

BIOLOGIA

Bios logos = studio della vita

Vita = capacità di riprodursi

Riproduzione = capacità di dare origine ad esseri simili a sé stessi

Si stima che vi siano più di 10 milioni – forse 100 milioni – di specie viventi oggi sulla Terra

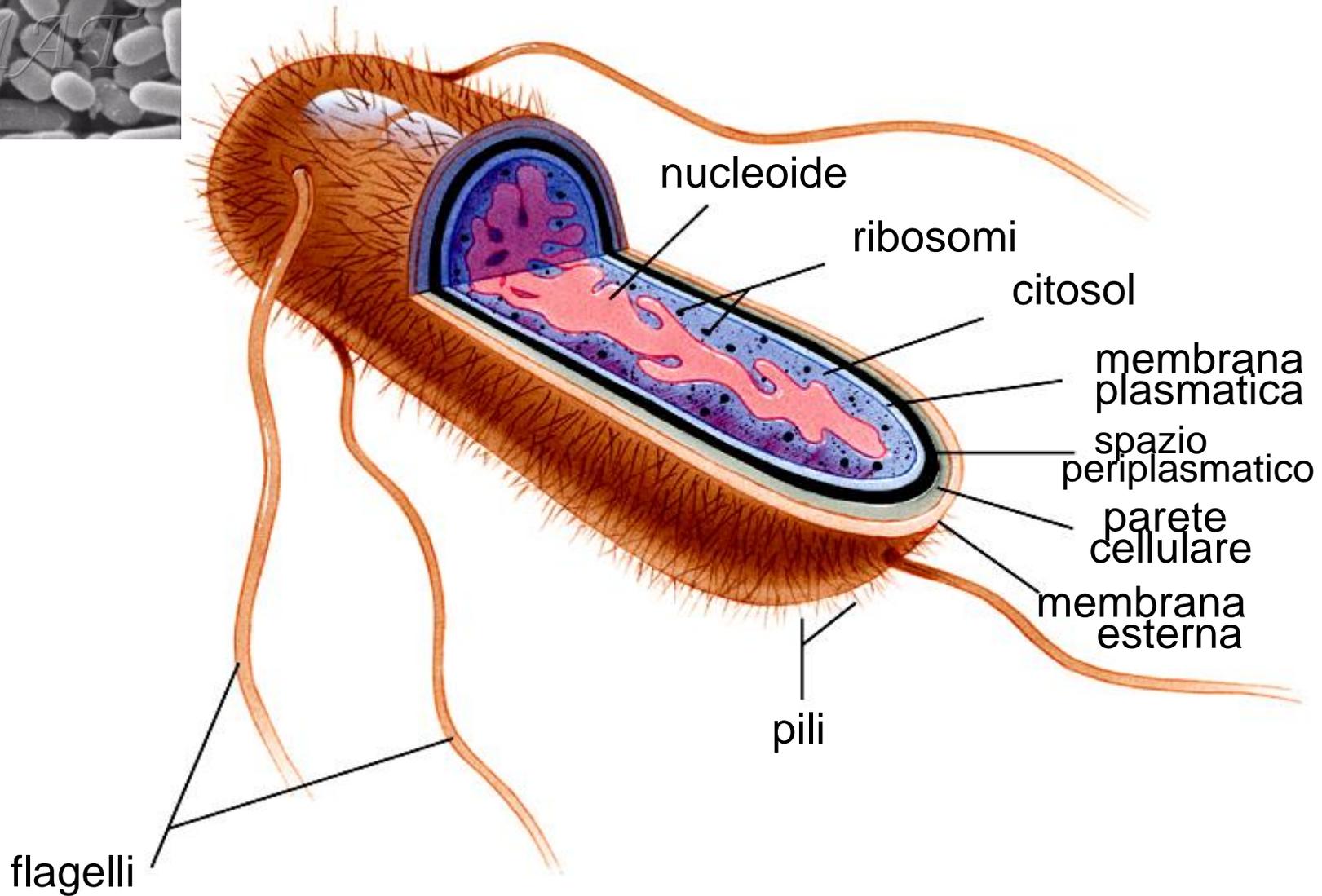
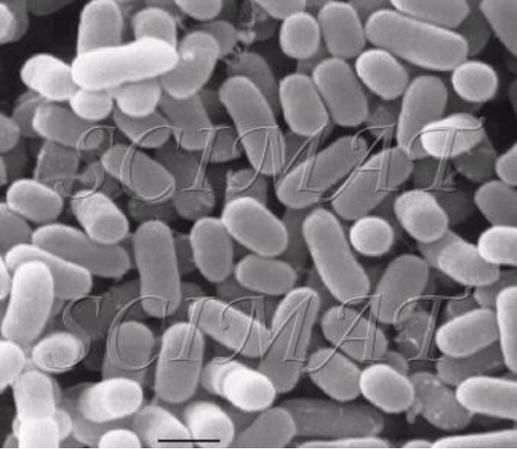
La maggior parte degli organismi viventi è costituita da singole cellule; altri come noi sono multicellulari in cui gruppi di cellule svolgono funzioni specializzate e sono collegati da sistemi complessi di comunicazione. Ma in tutti i casi, che si tratti di un batterio o di un aggregato di più di 10^{13} cellule che forma un corpo umano, l'intero organismo è stato generato da divisioni cellulari di una singola cellula.

BIOLOGIA DELLA CELLULA

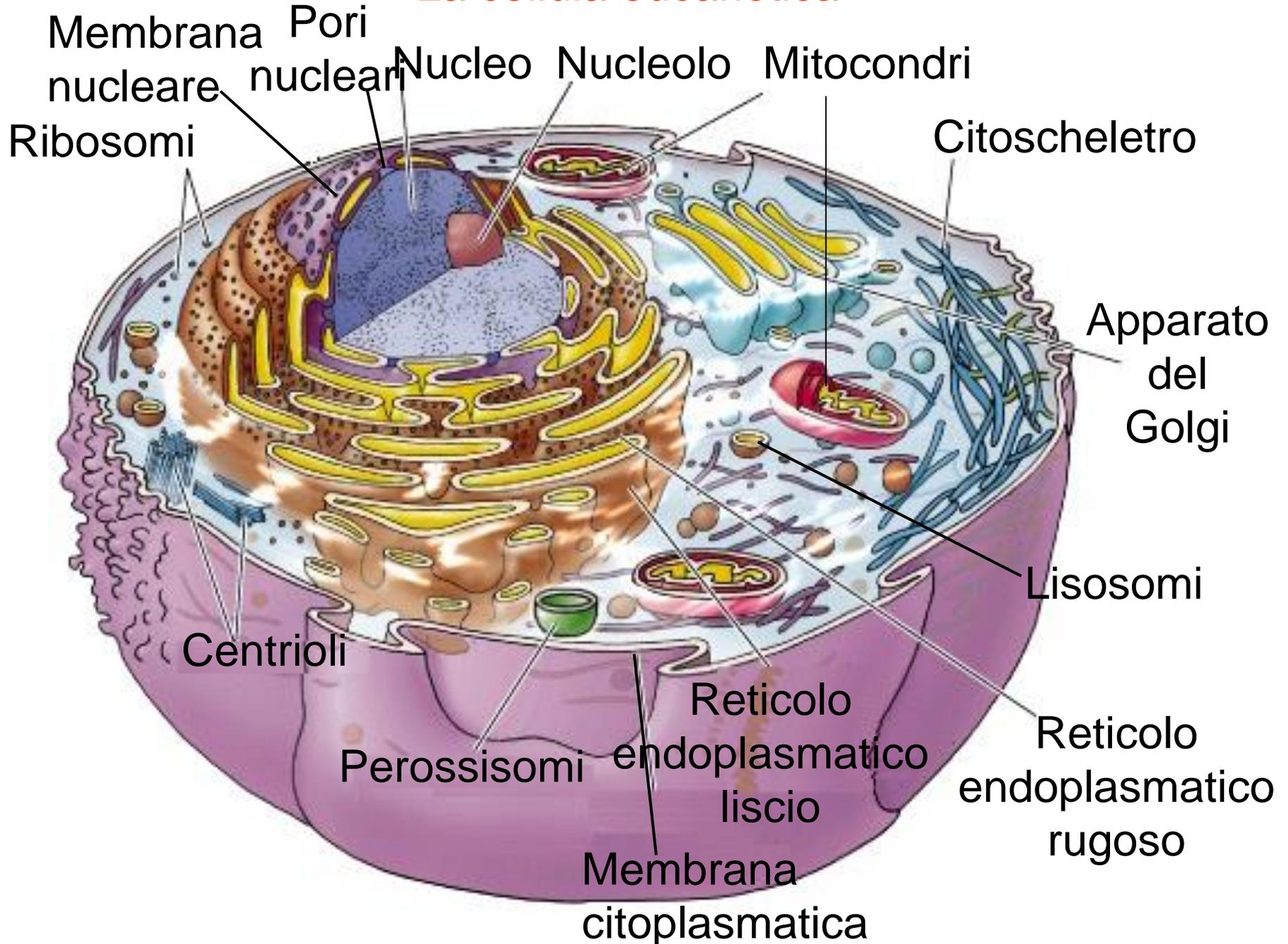
Cellula = unità fondamentale della vita

Le cellule possono essere divise in due classi principali, in base alla presenza o meno di un nucleo ben definito. Mentre le **CELLULE PROCARIOTICHE** (i batteri) mancano di un involucro nucleare ed il loro materiale genetico (compattato nel nucleoide) è immerso nel citoplasma, le **CELLULE EUCARIOTICHE** possiedono invece un nucleo che racchiude il materiale genetico all'interno dell'involucro nucleare, separandolo così dal citoplasma.

La cellula procariota



La cellula eucariotica



**BASI CHIMICHE
E
ORGANIZZAZIONE
MOLECOLARE
DELLA “VITA”**

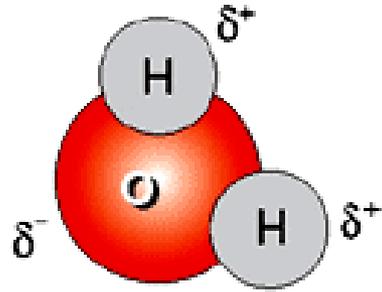
La composizione molecolare delle cellule

Composizione chimica approssimativa di un batterio tipico e di una cellula tipica di mammifero

Componente	Percentuale del peso cellulare totale	
	batterio E. coli	cellula di mammifero
H ₂ O	70	70
Ioni inorganici (Na ⁺ , K ⁺ , Mg ²⁺ , Ca ²⁺ , Cl ⁻ , HPO ₄ ²⁻ , HCO ₃ ⁻)	1	1
Zuccheri, a.a., nucleotidi, acidi grassi (e precursori) e altre piccole molecole	3	3
Fosfolipidi	2	3
Altri lipidi	-	2
Polisaccaridi	2	2
RNA	6	1,1
DNA	1	0,25
Proteine	15	18
MACROMOLECOLE		
	80-90% del peso secco	
Volume cellulare totale	2 x 10 ⁻¹² cm ³	4 x 10 ⁻⁹ cm ³
Volume cellulare relativo	1	2000

Molecole contenenti carbonio
(molecole organiche)

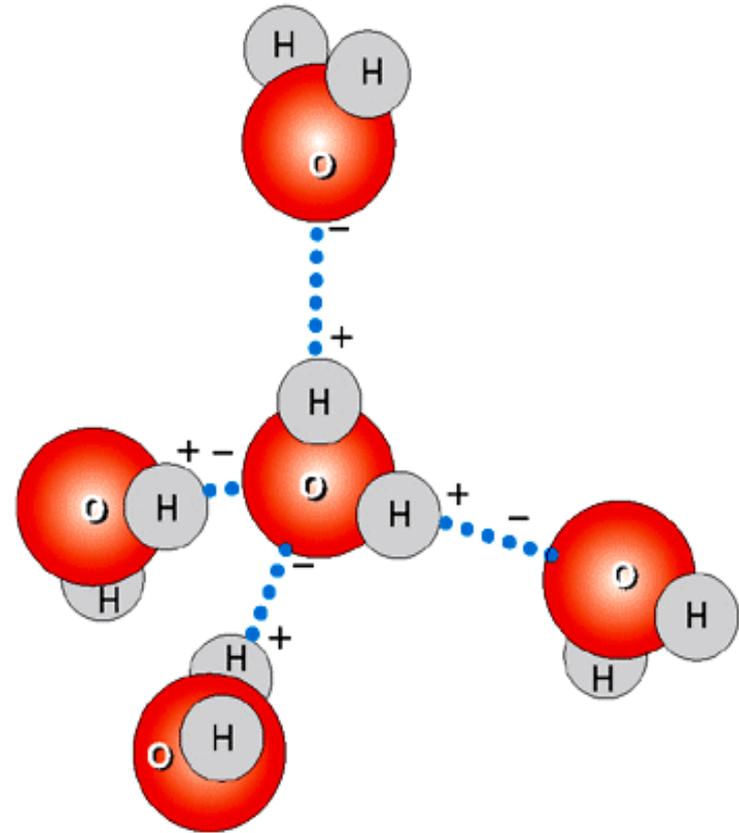
Proteine, polisaccaridi, DNA e RNA sono macromolecole. I lipidi non sono generalmente classificati come macromolecole.



■ **Figura 1.1** La molecola dell'acqua (H₂O).

Caratteristiche dell'H₂O

(A) L'H₂O è una molecola polare con una carica leggermente negativa (δ⁻) in corrispondenza dell'atomo di ossigeno e una carica leggermente positiva (δ⁺) in corrispondenza dell'atomo di idrogeno. A causa della loro polarità le molecole di H₂O possono formare legami idrogeno (linee tratteggiate).

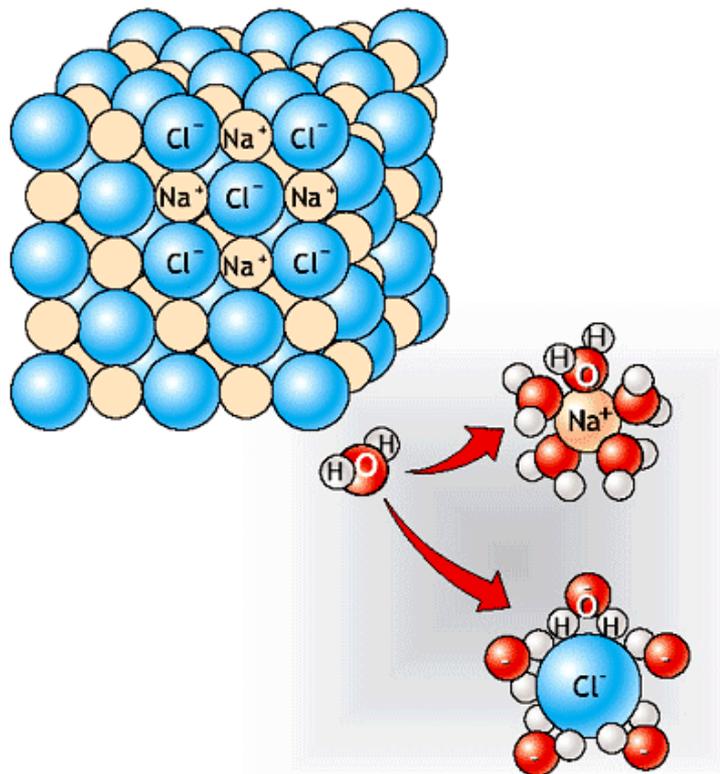


■ **Figura 1.2** I quattro legami idrogeno che possono essere formati da una molecola d'acqua. Lo schema non rispetta la reale disposizione spaziale, tetraedrica, essendo l'ossigeno in ibridazione sp^3 .

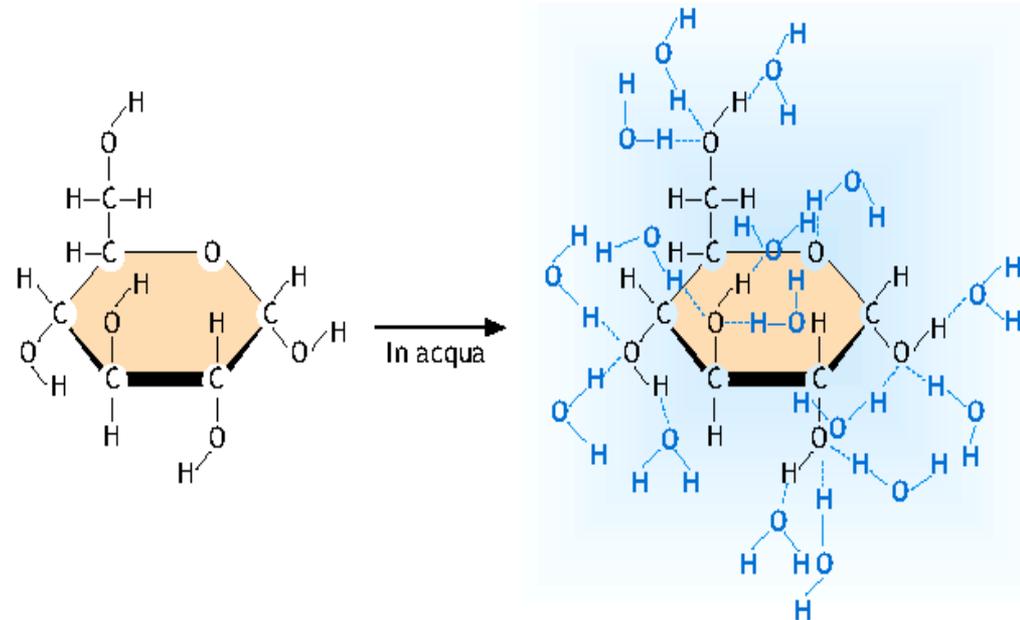
H₂O

A causa della loro polarità le molecole di H₂O possono formare legami idrogeno anche con altre molecole polari e possono interagire con ioni carichi.

Come risultato di tali interazioni, ioni e molecole polari sono facilmente solubili in H₂O : **IDROFILICHE**



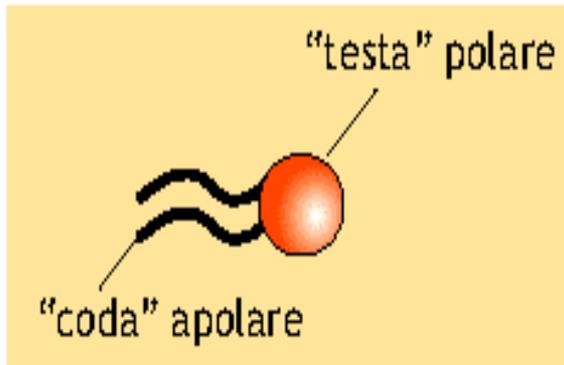
■ **Figura 1.7** Reazione di solvatazione del cloruro di sodio. È stato indicato un numero arbitrario di molecole di acqua intorno a ciascun ione.



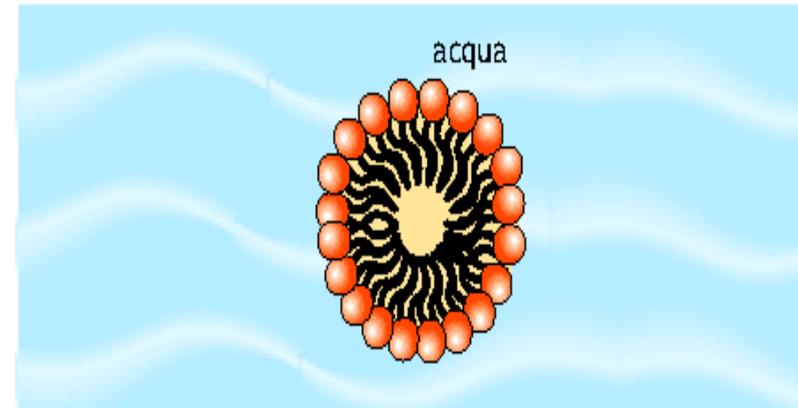
■ **Figura 1.8** Reazione di solvatazione del glucosio. Sono i gruppi alcolici (OH) che possono formare legami idrogeno con le molecole di acqua.



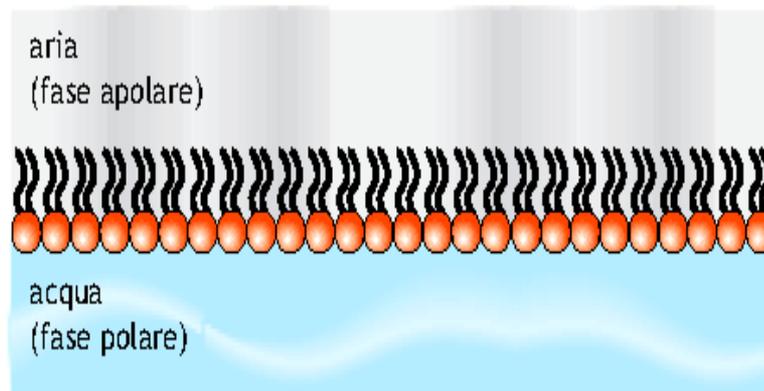
Al contrario, molecole non polari, che non possono interagire con l' H_2O , sono poco solubili in un ambiente acquoso: **IDROFOBICHE**. Conseguentemente, le molecole non polari tendono a minimizzare il loro contatto con l' H_2O , associandosi, invece, strettamente tra loro.



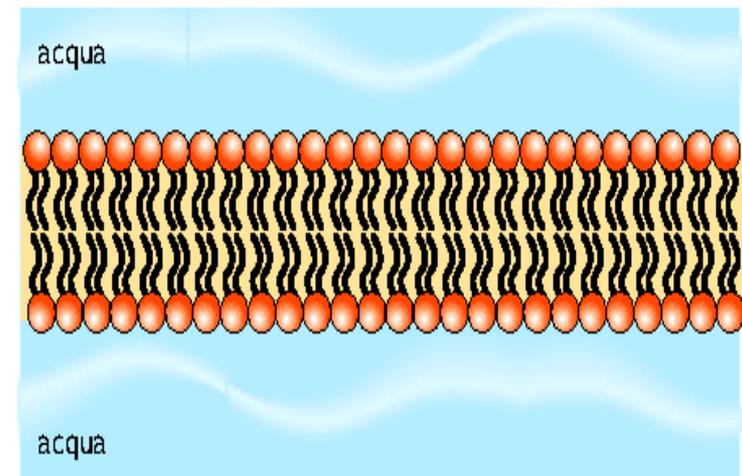
Molecola
anfipatica



a)



b)

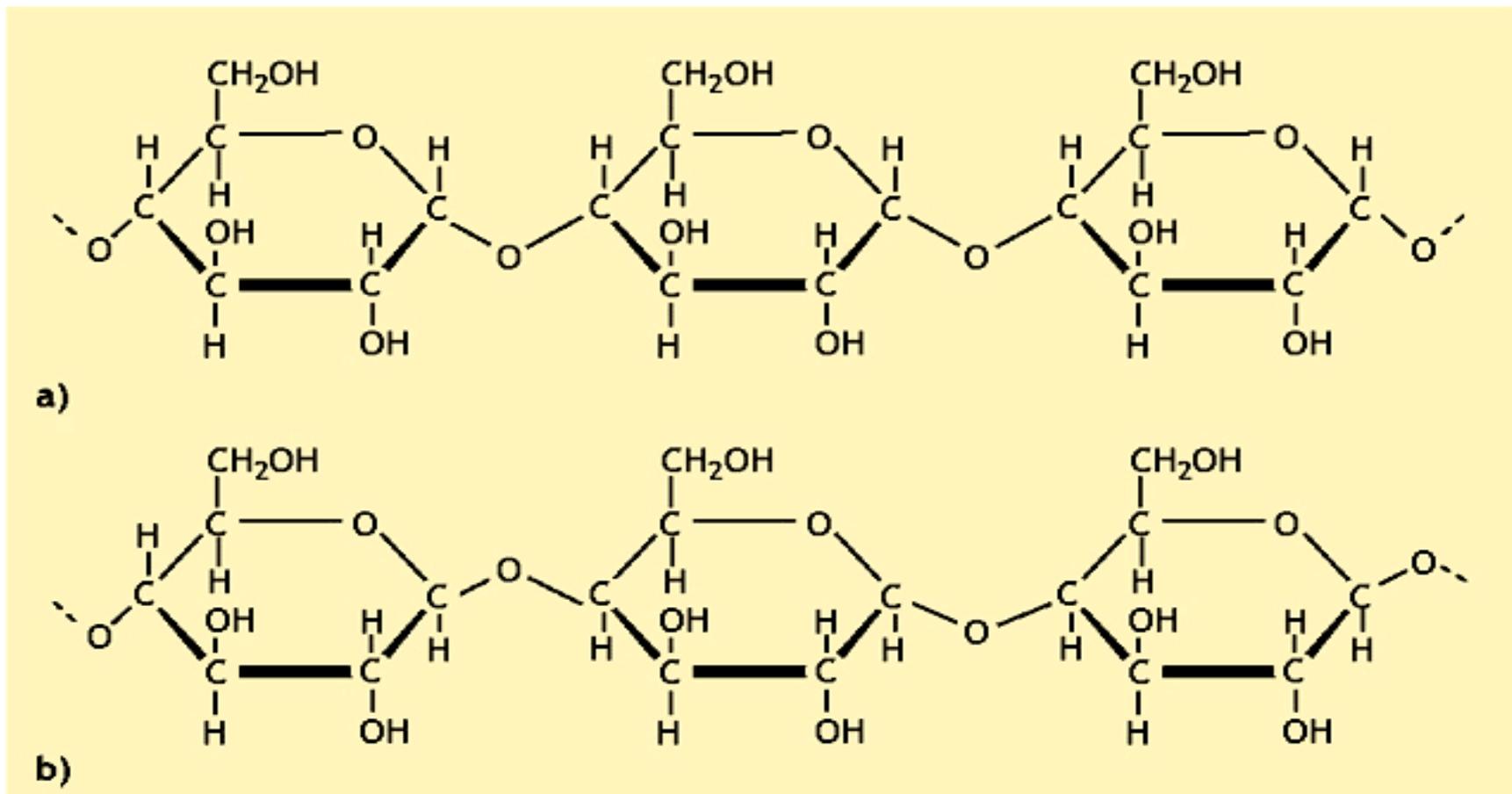


c)

Figura 1.9 Possibili organizzazioni di molecole anfipatiche in solvente acquoso. (a) Micelle, (b) monostrato molecolare, (c) liposoma.

CARBOIDRATI

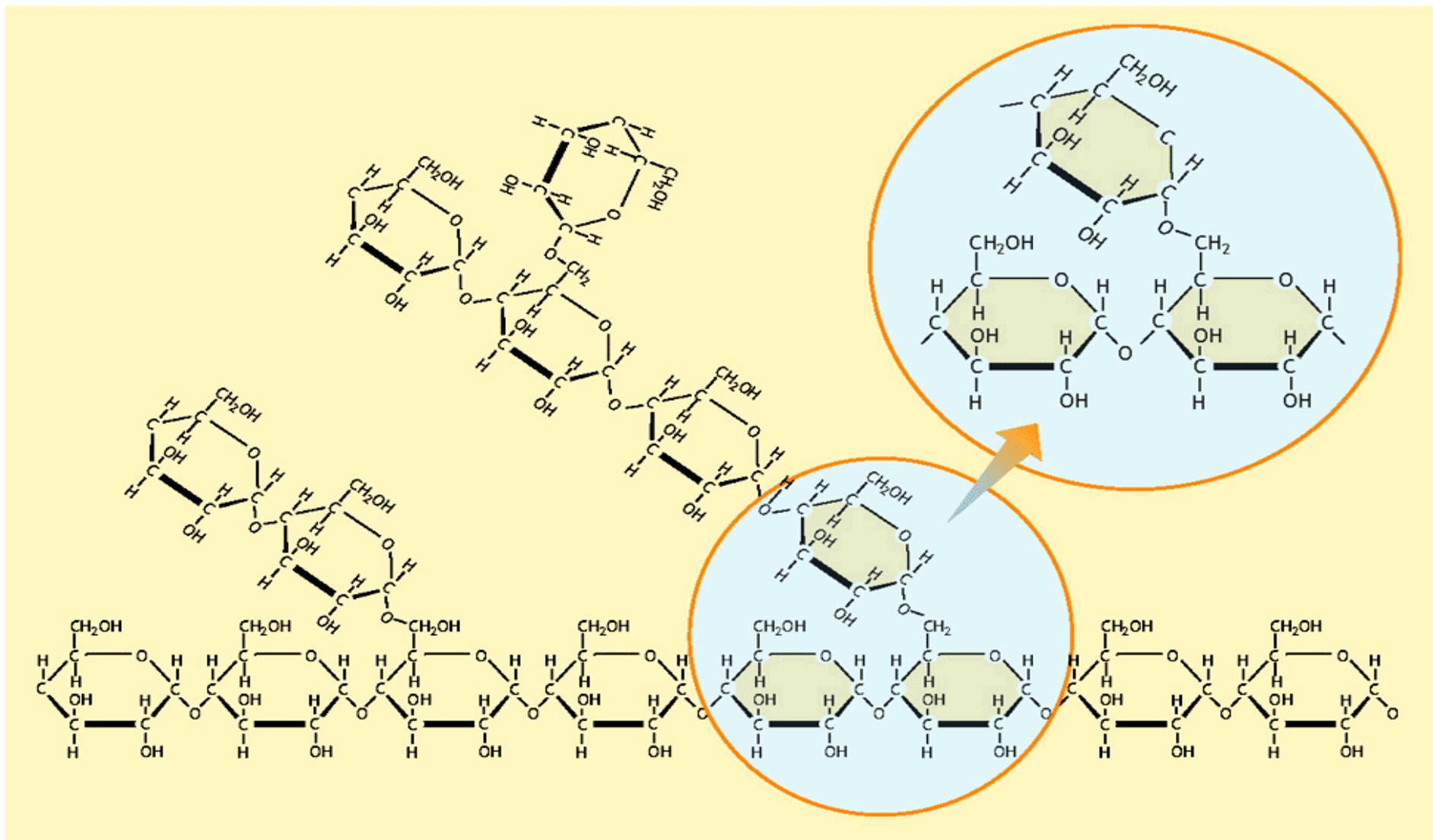
POLISACCARIDI: Se il numero di monosaccaridi che si legano è superiore a 100.



■ **Figura 1.20** Amilosio (a) e cellulosa (b) differiscono solo per la conformazione α o β del legame glicosidico.

CARBOIDRATI

POLISACCARIDI

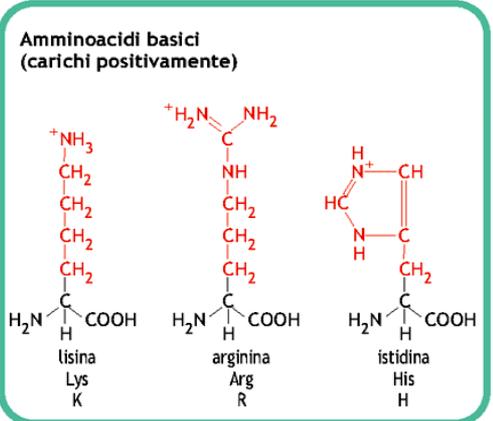
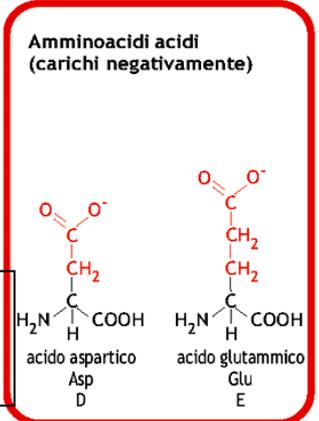
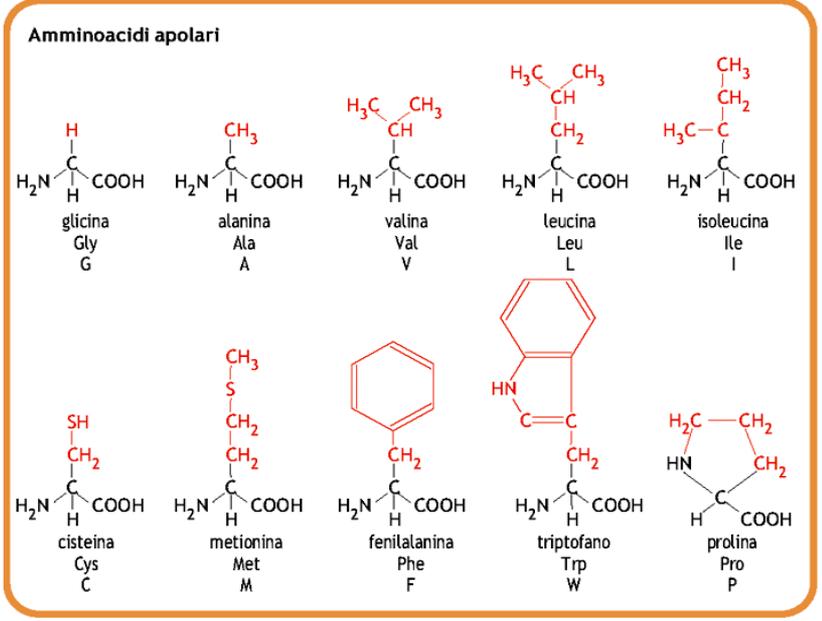
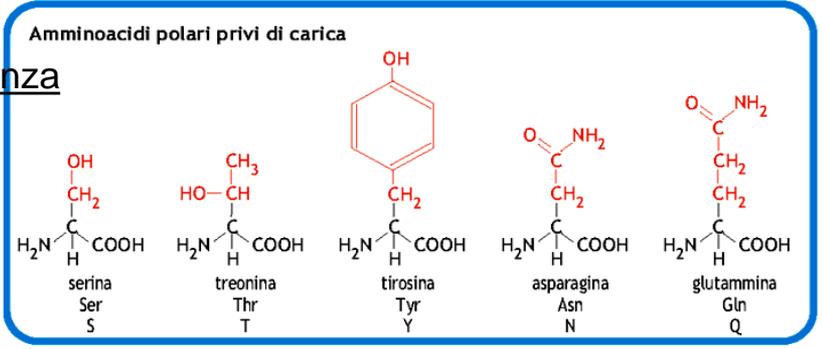


■ **Figura 1.21** Frammento di una molecola di glicogeno: le catene sono costituite da unità di glucosio unite da legami α -1 \rightarrow 4-glicosidici. Le ramificazioni si inseriscono sulle catene principali mediante legami α -1 \rightarrow 6-glicosidici.

PROTEINE proteios = di primaria importanza

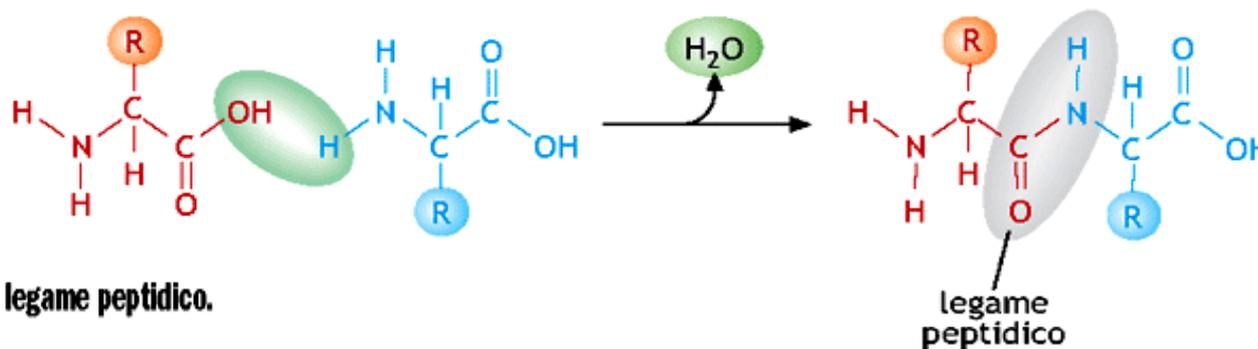
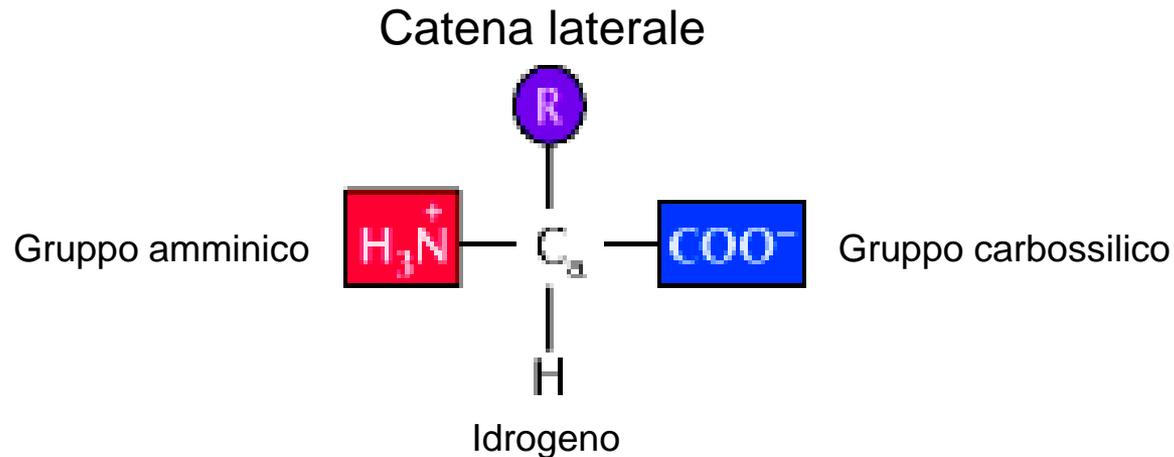
- Enzimi:** catalizzatori che accelerano la velocità delle reazioni chimiche.
- Proteine strutturali:** proteine del citoscheletro, collagene, elastina, cheratina ecc.
- Proteine canale:** proteine inserite nella membrana citoplasmatica che consentono il passaggio di molecole e ioni.
- Proteine contrattili:** assicurano la motilità delle cellule e degli organismi.
- Ormoni proteici e fattori di crescita.**
- Proteine di trasporto:** es emoglobina del sangue.
- Anticorpi:** principale sistema di difesa degli organismi.
- Proteine di deposito:** deposito di materia o di energia (es., ovalbumina, caseina del latte) o di particolari sostanze (la ferritina, deposito di ferro
- Tossine.**

Selenocisteina, Pirrolisina (dalla serina)



PROTEINE

Le proteine sono polimeri di **22 amminoacidi**. Ciascun amminoacido consiste di un atomo di carbonio (detto carbonio α) legato ad un gruppo carbossilico (COO^-), ad un gruppo amminico (NH_3^+), ad un atomo di H e ad una variabile catena laterale (R). Le specifiche proprietà chimiche delle differenti catene laterali degli a.a. determinano il ruolo di ciascuno di essi nella struttura e funzione della proteina.



■ Figura 1.28 Il legame peptidico.

A pH fisiologico, sia il gruppo carbossilico che quello amminico sono ionizzati

PROTEINE

TABELLA: fabbisogno alimentare in a.a. nell'uomo

Essenziali

Istidina
Isoleucina
Leucina
Lisina
Metionina
Fenilalanina
Treonina
Tryptofano
Valina

Non essenziali

Alanina
Arginina^a
Asparagina
Aspartato
Cisteina
Glutammato
Glutammina
Glicina
Prolina
Serina
Tirosina

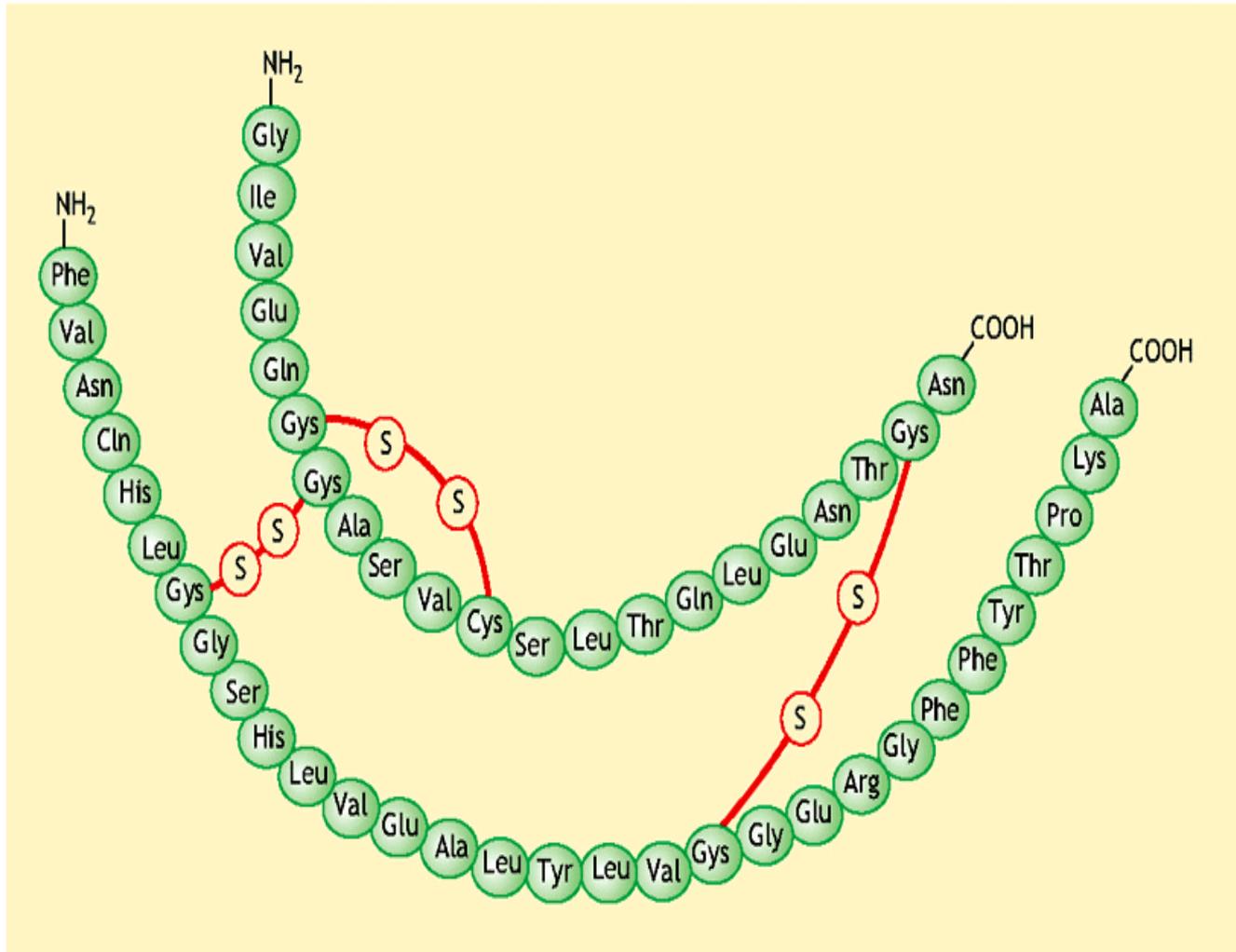
Gli a.a. essenziali devono essere introdotti con la dieta, gli a.a. non essenziali possono essere sintetizzati dalle cellule umane.

^aSebbene l'arginina sia classificata come a.a. non essenziale, i bambini in crescita devono assumere ulteriore arginina con la dieta.

PROTEINE

La caratteristica che definisce le proteine è che esse sono polipeptidi con una specifica sequenza di a.a. Fredrick Sanger è stato il primo a determinare, nel 1953, la sequenza completa di una proteina, l'ormone insulina. La sequenza a.a. di una proteina rappresenta solo il primo elemento della sua struttura e viene definita **STRUTTURA PRIMARIA**.

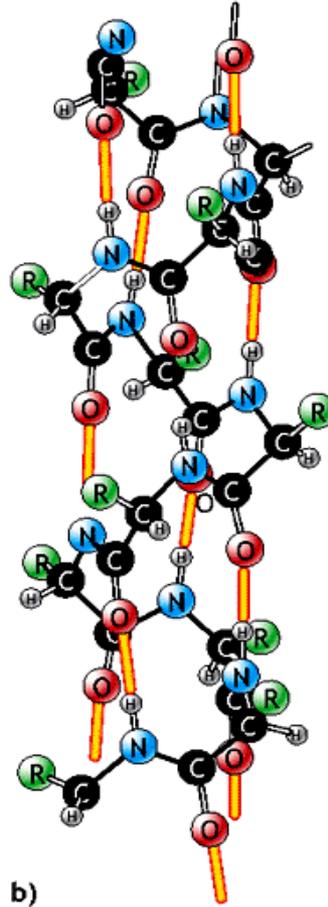
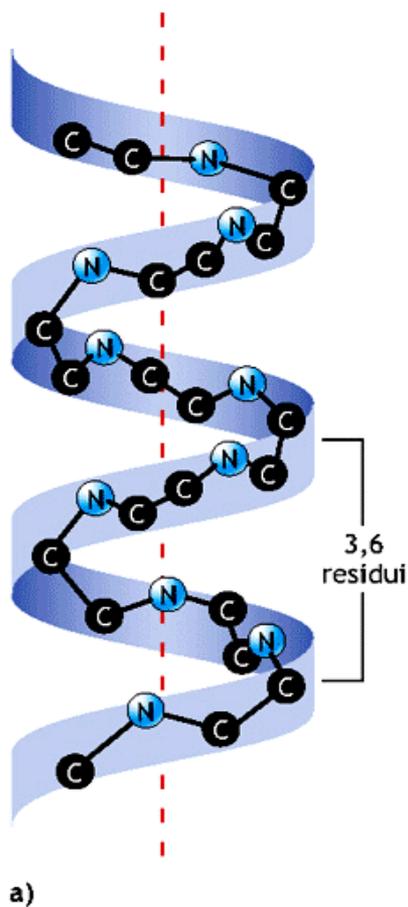
L'insulina è costituita da 2 catene polipeptidiche, una di 21 e l'altra di 30 a.a. Le catene laterali delle tre coppie di residui di cisteina sono legate da ponti disolfuro, due dei quali connettono le due catene polipeptidiche.



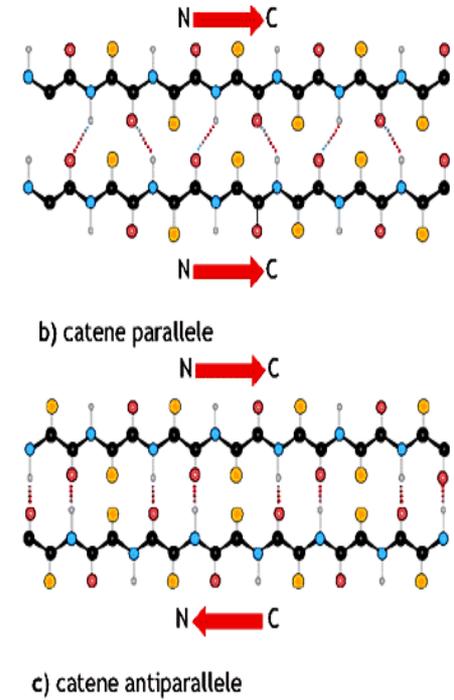
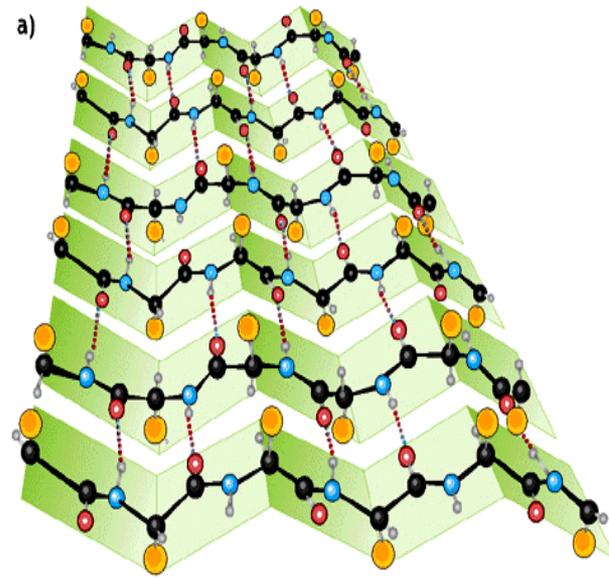
PROTEINE

STRUTTURA SECONDARIA.

Struttura secondaria α elica



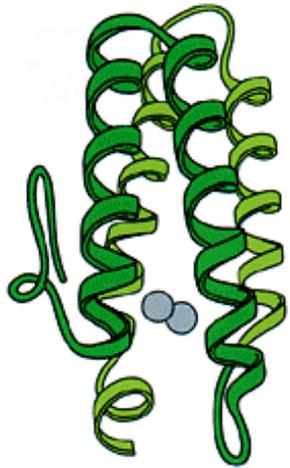
Struttura secondaria β foglietto



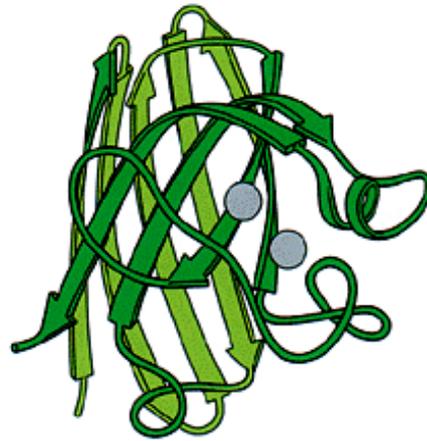
■ **Figura 1.34** Struttura secondaria β di una proteina. (a) Gli atomi adiacenti di ciascuna catena sono localizzati sui ripiegamenti ed i gruppi R sporgono alternativamente al di sopra e al di sotto del piano delle molecole. Legami idrogeno stabilizzano la struttura. Le due catene possono essere parallele (b) o antiparallele (c).

PROTEINE

STRUTTURA TERZIARIA.



Mioemeritrina



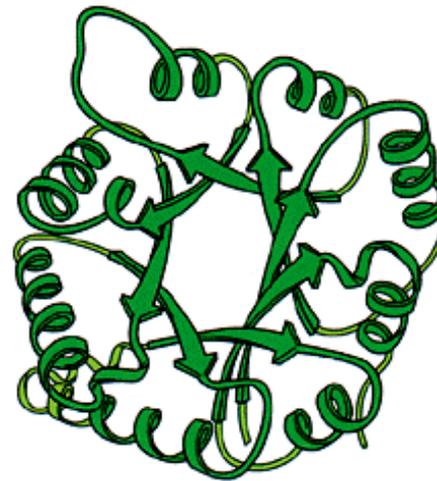
Superossido
dismutasi



Lisozima



Triosofosfato isomerasi
(vista laterale)



Triosofosfato isomerasi
(vista dall'alto)

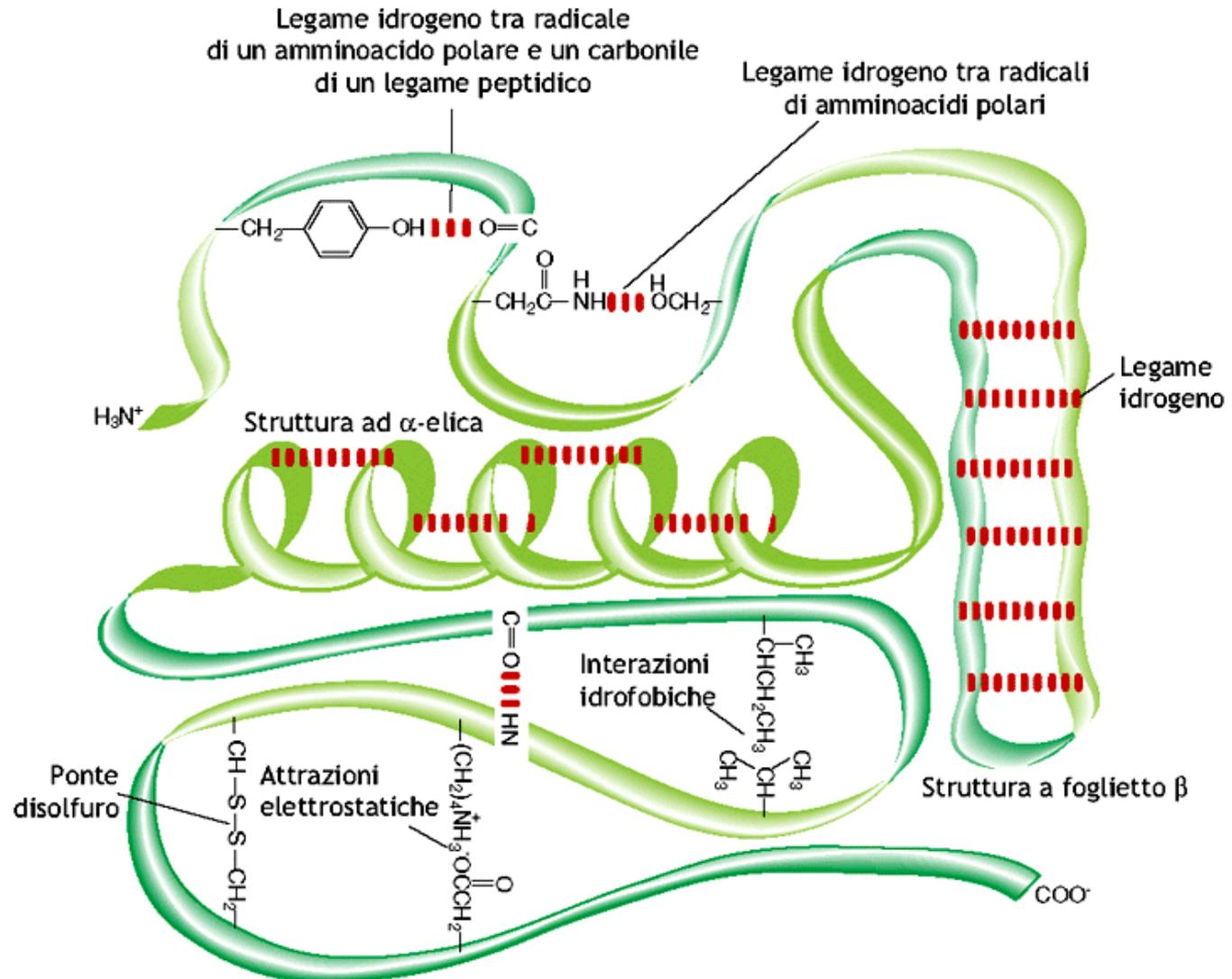
Consiste nel ripiegamento della catena polipeptidica quale risultato delle interazioni tra le catene laterali degli a.a. localizzati nelle differenti regioni della sequenza primaria. In moltissime proteine la combinazione α -elica e β -foglietto, connessi da regioni ad ansa della catena polipeptidica, si ripiega in strutture compatte globulari dette domini, che rappresentano le unità di base della struttura terziaria.

■ **Figura 1.35** Andamento della catena polipeptidica nella struttura terziaria di alcune proteine. Le sfere grigie rappresentano ioni metallici presenti in alcune proteine. Per convenzione le regioni ad α -elica sono rappresentate da una spirale, mentre quelle a struttura β da una freccia.

PROTEINE

STRUTTURA TERZIARIA.

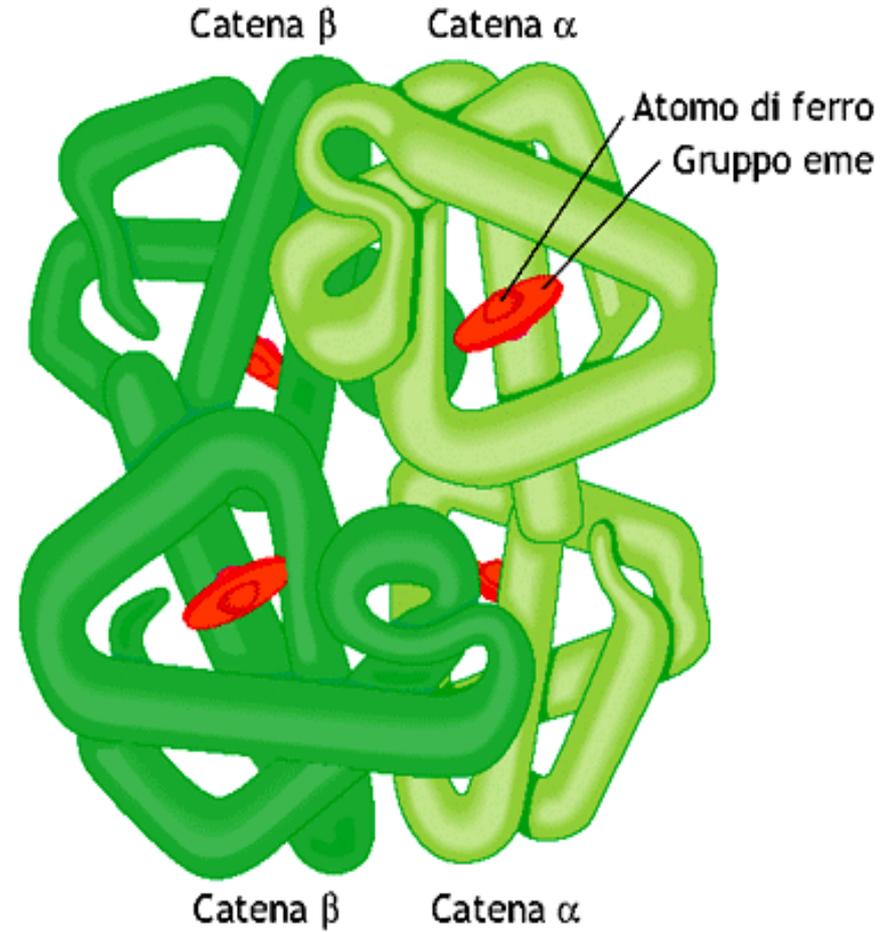
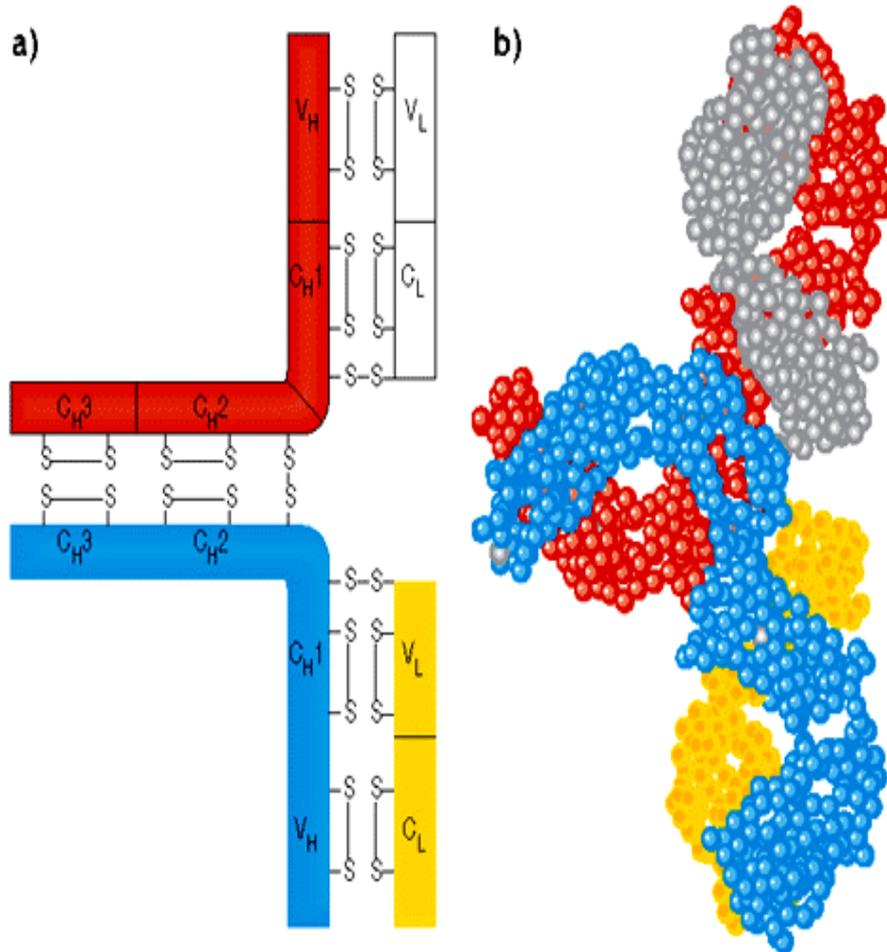
■ **Figura 1.36** Le interazioni che stabilizzano la struttura terziaria delle proteine.



PROTEINE

STRUTTURA QUATERNARIA.

■ **Figura 1.38** Struttura quaternaria e domini nella molecola di un anticorpo (IgG).

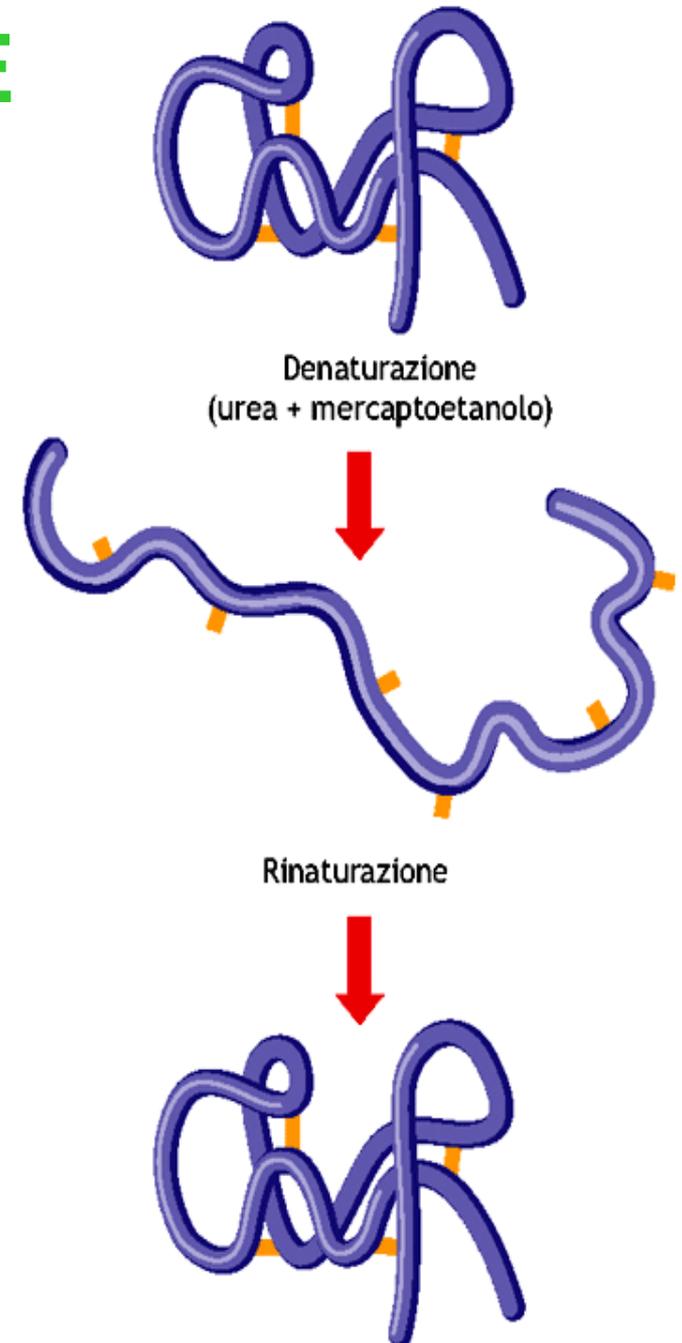


■ **Figura 1.39** Struttura quaternaria dell'emoglobina.

PROTEINE

Denaturazione e Rinaturazione

Oltre che ad essere estese catene di a.a., le proteine acquisiscono distinte conformazioni tridimensionali che sono critiche per la loro funzione. Tali conformazioni tridimensionali delle proteine rappresentano il risultato delle interazioni tra i loro a.a. costitutivi, cosicché la forma delle proteine viene determinata dalla loro sequenza a.a. Ciò fu dimostrato per la prima volta dagli esperimenti di Christian Anfinsen nel corso dei quali distrusse la struttura tridimensionale delle proteine mediante trattamenti, quali il riscaldamento, che rompono i legami non covalenti – un processo noto come denaturazione. A seguito di incubazione in condizioni più blande, le proteine così denaturate spesso ritornano spontaneamente alla loro conformazione nativa, indicando che tali conformazioni sono determinate direttamente dalla sequenza degli a.a.



■ Figura 1.40 Denaturazione e rinaturazione di una proteina.

ACIDI NUCLEICI

DNA ed RNA

DNA ed RNA sono polimeri di **nucleotidi**.

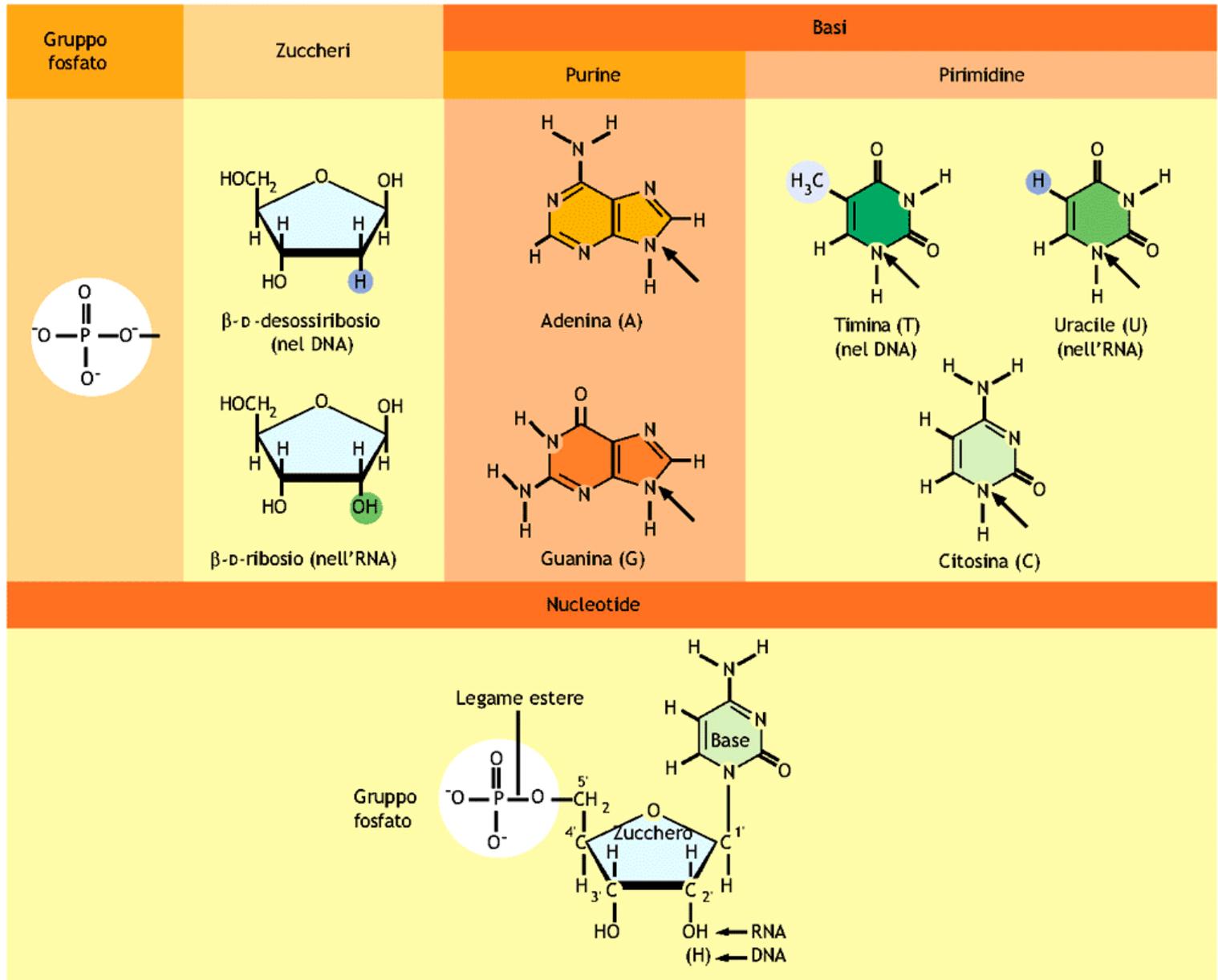
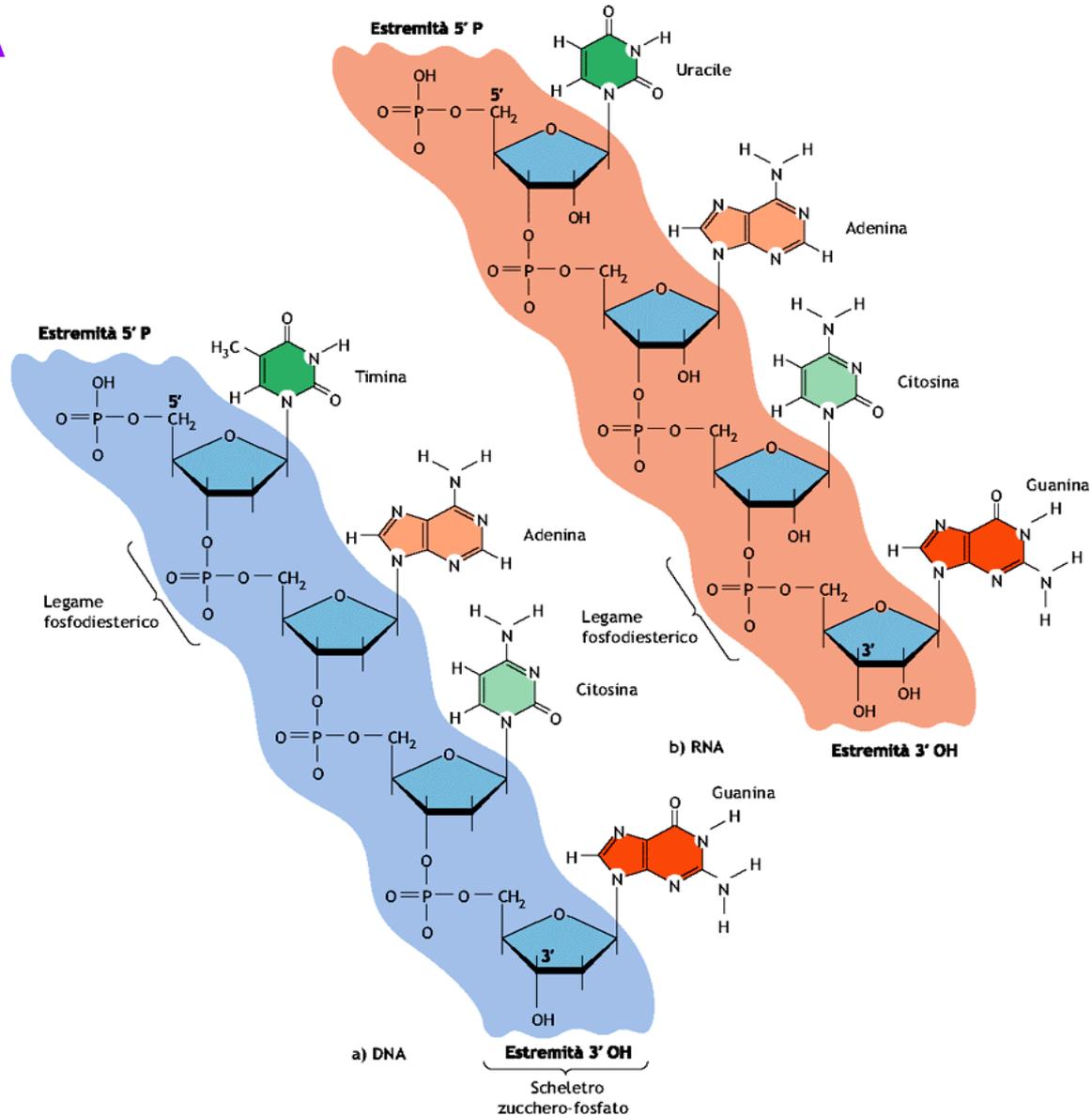


Figura 1.48 Elementi che costituiscono un nucleotide: gruppo fosfato; zucchero a 5 atomi di carbonio: D-ribosio (nell'RNA) o D-desossiribosio (nel DNA); basi azotate (le frecce indicano gli atomi di azoto impegnati nel legame con lo zucchero).

ACIDI NUCLEICI

DNA ed RNA



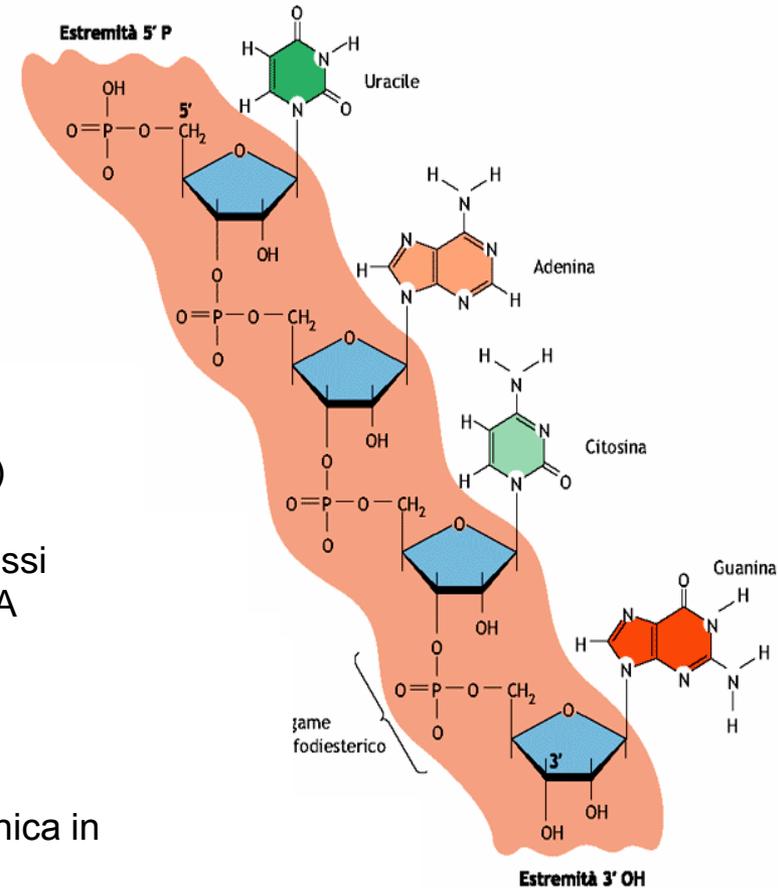
■ **Figura 1.50** **Costruzione di una singola elica.** Gli acidi nucleici sono costituiti da catene lineari di nucleotidi uniti fra loro grazie ad un ponte fosfodiesterico che si instaura tra l'estremità 3'OH del primo nucleotide e l'estremità 5'P del secondo. Un polinucleotide così costituito ha, per convenzione, una polarità 5'P → 3'OH. Sia nel DNA che nell'RNA, lo scheletro è rappresentato dal regolare alternarsi di molecole di zucchero e di acido fosforico, da cui sporgono le basi azotate.

ACIDI NUCLEICI

Tabella: i tipi principali di RNA prodotti nelle cellule

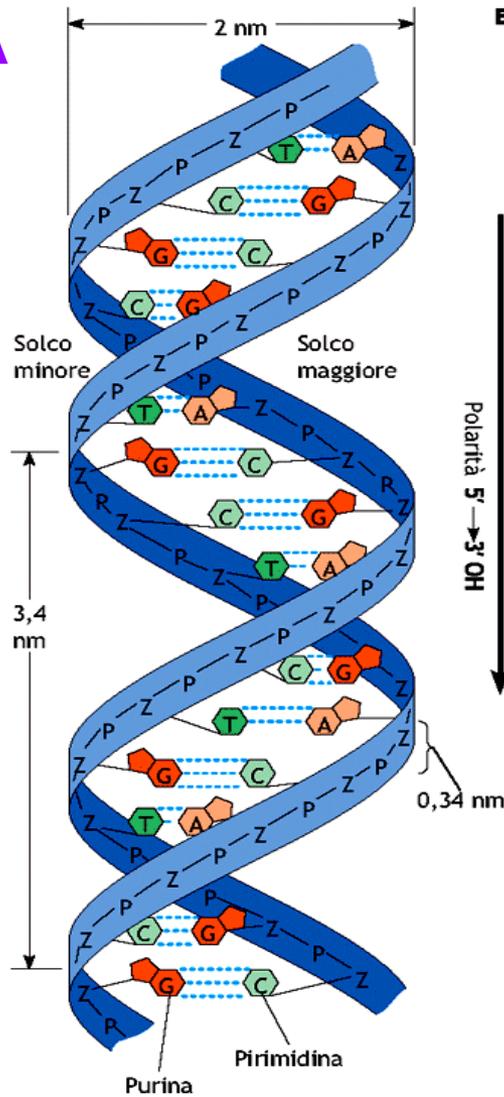
RNA

RNA	Funzione
rRNA	RNA ribosomali, formano la struttura base dei ribosomi e catalizzano la sintesi proteica
mRNA	RNA messaggeri, codificano per proteine
tRNA	RNA transfer, centrali nella sintesi proteica come adattatori fra mRNA e amminoacidi
scRNA	RNA citoplasmatici, componenti delle ribonucleoproteine (SRP l'unica conosciuta)
snRNA	piccoli RNA nucleari, in una varietà di processi nucleari, compreso lo splicing dei pre-mRNA
snoRNA	piccoli RNA nucleolari, usati per processare e modificare chimicamente gli rRNA
microRNA	circa 21-22 nt, coinvolti nell'espressione genica in piante e animali

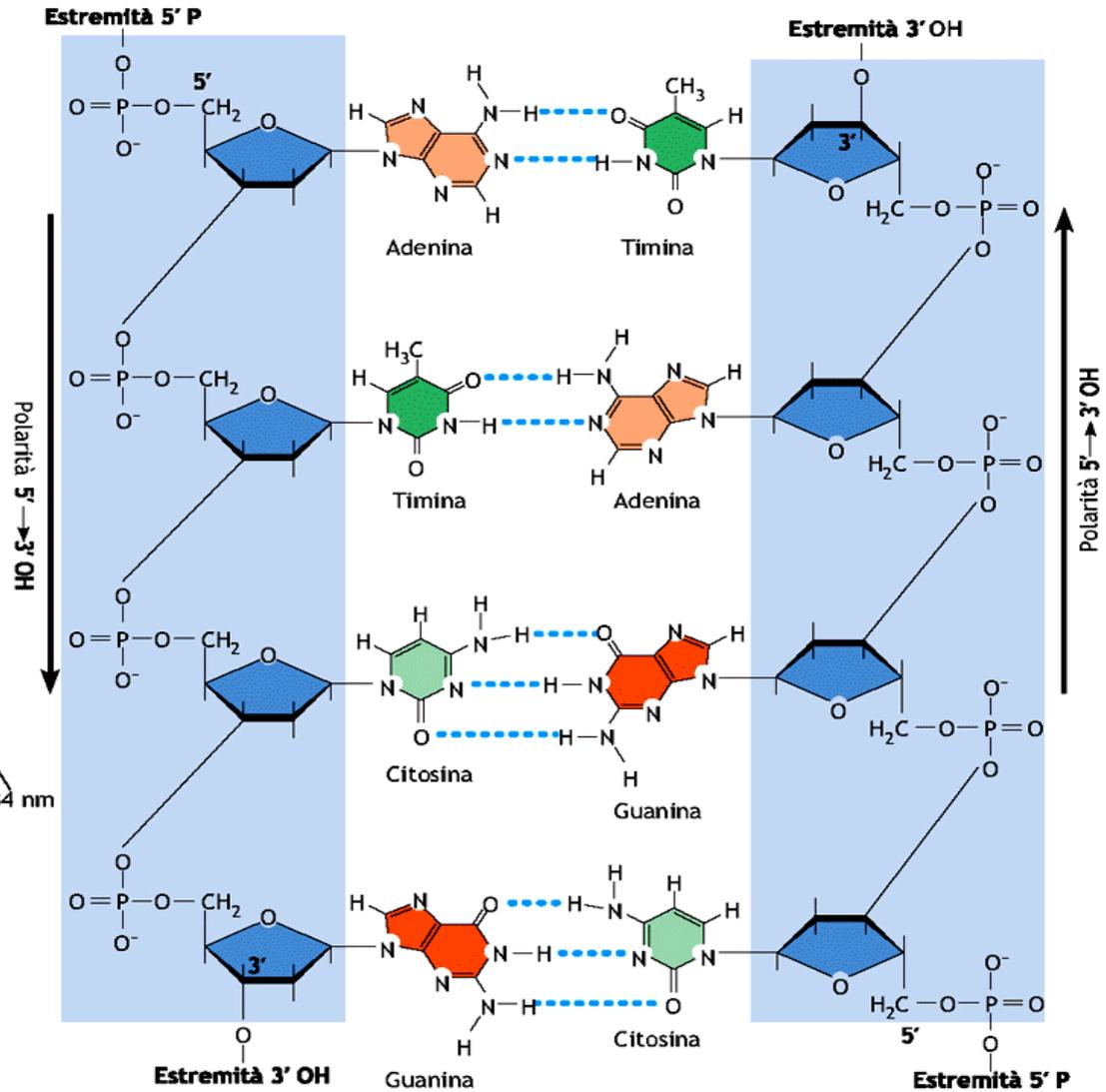


DNA

ACIDI NUCLEICI



a) Doppia elica

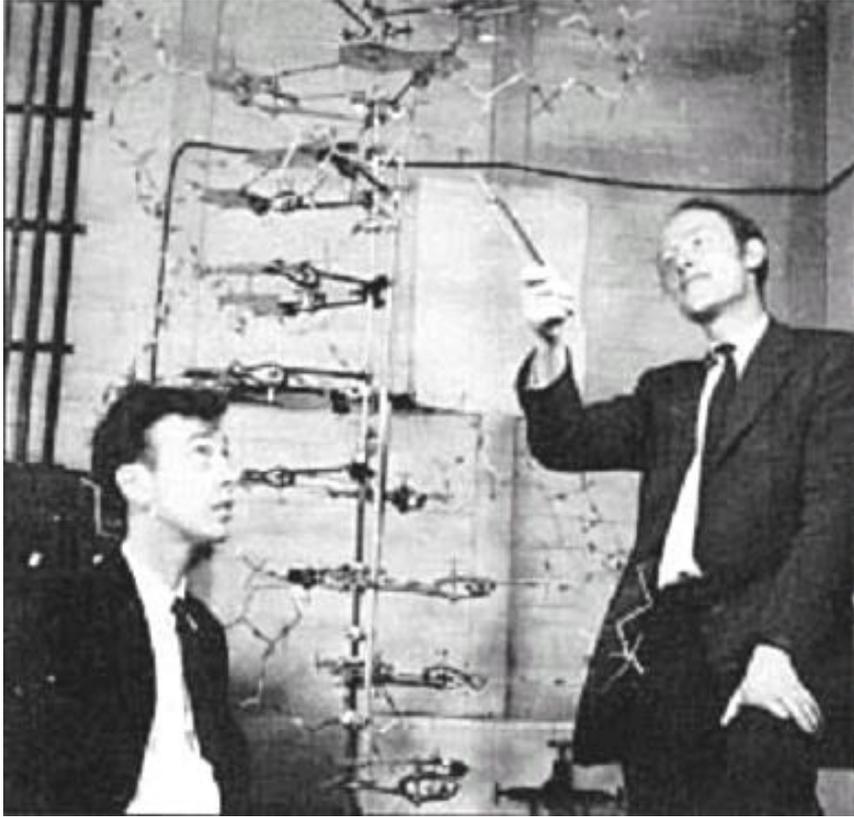


b) Orientamento antiparallelo dei filamenti e complementarità delle basi

Figura 1.51 Le due eliche del DNA sono complementari e antiparallele. I legami idrogeno che si instaurano fra le basi complementari sono indicati dalle linee tratteggiate in blu. Gli accoppiamenti canonici nel DNA prevedono le coppie A=T e C=G. Nei tratti a doppia elica dell'RNA, la coppia A=T è sostituita dalla coppia A=U. Inoltre, le due eliche (che hanno polarità 5'P → 3'OH) decorrono in direzione opposta (antiparallelismo).

DNA

ACIDI NUCLEICI



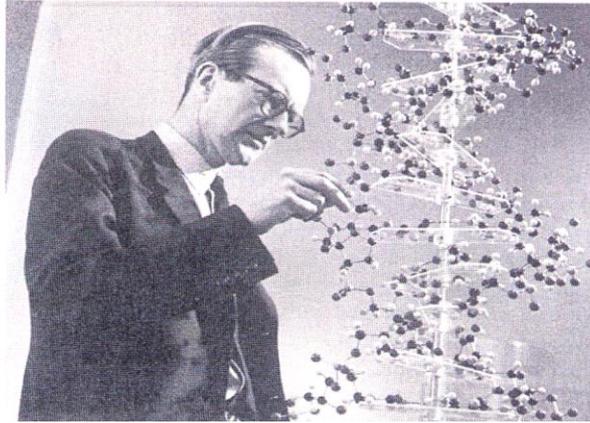
La scoperta della struttura del DNA avvenne alla Cambridge University nel **1953**, da parte dell'americano **James D. Watson**, ed un inglese, **Francis H. Crick**. Il loro modello per la struttura del DNA era principalmente basato su studi di diffrazione dei raggi X, ottenuti da Maurice Wilkins e Rosalind Franklin.

DNA

ACIDI NUCLEICI

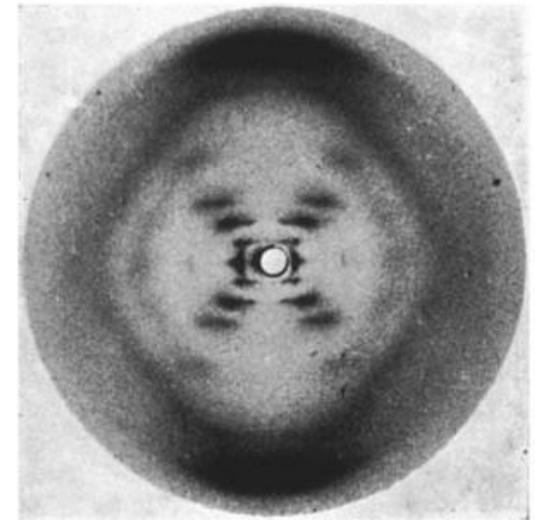


Rosalind Franklin

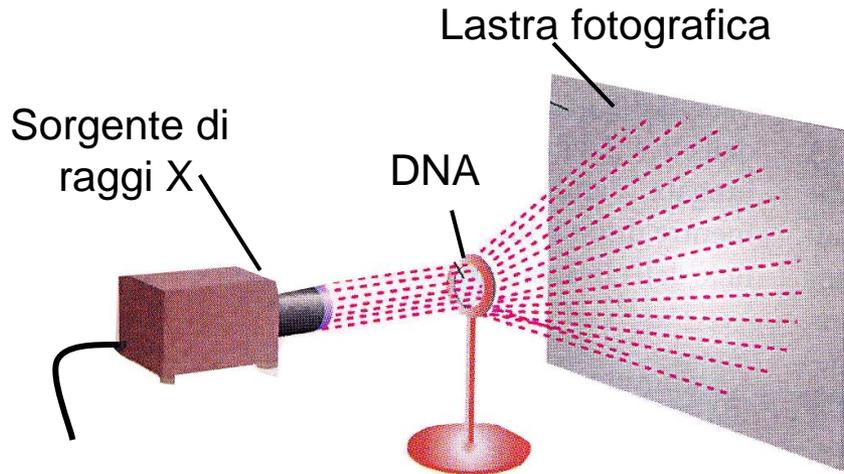


Maurice Wilkins (ricevette nel '62 il premio Nobel con Watson e Crick)

Analizzando la fotografia Franklin ottenne delle informazioni sulla struttura atomica della molecola. In particolare, concluse che il DNA era una struttura ad elica che presentava due periodicità distintive di 0,34 nm e 3,4 nm lungo l'asse della molecola.



Schema di diffrazione dei raggi X



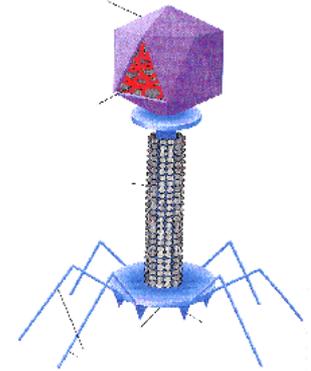
Analisi del DNA mediante diffrazione dei raggi X. Un fascio parallelo di raggi X viene diretto su un arrangiamento regolare e ripetuto di atomi. Il raggio viene diffratto dagli atomi secondo uno schema che è caratteristico del peso atomico e della disposizione spaziale degli atomi nella molecola. I raggi X diffratti sono registrati su una lastra fotografica.

ACIDI NUCLEICI

DNA: strategie di compattamento

Una delle più sorprendenti caratteristiche di virus, cellule batteriche e cellule eucariotiche, è l'enorme discrepanza esistente tra la lunghezza del loro DNA e lo spazio, estremamente limitato, in cui tale DNA deve essere accolto.

Per es: il DNA del **batteriofago T4** ha una lunghezza di 60×10^{-6} metri, mentre la testa ha un diametro pari a 80×10^{-9} metri. Il DNA per essere contenuto nella testa deve essere ridotto di 1000 volte.



Una cellula di **Escherichia coli**, di dimensioni pari a $1 \text{ nm} \times 1 \text{ nm} \times 4 \text{ nm}$, contiene tutto il proprio programma genetico in una singola molecola di DNA le cui dimensioni, in forma completamente distesa, corrispondono a circa 1 mm ; vale a dire che la molecola del DNA è circa 250 volte più lunga della cellula che la contiene.

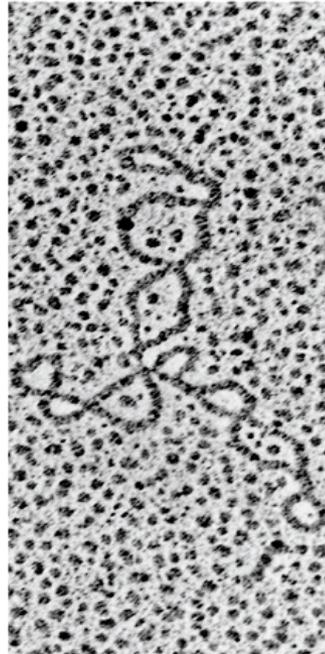
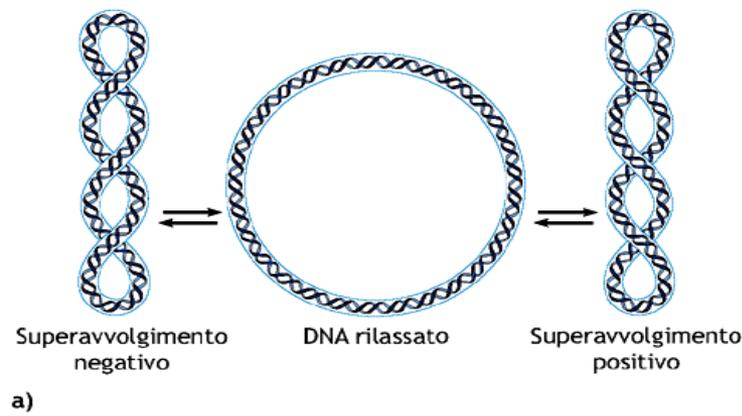


Il nucleo di una **cellula somatica umana** dal diametro medio di circa $5 \text{ }\mu\text{m}$, contiene una quantità di DNA (3×10^9 nucleotidi per cellula aploide) che, in forma completamente distesa, avrebbe una lunghezza pari a $1,7$ metri, cioè 350.000 volte superiore al diametro del suo contenitore.



ACIDI NUCLEICI

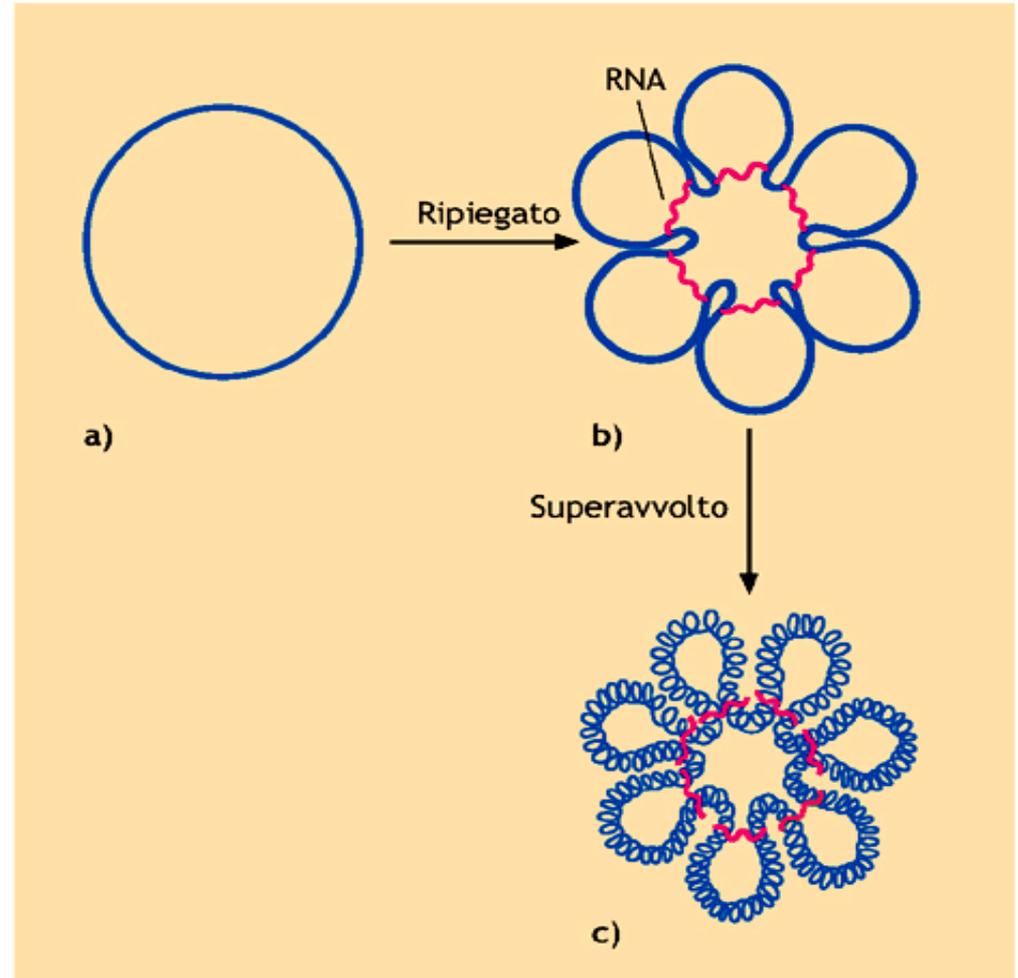
DNA: strategie di compattamento nei procarioti



b)

c)

■ **Figura 1.57** DNA circolare in forma rilassata e superavvolta. Le possibili forme del DNA, rilassata e superavvolta positivamente o negativamente, sono mostrate in un disegno (a); immagini ottenute al microscopio elettronico a trasmissione del DNA del fago PM2 in forma rilassata (b) e superavvolta (c).



■ **Figura 1.58** Compattamento del DNA di *E. coli*. DNA circolare nudo (a); DNA organizzato in anse (circa 50) la fibra presenta uno spessore di 2 nm, le anse sono mantenute alla base da brevi segmenti di RNA (b); le fibre che costituiscono le anse sono superavvolte intorno a proteine di tipo istonico, HLP, a formare una fibra di 12 nm di spessore.

ACIDI NUCLEICI

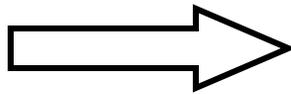
DNA: strategie di compattamento negli eucarioti

Cromatina

La lunghezza totale del DNA esteso di una cellula umana è di quasi 2 metri e deve adattarsi ad un nucleo che ha un diametro di soli 5-10 μm .

I complessi tra DNA eucariotico e proteine si chiamano **cromatina**.
Le proteine principali della cromatina sono gli **istoni**.

1. H1
2. H2A
3. H2B
4. H3
5. H4

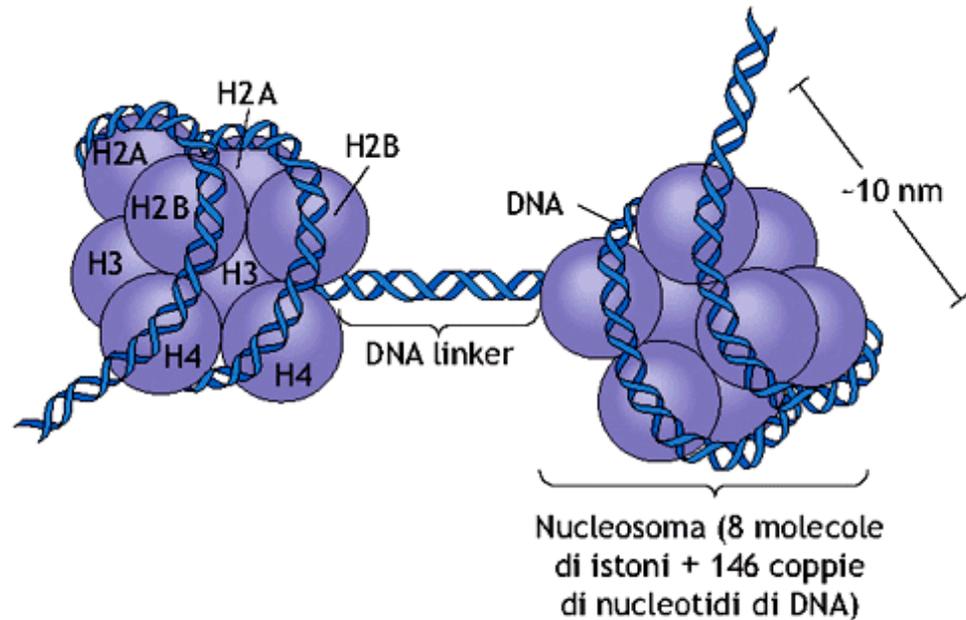


contengono un'alta % di aminoacidi basici, come lisina e arginina, che facilitano il legame alla molecola di DNA carica negativamente. I legami che si creano tra il DNA e gli istoni sono diversi: idrogeno, ionico, forze di Van der Waals.

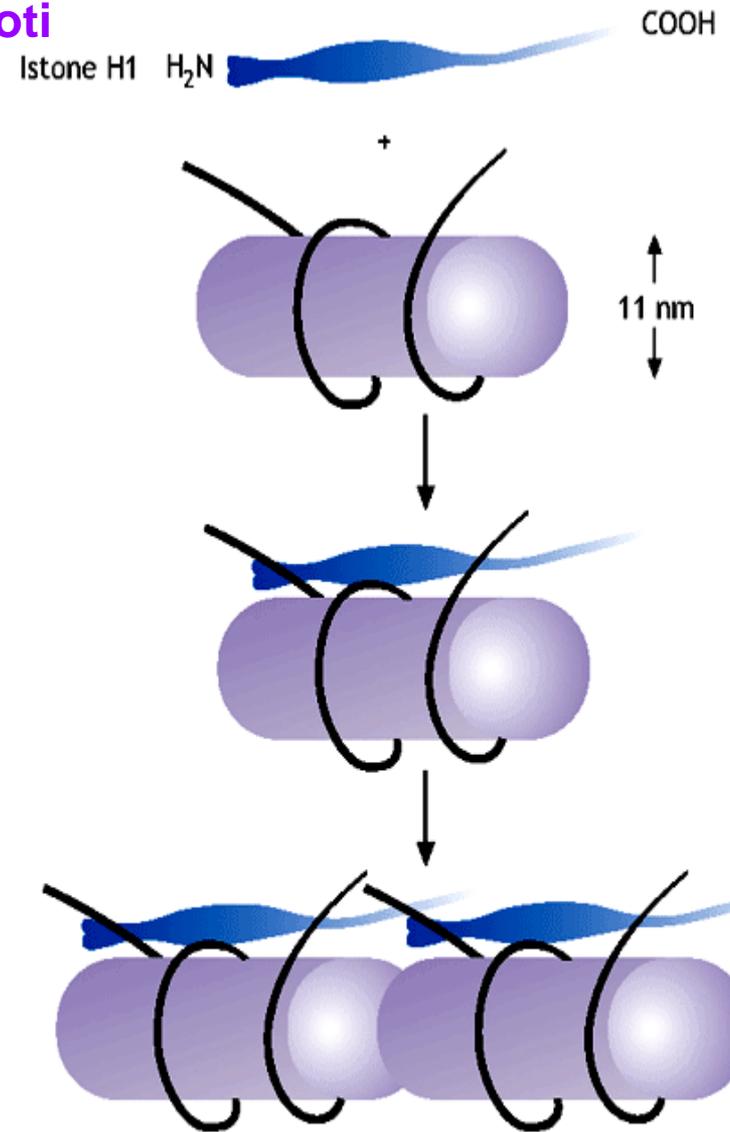
ACIDI NUCLEICI

DNA: strategie di compattamento negli eucarioti

Cromatina



■ **Figura 1.59** **Struttura del nucleosoma.** Ogni nucleosoma è costituito da un ottamero di istoni (due copie per ciascun istone H2A, H2B, H3, H4) associato a circa 146 coppie di nucleotidi con un tratto di DNA linker di circa 50 coppie di nucleotidi. Il diametro del nucleosoma, detto anche “perla”, è di circa 10 nm.

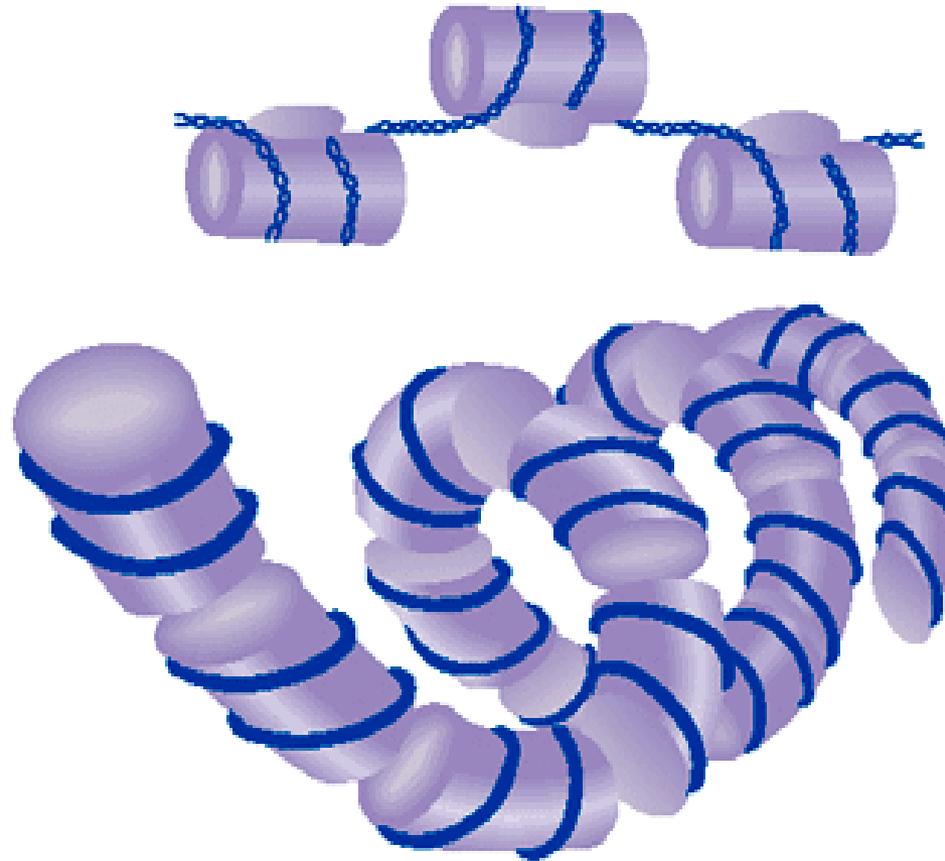


■ **Figura 1.60** **Istione H1.** L'istione H1 svolge un ruolo essenziale nella successiva fase di compattamento del DNA che prevede l'avvicinamento delle “perle”. Ciò avviene grazie ad un legame testa-coda fra i vari istoni H1.

ACIDI NUCLEICI

DNA: strategie di compattamento negli eucarioti

Cromatina



■ **Figura 1.61** La fibra di 30 nm: il solenoide. L'avvicinamento delle perle fa sì che si formi una struttura nella quale i nucleosomi sono impacchettati a formare un'elica irregolare a zig zag.

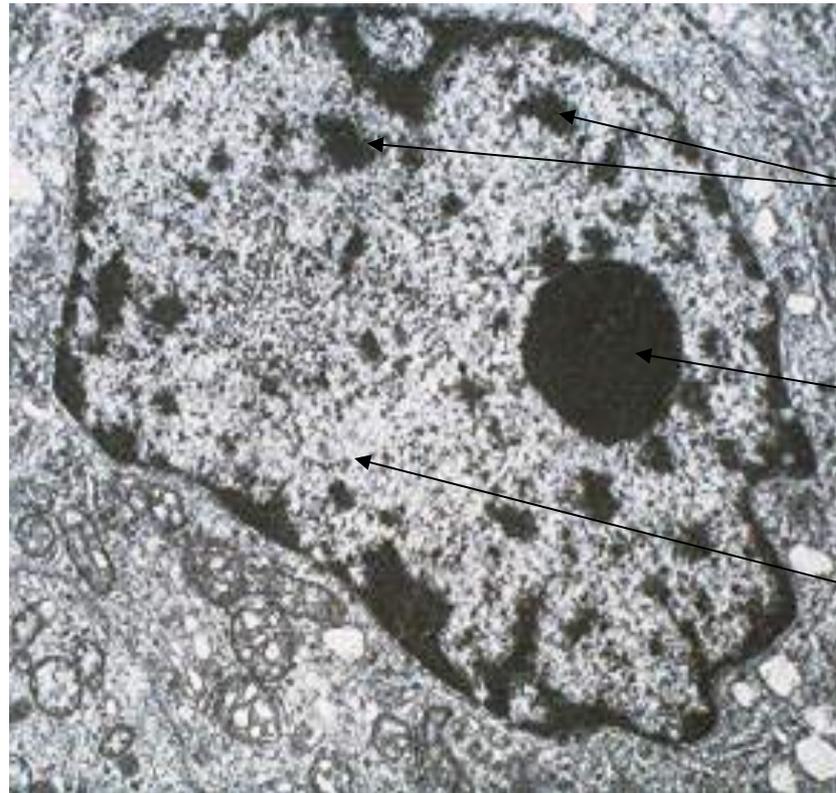
ACIDI NUCLEICI

Cromatina

DNA: strategie di compattamento negli eucarioti

L'entità della condensazione della cromatina varia durante il ciclo vitale della cellula. Nelle cellule in interfase (che non si dividono) la maggior parte della cromatina, denominata **euromatina**, è relativamente decondensata e distribuita per tutto il nucleo. Durante questa fase del ciclo cellulare, i geni sono trascritti e il DNA viene replicato in preparazione della divisione cellulare. La maggior parte della cromatina nei nuclei interfasicci appare nella forma di fibre da 30 nm, organizzate in grandi anse che contengono da 50 a 100 kb di DNA. I geni che sono attivamente trascritti sono in uno stato maggiormente decondensato che rende il DNA più facilmente accessibile all'apparato trascrizionale. La struttura della cromatina è quindi intimamente correlata al controllo dell'espressione genica negli eucarioti.

Circa il 10% della cromatina interfaseica, detta **eterocromatina**, è in uno stato molto condensato che rassomiglia molto a quello della cromatina durante il processo di mitosi. L'eterocromatina è trascrizionalmente inattiva e contiene sequenze di DNA altamente ripetute, come quelle presenti nei centromeri e nei telomeri.



Eterocromatina

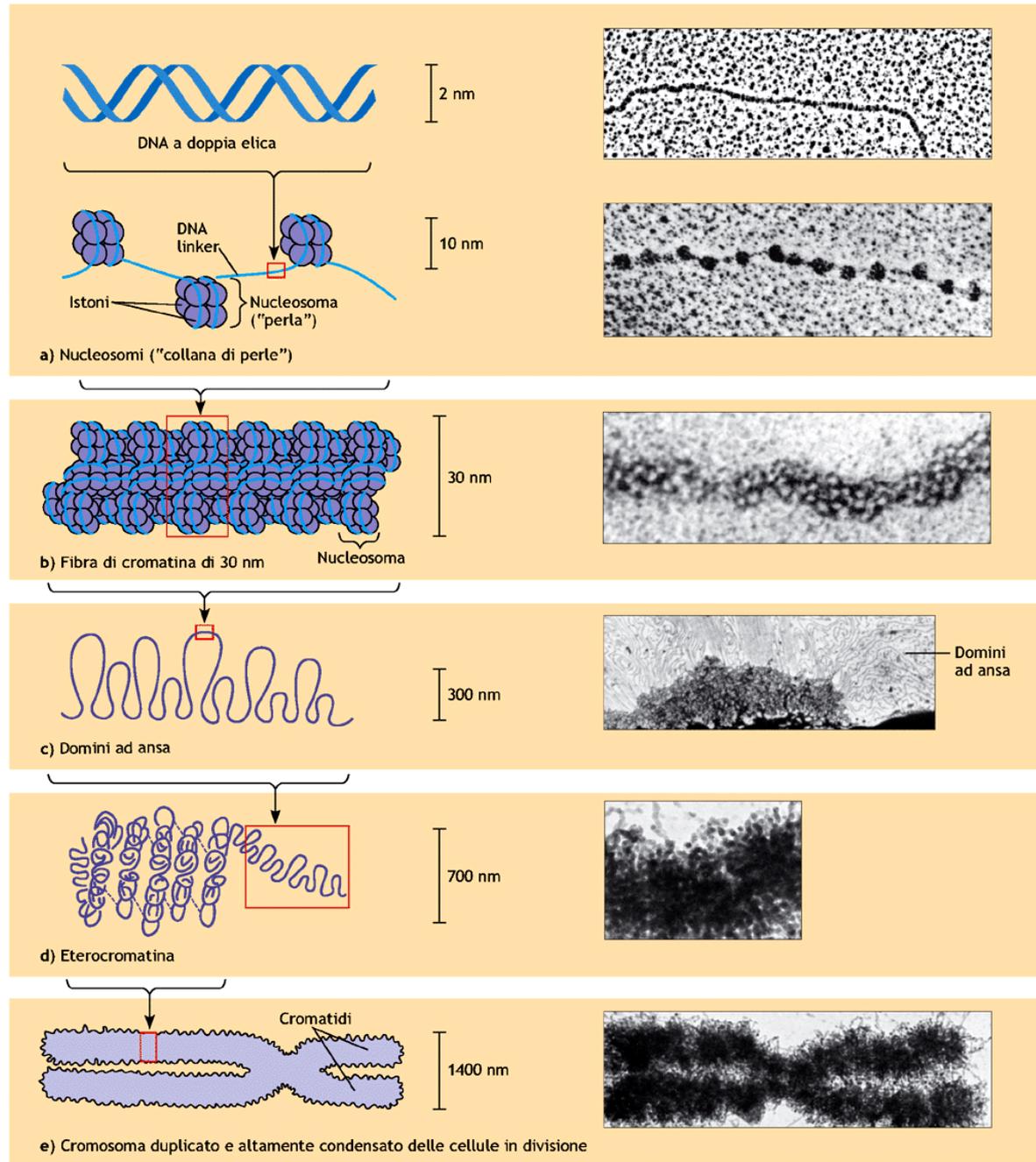
Nucleolo

Euromatina

ACIDI NUCLEICI

DNA: strategie di compattamento negli eucarioti

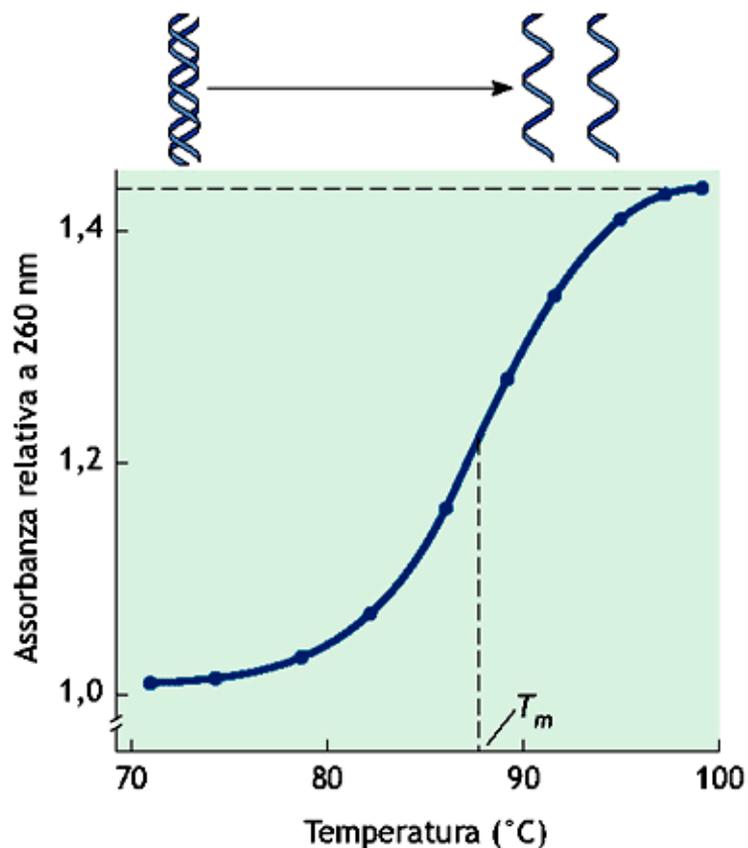
Cromatina



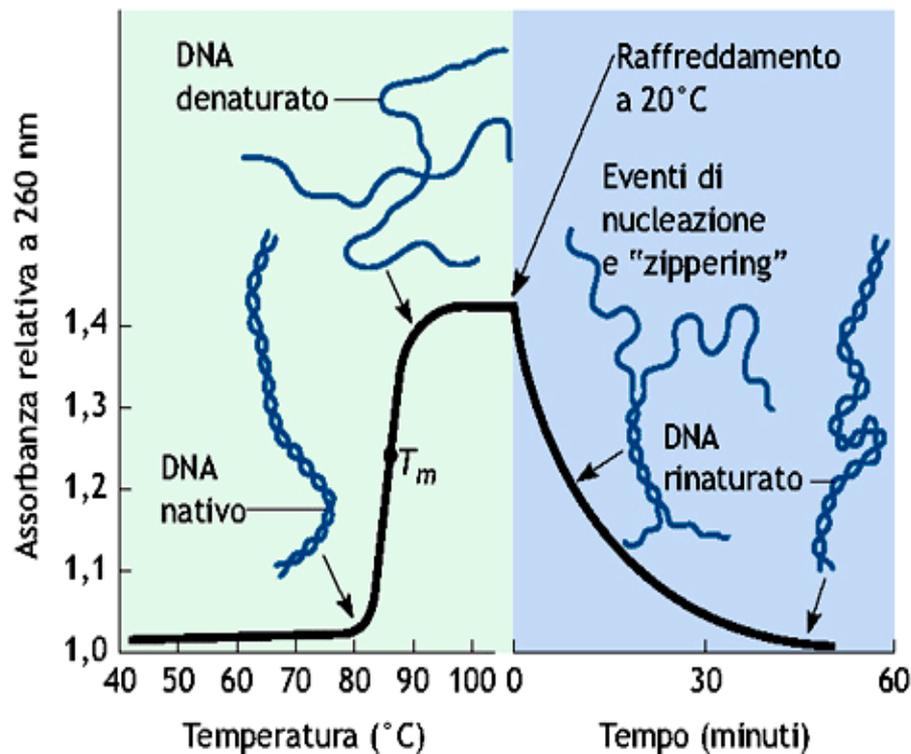
■ **Figura 1.62** Le diverse fasi di compattamento del DNA negli eucarioti. Disegni ed immagini al ME mostrano come a partire da DNA nudo si arrivi al cromosoma metafaseico. **(a)** la doppia elica del DNA e la successiva formazione della "collana di perle"; **(b)** la fibra cromatinica di 30 nm; **(c)** domini ad ansa; **(d)** formazione di superanse; **(e)** il cromosoma metafaseico, duplicato ed altamente compattato.

ACIDI NUCLEICI

DNA: proprietà fisiche



■ **Figura 1.65 Profilo di denaturazione termica del DNA.** Un DNA a doppia elica in soluzione (DNA nativo) presenterà un certo valore di assorbanza che aumenterà con l'aumentare della temperatura, delineando un andamento sigmoide (effetto catastrofico). La conversione da doppio a singolo filamento è parallela all'incremento dell'assorbimento della luce a 260 nm. Si definisce T_m il valore della temperatura alla quale si osserva il 50% di aumento dell'assorbanza.



■ **Figura 1.66 Denaturazione e rinaturazione del DNA.** Riscaldando lentamente una soluzione di DNA nativo (a doppia elica), il DNA fonde, cioè le due eliche si separano. Quando la soluzione viene raffreddata si osserva una riassociazione delle due eliche con una cinetica che dipende dalla concentrazione iniziale del DNA e dalla sua lunghezza. I due filamenti si "urtano" e quando collidono tratti complementari c'è l'inizio della "nucleazione" e il successivo "zippering" delle basi complementari.