

LEZ 2: Quesiti di autovalutazione

Cosa si intende per cromatina? Descrivere i livelli di organizzazione della cromatina eucariotica.

Perchè la replicazione del DNA causa l'accorciamento dei telomeri?

Qual è il meccanismo che evita tale accorciamento e in quali cellule è attivo?

Quali sono le possibili conseguenze di un danno al DNA?

Qual è la differenza tra danno al DNA e mutazione?

Biologia generale

Parte 3

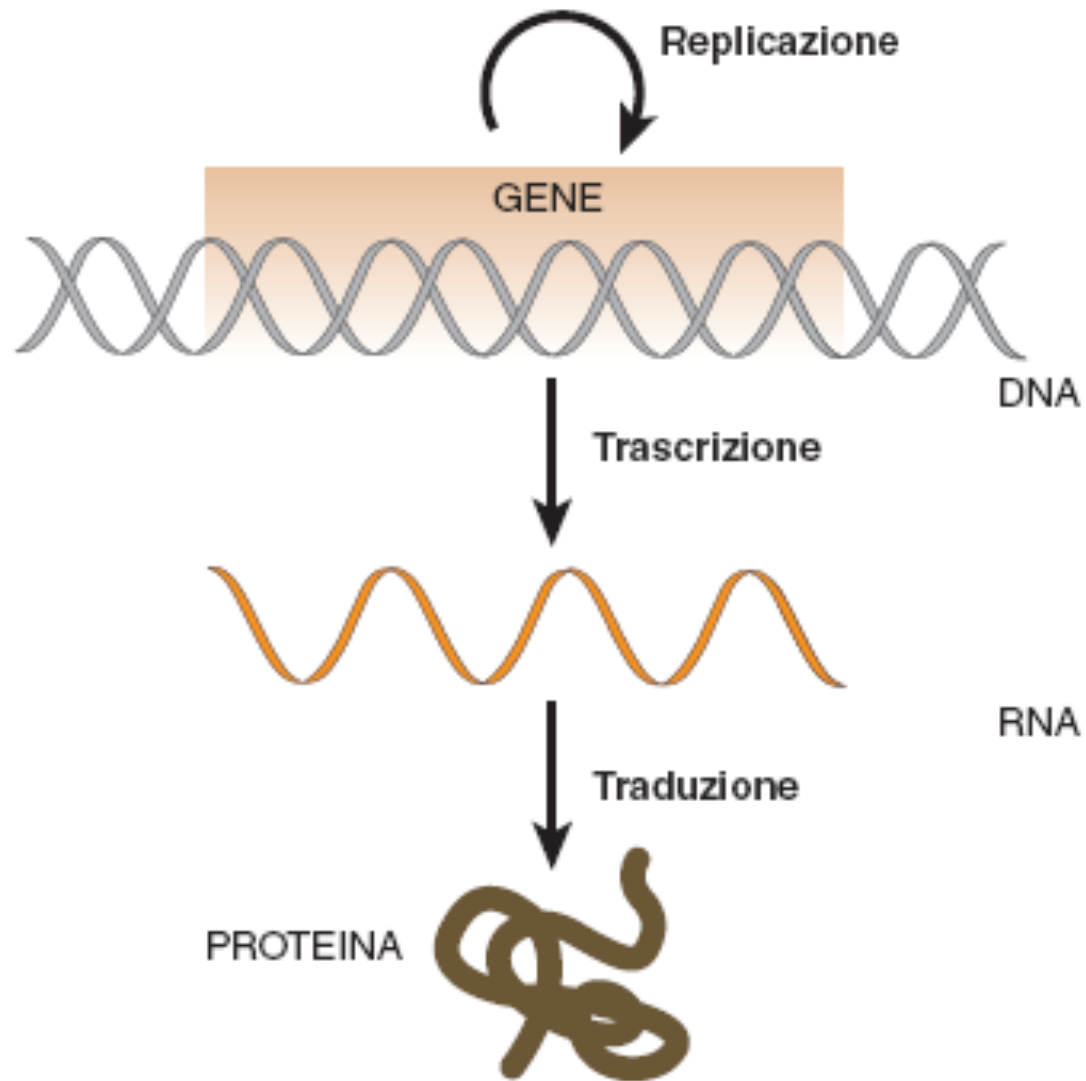
L'espressione genica: il processo di trascrizione

Link a video didattici:

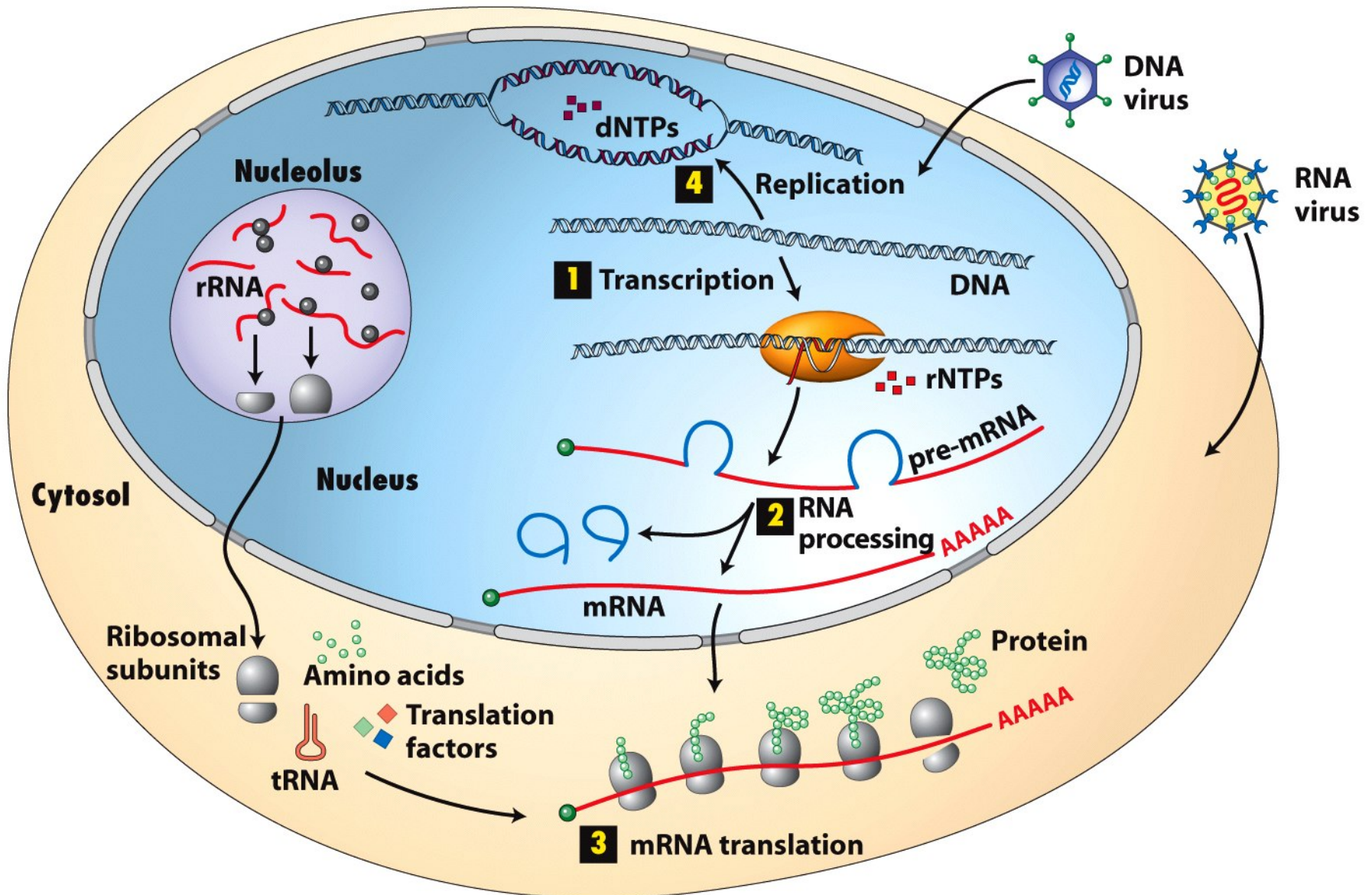
Dal DNA alla proteina

<https://www.youtube.com/watch?v=gG7uCskUOrA>

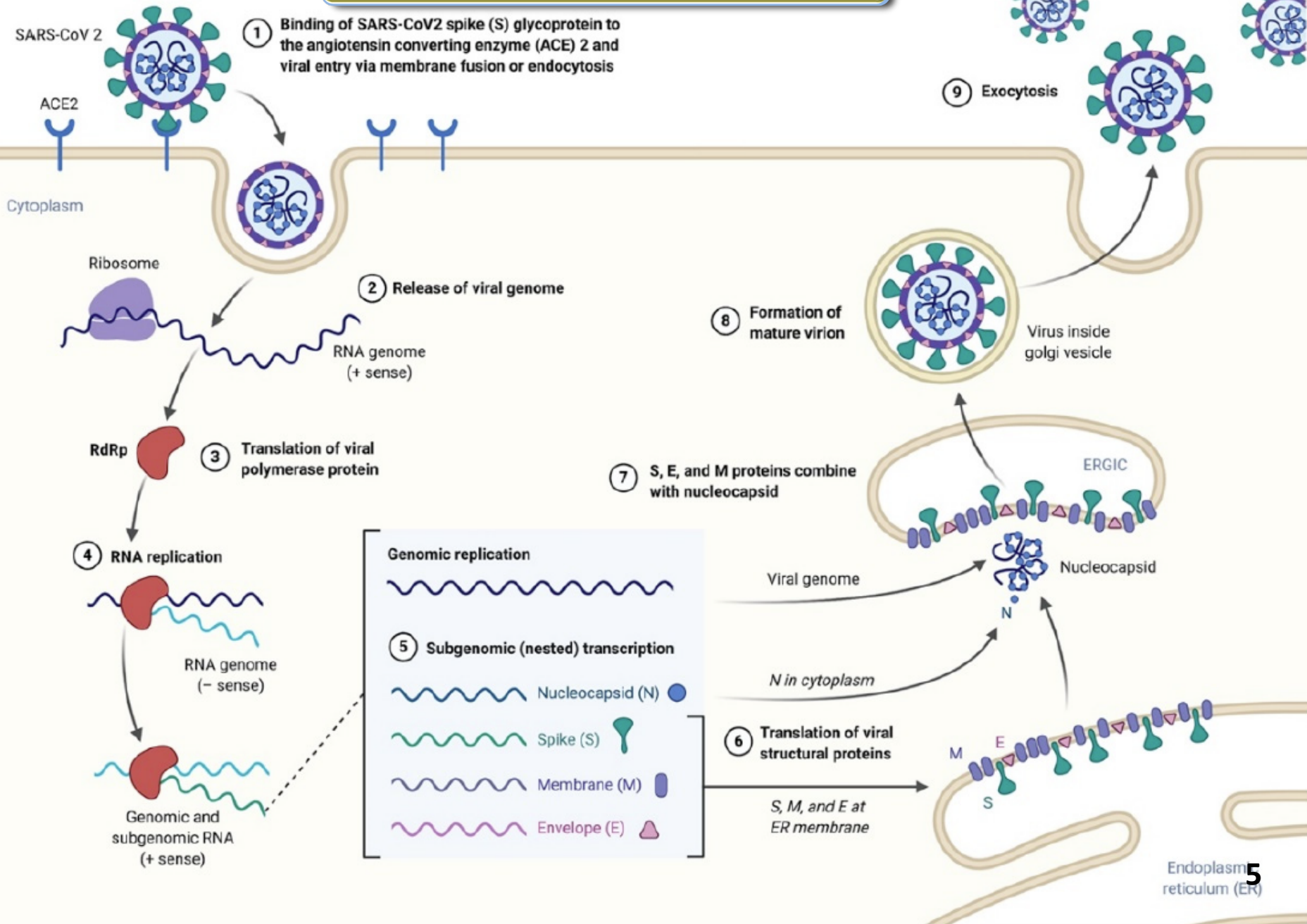
Il flusso dell'informazione genica



L'espressione genica



Il ciclo vitale del coronavirus SaRS-CoV-2



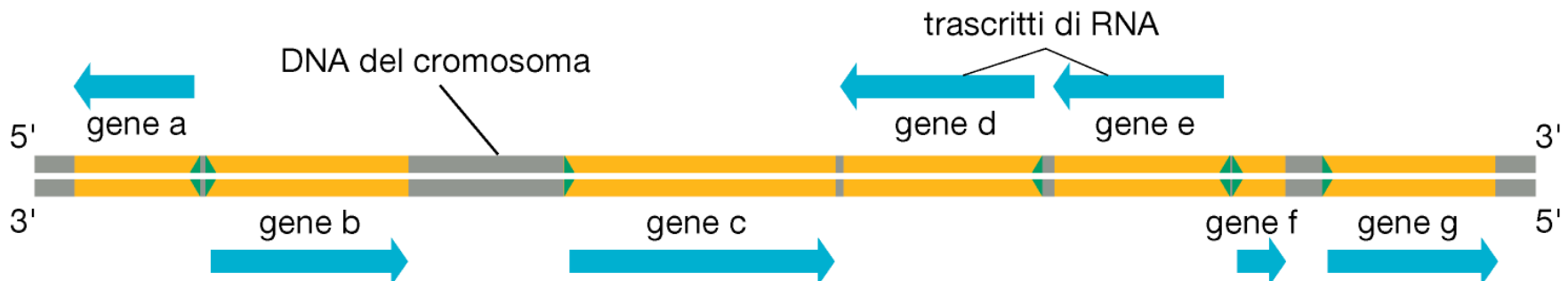
Il GENE: unità di informazione

Definizione molecolare di GENE

L'intera sequenza di DNA necessaria per la sintesi di un polipeptide o di un RNA funzionale

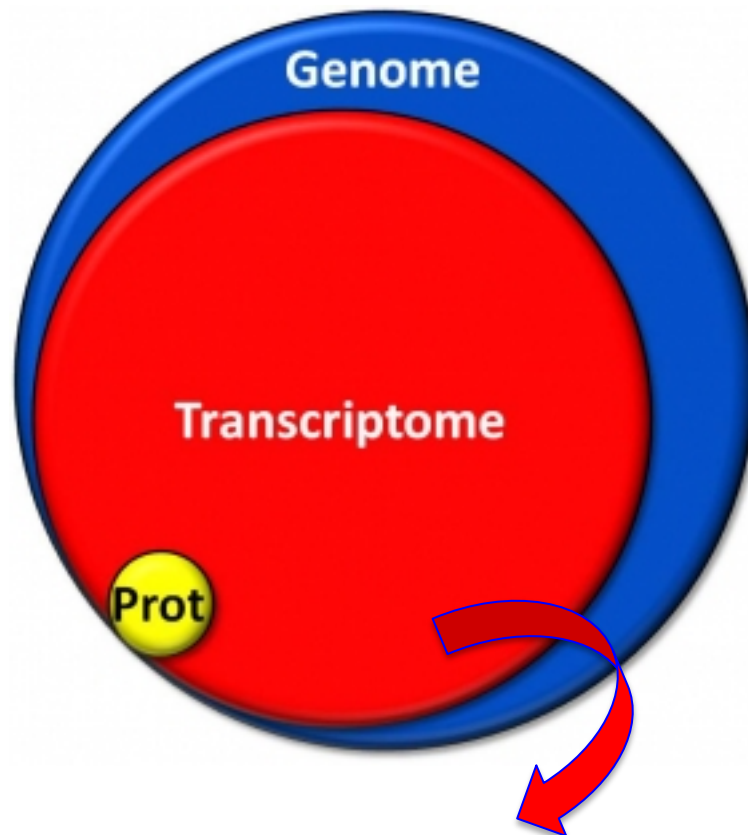
Comprende:

- **regione trascritta** = il tratto di DNA che viene trascritto in RNA
- **regioni regolative** = tratti di DNA necessari per la corretta espressione del RNA



DNA non codificante

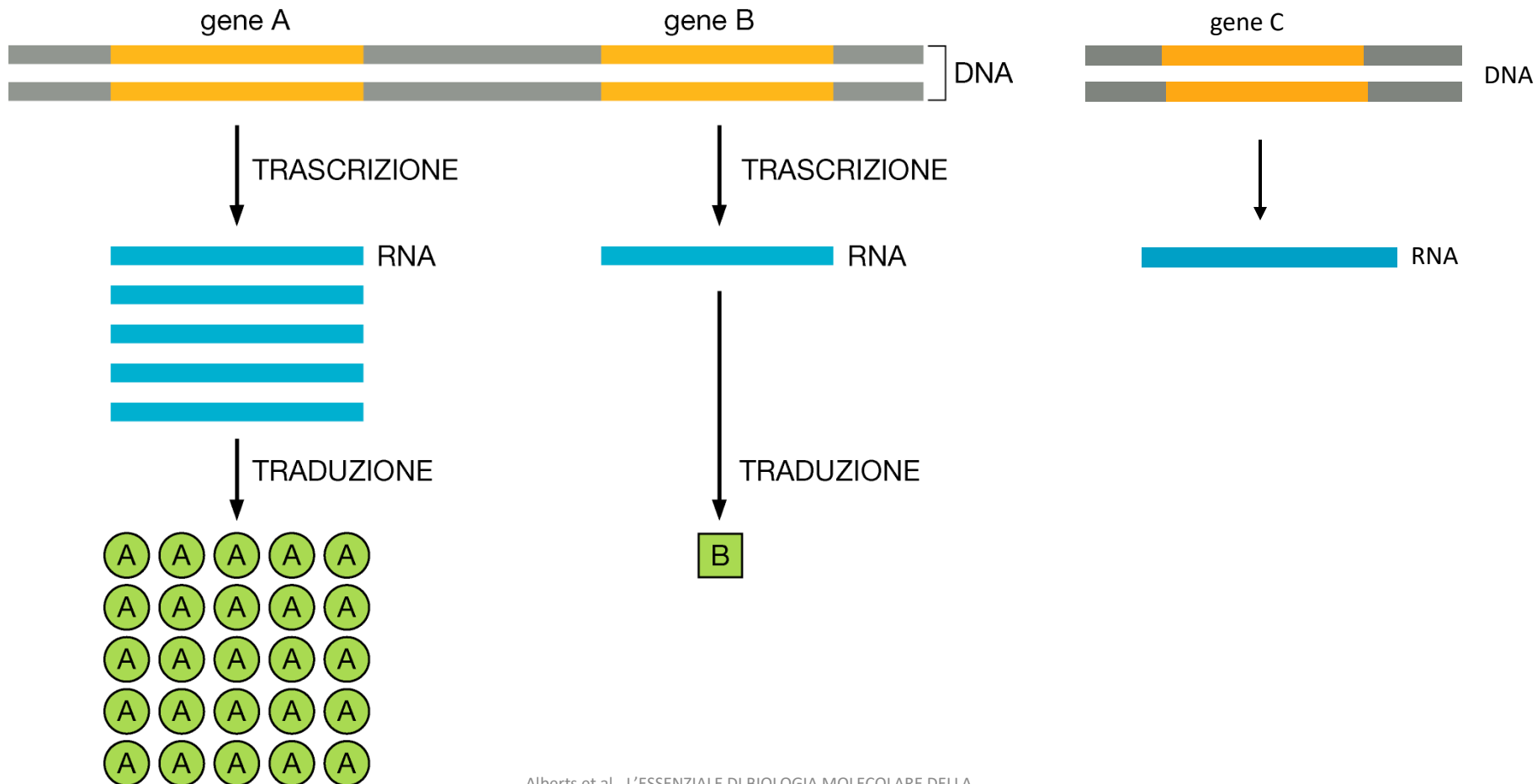
Studi recenti indicano che il 70-90% del genoma è trascritto
ma solo una piccola parte di esso codifica per proteine



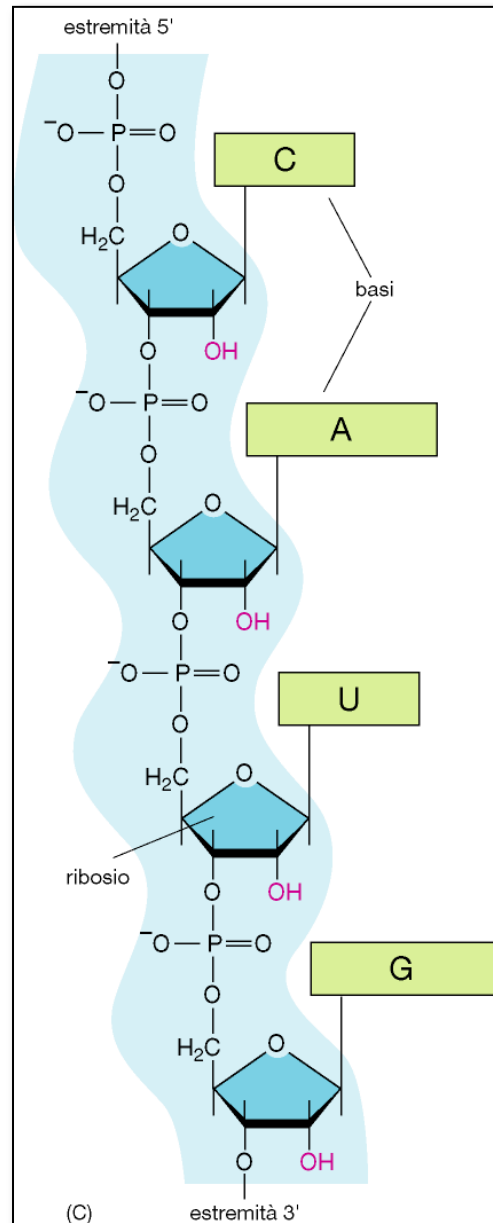
RNA con funzione strutturale, regolativa, catalitica

I geni: unità di informazione

- 1) I geni non vengono trascritti tutti nello stesso momento e allo stesso modo
- 2) Esistono geni che vengono trascritti ma non tradotti (producono RNA)

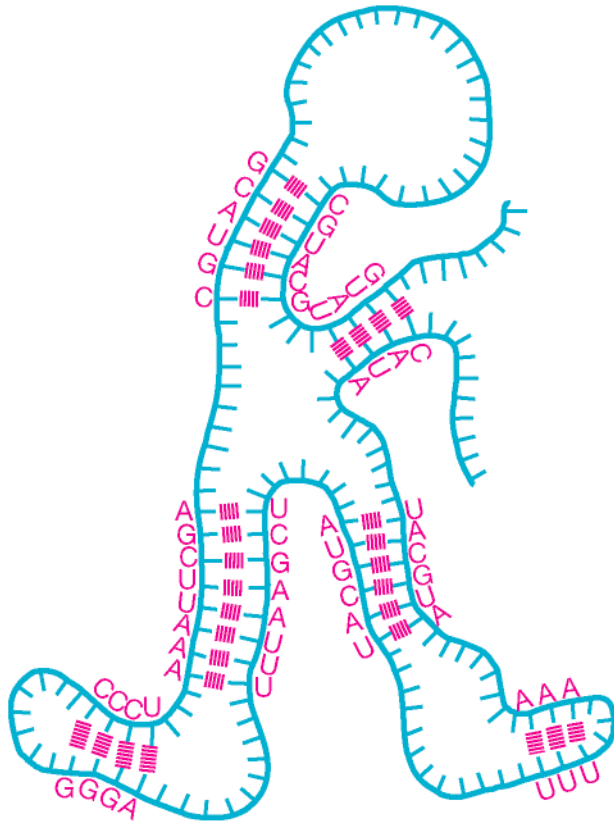


La molecola di RNA

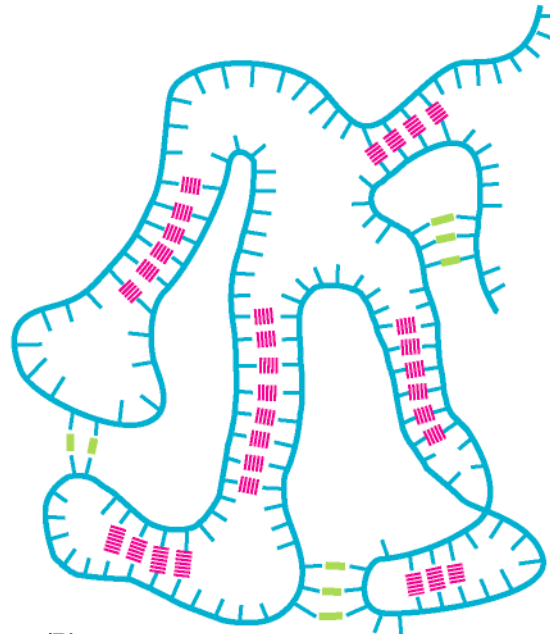


Struttura dell'RNA

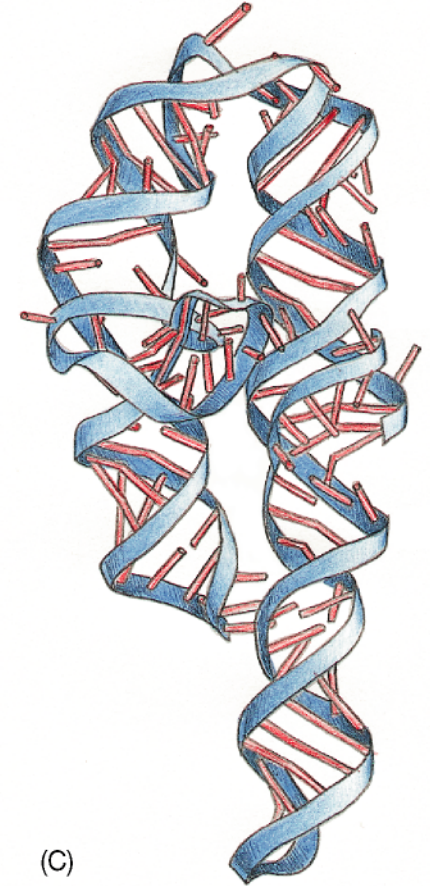
Regioni di **complementarietà intracatena** sono responsabili per la particolare conformazione delle molecole di RNA



(A)



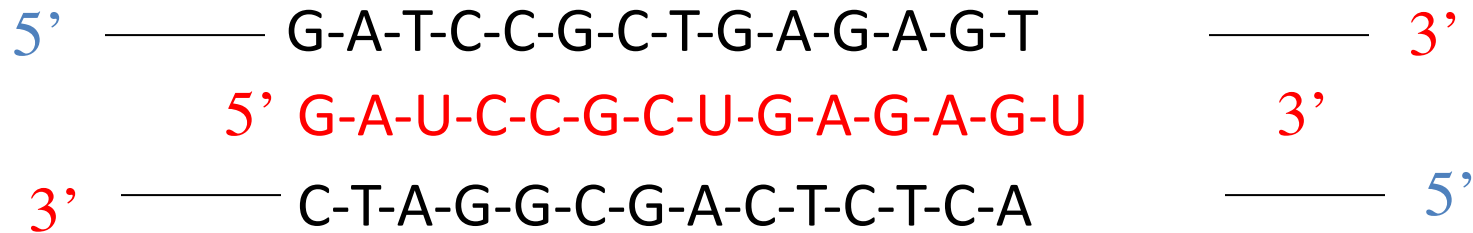
(B)



(C)

**La trascrizione = copiatura da DNA a RNA sfrutta
l'appaiamento complementare delle basi tra DNA e RNA**

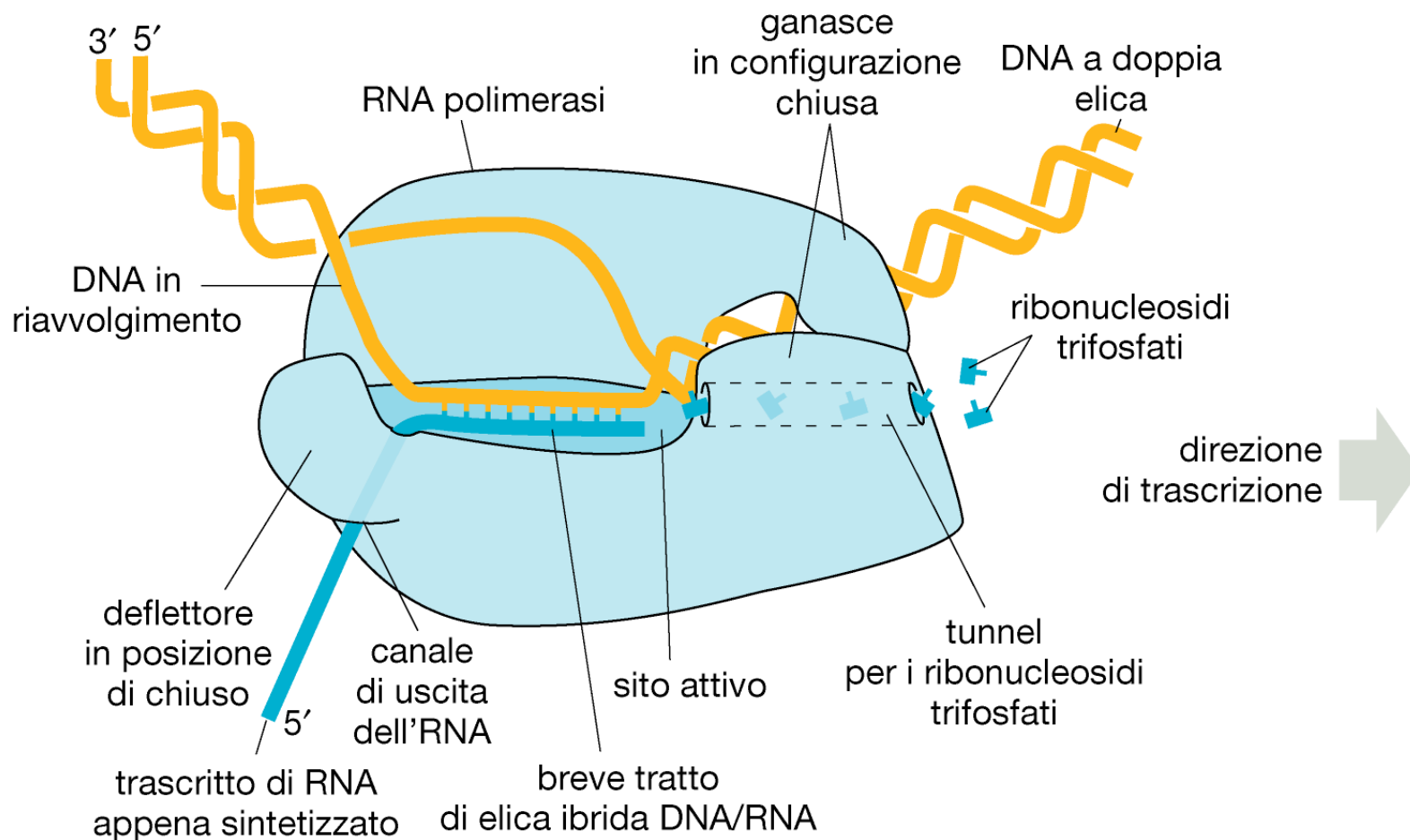
Filamento senso



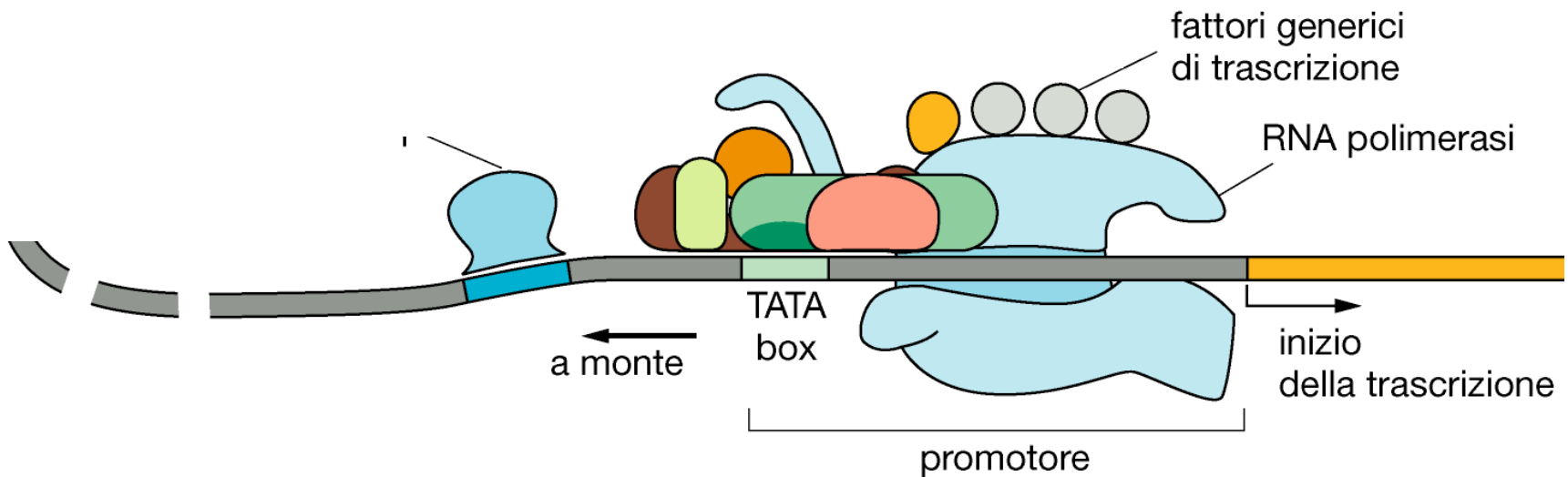
Filamento anti-senso = stampo

RNA polimerasi: enzima responsabile della trascrizione

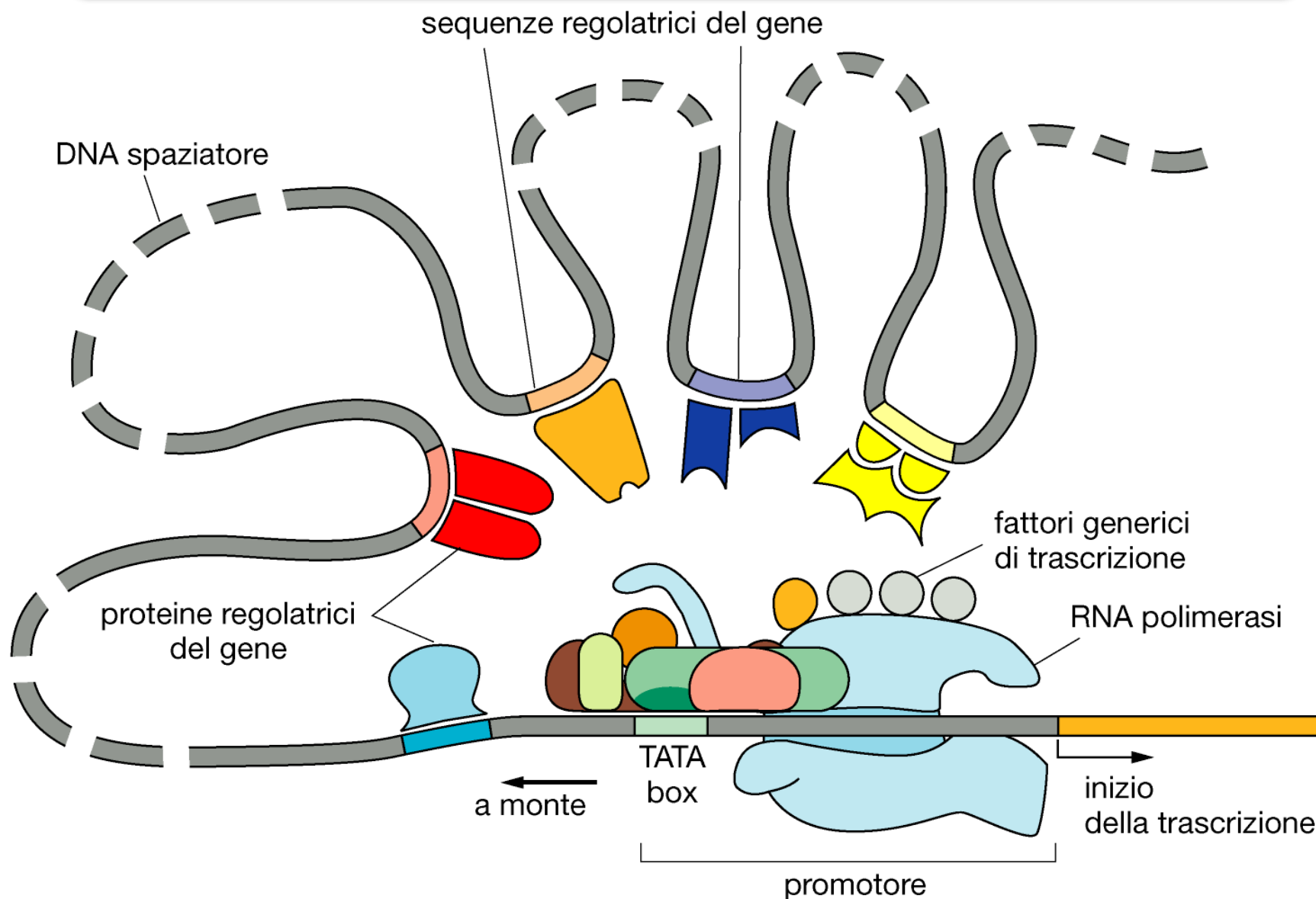
(è mostrata quella procariotica)

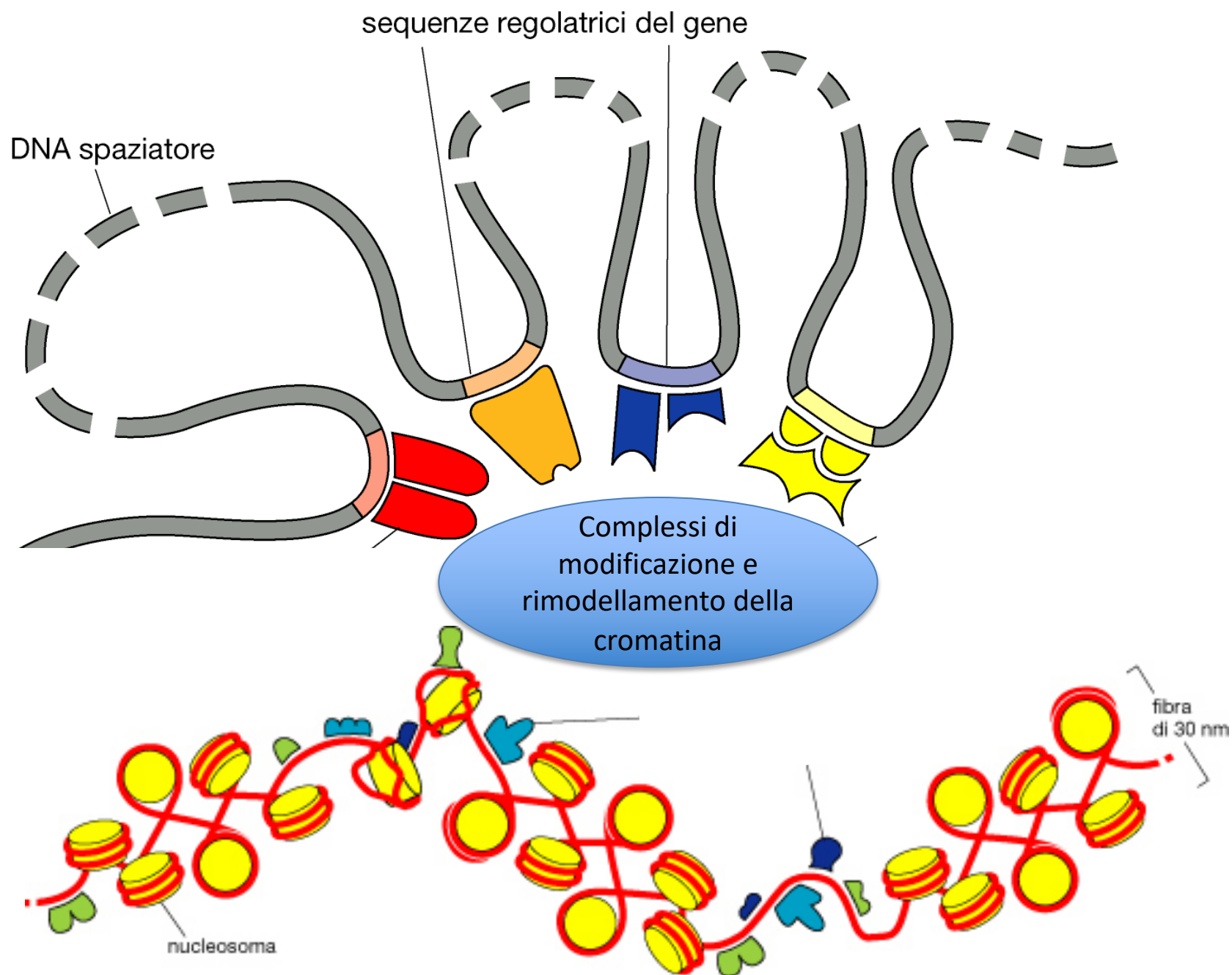


La RNAPolimerasi lega il sito di inizio della trascrizione (promotore basale) assieme a fattori generici



Per iniziare la trascrizione la RNAPol II deve ricevere un segnale da fattori legati a sequenze regolatrici del gene

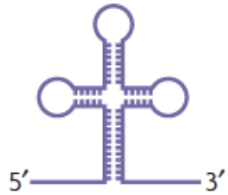




Regolazione dell'espressione genica

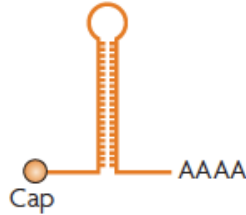


Diverse classi di RNA



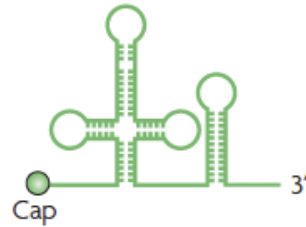
tRNA

adattatori tra
mRNA e
aminoacidi nella
sintesi proteica



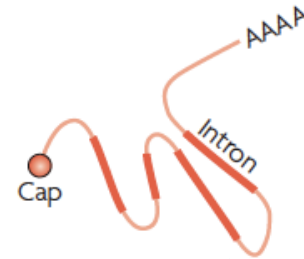
microRNA

regolazione
dell'espressione
di altri RNA



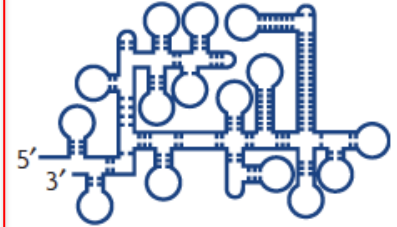
snRNA

splicing dei
pre-mRNA,
...



mRNA

codificano
per proteine



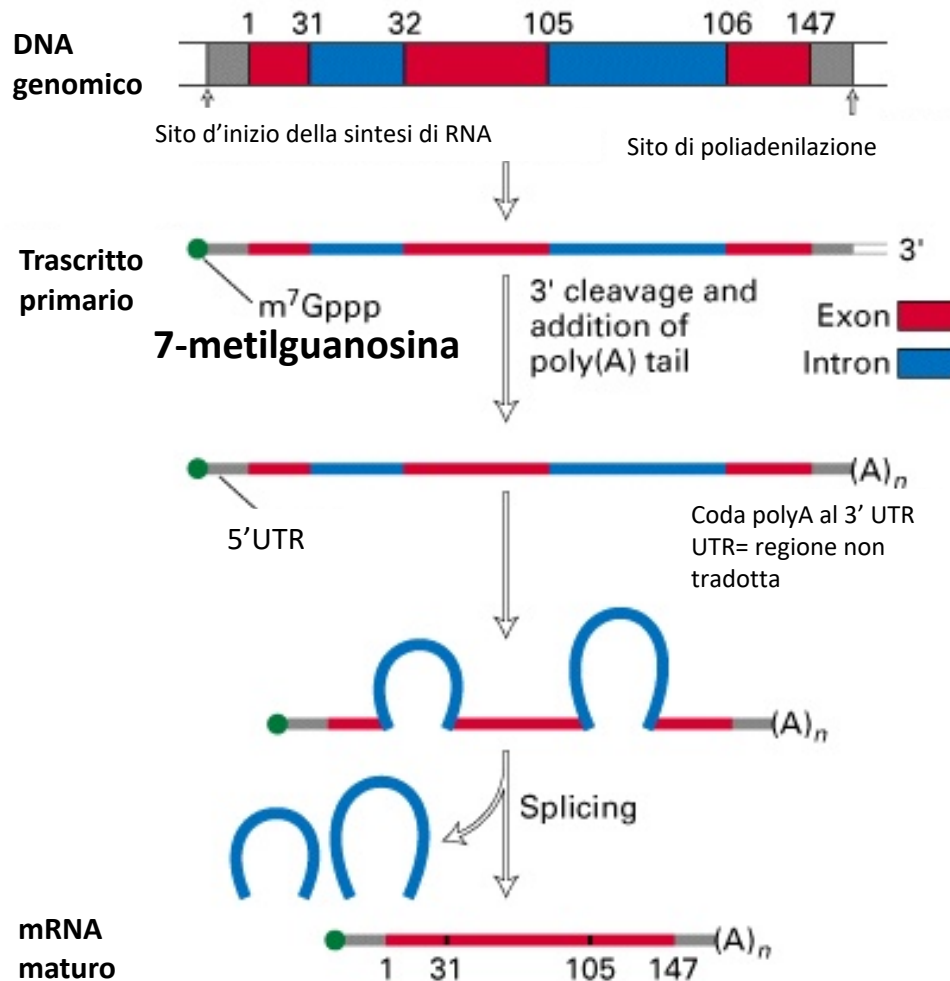
rRNA

struttura dei
ribosomi e
catalisi nella
sintesi proteica

Altri RNA non codificanti: regolazione dell'espressione genica, sintesi dei telomeri, inattivazione del cromosoma X, struttura dei domini intranucleari etc.

Maturazione degli mRNA eucariotici

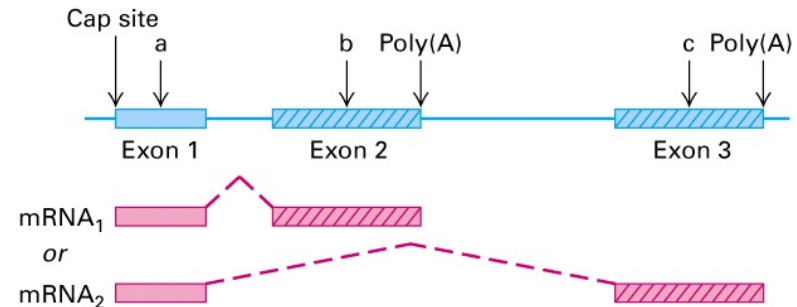
Formazione del cappuccio al 5',
splicing, poliadenilazione al 3'



Splicing alternativo

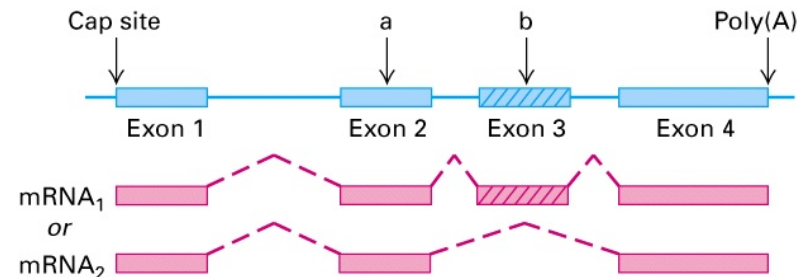
ESONI ALTERNATIVI: AL 3'

(a) Alternative 3' exons

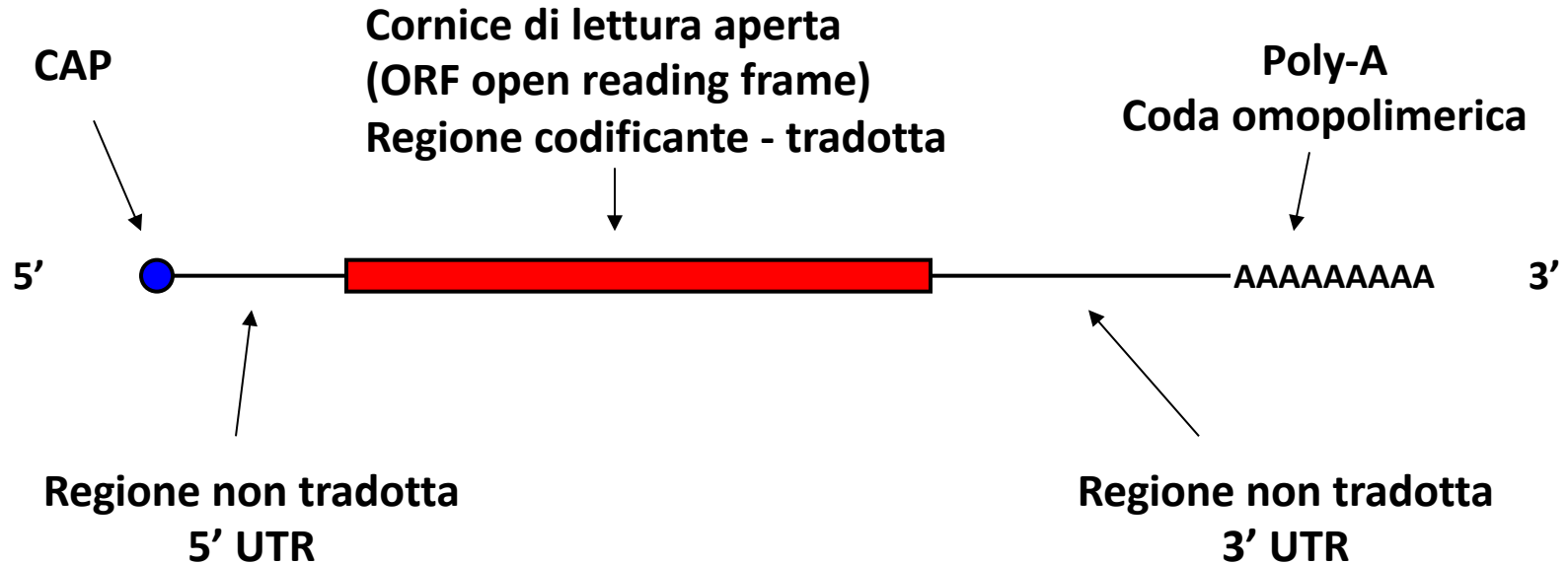


ESONI ALTERNATIVI: ALL'INTERNO

(b) Alternative internal exons



Struttura del mRNA maturo eucariotico



La presenza del cappuccio al 5' e della coda di poli-A al 3' indicano al macchinario del *trasporto* e della *traduzione* che questo è un mRNA completo.

Con il tempo la coda di poli-A si accorcia; quando scende sotto una certa lunghezza, l'mRNA viene *degradato*.

Flusso dell'espressione genica

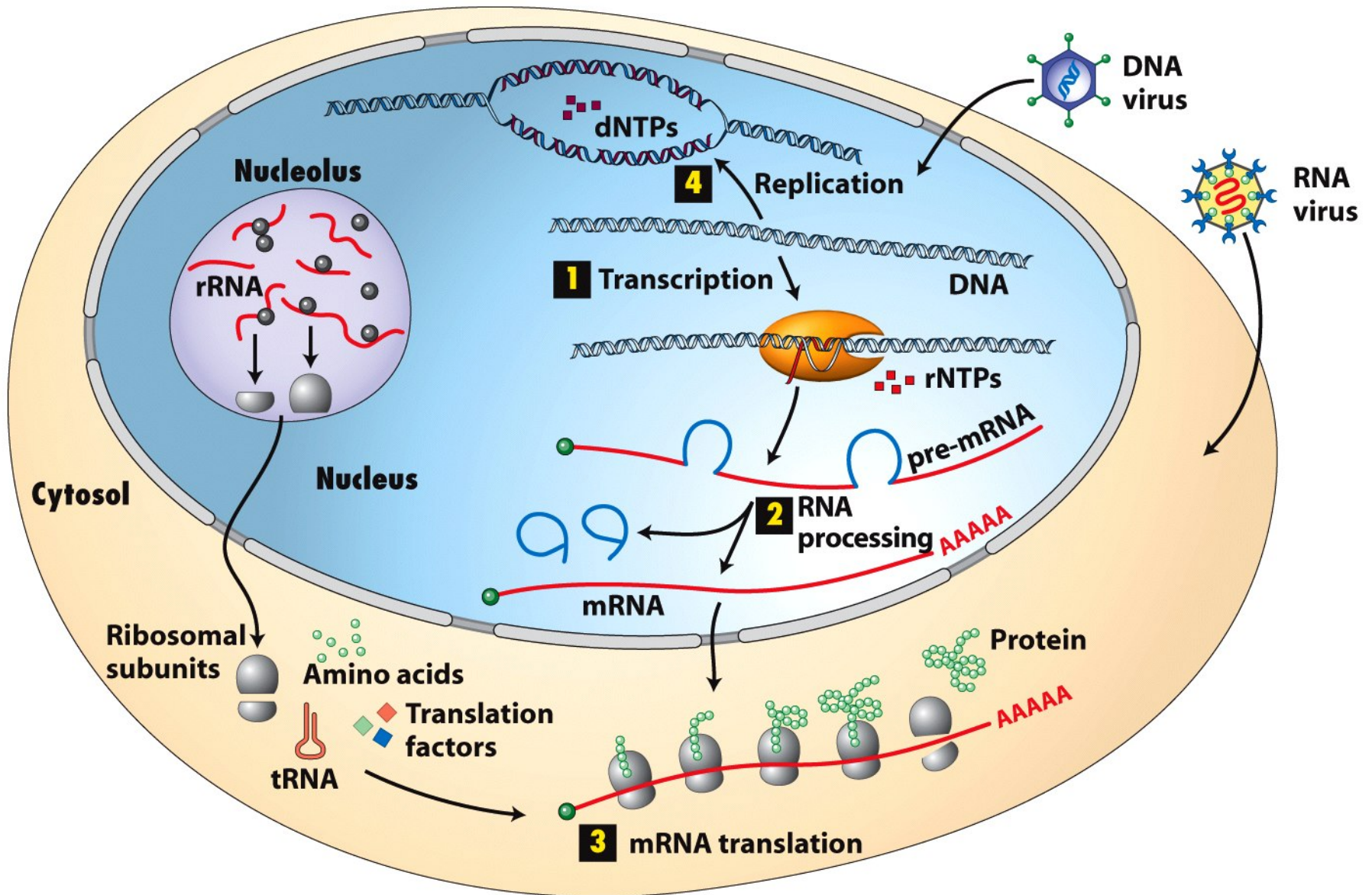
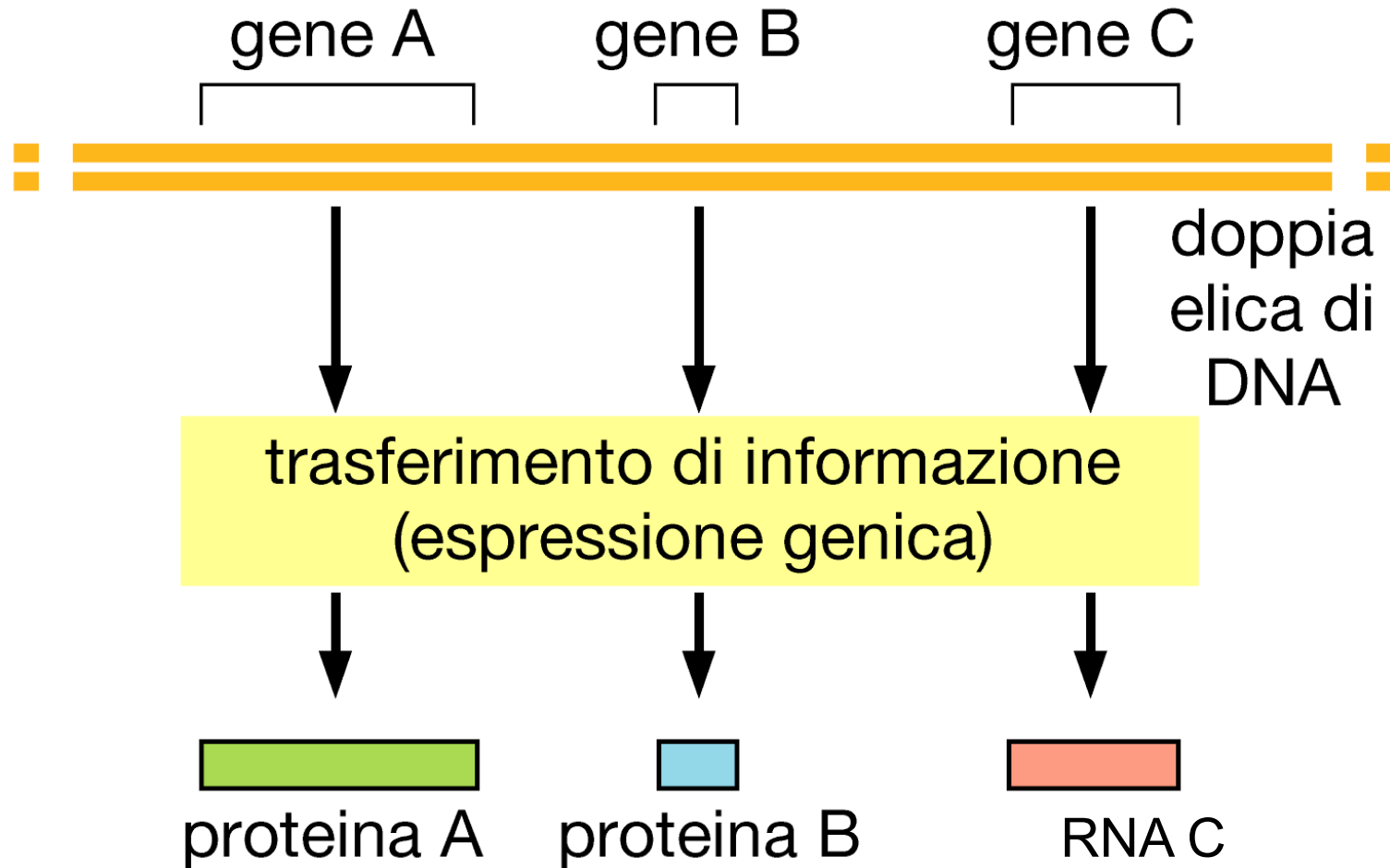


Figure 4-1
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

L'informazione contenuta nei geni può essere tradotta in proteine o rimanere sottoforma di RNA

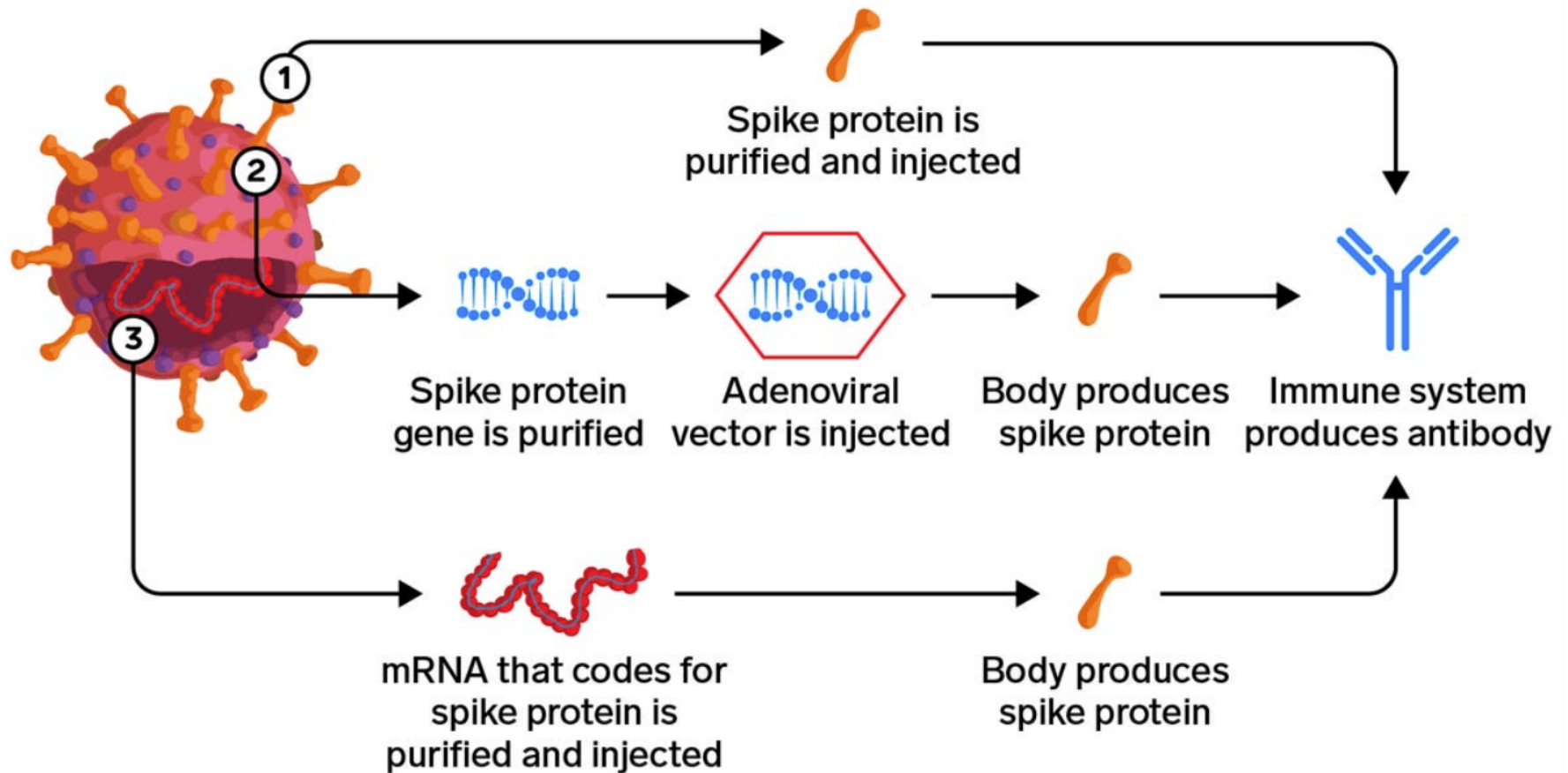


Applicazione: vaccini a RNA

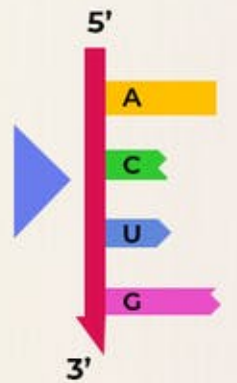


Three types of coronavirus vaccines in development

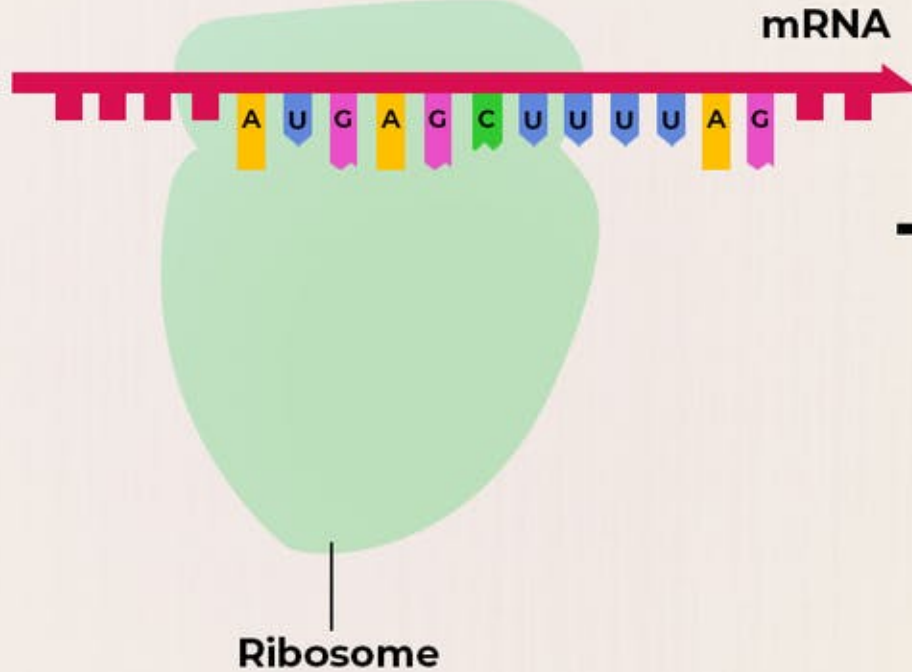
- ① Protein-based ② Viral vector ③ mRNA



TRANSLATION



Synthetic
viral mRNA

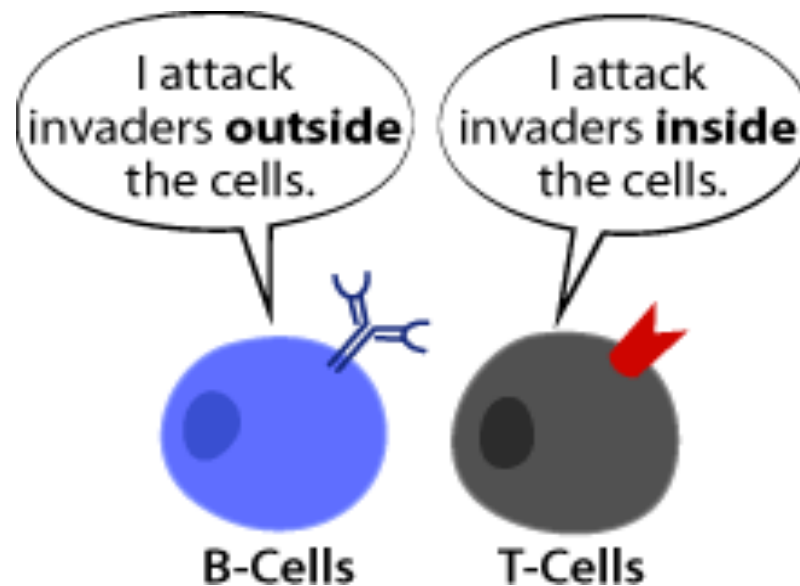


Produzione di anticorpi da parte del sistema immunitario

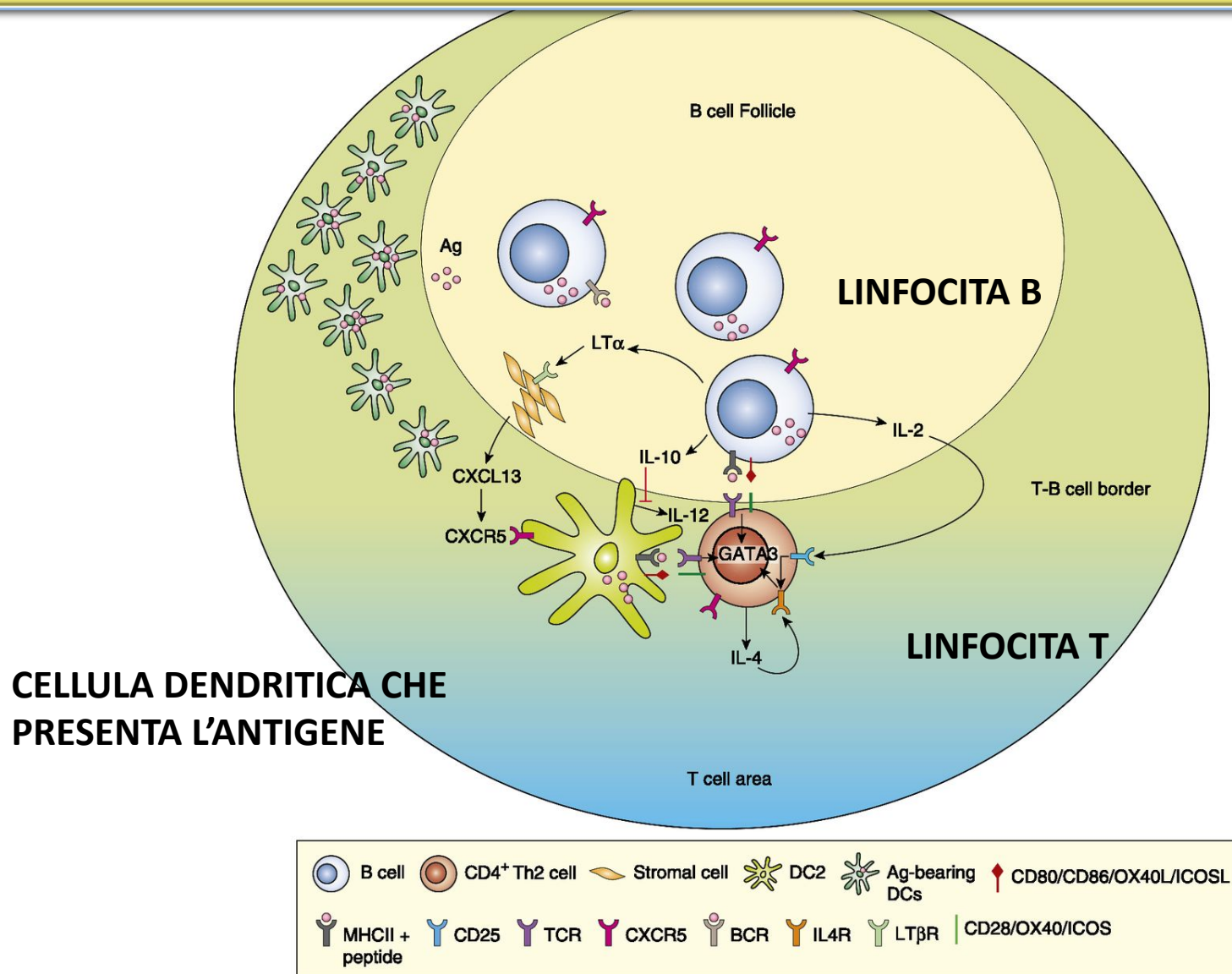
Il sistema immunitario distingue ciò che è proprio (self) da ciò che è estraneo all'organismo (non-self).

Qualsiasi molecola capace di indurre una **risposta immunitaria** è detta **antigene**.

La risposta immunitaria **umorale** è mediata dagli **anticorpi** (immunoglobuline, **IG**), glicoproteine prodotte dai linfociti B in grado di riconoscere antigeni specifici.



Alcune cellule del sistema immunitario presentano l'antigene

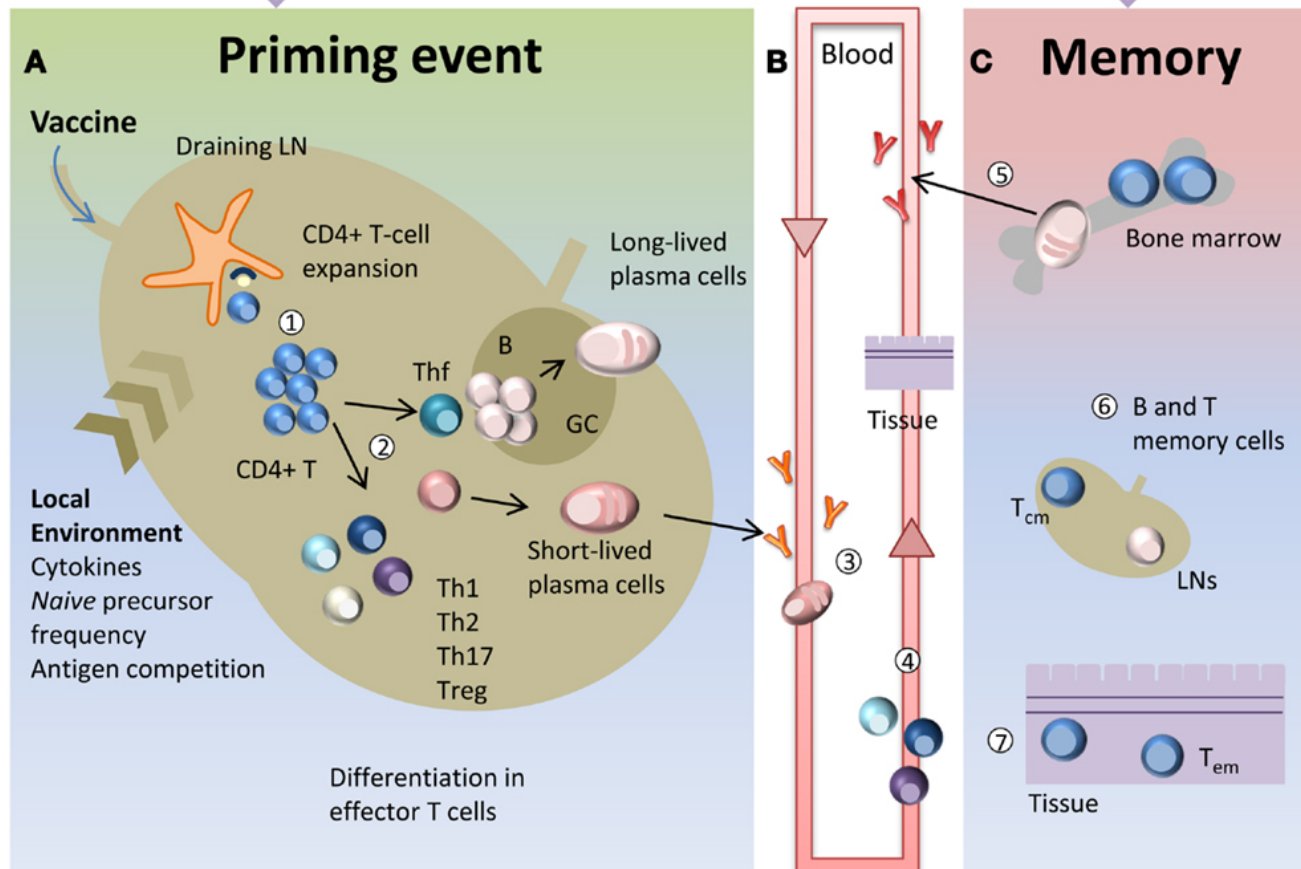


Come funziona un vaccino efficace

Priming

Boosting

Formulation (Delivery system/Adjuvant)
Antigen dose
Route



mRNA vaccine history

28

Cancer Immunol Immunother (2007) 56:1577–1587
DOI 10.1007/s00262-007-0302-7

ORIGINAL ARTICLE

Simultaneous ex
and CD8⁺ T cel

Sebastian Kreiter · Tho
Christoph Huber · Öz

quantification of antigen-specific
in vitro transcribed RNA

Increased Antigen Presentation Efficiency
Antigens to MHC Class I Traffick
Sebastian Kreiter,* Abderrauof Selmi
Hansjörg Schild,[†] Christoph Huber

Gene Therapy (2011) 18, 702–708
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0969-7128/11
www.nature.com/gt

ORIGINAL ARTICLE

Selective uptake of naked vaccine RNA by dendritic
cells is driven by macropinocytosis and abrogated

Cancer Immunol Immunother (2016) 65:1075–1083
DOI 10.1007/s00262-016-1869-7

ORIGINAL ARTICLE

Uptake of synthetic naked RNA by skin-resident dendritic cells
via macropinocytosis allows antigen expression and induction
of T-cell responses in mice

Abderrauof Selmi^{1,2} · Fulvia Vascotto¹ · Kordula Kautz-Neu³ · Özlem Türeci⁴ ·
Ugur Sahin^{1,2,5} · Esther von Stebut³ · Mustafa Diken^{1,5} · Sebastian Kreiter^{1,5}

Antitumoral Immunity

Sebastian Kreiter¹, Abderrauof Selmi¹, Mustafa Diken¹, Michael Koslowski¹, Cedrik M. Britten^{2,3},
Christoph Huber^{1,2}, Özlem Türeci³, and Ugur Sahin^{1,2,3}



CrossMark

U Sahin^{1,2,3,6}

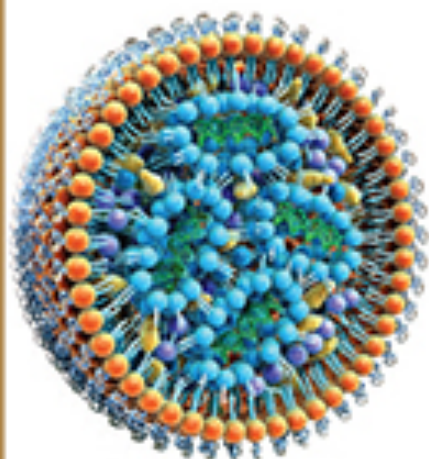
NA

Ca
Rese

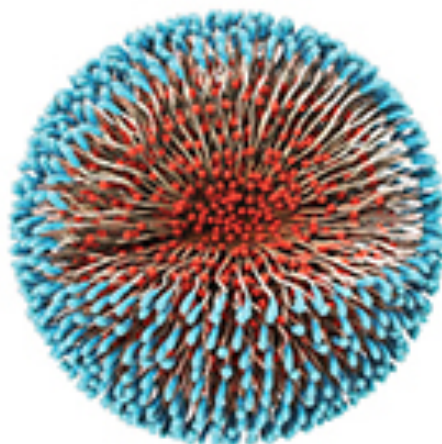


FIGURE 1

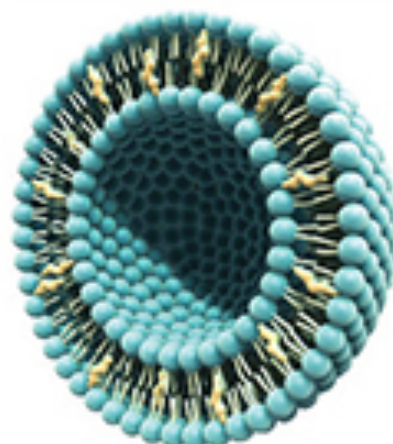
Versatile Nanomedicine Production



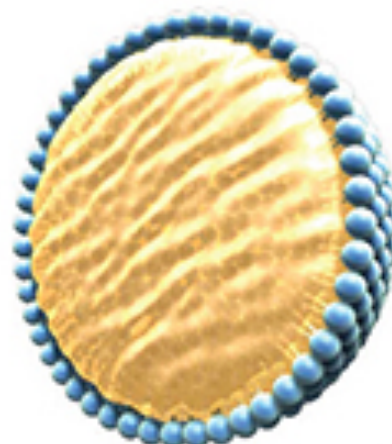
Nucleic Acid
Lipid Nanoparticles



Polymeric
Nanoparticles



Liposomes



Emulsions

Quesiti di autovalutazione

Cos'è un gene?

La RNA polimerasi è sempre libera di trascrivere qualunque gene? Come viene avviato l'inizio della trascrizione?

Spiegare come i fattori di trascrizione possono avere un effetto a distanza sul DNA.

Cosa si intende per “trascritto primario” e “mRNA maturo”? Quali sono i passaggi fondamentali della maturazione del mRNA e dove avvengono?