

ACIDI NUCLEICI

1

ACIDI NUCLEICI

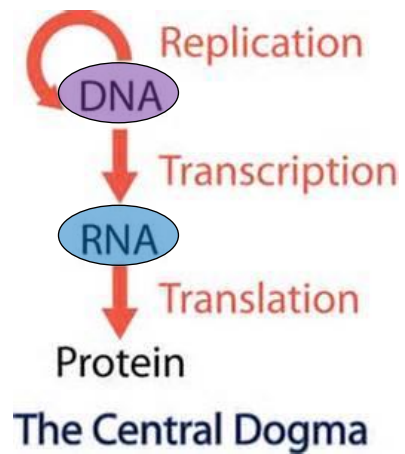
Costituiti da C,H,O,N e P

DNA - acido desossiribonucleico

RNA - acido ribonucleico

Macromolecole
dell' **informazione genetica**:

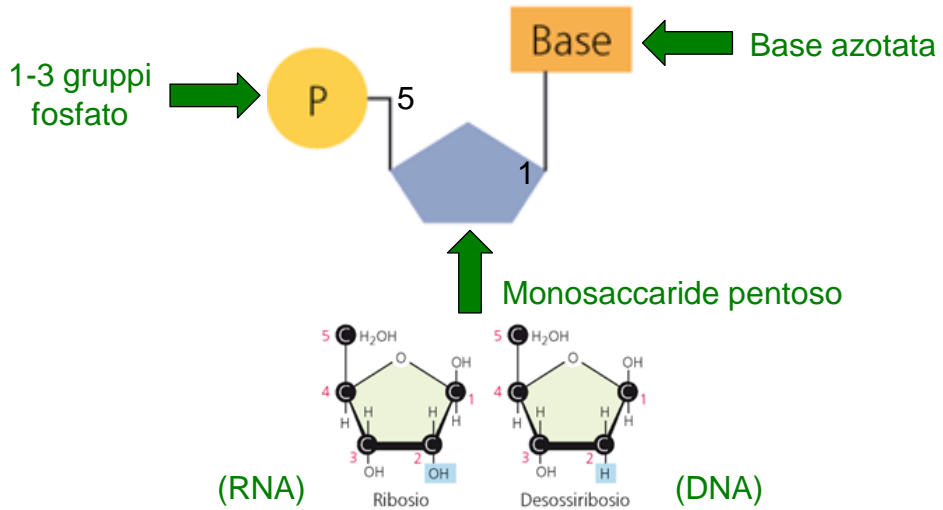
- Deposito dell'informazione (**DNA**)
- Trasmissione dell'informazione (**DNA**)
- Trasferimento dell'informazione (**RNA**)



2

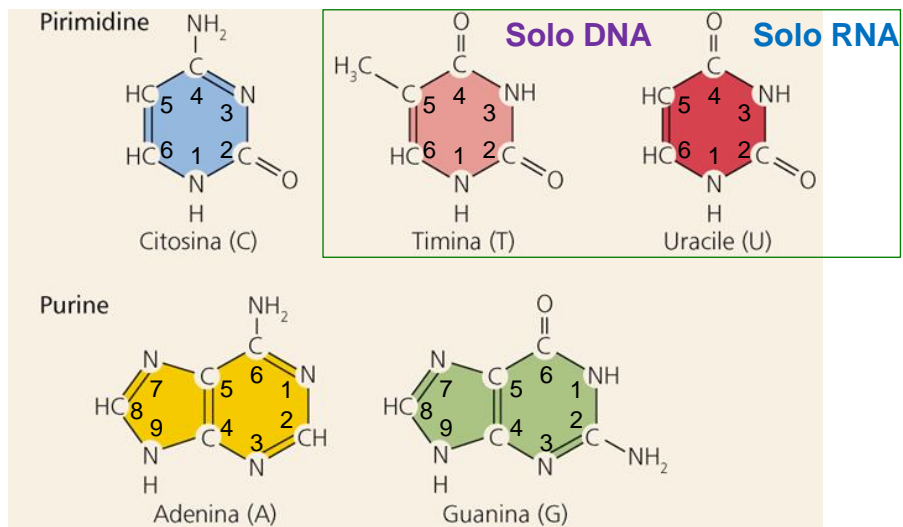
NUCLEOTIDI

Le unità degli acidi nucleici



3

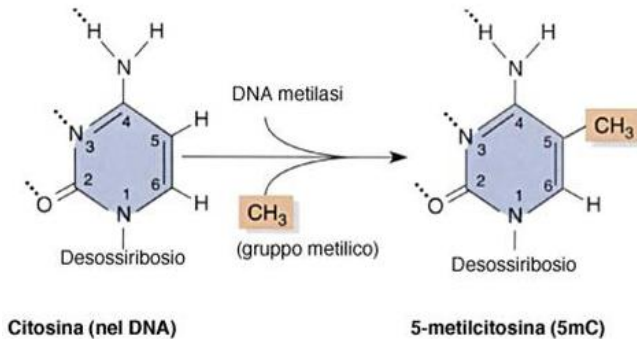
BASI AZOTATE



4

LA QUINTA BASE DEL DNA

5-metil citosina



- È una modifica del DNA variabile tra cellule/tessuti
- Cosa fa?

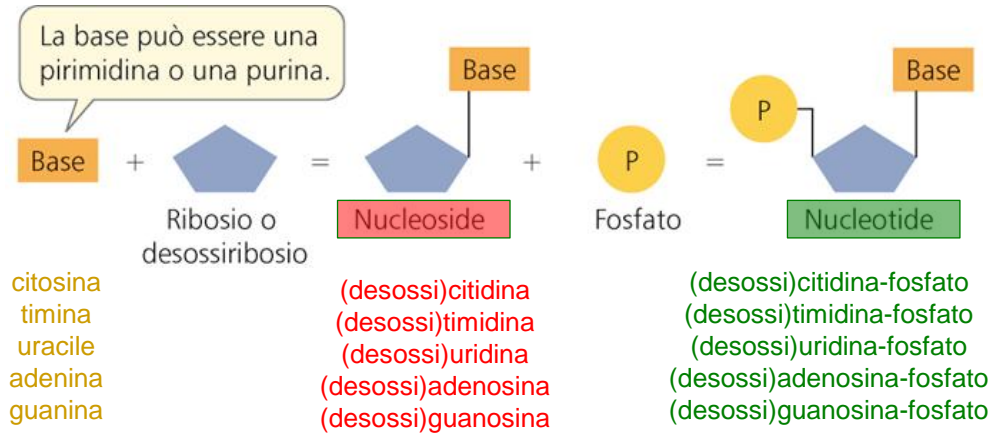
5

BASI MODIFICATE e POSSIBILI FUNZIONI

	5mC	5-methylcytosine. Repressive mark at enhancers and promoters, enriched in active gene bodies, recruits specific binders.
	5hmC	5-hydroxymethylcytosine. Oxidised 5mC, demethylation intermediate. Active mark at enhancers and gene bodies, recruits specific binders.
	5fC	5-formylcytosine. Oxidised 5hmC, demethylation intermediate, recruits DNA repair machinery.
	5caC	5-carboxylcytosine. Oxidised 5fC, demethylation intermediate, recruits DNA repair machinery.
	5hmU	5-hydroxymethyluracil. Oxidised form of thymine, recruits DNA repair machinery.
	6mA	N6-methyladenine. active mark, enriched at TSS, influences nucleosome positioning, demethylation by Tet homologues, correlation with H3K4-methylation.

6

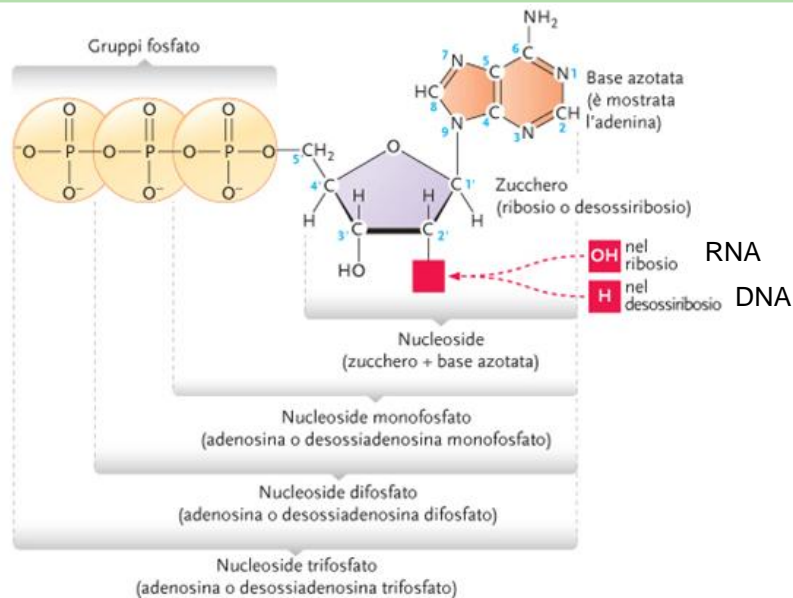
NOMENCLATURA DEI NUCLEOTIDI



(desossi) solo nel DNA

7

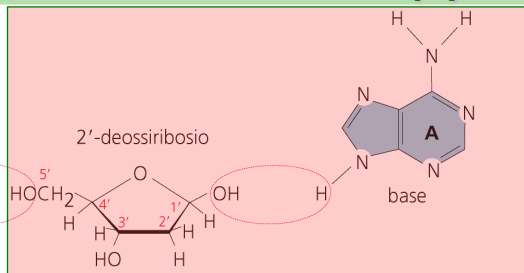
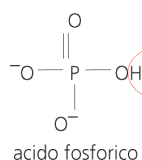
ESEMPIO DI NUCLEOTIDE



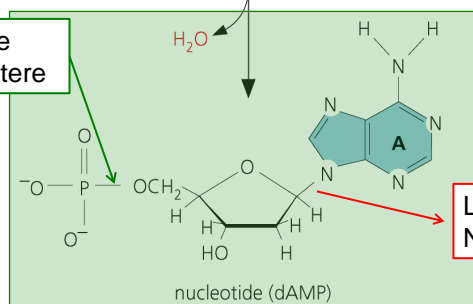
8

LEGAMI NEI NUCLEOTIDI (1)

I nucleotidi si formano per **condensazione**



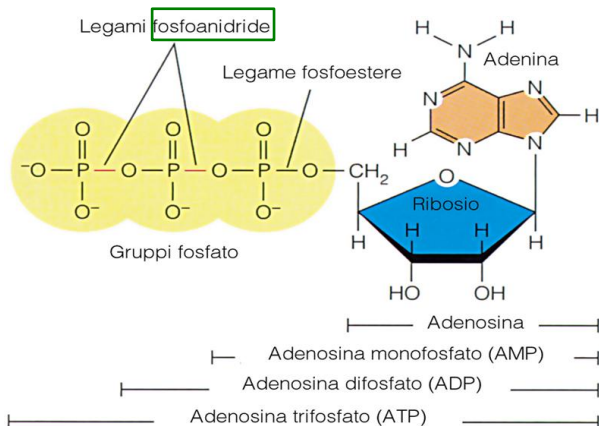
Legame fosfoestere



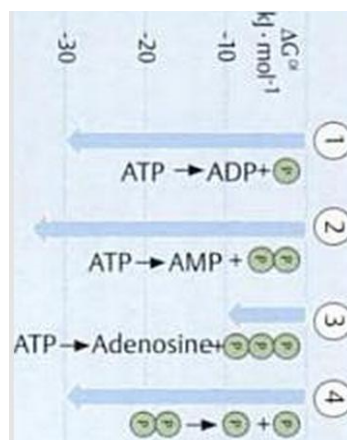
9

LEGAMI NEI NUCLEOTIDI (2)

I legami **fosfoanidride** sono altamente energetici



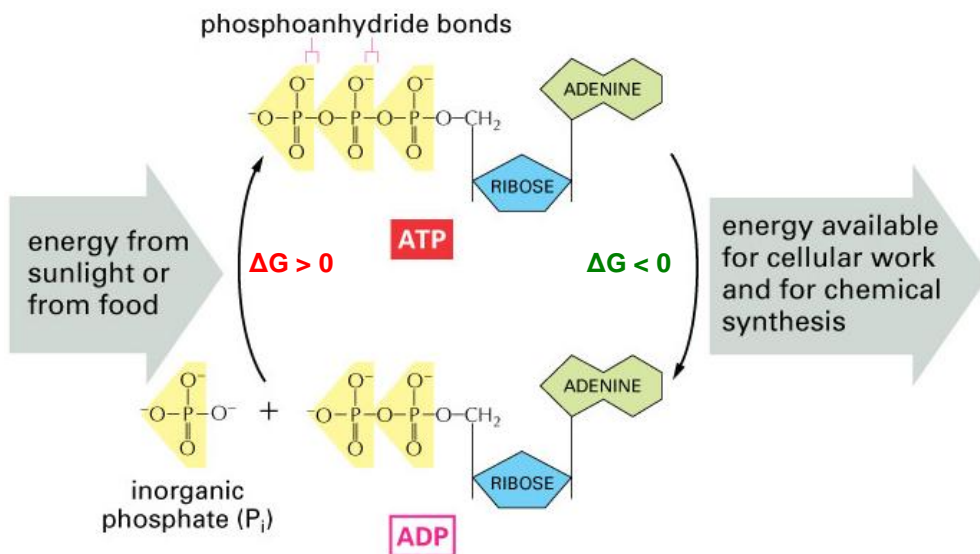
ΔG° di idrolisi dell'ATP



Perché il legame fosfoanidride è più "energetico" degli altri?

10

CICLO DELL'ATP nella CELLULA

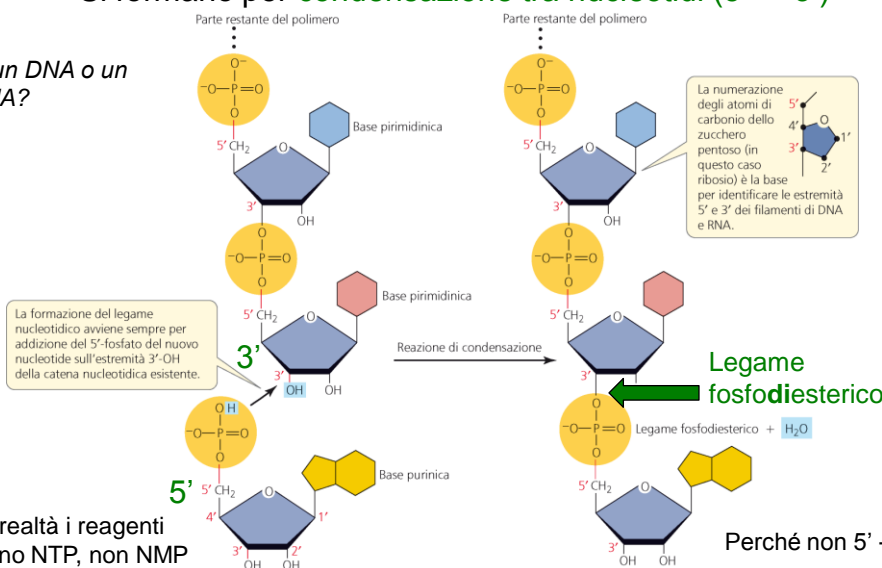


11

FORMAZIONE DEGLI ACIDI NUCLEICI

Si formano per **condensazione** tra nucleotidi ($5' \rightarrow 3'$)

E' un DNA o un RNA?

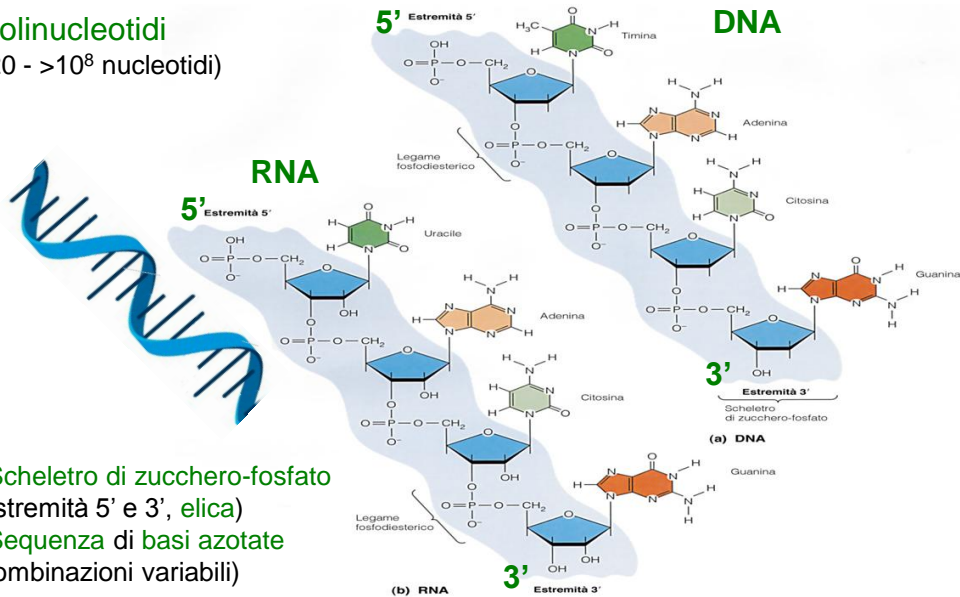


12

STRUTTURA DEGLI ACIDI NUCLEICI

Polinucleotidi

(20 - >10⁸ nucleotidi)

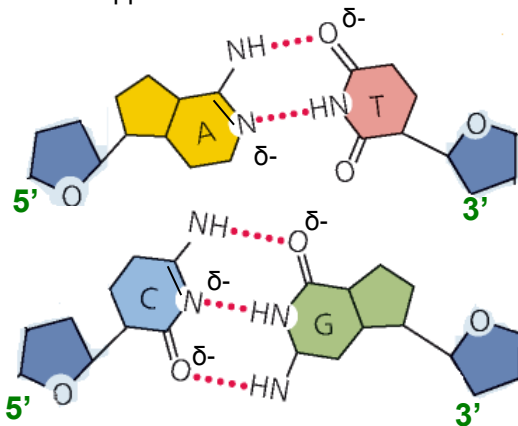


- Scheletro di zucchero-fosfato (estremità 5' e 3', elica)
- Sequenza di basi azotate (combinazioni variabili)

13

APPAIAMENTO

Si possono formare **legami idrogeno** tra le **basi azotate** (sia DNA che RNA).
L'appaiamento avviene SOLO tra **A e T/U** e tra **C e G** (complementari)



Due legami idrogeno tra A e T

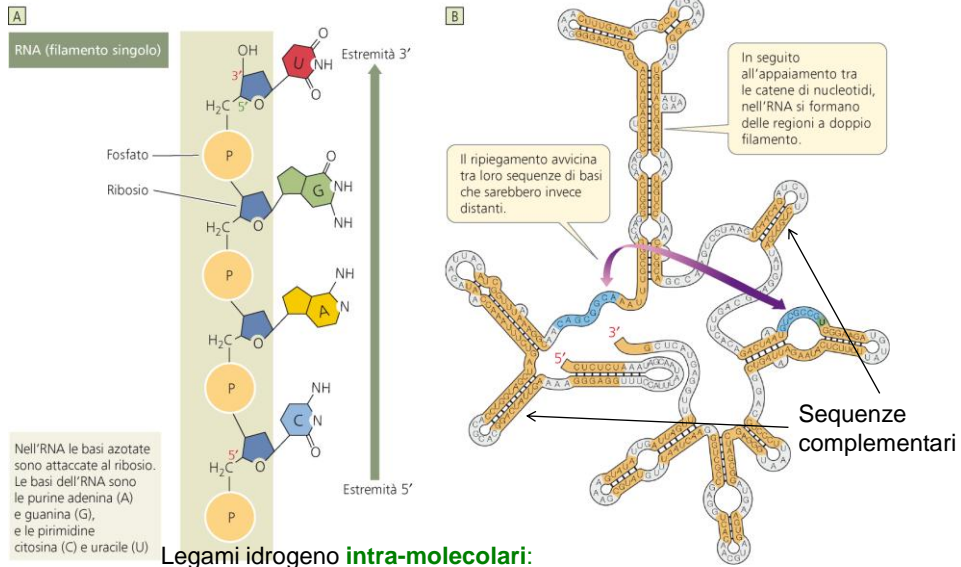
Tre legami idrogeno tra C e G

- 1) Polarità dei legami
- 2) Distanza di legame costante
- 3) Orientamento delle 2 molecole

Questi legami determinano la **struttura tridimensionale** di DNA/RNA

14

STRUTTURA DELL' RNA

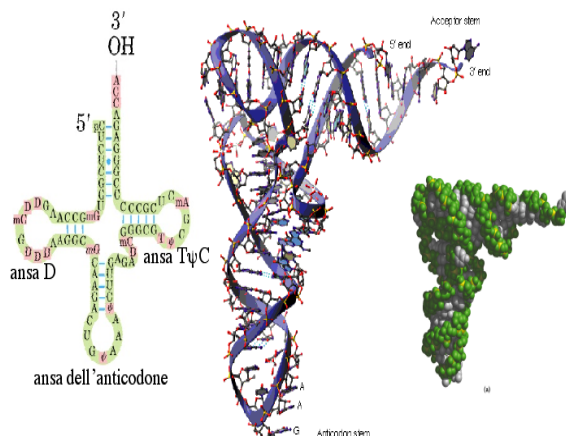


15

Esempio di FUNZIONI DELL' RNA

struttura di un tRNA

- **mRNA** -> stampo sintesi di proteine
- **rRNA** -> macchina per la sintesi proteine
- **tRNA** -> adattatore per la sintesi proteine
- ...e molti altri...



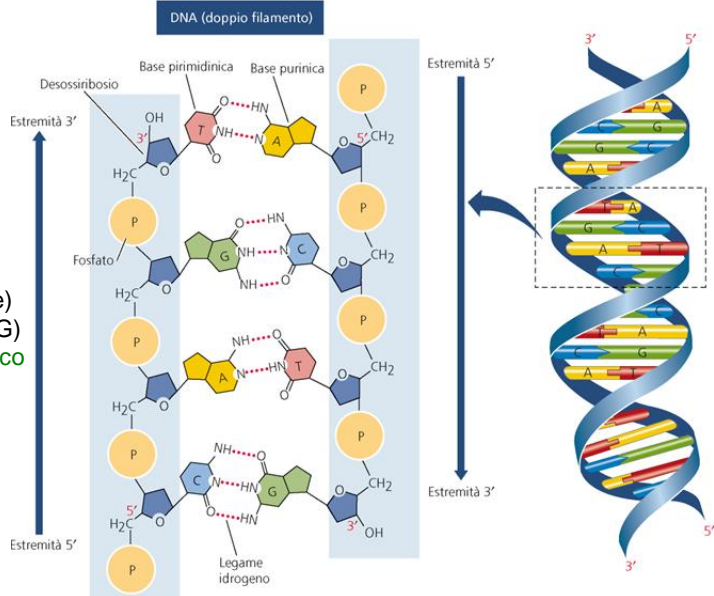
Variabilità di sequenza -> struttura -> funzione

16

STRUTTURA DEL DNA

Legami idrogeno inter-molecolari:

- Due filamenti (eliche)
- Antiparalleli (dir. opposte)
- Complementari (A-T, C-G)
- Allungamento asimmetrico
- Doppia elica (scala a chiocciola)
- Struttura unica e stabile



17

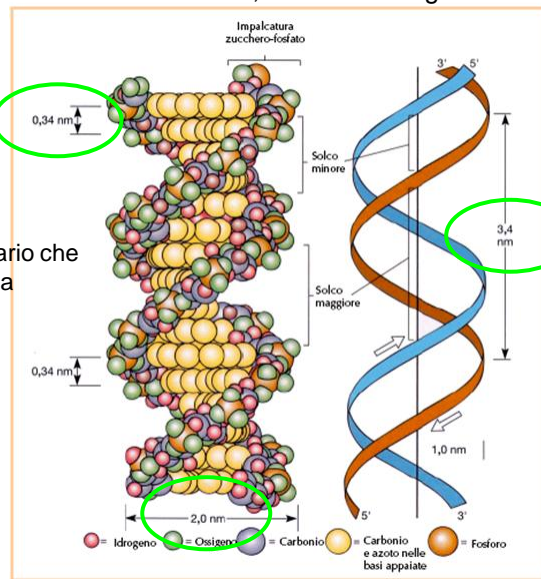
DETTAGLI di STRUTTURA DEL DNA

Struttura stabile, uniforme e regolare

Distanza tra basi adiacenti

Perché non è necessario che la struttura del DNA sia variabile?

Diametro dell'elica



10 coppie di basi in un giro d'elica

Se la funzione non è nella struttura, dov'è?

18

SEQUENZA DI DNA

Numero e disposizione delle 4 basi lungo il DNA
(contiene informazione genetica)

Sequenze
complementari

$\begin{array}{l} \rightarrow \dots 5' \text{ ATCATGCC } 3' \dots \\ \rightarrow \dots 3' \text{ TAGTACGG } 5' \dots \end{array}$

>milioni di basi

>milioni di basi

SEQUENZE POSSIBILI (disposizioni con ripetizione)

numero di elementi differenti n (4 basi)

numero di elementi totali k (lunghezza)

$$D_{n,k} = n^k$$

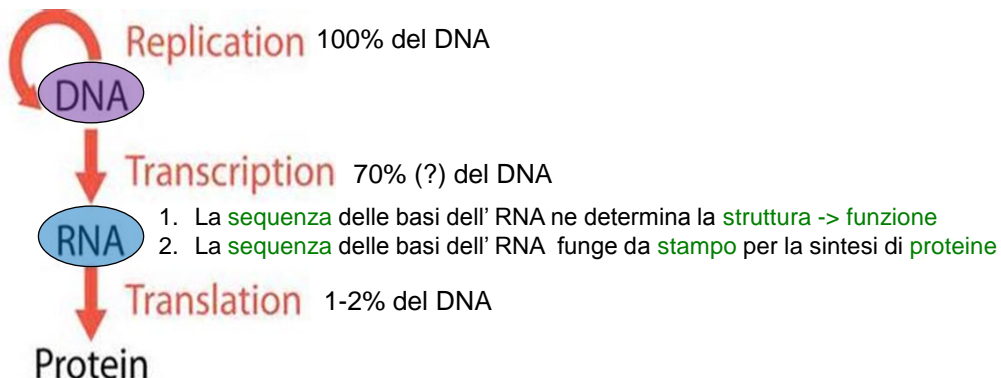
La lunghezza del DNA umano (o di scimpanzè) è $k = 3 \times 10^9$.
Tale lunghezza corrisponde a $D_{n,k} = 4^{3,000,000,000}$ sequenze possibili.

La sequenza di DNA di uomo e scimpanzè è identica al 98%

19

DIFFERENZE TRA DNA ed RNA

Ac. Nucl.	Pentoso	Basi	Elica	Struttura	Funzione
DNA	dRibosio	A,C,T,G	Doppia	~Costante	Conservare l'informazione
RNA	Ribosio	A,C,U,G	Singola	Variabile	Rendere operativa l'informazione



20

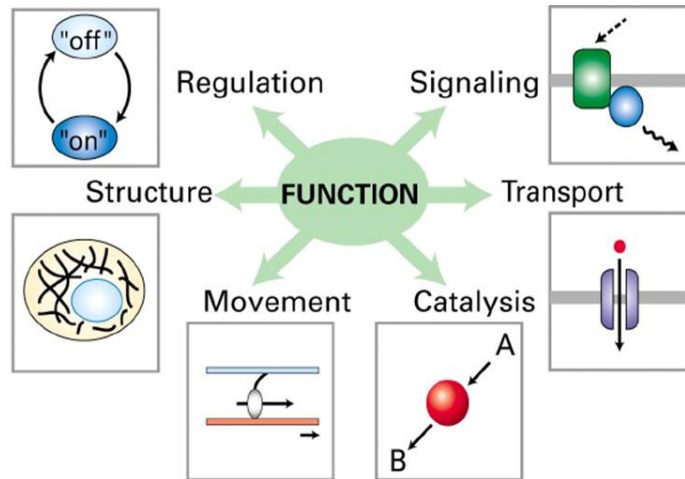
PROTEINE

21

PROTEINE

Costituite da C,H,O,N e S

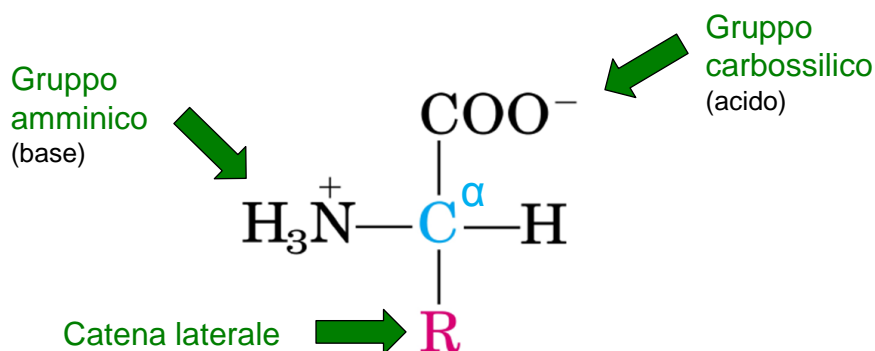
Se il DNA contiene l'informazione, le proteine la **mettono in atto**



22

AMINOACIDI

Sono i **monomeri** delle proteine

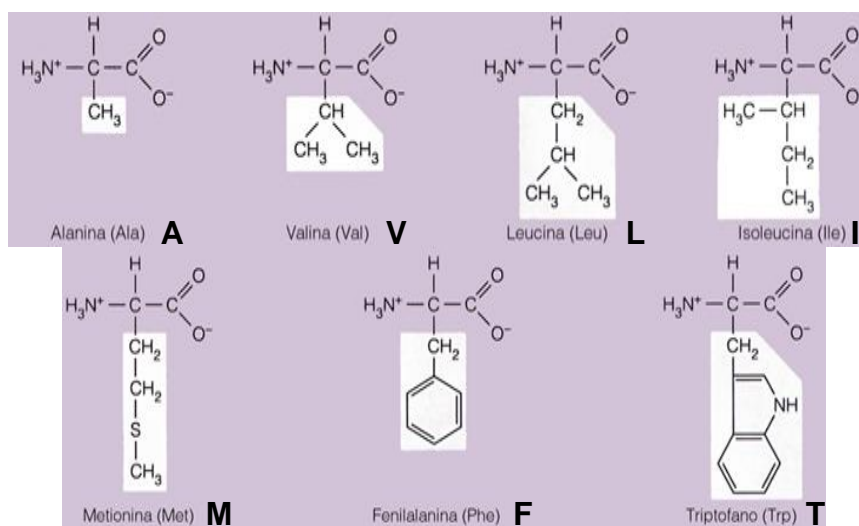


Tutti gli amino acidi sono in **configurazione L**.
Gli amino acidi si distinguono per le **catene laterali differenti (20)**.

23

7 AMINOACIDI APOLARI

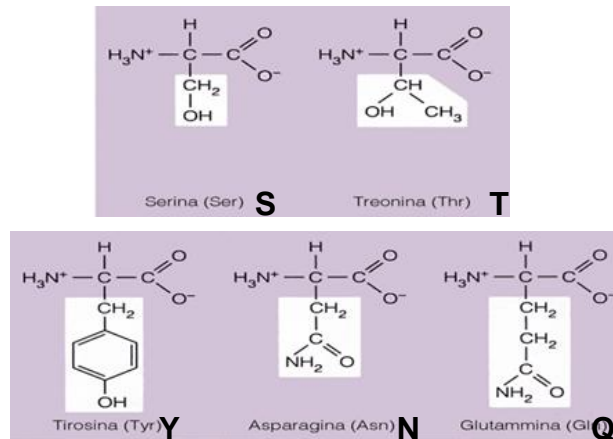
Possiedono **catene laterali idrocarburiche apolari**.
Sono **idrofobici**.



24

5 AMINOACIDI POLARI

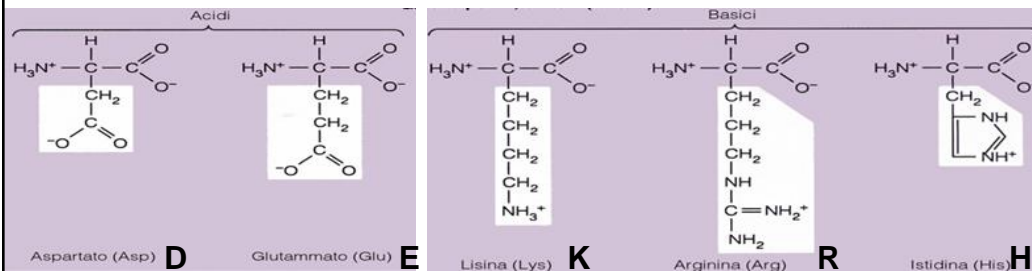
Possiedono **catene laterali polari** (δ^- , δ^+).
Sono **idrofilici**. Tendono a formare **legami idrogeno**.



25

5 AMINOACIDI CARICHI

Possiedono **catene laterali dotate di carica elettrica** (-1 o $+1$).
Sono **acidi e basi**. Interagiscono con molecole di carica opposta.



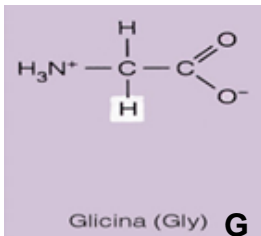
Acidi (-1)

Basici ($+1$)

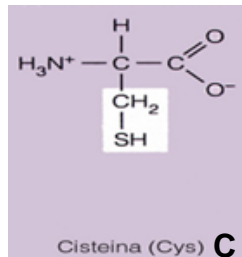
26

3 AMINO ACIDI SPECIALI

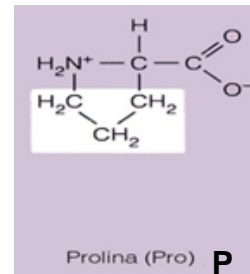
Possiedono proprietà particolari e differenti.



Il più piccolo
(tasche nella
proteina)



Crea ponti disolfuro
(ripiegamento della
proteina)

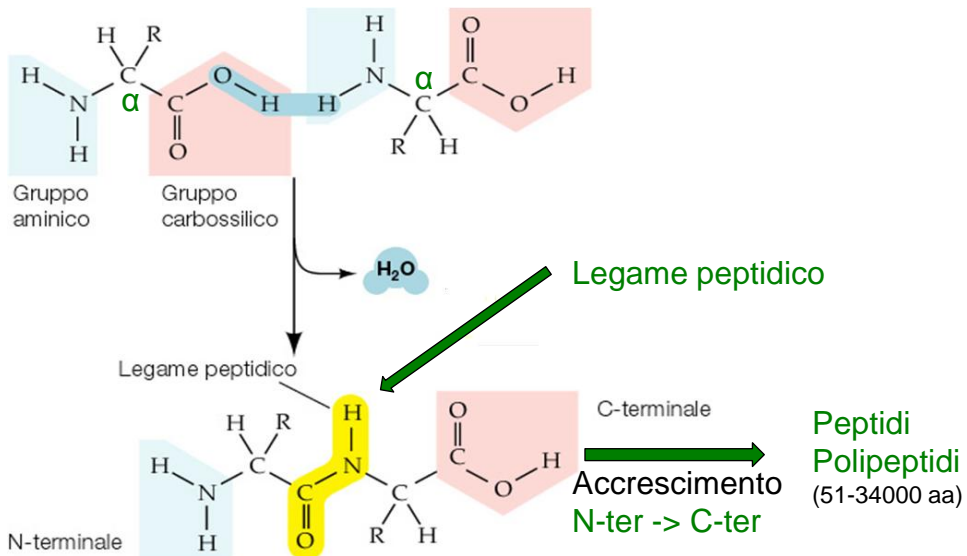


R lega il gruppo aminico
(curvatura della proteina)

27

FORMAZIONE DELLE PROTEINE

Si formano per condensazione tra aminoacidi (N-ter → C-ter)



28

SEQUENZA PROTEICA

Numero e disposizione dei 20 amino acidi lungo la proteina

Esempio ...N-ter **MAGGLPAFVV** C-ter... >centinaia di aa

SEQUENZE POSSIBILI (disposizioni con ripetizione)

numero di elementi differenti (20 aa)

numero di elementi totali k (lunghezza)

$$D_{n,k} = n^k$$

Una piccola proteina è lunga $k = 100$.

Tale lunghezza corrisponde a $D_{n,k} = 20^{100}$ sequenze possibili.

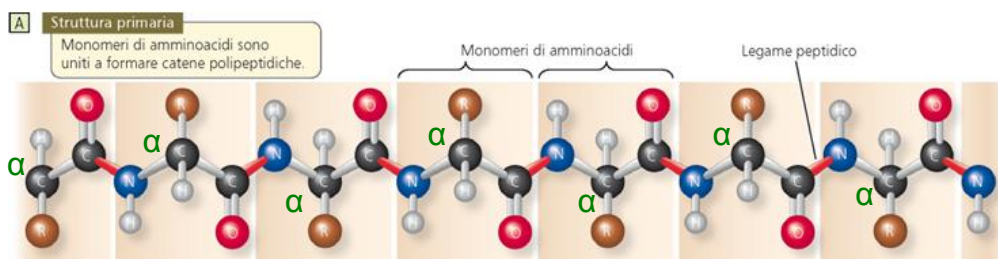
A parità di lunghezza, ci sono più sequenze differenti proteiche e nucleotidiche?

Anche una piccola proteina ha una sequenza/funzione infinitamente variabile.

29

STRUTTURA PRIMARIA delle PROTEINE

E' la struttura semplice delle proteine (come l'elica per DNA ed RNA)



Scheletro: Azoto - Carbonio (alfa) - Carbonio (gruppo carbossilico)

Ossigeno (gruppo carbossilico)

Catena laterale

Le proteine non esistono in questa forma nello spazio.

La sequenza guida la formazione di strutture più complesse.

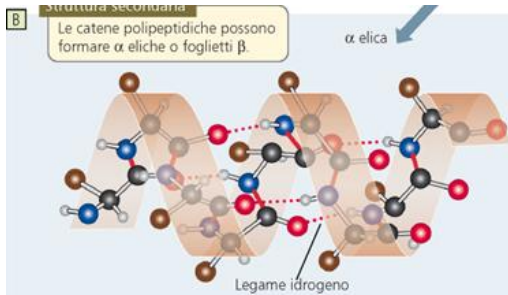
(CASP13, 2018, "Deepmind")

30

STRUTTURA SECONDARIA delle PROTEINE

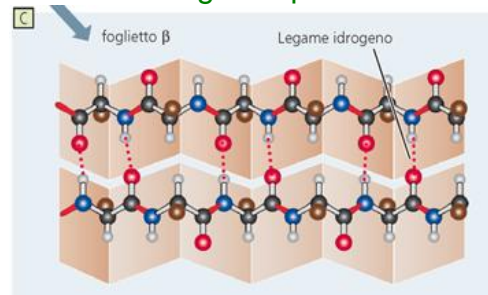
Deriva dalla formazione di legami idrogeno tra gli atomi dello scheletro (tra $C=O$ ed NH)

α elica



- I legami si formano dentro il giro dell'elica (ogni 3.6 residui)
- Le catene laterali protrudono verso l'esterno dell'elica

foglietto β

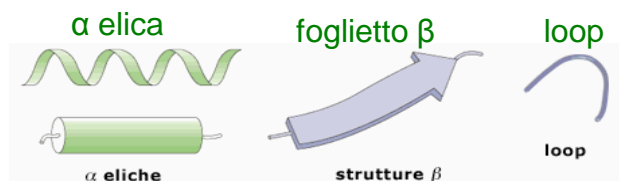


- I legami si formano tra porzioni differenti della proteina
- Le catene laterali protrudono verso l'esterno del foglietto

31

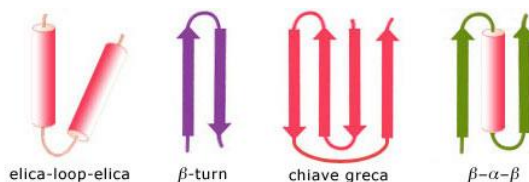
STRUTTURA SECONDARIA delle PROTEINE

L' α elica è una struttura meno stabile del foglietto β . Proprietà differenti.



Lana
Capelli
Unghie

Seta
Tela di ragno

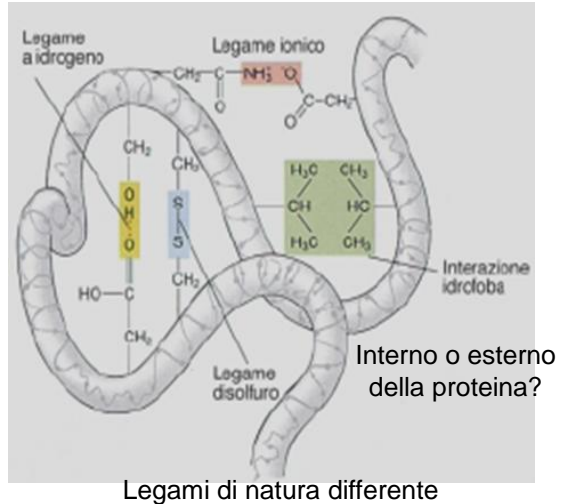
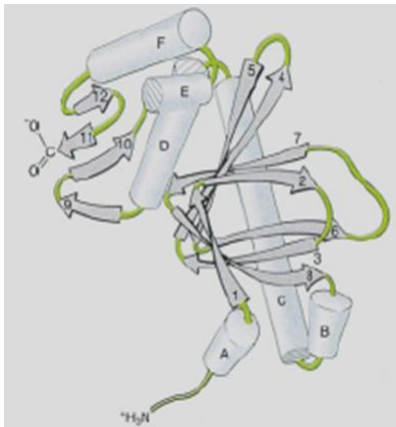


Esempi di motivi

32

STRUTTURA TERZIARIA delle PROTEINE

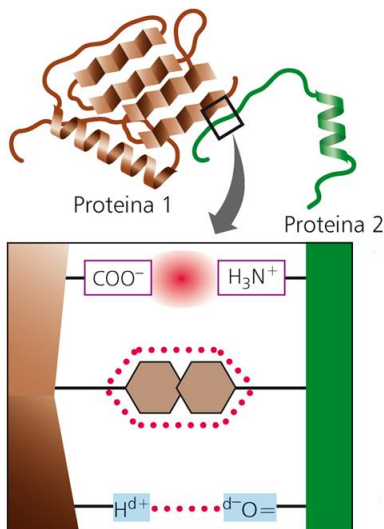
E' la **conformazione finale** della proteina (in acqua).
Dipende dalle interazioni tra i gruppi funzionali **delle catene laterali**.



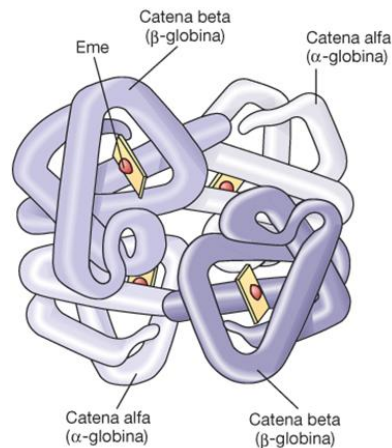
33

STRUTTURA QUATERNARIA delle PROTEINE

Dipende dalle interazioni tra le catene laterali di **proteine differenti**.



Emoglobina



34

ALTERAZIONE SEQUENZA-> STRUTTURA

globina

Val His Leu Thr Pro Glu Glu ...
1 2 3 4 5 6 7



Globuli rossi **normali**

Val His Leu Thr Pro Val Glu
1 2 3 4 5 6 7



Globuli rossi **anemia falciforme**

35

LA SEQUENZA DEFINISCE LA STRUTTURA

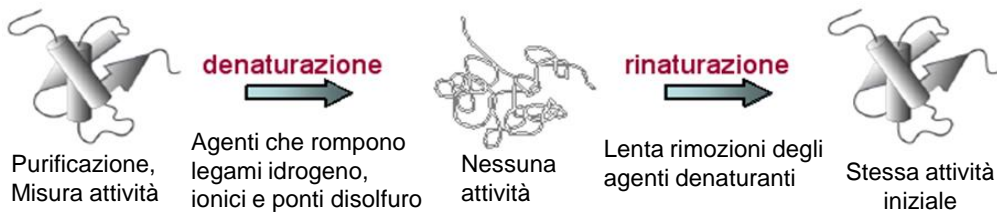
La denaturazione è l'alterazione della struttura attraverso la rottura dei legami tra catene laterali

Irreversibile o reversibile

Agenti che causano denaturazione:

- Temperatura
- pH
- sostanze polari
- sostanze apolari

Ha permesso di mostrare che in condizioni fisiologiche:
la sequenza di una proteina è sufficiente a determinarne la struttura finale



36

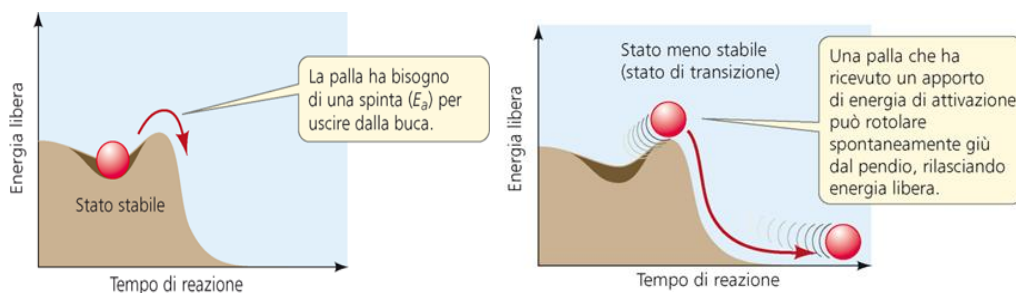
ENZIMI

Una classe particolare di proteine (anche se alcuni sono RNA): **biocatalizzatori**.

Innescano una reazione chimica spontanea

-**Presenti in tutte le cellule**

-**Sono specifici** (uno/pochi tipi di reazioni)



Gli enzimi portano le molecole su uno **stato energeticamente instabile**, in modo che la reazione possa procedere **spontaneamente**

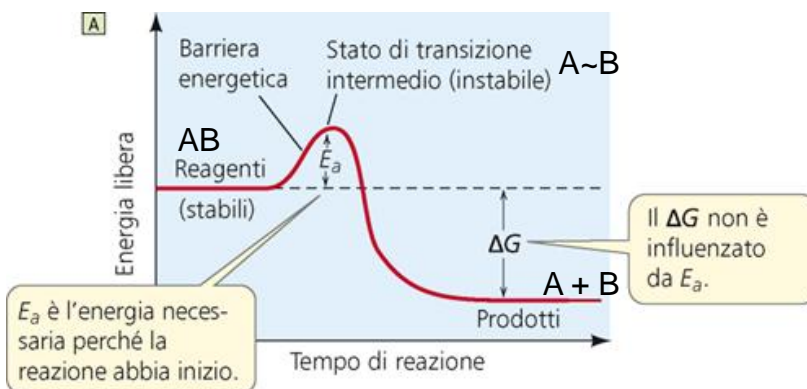
37

STATO DI TRANSIZIONE

Reazione chimica: $AB \rightarrow A + B$

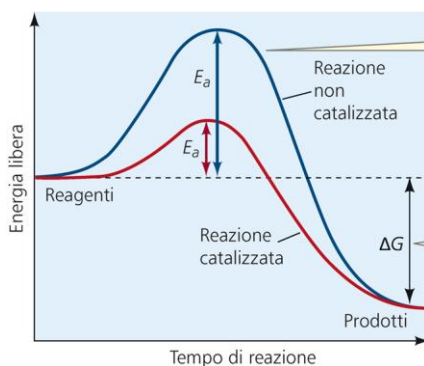
Reazione chimica spontanea

$$\Delta G = G_{A+B} - G_{AB} < 0, \text{ ovvero } G_{A+B} < G_{AB}$$



38

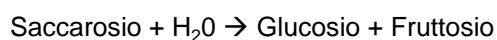
ENERGIA DI ATTIVAZIONE



Gli enzimi riducono E_a

Gli enzimi non alterano ΔG

In assenza di enzima, la reazione avverrebbe comunque, ma più lentamente



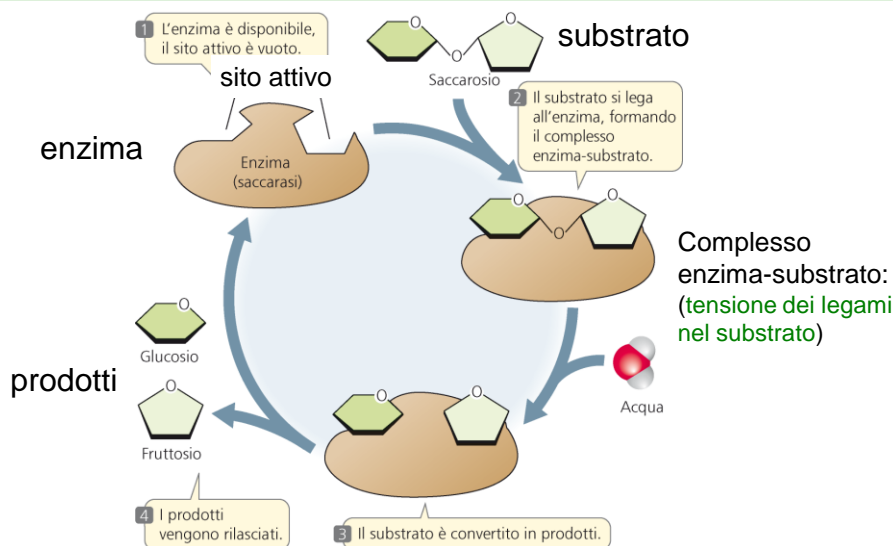
Senza enzima: 15 giorni

Con enzima: 1 secondo

Nella reazione opposta la presenza di un enzima non è sufficiente. Perché?

39

FUNZIONAMENTO DEGLI ENZIMI



Altri meccanismi: avvicinamento e orientamento dei substrati, trasferimento gruppi

40

PARTNERS DEGLI ENZIMI

Altri atomi/molecole che interagiscono con enzimi per permetterne la funzione

Cofattori:

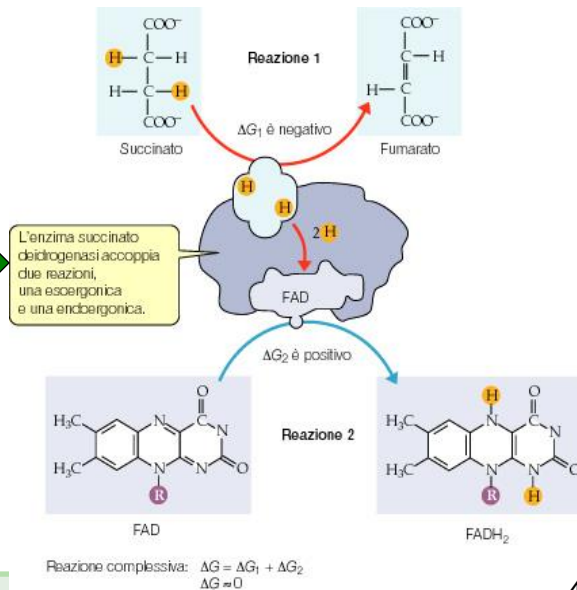
Ioni inorganici (p.e. Fe, Cu, Zn).

Coenzimi:

Composti di carbonio (p.e. ATP, FAD, NAD). Trasferiscono energia, elettroni o gruppi. Riciclabili

Gruppi prostetici

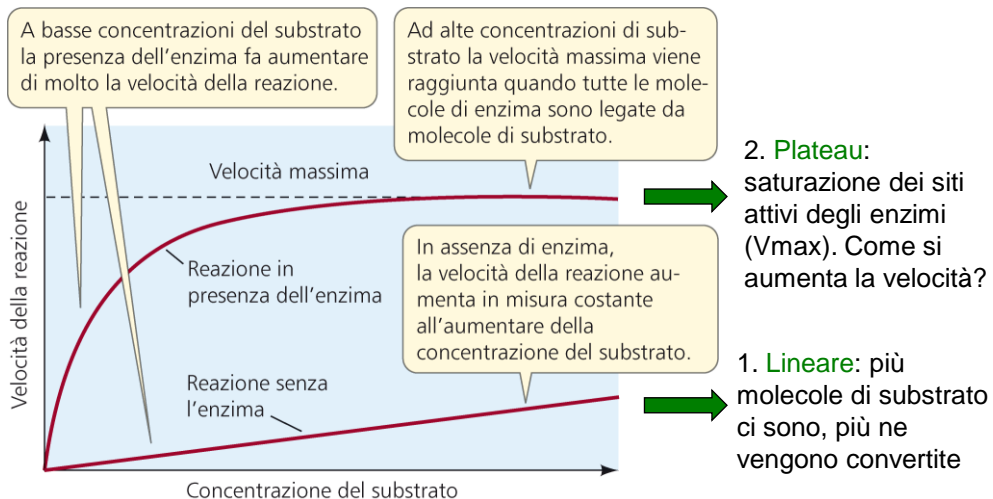
Gruppi di molecole diverse da aa (p.e. Eme), che sono legati covalentemente all'enzima. Non riciclabili



41

GLI ENZIMI SONO SATURABILI

Velocità della reazione = molecole substrato convertite / tempo



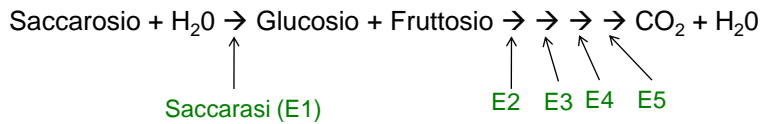
Efficienza dell'enzima = velocità della reazione / molecole di enzima

42

ENZIMI E METABOLISMO

Tutte le reazioni chimiche del metabolismo sono mediate da enzimi

Esempio di via metabolica:



Se un solo enzima della via metabolica non funziona, non si ottiene il prodotto finale

Esempio di patologia (assenza di attività enzimatica):

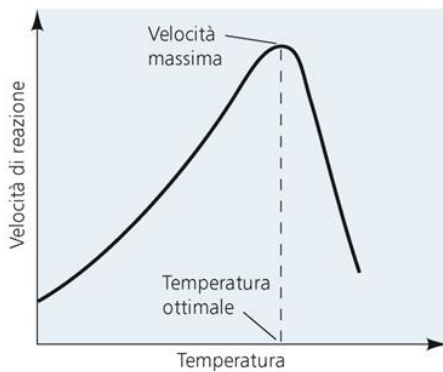
Deficit congenito di saccarasi \longrightarrow Impossibilità di degradare saccarosio
Deficit congenito di aldolasi B \longrightarrow

Esempio di patologia, ma anche fisiologicamente (normalmente)
l'attività di un enzima è regolata

43

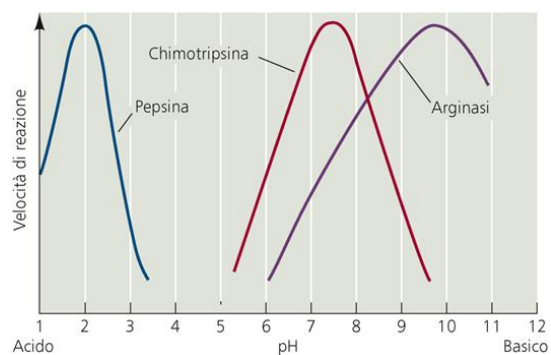
REGOLAZIONE: FATTORI AMBIENTALI

temperatura



- Qual è la T ottimale degli enzimi in un certo organismo?

pH



- Il pH ottimale varia tra enzimi differenti nella stessa cellula?

44

REGOLAZIONE: INIBIZIONE

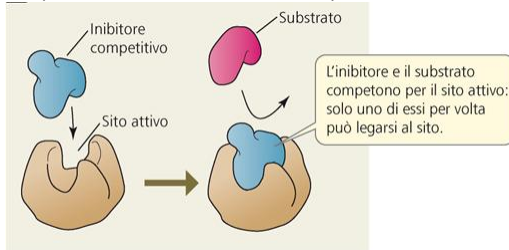
Alcune molecole (inibitori) sono in grado di legare e ridurre l'attività di un enzima

Inibizione **reversibile**:
temporanea, l'inibitore può dissociarsi dall'enzima

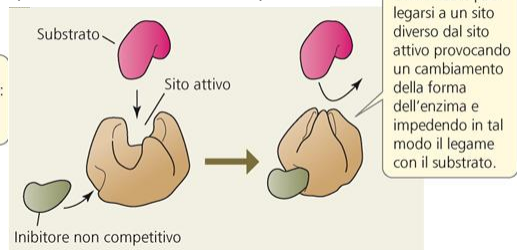
Inibizione **irreversibile**:
Stabile, l'inibitore non può dissociarsi dall'enzima

A quale delle due categorie corrispondono i veleni?
(CO, insetticidi, cianuro, erbicidi...)

inibizione **competitiva**
(interazione su sito attivo)



inibizione **non competitiva**
(inibizione allosterica)



45

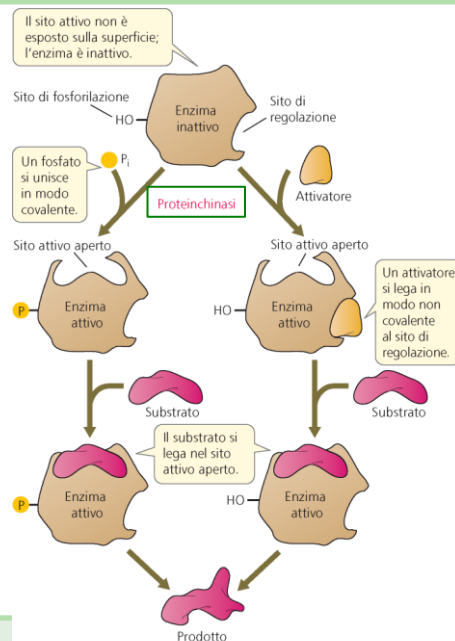
REGOLAZIONE: ATTIVAZIONE ALLOSTERICA

Il cambiamento della
forma di un enzima
può anche
aumentarne l'attività

Esempio di
attivazione
allosterica

Attivazione per
modifica covalente

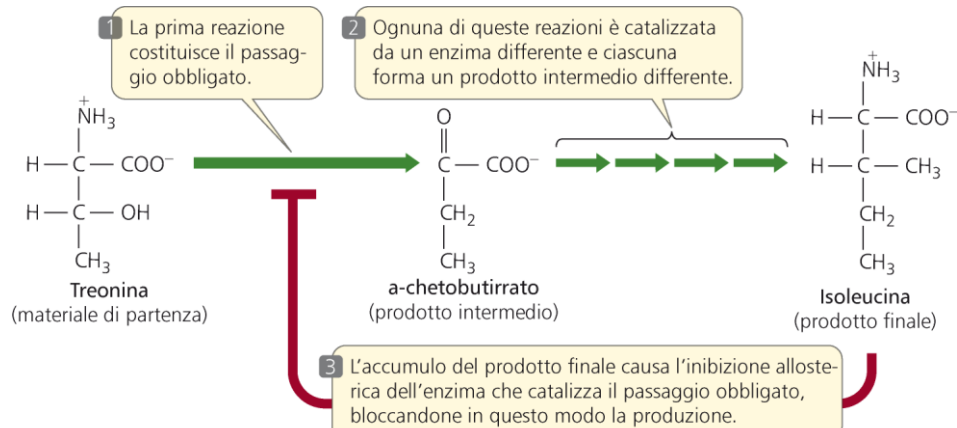
Attivazione per
modifica non
covalente



46

REGOLAZIONE A FEEDBACK NEGATIVO

Circuito che serve ad **interrompere le prime fasi** di una via metabolica quando i **prodotti finali sono già disponibili** (risparmio energetico)



E' più probabile che un prodotto finale inibisca un enzima delle prime tappe o delle ultime tappe della sua sintesi?