

Le proprietà elettive della cellula:
**Espressione della informazione
genetica e differenziamento III**
Regolazione espressione genica

CdL Infermiera
aa. 2011/12 Prof.ssa Frabetti

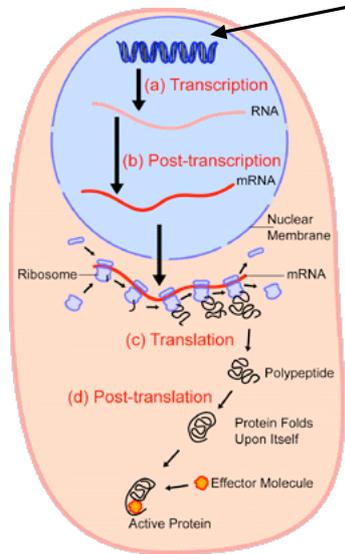
**Controllo o regolazione
della espressione genica negli EUCARIOTI**

Scopo:
differenziamento cellulare,
ovvero espressione coordinata nel tempo
di geni diversi in cellule diverse.

Geni costitutivi cioè trascritti e tradotti in tutte le cellule
Geni specifici attivati selettivamente da meccanismi di
regolazione genica

L'espressione genica è modulabile anche da segnali esterni
che possono "accendere" o "spegnere" geni specifici.

Livelli di controllo sulla espressione genica



DNA

trascritto primario di RNA (HnRNA)

mRNA

proteina

proteina attiva o inattiva

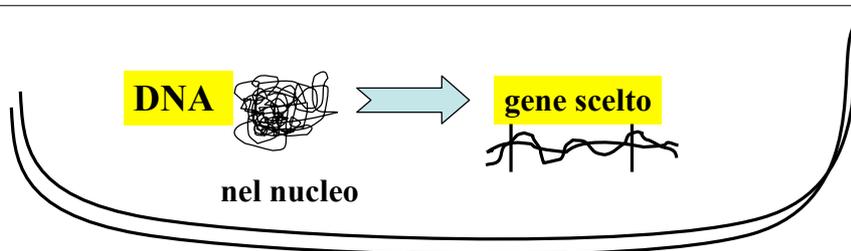
1. pre-trascrizionale o cromatinico

2. trascrizionale

3. post-trascrizionale

4. traduzionale

5. post-traduzionale controllo sull'attività della proteina

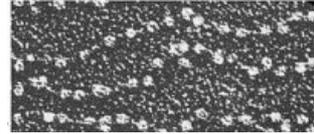
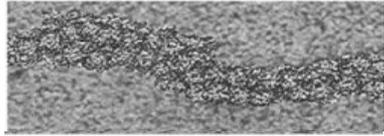


Livello di controllo pre-trascrizionale o cromatinico (sul DNA)

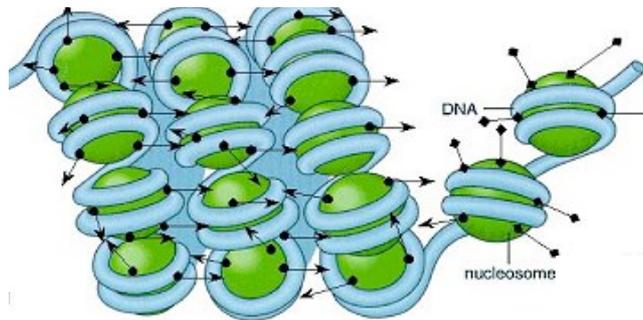
euromatina/eterocromatina

modificazioni strutturali della cromatina: modulazione della espressione genica attraverso un "rimodellamento" della cromatina e modificazioni chimiche di questa

Fibre di cromatina



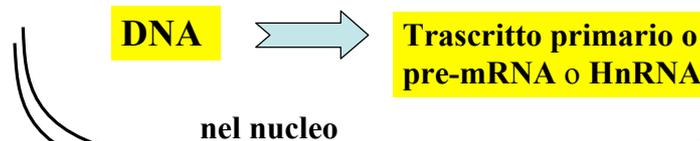
Fibre
di
30 nm



Fibre
di
10 nm

**NO TRASCRIZIONE
GENICA**

**TRASCRIZIONE GENICA
POSSIBILE**



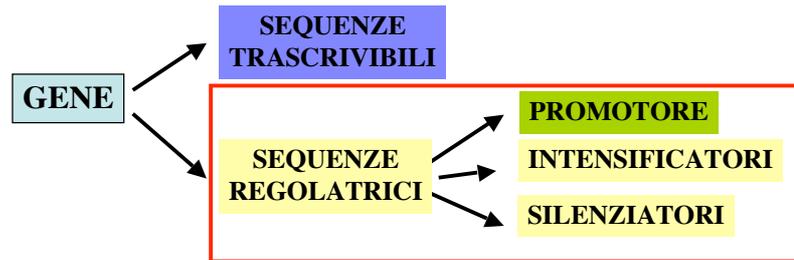
**Livello di controllo trascrizionale (da DNA a pre m-RNA):
il controllo si esercita sulla attività della RNA polimerasi.**

- sul suo **riconoscimento ed aggancio al promotore**
- sulla sua **efficienza nel trascrivere**



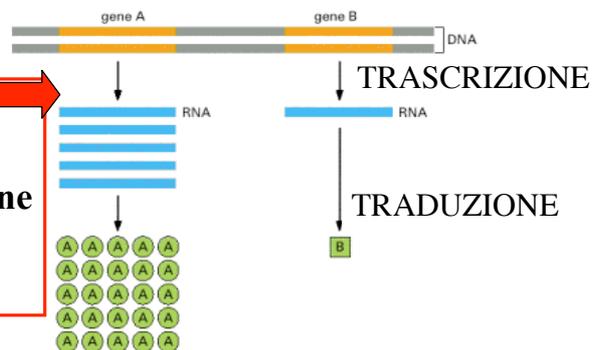
regolazione su quale gene trascrivere e su quanto pre-RNA produrre

Gene: Cosa fa accendere il gene?



I geni possono esprimersi con efficienze diverse

In ogni momento la cellula può modulare la espressione del gene agendo sulla produzione di RNA



SEQUENZE DI REGOLAZIONE, anche a grande distanza!
Si tratta di **corte SEQUENZE di DNA**

Enhancer ovvero *intensificatori* = aumentano la capacità di iniziare la trascrizione, intensificano la trascrizione

Silenziatori = spengono o reprimono la trascrizione

La **trascrizione** ovvero la **attività della RNA polimerasi** sarà dovuta ad un **bilancio complessivo tra fattori che la favoriscono o la inibiscono.**

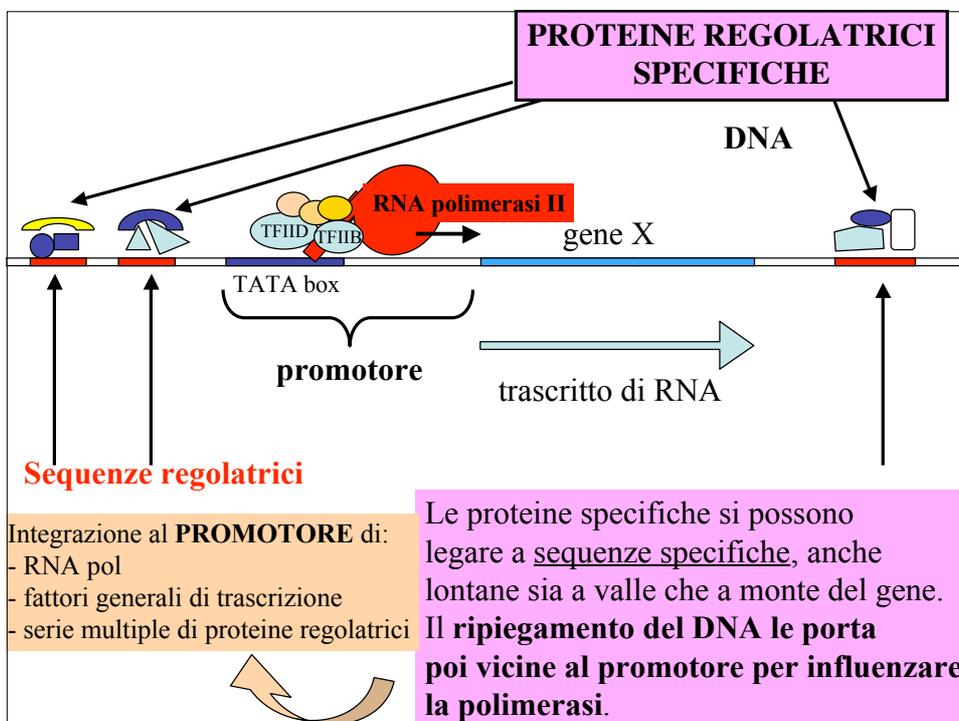
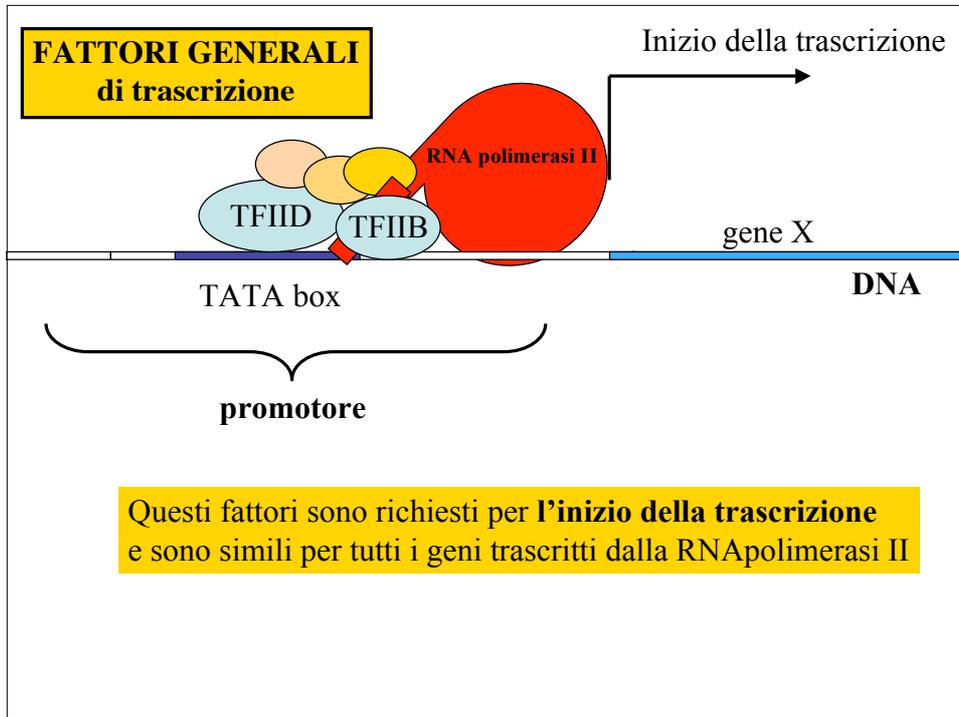
SEQUENZE DI REGOLAZIONE

vicine al gene (es. promotore) o anche **a grande distanza** dal gene
(intensificatori e silenziatori):

si tratta di **corte sequenze di DNA riconosciute da specifiche proteine** dette "**FATTORI DI TRASCRIZIONE**"

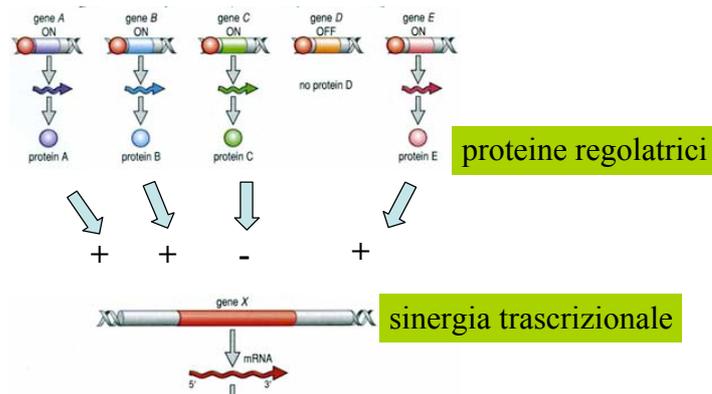
**FATTORI DI TRASCRIZIONE
GENERALI o BASALI**

**FATTORI DI TRASCRIZIONE
detti "PROTEINE REGOLATRICI SPECIFICHE"**
in grado di modulare la attività
della RNA polimerasi intensificandola
o silenziandola completamente



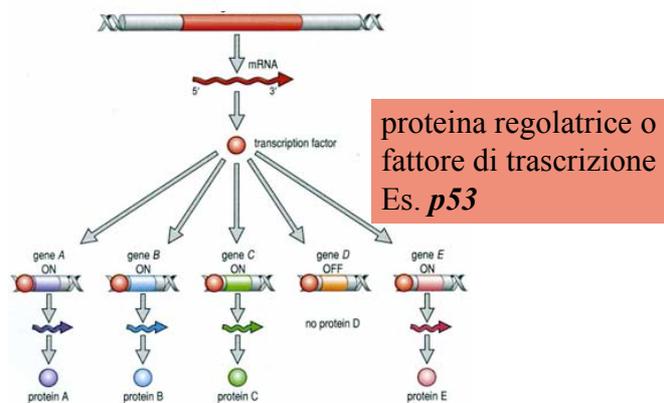
EFFETTO COMBINATORIO

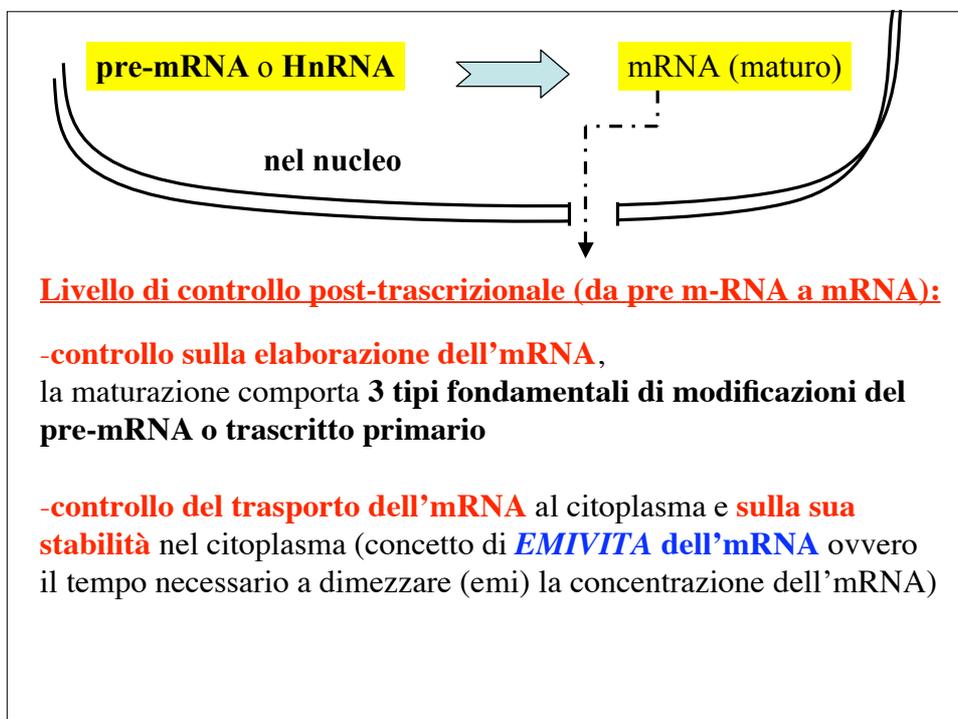
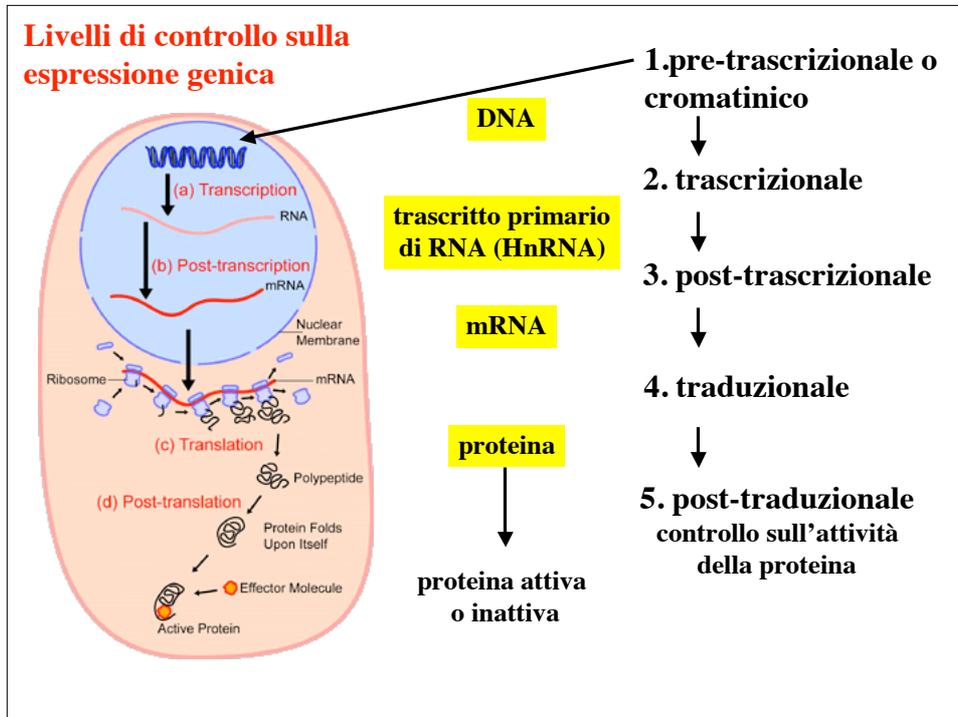
Un singolo promotore (gene X) può essere regolato da molte sequenze regolatrici riconosciute da **diverse proteine regolatrici o fattori di trascrizione (prodotte dai geni A, B, C, D, E)**



EFFETTO DI COORDINAZIONE

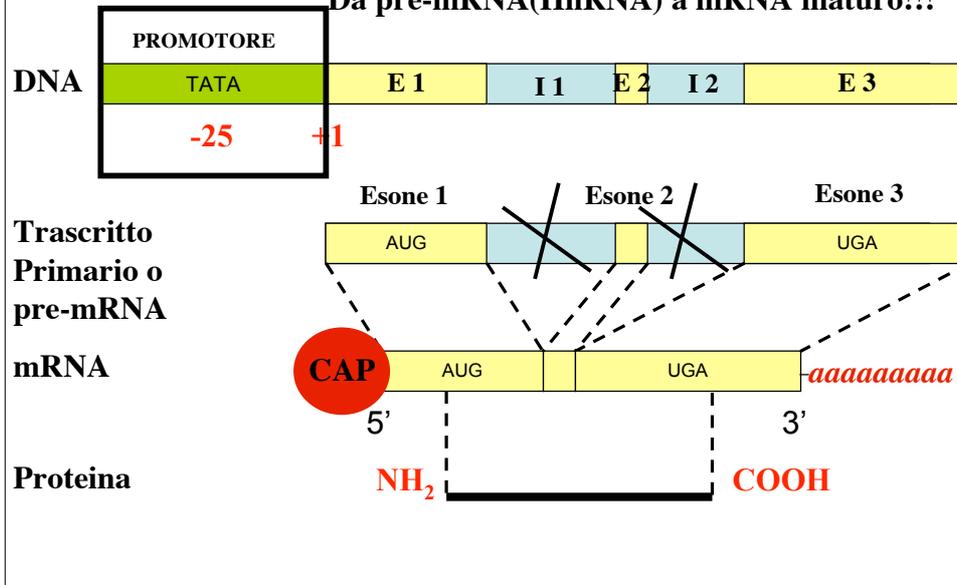
Una singola proteina regolatrice o fattore di trascrizione può regolare e quindi **coordinare** l'espressione genica di parecchi geni diversi





Struttura del gene eucariota

Da pre-mRNA(HnRNA) a mRNA maturo!!!



Eventi post-trascrizionali: dal preRNA all'mRNA

1- aggiunta del CAP (m⁷G)

aggiunta in 5' di una 7metil-guanosina:

preserva il trascritto dalla degradazione ed è segnale di aggancio per il ribosoma

2- poli-adenilazione in 3'OH

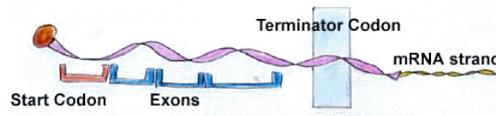
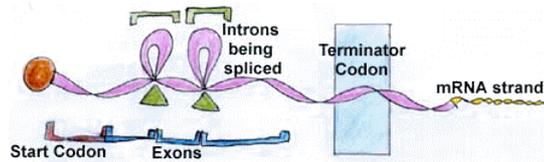
aggiunta di una coda di poliA (200-250):

aiuta il passaggio al citoplasma, influenza la stabilità dell'mRNA (più è lunga la coda poli-A più è stabile l'mRNA)

3- *splicing*

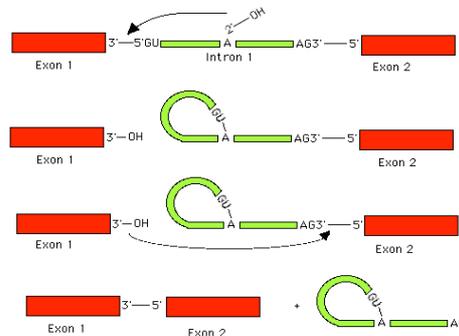
processo di **taglia e cucì** per eliminare gli introni

SPLICING= TAGLIA E CUCI degli introni/esoni



Più in dettaglio:

Splicing per rimuovere gli introni dall'HnRNA o pre-mRNA



Lo spliceosoma fa lo splicing

Spliceosoma = complesso ribonucleoproteico fatto da 150 proteine e 5 RNA detti *small nuclear RNA* o snRNA, piccoli RNA nucleari
Dimensioni dello spliceosoma sono simili ad un ribosoma

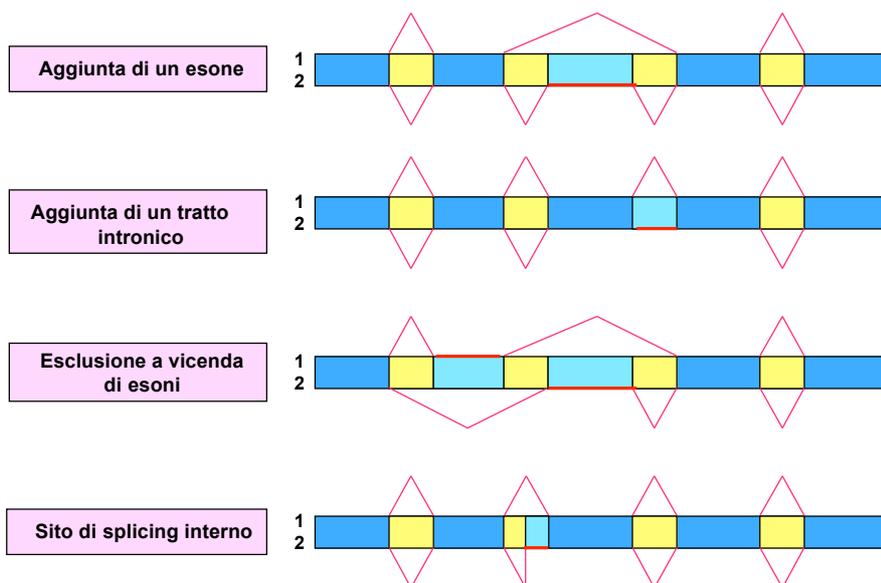
Che significato ha lo *splicing*? E gli introni?

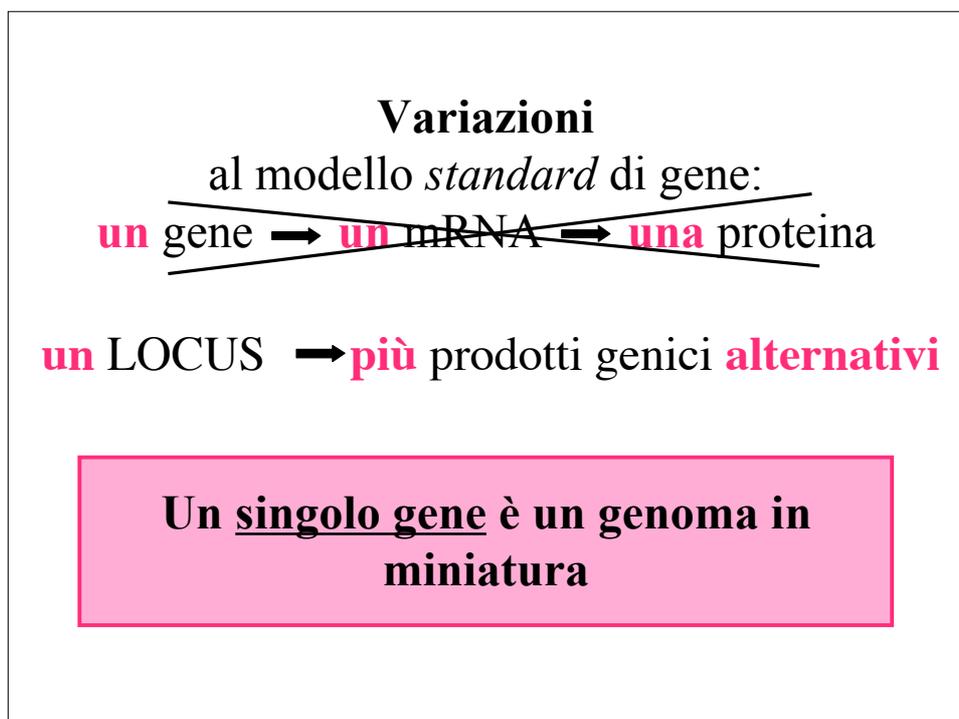
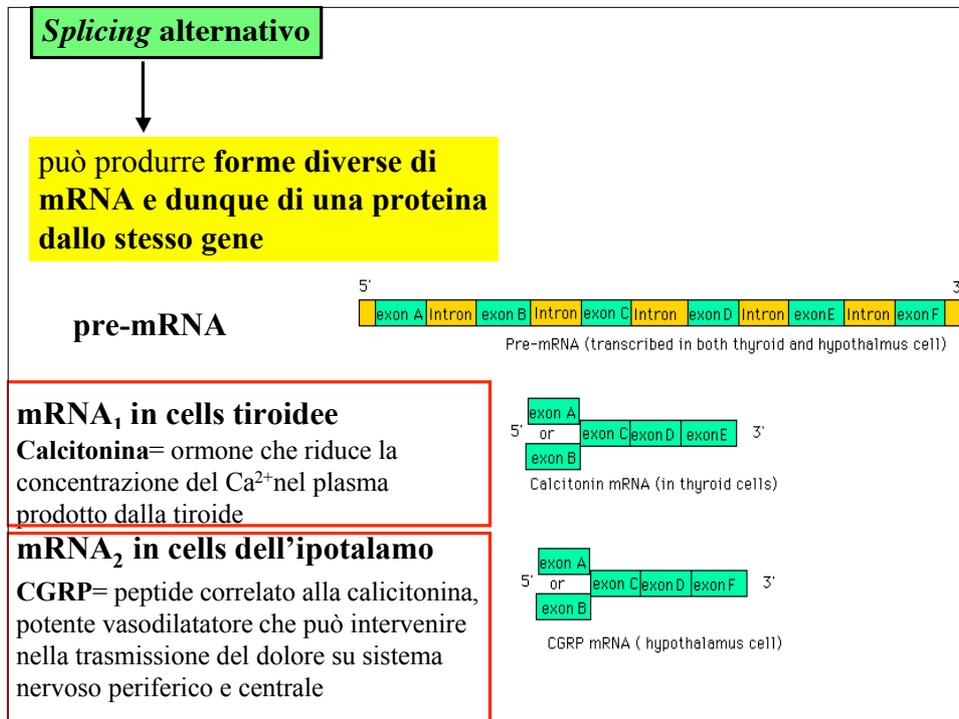
Il significato più importante è la “Plasticità del genoma e della sua espressione”!

Infatti da un trascritto primario le cellule possono ottenere, attraverso “taglia e cucì” diversi o alternativi, **più tipi di mRNA maturi** che portano l’informazione per proteine diverse!

Si parla di *SPLICING ALTERNATIVO*

“SPLICING ALTERNATIVO”: lo splicing mostra una notevole flessibilità





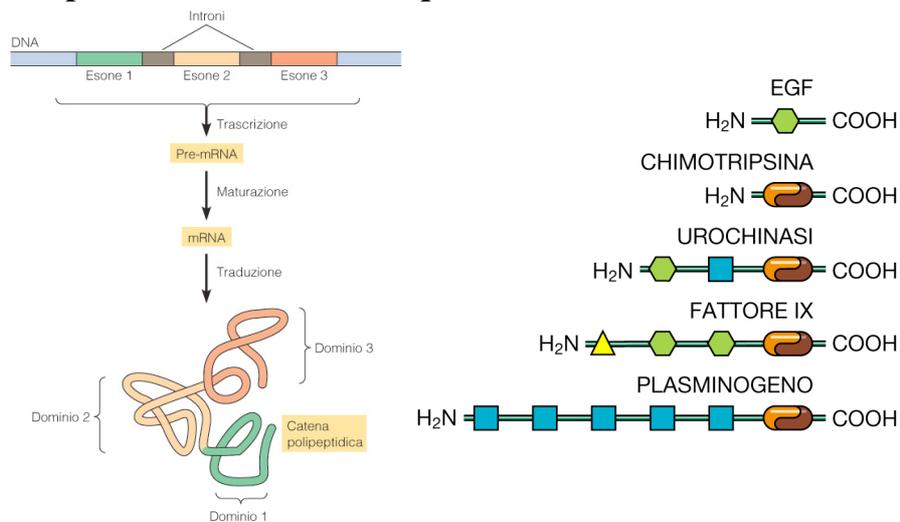
Perché i geni eucarioti hanno gli INTRONI?

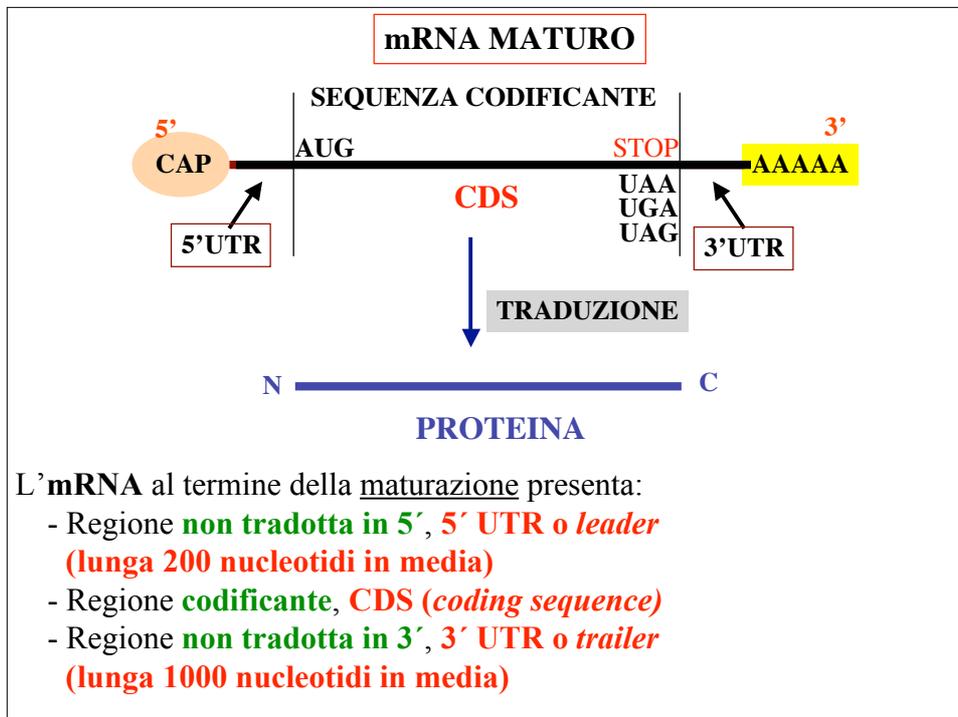
1- consentono lo **splicing alternativo**: **grande flessibilità e potenzialità nella regolazione genica**

2- in alcuni casi gli introni **non** vengono degradati e **danno altri RNA funzionali** nella regolazione genica ovvero alcuni tipi di **ncRNA (RNA non codificanti)**

3- **possibile ruolo evolutivo** consentendo l'evoluzione di geni con esoni diversi che specificherebbero per domini differenti della proteina. La ricombinazione tra introni di geni diversi può avere creato geni con **nuove combinazioni di esoni: rimescolamento di esoni**.

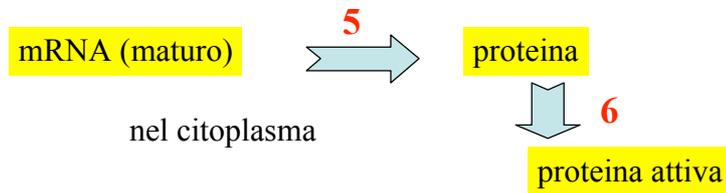
I ipotesi del ruolo degli esoni a livello proteico: proteine diverse come *patchwork* di domini simili





Funzione delle regioni dell'mRNA

5'UTR	Efficienza della traduzione
CDS	Traduzione
3'UTR	Stabilità (velocità di degradazione; concetto di <i>emivita</i> da pochi minuti a 50-100 ore)



5. Livello di controllo traduzionale (da m-RNA a proteina):

Operato da fattori proteici che possono influire sull'inizio della traduzione e quindi modularla, legandosi alla regione 5'UTR e magari "mascherandola" al ribosoma

6. Livello di controllo post-traduzionale (sulla proteina):

- controllo sulla modificazione delle proteine sintetizzate
- controllo del ripiegamento (aiutato da proteine *chaperon*)
- e trasporto nella cellula al sito di funzione

Livello di controllo post-traduzionale (sulla proteina):
modificazione delle proteine sintetizzate che risultano essenziali perché la proteina possa funzionare

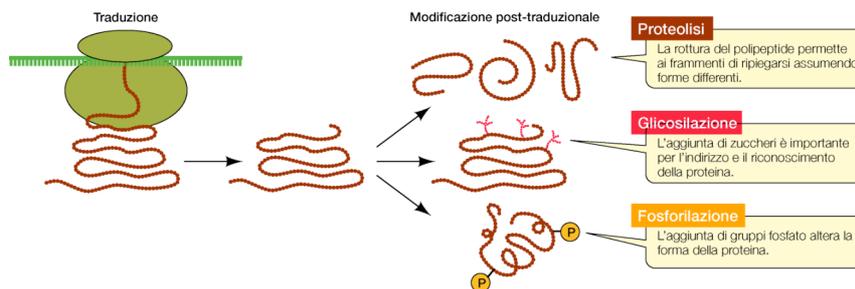
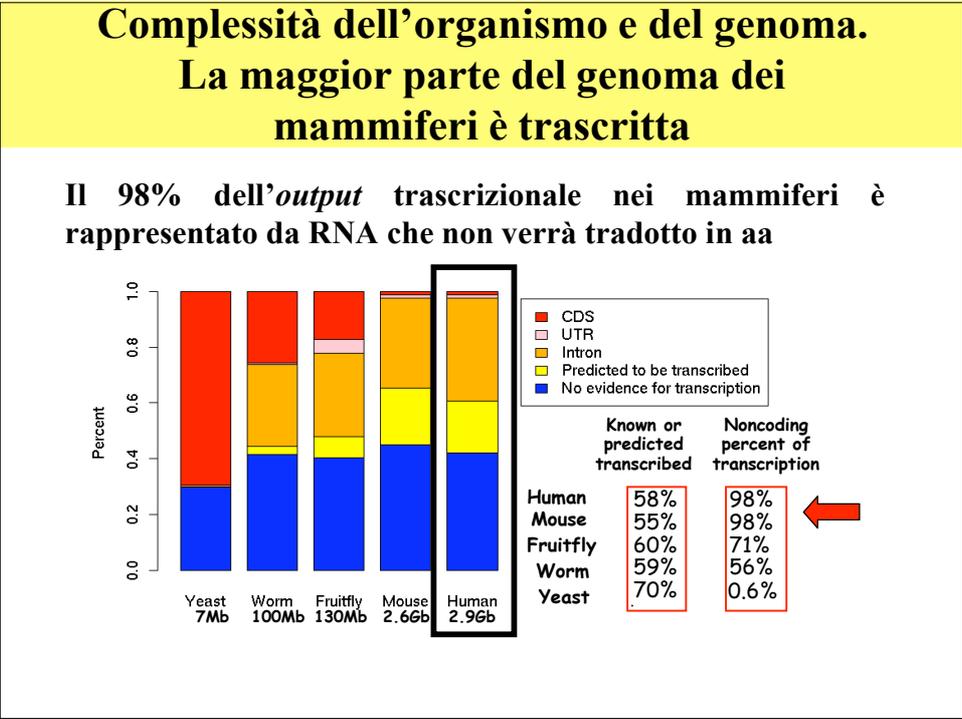
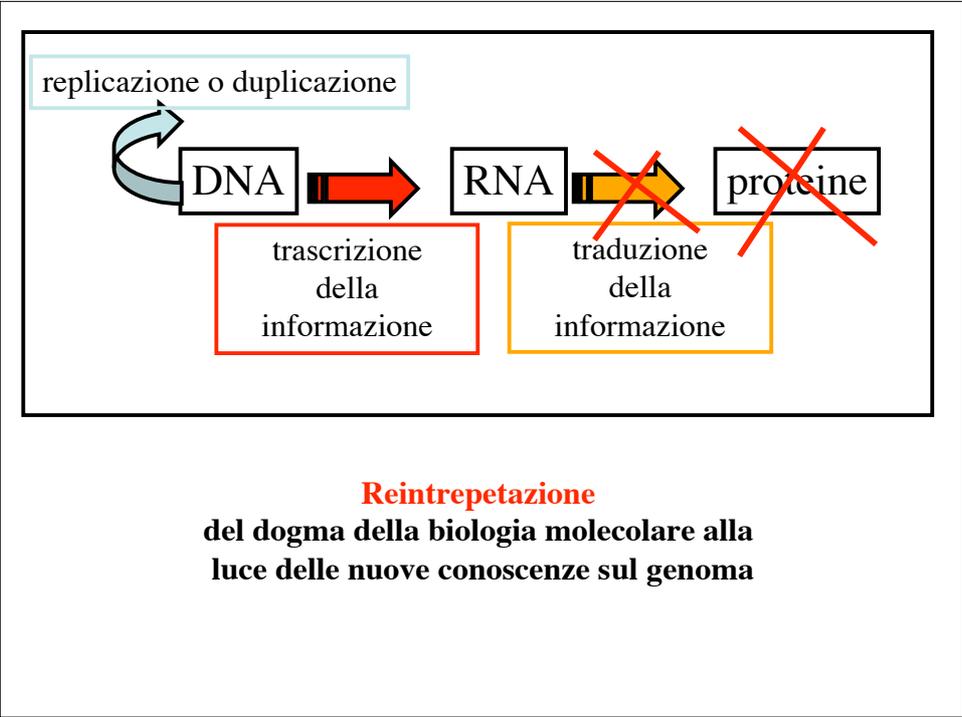


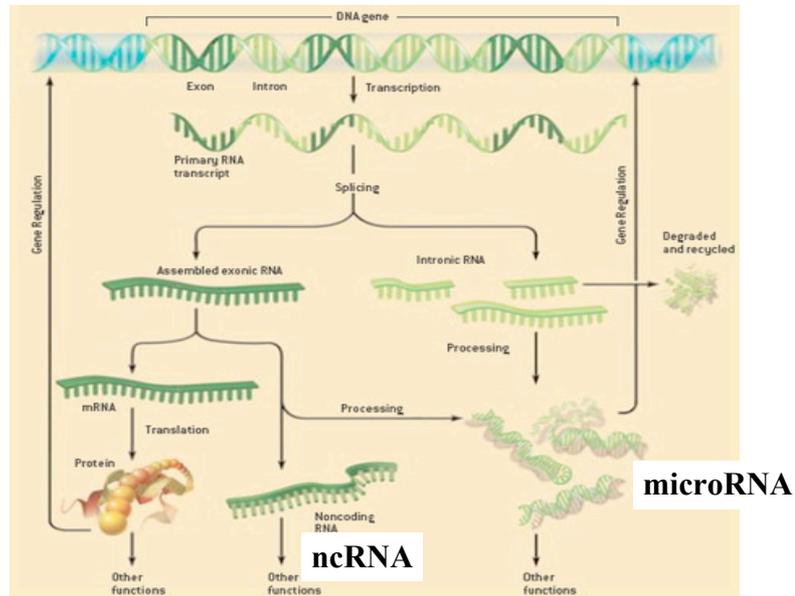
Immagine mentale della attivazione dei geni lungo il DNA:
I **geni lungo il DNA** sono come “luci di Natale” lungo la matassa dei fili: si accendono e si spengono ad intermittenza e con una intensità che va da MASSIMA luminosità a MINIMA luminosità e può essere modulata cioè regolata



**A modulare la espressione genica delle proteine cellulari
intervengono anche i *geni non codificanti proteine o ncRNA***



Il nuovo “dogma”



Ipotesi

ncRNA non sono semplice “*rumore trascrizionale*”, ma più probabilmente svolgono **un ruolo regolatorio** e sono coinvolti in numerosi processi cellulari e biologici, in particolare durante lo **sviluppo** e il **differenziamento**

RNA non codificanti (ncRNA) - generalità

- Sempre di più gli ncRNA scoperti ed annotati nei *database* internazionali
- Gruppo **eterogeneo per dimensioni** e meccanismo d'azione: difficile classificazione
- Caratterizzati spesso da una alta densità di codoni di STOP e quindi dalla assenza di *ORF* (*open reading frame*) estese
- La loro trascrizione ed elaborazione è sottoposta a controllo
- Possono formarsi dalle zone introniche di *geni per proteine* o da vere e proprie unità geniche
- Grande importanza per il ruolo da protagonisti nella **REGOLAZIONE GENICA**

