

Un linfocita ed un **neurone** nonostante abbiano lo stesso **DNA** hanno struttura, dimensioni e funzioni diverse. Ciò è dovuto al fatto che c'è una **regolazione dell'espressione genica** diversa fra i due tipi cellulari. Ricordiamo che i geni sono le unità funzionali del genoma, infatti un gene è quella sequenza di DNA che codifica per una **proteina** (RNA codificante), oppure per un **RNA** non codificante per proteine. Più del 90% dell'RNA è un RNA ribosomiale, segue l'RNA messaggero che è quello codificante (3-4%).

Gli RNA non codificanti

- **tRNA** che trasportano amminoacidi importanti per la sintesi proteica;
- **RNA dello splicing**;
- **miRNA**, capaci tramite appaiamento con specifici RNA messaggeri di inibire la loro traduzione. Sono infatti tra i più importanti regolatori dell'espressione genica tale che la loro alterazione è causa di una serie di patologie tra cui i tumori;
- "**Long non coding RNA**" che sono RNA con più di 200 nucleotidi ed hanno un ruolo importante nel **silenziamento dell'espressione di geni**

Quindi la presenza di diversi tipi cellulari con struttura e funzioni diverse è garantita da una regolazione differenziale dell'espressione genica. All'interno di cellule molto diverse ci saranno geni che codificano per proteine o in generale enzimi per processi metabolici comuni a tutti i tipi cellulari, ma poi in ogni tipo cellulare verranno sintetizzate proteine specifiche.

La regolazione dell'espressione genica

Detta anche espressione genica differenziale, garantisce che diversi tipi cellulari possano formarsi e possano avere funzioni diverse all'interno di un organismo multicellulare. Quindi grazie all'espressione sia di RNA codificanti che non codificanti si possono generare tipi cellulari diversi.

Come si regola l'espressione genica? A che livello?

I livelli su cui si può agire sono diversi:

1. **Livello trascrizionale**: è il primo livello di regolazione che stabilisce per ogni tipo cellulare quali geni devono essere attivati e quali spenti e in che misura, cioè quanto devono essere trascritti;
2. **Livello post-trascrizionale**: soprattutto se parliamo di RNA messaggero, questo subisce un processo di maturazione durante il quale viene aggiunto un CAP al

5' ed una coda di poli A al 3'. Quindi il livello post-trascrizionale consiste in una modifica dell'RNA dopo che è stato trascritto;

3. *Livello traduzionale;*
4. *Livello post-traduzionale*

La trascrizione

E' quel processo mediante il quale si ottiene la sintesi di RNA a partire da uno stampo di DNA. La trascrizione si regola attraverso elementi in Cis, che permettono di attivare o meno la trascrizione di un gene, ed elementi in Trans cioè elementi di natura proteica che possono favorire o inibire la trascrizione. Gli elementi in Cis sono **prossimali** (promotori che determinano il sito di inizio preciso della trascrizione) e **distali** (enhancer). I fattori in trans sono di due tipi: **generali**, proteine che legano sequenze più vicine al sito di inizio della trascrizione a livello dei promotori dei geni che devono essere trascritti; **specifici** se tipici di ciascun gene (si legano alle regioni distali del gene).

Quando parliamo di un gene lo possiamo vedere identificato in due blocchi diversi: uno è il *promotore* (la regione più a monte, è una sequenza che regola la trascrizione di quel gene specifico); l'altro è la *sequenza codificante* che codifica per quell'RNA messaggero o RNA non codificante. Quindi in un gene noi possiamo andare ad identificare delle sequenze a monte del gene (in Cis prossimali o promotori) e sequenze distali ancora più a monte (Cis distali o En-hancer). Ovviamente esistono sia fattori in cis che in trans che regolano la trascrizione.

Possiamo distinguerli in:

1. **Sequenze prossimali al promotore:** sono sequenze come TATA BOX o GC BOX che troviamo in quasi tutti i promotori che andiamo ad analizzare. Nelle regioni più prossimali di un gene che deve essere trascritto troviamo proprio queste sequenze su cui si legano i cosiddetti fattori trascrizionali generali. Questi facilitano il reclutamento dell'enzima per permettere l'inizio della trascrizione, quindi funzionano fondamentalmente da segnali per dire all'RNA Polimerasi che deve arrivare, di attaccarsi ed iniziare la trascrizione;
2. **Sequenze a monte:** fattori trascrizionali specifici.

A monte ci sono un numero considerevole di elementi di sequenza su cui si legano un numero incredibile di fattori diversi. Quest vuol dire che oltre ad avere delle sequenze prossimali comuni a molti geni, per poter regolare la trascrizione di uno

specifico gene rispetto ad un altro, ci sono tantissimi altri elementi di sequenza specifici di quel gene su cui si legano dei fattori proteici.

Succede quindi che questo gene ha le stesse sequenze promotrici in tutti i tipi cellulari, quindi come si fa a dire se quel gene deve essere più o meno attivo? Quello che fa la differenza non sono i fattori in Cis ma quelli in Trans: quindi in due tipi cellulari diversi la combinazione di tutti i fattori che si legano ai loro elementi in sequenza presenti più a monte va a determinare quanto quel gene si deve trascrivere o meno. Le sequenze a monte non sono tutte stimolanti, alcune infatti si legano a fattori inibitori.

Ricapitolando

Quindi a seconda del tipo cellulare avremo una combinazione di proteine che si legherà ai fattori trascrizionali che a loro volta si legheranno al promotore e decideranno la combinazione di proteine su questi elementi promotori, che deciderà se e quanto si dovrà attivare oppure se si dovrà spegnere quel gene. È la combinazione dei fattori trascrizionali che determina se e quanto un gene si debba attivare o meno.

L'importanza delle condizioni ambientali

Per esempio GRE è un elemento di risposta ai glucocorticoidi, cioè se nell'ambiente circostante è presente cortisolo questo può entrare nella cellula, legarsi al recettore dei glucocorticoidi, trasferirsi nel nucleo, attaccarsi a questi elementi di risposta e stimolare la trascrizione di alcuni geni. Questo vuol dire che il gene è lo stesso in tutti e due i tipi cellulari ma quello che cambia è la combinazione di fattori insieme all'ambiente circostante.

Tutti questi fattori creano quindi un ambiente che sarà più o meno favorevole per il reclutamento dell'[RNA polimerasi](#) o per inibire il suo legame, e quindi favorirà la trascrizione o meno.

Elementi in Trans

Sono fattori trascrizionali che hanno segmenti che si possono legare al DNA, in particolare alle sequenze promotrici, attraverso specifici domini, col compito di stimolare o inibire il legame con l'RNA Polimerasi. Oltre alle normali sequenze promotrici dei vari geni esistono altri tipi di elementi di sequenza sparsi nel nostro genoma che possono stimolare o inibire l'espressione di altri geni. Gli Enhancer, elementi di sequenza che stimolano la trascrizione dei geni, possono essere presenti a monte o a valle.

Il funzionamento degli elementi enhancer

Sono elementi di sequenza distali su cui si legano proteine attivatrici che stimolano la trascrizione. Il DNA, grazie a specifiche proteine che modificano la sua struttura, si può piegare a formare delle anse tale che le proteine legate sull'Enhancer possano stimolare l'inizio della trascrizione più a valle. Quindi gli elementi Enhancer distali si legano a dei fattori che quando si lega il DNA si trovano giustapposti al sito di inizio della trascrizione.

Gli Enhancer possono stimolare la trascrizione con varie modalità: o l'enhancer si lega all'attivatore che poi interagisce con dei mediatori coattivatori legati sul promotore e ciò favorisce il reclutamento dell'RNA polimerasi oppure si può modificare lo stato della cromatina a livello locale.

Questo perché? Le porzioni N-terminali degli istoni possono essere modificate post-traduzionalmente con l'aggiunta di gruppi chimici che possono modificare la cromatina, compattandola o rilassandola.

Ovviamente queste modificazioni nelle regioni dei promotori determinano inibizione, se compattata, o trascrizione, se rilassata. Esistono infatti una serie di enzimi (istone acetil-trasferasi, HAT) capaci di aggiungere questi gruppi alle code degli istoni favorendo il compattamento: l'acetilazione delle code di istoni stimola il rilassamento della cromatina. I meccanismi di deacetilazione (istone deacetilasi HDAC) degli istoni hanno effetto opposto, cioè compattano la cromatina. Altre modificazioni come metilazioni di specifici residui di Lys a livello degli istoni possono modificare il livello di compattazione aumentandolo.

Controllo Post-Trascrizionale o maturazione dell'mRNA

Una volta che l'RNA è stato prodotto subisce diversi processi di maturazione. Parlando degli RNA messaggeri, uno degli eventi oltre alla aggiunta del CAP e della coda di Poli A, è lo **splicing**. I geni che codificano per le proteine vengono trascritti negli eucarioti dall'RNA polimerasi 2, nello specifico si trascrive per un trascritto primario che contiene sequenze esoniche (codificano per le proteine) ed introniche (quelle da eliminare).

Nel nucleo avviene lo splicing attraverso complessi glicoproteici snRNP insieme a proteine che legano queste sequenze di giunzione tra esoni e introni per rimuovere gli introni in modo da originare così l'RNA messaggero maturo. Solo a questo punto, dunque a maturazione ultimata, può passare nel citoplasma dove diventerà substrato dei **ribosomi** per dar vita al processo di traduzione e quindi sintesi proteica. Lo splicing descritto finora è quello canonico, ma esistono anche forme

alternative, cioè splicing in diversi tipi cellulari che possono dar vita a RNA messaggeri maturati diversamente e che quindi possono dar vita ad isoforme della stessa proteina.

- Può capitare che un introne venga mantenuto all'interno dell'RNA messaggero, diventa quindi una sequenza codificante, ed una volta tradotta da vita ad una proteina diversa rispetto a quella "wild tipe";
- Altri tipi di splicing alternativo sono quelli che portano al cosiddetto "**exons skipping**" ovvero un esone viene saltato e quindi si da vita ad un mRNA diverso e quindi una proteina diversa da quella "wild tipe". Può essere saltato il primo, il secondo o il terzo esone ecc

Sono varie combinazioni che sono regolate dalla presenza di alcune proteine che coprono o scoprono determinati siti di splicing, favorendo quindi lo splicing alternativo. Questi fattori che permettono lo splicing alternativo sono differentemente espressi nei vari tipi cellulari, quindi vuol dire che in un tipo cellulare non avverrà quello alternativo mentre in un altro si potrà avere uno splicing alternativo diverso e quindi una isoforma diversa della proteina.

Il controllo della stabilità e modificazione dell'RNA (altre modificazioni)

A secondo della cellula, ci possono essere delle proteine che riconoscono segnali presenti sull'RNA che fanno sì che quell'RNA abbia una localizzazione diversa da quella "normale".

Inoltre l'RNA può essere modificato post-trascrizionalmente: vuol dire che esistono enzimi capaci di cambiare la sequenza dell'RNA dopo la trascrizione. Una famiglia di questi enzimi sono le ADA, queste riconoscono gli RNA a doppio filamento dell'RNA bersaglio, si legano e deaminano l'Adenosina in Inosina; questa viene riconosciuta dall'apparato traduzionale come se fosse una Guanosina. Si può agire anche sulla stabilità dell'RNA messaggero, ad esempio tramite poliadenilazione.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <https://www.biopills.net/articoli/ripassiamo-aiuto-studio/biologia-molecolare/regolazione-dell-espressione-genica/>