



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
**Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente**

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

DNA SPAZZATURA O RISORSA GENETICA UTILE? IL RUOLO DEGLI ELEMENTI TRASPONIBILI NELLO SVILUPPO DEI MAMMIFERI

JUNK DNA OR USEFUL GENETIC RESOURCE? THE ROLE OF TRANSPOSABLE ELEMENTS IN MAMMALIAN DEVELOPMENT

Tesi di Laurea di  
Moreno Brenda Denise

Docente Referente  
Maria Assunta Biscotti

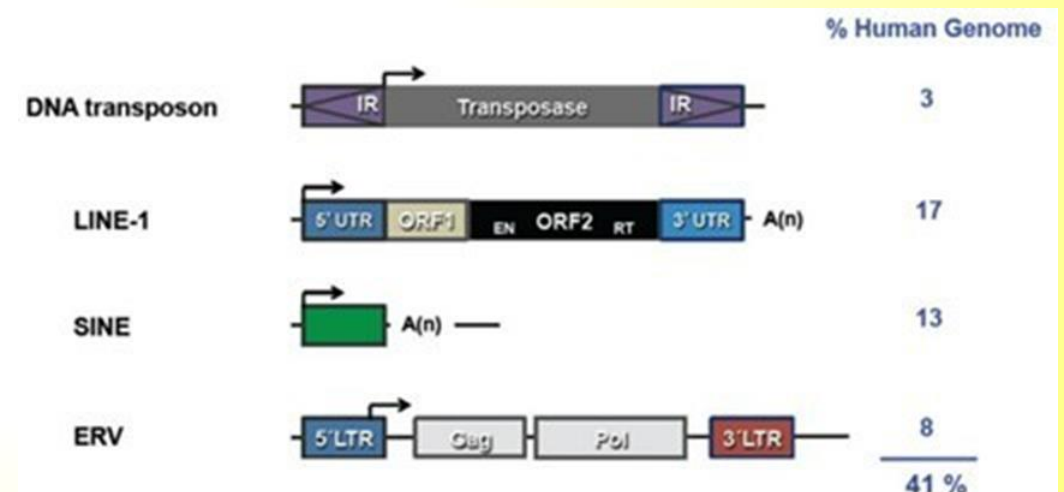
Anno Accademico 2020/2021

# Introduzione

In generale, gli **elementi trasponibili** (TE) sono segmenti di DNA che possono muoversi all'interno dei genomi, dando origine a copie sparse nei genomi della maggior parte degli organismi.

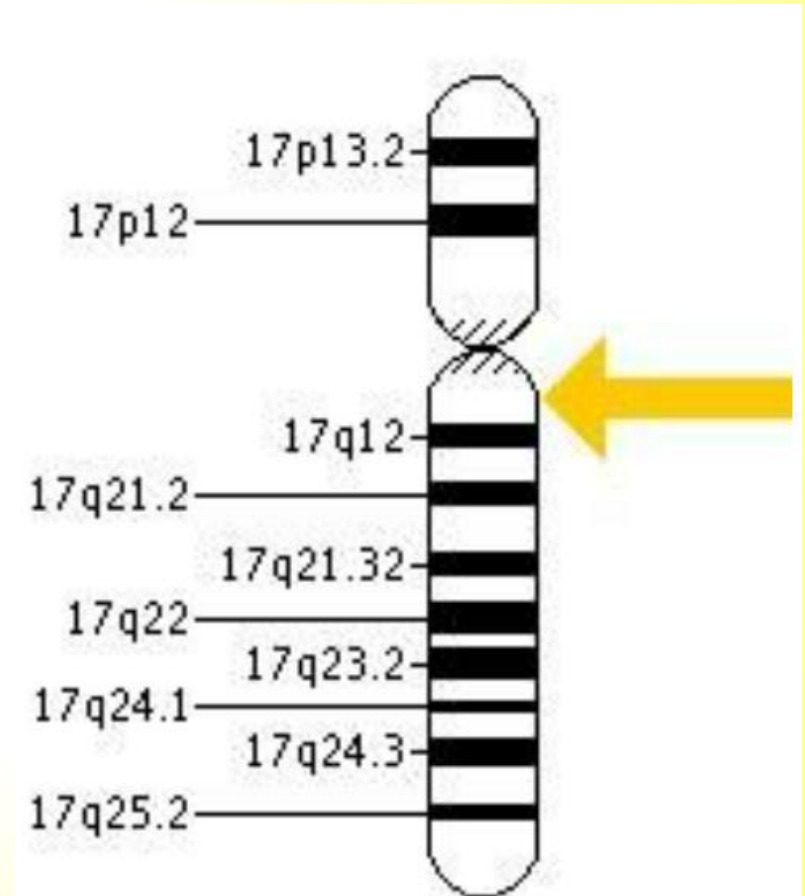
Spesso considerati come DNA spazzatura, negli ultimi decenni si è dimostrato che questi elementi e le sequenze da essi derivate hanno un ruolo importante nell'evoluzione del genoma.

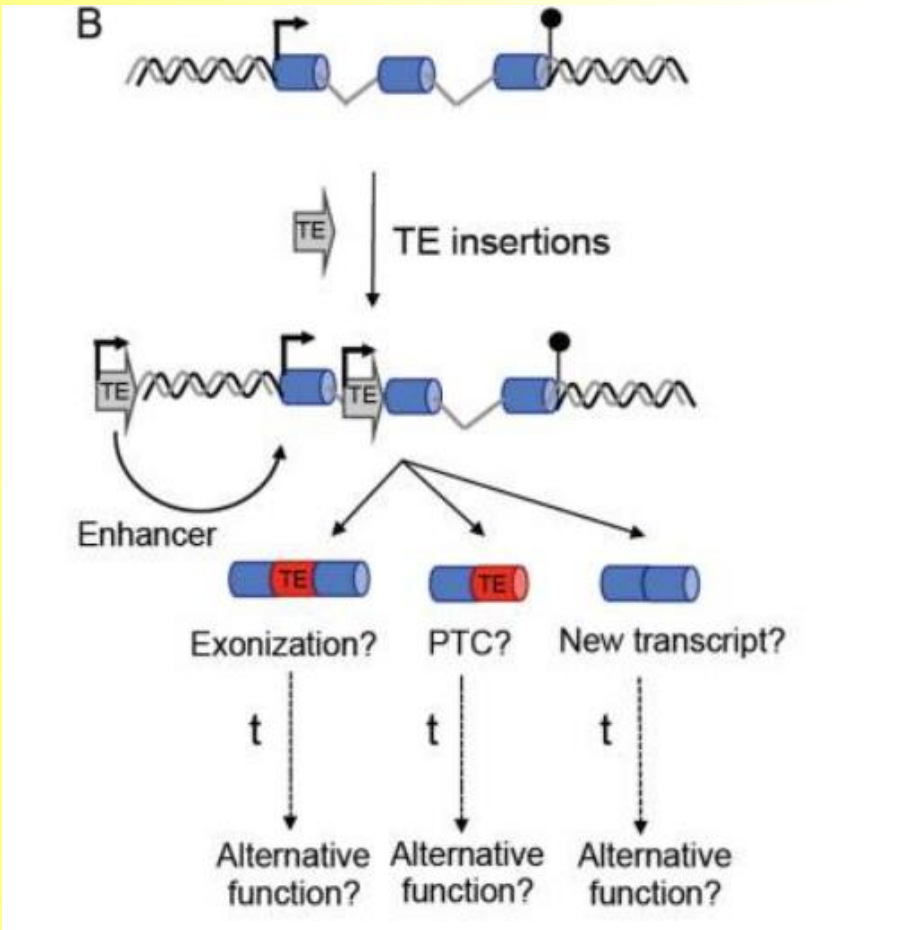
Comprendono i trasposoni di DNA e i Retrotrasposoni (LTR e non LTR)



# Meccanismi d'azione degli TE nei processi di sviluppo

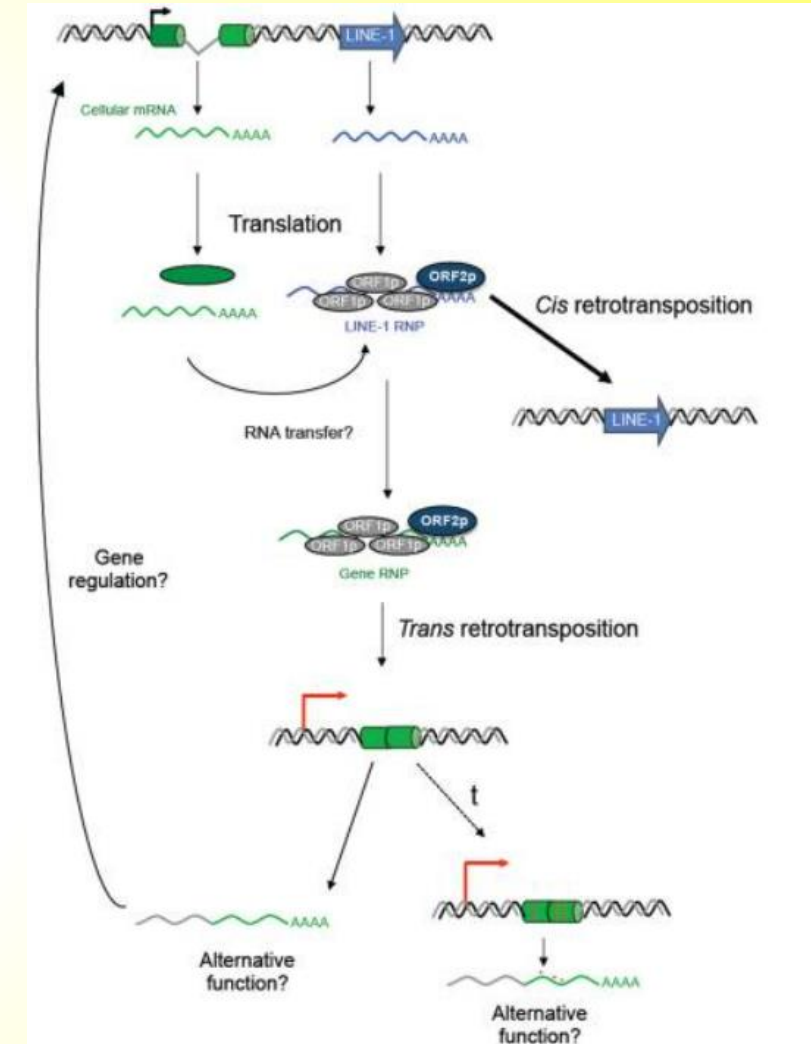
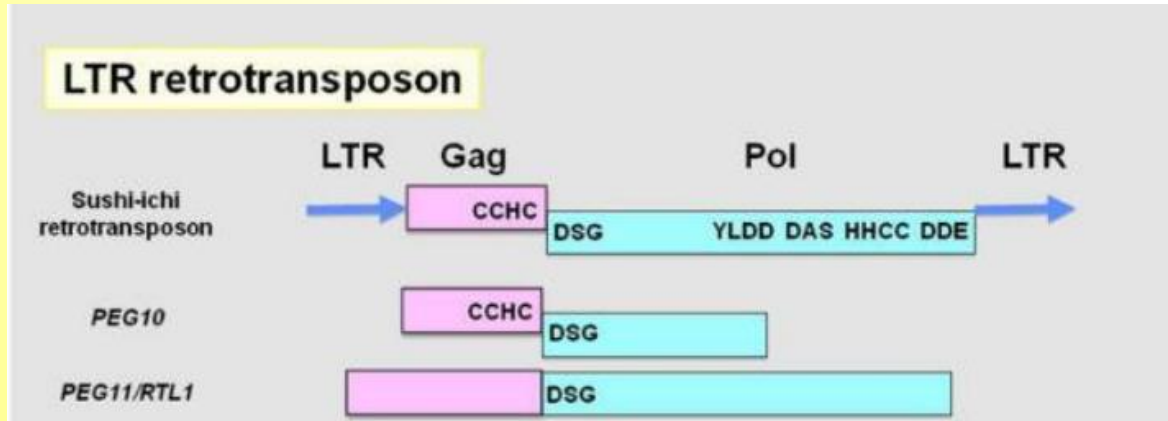
Nuove inserzioni di TE all'interno dei geni possono agire come mutageni e interferire con la funzione genica, portando a malattie. Un esempio è rappresentato dalla neurofibromatosi di tipo I.





- Contribuiscono al processo di **esonizzazione**, espandendo il trascrittoma e il proteoma dei mammiferi.
- Possono fungere da **potenziatori** del gene ospite in determinati tessuti o processi di sviluppo.
- Possono agire come **promotori alternativi** per guidare l'espressione dei geni ospiti.

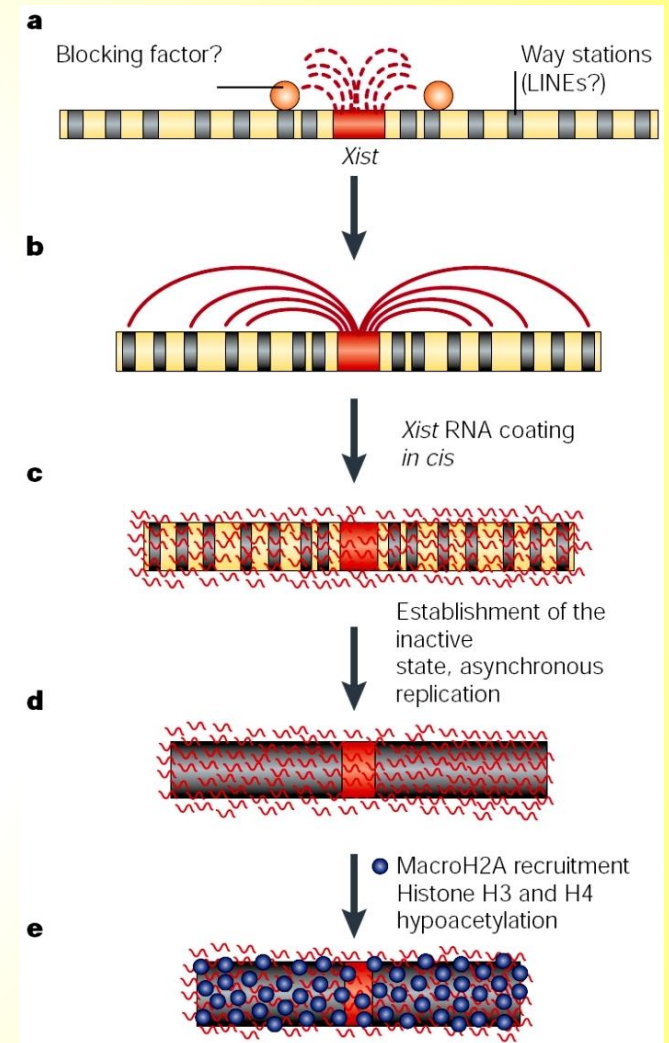
- Gli elementi LINE-1 possono generare pseudogeni elaborati attraverso una retrotrasposizione in trans.
- Sono in grado di addomesticare le proteine dei mammiferi, portando a nuove funzioni nell'organismo ospite. Esempi di geni addomesticati sono PEG10 e PEG11.



- Sono capaci di influenzare l'organizzazione dei cromosomi, interagendo con la proteina **CTCF**.

- Generano lunghi RNA non codificanti, definiti lncRNA.

Un esempio è **Xist**, coinvolto nell'inattivazione del cromosoma X nelle femmine.



Nell'uomo, l'unico elemento trasponibile autonomo è il retrotrasposone LINE-1, espresso nelle cellule germinali, staminali embrionali e nell'embrione precoce.

La maggior parte delle retrotrasposizioni avviene a livello dello sviluppo embrionale, per cui non vengono ereditate.

Gli mRNA di L1 si esprimono anche a livello delle cellule precursori neuronali del cervello dei mammiferi, con possibili accumuli di nuove inserzioni in esse.





Inoltre, la regolazione può avvenire **co-trascrizionalmente** attraverso lo splicing, ma anche attraverso un controllo **post-trascrizionale** grazie a fattori di restrizione virale.

In particolare, il complesso nucleare di microprocessazione è in grado di legare l'RNA di L1 in vivo e di limitare la retrotrasposizione di L1.

# Conclusione

Al termine di questo elaborato, si evince che gli elementi trasponibili sono una famiglia di sequenze di DNA in grado di influenzare notevolmente la funzione genica durante lo sviluppo dei mammiferi, attraverso vari meccanismi.

La loro abbondanza nei genomi dei mammiferi fornisce un meccanismo conveniente affinché i geni ospiti evolvano nuovi modelli di espressione genica.

Ovviamente la regolazione della loro azione permette di tener sotto controllo eventuali modificazioni a livello di espressione genica durante l'evoluzione, che potrebbero portare a disordini genomici, proteine con funzioni nuove o alternative.

Studi futuri saranno utili a chiarire il contributo dei TE attivi alla biologia e alle malattie dei mammiferi.

# Bibliografia

- LINE-1 Attività nella formazione facoltativa dell'eterocromatina durante l'inattivazione del cromosoma X (Jennifer C. Chow, Costanza Ciaudo, Melissa J. Fazzari, John M. Greall, Olivier Voinnet, Edith Heard)
- La retrotrasposizione di L1 avviene principalmente nell'embriogenesi e crea mosaicismo somatico (Hiroki Kano, Irene Godoy, Christine Courtney, Melissa R. Vetter, George L. Gerton, Eric M. Ostertag e Haig H. Kazazian, Jr)
- Il ruolo dei KRAB-ZFP nella repressione degli elementi trasponibili e nell'evoluzione dei mammiferi (Peng Yang, Yixuan Wang e Todd S. Macfarlan)
- Ruoli per le inserzioni di retrotrasposoni nella malattia umana (Dustin C. Hancks e Haig H. Kazazian, Jr.)
- Aumento della retrotrasposizione L1 nel genoma neuronale nella schizofrenia (Miki Bundo, Manabu Toyoshima, Yohei Okada, Takeo Yoshikawa, Tadafumi Kato, Kazuya Iwamoto)
- Il ruolo dei geni addomesticati da retrotrasposoni e retrovirus LTR nei mammiferi (Tomoko Kaneko-Ishino e Fumitoshi Ishino)

# Riassunto

La presente tesi ha come oggetto di analisi lo studio del ruolo degli elementi trasponibili nel sviluppo dei mammiferi. Dopo essere entrati a conoscenza dei vari tipi di TE nel genoma dei mammiferi, l'elaborato si fonda sull'analisi di tutti i meccanismi attraverso i quali queste sequenze di DNA sono in grado di interferire con i processi di sviluppo.

In particolare, possono agire come mutageni portando a malattie, possono fungere da potenziatori, promotori alternativi in modo da guidare l'espressione dei geni ospiti; sono anche capaci di generare pseudogeni e sequenze lunghe di RNA non codificanti. Una funzione indiretta è rappresentata dalla loro capacità di influenzare l'organizzazione cromosomica entrando a contatto con particolari fattori di trascrizione.

Sono elementi attivi nell'embrione precoce e nel cervello, selettivamente nelle cellule precursori neuronali, rispetto ad altri tessuti somatici.

Affinché si abbia un controllo efficace delle reti di espressione genica, del numero di inserzioni accumulate, del possibile aumento del numero di copie nelle cellule germinali che possono essere trasmesse alla generazione successiva, è strettamente necessario mettere in atto una repressione trascrizionale, attraverso meccanismi epigenetici. Altri meccanismi di controllo possono essere co-trascrizionali o post-trascrizionali, sempre con l'intento di tenere sotto controllo l'attività di trasposizione di questi elementi.

Nonostante fossero considerati DNA spazzatura, grazie a studi svolti negli ultimi decenni è stato possibile analizzare il loro ruolo nell'evoluzione del genoma. La ricerca permetterà di scoprire ancora più a fondo i ruoli ancora sconosciuti di questi elementi nello sviluppo dei mammiferi.

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**