



Università politecnica delle Marche
Dipartimento scienze della vita e dell'ambiente

Corso di laurea scienze biologiche

Regolazione circadiana della sintesi proteica in relazione
all'invecchiamento.

Circadian regulation of protein synthesis during aging

Studente:
Tiziano Santucci
S1110964

Sessione di Luglio
A.A 2025/26

Relatrice:
Anna La Teana

Fasi della sintesi proteica

1. Fase d'inizio:

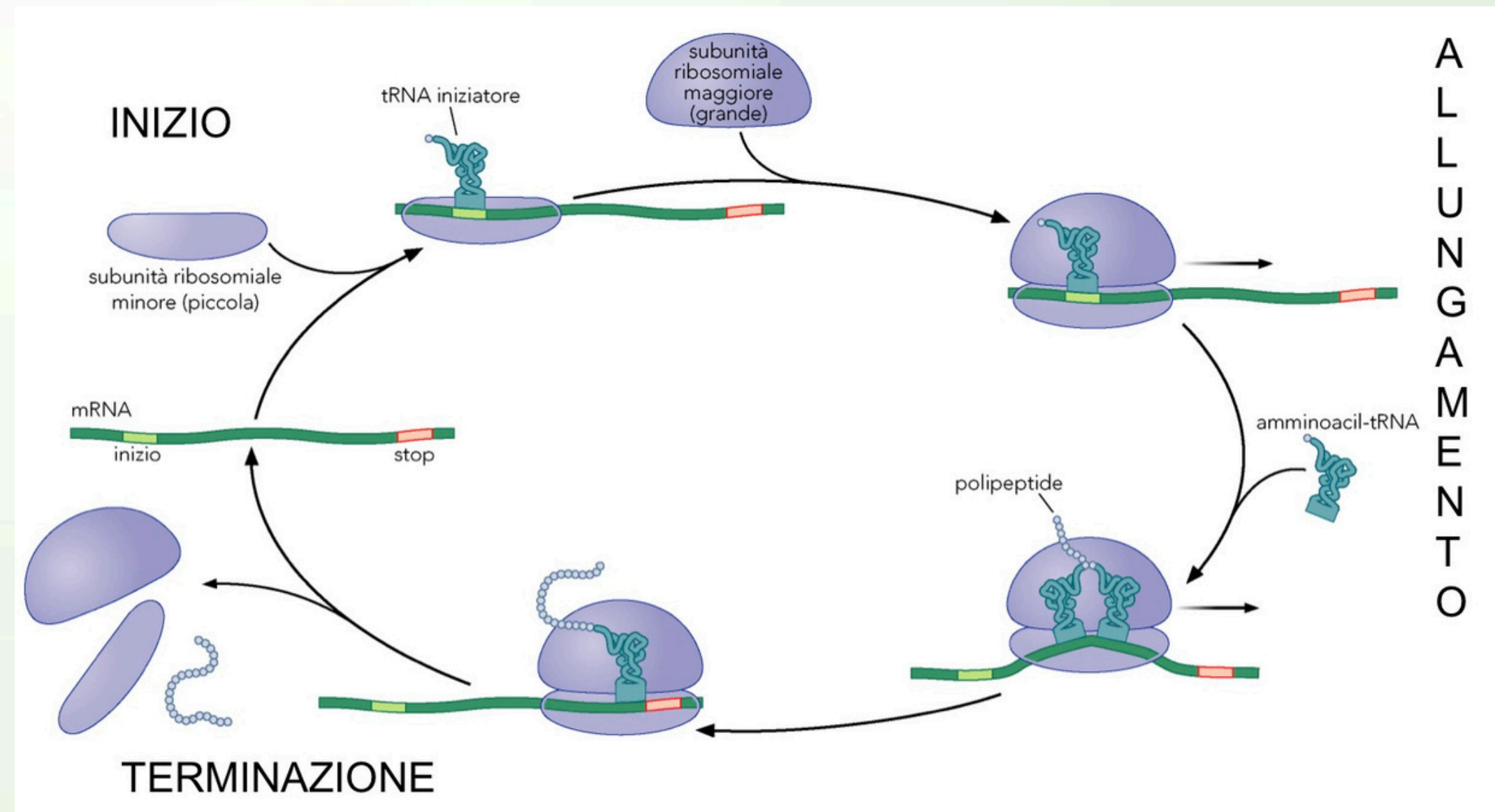
Il primo tRNA riconosce il codone d'inizio e si lega al ribosoma formando il complesso **mRNA-tRNA-subunità minore**

2. Fase di allungamento:

Associazione delle due subunità e aggiunta amminoacil tRNA in base al mRNA con **formazione della catena peptidica**

3. Terminazione:

Arrivo al codone di stop e **dissociazione della proteina e delle due subunità**

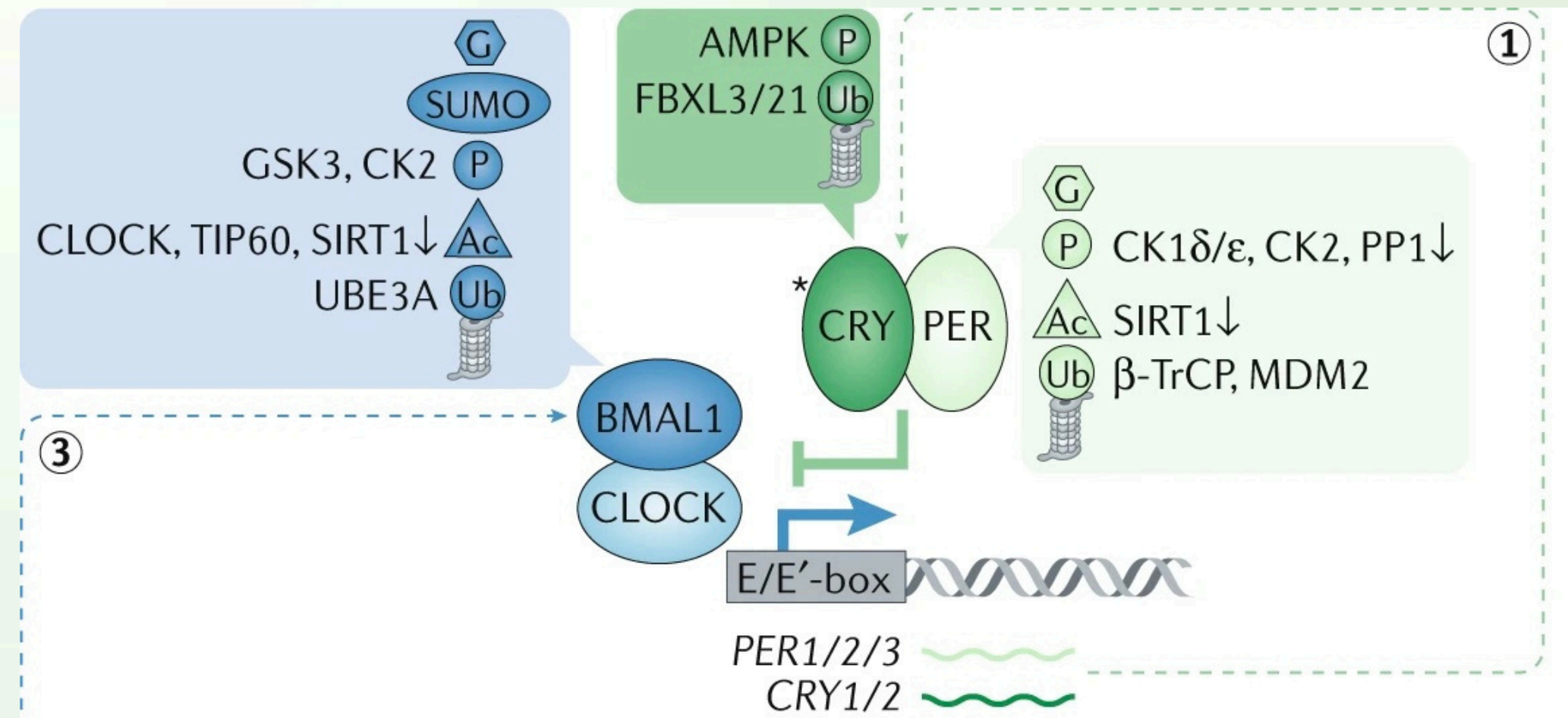


Circuito TTFL

A livello molecolare i ritmi circadiani sono regolati da un circuito a feedback negativo che vede 4 componenti:

- *CLOCK*
- *BMAL1*
- *Period (PER)*
- *Cryptochrome (CRY)*

Questo complesso circuito garantisce una regolazione precisa dei ritmi circadiani nei mammiferi, sempre nell'arco di 24 ore.

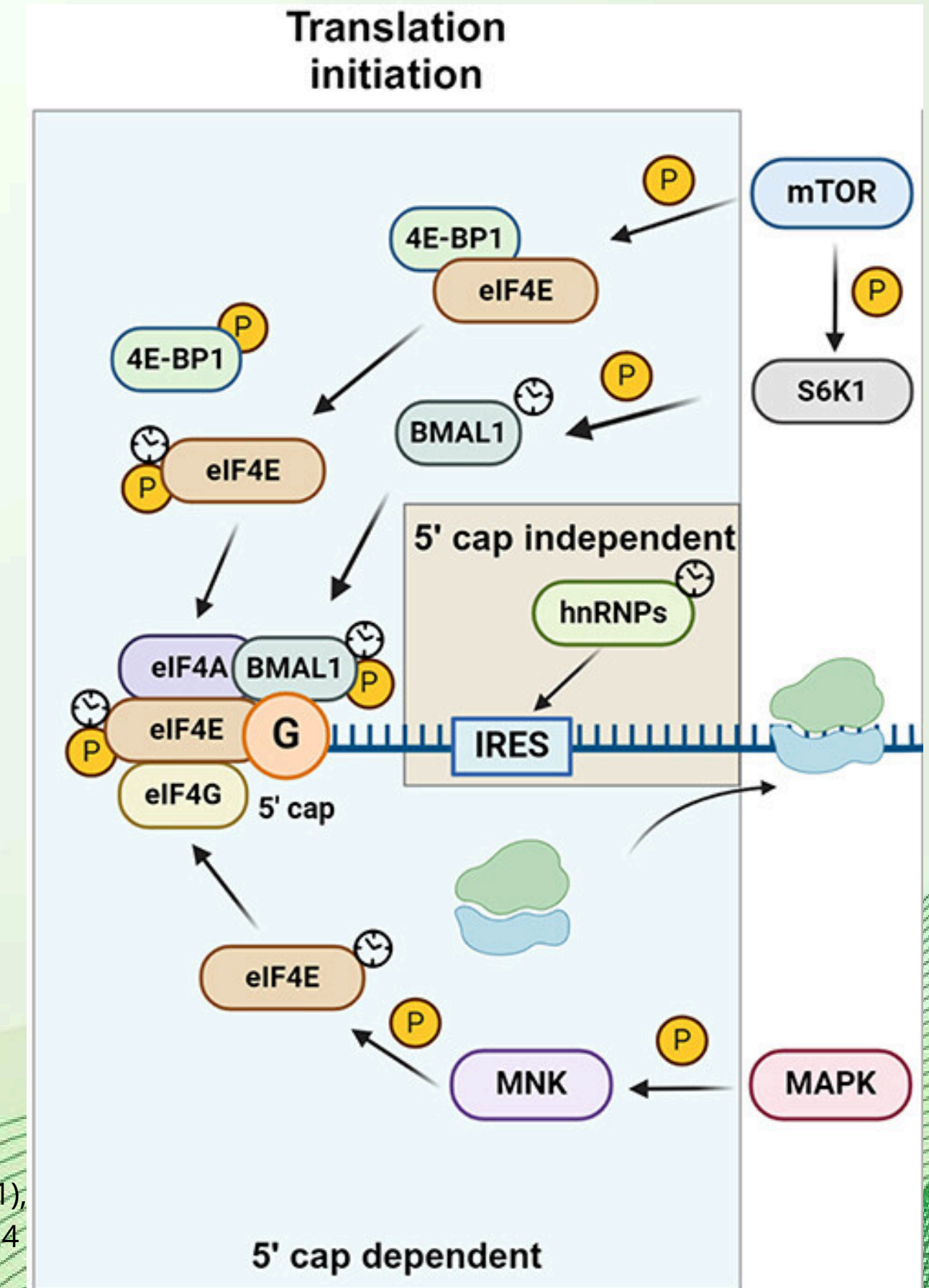


Patke, A., Young, M.W. & Axelrod, S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. Nat Rev Mol Cell Biol 21, 67–84 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0179-2>

Regolazione della fase d'inizio

La regolazione della fase d'inizio avviene grazie:

- **Biogenesi dei ribosomi l'assemblaggio e la maturazione dell'RNA ribosomiale e delle proteine ribosomiali**
- **Traduzione cap 5' dipendente** attraverso 3 vie di segnalazione:
 1. *la via mTOR*
 2. *la via MAPK*
 3. *la via della risposta integrata allo stress (ISR)*
- **Traduzione indipendente dal cap 5'** mediata dagli **IRES** presenti negli mRNA che reclutano i ribosomi



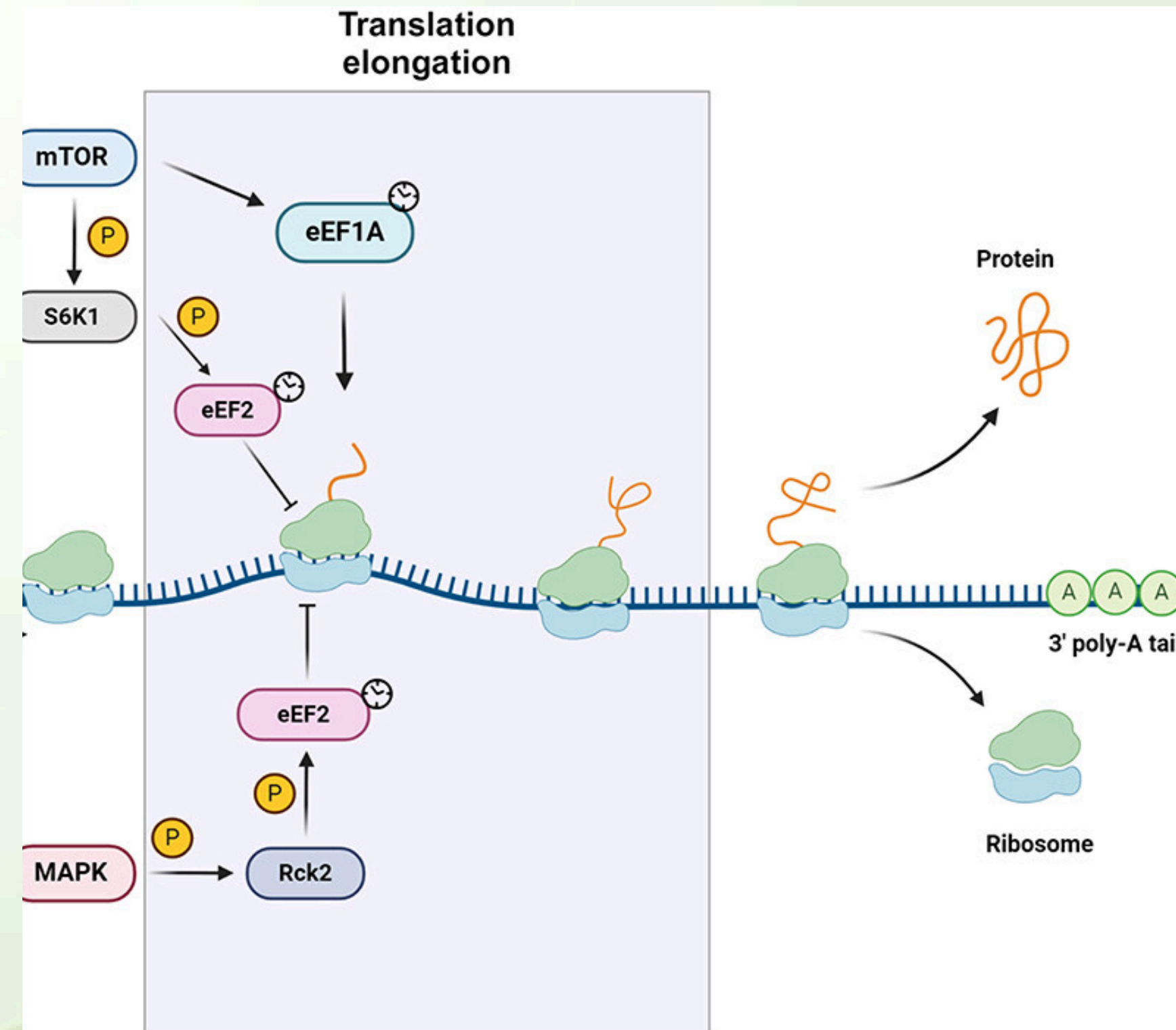
Regolazione fase di allungamento

Anche la fase di allungamento è regolata da:

- *via mTOR*
- *via MAPK*

In questo caso verrà inibito, in modo ritmico, eEF2 dalle chinasi S6K1 e Rck2.

- **Regolazione da parte delle poliammine** che hanno due funzioni principali:
 1. stimolare la traduzione di eEF1A
 2. modificare l'interazione tra PER2 e CRY1



Lyu, J., Zhuang, Y., & Lin, Y. (2024). Circadian regulation of translation. *RNA Biology*, 21(1), 959–969.
<https://doi.org/10.1080/15476286.2024.2408524>

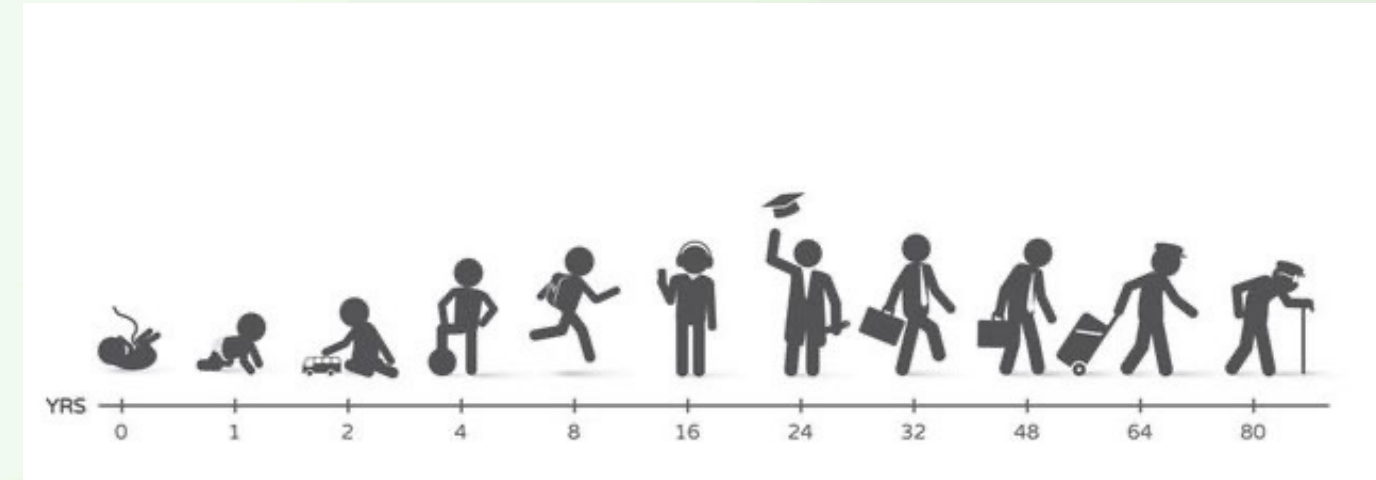
Situazione di stress: l'invecchiamento

L'invecchiamento, considerato una condizione di stress cronica, altera i processi ritmici della traduzione

~*Sindrome di Hutchinson-Gilford Progeria (HGSP)* una patologia che causa un invecchiamento precoce nei soggetti affetti.

Ciò è causato dalla **progerina**: forma mutata della proteina strutturale nucleare **lamina A**.

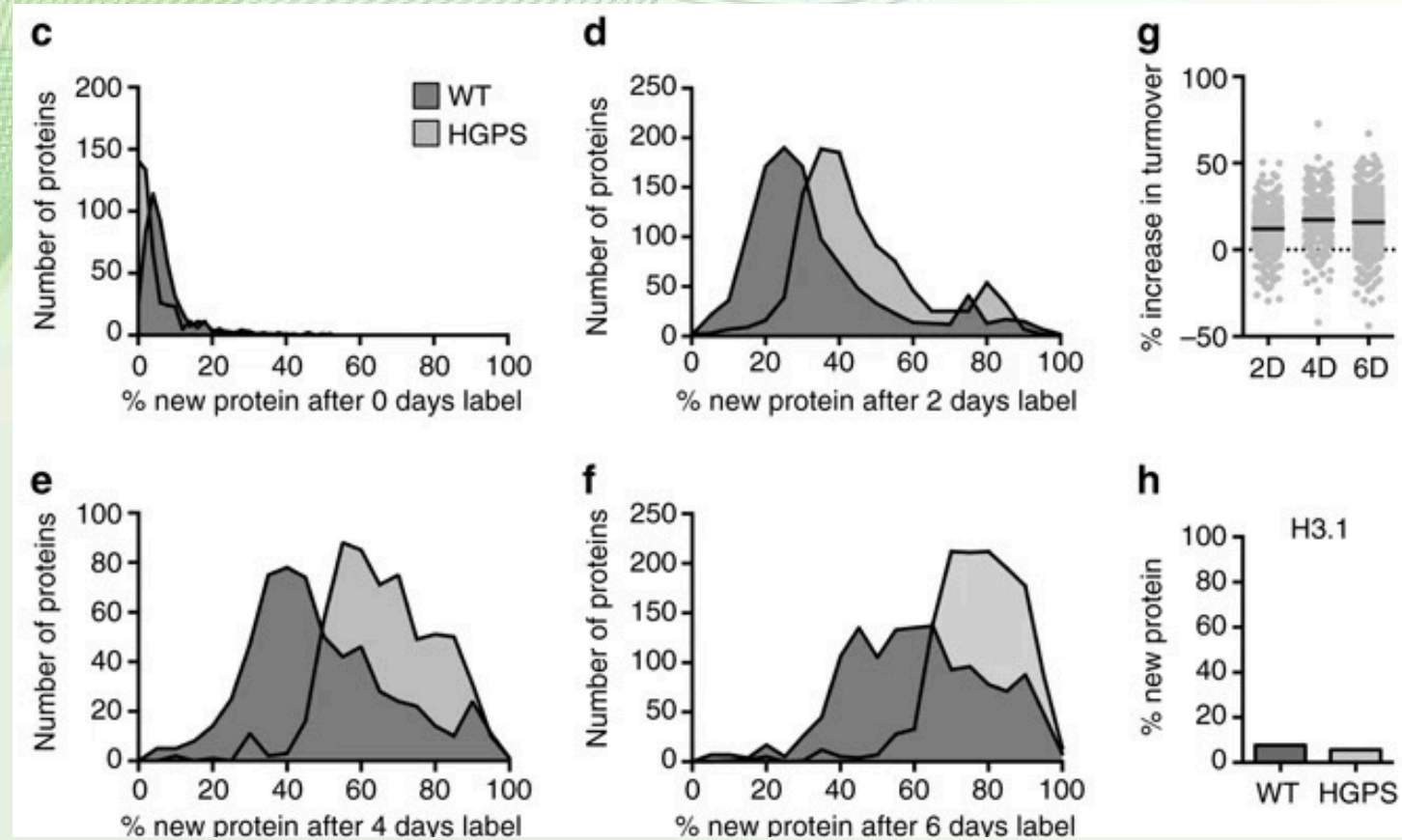
La mutazione è dovuta ad un fenomeno di splicing anomalo, il quale si verifica con frequenza crescente anche durante il normale processo d'invecchiamento.



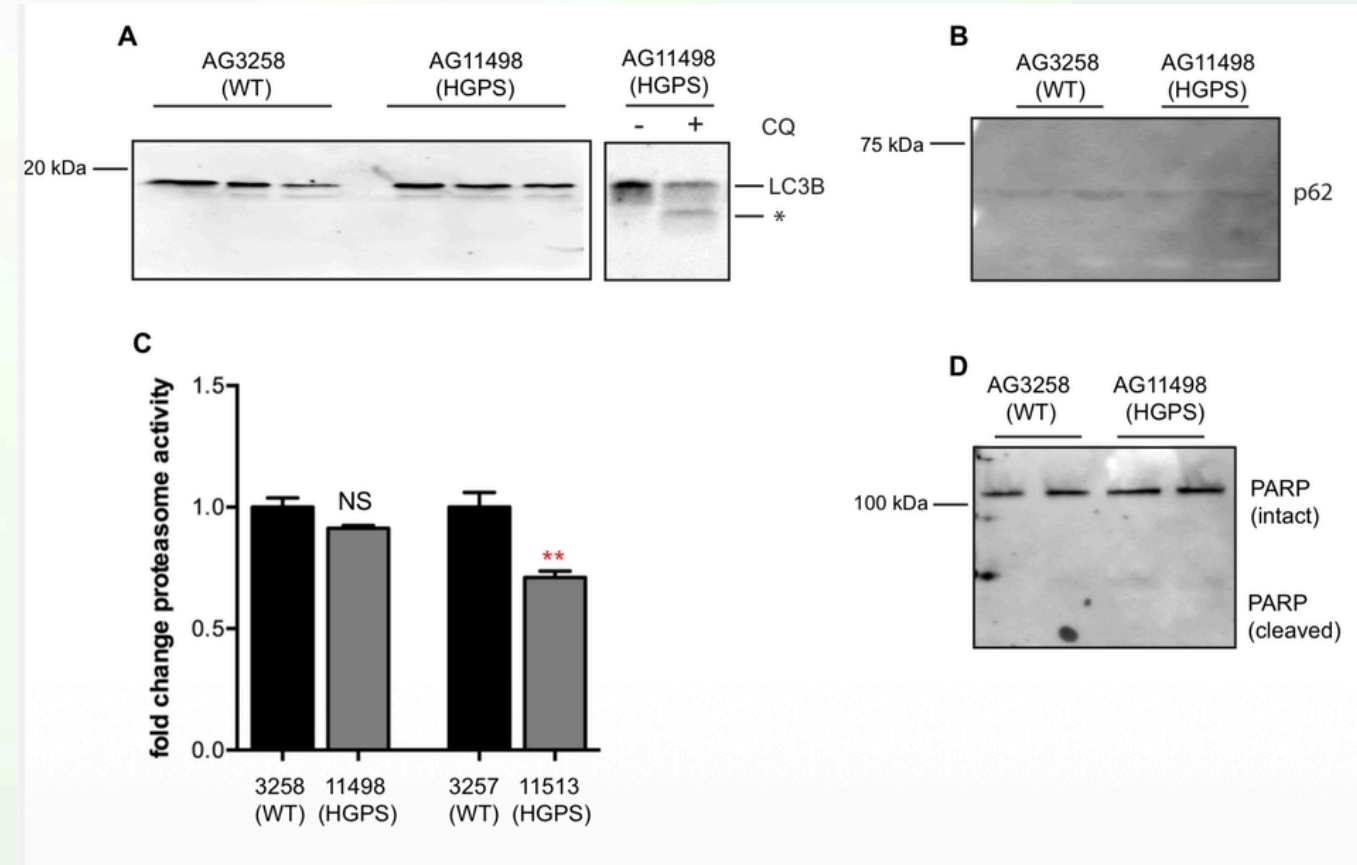
Buchwalter, A., Hetzer, M.W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. Nat Commun 8, 328 (2017).
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-00322-z>

Risultati degli studi fatti sulla progeria

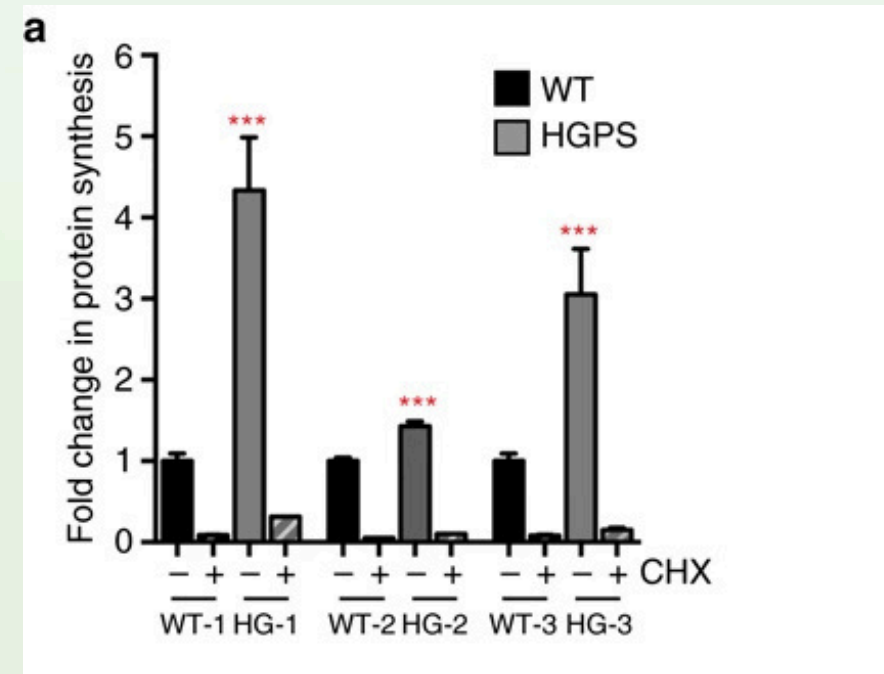
1. Analisi turnover cellule wt e cellule HGSP



2. Analisi del catabolismo proteico

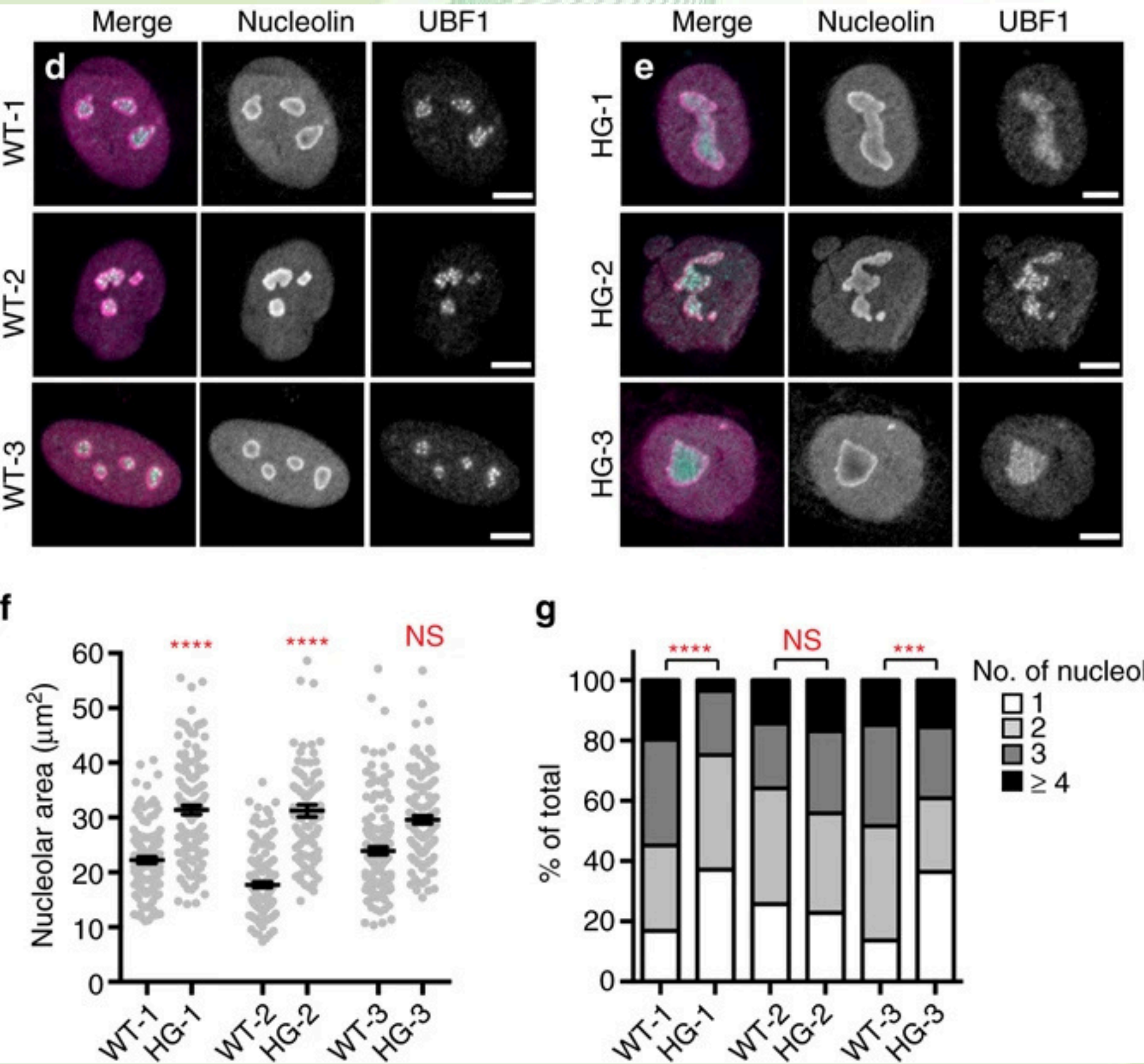


3. Analisi velocità della sintesi proteica

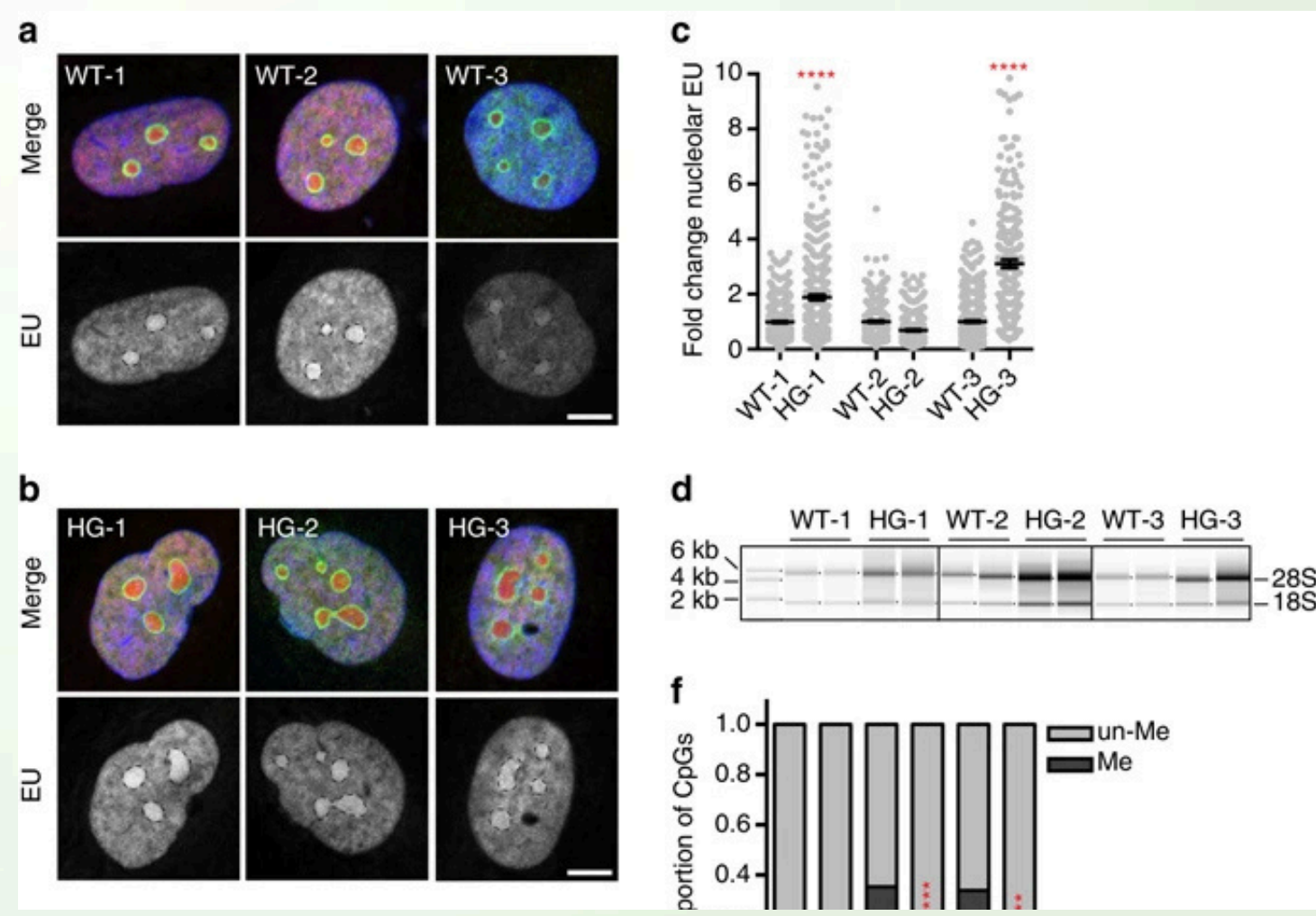


Buchwalter, A., Hetzer, M.W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. Nat Commun 8, 328 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00322-z>

4. Analisi nucleoli



5. Analisi sintesi rRNA nei nucleoli



Buchwalter, A., Hetzer, M.W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. Nat Commun 8, 328 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00322-z>

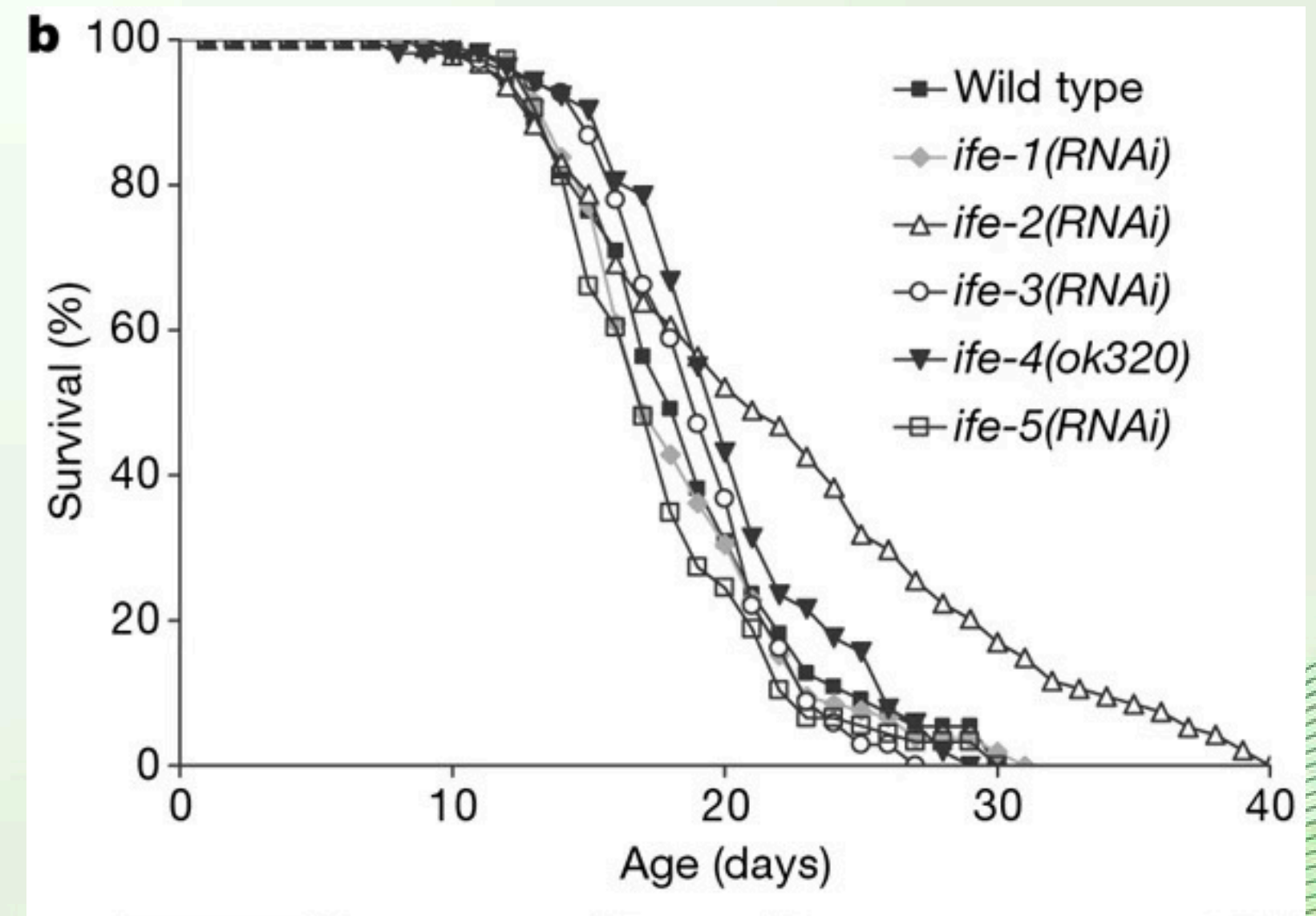
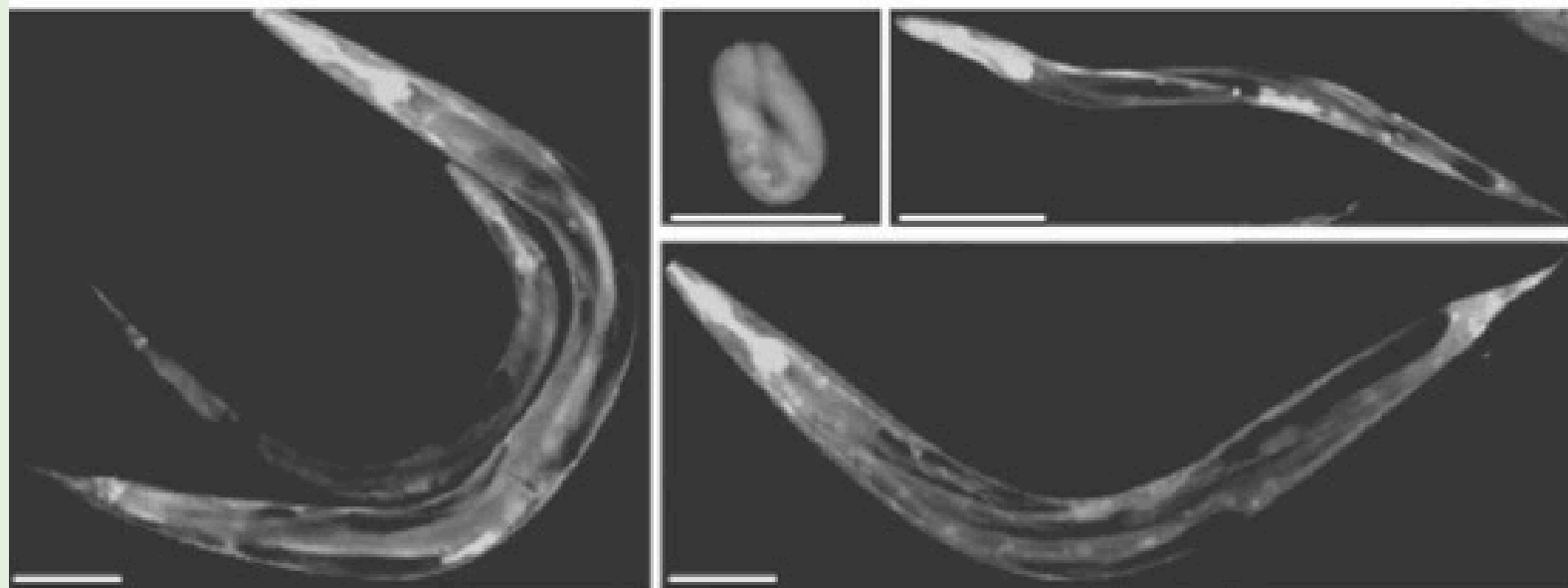
Relazione tra invecchiamento e sintesi proteica

L'invecchiamento, in organismi molto diversi tra loro, dal lievito all'uomo, è associato a profondi cambiamenti sia nella sintesi proteica globale sia nella traduzione di specifici mRNA.

Per esempio, studi fatti su *Caenorhabditis elegans* hanno dimostrato che, inibendo delle isoforme di eIF4E si può prolungare la durata di vita dell'organismo.

C.elegans ha 5 isoforme di eIF4E:

- IFE-1, IFE-3 e IFE-5 nelle cellule germinali
- IFE-2 e IFE-4 nelle cellule somatiche



Syntichaki, P., Troulinaki, K. & Tavernarakis, N. eIF4E function in somatic cells modulates ageing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 445, 922–926 (2007).

<https://doi.org/10.1038/nature05603>

Come può la riduzione della sintesi proteica aumentare la durata della vita?

La traduzione dell' mRNA è un processo dispendioso a livello energetico: può richiedere fino al **50% dell'energia cellulare totale**.

VANTAGGIO

Ridurre la traduzione può far risparmiare energia alla cellula, che potrà utili in altri processi come la riparazione, aumentando la longevità

SVANTAGGIO

Una riduzione eccessiva compromette il metabolismo proteico, rallenta il ricambio delle proteine e favorisce il declino cellulare e la senescenza.



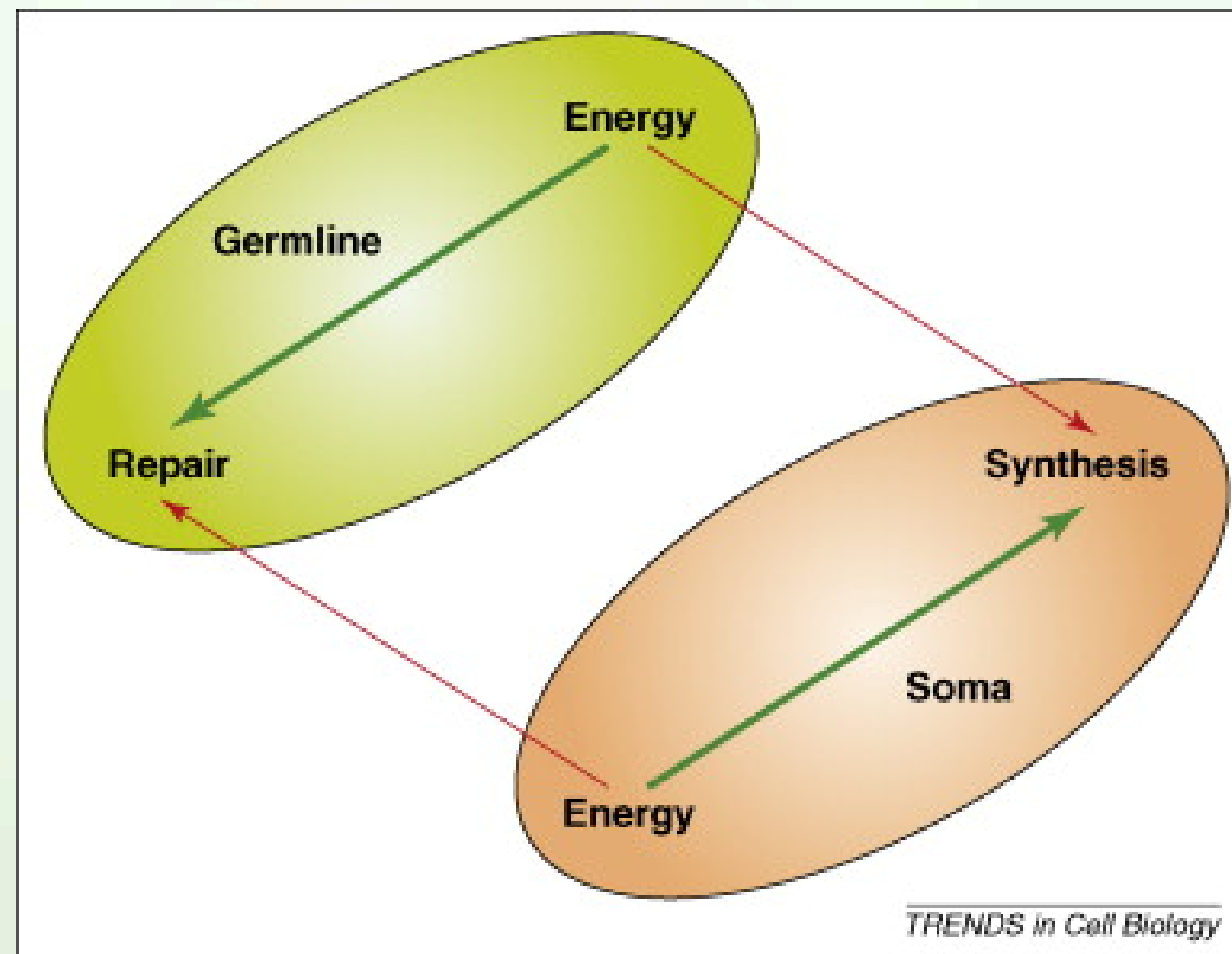
Differenze tra cellule somatiche e germinali

cellule germinali

rappresentano una linea cellulare potenzialmente immortale, poiché trasmettono il patrimonio genetico alle generazioni successive.



Gran parte della loro energia è destinata a processi di riparazione



Cellule somatiche

costituiscono tutti i tessuti dell'organismo e sono considerate "disponibili", poiché sono destinate a deteriorarsi con il tempo.



gran parte dell'energia viene impiegata nei processi di biosintesi, in particolare nella sintesi proteica.

Riassunto esteso

In sintesi possiamo dire che la sintesi proteica è un processo dinamico regolato dai ritmi circadiani attraverso il controllo della biogenesi dei ribosomi e dei fattori di inizio ed elongazione della traduzione.

Durante l'invecchiamento, la perdita di questa regolazione ritmica altera la sintesi proteica e contribuisce al declino dell'omeostasi cellulare.

Studi sperimentali, inclusi quelli sulla sindrome di Hutchinson-Gilford Progeria e su *Caenorhabditis elegans*, dimostrano che modificazioni della sintesi proteica influenzano direttamente il processo di invecchiamento.

Una moderata riduzione della traduzione consente di risparmiare energia, aumentare la resistenza allo stress e favorire i processi di riparazione cellulare, con effetti positivi sulla longevità. Al contrario, un'eccessiva riduzione della sintesi proteica compromette il turnover delle proteine, favorendo l'accumulo di proteine danneggiate e la senescenza.

Nel complesso, il mantenimento di un corretto equilibrio tra sintesi, degradazione e ricambio proteico rappresenta un elemento fondamentale per preservare la funzionalità cellulare e potrebbe costituire un promettente bersaglio terapeutico per contrastare l'invecchiamento.

Bibliografia

Patke, A., Young, M.W. & Axelrod, S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21, 67–84 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0179-2>

Lyu, J., Zhuang, Y., & Lin, Y. (2024). Circadian regulation of translation. *RNA Biology*, 21(1), 959–969. <https://doi.org/10.1080/15476286.2024.2408524>

Buchwalter, A., Hetzer, M.W. Nucleolar expansion and elevated protein translation in premature aging. *Nat Commun* **8**, 328 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00322-z>

Tavernarakis N **Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act?**
Trends in Cell Biology, 18, 228-235

Syntichaki, P., Troulinaki, K. & Tavernarakis, N. eIF4E function in somatic cells modulates ageing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* **445**, 922–926 (2007). <https://doi.org/10.1038/nature05603>