



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

Gli snoRNA contenenti il C/D box nelle infezioni da virus a RNA: vecchi sistemi per nuove funzioni
C/D box snoRNAs in viral infections: RNA viruses use old dogs for new tricks

Tesi di Laurea di:
Nicola Canalini

Docente Referente:
Chiar.ma Prof.ssa Anna la Teana

Sessione Luglio 2020
Anno Accademico 2019/2020

Gli **snoRNA** sono una classe altamente espressa di non-coding RNA

► snoRNA

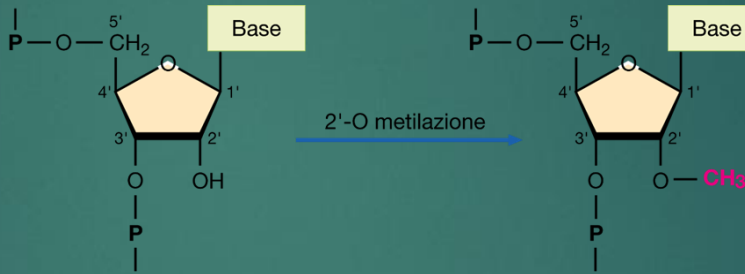


- box C/D



SNORD

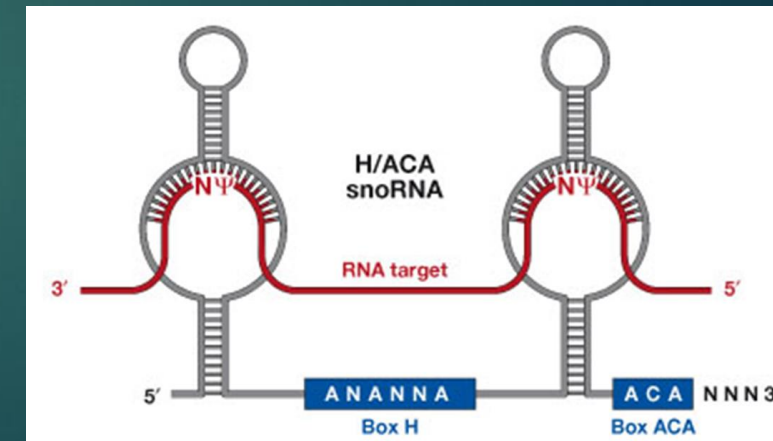
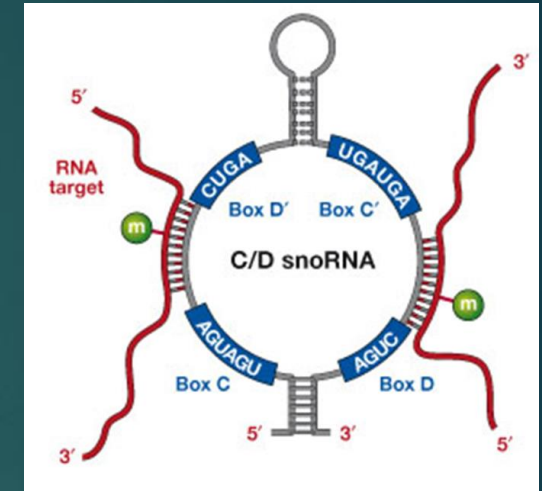
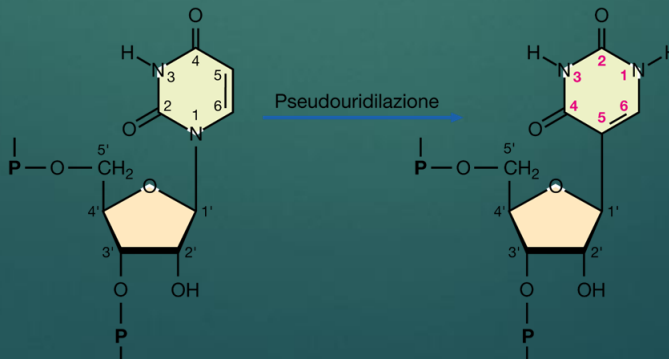
snoRNA C/D	snoRNA H/ACA
Metilazione del 2'-O del ribosio	Pseudouridilazione
70-100 nt	130-140 nt
Fibrillarina (Nop1p)	Diskarina (pseudouridina sintetasi)
NOP56p	Gar1p (NOLA1)
NOP58p	NHP2p (NOLA2)
NHPX	NOP10p (NOLA3)



- box H/ACA

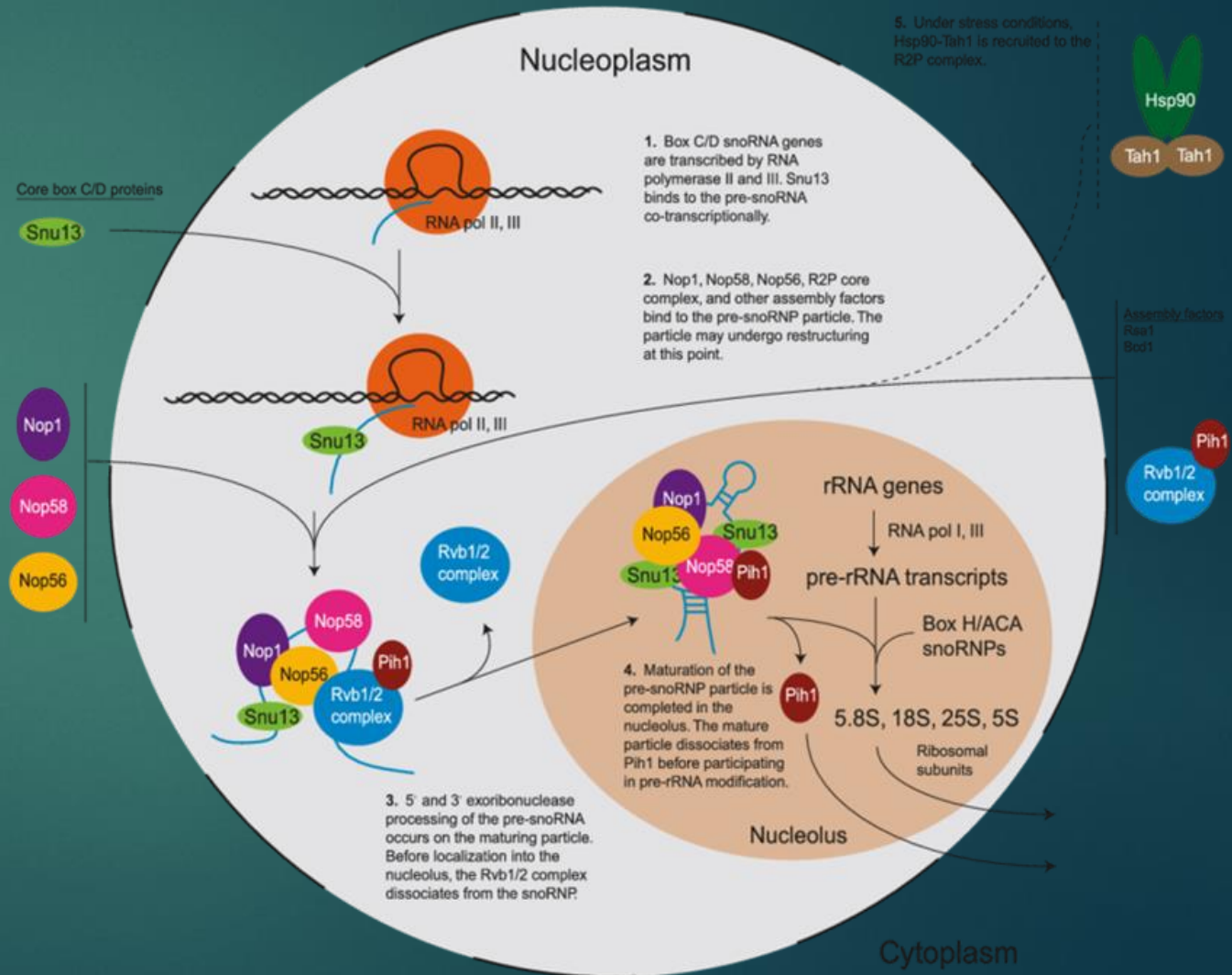
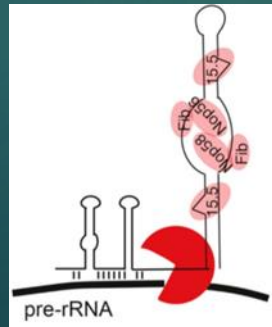


SNORA



Trascrizione, biogenesi e modificazioni post-trascrizionali degli snoRNP contenenti il C/D box

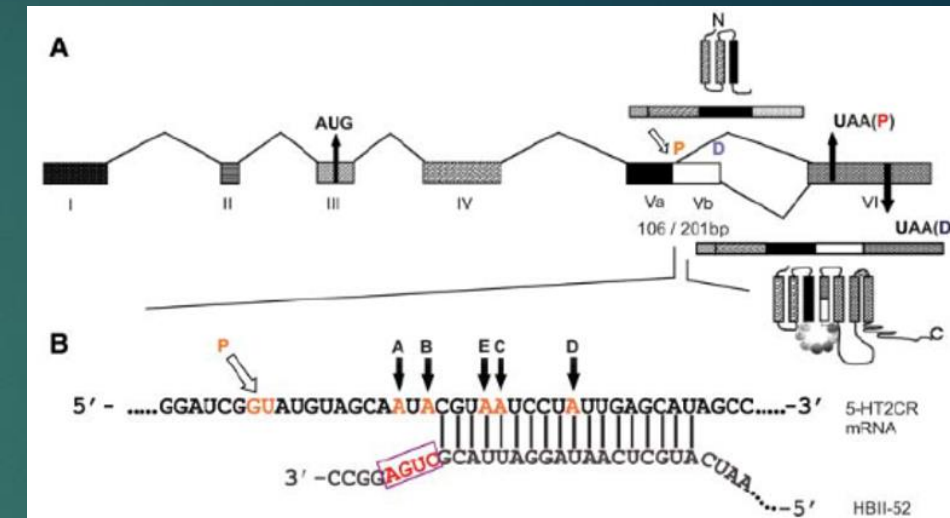
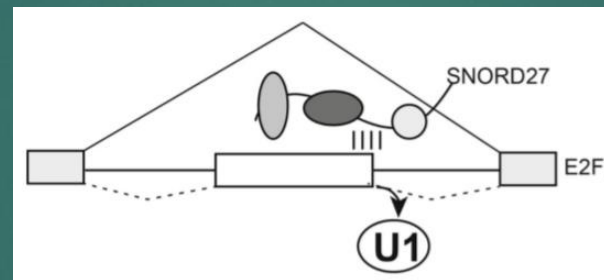
- ▶ Il numero totale degli SNORD è compreso tra 357 e 417
- ▶ Gli SNORD sono associati a proteine in precursori **snoRNP**
- ▶ Il percorso di assemblaggio degli snoRNP è stato svelato da SNORD3



Nuove scoperte molecolari emergenti degli snoRNA contenenti il C/D box

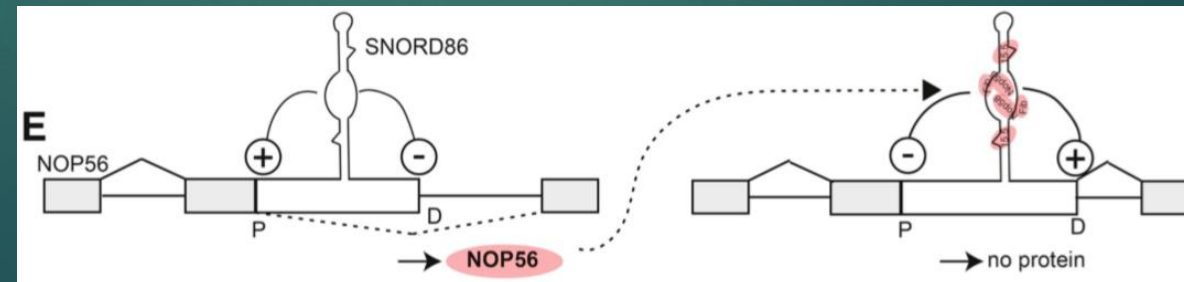
▶ Splicing pre-mRNA alternativo in **trans**

- **SNORD 115**
- **SNORD 27**
- **SNORD 88C**



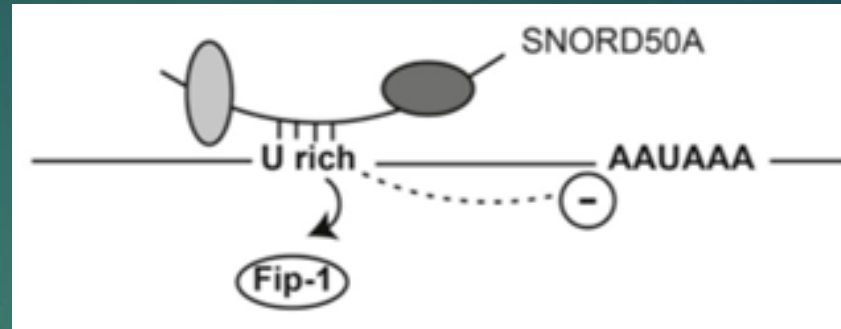
▶ Splicing pre-mRNA alternativo in **cis**

- **SNORD 86**



▶ Poliadenilazione

- **SNORD50A**

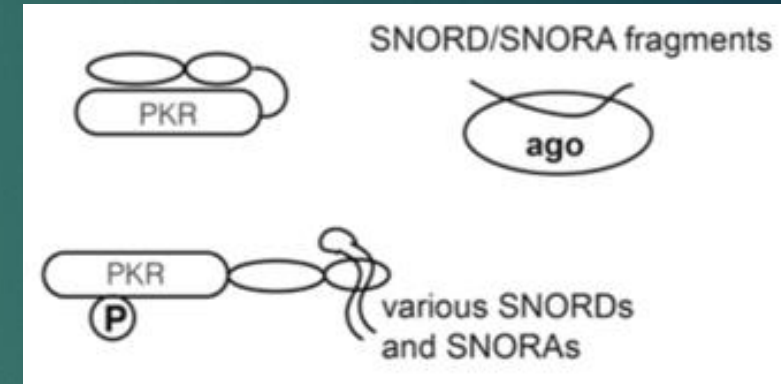


▶ Legame con le proteine

- molti SNORD e SNORA legano e attivano la proteina chinasi R (PRK)
- associazione con proteine Argonauta

▶ Nuove attività enzimatiche

- **snR4** e **snR45** → acetilazione residui di citosina



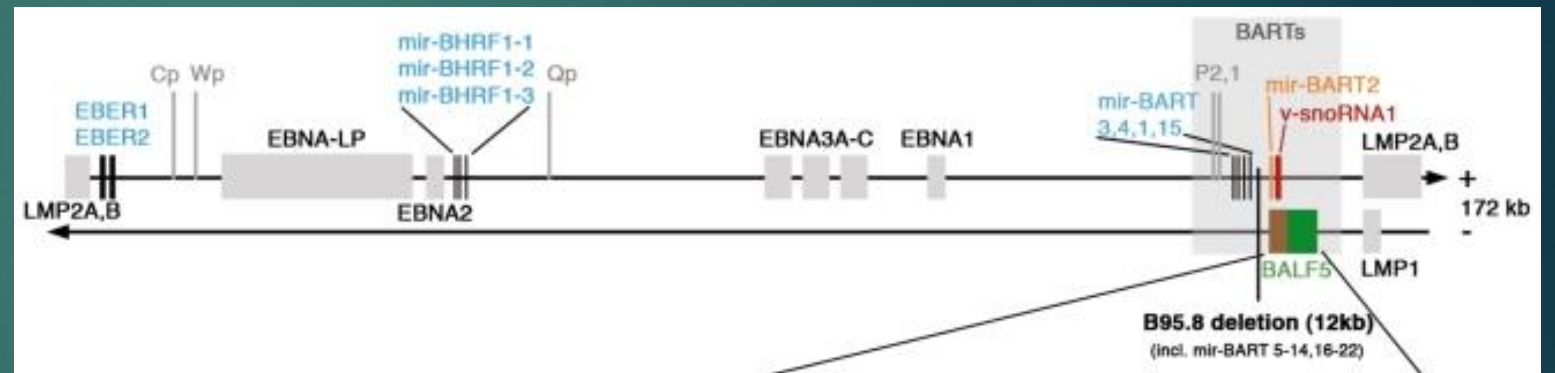
▶ Cambiamenti di espressione degli SNORD nelle malattie

Changes of SNORD expression in diseases.	
SNORD54 and SNORD 46	Downregulated in blood of persons with post traumatic stress disorder due to world trade center attacks
SNORD35b, 88, 57, 14d, SNORA17, 46, 17, 71	SNORDs cycle in circadian rhythm
SNORD32A, SNORD33, SNORD34, SNORD35A	SNORDs accumulate in the cytosol under lipotoxic stress and regulate systemic glucose metabolism
SNORD126	Increases fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), leading increased phosphorylation of AKT, GSK-3beta, p70S6K
SNORD50A	Blocks FIP1 binding to the downstream U-rich sequence of the polyadenylation site, loss of SNORD50A leads to increased polyadenylation and up-regulation of gene expression
SNORD115 and SNORD116 clusters	Missing in Prader-Willi syndrome
Numerous SNORDs	Deregulated in cancer

I virus usano SNORD per infettare

- ▶ interazione tra virus e SNORD
 - **SNORD3@, SNORD44, SNORD76, SNORD78**
 - **Virus PRRSV**

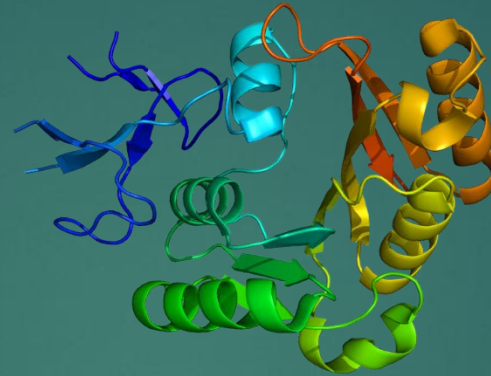
- ▶ L'EBV codifica un v-snoRNA1



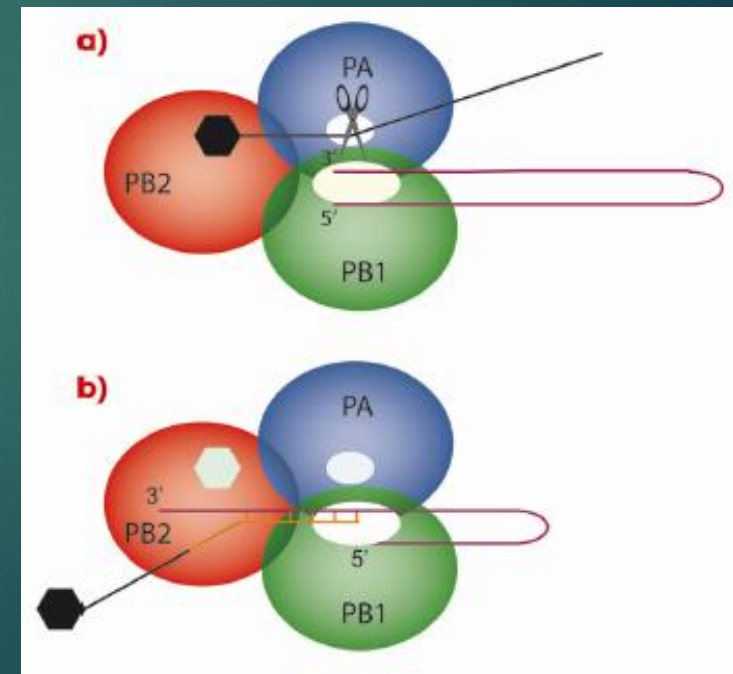
- ▶ Ci sono retrovirus che incorporano ncRNA includendo SNORD nei loro virioni
 - es. **virus della leucemia murina**
 - es. **virus della leucemia di Maloney**
 - es. **virus HIV-1**

Interazioni dirette di virus con snoRNA

- Interazione con la fibrillarina



- I virus prendono i cap dagli SNORD
Es. meccanismo di cap snatching della polimerasi del virus dell'influenza



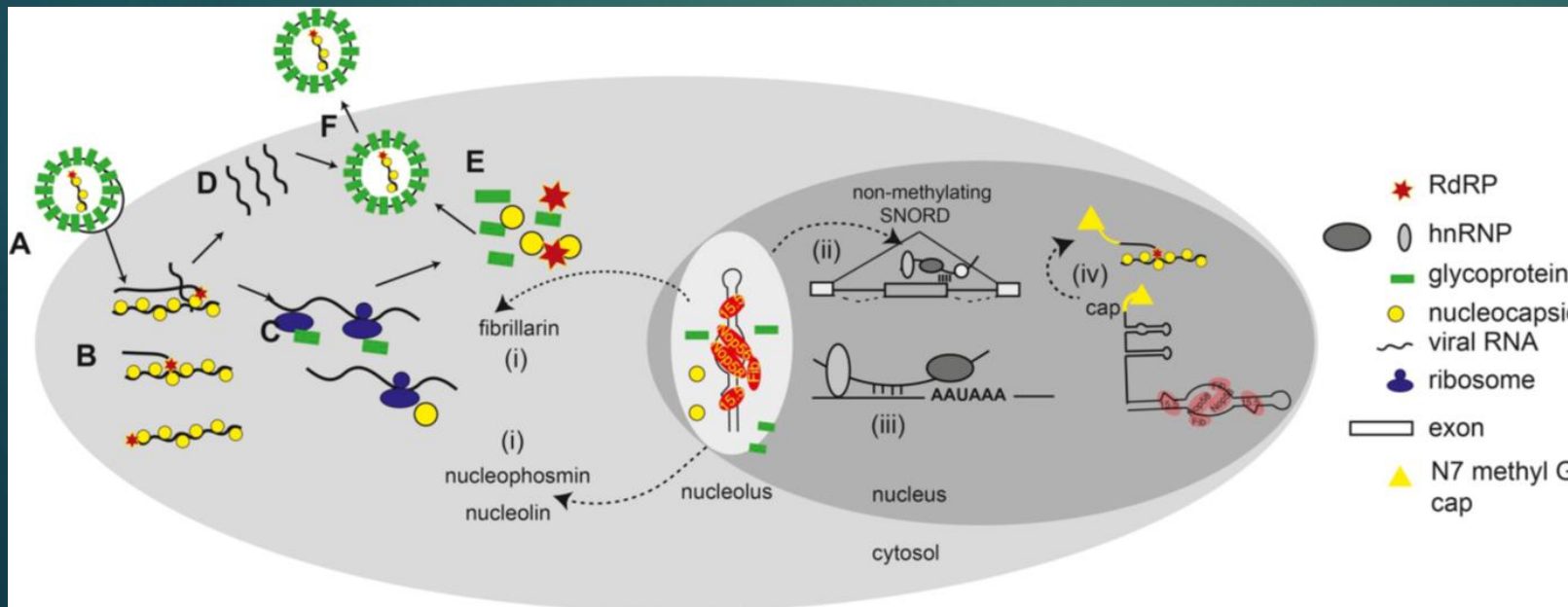
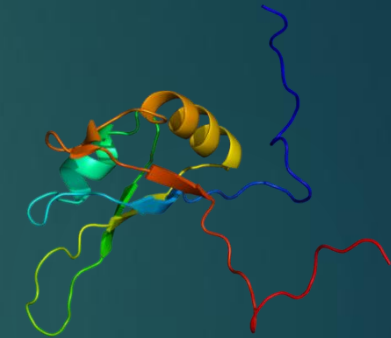
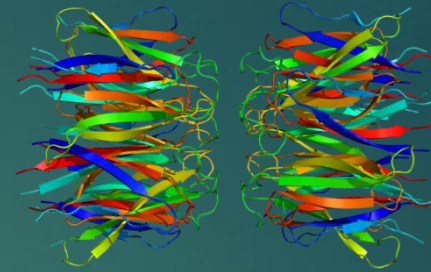
Virus e proteine nucleolari

► Nucleofosmina (NPM1 o B23)

- media le interazioni tra RNA e proteine
- capacità di navetta tra citoplasma, nucleoplasma e nucleolo

► Nucleolina

- ha un ruolo nelle interazioni tra proteine virali e nucleolari



- i. Traslocazione di fibrillarina, nucleolina e nucleofosmina dal nucleolo al citoplasma
- ii. SNORD indirizzati nel nucleoplasma (influenza siti di splicing)
- iii. Poliadenilazione e stabilità dell'mRNA
- iv. Cap-snatching

Bibliografia

- ▶ C/D box snoRNAs in viral infections: RNA viruses use old dogs for new tricks Stefan Stamm, J. Stephen Lodmell
- ▶ Lewin, IL GENE VIII, Zanichelli editore S.p.A. Copyright © 2006
- ▶ https://www.researchgate.net/figure/A-working-model-for-R2TP-function-in-box-C-D-snoRNP-biogenesis-in-S-cerevisiae-The_fig1_41405564
- ▶ https://www.researchgate.net/publication/7413433_The_snoRNA_HBI52_Regulates_Alternative_Splicing_of_the_Serotonin_Receptor_2C
- ▶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19680535/#&gid=article-figures&pid=figure-2-uid-1>
- ▶ https://it.wikipedia.org/wiki/Nucleofosmina#/media/File:Protein_NPM1_PDB_2p1b.png
- ▶ https://en.wikipedia.org/wiki/Nucleolin#/media/File:Protein_NCL_PDB_2fc8.png
- ▶ https://en.wikipedia.org/wiki/File:Protein_FBL_PDB_2ipx.png
- ▶ <http://www.esrf.eu/UsersAndScience/Publications/Highlights/2009/biology/sb08>

Riassunto

I piccoli RNA nucleolari (snoRNA) sono stati descritti per la prima volta nel 1979, rendendoli una delle classi di RNA non codificanti (ncRNA) più studiate. Gli snoRNA possono dividersi in due classi: gli snoRNA contenenti il C/D box e gli snoRNA contenenti l'H/ACA box. I primi, chiamati anche SNORD, solitamente sono lunghi 70/90 nucleotidi e formano dei complessi proteici che catalizzano la 2' O metilazione, mentre gli H/ACA snoRNA, chiamati anche SNORA, sono lunghi 130/140 nucleotidi e assemblano un complesso proteico che catalizza la pseudouridilazione. Recenti analisi stimano che il numero degli SNORD sia compreso tra 357 e 417, circa la metà di essi non prevedono un target di rRNA e vengono quindi definiti "orfani", suggerendo delle funzioni diverse dalla metilazione e pseudouridilazione. Tra queste funzioni possiamo citare lo splicing alternativo e la poliadenilazione dell'mRNA. Alcuni virus a RNA necessitano della fibrillarina (la metiltransferasi dell'RNA associata a tutti gli SNORD metilanti) per la loro infettività. Essa non è necessaria per l'ingresso del virus ma risulta utile per la traduzione di due abbondanti proteine virali (matrice e nucleocapside). Sono state studiate anche interazioni tra virus e proteine nucleolari, come la nucleolina e nucleofosmina. Queste associazioni tra proteine virali e proteine nucleolari suggerisce che almeno alcune di queste interazioni sono importanti per la propagazione del virus, la risposta antivirale dell'ospite o entrambe. La coevoluzione dei virus con le loro cellule ospiti ha portato i virus a usare gli SNORD per migliorare ogni fase del loro sviluppo e sicuramente studiare l'associazione tra SNORD e virus servirà a sperimentare nuove strategie antivirali.