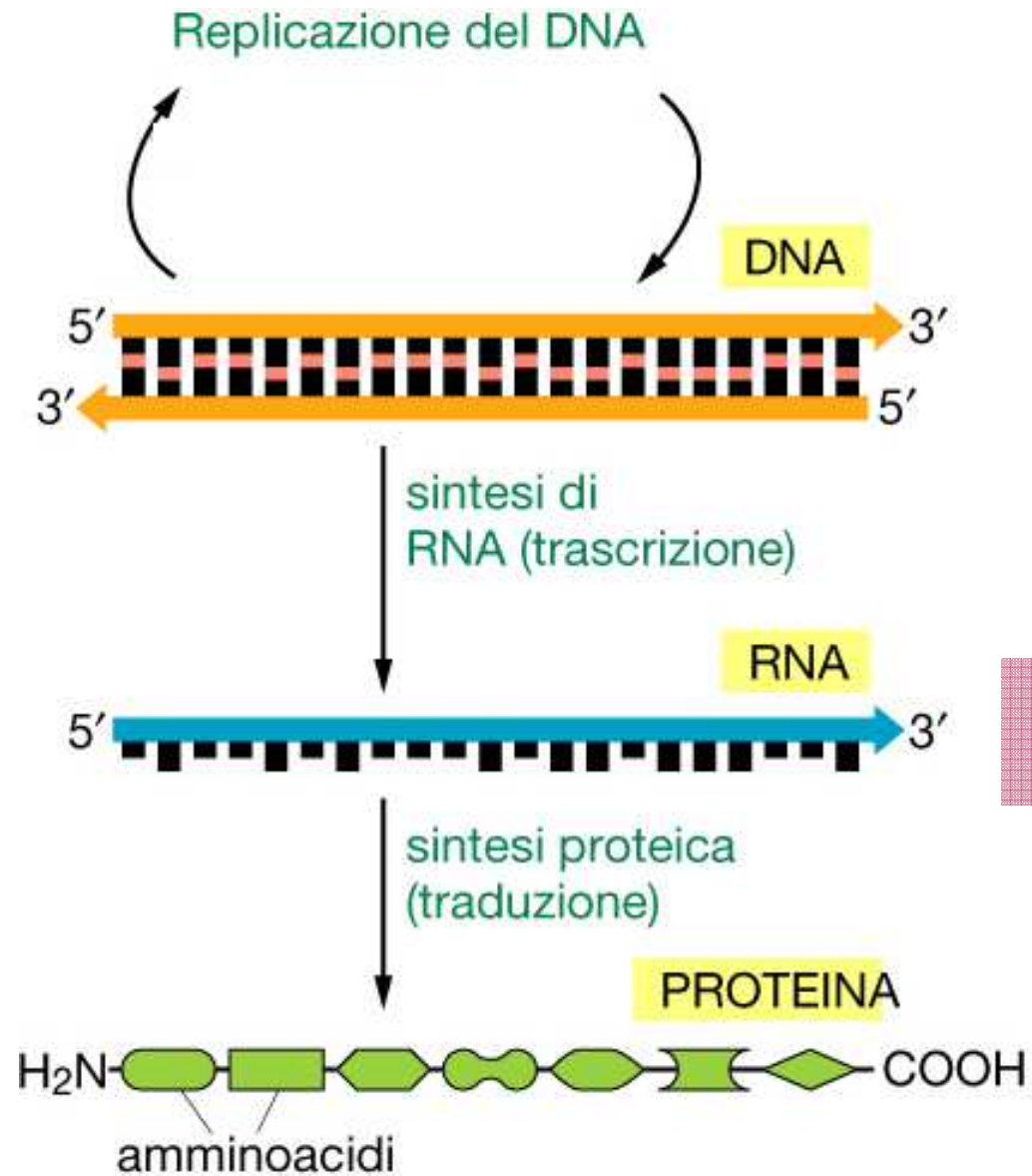




DOGMA CENTRALE DELLA BIOLOGIA

REPLICAZIONE DEL DNA (SINTESI o DUPLICAZIONE)

MODELLO SEMICONSERVATIVO

Meselson e Stahl (1958)

LE DUE MOLECOLE “FIGLIE”,
PRODOTTE A PARTIRE DALLA
MOLECOLA DI DNA ORIGINARIA
(MOLECOLA MADRE O
PARENTALE) SONO COSTITUITE
CIASCUNA DA UN FILAMENTO
PRE-ESISTENTE (DNA
ORIGINARIO) E DA UN
FILAMENTO DI NUOVA SINTESI

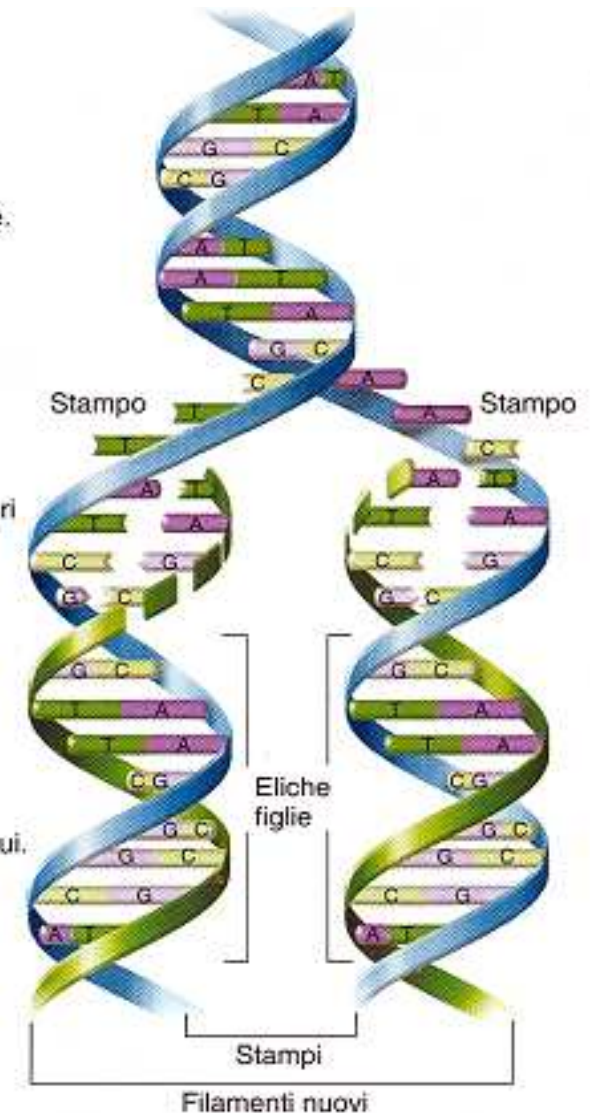
DNA POLIMERASI

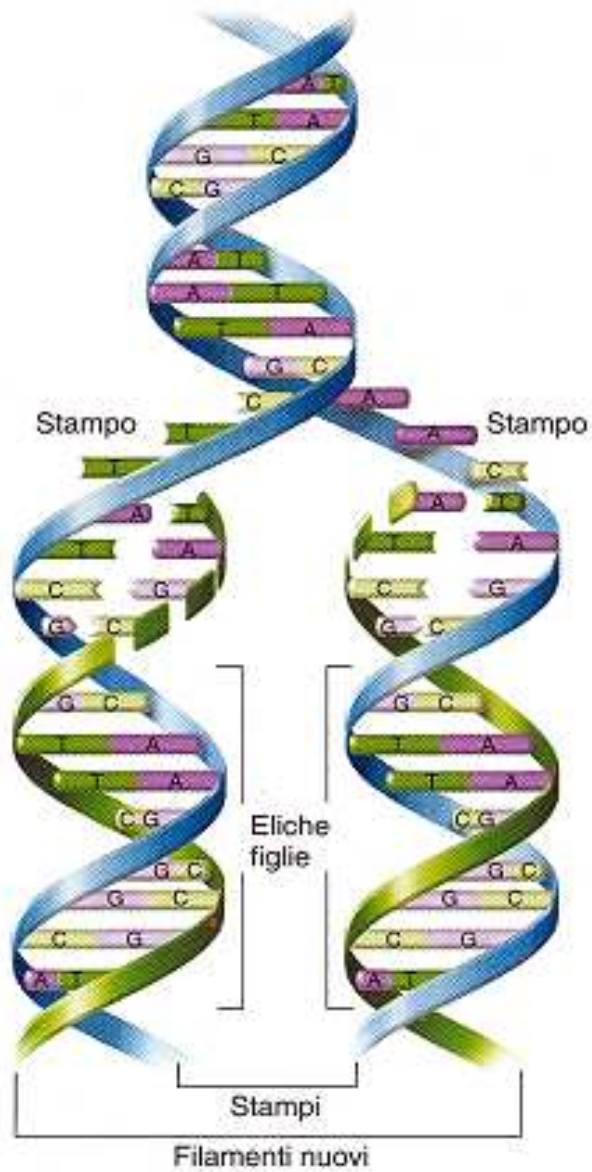
1. Doppia elica originale.

2. Filamenti separati.

3. Le basi complementari
si allineano sugli
stampi opposti.

4. Gli enzimi legano
le componenti
zucchero-fosfato dei
nucleotidi allineati in
filamenti nuovi continui.

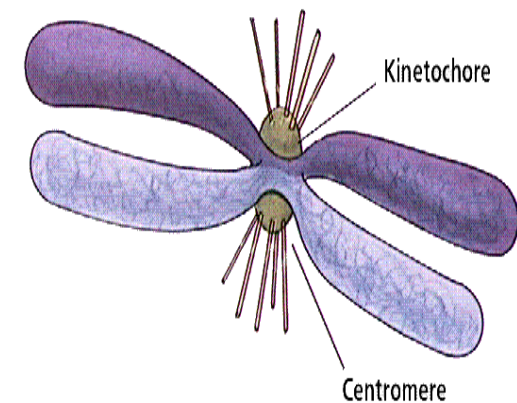
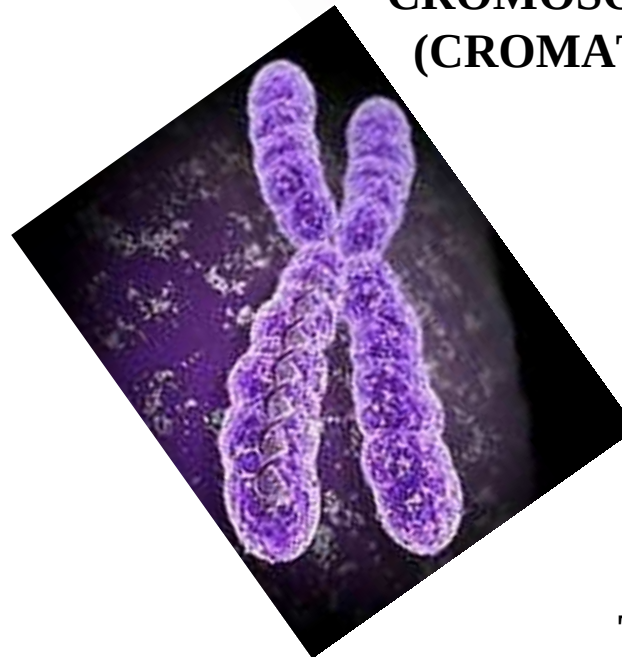




**CROMOSOMA NON
DUPLICATO**



**CROMOSOMA DUPLICATO
(CROMATIDI FRATELLI)**

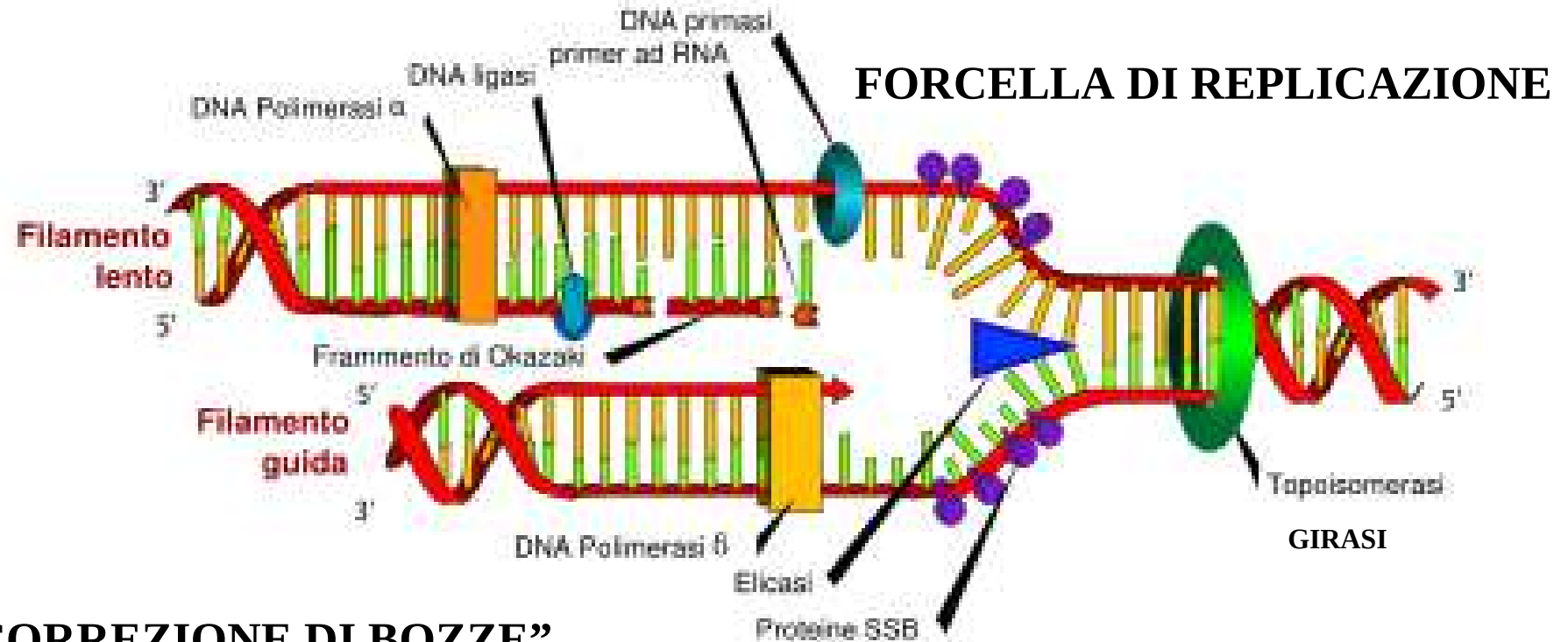


TELOMERI

TELOMERASI (BATTERI, CELLULE TUMORALI)

INVECCHIAMENTO CELLULARE

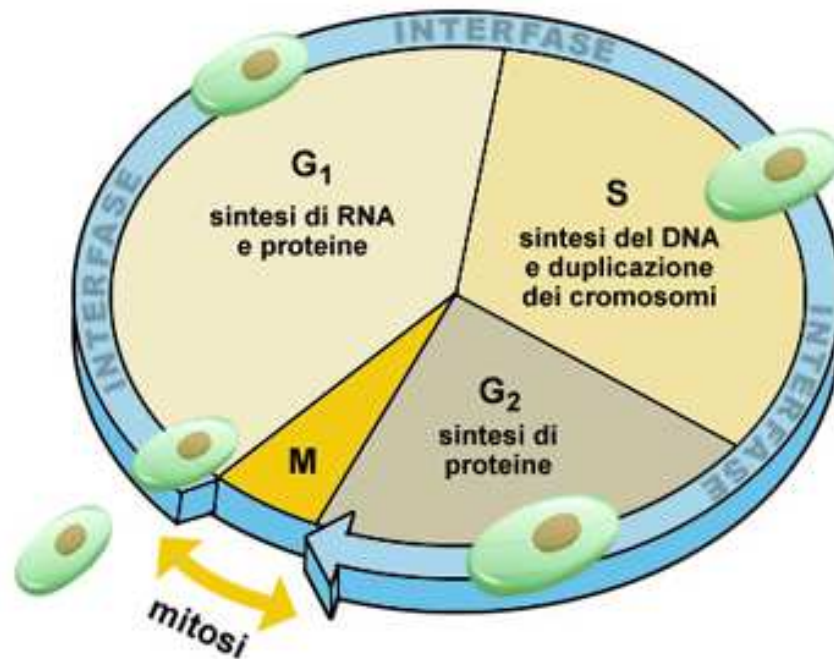
Ciascuno dei due filamenti di DNA funge da stampo per la sintesi di un filamento complementare, rispettando le regole di appaiamento delle basi (A-T e C-G)



ORIGINE DELLA REPLICAZIONE
PROCARIOTI: UNICA, BIDIREZIONALE
EUCARIOTI: MOLTEPLICI (BOLLE DI
REPLICAZIONE, REPLICONI), BIDIREZIONALE

CICLO CELLULARE

SEQUENZA DI EVENTI TRA UNA DIVISIONE CELLULARE E QUELLA SUCCESSIVA



CELLULE LABILI: in attiva proliferazione (cellule staminali, cellule germinative dell'epidermide)

CELLULE STABILI (G₀): uscite dal ciclo, ma che possono essere indotte di nuovo a dividersi mediante stimolazioni e trattamenti (cellule epatiche, linfociti)

CELLULE PERENNI (G_z): uscite definitivamente dal ciclo (neuroni, cellule muscolari)

RIPRODUZIONE DELLE CELLULE EUCARIOTICHE

MITOSI

Cellule somatiche (uomo: **diploidi**)

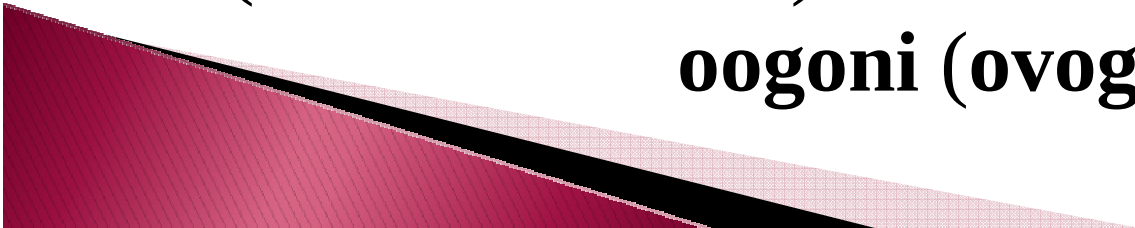
1) ACCRESCIMENTO DEGLI ORGANISMI

2) RIPARAZIONE TISSUTALE

3) SOSTITUZIONE DELLE CELLULE INVECCHiate (es.
PELLE)

MEIOSI

Cellule **diploidi** localizzate nelle gonadi
(testicoli e ovaie) chiamate **spermatogoni** o
oogoni (ovogoni)



CARIOTIPO

VARIA DA SPECIE A SPECIE

ASSETTO CROMOSOMICO DI UNA CELLULA (NUMERO E MORFOLOGIA DEI SUOI CROMOSOMI)



CARIOTIPO UMANO

CROMOSOMI OMOLOGHI

$$2n = 46; n = 23$$

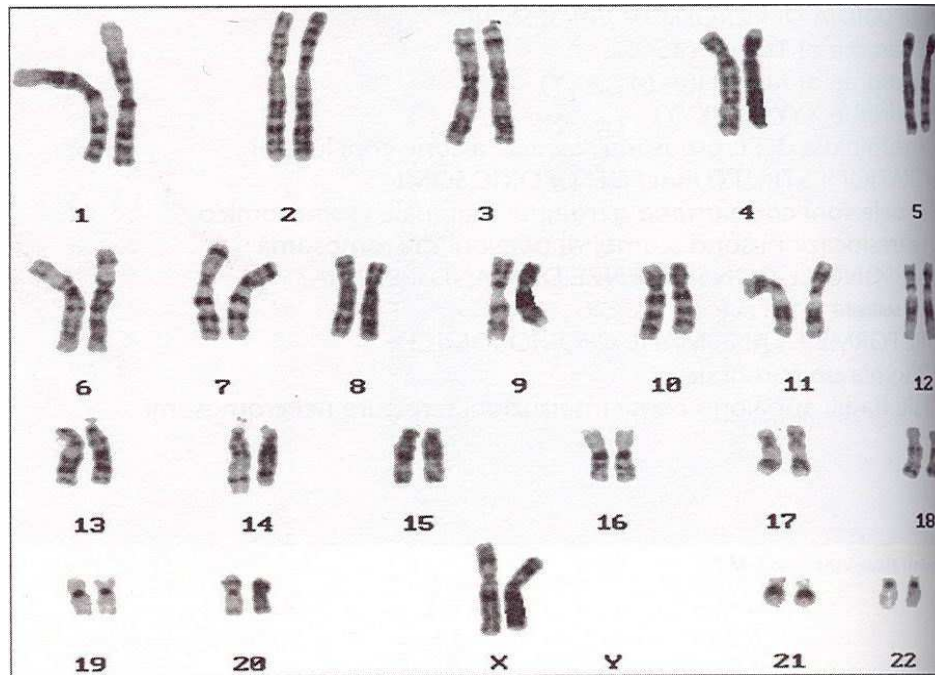
CELLULA SOMATICA

46,XX (44+XX) NELLA FEMMINA

46,XY (44+XY) NEL MASCHIO

**DI UNO STESSO ORGANISMO
HANNO LO STESSO NUMERO DI
CROMOSOMI**

**GAMETI (CELLULE SESSUALI,
CELLULE GERMINALI)**



**CROMOSOMI
AUTOSOMICI**

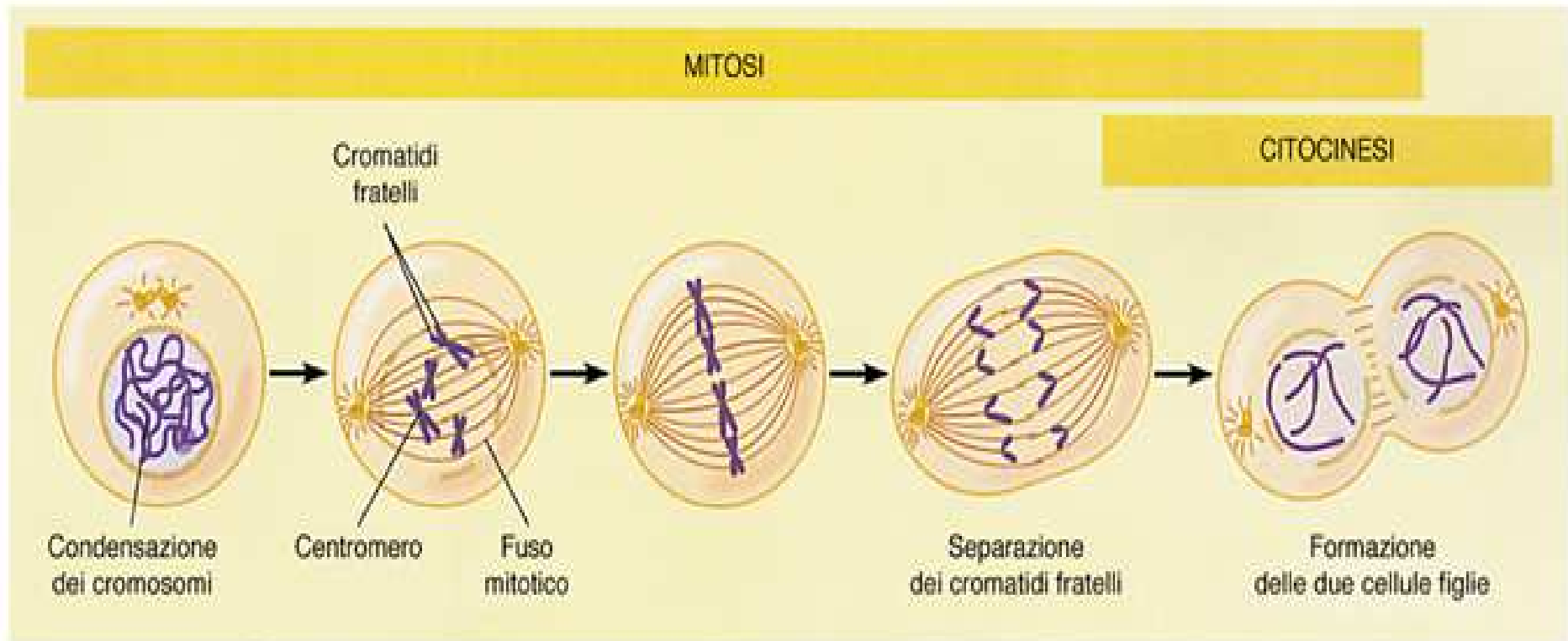
**CROMOSOMI SESSUALI
(ETEROCROMOSOMI)**

**DETERMINAZIONE
DEL SESSO**

23,X (22+X)

23,Y (22+Y)

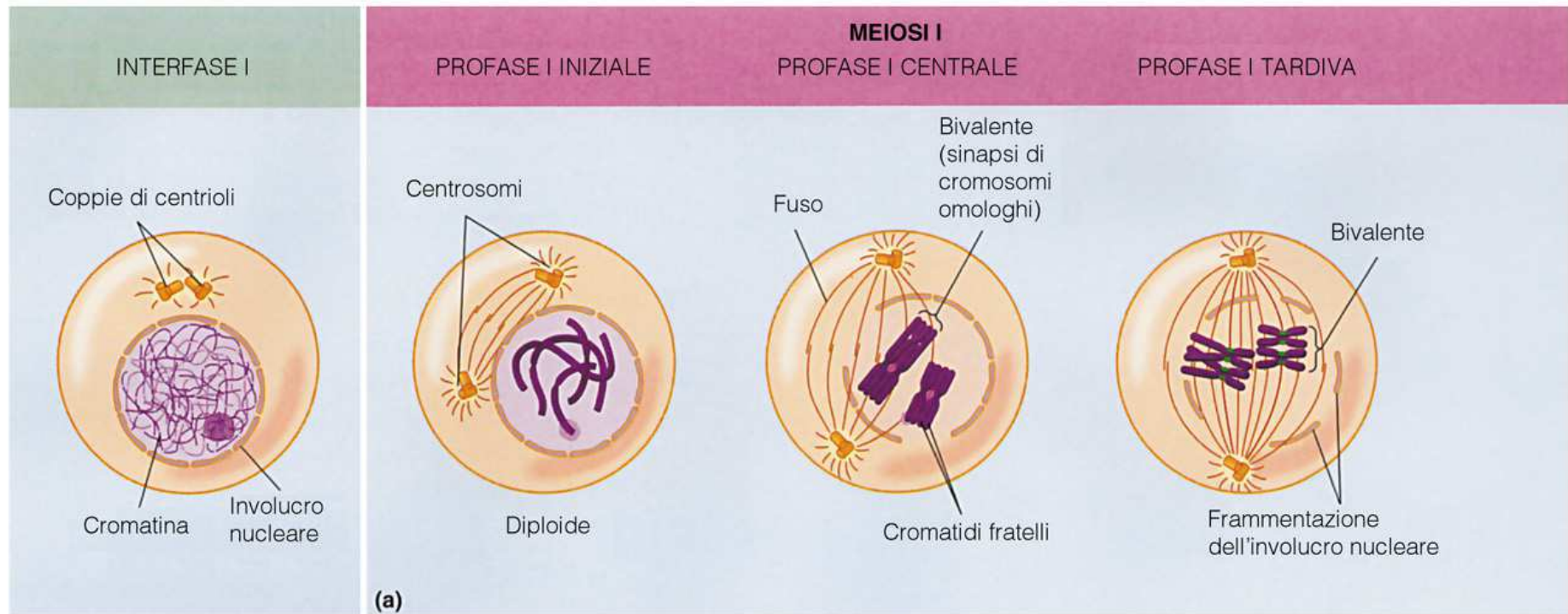
MITOSI (CARIOCINESI): PROCESSO DI DIVISIONE DEL NUCLEO DI UNA CELLULA EUCARIOTICA



CITODIERESI (CITOCINESI o CITOCHINESI): DIVISIONE DELLA MASSA CITOPLASMATICA

DUE CELLULE IDENTICHE TRA LORO E IDENTICHE ALLA CELLULA CHE LE HA GENERATE

MEIOSI: PROCESSO DI DIVISIONE DEL NUCLEO DI UNA CELLULA EUCARIOTICA



APPAIAMENTO DEI CROMOSOMI OMOLOGHI
BIVALENTE O TETRADE (comprende 4 cromatidi)
SINAPSI (COMPLESSO SINAPTONEMALE)
CROSSING OVER (RICOMBINAZIONE GENICA)

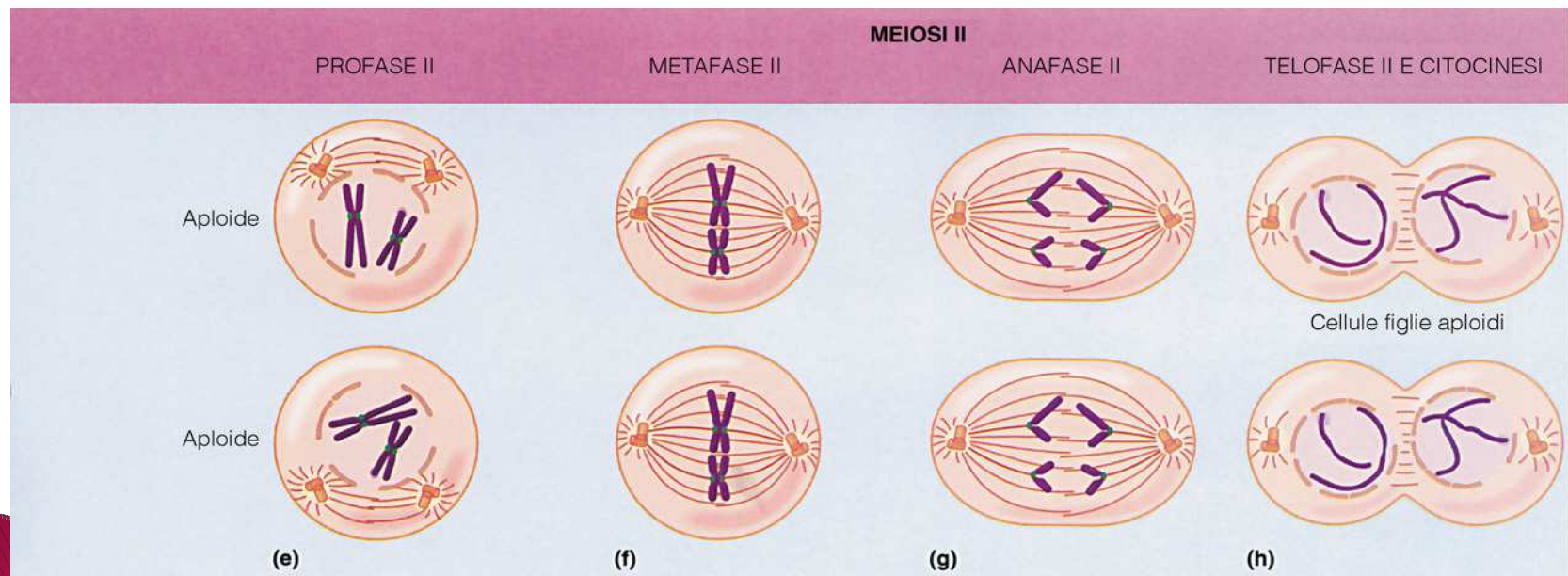
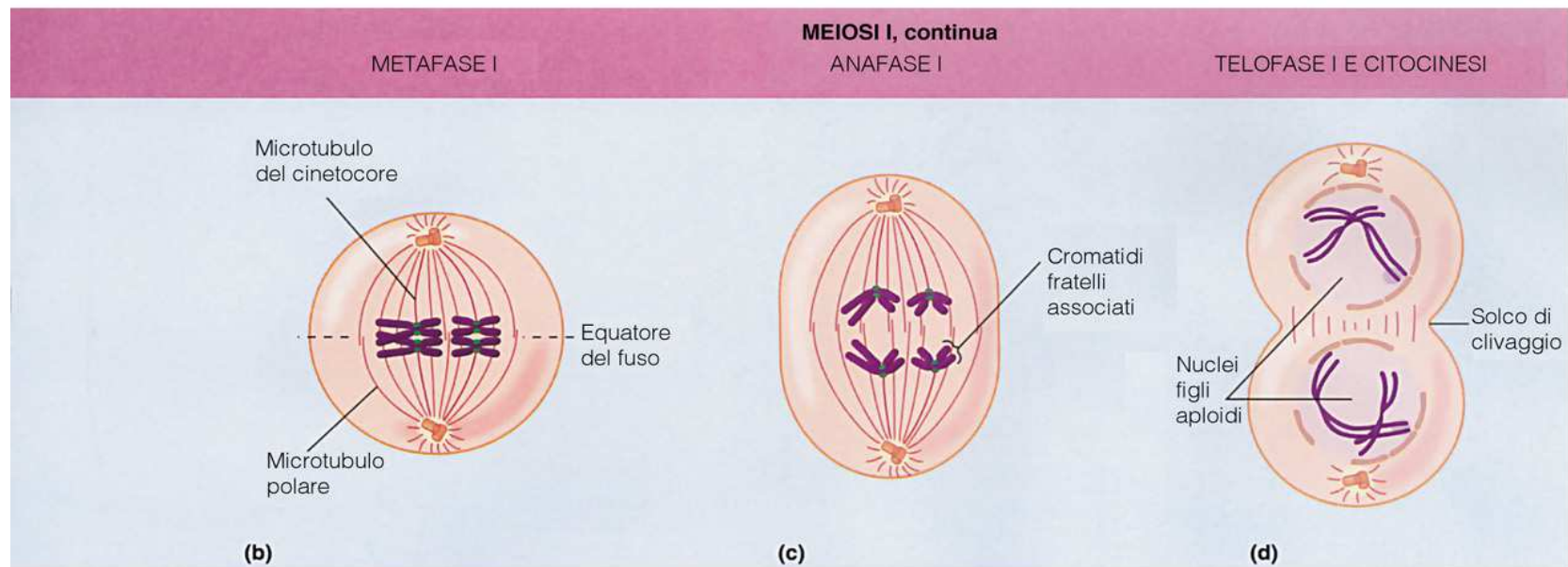


Figura 18-5b

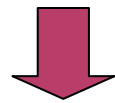


PROTEIN CHINASI CICLINA-DIPENDENTI
(Cdk) es: CDK MITOTICO = MPF

ONCOGENI – ONCOSOPPRESSORI
CANCRO – TUMORE - NEOPLASIA

ESPRESSIONE GENICA

GENE (UNITÀ FUNZIONALE DEL DNA)



**TRASCRIZIONE
(NUCLEO)**

RNA

mRNA



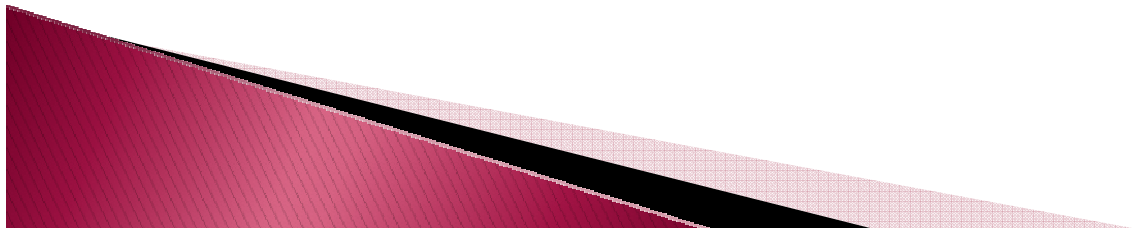
**TRADUZIONE (SINTESI PROTEICA)
CITOPLASMA**

PROTEINA

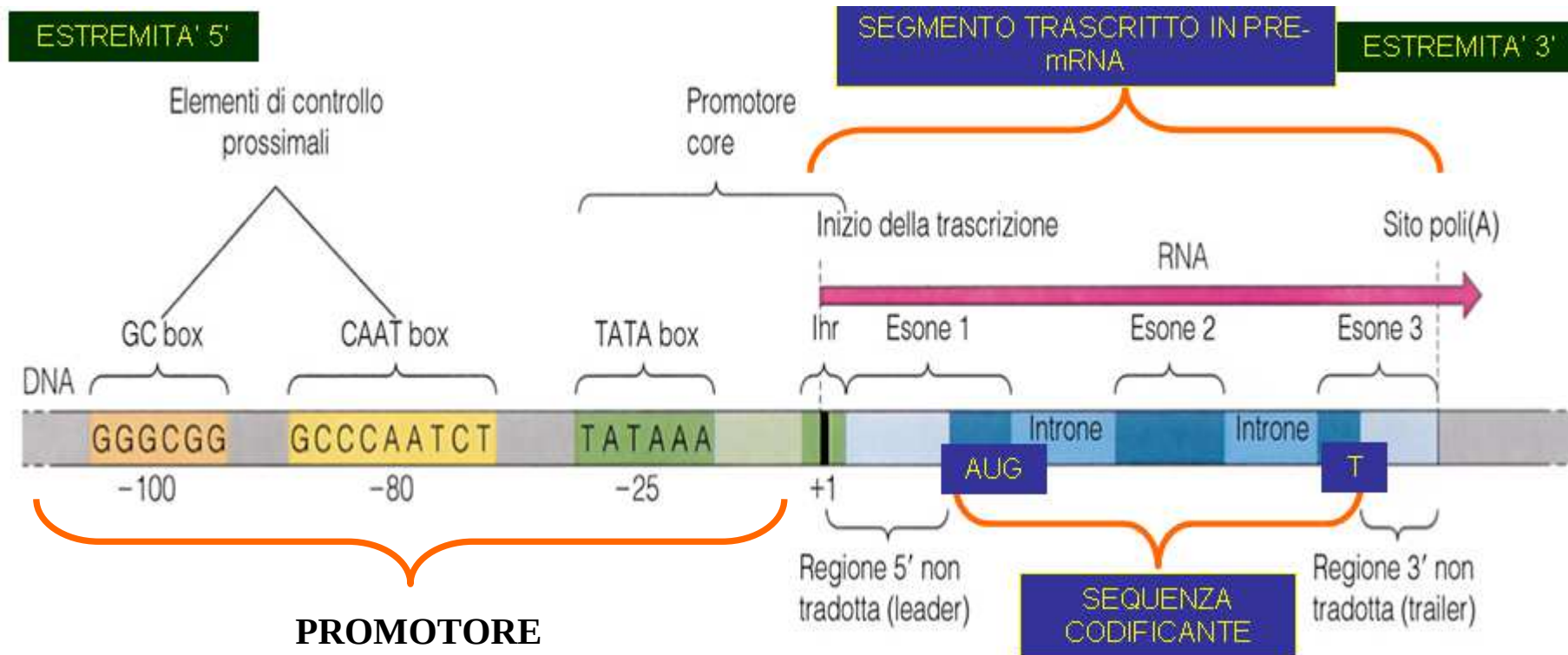
IPOTESI UN GENE-UN ENZIMA

IPOTESI UN GENE-UNA PROTEINA

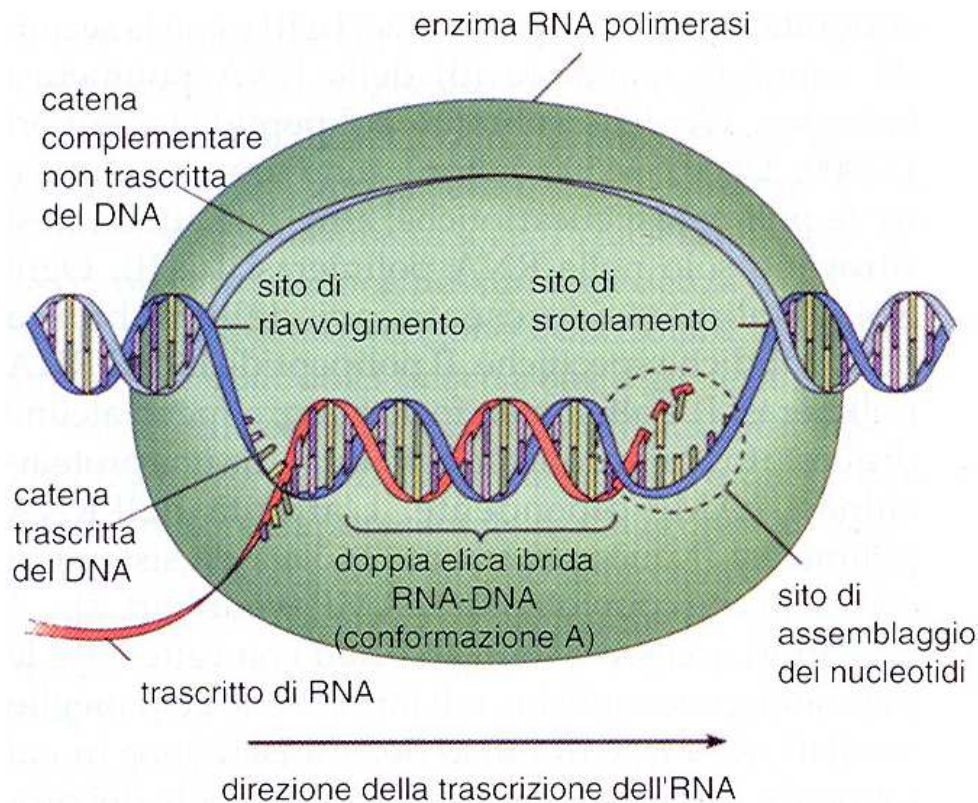
IPOTESI UN GENE-UNA CATENA POLIPEPTIDICA



ORGANIZZAZIONE GENE EUCARIOTICO PER UN mRNA



TRASCRIZIONE



**SOLO UNA DELLE DUE CATENE
NUCLEOTIDICHE DI DNA FUNGE DA
STAMPO PER LA SINTESI DI RNA
(PROMOTORE)**

EUCARIOTI: FATTORI DI TRASCRIZIONE

1) RNA POLIMERASI

catalizza la formazione dei legami
fosfodiesteri della catena di RNA

PROCARIOTI: ENZIMA UNICO

**EUCARIOTI: I (rRNA), II (mRNA),
III (tRNA)**

2) DNA STAMPO

3) NUCLEOSIDI TRIFOSFATO

l'enzima avanza passo passo lungo il
DNA svolgendone l'elica quel
tanto che basta per esporre una
regione del filamento stampo e
consentire l'appaiamento delle basi

Il DNA stampo si srotola
continuamente di fronte al complesso e
si riavvolge subito dietro

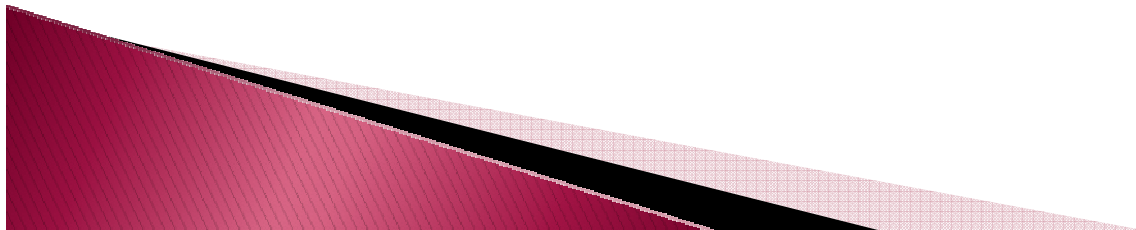
PROCARIOTI

**IL DNA BATTERICO SI TROVA ESPOSTO AL CITOPLASMA, CHE
CONTIENE I RIBOSOMI
MAN MANO CHE SI FORMA LA MOLECOLA DI RNA TRASCRITTO, I
RIBOSOMI SI ATTACCANO ALLA SUA ESTREMITA' 5' E DANNO
INIZIO ALLA SINTESI PROTEICA**

EUCARIOTI

**IL DNA E' CONFINATO NEL NUCLEO DOVE AVVIENE LA
TRASCRIZIONE, MENTRE LA SINTESI PROTEICA AVVIENE SUI
RIBOSOMI, NEL CITOPLASMA**

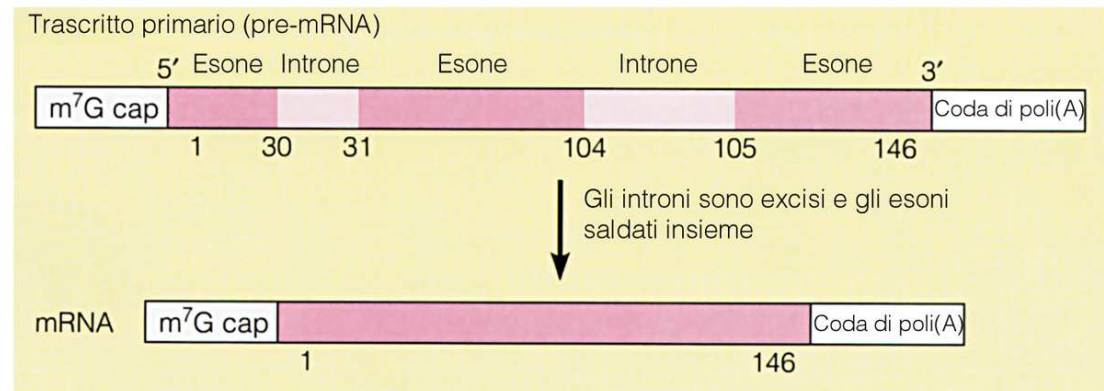
**QUINDI L'mRNA VA TRASPORTATO FUORI DAL NUCLEO
ATTRAVERSO I PORI DELLA MEMBRANA NUCLEARE PRIMA DELLA
TRADUZIONE IN PROTEINE**



MATURAZIONE (“EDITING”) DEL pre-mRNA (RNA eterogeneo nucleare, hnRNA)

- L'AGGIUNTA DI UN CAPPuccio ALL' ESTREMITÀ 5'
- L'AGGIUNTA DI UNA CODA DI POLI(A) ALL'ESTREMITÀ 3'
- LA RIMOZIONE DEGLI INTRONI (SPLICING)
PROCESSO DI “TAGLIA E CUCI”: RIMOZIONE DI TUTTE LE SEQUENZE
INTRONICHE E RICUCITURA DI TUTTI GLI ESONI

SPLICEOSOMA
(COMPLESSO RNA-
PROTEINE)



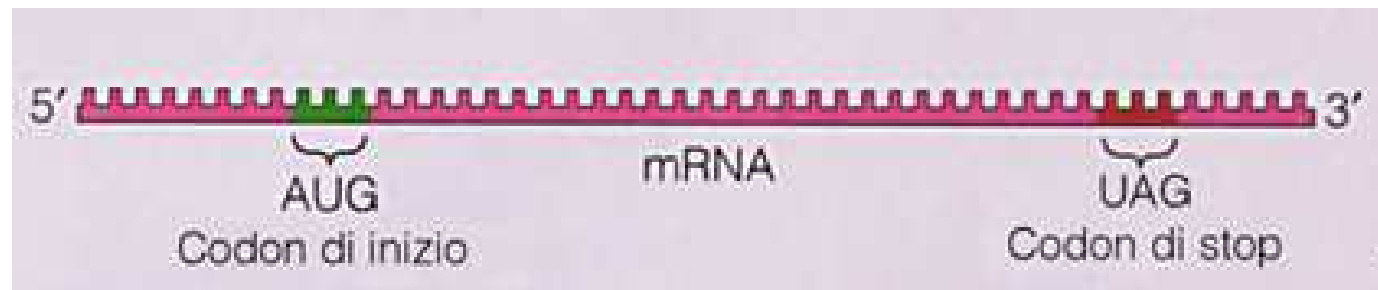
SPLICING ALTERNATIVO

IL CODICE GENETICO

LE REGOLE NECESSARIE PER TRADURRE LA SEQUENZA NUCLEOTIDICA DELLE MOLECOLE DI DNA IN SEQUENZA AMMINOACIDICA DI UNA PROTEINA

IL CODICE GENETICO È A TRIPLETTE

OGNI GRUPPO DI TRE NUCLEOTIDI CONSECUTIVI NELL'RNA (TRIPLETTA) SI CHIAMA **CODONE**: I CODONI SPECIFICANO CIASCUNO UN AMMINOACIDO



		Seconda posizione				
		U	C	A	G	
Prima posizione	U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U
		UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys	C
		UUA } Leu	UCA } Ser	UAA Stop	UGA Stop	A
		UUG } Leu	UCG } Ser	UAG Stop	UGG Trp	G
	C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U
		CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg	C
		CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg	A
		CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg	G
	A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U
		AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser	C
		AUA } Ile	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg	A
		AUG Met/start	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg	G
	G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U
		GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly	C
		GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly	A
		GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly	G

Figura 19-8

IL CODICE GENETICO È DEGENERATO

un singolo AA può essere codificato da più di una tripletta di nucleotidi

IL CODICE GENETICO È UNIVERSALE

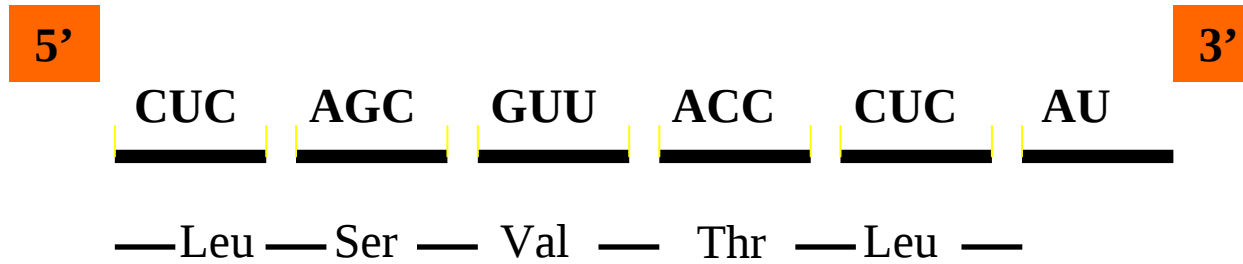
i codoni specificano gli stessi AA (o segnali di stop) in tutti gli organismi

Eccezioni: genoma mitocondriale, batterico e nucleare di alcuni protozoi

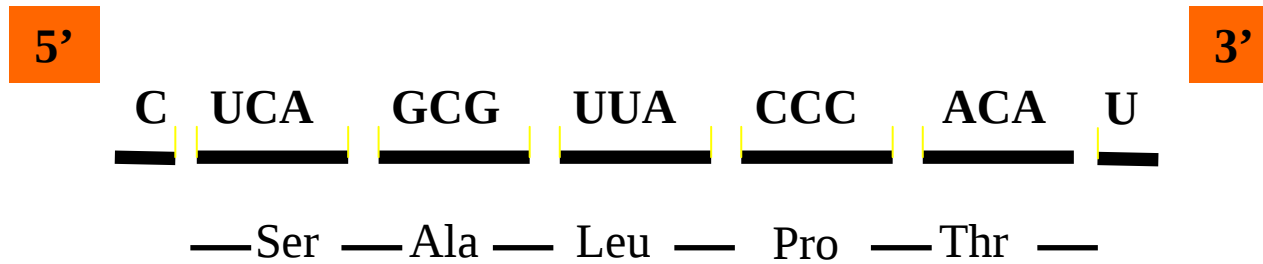
IL CODICE GENETICO È LINEARE o NON SOVRAPPONTO

ciascun nucleotide lungo l'mRNA fa parte di uno ed un solo codone

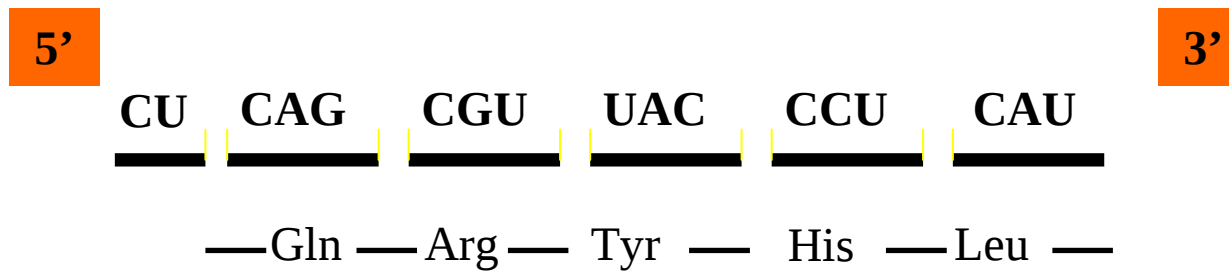
1



2

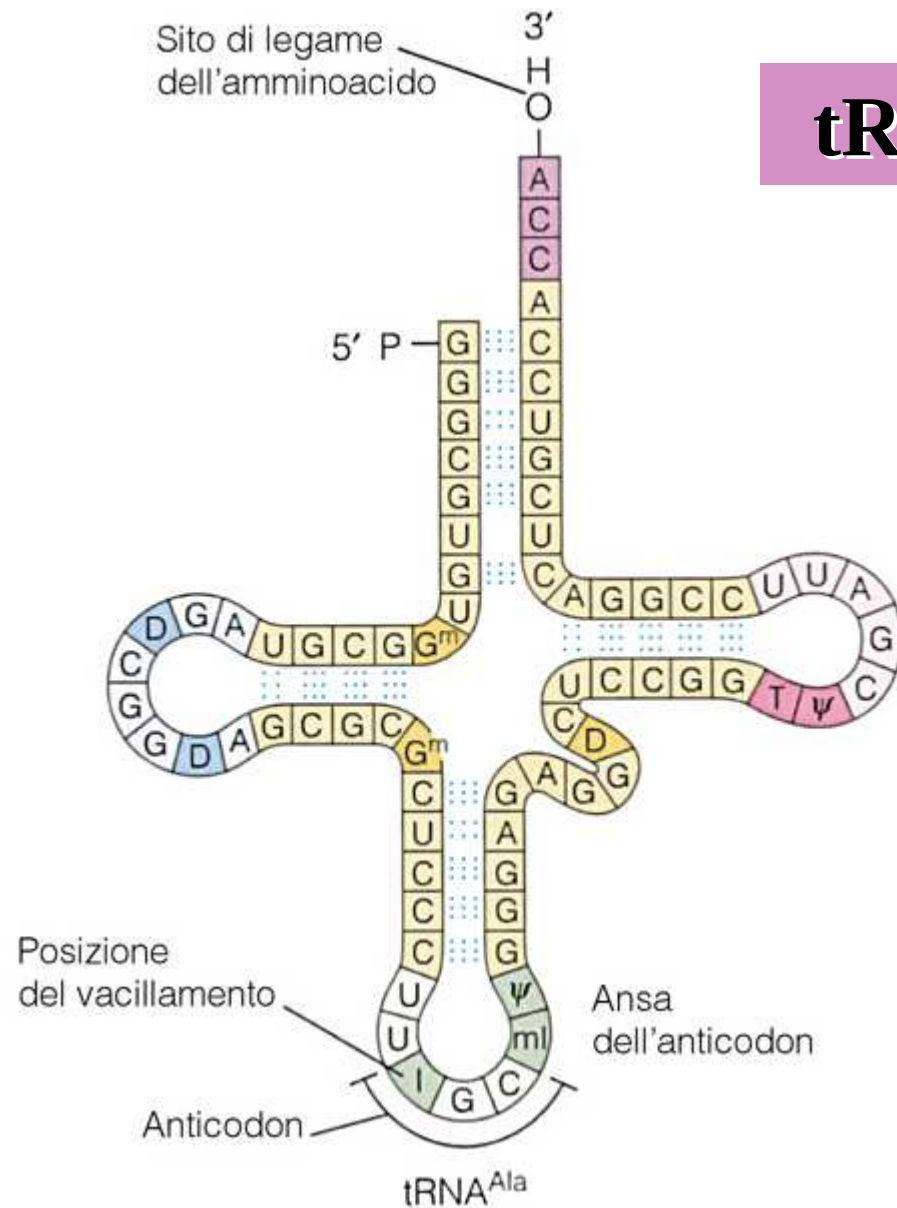


3

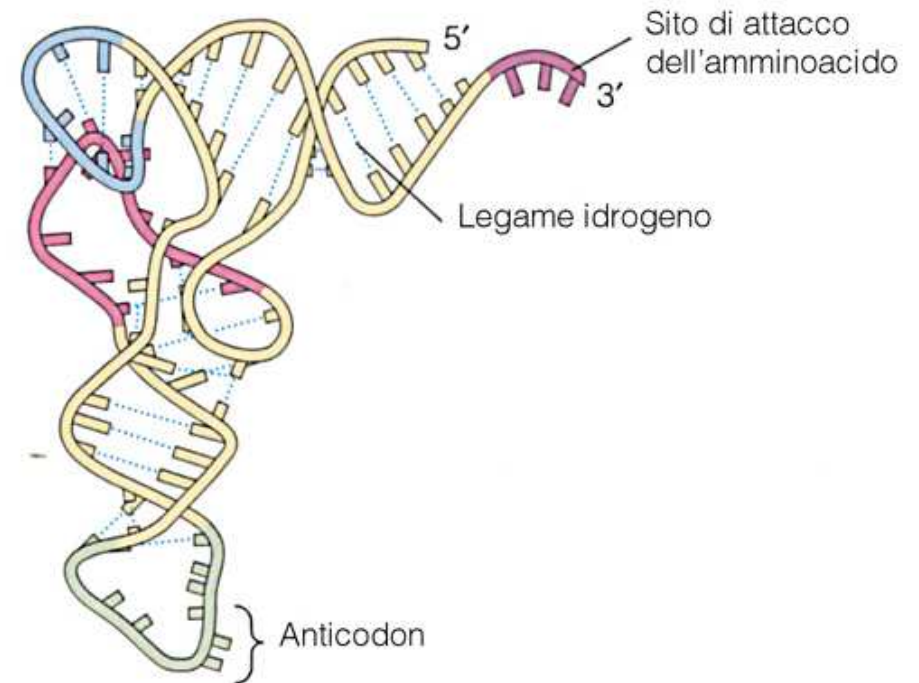


MODULO DI LETTURA, SCANSIONE DELLE TRIPLETTE

tRNA



Struttura secondaria del tRNA, prima e dopo l'attacco dell'amminoacido



IL MECCANISMO DELLA TRADUZIONE

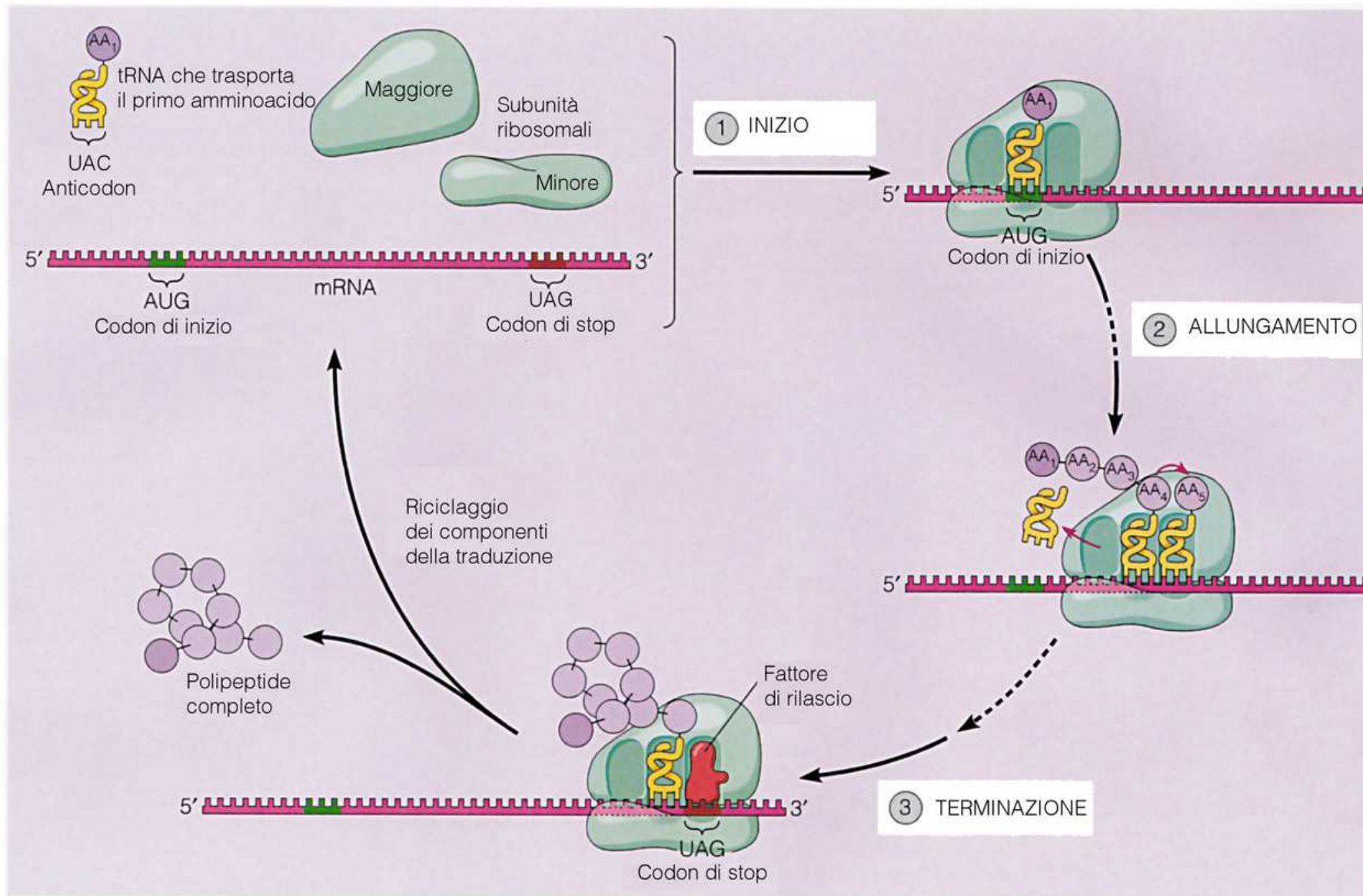
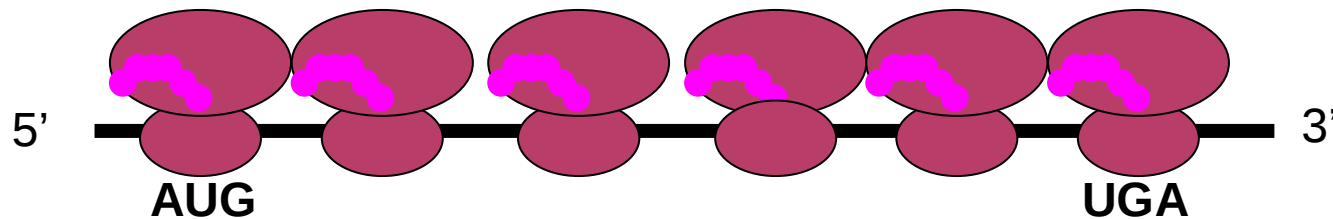


Figura 20-7

MOLTI MESSAGGI SONO LETTI SIMULTANEAMENTE DA PIU' RIBOSOMI, CON OGNI RIBOSOMA CHE SEGUE DA VICINO IL PRECEDENTE LUNGO LA MOLECOLA DI mRNA. UN GRUPPO DI RIBOSOMI ATTACCATI AD UNA SINGOLA MOLECOLA DI mRNA VIENE DEFINITO:
POLIRIBOSOMA o POLISOMA



REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA NEGLI EUCARIOTI

**TUTTE LE CELLULE DI UN ORGANISMO PLURICELLULARE
CONTENGONO GLI STESSI GENI**

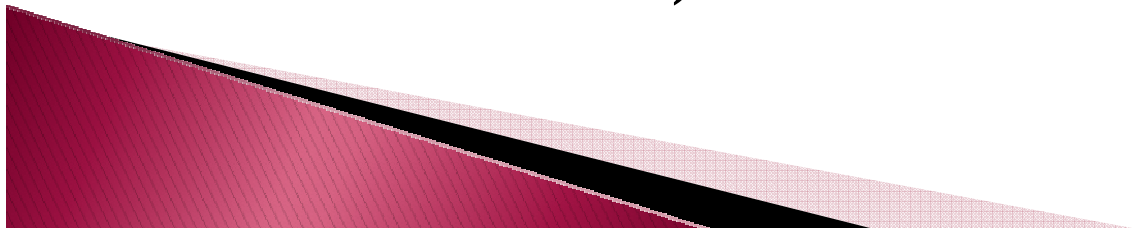
**SOLO UNA PICCOLISSIMA FRAZIONE È ATTIVA IN OGNI
CELLULA**

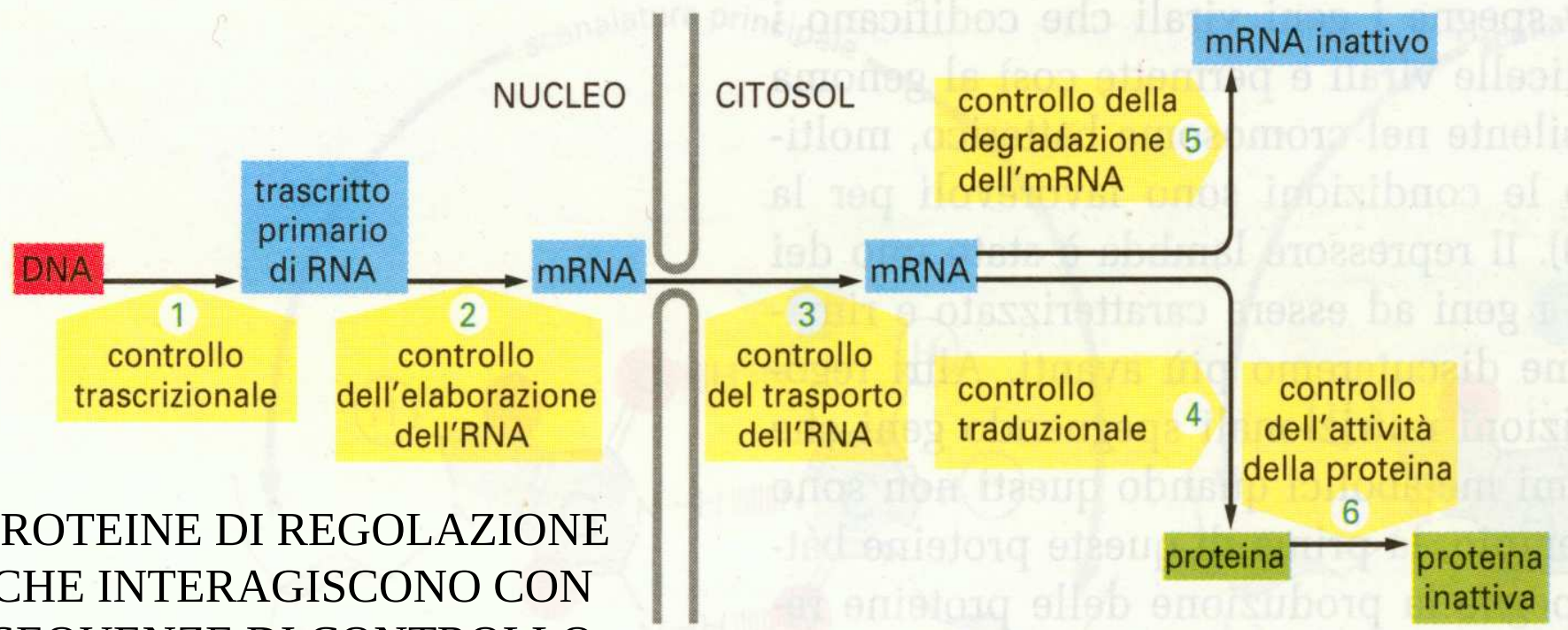
Es: in una cellula delle isole del pancreas è attivo il gene per l'insulina, non quelli per l'emoglobina (attivi nelle cellule del midollo osseo, progenitrici dei globuli rossi) o per la pepsina (attivi nelle cellule della mucosa gastrica)

1) STADIO DI DIFFERENZIAMENTO

2) SVILUPPO CELLULARE

3) SPECIFICITÀ TISSUTALE





PROTEINE DI REGOLAZIONE
CHE INTERAGISCONO CON
SEQUENZE DI CONTROLLO
DEI GENI (PROMOTORE,
ENHANCER, SILENCER)

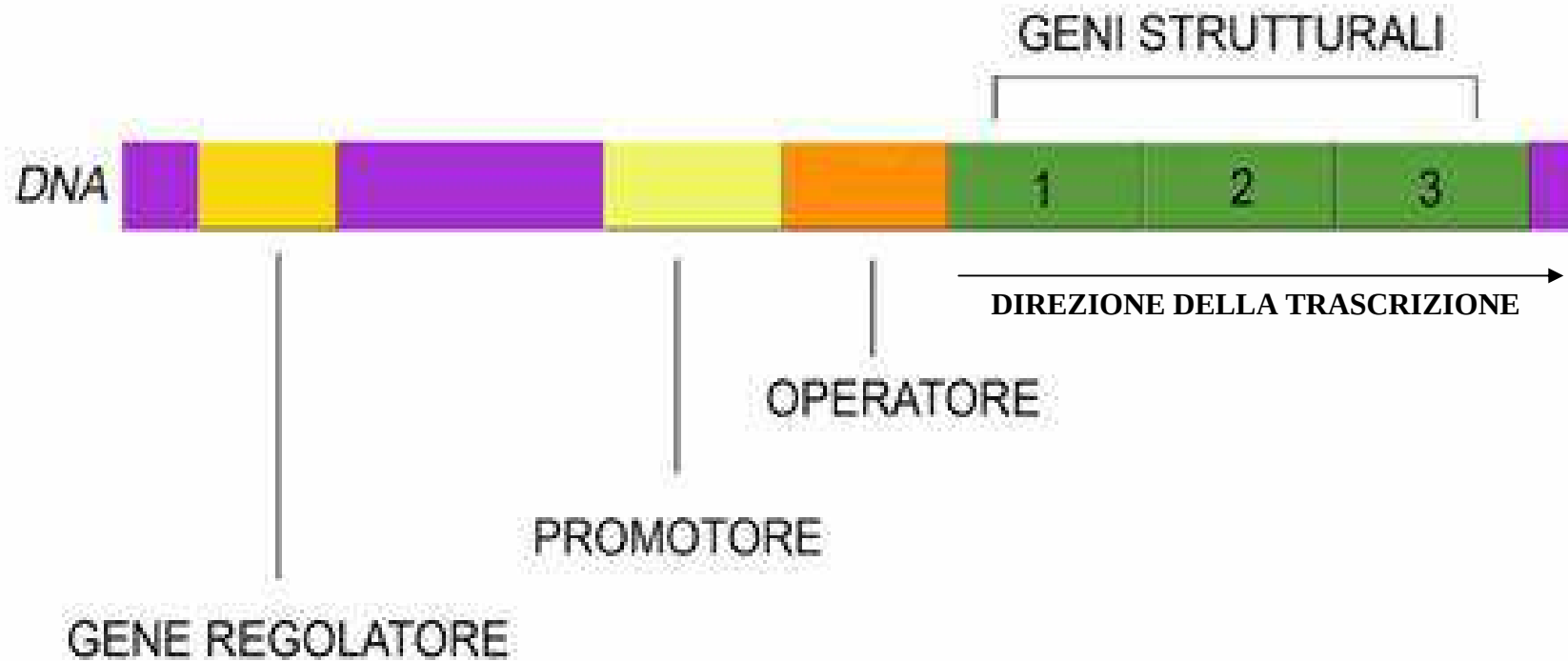
RIMODELLAMENTO DELLA
CROMATINA
(es. corpo di Barr)

REGOLAZIONE POST-
TRASCRIZIONALE e TRADUZIONALE
microRNA

REGOLAZIONE POST-TRADUZIONALE
DEGRADAZIONE DELLE PROTEINE
DIPENDENTE DALL' **UBIQUITINA**

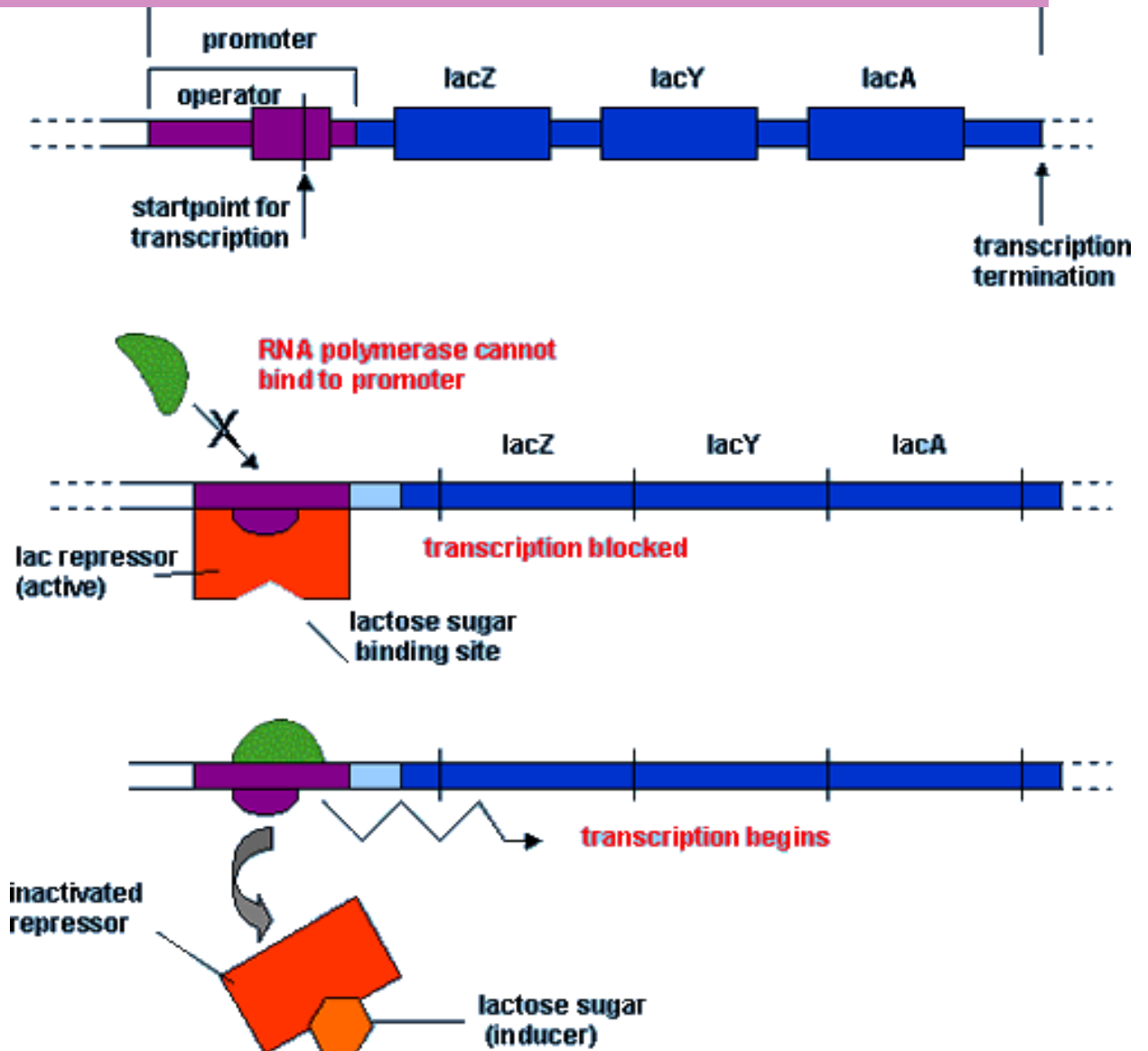
STRUTTURA DI UN GENE PROCARIOTICO

OPERONE

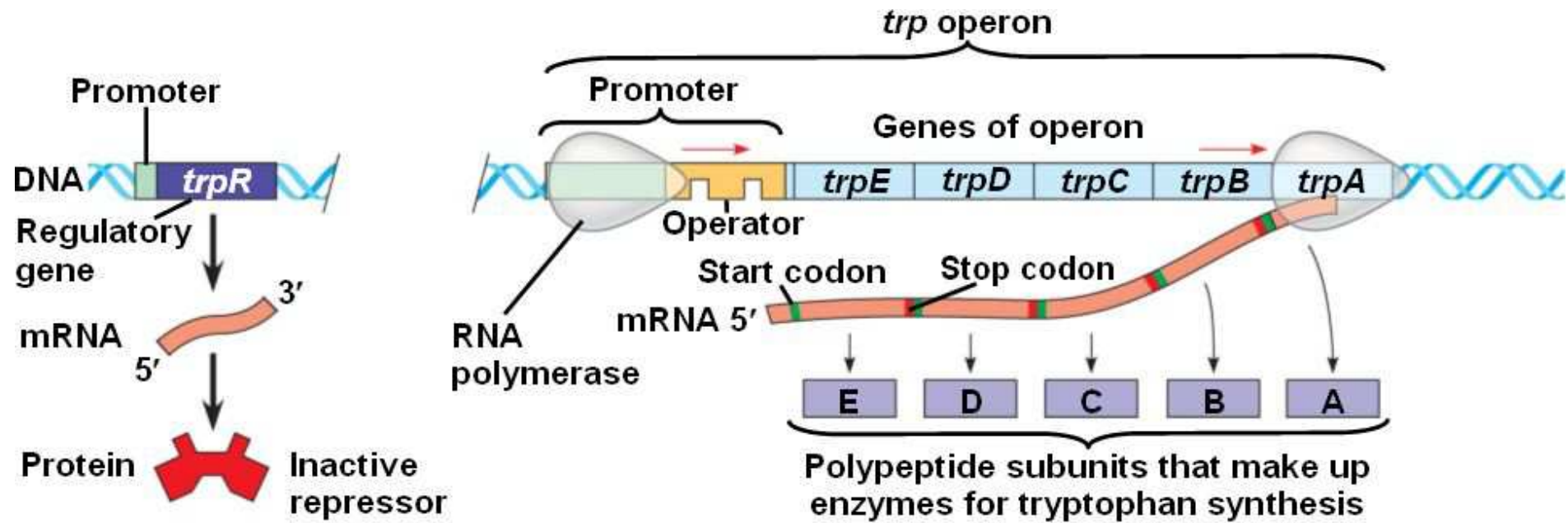


REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA NEI PROCARIOTI

OPERONE INDUCIBILE



OPERONE REPRIMIBILE

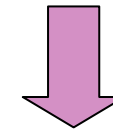


ORGANIZZAZIONE DEL GENOMA UMANO

CONTENUTO INFORMATIVALE TOTALE DELLE CELLULE UMANE

GENOMA MITOCONDRIALE

GENOMA NUCLEARE
(DIPLOIDE, 46 CROMOSOMI)

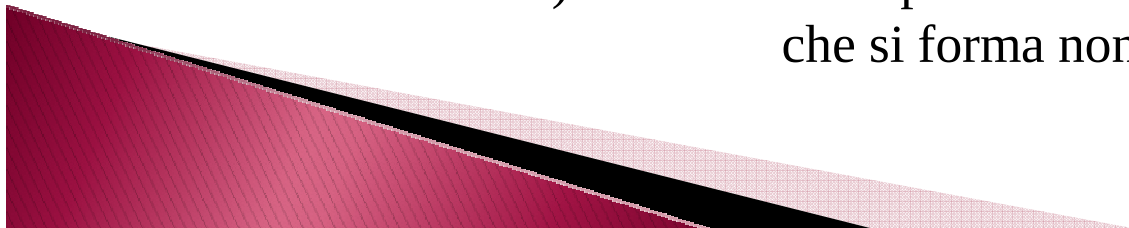


2% → SEQUENZE DI DNA CODIFICANTI (GENI, circa 30.000): per RNA FUNZIONALI (rRNA, tRNA, snRNA, miRNA,...), per POLIPEPTIDI (mRNA)

98% → SEQUENZE DI DNA NON CODIFICANTI
SEQUENZE RIPETUTE
INTRONI

TRASPOSONI: elementi di DNA che si spostano da una parte all'altra del genoma

PSEUDOGENI: geni difettivi nella regione del promotore (non vengono trascritti) o alterati nella porzione che deve essere tradotta (la proteina che si forma non è funzionante)



DNA POLIMERASI: “PROOFREADER” o CORRETTORE DI BOZZE
(attività esonucleasica 3'-5' della DNA polimerasi)

MUTAZIONI

**CAMBIAMENTI RARI, CASUALI ED EREDITABILI DEL
MATERIALE GENETICO (DNA)**

**SOMATICA
GERMINALE**

**SPONTANEA
INDOTTA**

SE L'ALTERAZIONE RIGUARDA:

UN SINGOLO GENE: GENICA SOSTITUZIONE DI BASI,
INSERZIONE/DELEZIONE

LA STRUTTURA DEI CROMOSOMI: CROMOSOMICA

IL NUMERO DEI CROMOSOMI: GENOMICA

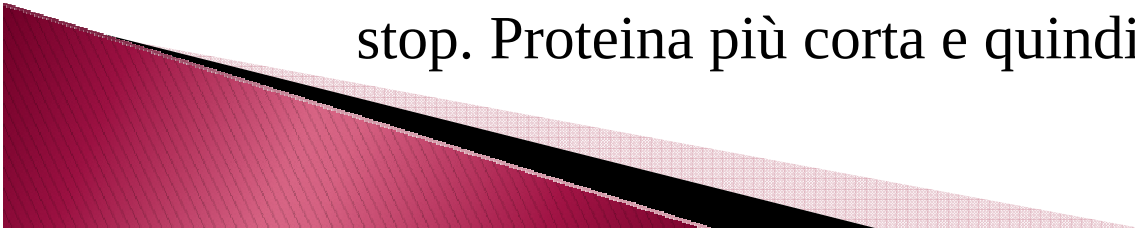


MUTAZIONE GENICHE PUNTIFORMI

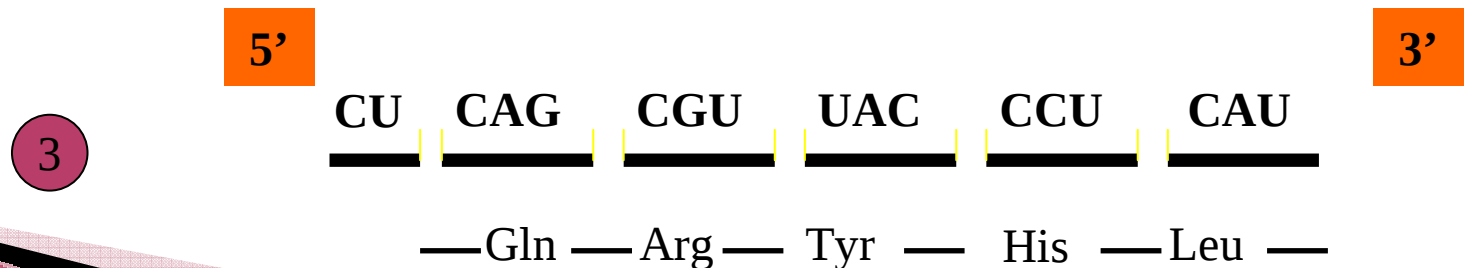
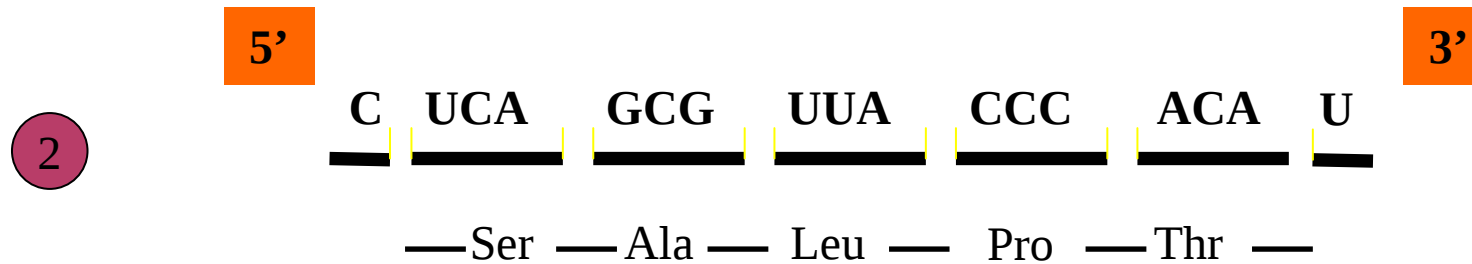
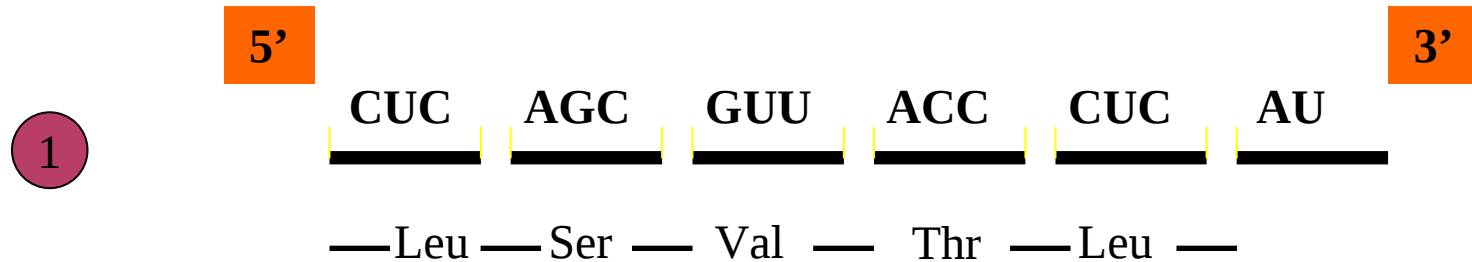
MUTAZIONE SILENTE: se si passa per mutazione da un codone ad un altro che codifica sempre lo stesso amminoacido. questa mutazione non determina effetti fenotipici e non verrà rivelata (**DEGENERAZIONE DEL CODICE GENETICO, PROTEZIONE DALLE MUTAZIONI**)

MUTAZIONE MISSENSE (DI SENSO ERRATO): la mutazione dà origine ad un codone che codifica un amminoacido diverso. Questa mutazione determina effetti fenotipici variabili in funzione dell'importanza relativa dell'amminoacido sostituito nella proteina

MUTAZIONE NON SENSO: la mutazione dà origine ad un codone di stop. Proteina più corta e quindi non funzionante



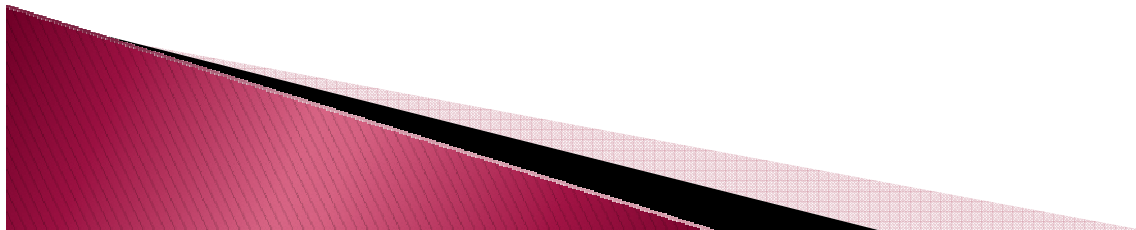
MUTAZIONE FRAME SHIFT: inserzione/delezione di basi di un gene → scivolamento della fase di lettura del gene. Tutta la sequenza a valle della mutazione cambia



MUTAZIONE DA ESPANSIONE DI TRIPLETTE

Ripetizione un numero eccessivo di volte di
una stessa tripletta (CGG)_n

Malattie genetiche:
Corea di Huntington
Sindrome dell'X fragile

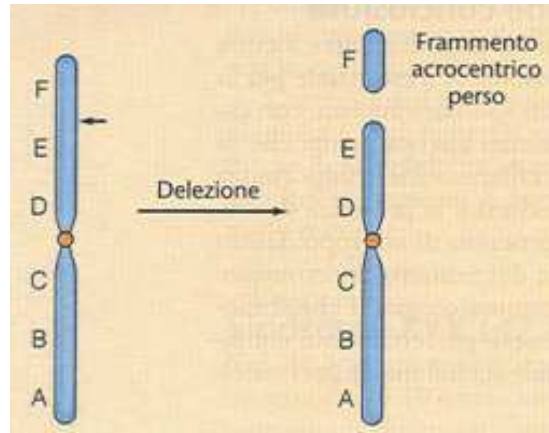


MUTAZIONI CROMOSOMICHE

ANOMALIE DI STRUTTURA DEI CROMOSOMI

DELEZIONE

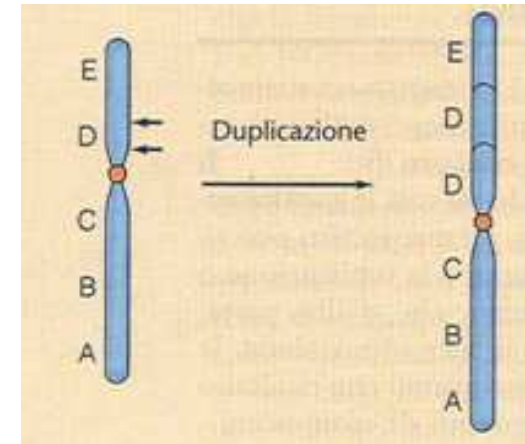
perdita di un segmento di cromosoma



Sindrome
del
“cri du chat”
(braccio corto
cromosoma 5)

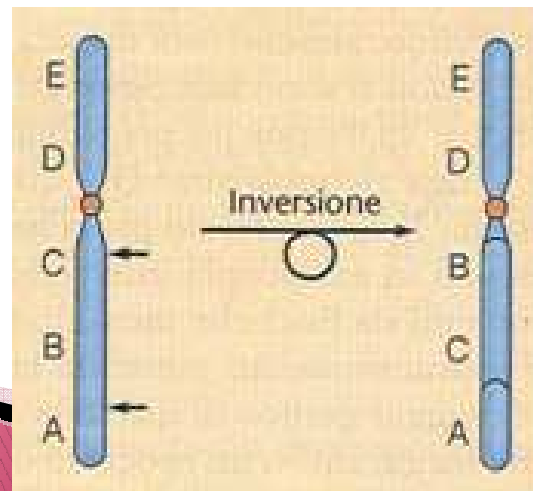
DUPLICAZIONE

ripetizione di un segmento di cromosoma



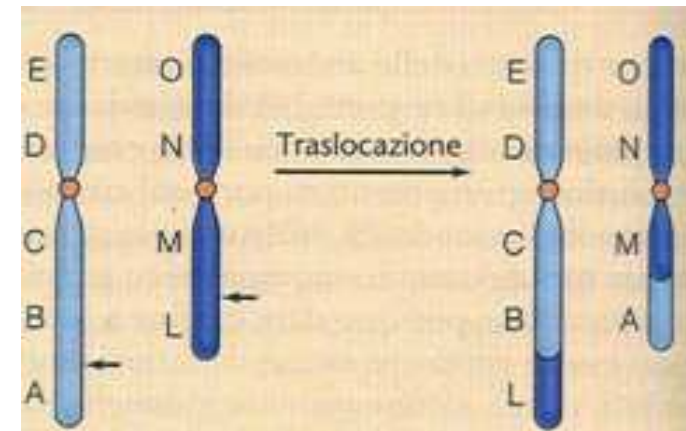
INVERSIONE

rotazione di 180° di un segmento di cromosoma



TRASLOCAZIONE RECIPROCA

scambio reciproco di parti tra cromosomi non omologhi

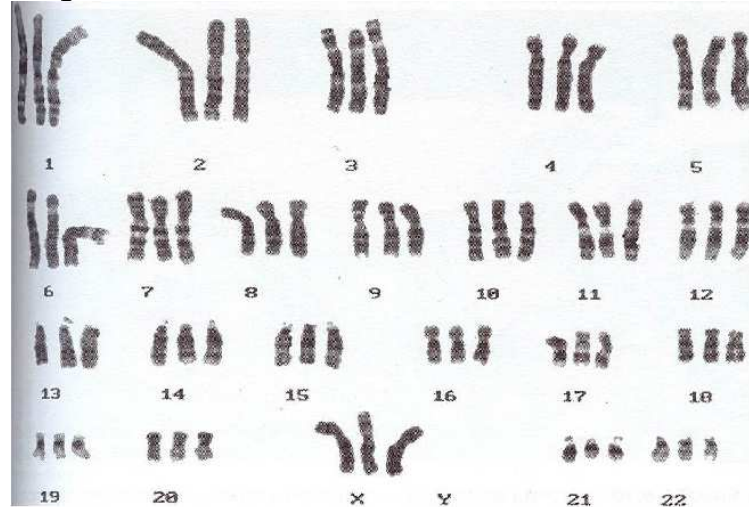


MUTAZIONE GENOMICHE

ANOMALIE NEL NUMERO DEI CROMOSOMI

POLIPLOIDIE

acquisto di interi assetti cromosomici



3n = triploidie

4n = tetraploidie

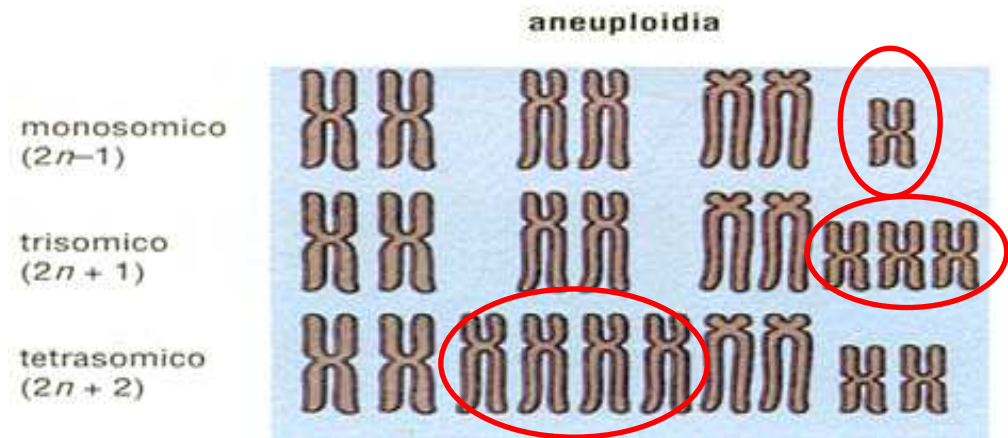
NELL'UOMO:

- NON COMPATIBILI CON LA VITA!
- CAUSA DI MORTE PRENATALE (ABORTI SPONTANEI)

ANEUPLOIDIE

perdita o aggiunta di uno o più cromosomi

originano da errori di **non-disgiunzione** dei cromosomi in I o II divisione meiotica



TRISOMIA 21 O SINDROME DI DOWN = 47,XX o 47,XY, 21+

TRISOMIA 13 O SINDROME DI PATAU = 47,XX o 47,XY, 13+

TRISOMIA 18 O SINDROME DI EDWARS = 47,XX o 47,XY, 18+

SINDROME DI TURNER (MONOSOMIA) = 45, X0
SINDROME DI KLINEFELTER (MASCHI) = 47, XXY