

Correzione dell'RNA: maturazione post-trascrizionale

Keegan LP, Gallo A, O'Connell M (2001). The many roles of RNA editor. *Nature Review Genetics* 2, 869-878

Correzione dell'RNA: maturazione post-trascrizionale

La correzione dell'RNA (o editing dell'RNA) consiste nella modificazione dell'RNA che cambia le sue proprietà di codificazione

L'editing dell'RNA è stato scoperto per la prima volta in mRNA mitocondriali di protozoi e coinvolgeva inserzioni e delezioni di nucleotidi

Successivamente è stato trovato anche negli eucarioti superiori.

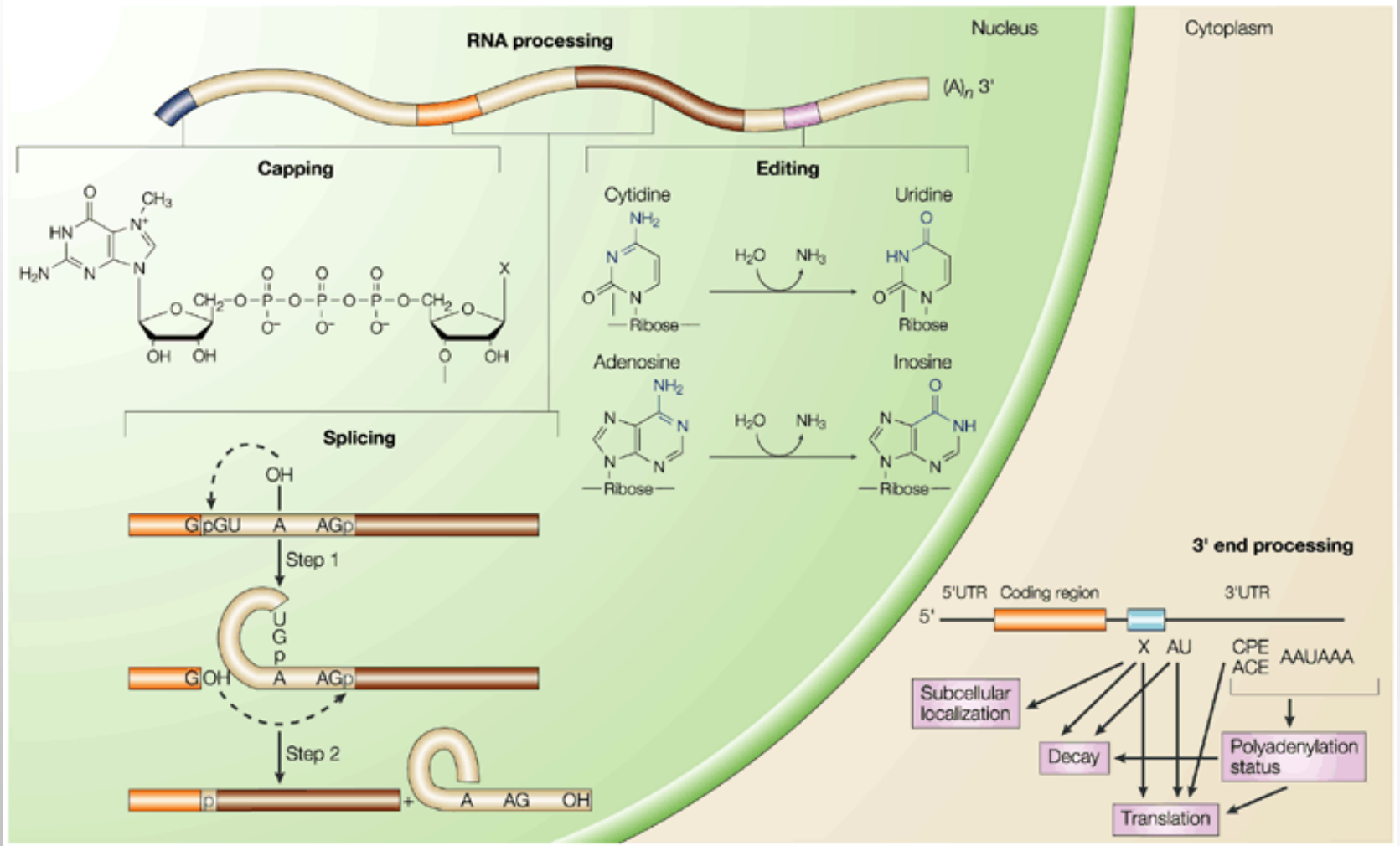
I tipi di editing dell'RNA al momento conosciuti sono:

- **inserzione/delezione di nucleotidi (tipica dei protozoi e di alcune muffe)**
- **modificazione di nucleotidi (tipica dei mammiferi)**

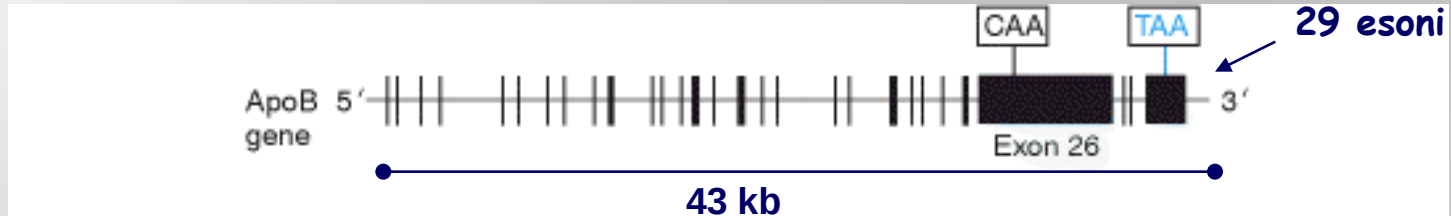
Nelle cellule umane avvengono 4 tipi di editing dell'RNA, tutti del tipo modificazione di nucleotidi

- Correzione C $\rightarrow$ U
- Correzione A $\rightarrow$ I
- Correzione U $\rightarrow$ C
- Correzione U $\rightarrow$ A

La correzione dei nucleotidi avviene per via enzimatica (i nucleotidi non vengono sostituiti)



- **Correzione C → U**

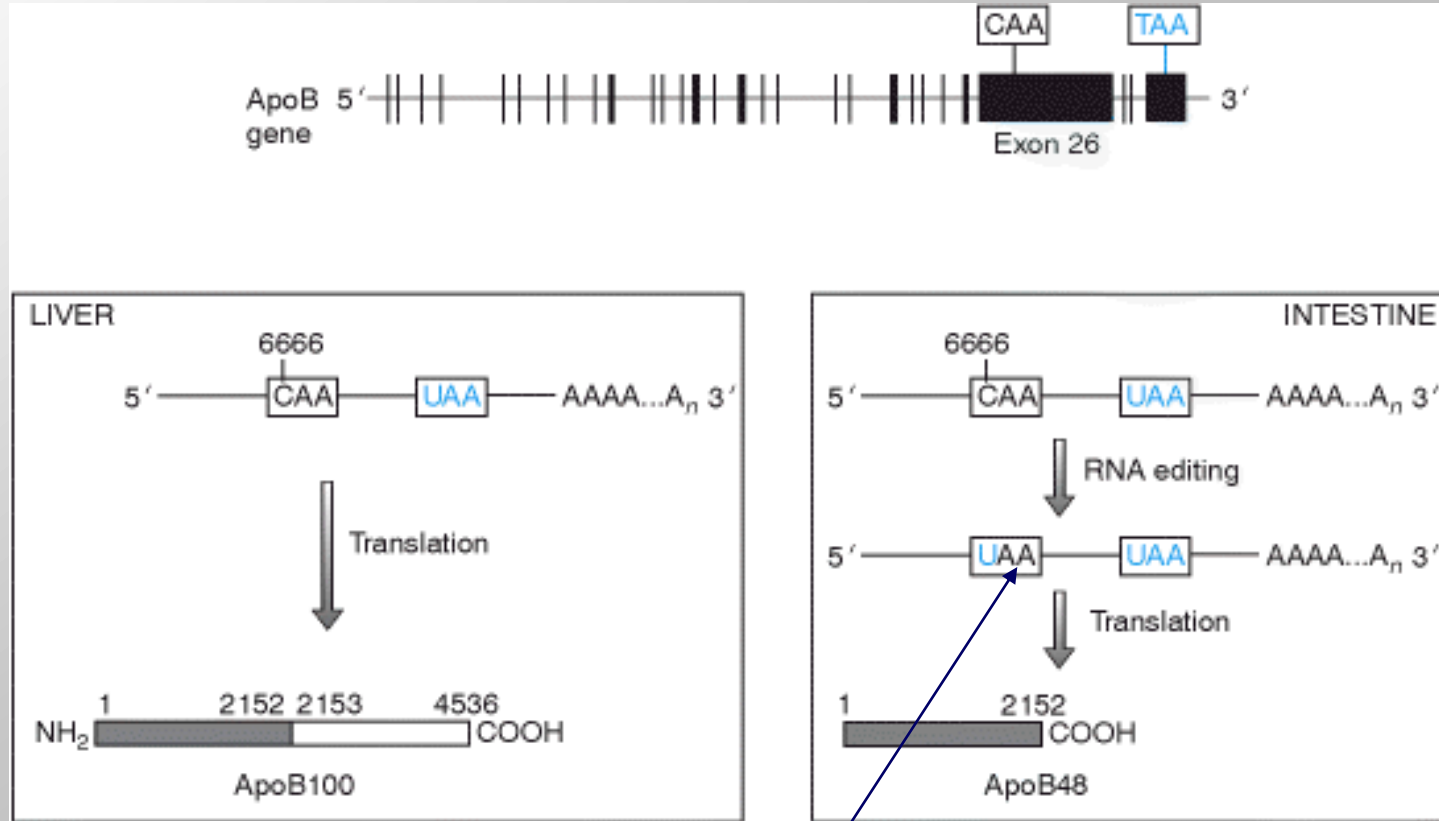


mRNA maturo → 14 kb
produce APOB100

proteina → 4.536 aa (una delle più grandi conosciute)

lunghezza esone 26 → 7.572 b (uno dei più lunghi conosciuti)

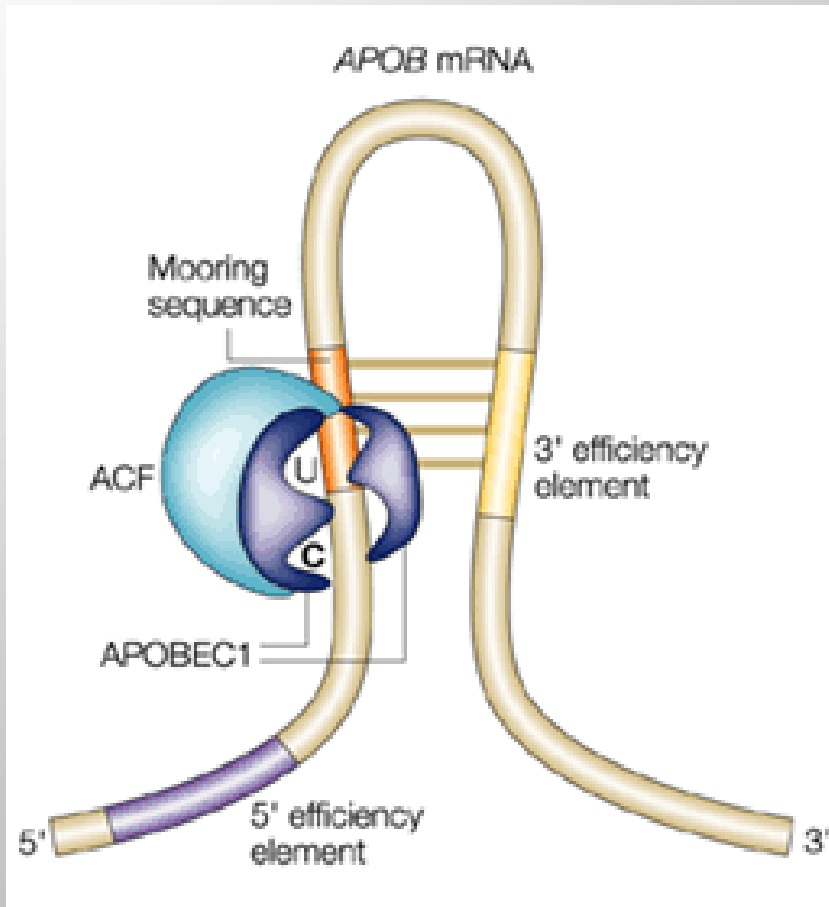
• **Correzione C → U**



**deaminazione C → U alla posizione nucleotidica 6666
 che trasforma il codone in STOP**

**APOB100 - necessario per il
 trasporto di trigliceridi e
 colesterolo da sintesi endogena**

**APOB48 - necessario per la sintesi
 del chilomicron, un complesso
 lipoproteico trasportato nel fegato**



trans acting elements

APOBEC1 (citidina deaminasi)
- *APOB mRNA editing enzyme catalytic peptide 1*

ACF
- *APOBEC1 complementation factor*

cis acting elements

mooring (ormeggio) sequence (11 nn)

3' efficiency element

5' efficiency element

altri esempi di editing $C \rightarrow U$?

APOBEC1 agisce su altri substrati?

forse sul tipo 1 di neurofibromatosis tumour suppressor (NF1)

esistono altre proteine omologhe a APOBEC1

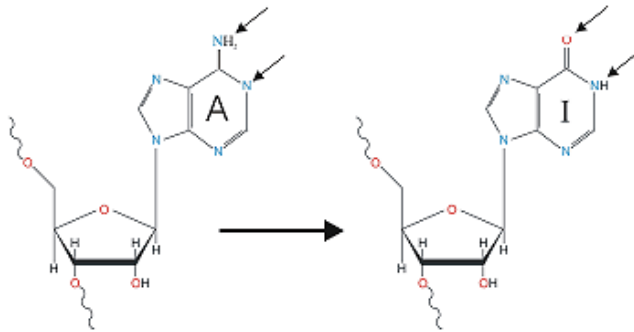
APOBEC2 (mostra bassa attività citidino deaminasica) è espressa esclusivamente nel cuore e nei muscoli scheletrici

phorbolin - coinvolta nella psoriasi? la sua attività citidino deaminasica non è stata dimostrata. NON agisce su APOB

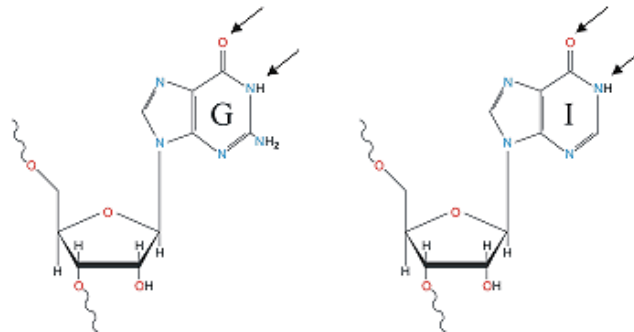
AID (ha attività citidino deaminasica) NON agisce su APOB, ma sembra coinvolta nell'*immunoglobulin class switching*

Correzione A → I

Adenosine deamination



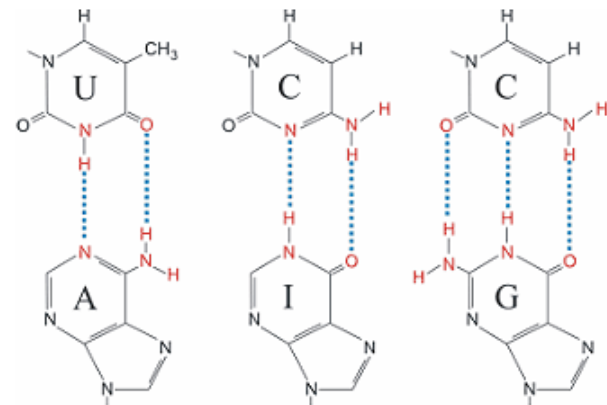
Inosine looks like guanine



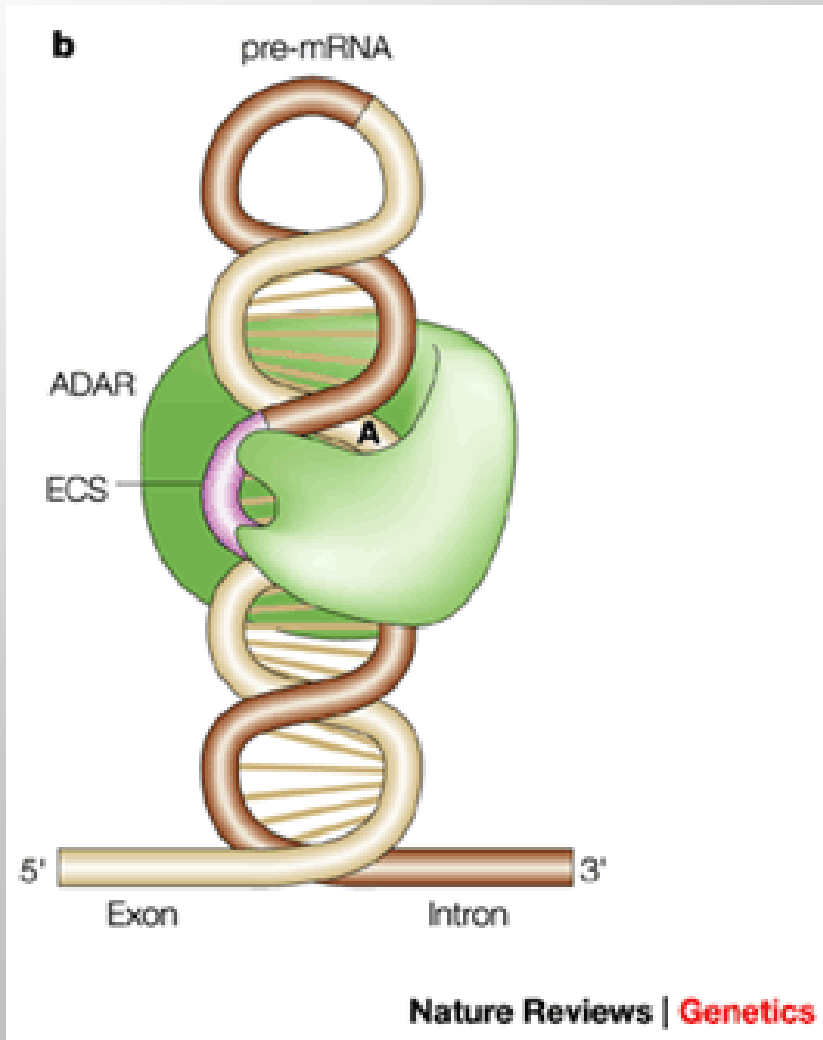
I = inosina

Letta come fosse una guanosina

Like guanine, inosine binds to cytosine



Correzione A → I



La Adenosine Deaminase Acting
on RNA → ADAR

Questo enzima lega il dsRNA,
trasforma A in I e crea un
mismatch del duplex a RNA

ECS → Editing site
Complementary Sequence

Nell'uomo ci sono tre membri
della famiglia ADAR: ADAR1,
ADAR2 e ADAR3

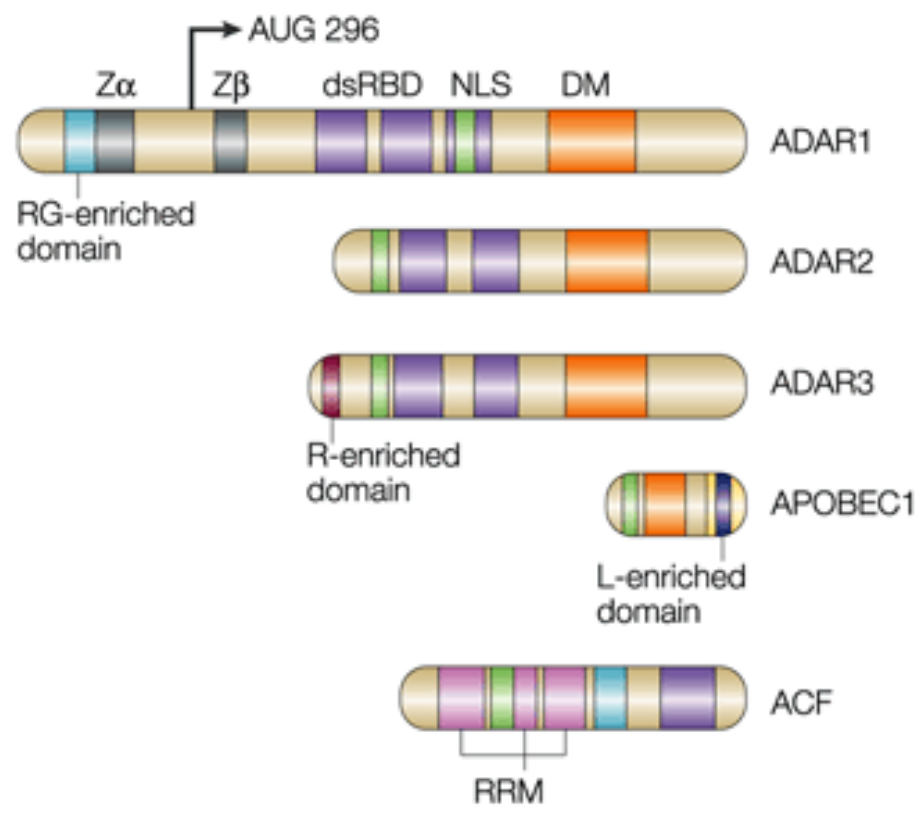


Table 1 | **The known transcripts that undergo RNA editing and the functional consequence on the encoded protein**

Organism	Transcript	Effects of editing	Functional consequence	References
Cytosine to uracil				
Mammals	<i>ApoB</i> <i>Nf1</i>	Q → STOP R → STOP	Stop codon, generation of ApoB48 isoform (truncated protein)	2,3 32
Adenine to inosine				
Mammals	<i>GluR-B</i> <i>GluR-B</i> <i>GluR-C</i> <i>GluR-D</i>	Q → R R → G R → G R → G	Decreased Ca ²⁺ ion permeability Increased rate of recovery receptor desensitization Unknown Unknown	77,80,88 77,80,90
	<i>GluR-5</i> <i>GluR-6</i> <i>GluR-6</i> <i>GluR-6</i>	Q → R Q → R I → V Y → C	Unknown Increased Ca ²⁺ ion permeability Modulated Ca ²⁺ ion permeability Unknown	77,80 77,80 77,80 77,80
	<i>5-HT_{2C}R</i> <i>5-HT_{2C}R</i> <i>5-HT_{2C}R</i> <i>5-HT_{2C}R</i>	I → V, N → S, I → V I → M N → D N → G	Reduced G-protein coupling Unknown Unknown Unknown	77,81
	<i>Adar2</i>	Intronic nt changed, new splice acceptor site	Generation of isoform	46,86
<i>Drosophila melanogaster</i>	Ca ²⁺ channel (<i>cac</i>) α1-subunit	S → G, I → M, N → S N → S, S → G, M → V N → S, N → G, N → D, R → G	Unknown	82,83
	Na ²⁺ channel (<i>para</i>) α1-subunit	3 × Q → R, Y → C, M → V N → D, K → R, N → S K → R plus two silent changes	Unknown	84
	<i>GluCl-α1</i>	I → V, K → R, N → S plus two silent changes	Unknown	85
	<i>Adar</i>	S → G	Unknown	78
<i>Loligo peali</i> (squid)	K ⁺ channel	Y → C, I → V 10 other aa changes	Slow inactivation and closure of the channel Unknown	79
<i>Caenorhabditis elegans</i>	3' UTR, 5' UTR of several transcripts	nt changes nt changes non-coding RNA	Unknown Unknown	99
Hepatitis δ-virus	HDV antigenomic RNA	STOP → W	Switch from replication to packaging	77,111,112

5-HT_{2C}R, 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2C; aa, amino acid; Adar, adenosine deaminase acting on RNA; ApoB, apolipoprotein B; C, cysteine; cac, *cacophany*; D, aspartic acid; G, glycine; GluR, glutamate receptor; I, isoleucine; K, lysine; M, methionine; N, asparagine; Nf1, neurofibromatosis type 1; nt, nucleotide; *para*, *paralytic*; Q, glutamine; R, arginine; S, serine; UTR, untranslated region; V, valine; W, tryptophan; Y, tyrosine.

La mancanza di editing comporta patologia?

Table 2 | **Consequences of ADAR deficiency in animals**

Organism	Mutated gene	Affected tissue	Transcript	Phenotype
Fruitfly	<i>Adar</i> ^{-/-}	CNS	Unknown	Behaviour, locomotion
Mouse	<i>Adar1</i> ^{+/-}	Liver	Unknown	Chimeric embryos, death by E14
Mouse	<i>Adar2</i> ^{-/-}	CNS	<i>GluR-B</i> (Q/R)	Prone to seizures, death by P20

With the exception of the *Adar2*^{-/-} mutant, which is rescued by an edited form of *GluR-B* (*GluR-B*^Q), the unedited transcripts that underlie the phenotype in the null animals remains unknown. *Adar*, adenosine deaminases that act on RNA; CNS, central nervous system; E, embryonic day; *GluR-B*, glutamate-gated ion channel receptor-B; P, post-natal day; Q, glutamine; R, arginine.

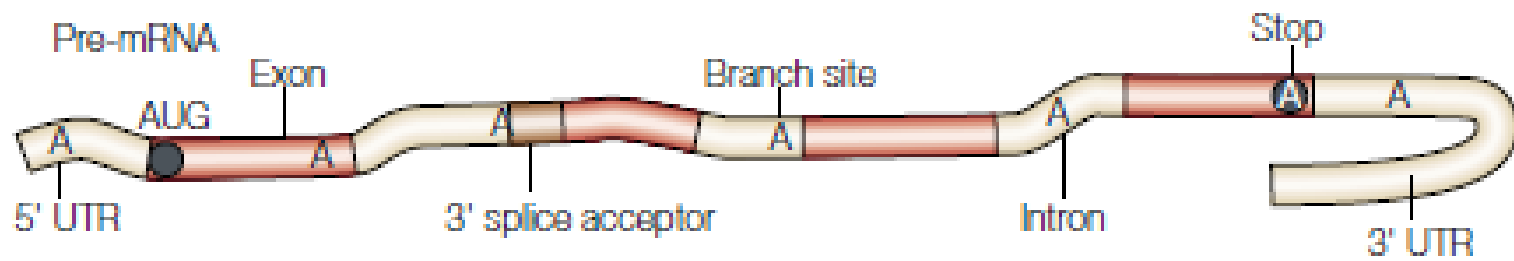
Quanto conta l'editing nell'amplificare la
variabilità dei trascritti?

?

Un esempio può venire dal trascritto del

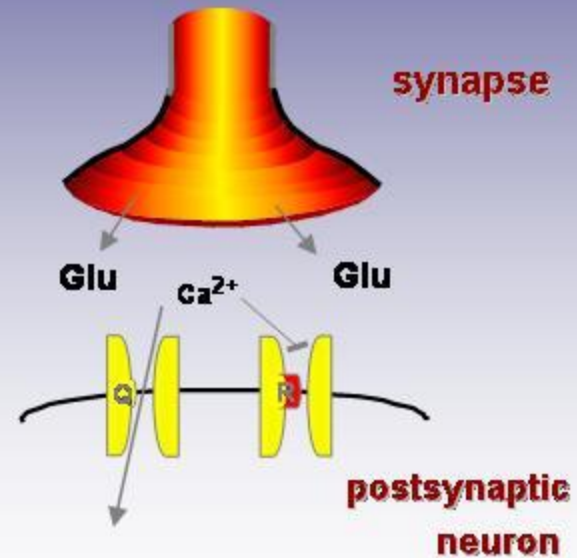
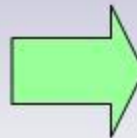
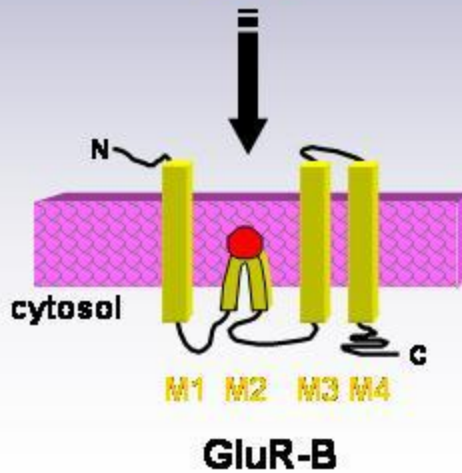
serotonin 5-HT_{2C} receptor

che possiede 5 posizioni di editing che
generano 12 differenti isoforme maggiori
con espressione diversa in differenti
regioni



RNA editing of glutamate receptor subunit GluR-B

mRNA
-UUU AUG CAG CAA GGA-
F M **Q/R** Q G



>99.9% R in brain

