

Capitolo B2

Il linguaggio della vita/2

Il dogma centrale della Biologia

Duplicazione

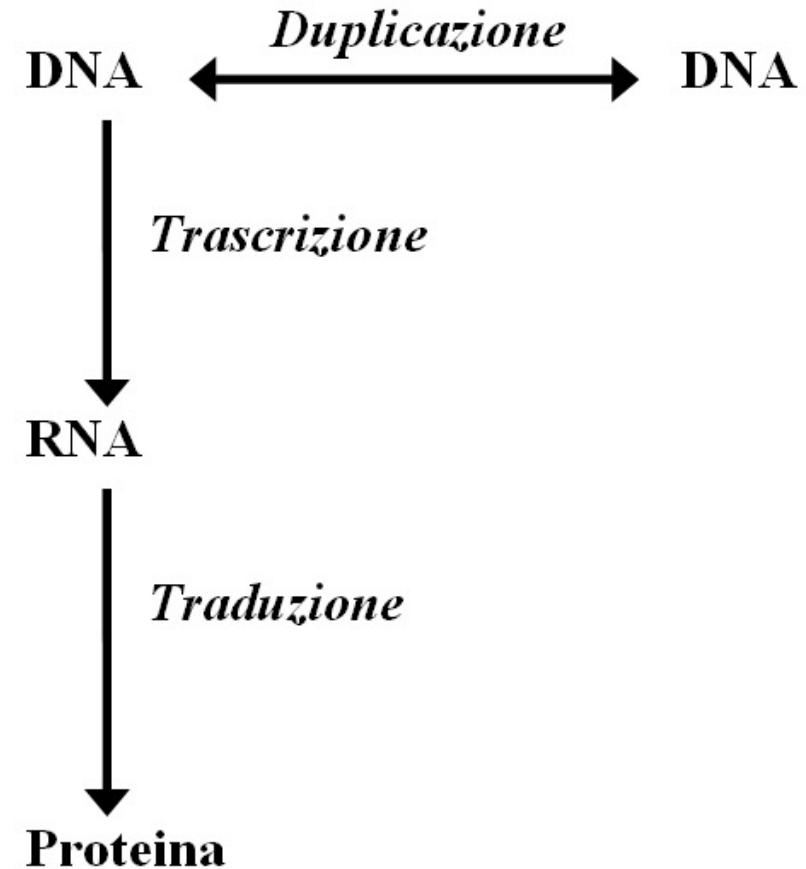
Porta alla formazione di nuove molecole di DNA e al trasferimento di materiale genetico.

Trascrizione

L'informazione contenuta nel DNA passa alle molecole di RNA.

Traduzione

Processo finale in cui dall'RNA si arriva alla sintesi delle proteine.



Riassumendo: Trascrizione suddivisa in tre fasi:

INIZIO: da il via alla trascrizione e richiede la presenza di un **promotore**, una specifica sequenza di DNA a cui l'RNA polimerasi si lega molto saldamente. **Esiste almeno un promotore per ogni gene.**

I promotori sono importanti sequenze di controllo che “dicono” all'RNA polimerasi tre cose:

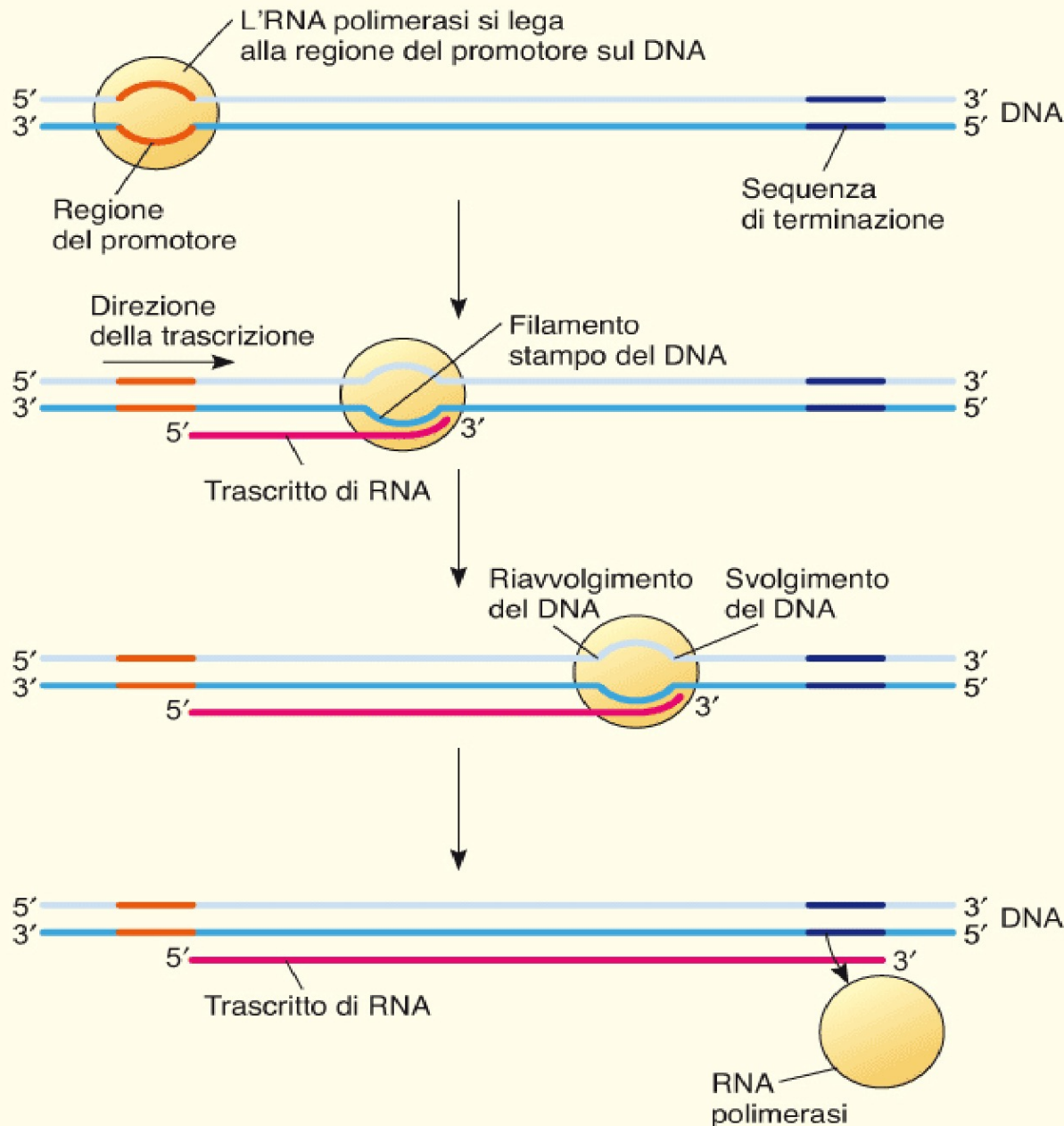
- dove iniziare la trascrizione
- quale «filamento di DNA leggere»
- la direzione da prendere dal sito di inizio

ALLUNGAMENTO: dopo avere interagito con il **DNA promotore** per legarvisi saldamente, la RNA polimerasi procede aprendo la doppia elica del DNA, cosicché vengono esposti i nucleotidi di entrambi i filamenti per un breve tratto. Uno dei due filamenti fa da stampo per l'appaiamento complementare delle basi presenti nei nucleotidi in arrivo, due dei quali vengono uniti dalla polimerasi per cominciare la catena di RNA. Quindi l'allungamento della catena prosegue finchè l'enzima non incontra un'altra sequenza detta *segnale di terminazione*.

TERMINAZIONE: quando la RNA polimerasi raggiunge la sequenza detta segnale di terminazione, o codone di STOP . Si ferma la RNA polimerasi lasciando libero sia lo stampo che il polimero appena sintetizzato

TRASCRIZIONE

INIZIO, ALLUNGAMENTO E TERMINE



1 Inizio. L'RNA polimerasi svolge la doppia elica del DNA ed inizia la sintesi dell'RNA.

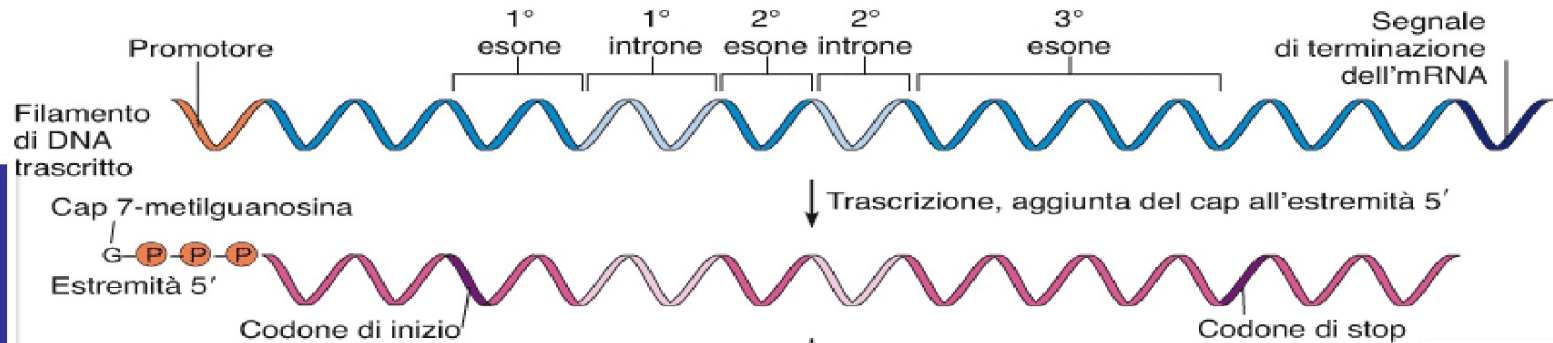
2 Allungamento. I nucleotidi successivi sono aggiunti all'estremità 3' della molecola di RNA. Dopo la trascrizione, si riforma la doppia elica del DNA.

3 Continua allungamento

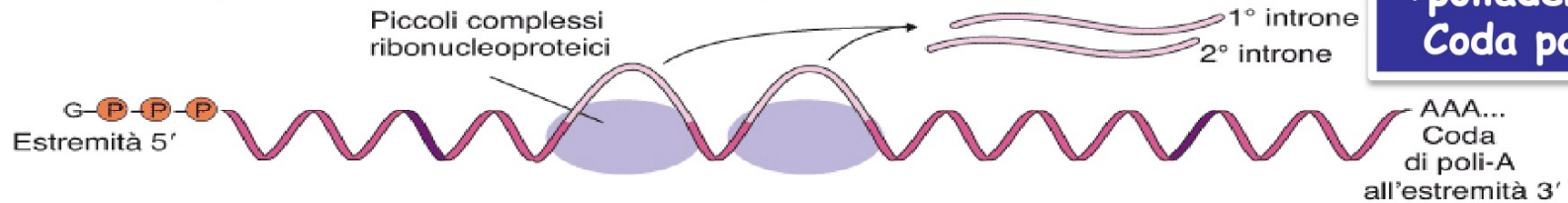
4 Terminazione. L'RNA polimerasi riconosce una sequenza di terminazione. Il trascritto di RNA e l'RNA polimerasi sono rilasciati.

Modificazioni post- trascrizionali dell'mRNA

**+5' cap:
cappuccio
Guanosina
Metilata, in 5'**

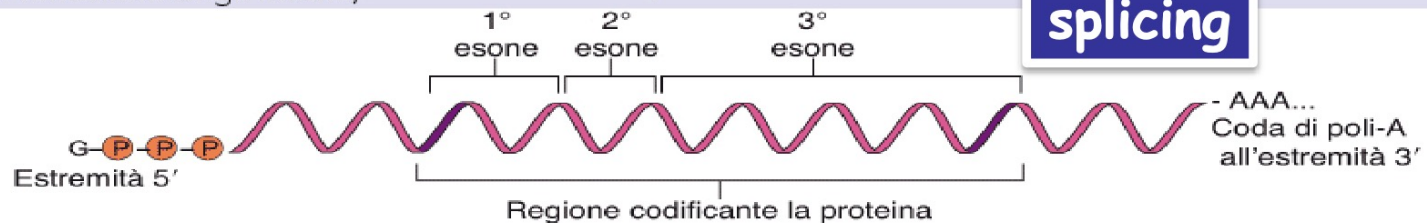


1 Formazione del pre-mRNA

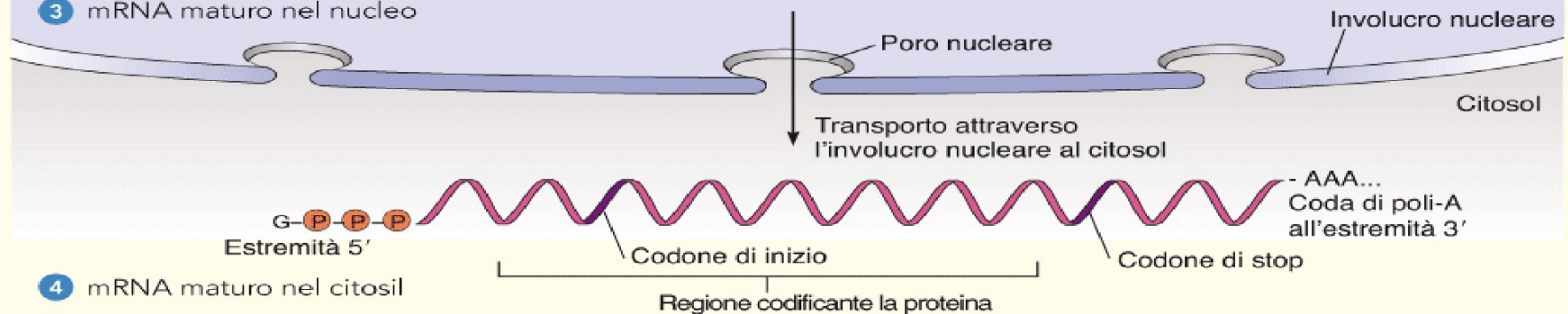


**+poliadenilazione=
Coda poliA in 3'**

2 Maturazione del pre-mRNA (aggiunta della coda di poli-A e rimozione degli introni)

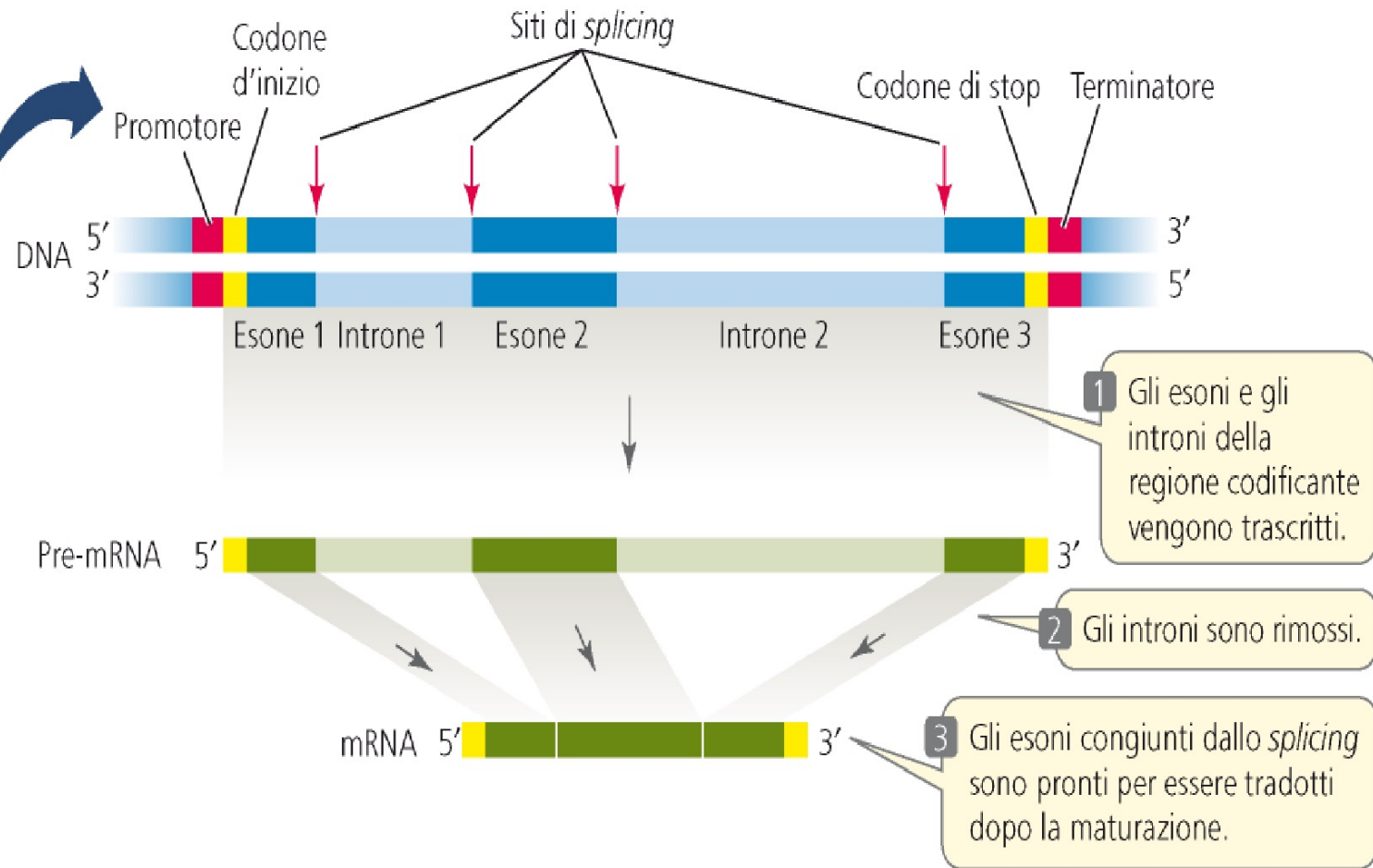
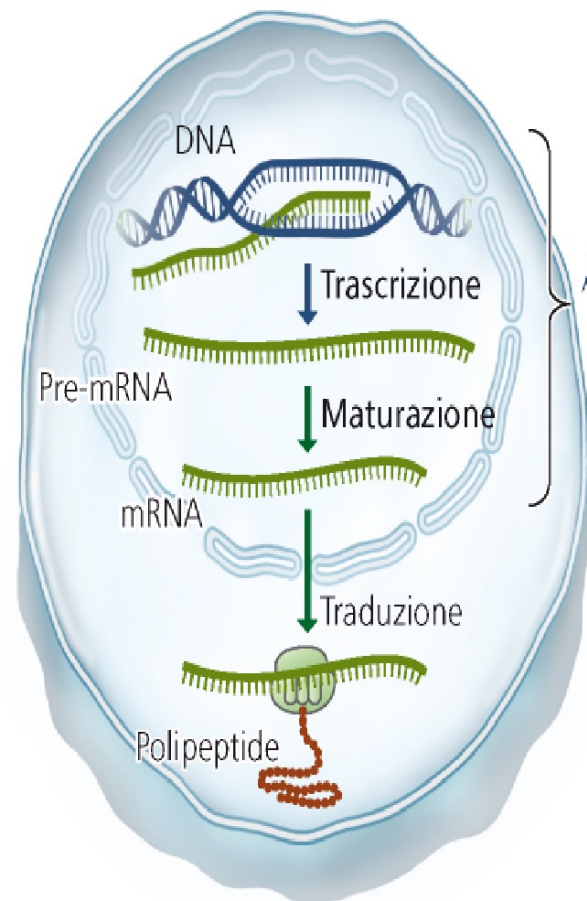


3 mRNA maturo nel nucleo

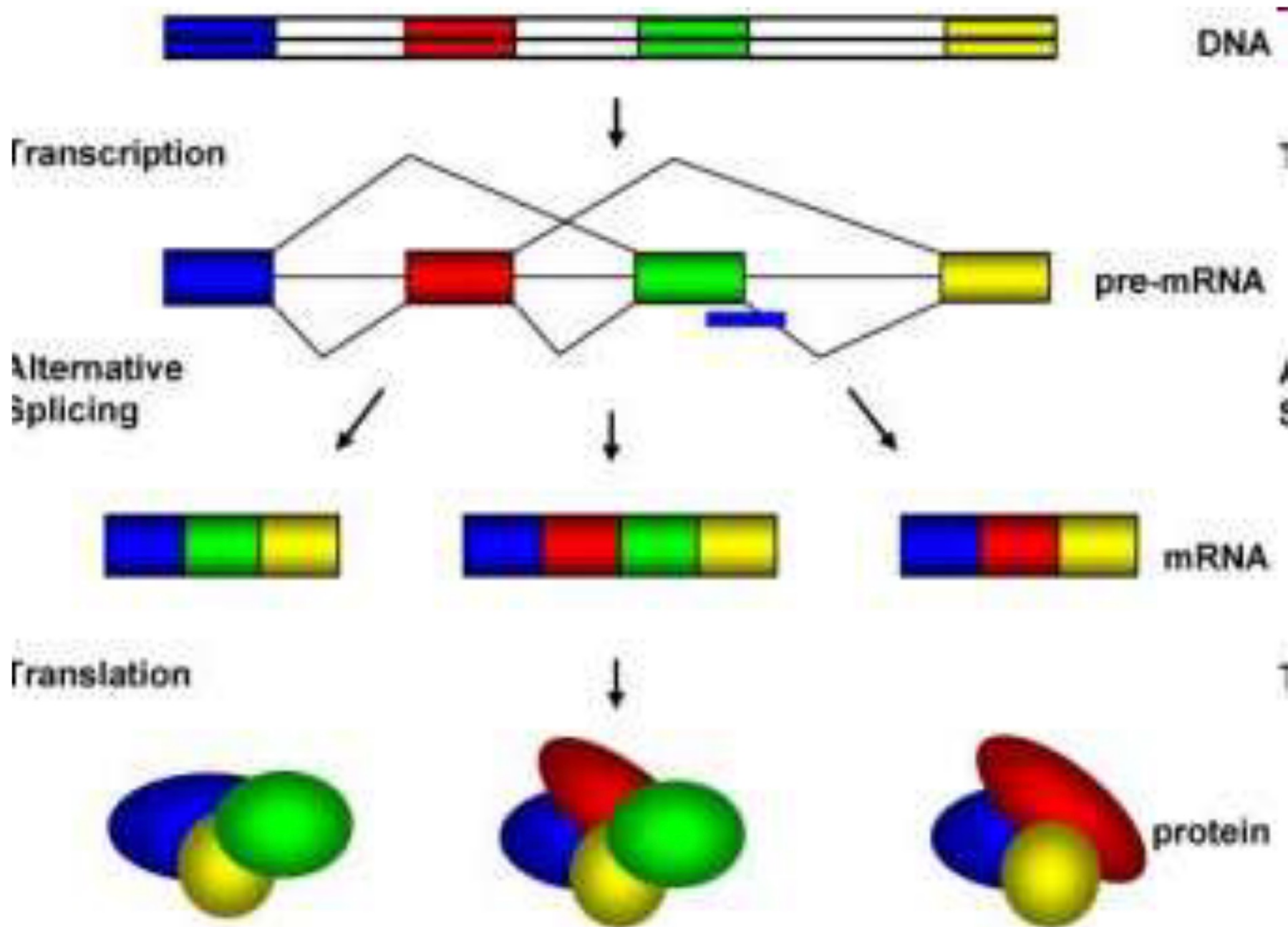


4 mRNA maturo nel citosol

SPLICING



Splicing alternativo



Splicing alternativo

- * Il fenomeno dello SPLICING alternativo negli eucarioti
aumenta il potenziale espressivo del genoma
- * E' la regola, non l'eccezione
- * Mediante forme di splicing alternativo da uno stesso gene
possono derivare trascritti diversi che, una volta tradotti,
danno luogo a proteine simili ma diverse

Regolazione dell'espressione genica

Solo alcuni geni vengono costituzionalmente trascritti per ogni cellula (geni housekeeping: enzimi del metabolismo, RNA polimerasi, ribosomi, istoni...)

Per tutti gli altri esistono molti meccanismi che permettono di regolare se, quando (meccanismi di regolazione temporali) e quanto un gene deve essere trascritto

Ciò è particolarmente evidente e importante negli organismi eucarioti multicellulari dove esiste una regolazione tessuto specifica (cellule diverse producono proteine diverse)

Anche nei procarioti tuttavia vi sono meccanismi di regolazione dell'espressione genica → OPERONI

Effetto di errori delle polimerasi

DNA mutato

Errore
della DNA
polimerasi

trascrizione

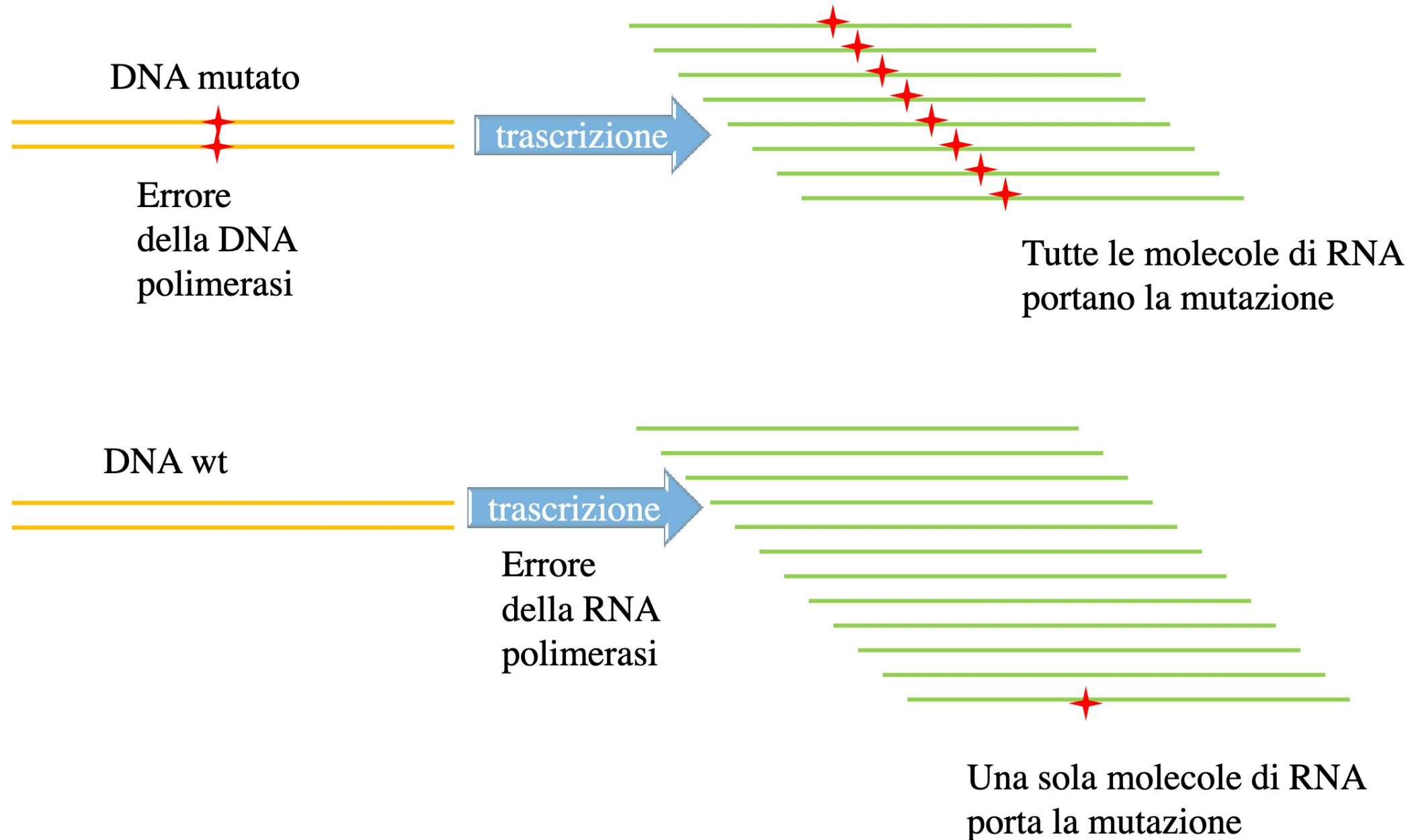
Tutte le molecole di RNA
portano la mutazione

DNA wt

trascrizione

Errore
della RNA
polimerasi

Una sola molecole di RNA
porta la mutazione



TRADUZIONE

L'mRNA trasporta l'informazione genetica del DNA sotto forma di un codice a tre basi, i **codoni**, ciascuno dei quali specifica un particolare aminoacido.



La cellula possiede infatti un sistema di interpretazione di questo codice genetico.

Il codice genetico

L'informazione codificata nel RNA utilizzando “solo” 4 tipi di nucleotidi deve poter generare ben 20 differenti aminoacidi.

Consideriamo la sequenza lineare di DNA:
5'-ATGATCAGAATCG.....3'

- ❖ Se leggiamo 1 base alla volta (A, T, G, A, T, C,.....) esisterebbero solo 4 aminoacidi
- ❖ 2 basi (AT, GA, TC, AG,.....): 4^2 combinazioni = 16 aminoacidi, non basta!
- ❖ 3 basi (ATG, ATC, AGA,.....): 4^3 combinazioni = 64 aminoacidi, anche troppi, ma è proprio così.

Il codice genetico presenta due caratteristiche principali:

- è **degenerato** ma **non è ambiguo**: a un aminoacido corrisponde più di un codone ma 1 codone codifica sempre lo stesso aminoacido
- è **(quasi) universale** (conservato tra le specie): rare eccezioni

Una tripletta di basi codifica per un amminoacido

		Seconda lettera					
		U	C	A	G		
Prima lettera	U	UUU Fenilalanina UUC UUA Leucina UUG	UCU UCC Serina UCA UCG	UAU Tirosina UAC UAA Codone di stop UAG Codone di stop	UGU Cisteina UGC UGA Codone di stop UGG Triptofano	U C A G	Terza lettera
	C	CUU Leucina CUC CUA CUG	CCU CCC Prolina CCA CCG	CAU Istidina CAC CAA Glutammina CAG	CGU CGC Arginina CGA CGG	U C A G	
	A	AUU Isoleucina AUC AUA AUG Metionina; codone d'inizio	ACU ACC Treonina ACA ACG	AAU Asparagina AAC AAA Lisina AAG	AGU Serina AGC AGA Arginina AGG	U C A G	
	G	GUU Valina GUC GUA GUG	GCU GCC Alanina GCA GCG	GAU Acido aspartico GAC GAA Acido glutammico GAG	GGU GGC Glicina GGA GGG	U C A G	

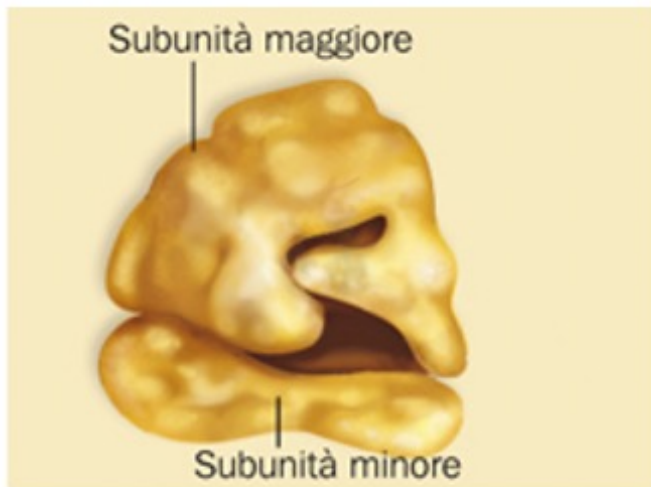
La sequenza di nucleotidi del RNA (il **codice genetico**) specifica l'ordine degli amminoacidi di un polipeptide.

è **degenerato**: a un amminoacido corrisponde più di un codone: leucina UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG.

La traduzione ha luogo presso i ribosomi

I ribosomi sono particelle globulari

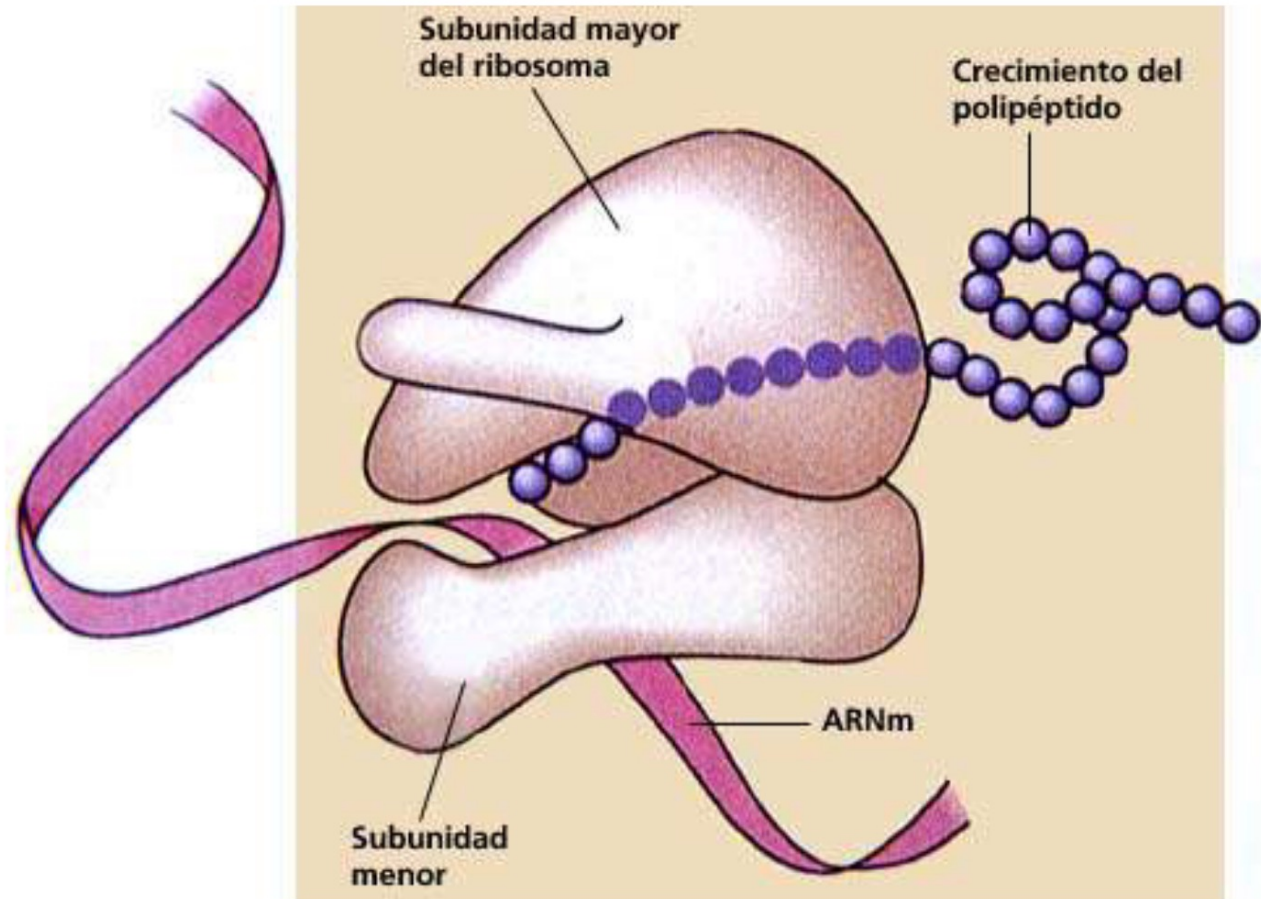
- formate da 2 subunità (maggiore e minore)
- costituite da **rRNA** (RNA ribosomiale) e proteine
- sintetizzate nel nucleo
- traslocate nel citoplasma attraverso i pori nucleari dove possono essere libere o adese al RER
- hanno un sito di legame per l'**mRNA** e tre siti di legame per il **tRNA**



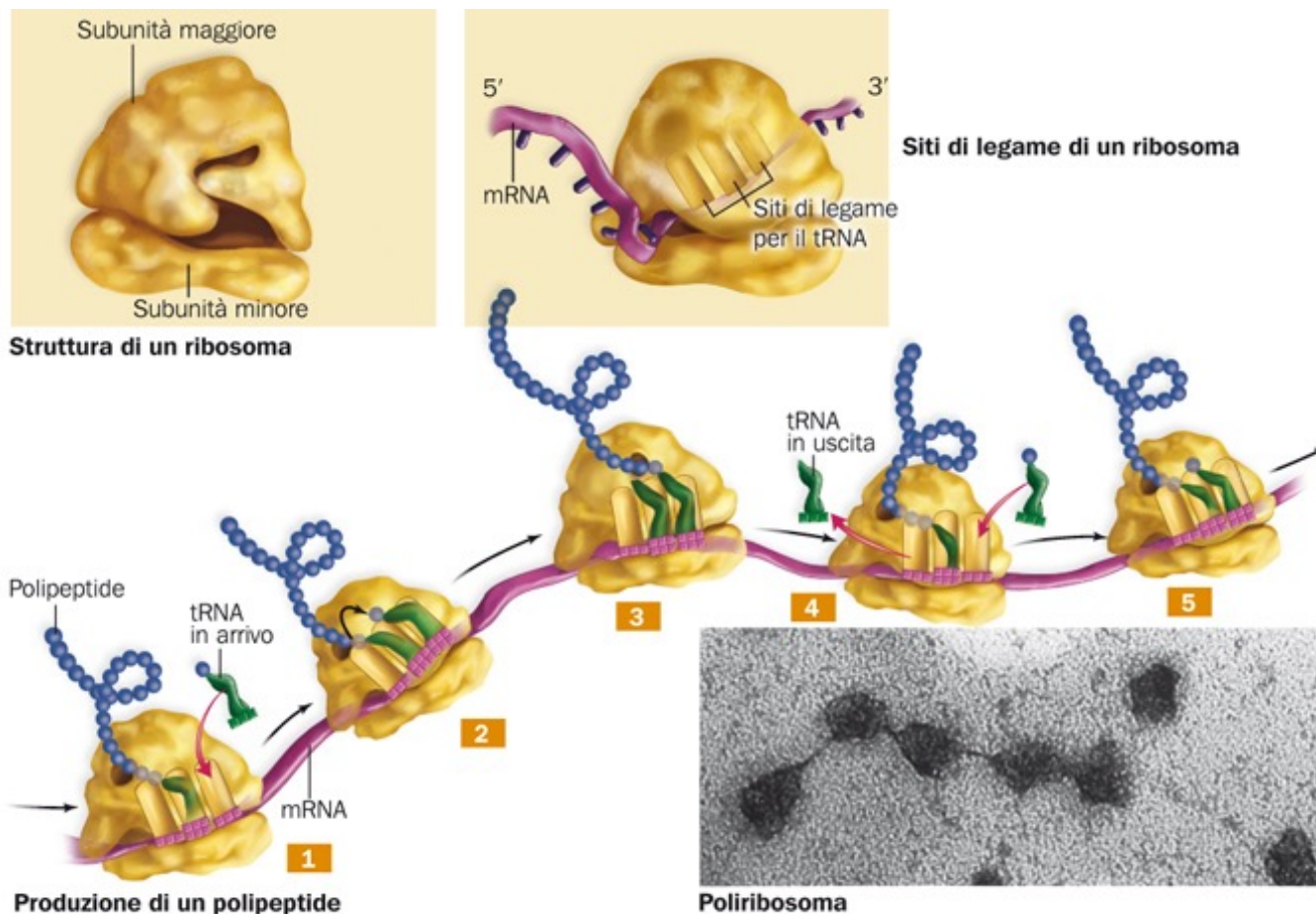
Struttura di un ribosoma

Le due subunità ribosomiali rimangono separate nel citoplasma fino a quando non arriva il messaggio genetico da tradurre in proteine, ovvero l'mRNA

Le due subunità si uniscono lasciando una sola fessura attraverso cui scorre l'mRNA che contiene il messaggio genetico sottoforma di triplette nucleotidiche (codoni)



Quando un ribosoma si sposta lungo una molecola di mRNA, il polipeptide in formazione si allunga di un amminoacido alla volta. Spesso molti ribosomi sono associati e in fase di traduzione dello stesso mRNA. L'intero complesso di traduzione è detto **poliribosoma**.



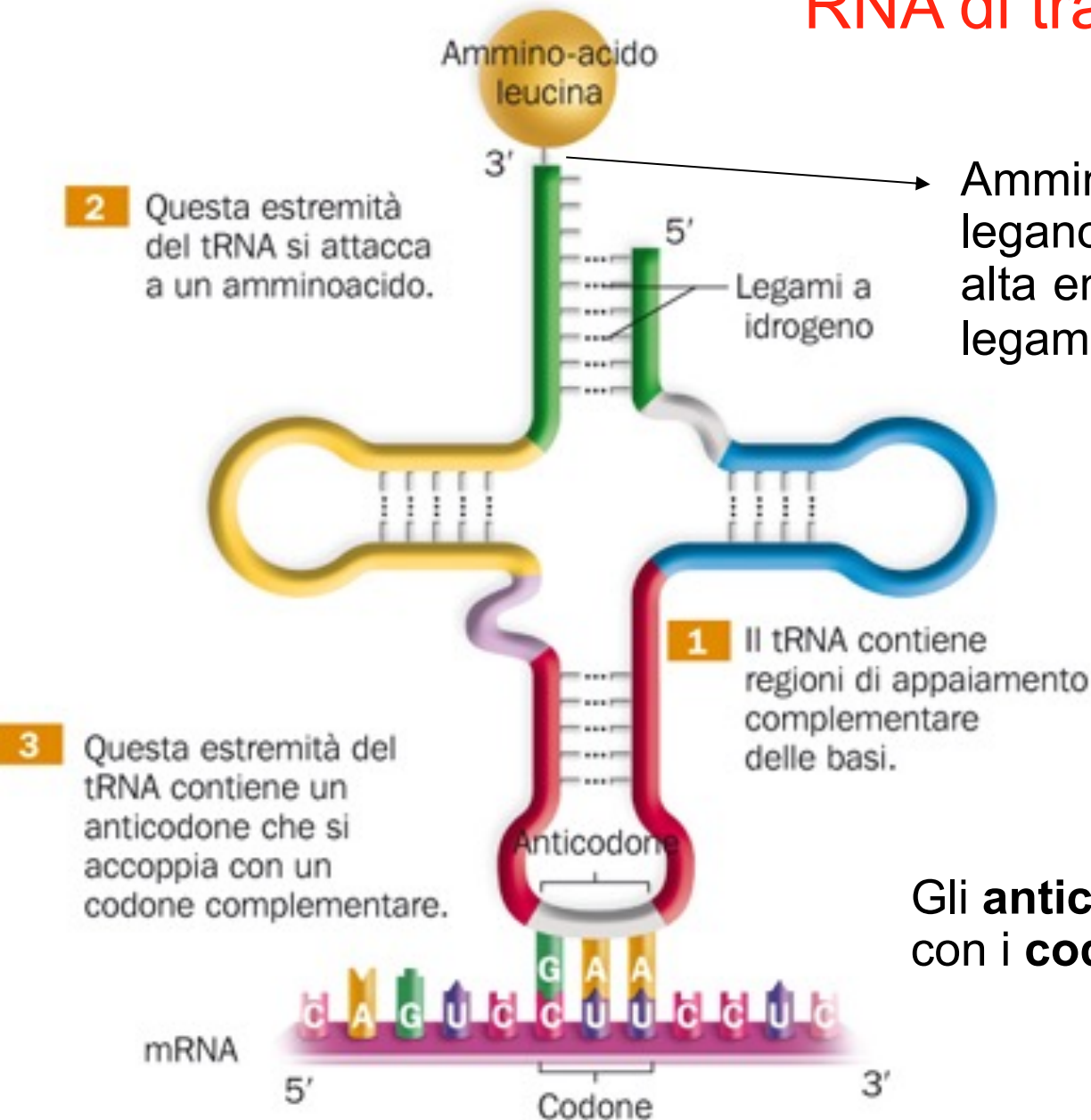
Nella traduzione, ogni RNA di trasporto (tRNA) veicola un aminoacido

Gli RNA transfer (**tRNA**) sono fondamentali per decifrare i codoni dell'mRNA.

Ciascun aminoacido possiede il suo specifico tRNA su cui viene caricato e poi trasportato all'estremità crescente della catena polipeptidica.

I **tRNA** trasferiscono gli aminoacidi che si trovano nel citoplasma ai ribosomi, dove l'**mRNA** viene trasformato nella sequenza di aminoacidi che corrisponde a una proteina.

RNA di trasporto (tRNA)



Amminoacil-tRNA sintetasi: enzimi che legano l'aa al tRNA tramite un legame ad alta energia che poi servirà per formare il legame peptidico tra gli aminoacidi

Gli **anticodoni** del tRNA si accoppiano con i **codoni** complementari dell'mRNA.

tRNA è specifico per ognuno dei 20 aminoacidi

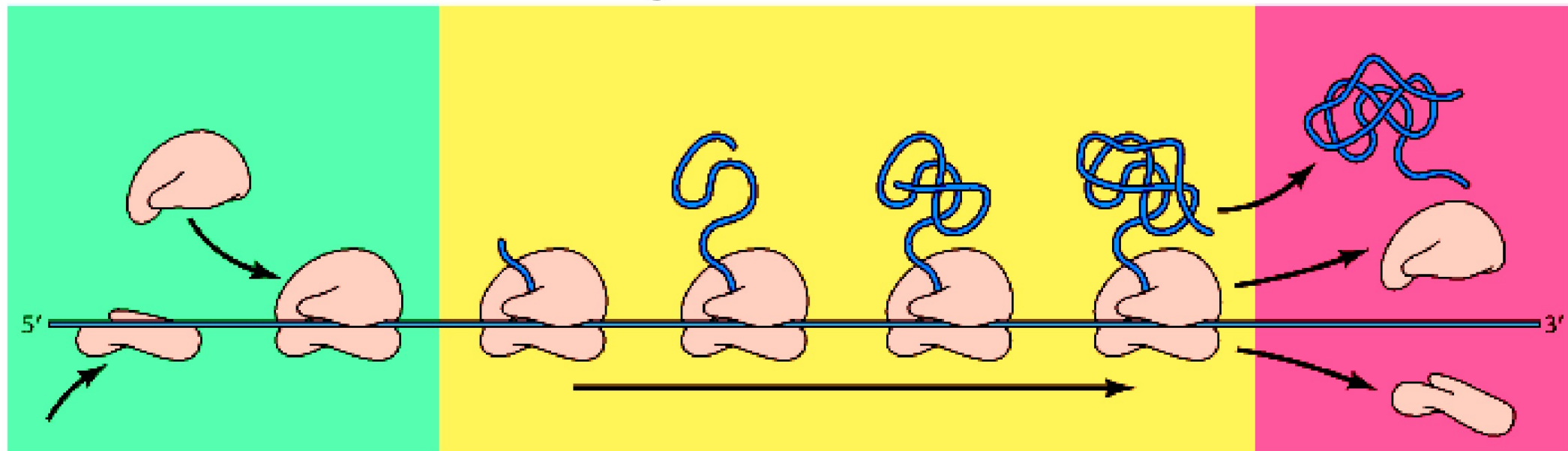
Il processo della traduzione

La traduzione viene divisa in genere in tre fasi: inizio, allungamento e termine.

Inizio

Allungamento

Termine

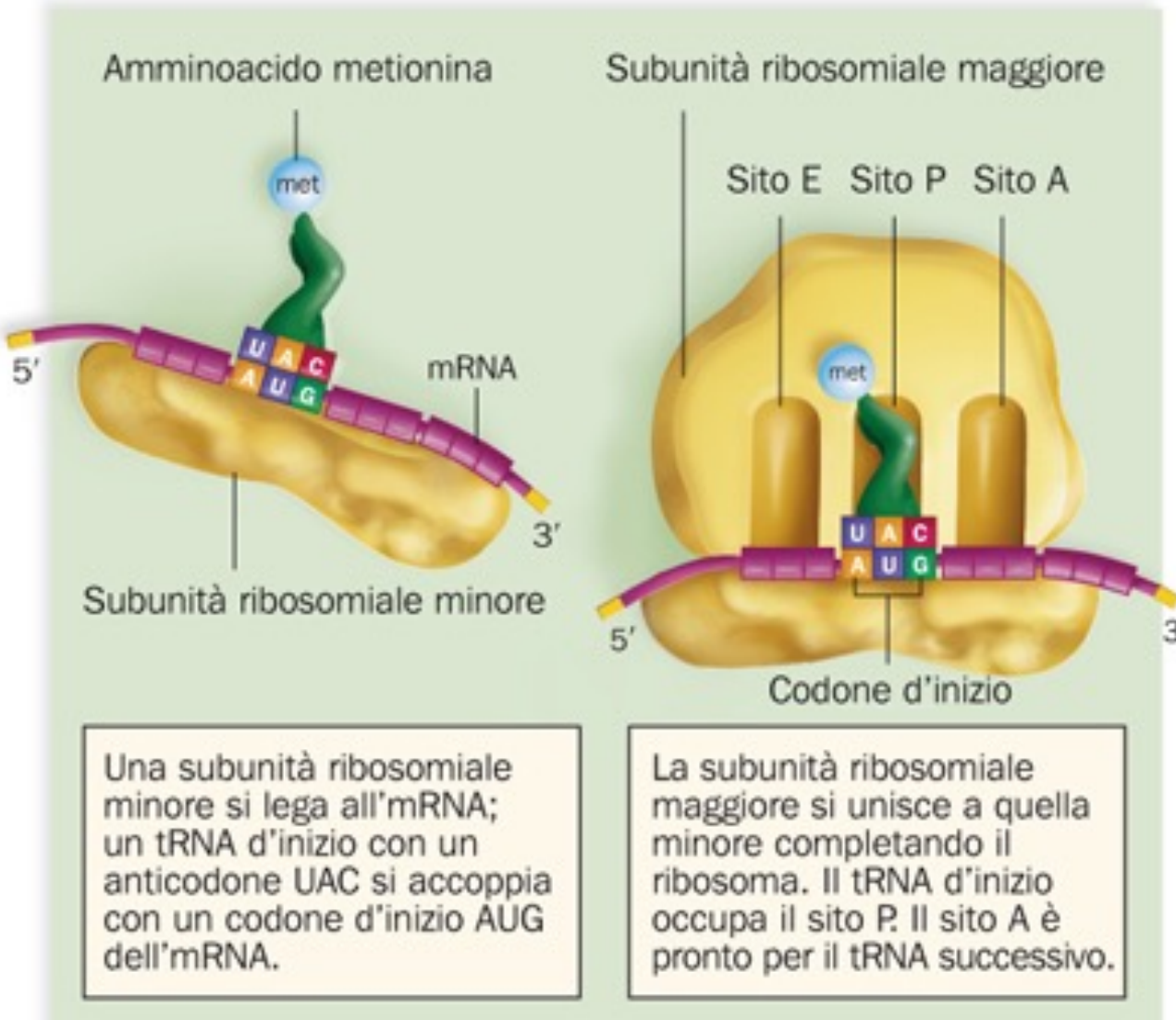


Il ribosoma si lega all'mRNA nel codone di inizio

La catena polipeptidica si allunga per aggiunta successiva di aminoacidi

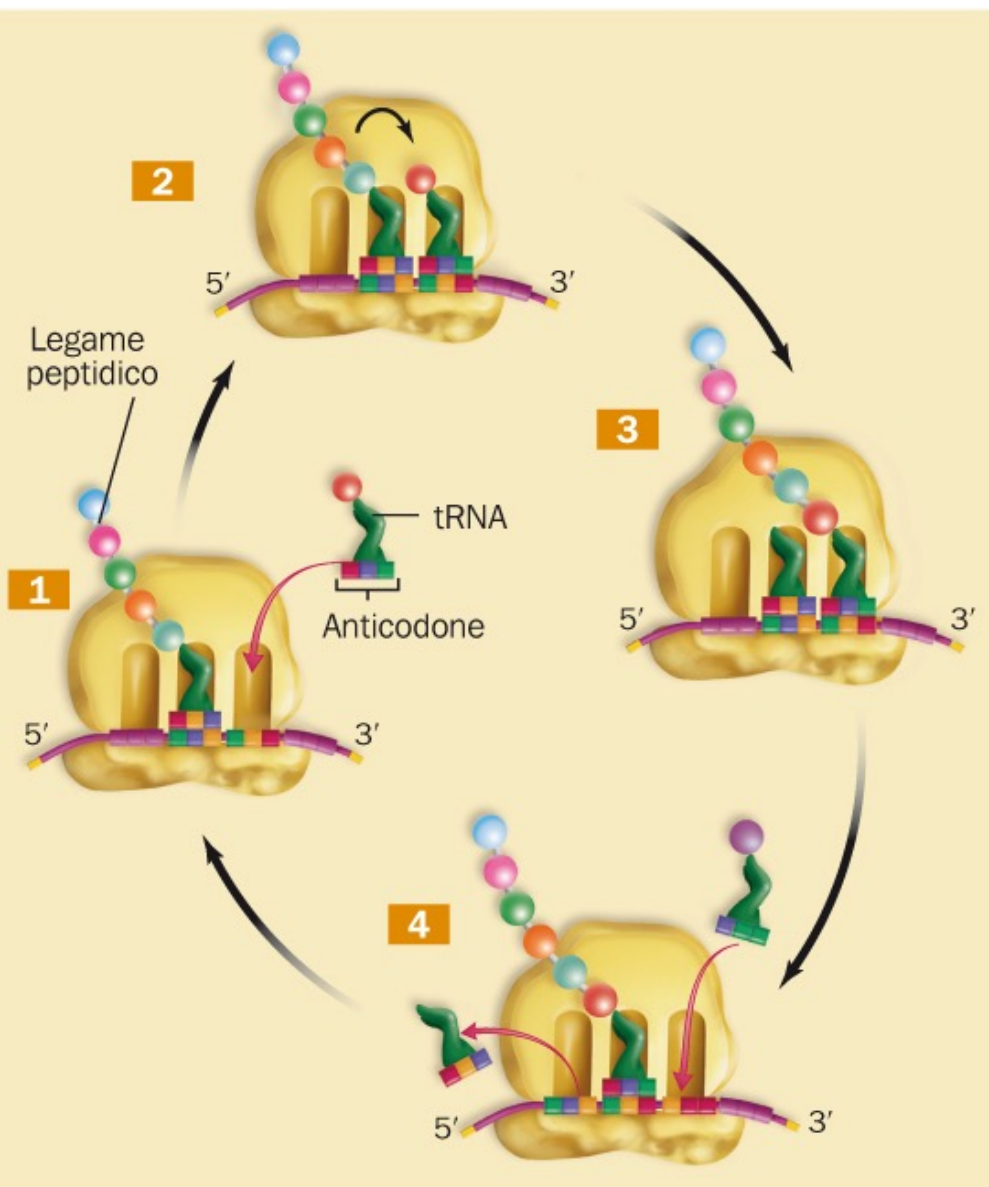
Quando si incontra un codone di stop, il polipeptide viene rilasciato e il ribosoma si dissocia

La 1^a fase della traduzione dell'mRNA in polipeptidi è detta «inizio»



L'**inizio** è la fase che mette insieme tutti i componenti necessari alla traduzione. Il **codone di inizio** è AUG. Ogni ribosoma ha 3 siti di attacco per i tRNA:
sito E (da *exit*),
sito P (da *peptide*)
sito A (da *amminoacido*).

La 2^a fase della traduzione è l'allungamento



Durante l'**allungamento**, un tRNA che porta un peptide si trova sul sito P e un tRNA associato al proprio amminoacido sta arrivando al sito A.

Una volta che il tRNA successivo si aggancia al sito A, il peptide in via di formazione sarà trasferito a questo tRNA.

Poi, avviene la **traslocazione**: l'mRNA si sposta in avanti, in modo che il tRNA che porta agganciato il peptide si trovi ora al sito P del ribosoma. Infine, il tRNA usato fuoriesce dal sito E.

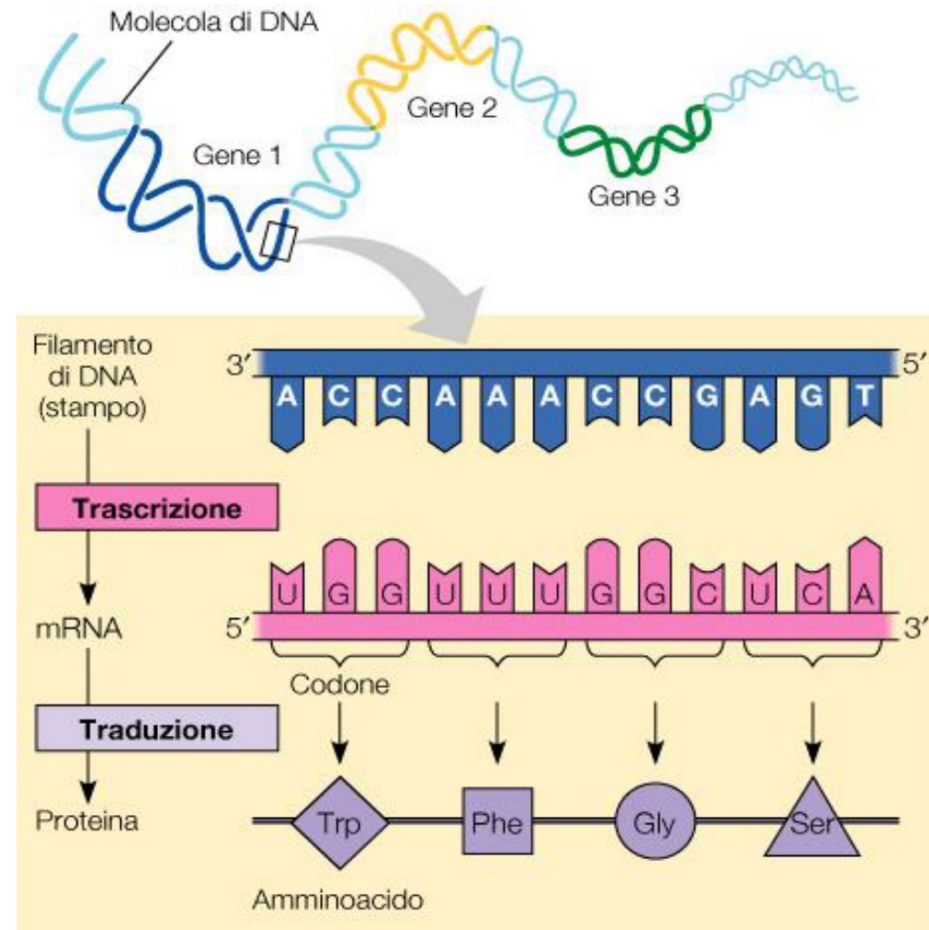
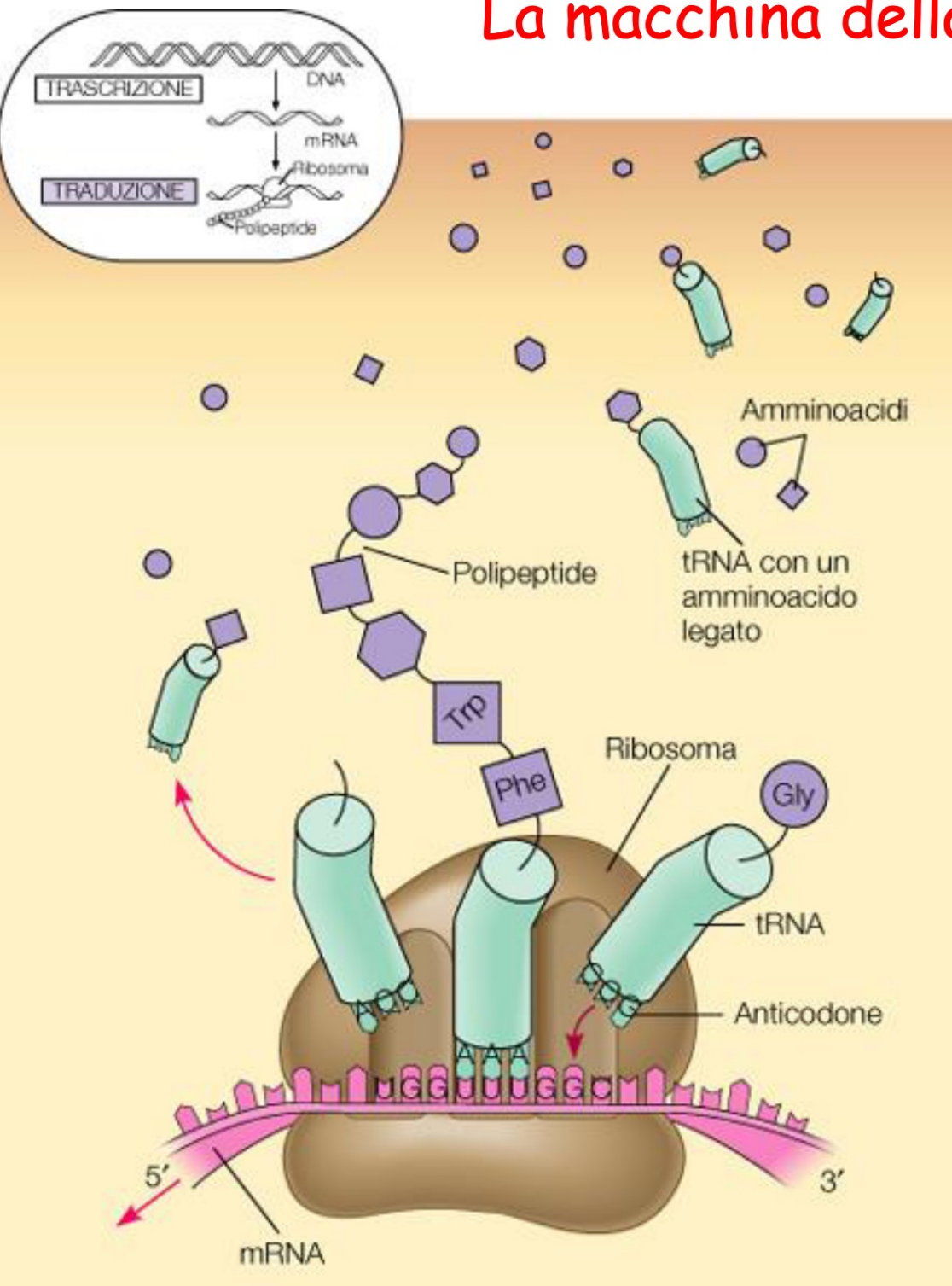
La 3^a fase della traduzione è la terminazione

Il processo di allungamento e traslocazione si ripete più volte, con il tRNA usato che fuoriesce dal sito E, mentre sul sito A si aggancia un nuovo codone, pronto a ricevere un altro tRNA.

Quando il ribosoma raggiunge un codone di terminazione, la traduzione si conclude con la fase di **terminazione**, in cui il polipeptide viene rilasciato.

La trascrizione e la traduzione rendono possibile l'espressione genica.

La macchina della traduzione



Durante la traduzione l'mRNA viene letto come una sequenza di triplette di basi, dette **codoni**. Ogni codone specifica l'amminoacido che deve essere aggiunto alla catena polipeptidica in via di accrescimento.

Risultato della traduzione:

una fase di lettura aperta (***ORF, open reading frame***), cioè la sequenza non interrotta di codoni dell'mRNA da un codone start ad un codone stop, è tradotto nella sequenza lineare di aminoacidi di una proteina.

Riassumendo:

