

ZANICHELLI

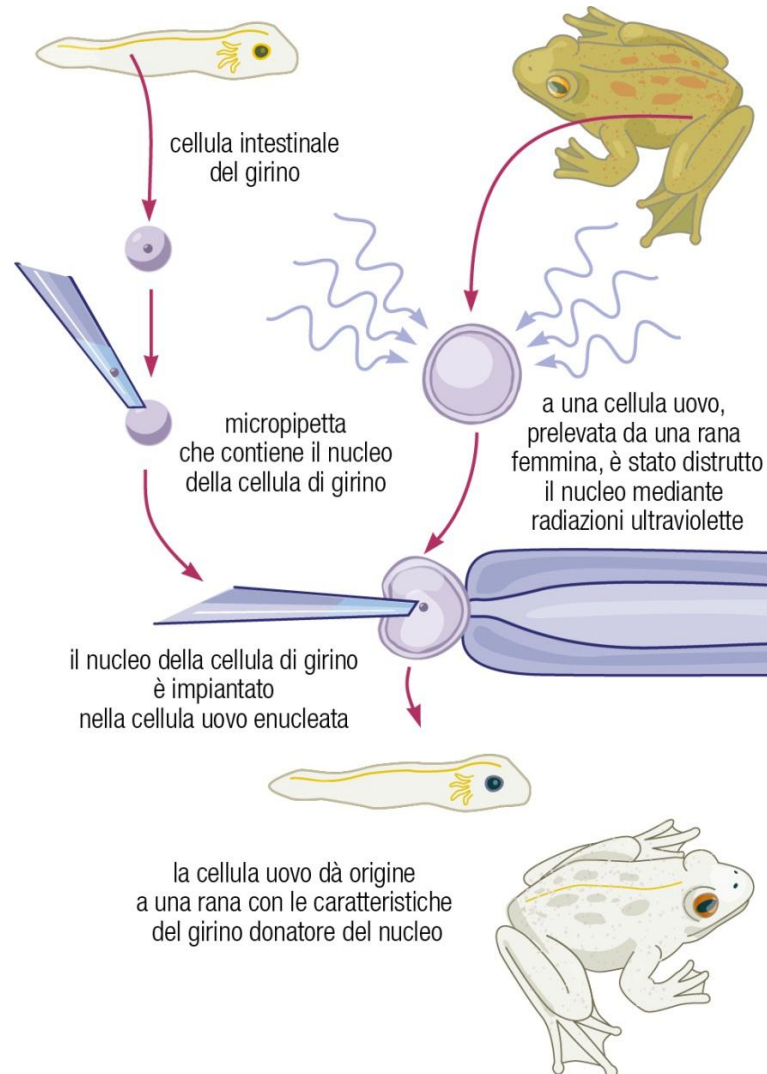
B3 – La regolazione genica

ZANICHELLI

L'importanza della regolazione

- La regolazione genica “*è la capacità di una cellula di controllare l'espressione dei suoi geni*” e in tal modo di regolare quel processo
- mediante cui l'informazione portata da un gene viene trasformata in un prodotto funzionale di natura proteica;
- i geni possono essere *attivati* o *disattivati* al momento opportuno per evitare un inutile dispendio energetico :
“ *tenere in funzione moltissimi geni anche quando non servono comporta un dispendio di energia inutile*”.

L'importanza della regolazione



L'esperimento di Gurdon sulle rane ha dimostrato che “*nelle cellule mature non si perde DNA funzionale e i geni non sono inattivati in modo definitivo*”.

Quindi il differenziamento delle cellule di un organismo pluricellulare dipende dall'inattivazione di certi gruppi di geni e dall'attivazione di altri.

I procarioti controllano l'espressione genica

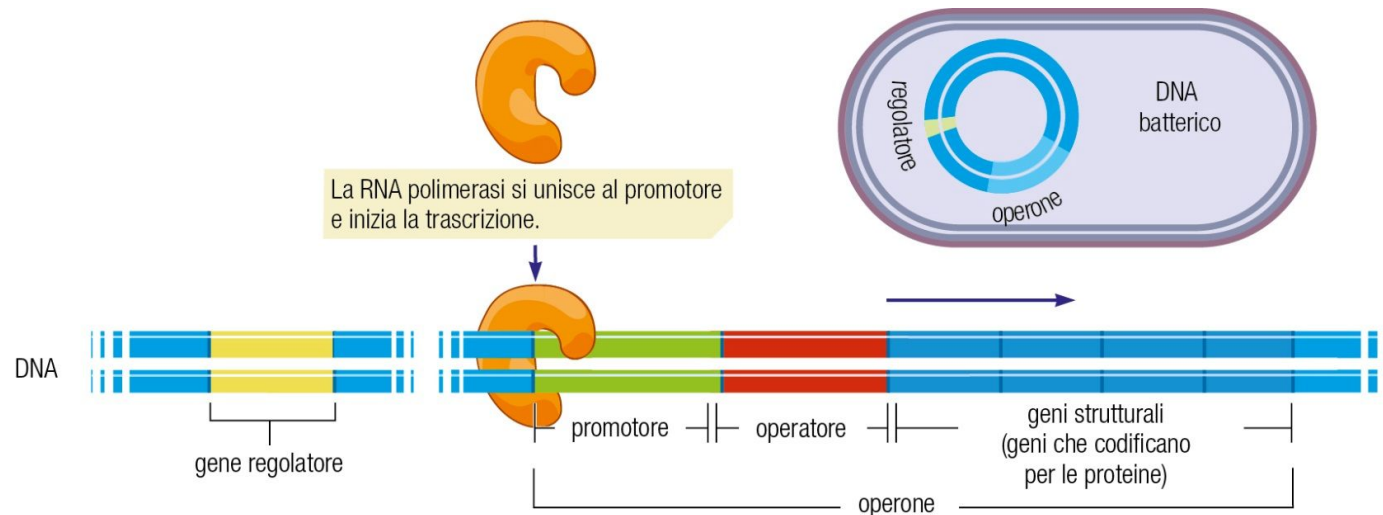
Nei procarioti certe proteine legate al DNA «accendono» e «spengono» i geni.

La regolazione genica nei procarioti è spiegata dal modello dell'**operone**, formato dai seguenti componenti:

- un gene regolatore;
- un promotore;
- un operatore;
- alcuni geni strutturali.

ZANICHELLI

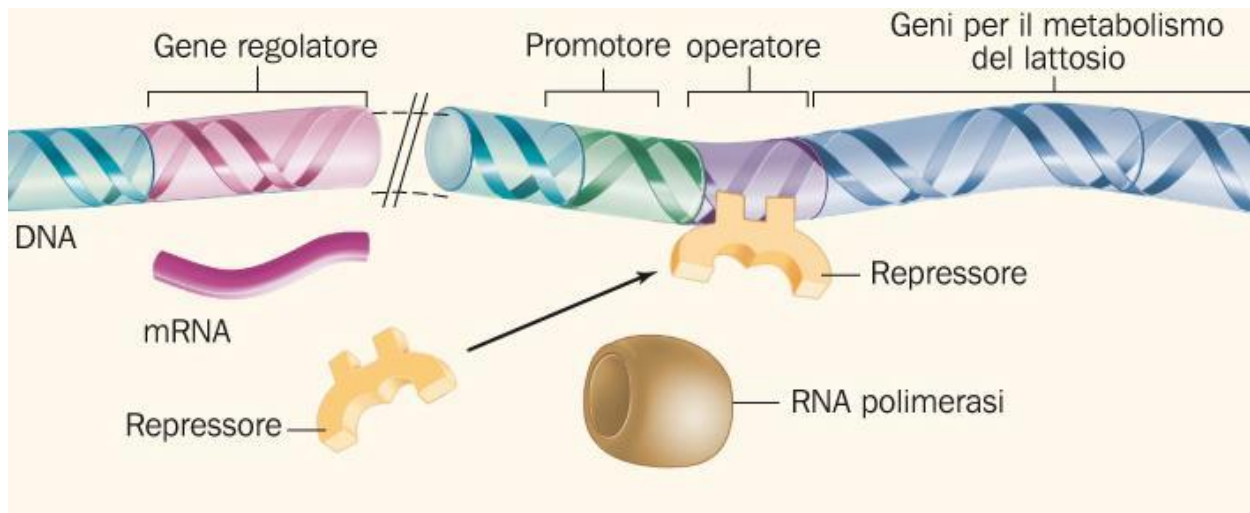
Il controllo genico nei procarioti



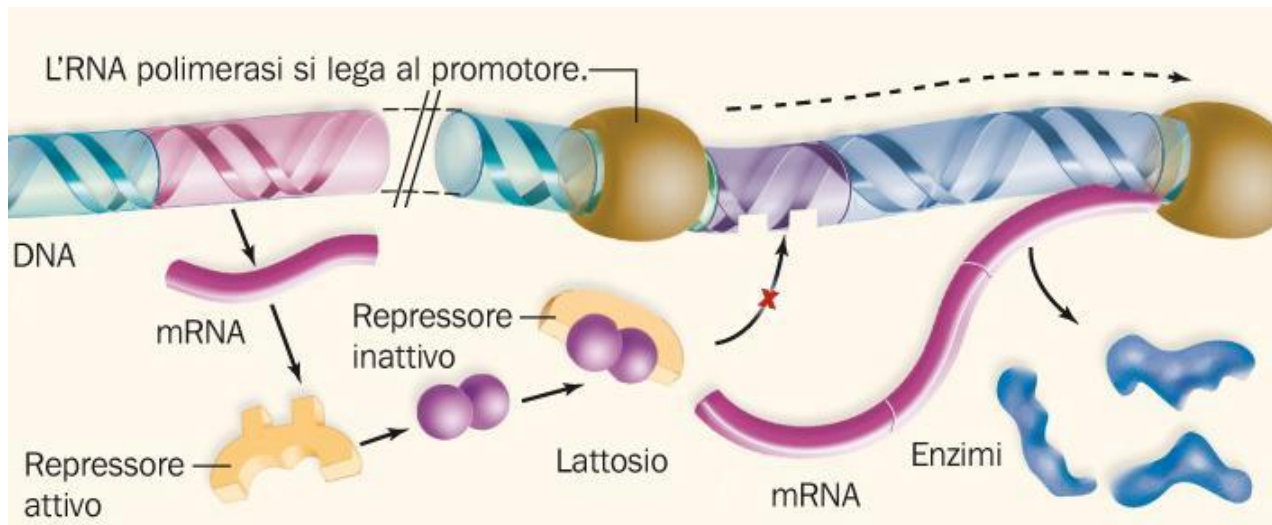
Operone: promotore + operatore + geni strutturali.

I **geni regolatori** sono sparsi nel cromosoma, non fanno parte dell'operone, ma codificano per attivatori e repressori della trascrizione.

I procarioti controllano l'espressione genica

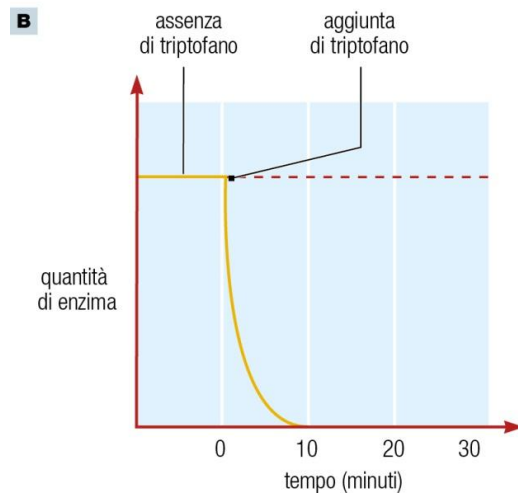
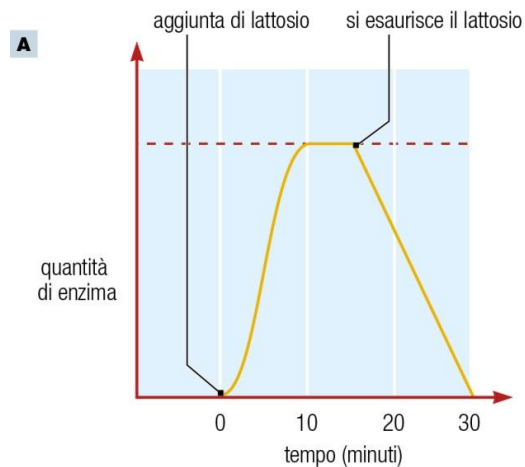


L'operone *lac* è un **operone inducibile**: in assenza di lattosio l'operone è inattivo, mentre in presenza di lattosio l'operone è attivo e vengono così prodotti gli enzimi per digerire il lattosio.



ZANICHELLI

L'importanza della regolazione



- In *E. coli* la presenza di lattosio come alimento induce la sintesi dell'enzima beta-galattosidasi, che lo scinde;
- la presenza dell'amminoacido triptofano nel terreno di crescita inibisce invece la produzione degli enzimi per la sua sintesi interna.

Il controllo genico nei procarioti
















I fattori di regolazione della trascrizione:

- sono proteine codificate da **geni regolatori**;
- si legano vicino alla sequenza promotore di un gene(**all'operatore**);
- possono **reprimere o attivare** la trascrizione;
- agiscono a volte con **piccole molecole effettrici** che ne modificano la conformazione.

I **geni costitutivi** non subiscono questo controllo, sono sempre attivi perché codificano per proteine indispensabili durante l'intera vita della cellula.

Negli eucarioti l'espressione genica specializza le cellule

Le cellule eucariotiche sono specializzate grazie all'attivazione di certi geni.

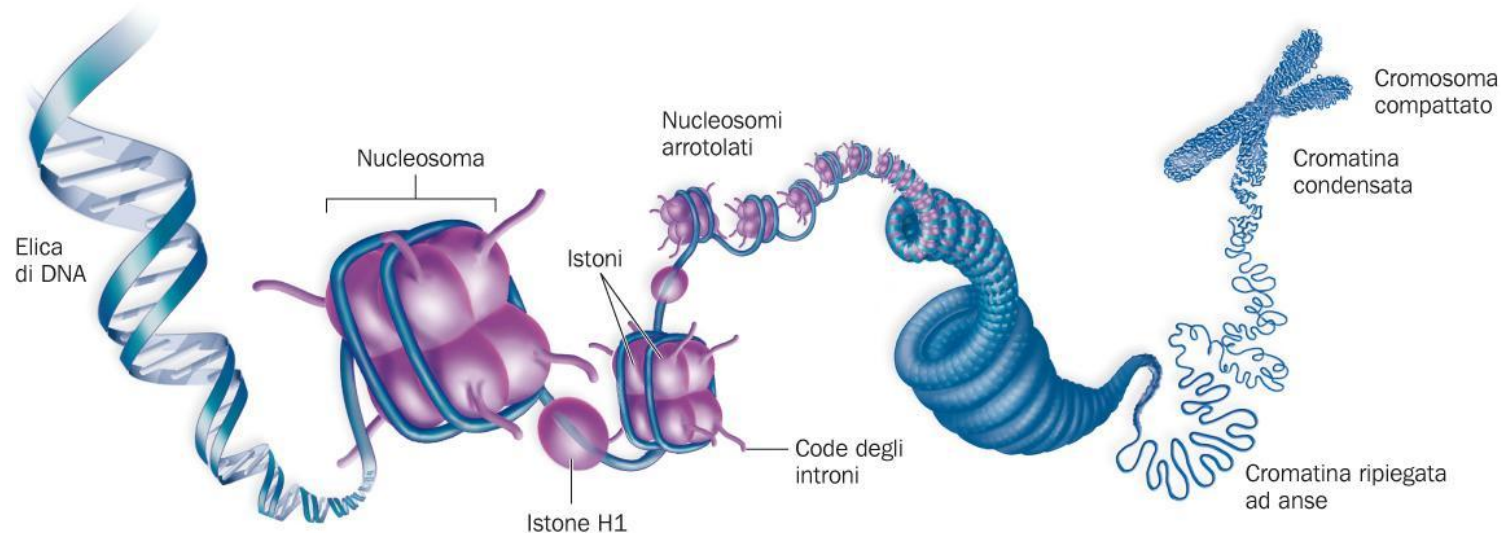
Tipo di cellula	Globulo rosso	Muscolare	Pancreatica
			
Tipo di geni			
Costitutivo			
Per l'emoglobina			
Per l'insulina			
Per la miosina			

Esempi di espressione genica in cellule specializzate: i geni «accesi» sono quelli contrassegnati in colore.

ZANICHELLI

Negli eucarioti l'espressione genica è controllata a vari livelli

Negli eucarioti il DNA è sempre associato con abbondanti proteine. L'acido nucleico e le proteine formano un materiale dall'aspetto filiforme chiamato **cromatina**.

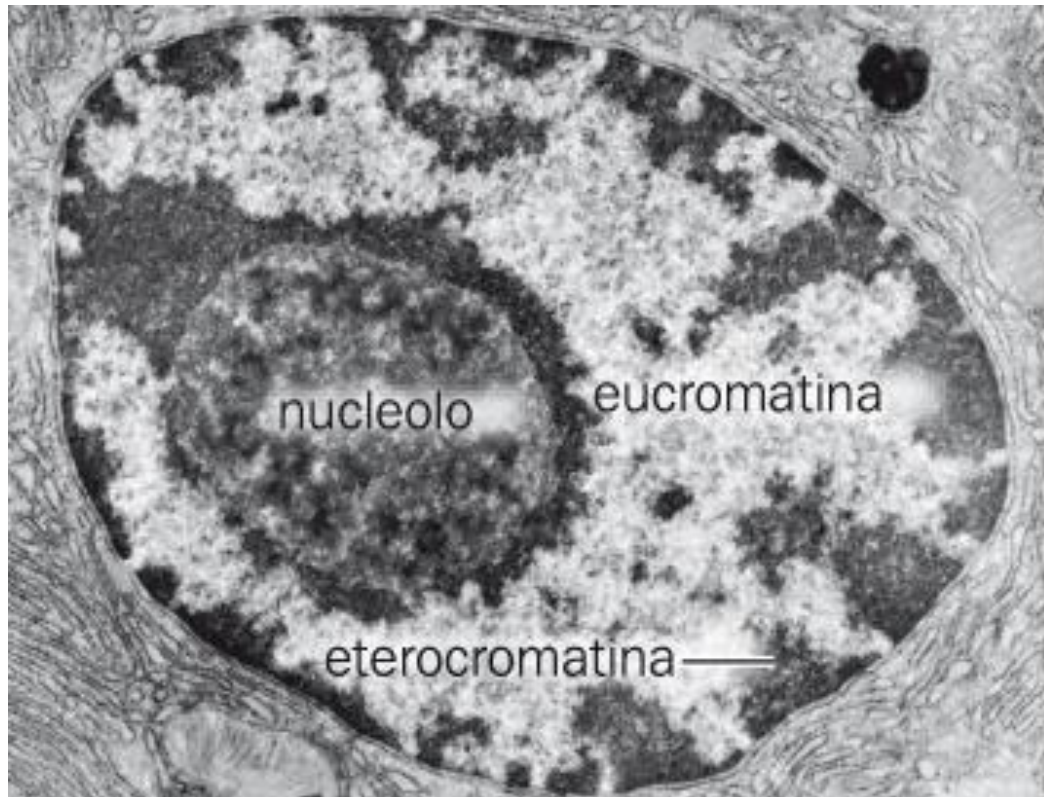


Durante la divisione cellulare, la cromatina si condensa notevolmente formando i **cromosomi**.

ZANICHELLI

I geni fortemente condensati nella cromatina non vengono espressi

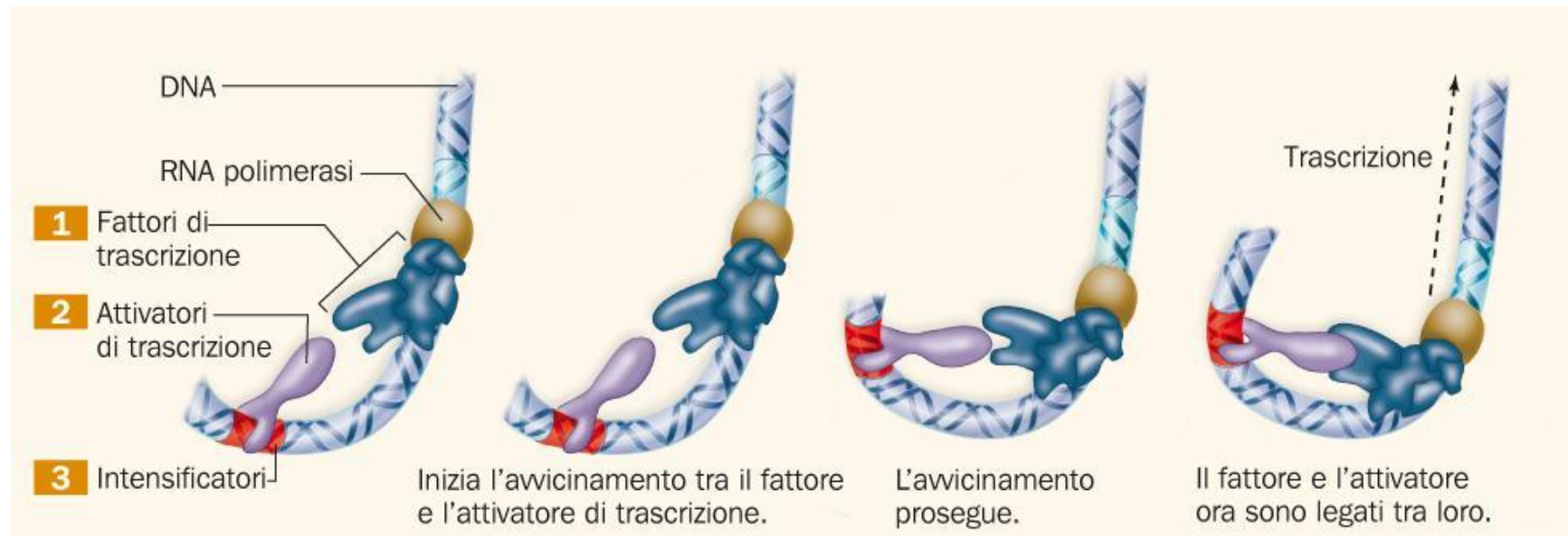
Nell'interfase la maggior parte della cromatina si trova in uno stato poco condensato, lasso, chiamato **euromatina**. I geni posti nell'euromatina possono venire espressi.



ZANICHELLI

Negli eucarioti le proteine legate al DNA regolano la trascrizione

I **fattori di trascrizione** sono proteine che regolano la trascrizione del DNA. Gli **attivatori di trascrizione** sono coinvolti nella promozione della trascrizione; essi si legano a regioni di DNA chiamate **intensificatori** (o *enhancers*).



ZANICHELLI

La regolazione negli eucarioti

Come nei **procarioti** *la capacità della RNA polimerasi di legarsi al promotore è regolata da:*

- attivatori e repressori;
- molecole effettrici.

Negli **eucarioti** la *regolazione è più complessa* perché :

- maggior numero di proteine e tipi di cellule diverse;
- non ci sono gli operoni (nei quali più geni strutturali venivano trascritti in un'unica molecola di mRNA) perché ogni gene strutturale ha un proprio sistema di controllo e viene trascritto separatamente;
- inibizione della trascrizione attraverso l'aggiunta di un gruppo metile al DNA;
 metilazione → *l'ACETILAZIONE lo facilita*
- attivatori che alterano la struttura della cromatina in certe regioni del DNA consentendo all'RNA polimerasi di riconoscere e raggiungere un gene per dare avvio alla trascrizione. Es. l'enzima "*istone –acetiltransferasi*" che attacca gruppi acetili alle code N-terminali delle proteine istoniche.

La regolazione negli eucarioti

- **Eterocromatina:** cromatina più condensata;
- **eucromatina:** cromatina distesa, permette la trascrizione, presente solo in interfase;
- **istoni:** proteine che mantengono la cromatina spiralizzata;
- il grado di condensazione varia da un tipo di cellula all'altro;
- **eterocromatina permanente:** corpi di Barr, centromeri, telomeri e regioni non codificanti.
es: XX → uno dei due non viene trascritto → lo donne come le più grandi dell'uomo
↳ pezzi di DNA che non vengono mai trascritti
↳ estremità cromosomi

La regolazione negli eucarioti

→ gruppo dell'ACETILTRANSFERASI

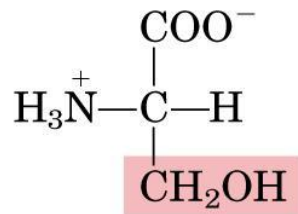
- **Acetilazione:** l'acetiltransferasi (*un enzima*) attacca gruppi **acetili** -COCH_3
- **Fosforilazione:** reazione chimica che consiste nell'addizione di un gruppo **fosfato** (PO_4^{3-})
- **Metilazione:** addizione di un gruppo **metile** -CH_3

Acetilazione, fosforilazione avvengono sulle code N-terminali delle proteine istoniche, che si allentano, *lasciando libero il DNA per la trascrizione*. → favorisce la trascrizione

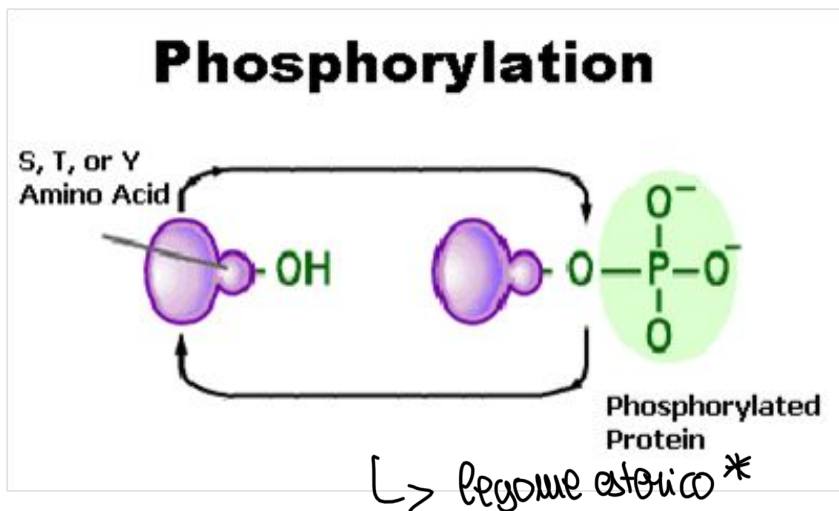
La metilazione avviene sia sulle code N-terminali che sulla citosina del DNA reprime l'espressione genica, *incrementando l'interazione tra il DNA e gli istoni*.

- Nei mammiferi ci sono 50 enzimi che modificano gli istoni, per compattare o despiralizzare la cromatina.

La regolazione negli eucarioti



Serine



La fosforilazione (reazione chimica che consiste nell'addizione di un gruppo fosfato PO_4^{3-} ad un amminoacido) del gruppo ossidrilico presente nella catena laterale (**residuo R**) della **serina** per produrre fosfoserina da come risultato che essendo sia i gruppi fosfato della serina che quelli del DNA negativi essi si respingono e quindi **la cromatina diventa meno compatta consentendo il processo di trascrizione.**

La SERINA è POLARE

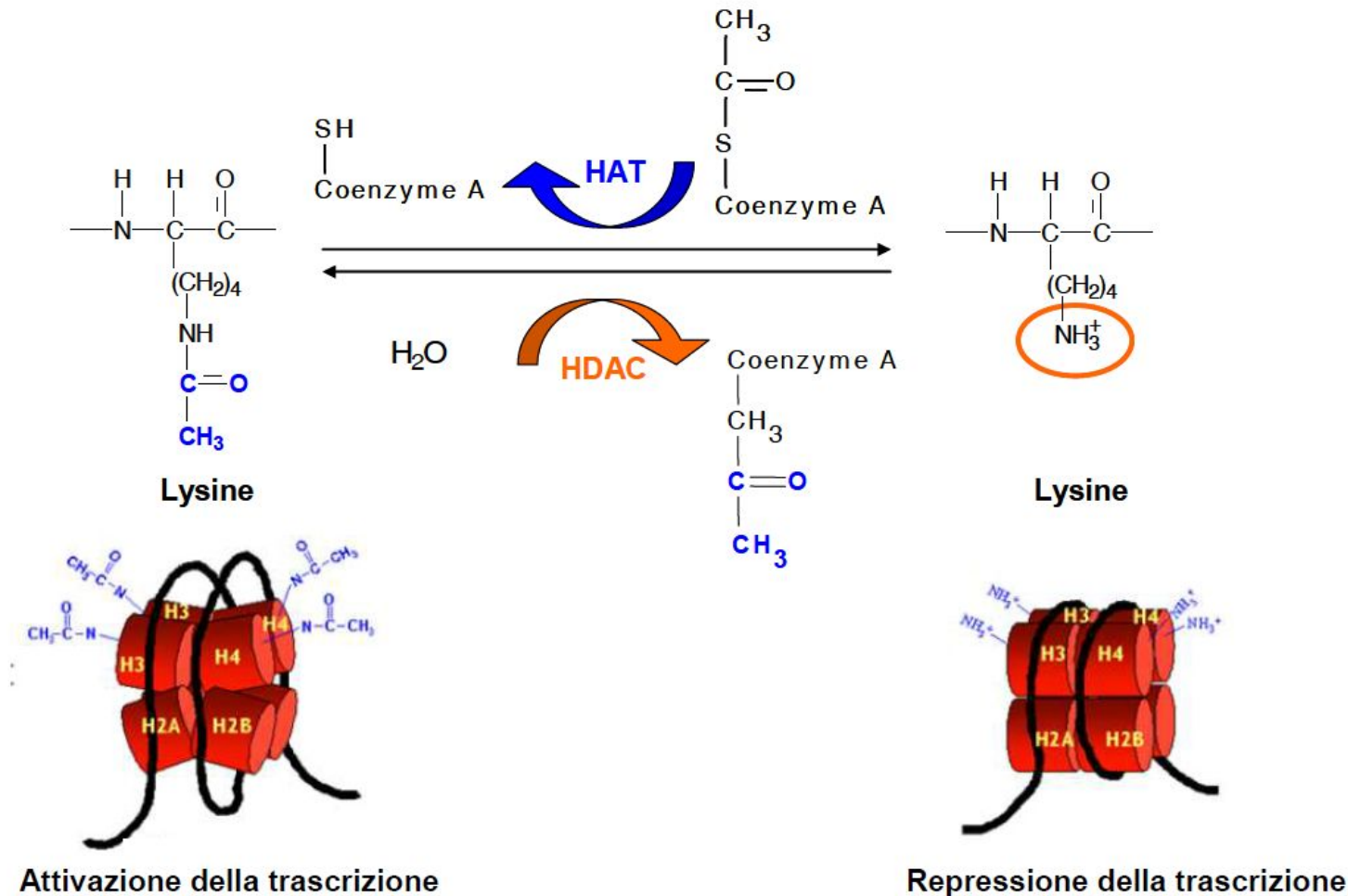
La regolazione negli eucarioti

L'acetilazione si ha trasferendo un gruppo acetile

- COCH_3 (il donatore è l'AcetilCoA) su un residuo R della **lisina** presente all'estremità N-terminale degli istoni. La lisina perde così la carica positiva normalmente presente sull' N della catena laterale e di conseguenza non si lega più con i gruppi fosfato del DNA che hanno carica negativa.

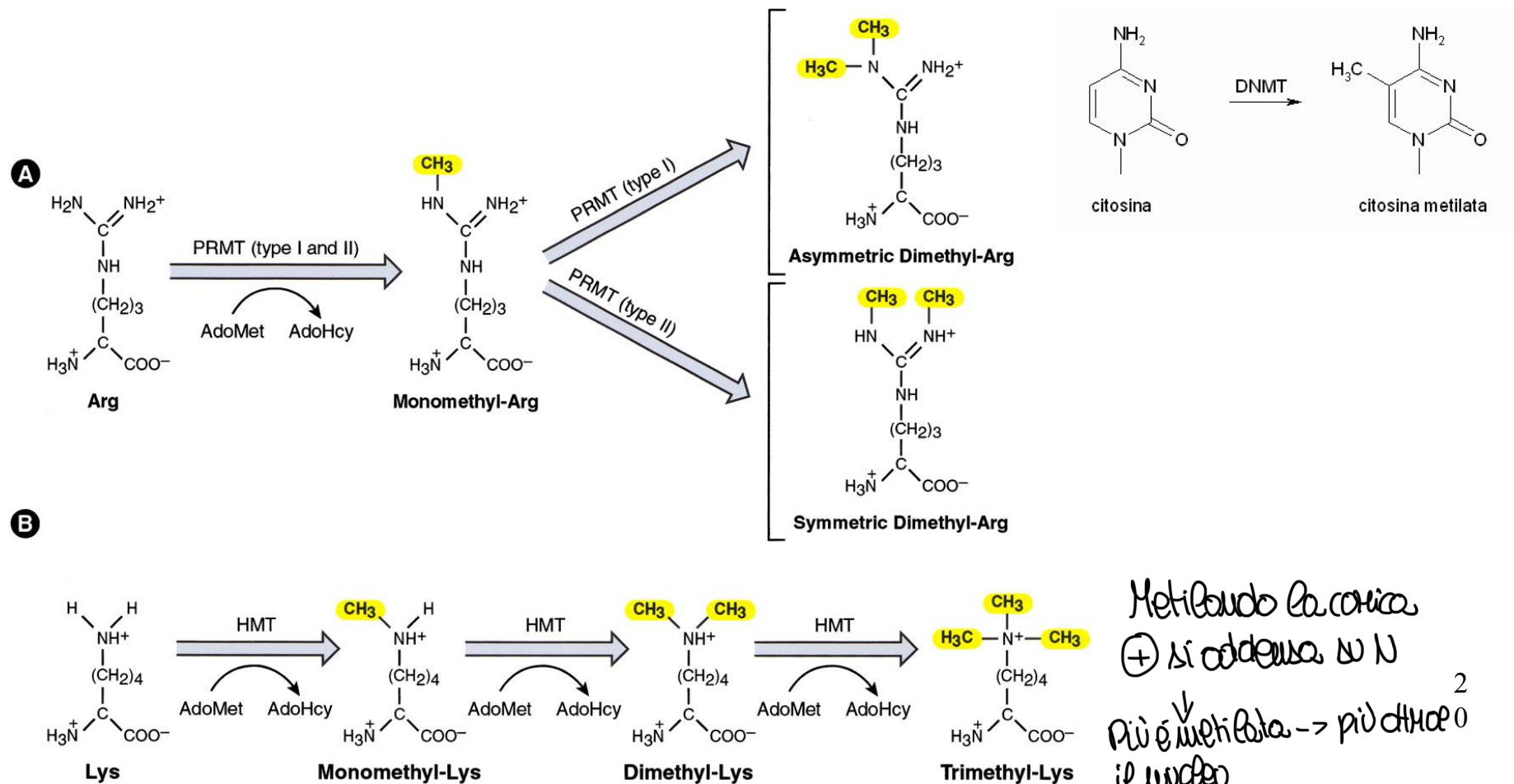
In questo modo la cromatina diventa meno compatta consentendo l'aggancio della RNA polimerasi cioè il processo di trascrizione

Acetilazione della lisina e conseguenza sulla trascrizione

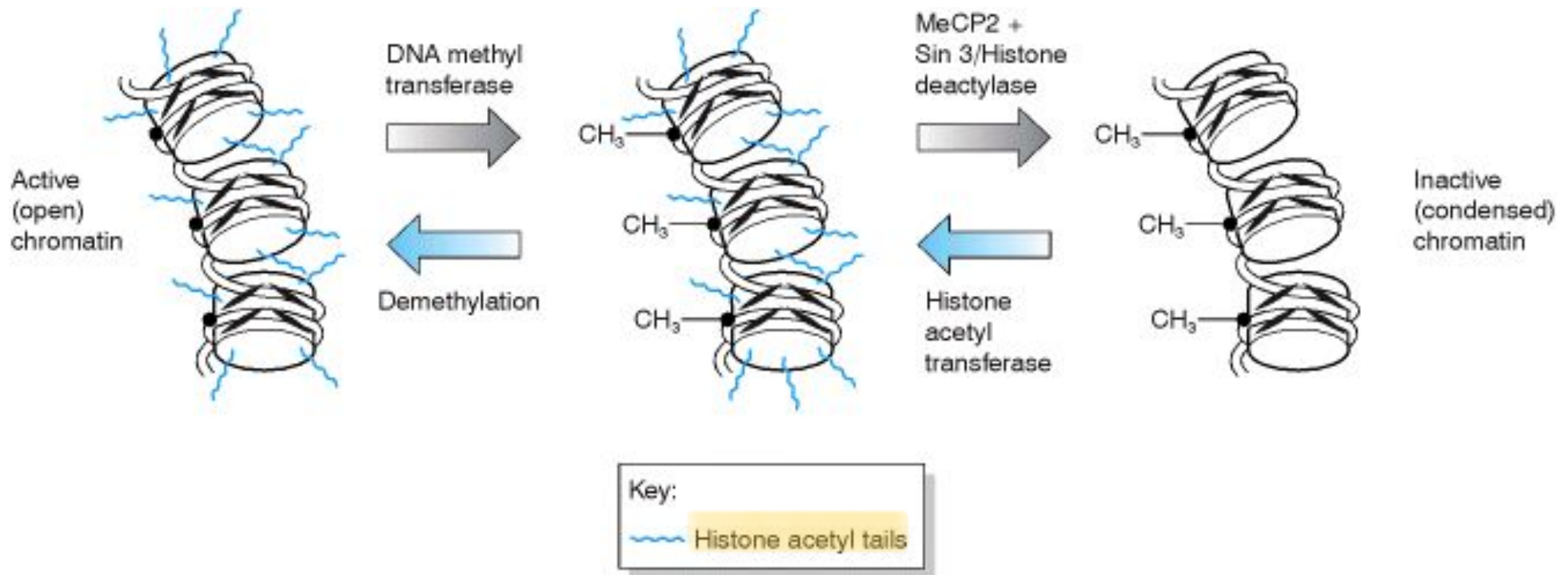


La metilazione (aggiunzione di un gruppo metile $-\text{CH}_3$) ha solitamente luogo sui **residui R** di **arginina** o **lisina** presenti all'estremità N-terminale degli istoni e **sulla citosina del DNA**.

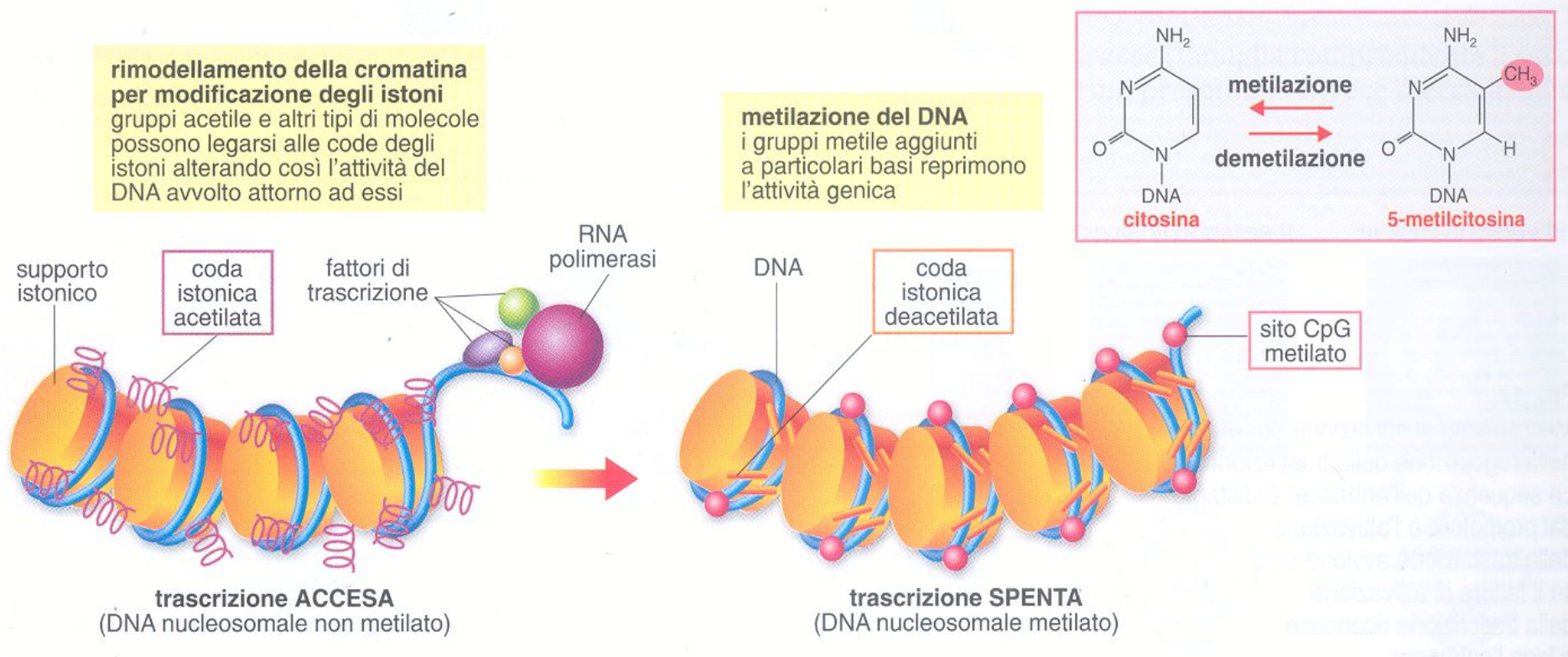
La metilazione reprime l'espressione genica, incrementando l'interazione tra il DNA e gli istoni



La **metilazione** della citosina del DNA e delle code N-terminali e la **deacetilazione** delle code N- terminali trasforma l'eucromatina in eterocromatina *nella quale l'espressione genica è repressa*, essendo incrementata l'interazione tra il DNA e gli istoni e quindi non essendo consentito l'aggancio della RNA polimerasi cioè il processo di trascrizione

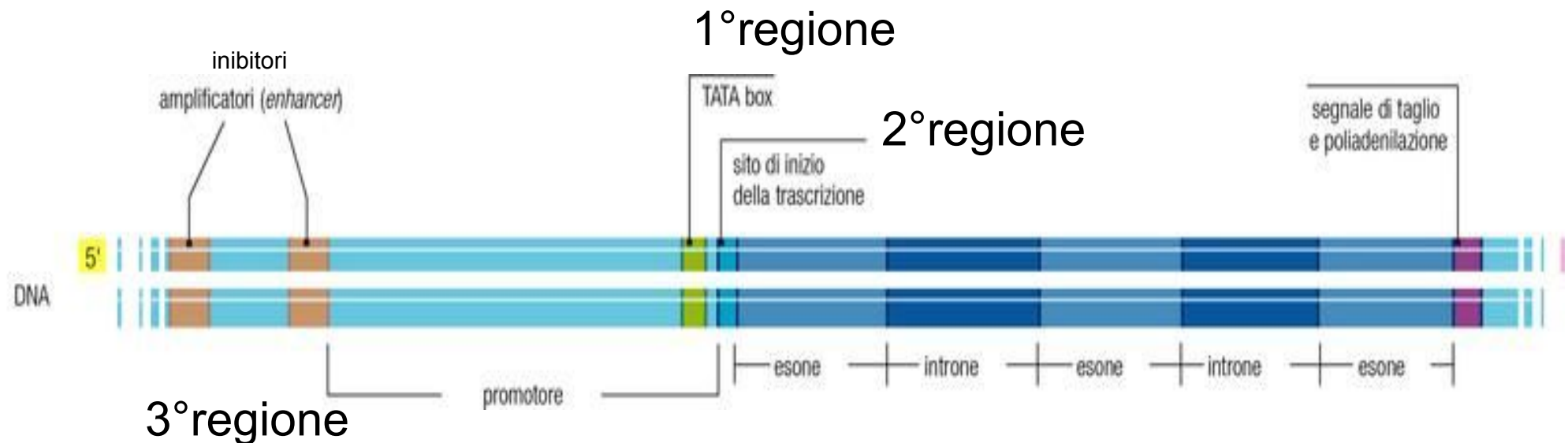


Lo schema sintetizza il rimodellamento della cromatina attraverso la modificazione degli istoni e la metilazione del DNA, due dei fondamentali meccanismi alla base dell'epigenetica. Nel riquadro è rappresentata la metilazione della citosina a 5-metilcitosina.



La regolazione negli eucarioti

Il promotore delle cellule **eucariotiche** è costituito non da una sola unità ma da almeno tre regioni differenti



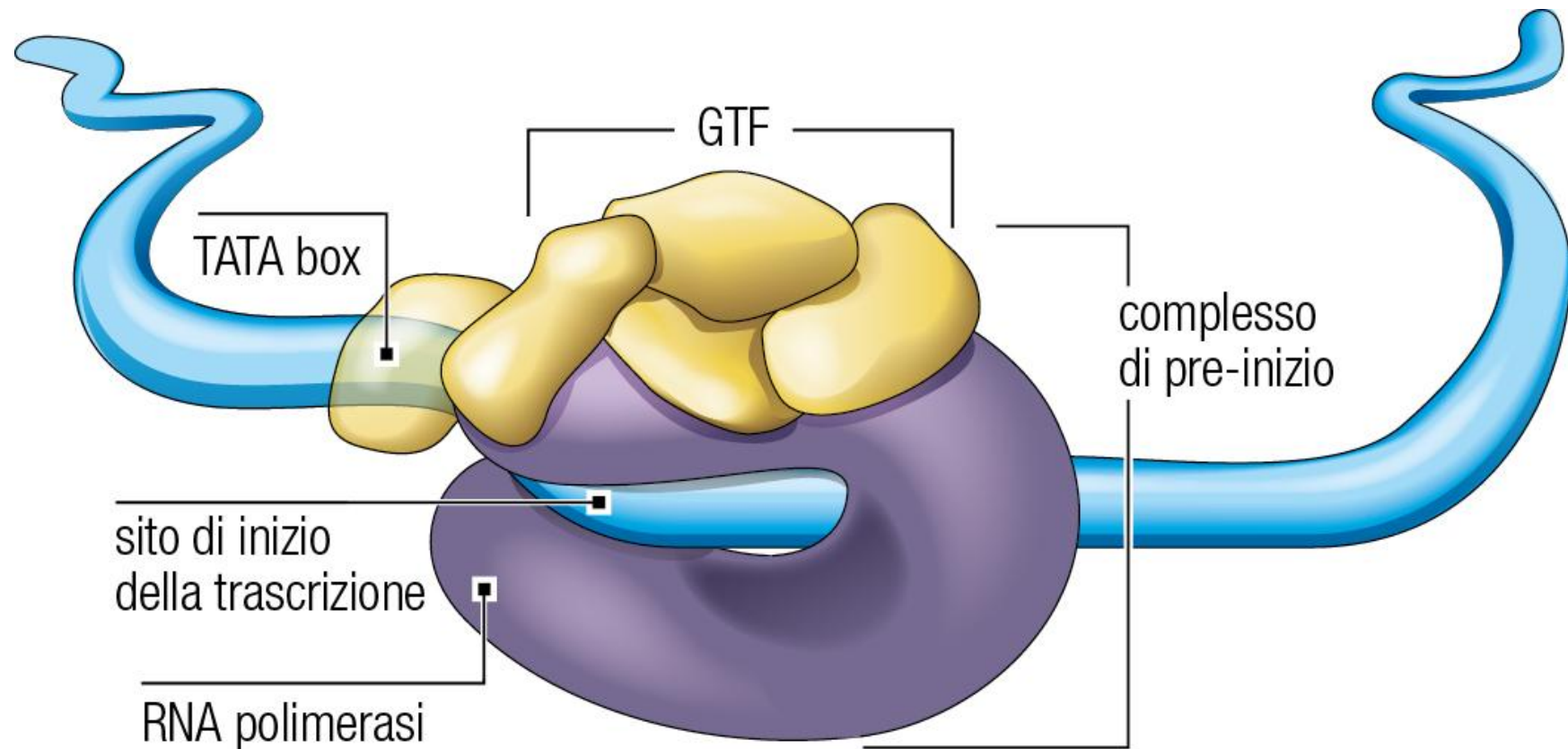
La regolazione negli eucarioti

Il promotore è costituito da tre regioni differenti:

- La prima regione detta **TATA box**, localizza il punto in cui la trascrizione può avere luogo;
- La **seconda** regione (dista 25 paia di B.A.) è il sito di **inizio della trascrizione**, dove si inserisce la RNA polimerasi;
- La **terza** regione cioè il sito degli elementi regolatori detti **enhancer o silencer**, *(a seconda che favoriscano o inibiscano l'avvio della trascrizione)* controllati da proteine chiamate attivatori o repressori e da una proteina chiamata mediatore se molto lontani dalla sequenza promotore. (dista in genere 50 – 100 B.A. ma a volte anche migliaia) —> ha detto tipo che visto che è lunga a volte si impiega per fare il legame —> non so di cose che potrebbe

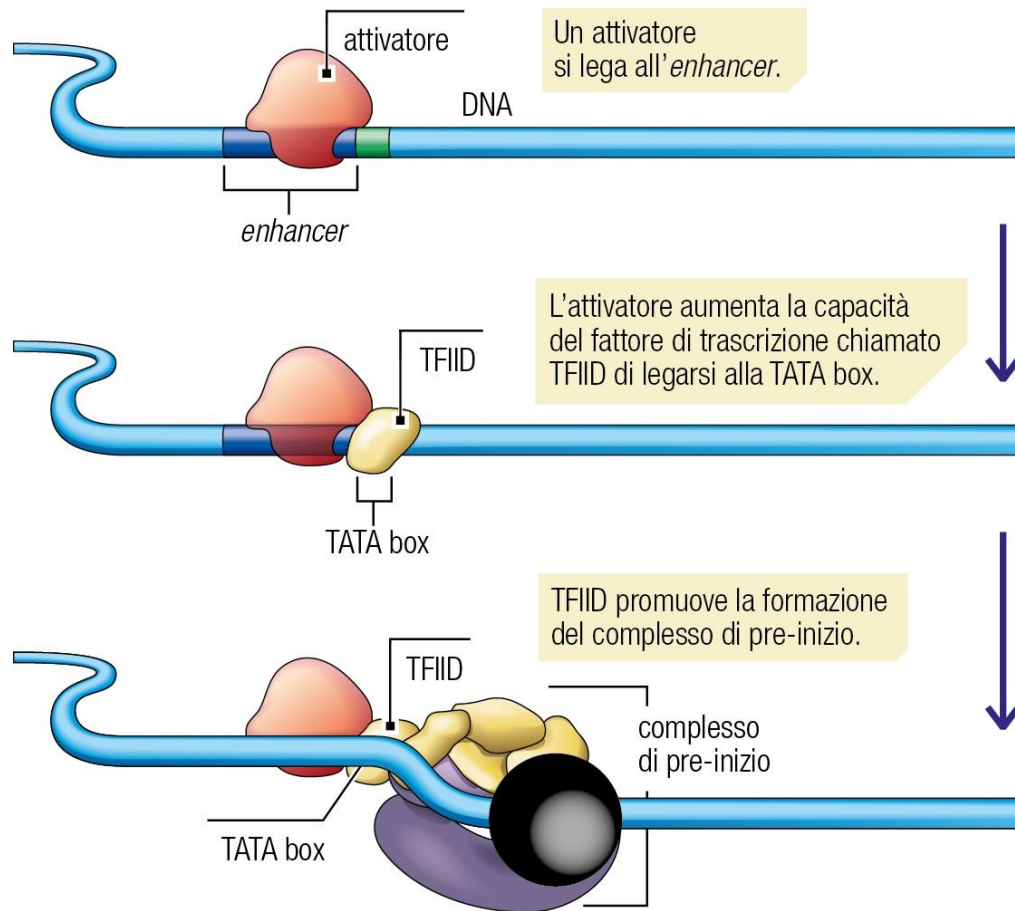
La regolazione negli eucarioti

Fattori di trascrizione generali GTF: sono 5 e si legano al promotore basale per consentire l'attacco della RNA polimerasi.



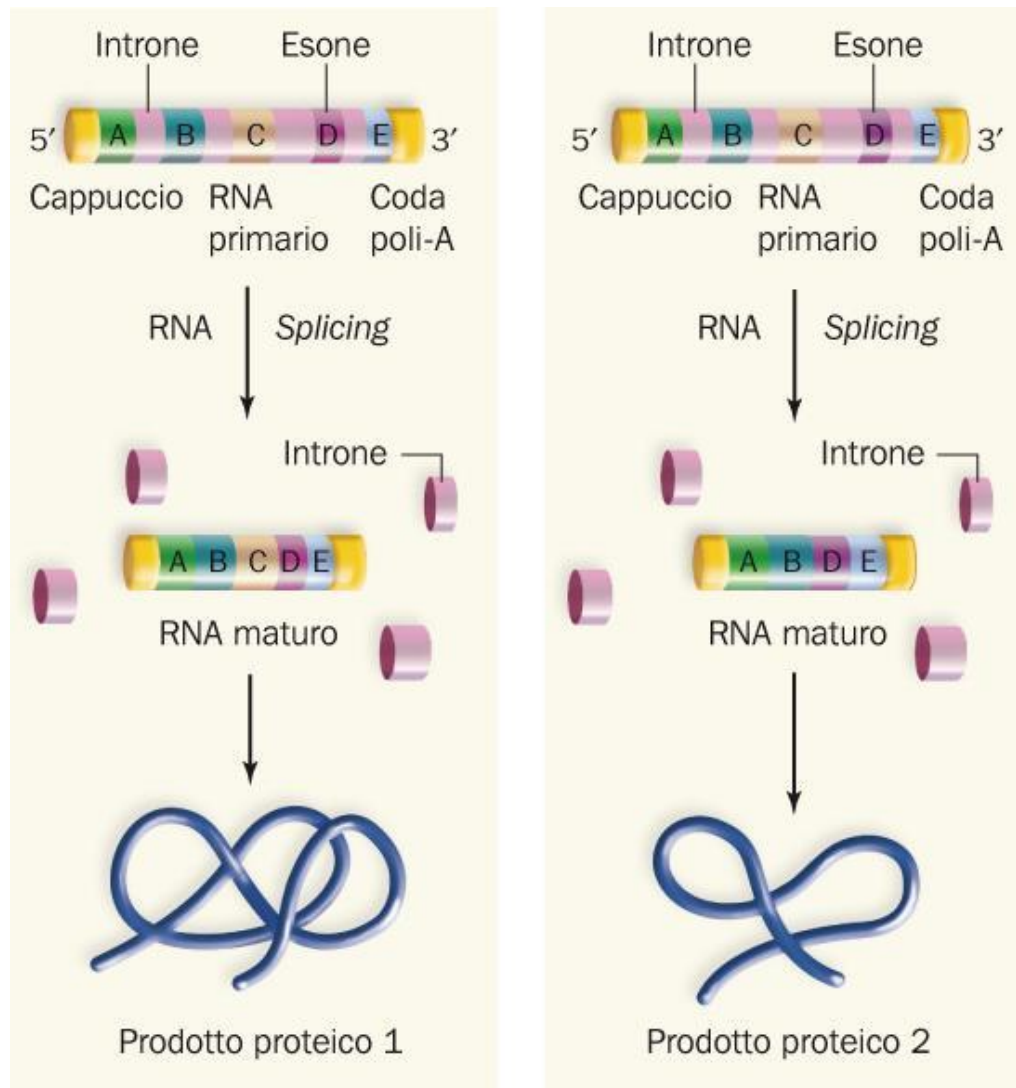
La regolazione negli eucarioti

Meccanismo della trascrizione



- La trascrizione ha inizio quando un attivatore si lega all'*enhancer*;
- gli *enhancer* sono specifici per ogni tipo di cellula.

L'elaborazione dell'mRNA nel nucleo può influenzare l'espressione dei geni



Sylvia S. Mader *Immagini e concetti della biologia* © Zanichelli editore, 2012

Il controllo post-trascrizione ha luogo nel nucleo e coinvolge:

- l'elaborazione del trascritto primario (pre-mRNA);
- la velocità con cui l'mRNA abbandona il nucleo.

→ SPLICING ALTERNATIVO **ZANICHELLI**

in base a come si legano
i segmenti → formano
proteine diverse

Nel citoplasma ha luogo l'ultimo controllo dell'espressione dei geni

Gli ultimi due stadi del controllo dell'espressione genica hanno luogo nel citoplasma, uno a livello della traduzione e uno che agisce a traduzione avvenuta.

Il **controllo di traduzione** ha inizio quando la molecola di mRNA elaborato raggiunge il citoplasma, prima della sintesi proteica.

Il **controllo post-traduzione** interviene una volta che la proteina è stata sintetizzata e prima che diventi attiva.

ZANICHELLI