

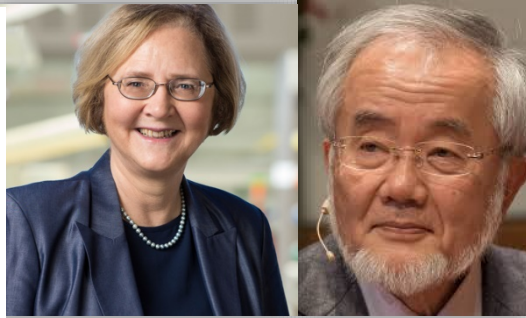


TELOMERI E TELOMERASI NELLE PIANTE

News



“...Pensate ad una stringa da scarpe, alla sua parte finale che contiene le fibre, in genere di plastica, se si sfalda il laccio diventa logoro...” (Elizabeth Blackburn)



“...il corpo umano vive attraverso un processo di autodecomposizione, che è una sorta di cannibalismo. Cerca di mantenere un equilibrio delicato tra costruzione e distruzione. È quello che infondo caratterizza la vita...” (Yoshimiro Osumi)

Dew-Budd K; PLoS One. 2020 Apr 9;15(4); eCollection 2020.

Il complesso della ribonucleoproteina telomerasi (RNP) è essenziale per la stabilità del genoma e svolge questo ruolo attraverso l'aggiunta di DNA ripetitivo alle estremità dei cromosomi. L'enzima telomerasi è composto da una trascrittasi inversa (TERT), che utilizza un dominio modello in una subunità RNA (TER) per aggiungere reiterativamente il DNA telomerico alle estremità dei cromosomi. TER multipli sono stati identificati nella pianta modello *Arabidopsis thaliana*. Qui uniamo un approccio filogenetico e biochimico per capire come si è evoluta la telomerasi RNP nelle Brassicaceae, la famiglia che include *A. thaliana*. A causa del complesso modello filogenetico della perdita e dell'alterazione del dominio del modello nei loci *A. thaliana* TER precedentemente caratterizzati, TER1 e TER2, attraverso la famiglia di piante Brassicaceae, abbiamo allevato doppi mutanti dalle piante con una delezione del modello in AtTER1 e inserimento del T-DNA in AtTER2. Questi doppi mutanti non hanno mostrato deficit di lunghezza dei telomeri, un'indicazione definitiva che nessuno di questi loci codifica un RNA telomerasi funzionale. Inoltre, abbiamo determinato che i componenti della telomerasi TERT, Dyskerin e l'eterodimero KU sono sottoposti a una forte selezione purificatrice, coerente con l'idea che anche il TER con cui interagiscono venga conservato. Per testare ulteriormente questa ipotesi, abbiamo analizzato la specificità del substrato della telomerasi dalle specie attraverso le Brassicaceae e determinato che la telomerasi di parenti stretti si lega ed estende i substrati in modo simile, supportando l'idea che i TER in diverse specie sono molto simili tra loro e sono probabili codificati da un locus ortologo. Infine, le proteine TERT di tutte le Brassicaceae sono state in grado di integrare la perdita della funzione dei mutanti terziari in vivo, indicando che i TERT di altre specie hanno la capacità di riconoscere il TER nativo di *A. thaliana*. Infine, abbiamo immunoprecipitato il complesso della telomerasi e identificato gli RNA associati tramite RNA-seq. Usando i nostri dati evolutivi abbiamo limitato le nostre analisi agli RNA conservati all'interno delle Brassicaceae che contenevano un dominio modello. Queste analisi hanno rivelato un locus altamente espresso la cui interruzione da parte di un T-DNA ha provocato un fenotipo telomerico simile alla perdita di altre proteine del nucleo della telomerasi, indicando che l'RNA ha una funzione importante nel mantenimento dei telomeri.

Saint-Leandre B; Trends Genet.;2020 Apr; 36(4):232-242. Epub 2020 Feb 12.

I telomeri assicurano l'omeostasi della lunghezza dei cromosomi e la protezione dalle catastrofiche fusioni cromosomiche end-to-end. Tutti gli eucarioti richiedono questa conservazione essenziale e strettamente conservata del genoma telomero dipendente. Tuttavia, recenti analisi evolutive di mammiferi, piante e mosche dimostrano una rapida evoluzione pervasiva delle proteine dei telomeri che è alla base del concetto del "paradosso dei telomeri". In pratica le proteine telomeriche in rapida evoluzione si legano, si estendono e proteggono il DNA telomerico, che a sua volta evolve lentamente nella maggior parte dei sistemi. È stato ipotizzato che il subtelomero (la sequenza ripetitiva adiacente ai telomeri) universalmente in rapida evoluzione sia un fattore primario del "paradosso dei telomeri". In base a questo modello, la sequenza radicale cambia nelle funzioni dei telomeri che a loro volta dipendono dal subtelomero e lo perturbano. La funzione telomerica compromessa quindi stimola l'adattamento delle proteine telomeriche per mantenere l'omeostasi e la protezione della lunghezza dei telomeri.

Zangi M; Cell J.; 2020 Apr; 22(1):71-74. Epub 2019 Sep 8.

I sistemi di metilazione del DNA sono essenziali per il corretto sviluppo dell'embrione. I difetti di metilazione portano ad anomalie dello sviluppo. Inoltre, i cambiamenti nell'espressione genica della telomerasi possono influenzare la stabilità dei cromosomi e produrre una crescita anormale. Abbiamo ipotizzato che la mutazione nei sistemi di metilazione possa indurre anomalie dello sviluppo cambiando l'espressione genica della telomerasi.

In questo studio sperimentale, abbiamo usato *Arabidopsis thaliana* (At) come modello di sviluppo. Il DNA è stato estratto dalle foglie delle piantine. Le piante coltivate sono state vagliate usando reazioni di reazione a catena della polimerasi (PCR). L'RNA totale è stato isolato da foglie, steli e fiori maturi di tipo selvaggio e met1 mutanti. Per l'analisi dell'espressione genica, il cDNA è stato sintetizzato e quindi è stata eseguita la PCR quantitativa di trascrizione inversa (qRT-PCR).

Il livello di espressione genica della telomerasi nelle piante omozigoti met1 mutanti ha mostrato un aumento di circa 14 volte rispetto alle piante normali. Inoltre, l'espressione TERT in met1 eterozigoti era circa 2 volte superiore rispetto alle piante selvatiche.

I nostri risultati hanno suggerito che il TERT è un gene regolato dalla metiltransferasi che può essere coinvolto in anomalie dello sviluppo causate da mutazione nel sistema met1 metiltransferasi.

Peska V; Plant sci; 2020 Feb 21; 11:117. eCollection 2020.

I telomeri sono strutture di base dei genomi degli eucarioti che distinguono le estremità cromosomiche naturali dalle rotture a doppio filamento del DNA e proteggono le estremità cromosomiche dalla degradazione o dalla fusione end-to-end con altri cromosomi. Le sequenze di telomeri sono di solito minisatelliti disposti in tandem, in genere seguendo la formula (TxAyGz) n. Sebbene siano ben conservati in grandi gruppi di organismi, i recenti risultati nelle piante implicano che la loro diversità è stata sottovalutata. I cambiamenti nei telomeri sono di enorme importanza evolutiva in quanto possono influenzare la stabilità dell'intero genoma. Anche un piccolo cambiamento nel motivo dei telomeri di ciascuna unità di ripetizione rappresenta un'importante interferenza nel sistema di proteine leganti i telomeri specifiche della sequenza. Nella famiglia Lentibulariaceae e in molti gruppi di alghe verdi, recentemente sono state rilevate deviazioni dalla tipica sequenza telomerica della pianta.

Guinobert I; Biomedicines; 2020 Feb 12; 8020031 DOI: 10.3390

Un legame tra accorciamento dei telomeri e stress ossidativo è stato trovato nelle persone anziane e nei pazienti con cancro o malattie infiammatorie. Estratti di *Astragalus* spp. Sono utili per stimolare l'attività della telomerasi, compensando così l'accorciamento dei telomeri. Abbiamo caratterizzato un estratto di radice idroetanolica multicomponente (HRE) di *Astragalus mongholicus* Bunge e valutato i suoi effetti sui telomeri rispetto a quelli del danazolo. Nella HRE sono stati rilevati astragalosidi da I a IV, flavonoidi, aminoacidi e zuccheri. I campioni di linfociti del sangue periferico con telomeri corti da 18 donatori sani (età media 63,5 anni; intervallo 3286 anni) sono stati esposti a una singola dose di 1 µg / mL HRE o danazolo per tre giorni. Sono stati quindi misurati la lunghezza dei telomeri e l'espressione della telomerasi. Significativo allungamento dei telomeri associato a una minore tossicità è stato osservato nei linfociti di 13/18 donatori dopo trattamento HRE (0,54 kb (0,15-2,06 kb)) e in quelli da 9/18 donatori dopo trattamento con danazolo (0,95 kb (0,06-2,06 kb)). Il tasso di cellule con telomeri corti (<3 kb) è diminuito nei linfociti di tutti i donatori dopo esposizione a HRE o danazolo, l'allungamento dei telomeri essendo telomerasi-dipendente. Questi risultati suggeriscono che l'HRE potrebbe essere utilizzato per la gestione delle malattie legate all'età.

Adamusová K. ; Plant J; 2019 Dec 13; 31834959 DOI: 10.1111 / tpj.14653

Nella maggior parte delle piante, i telomeri sono costituiti da unità ripetute in tandem conservate che comprendono il motivo TTTAGGG. Recentemente, sono stati descritti telomeri non canonici in diverse piante e taxoni vegetali, tra cui la pianta carnivora *Genlisea hispidula* (TTCAGG / TTTAGG), il genere *Cestrum* (Solanaceae; TTTTTTAGGG) e piante dell'ordine delle Asparagales con ripetizione di telomeri di tipo vertebrato CTCGGTTATGGG specifica per il genere TTAGGG o *Allium*. Abbiamo analizzato le modifiche epigenetiche degli istoni telomerici in piante con telomeri canonici e non canonici, e ulteriormente nella cromatina telomerica catturata da foglie di *Nicotiana benthamiana* trasformate transitoriamente dal telomero CRISPR-dCas9-eGFP e dall'*Arabidopsis thaliana* trasformate stabilmente con TALE_telo C-3 × GFP. Sono stati identificati due modelli di modifiche dell'istone telomerico: (i) un modello simile a *Arabidopsis* (*A. thaliana*, *G. hispidula*, *Genlisea nigrocaulis*, *Allium cepa*, *Narcissus pseudonarcissus*, *Petunia hybrida*, *Solanum tuberosum*, *Solanum lycopersicon*) con di H3K9me2; (ii) un modello simile al tabacco (*Nicotiana tabacum*, *N. benthamiana*, *C. elegans*) con un forte segnale H3K27me3. I nostri dati suggeriscono che le modifiche epigenetiche degli istoni associati ai telomeri delle piante non sono correlate né alla sequenza del motivo dei telomeri, né alle lunghezze dei telomeri. Né la posizione filogenetica della specie gioca il ruolo. Poiché entrambi i modelli di segni istonici sono compatibili con i telomeri perfettamente funzionanti nei rispettivi impianti, concludiamo che le differenze specifiche descritte nei segni istonici non sono critiche per le funzioni dei telomeri.

Fangfang Ge; Comput Biol.; 5 Sep 2019; 10.1089; cmb 2019.001

G-quadruplex (G-Q) è strutture secondarie avanzate di DNA o RNA che si trovano frequentemente nelle piante e coinvolte in importanti processi biologici come trascrizione, traduzione e mantenimento dei telomeri. Attualmente sono stati sviluppati alcuni database con strumenti di previsione dei G-Q. L'intera gamma dei loro ruoli funzionali non è ancora completamente esplorata, ma ci sono prove concrete a supporto della loro implicazione in una serie di processi come la regolazione della trascrizione, la replicazione e l'organizzazione dei telomeri, tra gli altri.

Schořová Š; Plant J. 2019 Apr; 98 (2): 195-212. Epub 2019 9 aprile.

La maturazione e il reclutamento di telomerasi nei telomeri è regolato da diverse proteine associate alla telomerasi e ai telomeri. Gli omologhi umani di Pontin e Reptin della pianta, RuvBL1 e RuvBL2a, colocalizzano con le proteine TERT e TRB in vivo e partecipano alla biogenesi della telomerasi.

Crhák T.; Plant Sci. 2019 aprile; 281: 41-51. Epub 2019 9 gennaio.

La telomerasi è stata frequentemente esplorata nei mammiferi a causa della sua attività in molti tipi di tumori, ma la conoscenza nelle piante è piuttosto imprecisa nonostante le piante rappresentino modelli utili a causa delle peculiarità dei loro telomeri e biologia della telomerasi. Abbiamo studiato la telomerasi nelle piante mutanti di *Arabidopsis thaliana* con espressione disgregata del gene che codifica per la subunità proteica della telomerasi (AtTERT) e riducendo significativamente i telomeri. Abbiamo scoperto che la regione a monte di AtTERT, precedentemente identificata come un promotore putativo, era essenziale per la ricostituzione della funzione telomerasi, come dimostrato dal recupero totale o parziale del fenotipo telomero nei mutanti. Al contrario, la trasformazione del costrutto genico AtTERT a lunghezza intera ha determinato un accorciamento più progressivo dei telomeri nei mutanti e persino nelle piante di tipo selvaggio, nonostante l'alto livello di trascrizione AtTERT e attività telomerasi rilevata dal test in vitro. Pertanto, il promotore putativo della subunità proteica della telomerasi è essenziale per la ricostituzione nella pianta telomerasi e il ripristino della sua attività catalitica.

Musgrove C1; Wiley Periodicals, Inc ; 2018 marzo; 9 (2); Epub 2017 nov 9.

La telomerasi è una trascrittasi inversa unica (RT) che trasporta il proprio RNA. Nel corso di decenni di ricerca, è diventato chiaro che ci sono molte diverse e cruciali funzioni svolte dall'RNA della telomerasi oltre a fungere semplicemente da modello. Analizzando la funzione della telomerasi in ciliati, lieviti e vertebrati si è visto come la telomerasi è solo un esempio della miriade di RNA funzionali che esistono in una cellula.

Luca Cimmino
SAFA-UNINA
An. Acc. 2019/20
Matr. M99000742