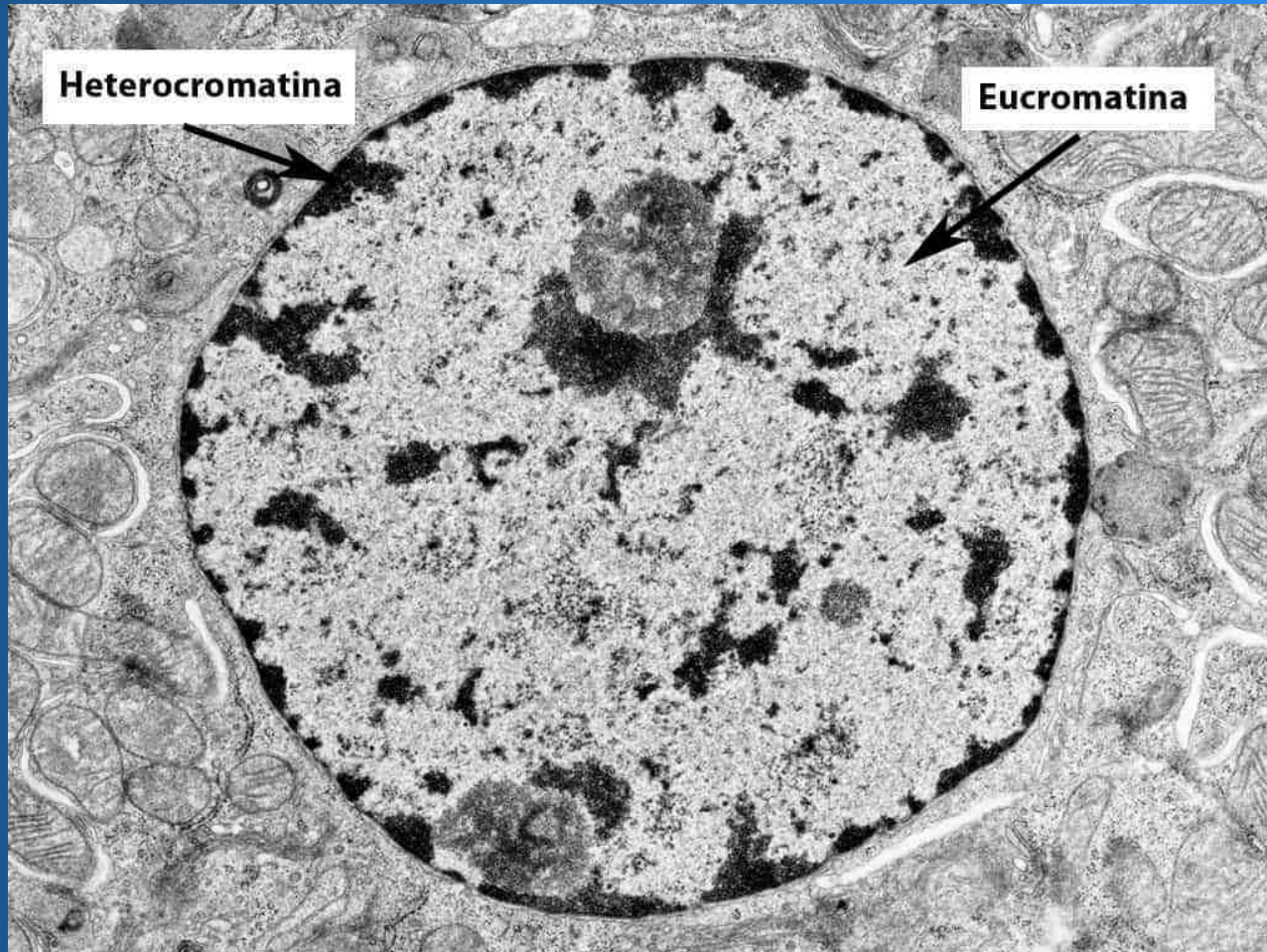
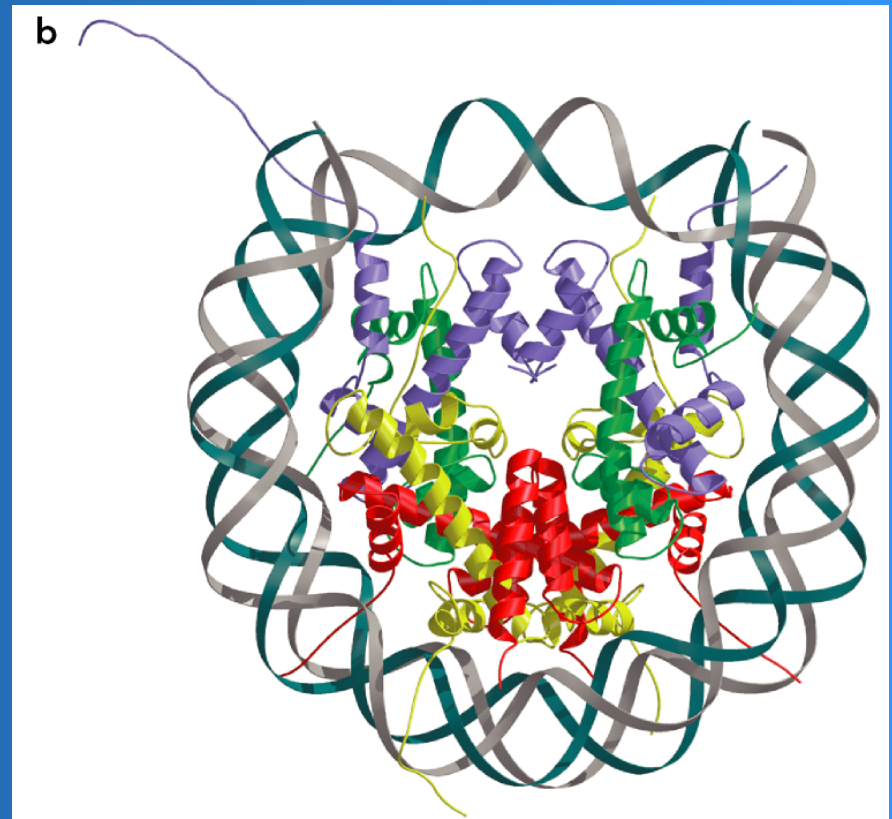
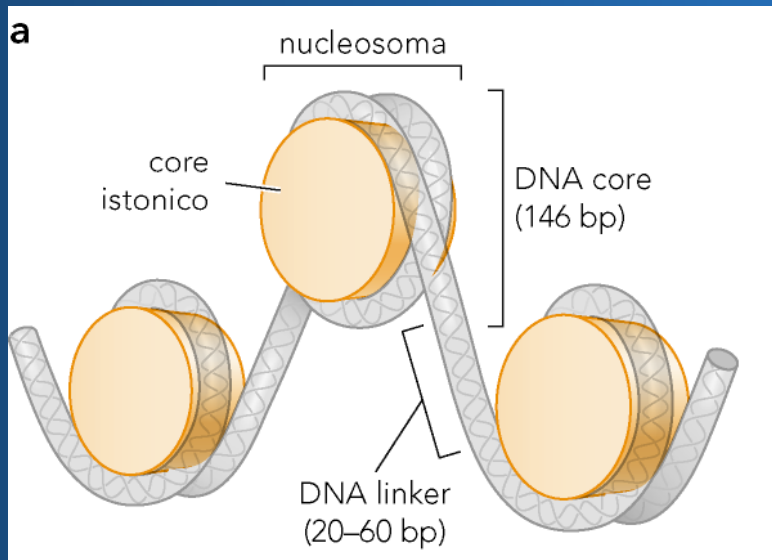


La cromatina

Insieme di DNA e proteine specifiche
in forme di aggregazione diverse



Gli istoni e i nucleosomi



Il DNA core ha una **lunghezza costante in tutte le cellule eucariotiche** mentre il DNA linker ha una lunghezza diversa nei diversi organismi

Struttura delle proteine istoniche

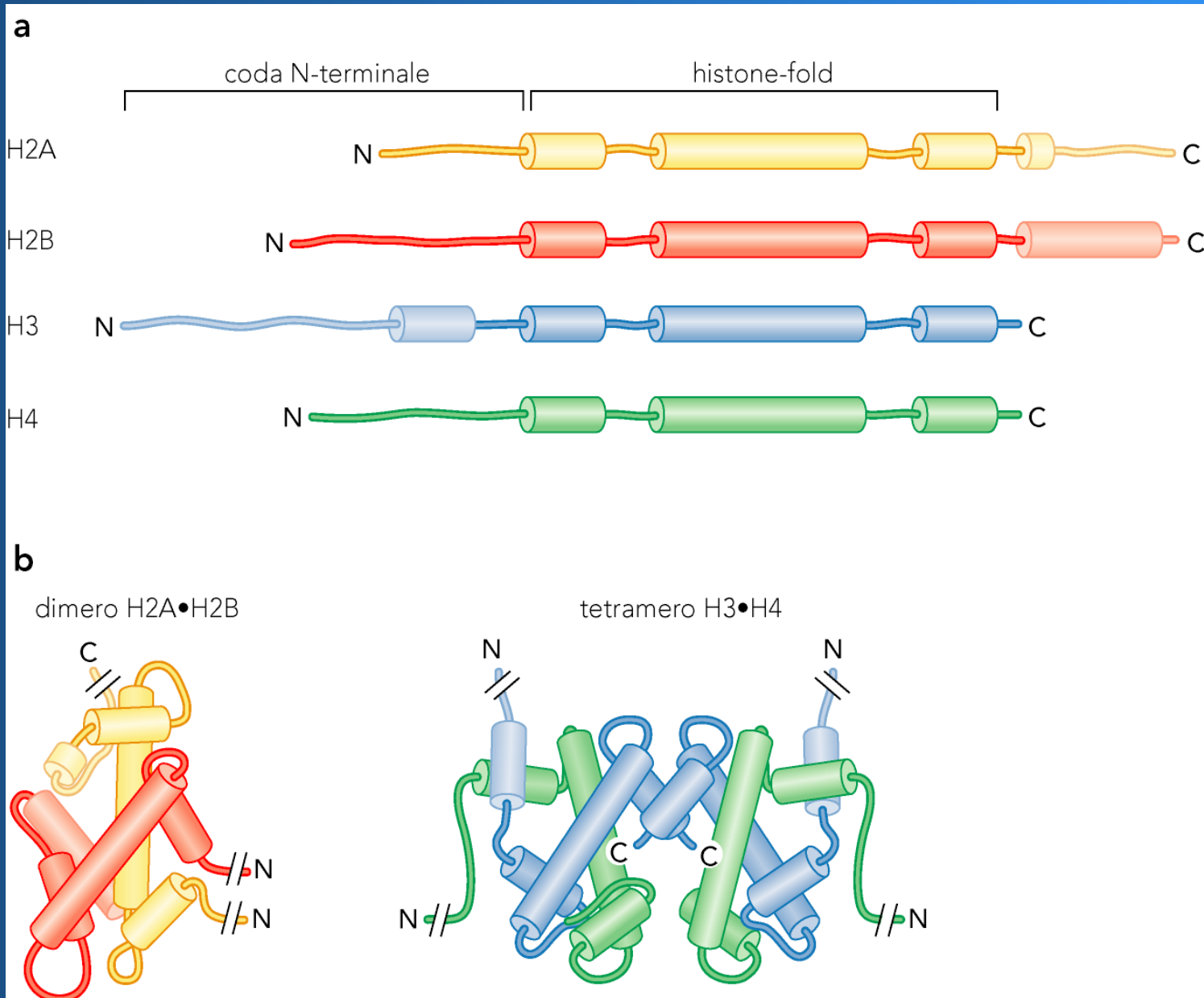


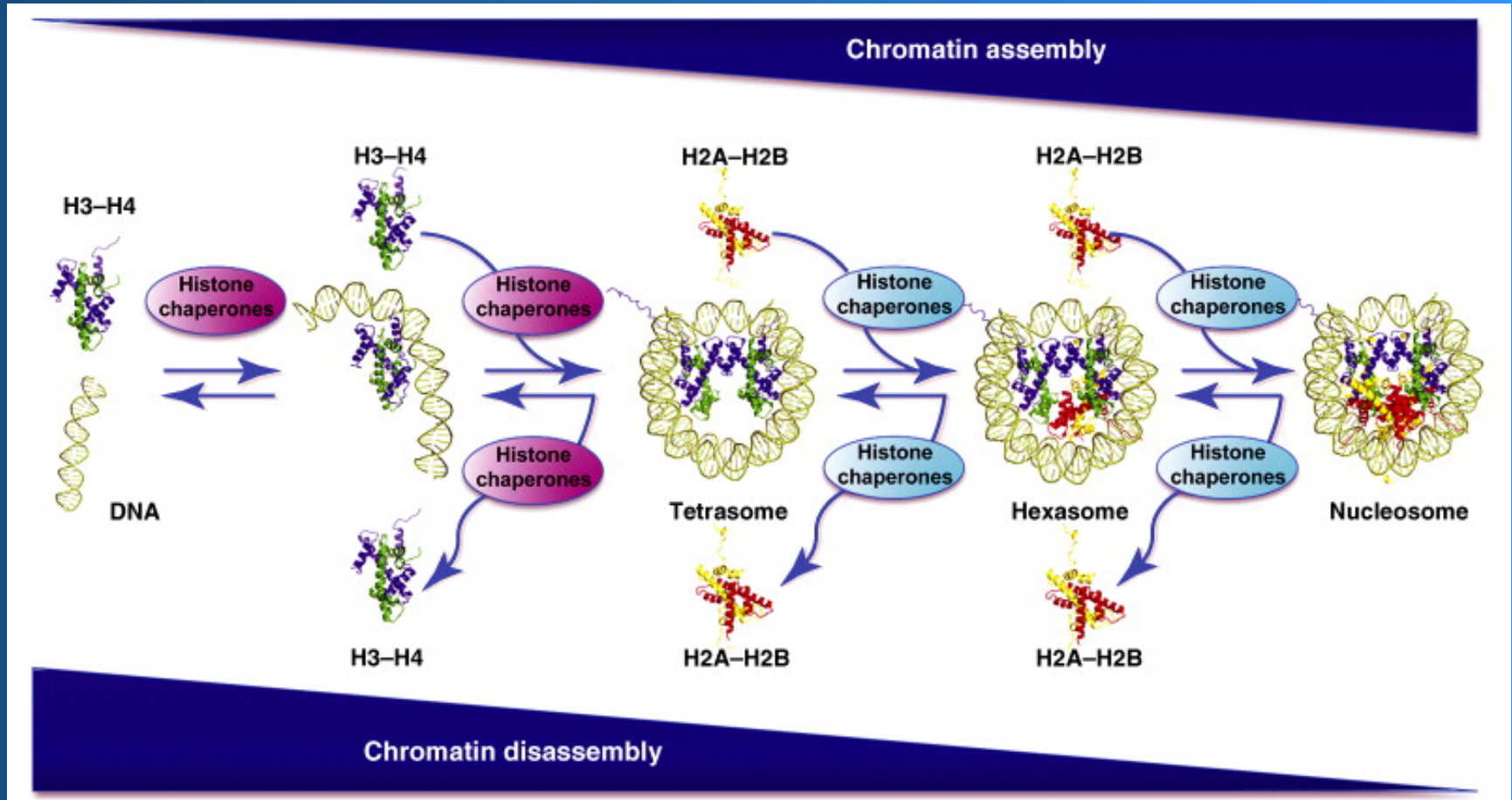
TABELLA 7.5 Proprietà generali degli istoni

Tipo di istone	Istone	Peso molecolare (M_r)	% di lisina e arginina
Istoni del core	H2A	14 000	20
	H2B	13 900	22
	H3	15 400	23
	H4	11 400	24
Istone linker	H1	20 800	32

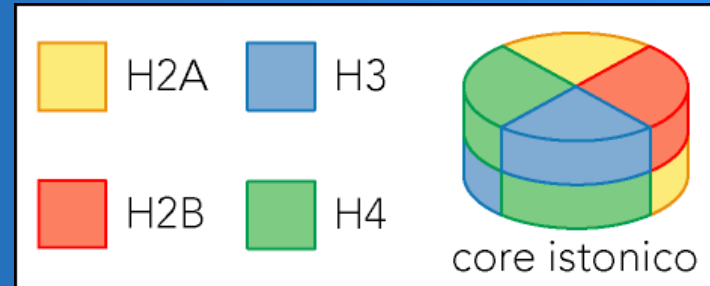
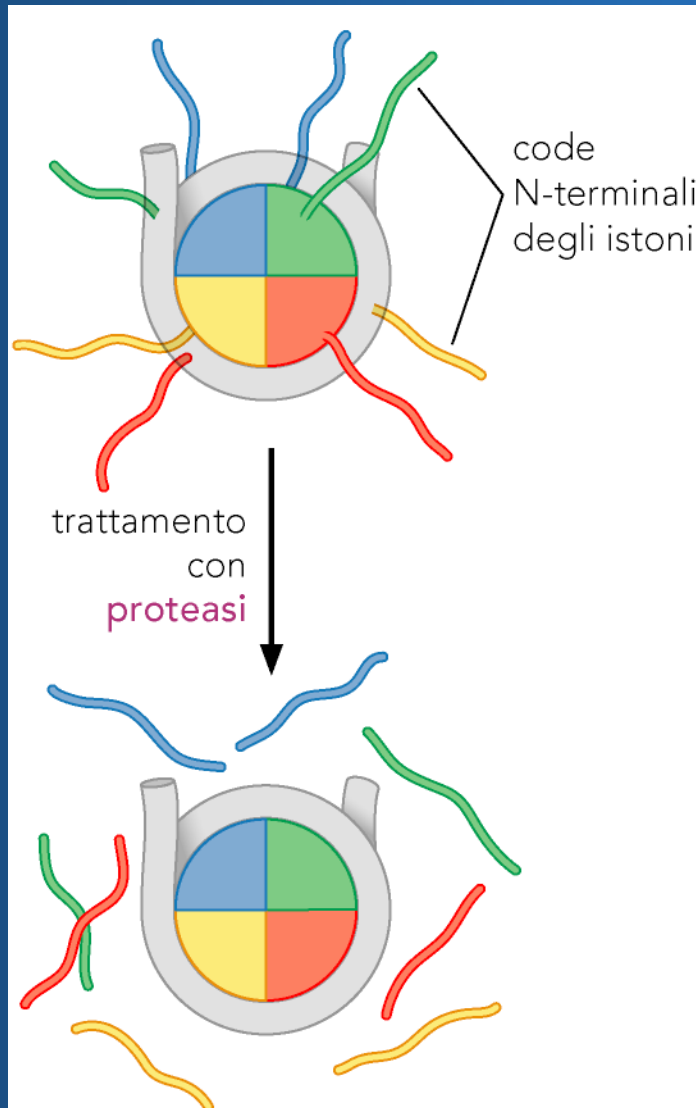
TABELLA 7.4 Lunghezza media del DNA linker in differenti organismi

Specie	Lunghezza dell'unità di ripetizione del nucleosoma (bp)	Lunghezza media del DNA linker (bp)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	160–165	13–18
Riccio di mare (sperma)	~260	~110
<i>Drosophila melanogaster</i>	~180	~33
Uomo	185–200	38–53

Assemblaggio delle proteine istoniche

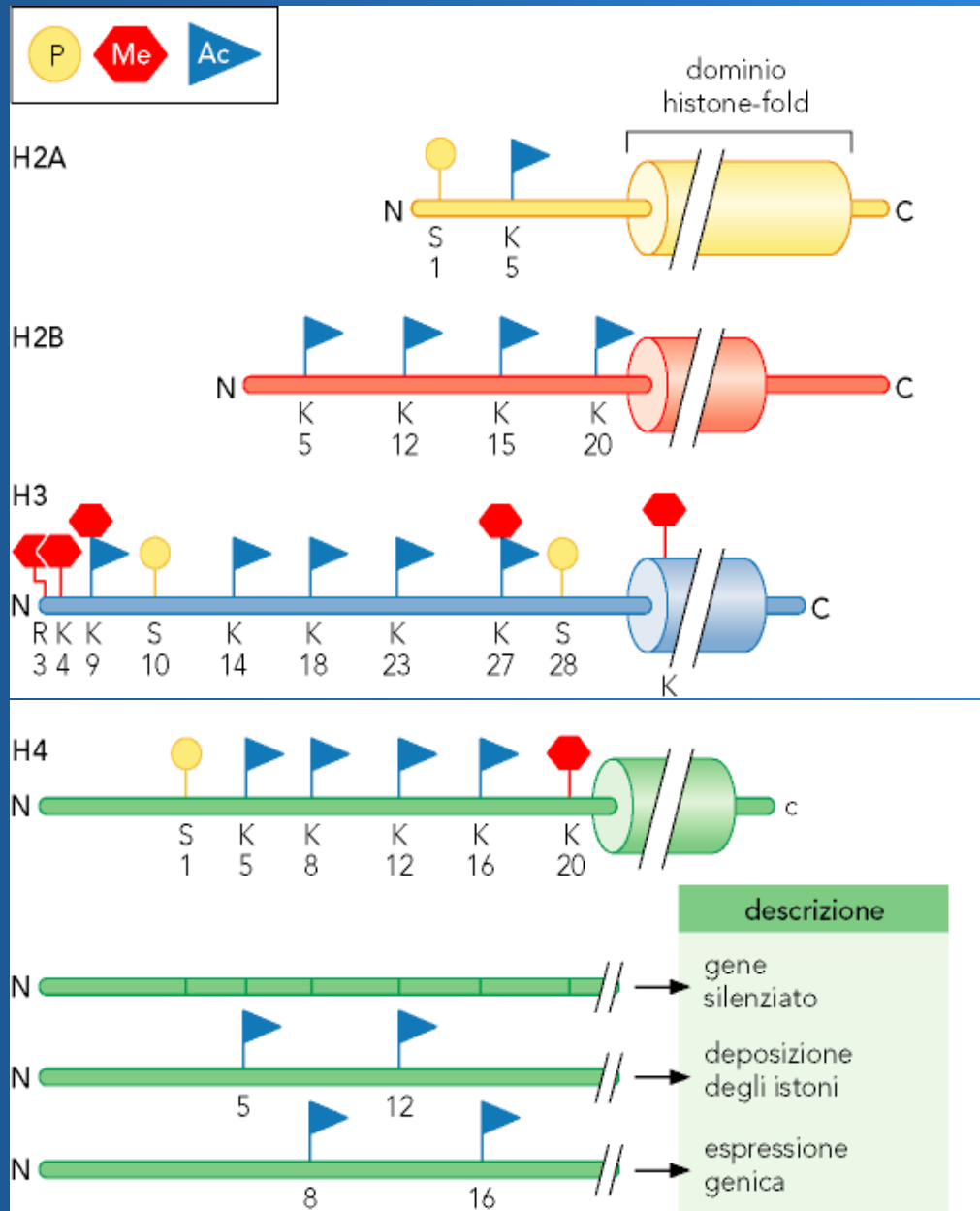


Struttura delle proteine istoniche

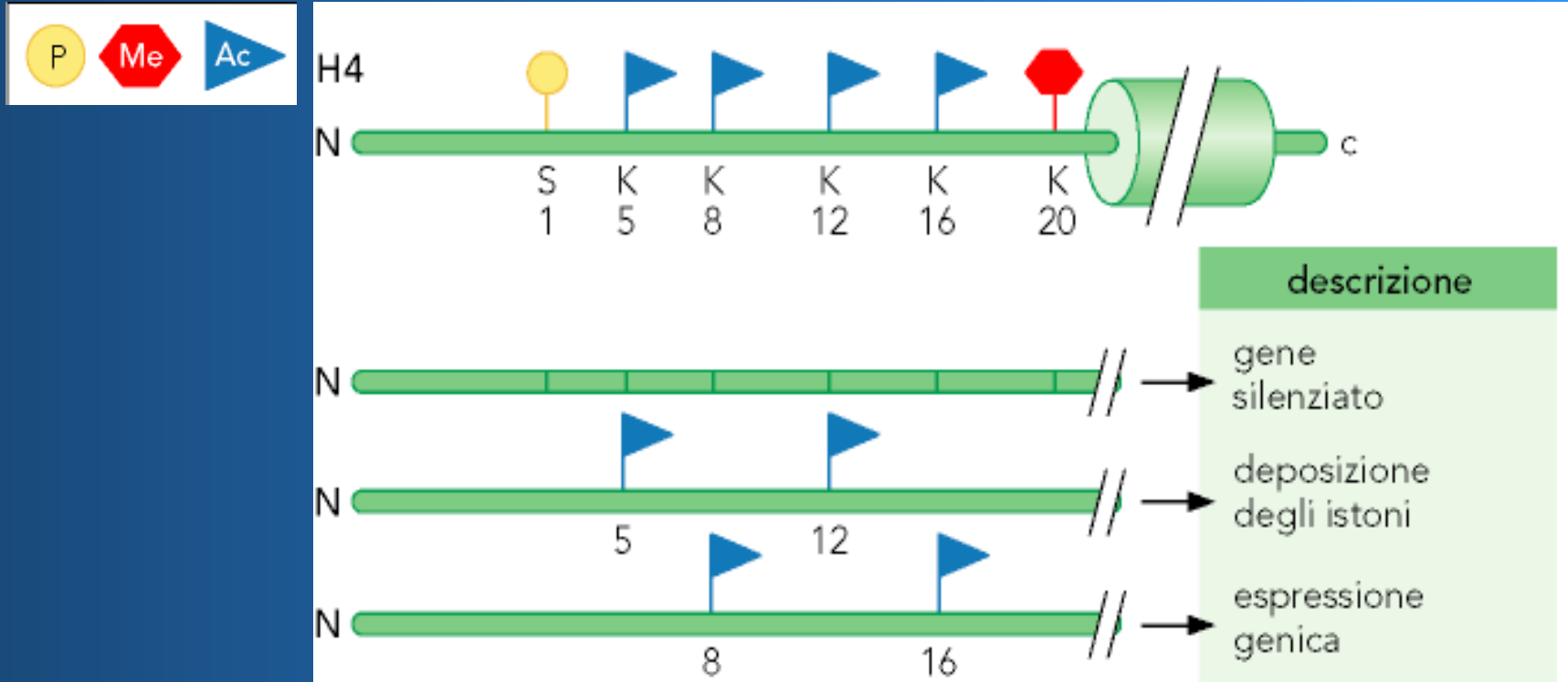


Le code istoniche N-terminali **non sono necessarie per l'associazione del DNA con l'ottamero istonico**, ma vengono invece modificate per regolare la funzione del nucleosoma stesso

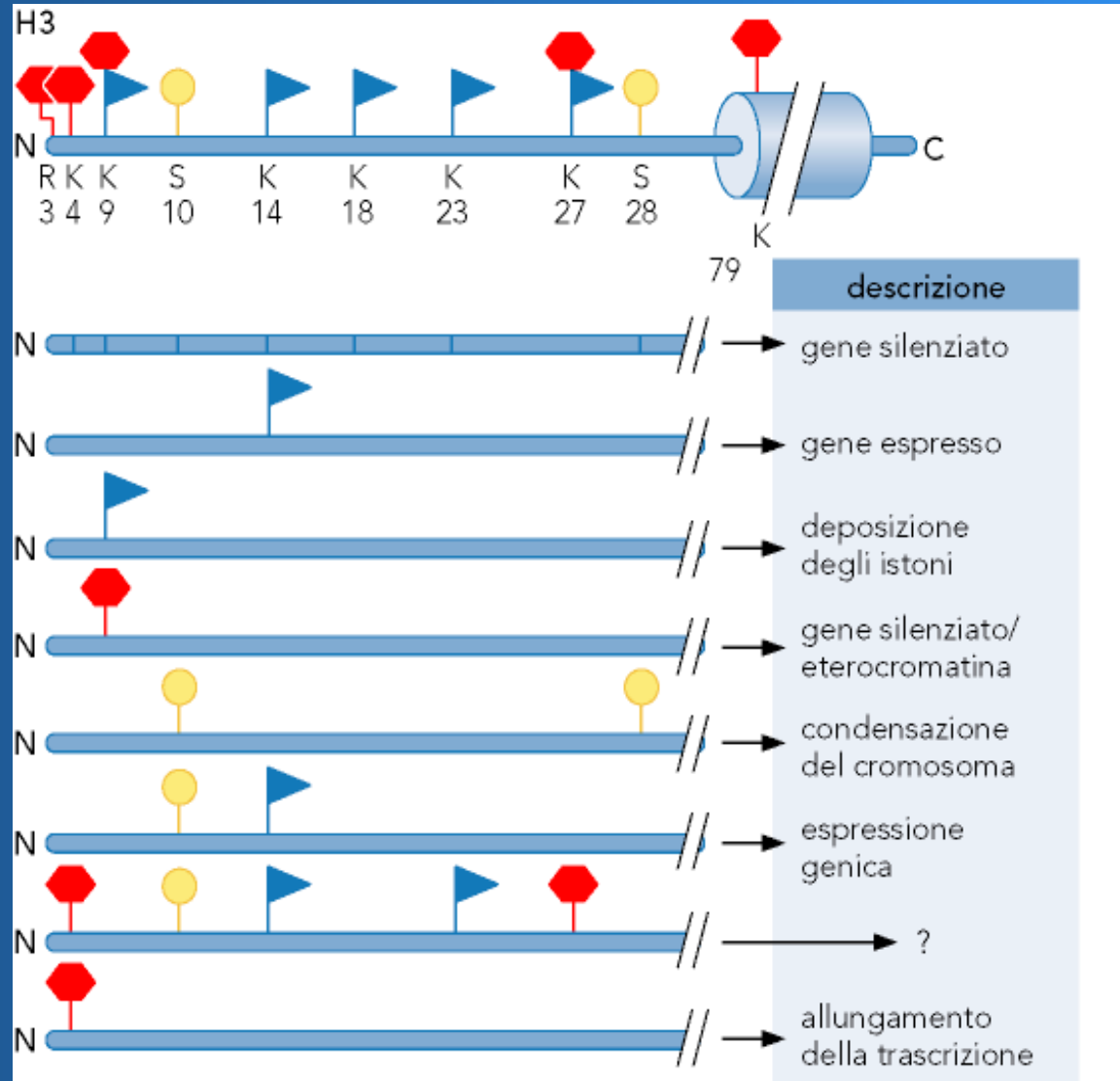
Modifiche post-traduzionali sugli istoni



Significato delle modifiche su H4



Significato delle modifiche su H3



Regole generali di interpretazione

Acetilazione associata a attivazione della trascrizione

Deacetilazione associata a repressione della trascrizione

Metilazione associata sia as attivazine che a repressione (dipende dalla posizione dell'amminoacido modificato)

Fosforilazione in H3 in cromatina altamente condensata (es. cromosomi mitotici)

Enzimi coinvolti nelle modifiche istoniche

HAT: istone acetil trasferasi
HDAC: istone deacetilasi



acetilazione

HMT: istone metil trasferasi
HD: istone demetilasi



metilazione

HK: istone kinasi
HP: istone fosfatasi



fosforilazione

Sono tutte modificazione reversibili !!!

Enzimi coinvolti nelle modifiche istoniche

LYSINE ACETYLATION AND METHYLATION ARE COMPETING REACTIONS

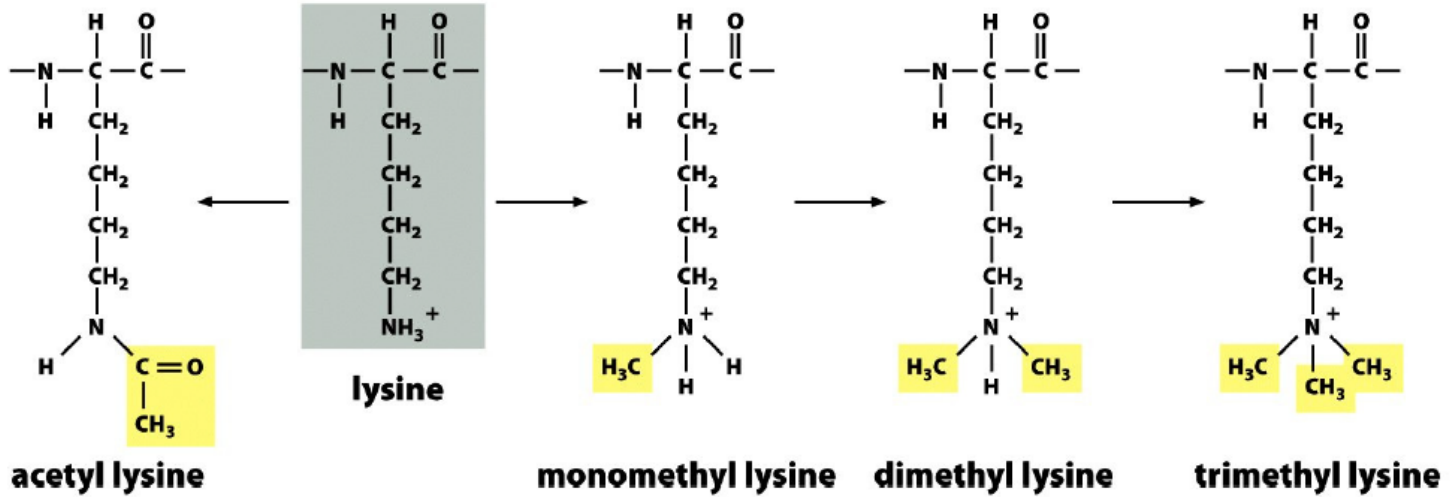


Figure 4-38a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

SERINE PHOSPHORYLATION

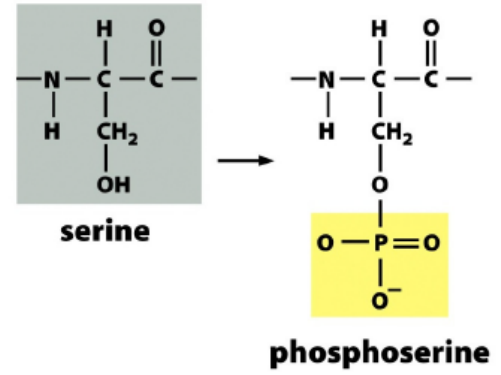
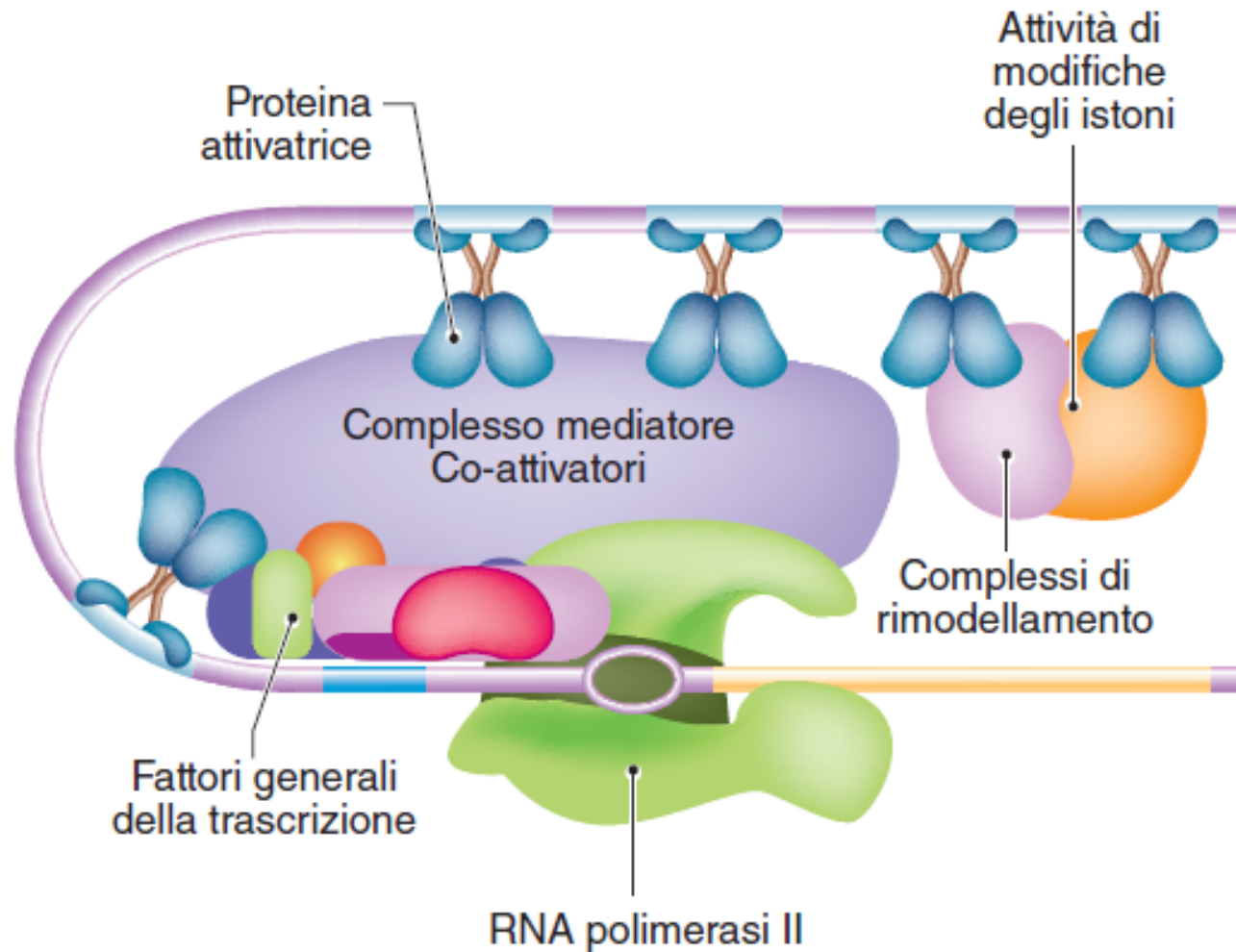


Figure 4-38b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

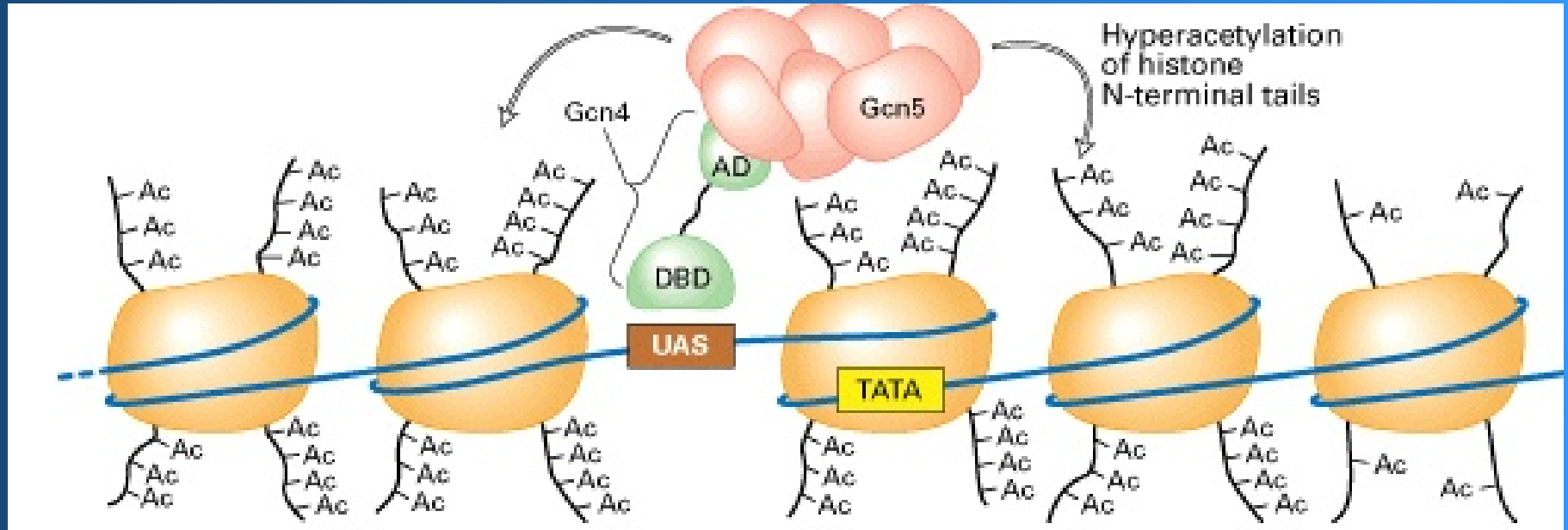
La trascrizione dipende dalla accessibilità degli istoni



Trascrizione e struttura della cromatina

- ✓ Il DNA nella cromatina condensata non è accessibile
- ✓ La cromatina condensata (eterocromatina) è trascrizionalmente silente
- ✓ La condensazione della cromatina dipende ANCHE dalla acetilazione degli istoni
- ✓ Il DNA può essere represso a lungo termine mediante metilazione delle citosine

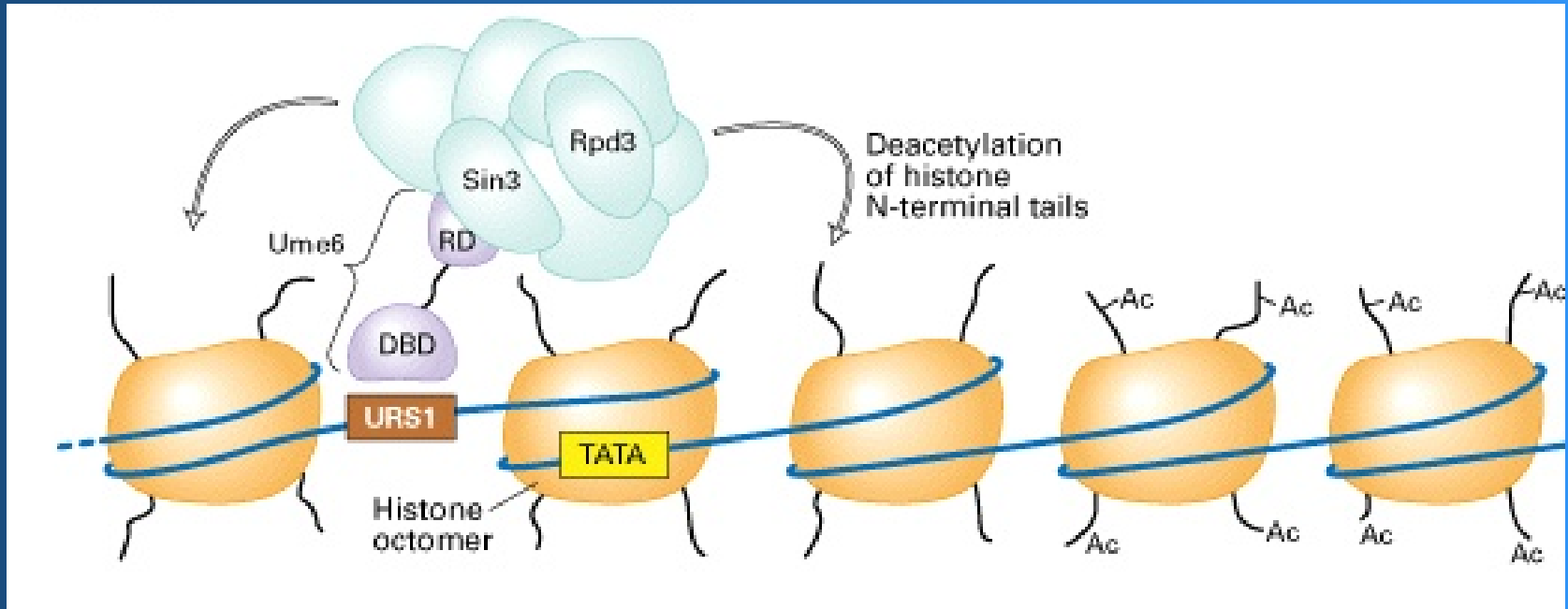
Attivatori: acetilazione degli istoni



Gli attivatori trascrizionali (es. Gcn4) legano specifiche UAS (upstream activation sequences) e richiamano delle acetilasi (es. Gcn5) allo scopo di editare (acetilare) le lisine sulle code degli istoni.

Il macchinario di trascrizione in questo modo puo' accedere al DNA meno condensato, più facilmente legabile.

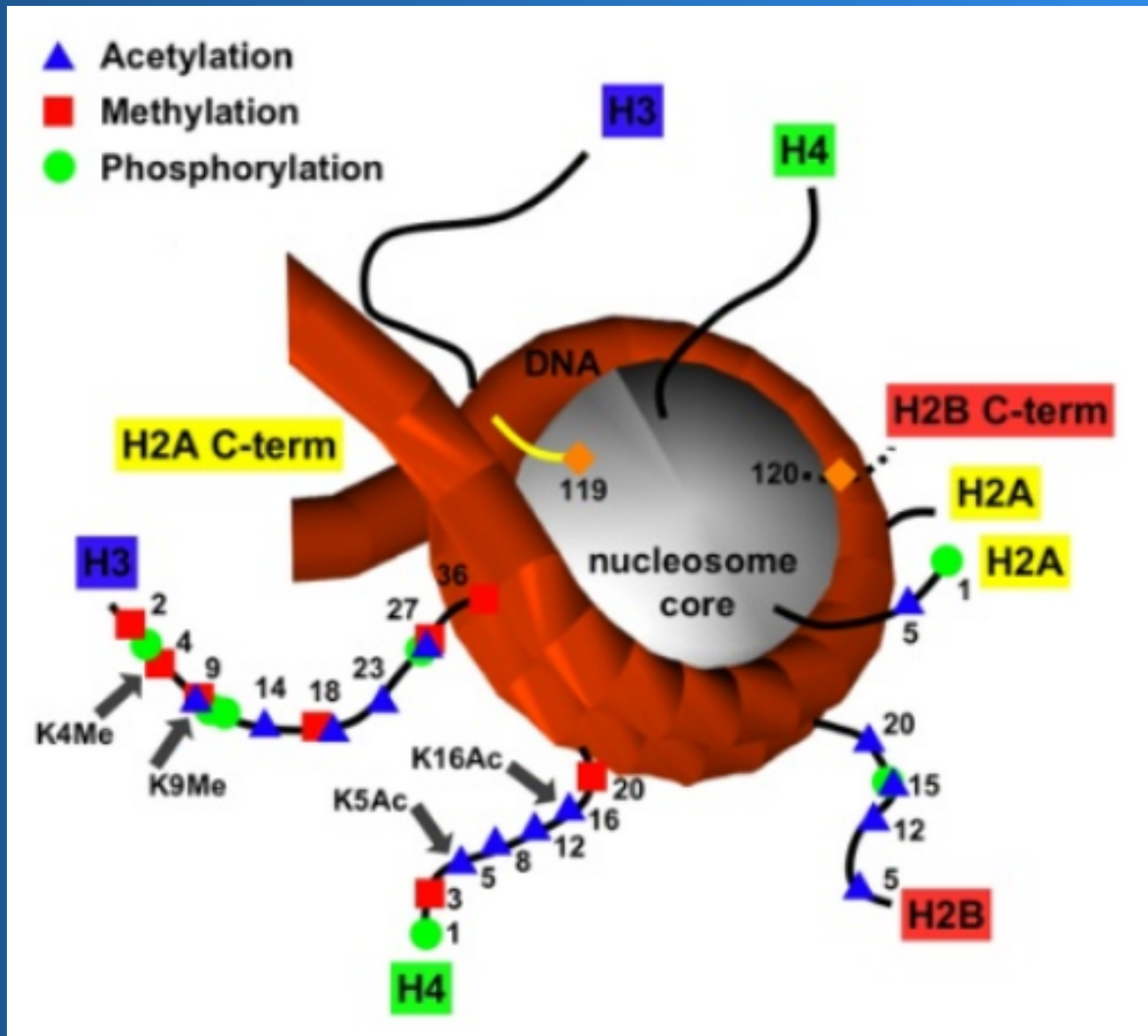
Repressori: deacetilazione degli istoni

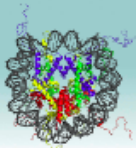


I disattivi trascrizionali (es. Ume6) legano specifiche URS (upstream repression sequences) e richiamano delle deacetilasi (es. Sin3/Rpd3) allo scopo di editare (deacetilare) le lisine sulle code degli istoni.

Il macchinario di trascrizione in questo modo non può più accedere al DNA e la regione risulta trascrizionalmente repressa

Il codice istonico



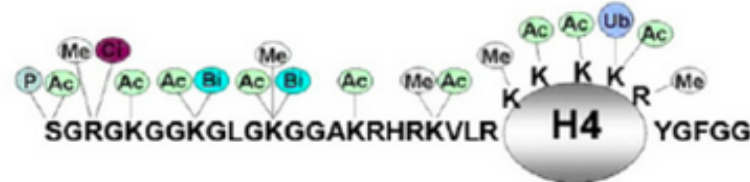
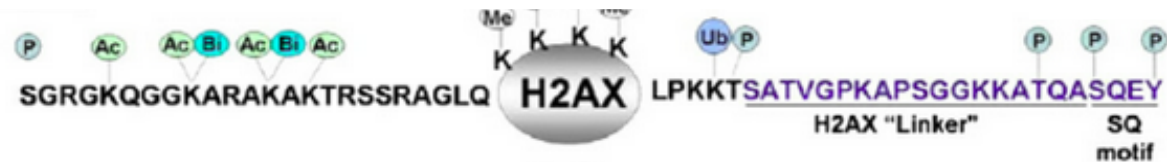


Histome: The Histone Infobase



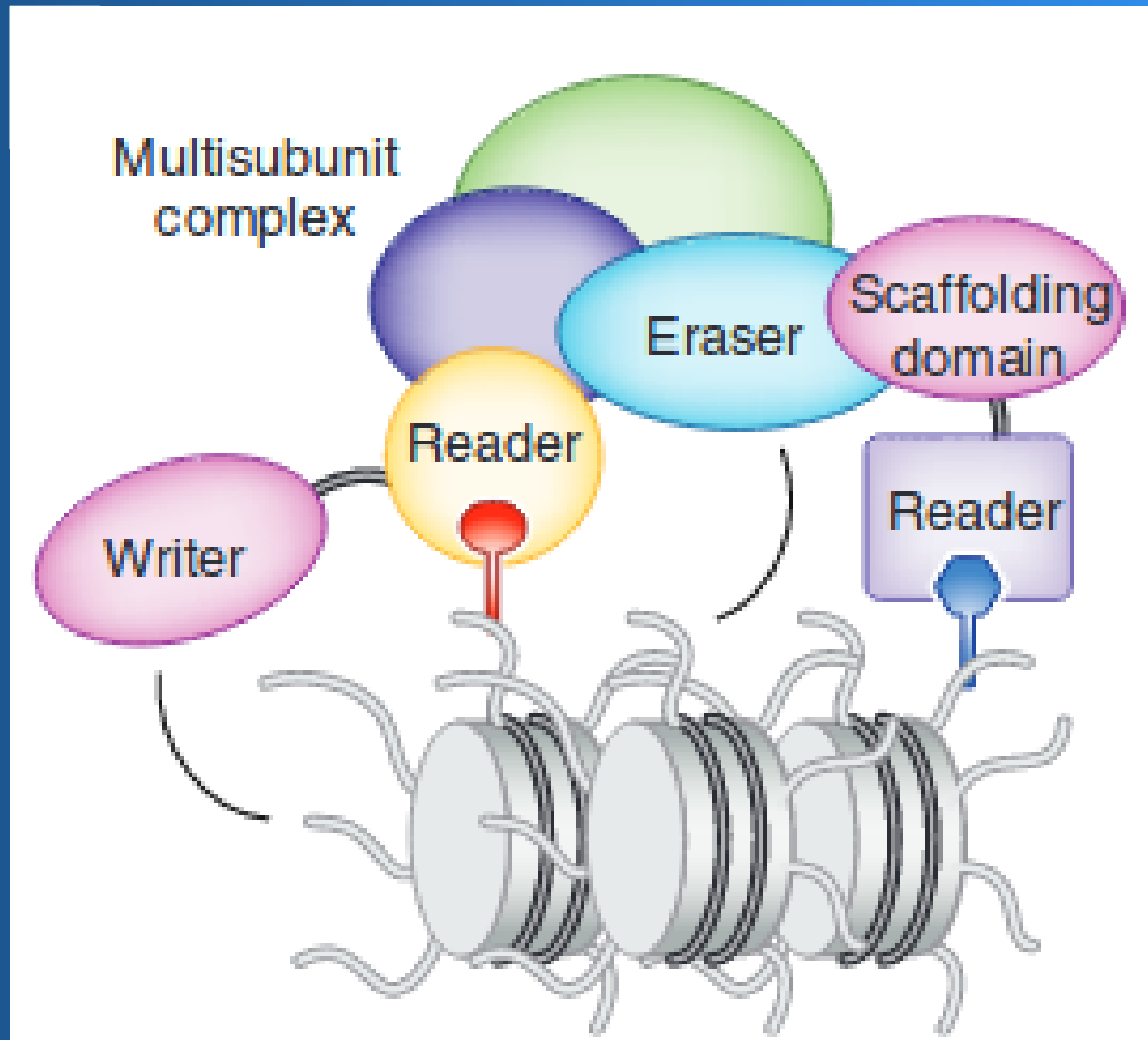
A database of human histones, their post-translational modifications and modifying enzymes

- Home
- How to use Histome
- Lead-in
- Histones and histone variants
- Histone PTMs
- Histone modifying enzymes - I. The writers
- Histone modifying enzymes - II. The erasers
- Search Histome
- Contact us

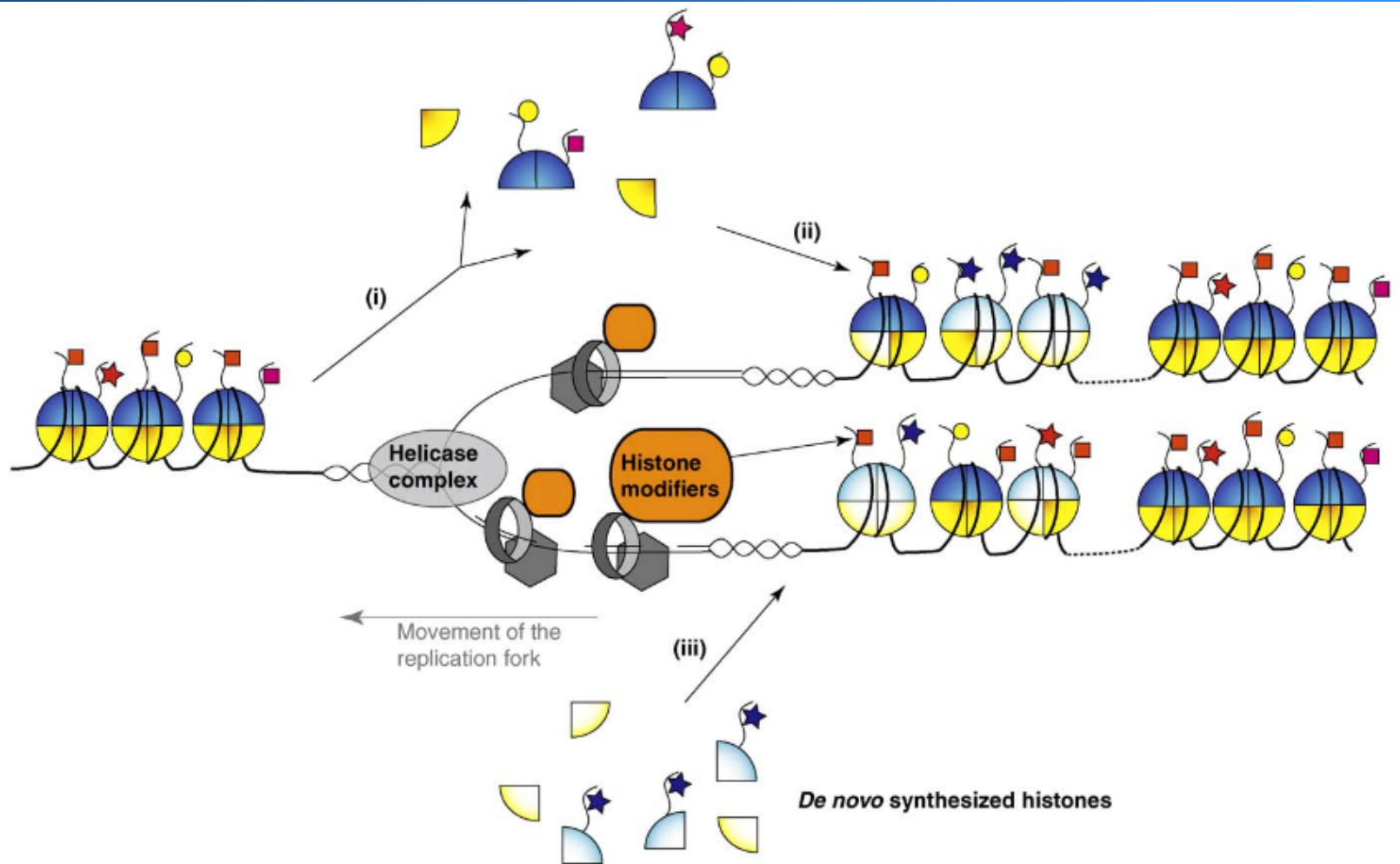


- Ac Acetylation
- Bi Biotinylation
- Cit Citrullination
- Me Methylation
- P Phosphorylation
- Iso Proline Isomerization
- Pr Propionylation
- ADP-ribose ADP-ribosylation
- Ub Ubiquitylation

Il codice istonico



Memoria istonica



Key:



Nucleosome
(histones + DNA)
carrying different
histone PTMs



Old/newly
synthesized
H2A-H2B dimer



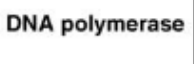
Old/newly
synthesized
H3-H4 dimer



Newly synthesized
H3-H4 dimer carrying
specific PTMs



PCNA



DNA polymerase

Attivazione della cromatina

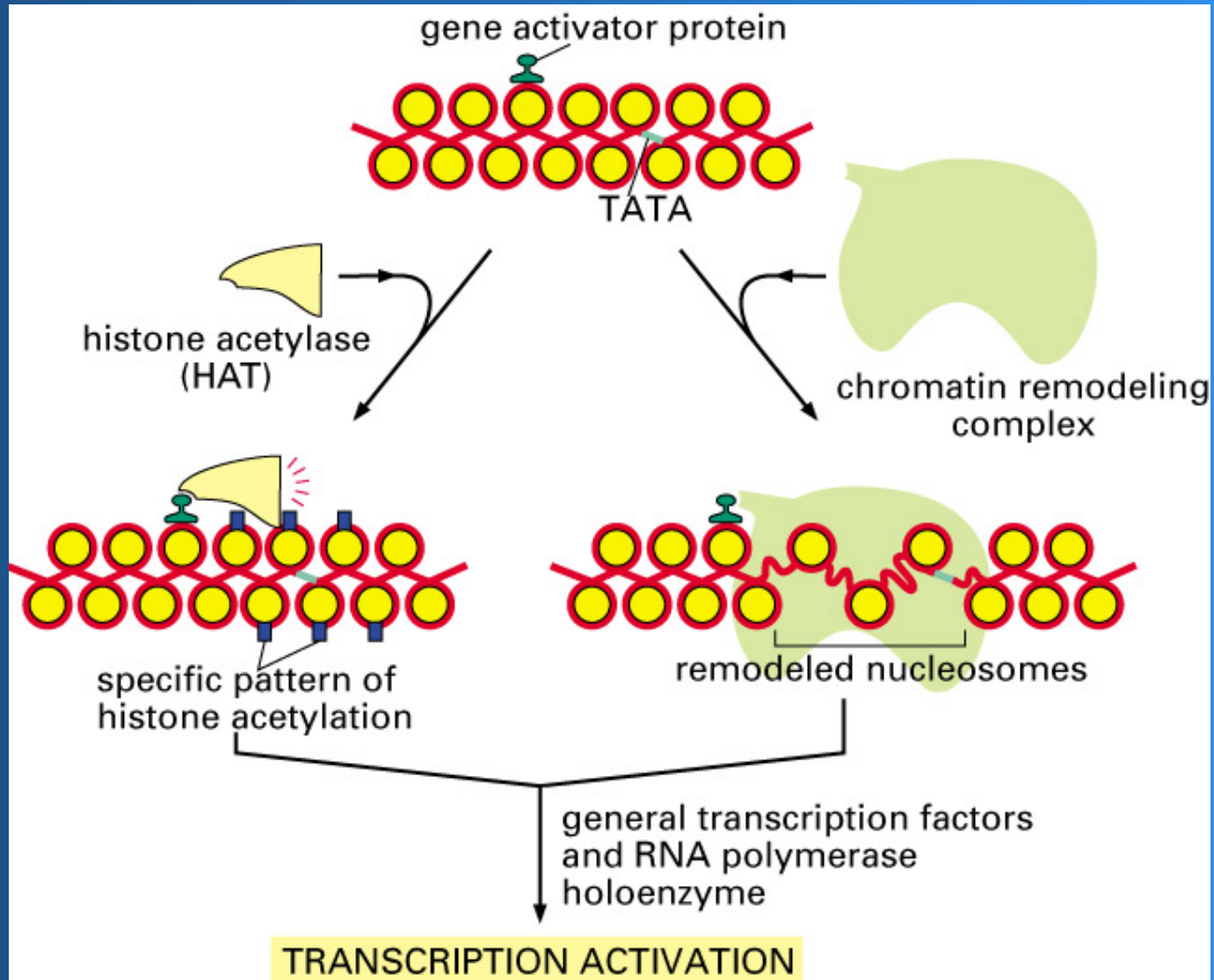
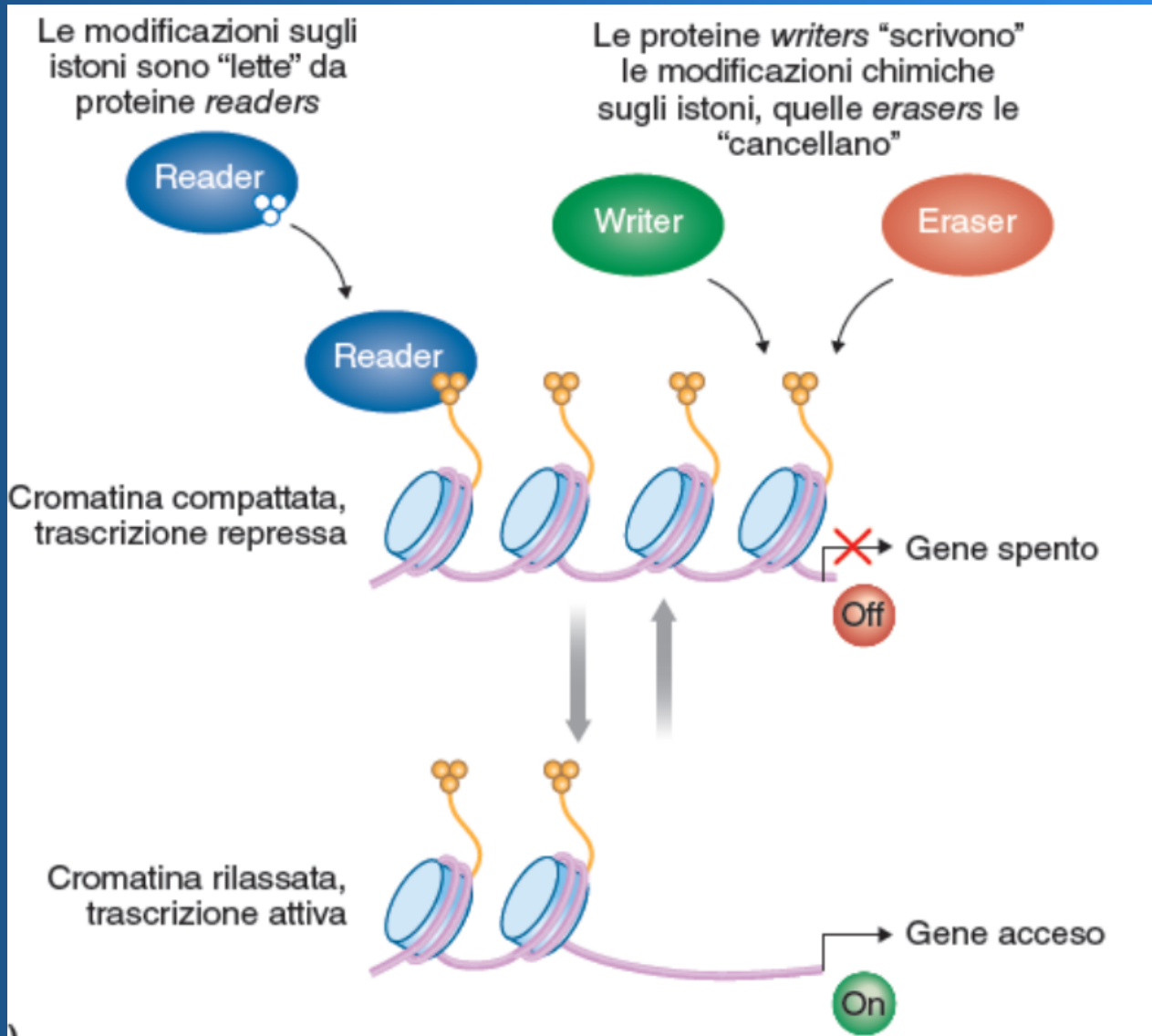
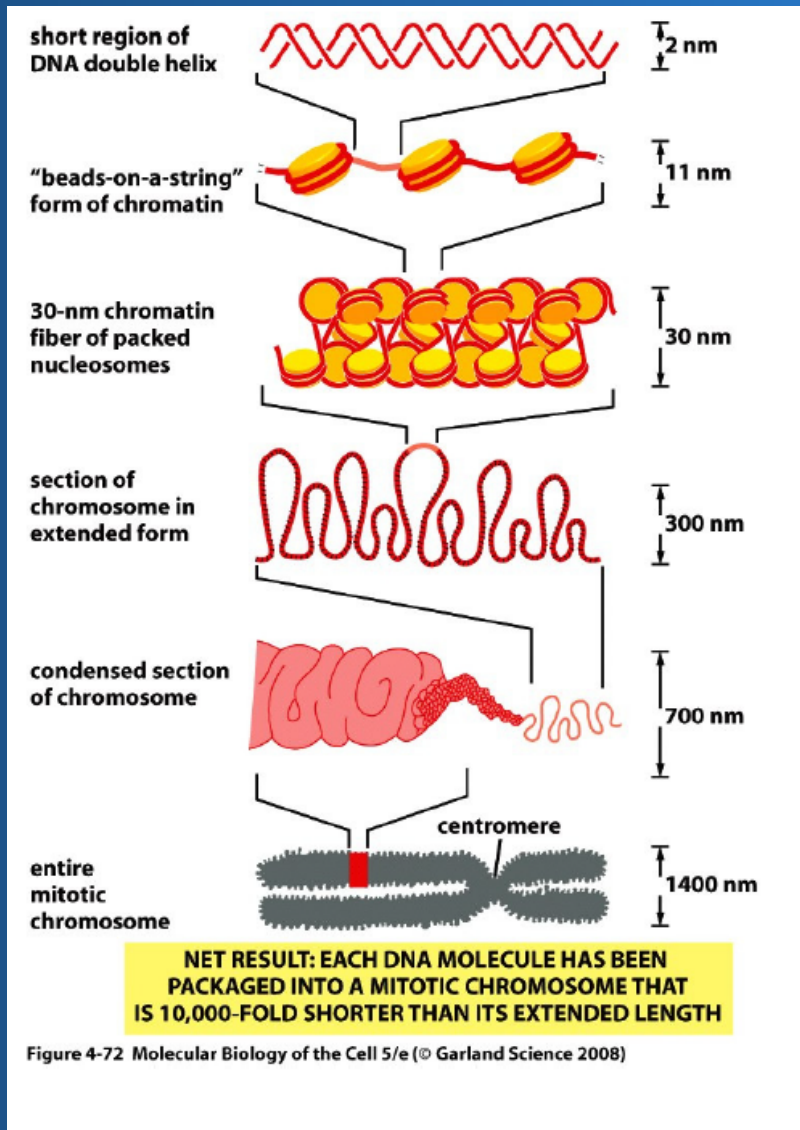


Figure 7-45. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Attivazione della cromatina



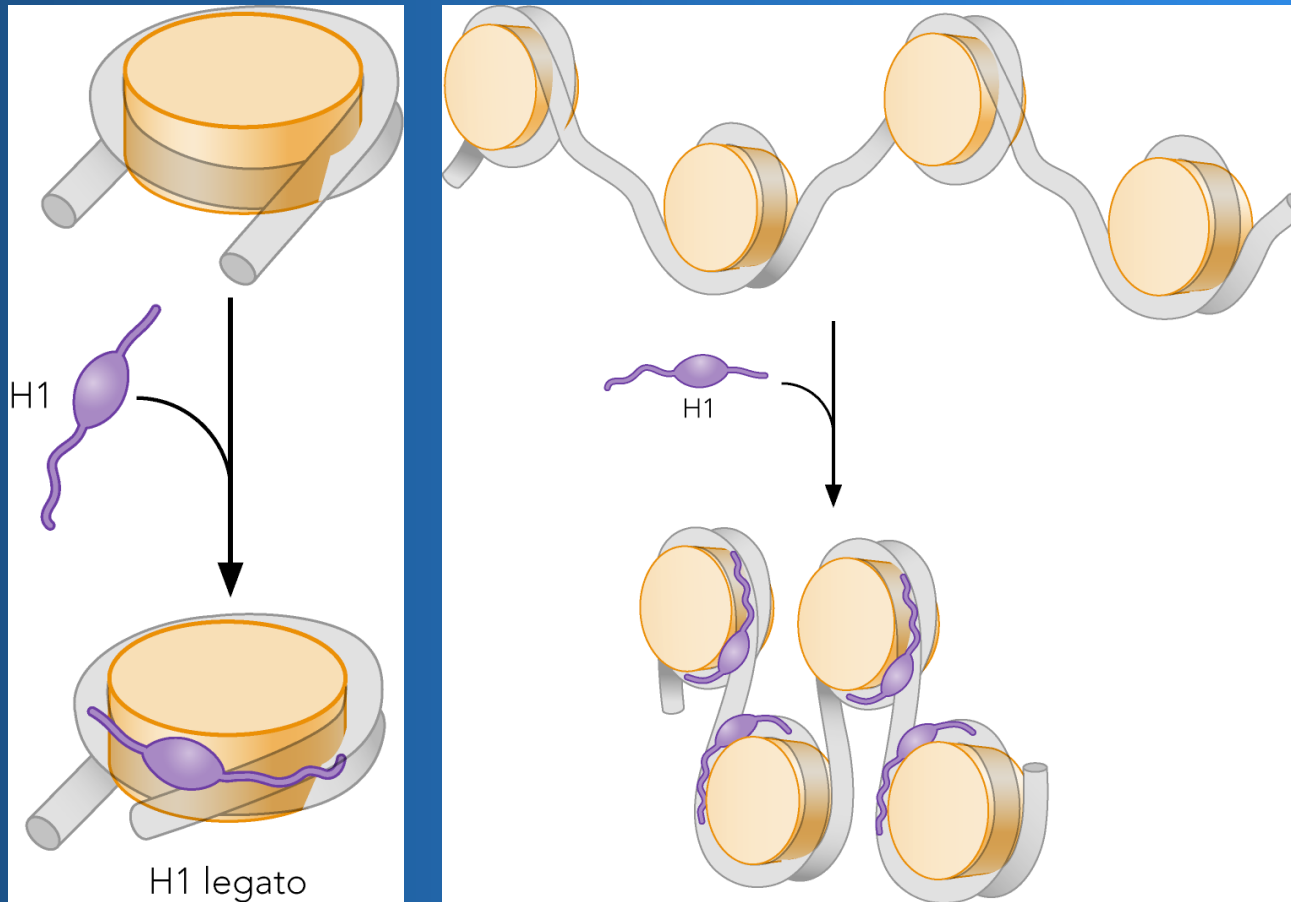
Gerarchia nella cromatina



Eucromatina

Eterocromatina

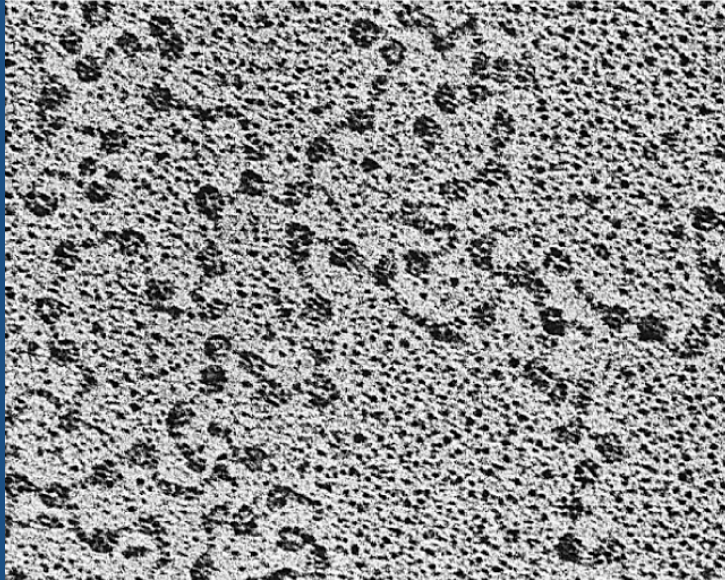
H1 protegge e compatta la cromatina



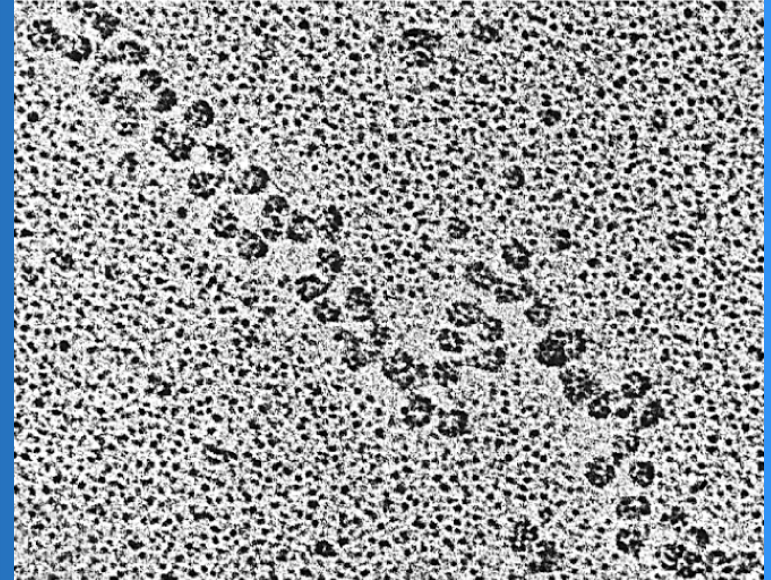
L'istone H1 si lega al DNA linker ed alla zona centrale del DNA nucleosomico determinando una maggiore adesione del DNA all'ottamero istonico (protezione di 20bp aggiuntive)

H1 protegge e compatta la cromatina

Senza istone H1



con istone H1



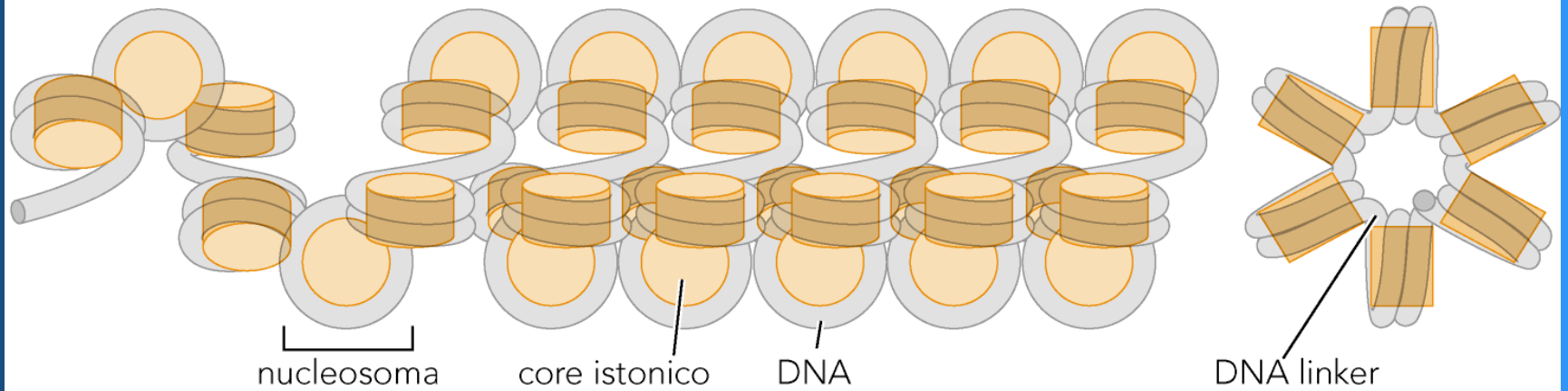
L'aggiunta dell'istone H1 porta ad un maggior compattamento del DNA sui nucleosomi che si dispongono a zig-zag (ruolo delle code N-terminali degli istoni)



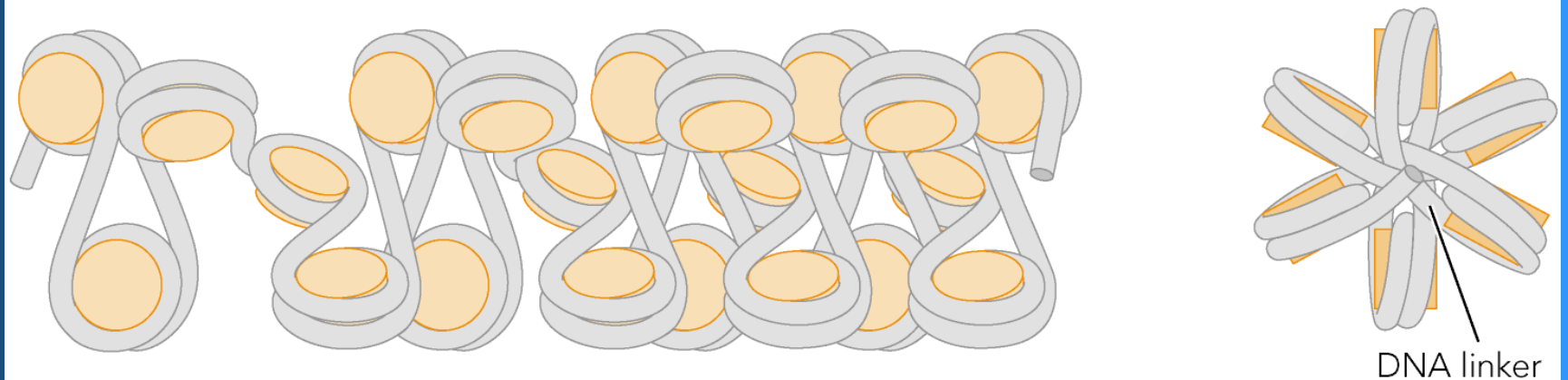
FIBRA da 30nm

Modelli strutturali della cromatina (fibra 30 nm)

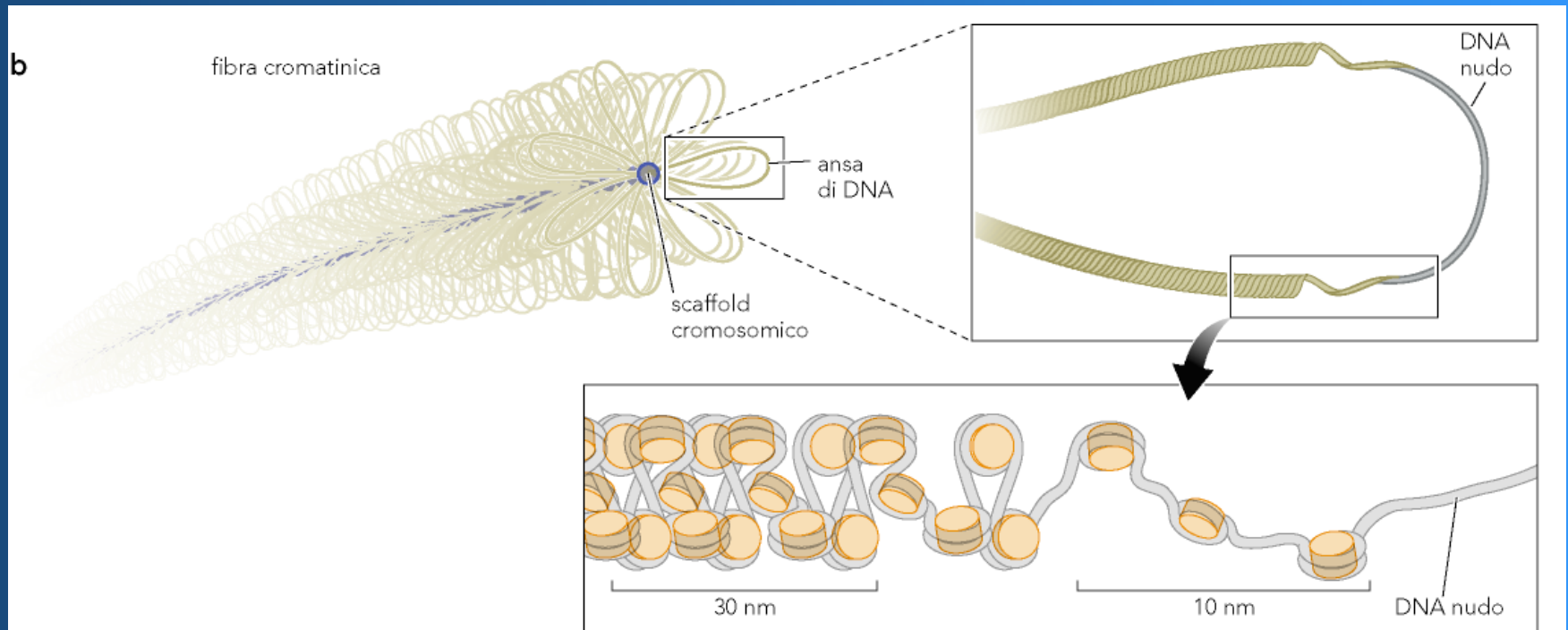
a solenoide



b zig-zag



Strutture di ordine superiore



La fibra di 30 nm compatta il DNA di ~ 40 volte.

Poi si assiste ad un ulteriore impacchettamento: anse di 40-90 kb, bloccate alla base da una struttura proteica detta “impalcatura nucleare”,

Cromatina in una cellula trascrizionalmente attiva

