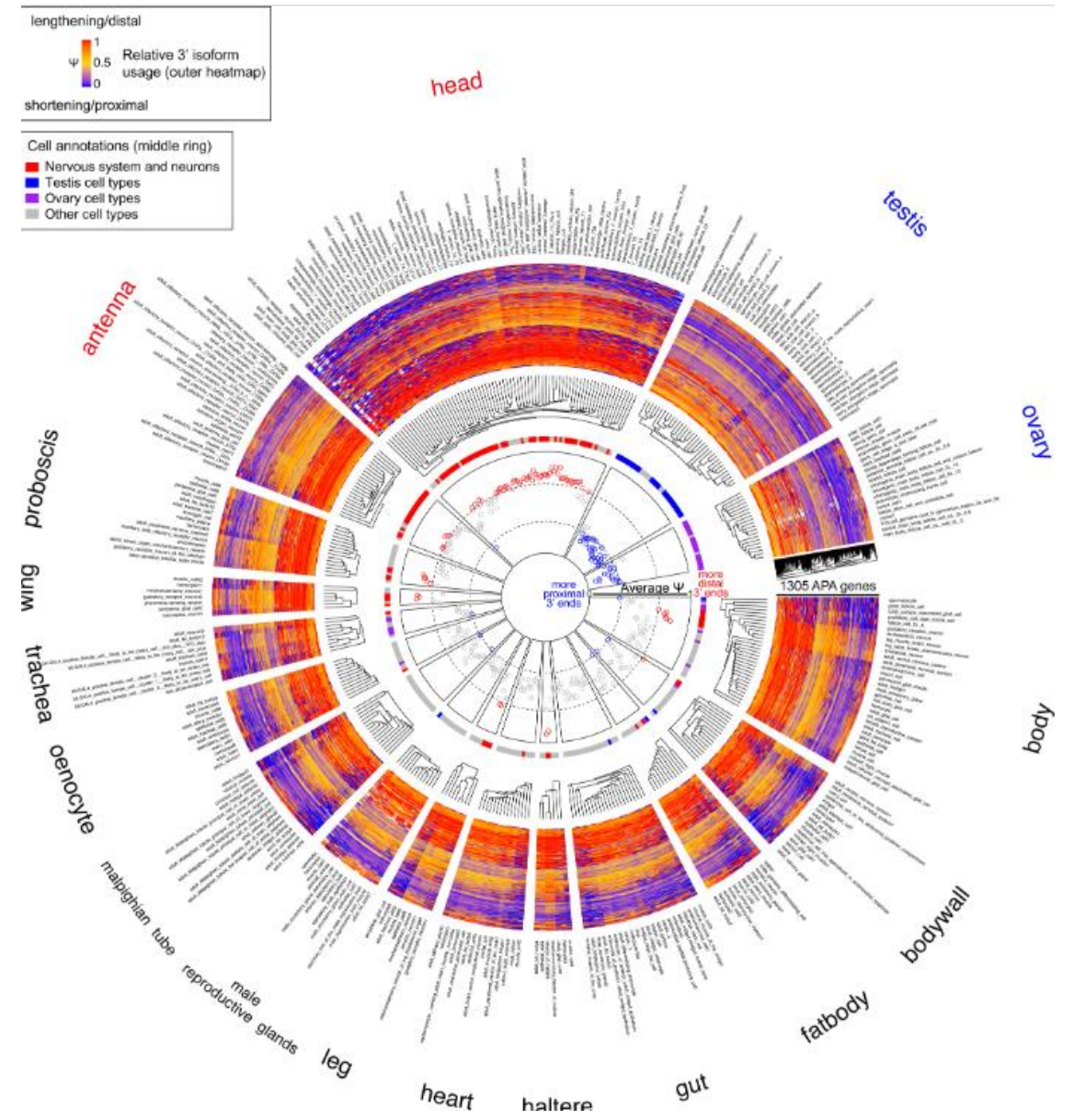
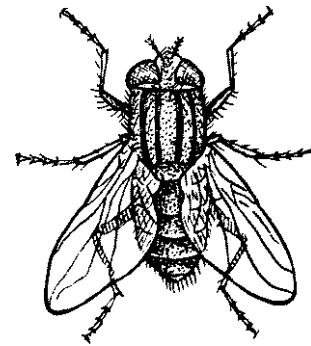
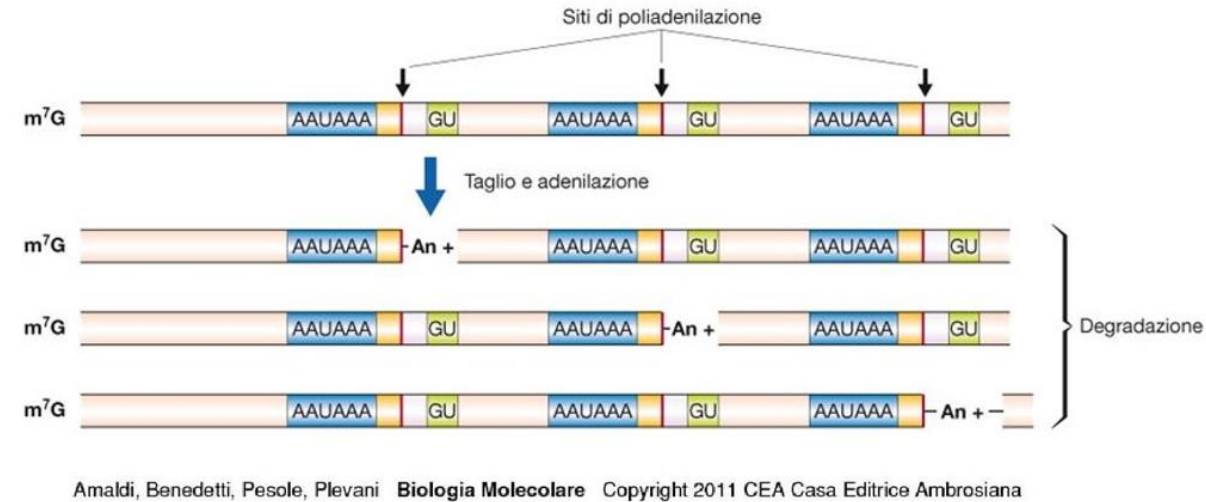


Fig. 2: Summary of global 3' UTR utilization across ~250 *Drosophila* cell types. (Diverse cell-specific patterns of alternative polyadenylation in *Drosophila*, NATURE COMMUNICATIONS, 13 september 2022) <https://www.nature.com/articles/s41467-022-32305-0>

Siti PA per APA

Il pre-mRNA è costituito da più siti PA, in base alla cui posizione vengono distinti principalmente in due grandi gruppi:



UTR-APA

(i più diffusi)

- siti PA nella regione 3'-UTR
- isoforma UTR-APA altera la lunghezza del trascritto ma mantiene la struttura primaria della proteina in seguito alla traduzione.



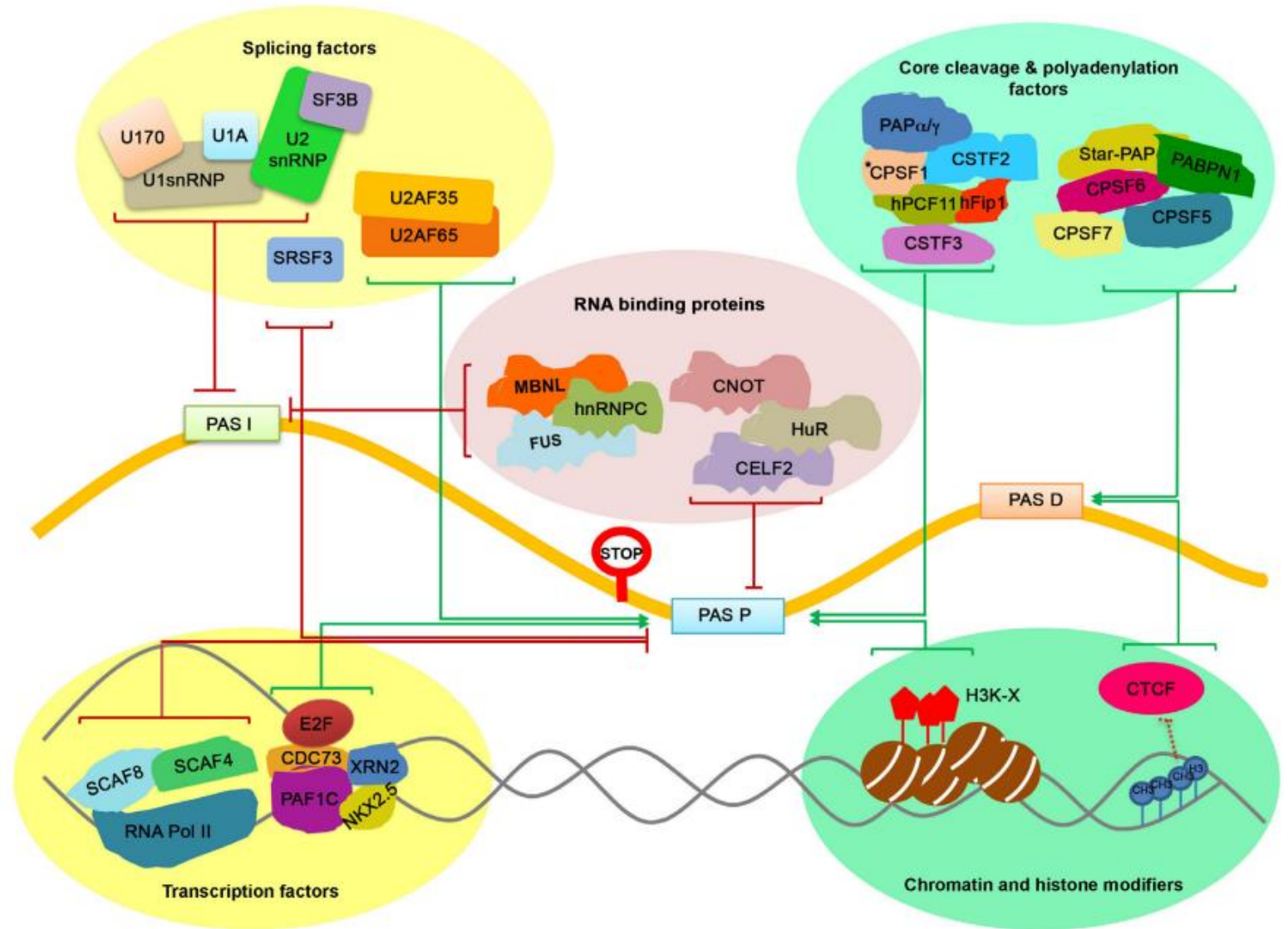
CR-APA

- siti PA a monte di un esone terminale nella regione codificante o nella regione intronica
- isoforma CR-APA altera la struttura primaria della proteina e di conseguenza anche la rispettiva funzione, generando **proteine troncate**.

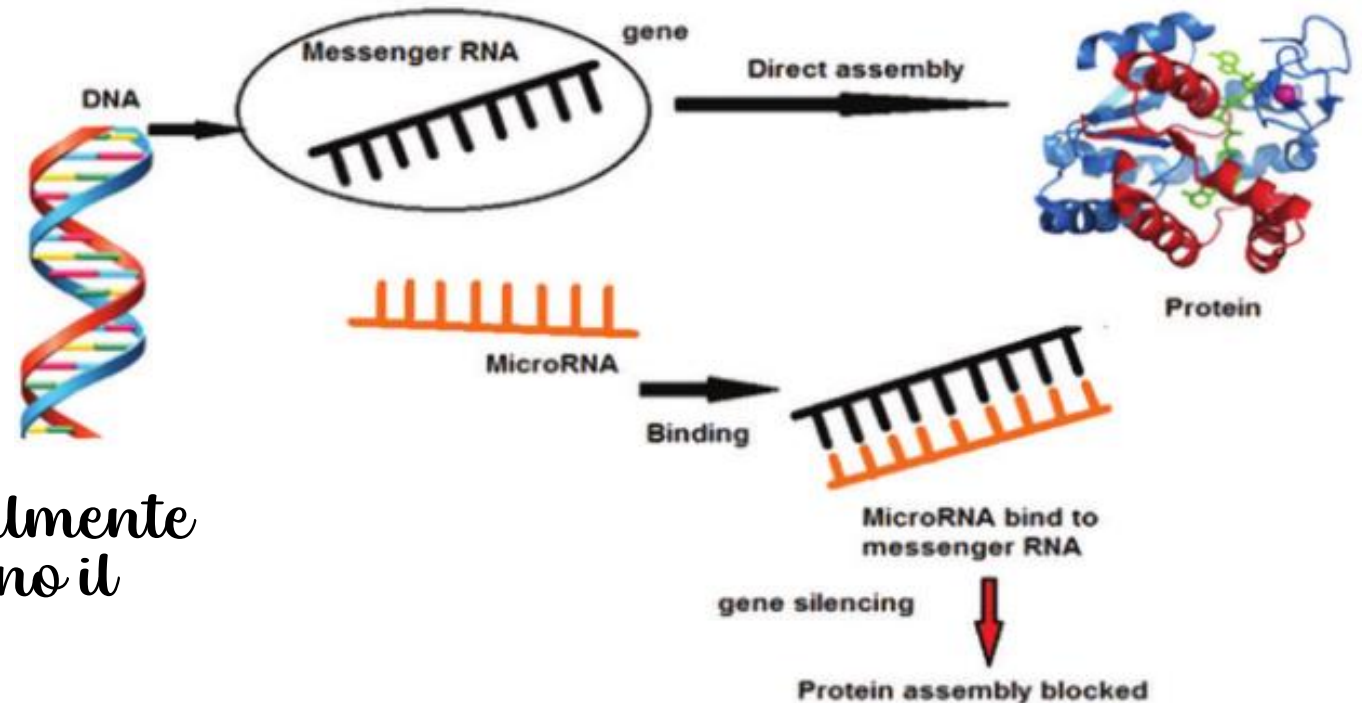
Fattori generali che regolano la selezione del sito PA

RICONOSCIMENTO:
→ sequenza esamerica del **segnale PA**
→ elementi cis circostanti

segnali patologici possono guidare la selezione dei siti PA tramite regolatori APA, eventualmente attivati da promoting factors prossimali e distali.

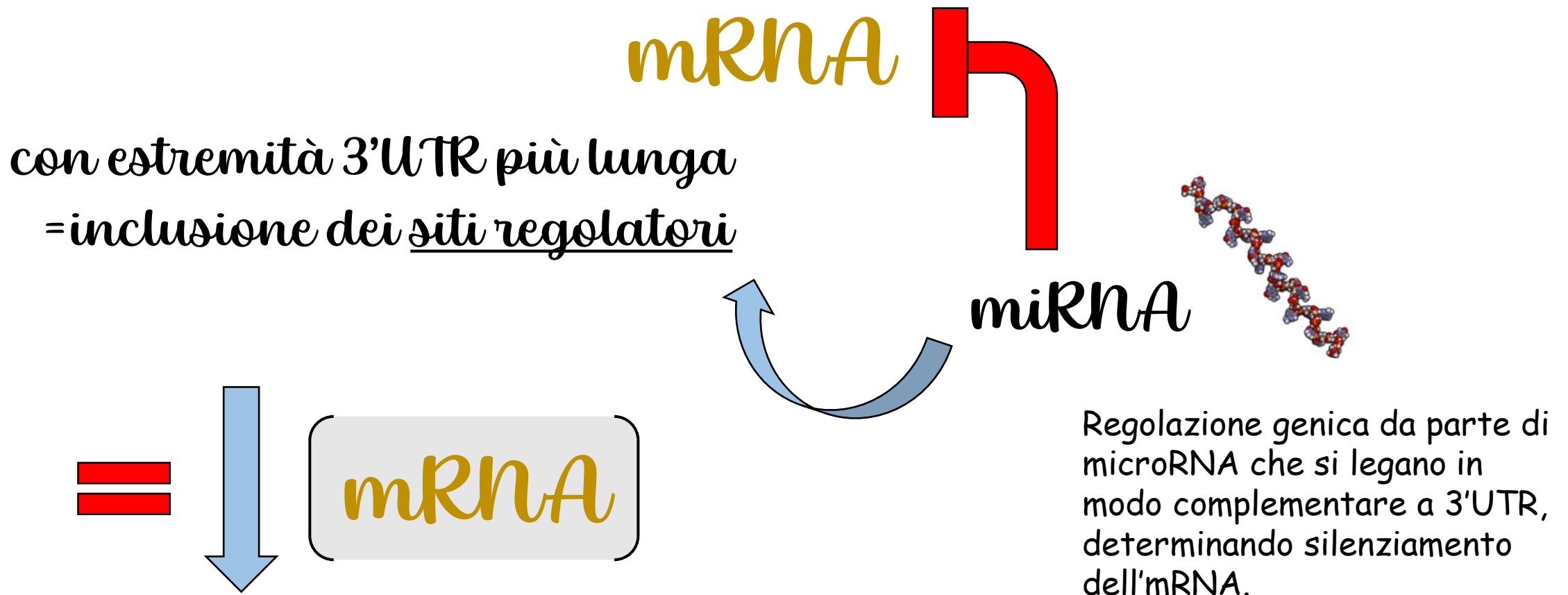


- La sequenza del segnale PA e gli elementi cis circostanti sono fondamentali per il riconoscimento del sito PA e la selezione da parte dei fattori del core del CPA (Cleavage and Polyadenylation complex).
- La posizione di un sito PA influisce sulla lunghezza del trascritto e sul potenziale di codifica di un mRNA.



I segnali di regolazione eventualmente coinvolti nel processo determinano il prodotto finale

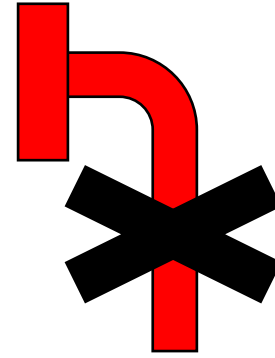
L'APA influenza i livelli di [RNA] e [proteine]
meccanismo del paradosso
della lunghezza 3'UTR VS l'espressione proteica



L'APA influenza i livelli di [RNA] e [proteine]
meccanismo del paradosso
della lunghezza 3'UTR VS l'espressione proteica

con estremità 3'UTR più corta
= esclusione dei siti regolatori

mRNA



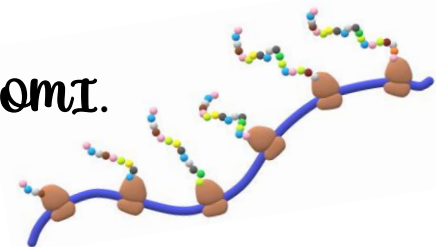
miRNA



Aumento della stabilità dell'mRNA e dell'efficienza della traduzione come conseguenza al mancato silenziamento genico.

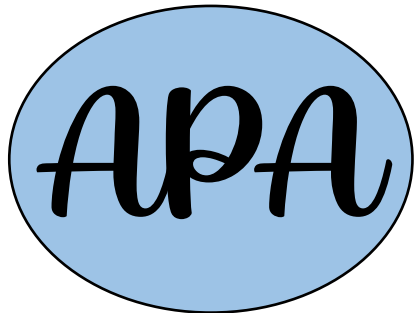
Favorito il caricamento di più **POLISOMI**.

Maggiore espressione proteica.

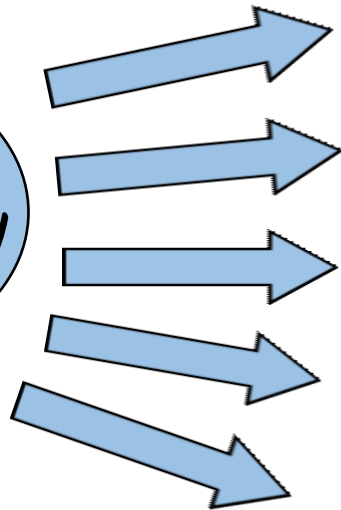


Effetti dell'APA

L'estremità 3'-UTR dell'mRNA ospita **siti bersaglio di molecole regolatrici**, perciò possono avvenire fenomeni di regolazione dell'espressione genica a seconda della lunghezza del trascritto. La variazione dell'estremità 3'-UTR a causa dell'APA può comportare conseguenze di diverso tipo..

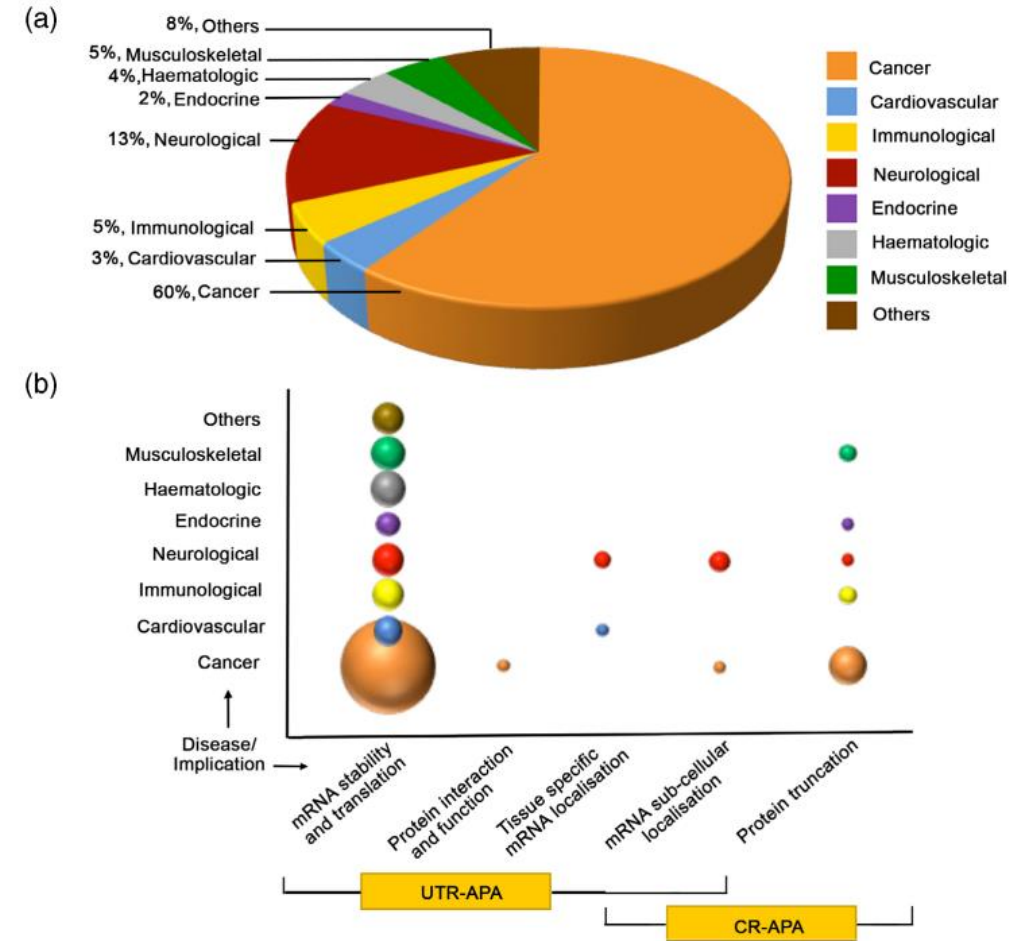
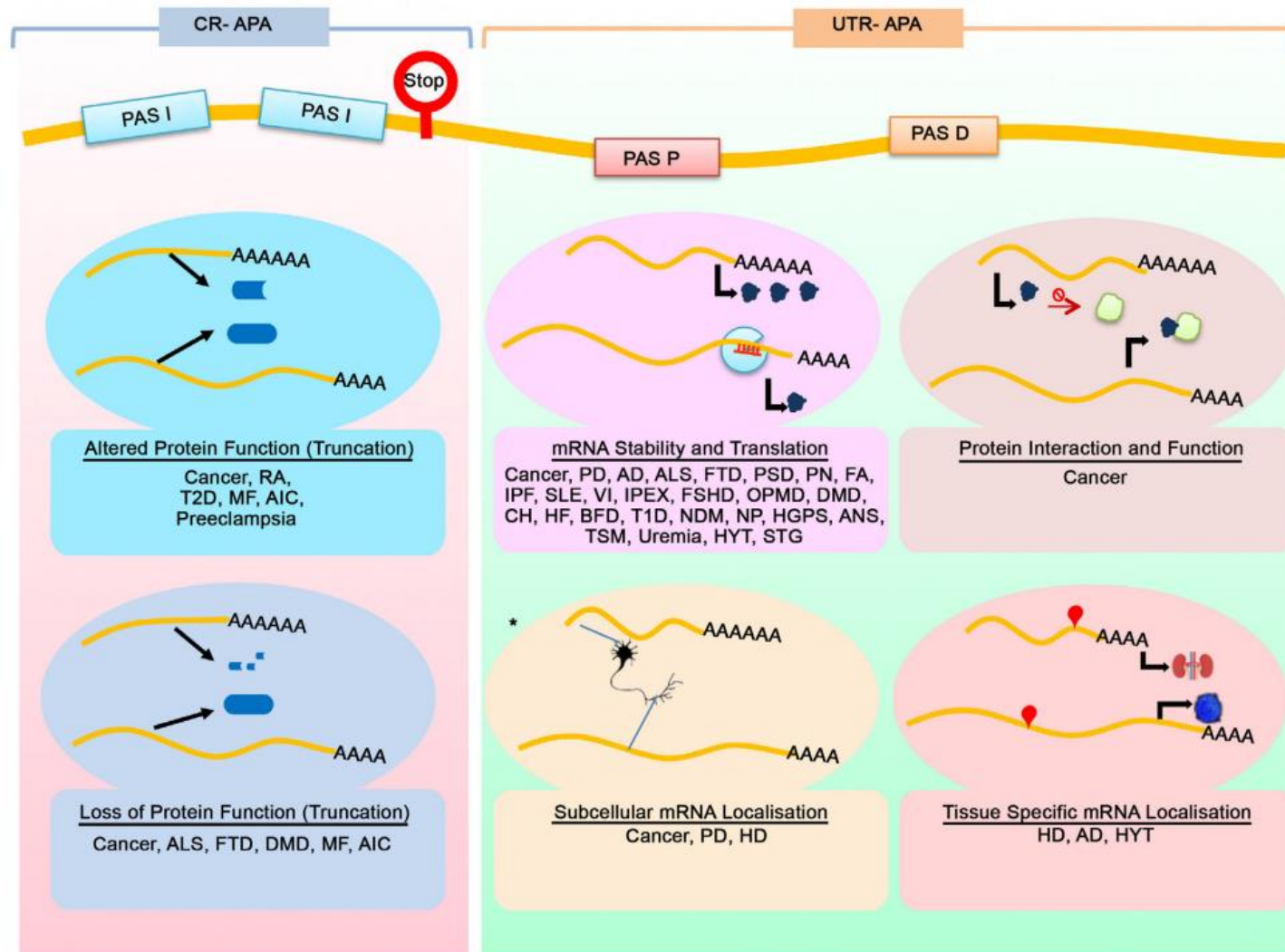


APA



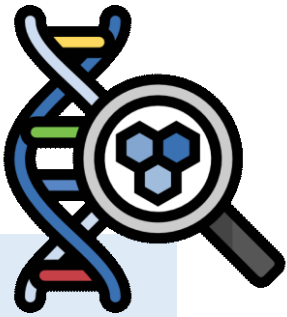
- alterazione dei livelli di mRNA e proteine
- variazione delle interazioni proteiche con l'mRNA
- variazione nella localizzazione subcellulare dell'mRNA
- variazione nell'espressione proteica
- alterazione nella normale funzione cellulare
→ progressione di eventuali **malattie**.

Implicazioni dell'APA nelle malattie umane...



Alternative polyadenylation: An enigma of transcript length variation in health and disease. Fig.1/2

Riassunto esteso



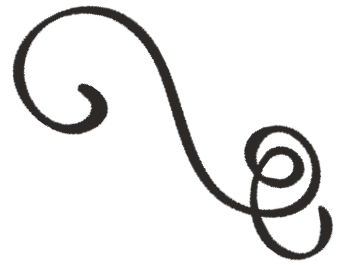
La poliadenilazione alternativa (APA) è un processo molecolare che avviene durante la maturazione del pre-mRNA eucariotico e comporta l'utilizzo di più di un sito di poliadenilazione (siti PA) generando trascritti di lunghezza variabile a partire da un singolo gene. Variazioni nella lunghezza del trascritto hanno effetti sulla stabilità dell'mRNA, sulla traduzione, sulla localizzazione subcellulare e tissutale dell'mRNA e sulla funzione delle proteine; dallo stesso trascritto primario, si può ottenere quindi la sintesi tessuto-specifica di catene polipeptidiche diverse (isoforme) sia strutturalmente che funzionalmente. La posizione e la scelta del sito PA influiscono sulla lunghezza del trascritto.

APA è considerato uno dei principali meccanismi di regolazione genica;

Rappresenta anche un meccanismo regolatorio nella fisiopatologia delle malattie umane, in cui risulta ampiamente diffuso. Un'importante conseguenza della variazione della lunghezza del 3'-UTR causata da APA indotta da malattie è l'alterazione dell'espressione proteica. Eppure, il rapporto tra la lunghezza 3'-UTR e l'espressione proteica rimane un paradosso nella maggior parte delle malattie..

Recenti studi hanno inoltre dimostrato il potenziale applicativo dell'APA nella prognosi, nella diagnosi e negli aspetti terapeutici di varie patologie.

Fonti (sitografia e bibliografia)



- ❑ Alternative polyadenylation: An enigma of transcript length variation in health and disease (advanced review, 27 September 2021)
<https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wrna.1692>
- ❑ Alternative cleavage and polyadenylation in health and disease (Nature reviews genetics, 02 luglio 2019) <https://www.nature.com/articles/s41576-019-0145-z>
- ❑ Diverse cell-specific patterns of alternative polyadenylation in Drosophila (Nature Communications, 13 September 2022)
<https://www.nature.com/articles/s41467-022-32305-0.pdf>
- ❑ Il Progetto biologico- Modificazioni post trascrizionali all'estremità 3' degli mRNA eucariotici
- ❑ Post-transcriptional regulation of early embryogenesis (PubMed.gov, 2015)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926982/>
- ❑ microRNA and inhibiting gene expression (ResearchGate)

- ❑ Enciclopedia Zanichelli «Biologia: la scienza della vita»
- ❑ Biologia Molecolare terza edizione (F. Amaldi)
- ❑ Genetica – Un approccio molecolare (Peter J. Russell)
- ❑ Appunti personali

