

ACIDI NUCLEICI

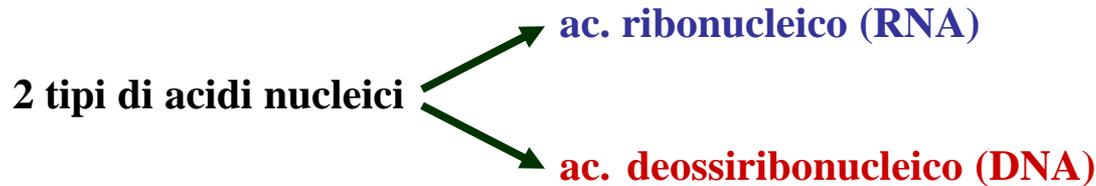
Biomolecole fondamentali per tutti gli organismi viventi



Unici nella capacità di autoduplicazione



Conservazione e trasmissione da una generazione all'altra dell'informazione genetica necessaria alla costruzione dei caratteri di una specie

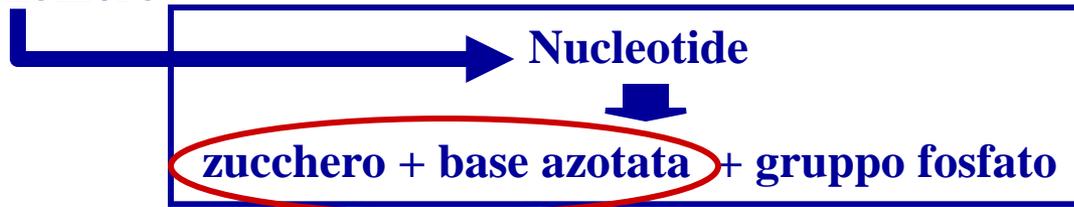


Dogma centrale della Biologia

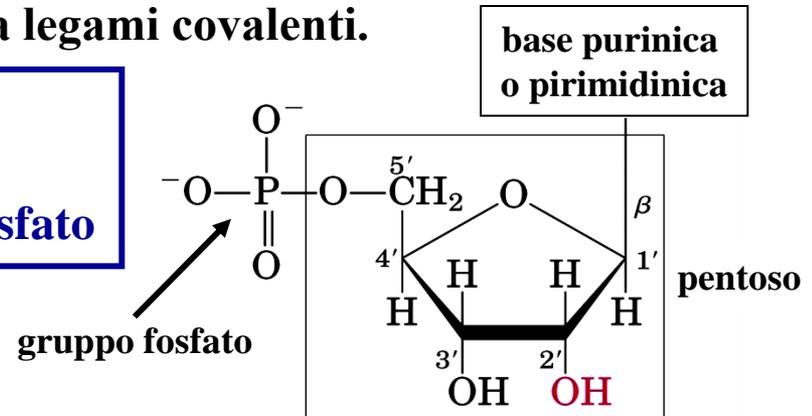


Gli acidi nucleici sono polimeri formati da unità monomeriche (*nucleotidi*) unite una all'altra da legami covalenti.

Monomero



Nucleoside



DIFFERENZE DNA-RNA

DNA

doppio filamento polimerico

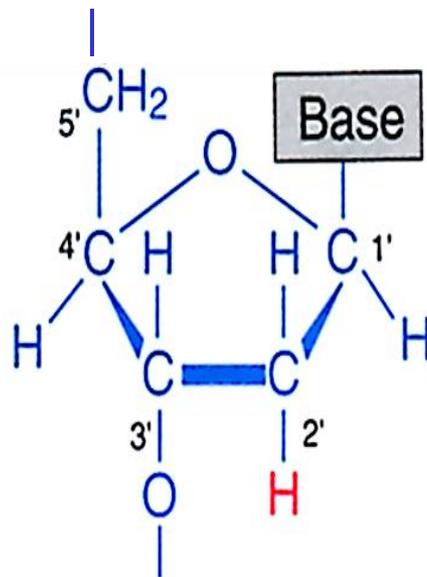
zucchero: **deossiribosio**

basi azotate: adenina (A)

guanina (G)

citosina (C)

timina (T)



RNA

singolo filamento polimerico

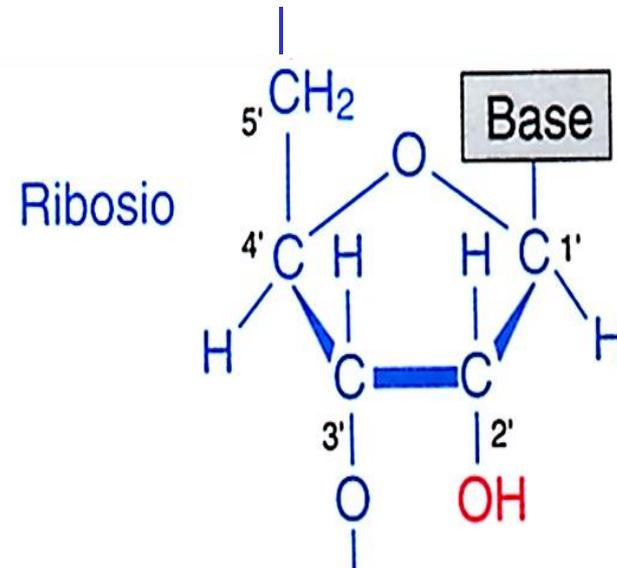
zucchero: **ribosio**

basi azotate: adenina (A)

guanina (G)

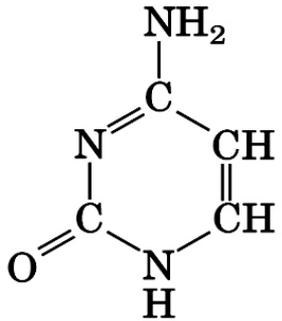
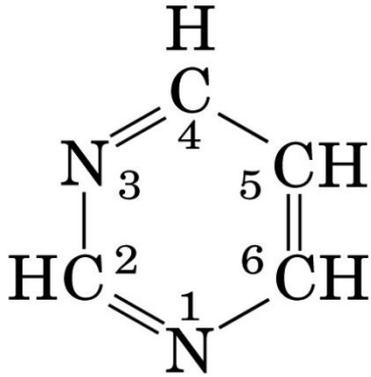
citosina (C)

uracile (U)

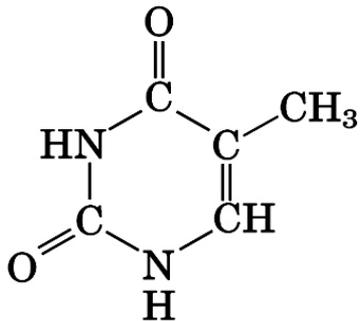


BASI AZOTATE

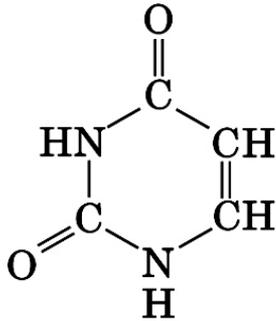
PIRIMIDINA



citosina

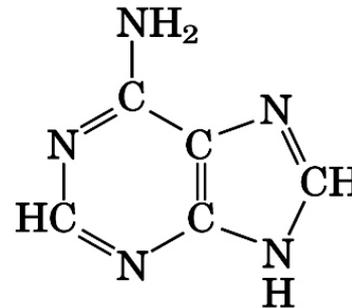
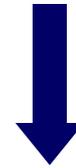
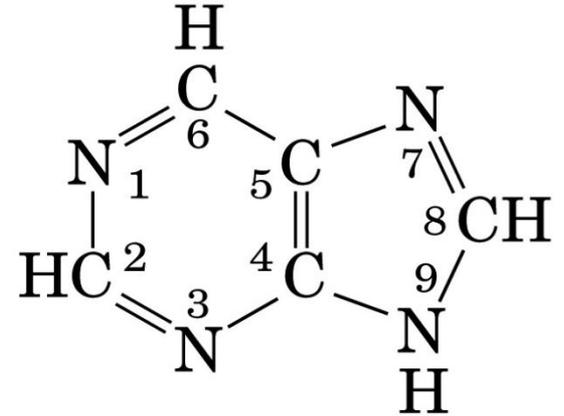


timina (DNA)

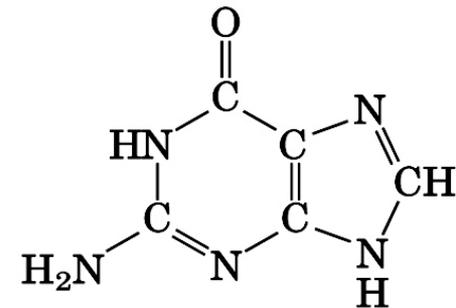


uracile (RNA)

PURINA



adenina



guanina

CATENA POLINUCLEOTIDICA

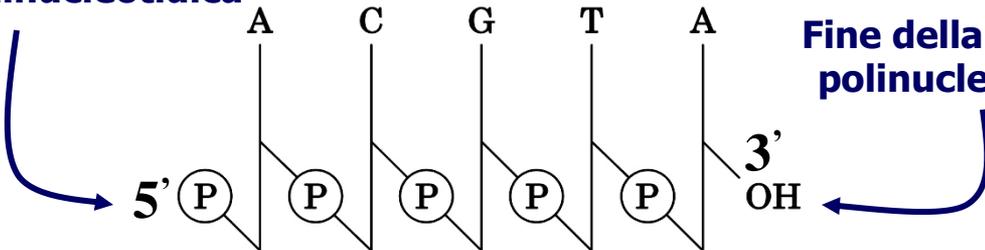
Le unità monomeriche (nucleotidi) si legano una all'altra in sequenza lineare (costituendo la catena polinucleotidica) e tale sequenza è detta struttura primaria dell'acido nucleico considerato.

I legami tra i nucleotidi lungo la catena sono **legami fosfodiesteri** e si instaurano tra un residuo di fosfato attaccato all'ossidrilico del carbonio 5' di un nucleotide e il gruppo 3' ossidrilico del nucleotide successivo.

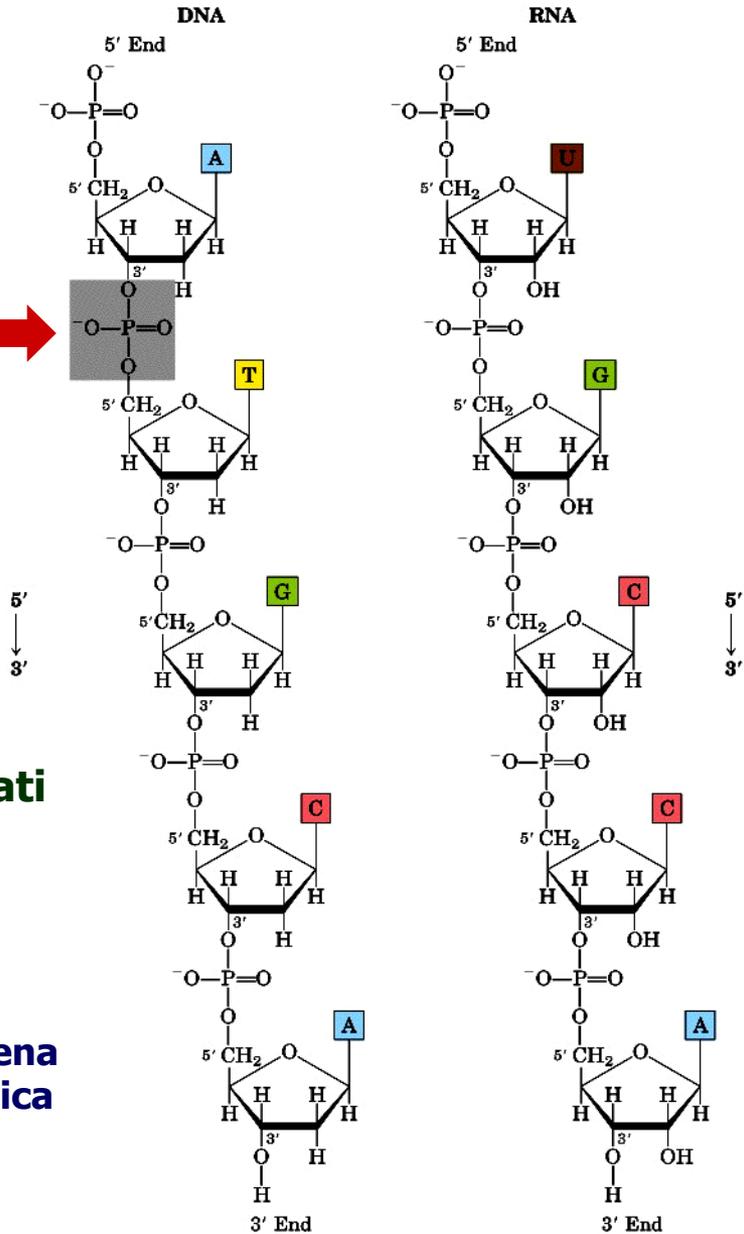
Gli acidi nucleici devono il loro nome al fatto che a pH fisiologico (intorno alla neutralità) i gruppi fosfati sono deprotonati e gli acidi nucleici hanno pertanto cariche negative sulle loro catene polinucleotidiche.

Inizio della catena polinucleotidica

Fine della catena polinucleotidica



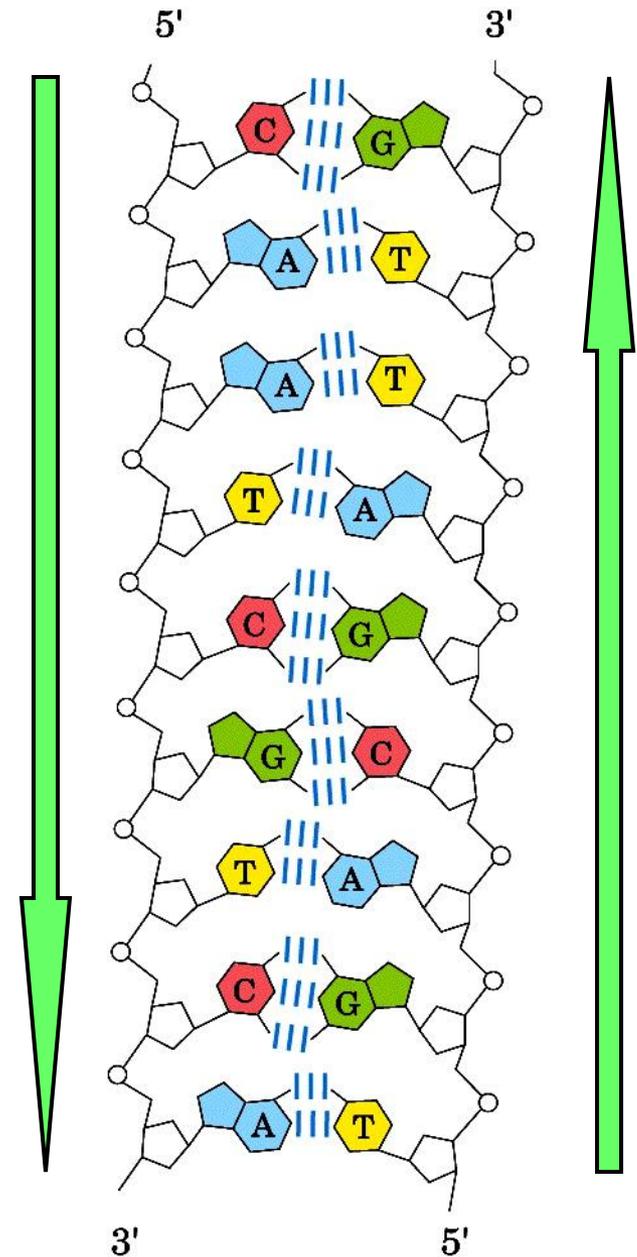
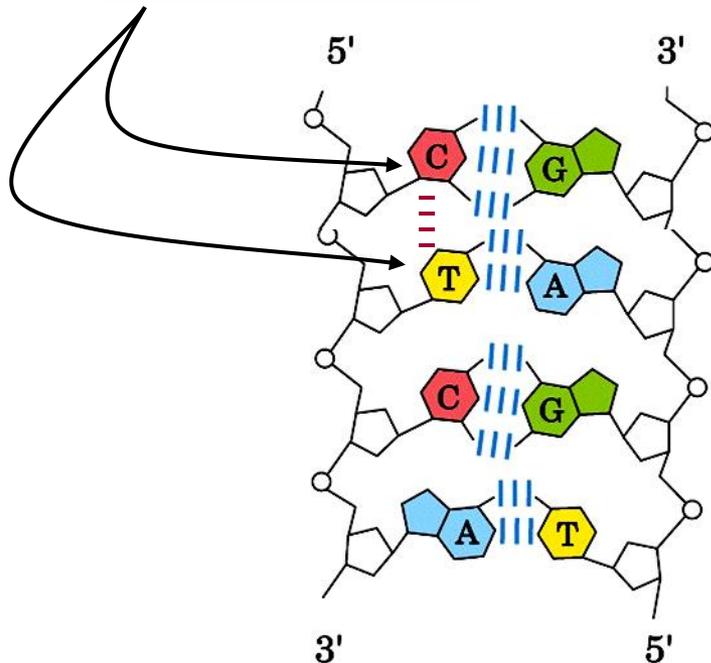
legame fosfodiesteri



Nel DNA le due catene polinucleotidiche sono appaiate in maniera antiparallela (una in un verso e l'altra in direzione opposta).

Esempio : $\xrightarrow{\hspace{10em}}$
5'-P-ATTACCGGTAAATCGCCAT-3'-OH
3'-OH-TAATGGCCAATTTAGCGGTA-5'-P $\xleftarrow{\hspace{10em}}$

L'impilamento delle basi azotate lungo la stessa catena polinucleotidica è stabilizzato anche dalle forze idrofobiche.

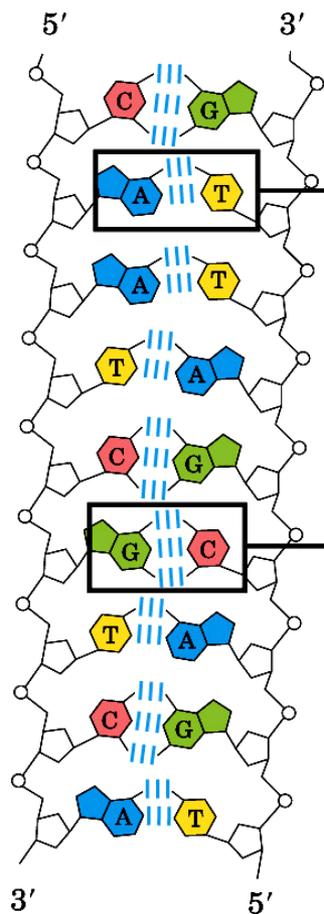


APPAIAMENTO DELLE BASI

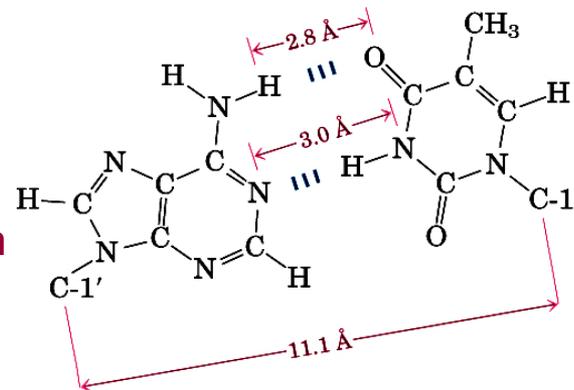
E' attuato mediante **legami ad idrogeno** che si formano sempre tra una base purinica ed una base pirimidinica. Si ha, in particolare:

A ↔ **T** (2 legami ad H)

C ↔ **G** (3 legami ad H)

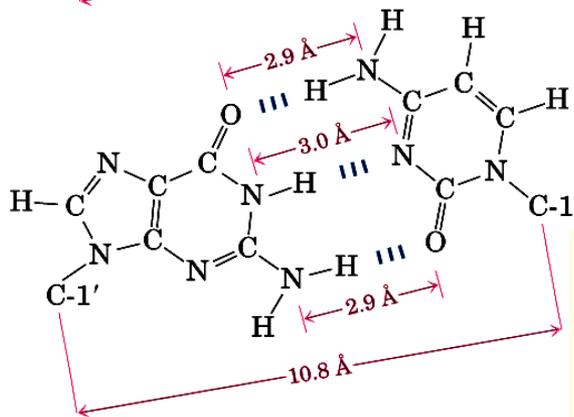


Adenina

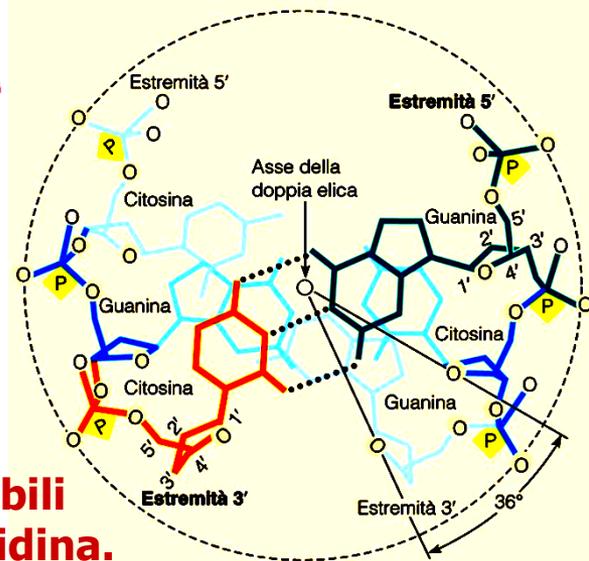


Timina

Guanina



Citosina



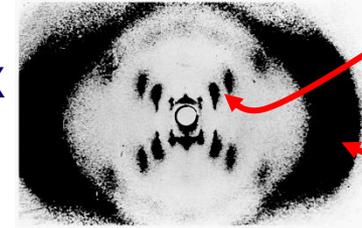
Lo spazio all'interno della doppia elica è compatibile con l'appaiamento di una base purinica con una pirimidinica. I dati sperimentali (dati diffrattometrici) sono incompatibili invece per appaiamenti purina-purina e pirimidina-pirimidina.

STRUTTURA DEL DNA

Il DNA presenta una struttura tridimensionale regolare e ripetitiva, una doppia elica destrorsa che costituisce la cosiddetta **struttura secondaria**.

Genoma umano
↓
circa 3×10^9
coppie di basi
↓
circa 30.000 geni

Diffrazione dei raggi X
prodotta dal DNA



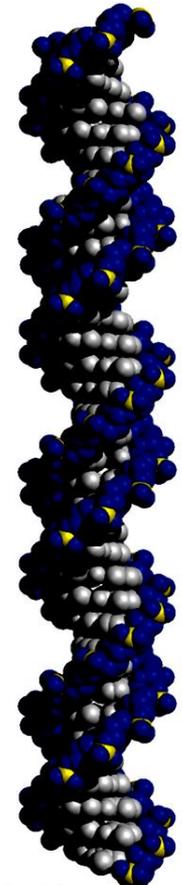
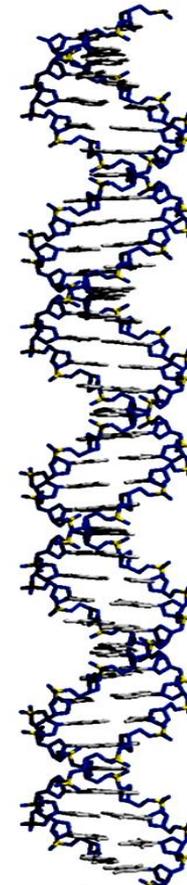
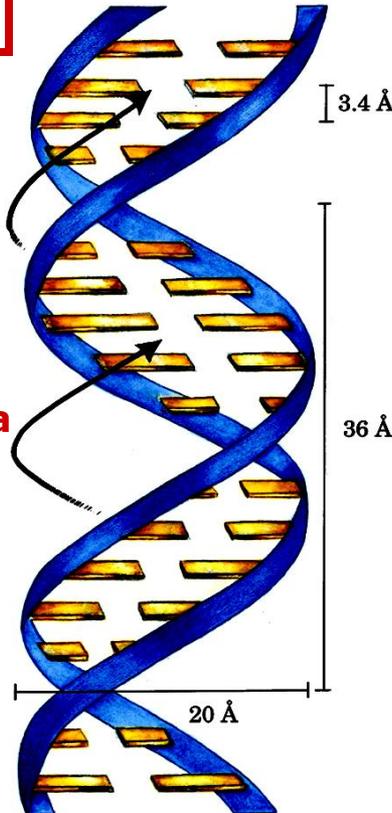
struttura
elicoidale

basi ricorrenti

Forma B del DNA

scanalatura
minore

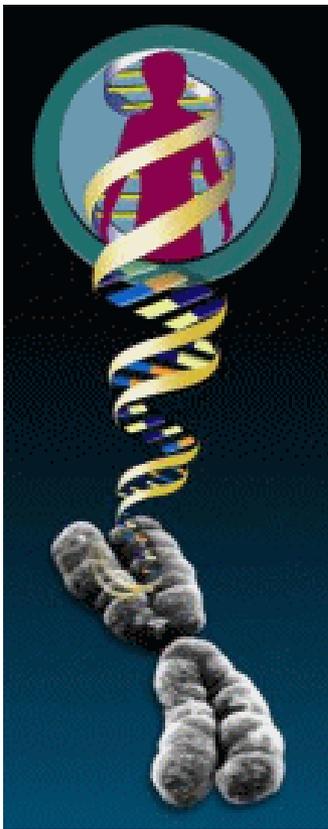
scanalatura
maggiore



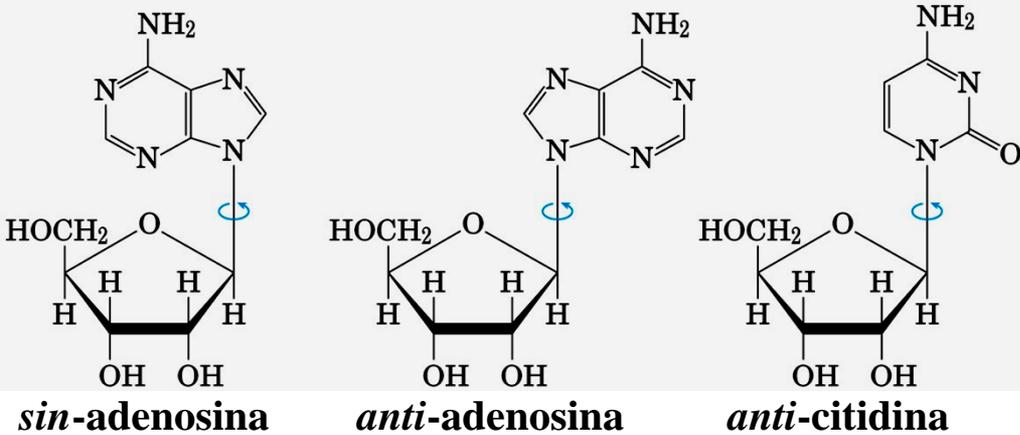
Modello a bastoncini Modello spaziale

Il DNA può esistere in forme
tridimensionali diverse.

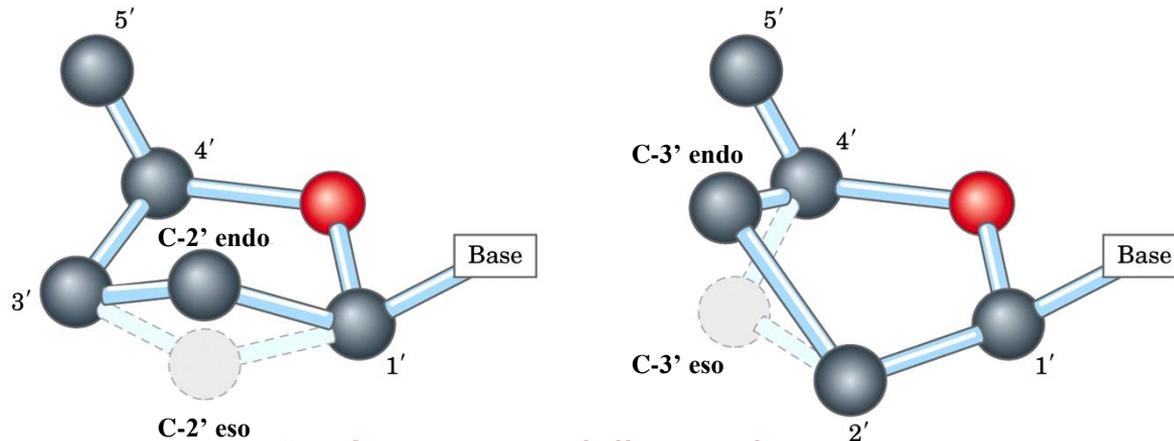
La forma B è quella più stabile
ed è quella presente in condizioni
fisiologiche.



Varianti strutturali del DNA



Conformazione del legame glicosidico

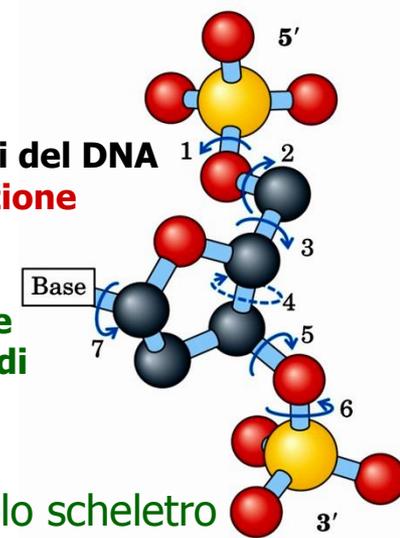


Conformazione dello zucchero

La forma A è favorita in condizioni di scarsità d'acqua (non presente quindi in condizioni fisiologiche).

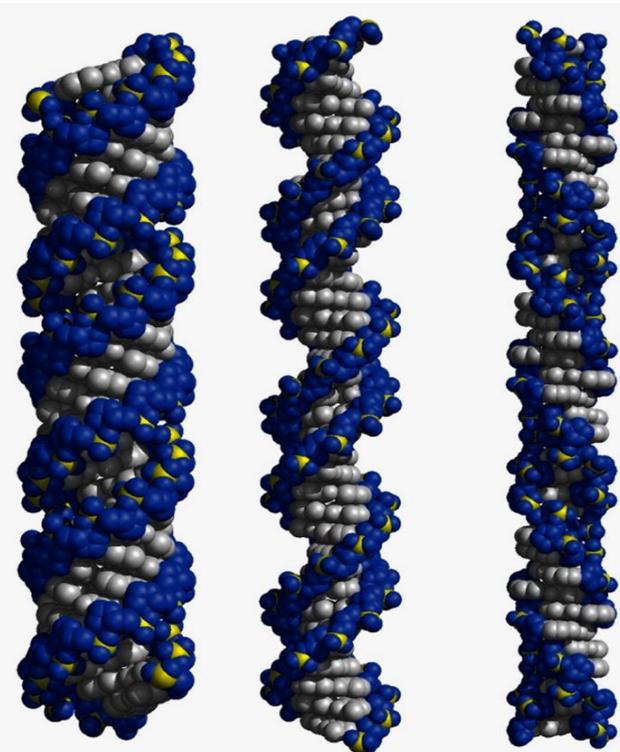
La forma Z è invece presente, seppure in brevi tratti, nei procarioti ed eucarioti, e sembra possa svolgere un ruolo non ancora ben definito nella regolazione dell'espressione di alcuni geni o nella ricombinazione genetica.

Le diverse forme strutturali del DNA dipendono dalla **conformazione dello zucchero**, dalla **conformazione del legame glicosidico** e dalla **rotazione dei legami dello scheletro di fosfodeossiribosio**.



Rotazione dei legami dello scheletro

forma A **forma B** **forma Z**



STRUTTURA DELL' RNA

RNA (**rRNA (RNA ribosomiale)**
mRNA (RNA messaggero)
tRNA (RNA transfer))

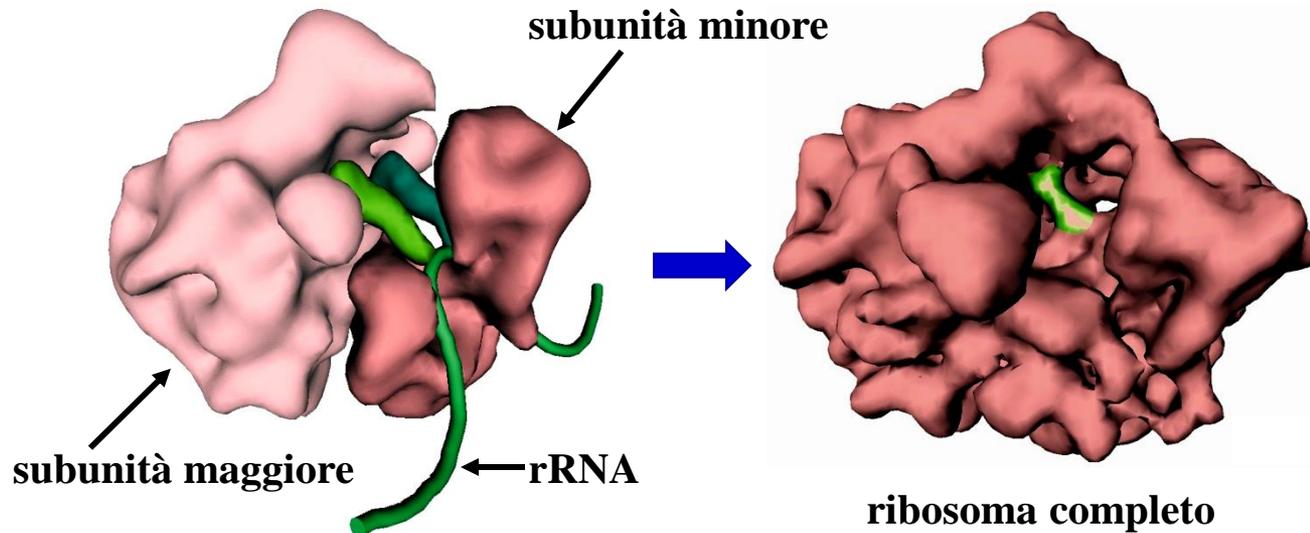
RNA scoperti di recente



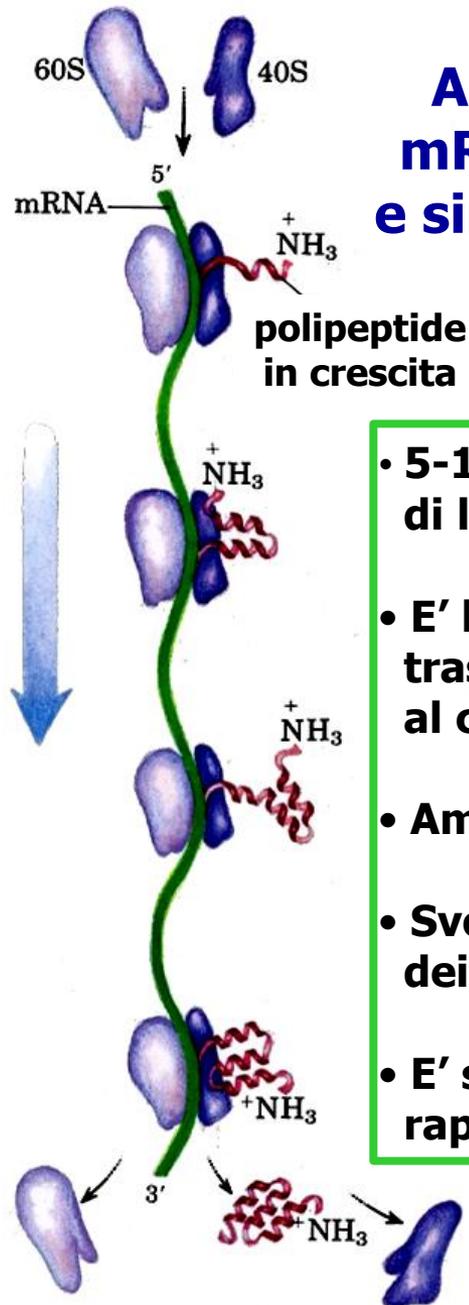
snRNA (piccoli RNA nucleari)
miRNA (micro RNA)
siRNA (piccoli RNA interferenti)

rRNA (RNA ribosomiale)

L'rRNA rappresenta circa il 75-80 % dell'RNA totale. La sua funzione è verosimilmente quella di impalcatura per le proteine ribosomiali per costituire i ribosomi, "macchine sopramolecolari" deputate alla sintesi proteica.



mRNA (RNA messaggero)



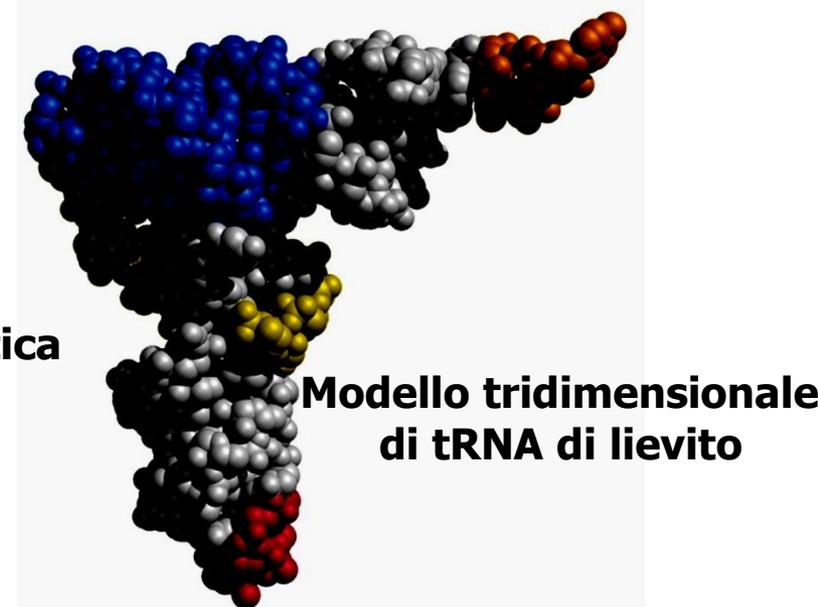
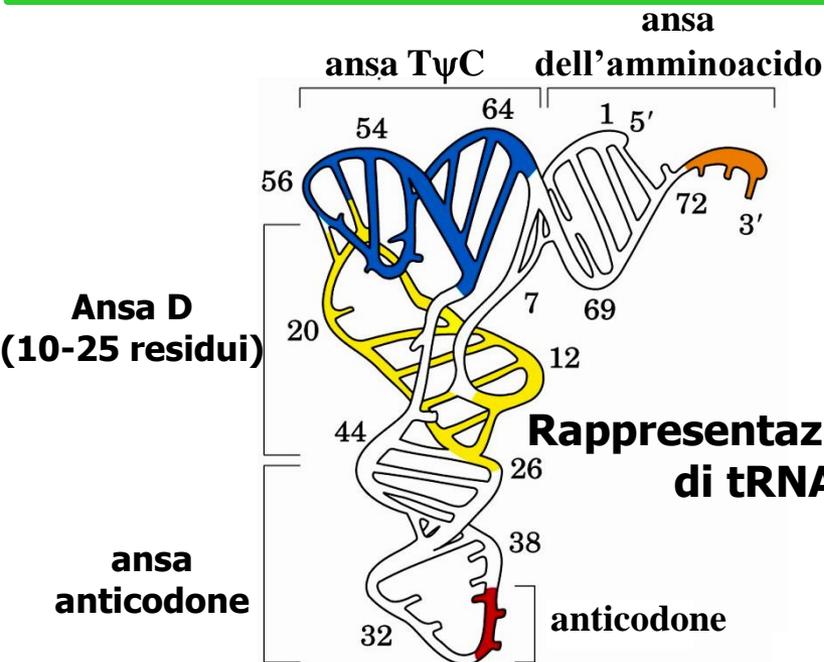
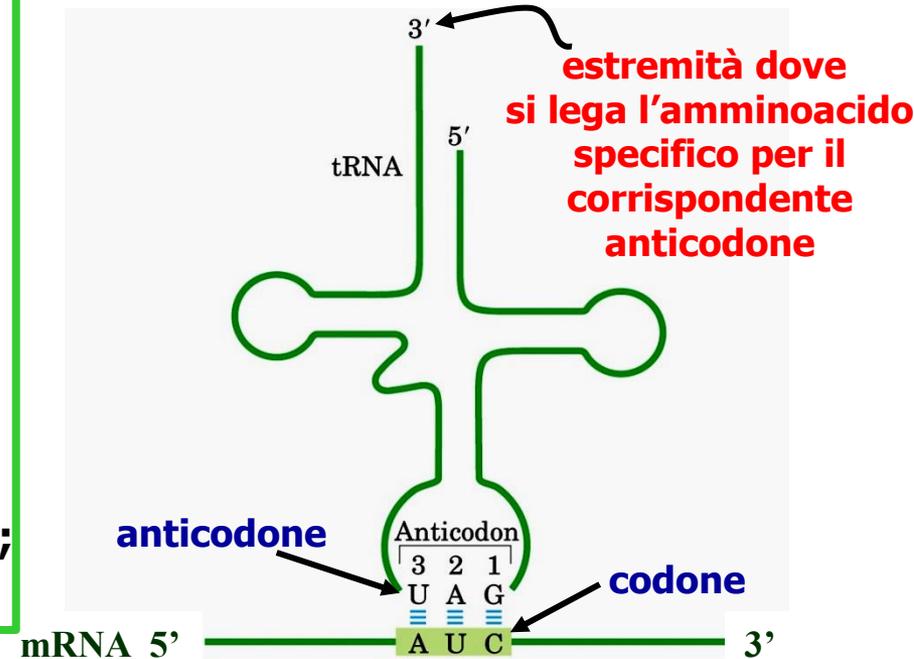
Associazione mRNA-ribosomi e sintesi proteica

- 5-10 % dell'RNA totale; (500 - 100.000 nucleotidi di lunghezza).
- E' lo stampo necessario per la sintesi proteica, trasferendo l'informazione genetica dal nucleo al citoplasma.
- Amplifica l'informazione genetica.
- Svolge un ruolo addizionale nella regolazione dei processi cellulari.
- E' sintetizzato secondo i bisogni della cellula e viene rapidamente degradato dopo aver svolto la sua funzione.

tRNA (RNA transfer)

- 10 – 15 % dell'RNA totale.
- Trasportano amminoacidi fungendo da adattatori nella traduzione del codice genetico in proteine.
- Sono costituiti da 74 – 93 nucleotidi.
- Presentano nell'ansa D e nell'ansa T ψ C purine o pirimidine insolite.
- Presentano una tripletta (anticodone) complementare ad una tripletta (codone) dell'mRNA.
- Ogni tRNA è specifico per un amminoacido; esistono più tRNA per un amminoacido.

Struttura secondaria a trifoglio



RNA scoperti di recente

snRNA (piccoli RNA nucleari)

Si trovano nel nucleo delle cellule eucariotiche; sono complessati con proteine a formare le ribonucleoproteine nucleari ("snurps") che sono coinvolte nei processi di maturazione dell'RNA messaggero (**splicing**). I **ribozimi** sono la parte costituita dall'RNA (parte non proteica) delle "snurps" necessari al meccanismo catalitico presente nello splicing.

miRNA (micro RNA)

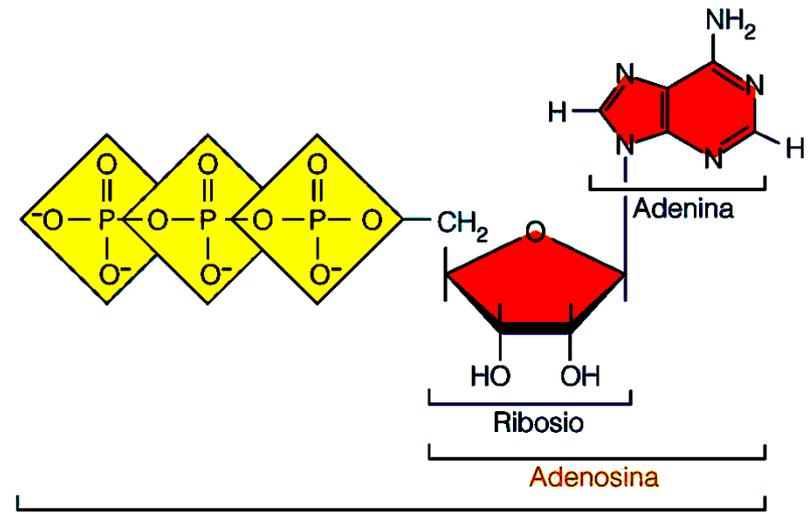
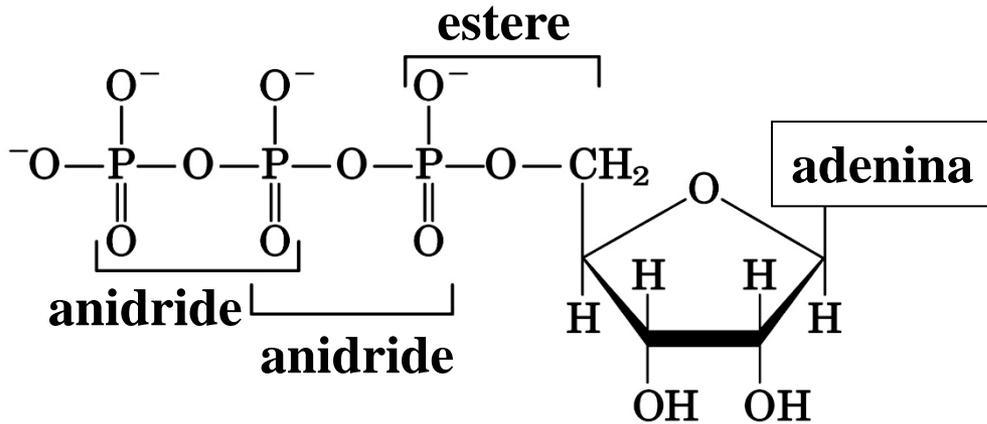
Piccoli molecole di RNA (20-22 nucleotidi); essenziali nella crescita e nello sviluppo dell'organismo condizionando l'espressione genica. Sono in grado di inibire la traduzione dell'mRNA in proteine favorendo la degradazione dell'mRNA. In alcuni casi al contrario, possono stimolare la produzione di proteine.

siRNA (piccoli RNA interferenti)

Piccoli molecole di RNA (20-22 nucleotidi); possono esercitare un notevole controllo sull'espressione genica, rappresentando un meccanismo di protezione, in quanto possono sopprimere l'espressione indesiderata di geni, ad esempio quelli responsabili di una proliferazione indesiderata. La loro azione consiste nel degradare specifiche molecole di mRNA.

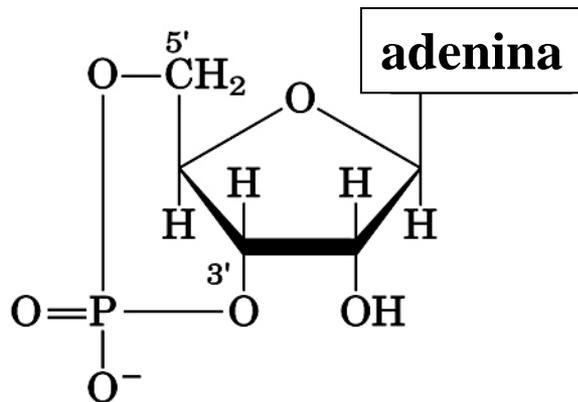
ATP e sua idrolisi

A pH = 7 l'ATP è per il 50% sotto forma di ATP⁴⁻ e per il restante 50% sotto forma di ATP³⁻

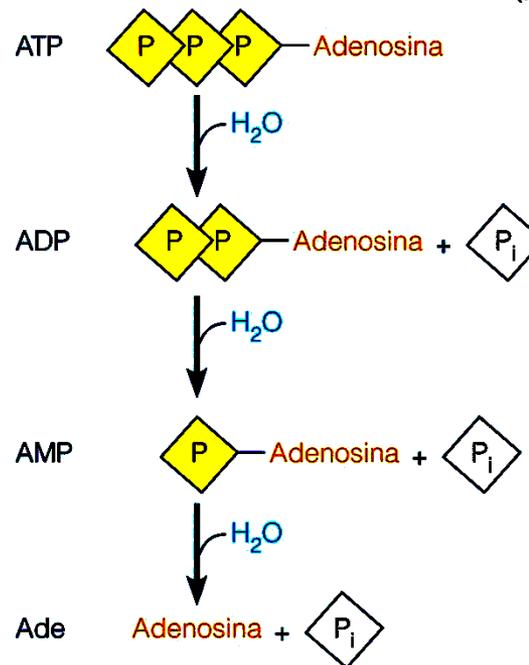


Adenosina trifosfato (ATP)

AMP ciclico, cAMP



Adenosin 3', 5'-monofosfato ciclico
messaggero intracellulare
(2° messaggero)

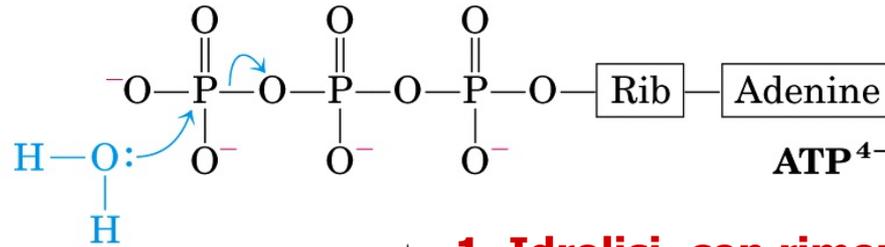
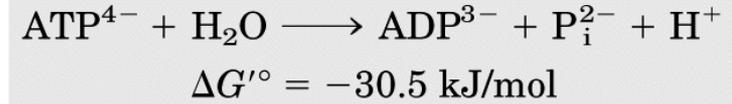


31 kJ/mol di energia vengono rilasciati quando l'ATP diventa ADP

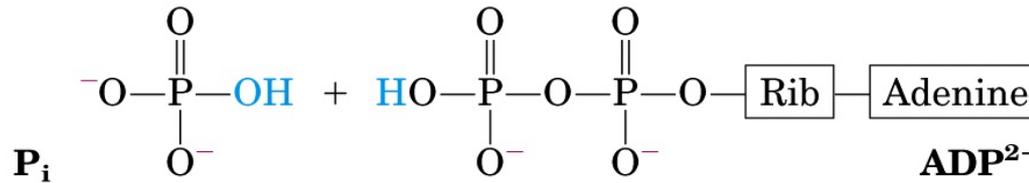
31 kJ/mol di energia vengono rilasciati quando l'ADP diventa AMP

14 kJ/mol di energia vengono rilasciati quando il legame tra l'adenosina e il fosfato viene scisso

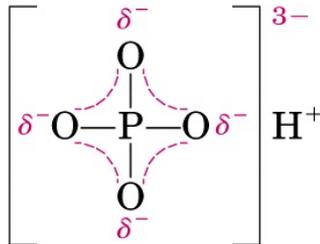
Perché vi è una grande variazione di energia libera associata all'idrolisi dell'ATP ?



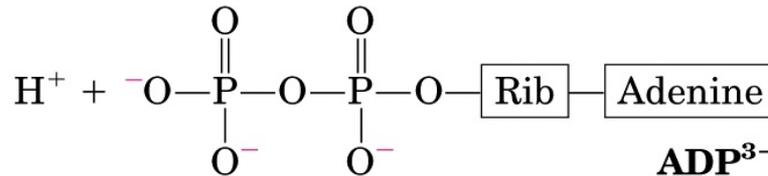
1. Idrolisi, con rimozione della repulsione tra le cariche



2. Stabilizzazione per risonanza



3. Ionizzazione



4. Maggiore grado di solvatazione dei prodotti (ADP e P_i) rispetto all'ATP

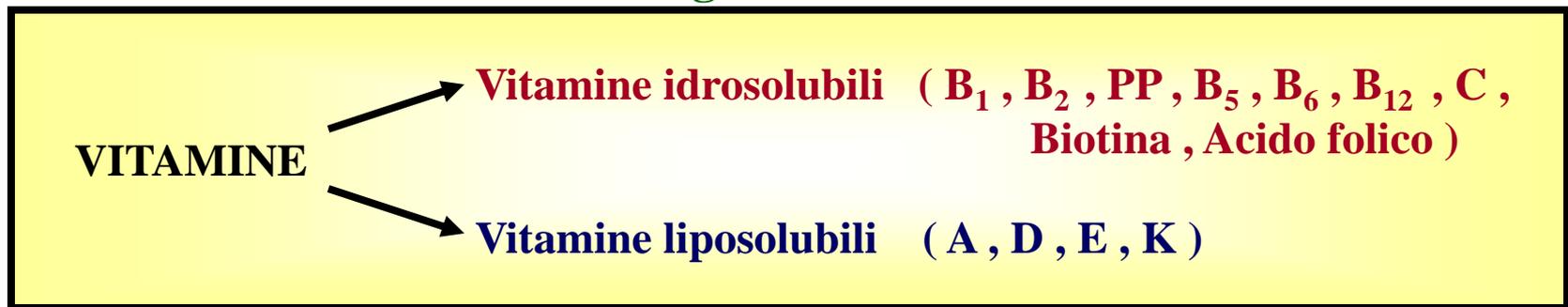
VITAMINE

Sono molecole organiche a basso peso molecolare (<1500 Da) che non sono sintetizzate dall'organismo umano o che lo sono in quantità insufficiente al fabbisogno, pertanto devono provenire da fonti esogene (dieta, integrazione con farmaci vitaminici per via orale o parenterale).

Le vitamine rivestono un ruolo centrale nel metabolismo in quanto essenziali in piccole quantità per la normale crescita e sviluppo dell'organismo umano.

Funzioni delle vitamine (o derivati):

- **coenzimi**
- **ormoni**
- **agenti antiossidanti**



Le **vitamine idrosolubili** non possono essere immagazzinate nel nostro organismo; sono consumate con una certa frequenza e pertanto devono essere reintegrate in maniera continua.

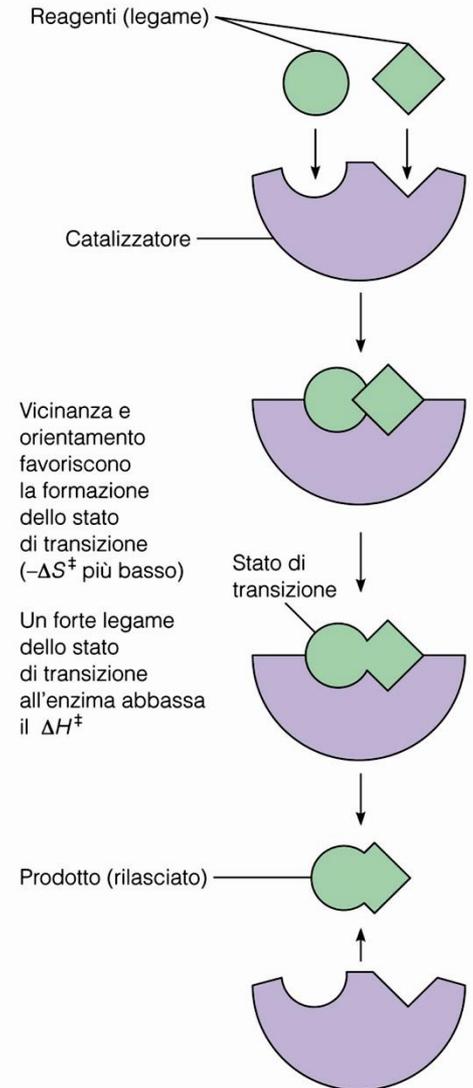
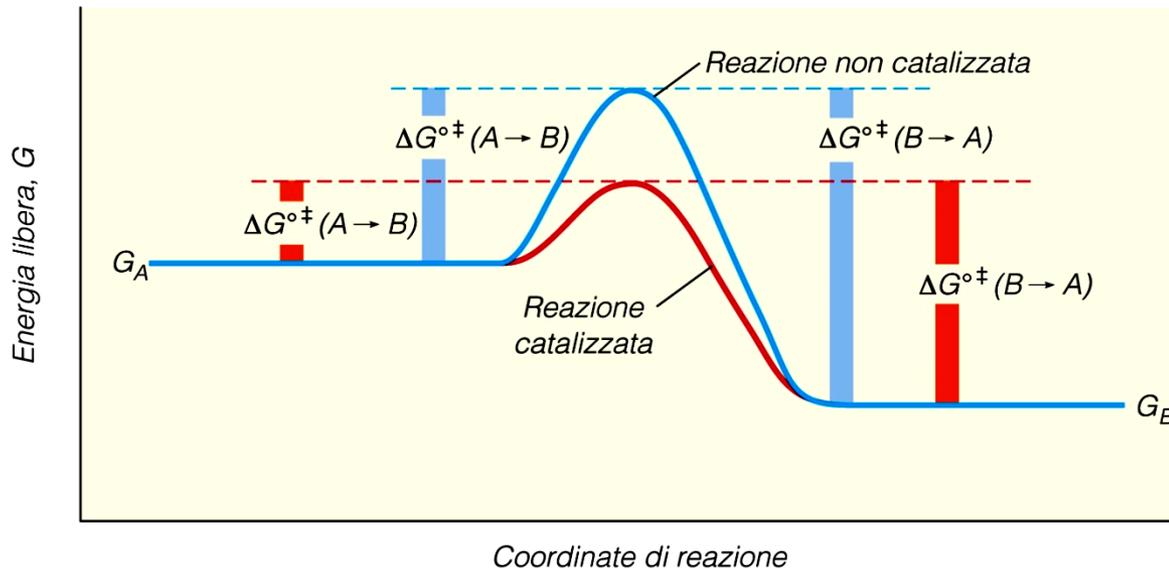
Le **vitamine liposolubili** possono essere in parte immagazzinate nel nostro organismo, ma concentrazioni elevate possono avere al contrario un effetto tossico bloccando l'azione di altre vitamine.

Malattie legate a stati di deficit di alcune vitamine

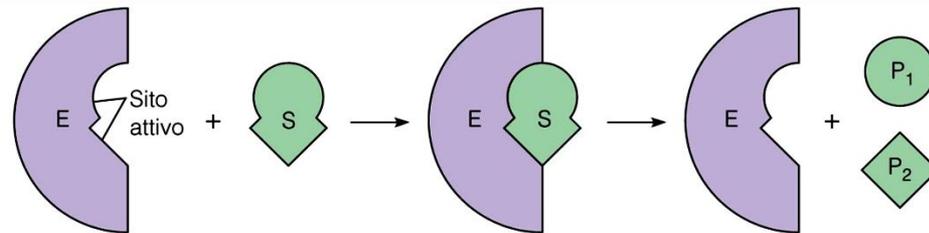
- Tiamina (B₁)** → **Beriberi**: neuropatia periferica caratterizzata da ridotta sensibilità delle braccia e delle gambe alla temperatura, al contatto. Atrofia e debolezza dei muscoli.
- Niacina (B₃)** → **Pellagra**: stato patologico accompagnato da sintomi quali dermatite, diarrea, demenza. In casi gravi può sopravvenire il decesso.
- Cobalamina (B₁₂)** → **Anemia perniciosa**: malattia che dipende non dalla scarsa assunzione della vit. B₁₂ ma dalla incapacità di assorbirla. Disordini morfologici negli elementi figurati del sangue. Atassia e parestesia. Può essere letale.
- Acido ascorbico (Vit. C)** → **Scorbuto**: patologia in cui compaiono malformazioni a carico dello scheletro, legate ad anomalie del collagene. Possono sopravvenire emorragie, debolezza, gonfiore delle gengive e perdita dei denti.
- Vitamina D** → **Rachitismo e osteomalacia**: patologia a carico delle ossa che non adeguatamente mineralizzate diventano molli e flessibili.
- Vitamina A** → **Cecità notturna e xerofthalmia**: deficienza nella visione e cheratinizzazione della cornea.
- Vitamina K** → **Disordini della coagulazione**.

ENZIMI

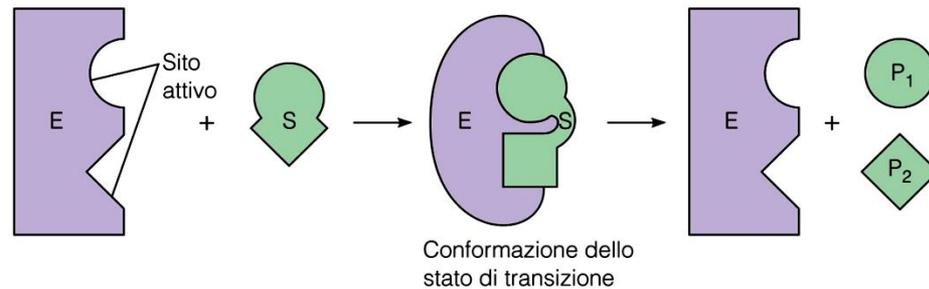
- ✓ catalizzatori proteici
- ✓ altamente specifici per il substrato
- ✓ agiscono abbassando l'energia di attivazione
- ✓ presentano un **sito attivo** dove avviene la reazione con il substrato
- ✓ il sito attivo spesso presenta una parte non proteica (**coenzima** o **gruppo prostetico**)



Modelli per l'interazione enzima-substrato

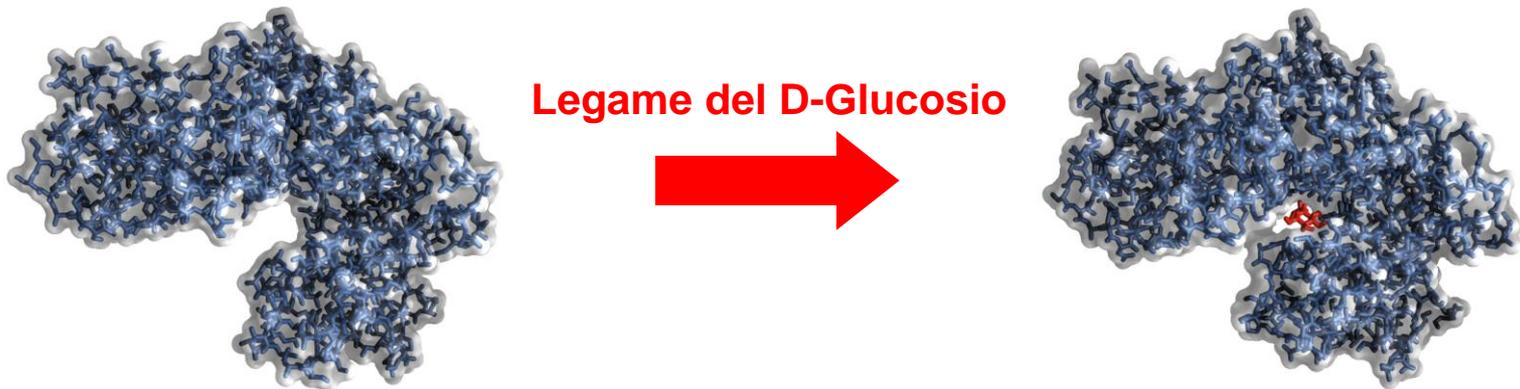


(a) Modello chiave-serratura

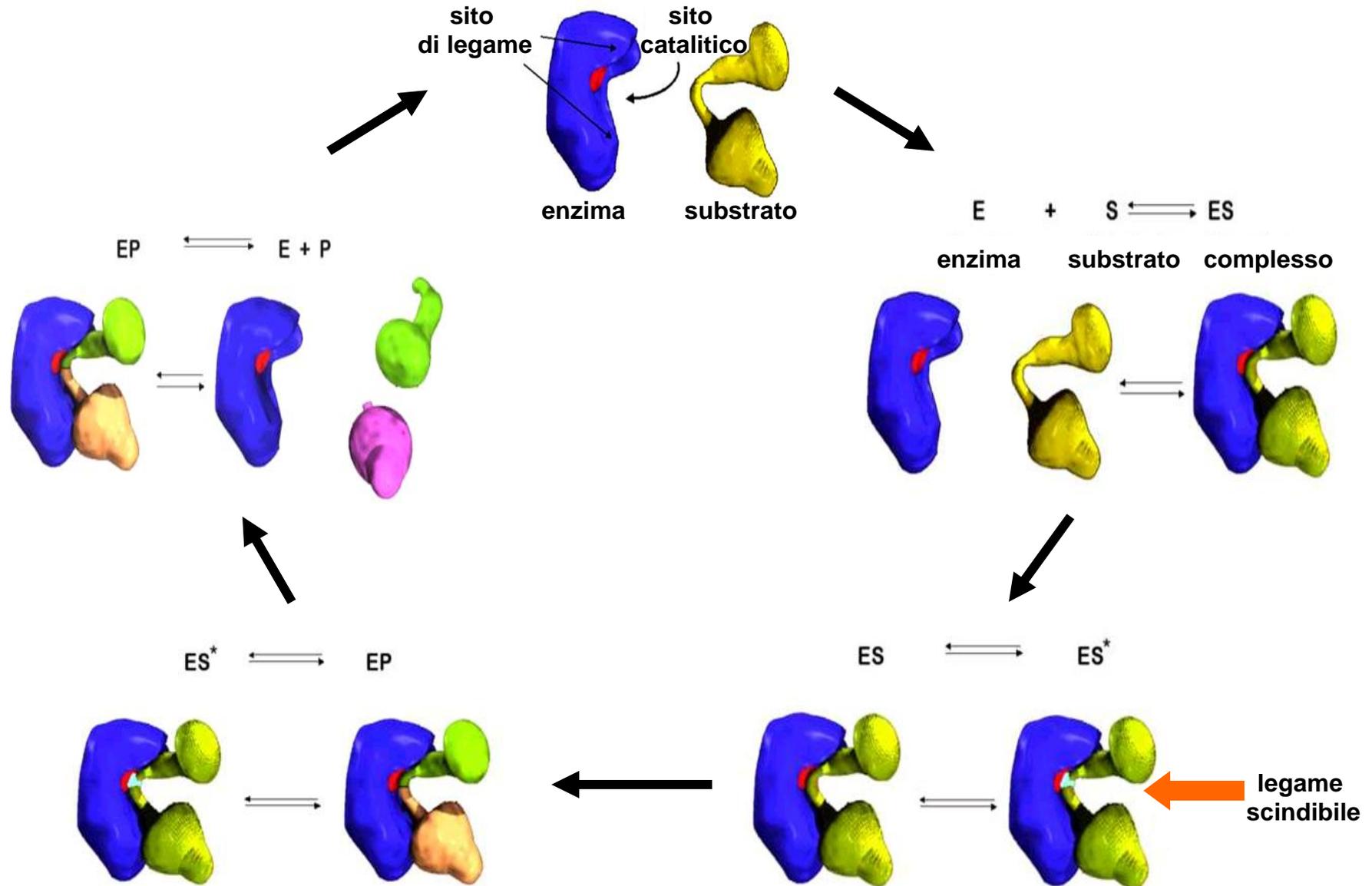


(b) Modello dell'adattamento indotto

Adattamento indotto nell'esochinasi



CICLO CATALITICO

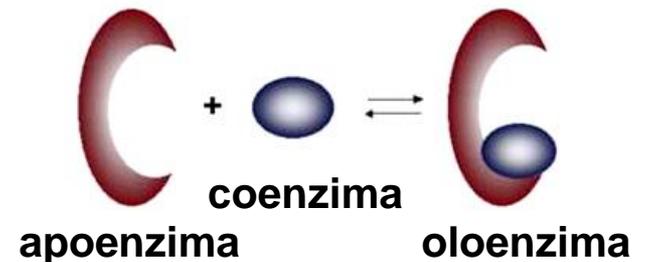
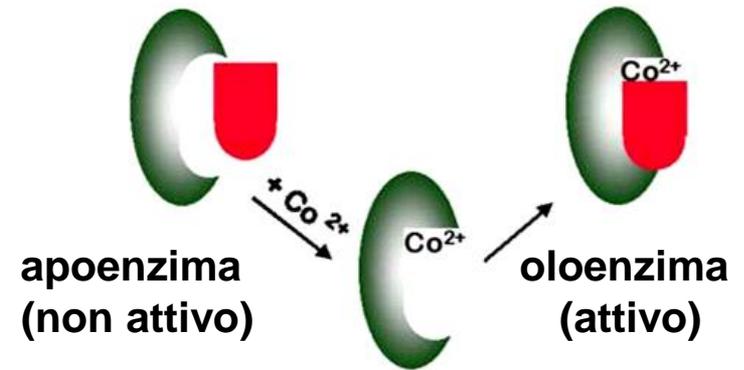
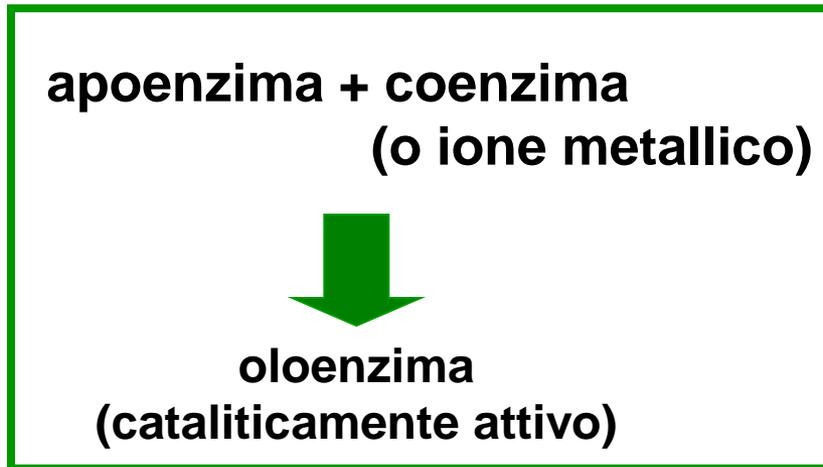


COFATTORI E COENZIMI

La maggior parte degli enzimi richiede, per svolgere la propria attività catalitica, oltre che della parte proteica (**apoenzima**), anche di una parte non proteica detta **cofattore**.

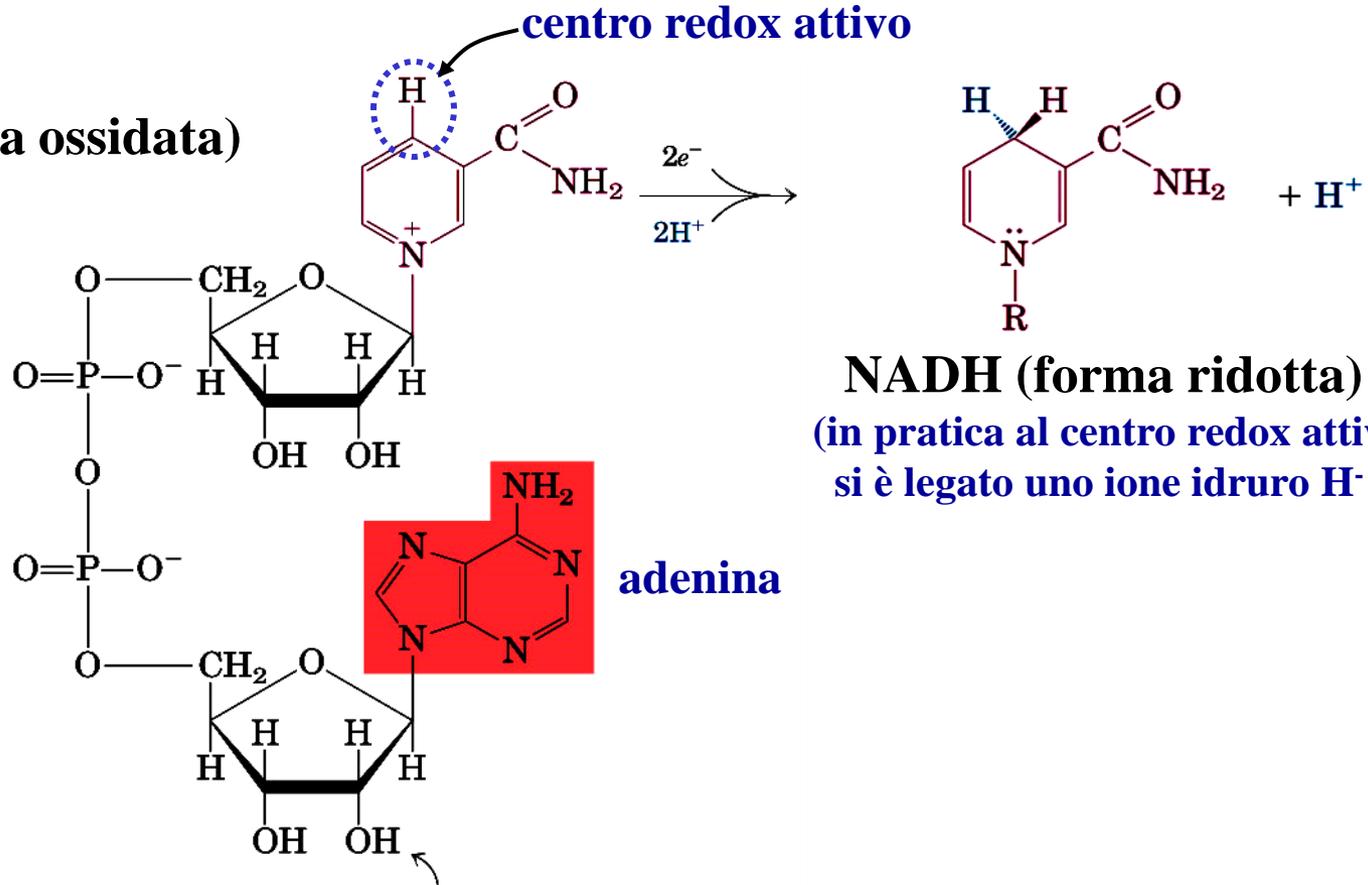
I cofattori possono essere o ioni inorganici (ad es. Mg^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+}), oppure complesse molecole organiche o metallorganiche (**coenzimi**).

Un coenzima o uno ione inorganico legato covalentemente alla proteina enzimatica è chiamato **gruppo prostetico**.



COENZIMA NAD⁺

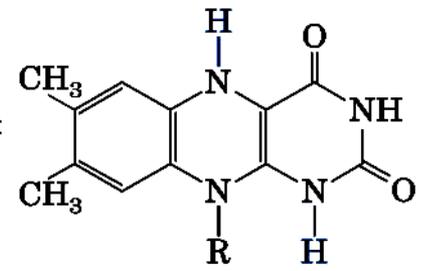
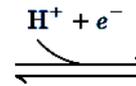
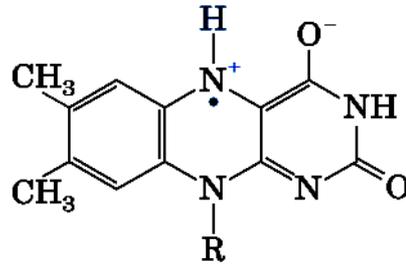
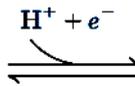
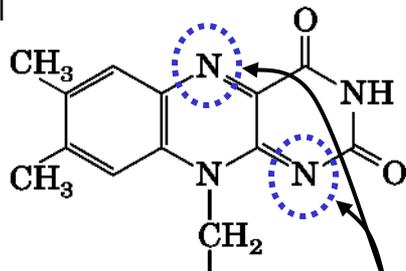
NAD⁺ (forma ossidata)



nell' NADP⁺ questo gruppo ossidrilico è esterificato con un gruppo fosfato

COENZIMA FAD

anello isoallossazinicco



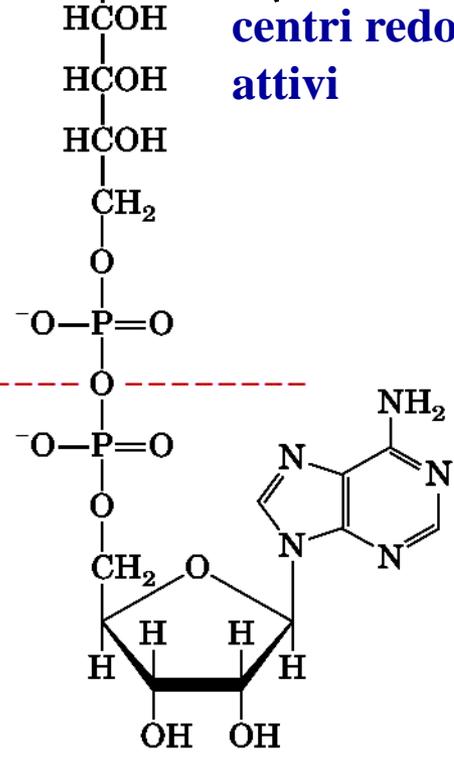
FMN

centri redox
attivi

FADH·(FMNH·)
(semichinone)

FADH₂ (FMNH₂)
(completamente ridotto)

FAD



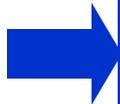
flavin-adenin-dinucleotide (FAD) e
flavin-mononucleotide (FMN)

ISOENZIMI

Forme molecolari diverse di un enzima che catalizzano però la stessa reazione sono dette **isoenzimi** o **isozimi**.

Es.: **Lattico deidrogenasi (LDH)** (proteina tetramerică con due differenti tipi di subunità: M ed H)

5 isoenzimi



Tipo	Composizione	Tessuto in cui la forma è prevalente
LDH ₁	HHHH	Cuore
LDH ₂	HHHM	Cervello, globulo rosso
LDH ₃	HHMM	Cervello
LDH ₄	HMMM	
LDH ₅	MMMM	Muscolo, fegato

Nella **diagnostica clinica**, la composizione isoenzimatica del siero è indicativa del tessuto responsabile del rilascio degli isoenzimi trovati; inoltre l'andamento dei livelli isoenzimatici fornisce informazioni sull'efficacia della terapia seguita.

Isoforme della lattico deidrogenasi separate mediante elettroforesi

