LA REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA

La regolazione genica nei Procarioti

Il cromosoma dei Procarioti

Il cromosoma procariote è formato da una **catena continua** (circolare) di DNA a doppio filamento dello spessore di solo 2 nanometri di diametro; in *Escherichia coli* esso contiene quasi 4,7 milioni di coppie di basi azotate ed è lungo più di 1 millimetro se completamente svolto. La stessa cellula batterica è lunga meno di 2 micrometri, circa 1/500 della lunghezza del suo cromosoma. All'interno della cellula il cromosoma è compattato in una zona di forma irregolare detta *nucleoide*.

Per un organismo procariote (un batterio) gli unici valori selettivi positivi sono la capacità di crescere e di riprodursi il più rapidamente possibile nell'ambiente in cui l'organismo si trova e la capacità di sopravvivere per lunghi periodi in uno stato di latenza in caso di condizioni ambientali sfavorevoli.
Il genoma batterico comprende due tipi di geni:

- **geni costitutivi** o **strutturali**: codificano per proteine **indispensabili** per la sopravvivenza (come gli enzimi della glicolisi o alcune proteine di membrana) e che quindi sono sempre presenti La trascrizione di questi geni è **continua, ma con frequenza modulata** in funzione del fabbisogno cellulare e del ruolo svolto dalle diverse proteine. Un numero minore di questi geni (**geni adattativi**) codificano per proteine per lo più enzimatiche, richieste solo in situazioni specifiche e non abituali. La loro trascrizione pertanto è **saltuaria** e di durata limitata nel tempo: infatti, nell'economia della cellula sarebbe inopportuno trascriverli di continuo.
- **geni regolatori**: codificano per proteine la cui funzione è regolare l'espressione di altri geni.

L'operone

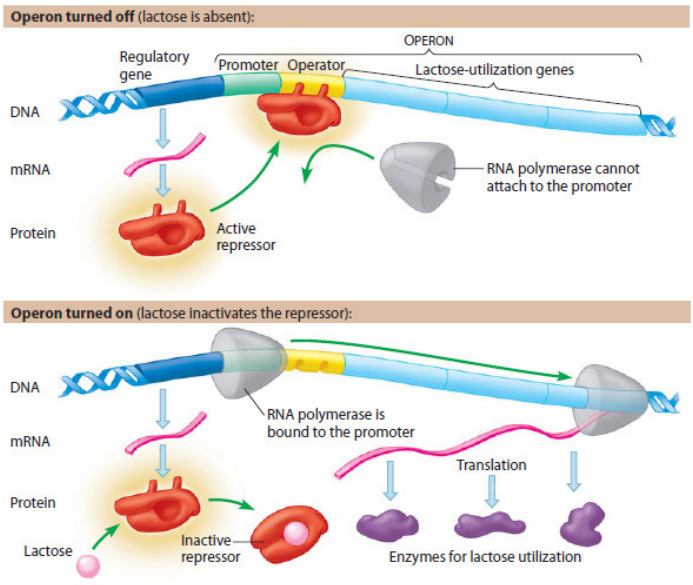
Nei batteri il controllo dell'espressione genica ha soprattutto lo scopo di rispondere rapidamente ai cambiamenti ambientali. I batteri, infatti, riescono ad adattare il proprio metabolismo a variazioni improvvise dell'ambiente circostante attivando o disattivando geni strutturali ben precisi. Questa capacità consente ai Procarioti di risparmiare energia evitando di produrre molecole che risultano inutili in un particolare ambiente e in un particolare momento.

Benché il controllo della sintesi proteica possa teoricamente avvenire in diversi momenti del processo di sintesi, nei Procarioti esso si verifica prevalentemente **a livello della trascrizione**. Il controllo prevede interazioni fra l'ambiente chimico della cellula e particolari proteine di regolazione. Queste proteine possono agire sia da controllo negativo, impedendo la trascrizione dell'mRNA, sia da controllo positivo, favorendone la trascrizione.

Le nostre attuali conoscenze sulla regolazione della trascrizione nei Procarioti si basano su un modello, noto come **modello dell'operone**, proposto alcuni anni fa dagli scienziati francesi Francois Jacob e Jacques Monod.

Il termine "**operone**" indica un **gruppo di geni adiacenti e coordinati** che hanno in comune sia il promotore sia le sequenze regolatrici.

L'operone viene trascritto tutto in blocco: si forma così un solo mRNA che possiede numerosi segnali di inizio e di fine per delimitare i messaggi relativi alle diverse proteine.
Secondo questo modello, un **operone** comprende il **promotore**, il sito a cui si lega inizialmente il complesso enzimatico dell'RNA-polimerasi per procedere alla trascrizione, uno o più **geni strutturali** per la sintesi degli enzimi e un'altra sequenza di DNA nota come **operatore**. L'operatore è una sequenza di nucleotidi posta fra il gene promotore e i geni, o il gene, strutturali. La trascrizione dei geni strutturali è controllata dall'attività di un altro gene ancora, il **regolatore**, che può trovarsi in qualsiasi punto del cromosoma batterico. Questo gene codifica per una proteina, detta **repressore**, che si lega all'operatore. Quando un repressore è legato all'operatore ostacola il **promotore**; di conseguenza, la RNA-polimerasi non può legarsi alla molecola di DNA o, se si lega, non può dare inizio ai suoi spostamenti lungo la molecola. In entrambi i casi il risultato è lo stesso: non si verifica la trascrizione dell'mRNA. Invece, se viene rimosso il repressore, la trascrizione può iniziare.



Nel caso specifico dell'**operone lac**, l'utilizzazione del lattosio prevede la presenza nella cellula batterica di *tre enzimi diversi*. I geni che codificano per questi tre enzimi (Z, Y, A) sono allineati e producono proteine correlate dal punto di vista funzionale. La proteina che funge da repressore ha *due* siti di legame: con uno si lega all'operatore, con l'altro al lattosio. Quando al repressore, legato all'operatore, si unisce una molecola di lattosio, il repressore cambia forma e,

come una molletta per la biancheria che venga premuta tra le dita, si apre e si stacca dall'operatore; di conseguenza, l'RNA-polimerasi può accedere al promotore e dare inizio alla trascrizione dei geni che codificano gli enzimi: il lattosio può quindi essere metabolizzato. Quando tutto il lattosio presente nella cellula batterica è stato demolito, la molecola del repressore riprende la forma originaria e si lega nuovamente all'operatore, disattivando così la trascrizione dei geni. Il lattosio per la sua azione è detto **induttore**.
Attualmente in *E. coli* sono stati identificati circa 75 differenti operoni che comprendono 260 geni strutturali.

Regolazione dell'espressione genica negli Eucarioti

Il Cromosoma eucariote

I meccanismi di controllo delle cellule Eucarioti sono più numerosi e complessi rispetto a quelli dei Procarioti. Negli Eucarioti, a seconda che sia un organismo unicellulare o un elemento di un insieme pluricellulare, a seconda della sua eventuale specializzazione (nei pluricellulari), a seconda dell'età e dell'ambiente in cui vive e, infine, a seconda dei segnali extracellulari che riceve, esprimerà determinati geni e ne manterrà silenti altri.
Nel patrimonio genetico delle cellule eucariote, rispetto a quelle procariote, vi è:

1. una ben **maggiore quantità** di DNA;
2. una **divisione in compartimenti**;
3. una **discontinuità nei geni**;
4. un gran numero di segmenti di **DNA ripetuti**, buona parte dei quali privi di qualsiasi apparente funzione (**DNA non codificante**);
5. una **complessità** ben maggiore sia nell'organizzazione delle sequenze di DNA che codificano per le proteine sia nel controllo della loro espressione.

Quantità di DNA

Rispetto ai Procarioti, gli Eucarioti, nella maggior parte pluricellulari, hanno un'enorme quantità di DNA, perché possiedono cellule specializzate per forma e funzioni, che devono comunicare tra loro e differenziarsi durante lo sviluppo. Tuttavia le dimensioni del genoma *non sono correlate* in modo lineare *alla complessità dei rispettivi organismi,* come avverrebbe invece se il DNA fosse formato unicamente da geni codificanti. Questo è giustificato dalla particolare abbondanza di DNA non codificante, presente in tutti gli Eucarioti. Quest'ultimo è molto abbondante anche nell'uomo costituendo il 98% del suo patrimonio ereditario; di conseguenza, il DNA codificante equivale soltanto al 2%. Si è potuto constatare che l'uomo possiede un numero di geni uguale a quello del topo. Si tratta di differenze *non sostanziali:* le funzioni metaboliche essenziali (divisione cellulare, trascrizione e traduzione del DNA), messe a punto già dai batteri, nel corso dell'evoluzione si sono rivelate così efficienti da rendere superflue altre "invenzioni", per cui la specie umana le ha ereditate adattandone i particolari alle maggiori esigenze del proprio insieme cellulare.
Le differenze tra gli organismi sono dunque legate al grado di complessità della regolazione genica.

Divisione in compartimenti

Un'altra importante differenza è che negli Eucarioti, al contrario che nei Procarioti, trascrizione e traduzione sono separate nel tempo e nello spazio. Dopo che nel nucleo la trascrizione è terminata, i trascritti di mRNA vengono ampiamente modificati prima di essere trasportati nel citoplasma, dove avviene la traduzione, mentre nei Procarioti i due processi possono procedere contemporaneamente.

Geni discontinui

Mentre nei Procarioti i geni sono costituiti da segmenti continui di DNA, ognuno portatore del messaggio per codificare una sola proteina, negli Eucarioti si trovano **geni discontinui**, costituiti cioè da un mosaico di sequenze, alcune delle quali vengono espresse, cioè codificano gli amminoacidi delle proteine corrispondenti, mentre altre non vengono espresse: sono cioè semplici sequenze che "interrompono il discorso" del gene.

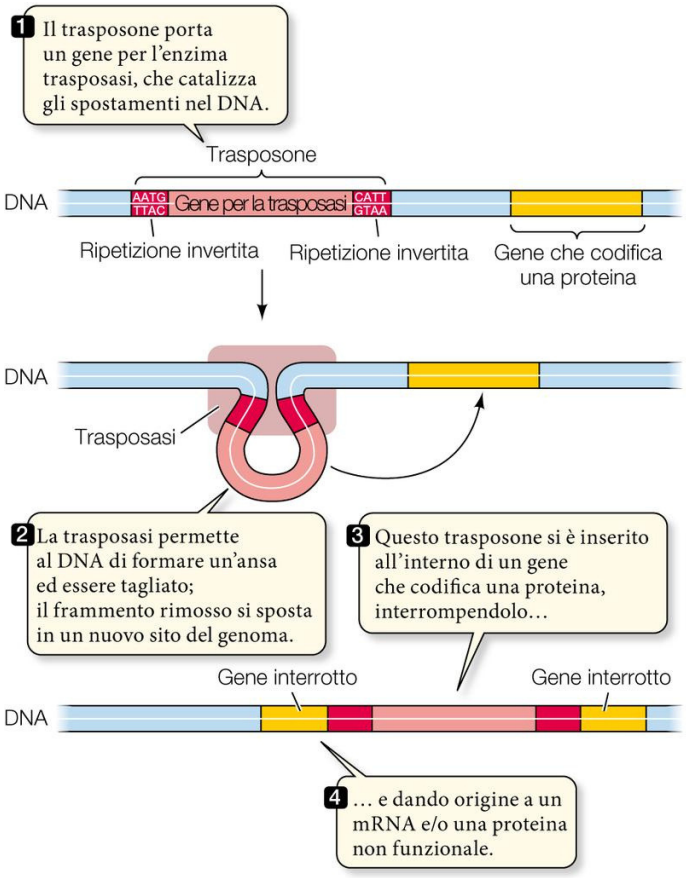
DNA non codificante

Il DNA delle cellule eucariote può essere suddiviso in tre classi principali.

1. **sequenze altamente ripetitive** (anche milioni di volte): sono sequenze corte e molto abbondanti, in alcuni casi con **funzioni strutturali** e organizzative **ma spesso prive di funzioni riconoscibili**. Si tratta forse di vestigia della passata storia evolutiva o forse, visto che si sono conservate, hanno qualche utilità per i geni codificanti. Circa il 10% del DNA del topo e circa il 20-30% del DNA umano è costituito da brevi sequenze ripetitive. La presenza delle sequenze altamente ripetitiva nei **telomeri** servirebbe a evitare le ricombinazioni e le traslocazioni selvagge dei geni, proteggendo nel contempo il DNA cellulare a ogni divisione cellulare. Poiché la posizione e il numero di copie di queste corte sequenze variano notevolmente da un individuo all'altro (anche della stessa famiglia) perché la DNA polimerasi tende a fare errori durante la duplicazione, si sono rivelate utili per determinare **l'impronta genetica** usata in medicina legale.
Le sequenze di DNA ripetitivo sono il miglior candidato per costituire l'elemento fisico capace di **collegare il genoma con l'ambiente**. Esse sono un vero e proprio «scalpello genomico», capace di modellare il genoma conferendogli la capacità di rispondere a nuove richieste funzionali, quali quelle che un organismo può incontrare nell'esplorare nuove nicchie ecologiche o quelle che sorgono dal mutamento continuo dell'ambiente. Le variazioni nella composizione e nell'organizzazione del genoma (così come sono prodotte incessantemente dal metabolismo del DNA) vengono cosi esposte al mondo darwiniano: solo quelle variazioni che assicurano vantaggiose proprietà fenotipiche saranno selezionate a favore e quindi conservate nel genoma (grazie a un meccanismo di selezione tipicamente darwiniano).

2. **sequenze moderatamente ripetitive**. Si ripetono da 100 a 100.000 volte nell'intero genoma. Circa il 20-40% del DNA di un organismo pluricellulare è formato da questo tipo di sequenze. Le regioni cromosomiche in cui si trovano formano una struttura riconoscibile: il **nucleolo**. Esse comprendono: **sequenze codificanti**, quindi sono veri e propri geni, per prodotti richiesti in grande quantità e in tempi brevi come per esempio l'RNA ribosomiale e di trasporto, gli istoni, le globine e gli anticorpi; **sequenze non codificanti** e sparse individualmente nel genoma come gli **pseudogeni** (copie imperfette e lesionate di altrettanti geni perfettamente funzionanti che controllano in qualche caso l'attività dei geni sani) e sequenze responsabili di funzioni regolative come i **promotori** e i **terminatori** dei vari geni.

3. **trasposoni**, sequenze moderatamente ripetitive di DNA. I **trasposoni a DNA** si spostano in nuove sedi del genoma, senza duplicarsi, con un meccanismo del tipo "taglia e incolla" poiché in essi si trovano i geni che codificano per gli enzimi necessari al taglio e alla reintegrazione dell'intero elemento genetico. I **retrotrasposoni** si spostano e si moltiplicano grazie a un meccanismo che comporta la produzione di una copia di mRNA del trasposone, la conversione della copia di RNA in una molecola di DNA per opera di un enzima chiamato trascrittasi inversa e l'integrazione del nuovo DNA in un altro punto del genoma.



4. **sequenze non ripetitive**, cioè uniche: sono presenti una sola volta nell'intero genoma aploide e hanno il compito di codificare per le diverse **proteine**. Tuttavia, solo una piccola parte del DNA a copia unica, forse appena l'1 % del DNA totale della cellula, sembra essere effettivamente tradotto in proteine.

Oltre ai trasposoni, c'è un altro meccanismo che assicura la genesi delle famiglie di DNA ripetuto: il **crossing over ineguale**, che porta alla formazione di un cromosoma con un segmento di DNA in più (duplicato), mentre l'omologo erediterà un segmento in meno (deleto).
Le sequenze neoduplicate possono spontaneamente acquisire funzionalità genica, dare origine a nuovi geni, tramite un processo che si dice di «**esonizzazione**» (trasformazione in esoni di sequenze ripetute). Se ciò accade, la proteina prodotta può acquisire una nuova funzione fisiologica, a volte in grado di favorire l'adattabilità dell'organismo, mentre la proteina codificata dall'esone originale continua a svolgere il proprio ruolo fisiologico. Queste sequenze sono quindi in grado di influire sull'espressione genica e sulla diversità genetica di una popolazione, fattore quest'ultimo su cui si basa l'impianto concettuale darwiniano per spiegare **l'evoluzione delle specie**.

Il **DNA non codificante**, inizialmente indicato come "DNA spazzatura", cioè inutile, svolgerebbe dunque varie funzioni:
- **strutturali**: collega tra loro i geni e organizza nel contempo la struttura della cromatina;
- **regolative** dell'attività dei geni;
- **di separazione tra le diverse specie**: a differenza del DNA codificante, estremamente stabile, esso è molto variabile anche tra specie vicine.

Complessità di organizzazione e regolazione

Molti Eucarioti sono organismi pluricellulari, formati da cellule diverse, organizzate in tessuti altamente specializzati.
Il patrimonio genetico delle cellule Eucarioti comprende perciò due distinte classi di geni:
- **geni costitutivi** (**housekeeping**): si occupano dell'organizzazione morfologica e funzionale di base, indispensabile a tutte le cellule indipendentemente dal tipo di specializzazione cui andranno incontro. Da questi geni dipendono le caratteristiche comuni di tutte le cellule. La loro **regolazione è a breve termine** con rapida accensione e spegnimento di geni in risposta a cambiamenti dell'ambiente esterno o interno all'organismo o alle cellule, risposta necessaria per un **rapido adattamento locale** e consentire un risparmio di energia;
- **geni specifici**: sono attivi solo in alcune cellule e consentono le funzioni tipiche della specializzazione. Da essi dipendono le caratteristiche specifiche dei diversi tipi di cellule: la loro sarà quindi una **regolazione a lungo termine**.

In definitiva, le cellule sono diverse tra loro non perché contengono geni diversi, ma perché esprimono geni diversi nonostante li posseggano tutti.

L'aspetto più rilevante del controllo genico degli Eucarioti si estrinseca:
- **a livello dello sviluppo**, nel corso del quale un gene può esprimersi in modo diverso a seconda dello **stadio di sviluppo** dell'individuo, producendo proteine differenti; gli ormoni prodotti nell'arco della vita di una persona, per esempio, sono diversi nell'infanzia, nella pubertà, e nell'età adulta, così come, durante lo sviluppo embrio-

nale e fetale, alcune proteine determinano il momento esatto in cui vengono trascritti i geni.
- a livello del **differenziamento**, per cui i geni si esprimono solo nelle cellule giuste, proprie del **tessuto** in cui si trovano. Le cellule, pur avendo tutte gli stessi geni, al termine del differenziamento manifestano profonde differenze morfologiche e di comportamento.

I **geni omeotici** presiedono al corretto sviluppo della struttura di un organismo, specificando le strutture anatomiche si formano in ciascun segmento dell'embrione. Questi geni hanno in comune una sequenza di 180 nucleotidi, chiamati **homeobox**, che si è conservata nel corso dell'evoluzione, il cui ruolo è quello di legarsi a sequenze specifiche di DNA e agire come fattore di trascrizione per la regolazione di altri geni anche di cellule adiacenti.



Punti di controllo dell'espressione genica

La regolazione dell'espressione genica nelle cellule Eucarioti rappresenta il culmine di una complessa serie di *controlli che agiscono a livello di tutte le tappe* che portano dal DNA alle proteine:

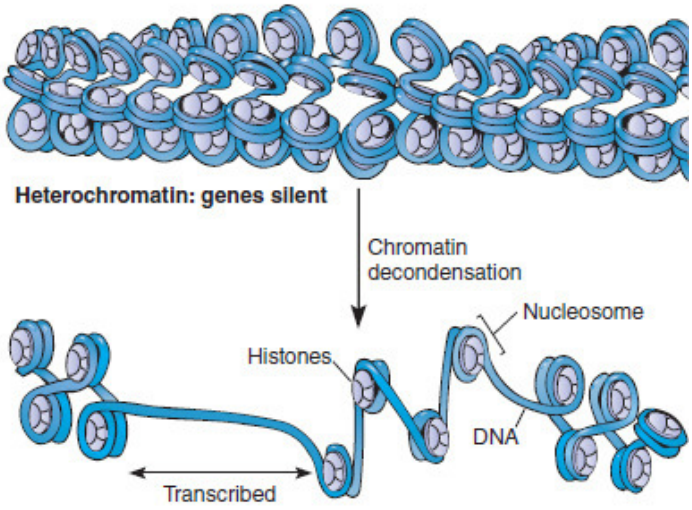
1. condensazione del cromosoma
2. trascrizione
3. maturazione dell'mRNA
4. traduzione
5. eventi post-traduzionali

Ognuno di questi punti di controllo presenta a sua volta più modalità di intervento.

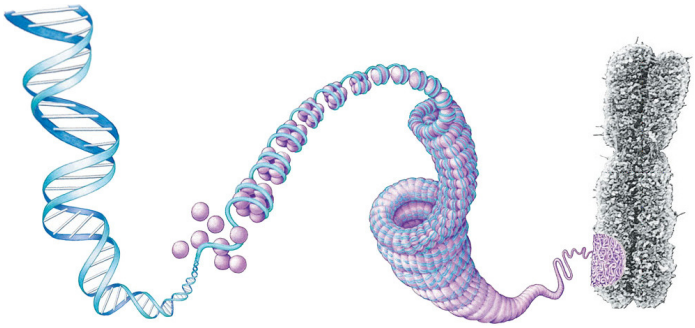
Condensazione del cromosoma

Il DNA negli Eucarioti non è sempre nudo: per circa metà risulta strettamente associato a proteine che vanno a costituire la **cromatina**. Tra queste, vi sono:
- **proteine strutturali**, le più note delle quali sono gli **istoni**. Si tratta di proteine basiche che si associano al DNA (che è un acido); sono praticamente le stesse in tutte le cellule animali e vegetali, poiché l'associazione è aspecifica e non si basa sul riconoscimento di una determinata sequenza; esse sono sempre presenti nella cromatina e vengono sintetizzate in grande quantità durante la fase S del ciclo cellulare. Gli istoni sono i principali responsabili del ripiegamento e dell'avvolgimento del DNA.
- **proteine regolatrici non istoniche**: l'associazione con il DNA in questo caso è basata sul riconoscimento di zone specifiche del DNA.

Il grado di associazione fra DNA e proteine può variare, per cui la cromatina può presentarsi in due stati: uno condensato o spiralizzato detto **eterocromatina** e uno diffuso o despiralizzato detto **eucromatina**.

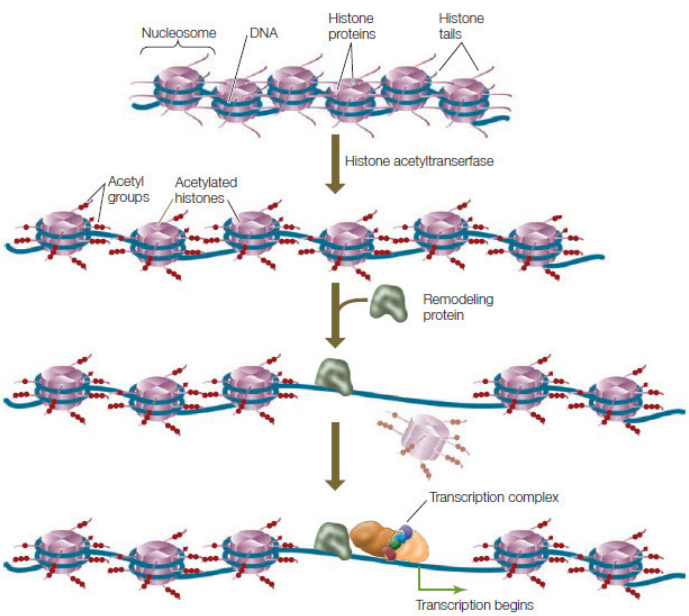


Le unità fondamentali in cui viene ammassata la cromatina sono i **nucleosomi**, che sono disposti nei cromosomi come le perle di una collana. Un'ulteriore condensazione si verifica quando questa fibra forma una serie di anse dette **domini ad ansa**. Anche i domini ad ansa si **spiralizzano** fino a che gruppi di domini vicini si condensano per dare origine, alla fine, a dei **cromosomi compatti** che diventano visibili durante la mitosi e la meiosi.



L'architettura del cromosoma influisce sulla disponibilità dei geni a essere trascritti. La stretta associazione che vincola il DNA agli istoni lo rende inaccessibile alla RNA-polimerasi in certe regioni in cui i cromosomi si trovano in uno stato molto compatto e condensato, il che rappresenta un intralcio alla trascrizione.

La transizione da eterocromatina a eucromatina (e quindi il passaggio dalla indisponibilità alla disponibilità alla trascrizione) è facilitata da alcune **modificazioni chimiche** reversibili cui possono andare incontro gli istoni. Quando arriva un segnale che indica la necessità di sintetizzare una proteina, la cellula allenta il nucleosoma a livello del gene corrispondente, liberando il DNA dagli istoni e rendendo accessibile all'RNA polimerasi la sequenza da trascrivere. Una volta terminata la trascrizione, il tratto di filamento rilasciato si impacchetta nuovamente con gli istoni.



La condensazione della cromatina e la metilazione del DNA sono esempi di **meccanismi di controllo epigenetici**, dovuti cioè a modifiche chimiche del materiale genetico che non alterano però la sequenza dei nucleotidi.
I meccanismi epigenetici rappresentano una regolazione grossolana dell'espressione genica, perché interessano ampie regioni del genoma.

Regolazione della trascrizione

Anche le cellule Eucarioti utilizzano proteine di regolazione che si legano a segmenti specifici del DNA, attivando o disattivando la trascrizione dei geni. Nonostante la somiglianza di base, la trascrizione negli Eucarioti è un processo incredibilmente complesso e non ancora compreso in modo completo, a causa della miriade di proteine potenziatici e inibitrici coinvolte. Vi sono alcune importanti differenze fra la trascrizione, la traduzione e i fenomeni correlati negli Eucarioti e nei Procarioti.

1. Un'importante differenza è che **i geni Eucarioti non sono raggruppati in operoni** nei quali uno o più geni strutturali vengono trascritti in un'unica molecola di RNA. Negli Eucarioti ogni gene strutturale viene trascritto separatamente e la sua trascrizione ha dei sistemi di controllo specifici.

2. Nelle cellule Eucarioti funzionano molte più proteine di regolazione, dette **fattori di trascrizione**, che interagiscono anche le une con le altre e permettono all'RNA polimerasi di legarsi al promotore.

3. A monte del promotore possono trovarsi **proteine regolatrici** con il compito di legarsi al complesso di trascrizione, alcune delle quali tendono ad *attivarlo* (come i fattori di trascrizione), altre a *disattivarlo*.

4. Le proteine di regolazione, che hanno la funzione di attivare un gene, si legano anche a particolari siti chiamati **enhancer** (o intensificatori), posti molto più lontano nel genoma. Sembra che gli enhancer siano molto specifici per ogni tipo di cellula e questo spiegherebbe perché alcuni geni si esprimono solo in determinate cellule e non in altre. Invece, le proteine di regolazione che hanno funzione di repressori si legano a sequenze di DNA dette **silencer** (o silenziatori) impedendo l'attacco delle RNA-polimerasi al gene promotore. Il legame degli attivatori con gli enhancer determina un **ripiegamento del DNA** ed essi possono interagire con gli altri fattori di trascrizione, che quindi si legano al promotore del gene con avvio della trascrizione. Queste proteine hanno particolare importanza se consideriamo che la maggior parte dei geni non si esprime se non per periodi limitati. Attivatori e repressori sono **tessuto-specifici**: dunque, interagendo con i promotori sono responsabili dell'espressione genica tessuto-specifica o cellula-specifica.

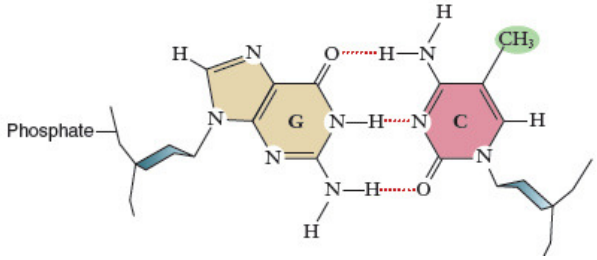
5. Il **promotore** non va più visto come un semplice sito di accoglienza dell'RNA polimerasi dotato di qualche sequenza regolatrice, bensì come una regione molto com-



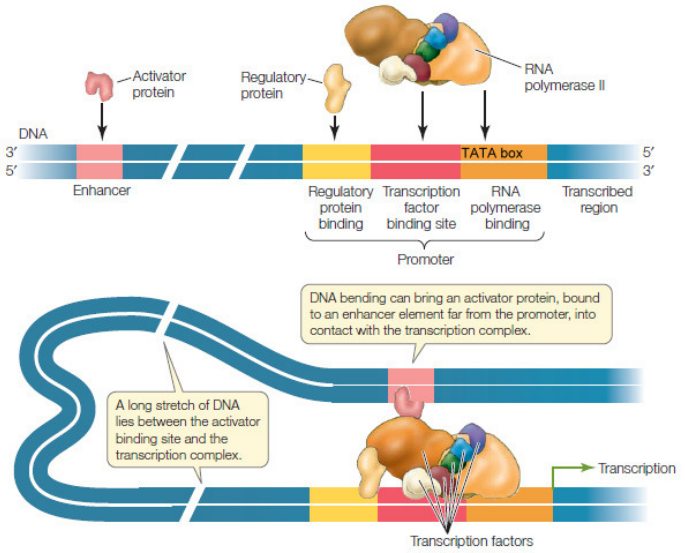
Nei mammiferi (uomo compreso) è nota la **disattivazione per spiralizzazione di uno dei due cromosomi X** della femmina: perciò, i geni situati nella X si esprimono nello stesso modo in entrambi i sessi nonostante le femmine abbiano due cromosomi X. La disattivazione è casuale e colpisce l'una o l'altra delle X, che quando è disattivata è detta **corpo di Barr**. Poiché quando un cromosoma è disattivato in una cellula rimane tale anche in tutte le cellule che ne derivano, al termine dello sviluppo la femmina è un mosaico di tessuti. Un esempio molto evidente è rappresentato dai gatti con il pelo "a squama di tartaruga", che presentano zone a pelo rosso e altre a pelo nero.

Un'altra prova del collegamento tra il grado di condensazione cromosomica e l'espressione genica viene dalle ricerche sui cromosomi giganti degli insetti. Nei vari stadi della crescita larvale degli insetti è possibile osservare numerosi «**puff**» in varie regioni di questi cromosomi. I «puff» sono anse aperte di DNA; studi con gli isotopi radioattivi indicano che sono siti di sintesi rapida di RNA.

Un altro tipo di controllo dell'espressione genica che si realizza a livello strutturale è la **metilazione del DNA**. Si tratta di una modificazione chimica nella quale ad alcune basi azotate del DNA viene aggiunto un gruppo metile (-CH_3). La metilazione del DNA è associata all'inattivazione di ampie regioni del genoma Eucariotico.

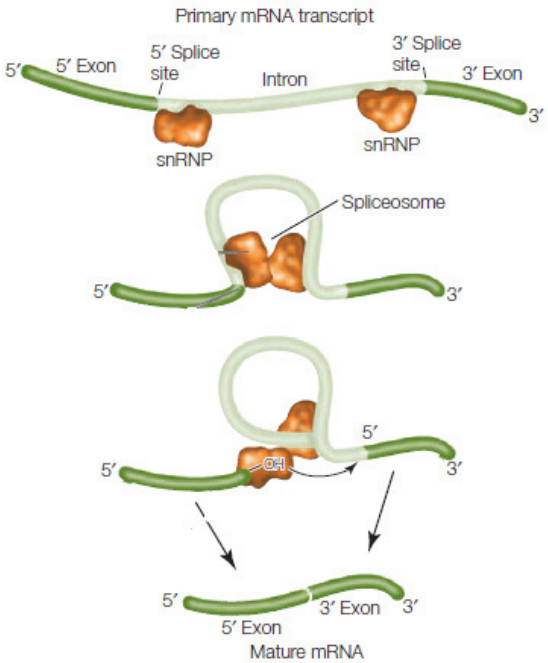


plessa e varia. È situato adiacente e a monte dei geni che regola e contiene un certo numero di corte sequenze specifiche. Nella prima parte abbiamo il **sito per la proteina regolatrice**, segue una **sequenza per il riconoscimento dei fattori di trascrizione** e infine la sequenza strutturale più importante, detta **TATA box**, che rappresenta il sito di riconoscimento dell'RNA polimerasi. Un'altra sequenza essenziale è quella che determina il **sito di inizio della trascrizione** e che coincide con l'effettivo punto con cui questa inizia.

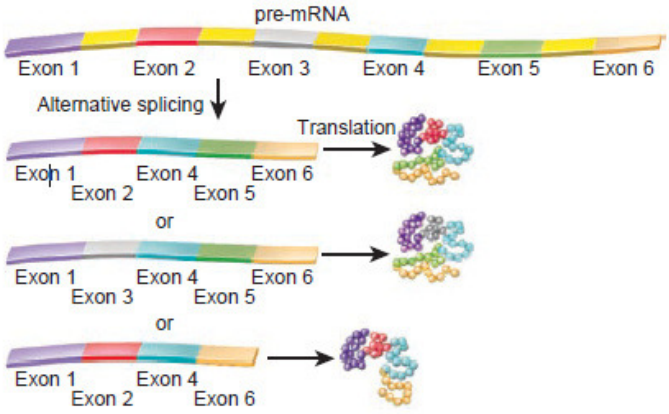


Maturazione dell'mRNA (splicing)

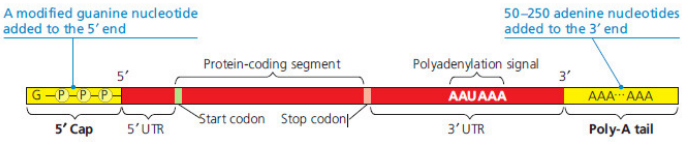
Gli esseri viventi hanno una percentuale relativamente elevata di **geni polifunzionali**, cioè geni capaci di codificare più di una proteina. L'mRNA trascritto nel nucleo (**pre-mRNA**) è suddiviso in più "moduli" e solo alcuni di essi (**esoni**) andranno a formare l'mRNA maturo per la traduzione, mentre altri saranno eliminati (**introni**).
Il processo di rielaborazione del trascritto primario prima di lasciare il nucleo, con scissione e saldatura, è detto **maturazione** o **splicing** e consiste nel tagliare l'mRNA asportando gli introni e saldando fra loro gli esoni rimasti.



Durante la maturazione, le molecole di pre-mRNA possono essere tagliate in maniera differente, dando origine a trascritti maturi diversi. Attraverso questo **splicing alternativo** le cellule di ciascun tessuto possono produrre versioni diverse di una proteina. Per questo, sebbene abbiamo solo 30000 geni, possiamo avere centinaia di migliaia di proteine adibite alle più svariate funzioni all'interno del nostro corpo.



Il processo di maturazione provvede anche a **incappucciare** l'estremità 5' con un nucleotide G (questo cappuccio è necessario per legare l'mRNA al ribosoma eucariote) e a **tagliare** l'estremità 3' (coda) accorciandola e aggiungendovi una coda di adenina detta **poli A**.



Regolazione della traduzione

Tra le molecole coinvolte in questo stadio della sintesi proteica vi sono numerose proteine con funzione di regolazione che **inibiscono la traduzione** impedendo temporaneamente l'attacco dell'mRNA ai ribosomi, oppure fungono da repressori legandosi all'mRNA.
Una volta terminata la traduzione, le molecole di mRNA che hanno esaurito la loro funzione vengono **degradate** da specifici enzimi. Il tempo di sopravvivenza delle molecole di mRNA è un fattore importante, che influisce sulla quantità delle molecole di una data proteina che sono assemblate da una cellula, poiché la struttura ribosomiale continua a produrre polipeptidi finché l'mRNA non è degradato.

Meccanismi post-traduzione

Qualche possibilità di controllo dell'espressione genica rimane anche a traduzione terminata. In alcuni casi, infatti, le catene polipeptidiche che risultano dalla traduzione del messaggio genetico contenuto in una molecola di mRNA non diventano proteine funzionali, se non dopo opportune **modifiche**. L'insulina, per esempio, è sintetizzata come un'unica catena polipeptidica, che diventa però attiva come ormone solo a condizione che da essa sia asportato un grosso segmento centrale. I due frammenti estremi della catena originaria vanno a costituire la forma funzionale (ovvero la struttura quaternaria) dell'insulina.
Un altro meccanismo di controllo che opera dopo la tradu-

zione è la **demolizione selettiva delle proteine**. Questa forma di regolazione permette a una cellula di modificare il tipo e la quantità di proteine in risposta ai cambiamenti del suo ambiente allungando o accorciando il tempo di permanenza dei prodotti proteici all'interno della cellula. La struttura destinata alla degradazione delle proteine è il **proteasoma**. Alla proteina da demolire, grazie all'intervento di un enzima e dell'energia fornita dall'ATP, si legano alcune piccole molecole di **ubiquitina**, una proteina che funge da segnale di riconoscimento per il proteasoma. Una volta legata la prima molecola di ubiquitina, segue l'attacco di molte altre, in modo da avere una proteina bersaglio. La proteina viene così riconosciuta dal proteasoma, che lo degrada in piccoli pezzi.

