



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

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

“Traduzione non-AUG: un nuovo inizio per la sintesi proteica negli eucarioti”

“Non-AUG translation: a new start for protein synthesis in eukaryotes”

Tesi di Laurea di:
Simona Comparato

Docente referente:
Chiar.ma Prof.ssa Anna La
Teana

Anno accademico 2020-2021

Traduzione: processo chiave nell'espressione genica.

- È il meccanismo mediante il quale l'informazione genetica contenuta nella sequenza nucleotidica dell'mRNA viene tradotta in una sequenza di amminoacidi.
- 3 fasi: inizio, allungamento e terminazione
- Apparato di traduzione: ribosomi, mRNA e amminoacil-tRNA
- ORF: unità tradotta, delimitata da un codone d'inizio e da uno di stop.

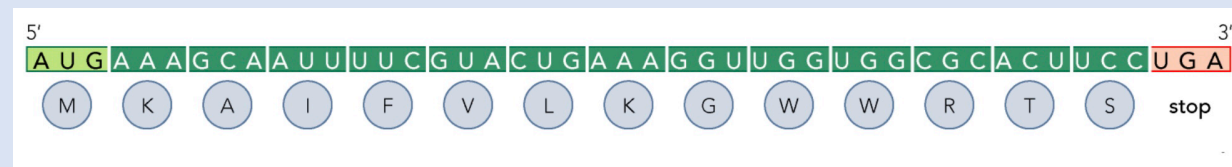


Figura 1. Fase di lettura della sequenza leader di trp in E. Coli: in evidenza il codone d'inizio e quello di stop. Ad ogni tripletta di nucleotidi corrisponde un amminoacido. *Biologia molecolare del gene*, J. Watson, 2015

Complesso di pre-inizio (PIC):

- Subunità ribosomiale minore (40S)
- Complesso ternario (eIF2, GTP, aminoacil-tRNA)
- eIF1 ed eIF1A (legati ai siti E e A)
- eIF3 ed eIF6
- eIF5

Scanning: meccanismo mediante il quale il complesso 48S si sposta sull'mRNA per identificare il codone d'inizio, mediato dal fattore eIF4F.

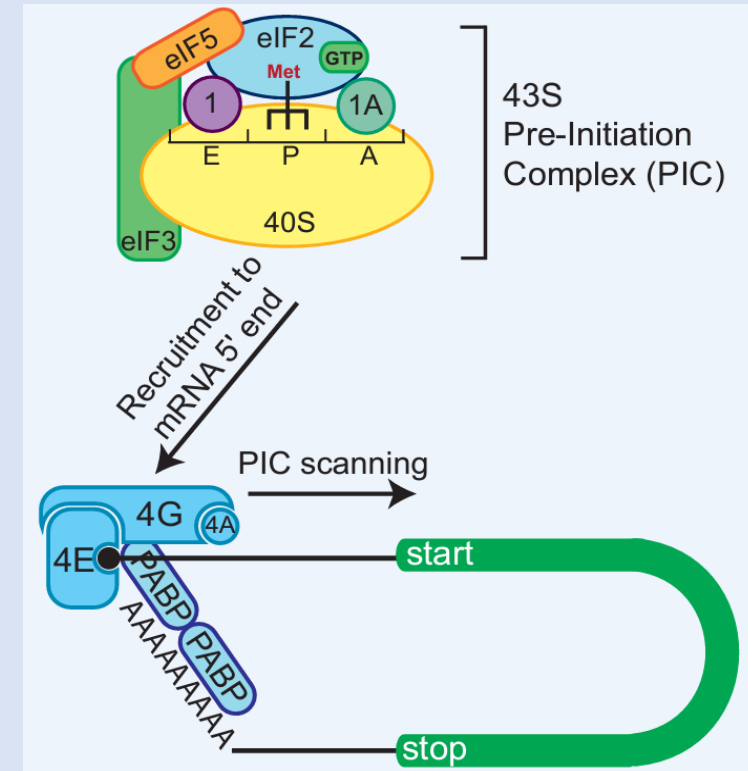


Figura 2. Complesso di pre-inizio nel meccanismo di traduzione degli eucarioti. Lo spostamento richiede l'idrolisi dell'ATP e avviene in direzione 5'-3'. *Non-AUG translation: a new start for protein synthesis in eukaryotes (M. Kearse et al., 2017)*

Traduzione non-AUG

Oltre a quello AUG, possono essere utilizzati codoni alternativi che differiscono generalmente da quello AUG per un solo nucleotide.

Gli eventi di traduzione non-AUG:

- Sono frequenti e quasi sempre associati a importanti funzioni cellulari
- Hanno efficienza ridotta
- Usano il meccanismo di scanning, ma possono anche avvenire con modalità differenti

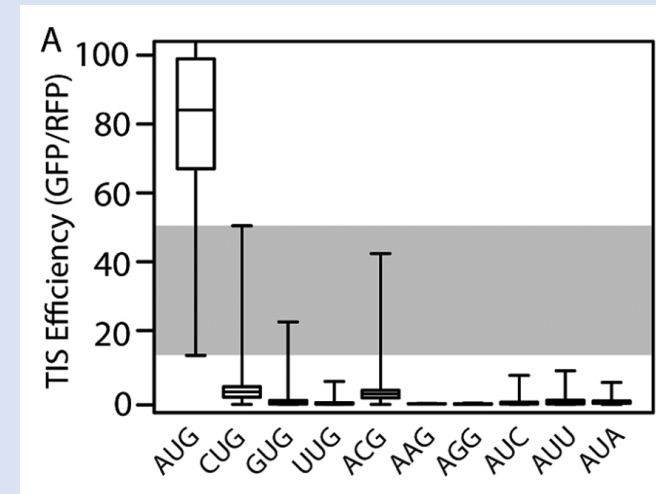


Figura 3. Efficienza di traduzione della Proteina Fluorescente Verde (GFP), espressa nella medusa *Aequorea Victoria*. *Complete motif analysis of sequence requirements for translation initiation at non-AUG codons (W. Noderer et al., 2017)*

Numerosi fattori influenzano l'identificazione del codone d'inizio

2. Strutture secondarie:

- La traduzione della proteina PTEN β , avviene a partire dal codone AUU ed è favorita da una struttura a forcina presente 18 nucleotidi a valle dal sito di inizio.

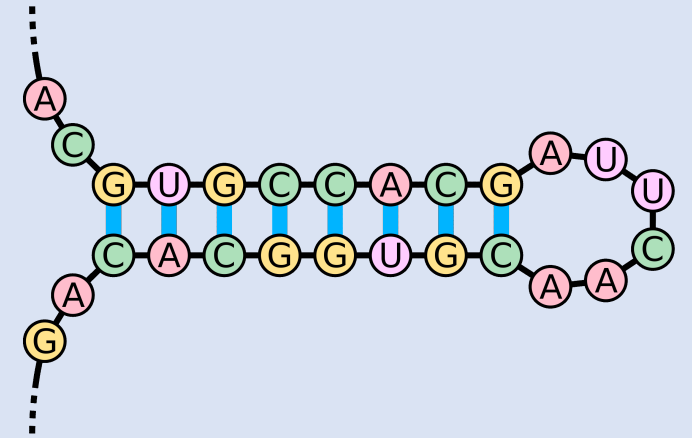


Figura 5. Esempio di RNA stem-loop

3. Condizioni di stress possono alterare i pattern di riconoscimento del codone d'inizio:

La proteina MRPL18 in caso di shock da calore viene tradotta a partire dal codone CUG, è incorporata a livello dei ribosomi citoplasmatici ed è richiesta per la sintesi del chaperone Hsp70.

La traduzione non-AUG ha un ruolo nella progressione del cancro

I codoni alternativi possono tradurre per isoforme che inibiscono o promuovono l'insorgenza di tumori:

1. p67, isoforma del proto-oncogene c-myc tradotta a partire dal codone CUG (1° esone), è espresso quando la disponibilità di amminoacidi si riduce, si lega con maggiore affinità al DNA e inibisce la crescita delle cellule in coltura. Nel linfoma di Burkitt mutazioni che coinvolgono il primo esone determinano la trasformazione di c-myc in oncogene.

La traduzione non-AUG ha un ruolo nella progressione del cancro

2. FGF2: 5 isoforme, 4 delle quali vengono tradotte a partire dal codone CUG e hanno localizzazione, dimensioni e funzioni differenti.

La loro espressione costitutiva è stata osservata unicamente nelle linee cellulari trasformate (es. fibroblasti cutanei) è causa immortalizzazione delle cellule in coltura.

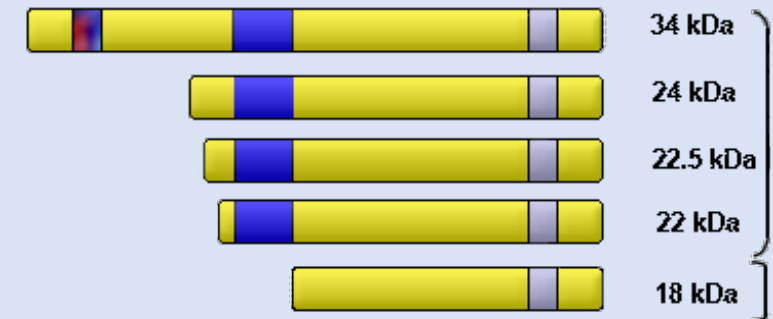


Figura 7. Rappresentazione schematica delle 5 isoforme di FGF2. È evidenziata in blu la sequenza di localizzazione nucleare. *Fibroblast growth factor 2*, L. MacFarlane, P. Murphy, 2010.

3. Nel carcinoma squamocellulare in seguito a mutazioni e stress cellulare l'aumento dei livelli di eif2A incrementa l'espressione di isoforme non-AUG.

Gli eventi di inizio della traduzione a partire da codoni alternativi confermano ulteriormente la complessità del processo di traduzione.

Recenti studi suggeriscono che la loro regolazione potrebbe rappresentare un importante target terapeutico nel trattamento di malattie caratterizzate da alterazioni degli eventi di traduzione non-AUG.

Bibliografia

- *Non-AUG translation: a new start for protein synthesis in eukaryotes*, M. Kearse, J. E. Wilusz, 2017.
- *Biologia molecolare del gene*, J. Watson, 2015.
- *Complete motif analysis of sequence requirements for translation initiation at non-AUG start codon*, A. De Arce, W. Noderer, C. Wang, 2018
- *Translation at non-AUG triplets in mammalian cells*, D. Peabody, 1989.
- *Generation of protein isoform diversity by alternative initiation of translation at non-AUG codon*, C. Touriol, S. Bornes, H. Prats, 2003

Numerosi studi hanno dimostrato che gli eventi di inizio a partire da codoni non-AUG, sebbene siano stati inizialmente descritti come errori del meccanismo di traduzione, avvengono con una frequenza molto elevata e sono associati a numerose funzioni cellulari. La selezione di siti d'inizio alternativi è influenzata da numerosi fattori, è correlata all'insorgenza di malattie, come il cancro e può per questo motivo rappresentare un'innovativa strategia terapeutica.