

## Codice genetico

Universal Genetic Code (mRNA format)					
	U	C	A	G	
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	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

## CODICE GENETICO - [1]

- ✚ 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** (codoni di «stop»).
- ✚ Con poche eccezioni, tutti gli organismi viventi utilizzano lo stesso codice.

Mathews et al., Biochimica

## Codice Genetico - [2]

- ✚ Un gene  $\longrightarrow$  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, miRNA, ecc.

## Codice Genetico - [3]

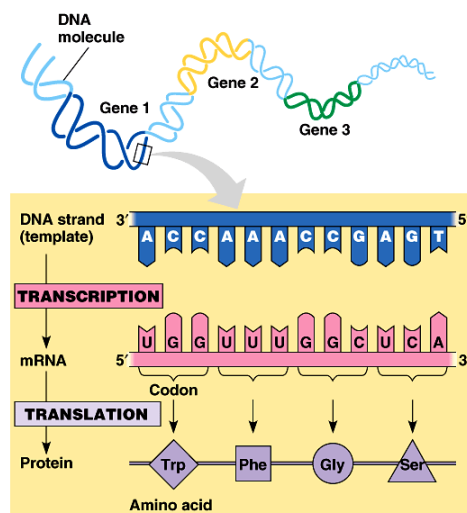
- ✚ CODICE GENETICO detto «**DEGENERATO**» o «**RIDONDANTE**»:
  - Un **singolo amminoacido** può essere **specificato da più di una tripletta di nucleotidi**.
  - Non significa malfunzionalità (ambiguità) o imprecisione.
  - Aumenta l'adattabilità del sistema di codificazione.
- ✚ Il codice genetico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

## Codice genetico - [4]

- ✚ 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**

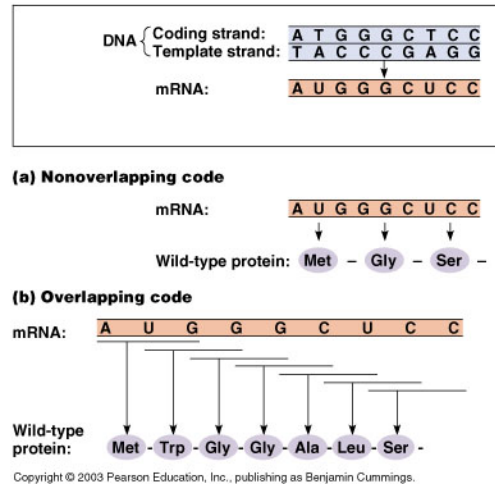
## Codice genetico - [5]

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



## Codice genetico - [6]

- Codice a Triplette
- Non sovrapponibile**



## Codice genetico - [7]

- 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 triplete -->  $4^3$   
 --> 64 combinazioni

- AUG = Met = **Start**
- UAG } **Stop**
- UAA } **Stop**
- UGA } **Stop**

		Second position				Third position
		U	C	A	G	
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	

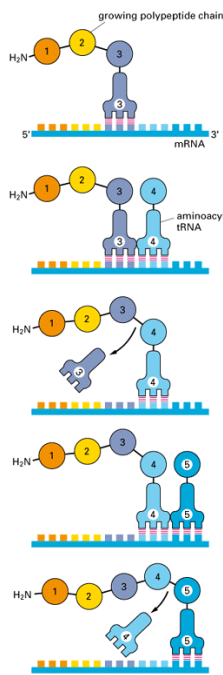
Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

		Second Nucleotide Position			
		U	C	A	G
U	UUU Phenylalanine	UCU Serine	UAU Tyrosine	UGU Cysteine	
	UUC Phenylalanine	UCC Serine	UAC Tyrosine	UGC Cysteine	
	UUA Leucine	UCA Serine	UAA STOP	UGA STOP	
	UUG Leucine	UCG Serine	UAG STOP	UGG Tryptophan	
C	CUU Leucine	CCU Proline	CAU Histidine	CGU Arginine	
	CUC Leucine	CCC Proline	CAC Histidine	CGC Arginine	
	CUA Leucine	CCA Proline	CAA Glutamine	CGA Arginine	
	CUG Leucine	CCG Proline	CAG Glutamine	CGG Arginine	
A	AUU Isoleucine	ACU Threonine	AAU Asparagine	AGU Serine	
	AUC Isoleucine	ACC Threonine	AAC Asparagine	AGC Serine	
	AUA Isoleucine	ACA Threonine	AAA Lysine	AGA Arginine	
	AUG Methionine	ACG Threonine	AAG Lysine	AGG Arginine	
G	GUU Valine	GCU Alanine	GAU Aspartate	GGU Glycine	
	GUC Valine	GCC Alanine	GAC Aspartate	GGC Glycine	
	GUA Valine	GCA Alanine	GAA Glutamate	GGA Glycine	
	GUG Valine	GCG Alanine	GAG Glutamate	GGG Glycine	

[http://schoolbag.info/chemistry/mcat\\_biochemistry/mcat\\_biochemistry.files/image158.jpg](http://schoolbag.info/chemistry/mcat_biochemistry/mcat_biochemistry.files/image158.jpg)

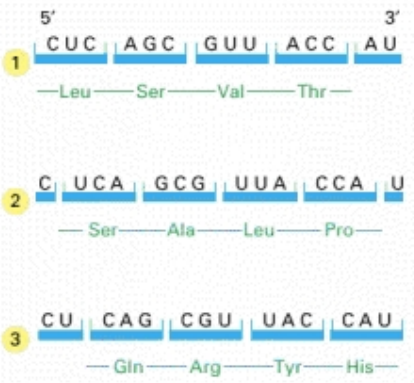


## Decodificazione di una molecola di mRNA



Ogni amminoacido addizionato all'estremità crescente della catena polipeptidica viene selezionato mediante appaiamento complementare di basi fra l'**anticodone** nel **tRNA** a cui è legato e il **codone** successivo nella catena del **mRNA**

## Tre possibili chiavi di lettura («reading frames») nella sintesi proteica



Nel processo della traduzione di una sequenza di nucleotidi (blu) in un amminoacido (verde), la sequenza di nucleotidi nella molecola di mRNA viene letta dall'estremità 5' all'estremità 3' in una serie sequenziale di tre nucleotidi. In principio, quindi, la stessa sequenza nel RNA può specificare tre amminoacidi completamente diversi, a seconda della chiave di lettura. Nella realtà, tuttavia, **soltanto una di queste chiavi di lettura contiene il vero messaggio.**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26829/figure/A1055/?report=objectonly>

## 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° ed, Freeman and Co.

## Decodificazione del mRNA mediata dai tRNA – [2]

- ✚ Una **chiave di lettura** («reading frame»), **sequenza ininterrotta di codoni nel mRNA che parte da un specifico codone di inizio 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 dagli 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.

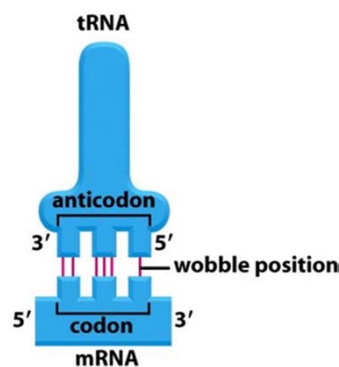
Adattato da Lodish et al., *Molecular Cell Biology*, 7° ed, Freeman and Co.



## Decodificazione del mRNA mediata dai tRNA – [3]

- A causa di **interazioni non standard**, **un anticodone di un tRNA può formare coppie di basi con più di un codone sul mRNA.**
- Di solito, i codoni che codificano per lo stesso amminoacido differiscono nella 3<sup>a</sup> posizione del codone.
- Per quanto riguarda i cosiddetti «**codoni degenerati**», che **codificano per lo stesso amminoacido**, di solito esiste soltanto un tRNA, uno che tollera un appaiamento non standard («mismatching») nella 3<sup>a</sup> posizione del codone.
- 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<sup>a</sup> ed, Freeman and Co. «An Introduction to Biotechnology» (M. Wink, ed.) Wiley-VCH, 2006



bacteria	
wobble codon base	possible anticodon bases
U	A, G, or I
C	G or I
A	U or I
G	C or U

eucaryotes	
wobble codon base	possible anticodon bases
U	G or I
C	G or I
A	U
G	C

SEMINARIO

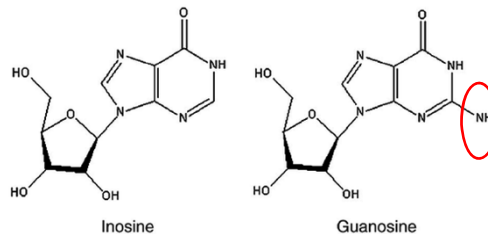
## TEORIA DELL'WOBLING (TENTENNAMENTO) NELLA DECODIFICAZIONE DEL mRNA

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26829/figure/A1058/?report=objectonly>

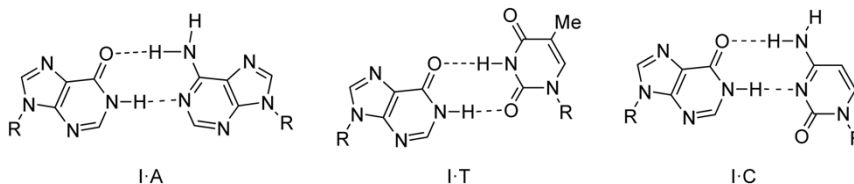
## Degenerazione

- ✚ Ci sono **61 codoni** nel codice genetico e **20 amminoacidi**. 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 appaiono con codoni ridondanti nel mRNA**

## INOSINA



- ✚ L'**inosina** è un analogo della **guanosina** che **manca di un gruppo aminico 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, contribuendo alla degenerazione del codice genetico.



[https://www.researchgate.net/profile/Tim\\_Werry/publication/5301515/figure/fig3/AS:277698996916232@1443220008871/Fig-3-Molecular-structures-of-adenosine-inosine-and-guanosine-Deamination-of.png](https://www.researchgate.net/profile/Tim_Werry/publication/5301515/figure/fig3/AS:277698996916232@1443220008871/Fig-3-Molecular-structures-of-adenosine-inosine-and-guanosine-Deamination-of.png)  
<http://www.atdbio.com/content/15/Mutagenesis-and-DNA-repair>

## «WOBBLE» NEL CODICE GENETICO (TENTENNAMENTO) – [2]

✚ La terza posizione del codone viene detta posizione di “wobble” (tentennamento).

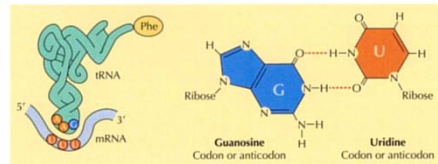
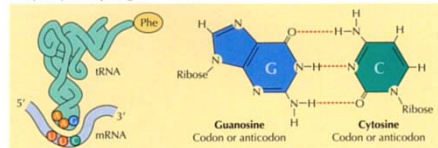
- In questa posizione, gli U e le C possono essere letti da G nell’anticodone.
- Allo stesso modo, le A e le G possono essere lette da U o Y (pseudouridina) nell’anticodone.

tRNA	batteri		eucarioti	
	base tentennante del codone	basi possibili dell’anticodone	base 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

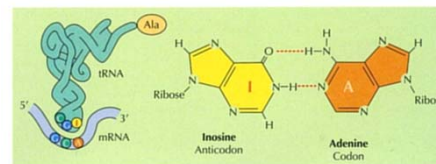
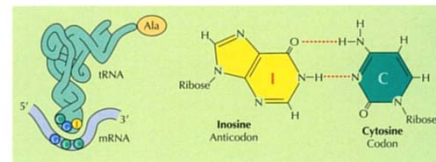
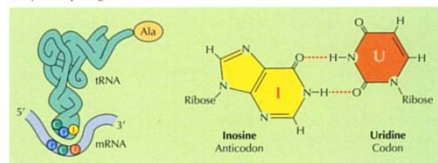
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26829/figure/A1058/>

### Appaiamento non-standard codone-anticodone (“wobbling”; tentennamento).

Phenylalanyl tRNA pairing



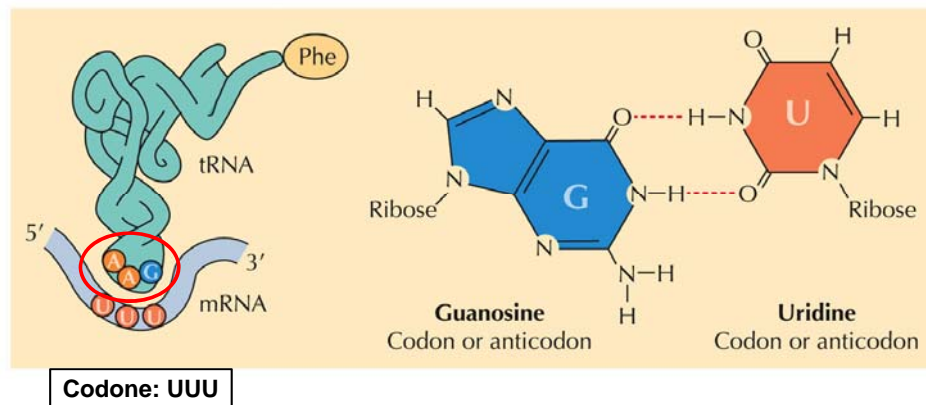
Alanyl tRNA pairing



**L'accoppiamento delle basi nella 3<sup>o</sup> 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 con A.** Sono illustrati due esempi di appaiamento tra basi anomale, che permettono alla Phe-tRNA (tRNA che trasporta la fenilalanina) di riconoscere sia i codoni UUC che UUU, e al Ala-tRNA (tRNA che trasporta l'alanina) di riconoscere GCU, GCC e GCA.

Stesso amminoacido (fenilalanina: **codoni diversi** solo nel 3° nucleotide nel mRNA; **stesso anticodone** nel tRNA

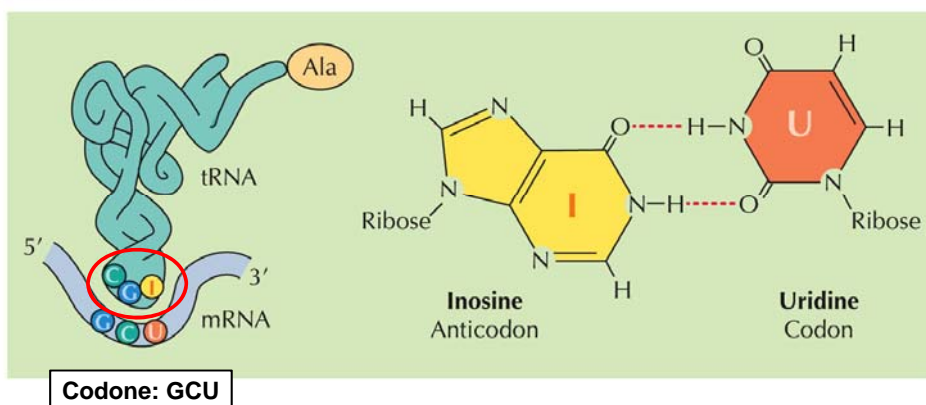
#### Phenylalanyl tRNA pairing



THE CELL, Fourth Edition, Figure 8.3 (Part 2) © 2006 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

Stesso amminoacido (alanina: codoni diversi solo nel 3° nucleotide; stesso anticodone

#### Alanyl tRNA pairing



THE CELL, Fourth Edition, Figure 8.3 (Part 3) © 2006 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.

I	Inosine
mI	methylinosine
mG	methylguanosine
m <sub>2</sub> G	dimethylguanosine
Psi	Pseudouridine
D	Dihydrouridine

La I (inosina, invece della G (Guanina), è nella 1ª posizione dell'anticodone. Essa si può legare a qualsiasi delle 4 basi nella 3ª posizione del codone.

<http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Organic/trna.html>

### tRNA

Redundancy in the genetic code plus what is called the "wobble base" decreases the required number from 61 to 31.

I (inosine), rather than G (guanine) is in the first position of the anticodon. It can bind to any of the four bases in the third position of the codon.

The code for alanine is redundant, with four codons coding for the same amino acid.

G	C	U
G	C	C
G	C	A
G	C	G

There are 64 codons in the genetic code, 61 of which code for an amino acid.

## «WOBBLE» NEL CODICE GENETICO

### (Tentennamenti, oscillazioni) – [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 discriminatoria delle altre due basi per l'amminoacido .

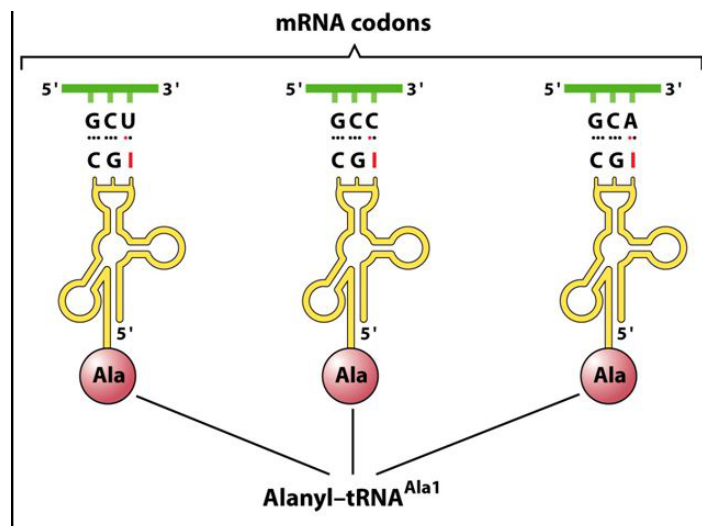
Identical leucine tRNAs

Normal pairing: mRNA 5'... GAG ... 3', tRNA 3'... CUC ... 5'

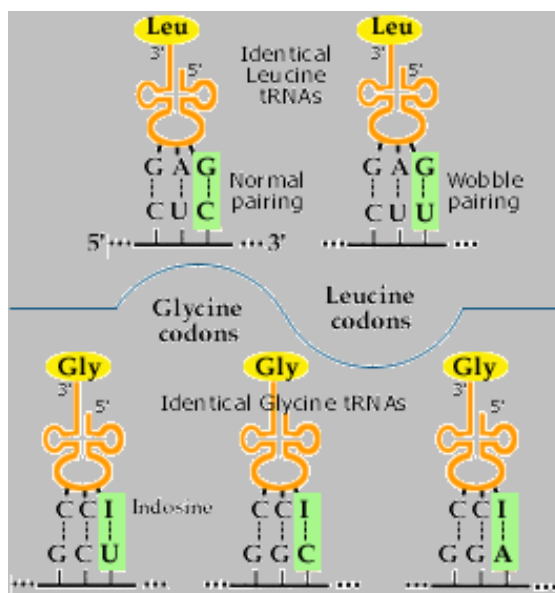
Wobble pairing: mRNA 5'... CUU ... 3', tRNA 3'... GAA ... 5'

[http://www.bio.miami.edu/dana/250/250SS13\\_9.html](http://www.bio.miami.edu/dana/250/250SS13_9.html)

### Appaiamento di basi con l'Inosina nella posizione di «wobble»



[http://images.slideplayer.com/17/5349177/slides/slide\\_3.jpg](http://images.slideplayer.com/17/5349177/slides/slide_3.jpg)



#### «Wobbling»

Gli stessi tRNA (stesso anticodone) possono riconoscere codoni diversi che codificano per lo stesso amminoacido.

## 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<sup>a</sup> posizione di codificazione potessero spiegare la degenerazione del codice genetico.



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<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> 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