



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

“Crosstalk tra meccanismi epigenetici ed eventi di maturazione alternativa di RNA”

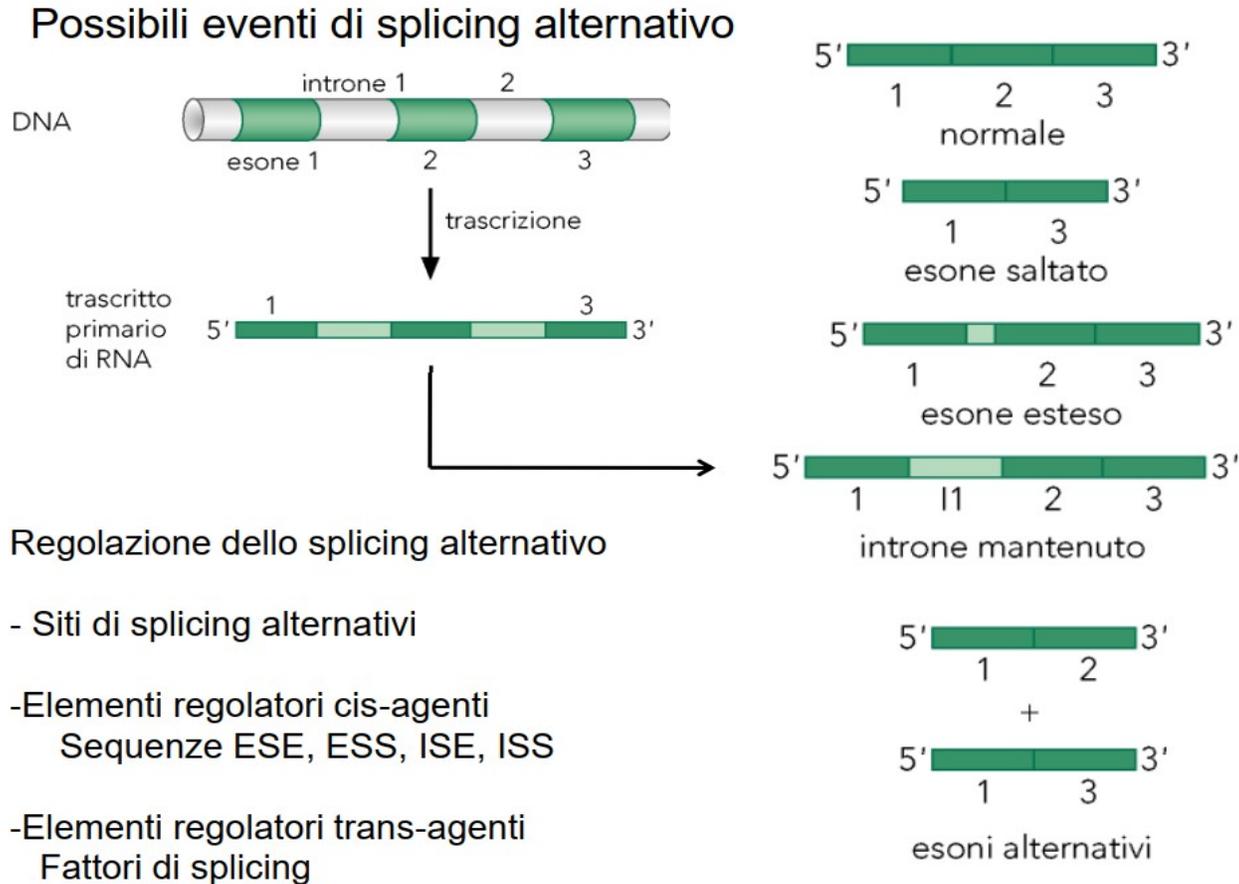
**“The crosstalk between epigenetic mechanisms
and alternative RNA processing regulation”**

Tesi di Laurea
di:
Giulia Bellesi

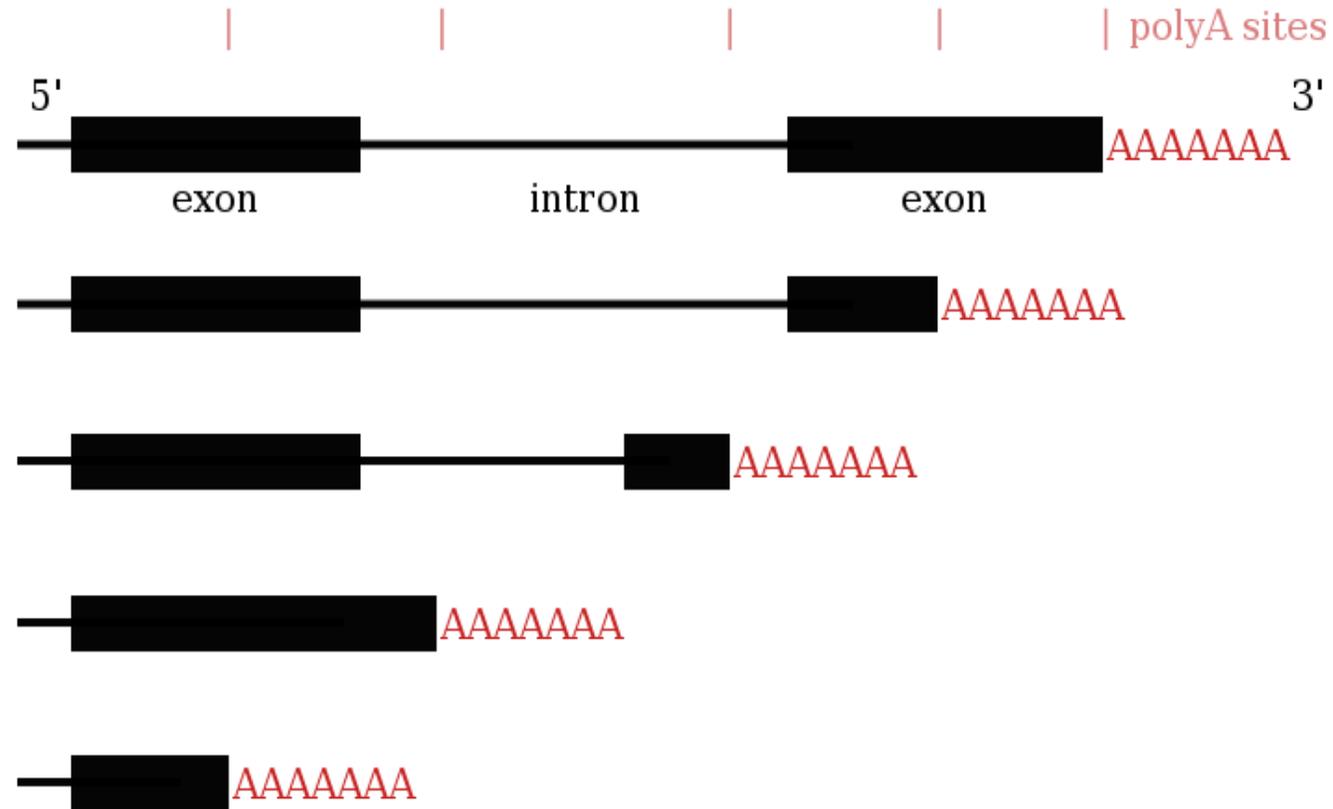
Docente Referente
Chiar.ma Prof.
Anna La Teana

Sessione Febbraio 2021
Anno Accademico 2019/2020

"Un gene-una proteina": un concetto superato grazie alla scoperta dello **splicing alternativo (AS)**



Allo stesso modo di AS, l'uso di **segnali di poliadenilazione alternativi**, genera diverse isoforme dello stesso trascritto



Based on an illustration in Yan J, Marr TG (March 2005). "Computational analysis of 3'-ends of ESTs shows four classes of alternative polyadenylation in human, mouse, and rat". Genome Res.

DNA e jazz

“Il DNA è lo spartito”; poche note su un pentagramma, su cui mille stimoli agiscono per esprimerlo ed interpretarlo.

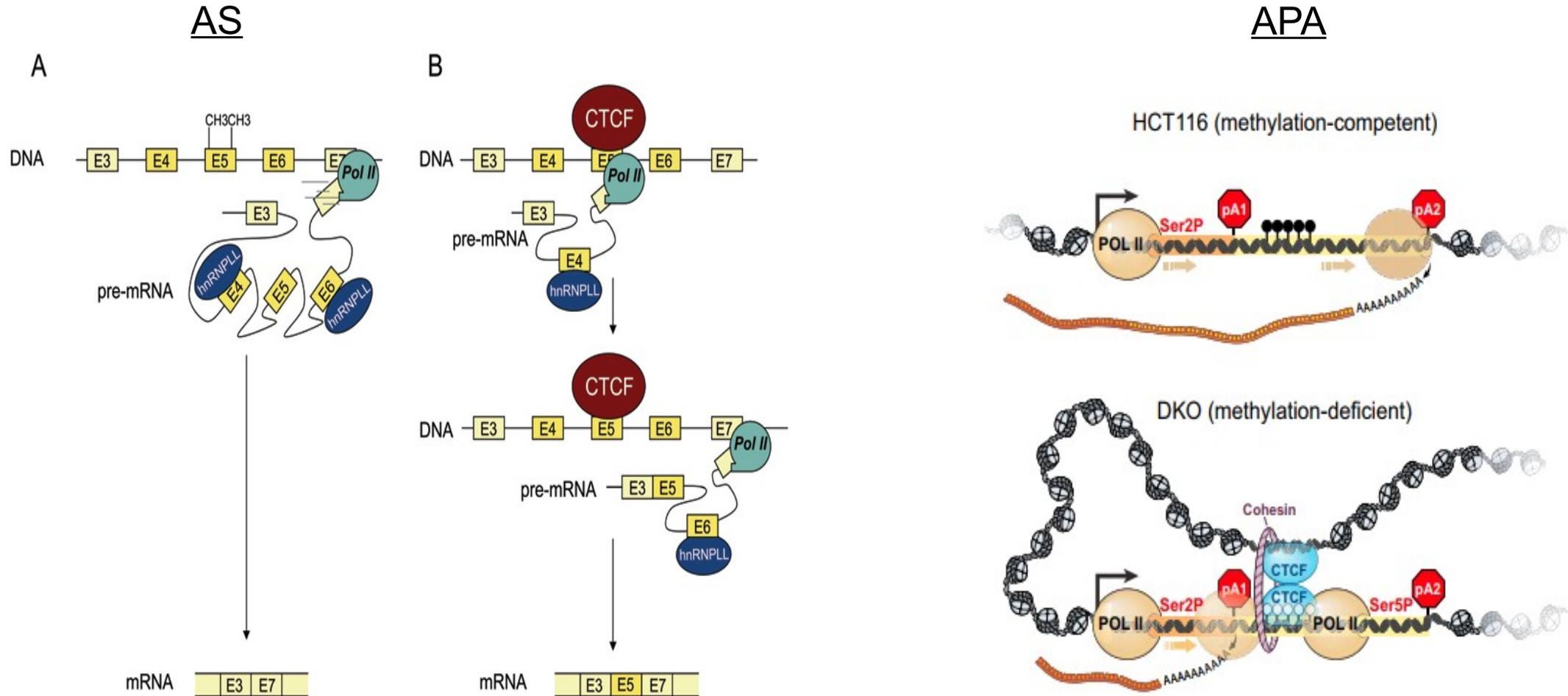
L'epigenetica è simile al jazz. “E' variazione, improvvisazione. E' l'arte di come si interpreta il DNA”.



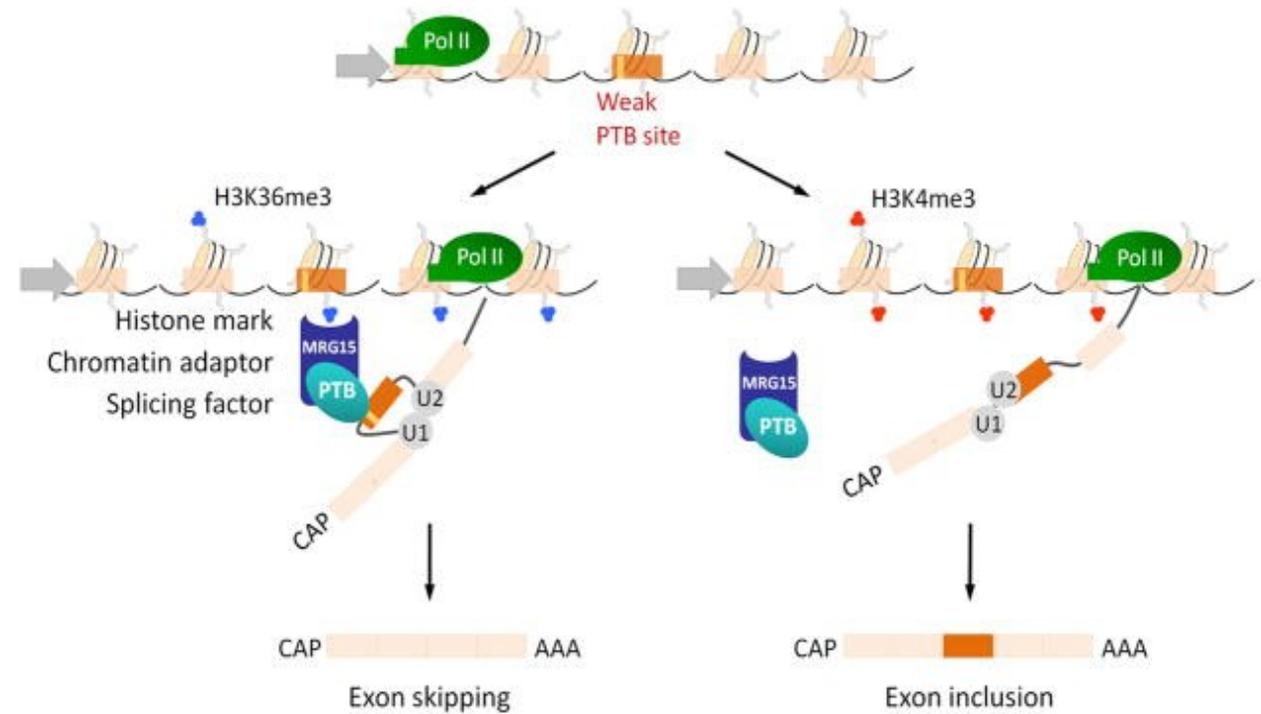
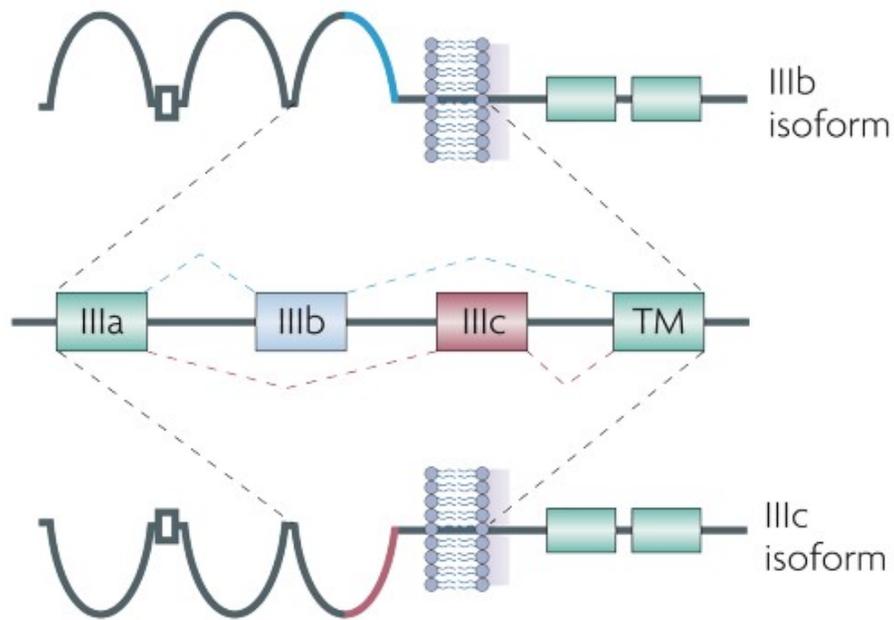
Agisce attraverso diversi meccanismi:

- Metilazione del DNA
- Modificazioni istoniche
- RNA non codificanti (ncRNAs)
- Varianti istoniche

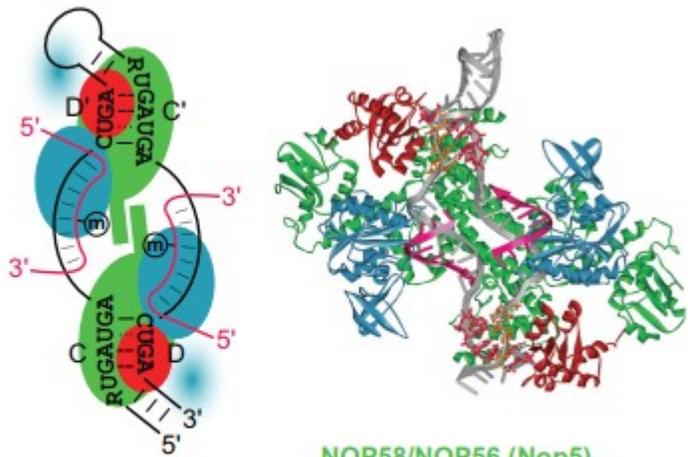
Metilazione del DNA ed eventi di maturazione alternativa dell' RNA; CTCF un regolatore bifunzionale



Le modificazioni istoniche regolano lo splicing alternativo del gene FGFR2

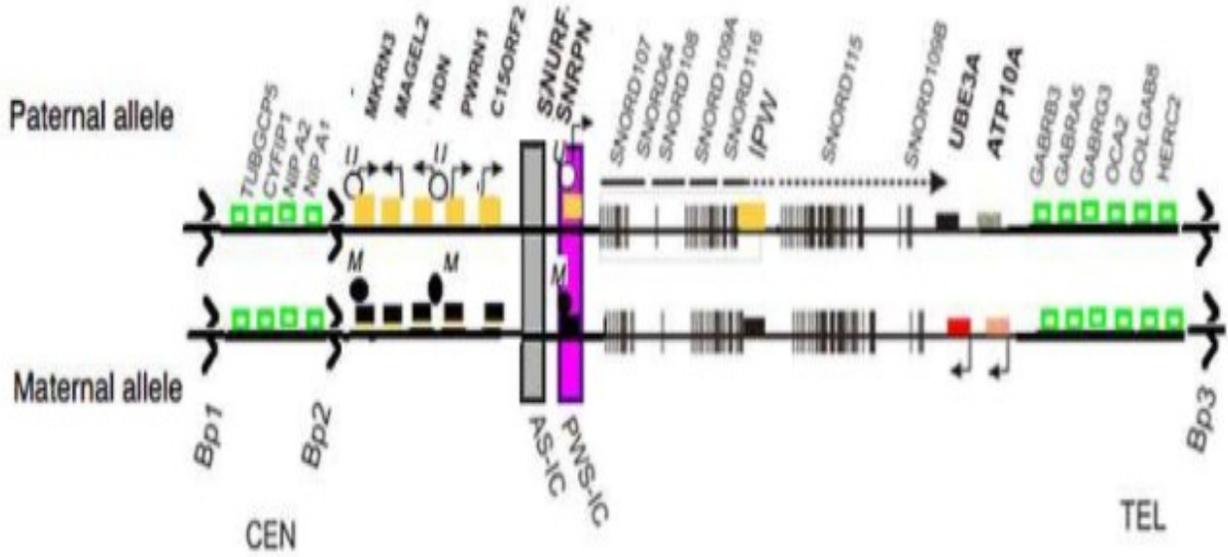


RNA non codificanti; ruoli nuovi e imprevisti attribuiti agli snoRNAs



NOP58/NOP56 (Nop5)
 Fibrillarin
 SNU13 (L7Ae)
 target RNA

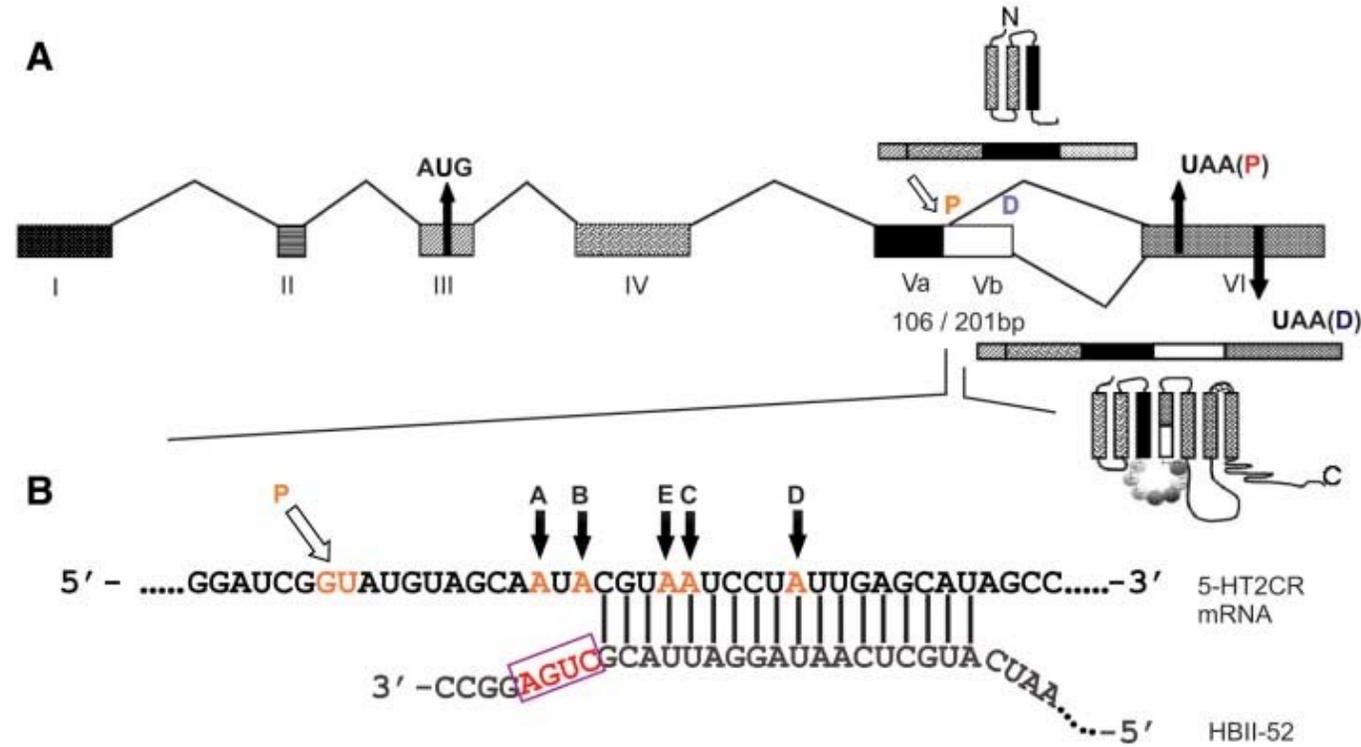
SNORD115 è implicato nella Sindrome di Prader-Willi (PWS); pazienti affetti da PWS non esprimono SNORD115



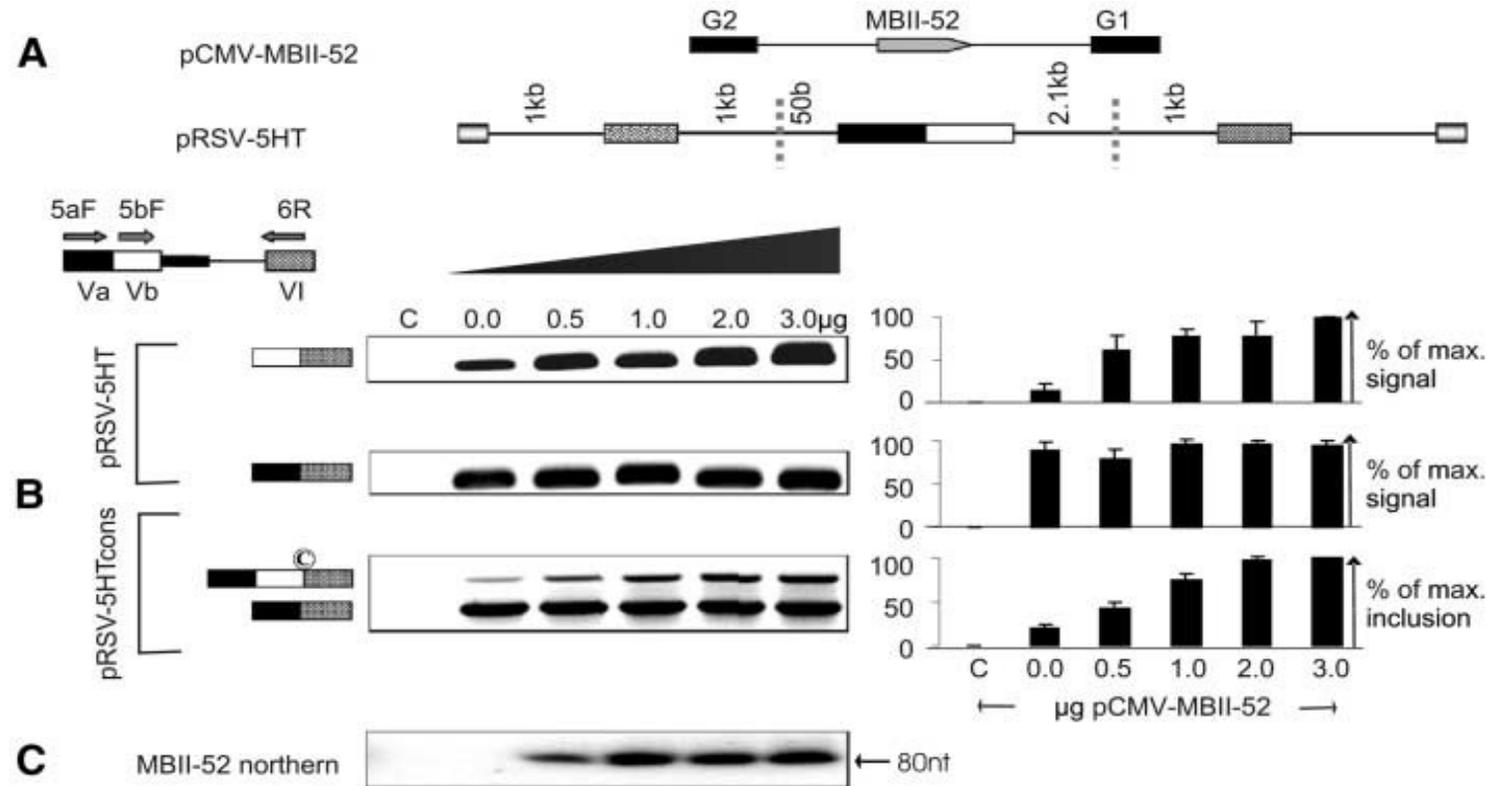
Functional diversity of small nucleolar RNAs
 Tomaz Bratkovič^{1,*}, Janja Božič^{2,3} and Boris Rogelj^{1,2,3,4,*}

Ma in che modo SNORD115 è implicato in PWS?

Lo SNORD115 regola lo splicing alternativo di 5-HT2CR

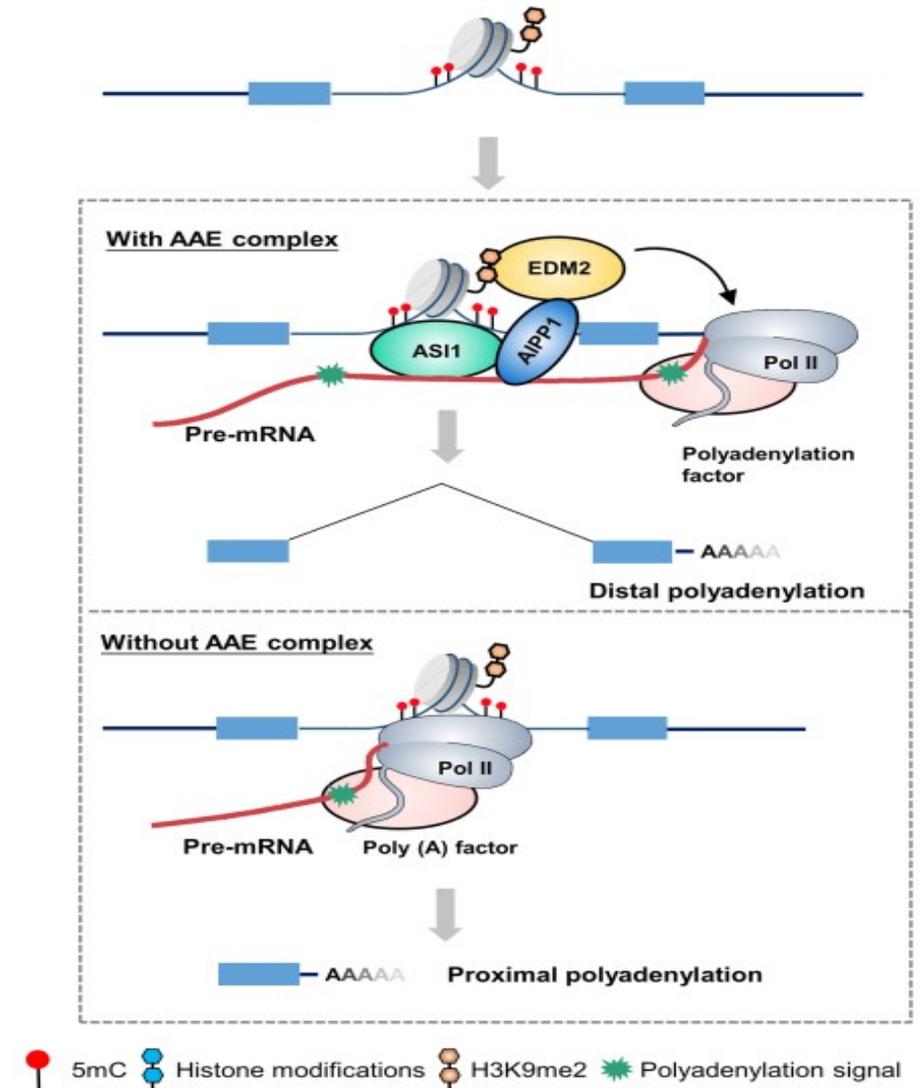


Lo SNORD115 promuove l'inclusione dell'esone Vb nel trascritto di 5-HT2CR

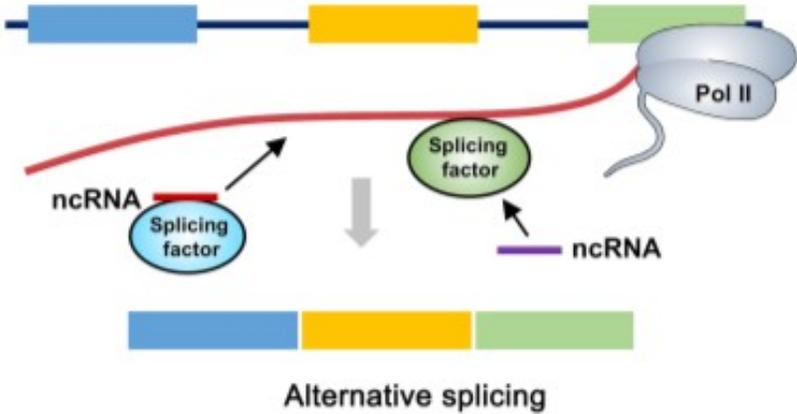
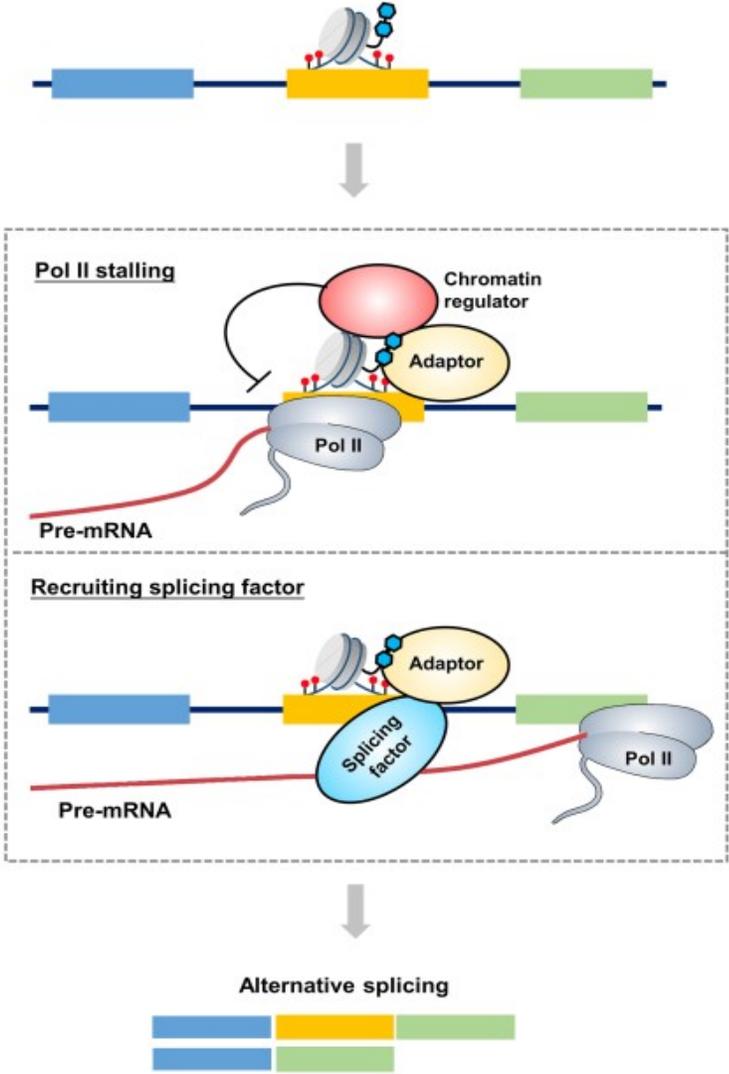


L'epigenetica regola gli eventi di maturazione alternativa dell'RNA, ma esiste un feedback?

AIPP1 è un fattore di antisilenziamento che influisce sulla metilazione CHG del corpo del gene IBM1



CONCLUSIONS



RIASSUMENDO

- La generazione di trascritti multipli tramite AS a partire da un singolo gene, è un meccanismo usato per esprimere proteine tessuto o stadio specifiche, suggerendo che AS è importante per generare diversità proteica.
- Come AS anche APA, a seconda di quale sito poli (A) viene usato sullo stesso gene, genera diverse isoforme dello stesso trascritto.
- L'epigenetica viene definita come lo studio dei cambiamenti ereditabili nell'espressione genica che non sono causati da cambiamenti nella sequenza del DNA. Essa agisce attraverso diversi meccanismi: la metilazione del DNA che può avere effetti opposti a seconda di dove sono collocate le citosine metilate; le modificazioni istoniche che reclutano sulla cromatina specifiche proteine che possono intervenire in AS o in APA; ncRNAs con il loro ruolo di silenziatori post-trascrizionali; varianti istoniche.
- CTCF è un regolatore bifunzionale che influenza sia AS che APA. La mancanza di metilazione del DNA in cellule DKO attiva il legame CTCF e il reclutamento del complesso di coesina che formano un loop di cromatina per promuovere l'uso del sito poli (A) prossimale. CTCF inoltre regola AS di CD45 promuovendo l'inclusione dell'esone 5 nel trascritto, in assenza di metilazione del DNA.
- La metilazione di H3K36me3 influenza AS di FGFR2 reclutando fattori di splicing (PTB) attraverso una proteina adattatore legante la cromatina (MRG15).
- SnoRNAs sono piccoli RNA non codificanti proteine con dei ruoli imprevisti nella regolazione di AS. In particolare lo SNORD115 è coinvolto nella regolazione di AS di HTR2C. Legandosi ad un elemento silenziatore nell'esone Vb ne promuove l'inclusione nel trascritto. Pazienti affetti da PWS mancano di SNORD115 che presumibilmente spiega la disregolazione del sistema serotoninergico in questi pazienti.
- AIPP1 è un fattore di antisilenziamento che è responsabile insieme a EDM2 e ASI1 della selezione del sito poli (A) distale del gene IBM1 e dell'espressione dei trascritti IBM1-L funzionali. Esso influisce anche sulla metilazione CHG del corpo genico di IBM1 dimostrando che esiste un feedback e di conseguenza un crosstalk tra meccanismi epigenetici ed eventi di maturazione alternativa dell'RNA.

BIBLIOGRAFIA

CTCF: an architectural protein bridging genome topology and function
Chin-Tong Ong and Victor G. Corces

DNA Methylation Regulates Alternative Polyadenylation via CTCF and the Cohesin Complex
Authors

Vishal Nanavaty, Elizabeth W. Abrash, Changjin Hong, ..., Byron H. Lee, Tae Hyun Hwang, Angela H. Ting
Regulation of Alternative Splicing by Histone Modifications

Reini F. Luco,¹ Qun Pan,² Kaoru Tominaga,³ Benjamin J. Blencowe,² Olivia M. Pereira-Smith,³ Tom Misteli^{1*}

Functional diversity of small nucleolar RNAs

Tomaz Bratkovič^{1,*}, Janja Božič^{2,3} and Boris Rogelj^{1,2,3,4,*}

The snoRNA HBII-52 Regulates Alternative Splicing of the Serotonin Receptor 2C
Shivendra Kishore and Stefan Stamm*

A protein complex regulates RNA processing of intronic heterochromatin-containing genes in Arabidopsis
Cheng-Guo Duana,^{b,c,1,2}, Xingang Wangc,¹, Lingrui Zhanga,^{b,c}, Xiansong Xionga,^b, Zhengjing Zhanga,^b, Kai Tangc,¹, Li Pand,¹, Chuan-Chih Hsuda,^{b,e}, W. Andy Taod,¹, Heng Zhanga,^b, and Jian-Kang Zhua,^{b,c,2}

The Crosstalk Between Epigenetic Mechanisms and Alternative RNA Processing Regulation
Jian Zhang^{1,2}, Yi-Zhe Zhang^{1,2}, Jing Jiang³ and Cheng-Guo Duan^{1,3*}