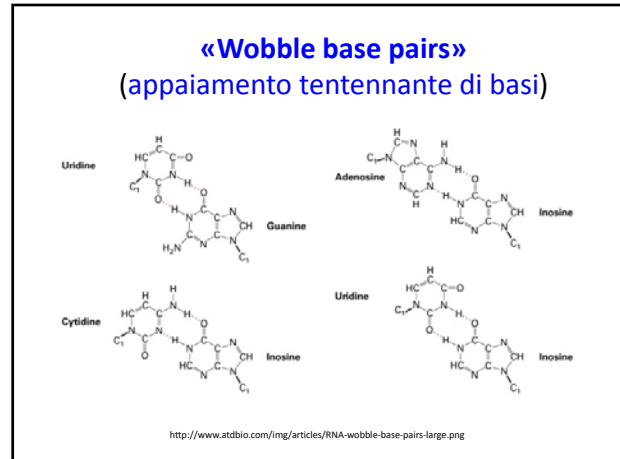


CODICE GENETICO

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



CODICE GENETICO

- ☛ Codice mediante il quale la sequenza nucleotidica di una molecola di DNA, tramite un mRNA, specifica la sequenza amminoacidica di un polipeptide.
- ☛ Consiste di **codoni a tre nucleotidi** che **specificano un particolare amminoacido** oppure dicono al ribosoma di **fermare la traduzione e rilasciare il polipeptide**.
- ☛ Con poche eccezioni, tutti gli organismi viventi utilizzano lo stesso codice.

(Mathews et al., Biochimica)

Codice Genetico (segue)

- ☛ Un gene → una catena polipeptidica
- ☛ Corrispondenza lineare solo nei **PROCARIOTI**.
- ☛ **EUCARIOTI: sequenze codificanti (esoni) + sequenza non codificanti (introni)**

ATTENZIONE: alcuni geni **NON** codificano per proteine (mediante un mRNA), codificano invece per gli altri RNA: tRNA, rRNA, snRNA, snoRNA, ecc.

Codice Genetico (segue)

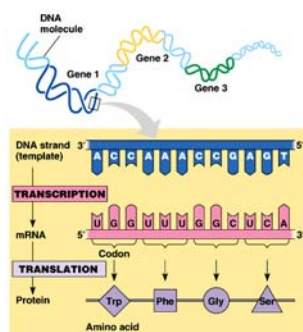
- ✚ CODICE GENETICO detto «DEGENERATO» O «RIDONDANTE»:
 - Un **singolo amminoacido** può essere **specificato da più di una tripletta di nucleotidi**.
 - Non significa malfunzionalità (ambiguità).
 - Aumenta l'adattabilità del sistema di codificazione.
- ✚ Il codice genetico non è sovrapposto:
 - Ogni nucleotide è parte di una sola tripletta.

Codice genetico

- ✚ Codice a triplette
- ✚ Non sovrapponibile
- ✚ Degenerato
 - 4 nucleotidi --> 20 amino acids
- Codice a doppiette --> 4^2 --> 16 combinazioni
- Codice a triplette --> 4^3 --> 64 combinazioni**

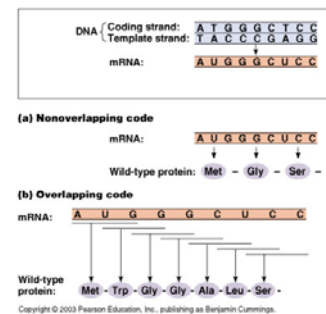
Codice genetico

- ✚ Codice a triplette
- ✚ Tre coppie di basi specificano per un amino acido = codone



Codice Genetico

- ✚ Codice a Triplette
- ✚ **Non sovrapponibile**



Codice genetico

- Codice a triplette
- Non sovrapponibile
- Degenerato

Ogni amino acido è specificato da più di una tripletta di nucleotidi (codoni)

61 codoni codificano per 20 amino acidi

Codice a triplette --> 4^3
--> 64 combinazioni

		Second position				
		U	C	A	G	
U	U	UUU } Phe	UCU } UCC	UAU } UAC	UGU } UGC	U C
	U	UUA } UCA	UUA } UCA	UAA } UAG	UAG } UAG	U C
	U	UUA } UCA	UUA } UCA	UAA } UAG	UAG } UAG	U C
	U	UUA } UCA	UUA } UCA	UAA } UAG	UAG } UAG	U C
C	C	CUU } CCU	CCU } CAC	CAU } CAC	CGU } CGC	U C
	C	CUC } CCC	CCC } CAC	CAC } CAC	CGC } CGC	U C
	C	CUA } CUA	CCA } CCA	CAA } CAA	CGA } CGA	U C
	C	CUG } CCG	CCG } CAG	CAG } CAG	CGG } CGG	U C
A	A	AUU } ACU	AAU } AAC	AAU } AAC	AGU } AGC	U C
	A	AUC } ACC	ACC } ACC	AAC } AAC	AGC } AGC	U C
	A	AUA } ACA	ACA } AAA	AAA } AAA	AGA } AGA	U C
	A	AUG } Met/start	ACG } AAG	AAG } AAG	AGG } AGG	U C
G	G	GUU } GCU	GCC } GAC	GAA } GAA	GGU } GGC	U C
	G	GUC } GCC	GCC } GAC	GAC } GAC	GGC } GGC	U C
	G	GUA } GCA	GCA } GAA	GAA } GAA	GGA } GGA	U C
	G	GUG } GCG	GCG } GAG	GAG } GAG	GGG } GGG	U C

61 codoni codificano per amino acidi

- AUG = Met = start
 - UAG
 - UAA
 - UGA
- } Stop

		Second position				
		U	C	A	G	
U	U	UUU } Phe	UCU } UCC	UAU } UAC	UGU } UGC	U C
	U	UUA } UCA	UUA } UCA	UAA } UAG	UAG } UAG	U C
	U	UUA } UCA	UUA } UCA	UAA } UAG	UAG } UAG	U C
	U	UUA } UCA	UUA } UCA	UAA } UAG	UAG } UAG	U C
C	C	CUU } CCU	CCU } CAC	CAU } CAC	CGU } CGC	U C
	C	CUC } CCC	CCC } CAC	CAC } CAC	CGC } CGC	U C
	C	CUA } CUA	CCA } CCA	CAA } CAA	CGA } CGA	U C
	C	CUG } CCG	CCG } CAG	CAG } CAG	CGG } CGG	U C
A	A	AUU } ACU	AAU } AAC	AAU } AAC	AGU } AGC	U C
	A	AUC } ACC	ACC } ACC	AAC } AAC	AGC } AGC	U C
	A	AUA } ACA	ACA } AAA	AAA } AAA	AGA } AGA	U C
	A	AUG } Met/start	ACG } AAG	AAG } AAG	AGG } AGG	U C
G	G	GUU } GCU	GCC } GAC	GAA } GAA	GGU } GGC	U C
	G	GUC } GCC	GCC } GAC	GAC } GAC	GGC } GGC	U C
	G	GUA } GCA	GCA } GAA	GAA } GAA	GGA } GGA	U C
	G	GUG } GCG	GCG } GAG	GAG } GAG	GGG } GGG	U C

Codon Table

		Second letter				
		U	C	A	G	
U	U	UUU } Phenyl-alanine	UCU } Serine	UAU } Tyrosine	UGU } Cysteine	U C
	U	UUA } Leucine	UUA } UCA	UAA } Stop codon	UAG } Stop codon	U C
	U	UUA } Leucine	UUA } UCA	UAA } Stop codon	UAG } Stop codon	U C
	U	UUA } Leucine	UUA } UCA	UAA } Stop codon	UAG } Stop codon	U C
C	C	CUU } Leucine	CCU } Proline	CAU } Histidine	CGU } Arginine	U C
	C	CUC } Leucine	CCC } Proline	CAC } Histidine	CGC } Arginine	U C
	C	CUA } Leucine	CCA } Proline	CAA } Glutamine	CGA } Arginine	U C
	C	CUG } Leucine	CCG } Proline	CAG } Glutamine	CGG } Arginine	U C
A	A	AUU } Isoleucine	ACU } Threonine	AAU } Asparagine	AGU } Serine	U C
	A	AUC } Isoleucine	ACC } Threonine	AAC } Asparagine	AGC } Serine	U C
	A	AUA } Methionine: initiation codon	ACA } Threonine	AAA } Lysine	AGA } Arginine	U C
	A	AUG } Methionine: initiation codon	ACG } Threonine	AAG } Lysine	AGG } Arginine	U C
G	G	GUU } Valine	GCU } Alanine	GAU } Aspartic acid	GGU } Glycine	U C
	G	GUC } Valine	GCC } Alanine	GAC } Aspartic acid	GGC } Glycine	U C
	G	GUA } Valine	GCA } Alanine	GAA } Glutamic acid	GGA } Glycine	U C
	G	GUG } Valine	GCG } Alanine	GAG } Glutamic acid	GGG } Glycine	U C

Mitochondrial Genetic Code is different

TABLE 5.5 Distinctive codons of human mitochondria

Codon	Standard code	Mitochondrial code
UGA	Stop	Trp
UGG	Trp	Trp
AUA	Ile	Met
AUG	Met	Met
AGA	Arg	Stop
AGG	Arg	Stop

Decodificazione del mRNA mediata dai tRNA (1)

- L'informazione genetica è trascritta dal DNA in mRNA sotto forma di un **codice a triplete** detto «**degenerato**».
- Ciascun amminoacido è codificato da uno o più sequenze di tre nucleotidi (codoni) nel mRNA. Ogni codone specifica un amminoacido, ma la maggior parte degli amminoacidi è codificata da codoni multipli.
- Il codone **AUG** per la **metionina** è il più comune **codone di inizio**, specificando **l'amminoacido che si trova nell'N-terminale di una catena proteica**. Tre codoni (UAA, UAG, UGA) fungono da **codoni di stop** e non specificano alcun amminoacido.

Adattato da: Lodish et al. «Molecular cell Biology» 7^a ed., W.H. Freeman and Co.

Decodificazione del mRNA mediata dai tRNA (2)

- Una **chiave di lettura**, una **sequenza ininterrotta di codoni nel mRNA a partire da un codone di inizio specifico fino ad un codone di stop**, viene trasformata nella **sequenza lineare di amminoacidi di una catena polipeptidica**.
- La decodificazione della sequenza di nucleotidi del mRNA nella sequenza di amminoacidi della proteina dipende dai tRNAs e dalle aminoacil-tRNA sintetasi.
- Tutti i tRNA hanno una struttura tridimensionale simile che include un braccio accettore per il collegamento di uno specifico amminoacido e un «stem-loop» con una sequenza di tre basi dell'anticodone alla sua estremità. L'anticodone può formare coppie di basi con il suo codone corrispondente nel mRNA.

Adattato da: Lodish et al. «Molecular cell Biology» 7^a ed., W.H. Freeman and Co.

Decodificazione del mRNA mediata dai tRNA (3)

- A causa di **interazioni non standard**, un **tRNA può formare coppie di basi con più di un codone sul mRNA**; viceversa, un **codone particolare può formare coppie di basi con diversi tRNA**. In ogni caso, tuttavia, **solo l'amminoacido corretto verrà inserito in una catena polipeptidica crescente**.
- Ciascuna delle **20 aminoacil-tRNA sintetasi** riconosce un solo amminoacido e lo lega covalentemente al suo specifico tRNA, formando un aminoacil-tRNA. Questa reazione **attiva l'amminoacido** in modo tale che potrà partecipare alla formazione del legame peptidico.

Adattato da: Lodish et al. «Molecular cell Biology» 7^a ed., W.H. Freeman and Co.

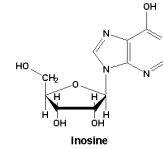
SEMINARIO

Degenerazione

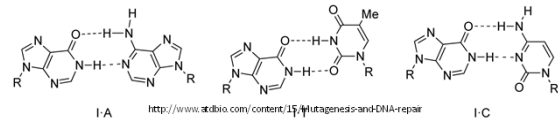
- ✚ Ci sono **61 codoni** nel codice genetico e **20 aminoacidi**. Tuttavia, ci sono **meno di 61 tRNAs** e **molto più di 20 tRNAs**.
- ✚ Ciò si spiega mediante **appaiamento tra basi non standard** – “wobble pairs” (coppie tentennanti) – fra i codoni nel mRNA e gli anticodoni nel tRNA.
- ✚ Le prime due basi del codone di solito si appaiono esattamente, ma la terza base può partecipare ad appaiamento di tipo “**wobbling**”.
- ✚ L'**inosina** è particolarmente utile a questo proposito, dato che **si può appaiare con A, C o U**, nella terza posizione del codone.
- ✚ Perciò **l'inosina si trova spesso negli anticodoni del tRNA che si appaiano con codoni ridondanti nel mRNA**

SEMINARIO

Inosina



- ✚ L'inosina è un analogo della guanosina che manca di un gruppo amminico nella posizione -2 dell'anello purinico.
- ✚ L'inosina si trova nel RNA dove partecipa all'appaiamento di basi con A, C e U nelle interazioni codone-anticodone, così contribuendo alla degenerazione del codice genetico.



SEMINARIO

«WOBBLE» NEL CODICE GENETICO (TENTENAMENTO) (1)

- ✚ D'accordo con il codice genetico, una cellula avrebbe bisogno di tRNA con 61 diversi anticodoni per complementare i 61 codoni disponibili.
- ✚ Tuttavia, dovuto alla **degenerazione del codice genetico**, la terza base è meno discriminativa per l'amminoacido delle altre due basi.

L'ipotesi dello «wobble» e la degenerazione (1)

- ✚ L'identificazione di **inosina** nell'anticodone del tRNA che codifica per l'alanina ha permesso di spiegare la **degenerazione del codice genetico**.
- ✚ E' stato Francis Crick (1916-2004; Nobel nel 1962 con James Watson e Maurice Wilkins) che nel 1966 ha correttamente ipotizzato in che modo le variazioni nella 3° posizione di codificazione potessero spiegare la degenerazione del codice genetico.



SEMINARIO

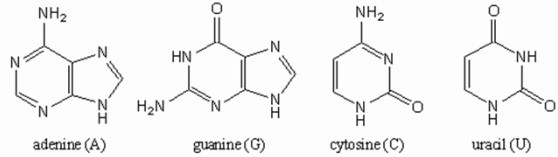
J. Darnell: «RNA Life's indispensable molecule», Cold Spring Harbor Laboratory press, 2011

L'ipotesi dello «wobble» e la degenerazione (2)

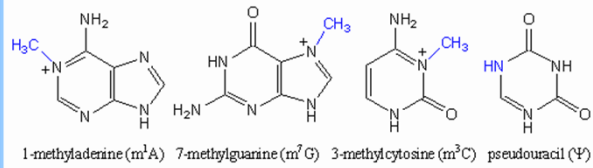
- Crick ha proposto che l'appaiamento **rigoroso** C:G e A:U non fosse richiesto nella 3° posizione codone:anticodone, ma che invece sarebbe tollerato un «wobble» (tentennamento).
- Infatti, l'inosina può formare appaiamenti ragionevolmente forti con tre basi: U, C o A.
- Inoltre, era già stato riconosciuto precedentemente che G oltre ad appaiarsi con C poteva anche appaiarsi abbastanza bene con U.
- Perciò, nonostante le due coppie di basi del codone:anticodone siano sempre quelle «canoniche» (G:C, o A:U), la 3° interazione può essere G:U, I:U, I:C o I:A.
- L'ipotesi dell' «wobble» permette di spiegare come mai esistano 61 codoni per 20 amminoacidi.

J. Darnell: «RNA Life's indispensable molecule», Cold Spring Harbor Laboratory press, 2011

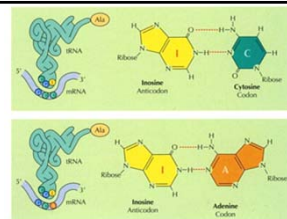
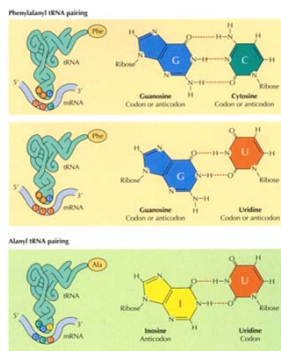
Nucleoside bases found in RNA:



Examples of modified bases found in tRNA:



Appaiamento non-standard codone-anticodone («wobbling»; tentennamento).

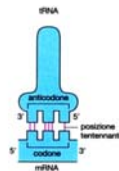


L'accoppiamento delle basi nella 3° posizione del codone non è vincolante, permettendo a G di appaiarsi con U, e all'inosina (I) dell'anticodone di appaiarsi con U, C oppure A. Sono illustrati due esempi di appaiamenti tra basi anomali, che permettono alla Phe-tRNA (tRNA che trasporta la fenilalanina) di riconoscere sia i codoni UUC che UUU, e all'Ala-tRNA (tRNA che trasporta l'alanina) di riconoscere GCU, GCC e GCA.

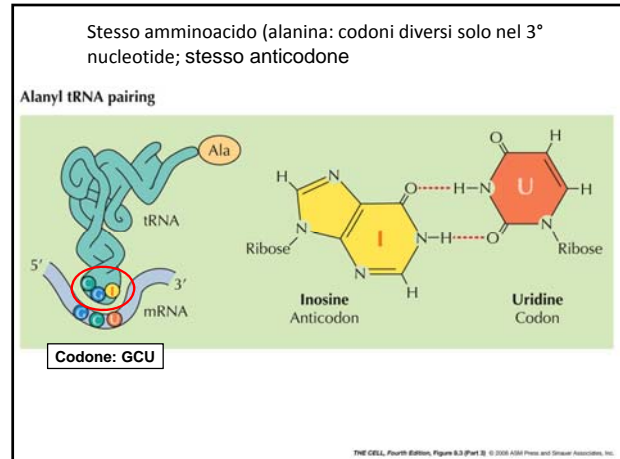
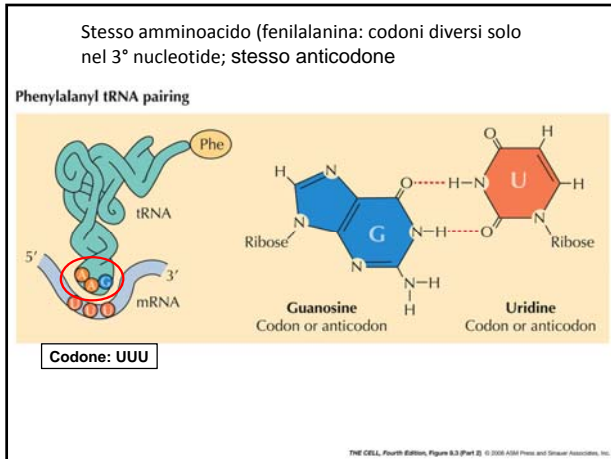
SEMINARIO

«WOBBLE» NEL CODICE GENETICO (TENTENNAMENTO) (2)

- La terza posizione del codone viene detta posizione di «wobble» (tentennamento).
 - In questa posizione, gli U e le C possono essere letti come G nell'anticodone.
 - Allo stesso modo, le A e le G possono essere lette come U o Y (pseudouridina) nell'anticodone.



batteri		eucarioti	
basi tentennante del codone	basi possibili dell'anticodone	basi tentennante del codone	basi possibili dell'anticodone
U	A, G, o I	U	G o I
C	G o I	C	G o I
A	U o I	A	U
G	C o U	G	C



«WOBBLE» NEL CODICE GENETICO (TENTENNAMENTO) (3)

✚ I tRNA inoltre contengono una serie *nucleotidi modificati*.

- Uno di questi nucleotidi è l'*inosina* (I).
- Se il tRNA contiene una Inosina nell'anticodone in posizione "wobble", questo tRNA può leggere codoni nel mRNA che hanno A, U oppure C nella terza posizione.