

- Di che cosa si occupa la Biologia Molecolare?
- Che cosa vi aspettate di studiare?
- Perche' pensate possa esservi utile?

Che cosa studieremo?

Dove e' scritta l'informazione genica

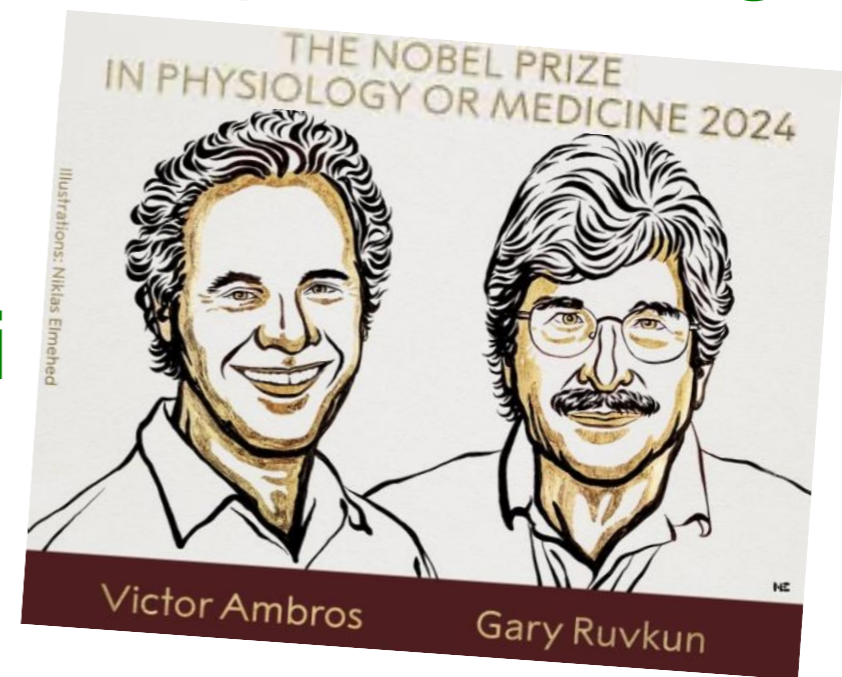
Replicazione

Come si esprime l'informazione genica

Trascrizione e Traduzione

Meccanismi di CONTROLLO dell'espressione genica:

- Micro-RNA
- piccoli RNA regolatori



Come l'ambiente influenza l'espressione genica: Epigenetica

Dove e' scritta l'informazione genica

Replicazione

Come si esprime l'informazione genica

Trascrizione e Traduzione

Meccanismi di CONTROLLO dell'espressione genica:

- Micro-RNA
- piccoli RNA regolatori

Come l'ambiente influenza l'espressione genica:

Epigenetica

Biologia Molecolare avanzata

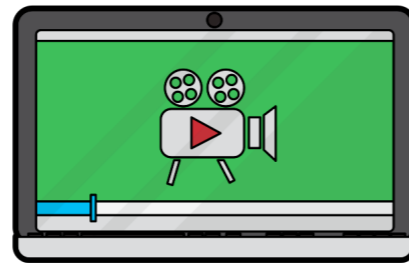
- Ingegneria Genetica
 - Terapia Genica
- Gene e Genome Editing

Come?

✓ Lezioni Frontali



✓ Video



✓ Commenti di Articoli

Article

The oldest gnathostome teeth

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05166-2>

Received: 24 April 2020

Accepted: 29 July 2022

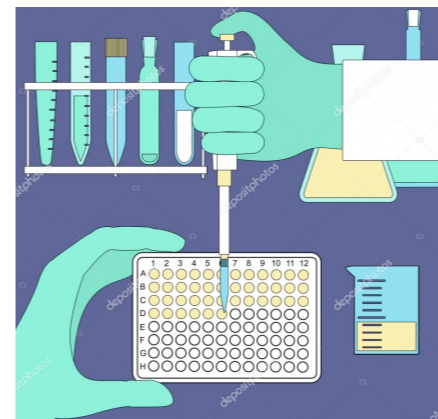
Published online: 28 September 2022

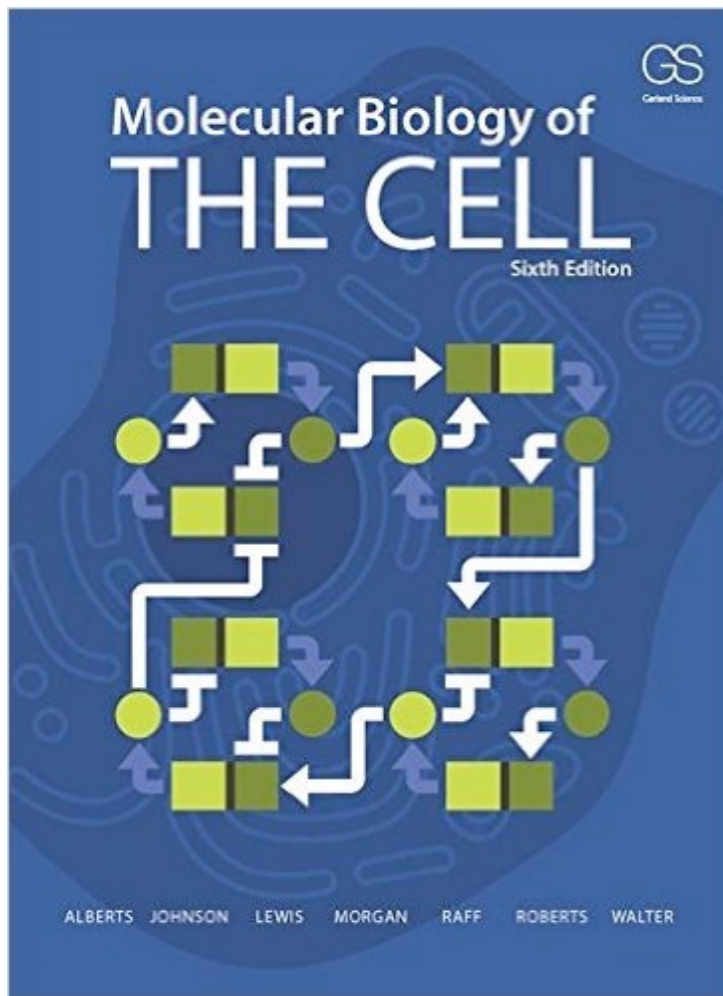
 Check for updates

Plamen S. Andreev^{1,2*}, Ivan J. Sansom^{3,7}, Qiang Li^{1,2,7}, Wenjin Zhao^{2,4,5}, Jianhua Wang¹, Chun-Chieh Wang⁶, Lijian Peng¹, Liantao Jia², Tuo Qiao^{2,4} & Min Zhu^{2,4,5,8}

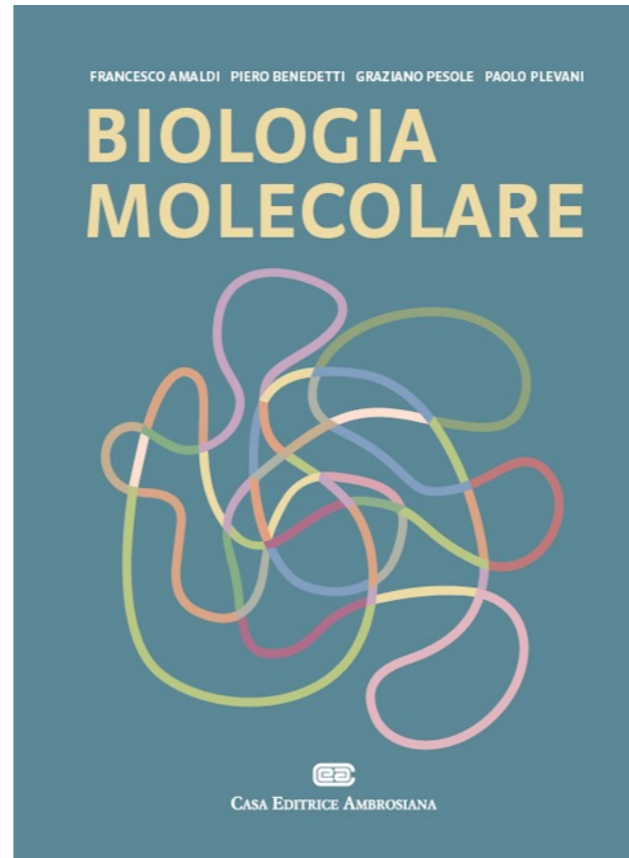
Mandibular teeth and dentitions are features of jawed vertebrates that were first acquired by the Palaeozoic ancestors^{1–3} of living chondrichthyans and osteichthyans. The fossil record currently points to the latter part of the Siluri

✓ Schede tecniche





B. Alberts et al.
Molecular Biology of the Cell
Garland Publishing



F. Amaldi
BIOLOGIA MOLECOLARE
Casa Editrice Ambrosiana



B. Alberts et al.
Biologia Molecolare
della cellula
Zanichelli

Per alcune lezioni che tratteranno argomenti particolarmente innovativi e non sufficientemente descritti nei libri di testo, sarà fornito agli studenti opportuno materiale didattico.

Regole d'interazione generale

- ✓ Interazione in aula:
domande, domande, domande..



- ✓ Chi non e' interessato,
e' pregato di non disturbare i compagni



- ✓ Cellulari, Social, Chat NON attivi
(con qualche eccezione)



MODALITA' ESAME

2 appelli a gennaio/febbraio

2 appelli a giugno/luglio

2 appelli a settembre

E' possibile partecipare a **TUTTI** e **6** gli appelli.

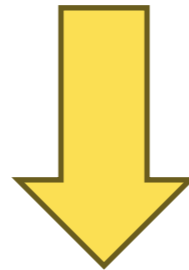


MODALITA' ESAME (NUOVA 2024-25 !!!!!)



1. Valutazione preliminare **SCRITTA** (cartacea o su MOODLE)

- **20 domande** a risposta aperta e/o risposta multipla (se convalida numero minore).
- **30 minuti** tempo totale per lo svolgimento del test
- Punteggio **INFERIORE a 18/20** registrazione voto **negativo**
- **Punteggio >18 su 20** passaggio alla fase successiva



2. Valutazione **ORALE**

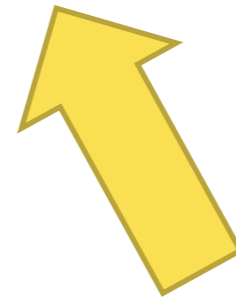
un **esame orale** che sarà svolto **indipendentemente** dai docenti dei 3 moduli

- Biologia Applicata, Genetica, Biologia Molecolare.

Il punteggio finale della prova d'esame è attribuito mediante un voto espresso in trentesimi calcolato in base alla media pesata sui crediti.

Per la registrazione del **CORSO INTEGRATO** (Genetica + Biologia molecolare+ Biologia) i tre moduli devono essere superati

nello stesso appello



Cosa e' l'informazione genica?

L'informazione genica consiste in una sequenza lineare di nucleotidi (=DNA) che viene decodificata allo stesso modo in tutte le cellule di tutti gli organismi.



Il genoma:

- il complesso dell'informazione genica di una cellula
- la massa totale del DNA cellulare
- il patrimonio ereditario dell'organismo a cui appartiene

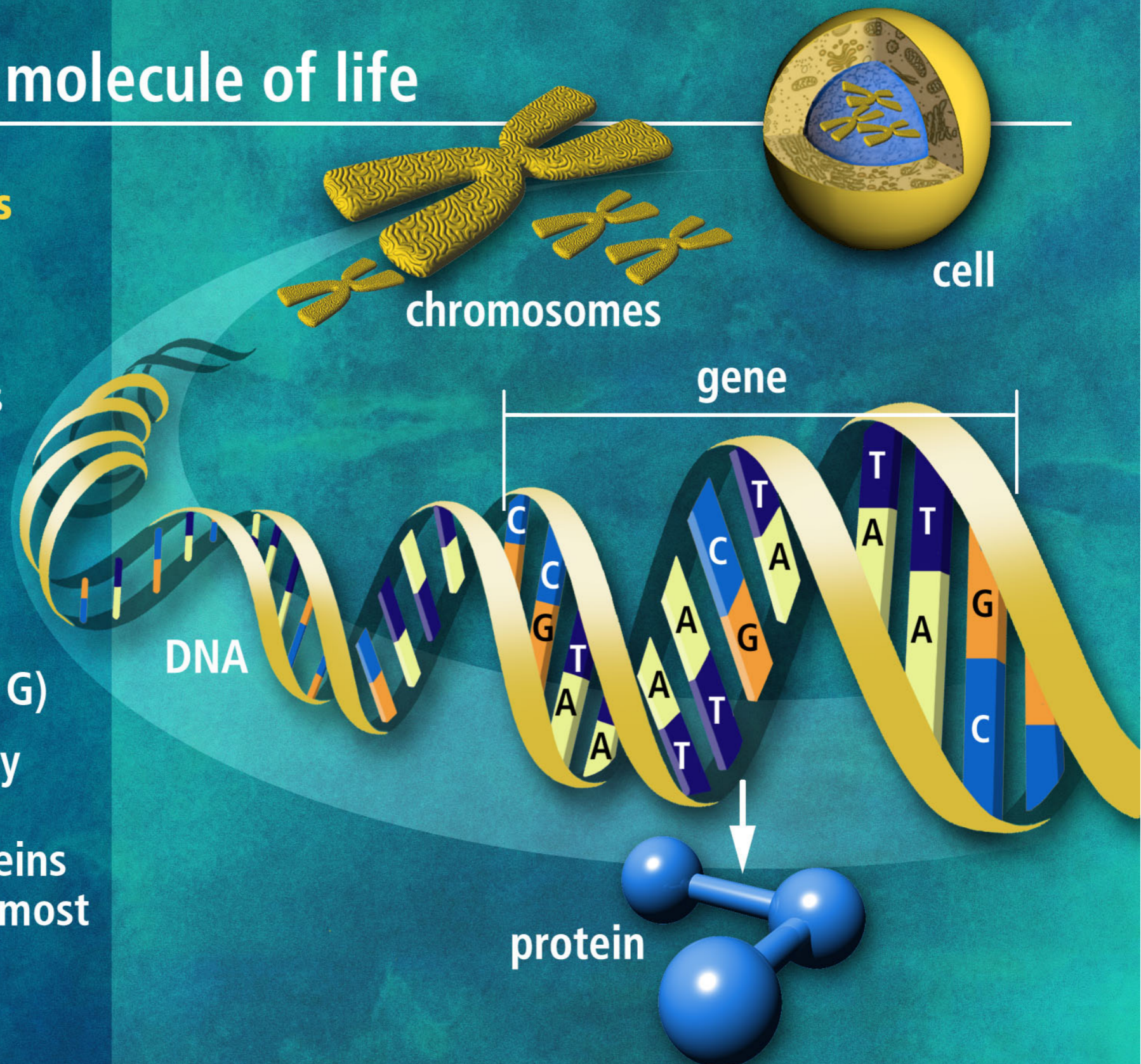
Dove e' scritta l'informazione genica?

DNA the molecule of life

Trillions of cells

Each cell:

- 46 human chromosomes
- 2 meters of DNA
- 3 billion DNA subunits (the bases: A, T, C, G)
- Approximately 30,000 genes code for proteins that perform most life functions



COMPLESSITA' DEL GENOMA

Servono informazioni proporzionali alla complessità dell'organismo ?

Paradosso della *non proporzionalità* tra complessità' genoma e complessità' dell'organismo

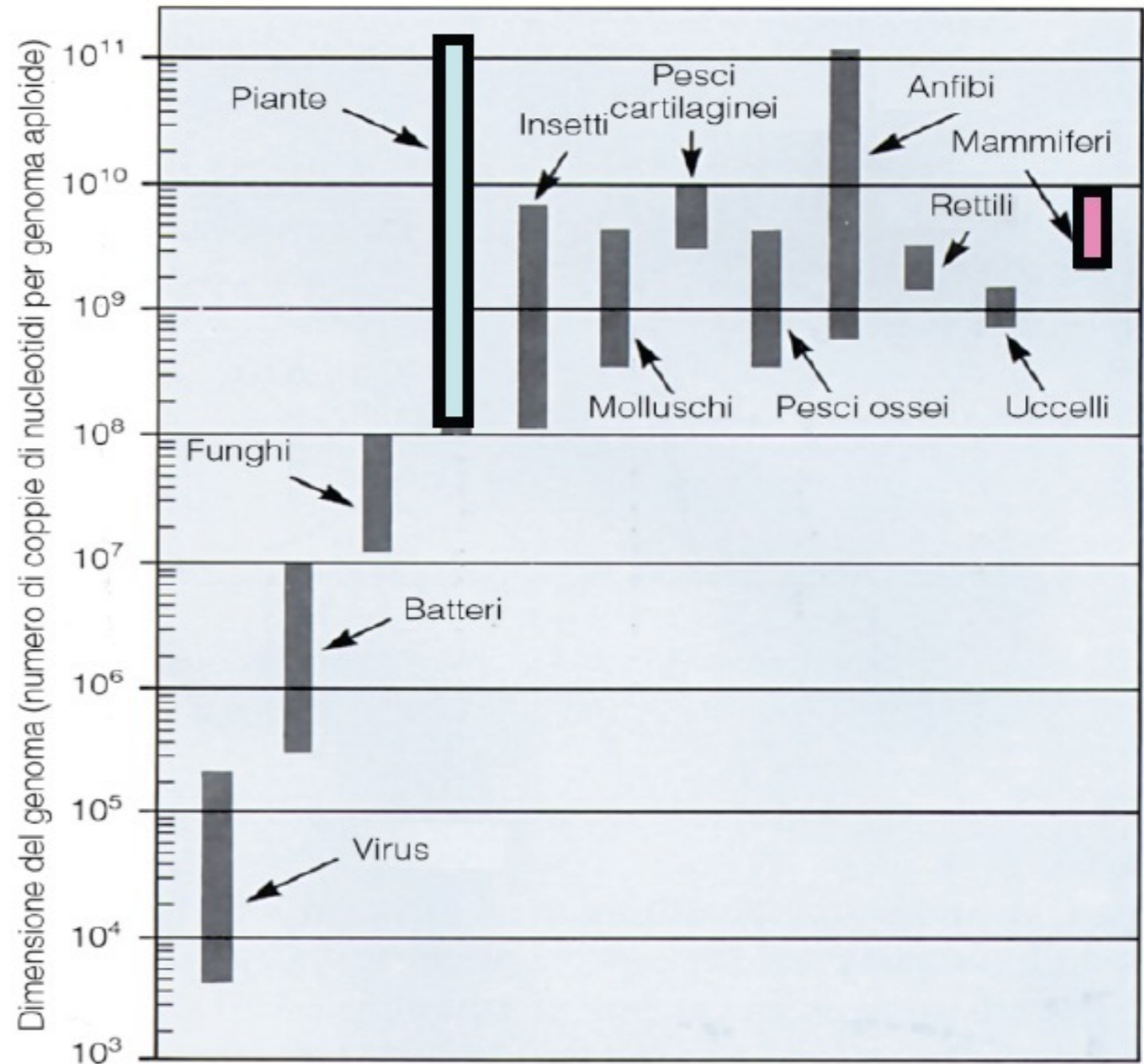


Figura 16-11 Correlazione fra dimensione del genoma e tipo di organismo. Per ogni gruppo di organismi la barra rappresenta la variabilità approssimativa della dimensione del genoma, misurata come quantità di coppie di nucleotidi per genoma aploide.

Il paradosso C dei genomi eucariotici

Nei **procarioti** numero di geni e dimensioni genomiche delle varie specie sono approssimativamente proporzionali, in ragione di circa **1.000-1.200 pb/gene**. Appare ragionevole.

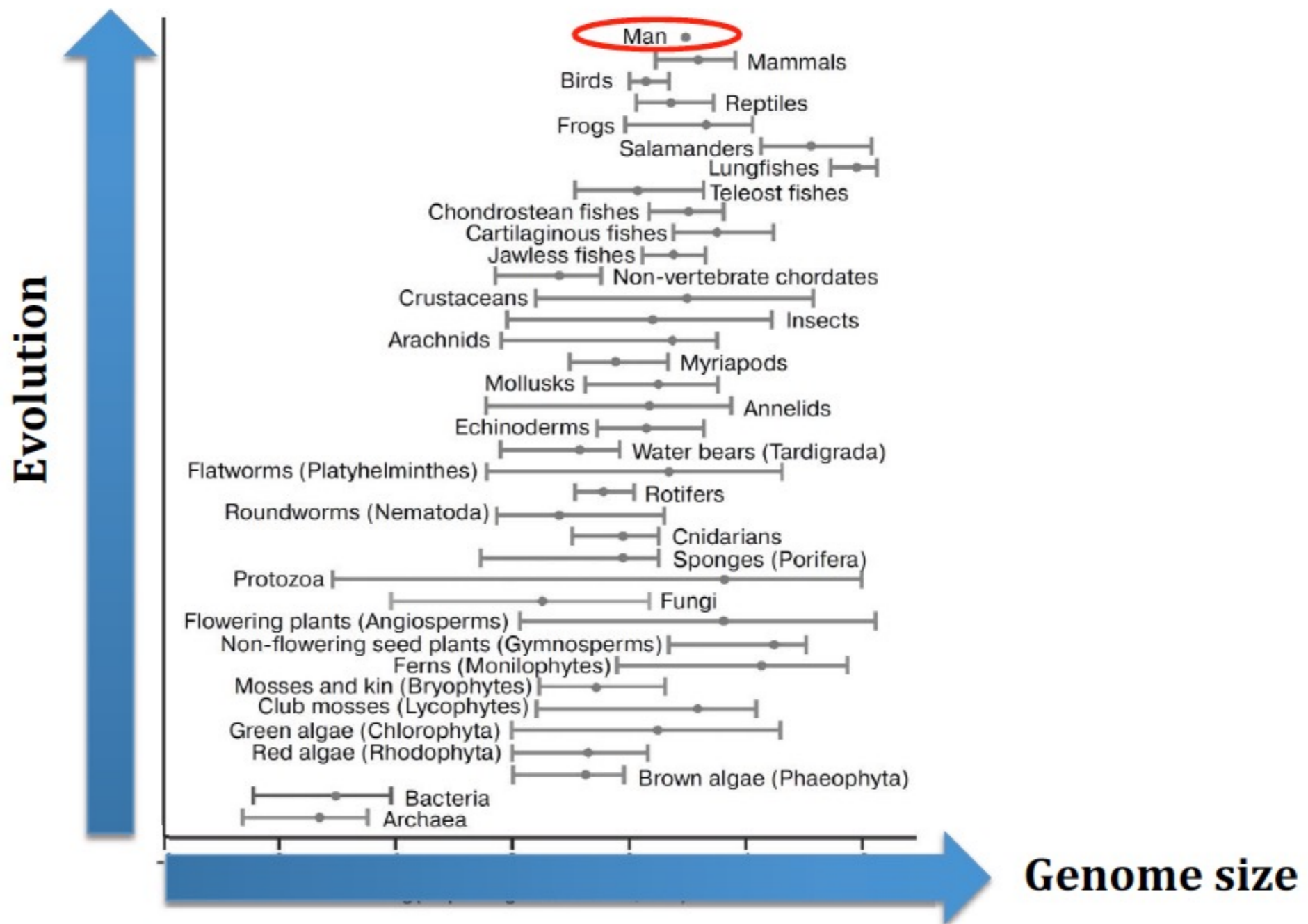
Le **dimensioni genomiche** (corredo aploide) nelle **specie eucariotiche** per contro variano enormemente (da circa 10^7 a più di 10^{11}) senza alcuna relazione con la **complessità dell'organismo**. Ad esempio, negli unicellulari alcune amebe hanno le massime dimensioni genomiche mentre alcune alghe unicellulari e alcuni lieviti le minime. Nelle piante superiori si va da circa 10^8 a circa 10^{11} e lo stesso succede con gli animali.

Questa osservazione è stata chiamata il **Paradosso C** (Complessità).

Genome Size and Developmental Complexity

C- value or genome size paradox

The amount of genomic DNA does not correlate with organismal complexity



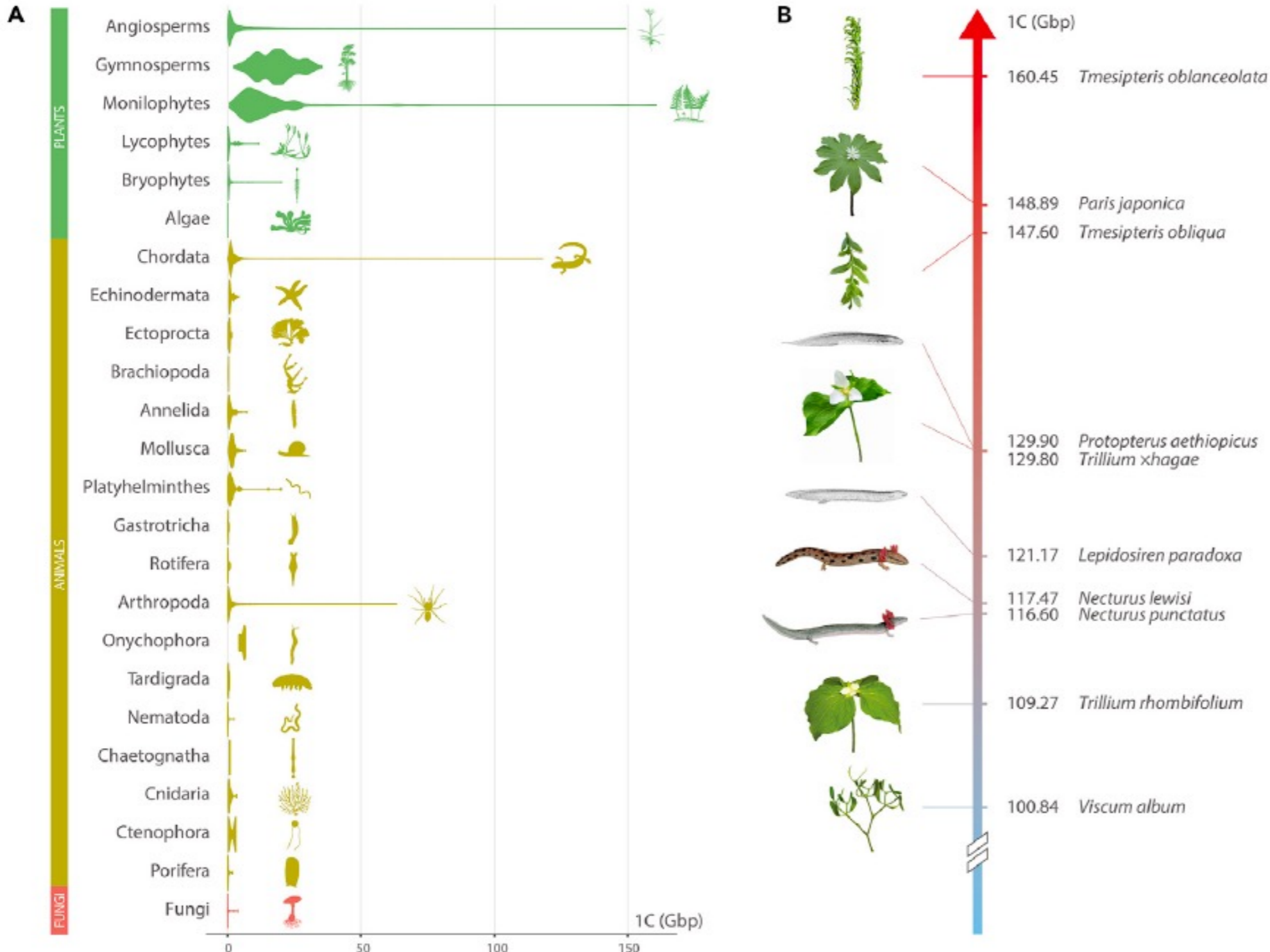
Article

A 160 Gbp fork fern genome shatters size record for eukaryotes

Pol Fernández,^{1,2} Rémy Amice,³ David Bruy,^{4,5} Maarten J.M. Christenhusz,^{6,7} Ilia J. Leitch,⁶ Andrew L. Leitch,⁸ Lisa Pokorny,^{6,9} Oriane Hidalgo,^{1,6,10} and Jaume Pellicer^{1,6,10,11,*}



A species of fork fern, *Tmesipteris oblanceolata*, has the biggest genome ever recorded. It contains 160 billion base pairs — 11 billion more than the previous record holder, the flowering plant *Paris japonica*, and **50 times more than the human genome**. It's not known why the plant evolved that way, or how it accesses the relatively small proportion of DNA that is actually useful.



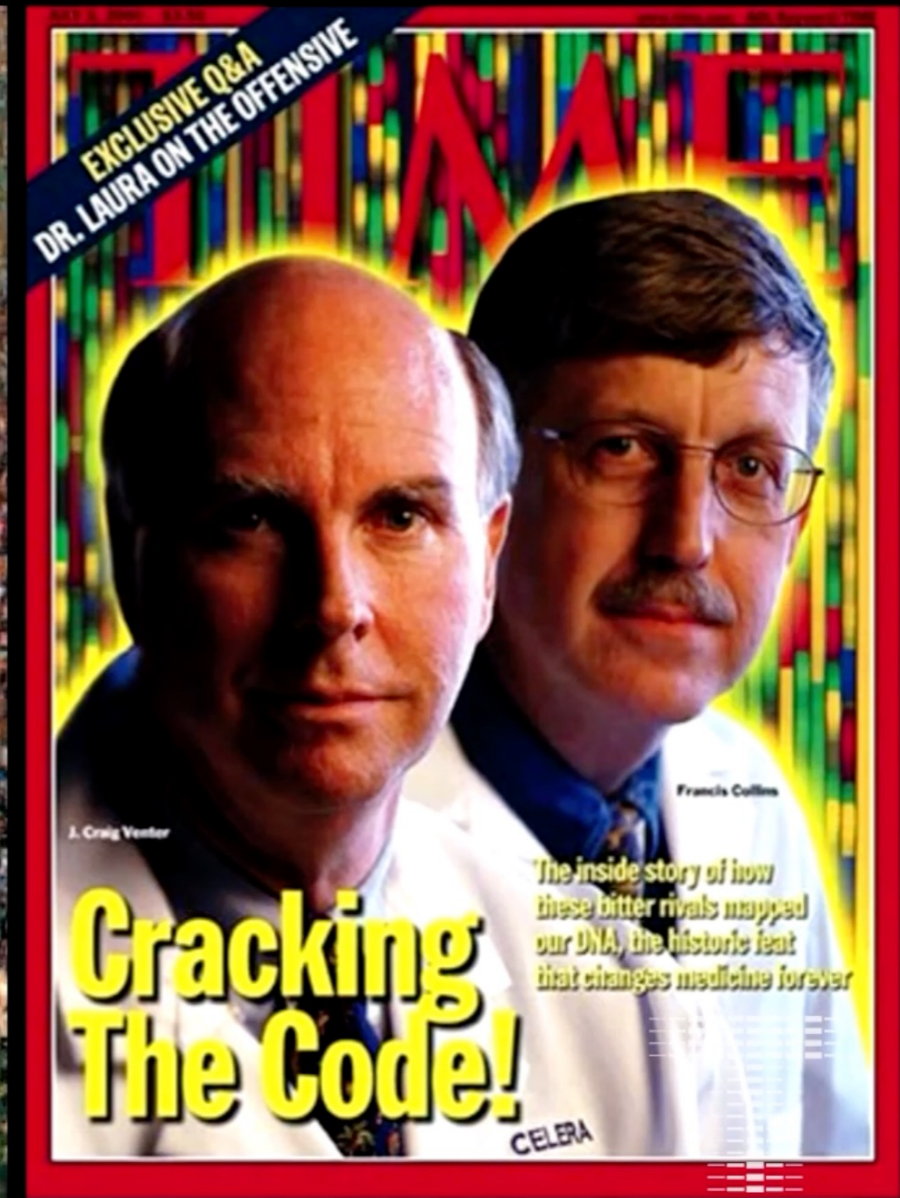
Technical advancement that made human genome sequencing feasible

- 1977 DNA sequencing by chain-termination nucleotide analogs (di-deoxy sequencing method) - Sanger
- 1986 DNA sequencing using the Sanger method with fluorescent dyes attached to nucleotides - Hood
- 1987 First automated DNA sequencer (Applied Biosystems, California)
- 1998 PE Biosystems (now Applied Biosystems) develops ABI PRIMS 3700 DNA analyzer, an automated high throughput capillary DNA sequencer

Human Genome Sequencing Projects

- Human genome sequencing project first proposed in 1985
- HGP started in 1990 (NIH & DOE) plus International sequencing labs
- By early 1998, only less than 5% of the genome had been sequenced; uncertainty to finish before 2005
- Celera shotgun sequencing initiated Sept 1999 and completed June 2000 (!)

2001



nature

0950-4288 (print) 0950-4289 (online)

www.nature.com



The first human chromosome sequence

Climate change
Thermohaline trigger

Intermolecular energetics
Good vibrations

Impacts of foreseeable science
Supplement with this issue

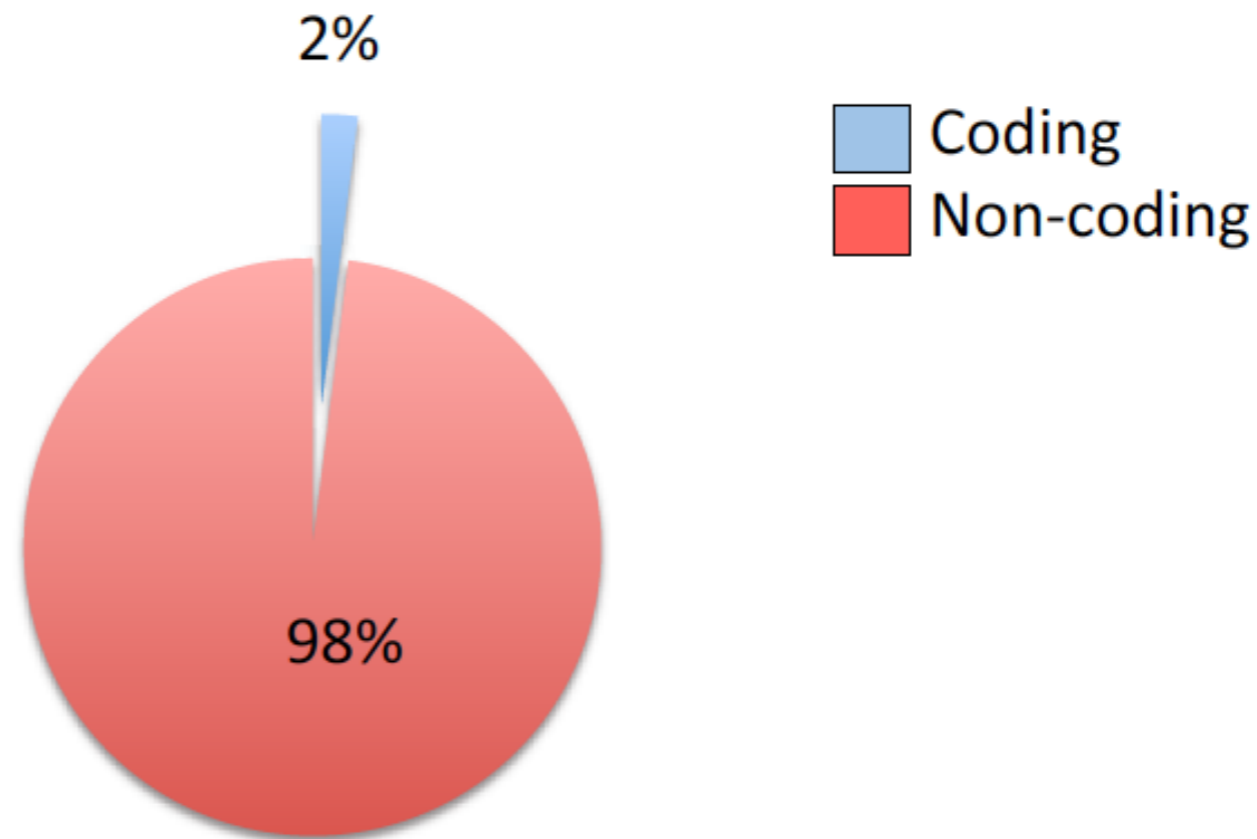
Now on the market
Lasers



The Sequence of the Human Genome

J. Craig Venter,^{1*} Mark D. Adams,¹ Eugene W. Myers,¹ Peter W. Li,¹ Richard J. Mural,¹ Cranger G. Sutton,¹ Hamilton O. Smith,¹ Mark Yandell,¹ Cheryl A. Evans,¹ Robert A. Holt,¹ Jeannine D. Gocayne,¹ Peter Amanatides,¹ Richard M. Balow,¹ Daniel H. Huson,¹ Jennifer Russo Wortman,¹ Qing Zhang,¹ Chinnappa D. Kodira,¹ Xiangjun H. Zhong,¹ Lin Chen,¹ Marlon Skupski,¹ Gangadharan Subramanian,¹ Paul D. Thomas,¹ Jinghai Zheng,¹ George L. Gabor Miklos,² Catherine Nelson,² Samuel Broder,² Andrew G. Clark,² Joe Nadoss,² Viktor A. McKusick,² Norton Zinder,² Arnold J. Levine,² Richard J. Roberts,² Mel Simen,² Carolyn Slayman,^{2*} Michael Hunkapiller,^{2*} Randall Kolanos,² Arthur Delcher,² Ian Dew,² Daniel Fasolo,² Michael Flanagan,² Liliana Flores,² Aaron Halpern,² Srichar Hannenballi,² Saul Kravitz,² Samuel Levy,² Clark Mearns,² Kent Reibert,² Karin Remington,² Jana Abu-Threideh,² Ellen Beasley,² Kendra Diddick,² Vivien Bonazzi,² Rhonda Brandon,² Michele Cargill,² Ishwar Chandramoukheswaran,² Rosane Charlab,² Kabir Chaturvedi,² Xiaoming Deng,² Valentina Di Francesco,² Patrick Dunn,² Karen Ellbeck,² Carlos Evangelista,² Andrei E. Gabrielian,² Weina Gan,² Wangmao Ge,² Fangheng Gong,² Zhiping Gu,² Ping Guan,² Thomas J. Heiman,² Maureen E. Higgins,² Rui-Ru Ji,² Zhuoli Ke,² Karen A. Kechum,² Zhongwu Lei,² Yiding Lei,² Zherya Li,² Jayin Li,² Yong Liang,² Xiaoying Lin,² Fu Lu,² Gennady V. Merkulov,² Natalia Milshina,² Helen M. Moore,² Ashwinikumar K. Nalk,² Vaibhav A. Narayan,² Beena Neelam,² Deborah Nusikern,² Douglas B. Rusch,² Steven Salzberg,^{2*} Wei Sha,² Bixiong Shue,² Jingtao Sun,² Zhen Yuan Wang,² Aihui Wang,² Xin Wang,² Jian Wang,² Ming-Hui Wei,² Ran Wilder,² Chunlin Xiao,² Chunhua Yan,² Alison Yao,² Jane Ye,² Ming Zhan,² Weiqing Zhang,² Hongyu Zhang,² Qi Zhao,² Liangsheng Zheng,² Fei Zhong,² Wanyan Zhong,² Shaoqing C. Zhu,² Shaying Zhao,^{2*} Dennis Gilbert,² Suzanna Baumhaeter,² Gene Spier,² Christine Carter,² Anibal Cravchik,² Trevor Woodage,² Ferenc All,² Haijin An,² Adenike Awe,² Darita Baldwin,² Holly Baden,² Mary Barnstead,² Ian Barrow,² Karen Beeson,² Dana Basam,² Amy Carver,² Angela Carter,² Ming Lai Cheng,² Lia Curry,² Steve Dascher,² Lionel Davenport,² Raymond DeLett,² Suzanne Dietz,² Kristina Dodson,² Lisa Doug,² Steven Ferreira,² Neha Gang,² Andrea Glaeckmann,² Brit Hart,² Jason Haynes,² Charles Haynes,² Cheryl Helner,² Suzanne Hladan,² Damon Hustin,² Jarrett Heuck,² Timothy Howland,² Charyse Ibegwan,² Jeffery Johnson,² Francis Kalash,² Lesley Kline,² Shashi Kodara,² Amy Love,² Felicia Mann,² David May,² Steven McCawley,² Tina McIntosh,² Ivy McMullen,² Hwe Moy,² Linda Moy,² Brian Murphy,² Keith Nelson,² Cynthia Pfaffenkoch,² Erik Pratts,² Vinita Pari,² Hina Qureshi,² Matthew Reardon,² Robert Rodrigues,² Yu-Hui Rogers,² Deena Konek,² Bob Ruhfel,² Richard Scott,² Cynthia Stoe,² Michelle Smallwood,² Erin Stewart,² Renee Strong,² Ellen Suh,² Reginald Thomas,² Ni Ni Tint,² Sukyee Tso,² Claire Vech,² Gary Wang,² Jeremy Wetter,² Sherita Williams,² Monica Williams,² Sandra Windsor,² Emily Winn-Deen,² Kerillan Wolfe,² Jayshree Zaveri,² Karena Zaveri,² Josep F. Abril,^{2*} Roderic Guipk,^{2*} Michael J. Campbell,² Kimmber V. Sjolander,² Brian Korlek,² Anish Kejarwal,² Huaiyu Mi,² Betty Lazareva,² Thomas Hatten,² Apurva Narebhaia,² Karen Diemer,² Anashya Managaranjan,² Nan Guo,² Shinji Sato,² Viveet Bafna,² Sorin Istrail,² Ross Lippert,² Russell Schwartz,² Brian Walenz,² Shiba Yooseph,² David Allen,² Anand Bazu,² James Bezdade,² Louis Blick,² Marcelo Caminha,² John Carnes-Stine,² Parris Cook,² Yen-Hai Chiang,² My Coyne,² Carl Dahlke,² Anne Deslattes Mays,² Maria Dombroski,² Michael Donnelly,² Dale Ely,² Shiva Esparham,² Carl Fuller,² Harold Gire,² Stephen Glanewski,² Bennett Glasser,² Anna Glodok,² Mark Gorenkher,² Ken Graham,² Barry Crapman,² Michael Harris,² Jeremy Hill,² Scott Henderson,² Jeffrey Hoover,² Donald Jennings,² Catherine Jordan,² James Jordan,² John Kasha,² Leonid Kagan,² Jay Kraft,² Alexander Levitsky,² Mark Lewis,² Xiangjun Liu,² John Lopez,² Daniel Ma,² William Ma,² Joe McDaniel,² Sean Murphy,² Matthew Newman,² Trung Nguyen,² Ngoc Nguyen,² John O'Neill,² Sue Fan,² Jim Peck,² Marshall Peterson,² William Rowe,² Robert Sanders,² John Schaefer,² Michael Simpson,² Thomas Smith,² Arlan Sprague,² Timothy Stockwell,² Russell Turner,² Jill Venter,² Mei Wang,² Malyuan Wen,² David Wu,² Mitchell Wu,² Ashley Xia,² Ali Zandieh,² Xiaohong Zhu²

The Whole Genome Sequence



Issues:

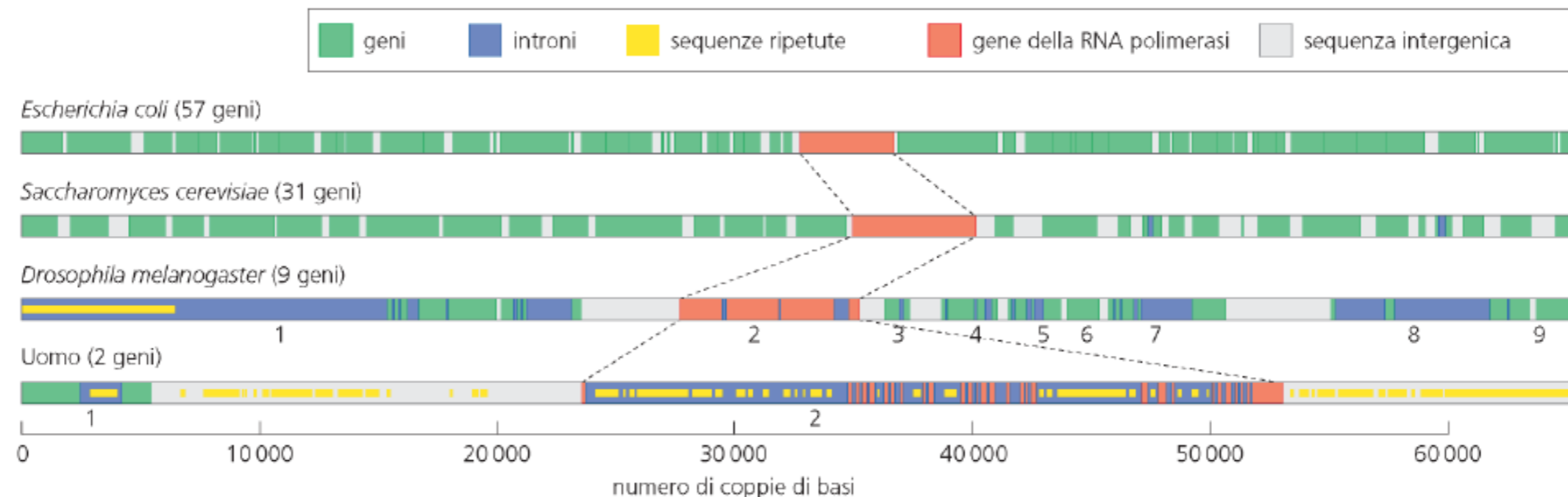
#1 the vast majority of the genome is “Junk”

#2 the number of protein-coding genes does not correlate with genome evolution

Gli organismi più complessi hanno una minor densità genica

Densità genica = n° geni /Mb.

Esiste una approssimativa **correlazione inversa** fra densità genica e la complessità di un organismo. Le densità geniche più elevate si trovano nei virus dove entrambi i filamenti di un tratto di DNA possono codificare per geni sovrapposti.



Regione genica codificante la subunità maggiore della RNA pol

Il genoma di *E. coli* è formato quasi interamente da geni

La maggior parte del cromosoma di *E. coli* codifica per proteine o RNA strutturali.

La maggior parte delle sequenze non codificanti è adibita a regolazione trascrizionale dei geni.

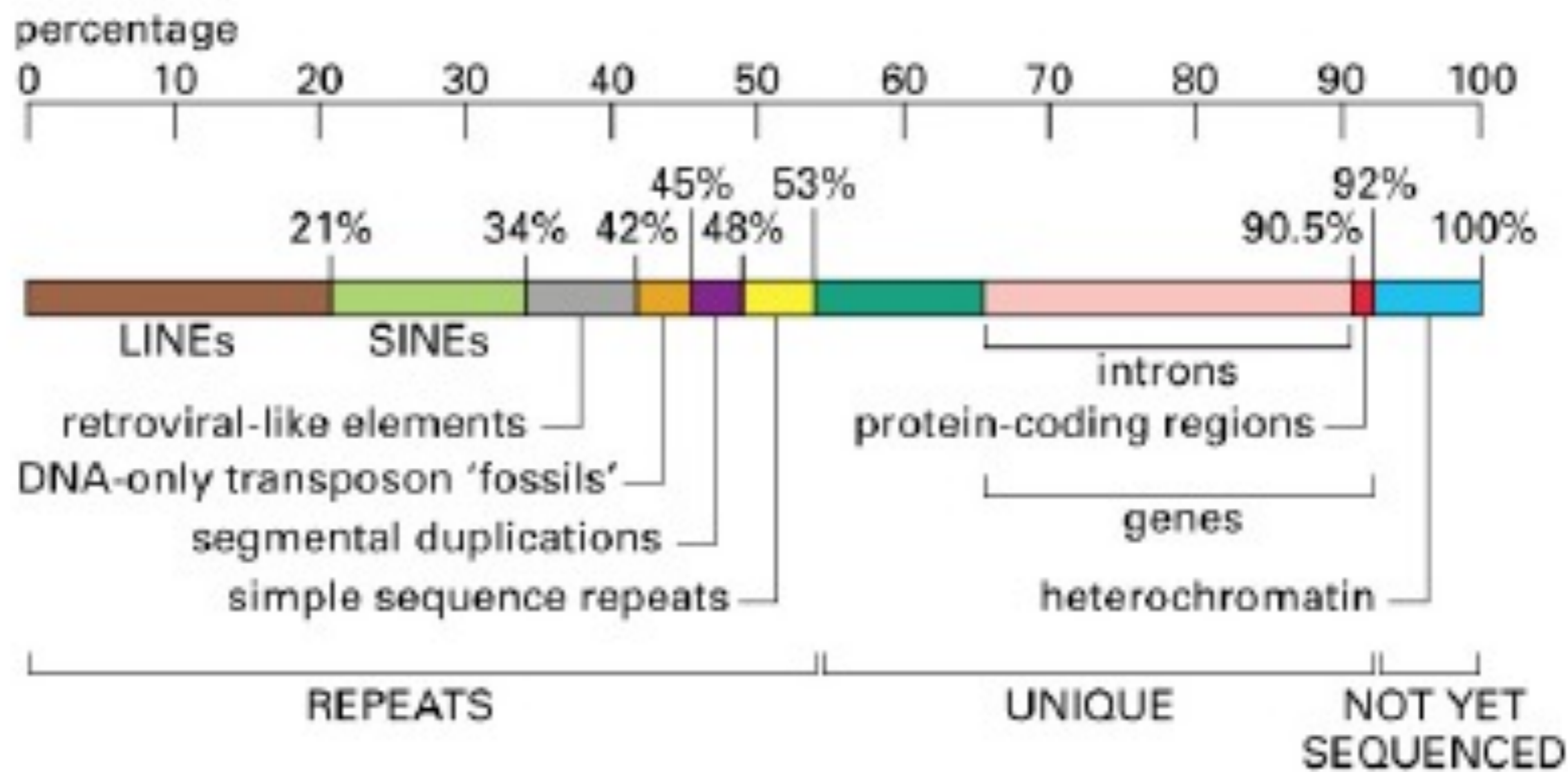
Spesso un solo sito di inizio trascrizione è usato per il controllo dell'espressione di più geni quindi queste regioni regolative sono ridotte al minimo.

Anche una origine di replicazione ma di poche centinaia di pb.

Qual e' la funzione del 98% del DNA non codificante?

-
-
-
-
-
-

Anatomy of the human genome



junk DNA or useful RNA?

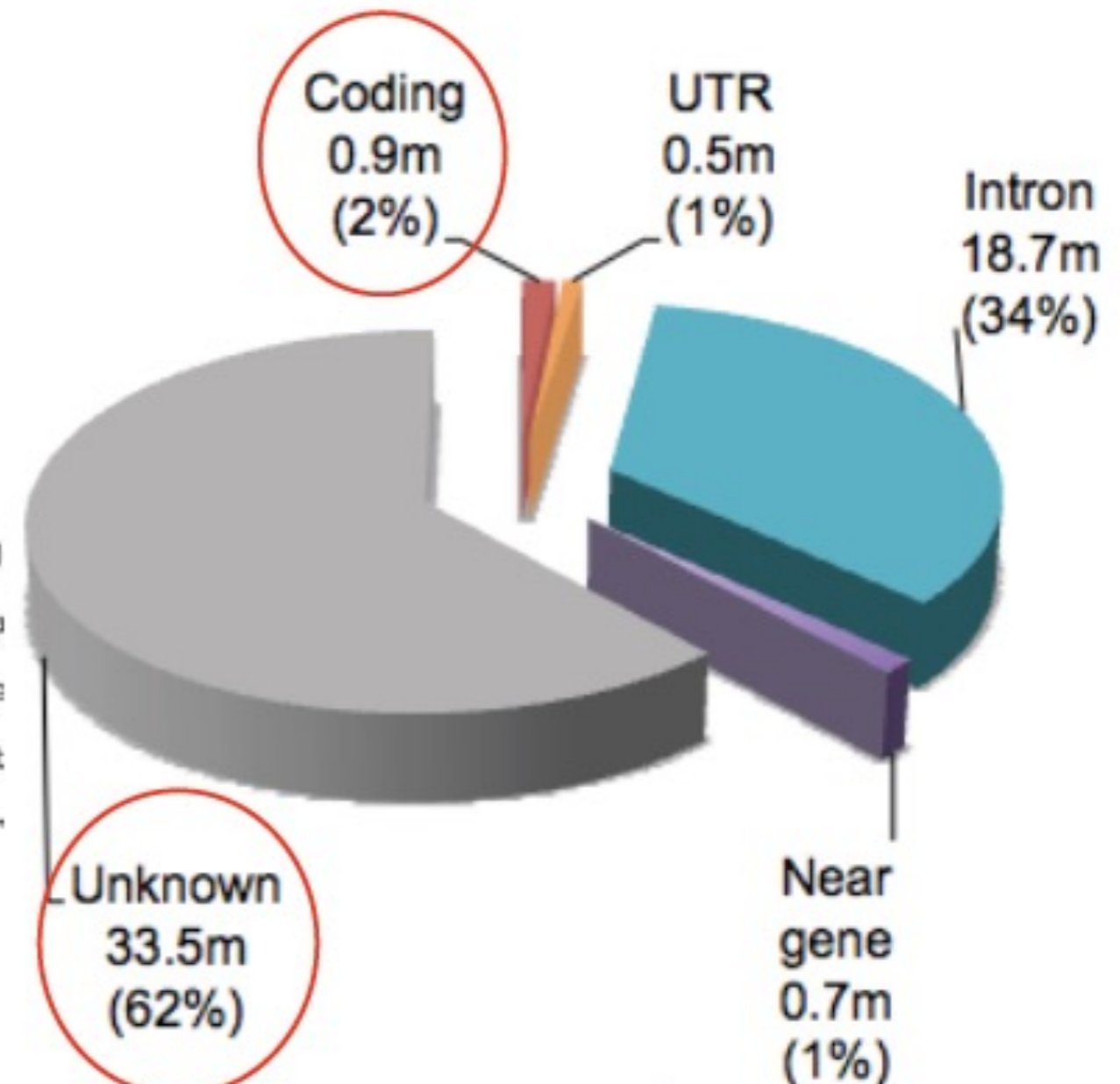
1972

Journal Title: Evolution of genetic systems.
Brookhaven symposia in biology, no. 23

SO MUCH "JUNK" DNA IN OUR GENOME

Susumu Ohno
City of Hope National Medical Center

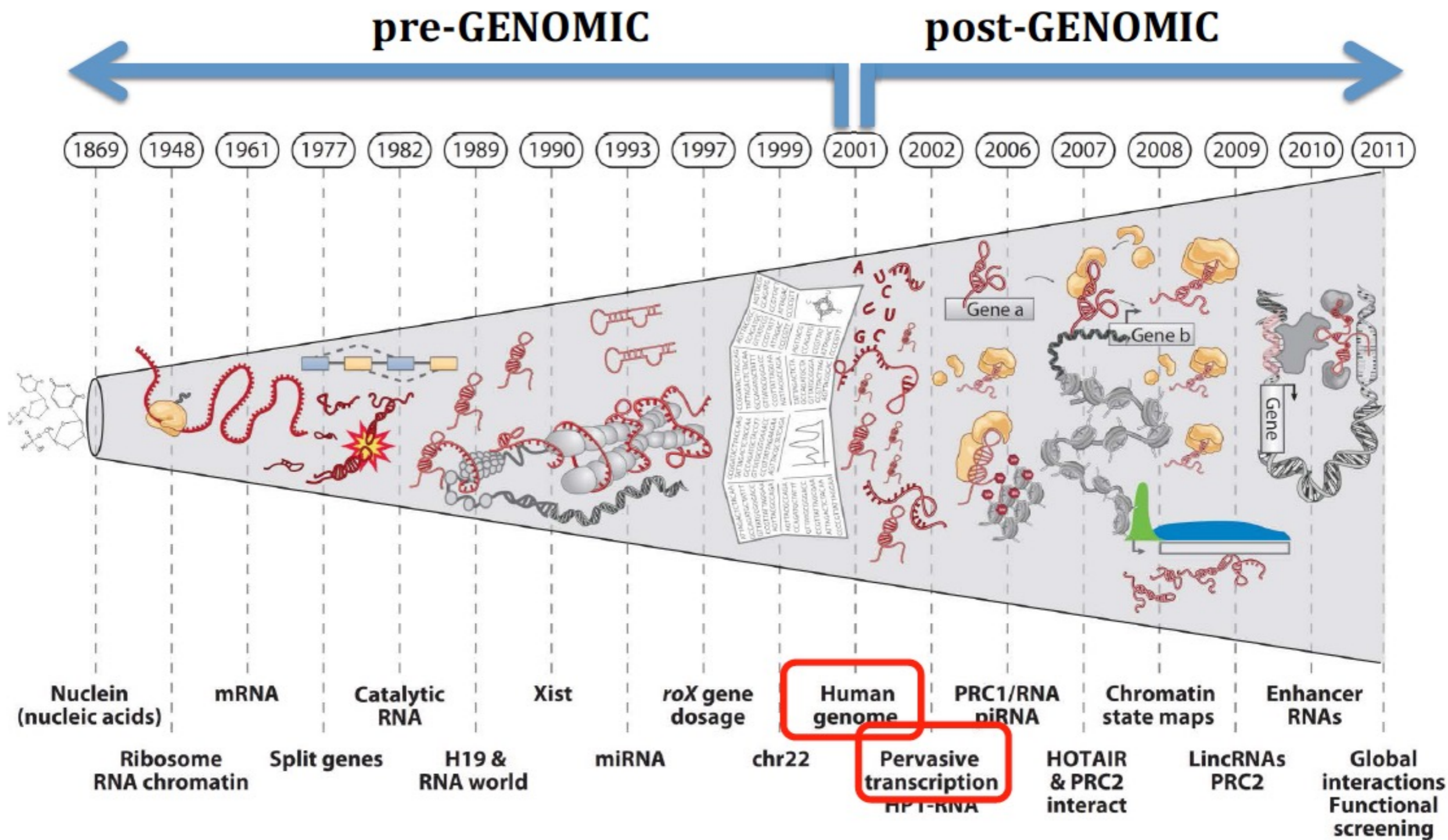
The mammalian genome (haploid chromosome complement) contains roughly 3.0×10^{-9} mg of DNA which represents a 3.0×10^9 base pairs. This is at least 750 times the genome size of *E. coli*. If we take the simplistic assumption that the number of genes contained is proportional to the genome



from massgenomics.org

Era pre-GENOMICA e post-GENOMICA

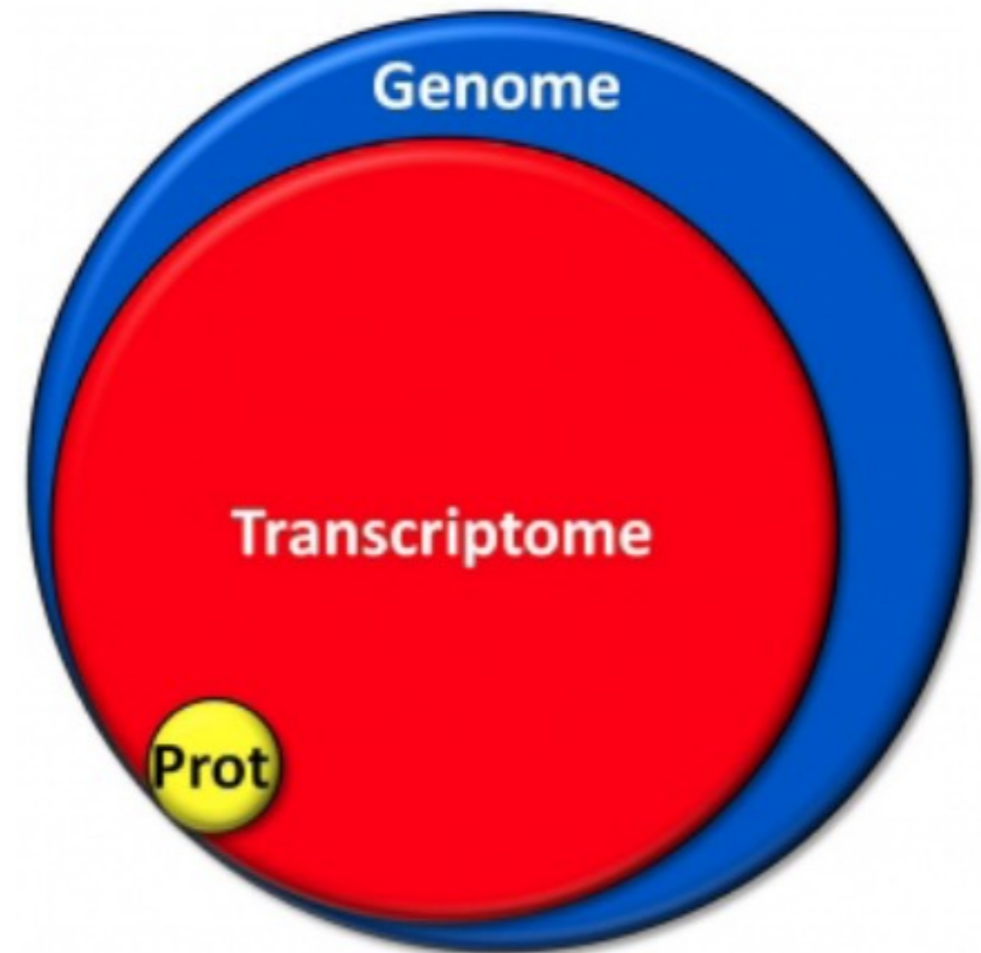
Rinn & Chang Annu Rev Biochem 2012



PERVASIVE Transcription

2003

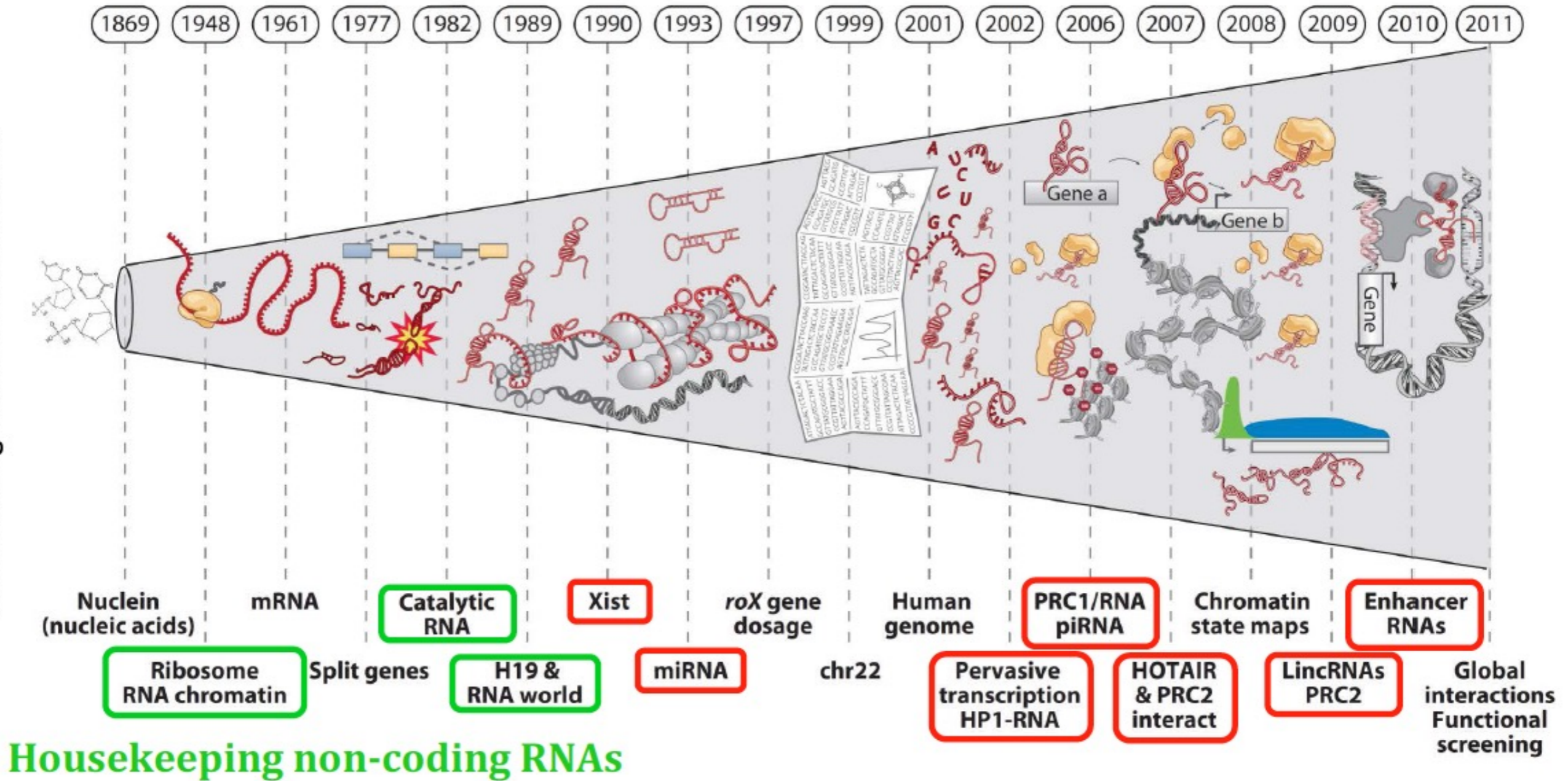
Concept of “Pervasive Transcription”



- **The vast majority of the genome is TRANSCRIBED**
- **The vast majority of the transcripts DO NOT ENCODE for PROTEINS**

Next Generation Sequencing

Rinn & Chang Annu Rev Biochem 2012

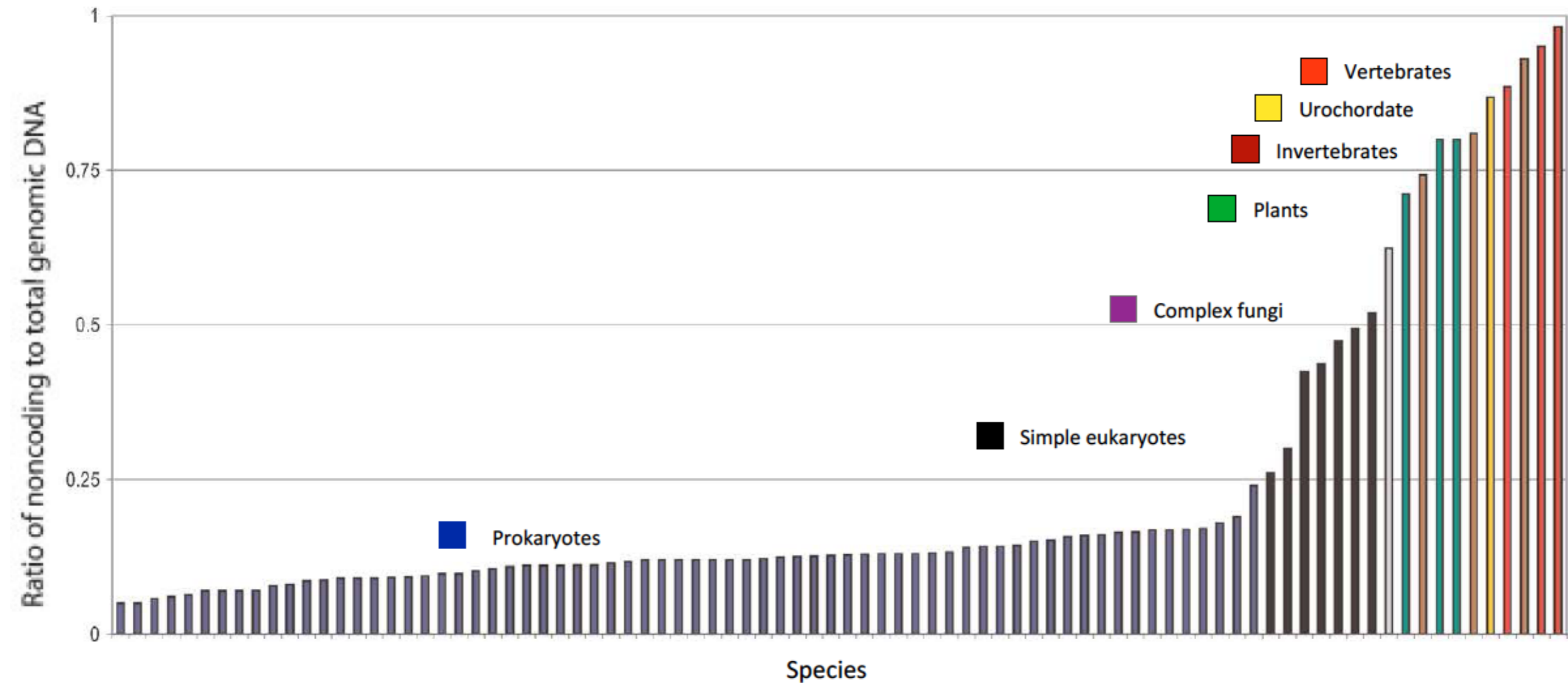


Housekeeping non-coding RNAs

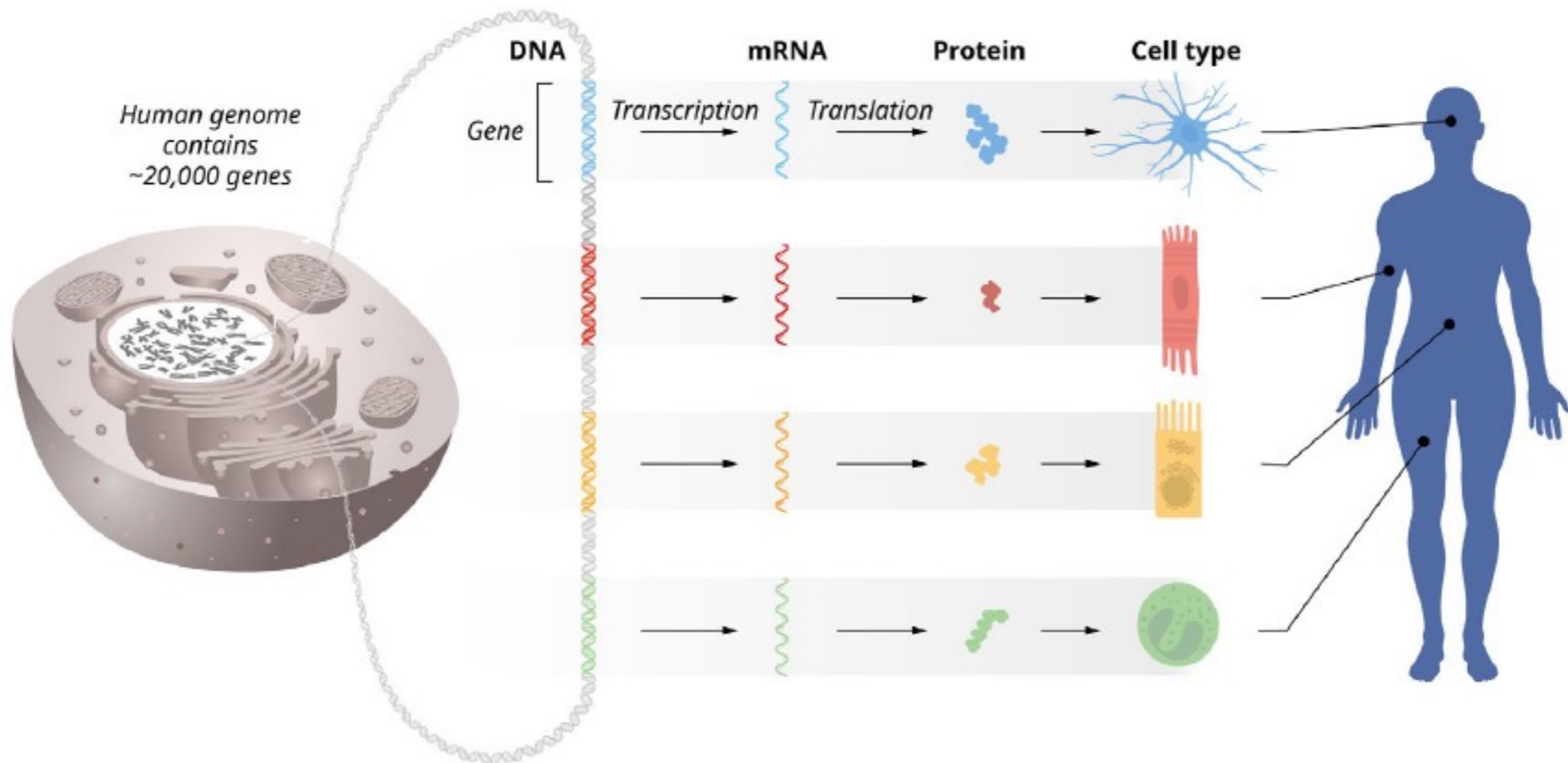
Over 40,000 regulatory non-coding RNAs

The Proportion of ncDNA Increases with Developmental Complexity

C- value paradox SOLVED



The Central Dogma of Molecular Biology



The flow of genetic information from DNA to mRNA to proteins. The identical genetic information is stored in DNA of all cells in our bodies. This requires precise regulation of gene activity so that only the correct set of genes is active in each specific cell type.

IL DOGMA CENTRALE DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE (RIVISITATO)

