

■ La regolazione genica nei procarioti

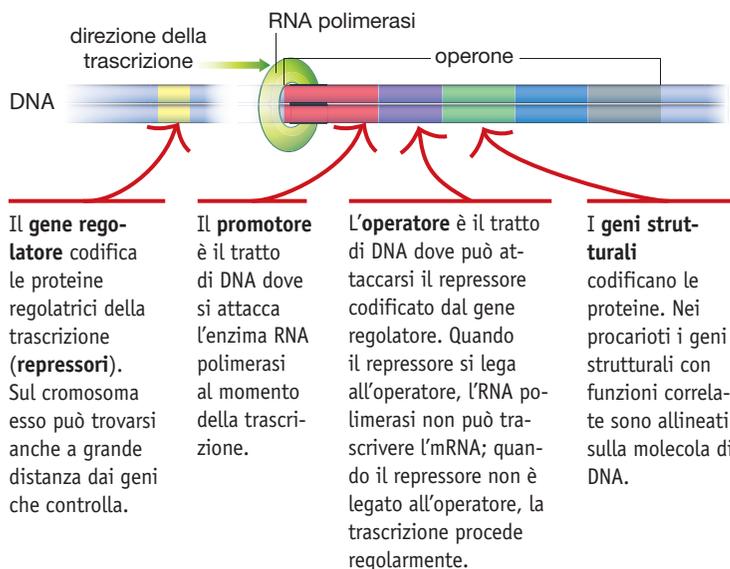
Alcune proteine vengono prodotte dalla cellula ad un ritmo relativamente costante e l'attività dei geni che codificano queste proteine non è regolata in modo sofisticato. Altre proteine vengono prodotte solo quando sono necessarie: in questo caso il controllo dell'attività genica è molto preciso.

Sebbene il controllo dell'espressione genica possa avvenire sia durante la trascrizione che in fase di traduzione o di post-traduzione, nei procarioti esso si verifica prevalentemente a livello di trascrizione, con l'attivazione o inattivazione dei geni.

Le proteine indispensabili alla cellula in tutto il ciclo cellulare sono codificate da geni, detti **geni costitutivi**, che non richiedono un controllo particolarmente sofisticato, dato che devono essere sempre attivi.

Al contrario, l'attività di altri **geni strutturali** deve essere regolata in modo preciso e rapido.

Il modello che spiega la regolazione della trascrizione nei procarioti si chiama **operone**, la cui descrizione è riportata in figura.



I meccanismi di azione del repressore sono di due tipi.

1. In alcuni operoni, il repressore blocca stabilmente l'operatore e viene rimosso esclusivamente quando giunge dall'esterno una molecola specifica chiamata **induttore**. L'induttore **disattiva** il repressore.

2. Il repressore entra in azione soltanto in presenza di un **corepressore**, molecola che lo rende capace di legarsi all'operatore. Il corepressore **attiva** il repressore.

In entrambi i casi, la presenza dell'induttore o del corepressore, determina un cambiamento della forma del repressore e ne modifica la capacità di legarsi all'operatore.

■ La regolazione prima della trascrizione

Negli eucarioti, i meccanismi di regolazione della trascrizione sono più complessi di quelli che abbiamo visto per i procarioti, e comprendono anche la possibilità di modulare l'intensità della trascrizione.

Negli organismi eucarioti pluricellulari, inoltre, la regolazione genica è alla base del **differenziamento cellulare**: le cellule somatiche di un individuo, infatti, pur condivi-

	Procarioti	Eucarioti
Livello di regolazione	Soprattutto durante la trascrizione	Prima, durante e dopo la trascrizione e la traduzione
Siti regolatori	Promotore	Promotore e sequenze di controllo supplementari
Coordinazione dell'espressione genica	Operone	Elementi di controllo comuni
Tipi di RNA polimerasi	Unica RNA polimerasi	RNA polimerasi I (trascrive rRNA) RNA polimerasi II (trascrive geni strutturali) RNA polimerasi III (trascrive tRNA)
Interazioni RNA polimerasi	Legge direttamente promotore	Legge promotore e diversi fattori di trascrizione (forma un complesso di trascrizione)

dendo lo stesso patrimonio genetico, lo esprimono in modo differenziato a seconda della funzione che svolgono.

Sebbene il processo di trascrizione proceda in modo analogo nei procarioti e negli eucarioti, tra i due gruppi esistono alcune differenze che hanno ripercussioni importanti sulle modalità di regolazione dell'espressione dei geni.

Negli eucarioti alcuni meccanismi di regolazione genica possono intervenire prima che un gene venga trascritto nel corrispondente mRNA. Questi meccanismi si basano su una modifica della struttura della cromatina.

L'impacchettamento del DNA può essere tale da impedire all'RNA polimerasi e alle proteine del complesso di trascrizione di legarsi e iniziare la trascrizione.

Osservando al microscopio una cellula eucariotica durante l'interfase è possibile distinguere due tipi di cromatina:

- l'**euromatina**, dispersa nel nucleo e poco colorata;
- l'**eterocromatina**, più condensata e colorata intensamente.

Vari studi hanno dimostrato che l'euromatina corrisponde al DNA che viene trascritto in RNA, mentre l'eterocromatina contiene geni che di solito non vengono trascritti.

Un esempio di DNA eterocromatino si osserva nelle cellule somatiche delle femmine dei mammiferi, dove sono presenti due cromosomi X, uno attivo e uno inattivo. Il cromosoma X inattivo si presenta (durante l'interfase) condensato in una massa di eterocromatina, chiamata **corpo di Barr**.

■ La regolazione durante la trascrizione

Nei procarioti la trascrizione può essere effettuata oppure bloccata, ma non può essere aumentata o diminuita come invece accade nelle cellule eucariotiche. La **trascrizione differenziale** dei geni è uno dei modi con cui gli eucarioti variano la quantità di proteine prodotte a seconda delle necessità cellulari.

La trascrizione differenziale dei geni negli eucarioti è possibile grazie all'esistenza di particolari sequenze di DNA e di specifiche proteine:

- due **sequenze regolatrici** poste a monte del promotore alle quali si legano *proteine regolatrici* che hanno il compito di attivare il **complesso di trascrizione** (formato dai fattori di trascrizione e dall'RNA polimerasi II, quello che trascrive i geni strutturali);
- **sequenze amplificatrici** poste a una certa distanza dal promotore, alle quali si legano delle *proteine attivatrici*, che hanno il compito di stimolare ulteriormente il comples-

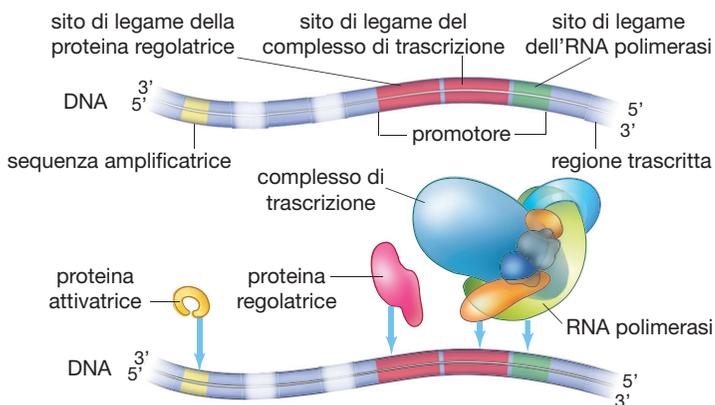
so di trascrizione (il modo in cui agiscono le sequenze amplificatrici non è ancora del tutto noto);

- **sequenze silenziatrici** che bloccano la trascrizione grazie al legame con alcune proteine che vengono chiamate *repressori*.

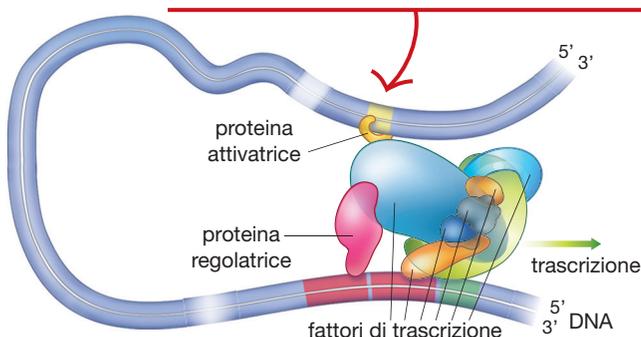
Al contrario di quanto avviene nel DNA dei procarioti, i geni degli eucarioti, i cui prodotti hanno una correlazione funzionale, non sono raggruppati negli operoni. Ciò rende più complessa la loro regolazione: per poter essere trascritti contemporaneamente questi geni *devono contenere le stesse sequenze di regolazione*, in grado di legarsi alle stesse proteine regolatrici.

Per aumentare la produzione di una certa proteina rispetto ad altre, le cellule possono ricorrere all'**amplificazione genica**. Questo processo consiste nella creazione di più copie dello stesso gene che vengono tutte trascritte.

Aumentando la velocità di trascrizione, la cellula aumenta anche la velocità di sintesi della proteina.



Il DNA si ripiega e le proteine attivatrici legate a una sequenza amplificatrice si trovano a contatto con il complesso di trascrizione amplificandone l'azione.



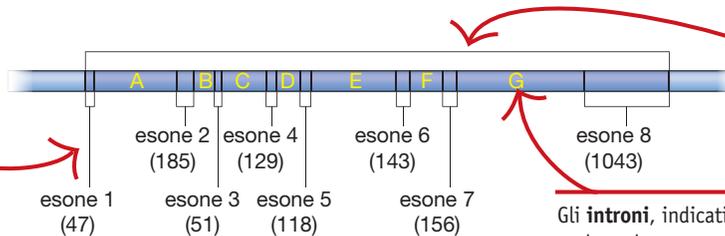
La regolazione dopo la trascrizione

Molti geni contengono al loro interno anche sequenze di nucleotidi non codificanti (chiamate **introni**). Gli introni sono intervallati ai tratti codificanti, detti **esoni**. I geni formati da introni ed esoni sono definiti **geni interrotti**.

Il numero e la lunghezza degli introni e degli esoni varia da gene a gene. In genere la lunghezza degli introni è 8-10 volte maggiore di quella degli esoni.

Gli introni sono stati scoperti attraverso alcuni esperimenti di **ibridazione mRNA-DNA**.

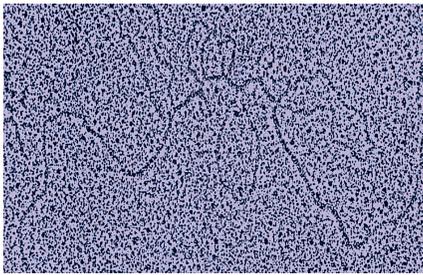
Il gene per l'ovoalbumina contiene 8 **esoni**. Ciascun esone specifica una porzione della proteina. I numeri tra parentesi indicano quanti **nucleotidi** sono presenti in ciascun esone. I geni interrotti iniziano e finiscono sempre con un esone.



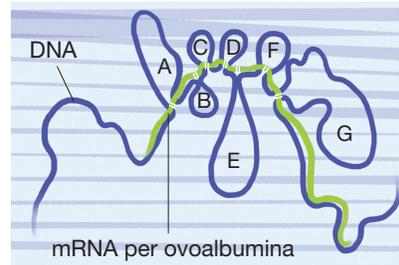
Il *gene interrotto* che codifica per l'ovoalbumina, una proteina presente nell'albume d'uovo, è formato da 7700 coppie di basi.

Gli **introni**, indicati con le lettere maiuscole, nel gene per l'ovoalbumina sono 7.

CHE COSA VEDE IL BIOLOGO



Fotografia al microscopio elettronico di un filamento singolo di DNA (che contiene il gene che codifica per l'ovoalbumina), ibridato con l'mRNA per questa proteina.



L'mRNA per l'ovoalbumina si appaia solo a certi tratti del gene dal quale è stato trascritto. I tratti di DNA che non si appaiano all'mRNA formano delle «anse» (indicate con le lettere maiuscole) che corrispondono agli **introni**.

Quando un gene interrotto viene trascritto, l'mRNA corrispondente, detto pre-mRNA, contiene anche gli introni. Prima di lasciare il nucleo per essere trasferito nel citoplasma dove avviene la traduzione, il pre-mRNA va incontro a un processo di maturazione che consiste nel taglio degli introni e nella congiunzione degli esoni. Tale processo, chiamato **splicing dell'RNA**, richiede l'intervento di particolari complessi molecolari, detti snRNP costituiti da rRNA e proteine.

L'espressione di un gene può essere regolata anche dopo che è stato trascritto, attraverso il processo detto **splicing alternativo**. Questo processo consiste nell'eliminazione selettiva di alcuni esoni, oltre che degli introni: grazie a questo meccanismo da uno stesso gene eucariotico è possibile ottenere trascritti differenti e di conseguenza sintetizzare proteine diverse a partire dalla medesima informazione genetica.

■ La regolazione durante e dopo la traduzione

La regolazione della produzione delle proteine può avvenire anche dopo che l'mRNA è stato trascritto e rielaborato.

I controlli traduzionali sono meccanismi di regolazione dell'espressione genica che intervengono dopo che l'mRNA è migrato dal nucleo al citoplasma, al momento della traduzione di una proteina.

Uno di questi meccanismi consiste nell'impedire temporaneamente che l'mRNA si attacchi ai ribosomi, modificando chimicamente la configurazione della sequenza di inizio della traduzione. Un altro metodo richiede la presenza di una proteina, che viene chiamata **repressore della traduzione**, la quale si lega all'mRNA quando la proteina da esso codificata è già presente nel citoplasma in quantità sufficiente. Il repressore viene disattivato quando la cellula ha la necessità di riprendere la sintesi di quella proteina.

I meccanismi di regolazione che intervengono dopo che una proteina è stata tradotta riguardano essenzialmente il tempo di permanenza della proteina stessa all'interno della cellula.

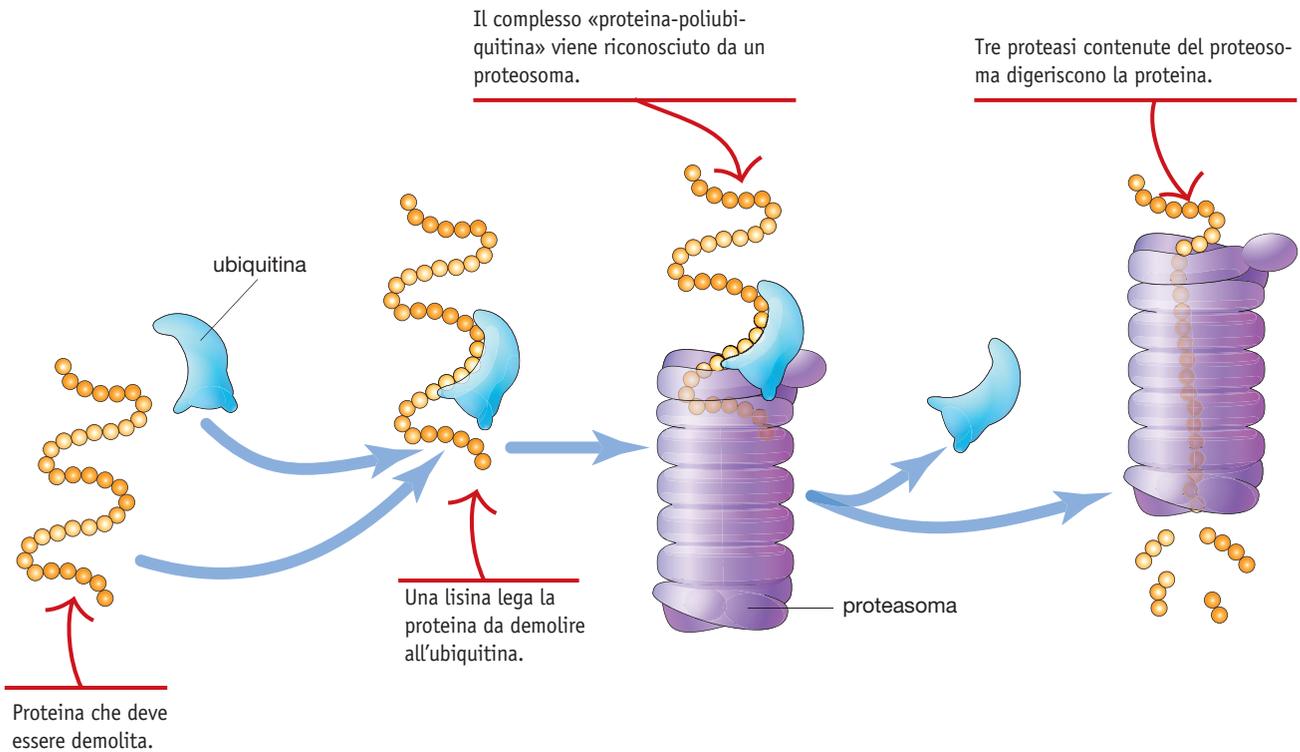
L'azione della proteina viene limitata attraverso la sua degradazione o apportando modifiche chimiche alla sua struttura in modo da alterarne la funzionalità.

Il meccanismo che attiva la degradazione di una proteina è il seguente:

- un enzima (*lisina*) favorisce il legame tra la proteina bersaglio da demolire e una proteina chiamata *ubiquitina*;

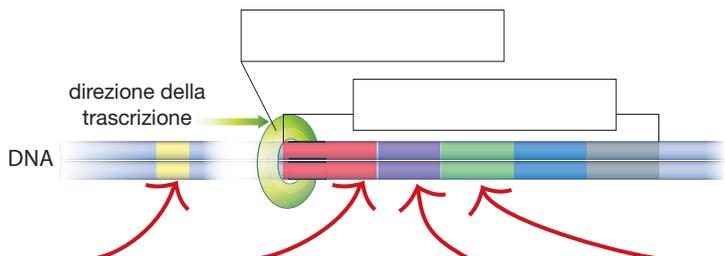
UNITÀ 3. Il controllo dell'espressione genica

- altre molecole di ubiquitina si legano alla precedente. Si forma il *complesso poliubiquitina*;
- il complesso proteina-poliubiquitina si lega a sua volta a un **proteasoma**, una grossa struttura proteica che presenta al suo interno un cilindro cavo;
- all'ingresso nel proteasoma l'ubiquitina si stacca, la proteina bersaglio cambia forma e viene digerita da tre diverse proteasi (proteine idrolizzanti). La proteina bersaglio viene ridotta in piccoli frammenti peptidici e in singoli amminoacidi.



UNITÀ 3. Il controllo dell'espressione genica

1 Completa la figura dell'operone:



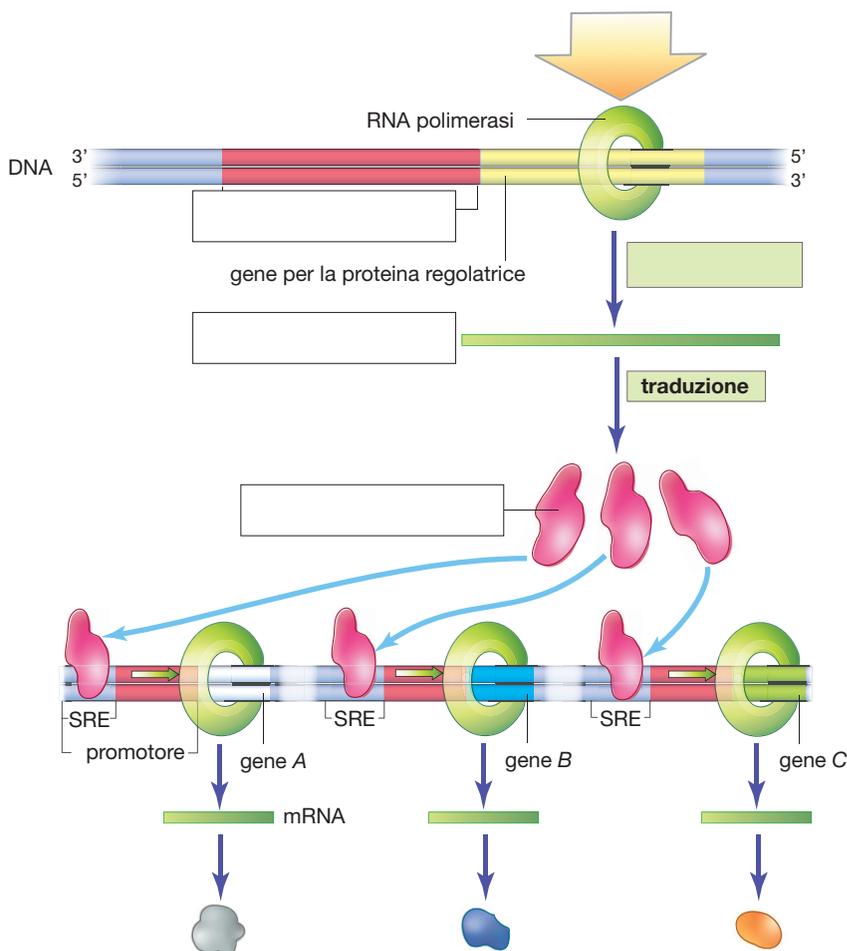
Il codifica le proteine regolatrici della trascrizione (.....). Sul cromosoma esso può trovarsi anche a grande distanza dai geni che controlla.

Il è il tratto di DNA dove si attacca l'enzima RNA polimerasi al momento della trascrizione.

L'..... è il tratto di DNA dove può attaccarsi il repressore codificato dal gene regolatore. Quando il repressore si lega all'operatore, l'RNA polimerasi non può trascrivere l'mRNA; quando il repressore non è legato all'operatore, la trascrizione procede regolarmente.

I codificano le proteine. Nei procarioti i geni strutturali con funzioni correlate sono allineati sulla molecola di DNA.

2 Completa la figura sulla regolazione dei geni coordinati.



3 Completa le seguenti frasi scegliendo i termini corretti tra quelli indicati nei corrispondenti riquadri.

A. In alcuni operoni dei procarioti, il blocca stabilmente l'operatore e viene rimosso solo quando si lega con una molecola specifica detta In altri casi invece una molecola esterna detta legandosi al repressore lo attiva e ne permette il funzionamento.

corepressore, regolatore, complesso di trascrizione, repressore, corpo di Barr, induttore

B. Nelle cellule delle femmine dei mammiferi è presente un cromosoma attivo e uno inattivo. Quello inattivo si presenta condensato in una massa di, inaccessibile al complesso di trascrizione. In questo modo i presenti su questo cromosoma detto non vengono trascritti.

X, Y, Z, geni, RNA, introni, esoni, eucromatina, eterocromatina, operone lac, corpo di Barr

C. Per aumentare la produzione di una rispetto ad altre, le cellule possono ricorrere all' genica, ovvero alla creazione di più copie di uno stesso, che vengono poi tutte contemporaneamente alla massima velocità.

sequenza, proteina, regolazione, amplificazione, eucromatina, introne, gene, trascritte, tradotte

D. Molti geni contengono al loro interno delle sequenze di nucleotidi non codificanti, dette, alternate a sequenze codificanti dette Questi geni sono detti geni e sono stati scoperti grazie alla tecnica dell'

esoni, introni, operoni, sequenze amplificatrici, interrotti, strutturali, splicing dell'RNA, traduzione del DNA, ibridazione mRNA-DNA

E. Quando un gene interrotto viene trascritto la cellula produce un RNA detto che contiene ancora gli Questi vengono successivamente eliminati nel citoplasma e gli vengono uniti tra loro grazie al processo di Tale processo viene compiuto da particolari complessi molecolari, detti, e costituiti da proteine e da RNA ribosomiale.

rRNA, pre-mRNA, snRNP, operoni, esoni, introni, splicing, spliceosoma