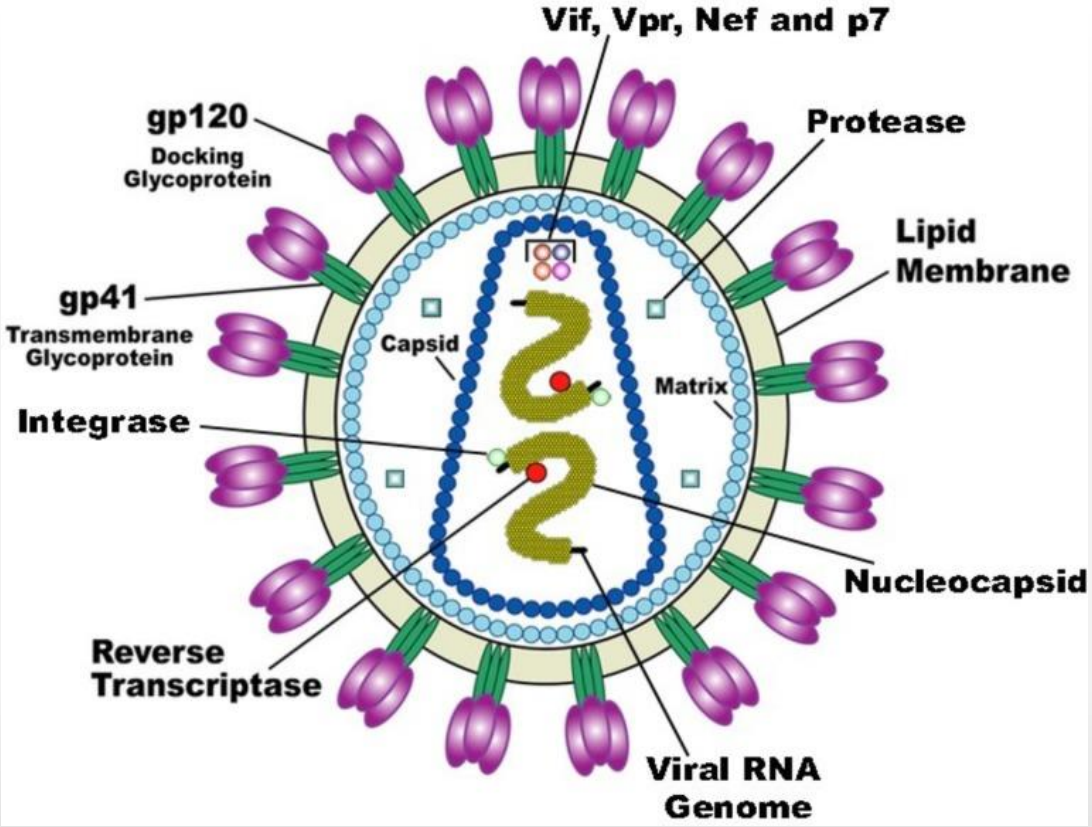
Università Politecnica delle Marche
Corso di laurea in Scienze Biologiche

FOCUS SULL'INIZIO DELLA TRADUZIONE DEGLI mRNA DELL'HIV-1

Candidato: Ilenia D'Onofrio
Relatore: Anna La Teana

Anno accademico: 2019/2020

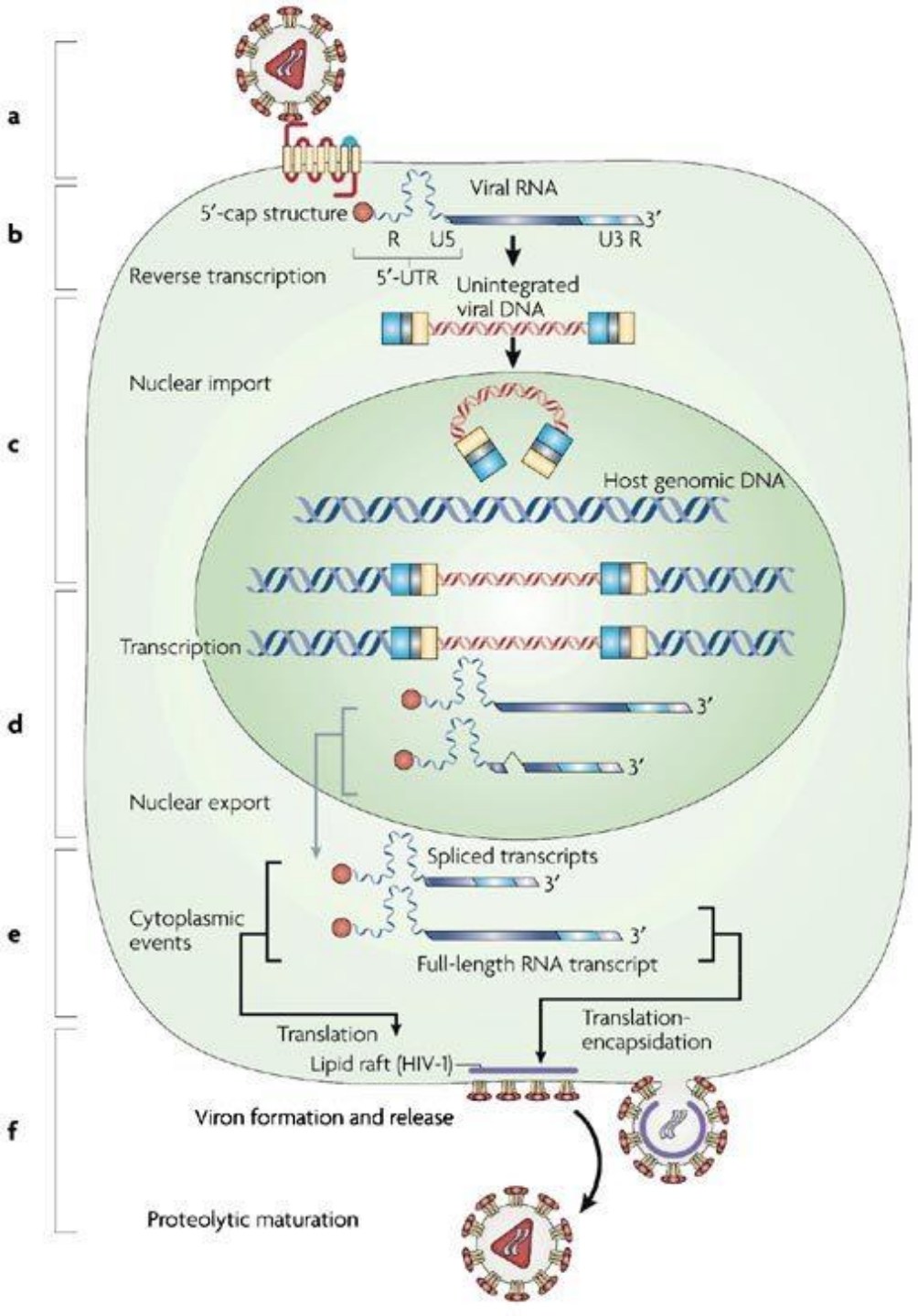


https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316242/

VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA UMANA HIV-1

- Genere: LENTIVIRUS
- Famiglia: RETROVIRIDAE

Agente eziologico della sindrome da immunodeficienza acquisita



FASI DEL CICLO VITALE

a. Interazione, adsorbimento e ingresso nella cellula

b. Sintesi di DNA mediante trascrizione inversa

c. Integrazione

d. Trascrizione ed esportazione nucleare

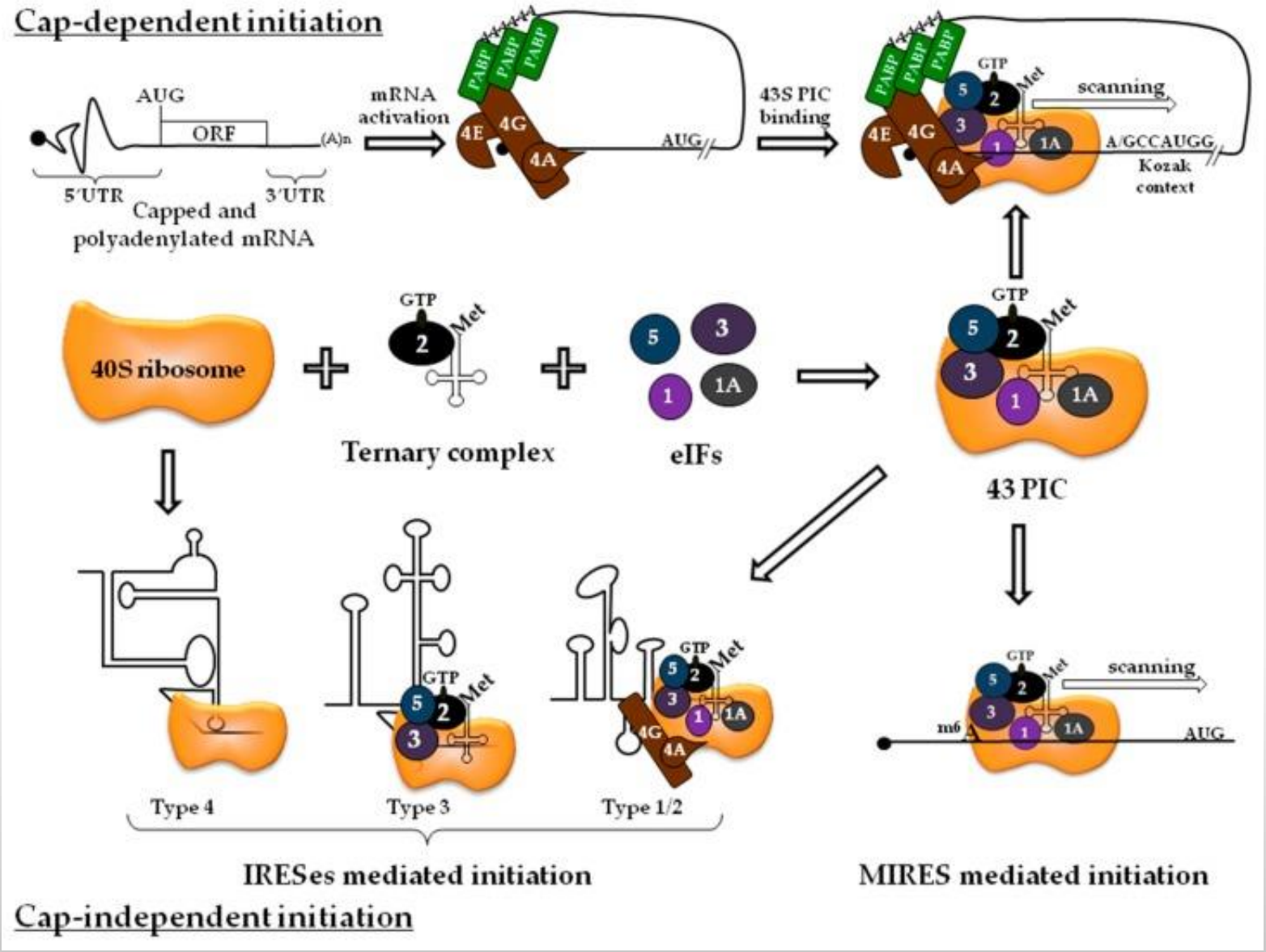
e. Traduzione e incapsulamento

f. Assemblaggio virale

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7096986/figure/Fig1/?report=objectonly

TRADUZIONE

diversità dei meccanismi di avvio della traduzione

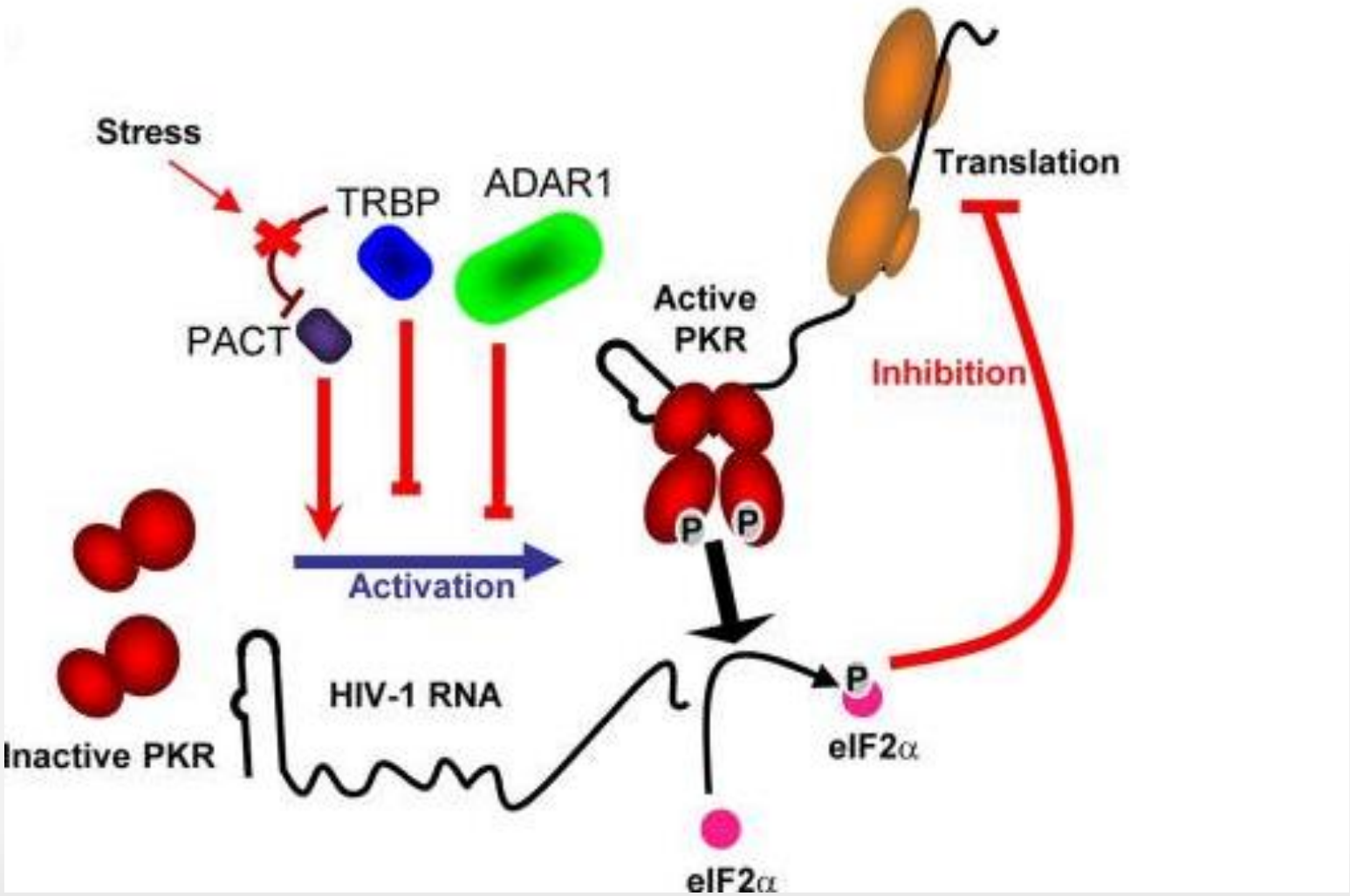


https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337239/

PER POTER UTILIZZARE IL METABOLISMO CELLULARE PER SINTETIZZARE LE PROPRIE PROTEINE, UN VIRUS DEVE ESSERE IN GRADO DI SUPERARE ALCUNI OSTACOLI IMPOSTI DALLA CELLULA OSPITE

↓

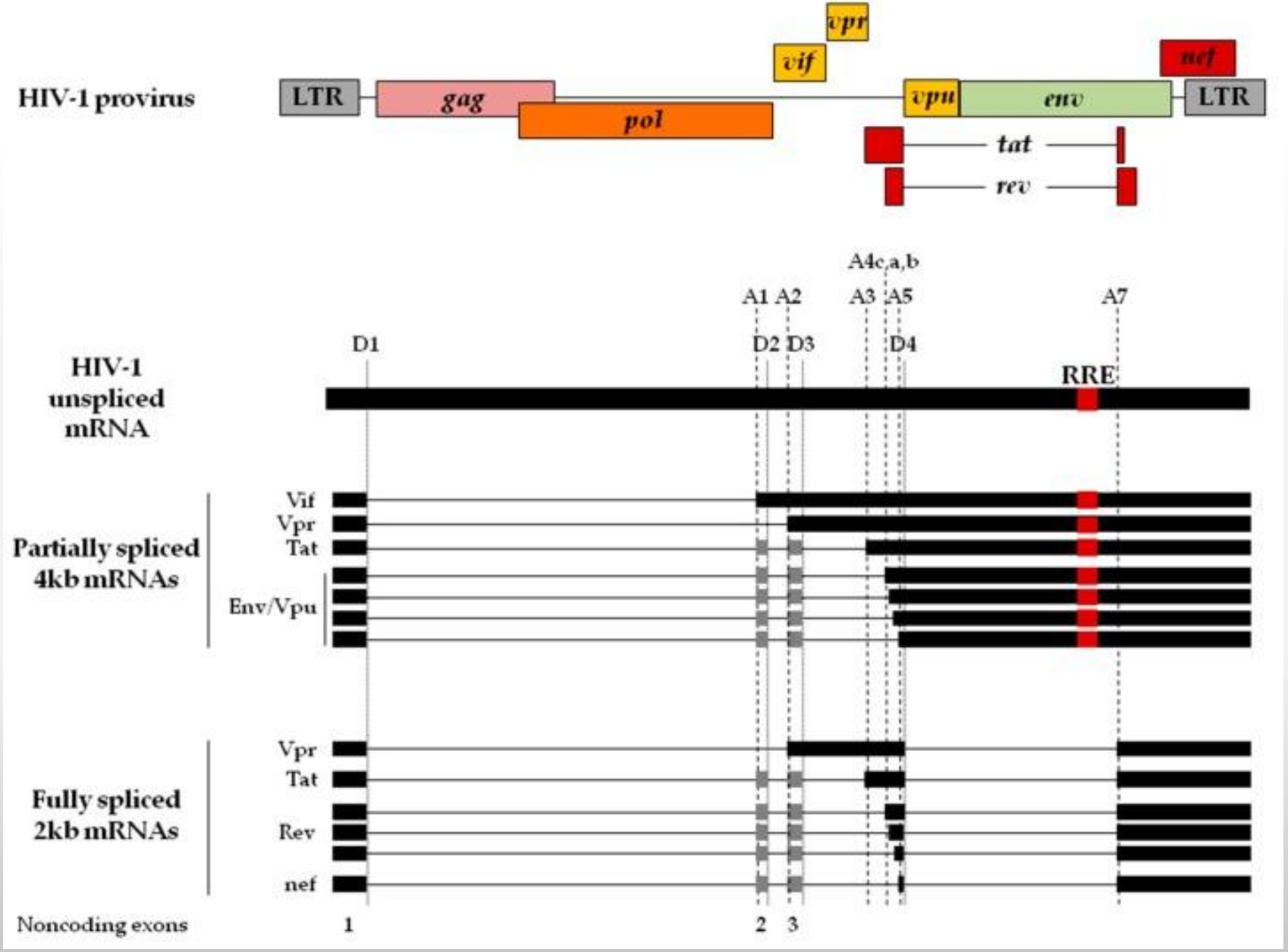
RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA



Modified from Sylvanne M. Daniels et al., 2012, The Multiple Functions of TRBP, at the Hub of Cell Responses to Viruses, Stress, and Cancer

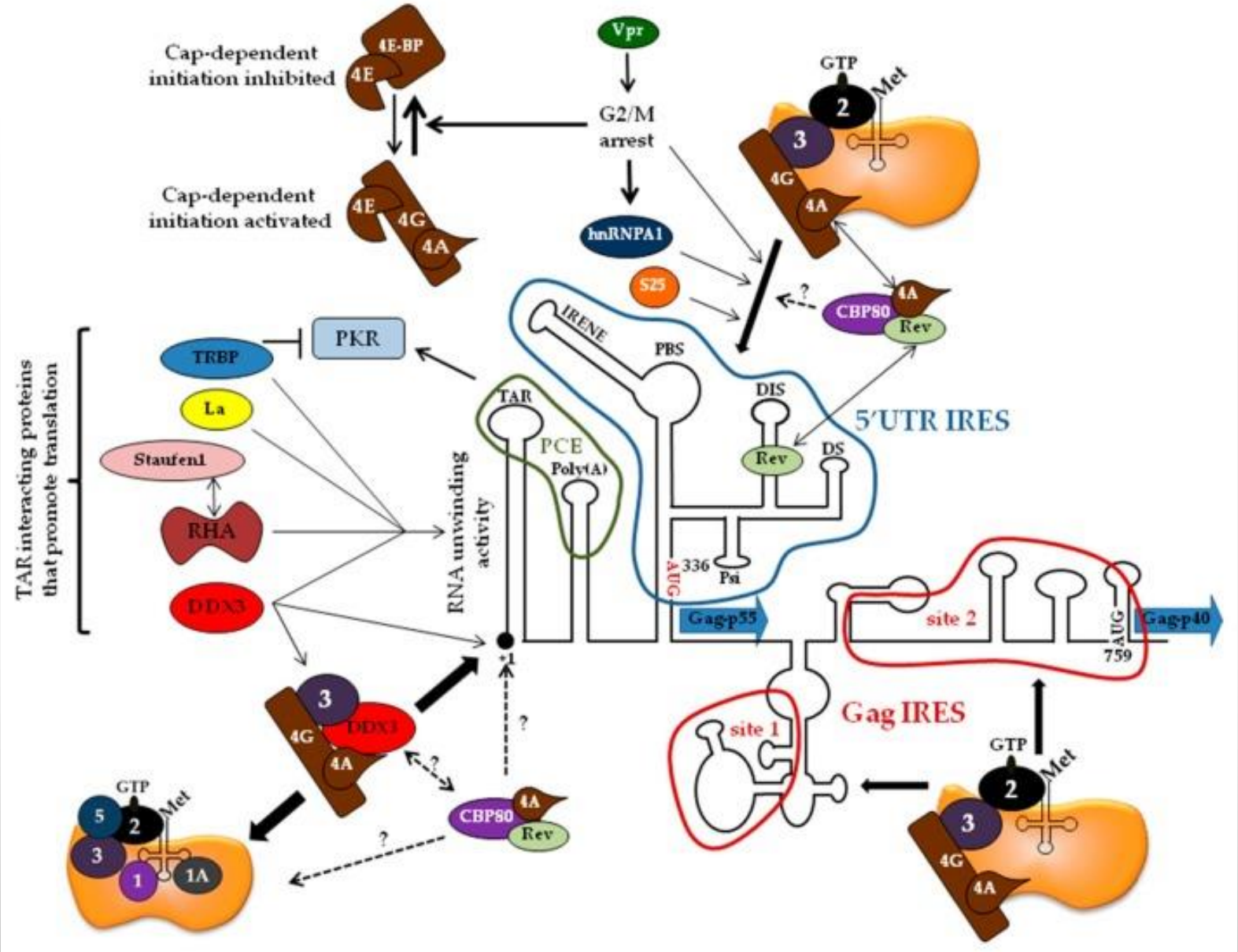
Controllo dell'attivazione della PKR da parte di TRBP, ADAR1 e PACT durante l'espressione dell'HIV-1. La PKR è attivata dall'RNA TAR dell'HIV-1. Questa attivazione è inibita da TRBP e ADAR1 ma potenziata da PACT. TRBP inibisce anche l'attività PACT, che può essere ripristinata dallo stress ossidativo.

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL GENOMA DELL'HIV-1



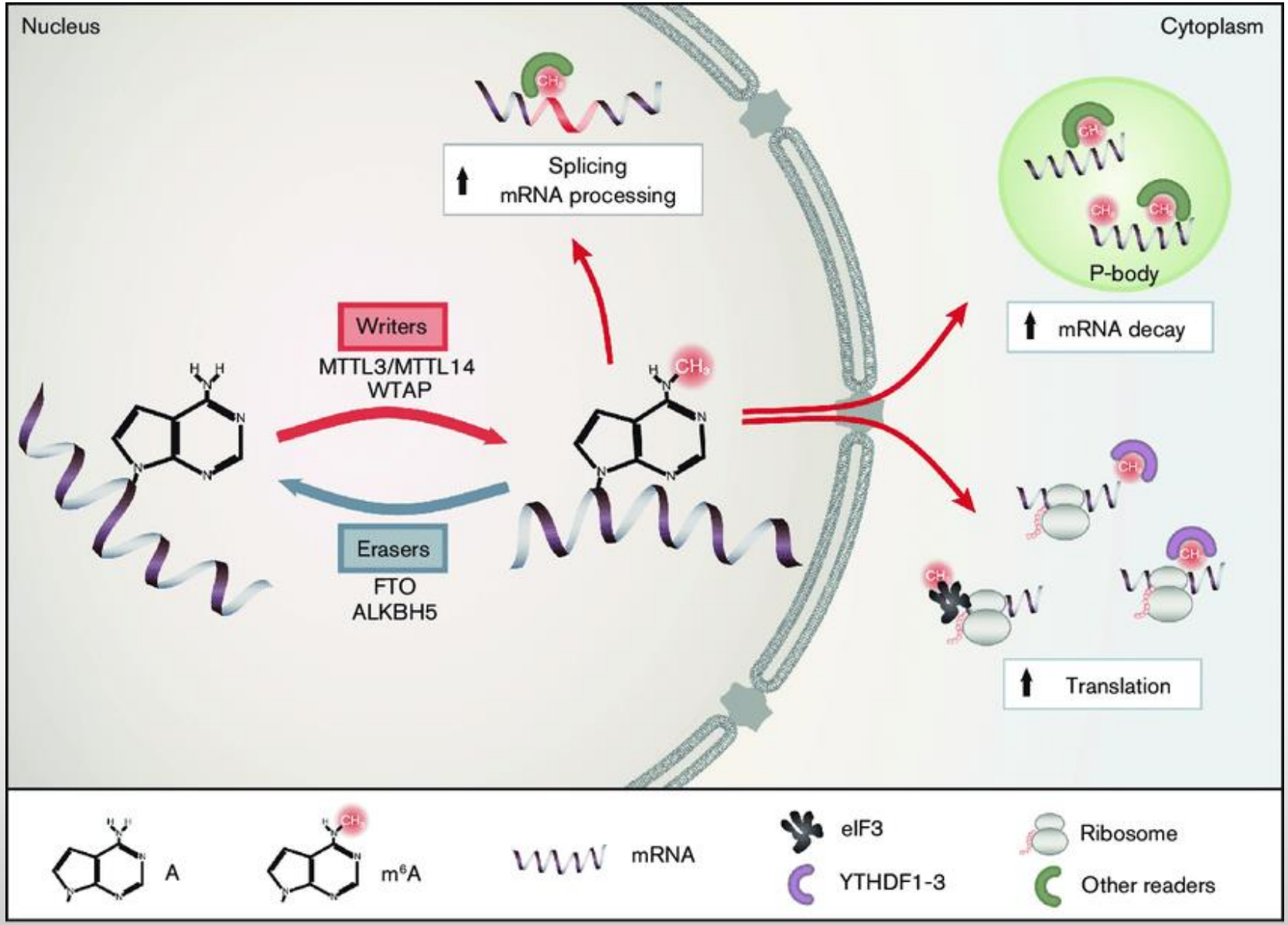
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337239/

INIZIO DELLA TRADUZIONE DELL'mRNA DELL'HIV-1 NON SOTTOPOSTO A SPLICING



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6337239/

LA METILAZIONE DELL'ADENOSINA

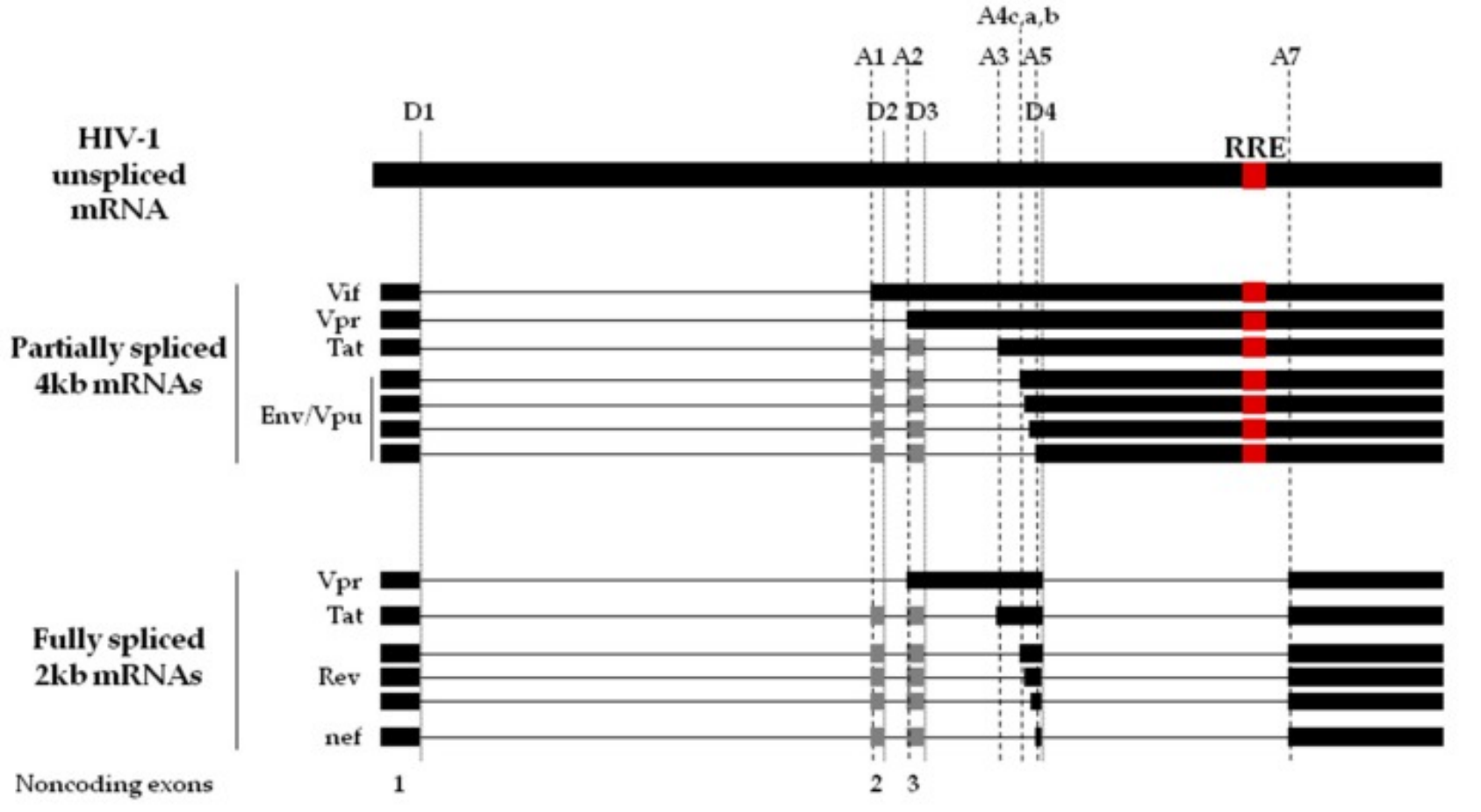


https://www.researchgate.net/figure/Regulation-of-m-6-A-RNA-modifications-Methylation-CH3-of-adenosine-A-on-position-N6_fig1_319470876

La metilazione dell'adenosina regolata da tre specifiche proteine:

- Metiltransferasi m6A "scrittore"
- Demetiltransferasi "cancellatore"
- Una proteina di legame specifica "lettore".

GLI mRNA dell'HIV-1 SOTTOPOSTI A SPLICING



Modified from Sylvain de Breyne et al., 2018, Focus on Translation Initiation of the HIV-1 mRNAs

OSSERVAZIONI CONCLUSIVE

Contrariamente ad altri virus per i quali la traduzione si basa esclusivamente sull'inizio mediato da IRES, l'RNA messaggero genomico dell'HIV-1 può utilizzare diversi meccanismi di reclutamento ribosomiale:

- Cap dipendente
- Cap indipendente mediata da IRES
- Cap indipendente mediata da Mires

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Focus sull'inizio della traduzione degli mRNA dell'HIV-1 in sintesi:

Per replicare e diffondere, i virus devono manipolare e modificare il meccanismo cellulare a proprio vantaggio. Noi siamo interessati alla fase di traduzione, precisamente alla fase di avvio traduzionale, che è una delle fasi chiave dell'espressione genetica virale.
Il virus HIV-1 è un buon esempio per comprendere la grande diversità dei processi di traduzione. Simile agli mRNA cellulari, l'attacco ribosomiale può avvenire sulla struttura del cappuccio e richiede l'utilizzo di diverse elicasi di RNA (RHA, DDX3, La e TRBP) per promuovere lo svolgimento della struttura del TAR in 5'. Il modo in cui viene riconosciuta la struttura del cappuccio e quali proteine intervengono nel processo è ancora oggetto di discussione. Ciò che è stato dimostrato è che la quantità di eIF4E è altamente ridotta e che a sostituirla ci sono due grandi complessi proteici composti da DDX3, eIF4G, eIF4A, eIF3 e CBP80, Rev, eIF4A. Oltre che al complesso Cap- dipendente, il complesso ribosomiale può anche interagire con l'IRES nella UTR 5' e l'IRES presente nella regione di codifica della proteina Gag.
Infine, un ulteriore livello di complessità è arrivato con la scoperta delle metiladenosine che possono promuovere l'ingresso ribosomiale diretto attraverso l'utilizzo di proteine lettori in grado di interagire con il fattore di inizio traduzione eIF3.

RIFERIMENTI:

1. Sylvain de Breyne, Théophile Ohlmann, 2018, Focus on Translation Initiation of the HIV-1 mRNAs.
2. Zahra Hajimahdi , Afshin Zarghi, 2016, Progress in HIV-1 Integrase Inhibitors: A Review of their Chemical Structure Diversity
3. Sylvanne M. Danielsa and Anne Gatignolcorresponding authora, 2012, The Multiple Functions of TRBP, at the Hub of Cell Responses to Viruses, Stress, and Cancer
4. Michele Brocard, Alessia Ruggieri, Nicolas Locker, 2017, m6A RNA methylation, a new hallmark in virus-host interactions