



BIOMOLECOLE: DNA

NUCLEOTIDI, COMPLEMENTARIETÀ, ANTIPARALLELISMO, REPLICAZIONE
SEMICONSERVATIVA, NUCLEOSOMI, CROMOSOMI

BioTechnologySanitarie.it

BIOMOLECOLE: DNA

INDICE

In copertina DNA

By Nogas1974 - Own work, CC BY-SA 4.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=47312175>

1. [Definizione](#)
 2. [I monomeri: i nucleotidi](#)
 3. [Complementarietà](#)
 4. [Antiparallelismo](#)
 5. [Replicazione semiconservativa](#)
 6. [La cromatina: nucleosomi e cromosomi](#)
 7. [Photo credits](#)
-



DEFINIZIONE

BiotechnologieSanitarie.it

DEFINIZIONE

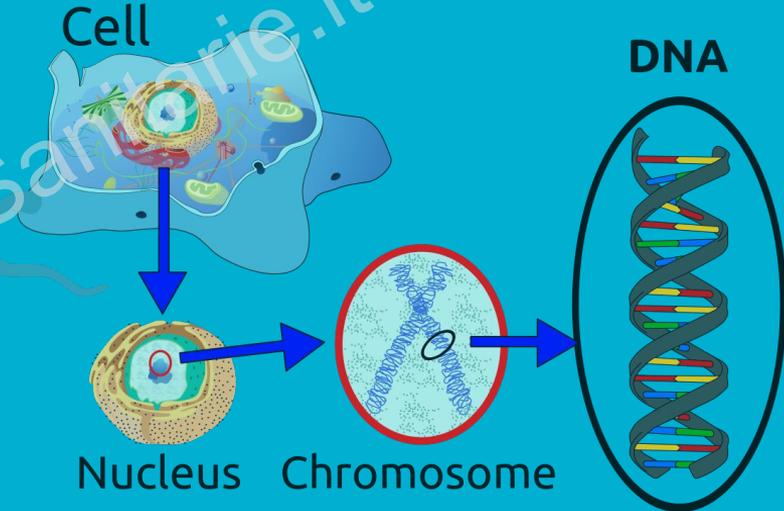
DNA è l'acronimo di **acido desossiribonucleico**.

Si tratta di un acido nucleico che contiene le informazioni genetiche di un essere vivente, vale a dire le istruzioni che servono per la crescita, il funzionamento e la riproduzione. Per ogni organismo (virus, batterio, protista, fungo, pianta, animale) la sua presenza è essenziale.

DEFINIZIONE

Nelle cellule procariote il DNA è un'unica molecola circolare immersa direttamente nel citoplasma.

Nelle cellule eucariote è organizzato in cromosomi, presenti in numero variabile a seconda della specie.



Cellula eucariote



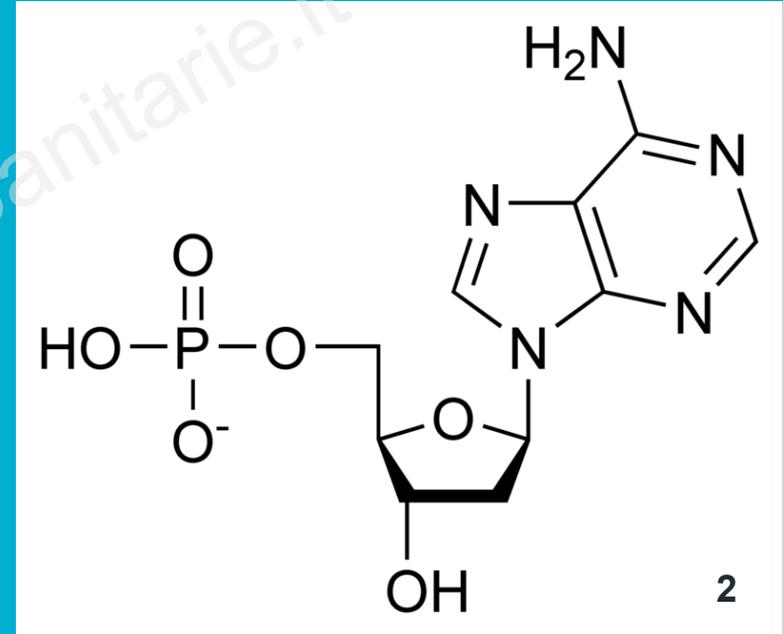
BiotechnologieSanitarie.it

I NUCLEOTIDI

NUCLEOTIDI

Il DNA è un polimero formato dalla ripetizione di più monomeri che prendono il nome di **nucleotidi**.

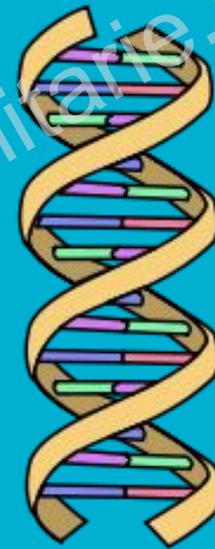
Ogni nucleotide è formato da un gruppo fosfato, uno zucchero pentoso (desossiribosio) e una base azotata.



NUCLEOTIDI

Le basi azotate sono quattro:

- ❖ adenina e guanina (derivate dalla purina e quindi chiamate basi puriniche)
- ❖ citosina e timina (derivate dalla pirimidina e quindi chiamate basi pirimidiniche)



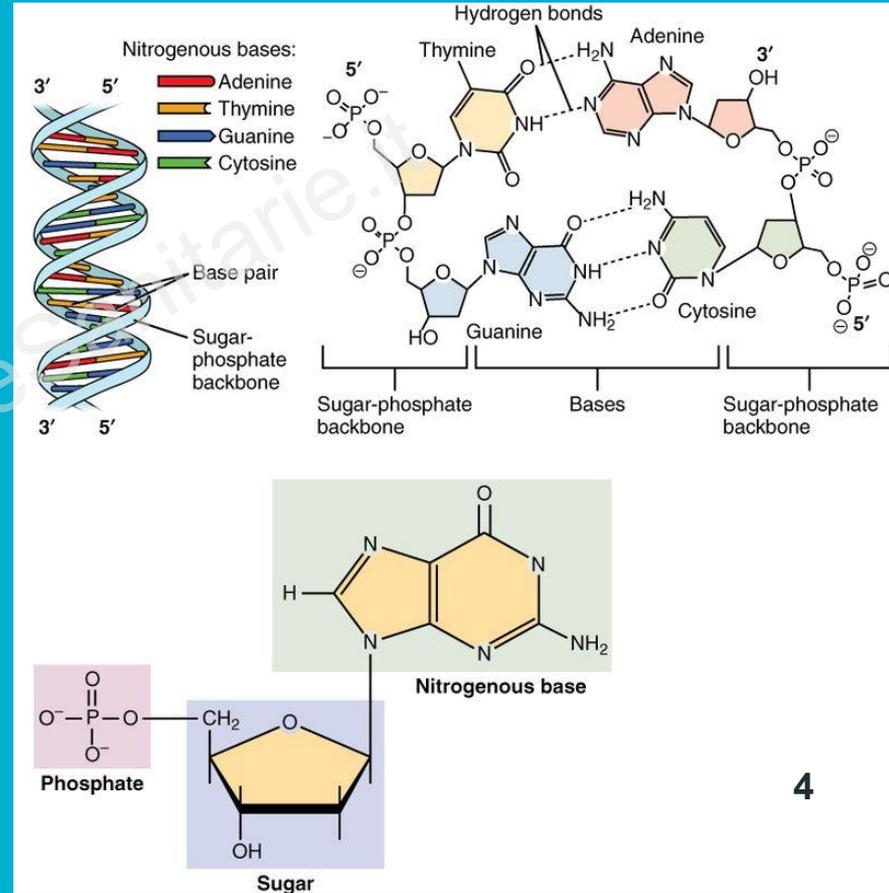
- = Adenina
- = Timina
- = Citosina
- = Guanina
- = Struttura laterale (gruppo fosfato e 2-deossiribosio)

DNA

NUCLEOTIDI

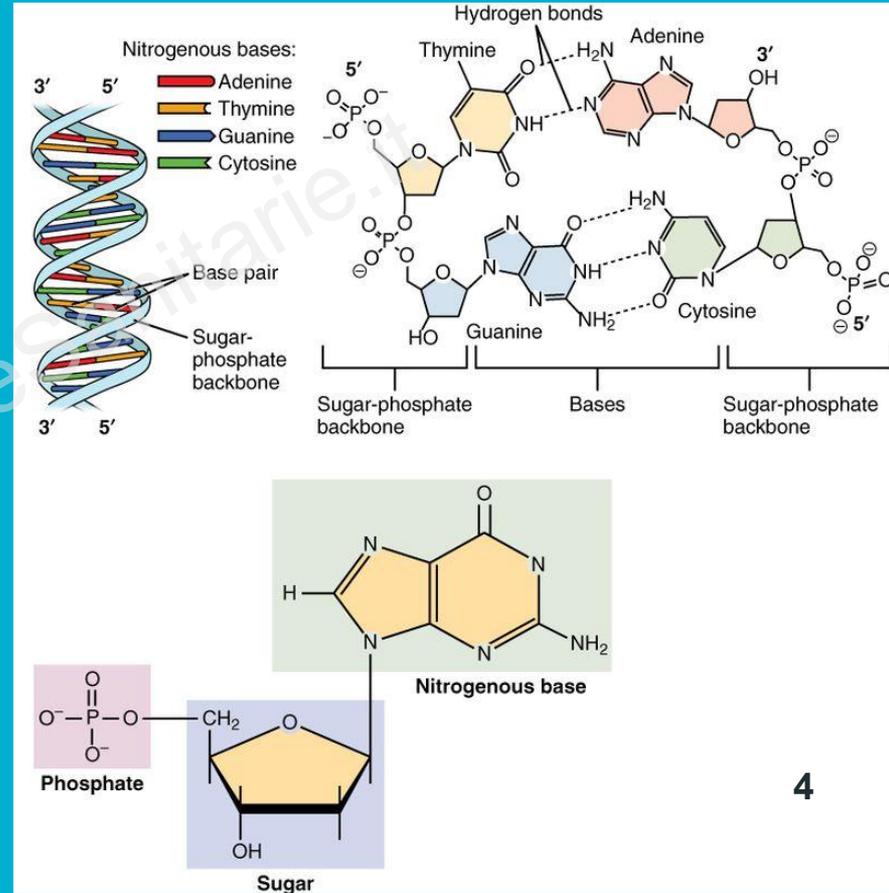
In quest'altra immagine cominciamo a vedere come i singoli nucleotidi si legano l'uno all'altro per costruire la molecola di DNA.

In alto a destra un nucleotide con timina si lega al sottostante nucleotide con guanina.



NUCLEOTIDI

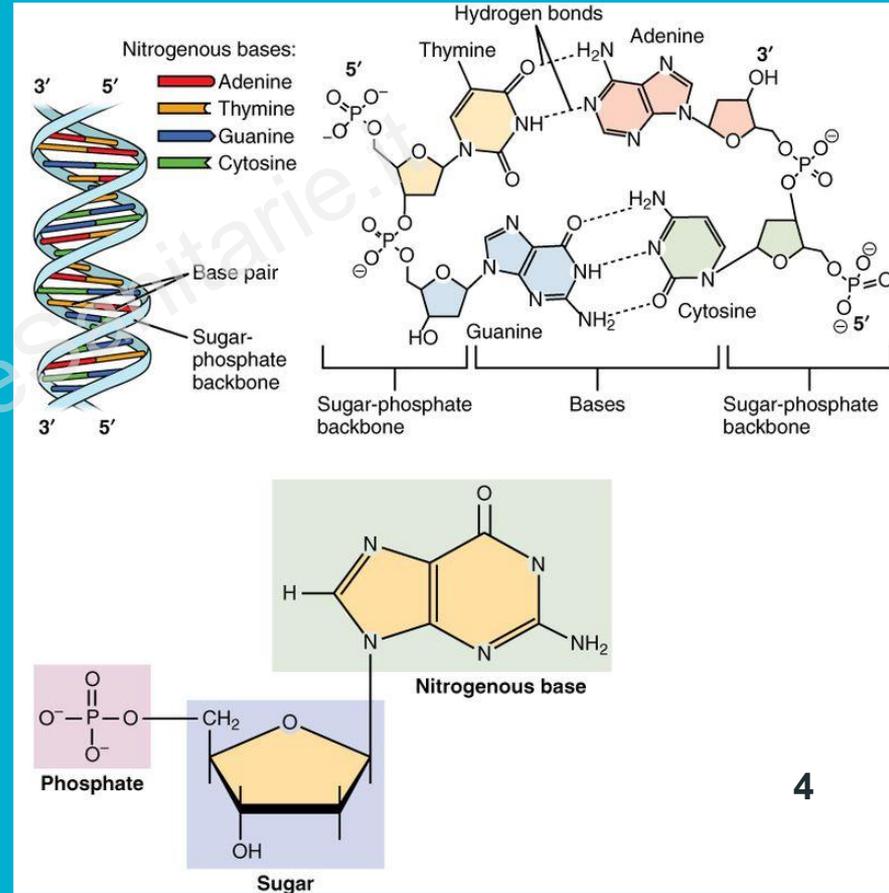
In questo modo si forma uno scheletro zucchero-fosfato esterno in cui ogni gruppo fosfato si lega a due zuccheri. Inoltre si può osservare come in realtà i nucleotidi vadano a formare due filamenti.



NUCLEOTIDI

I due filamenti, a loro volta, si collegano tra di loro grazie a ponti idrogeno che uniscono le basi azotate.

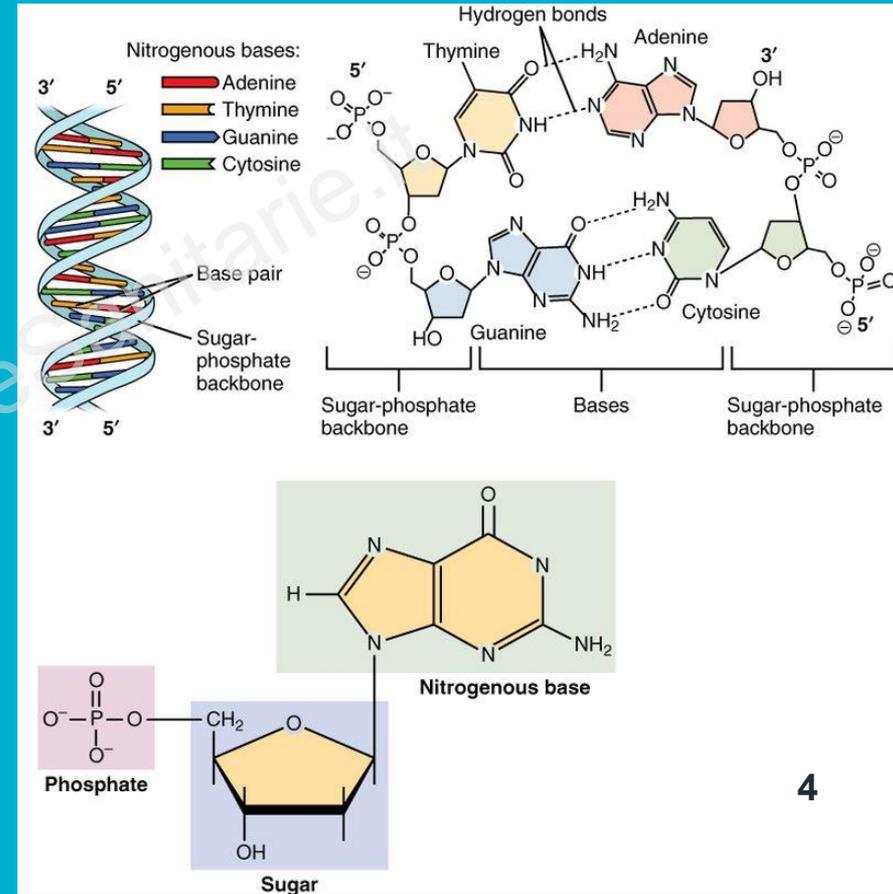
I due filamenti si avvolgono a spirale intorno ad un asse immaginario formando la classica scala a chiocciola.



NUCLEOTIDI

Nella scala a chiocciola del DNA i corrimani sono rappresentati dai due scheletri esterni zucchero-fosfato.

Mentre i gradini sono formati dalle coppie di basi azotate.





COMPLEMENTARIETÀ

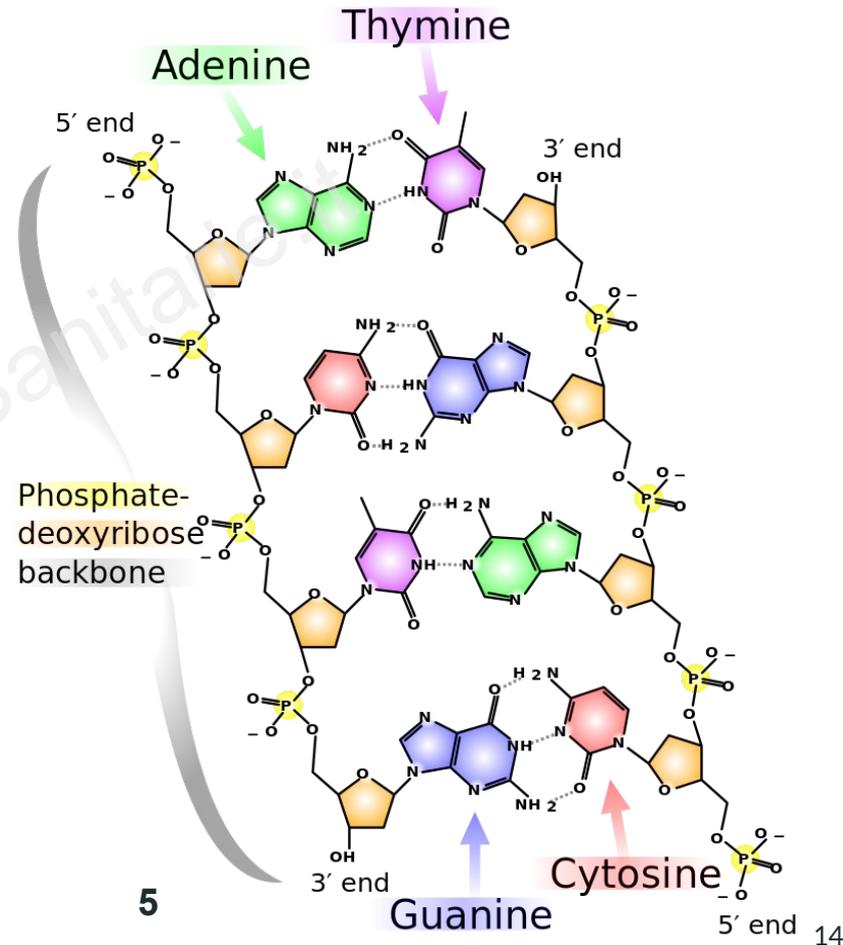
BiotechnologieSanitarie.it

COMPLEMENTARIETÀ

Lo schema presenta i due filamenti appaiati e mostra in modo chiaro che le basi azotate sono legate sempre nella stessa maniera:

- ❖ A - T
- ❖ C - G

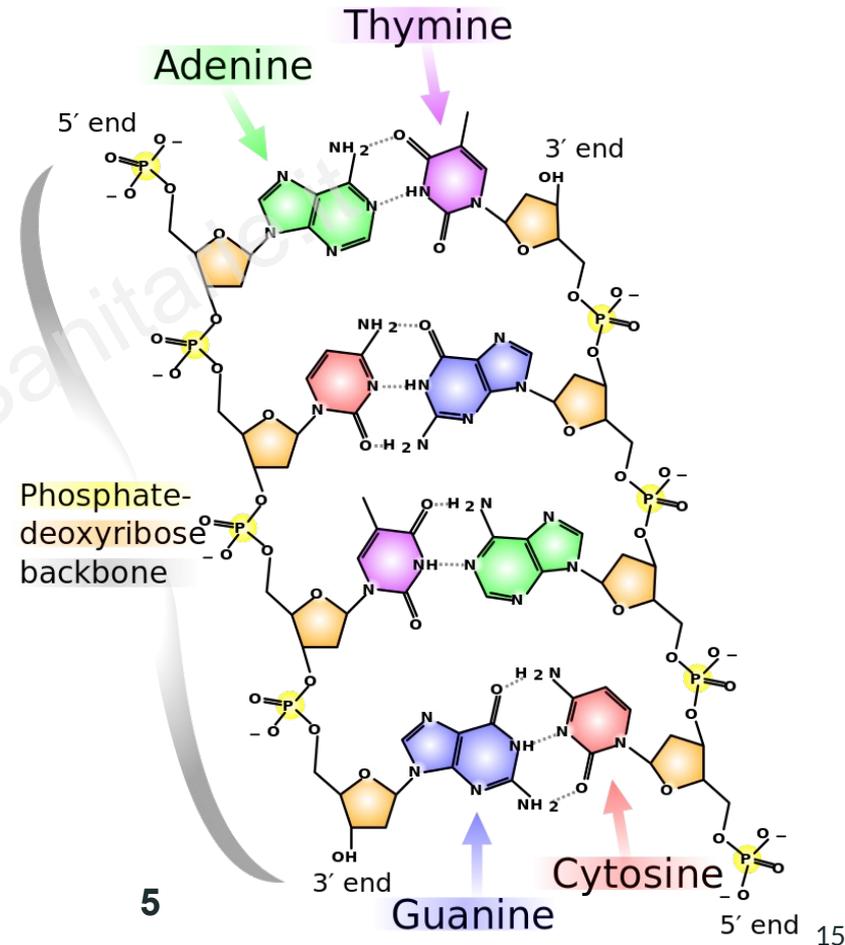
COMPLEMENTARIETÀ



COMPLEMENTARIETÀ

Adenina e timina sono unite da 2 legami idrogeno.

Guanina e citosina da tre legami idrogeno.



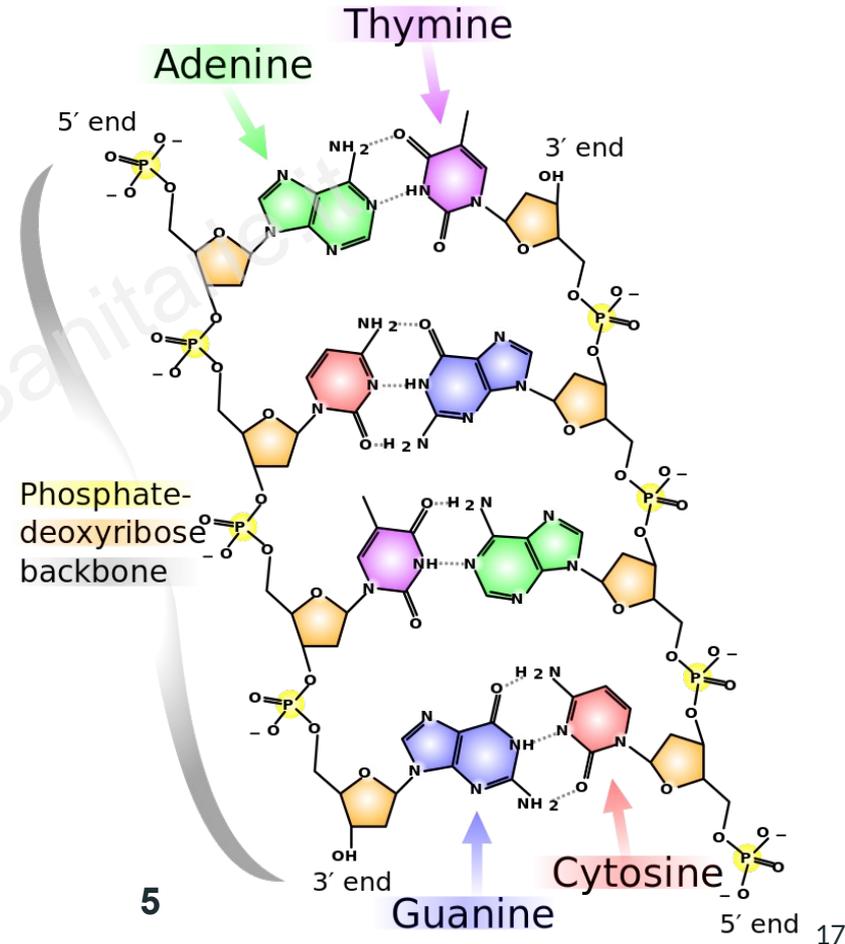


ANTIPARALLELISMO

BiotechnologieSanitarie.it

ANTIPARALLELISMO

Passiamo ora ad esaminare un altro aspetto fondamentale. Nello scheletro zucchero-fosfato che forma i corrimani della scala a chiocciola abbiamo già visto che ogni gruppo fosfato fa da ponte tra due zuccheri pentosi.

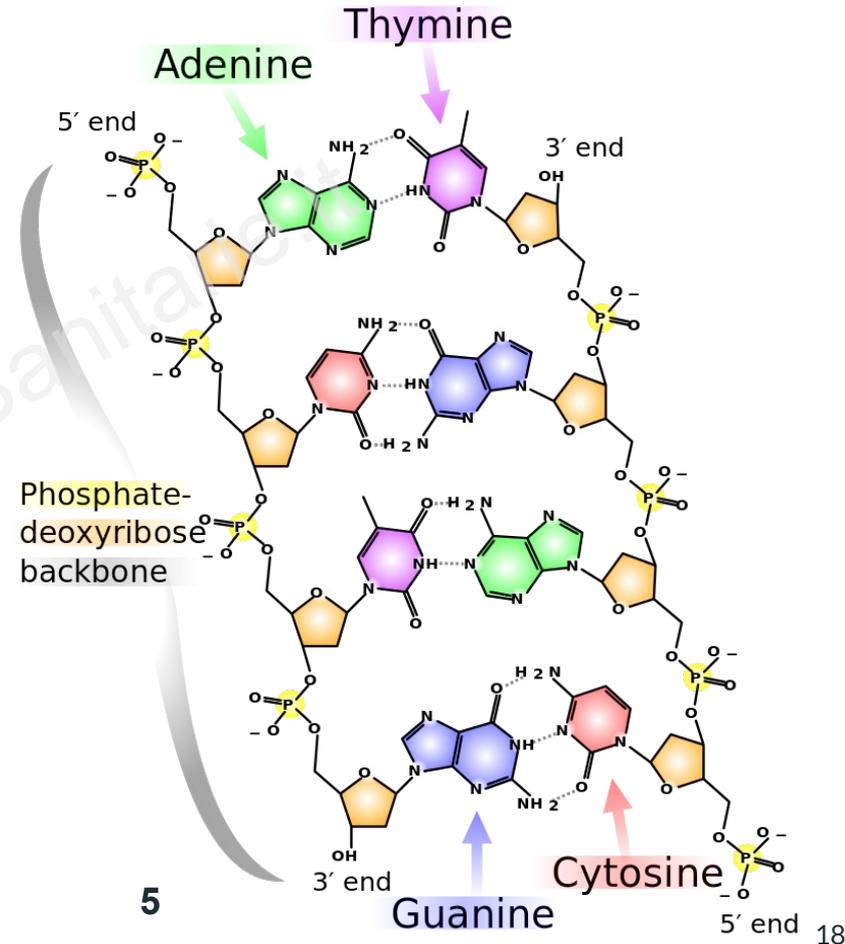


ANTIPARALLELISMO

È importante però osservare come avviene il legame.

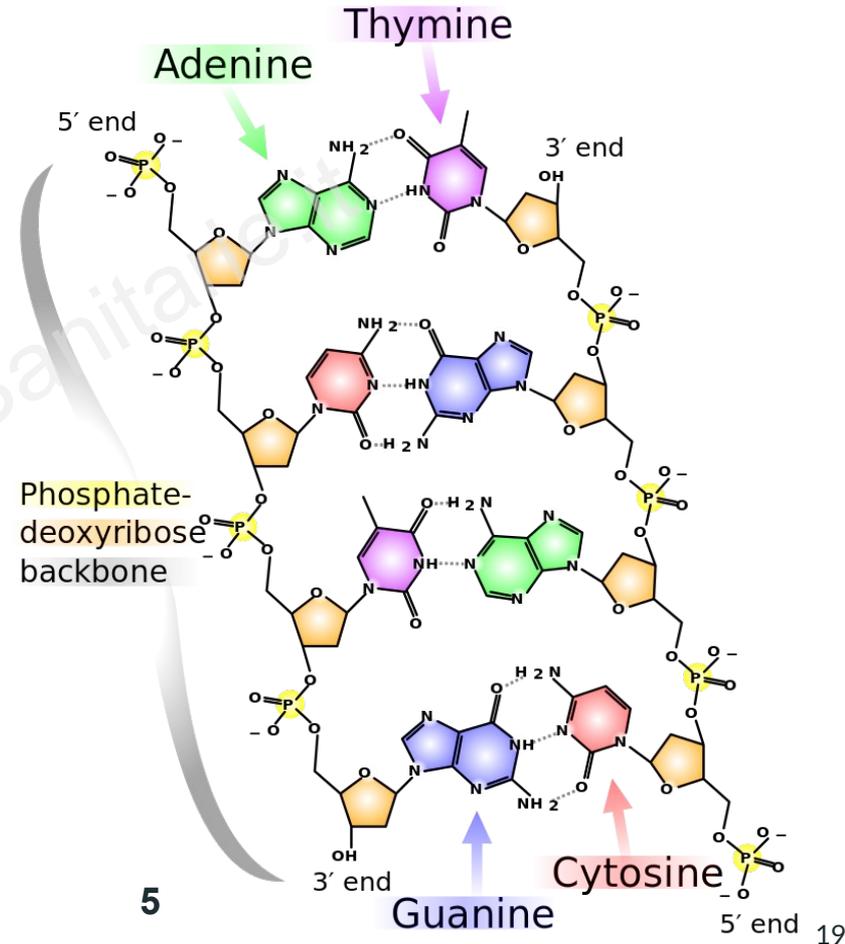
Prendiamo in considerazione lo scheletro zucchero-fosfato di sinistra e il secondo gruppo fosfato a partire dall'alto.

Questo si lega rispettivamente al terzo e al quinto carbonio dei due anelli degli zuccheri.



ANTIPARALLELISMO

Il che comporta che i legami sono asimmetrici e ogni filamento ha una direzione. Nella doppia elica la direzione dei nucleotidi di un filamento è opposta alla direzione dei nucleotidi nel filamento complementare. I filamenti sono **antiparalleli**.





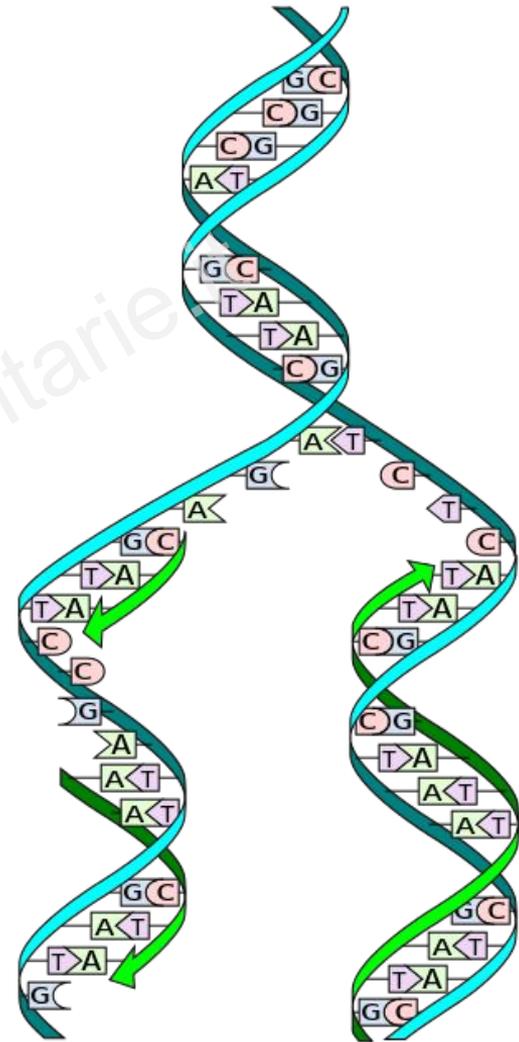
REPLICAZIONE SEMICONSERVATIVA

REPLICAZIONE

Il DNA è l'unica biomolecola in grado di autoreplicarsi.

Tale processo che porta alla formazione di due molecole identiche è fondamentale.

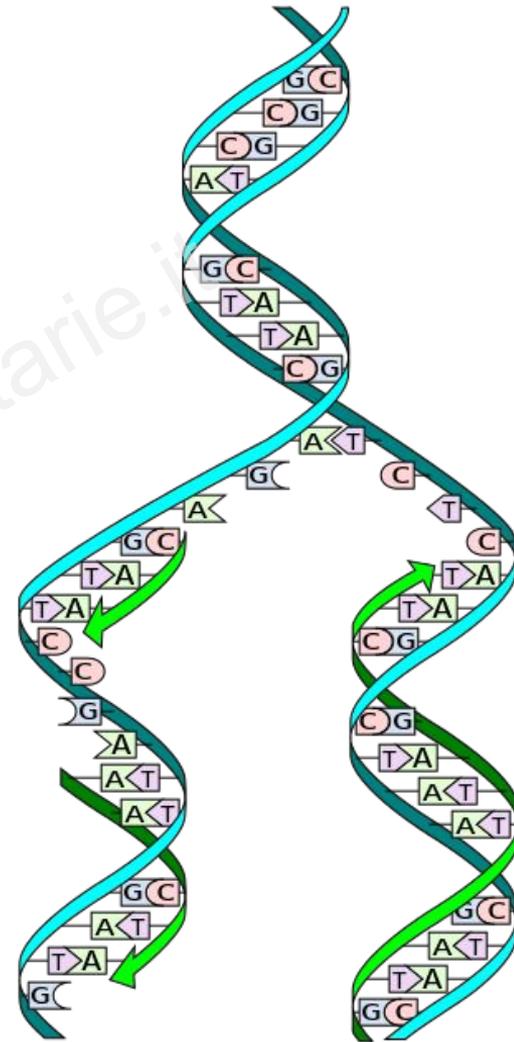
Deve avvenire prima che ogni cellula dia origine a due cellule figlie per far sì che il patrimonio genetico della cellula raddoppi e possa essere così suddiviso equamente (**eredità biologica**).



REPLICAZIONE

Il processo di replicazione porta alla separazione dei due filamenti di DNA. Ognuno diventa uno stampo su cui costruire un nuovo filamento complementare.

Le due nuove molecole saranno così formate da un vecchio e da un nuovo filamento. Da qui il nome di **replicazione semiconservativa**.



REPLICAZIONE

Il processo di replicazione però è molto più complesso e delicato di quello che può sembrare apparentemente perché richiede numerosi enzimi ed è quindi soggetto ad errori.

Per fortuna esistono meccanismi di controllo multipli che assicurano che ogni filamento neoformato sia una copia fedele di quello originario, salvo rarissime eccezioni.

REPLICAZIONE

La replicazione del DNA inizia sempre da specifiche sequenze di basi che sono particolarmente ricche di timina e adenina, basi azotate legate tra di loro solo da due legami a idrogeno. Quindi più facilmente scindibili rispetto alle tre che legano la guanina con la citosina.

Tali sequenze di basi sono chiamate **origini di replicazione** e nel genoma umano ne esistono circa 10.000.

REPLICAZIONE

Sarebbe impossibile per il DNA umano avere una sola origine di replicazione considerato che abbiamo 46 cromosomi, cioè 46 molecole di acido desossiribonucleico per un totale di 3,2 miliardi di coppie di basi azotate. Esistono quindi diverse origini di replicazione distanziate da migliaia o centinaia di migliaia di sequenze di basi azotate.

E sono distribuite nei vari cromosomi.

REPLICAZIONE

Durante la replicazione se ne attivano contemporaneamente a batterie di 20 - 80 alla volta. In caso contrario occorrerebbero 800 ore (più di 33 giorni) per duplicare i nostri cromosomi.

Il che sarebbe in contraddizione con quanto sappiamo sul rinnovamento continuo dell'epidermide, dei globuli rossi o delle cellule epiteliali del nostro intestino che vengono sostituite in 5 giorni.

REPLICAZIONE

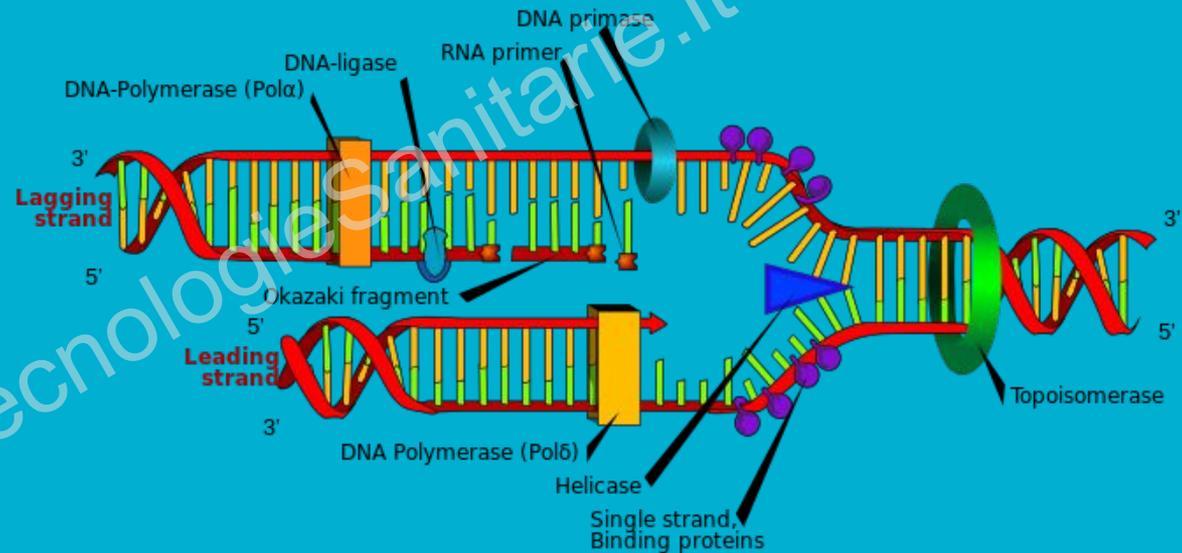
Vediamo ora l'intero processo seguendo le azioni dei singoli enzimi. Partiamo con la cellula eucariote.

Prima di tutto va ulteriormente ricordato che la replicazione del DNA deve essere completata prima che si verifichi la divisione cellulare (fase S del ciclo cellulare).

La prima azione è l'attivazione delle origini di replicazione che avviene grazie a proteine specifiche.

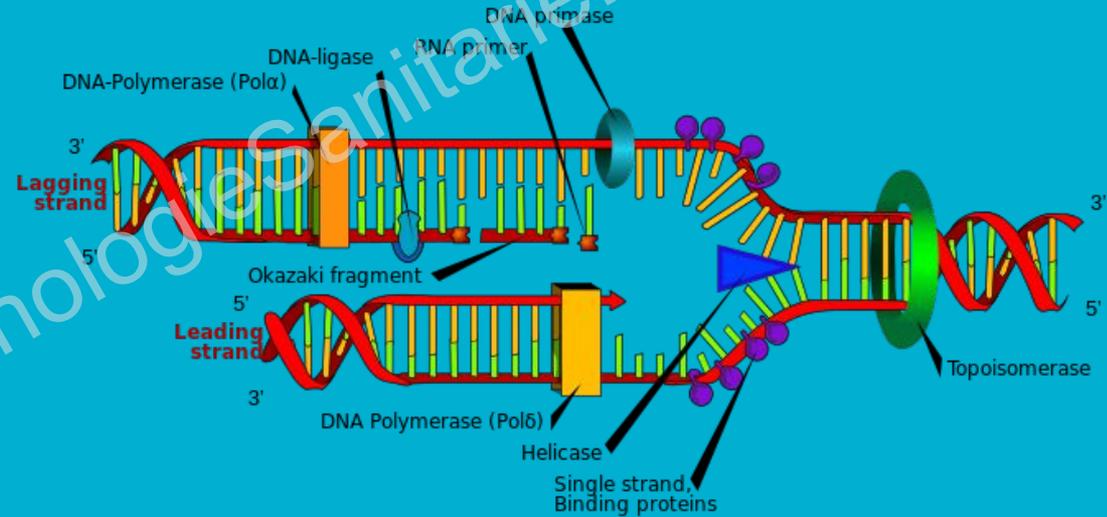
REPLICAZIONE

A questo punto
interviene l'enzima
topoisomerasi
(anello verde a
destra del disegno)
che ha il compito di
srotolare il DNA.



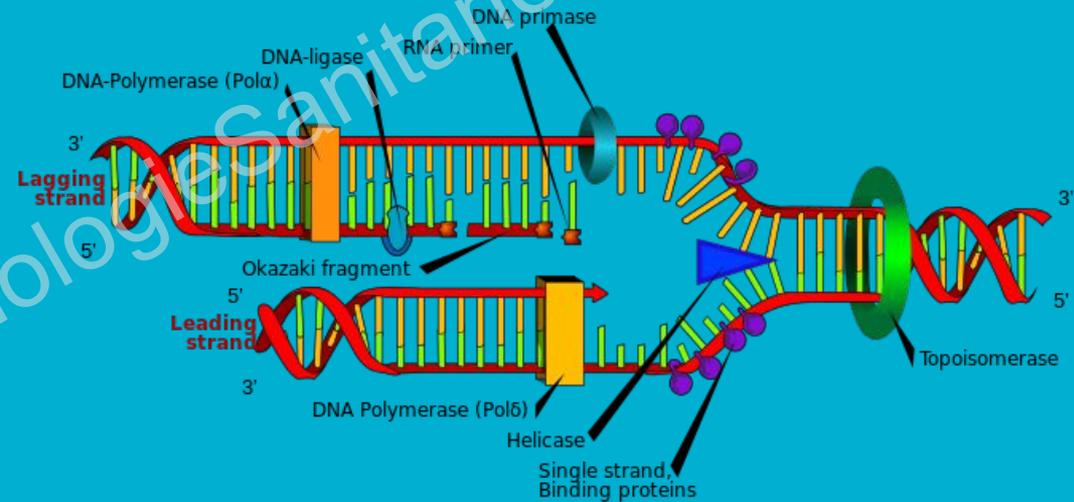
REPLICAZIONE

L'enzima **elicasi** (triangolo blu) scinde i legami idrogeno tra basi azotate e dà origine alla **forcella di replicazione** dove le due eliche si separano.



REPLICAZIONE

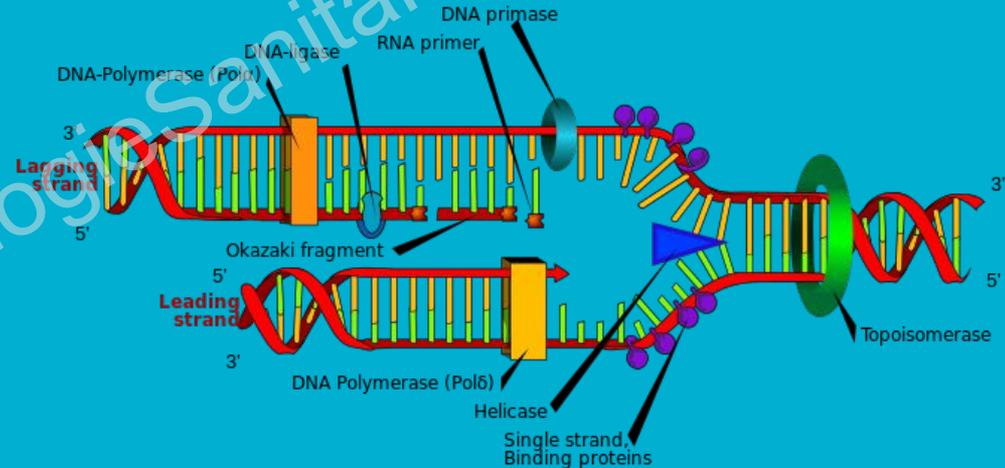
Il compito successivo è la sintesi dei nuovi filamenti che avviene ad opera della **DNA polimerasi** (rettangoli gialli sulla sinistra).



REPLICAZIONE

Ci sono però alcuni problemi:

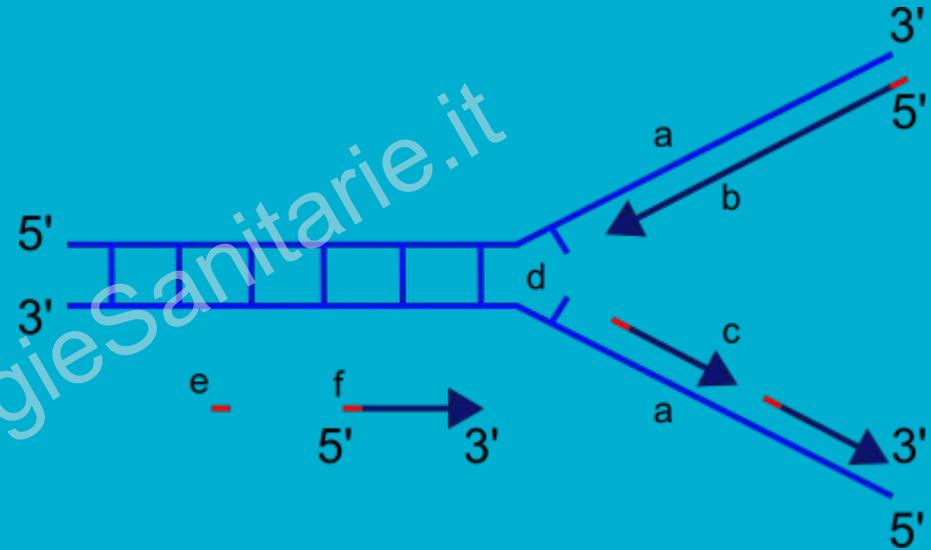
- ❑ i due filamenti del DNA sono antiparalleli, cioè con orientamento diverso
- ❑ la DNA polimerasi lavora solo in direzione 5' - 3'
- ❑ la DNA polimerasi è in grado di allungare un filamento di DNA ma non di iniziarne la sintesi



REPLICAZIONE

Tutti i problemi vengono risolti nei seguenti modi.

Per avviare l'attività della DNA polimerasi vengono sintetizzati dei corti segmenti di RNA monocatenario (**primer**) ben visibili nel disegno.



Legenda

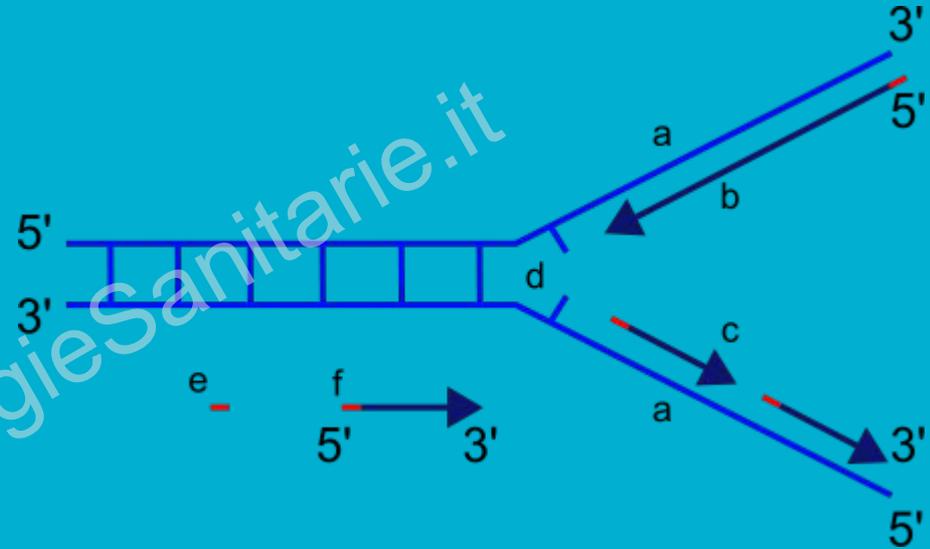
- a - filamento stampo
- b - filamento leader
- c - filamento ritardato
- d - forcella di replicazione
- e - primer
- f - frammenti di Okazaki

REPLICAZIONE

Ovviamente il filamento stampo superiore facilita l'azione della DNA polimerasi.

Quindi questo neo filamento si accrescerà nella stessa direzione dell'avanzamento della forcella. Sarà il

filamento veloce o leader.

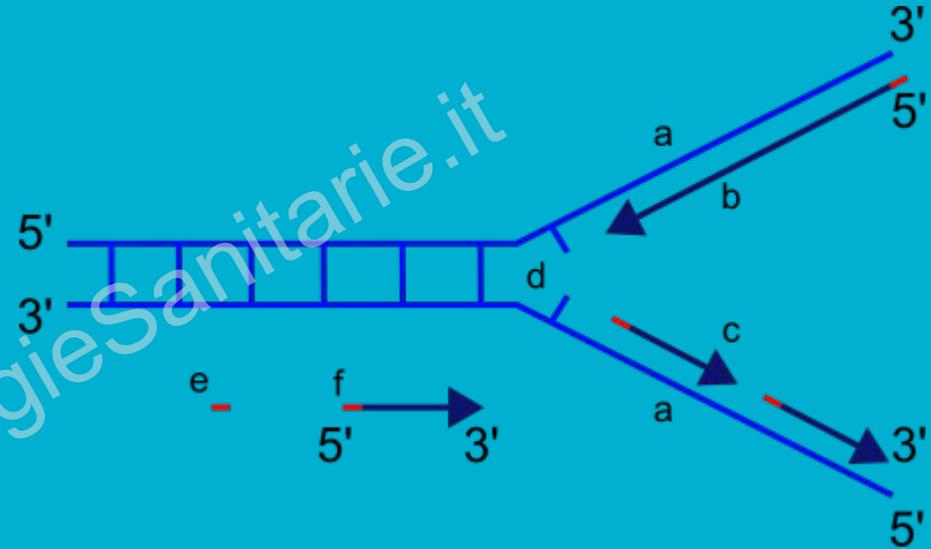


Legenda

- a - filamento stampo
- b - filamento leader
- c - filamento ritardato
- d - forcella di replicazione
- e - primer
- f - frammenti di Okazaki

REPLICAZIONE

Diversa la situazione per lo stampo inferiore. La direzione di allungamento del neo filamento è opposta a quella della forcella, per cui la DNA polimerasi deve procedere a ritroso allontanandosi progressivamente da questa.

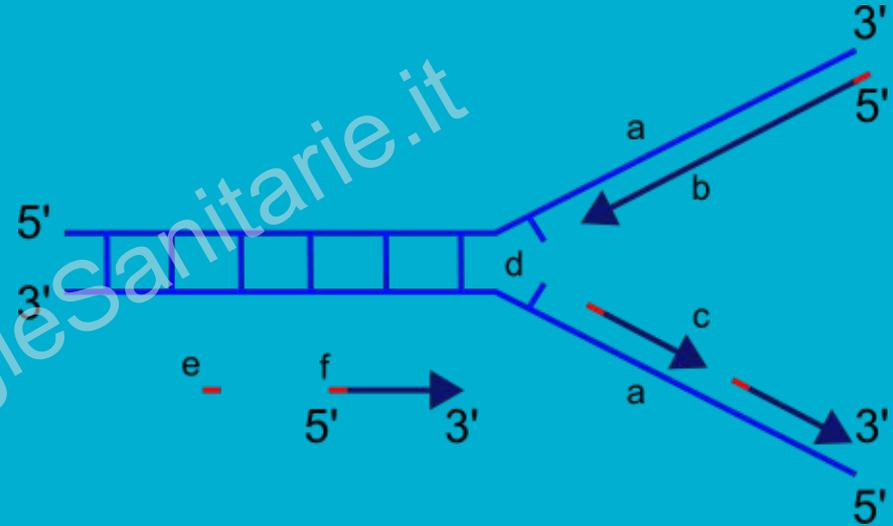


Legenda

- a - filamento stampo
- b - filamento leader
- c - filamento ritardato
- d - forcella di replicazione
- e - primer
- f - frammenti di Okazaki

REPLICAZIONE

Per ovviare a questo problema la sintesi del neo filamento (**filamento ritardato o lento**) avviene in segmenti corti e separati (**frammenti di Okazaki**). Ognuno di questi deve essere preceduto da un primer. La sintesi è quindi discontinua.

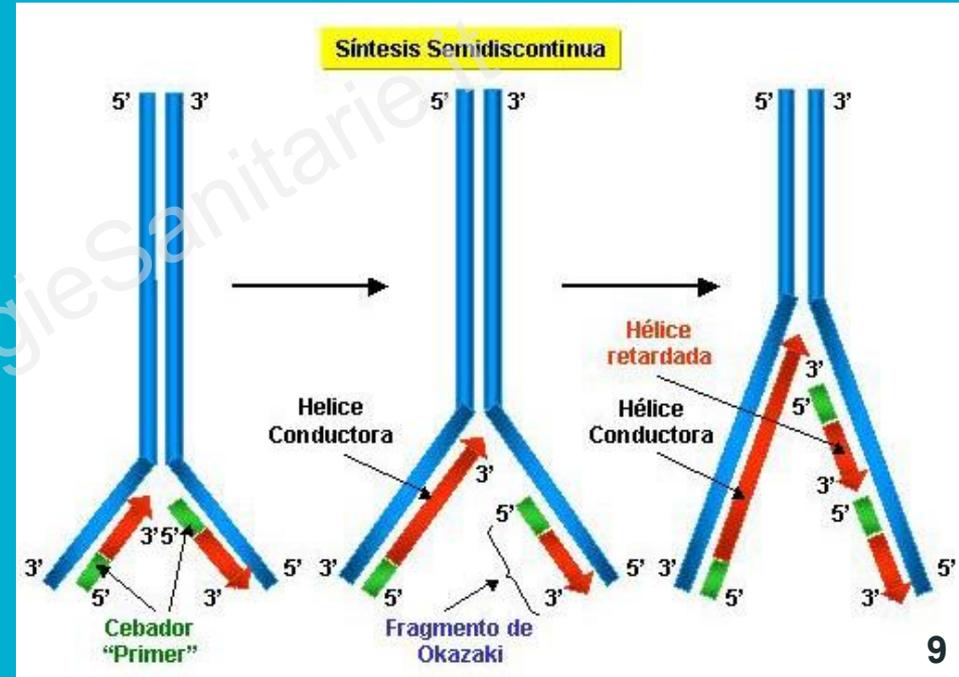


Legenda

- a - filamento stampo
- b - filamento leader
- c - filamento ritardato
- d - forcella di replicazione
- e - primer
- f - frammenti di Okazaki

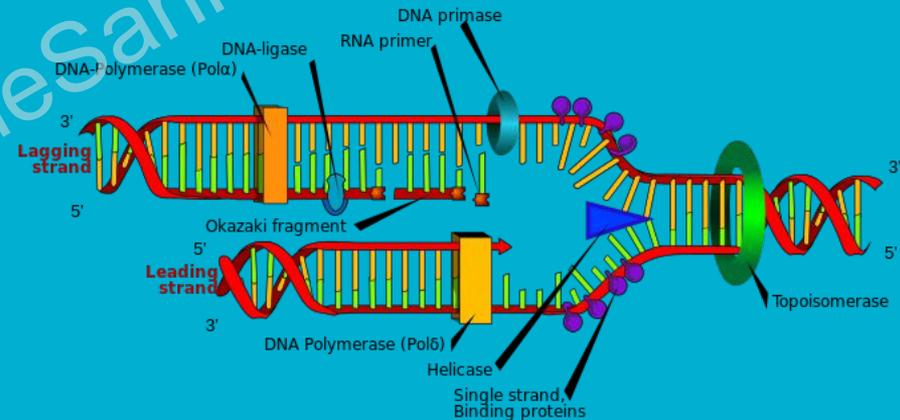
REPLICAZIONE

Lo schema, anche se in lingua non italiana, evidenzia molto bene l'andamento della sintesi del filamento veloce e di quello lento con la successiva produzione dei frammenti di Okazaki e quindi discontinuo.



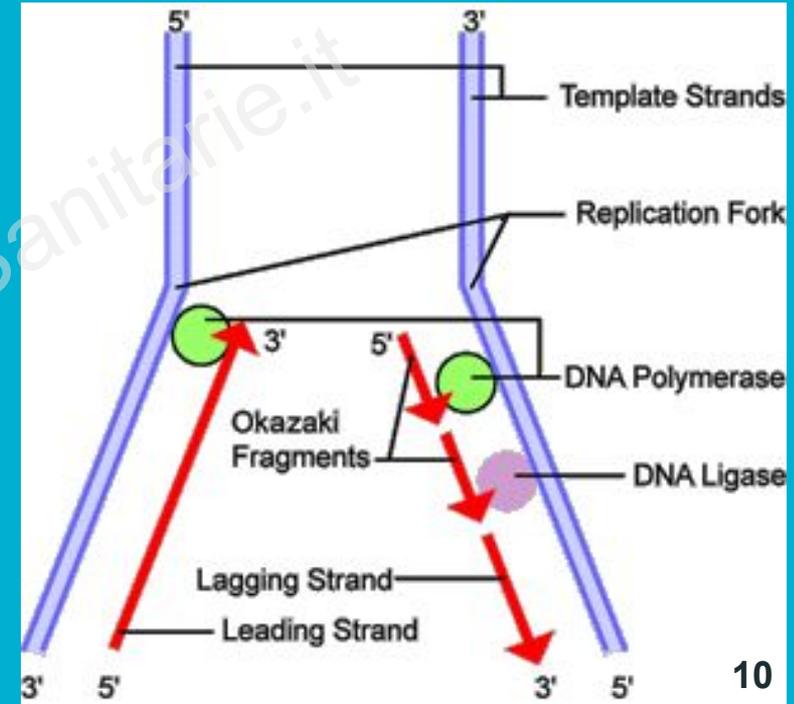
REPLICAZIONE

Ritorniamo alla immagine di partenza. Alla fine ci vorrà l'intervento di una **ligasi**, cioè di un enzima in grado di legare tra di loro tutti questi frammenti per ottenere, dal filamento lento, una struttura continua, del tutto complementare allo stampo. Anche i primer verranno sostituiti da DNA.



REPLICAZIONE

Bisogna tenere conto di un'altra difficoltà per il filamento lento o ritardato. Una volta eliminato l'ultimo primer, non è più possibile rimpiazzarlo con il DNA perché non c'è più una estremità 3' libera da allungare.



REPLICAZIONE

Questa significa che ad ogni replicazione ogni cromosoma, che è formato da DNA, presenta ad una estremità una breve sequenza di filamento singolo, non appaiato. Questo viene poi eliminato insieme ad un altro breve tratto di DNA.

Quindi i cromosomi ad ogni processo di replicazione si accorciano.

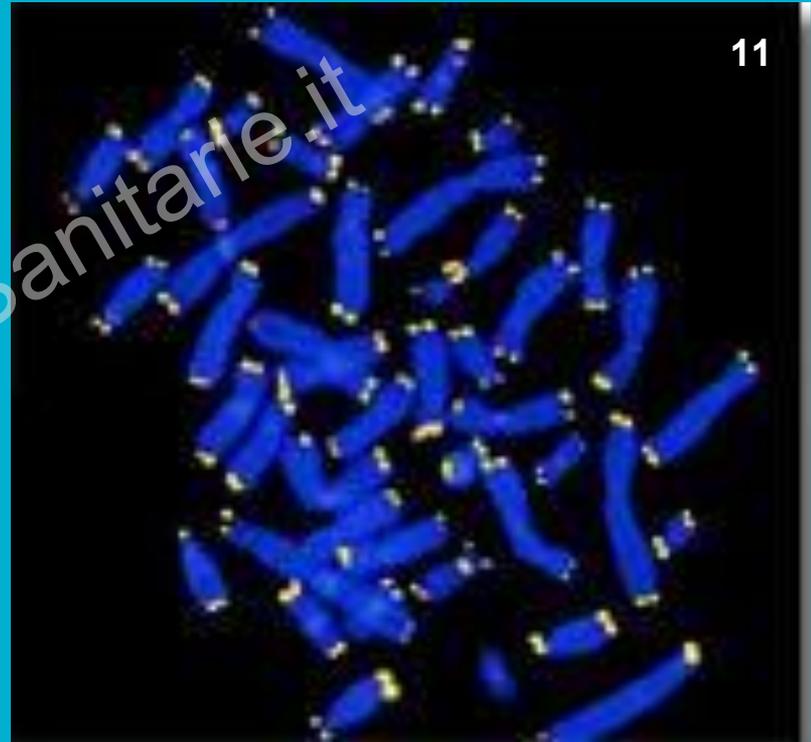
Questo fenomeno potrebbe essere molto pericoloso perché rischieremmo di perdere, ad ogni replicazione, informazioni genetiche preziose.

REPLICAZIONE

In realtà la regione terminale del cromosoma è formata da DNA altamente ripetuto.

Nei vertebrati questa sequenza è TTAGGG e negli umani è ripetuta 2500 volte.

Queste regioni sono chiamate **telomeri**.



Telomeri (in giallo) alle estremità dei cromosomi. Tecnica FISH.

REPLICAZIONE

Il progressivo accorciamento dei cromosomi è stato associato all'invecchiamento per la perdita progressiva della capacità di replicazione da parte di alcuni studiosi.

L'attenzione di altri è invece concentrata sulla scoperta che le cellule staminali ematopoietiche del midollo osseo sarebbero in grado di ripristinare le sequenze perse grazie ad un enzima, la **telomerasi**. In questo modo avrebbero mantenuto la capacità di moltiplicarsi visto che la produzione degli elementi cellulari del sangue è continua.

REPLICAZIONE

Anche le cellule del cancro hanno la telomerasi mentre è assente nelle cellule somatiche.

Questi studi potrebbero aprire prospettive interessanti sul cancro.

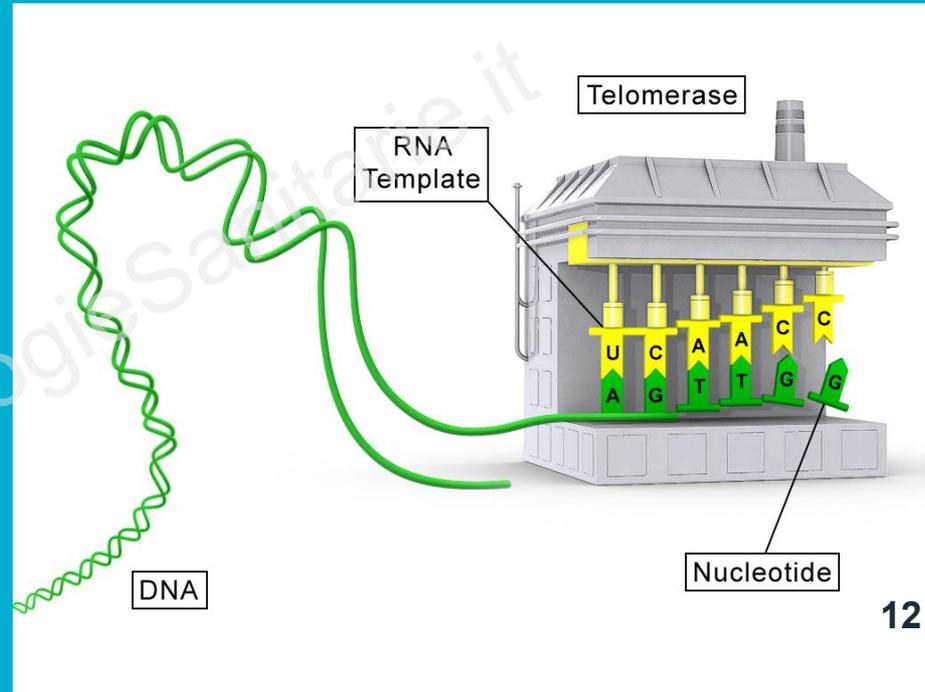
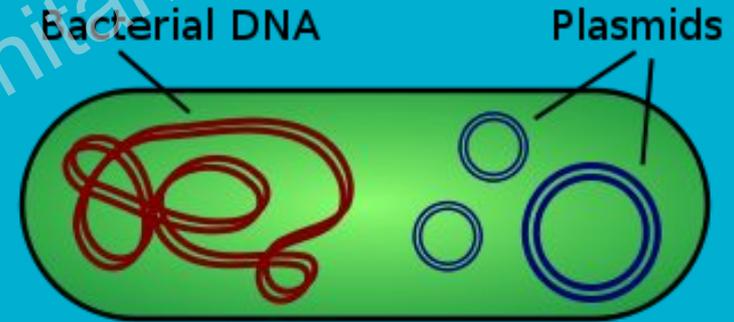


Diagramma che illustra come agisce la telomerasi

REPLICAZIONE

A questo punto, prima di concludere il discorso sulla replicazione è necessario verificare se esistono e quali sono le differenze nella cellula procariote. Intanto nei procarioti c'è un unico cromosoma circolare. Ma il DNA può essere presente anche in una o più molecole circolari più piccole dette plasmidi.

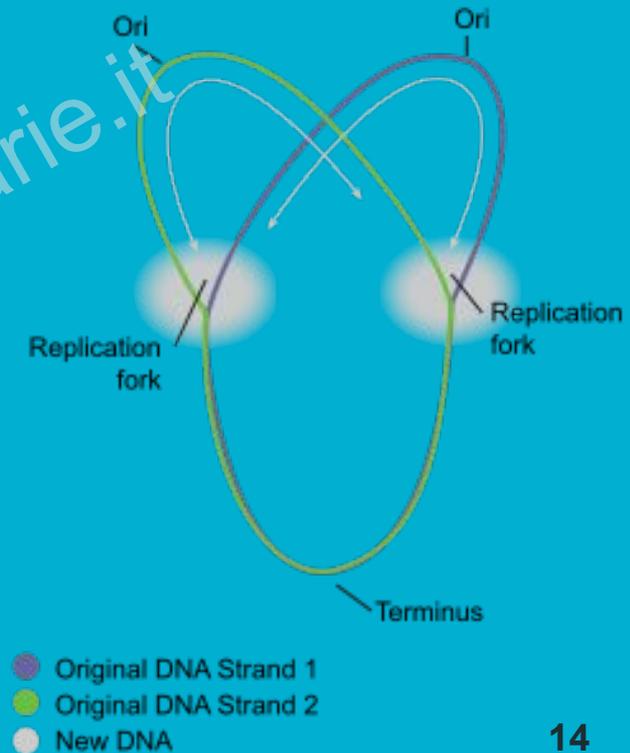


REPLICAZIONE

Anche il cromosoma circolare della cellula procariote ha un'origine di replicazione (Ori) che viene attivato da particolari proteine.

L'altra differenza è la presenza di due forcelle di replicazione.

Il processo di replicazione è bidirezionale. Le due forcelle si incontrano poi nel punto opposto ad Ori (Terminus) generando le nuove molecole.



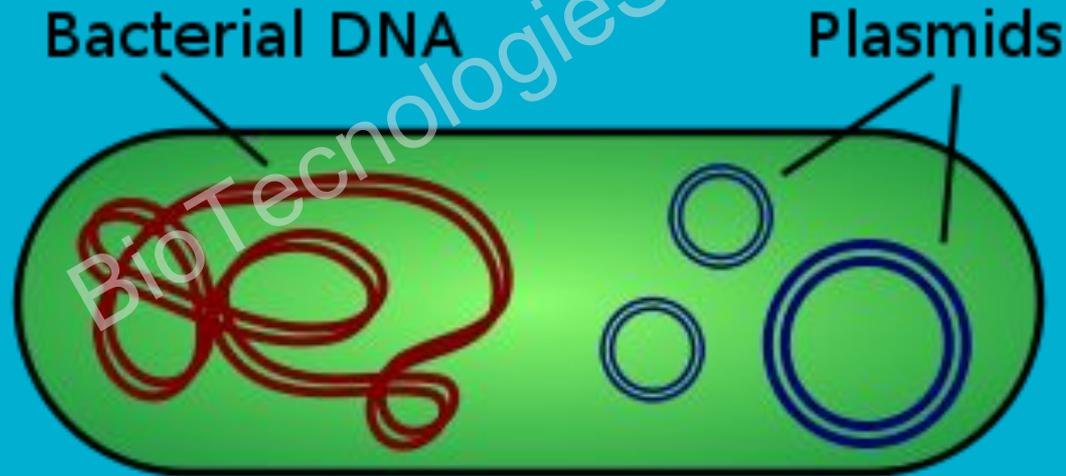


DNA E CELLULE

BiotechnologieSanitarie.it

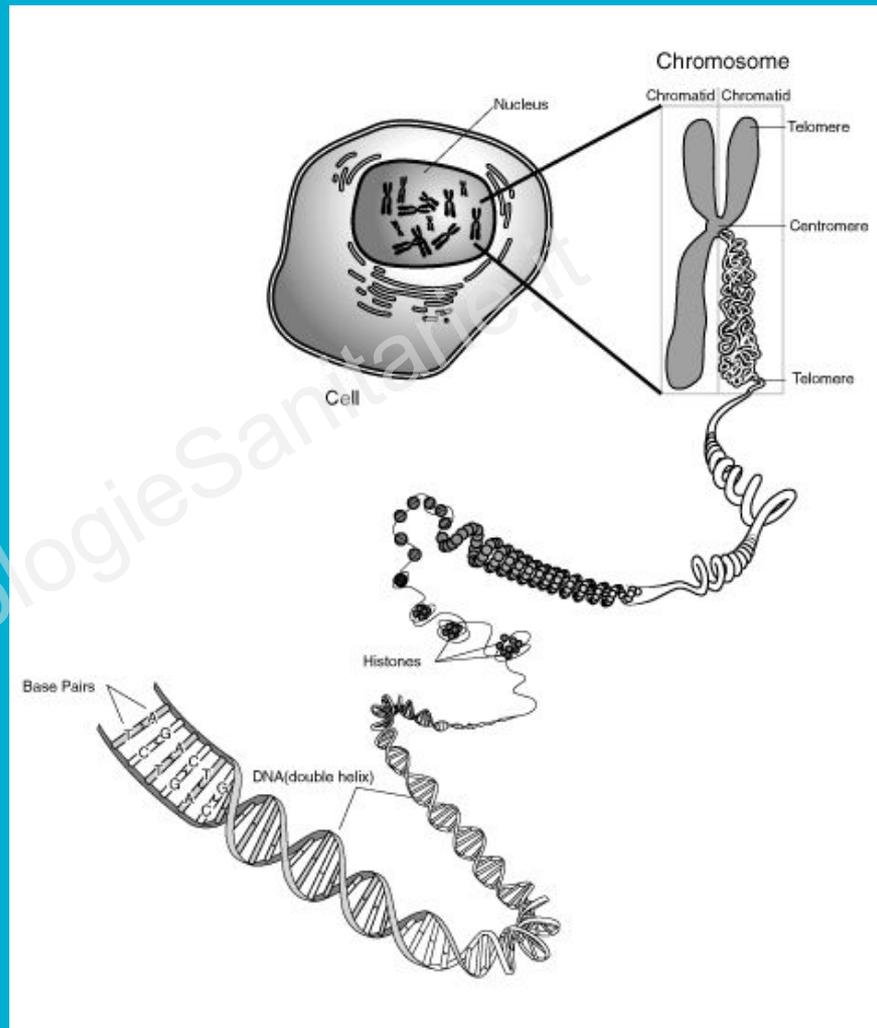
DNA E CELLULE

Il DNA è presente nelle **cellule procariote** sia come cromosoma, unico e circolare, sia come molecole circolari che si possono replicare in modo autonomo, i plasmidi.



DNA E CELLULE

Nelle **cellule eucariote** il DNA è presente nel nucleo dove forma insieme ad altre molecole, a seconda del momento del ciclo cellulare, la euromatina attiva, la eterocromatina silente o i cromosomi.



DNA E CELLULE

Nelle **cellule eucariote** il DNA è presente anche nei mitocondri (nel disegno sono individuabili con il numero 9) dove è esclusivamente di origine femminile se parliamo di specie con i due sessi differenziati.



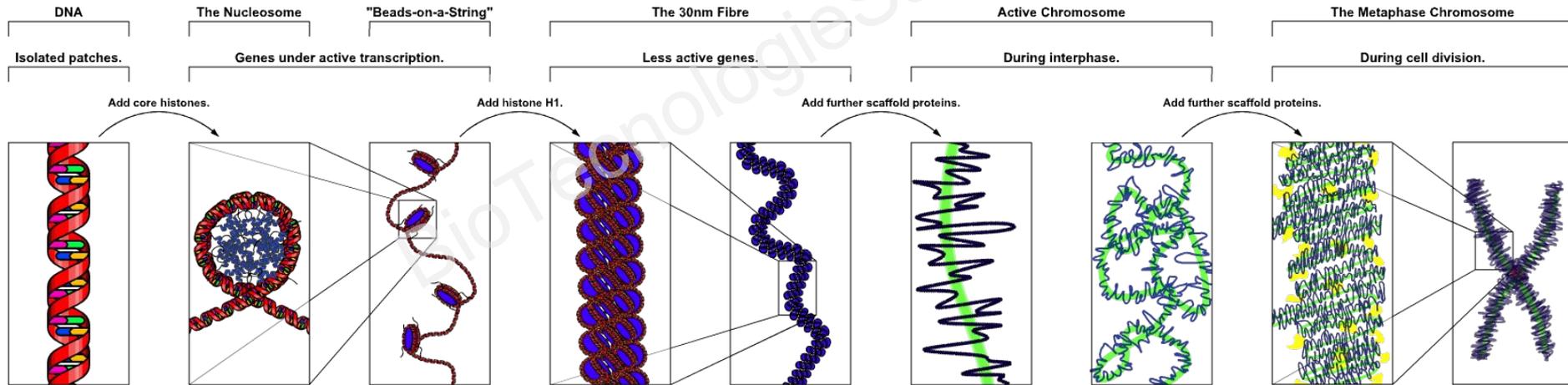


CROMATINA

BiotechnologieSanitarie.it

CROMATINA

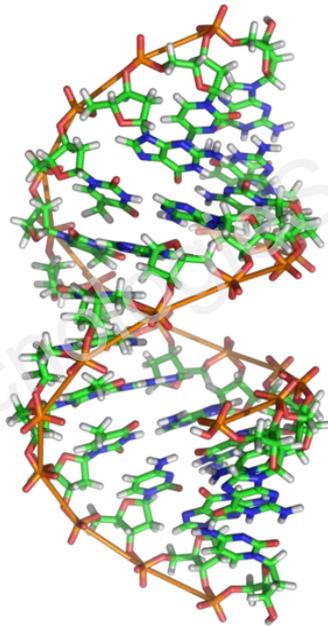
Il DNA si può trovare in varie forme nelle cellule eucariote. A sinistra lo vediamo isolato, non associato a proteine.



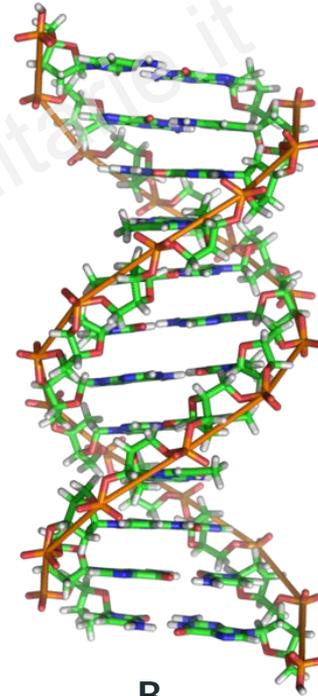
CROMATINA

In effetti il DNA si può trovare in varie **conformazioni** ma nei sistemi biologici è stato osservato solo nelle conformazioni A, B e Z.

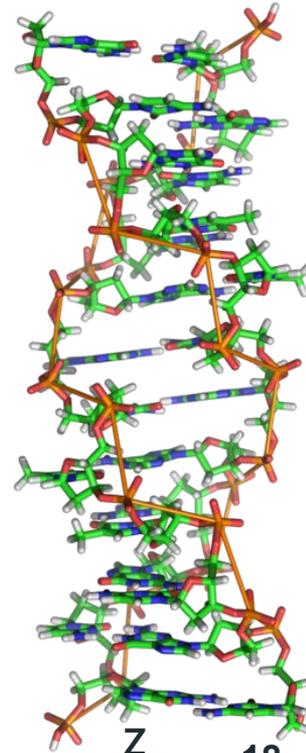
In condizioni standard la più frequente è la B, quella che siamo abituati a vedere.



A



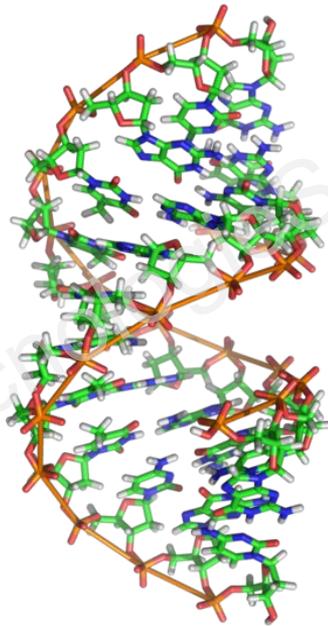
B



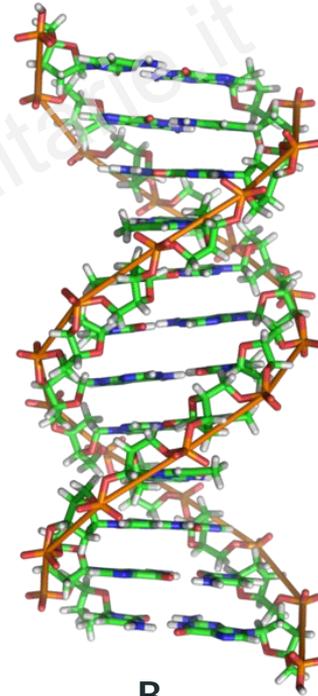
Z

CROMATINA

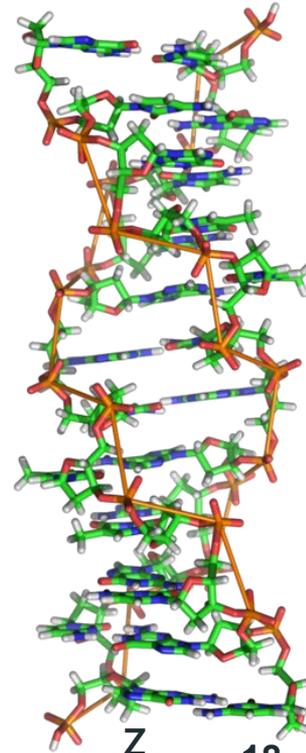
La conformazione A è una spirale destrorsa, come la B, ma piuttosto ampia. È tipica di situazioni particolari; ad esempio della disidratazione del DNA.



A



B

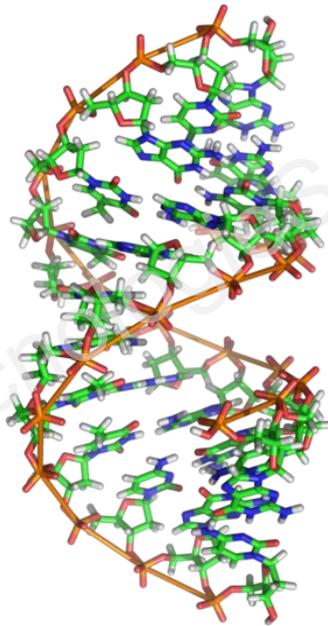


Z

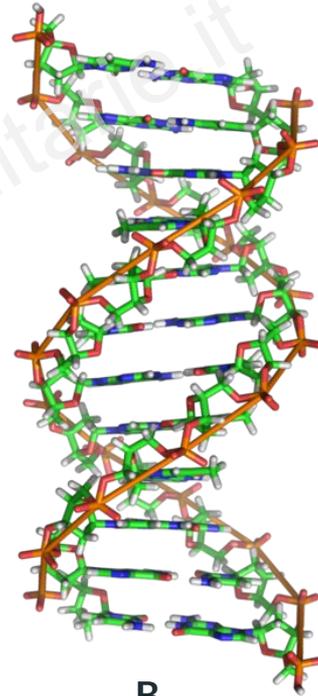
18

CROMATINA

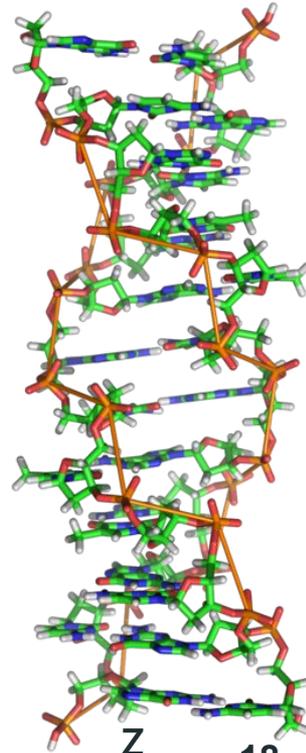
La conformazione Z, invece, è una spirale sinistrorsa che si presenta quando il DNA subisce metilazione o altre modificazioni chimiche. Ha un caratteristico andamento a zig-zag.



A



B

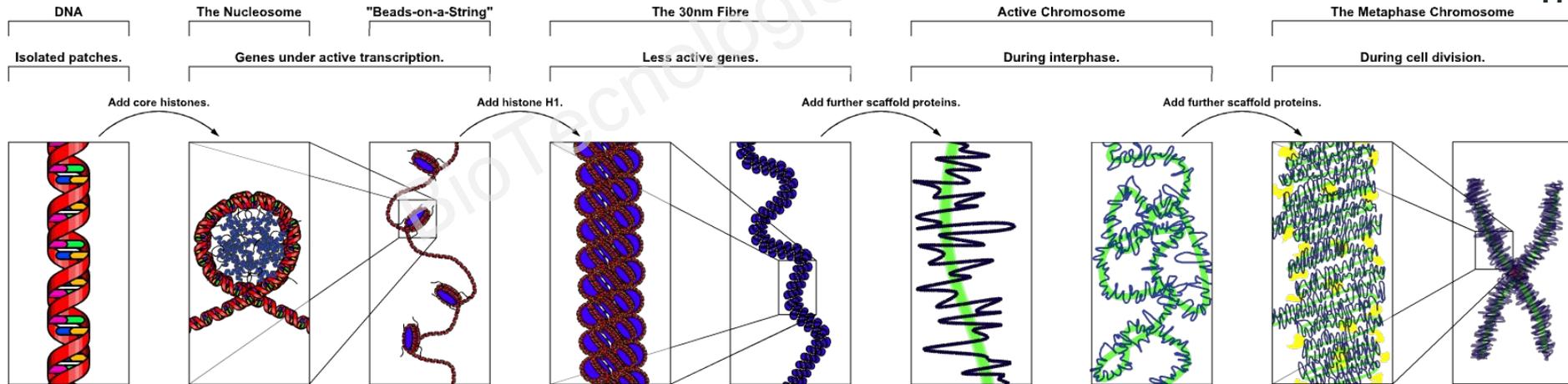


Z

CROMATINA

Torniamo alla nostra immagine iniziale. La seconda e la terza immagine, a sinistra, mostrano il DNA associato a proteine chiamate istoni. Otto istoni intorno a cui si avvolge il DNA formano un nucleosoma. Vediamolo nei dettagli.

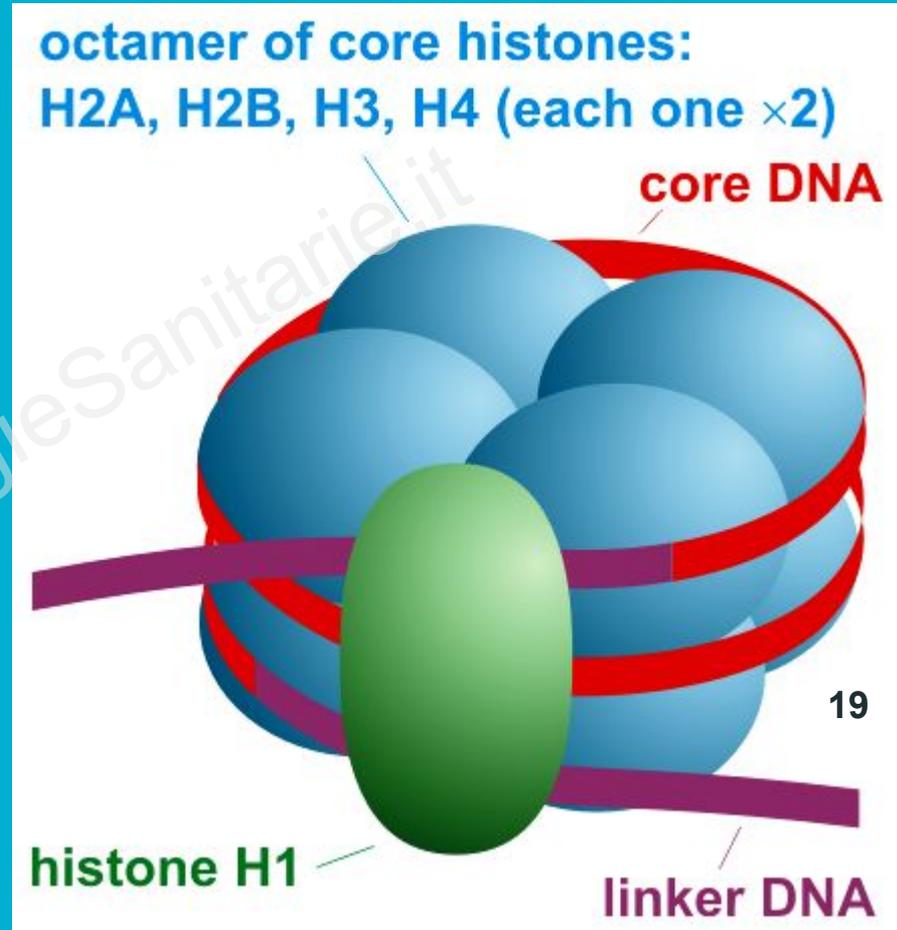
17



CROMATINA

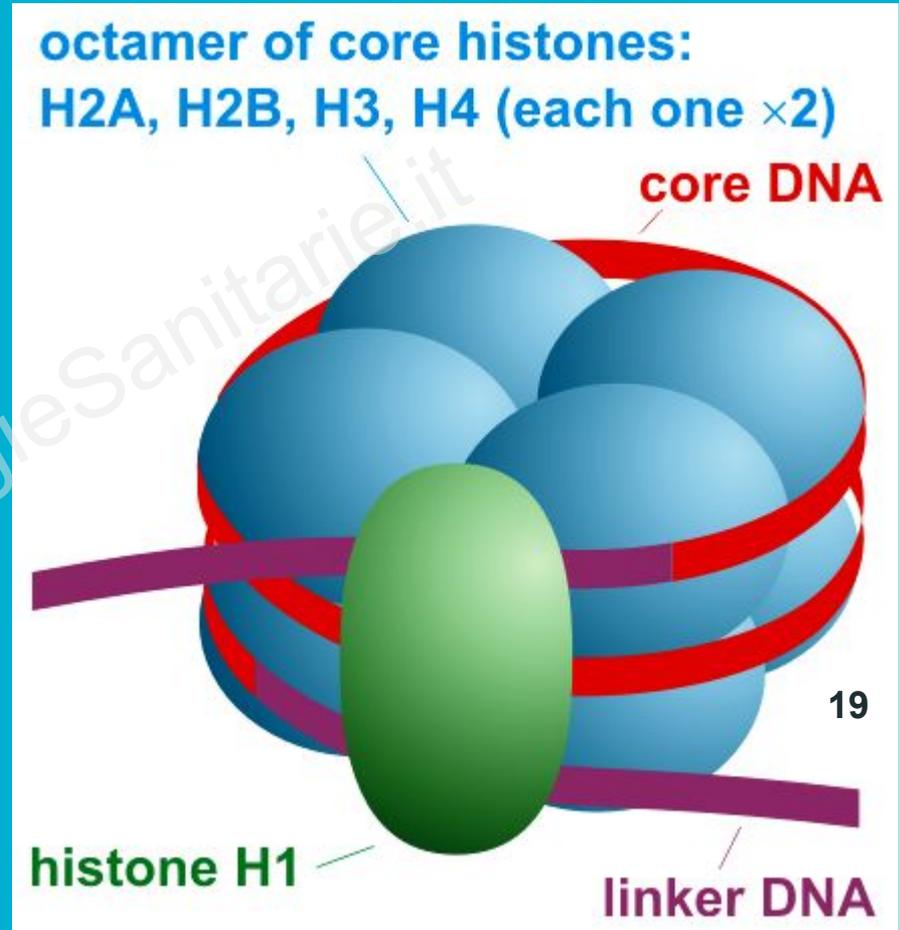
Nell'immagine lo schema di un **nucleosoma** che potremmo definire come l'unità base di impacchettamento del DNA.

Otto istoni si raggruppano in un ottamero intorno al quale il DNA si avvolge in modo sinistrorso per 1,67 volte.



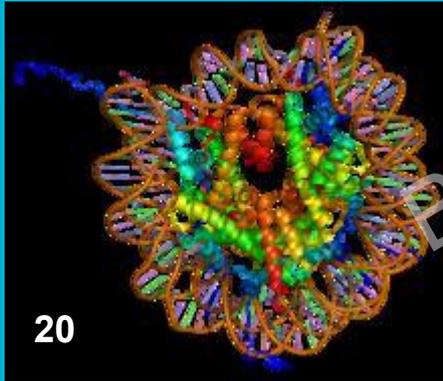
CROMATINA

Il DNA che si avvolge intorno all'ottamero istonico è lungo 200 pb. Di queste solo 150 sono quelle che prendono contatto con gli istoni del core. Le altre 50, suddivise in due gruppi da 25 per parte, si collegano all'istone H1 formando il DNA linker (in viola nell'immagine).



CROMATINA

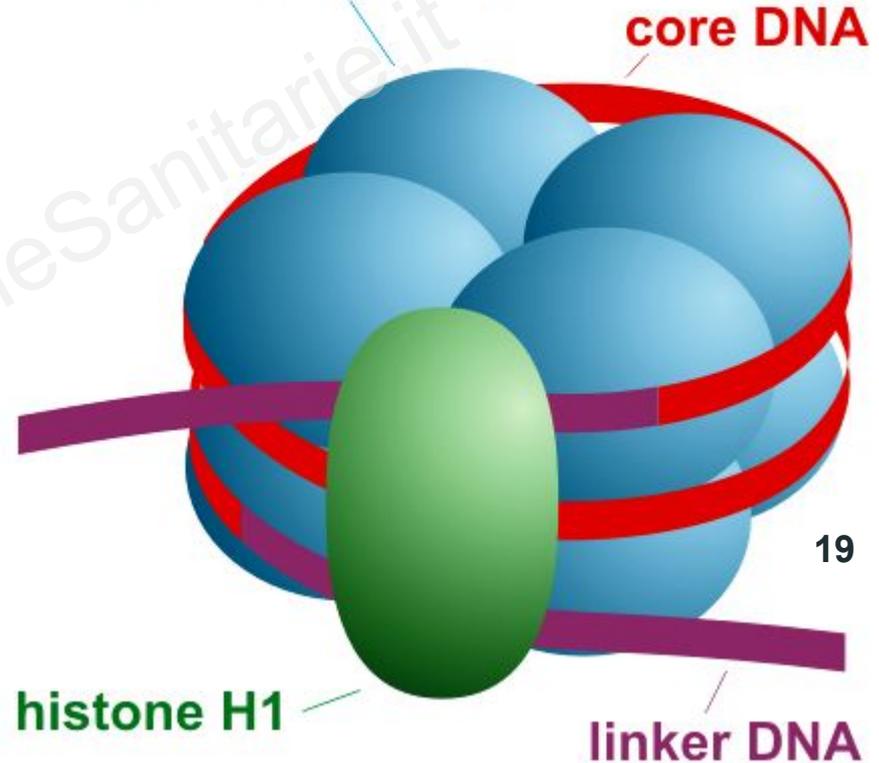
Il DNA linker prende questo nome perché consente a due nucleosomi adiacenti di collegarsi.



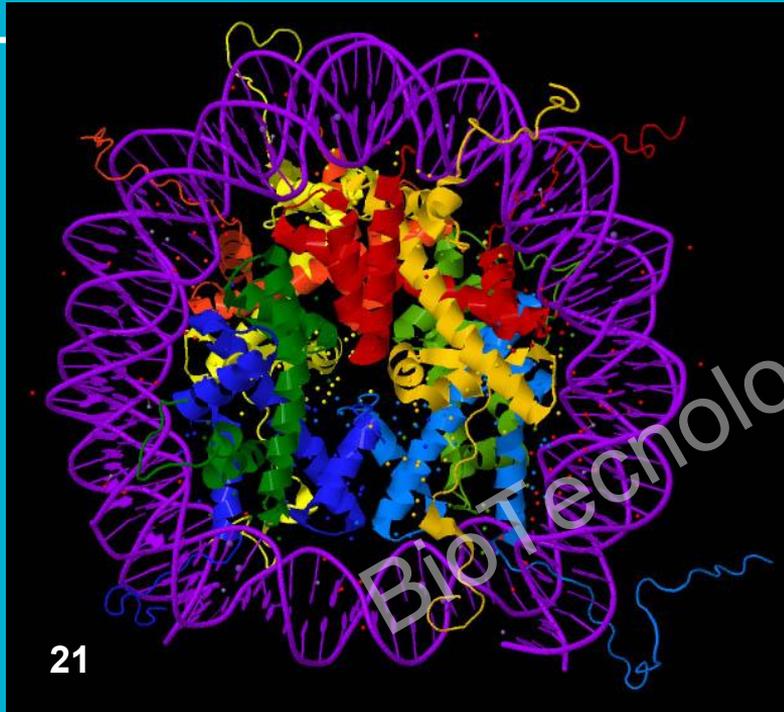
Nucleosoma in sezione trasversale con gli istoni al centro e il DNA avvolto all'esterno del core

20

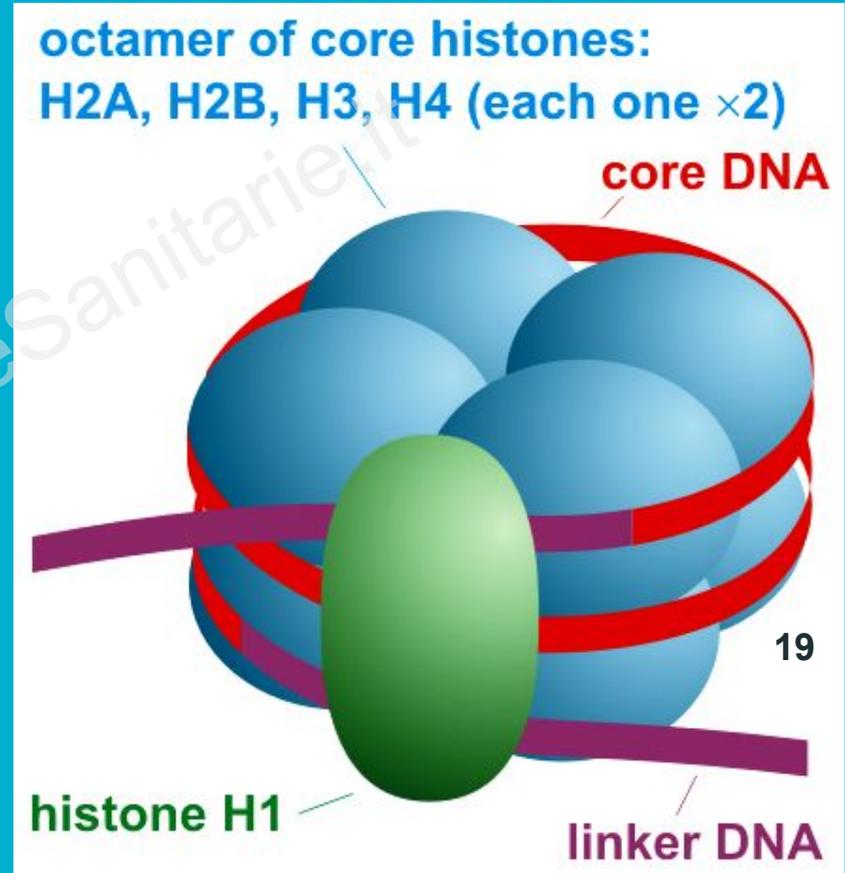
octamer of core histones:
H2A, H2B, H3, H4 (each one ×2)



CROMATINA



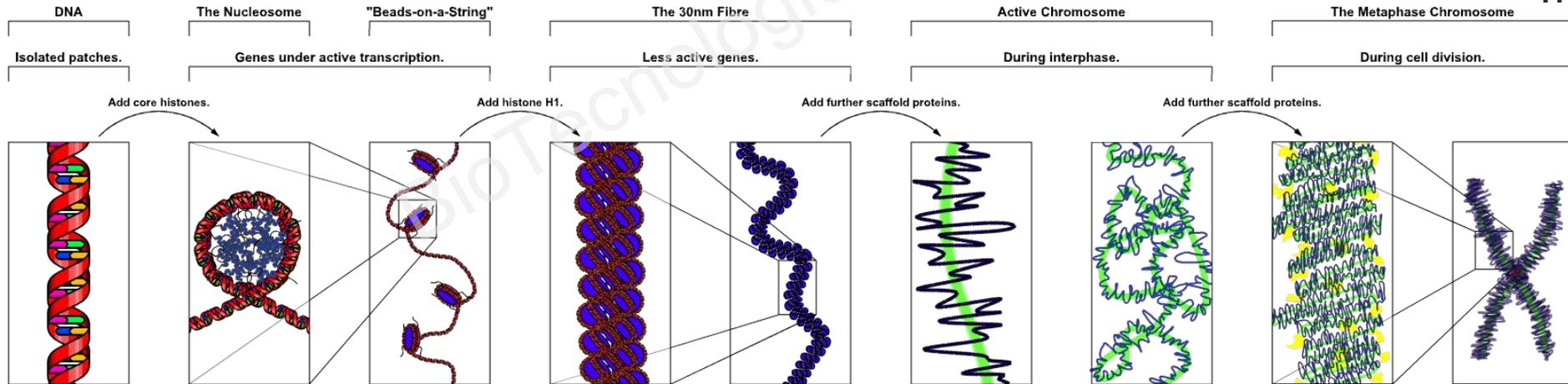
Altra bellissima immagine di nucleosoma in sezione trasversale con gli istoni al centro e il DNA avvolto all'esterno del core



CROMATINA

Quindi quando i nucleosomi si collegano formando la classica struttura "perle su un filo" o "beads on a string" (terza figura da sinistra) siamo al primo livello di compattamento del DNA. Lo spessore è di 10 nm. I geni possono essere trascritti.

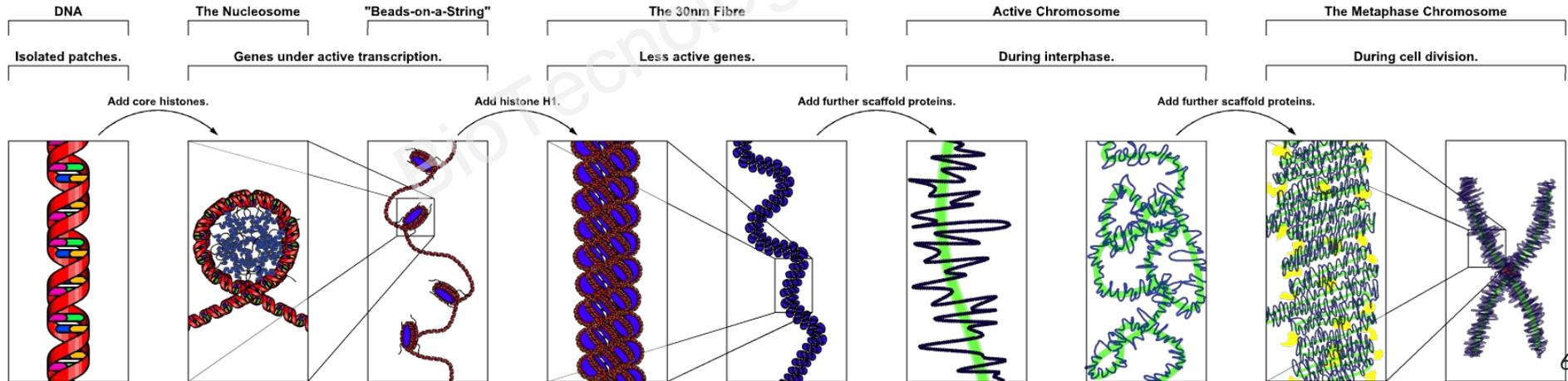
17



CROMATINA

La presenza dell'istone H1, più grande rispetto agli istoni che formano l'ottamero) e i suoi rapporti con il DNA linker consentono un ripiegamento solenoide e il passaggio al secondo livello di compattamento. Spessore a 30 nm. Diminuisce la possibilità di trascrizione. 4^a e 5^a immagine da sinistra.

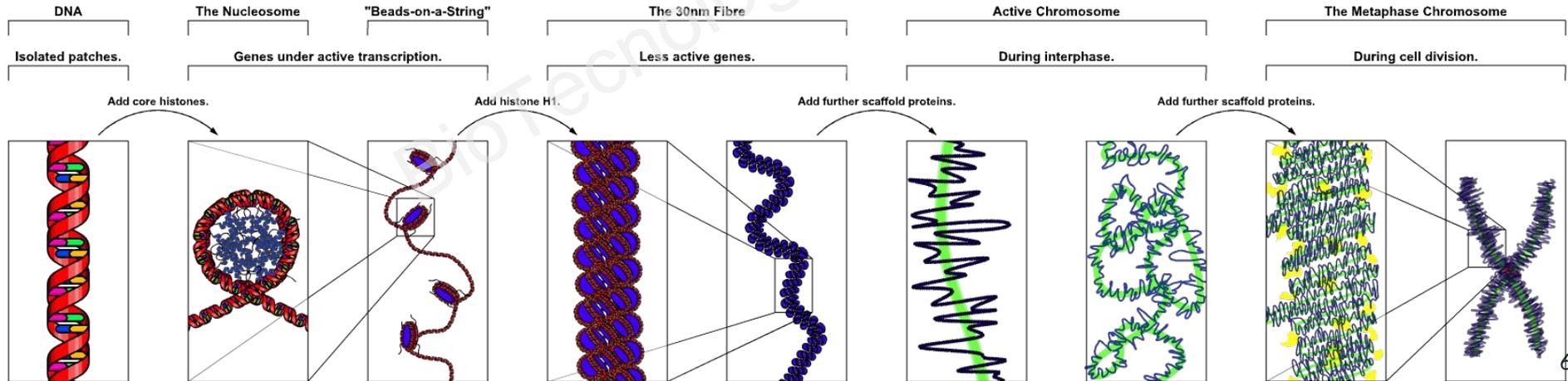
17



CROMATINA

Grazie all'intervento di altre proteine il DNA si avvolge ulteriormente su se stesso aumentando notevolmente il suo spessore e raggiungendo la conformazione dei cromosomi che può essere evidenziata solo in alcune fasi della divisione cellulare (mitosi). Prima immagine a destra.

17



CROMATINA

In questo percorso abbiamo evidenziato quella che chiamiamo **cromatina** che ora possiamo definire come il complesso del DNA e delle proteine a cui può essere associato anche l'RNA.

Potremmo anche dire che la cromatina rappresenta la forma in cui gli acidi nucleici si trovano nella cellula.

BioTecnologieSanitarie.it

CROMATINA

Il DNA viene impacchettato. In un certo modo viene protetto da eventuali danni.

Viene ridotto lo spazio necessario per contenerlo. Basti pensare che il DNA umano ha una lunghezza di 2 metri ed è contenuto nel nucleo di cellule che hanno un diametro di circa 10 μm .

E, soprattutto, viene controllata l'espressione dei geni che contengono le informazioni per produrre le proteine.

CROMATINA

La cromatina, a sua volta, può essere suddivisa in due strutture che hanno un significato importante per il funzionamento della cellula e dell'organismo di appartenenza nel suo complesso:

- ❑ **euromatina**: la forma meno compattata e più attiva per quanto riguarda i geni e la trascrizione che porterà alle proteine
- ❑ **eteromatina**: la forma più compattata e silente

PHOTO CREDITS

Intestazione di sezione

DNA By brian0918™ - Own work, Public Domain,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=404735>

1 By Eukaryote_DNA.svg: *Difference_DNA_RNA-EN.svg: *Difference_DNA_RNA-DE.svg: Spunk (talk)translation: Spunk (talk)Chromosome.svg: *derivative work: Tryphon (talk)Chromosome-upright.png: Original version: Magnus Manske, this version with upright chromosome: User:Dietzel65Animal_cell_structure_en.svg: LadyofHats (Mariana Ruiz)derivative work: Radio89derivative work: Radio89 - This file was derived from Eukaryote DNA.svg:, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20539140>

2 Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=106155>

3 Di Forluvoft - File:DNA simple2.svg, Pubblico dominio,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=20370741>

4 By OpenStax - <https://cnx.org/contents/FPtK1z mh@8.25:fEI3C8Ot@10/Preface>, CC BY 4.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30131206>

PHOTO CREDITS

- 5** By Madprime (talk · contribs) - Own workThe source code of this SVG is valid.This vector image was created with Inkscape., CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1848174>
- 6** Di I, Madprime, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2497221>
- 7** By LadyofHats Mariana Ruiz - Own work. Image renamed from File:DNA replication.svg, Public Domain, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6916971>
- 8** By No machine-readable author provided. Masur assumed (based on copyright claims). - No machine-readable source provided. Own work assumed (based on copyright claims)., CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=1747646>
- 9** By César Benito Jiménez - <http://www.ucm.es/info/genetica/grupod/Replicacion/Replicacion.htm#Okazaki>, CC BY-SA 2.5 es, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=3814653>
- 10** Di US Government - Science Primer, a work of the National Center for Biotechnology Information, part of the National Institutes of Health, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=791126>
- 11** Di Courtesy: National Human Genome Research Institute, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=786176>

PHOTO CREDITS

- 12** By Sierra Sciences, LLC - Sierra Sciences, LLC (uploaded from intranet), CC BY 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=7988056>
- 13** By User:Spaully on English wikipedia - Own work, CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2080850>
- 14** By User:Spaully on English wikipedia - Own work, CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2080850>
- 15** By www.genome.gov (National Human Genome Research (USA)) [Public domain], via Wikimedia Commons
- 16** By Kelvinsong (Own work) [CC0], via Wikimedia Commons
- 17** By Original uploader was Richard Wheeler at en.wikipedia - Transferred from en.wikipedia to Commons by sevela.p., CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=4017531>
- 18** Di Original uploader was Richard Wheeler (Zephyris) at en.wikipedia - Originally from en.wikipedia; description page is/was here., GFDL, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2117121>
- 19** By Darekk2 - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=21977693>
- 20** Di PyMOL - http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/5/5e/Protein_H2AFJ_PDB_1aoi.png, Pubblico dominio, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=22728862>

PHOTO CREDITS

21 By The author of the work, the original authors of the Protein Data Bank (PDB) structural data and the molecular graphics program used, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=21983635>

BioTecnologieSanitarie.it