

Regolazione dell'espressione genica nel genoma umano

Gene Sequenza di DNA o RNA che codifica per la molecola che ha funzione.

Il prodotto include: siRNA, rRNA, miRNA, tRNA, mRNA. Espressione genica, le informazioni provenienti da un gene vengono utilizzate nella sintesi di prodotti genici funzionali. Livelli molecolari Livello uno:

1-DNA, 2-Trascrizione

Livello due: 1-RNA, 2-Traslazione, 3-RNA

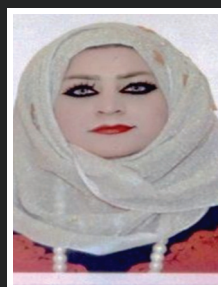
Motivi comuni dei fattori di trascrizione

• Dito di zinco • Helix-loop-helix (HLH) • Cerniera di leucina (LZ) • Box HMG (gruppo ad alta mobilità) • Caratteristica condivisa • Struttura strutturalmente stabile • Sequenze specifiche di riconoscimento del DNA sono posizionate correttamente, Repressione della trascrizione

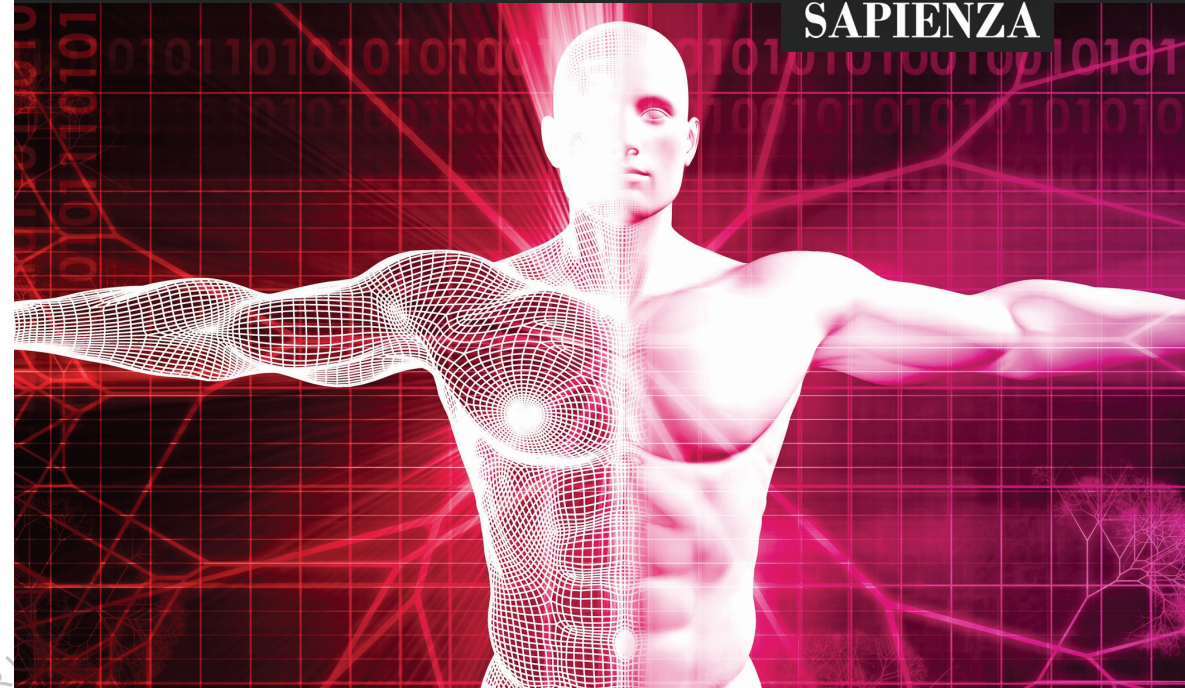
Le cellule possiedono anche elementi regolatori negativi

Meccanismi: • Legame con elementi promotori. • Blocco dell'assemblaggio del complesso di preiniziazione. • Inibire il legame o il funzionamento degli attivatori trascrizionali. • Modifica del DNA e sua interazione con i nucleosomi.

Alcuni fattori di trascrizione attivano alcuni geni e ne reprimono altri.



Ricercatore Dr. Nebras Rada Mohammed PhD. in Biotecnologie con Ingegneria Genetica, Genetica Molecolare e Ingegneria delle Proteine e Microbiologia, ricercatore, creatore, inventore e autore, redattore capo del Journal of Articles and Inventions in the American Goidi Journal, docente, come docente presso l'University College di Al-Turath Univ.



Regolazione dell'espressione genica nel genoma umano

Regolazione genica nella cellula eucariotica

Nebras Rada Mohammed

Nebras Rada Mohammed

Regolazione dell'espressione genica nel genoma umano

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Nebras Rada Mohammed

Regolazione dell'espressione genica nel genoma umano

Regolazione genica nella cellula eucariotica

FOR AUTHOR USE ONLY

ScienziaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-5-49988-7.

Publisher:

Scientia Scripts

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L Publishing group

Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau-2012, Republic of Moldova, Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-26783-7

Copyright © Nebras Rada Mohammed

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L
Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

Regolazione dell'espressione genica nel genoma umano

Regolazione genica nella cellula eucariotica

Nebras Rada Mohammed

Università di Al-Turath

Dipartimento di Ingegneria Biomedica

E. Mail: nebrasrada5@gmail.com



Riconoscimento dell'autore

Ricercatore Dr. Nebras Rada Mohammed PhD. in Biotecnologia con Ingegneria Genetica, Genetica Molecolare e Ingegneria delle Proteine e Microbiologia, ricercatore, creatore, inventore e autore, caporedattore del Journal of Articles and Inventions nell'American Goidi Journal, insegnante, come docente presso l'University College dell'Università di Al-Turath, laurea in Microbiologia e Master in Biologia Molecolare in Microbiologia presso l'Università di Al-Mustansiriya, arbitro, residente internazionale e consulente. Esperto di laboratori medici e titolare del titolo di un progetto scientifico, arbitro, illustre editore, sostenitore d'argento

di piattaforme scientifiche, presidente di un comitato in una società scientifica, ha ricevuto riconoscimenti dalla proprietà intellettuale internazionale, il Best Arab Woman Award 2020, anche il Best Community Personality Award, il Best Research Award 2019. Inoltre, ha ottenuto il Premio per la migliore ricerca 2020 e un Premio americano per l'invenzione del 2020 dal Goidi americano della Commissione mondiale per gli investimenti in America, detiene il titolo di miglior inventore distinto a livello globale dalla Commissione mondiale per gli investimenti in America e detiene i primi posti per le invenzioni presentate nel mondo.

Espressione genica

Le informazioni di un **gene** vengono utilizzate per la sintesi di prodotti genici funzionali.

Gene

Sequenza di DNA o RNA che codifica per una molecola che ha una funzione.

Il prodotto include:

1-SiRNA

2-rRNA

3-miRNA

4-tRNA

5- mRNA

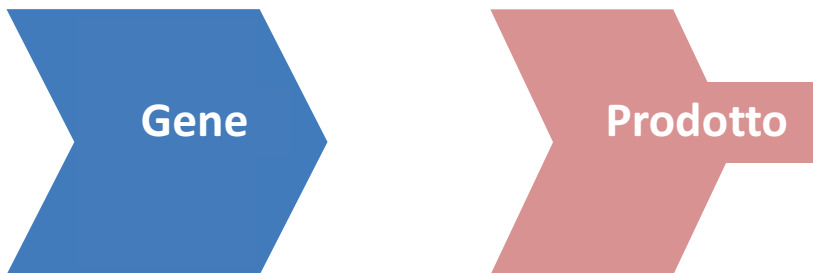


Figura (1): L'espressione genica comprende il gene e il prodotto.

Livelli molecolari

Primo livello:

1-DNA

2-Trascrizione

Livello due

1-RNA

2-Traduzione

3-RNA

Proteine



di trascrizione

1-Enzima

Segnalazione a 2 cellule

3-Ligando

4-Strutturale

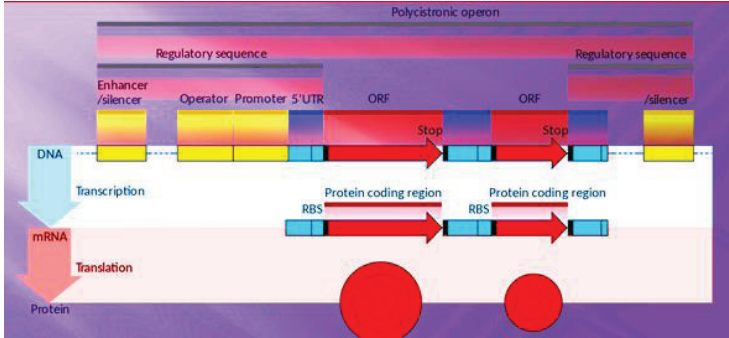


Figura (2): Gene strutturale nella cellula procariotica.

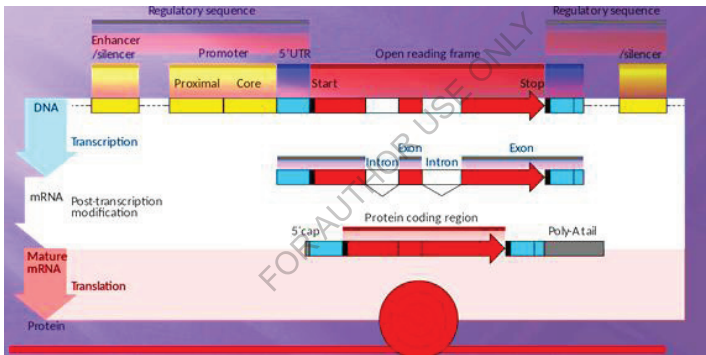


Figura (3): Gene strutturale nella cellula eucariotica.

**Tecnica utilizzata per la misurazione di DNA e RNA
(espressione genica)**

1-Livello trascrizionale

A-Microarray

B-RT-qPCR

C-PCR su gel

2-Livello translazionale

A-ELISA

B- Attività enzimatica

C- Tecnica di Western Blotting

D-Immunofluorescenza

FOR AUTHOR USE ONLY

Regolazione genica

Motivi dei fattori di trascrizione

- I fattori di trascrizione appartengono a diverse classi basate su specifici tipi di domini o motivi di legame.
- Molti contengono un'a-elica che si inserisce nel solco maggiore del DNA.
- Riconosce la particolare sequenza nucleotidica che riveste il solco
- Legame tra aa e DNA

(compresa la spina dorsale del DNA) tramite:

- Forze di Van der Waals (idrofobiche)
- Legami ionici
- E i legami a idrogeno

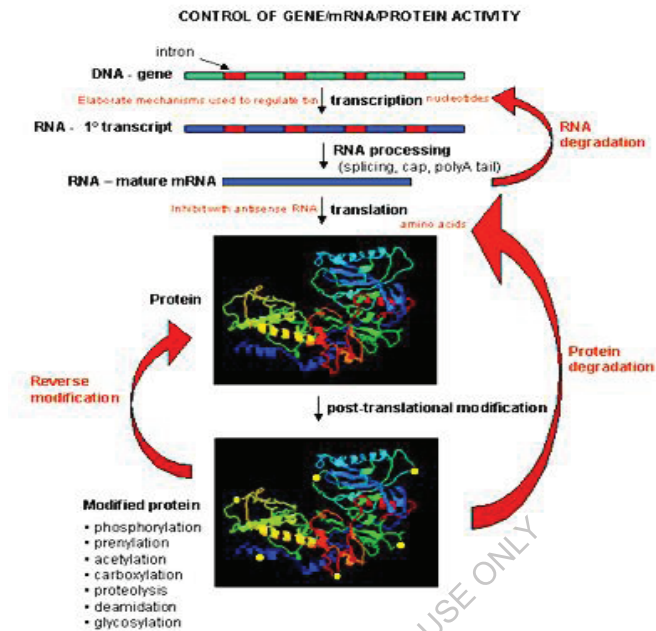


Figura (4): Controllo dell'azione del gene / mRNA e delle proteine.

I filamenti elicoidali gemelli formano la spina dorsale del DNA

I solchi sono di dimensioni diseguali: uno, il solco maggiore, è largo 22 Å e l'altro, il solco minore, è largo 12 Å. La ristrettezza del solco minore significa che i bordi delle basi sono più accessibili nel solco maggiore.

Di conseguenza, le proteine come i fattori di trascrizione che possono legarsi a sequenze specifiche nel DNA a doppio filamento di solito prendono contatto con i lati delle basi esposte nel solco maggiore.

I solchi maggiori e minori sono sempre denominati in modo da riflettere le differenze di dimensione che si osservano se il DNA viene ritorto nella forma B ordinaria.

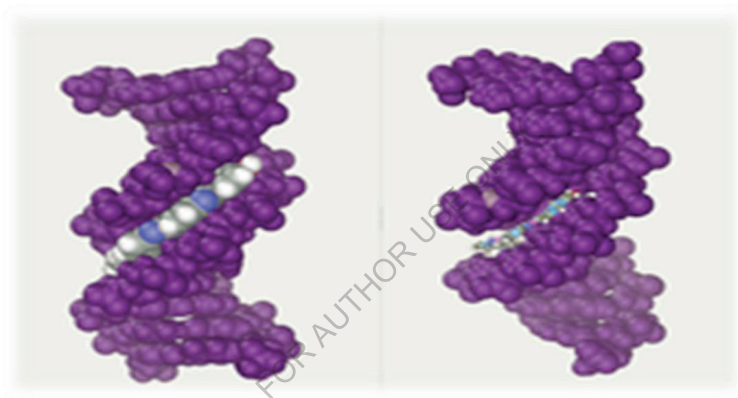


Figura (5): I filamenti elicoidali gemelli formano la spina dorsale del DNA.

Proteine che legano il DNA

Sono proteine composte da domini che legano il DNA e quindi hanno un'affinità specifica o generale per il DNA a singolo o doppio filamento. Le proteine che legano il DNA in modo specifico alla sequenza interagiscono generalmente con il solco

maggiore del B-DNA, perché espone un maggior numero di gruppi funzionali che identificano una coppia di basi.

Tuttavia, esistono alcuni ligandi noti che legano il DNA al solco minore, come ad esempio netropsina, distamicina, Hoechst 33258, pentamidina, DAPI e altri.

Controllo dell'espressione genica

Motivi dei fattori di trascrizione

Motivi comuni dei fattori di trascrizione

- Dito di zinco
- Elica-anello-elica (HLH)
- Cerniera di leucina (LZ)
- Scatola HMG (gruppo ad alta mobilità)
- Funzione condivisa
- Struttura strutturalmente stabile
- Le sequenze specifiche di riconoscimento del DNA sono posizionate correttamente

Dito di zinco

La struttura è simile a quella del suo dominio di legame con il DNA, vicino alla terminazione amminica; questo dominio ha sei residui di Cys che coordinano due Zn²⁺.

La proteina funziona come un omodimero (con la dimerizzazione mediata dalle interazioni tra due bobine) e si lega a una sequenza palindroma di DNA lunga circa 17 bp. I domini Zinc Finger (Znf) sono motivi proteici relativamente piccoli che contengono più dita.

Sono stati identificati per la prima volta come un motivo di legame al DNA nel fattore di trascrizione TFIIIA. Un dito di zinco è un piccolo motivo strutturale proteico caratterizzato dalla coordinazione di uno o più ioni di zinco (Zn^{2+}), il nome dito di zinco è arrivato a comprendere un'ampia varietà di strutture proteiche diverse.

Stabilizzare la piega

- Lo ione Zn è coordinato a due cisteine e due istidine.
- Ognuno di essi contiene domini multipli di zinco-ditore.

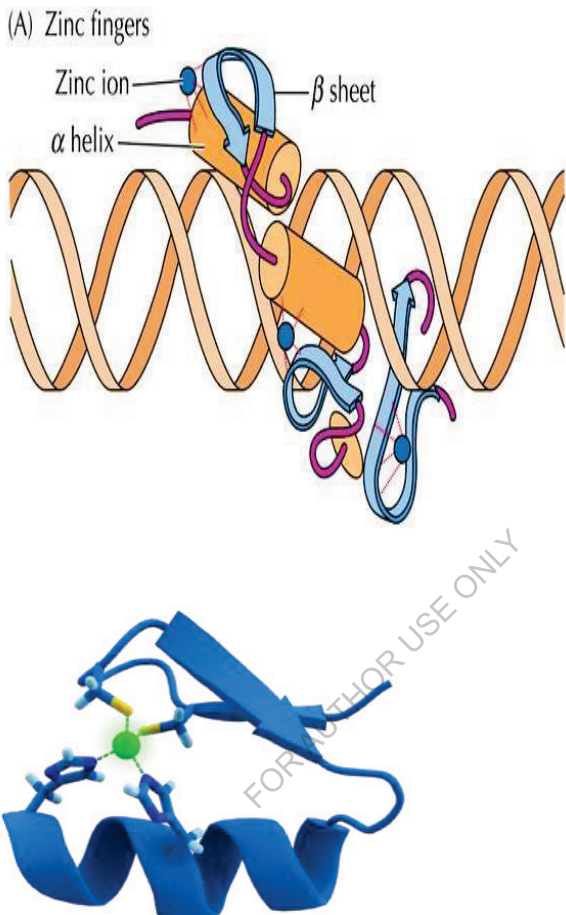


Figura (6): Stabilizzare la piega.

Motivo zinc finger Cys2His2, costituito da un' α -elica e da un foglio β antiparallelo. Lo ione zinco (verde) è coordinato da due residui di istidina e due di cisteina.

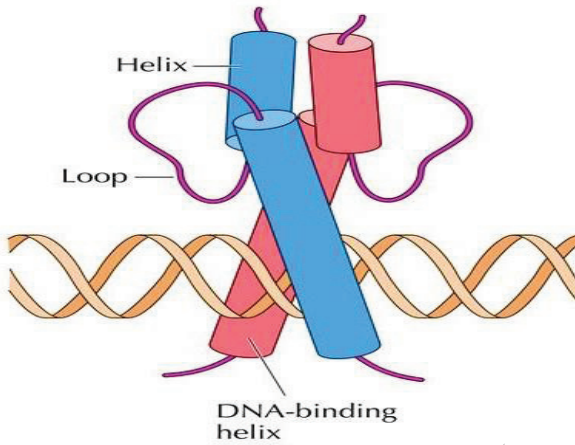
Elica-loop-elica di base (bHLH)

È un motivo strutturale proteico che caratterizza una delle più grandi famiglie di fattori di trascrizione dimerizzanti che includono questo dominio, ciascuno con un'elica contenente residui aminoacidici basici che facilitano il legame con il DNA. Non deve essere confuso con il dominio elica-gira-elica.

- Due eliche a separate da un'ansa
- Spesso è preceduto da un tratto di aa basici che interagiscono con una specifica stringa nucleotidica.
- Si presentano sempre come dimeri
- Omodimeri
- eterodimeri.

FOR AUTHOR USE ONLY

(D) Helix-loop-helix



© 2000 ASM Press and
Sinauer Associates, Inc.

Figura (7): Elica-loop-elica di base (bHLH).

Motivo a cerniera della leucina

Leucine ogni sette aa lungo un'elica α . Tutte le leucine sono rivolte nella stessa direzione. Due α -eliche possono unirsi formando una spirale. Aa di base sul lato opposto delle bobine

(C) Leucine zipper

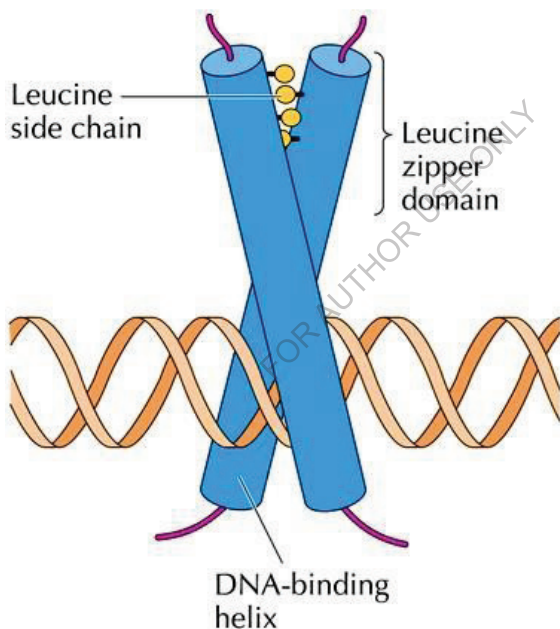


Figura (8): Motivo della cerniera di leucina

Il bZIP

Il dominio ha una lunghezza compresa tra 60 e 80 aminoacidi, con una regione di base altamente conservata che lega il DNA e una regione di dimerizzazione più diversificata a forma di cerniera di leucina. La cerniera di leucina è un motivo strutturale tridimensionale comune nelle proteine e prende questo nome perché le leucine si presentano ogni sette aminoacidi nel dominio di dimerizzazione.

La localizzazione delle leucine è fondamentale per il legame del DNA alle proteine. Le zip leuciniche sono presenti sia nelle proteine regolatorie eucariotiche che procariotiche, ma sono principalmente una caratteristica degli eucarioti. I motivi ZIP-like sono stati trovati in proteine diverse dai fattori di trascrizione e si pensa che siano uno dei moduli proteici generali per le interazioni proteina-proteina.

La bZIP interagisce con il DNA attraverso il suo

N-terminale, dove le lisine e arginine. Questi residui basici interagiscono nel solco maggiore del DNA, formando interazioni specifiche per la sequenza. Il leucine zipper si trova nella regione C-terminale della bZIP e forma un'alfa-elica anfipatica. Il meccanismo della regolazione trascrizionale da parte delle proteine bZIP è stato studiato in dettaglio. La

maggior parte delle proteine bZIP mostra un'elevata affinità di legame per i motivi ACGT, che includono CACGTG (casella G), GACGTC (casella C), TACGTA (casella A), AACGTT (casella T) e un motivo GCN4, ovvero TGA(G/C)TCA. Anche un piccolo numero di fattori bZIP, come OsOBF1, è in grado di riconoscere sequenze palindromiche. Tuttavia, gli altri, tra cui LIP19, OsZIP-2a e OsZIP-2b, non si legano a sequenze di DNA. Queste proteine bZIP formano invece eterodimeri con altre bZIP per regolare le attività trascrizionali.

Gruppo Alta Mobilità (HMG)

Come funzionano i transattivatori a distanza?

La risposta

Il DNA viene avvolto ad anello in modo che i vari complessi proteici possano interagire direttamente. Il looping è promosso da alcune proteine non istoniche che sono abbondanti nella cromatina e si legano in modo non specifico al DNA. Queste proteine del gruppo ad alta mobilità (HMG) svolgono un importante ruolo strutturale nel rimodellamento della cromatina e nell'attivazione trascrizionale.

I transattivatori che legano il DNA hanno una struttura modulare

I transattivatori che si legano al DNA hanno tipicamente un dominio strutturale distinto per il legame specifico al DNA e uno o più domini aggiuntivi per l'attivazione trascrizionale o per l'interazione con altre proteine regolatrici. L'interazione tra due proteine regolatrici è spesso mediata da domini contenenti zipper di leucina o motivi di loop-elica, tre tipi distinti di domini strutturali utilizzati nell'attivazione dai transattivatori che legano il DNA: Gal4p, Sp1 e CTF1.

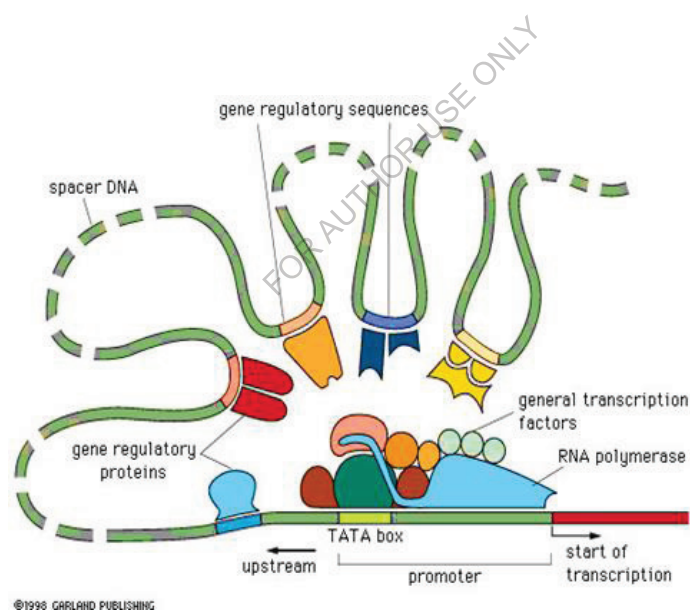


Figura (9): I transattivatori che legano il DNA hanno una struttura modulare.

Queste sequenze regolatrici aggiuntive sono solitamente chiamate enhancer negli eucarioti superiori e sequenze attivatrici a monte (UAS) nel lievito.

Un tipico enhancer può trovarsi a centinaia o addirittura a migliaia di coppie di basi a monte del sito di inizio della trascrizione, o addirittura a valle, all'interno del gene stesso. Il successo del legame dell'oloenzima RNA polimerasi II attivo a uno dei suoi promotori richiede solitamente l'azione di altre proteine di tre tipi:

- (1) Fattori di trascrizione basali richiesti in ogni promotore Pol II.
- (2) transattivatori che legano il DNA, che si legano agli enhancer o alle UAS (sequenze attivatrici a monte) e facilitano la trascrizione.
- (3) Co-attivatori

Transattivatori che legano il DNA

I requisiti dei transattivatori variano notevolmente da un promotore all'altro. Alcuni transattivatori sono noti per facilitare la trascrizione in centinaia di promotori, mentre altri sono specifici per pochi promotori.

Molti transattivatori sono sensibili al legame di molecole segnale e sono in grado di attivare o disattivare la trascrizione in risposta a un ambiente cellulare mutevole. Alcuni enhancer legati da transattivatori che legano il DNA sono piuttosto distanti dalla casella TATA del promotore.

Potenziatori e silenziatori

Miglioratori

- Attivazione della trascrizione
- L'espressione dei geni è regolata anche da elementi del DNA più distanti, chiamati **enhancer**.
- Possono essere spostati sperimentalmente senza influenzare la loro capacità di potenziare l'espressione genica.
- Possono essere 1000 o 10000 paia di basi a monte o a valle del gene.
- Come?

- Portato in prossimità del gene, il DNA può formare delle anse.
- Promotori ed esaltatori sono separati da altri geni da sequenze chiamate *isolatori*.
- Il legame di un fattore di trascrizione con un enhancer aumenta la velocità di trascrizione.
- Questa up-regulation può essere da 10 a 1.000 volte
- Il legame di un fattore di trascrizione a un silenziatore diminuisce la velocità di trascrizione.
- Si tratta della cosiddetta down-regulation
- Molti elementi di risposta sono indipendenti dall'orientamento o bidirezionali.
- Possono funzionare con orientamento in avanti o indietro
- La maggior parte degli elementi di risposta si trova a poche centinaia di nucleotidi a monte del promotore.
- Tuttavia, alcuni si trovano in vari altri siti
- A diverse migliaia di nucleotidi di distanza
- A valle del promotore
- Anche all'interno degli introni!

TFIID e Mediatore

- La maggior parte dei fattori di trascrizione regolatori non si lega direttamente all'RNA polimerasi.
- Due comuni complessi proteici che comunicano gli effetti dei fattori di trascrizione regolatori sono:
 1. TFIID
 2. Mediatore

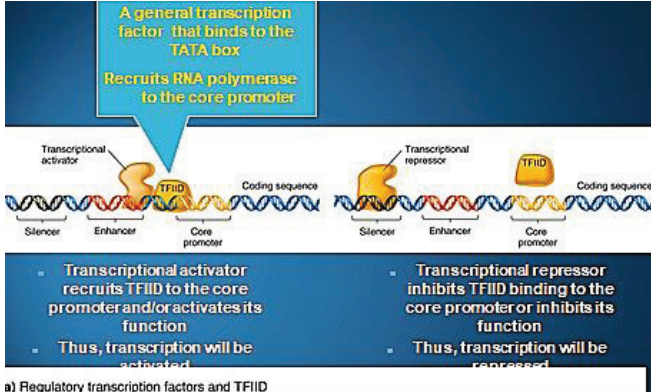
Mediatore

Un altro importante co-attivatore è costituito da 20 o più polipeptidi in un complesso proteico chiamato mediatore; i 20 polipeptidi centrali sono altamente conservati dai funghi all'uomo. Mediator si lega strettamente al dominio carbossi-terminale (CTD) della subunità maggiore di Pol II. Il complesso Mediator è necessario sia per la trascrizione basale che per quella regolata su promotori utilizzati da Pol II e stimola anche la fosforilazione della CTD da parte di TFIIH. Sia il mediatore che TFIID sono necessari in alcuni promotori. Come nel caso di TFIID, alcuni transattivatori che legano il DNA interagiscono con uno o più componenti del complesso mediatore. I complessi di co-attivatori funzionano in corrispondenza o in prossimità della casella TATA del promotore.

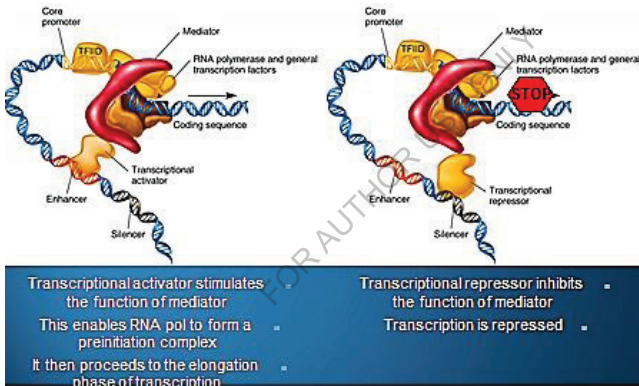
Complessi di proteine co-attivatrici

La maggior parte della trascrizione richiede la presenza di complessi proteici aggiuntivi. Alcuni importanti complessi proteici regolatori che interagiscono con Pol II sono stati definiti sia geneticamente che biochimicamente. Questi complessi co-attivatori agiscono come intermediari tra i transattivatori che legano il DNA e il complesso Pol II.

Il co-attivatore meglio caratterizzato è il fattore di trascrizione TFIID. Negli eucarioti, TFIID è un grande complesso che comprende TBP e dieci o più fattori associati a TBP (TAF). Alcuni TAF assomigliano agli istoni e possono svolgere un ruolo nel dislocare i nucleosomi durante l'attivazione della trascrizione. Molti transattivatori che legano il DNA contribuiscono all'avvio della trascrizione interagendo con uno o più TAF. Il requisito delle TAF per avviare la trascrizione può variare notevolmente da un gene all'altro. Alcuni promotori richiedono TFIID, altri no e altri ancora richiedono solo sottoinsiemi delle subunità TAF di TFIID.



a) Regulatory transcription factors and TFIIID



b) Regulatory transcription factors and mediator

Figura (10): Complessi di proteine co-attivatrici.

Regolazione dei fattori di trascrizione regolatori

Ci sono tre modi comuni in cui la funzione dei fattori di trascrizione regolatori può essere influenzata:

1. Legame di una molecola effettrice.
2. Interazioni proteina-proteina.
3. Modifica covalente.

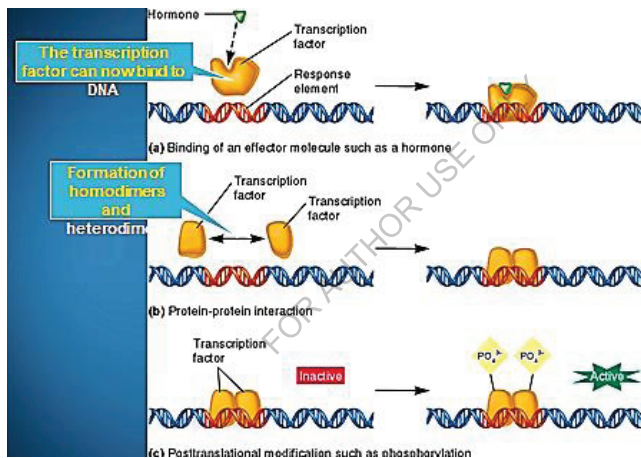


Figura (11): Regolazione dei fattori di trascrizione regolatori.

Azione del fattore di trascrizione

Un fattore di trascrizione legato a un enhancer può agire attraverso i seguenti meccanismi:

1. Recluta i fattori di trascrizione generali e la DNA polimerasi II al promotore centrale.
2. Stabilizzare il macchinario di trascrizione situato nel promotore centrale.
3. Attraverso un intermediario chiamato **co-attivatore**.

I co-attivatori sono grandi complessi con 15-20 subunità. Non legano direttamente il DNA. Interagiscono con una serie di fattori di trascrizione.

Struttura dei fattori di trascrizione

- Contengono diversi domini che mediano le diverse funzioni almeno due domini
- Dominio di legame con il DNA
- Dominio di attivazione
- Formano comunemente dimeri
- Esempio
- Recettore dei glucocorticoidi
- Si lega al DNA in corrispondenza dell'elemento di risposta ai glucocorticoidi (GRE)

- Dominio di legame con il ligando / dominio di legame con il DNA / dominio di attivazione

Elemento di legame dei fattori di trascrizione

- GRE
- Un palindromo
- La natura è duplice
- Coppie di polipeptidi GR si legano al DNA formando dimeri
- 5'-AGAACA_nnnTGTTCT-3'
- 3'-TCTTGT_nnnACAAGA-5'

Repressione della trascrizione

Le cellule possiedono anche elementi di regolazione negativa

Meccanismi:

- Legame con gli elementi promotori.
- Blocco dell'assemblaggio del complesso di preinizzazione.
- Inibizione del legame o del funzionamento degli attivatori trascrizionali.
- Modifica del DNA e sua interazione con i nucleosomi.

Alcuni fattori di trascrizione attivano alcuni geni e ne reprimono altri.

Meccanismi di repressione della trascrizione

- Legame con gli elementi del promotore
- Blocco dell'assemblaggio del complesso di preiniziazione.

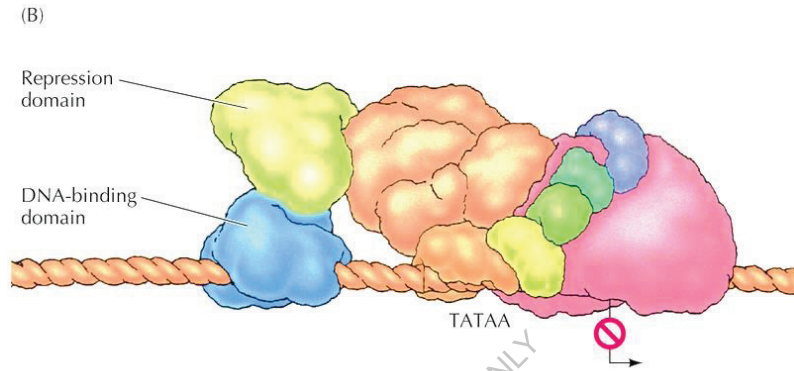


Figura (12): Meccanismi di repressione della trascrizione.

Inibizione del legame o del funzionamento degli attivatori trascrizionali

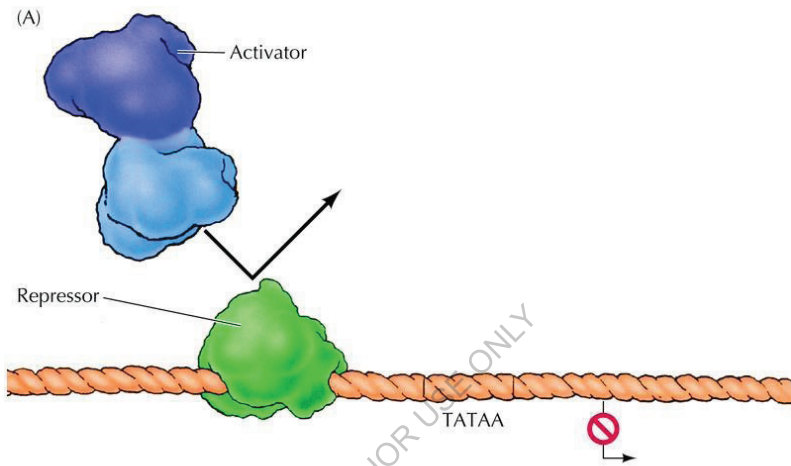


Figura (13): Inibizione del legame o del funzionamento degli attivatori trascrizionali.

Repressione della trascrizione

- Metilazione del DNA
- I gruppi metilici possono essere attaccati alla citosina (posizione C5).
- Metiltransferasi
- I gruppi metilici forniscono un'etichetta
- Nei mammiferi fa sempre parte di una sequenza simmetrica
- Concentrato nei domini ricchi di CG
- Spesso nelle regioni dei promotori

FOR AUTHOR USE ONLY

La metilazione del DNA del promotore è altamente correlata alla repressione genica

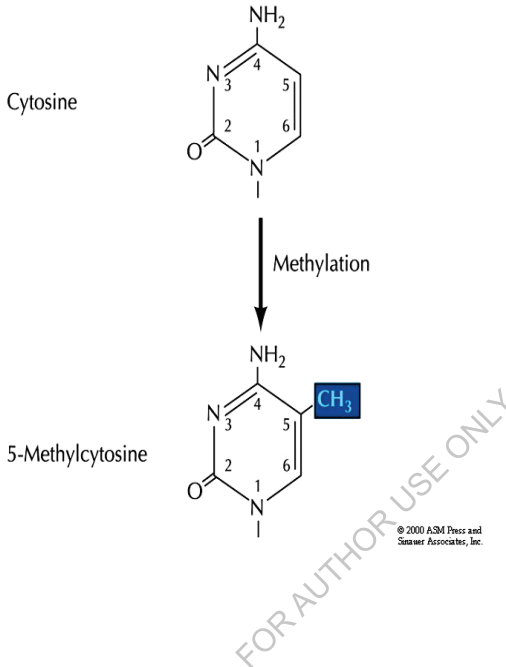


Figura (14): La metilazione del DNA del promotore è altamente correlata alla repressione genica.

Metilazione del DNA

- Mantiene un gene in stato inattivo piuttosto che avviare la repressione genica - Esempio:
- L'inattivazione dei geni di un cromosoma X nei mammiferi femmina avviene prima di un'ondata di metilazione
- Variazione dei livelli di metilazione del DNA nel corso della vita
- Zigote precoce - la maggior parte dei tag di metilazione è stata rimossa
- Impianto - si verifica una nuova ondata di metilazione
- Esempio importante - Imprinting genomico.

Imprinting genomico

- Alcuni geni sono attivi o inattivi durante lo sviluppo precoce
- A seconda che si tratti di geni paterni o materni
- Ad esempio, l'IGF-2 è attivo solo nel gene del genitore maschio.
- Il gene è *impresso in* base all'origine dei genitori

- Il genoma dei mammiferi presenta > 100 geni imprintati in cluster
- Imprinting dovuto alla metilazione selettiva di uno degli alleli
- Imprinting genomico.
- Nell'embrione precoce le ondate di demetilazione e di nuova metilazione non influenzano la metilazione dei geni imprintati.

Pertanto, gli stessi alleli sono interessati dallo zigote fino allo stadio adulto dell'individuo.

Struttura della cromatina e trascrizione

Il DNA non è nudo, ma avvolto attorno a complessi di istoni per formare i nucleosomi.

Come fanno i fattori di trascrizione e le RNA polimerasi a interagire con il DNA strettamente associato agli istoni?

- A quanto pare, la struttura dei nucleosomi inibisce l'avvio della trascrizione.
- L'avvio della trascrizione richiede l'assemblaggio di grandi complessi e i nucleosomi bloccano l'assemblaggio al promotore centrale.

La regolazione dell'espressione genica

2. Controllo a livello trascrizionale

Pensare alla regolazione genica

Gli esseri umani iniziano la loro vita da una singola cellula; tutte le informazioni genetiche necessarie per creare un adulto sono nel nostro genoma. Le cellule embrionali si differenziano per produrre tipi cellulari specifici, come le cellule muscolari, nervose e del sangue. I diversi tipi di cellule sono la conseguenza dell'espressione genica differenziale, necessaria per mantenere tutti i tipi di cellule. Alcune proteine possono essere rilevate solo in tipi cellulari specifici. Come viene regolata l'espressione genica? La regolazione dell'espressione genica è molto complessa.

Controllo dell'espressione genica

- 1- La sintesi di una proteina prevede fasi discrete
- 2 - Diversi livelli di funzionamento dei meccanismi di controllo
- 3-Controllo trascrizionale
- Controllo dell'elaborazione del 4-RNA
- 5-Controllo della traduzione
- 6-Controllo dell'attività proteica.

I fattori di trascrizione utilizzano una varietà di meccanismi per la regolazione dell'espressione genica.

1- Stabilizzare o bloccare il legame della RNA polimerasi al DNA.

2-Catalizzano l'acetilazione o la deacetilazione delle proteine istoniche.

Il fattore di trascrizione può farlo direttamente o reclutare altre proteine con questa attività catalitica. Molti fattori di trascrizione utilizzano uno o l'altro di due meccanismi opposti per regolare la trascrizione.

attività dell'istone acetiltransferasi 1 (HAT) - acetilano le proteine istoniche, indebolendo l'associazione del DNA con gli istoni e rendendo il DNA più accessibile alla trascrizione, con conseguente aumento della trascrizione.

attività dell'istone deacetilasi 2 (HDAC) - deacetilano le proteine istoniche, rafforzando l'associazione del DNA con gli istoni, che rendono il DNA meno accessibile alla trascrizione, riducendo così la trascrizione.

3-Recluta le proteine coattivatrici o corepressorie al complesso DNA del fattore di trascrizione.

Regolazione trascrizionale

Controllo della velocità di trascrizione dei geni, ad esempio favorendo o ostacolando il legame dell'RNA polimerasi al DNA. Questo controllo consente alla cellula o all'organismo di rispondere a una serie di **segnali intra ed extracellulari** e quindi di organizzare una risposta. Alcuni esempi sono la produzione di mRNA che codificano gli enzimi per adattarsi al cambiamento di una fonte di cibo, la produzione di prodotti genici coinvolti in attività specifiche del ciclo cellulare e la produzione di prodotti genici responsabili della differenziazione cellulare negli eucarioti superiori.

Controllo a livello trascrizionale

La trascrizione genica differenziale è il principale meccanismo di sintesi selettiva delle proteine. È governata da un gran numero di proteine note come fattori di trascrizione.

I fattori di trascrizione (TF) sono proteine che si legano al DNA e aiutano a controllare l'espressione genica.

Le sequenze a cui si legano sono i **siti di legame dei fattori di trascrizione (TFBS)**, che sono un tipo di sequenza cis-regolatoria.

Gli enhancer o moduli/elementi cis-regolatori (CRM/CRE) sono sequenze di DNA non codificanti che contengono siti multipli di legame per attivatori e repressori. Gli Enhancer hanno una lunghezza che va da 200 bp a 1 kb e possono essere prossimali, 5' a monte del promotore o all'interno del primo introne del gene regolato, o distali, in introni di geni vicini o regioni intergeniche lontane dal locus.

Fattori di trascrizione

I fattori di trascrizione sono proteine che influenzano la capacità della RNA polimerasi di trascrivere un determinato gene.

Due classi funzionali di fattori di trascrizione

Fattori di trascrizione generali

1-Necessario per il legame dell'RNA pol al promotore centrale e per la sua progressione allo stadio di allungamento.

2-Sono necessari per la trascrizione basale.

Fattori di trascrizione regolatori (specifici)

Servono a regolare la velocità di trascrizione dei geni vicini. Influenzano la capacità di RNA pol di iniziare la trascrizione di un particolare gene. Fattore Tipo strutturale Sequenza di riconoscimento Si lega come SP1 Zinc finger 5'-GGGCGG-3' Monomero AP-1 Cerniera di base 5'-TGA(G/C)TCA-3' Dimero.

Cerniera di base

5'-ATTGCGCAAT-3'

Fattore di shock termico Cerniera di base 5'-XGAAX-3'

Trimer

ATF/CREB Cerniera di base 5'-TGACGTCA-3' Dimero

c-Myc Elica-loop-elica di base 5'-CACGTG-3' Dimero Oct-1
Elica-loop-elica 5'-ATGCAAAT-3' Monomero NF-1 Novel
5'-TTGGCXXXXGCCAA-3'Dimero

Struttura del promotore

La sequenza a monte più vicina, la casella TATA, è l'elemento principale del promotore del gene. La regione che va dal TATA box al sito di inizio della trascrizione è il *promotore centrale*. Sito di assemblaggio del complesso di preiniziazione. RNA polimerasi II e fattori di trascrizione generali

Altre due sequenze di promotori

Scatola 1-CAAT

Scatola da 2 CG

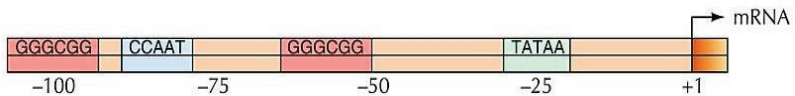


Figura (15): Altre due sequenze di promotori.

I fattori di trascrizione regolatori riconoscono gli elementi di regolazione *cis* situati vicino al promotore centrale.

Queste sequenze sono note come elementi di risposta, elementi di controllo o elementi regolatori. Il legame di queste proteine a questi elementi influenza la trascrizione di un gene associato. Una proteina regolatrice che aumenta la velocità di trascrizione viene definita attivatore.

FOR AUTHOR USE ONLY

La sequenza che lega è chiamata enhancer.

Una proteina regolatrice che diminuisce la velocità di trascrizione è definita repressore. La sequenza a cui si lega è chiamata silenziatore.

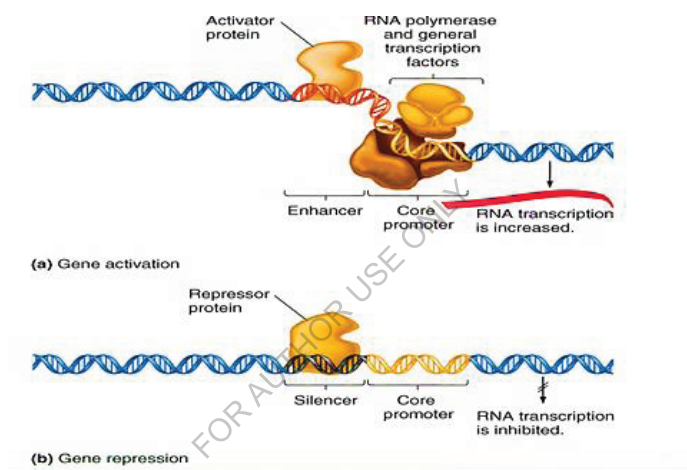
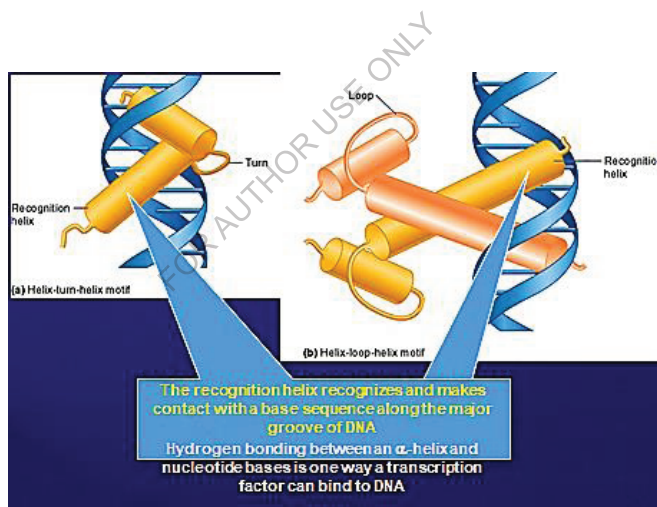


Figura (16): Altre due sequenze di promotori.

Caratteristiche strutturali dei fattori di trascrizione regolatori

Le proteine dei fattori di trascrizione contengono regioni, chiamate domini, che hanno funzioni specifiche. Un dominio potrebbe servire a legare il DNA. Un altro potrebbe fornire un sito di legame per le molecole effettrici. Un motivo è un dominio o una porzione di esso che presenta una struttura molto simile in molte proteine diverse.

I motivi sono caratteristiche strutturali e i domini sono regioni funzionali (non necessariamente legate alle dimensioni).



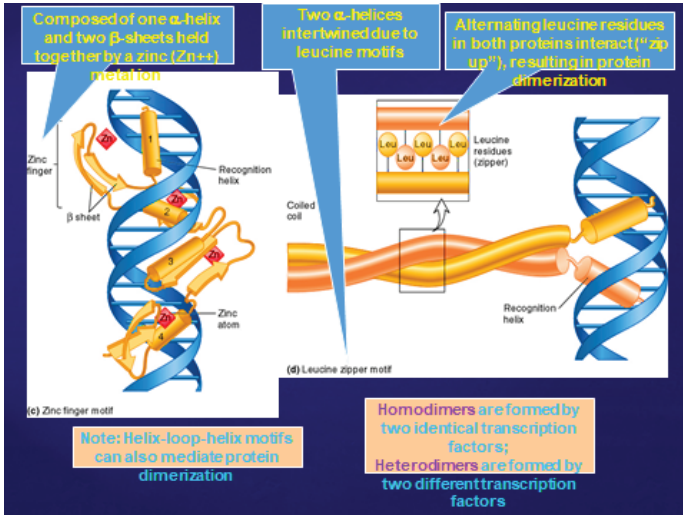


Figura (17): Caratteristiche strutturali dei fattori di trascrizione regolatori.

Motivi dei fattori di trascrizione

I fattori di trascrizione appartengono a diverse classi basate su specifici tipi di domini o motivi di legame. Molti contengono un'elica che si inserisce nel solco maggiore del DNA. Riconosce la particolare sequenza nucleotidica che riveste il solco. Il legame tra l'aa e il DNA (compresa la spina dorsale del DNA) avviene tramite:

- 1- Forze di Van der Waals (idrofobiche)
- 2- Legami ionici
- 3- E i legami a idrogeno.

Controllo dell'espressione genica

Motivi dei fattori di trascrizione 1

2-Motivi comuni dei fattori di trascrizione

Dito a 3 zinchi

4-elica-loop-elica (**HLH**)

Il motivo è caratterizzato da due α -eliche collegate da un'ansa. In generale, i fattori di trascrizione che includono questo dominio sono dimerici, ciascuno con un'elica

contenente residui aminoacidici basici che facilitano il legame al DNA.

1-Cerniera della leucina (**LZ**)

Scatola 2-HMG

3-Funzione condivisa

4-Struttura stabile

5-Le sequenze di riconoscimento del DNA sono posizionate correttamente.

Motivi di legame del DNA

1-Dita di zinco

Cerniere a 2 leucine

3-Helix-gira-elica

4-elica-loop-elica

Dito di zinco

I domini Zinc Finger (Znf) sono motivi proteici relativamente piccoli che contengono più dita. Sono stati identificati per la prima volta come motivo di legame al DNA nel fattore di trascrizione TFIIIA. Un dito di zinco è un piccolo motivo strutturale proteico caratterizzato dalla coordinazione di uno o più ioni zinco (Zn^{2+}), il nome dito di zinco è arrivato a comprendere un'ampia varietà di strutture proteiche diverse.

Struttura dei fattori di trascrizione

Contengono diversi domini che mediano le diverse funzioni almeno due domini, dominio di legame con il DNA, dominio di attivazione, comunemente formano dimeri. Esempio Recettore dei glucocorticoidi, lega il DNA all'elemento di risposta ai glucocorticoidi (GRE), dominio legante il ligando / dominio legante il DNA / dominio di attivazione.

Elemento di legame dei fattori di trascrizione

5'-AGAACA_{nnn}TGTTCT-3'

3'-TCTTGT_{nnn}ACAAGA-5

1-A palindromo

2-La doppia natura è importante

3-Pareti di polipeptidi GR si legano al DNA formando dei dimeri

Repressione della trascrizione

Le cellule possiedono anche elementi di regolazione negativa. Meccanismi:

1 - Legarsi agli elementi promotori.

2-Blocco dell'assemblaggio del complesso di preiniziazione.

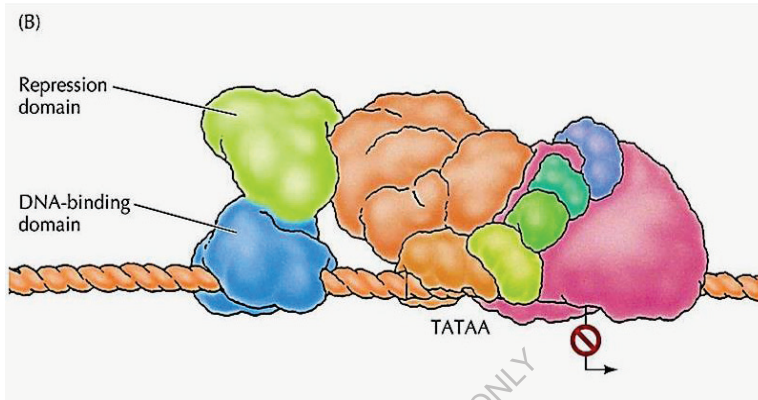
3-Inibizione del legame o del funzionamento degli attivatori trascrizionali. 4-Modificare il DNA e la sua interazione con i nucleosomi.

5- Alcuni fattori di trascrizione attivano alcuni geni e ne reprimono altri.

Meccanismi di repressione della trascrizione

1 - Legarsi agli elementi promotori

2-Blocco dell'assemblaggio del complesso di preiniziazione



Inibizione del legame o del funzionamento degli attivatori trascrizionali.

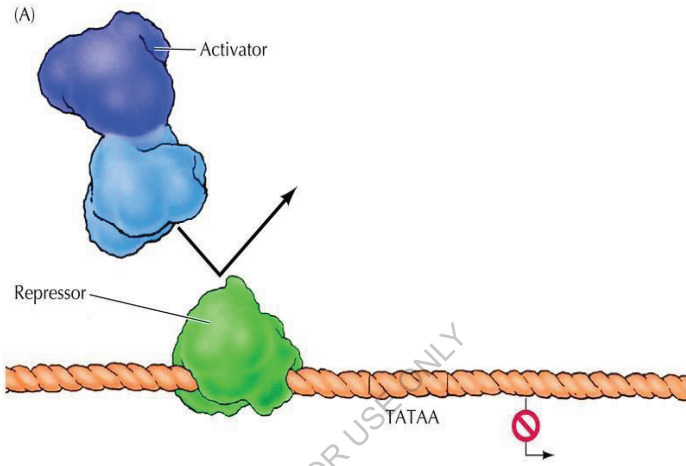


Figura (21): Meccanismi di repressione della trascrizione

Repressione della trascrizione

Metilazione del DNA. I gruppi metilici possono essere attaccati alla citosina (posizione C5). Metiltransferasi. I gruppi metilici forniscono un'etichetta. Nei mammiferi fanno sempre parte di sequenze simmetriche. Concentrati in domini ricchi di CG. Spesso nelle regioni promotrici. La metilazione del DNA del promotore è altamente correlata alla repressione genica.

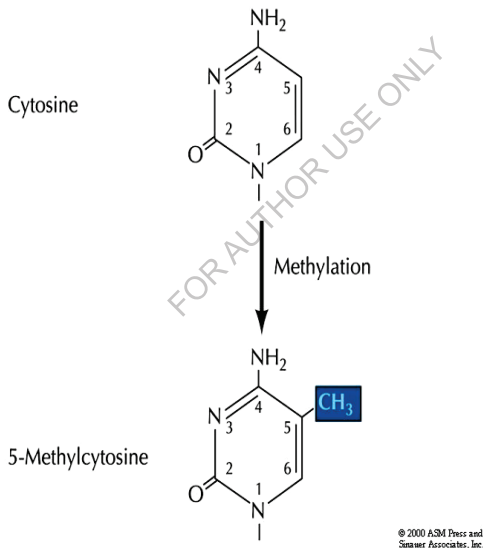


Figura (22): Repressione della trascrizione

Metilazione del DNA

Mantiene un gene in stato inattivo piuttosto che avviare la repressione genica - Esempio:

1-L'attivazione dei geni di un cromosoma X nei mammiferi femmina avviene prima di un'ondata di metilazione.

2-Le variazioni dei livelli di metilazione del DNA nel corso della vita.

3-Primo zigote: la maggior parte dei tag di metilazione viene rimossa.

4-Impianto: si verifica una nuova ondata di metilazione.

5-Esempio importante - Imprinting genomico.

Imprinting genomico

Alcuni geni sono attivi o inattivi durante lo sviluppo precoce.

A seconda che si tratti di geni paterni o materni.

Ad esempio, l'IGF-2 è attivo solo nel gene del genitore maschio. Il gene è *imprantato* in base all'origine dei genitori.

Il genoma dei mammiferi presenta > 100 geni imprantati in gruppi. L'imprinting è dovuto alla metilazione selettiva di uno degli alleli.

Imprinting genomico

Nell'embrione precoce le ondate di demetilazione e di nuova metilazione non influenzano la metilazione dei geni imprintati.

Pertanto, gli stessi alleli sono interessati dallo zigote fino allo stadio adulto dell'individuo.

Struttura della cromatina e trascrizione

Il DNA non è nudo, ma avvolto attorno a complessi di istoni per formare i nucleosomi.

Come fanno i fattori di trascrizione e le RNA polimerasi a interagire con il DNA strettamente associato agli istoni?

A quanto pare, la struttura dei nucleosomi inibisce l'avvio della trascrizione.

L'avvio della trascrizione richiede l'assemblaggio di grandi complessi e i nucleosomi bloccano l'assemblaggio al promotore centrale.

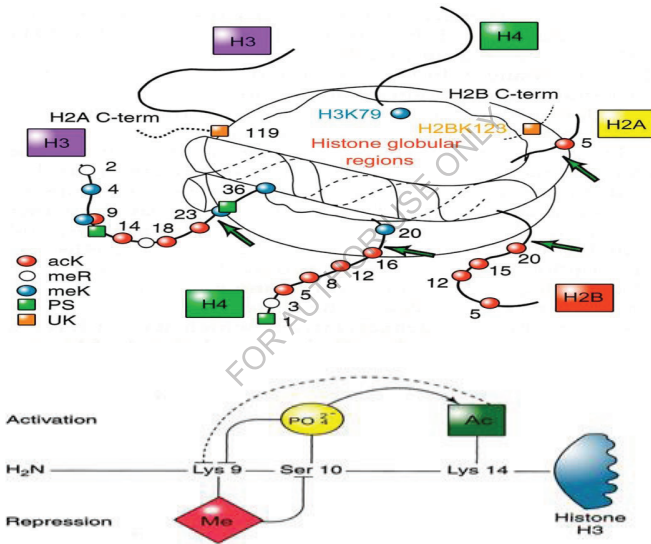
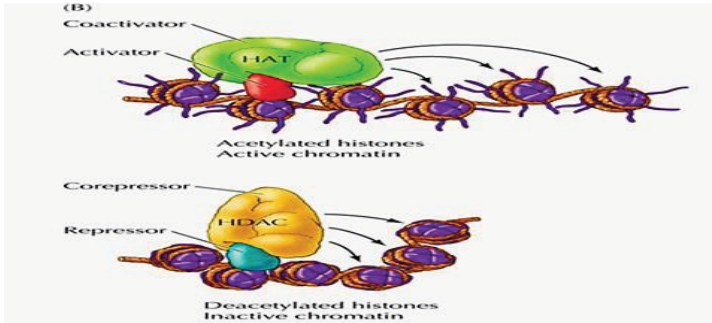


Figura (24): Controllo dell'acetilazione e della deacetilazione. Modificazioni istoniche fondamentali, lisina acetilata (ack), arginina metilata (meR), lisina metilata (mek), serina fosforilata (ps) e lisina ubiquitinata (uk).

Ormoni steroidei e fattori di trascrizione regolatori

I fattori di trascrizione regolatori che rispondono agli ormoni steroidei sono definiti recettori steroidei. L'ormone si lega effettivamente al fattore. L'effetto finale di un ormone steroideo è quello di influenzare la trascrizione genica. Gli ormoni steroidei sono prodotti dalle ghiandole endocrine. Vengono secreti nel flusso sanguigno. Quindi vengono assorbiti dalle cellule. Le cellule rispondono agli ormoni steroidei in modi diversi. Glucocorticoidi. Influenzano il metabolismo dei nutrienti nella maggior parte delle cellule. Promuovono l'utilizzo del glucosio, la mobilizzazione dei grassi e la demolizione delle proteine. Gonadocorticoidi. Comprendono gli estrogeni e il testosterone. Influenzano la crescita e la funzione delle gonadi.

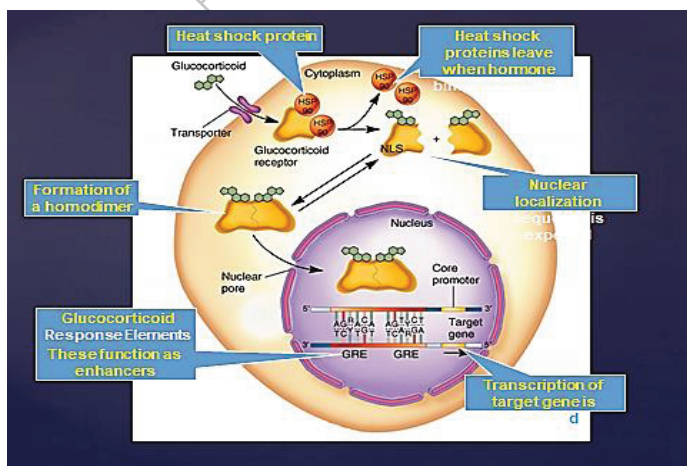


Figura (25): Ormoni steroidei e fattori di trascrizione regolatori.

La proteina CREB

La proteina CREB è un altro fattore di regolazione trascrizionale che opera all'interno delle cellule viventi.

CREB è l'acronimo di cAMP response element binding. La proteina CREB si attiva in risposta a molecole di segnalazione cellulare che provocano un aumento del Camp. Adenosina monofosfato ciclico. La proteina CREB riconosce un elemento di risposta con la sequenza consensuale 5'-TGACGTCA-3'. Questo elemento è stato definito elemento di risposta al cAMP (CRE).

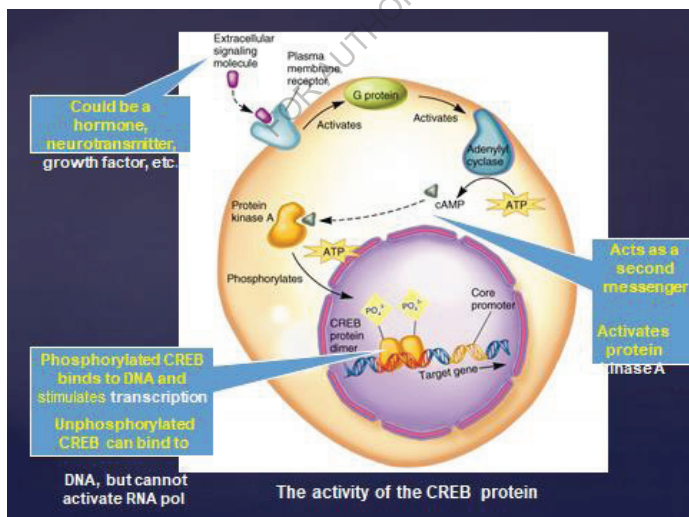


Figura (26): La proteina CREB

Regolazione dell'espressione genica

Comprende un'ampia gamma di meccanismi utilizzati dalle cellule per aumentare o diminuire la produzione di specifici prodotti genici (proteine o RNA) ed è informalmente definita **regolazione genica**.

Praticamente ogni fase dell'espressione genica può essere modulata, dall'iniziazione trascrizionale all'elaborazione dell'RNA, fino alla modifica post-traslazionale di una proteina.

Spesso, un regolatore genico ne controlla un altro e così via, in una rete di regolazione genica.

Il primo

La scoperta di un sistema di regolazione genica è ampiamente considerata l'identificazione nel 1961 dell'**operone lac**, scoperto da

François Jacob e Jacques Monod in cui alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo **del lattosio** sono espressi da **E. coli** solo in presenza di lattosio e in assenza di glucosio.

L'espressione genica nei batteri è controllata dal modello dell'operone

L'importanza della regolazione genetica è indicata dai premi Nobel assegnati a queste discipline.

1. **Jacob e Monod hanno** ricevuto il premio Nobel per la scoperta della regolazione procariotica nel 1965.
2. 2006 Chimica: **Roger Kornberg**, studi sulla regolazione dei geni eucariotici;

2006 Medicina: **Andrew Fire, Craig Mello** scoprono l'interferenza dell'RNA

FOR AUTHOR USE ONLY

Espressione genica

Il processo attraverso il quale l'informazione di un gene viene convertita nelle strutture e nelle funzioni di una cellula mediante un processo di produzione di una molecola biologicamente funzionale di proteina o di RNA (prodotto genico).

Si presume che sia controllata in vari punti della sequenza che porta alla sintesi proteica.



Figura (27): Espressione genica regolata in diversi geni a diversi stadi.

Negli organismi multicellulari, la regolazione genica guida

La differenziazione cellulare e la morfogenesi nell'embrione portano alla creazione di diversi tipi di cellule che possiedono diversi profili di espressione genica a partire dalla stessa sequenza genomica. Questo spiega come funziona l'evoluzione a livello molecolare ed è il fulcro della scienza della biologia evolutiva dello sviluppo ("evo-devo"). L'evento iniziale che porta a un cambiamento nell'espressione genica comprende l'attivazione o la disattivazione dei recettori.

L'espressione genica eucariotica è regolata in molti stadi

- Tutti gli organismi devono regolare quali geni sono espressi in un determinato momento.
- Negli organismi multicellulari la regolazione dell'espressione genica è essenziale per la specializzazione cellulare

Espressione genica

1. Spazio :

Non tutti i prodotti genici sono necessari per ogni tipo di cellula

2. Temporale :

Geni diversi espressi in tempi diversi:

- **Stimoli ambientali**
- **Ormoni**
- **Soprattutto nella formazione dei tessuti e degli organi in fase di sviluppo.**

Esempi spaziali e temporali

- Spazio
 - La tubulina nelle piante
 - I microtubuli si trovano in molti luoghi
 - TUA1- grani di polline; TUB1- radici
- Temporale
 - geni della globina
 - Tetramer (poi aggiungere il gruppo eme)
 - Alcuni nell'embrione, nel feto e dopo la nascita
 - Pseudogeni - gene duplicato con segnale di terminazione

Nello spazio:

Ogni striscia colorata in questo embrione di mosca mostra l'espressione di un gene o di un insieme di geni diversi. La regolazione spaziale di questi geni permette di suddividere l'embrione in diverse regioni che daranno origine alla testa, agli organi interni, all'addome, ecc.

In abbondanza:

Si noti come il gene la cui espressione è indicata in blu varia in abbondanza da una forte espressione (freccia in grassetto) a una debole (freccia sottile) all'interno del suo dominio di espressione. Queste differenze nella forza dell'espressione genica hanno importanti conseguenze funzionali.

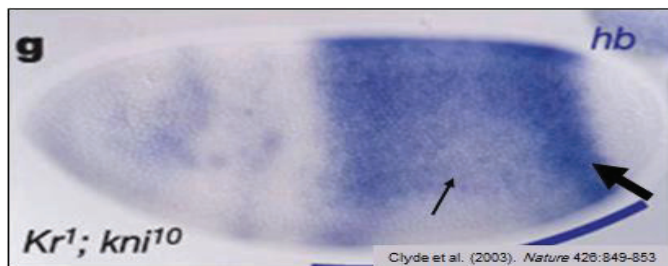


Figura (28): Espressione genica

La regolazione genica è importante non solo durante lo sviluppo, ma anche nel mediare le variazioni comuni tra gli individui, le malattie e i difetti congeniti e l'evoluzione.

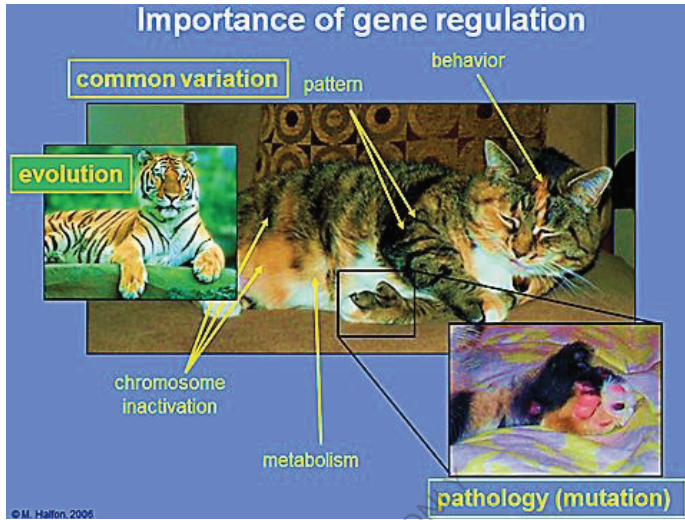


Figura (29): Importanza della regolazione genica, dell'evoluzione, della variazione comune, dell'inattivazione cromosomica, del metabolismo, della patologia (mutazione) e del comportamento.

Controllo genico

1. In un organismo multicellulare esistono diversi tipi di cellule (globuli bianchi, neuroni, cellule epiteliali).
2. Ogni tipo di cellula deriva dall'espressione selettiva di un sottoinsieme di geni nel genoma.
3. In molti casi, il programma genetico che predetermina una cellula a essere di un certo tipo può essere riprogrammato per diventare un altro tipo di cellula.
4. Molti processi biochimici sono comuni a tutti i tipi di cellule e quindi la maggior parte dei geni sono espressi in tutti i tipi di cellule, ad esempio gli enzimi della via glicolitica, l'actina.
5. Altri processi biochimici sono specifici di alcune cellule, come l'emoglobina nei globuli rossi.
6. In molti casi, questi geni tessuto-specifici sono altamente espressi in uno o pochi tipi di cellule e non sono affatto espressi in altri.

Differenziazione cellulare negli eucarioti superiori

1. Ogni cellula di mammifero contiene lo stesso insieme completo di genoma, indipendentemente dai tessuti o dagli organi da cui proviene (due copie, tranne le cellule aploidi). Il nucleo contiene tutte le informazioni necessarie, codificate nel DNA, per controllare la formazione di un intero organismo.

2. Tuttavia, diversi tipi di cellule di mammifero esprimono proteine molto diverse, anche se ogni cellula ha lo stesso complemento di geni.

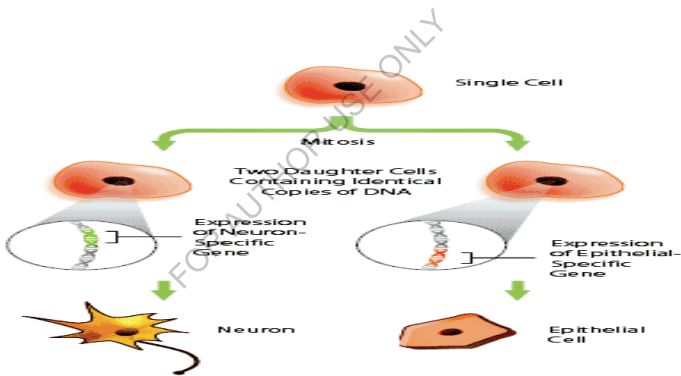


Figura (29): Differenziazione cellulare negli eucarioti superiori.

Differenziamento cellulare negli eucarioti superiori

3. In addition, the same type of cells can have different patterns of protein synthesis during different developmental stages, for example the globin genes

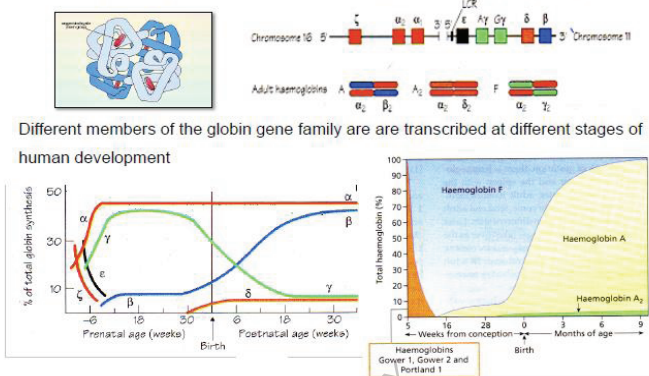


Figura (30): Differenziazione cellulare negli eucarioti superiori

Gli organismi eucariotici traggono molti vantaggi dalla regolazione dei propri geni

- Per esempio
- Sono in grado di rispondere ai cambiamenti nella disponibilità di nutrienti
- Sono in grado di rispondere alle sollecitazioni ambientali
- Nelle piante e negli animali, la multicellularità e una struttura cellulare più complessa richiedono un livello di espressione genica molto più elevato.

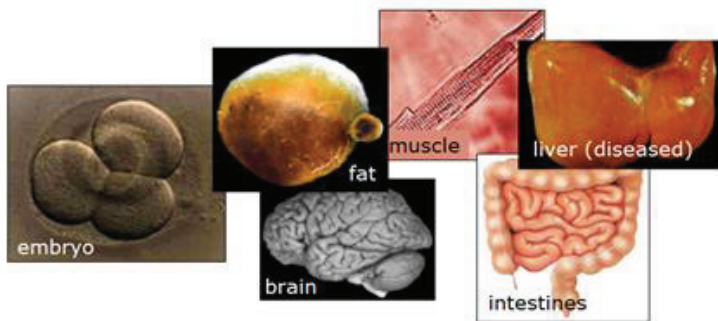


Figura (31): Regolazione genica e sviluppo della nutrizione (organi, tipi di cellule).

La regolazione genica è necessaria per garantire

1. Espressione dei geni secondo uno schema preciso durante le varie fasi di sviluppo del ciclo vitale.

Alcuni geni sono espressi solo durante le fasi embrionali, mentre altri sono espressi solo nell'adulto.

2. Differenze tra i diversi tipi di cellule

Le cellule nervose e muscolari hanno un aspetto così diverso a causa della regolazione dei geni piuttosto che delle differenze nel contenuto di DNA.

REGULATION OF GENE EXPRESSION

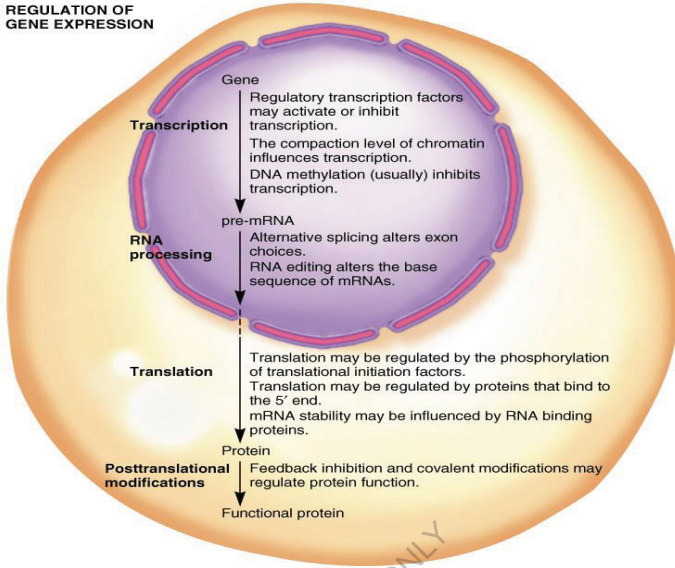


Figura (32): La regolazione genica è necessaria per garantire.

La definizione di regolazione genetica

In senso stretto:

Regolazione della trascrizione

In senso più ampio:

Regolazione dell'espressione e del funzionamento dei prodotti genici (RNA e proteine).

Perché regolare l'espressione dei geni?

1. Non tutte le proteine sono sempre necessarie. È economico produrre le proteine secondo le necessità, in quantità adeguate al fabbisogno.
2. È necessaria per la differenziazione cellulare. Anche se tutte le cellule di un organismo hanno lo stesso DNA, le cellule di tessuti diversi svolgono funzioni diverse e richiedono proteine diverse per svolgere tali funzioni. Alcuni geni sono attivati e altri disattivati secondo schemi diversi nelle varie cellule.

A

comprendere i principi dell'espressione genica?

Come nella maggior parte dei campi della scienza, due motivazioni guidano la ricerca scientifica:

La gioia della scoperta o dell'applicazione pratica dei risultati scientifici.

Secondo i più recenti risultati scientifici, è l'espressione genica e non la struttura genica a determinare il fenotipo.

Abbiamo un genoma quasi identico a quello dello scimpanzé, ma alcuni geni importanti sono espressi in modo diverso.

La comprensione della regolazione genetica sarà essenziale nella medicina del prossimo futuro. Oggi i chip di DNA e proteine sono ampiamente utilizzati:

1. diagnostica.
2. La terapia genica sarà l'unico rimedio per diverse malattie.
3. Le informazioni sull'espressione genica saranno importanti anche per l'assistenza sanitaria individuale.

Regolazione genica negli eucarioti

- Aspetti fisiologici:

- Gli animali devono generare molti tipi di cellule diverse da un singolo uovo (tempo e spazio).
- Le diverse cellule sono organizzate in diversi tessuti/organi ed esprimono proteine diverse.

- Aspetti strutturali:

The language of regulation

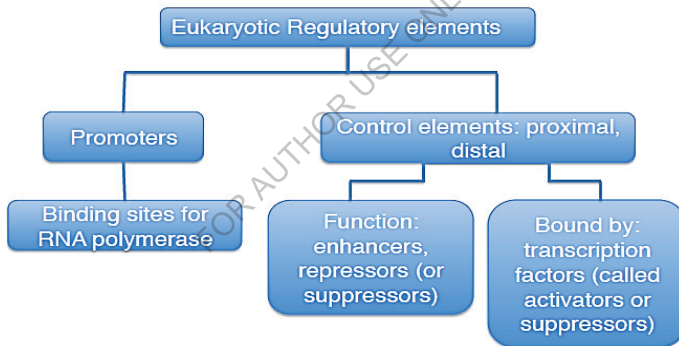


Figura (34): Regolazione genica negli Eucarioti.

Regolamento

Negli eucarioti, il livello di regolazione è maggiore rispetto ai procarioti, grazie alla complessità degli organelli.

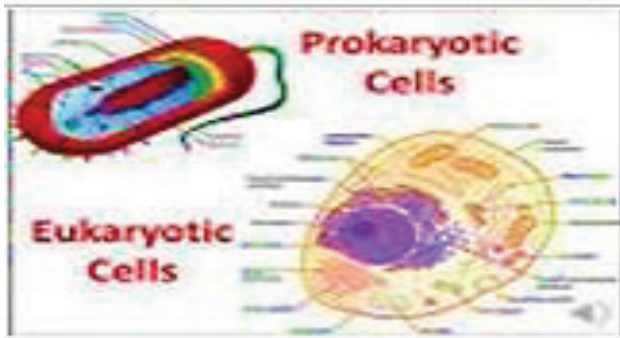


Figura (35): Regolazione nelle cellule procariotiche.

La regolazione dell'espressione genica

1. Controllo a livello genomico

Coinvolge il silenziamento o l'espressione a livello della struttura cromatinica o del DNA.

2. Controllo a livello trascrizionale

- Comporta l'attivazione o la disattivazione dell'espressione genica.

- Il punto di controllo più importante per la maggior parte dei geni

3. Elaborazione dell'mRNA e controllo del trasporto nucleare

- Controllo del modo in cui il trascritto primario dell'RNA viene sottoposto a splicing o a elaborazione

- Alcuni RNA sono trasportati selettivamente nel citoplasma

4. Controllo del livello traslazionale

- Selezione di quali mRNA vengono tradotti dai ribosomi

- Controllo della stabilità dell'mRNA

5. Elaborazione post-traduzionale

- A livello di proteine

- Può essere modificato da vari meccanismi, come la fosforilazione, il legame con i ligandi, ecc.
- influenzato dai tassi di degradazione delle proteine o dalla loro localizzazione subcellulare.

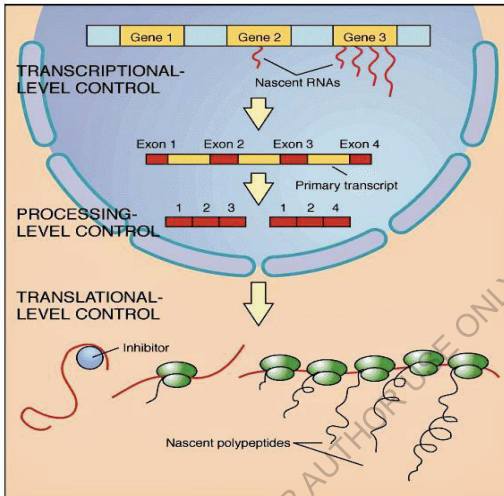


Figura (36): Regolazione dell'espressione genica.

1. Controllo a livello genomico

1. Nel genoma sono presenti regioni trascrizionalmente attive e inattive.

2. Come vengono controllate queste regioni?

A. Metilazione dei residui di citosina nel DNA

B. Modificazioni istoniche

- i. Acetilazione degli istoni
 - ii. Metilazione degli istoni
 - C. Rimodellamento della cromatina
3. Questi sono i tipi di epigenetica

Che cos'è l'epigenetica?

- Cambiamenti nel fenotipo (aspetto) o nell'espressione genica causati da

- Meccanismi diversi dalle modifiche della sequenza di DNA sottostante, da cui la
- Nome epi- (greco: oltre; sopra) -genetica.

- Le modifiche possono rimanere attraverso le divisioni cellulari per il resto della vita della cellula e possono anche durare per più generazioni.

Struttura della cromatina

- L'impacchettamento tridimensionale della cromatina è un parametro importante che influenza l'espressione genica
- La cromatina è una struttura molto dinamica che può alternarsi tra due conformazioni
- Conformazione chiusa
- La cromatina è molto compatta
- La trascrizione può essere difficile o impossibile
- Conformazione aperta
- La cromatina è altamente estesa
- La trascrizione può avvenire

Regolazione della struttura della cromatina

I geni all'interno dell'eterocromatina altamente impacchettata di solito non vengono espressi. Le modificazioni chimiche degli istoni e del DNA della cromatina influenzano sia la struttura della cromatina sia l'espressione genica.

Cambiamenti nella struttura della cromatina

I cambiamenti nella struttura della cromatina possono comportare cambiamenti nella struttura del DNA e/o cambiamenti nella compattazione cromosomica.

Queste modifiche includono:

1. Amplificazione genica
2. Riarrangiamento genico
3. Metilazione del DNA
4. Compattazione della cromatina

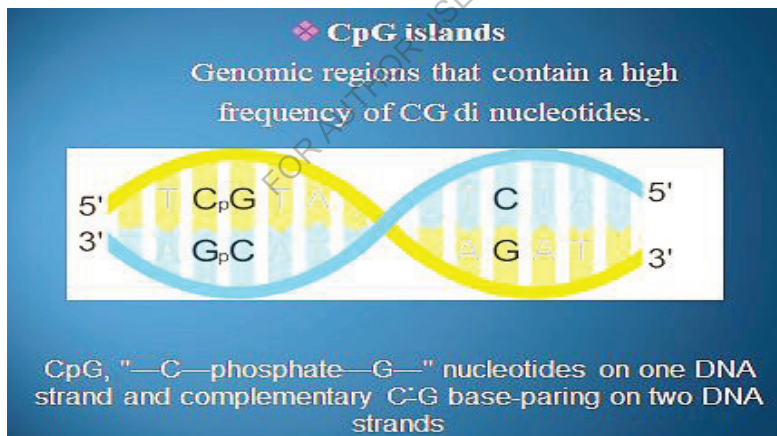


Figura (38): Cambiamenti nella struttura della cromatina

Le isole CpG si trovano in particolare in corrispondenza o in prossimità

Il sito di inizio della trascrizione dei geni housekeeping

Gene di mantenimento

Un gene coinvolto in funzioni di base è necessario per il sostentamento della cellula. I geni di mantenimento sono espressi in modo costitutivo.

- **Gene di lusso**

Sono quelli che codificano per funzioni specializzate, sintetizzati (di solito) in grandi quantità in particolari tipi di cellule.

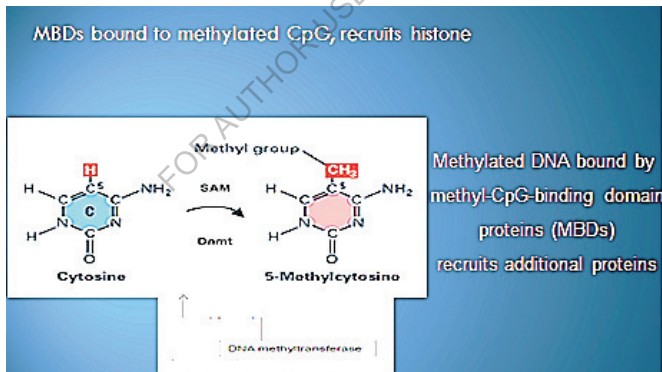


Figura (39): Le isole CpG si trovano in particolare in corrispondenza o in prossimità di.

Controllo a livello genomico :

(B) Modificazioni istoniche

Acetilazione degli istoni

1. Le istone acetiltransferasi (HAT) acetilano le proteine istoniche = geni trascrizionalmente attivi.

Modificazioni istoniche

- Nell'**acetilazione degli istoni**, i gruppi acetilici sono attaccati alle lisine cariche positivamente nelle code degli istoni.
- Questo allenta la struttura della cromatina, favorendo l'avvio della trascrizione.
- L'aggiunta di gruppi metilici (**metilazione**) **può condensare la cromatina.**
- l'aggiunta di gruppi fosfato (fosforilazione) accanto a un amminoacido metilato può allentare la cromatina.

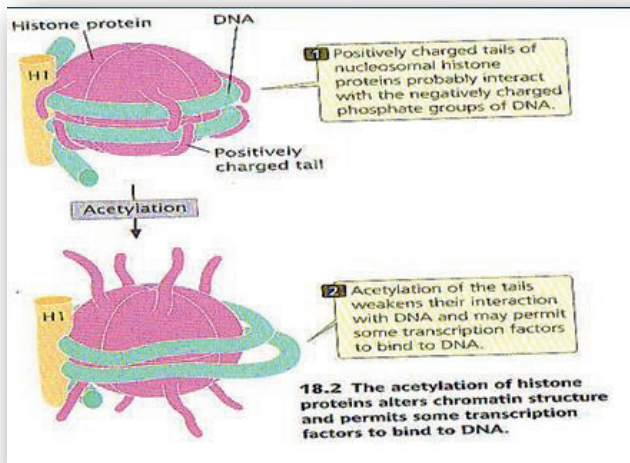


Figura (40): Modificazioni degli istoni mediante acetilazione.

Controllo a livello genomico :

(B) Modificazioni istoniche

1-Deacetilasi (HDAC) - elimina la

Gruppo 2-acetilico = geni trascrizionalmente inattivi.

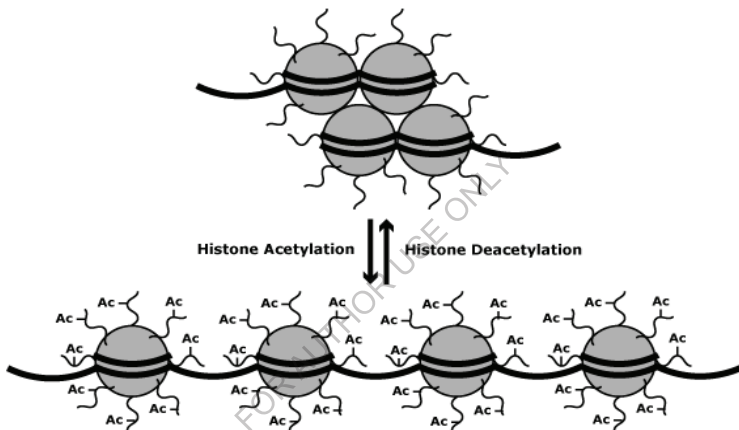
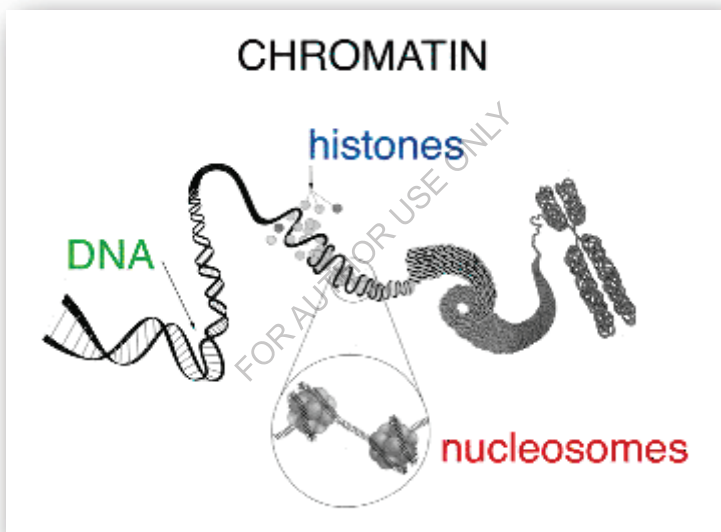


Figura (41): Modificazioni degli istoni da parte delle deacetilasi (HDAC).

Cromatina: DNA + Istoni

- i. Eucromatina = geni attivi e poco compatti
- ii. Eterocromatina = regione condensata, geni trascrizionalmente silenzioso.



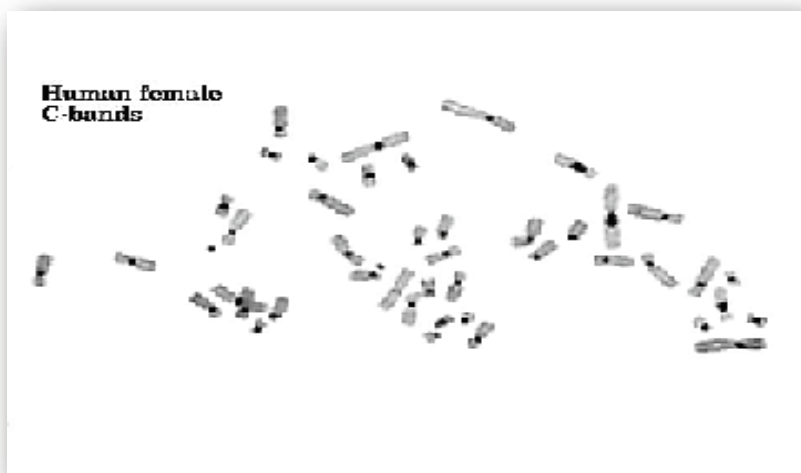
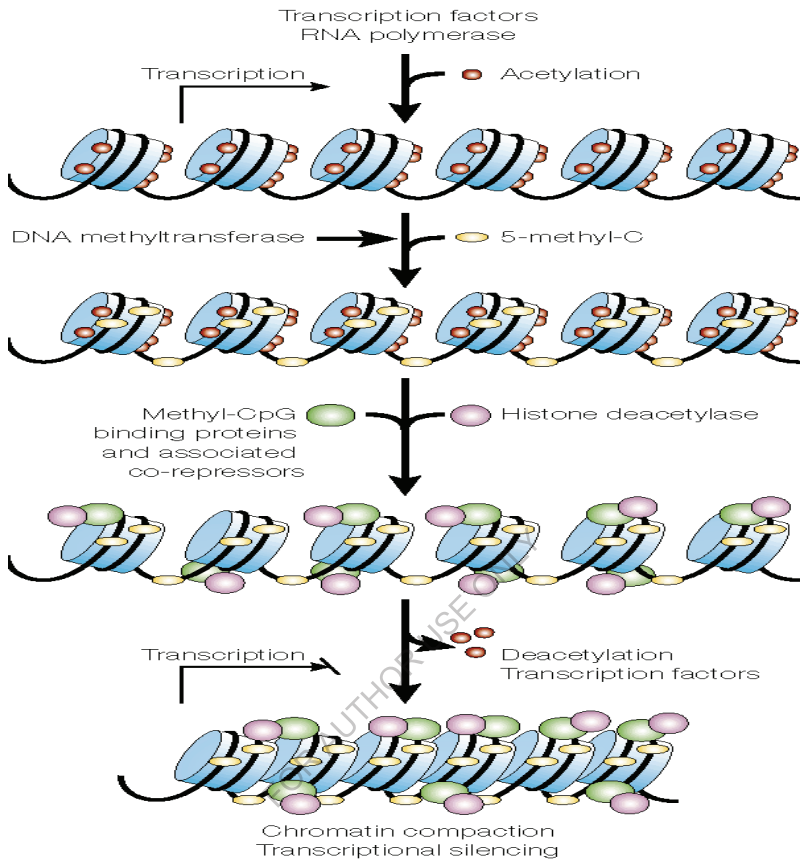


Figura (42): Cromatina: DNA + istone. Eucromatina = regione allentata, geni attivi. Eterocromatina = regione condensata, geni trascrizionalmente silenziosi.



Nature Reviews | Genetics

Figura (43): Trascrizione, fattori di trascrizione e deacetilazione nella cromatina.

Controllo a livello genomico

Associazione tra metilazione CpG e acetilazioni degli istoni

1. Silenziamento dovuto alla compattazione della cromatina.
2. Interferire con l'ingresso dei fattori di trascrizione.

Controllo a livello genomico :

(B) Modificazioni istoniche

ii. Metilazione degli istoni

1. Aggiunta di gruppi metilici alla coda delle proteine istoniche
2. L'attivazione o la repressione dipendono dagli amminoacidi della coda.

metilato.

3. Per l'attivazione della trascrizione:

- Aggiunta di metile alla lisina 4 nella coda della proteina istone H3 (H3K4me3)

- Si trova spesso nei promotori di geni trascrizionalmente attivi.

(NURF) = Fattore di rimodellamento dei nucleosomi

4. Per la repressione della trascrizione

- L'aggiunta di metile alla lisina 9 nella coda della proteina istone H3 (H3K9me3)

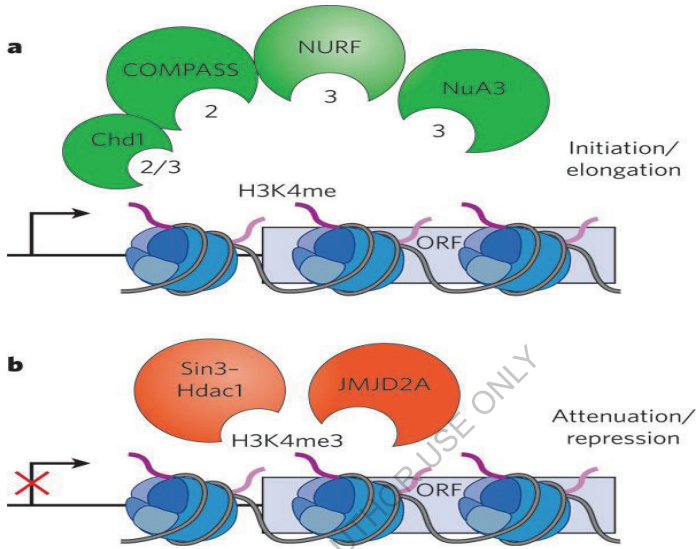


Figura (44): Proteine leganti H3K4me.

Controllo a livello genomico :

(C) Rimodellamento della cromatina

Alcuni fattori di trascrizione e proteine regolatrici alterano la struttura della cromatina senza alterare direttamente la struttura chimica degli istoni.

2. Conosciuto come: Complesso di rimodellamento della cromatina.

3. Si legano direttamente a particolari siti del DNA e riposizionano i nucleosomi, permettendo ai fattori di trascrizione di legarsi ai promotori.

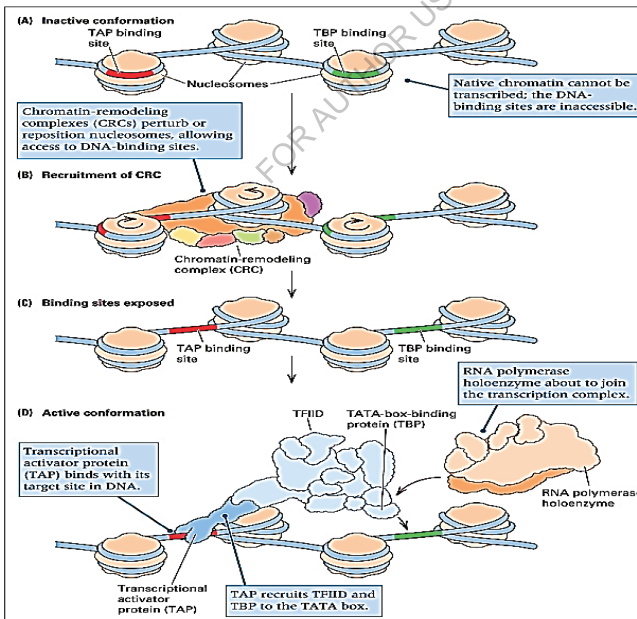


Figura (45): Rimodellamento della cromatina

Controllo a livello genomico :

Ipersensibilità alla DNasi I

Come facciamo a sapere se i geni sono trascrizionalmente attivi?

Le regioni intorno ai geni diventano altamente sensibili all'azione della DNasi I. Regioni note come: **Siti ipersensibili alla DNasi I.**

FOR AUTHOR USE ONLY

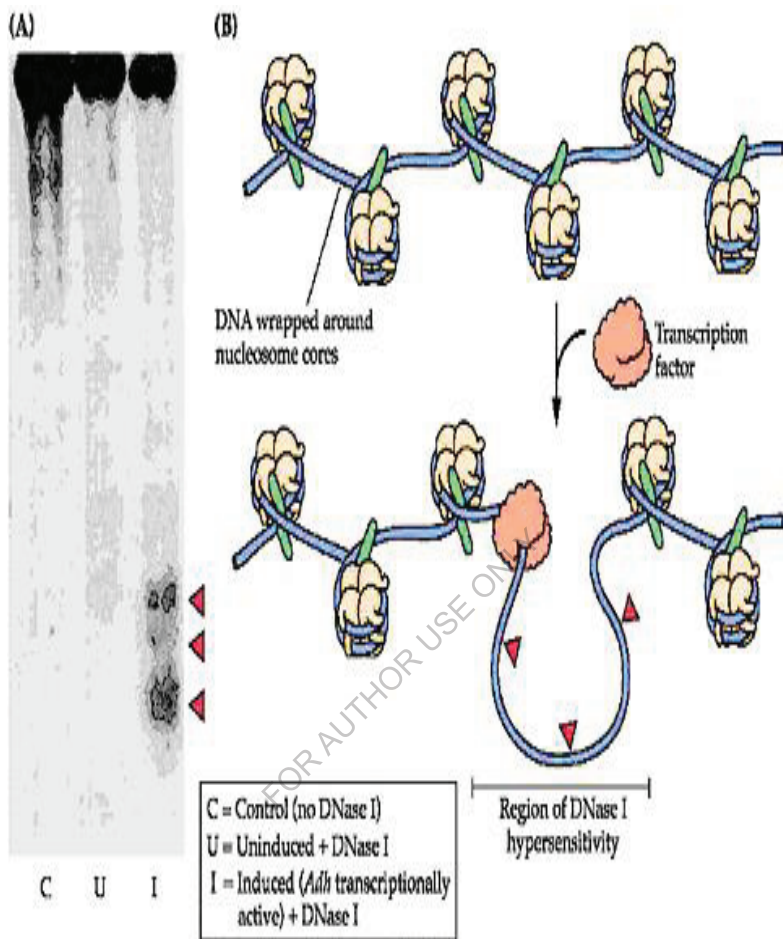


Figura (46): Controllo a livello genomico. Ipersensibilità alla DNasi I.

Si sviluppa a circa 1kb a monte del sito di inizio della trascrizione. Indica che queste regioni adottano una configurazione più aperta.

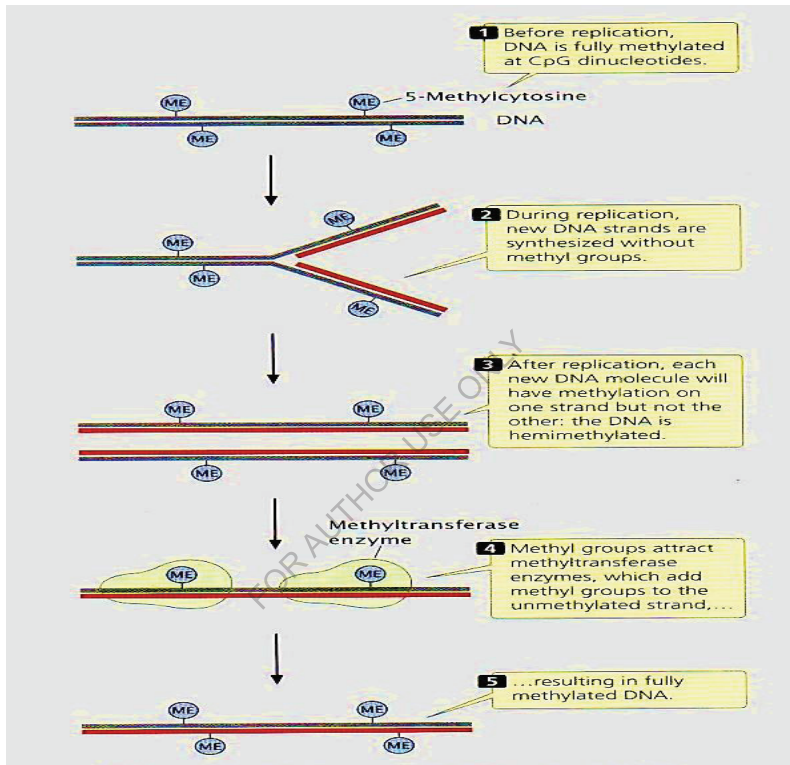


Figura (47): La metilazione del DNA è mantenuta in modo stabile attraverso la replicazione del DNA.

Riferimenti

- 1- Bar-Joseph Z, Gitter A, Simon I. Studiare e modellare processi biologici dinamici utilizzando dati di espressione genica in serie temporale. *Nat Rev Genet.* 2012; 13(8):552-64. Articolo
(<https://doi.org/10.1038%2Fnrg3244>) CAS
(<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC38XhtVektbfP>) PubMed
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=22805708)
Google Scholar
(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Studyin%20and%20modellring%20dynamic%20biological%20processes%20using%20time%20series%20gene%20expression%20data&journal=Nat%20Rev%20Genet&volume=13&issue=8&pages=552-64&publication_year=2012&author=BarJoseph%2CZ&author=Gitter%2CA&author=Simon%2CI)
- 2- Fairfax BP, Humburg P, Makino S, Naranbhai V, Wong D, Lau E, Jostins L, Plant K, Andrews R, McGee C, Knight JC. L'attività immunitaria innata condiziona l'effetto delle varianti regolatorie sull'espressione genica dei monociti. *Science.* 2014; 343(6175):1246949. <https://doi.org/10.1126/science.1246949>. Article

(<https://doi.org/10.1126%2Fscience.1246949>) CAS
 (<https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BC2cXjsVegsL8%3D>)
 PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=24604202) PubMed Central
 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064786>)
 Google Scholar
 (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Innate%20immune%20activity%20conditions%20the%20effect%20of%20regulatory%20variants%20upon%20monocyte%20gene%20expression&journal=Science&volume=343&issue=6175&publication_year=2014&author=Fairfax%2CBP&author=Humburg%2CP&author=Makino%2CS&author=Naranbhai%2CV&author=Wong%2CD&author=Lau%2CE&author=Jostins%2CL&author=Plant%2CK&author=Andrews%2CR&author=McGee%2CC&author=Knight%2CJC)

3- Il Consorzio GTEx. Effetti genetici sull'espressione genica nei tessuti umani. *Nature*. 2017; 550(7675):204-13. <https://doi.org/10.1038/nature24277>. Articolo
 (<https://doi.org/10.1038%2Fnature24277>) Google Scholar(http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Genetic%20effects%20on%20gene%20expression%20acr

oss%20human%20tissues&journal=Nature&volume=550
&issue=7675&pages=204-13&publication_year=2017)

- 4- McCarroll SA, Murphy CT, Zou S, Pletcher SD, Chin C-S, Jan YN, Kenyon C, Bargmann CI, Li H. Il confronto dei modelli di espressione genomica tra le specie identifica un profilo trascrizionale condiviso nell'invecchiamento. *Nat Genet.* 2004; 36(2):197-204. <https://doi.org/10.1038/ng1291>. Articolo (https://doi.org/10.1038%2Fng1291) CAS (https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/cas-redirect/1:CAS:528:DC%2BD2cXntlCgtg%3D%3D) PubMed(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Abstract&list_uids=14730301) Google Scholar (http://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Comparing%20genomic%20expression%20patterns%20across%20species%20identifies%20shared%20transcriptional%20profile%20in%20aging&journal=Nat%20Genet&volume=36&issue=2&pages=197204&publication_year=2004&author=McCarroll%2CSA&author=Murphy%2CCT&author=Zou%2CS&author=Pletcher%2CSD&author=Chin%2CCS&author=Jan%2CYN&author=Kenyon%2CC&author=Bargmann%2CCI&author=Li%2CH)
- 5- Vinuela A, Snoek LB, Riksen JAG, Kammenga JE. Regolazione dell'espressione genica a livello di genoma in

- funzione del genotipo e dell'età in *C.elegans*. *Genome Res.* 2010; 20(7):929-37. Articolo CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 6- Magalhães D, Pedro J, Curado J, Church GM. La meta-analisi dei profili di espressione genica legati all'età identifica firme comuni dell'invecchiamento. *Bioinformatica.* 2009; 25(7):875-81. Articolo CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 7- Harries LW, Hernandez D, Henley W, Wood AR, Holly AC, Bradley-Smith RM, Yaghootkar H, Dutta A, Murray A, Frayling TM, Guralnik JM, Bandinelli S, Singleton A, Ferrucci L, Melzer D. L'invecchiamento umano è caratterizzato da cambiamenti mirati nell'espressione genica e dalla deregolazione dello splicing alternativo. *Aging Cell.* 2011; 10(5):868-78. Articolo CAS PubMed Google Scholar
- 8- Kent JW, Göring HHH, Charlesworth JC, Drigalenko E, Diego VP, Curran JE, Johnson MP, Dyer TD, Cole SA, Jowett JBM, Mahaney MC, Comuzzie AG, Almasy L, Moses EK, Blangero J, Williams-Blangero S. Genotype x age interaction in human transcriptional ageing. *Mech Ageing Dev.* 2012; 133(9-10):581-90. Articolo CAS PubMed PubMed Central Google Scholar
- 9- Glass D, Vinuela A, Davies MN, Ramasamy A, Parts L, Knowles D, Brown AA, Hedman AK, Small KS, Buil A,

Grundberg E, Nica AC, Di Meglio P, Nestle FO, Ryten M, Durbin R, McCarthy MI, Deloukas P, Dermitzakis ET, Weale ME, Bataille V, Spector TD. Cambiamenti dell'espressione genica con l'età nella pelle, nel tessuto adiposo, nel sangue e nel cervello. *Genome Biol.* 2013; 14:75. <https://doi.org/10.1186/gb-2013-14-7-r75>. Articolo CAS Google Scholar

10- Yao C, Joehanes R, Johnson AD, Huan T, Esko T, Ying S, Freedman JE, Murabito J, Lunetta KL, Metspalu A, Munson PJ, Levy D. Sex- and age-interacting eQTLs in human complex diseases. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(7):1947-56. Articolo CAS PubMed Google Scholar.

11- Sistema informativo per la ricerca biologica e ambientale, Oak Ridge National Laboratory. DNA: La molecola della vita. <https://public.ornl.gov/site/gallery/detail.cfm?id=396>. Accesso al 18 maggio 2016.

12- Brown TA. Il genoma umano. In: *Genomi*. 2a ed. Oxford: Wiley-Liss; 2002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134> (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21134/>). Accesso al 7 settembre 2016.

CONTENUTI

4	Espressione genica
8	Regolazione genica
11	Controllo dell'espressione genica
16	Motivo a cerniera della leucina
19	I transattivatori che legano il DNA hanno una struttura modulare
21	Transattivatori che legano il DNA
24	Complessi di proteine co-attivatrici
26	Regolazione dei fattori di trascrizione regolatori
27	Azione del fattore di trascrizione
29	Meccanismi di repressione della trascrizione
30	Inibizione del legame o del funzionamento degli attivatori trascrizionali
31	Repressione della trascrizione
35	La regolazione dell'espressione genica
43	Caratteristiche strutturali dei fattori di trascrizione regolatori
51	Repressione della trascrizione
55	Ormoni steroidei e fattori di trascrizione regolatori
56	La proteina CREB
59	Espressione genica
64	Controllo genico
65	Differenziamento cellulare negli eucarioti superiori
66	Differenziamento cellulare negli eucarioti superiori
69	La definizione di regolazione genetica
71	Regolazione genica negli eucarioti
72	Regolamento
73	La regolazione dell'espressione genica
76	Struttura della cromatina
77	Cambiamenti nella struttura della cromatina

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Compra i tuoi libri rapidamente e direttamente da internet, in una delle librerie on-line cresciuta più velocemente nel mondo!
Produzione che garantisce la tutela dell'ambiente grazie all'uso della tecnologia di "stampa a domanda".

Compra i tuoi libri on-line su
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY