



Corso di Laurea
Scienze Biologiche

**G-quadruplex e il loro ruolo regolatorio in biologia:
esempi e applicazioni in nuove terapie antitumorali**

G-quadruplexes and their regulatory roles in biology:
examples and application in new cancer therapies

Tesi di Laurea di:
di:

Rochira Aurora

Docente Referente
Chiar.mo Prof.

Mariani Paolo

Sessione Ottobre 2021

Anno Accademico 2020/2021

G-quadruplex e il loro ruolo regolatorio in biologia

Daniela Rhodes and Hans J. Lipps

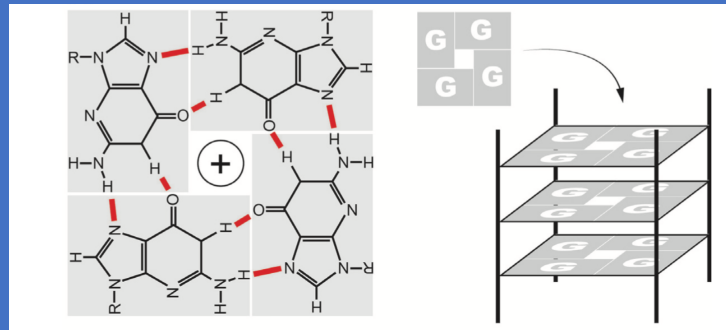
Nucleic Acids Research, 2015, Vol. 43, No. 18 8627–8637

Durante gli ultimi dieci anni, il filamento a quattro eliche chiamato G-quadruplex (o G4) si è scoperto essere da prima una curiosità strutturale osservata in vitro, e successivamente è stato riconosciuto come un possibile meccanismo di regolazione basato su un acido nucleico per processi biologici multipli in vivo.

Il sequenziamento di molti genomi ha rilevato che sono ricchi in motivi di sequenza che hanno il potenziale di formare un g-quadruplex, e che la loro localizzazione non è casuale ma correlata con un importante regione genomica funzionale.

In questa tesi ho analizzato l'importanza del g-quadruplex nella replicazione, trascrizione e mantenimento dei telomeri nelle cellule tumorali.

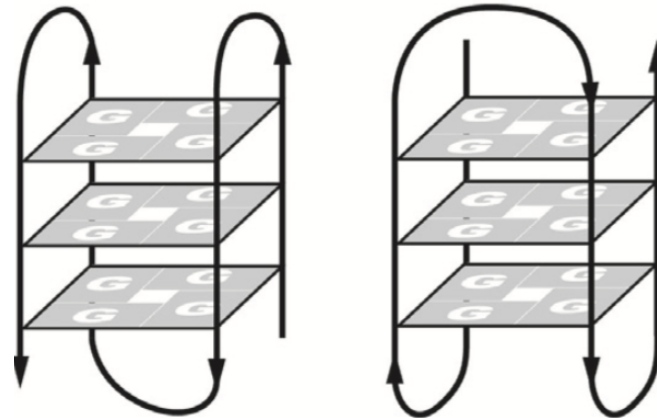
G-quadruplex



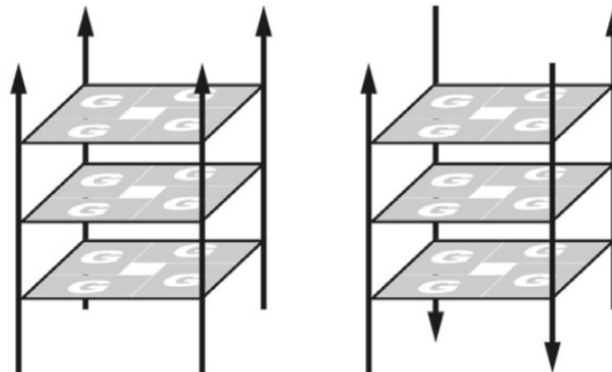
- Quattro guanine che si legano tramite legami Hoogsten
- Struttura stabilizzata da catione monovalente

Sono strutture POLIMORFICHE

- Orientamento filamenti



- Posizione



Potenziali g-quadruplex nel genoma umano

- È stata rilevata una sequenza consenso con 300.000 sequenze che hanno il POTENZIALE di FORMARE G-QUADRUPLEX: **pG4**
- Altamente conservate nei mammiferi, diminuisce in specie minori o non mammifere
- pG4 è localizzata soprattutto nei telomeri (nell'uomo consistono di ripetizioni TTAGGG in tandem)



Potenziali g-quadruplex nel genoma umano

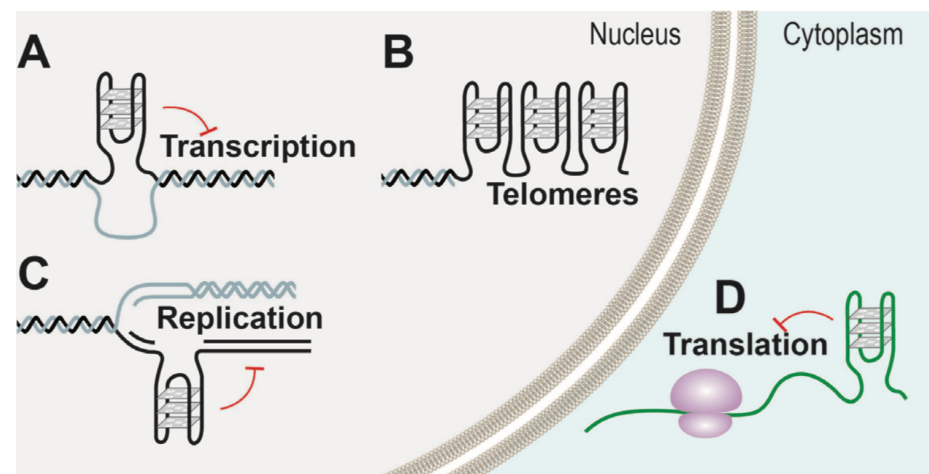
Posizione della formazione.

Nel nucleo:

- Trascrizione
- Replicazione

Nel citoplasma:

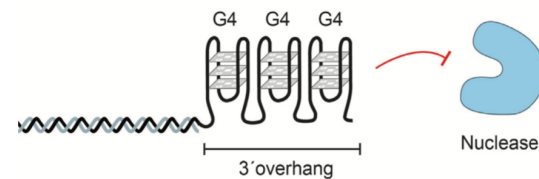
- Traduzione



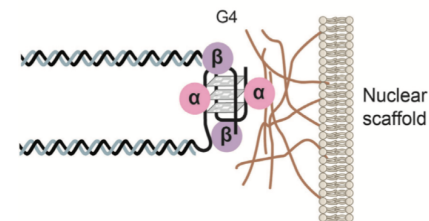
G-quadruplex ai telomeri

- Protezione estremità dall'attacco di una nucleasi
- Interazione attraverso due proteine: TEBPbeta e TEBPalfa
- G4 stabilizzato da ligandi, impedisce l'attacco della telomerasi

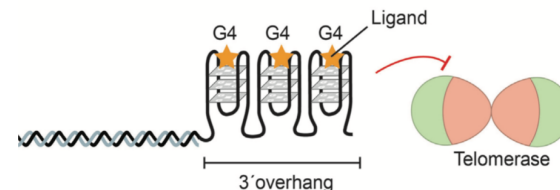
A Protection of telomeres



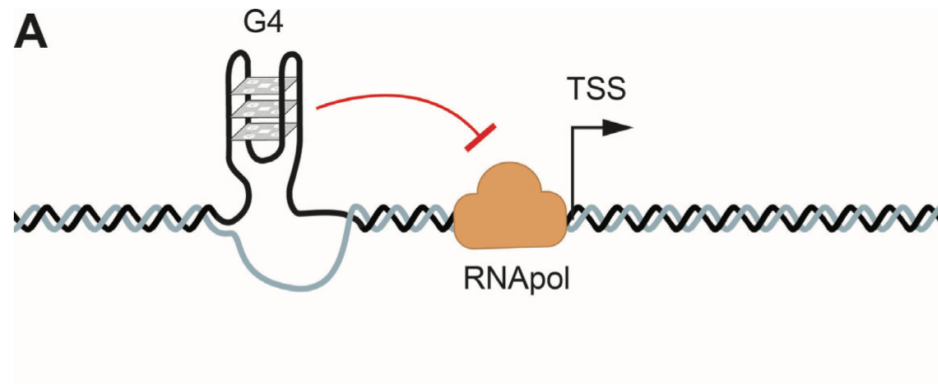
B Organization of ciliate telomeres



C Binding of ligands to telomeric G4



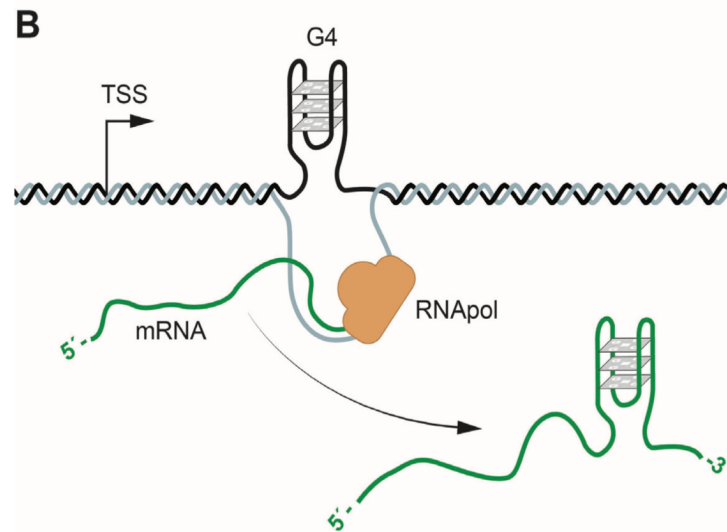
G-quadruplex in trascrizione e traduzione



Ruolo nella espressione genica

- Ha il compito di destabilizzare l'inizio della trascrizione
- Inibisce l'azione della RNA polimerasi

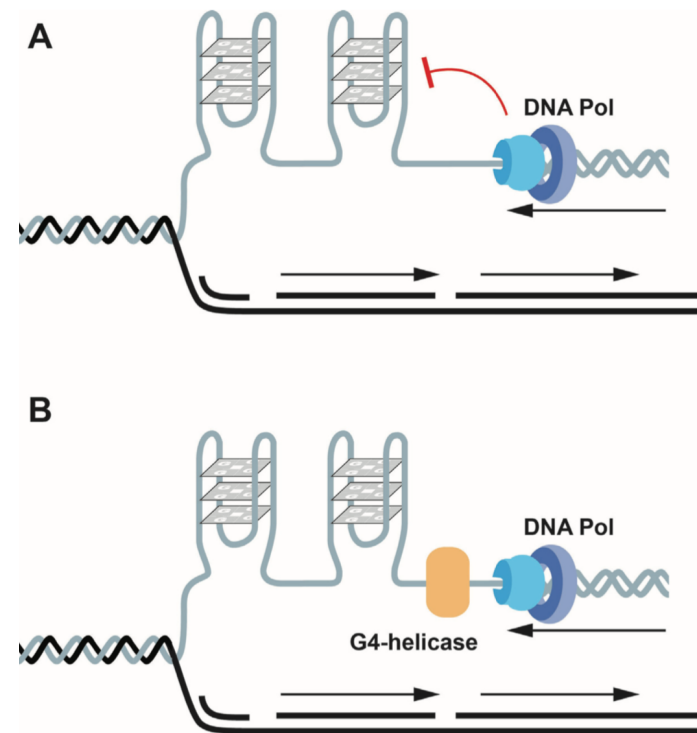
G-quadruplex in trascrizione e traduzione



- g-quadruplex nell'estremità 5'UTR può regolare la traduzione o inibirla
- In malattie che riguardano l'espansione di esanucleotidi
Es: leucemia linfoblastica acuta

Ruolo di g-quadruplex nella replicazione e instabilità del genoma

- Il g-quadruplex impedisce il proseguimento della replicazione
- La struttura viene risolta grazie alla presenza di elicasi
- Mutazioni a livello delle elicasi alterano la loro funzione: instabilità epigenetica



Esempi di elicasi:

- WRN

Una mutazione del gene che codifica per questa elicasi causa un rapido accorciamento dei telomeri

Sindrome di Werner

- ATRX

Mutazioni sono state riscontrate in tumori che mantengono i telomeri, indipendentemente dalla telomerasi

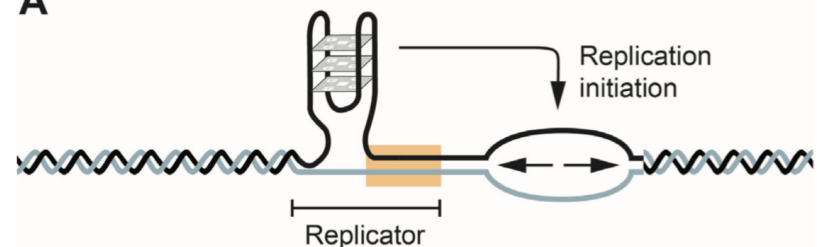


Ruolo di g-quadruplex nella replicazione e instabilità del genoma

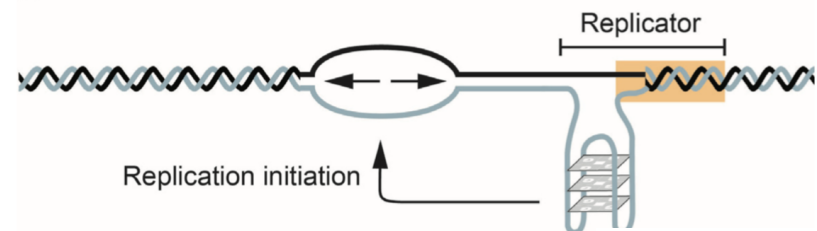
- La formazione di g-quadruplex possono essere richieste per l'inizio della replicazione del DNA
- Dal punto di vista scientifico possono costituire vettori per terapia genica e con cellule staminali

Replication origins

A



B



CONCLUSIONI

- I g-quadruplex formano una struttura capping dei telomeri
- I g-quadruplex impediscono l'avanzamento della polimerasi
- La presenza di elicasi è importante per riprendere la replicazione

