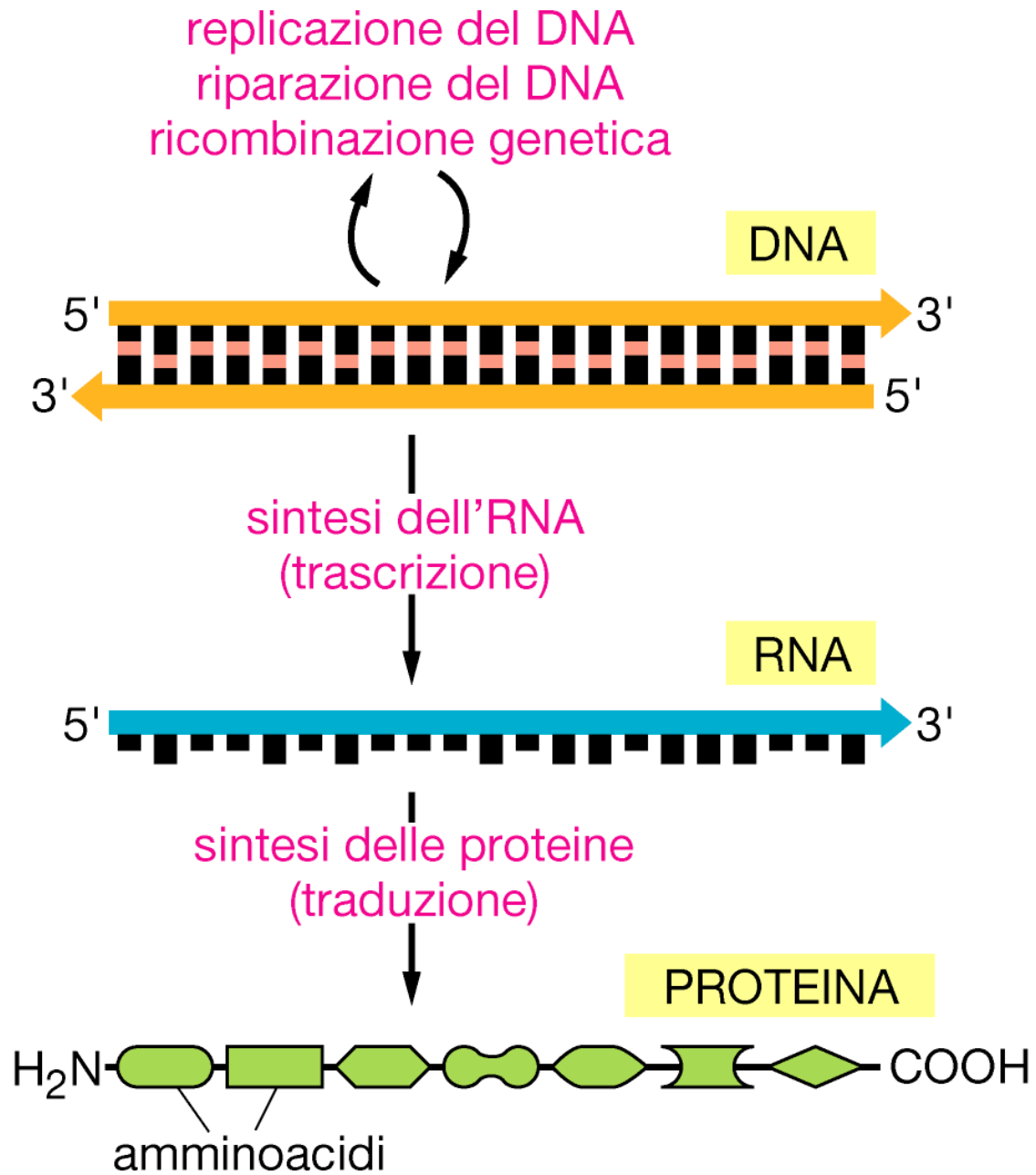


Dal DNA all'RNA

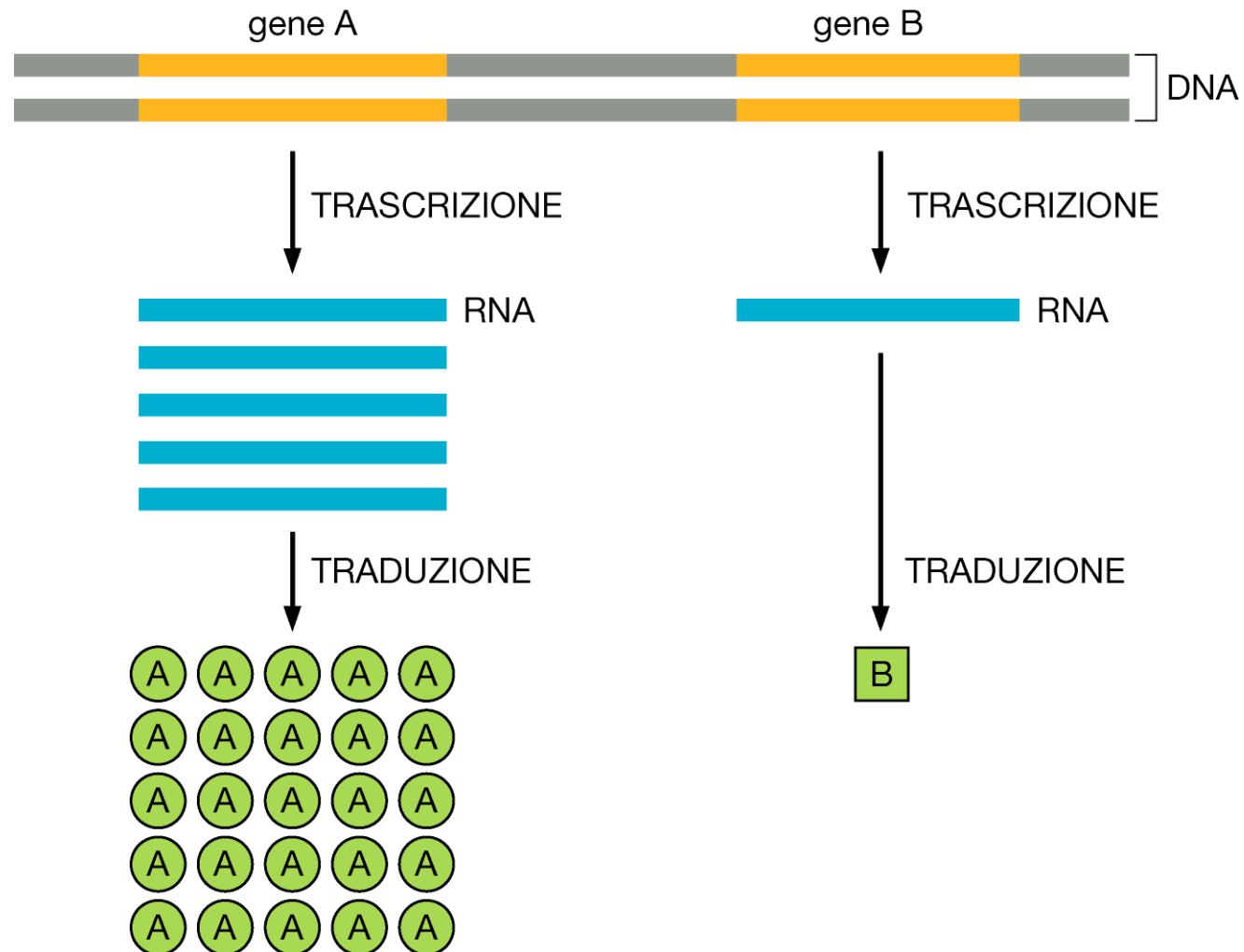
La trascrizione nei procarioti e negli eucarioti



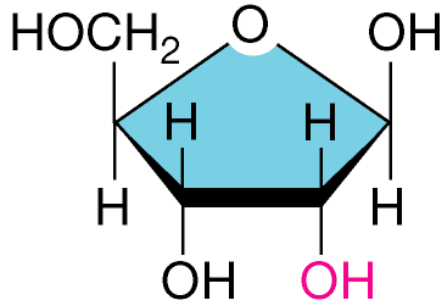
DOGMA CENTRALE DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE

Gene

Regione di DNA che porta l'informazione (= che **CODIFICA**) per una catena polipeptidica o per una molecola di RNA

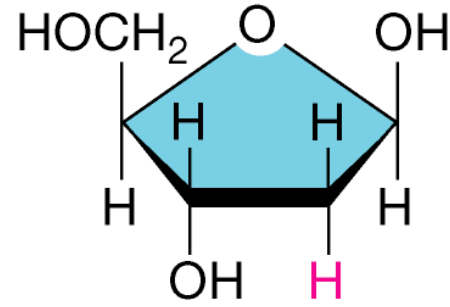


(A)



ribosio

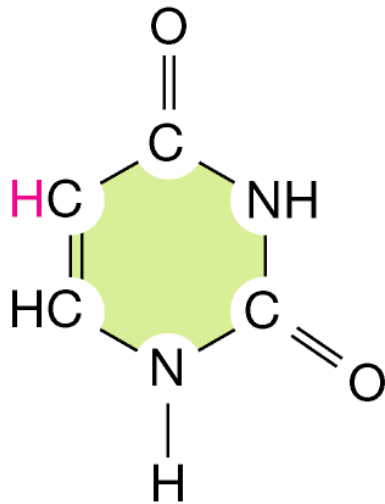
si trova nell'acido
ribonucleico (RNA)



deossiribosio

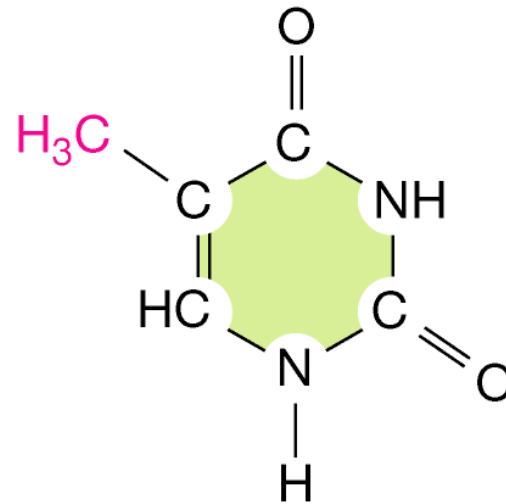
si trova nell'acido
deossiribonucleico (DNA)

(B)



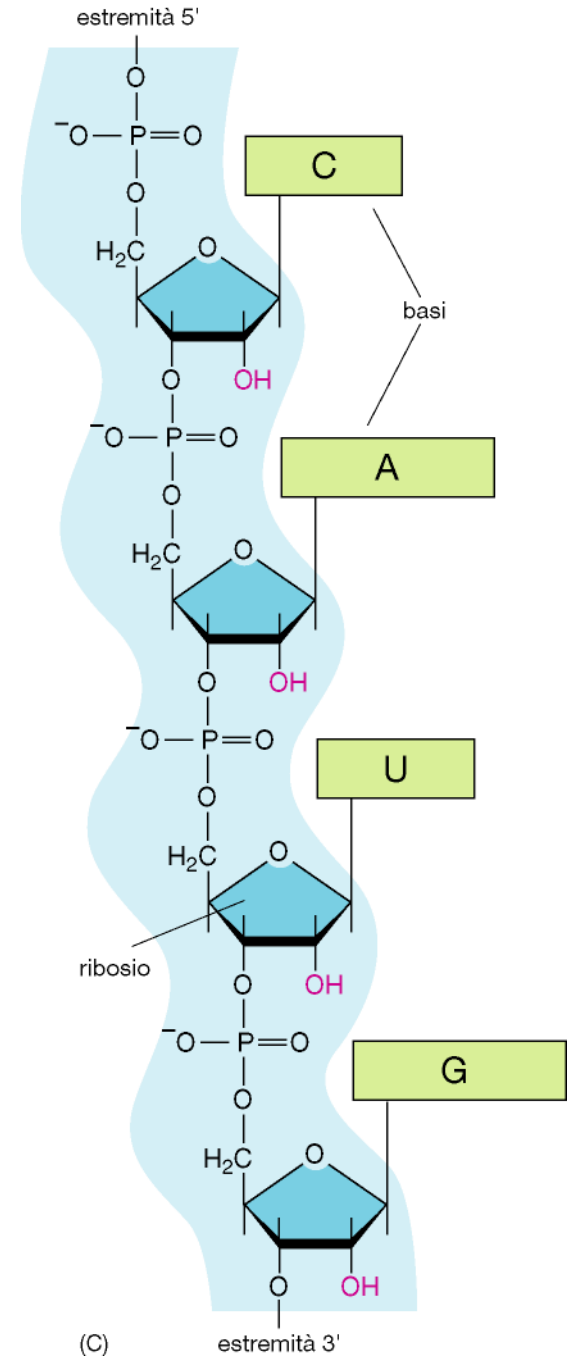
uracile

si trova nell'RNA



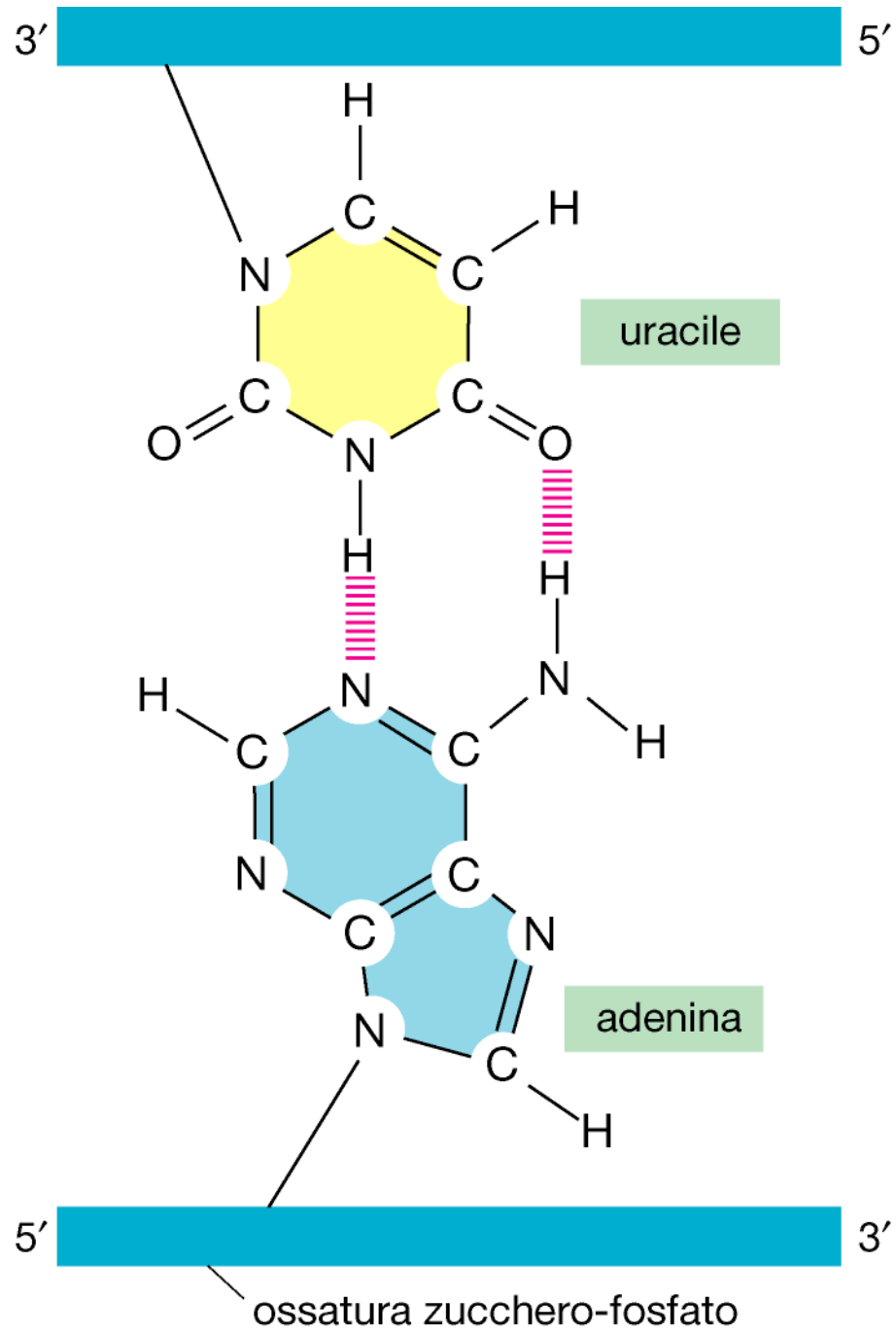
timina

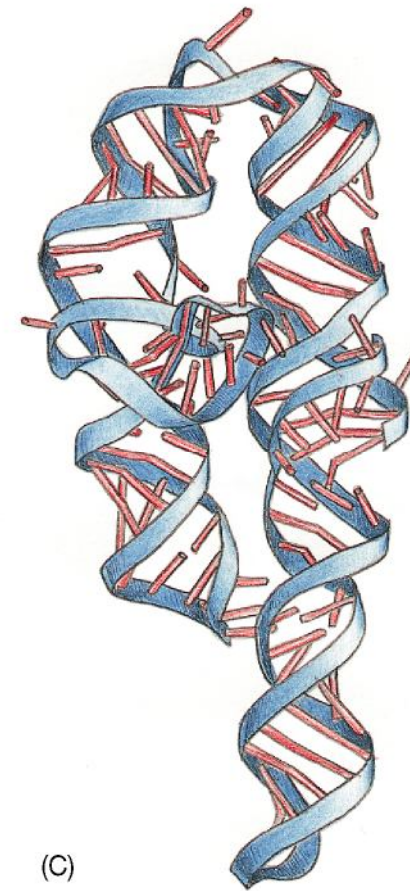
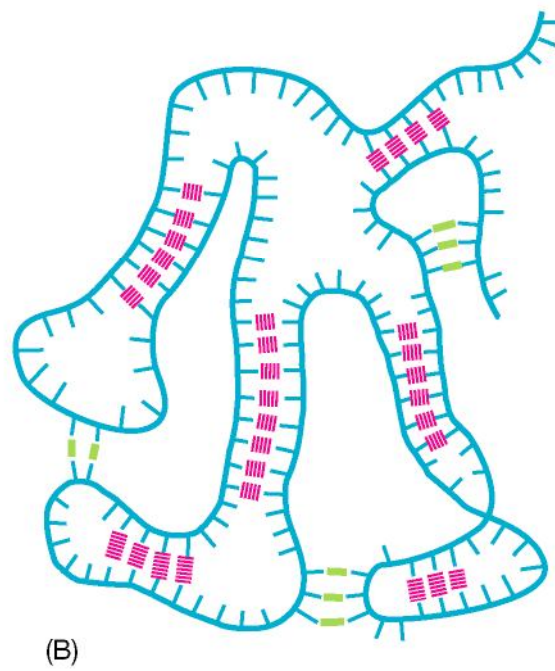
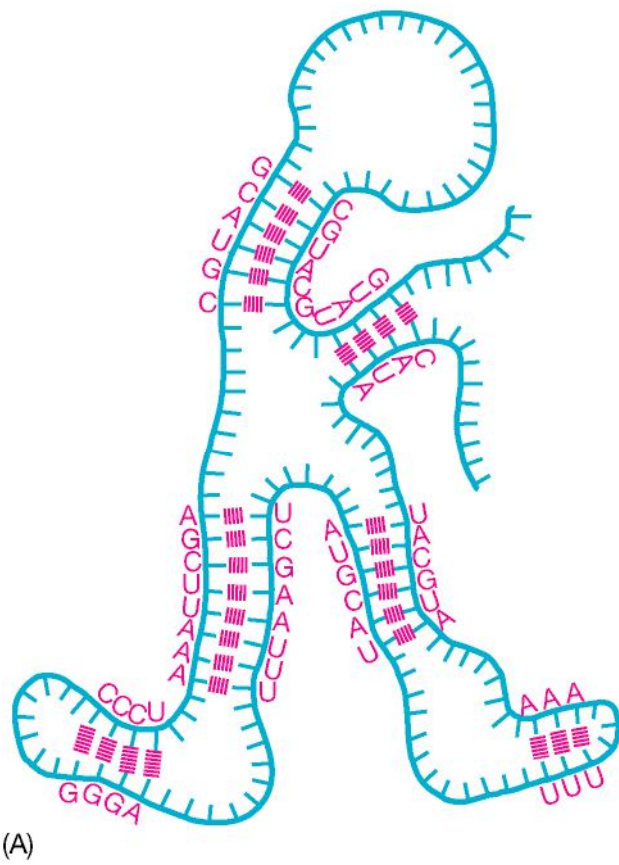
si trova nel DNA



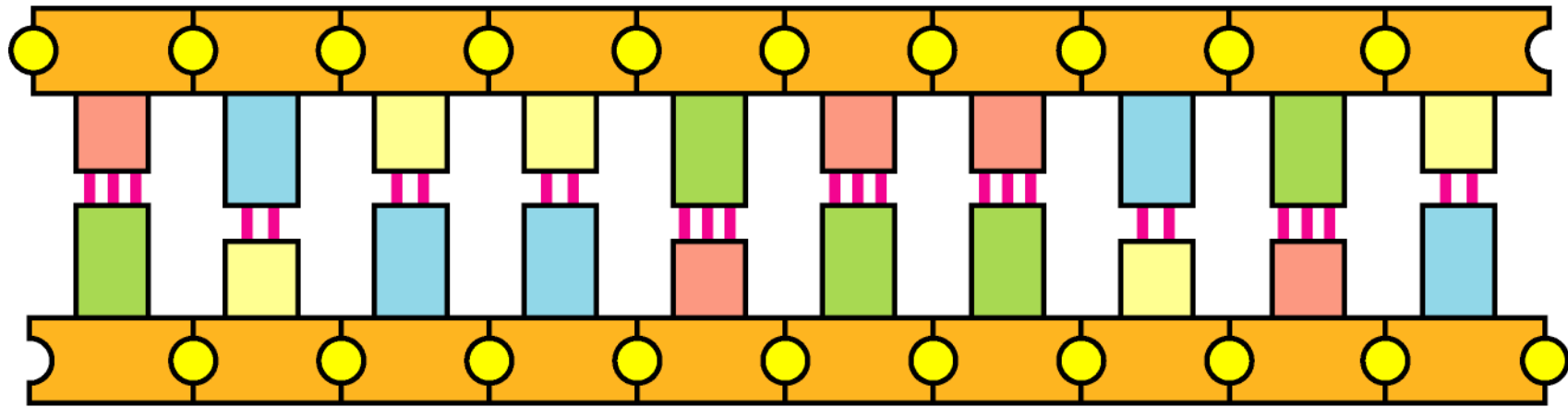
(C)

estremità 3'





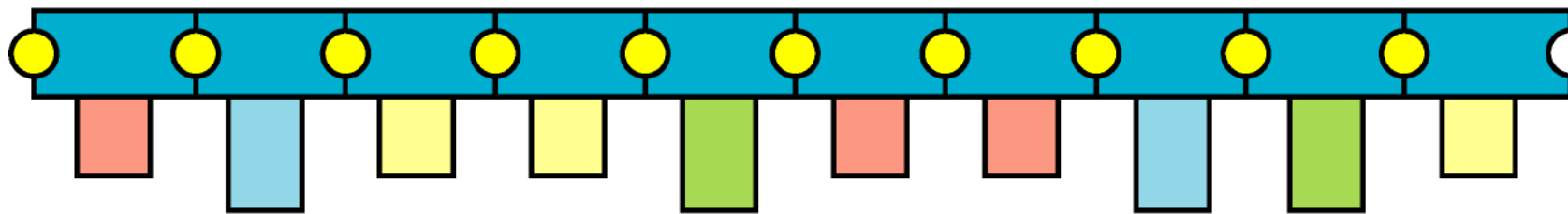
DNA



filamento stampo



TRASCRIZIONE



RNA

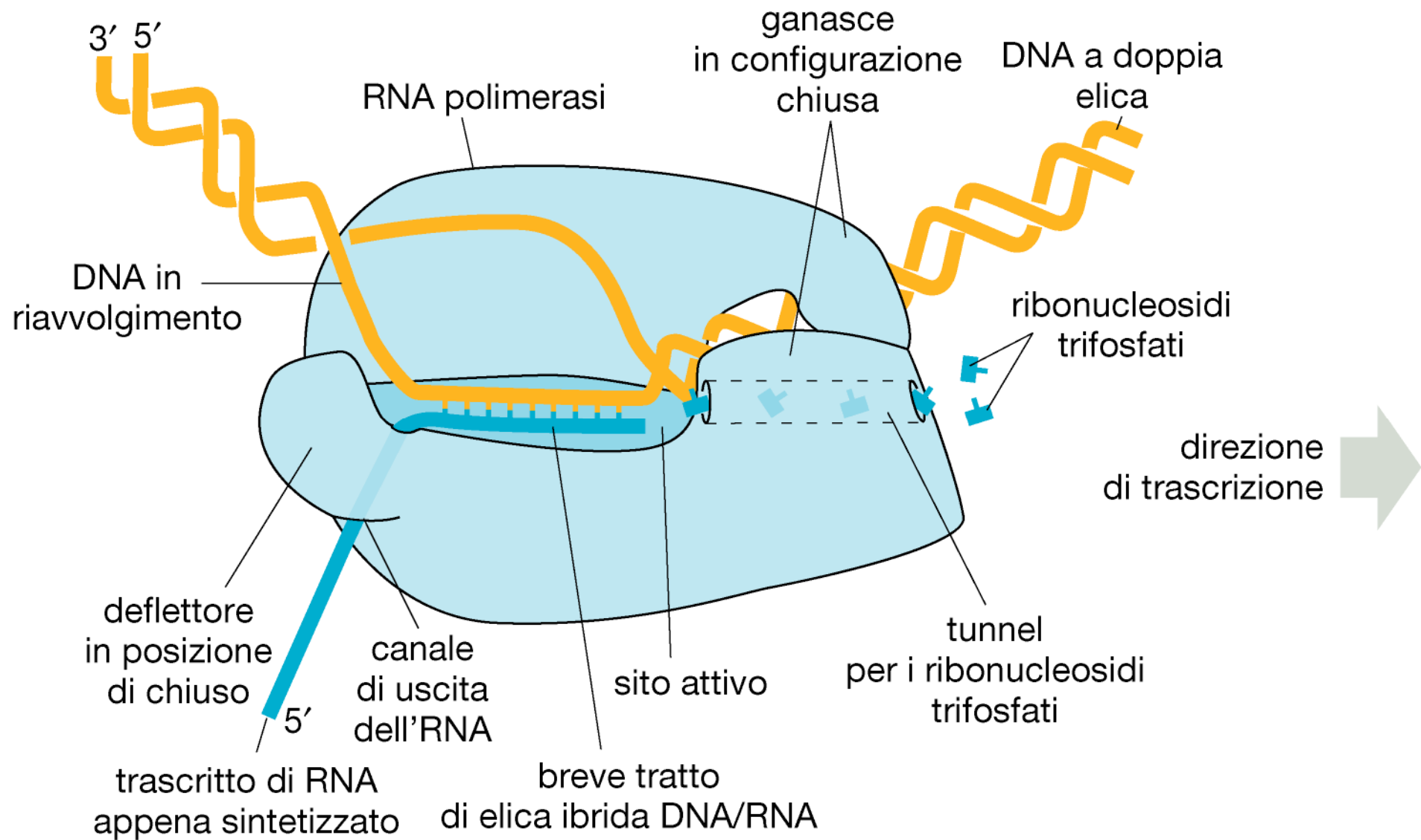
Principali "tipi" di RNA

RNA messaggero (**mRNA**): porta l'informazione per la sintesi delle proteine

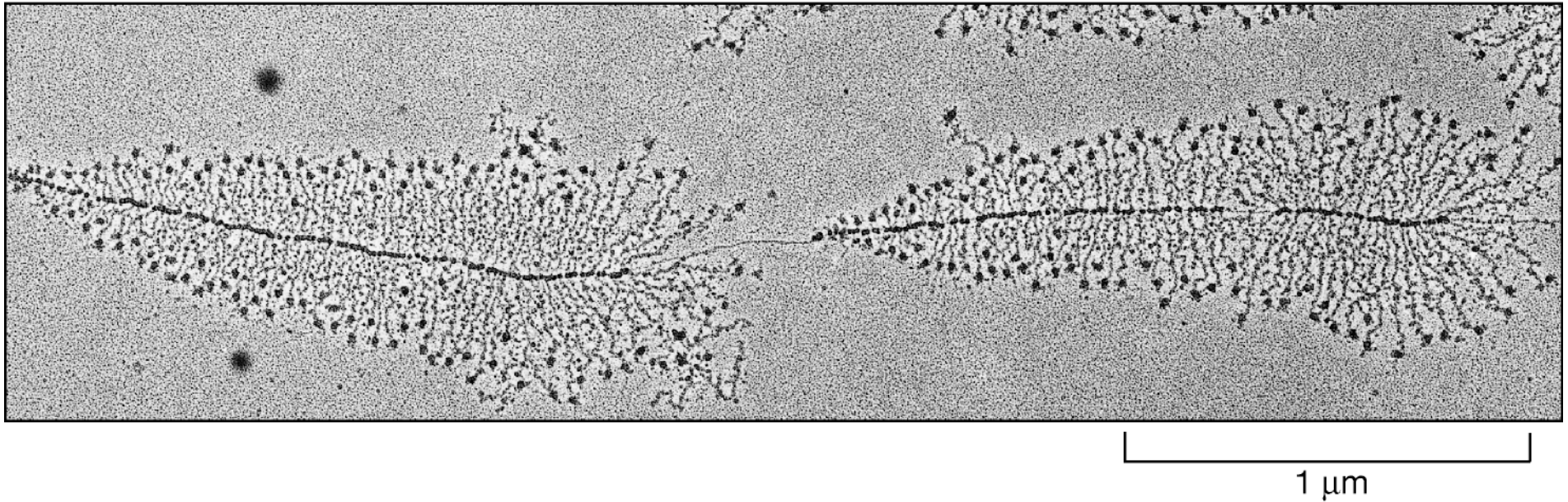
RNA ribosomali (**rRNA**): costituiscono insieme a specifiche proteine i macchinari su cui avviene la sintesi proteica

RNA transfer (**tRNA**): necessari per tradurre l'informazione contenuta nell'mRNA in proteine

RNA polimerasi

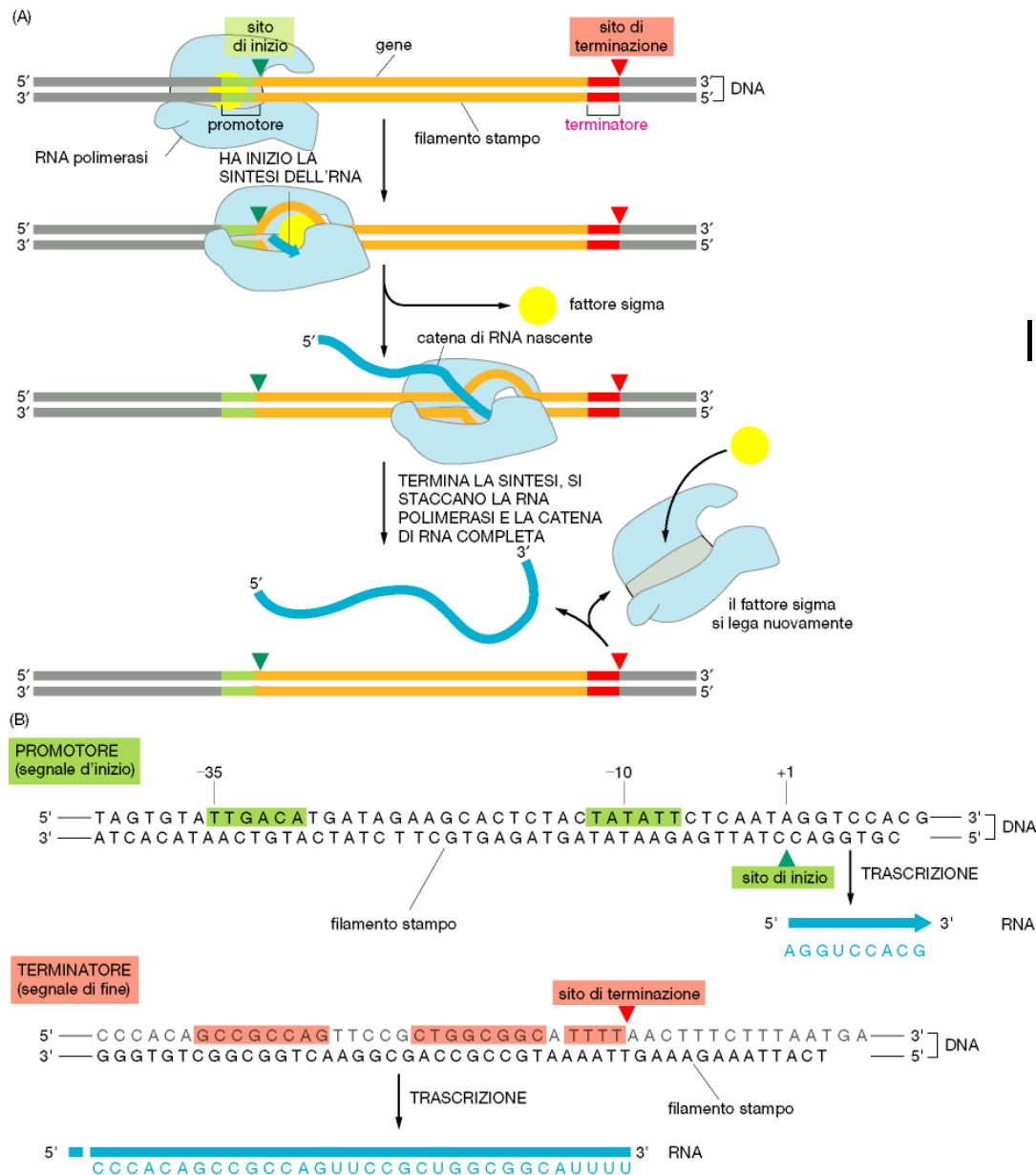


Molte molecole di RNA polimerasi trascrivono
simultaneamente lo stesso gene



La trascrizione nei procarioti

Appositi segnali sul DNA indicano alla RNA polimerasi dove cominciare e dove finire

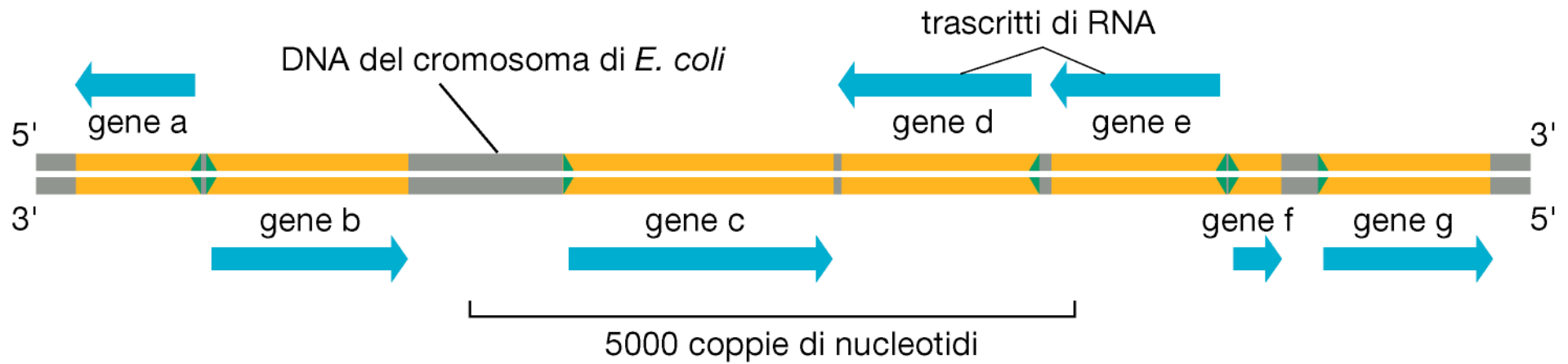


Nei batteri la RNA polimerasi è associata ad una subunità, detta **fattore sigma**, che riconosce il **PROMOTORE** consentendo l'aggancio della polimerasi al DNA

Il fattore sigma si distacca dalla polimerasi una volta che questa avrà completato un RNA di circa 10 nucleotidi

Raggiunto il sito di terminazione la polimerasi si distacca e può nuovamente associarsi con un fattore sigma

La direzione di trascrizione può variare da gene a gene



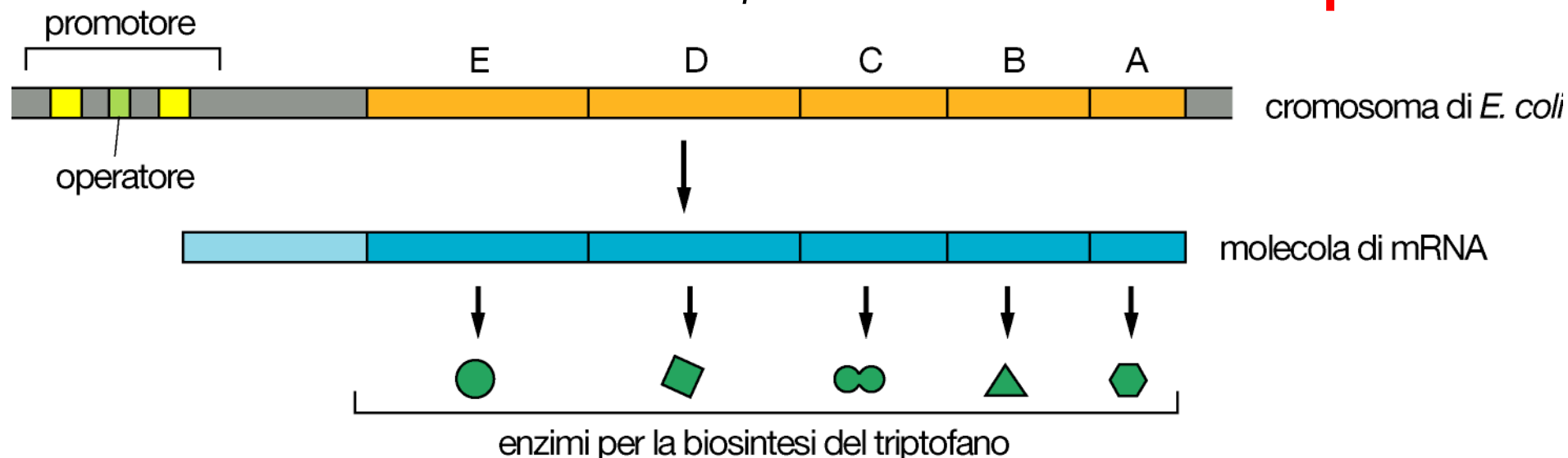
Regolazione della trascrizione

Oltre al promotore esistono **sequenze regolatrici del DNA** per “accendere e spegnere” i geni

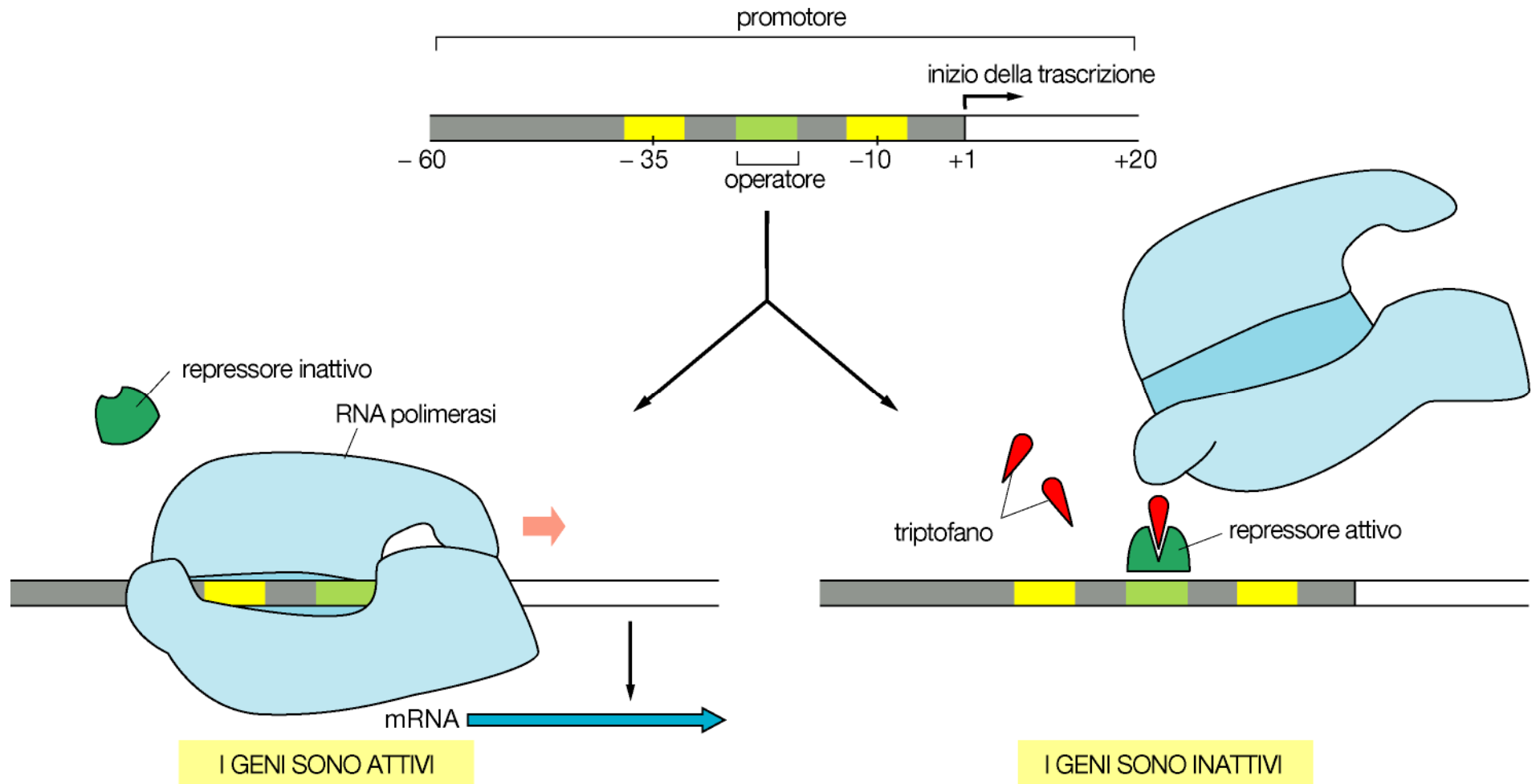
Le sequenze regolatrici non agiscono da sole ma sono efficaci se riconosciute dalle **proteine regolatrici dei geni**

Le proteine regolatrici dei geni possono agire come **repressori** o come **attivatori** dei geni

Nei batteri esistono geni espressi in modo coordinato, trascritti in un unico mRNA, che costituiscono un **operone**

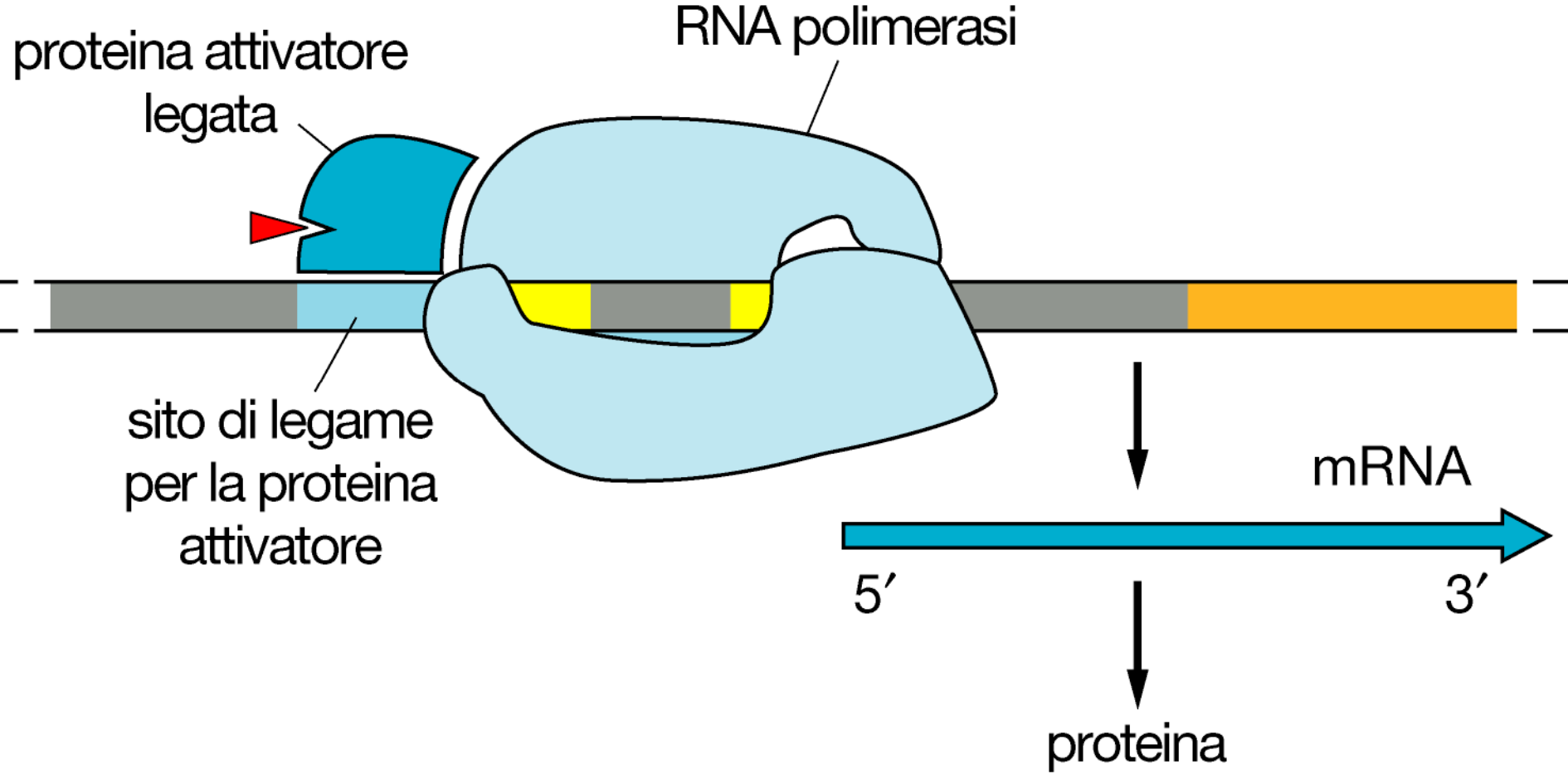


I geni si possono attivare e disattivare tramite appositi **repressori** ...

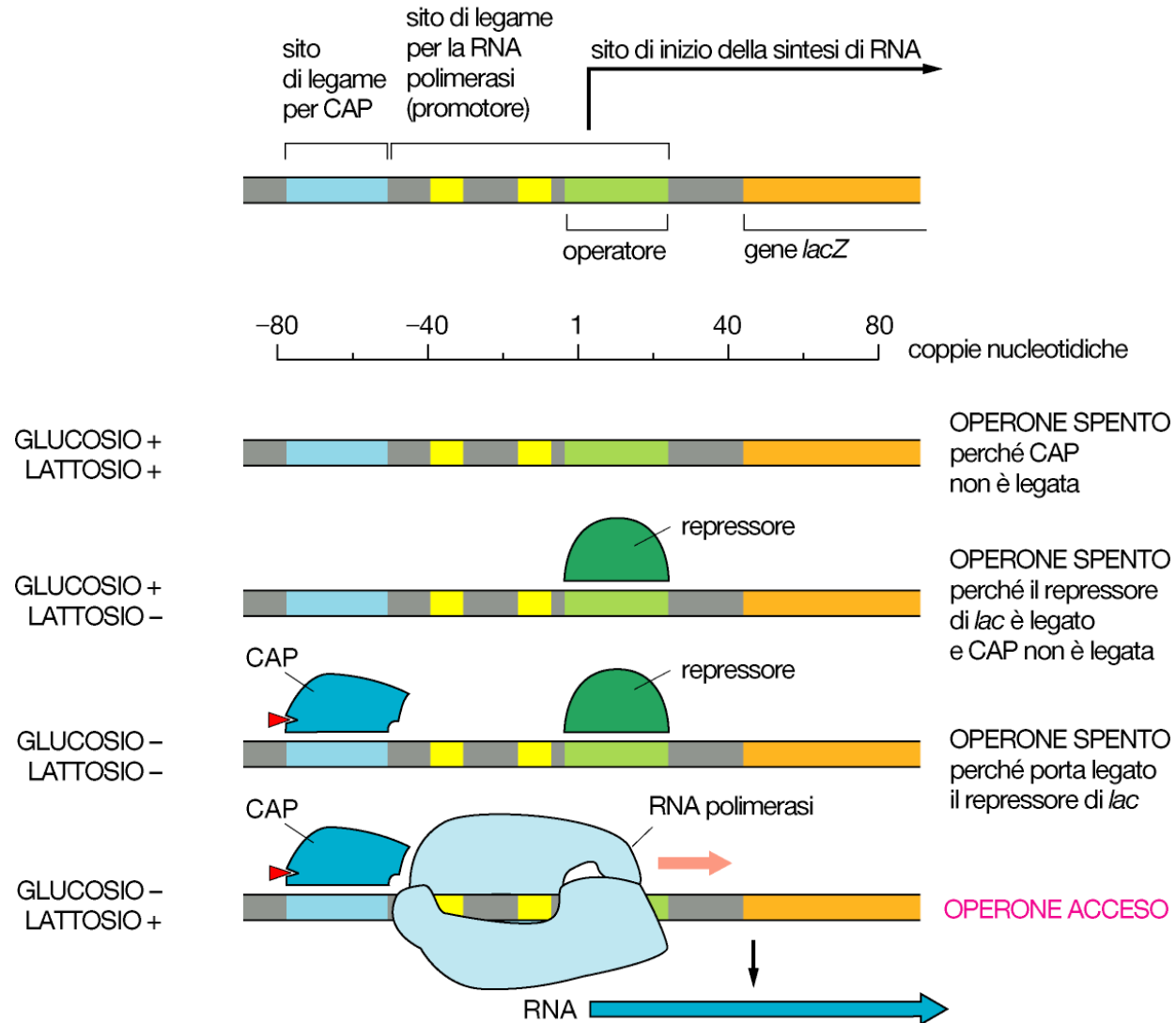


Operone triptofano: geni che codificano per enzimi necessari alla sintesi dell'amminoacido triptofano

oppure tramite **attivatori** ...



oppure sia con **attivatori** che con **repressori**



Operone *lac*: codifica proteine necessarie per importare e digerire il lattosio

La trascrizione negli eucarioti

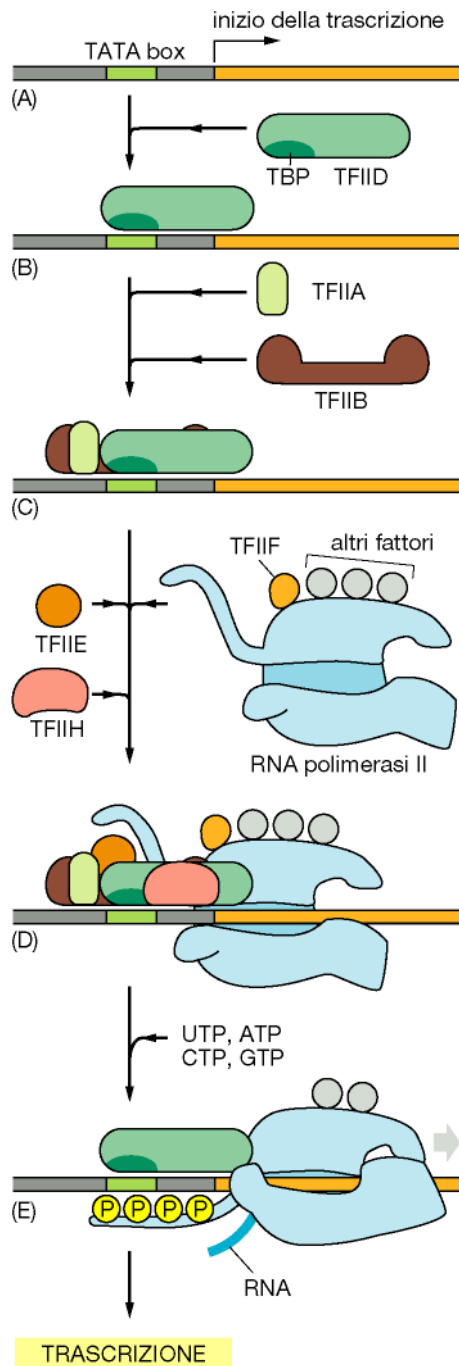
Le cellule eucariotiche hanno tre diverse **RNA polimerasi**:
I (rRNA più grandi)- **II** (mRNA e molti piccoli RNA)- **III** (tRNA ed altri piccoli RNA)

I geni che codificano per **proteine** sono tutti trascritti dalla **RNA polimerasi II** (in RNA messaggeri, mRNA)

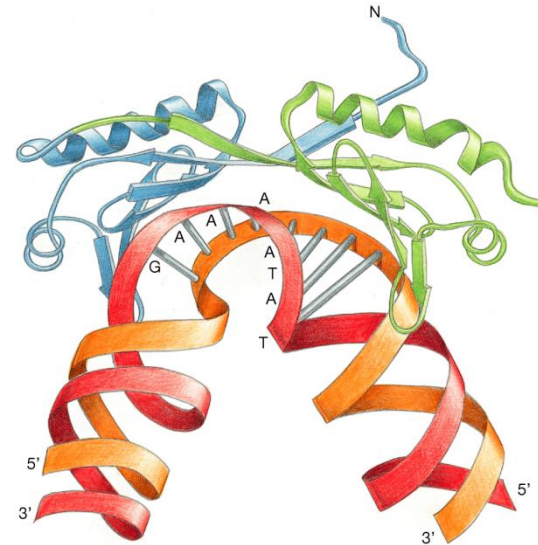
Le polimerasi eucariotiche, per poter cominciare a trascrivere hanno bisogno di **fattori generici di trascrizione**, che si legano con le polimerasi alle regioni promotrici

Le **proteine regolatrici dei geni** (repressori o attivatori) possono influenzare l'inizio della trascrizione pur essendo legate al DNA in posizione molto distante dal promotore

L'**inizio della trascrizione** negli eucarioti è necessariamente influenzata dall'organizzazione del DNA in **nucleosomi**, ovvero dalla compattezza della cromatina



Il fattore generico **TFIID** si lega ad una breve sequenza di DNA a doppio filamento ricca in T ed A (**TATA box**), posizionata circa 25 nucleotidi a monte del sito di inizio della trascrizione

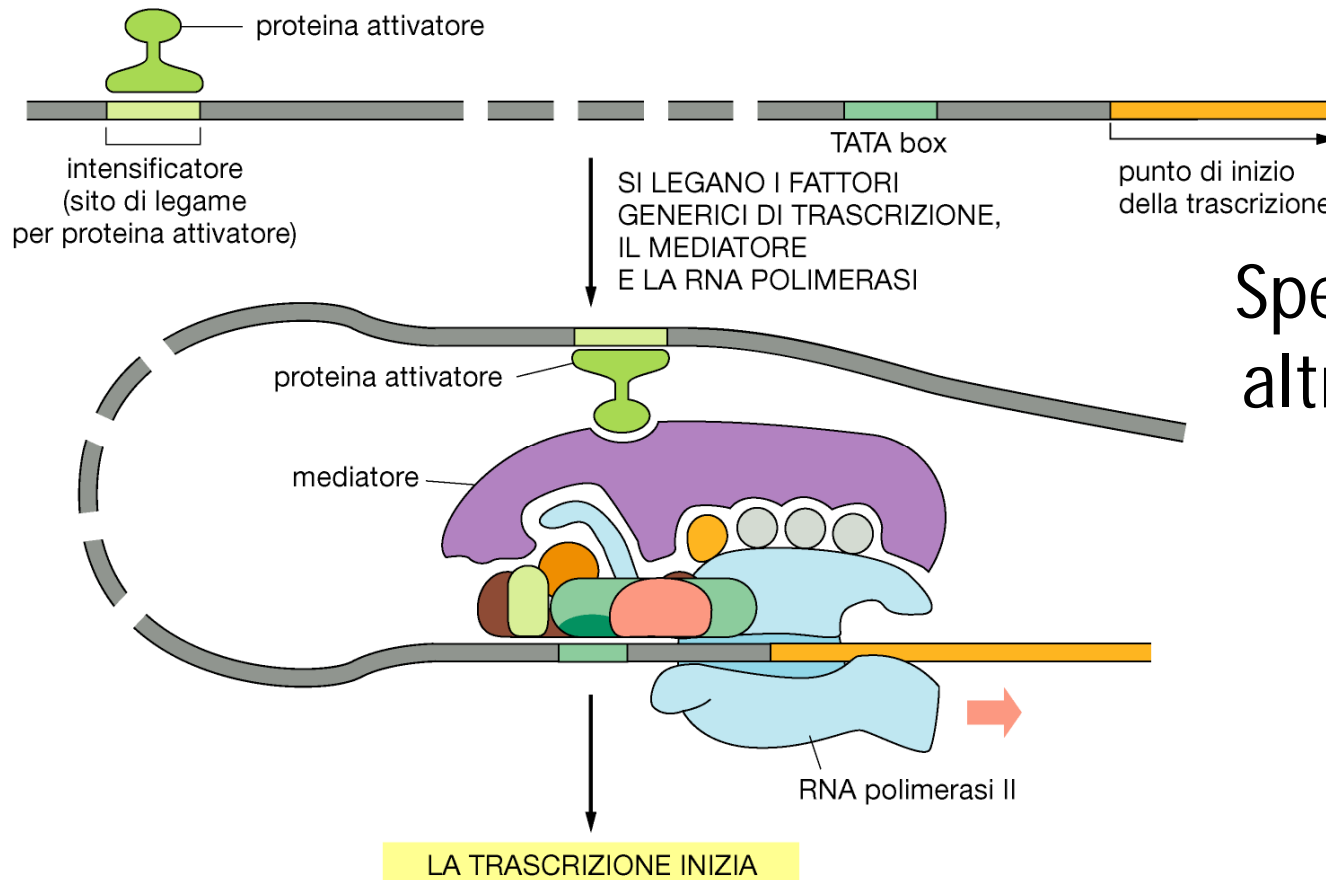


Quindi anche altri fattori si associano e la RNA polimerasi II, formando così il **complesso di inizio della trascrizione**

Il fattore generico di trascrizione **TFIIH** catalizza l'apporto di gruppi fosfato alla RNA polimerasi che può così sganciarsi dall'insieme dei fattori di trascrizione ed avviare la **trascrizione** vera e propria

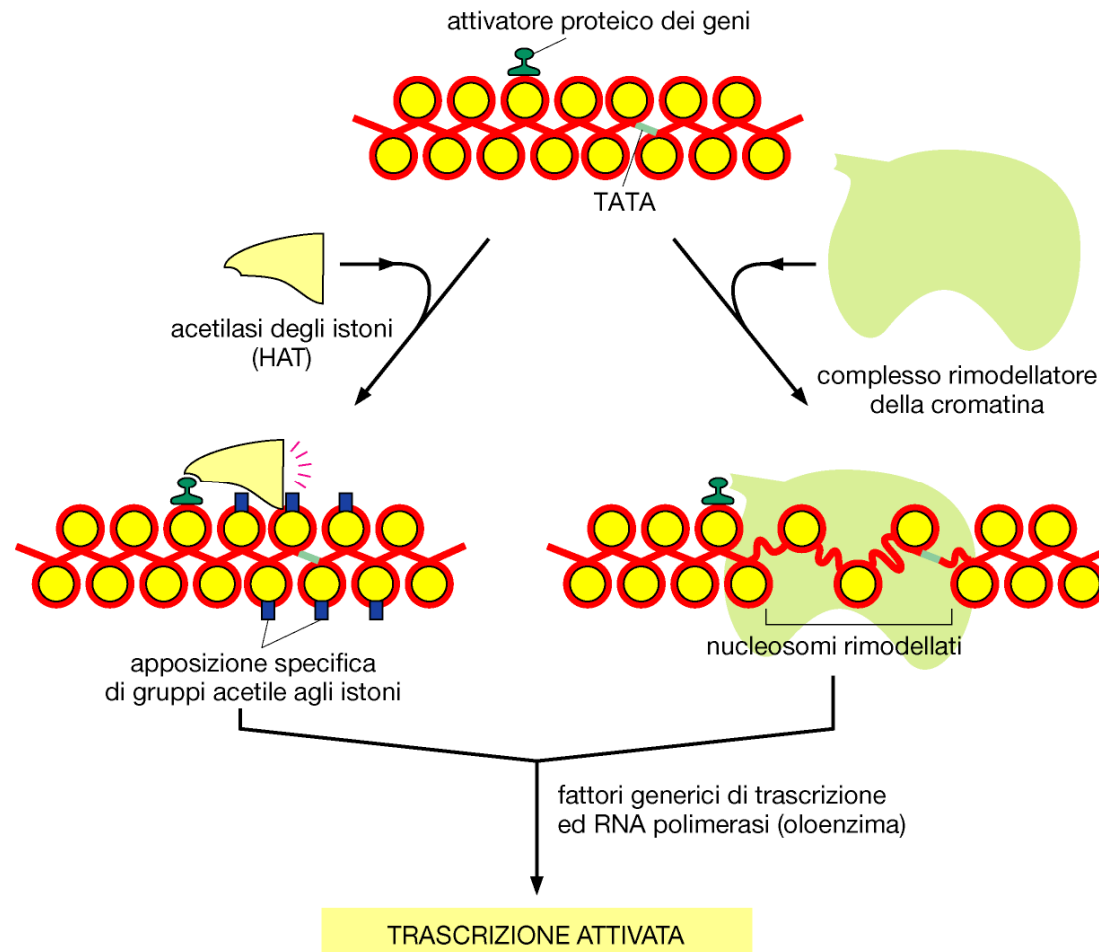
In vitro la RNA polimerasi, associata ai suoi fattori generici, dà inizio alla trascrizione ma nella cellula quasi tutti i promotori eucariotici richiedono anche **attivatori** per promuovere l'attacco della polimerasi e dei fattori di trascrizione al DNA

Tali attivatori sono detti **intensificatori** (enhancers)



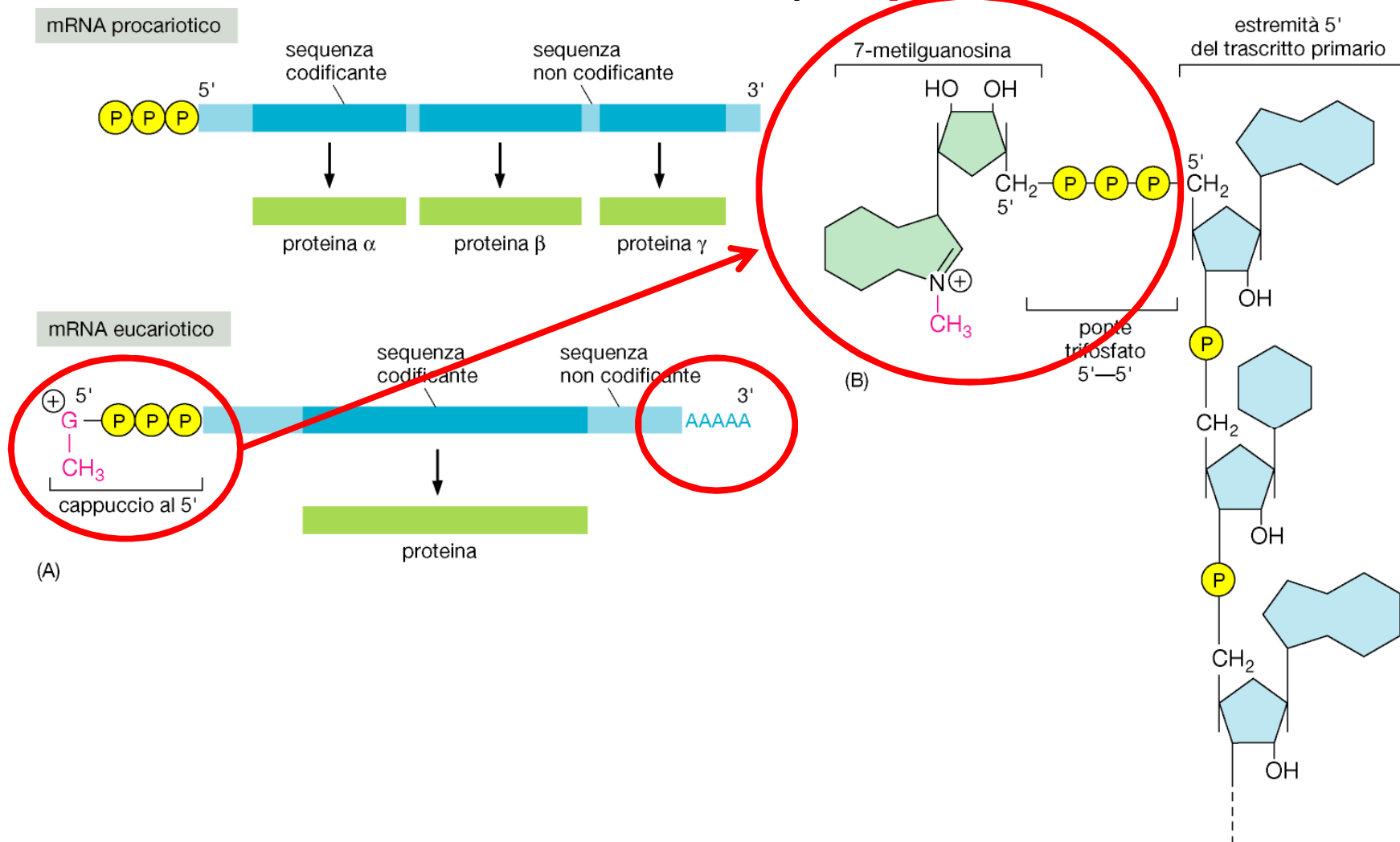
Spesso intervengono altre molecole come il complesso **mediatore**

L'inizio della trascrizione negli eucarioti deve tener conto del forte impacchettamento del DNA nella **cromatina**. Negli eucarioti gli attivatori e i repressori agiscono sulla struttura cromatinica per "accendere e spegnere" i geni. **Rimodellatori della cromatina** e **modificatori di istoni**

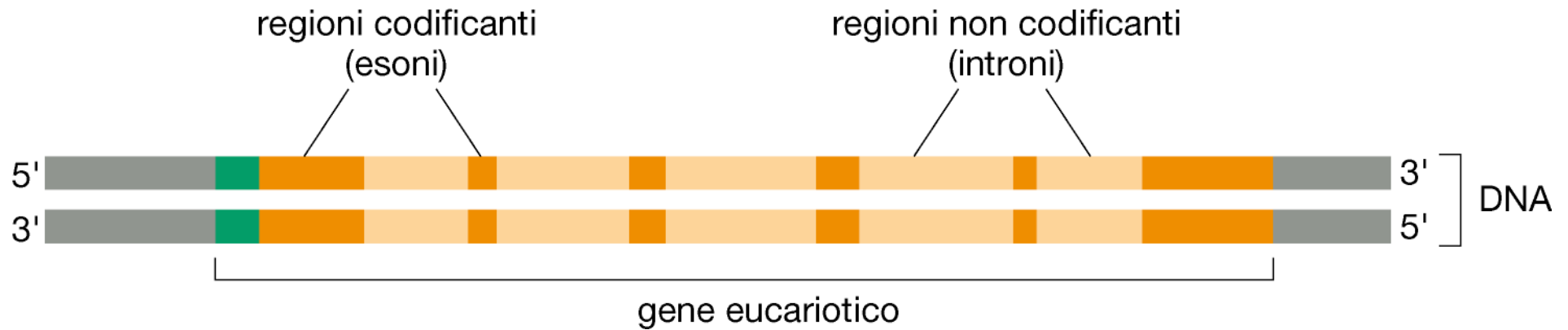
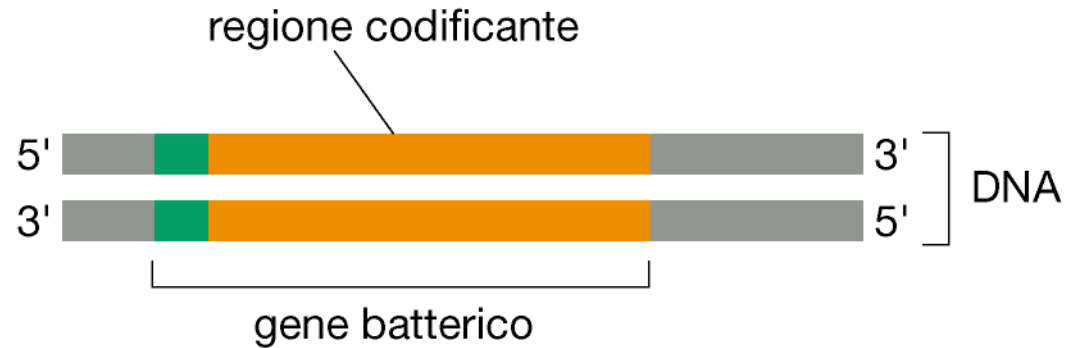


Gli **RNA** eucariotici sono trascritti nel nucleo dove subiscono anche un processo di **maturazione** (processing)

Gli mRNA vengono dotati di un **cappuccio** (capping) all'estremità 5' e di una "coda" per **poliadenilazione** al 3'



I **geni eucariotici** sono **interrotti** da sequenze non codificanti



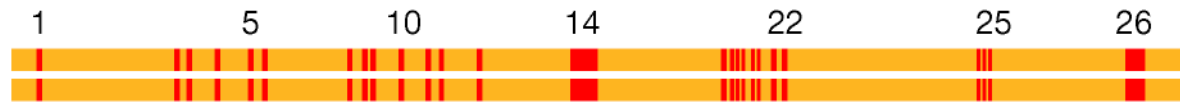
gene per la globina β umana



2000

(A) coppie di nucleotidi

gene per il Fattore VIII umano

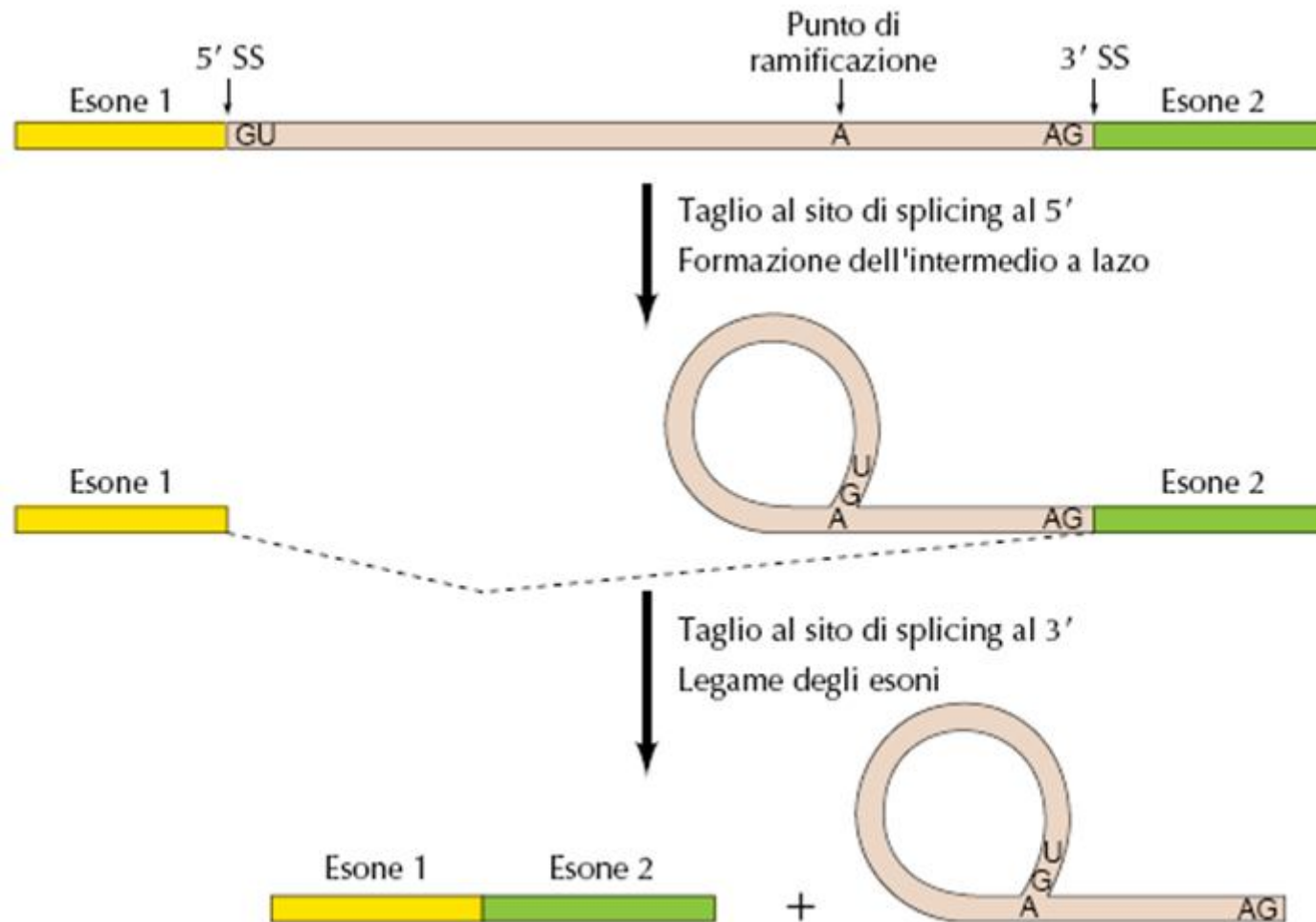


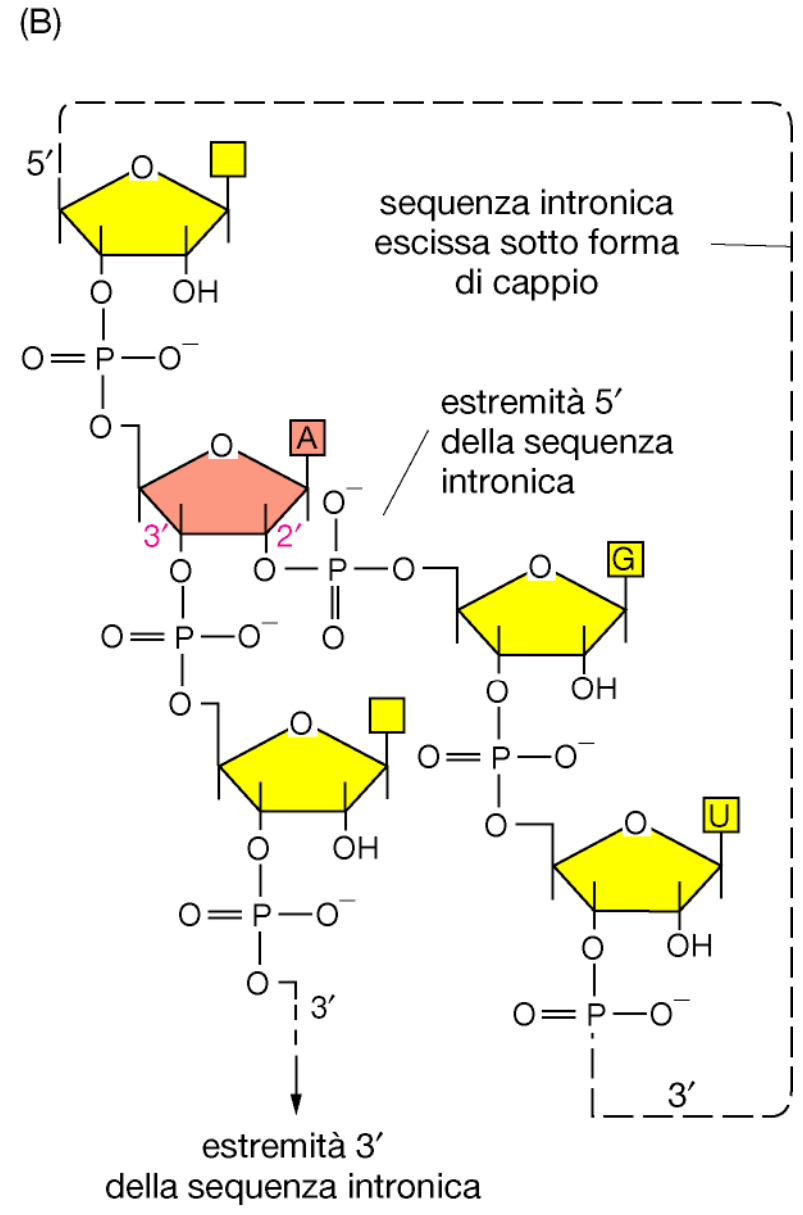
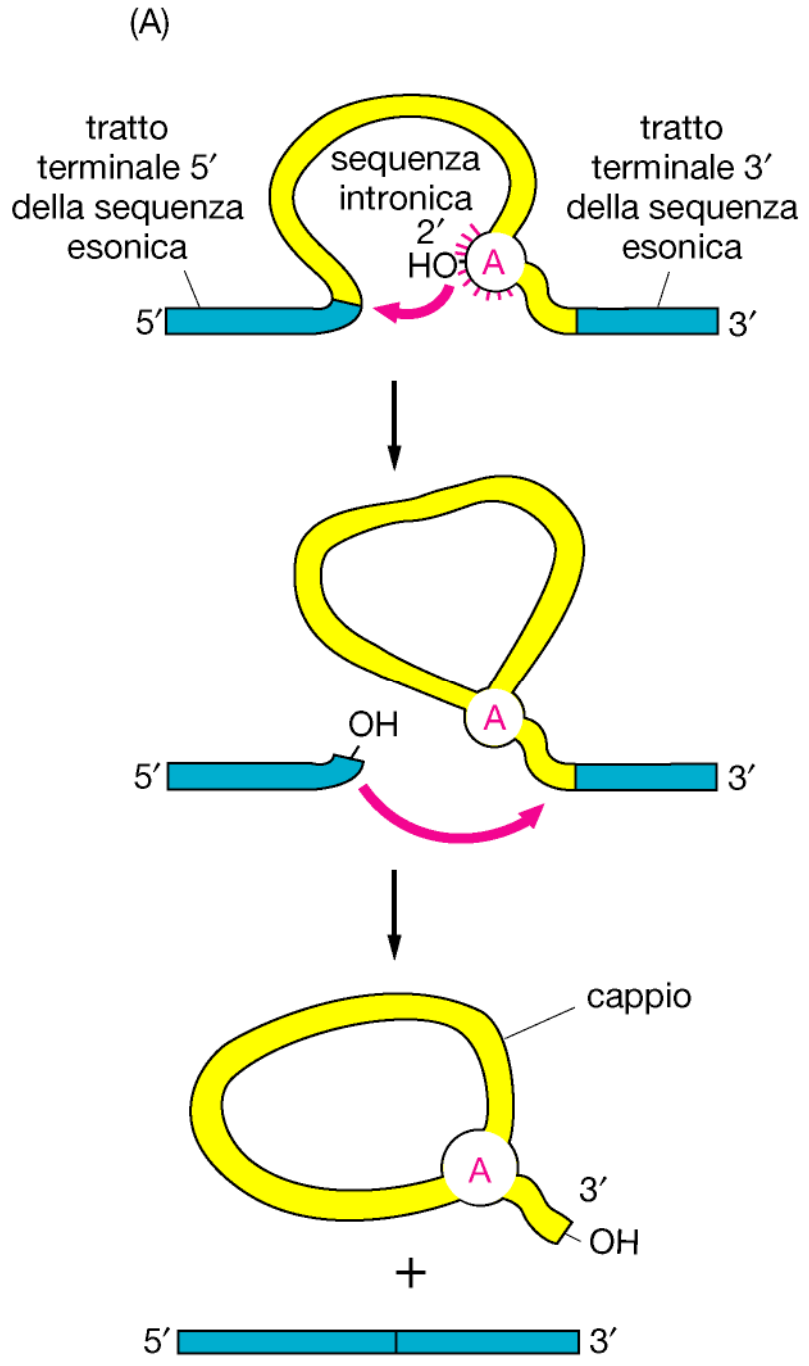
esoni

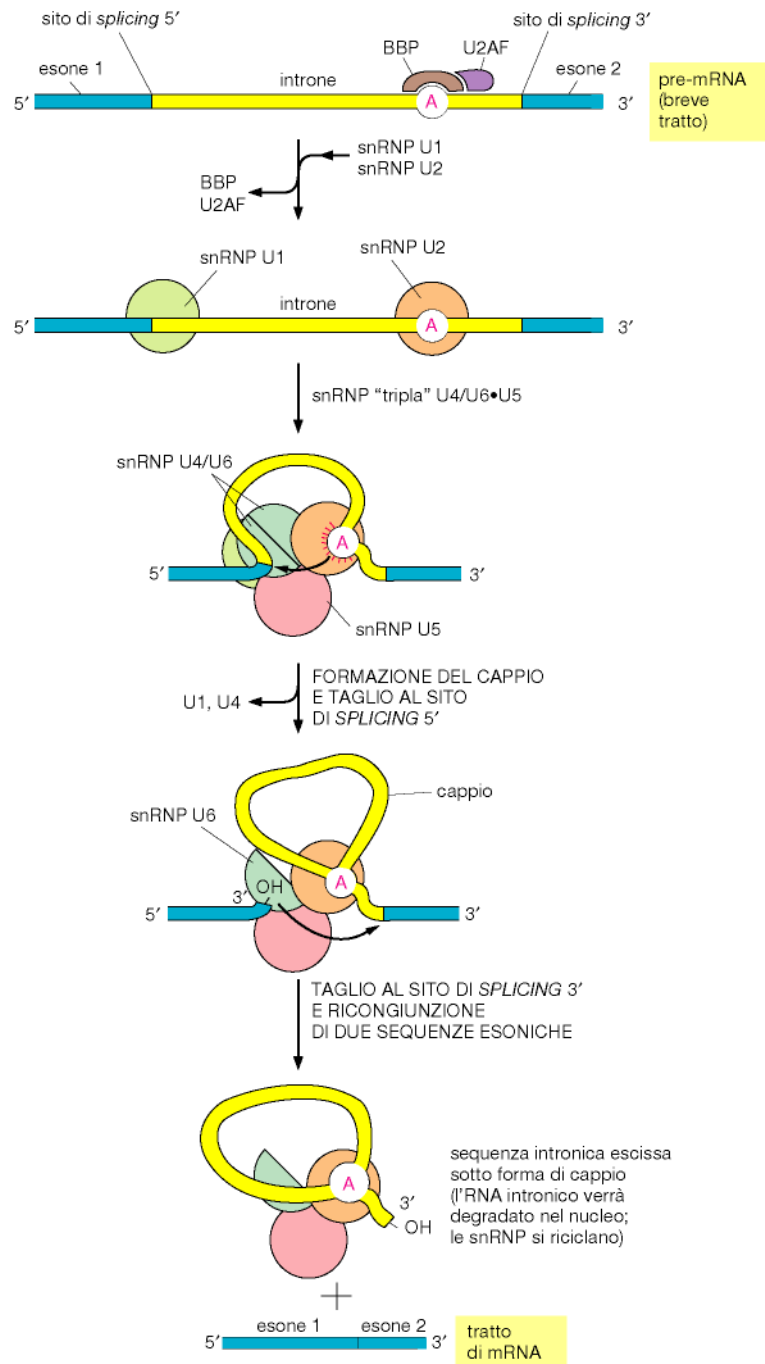
200 000 coppie di nucleotidi

(B)

Gli introni vengono rimossi dall'RNA con tagli e saldature (**splicing**)



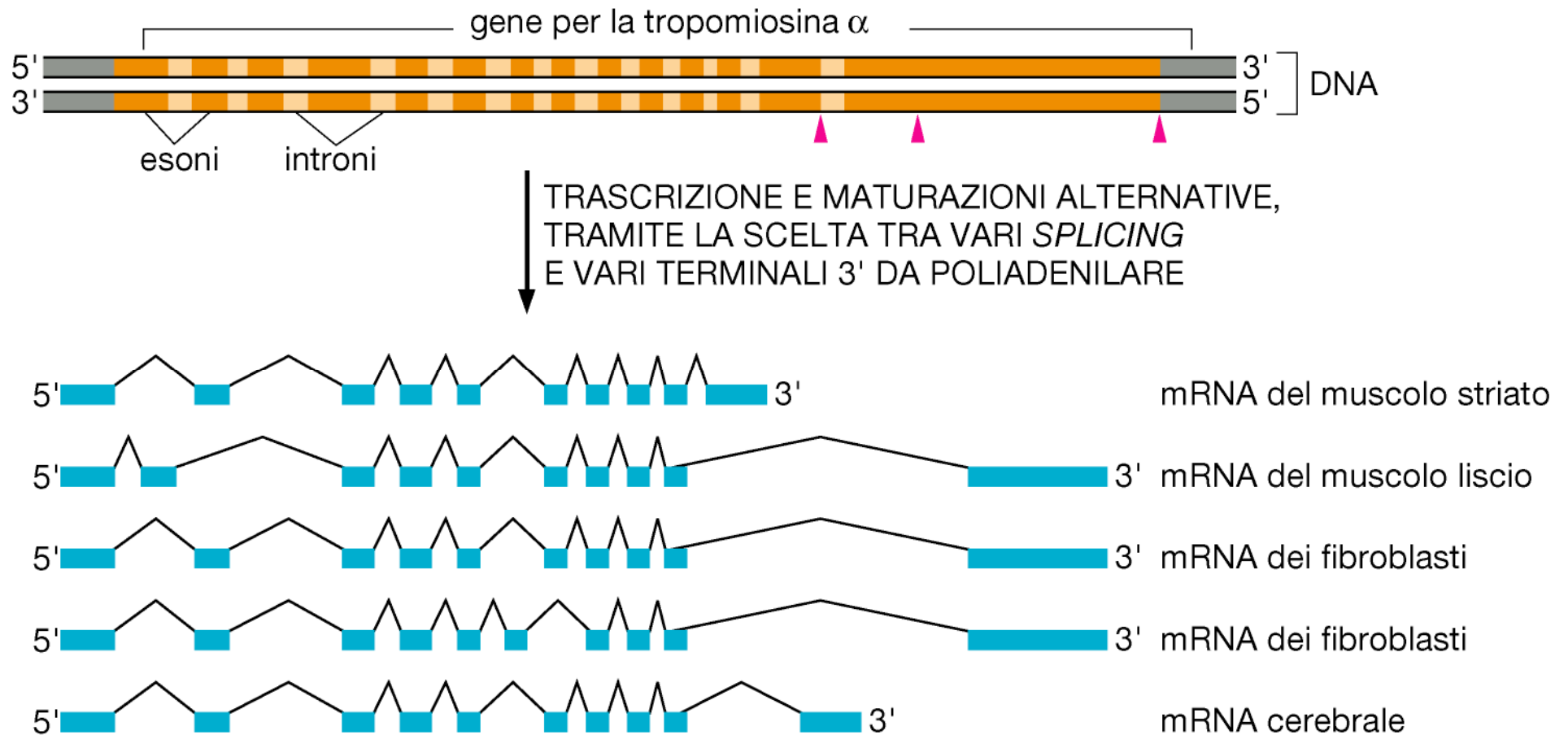




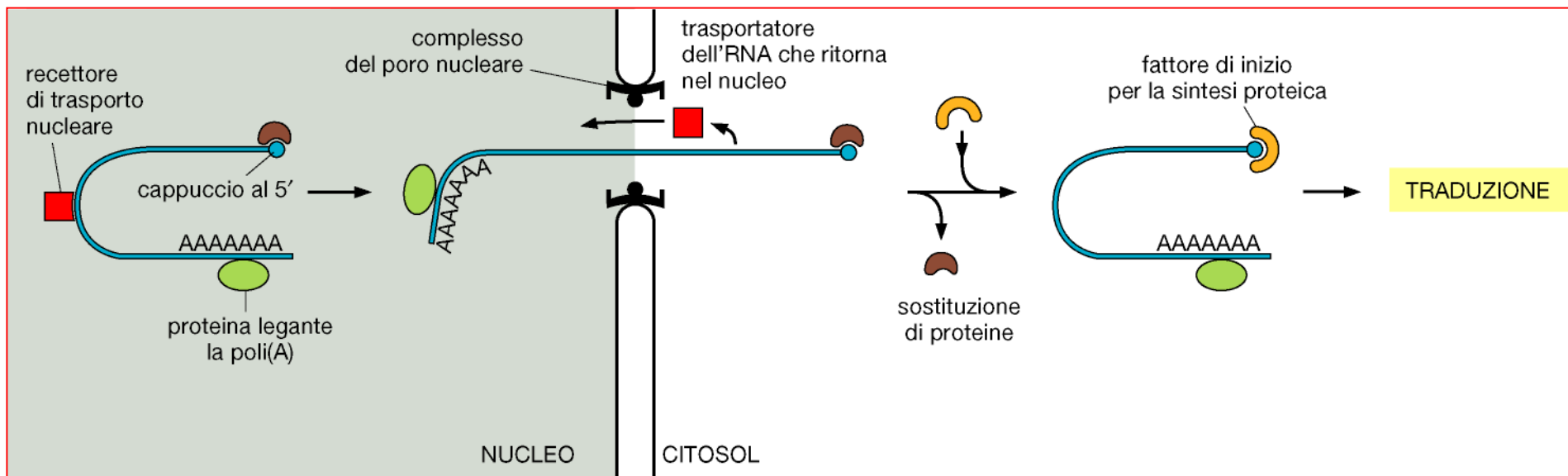
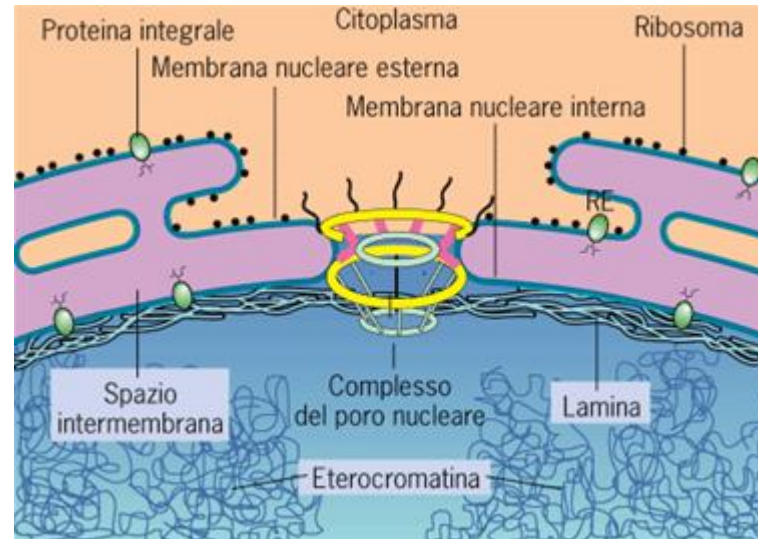
Piccoli RNA nucleari (**snRNA**) individuano il confine tra introni ed esoni, legano proteine per formare particelle ribonucleoproteiche nucleari piccole (**snRNP**)

Gli snRNP formano il corpo centrale dello **spliceosoma**, che provvede a tagliare gli introni e ricucire gli esoni

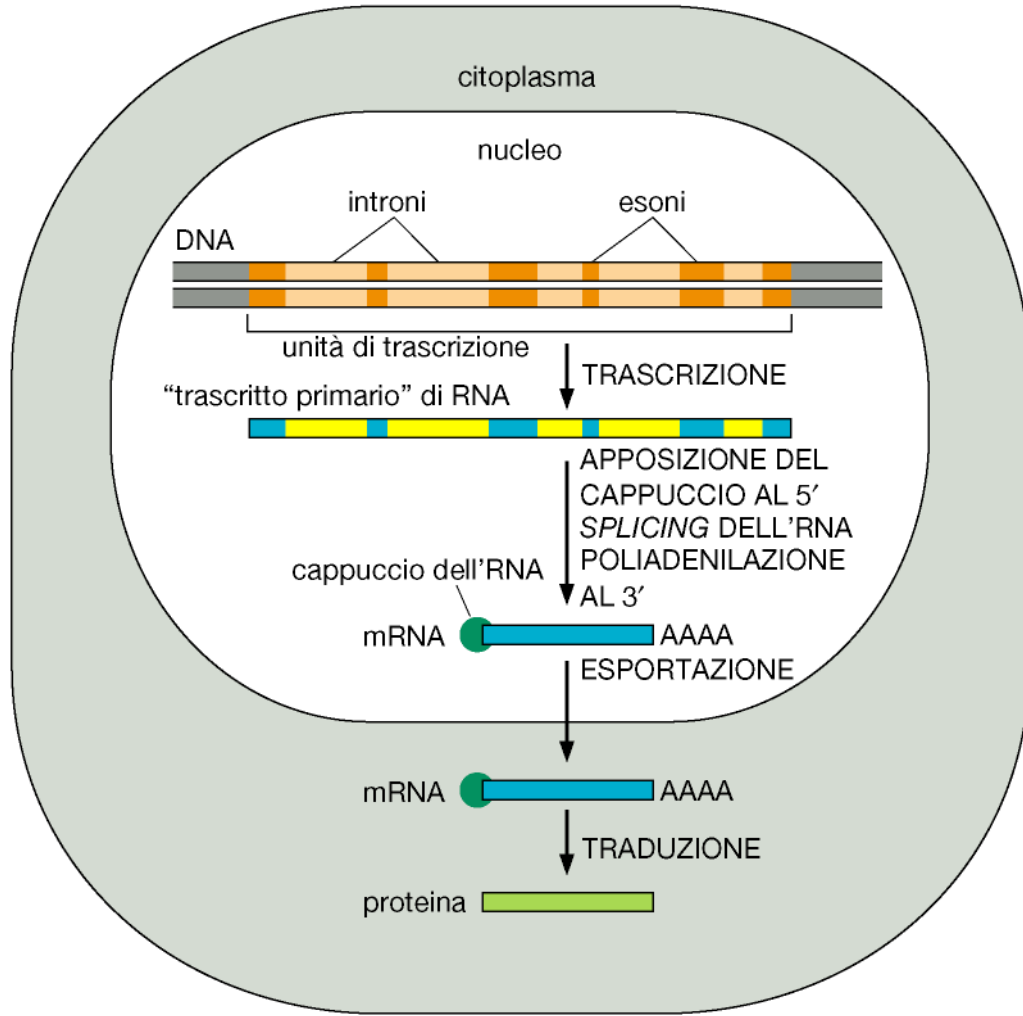
Splicing alternativo possono generare prodotti diversi di trascrizione a partire da uno stesso gene



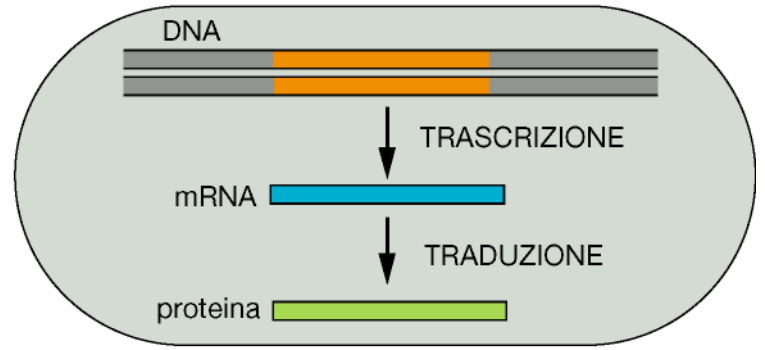
Gli mRNA eucariotici maturi vengono esportati selettivamente dal nucleo



(A) EUCARIOTI

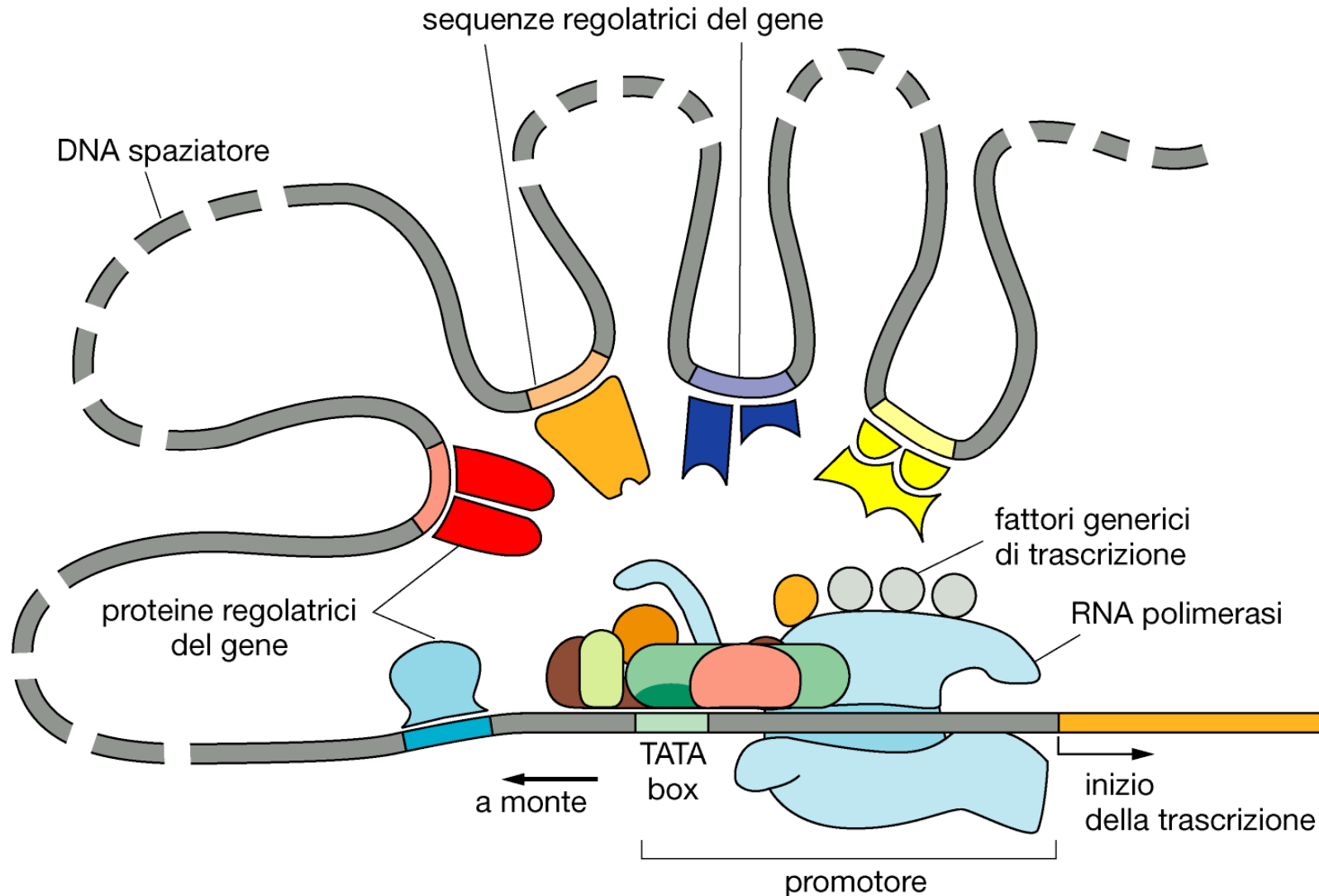


(B) PROCARIOTI

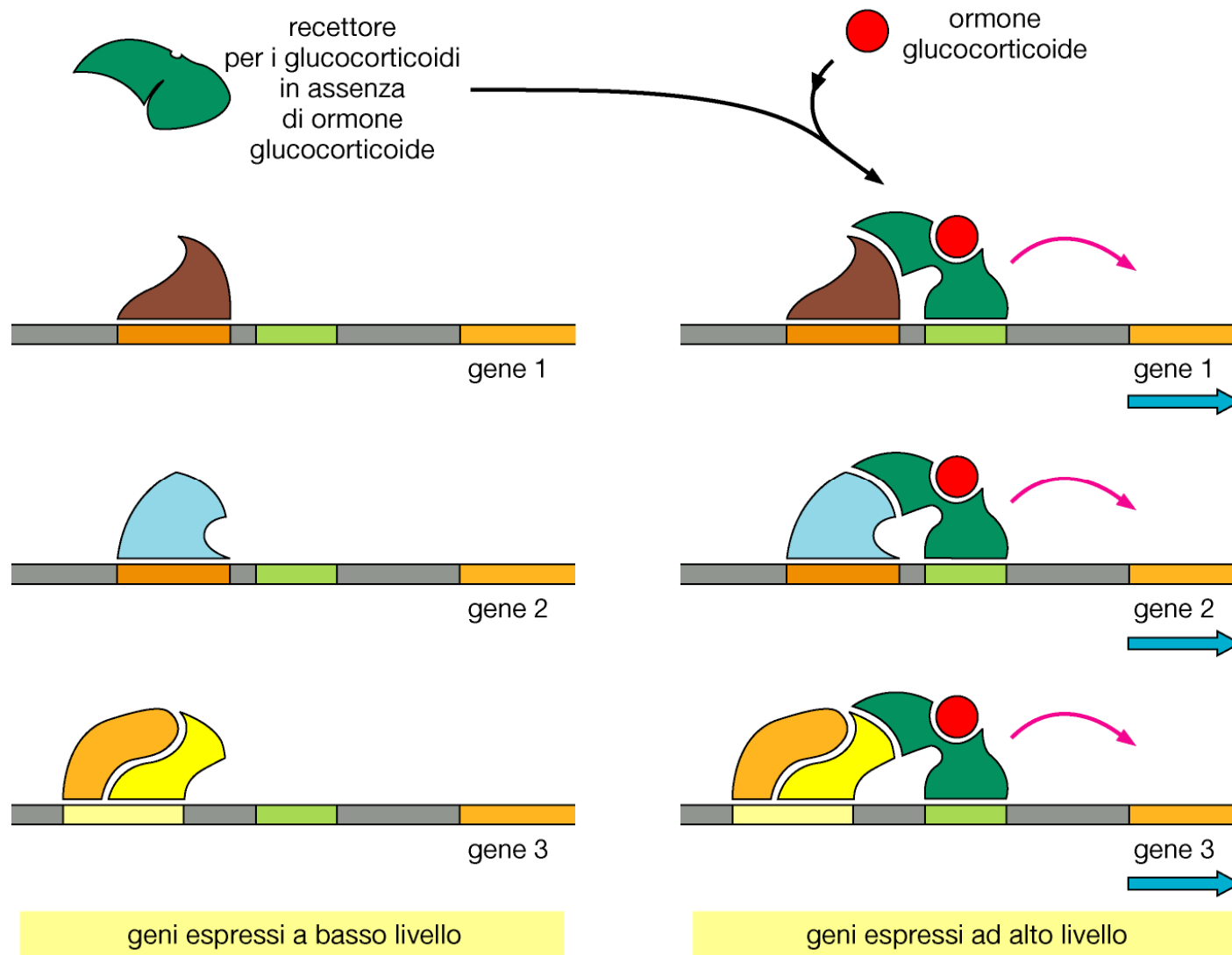


Qualcos'altro sulla regolazione della trascrizione

I geni eucariotici sono regolati da combinazioni di proteine
(**controllo combinatorio**)



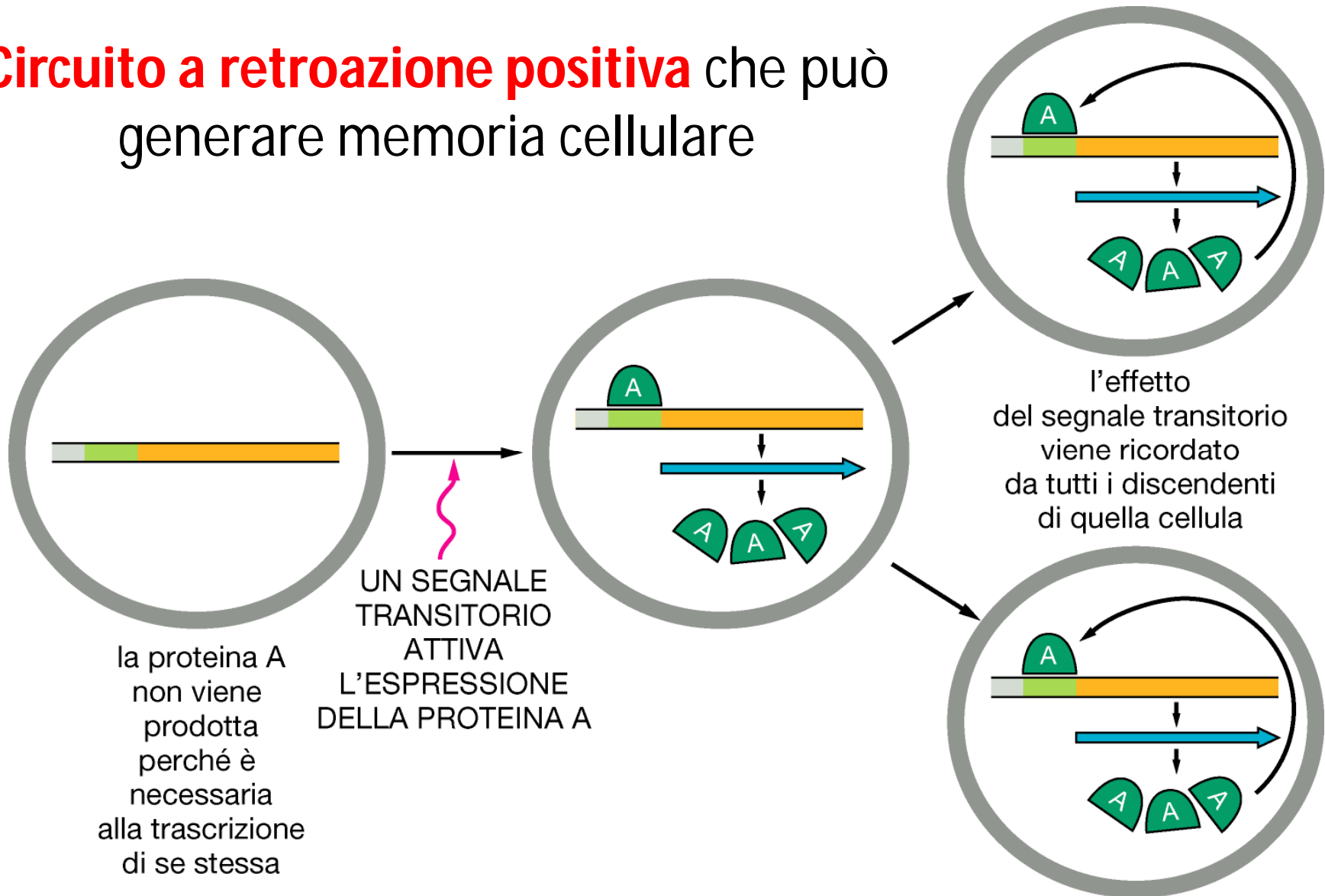
Una sola proteina può coordinare l'espressione di diversi geni



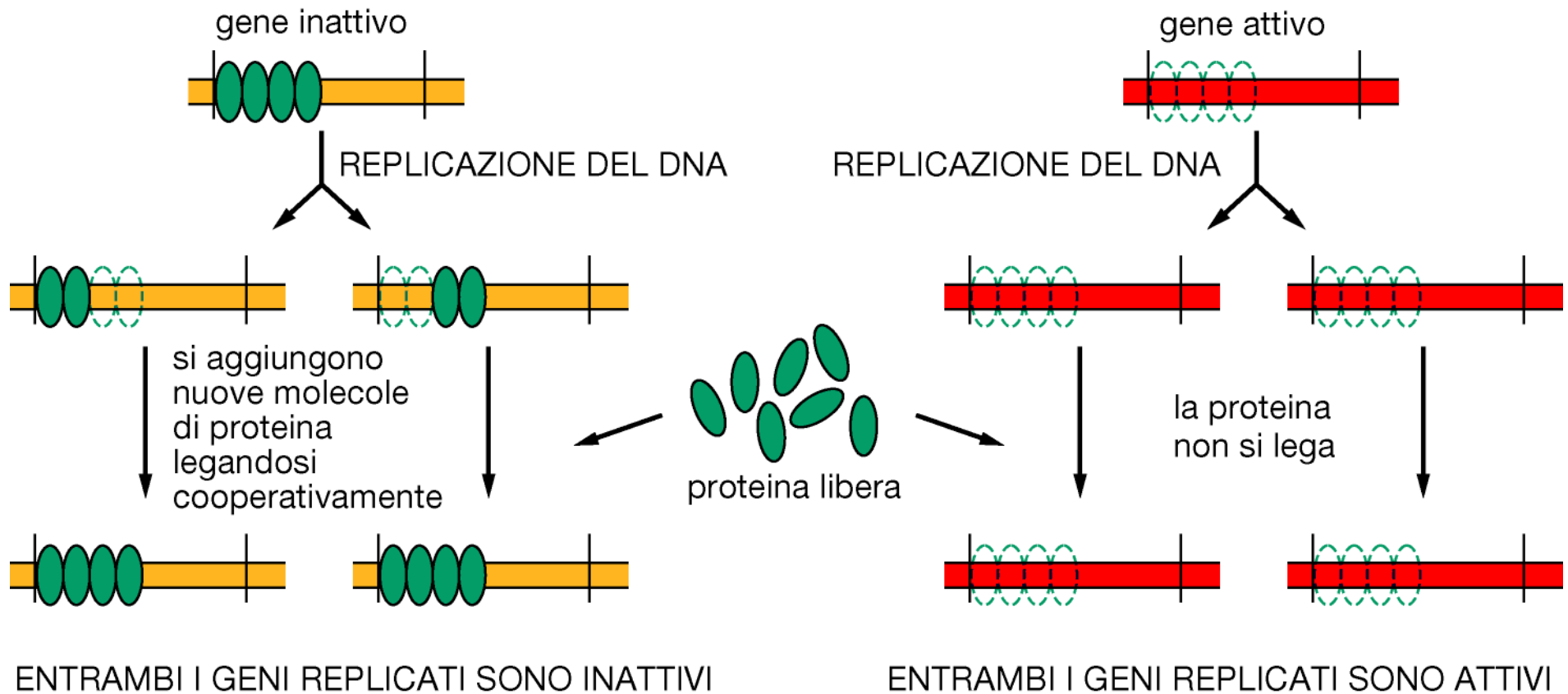
Cortisolo, si libera nell'organismo in caso di digiuno prolungato e di attività fisica intensa, inducendo il fegato a produrre glucosio

Le cellule figlie possono ricevere in eredità un quadro di espressione genica già stabilizzato

Circuito a retroazione positiva che può generare memoria cellulare



Lo stato strutturale della cromatina può passare da una generazione all'altra direttamente con la replicazione del DNA



Principali “tipi” di RNA

RNA messaggero (**mRNA**): porta l'informazione per la sintesi delle proteine

RNA ribosomali (**rRNA**): costituiscono insieme a specifiche proteine i macchinari su cui avviene la sintesi proteica

RNA transfer (**tRNA**): necessari per tradurre l'informazione contenuta nell'mRNA in proteine

Micro RNA (**miRNA**): regolano l'espressione genica

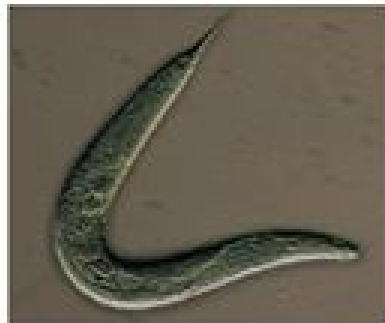
Piccoli RNA non codificanti sono coinvolti nella regolazione dell'espressione genica



(a)



(b)



(c)

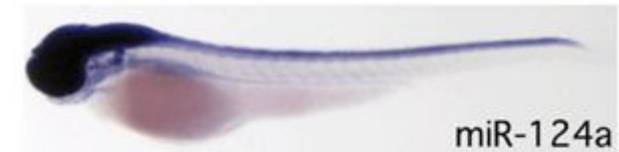
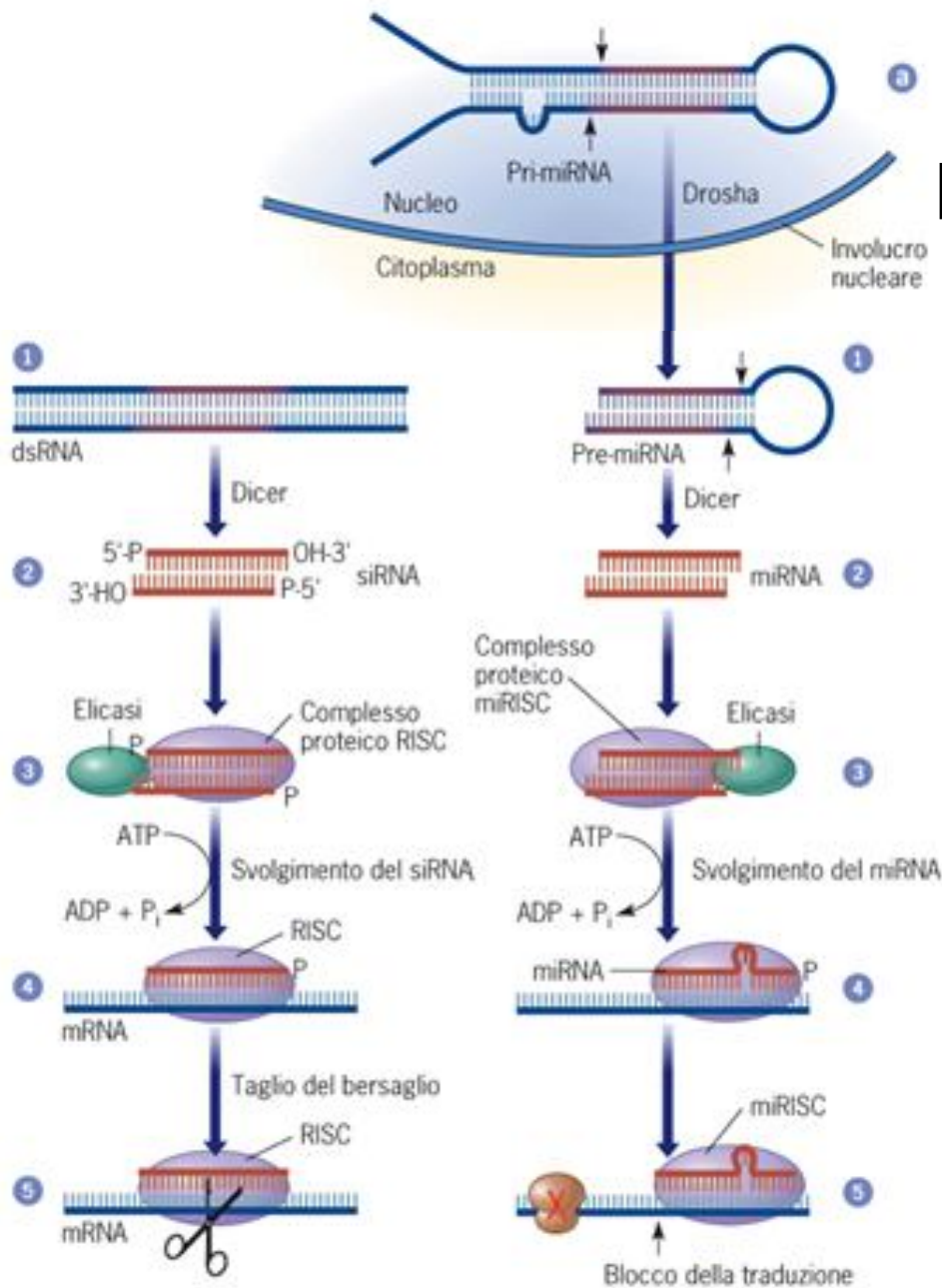
Interferenza dell'RNA (RNAi)

RNA a doppio filamento sono in grado di provocare la distruzione selettiva di mRNA aventi la stessa sequenza di quel RNA a doppio filamento

Piccoli RNA interferenti (small interfering RNA, si RNA)

Le piante e gli animali producono centinaia di piccolissimi RNA, detti **micro RNA (miRNA)**

miRNA specifici sono sintetizzati soltanto in determinati momenti dello sviluppo o in determinati tessuti



(a)



(b)



(c)