



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
**DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E  
DELL'AMBIENTE**

**Scienze Biologiche**

---

**Trattamento dell'FMRP e i suoi partner molecolari:  
analisi della struttura della Sindrome della X Fragile**

**Handling FMRP and its molecular partners:  
Structural insights into Fragile X Syndrome**

Tesi di Laurea di:

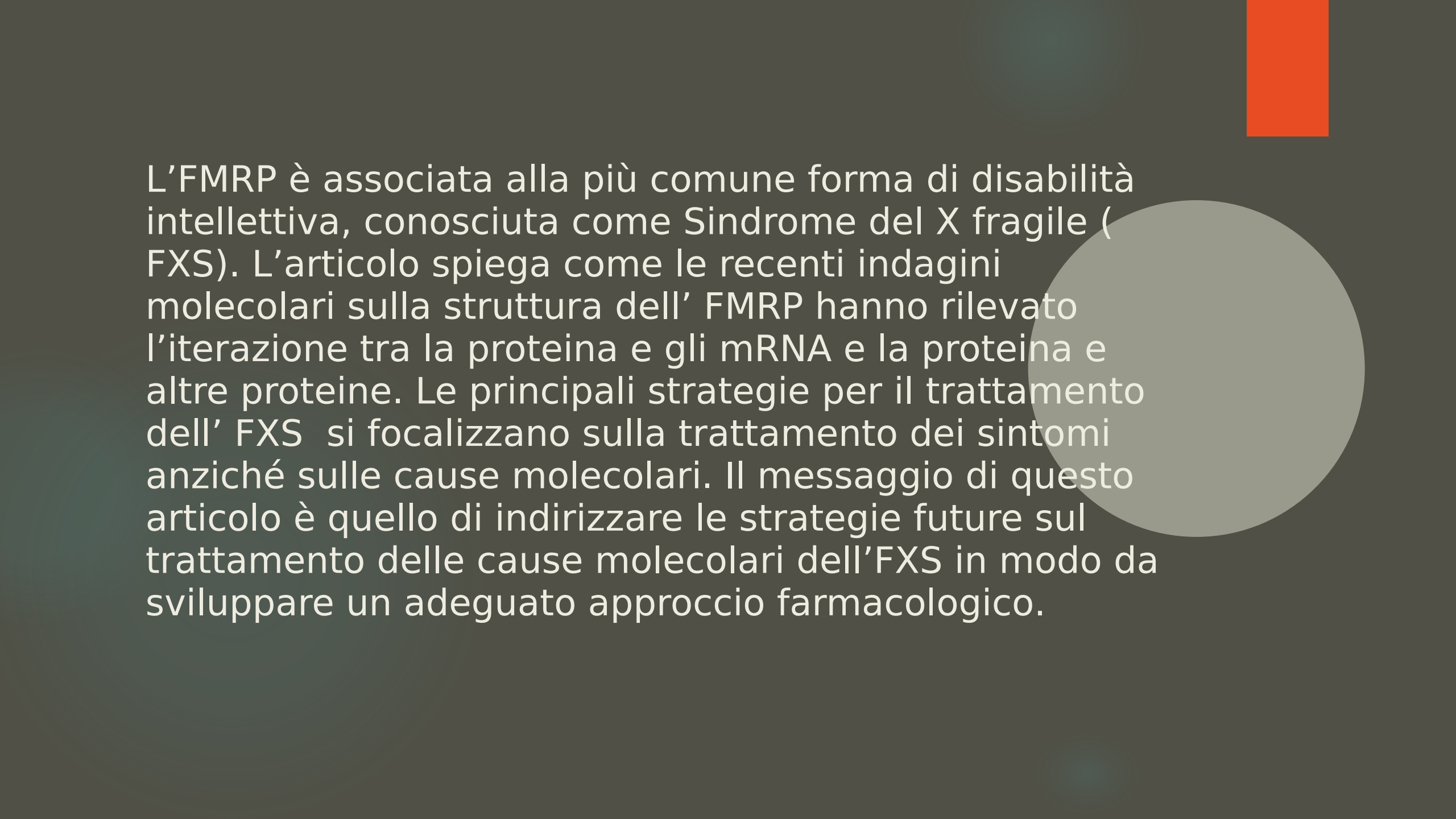
Consilvio Domenico

Sessione Autunnale

Anno Accademico  
2019/2020

Docente Referente

Professoressa La Teana Anna



L'FMRP è associata alla più comune forma di disabilità intellettiva, conosciuta come Sindrome del X fragile (FXS). L'articolo spiega come le recenti indagini molecolari sulla struttura dell' FMRP hanno rilevato l'iterazione tra la proteina e gli mRNA e la proteina e altre proteine. Le principali strategie per il trattamento dell' FXS si focalizzano sulla trattamento dei sintomi anziché sulle cause molecolari. Il messaggio di questo articolo è quello di indirizzare le strategie future sul trattamento delle cause molecolari dell'FXS in modo da sviluppare un adeguato approccio farmacologico.

# Base molecolare della Sindrome dell'X Fragile

- ▶ Il gene FMR1, situato sul braccio lungo del cromosoma X, codifica l'FMRP, una proteina legante l'RNA (RBP) coinvolta in diversi step del metabolismo dell'mRNA compresi: stabilità, trasporto, maturazione e traduzione.
- ▶ Il corretto funzionamento dell'FMRP è essenziale per una complessa cascata di molecole segnali a valle dei recettori l'NMDA, AMPA, mGluR5 e BDNF.
- ▶ L'FMRP è associato alla più comune forma di disabilità intellettiva intrinseca (ID) ereditata, Sindrome dell'X Fragile (FXS).

# FMRP è una proteina legante l'RNA in multi- domini

- ▶ Attraverso la sua struttura multi-dominio, l'FMRP interagisce con proteine, mRNA, microRNA e piccoli RNA non-codificanti. La proteina è strutturalmente organizzata in tre diversi settori.
- ▶ Tutti e tre i settori sono capaci di interagire con gli RNA tramite motivi di legame

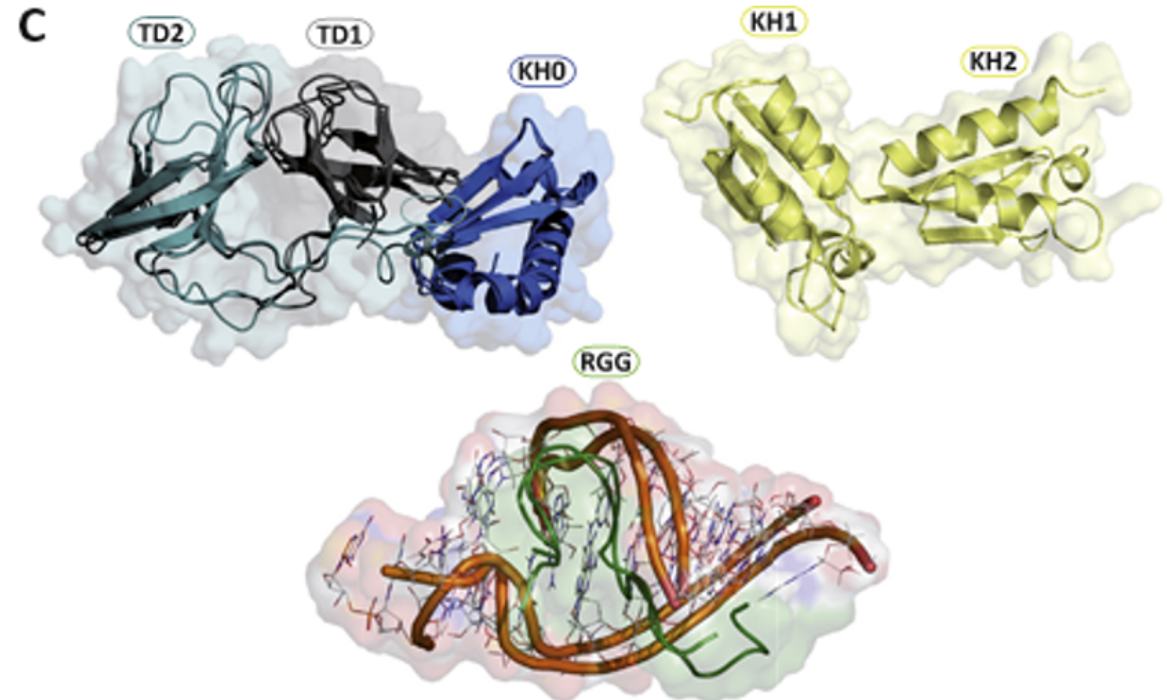
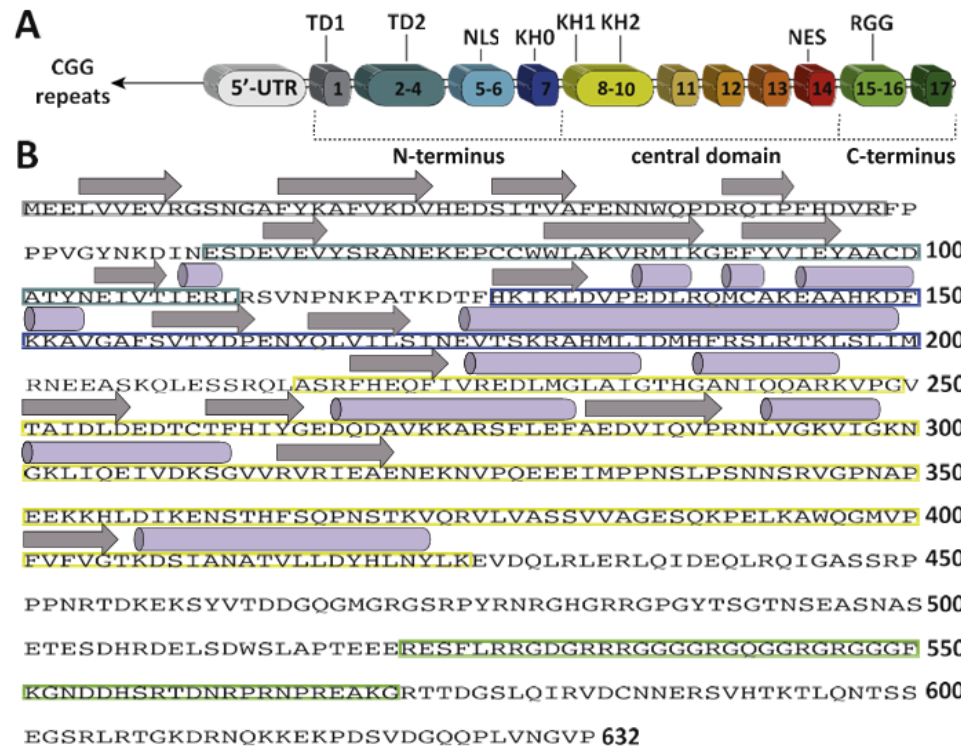
# Dominio N-terminale

Contiene due domini Tudor: Segnale di Localizzazione Nucleare (NLS) e dominio Omologico K (KH).

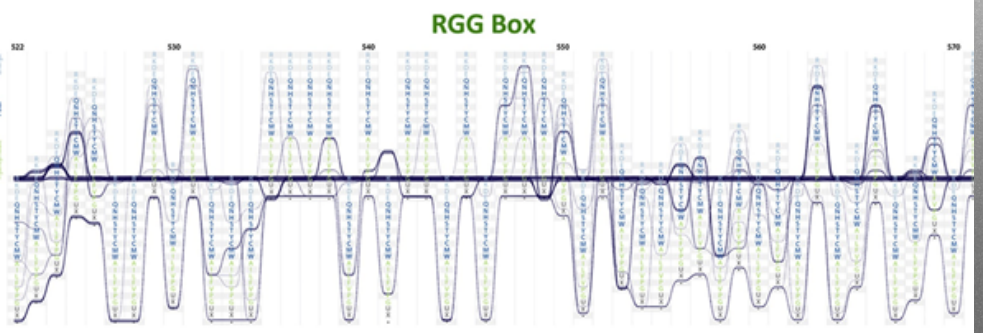
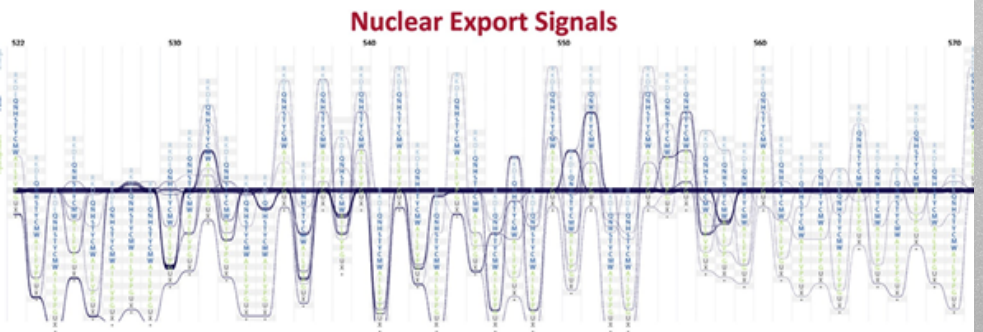
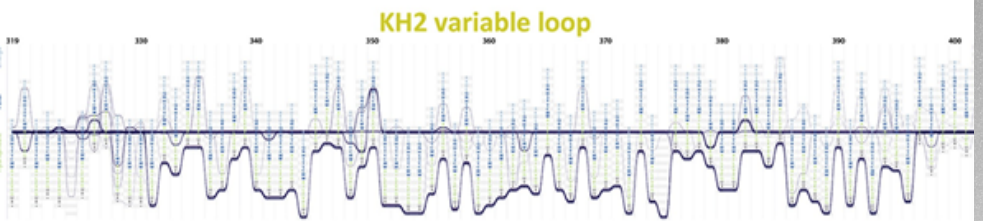
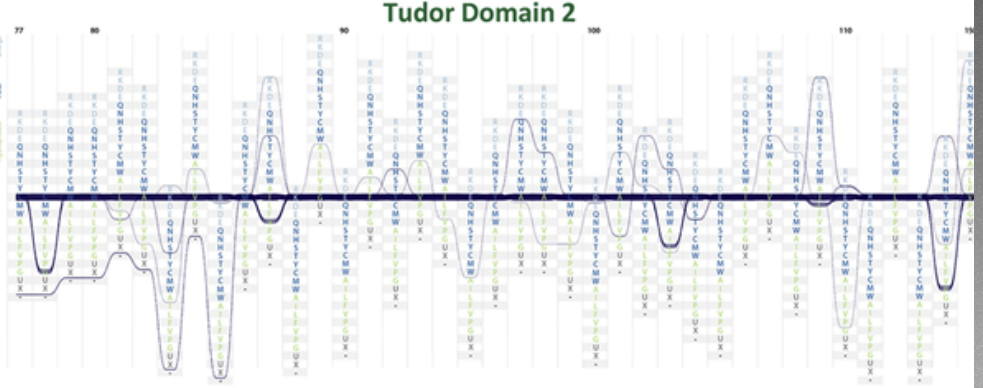
Caratterizzato da altri due domini KH, KH1, che condividono un alto grado di sequenze d'identità.

# Dominio C-terminale

È un dominio intrinsecamente disordinato, per questo la sua disposizione strutturale rimane indefinita.



Da tutte queste prove, la proprietà strutturale dei domini FMRP emerge come una chiave nel creare una proteina multifunzione capace di regolare processi multipli di metabolismo degli mRNA.



# Evoluzione e conservazione dei domini FMRP

- ▶ L'abilità di riconoscere specifiche interazioni (ad esempio: acidi nucleici, proteine, lipidi, cofattori, composti organici) richiede:
  1. specifiche proprietà chimico-fisiche dell'aminoacido coinvolto nell'interazione
  2. la loro disposizione nello spazio. Analizzare la sequenza di conservazione è un primo approccio per capire la funzione dei domini proteici. Le differenti forze evolutive che agiscono nella struttura nativa dell'FMRP hanno permesso a ogni dominio della proteina di evolversi ed eseguire una specifica funzione

# Caratteristiche e strutturali delle interazioni FMRP-RNA

- ▶ L'FMRP si lega sia con un ampio set di mRNA , che con RNA non-codificanti. Il dominio del legame dell'RNA meglio caratterizzato dell'FMRP è il box RGG.
- ▶ è stato dimostrato che il dominio KH2 interagisce in vitro con gli RNA associati con i poliribosomi, capaci di assumere una particolare piega definita come “kissing stem-loop”.





# Conclusioni

- ▶ L'assenza di FMRP porta ad un aumento della sintesi proteica che provoca l'attivazione di mGluR
- ▶ Una strategia per il trattamento di FXS è quella di indirizzare il fattore di traduzione eIF4E, imitando la presenza del complesso repressore FMRP-Cyfp1, riducendo così la sintesi proteica.
- ▶ Riteniamo che l'assenza o il malfunzionamento dell' FMRP possano essere ripristinati mediante la progettazione di molecole specifiche (ovvero piccoli composti organici, peptidi / peptidomimetici) in grado di imitare i domini funzionali della proteina e di compensare la loro assenza, rappresentando un adeguato approccio farmacologico che non è stato ancora investigato.

---

## Bibliografia

Ciccionardi F., D'Annessa I., Di Marino D., *Handling FMRP and its molecular partners: Structural insights into Fragile X Syndrome*, in “*Progress in Biophysics and Molecular Biology.*”, Volume 141, Gennaio 2019, pp. 3-14