



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

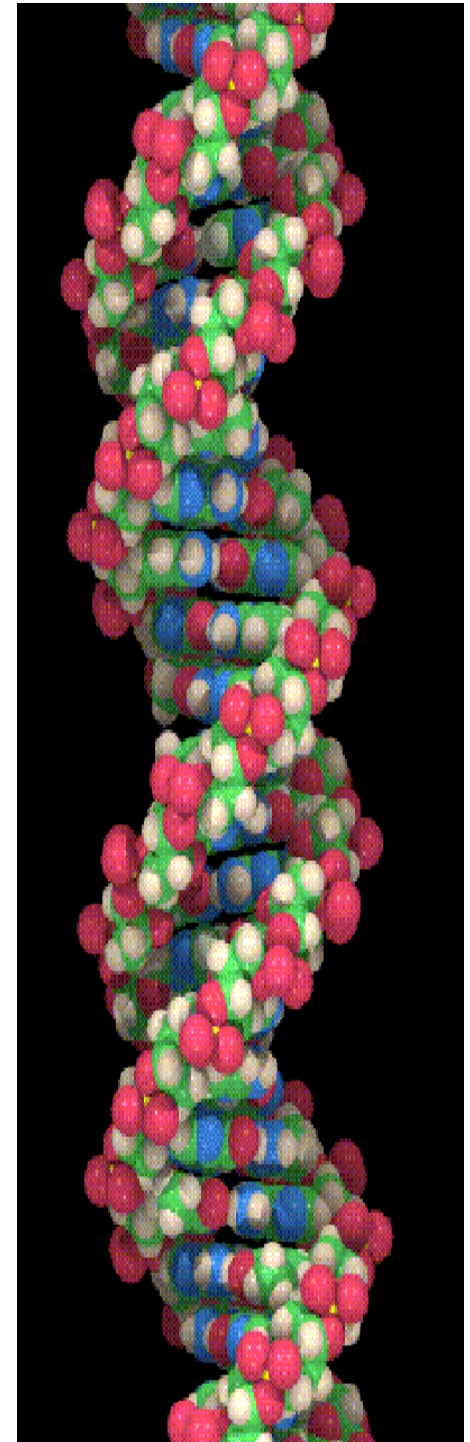
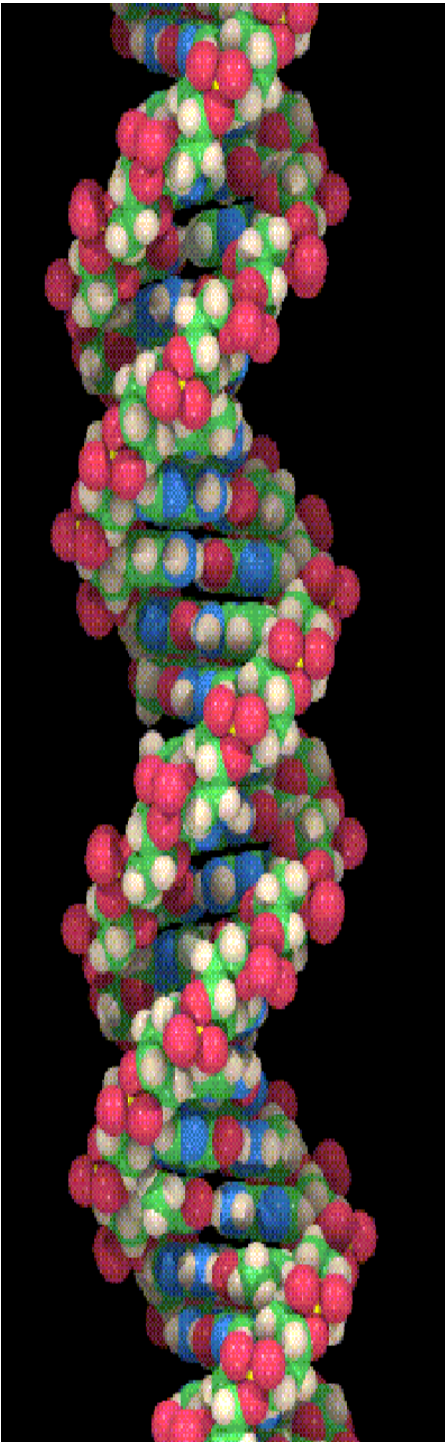
## **Lezione 3**

**Bioinformatica**

**Mauro Ceccanti\* e Alberto Paoluzzi**

**Dip. Informatica e Automazione  
Università “Roma Tre”**

**\*Dip. Medicina Clinica –  
“Sapienza”, Università di Roma**



# NUCLEOTIDI ED ACIDI NUCLEICI

*"Abbiamo scoperto il segreto della vita".  
F. Crick (1953)*

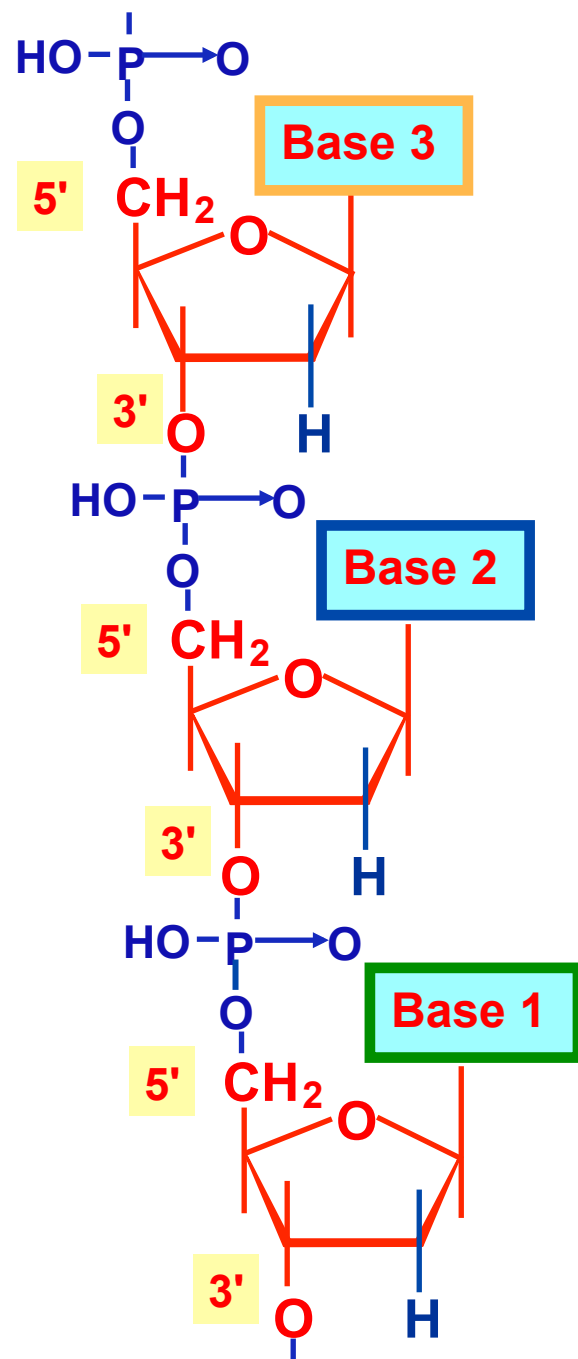
**I Nucleotidi e gli acidi nucleici sono molecole biologiche che possiedono basi azotate eterocicliche come principale componente della loro struttura.**

- I nucleotidi sono numerosi: partecipano come intermedi essenziali in tutti gli aspetti del metabolismo cellulare.

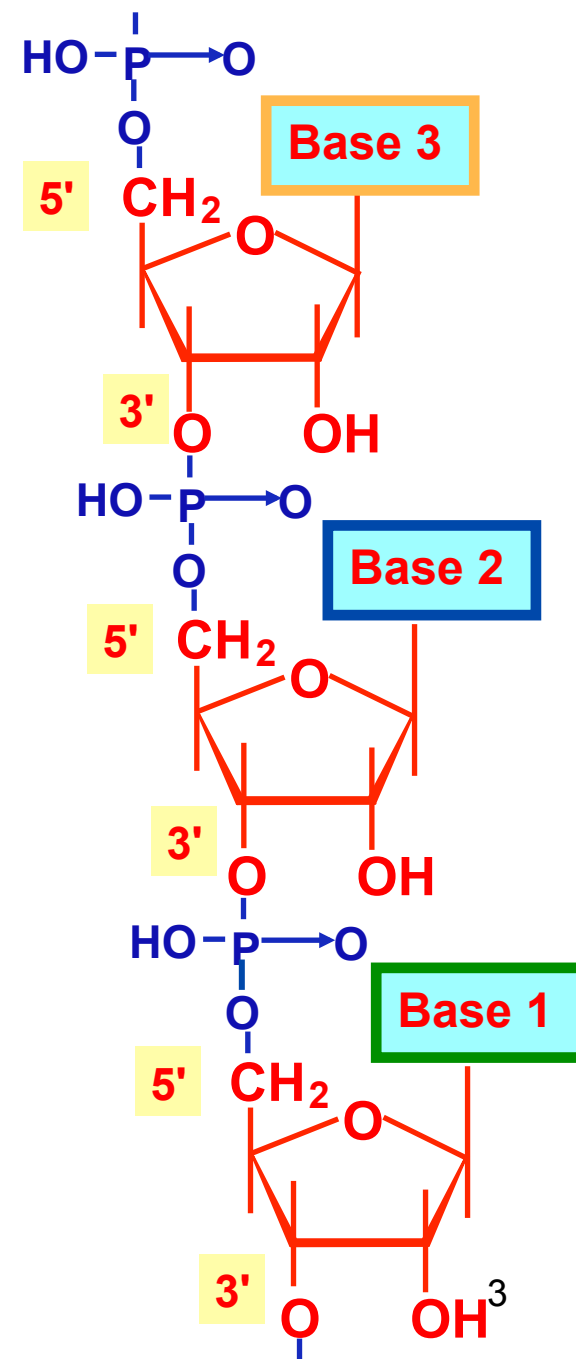
- Gli acidi nucleici

- Sono i vettori dell'eredità ed agenti del trasferimento dell'informazione genetica.
- Sono polimeri lineari dei nucleotidi
- I due tipi principali di acido nucleico sono l'acido **deossiribonucleico (DNA)** e l'acido **ribonucleico (RNA)**.

DNA

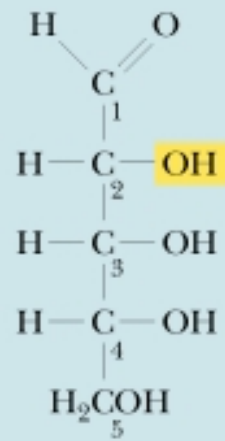


RNA

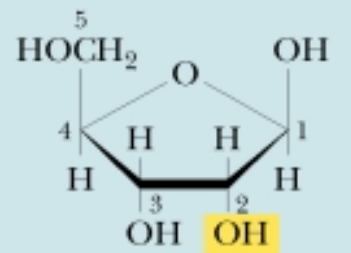


# NUCLEOTIDI ED ACIDI NUCLEICI

- L'idrolisi completa degli acidi nucleici libera
  - le basi azotate
  - uno zucchero a cinque atomi di carbonio
  - acido fosforico
- Lo zucchero nel DNA è il **2-deossiribosio**, mentre lo zucchero nell' RNA è il **ribosio**
- Il DNA è il deposito delle informazioni genetiche nelle cellule, mentre l'RNA è utilizzato nella trascrizione e nella traduzione di questa informazione.
  - Un'interessante eccezione a questa regola è che alcuni virus hanno la loro informazione genetica immagazzinata come RNA.

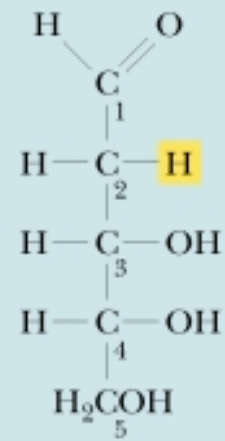


**D-Ribosio**

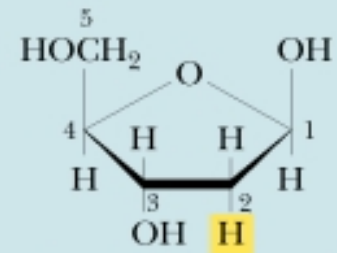


Forma furanosa del  
D-ribosio

**β-D-Ribofuranosio**



**D-2-Deossiribosio**



Forma furanosa del  
D-2-deossiribosio

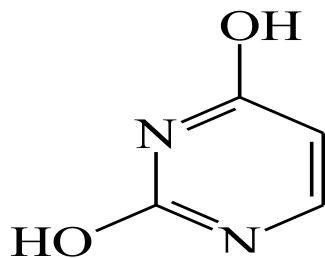
**β-D-2-Deossiribosio**

## BASI AZOTATE

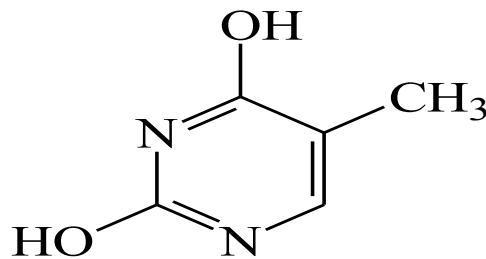
- Le basi dei nucleotidi e degli acidi nucleici sono derivati delle **pirimidine** o delle **purine**.
- Le pirimidine sono molecole eterocicliche aromatiche a sei termini contenenti due atomi di azoto
- Le pirimidine naturali più comuni sono la citosina, l'uracile e la timidina (5-metiluracile). La **citosina** e la **timidina** sono le pirimidine tipiche del **DNA** mentre la **citosina** e l'**uracile** si ritrovano nell'**RNA**

## BASIPIRIMIDINICHE

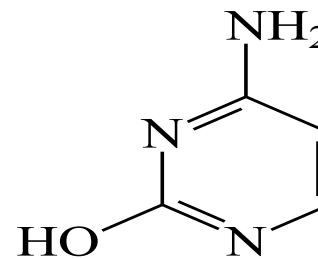
uracile (RNA)



timina (DNA)



citosina



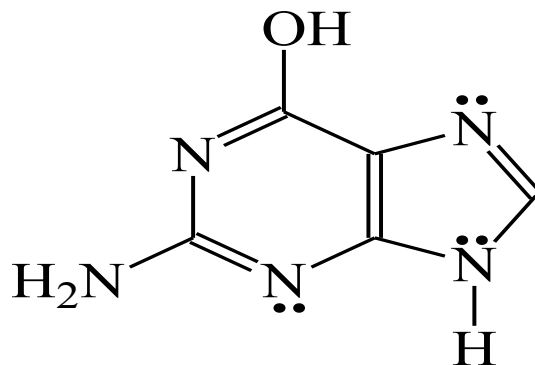
2,4-diossi-pirimidin 2,4-diossi-5-metil-pirimidin 2,4-diossi-4-ammino-pirimidina

## BASI AZOTATE

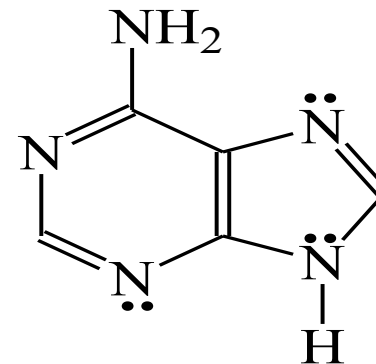
- La struttura purinica è un sistema policiclico ottenuto dalla fusione di un ciclo pirimidinico con un ciclo imidazolico a cinque atomi di carbonio.
- Le due purine più comuni sono l'**adenina** e la **guanina** e si trovano sia nel DNA che nell' RNA

## BASI PURINICHE

guanina



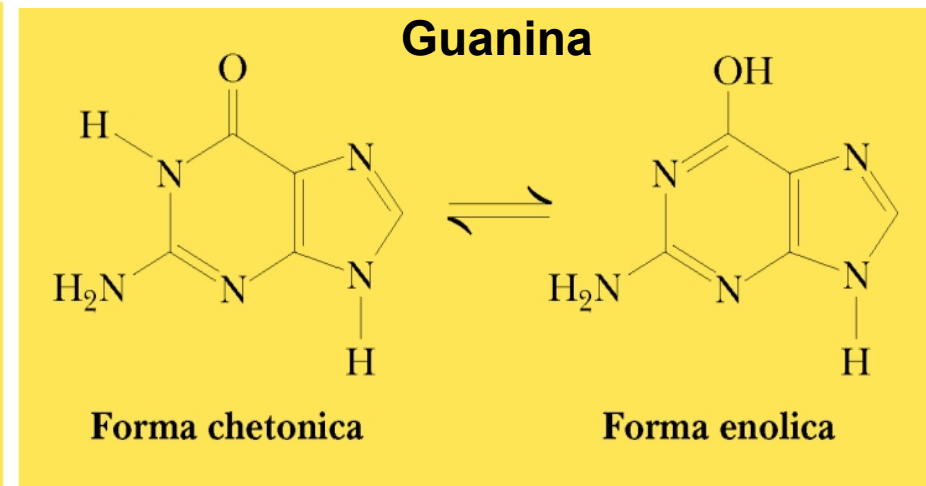
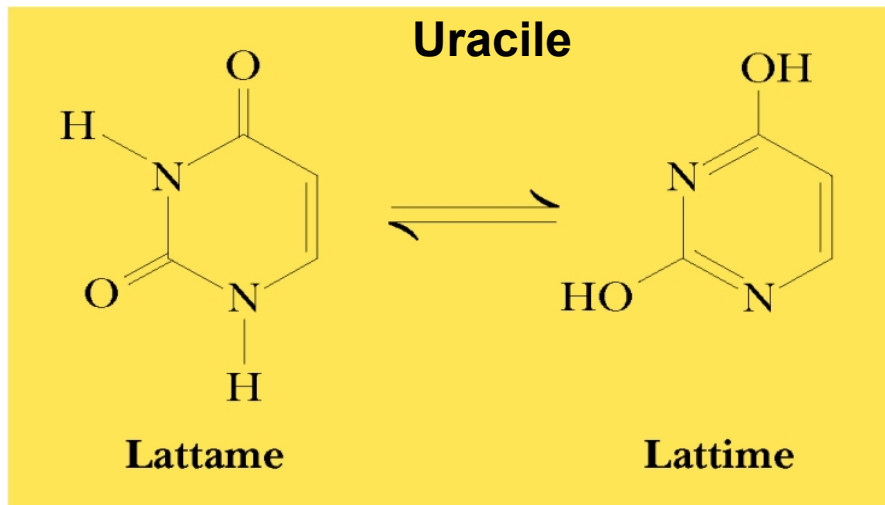
adenina



## BASI AZOTATE

Le forme di risonanza dei cicli purinici e pirimidinici e la ricchezza elettronica dei sostituenti  $-OH$  ed  $-NH_2$  conferisce loro la capacità di andare incontro ad un **fenomeno di tautomerizzazione cheto-enolica**: le pirimidine e le purine esistono come coppie di tautomeri.

- Il tautomero chetonico è chiamato lattame
- Il tautomero enolico è chiamato lattime

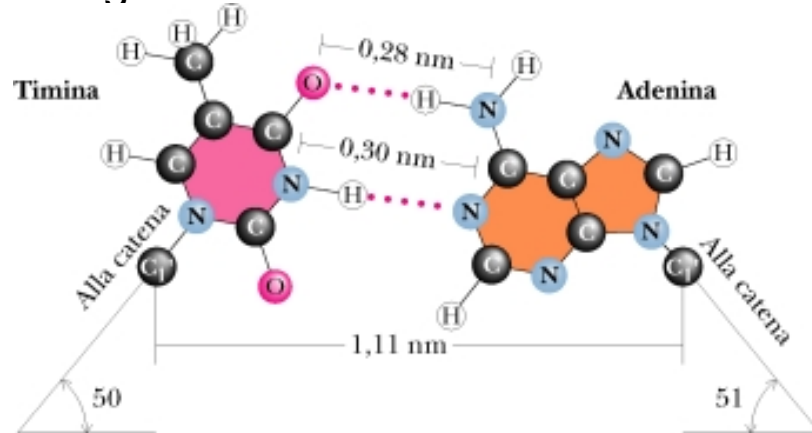




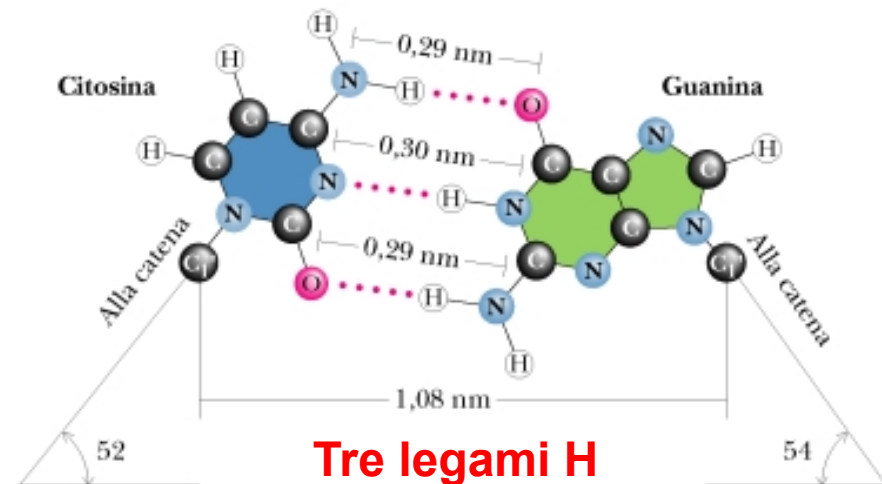
# BASI AZOTATE

Il legame a idrogeno fra le basi puriniche e le pirimidiniche è fondamentale per la funzione biologica degli acidi nucleici, come nella formazione della struttura a doppia elica del DNA. I gruppi funzionali che partecipano alla formazione del legame idrogeno sono:

- Il gruppo amminico di citosina, adenina, guanina,
- N in posizione '3 delle pirimidine, in posizione '1 delle purine
- L'ossigeno legato a '4 dell'uracile e timina, a '2 citosina e '6 guanina



**Due legami H**

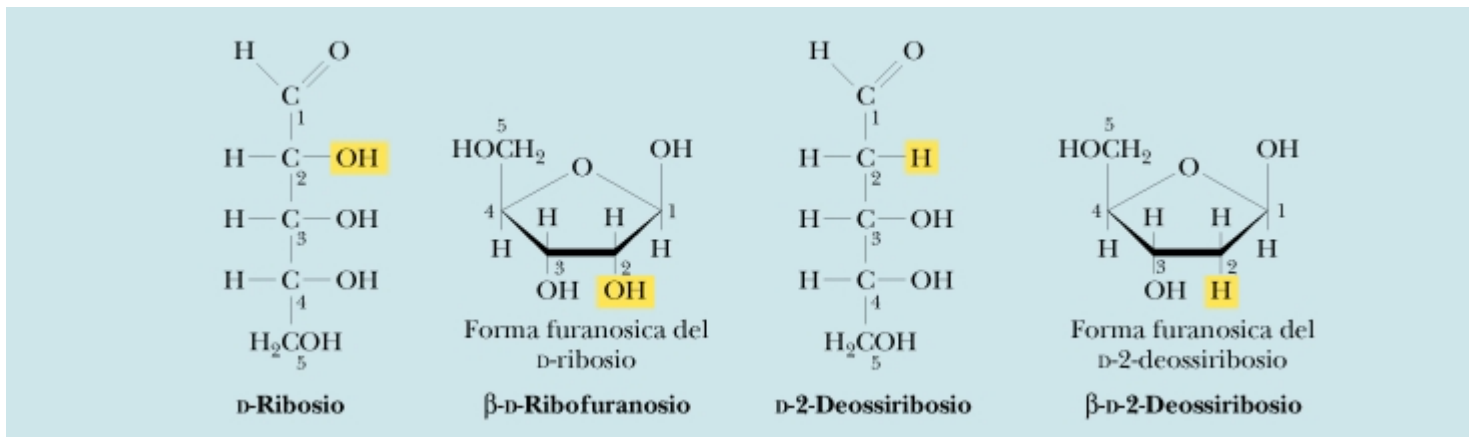


**Tre legami H**

Un'altra proprietà delle pirimidine e delle purine è la loro forte assorbanza della luce ultravioletta (UV), conseguenza della loro struttura eterociclica aromatica.

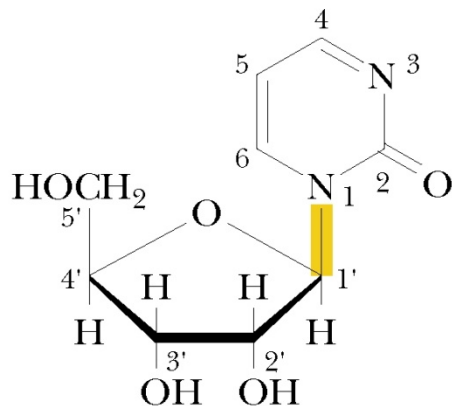
# I PENTOSI DEI NUCLEOTIDI E DEGLI ACIDI NUCLEICI

- Gli zuccheri a cinque atomi di carbonio sono chiamati **pentosi**
  - L'RNA contiene il pentoso D-ribosio
  - Il DNA contiene il 2-deossi-D-ribosio
- Nei due casi il pentoso è nella forma ad anello **furanosico** a cinque membri
- Il gruppo ossidrilico nella posizione 2' ha degli effetti rilevanti sulle possibili strutture secondarie dell'RNA e del DNA, come sulla loro suscettibilità relativa all'idrolisi chimica ed enzimatica

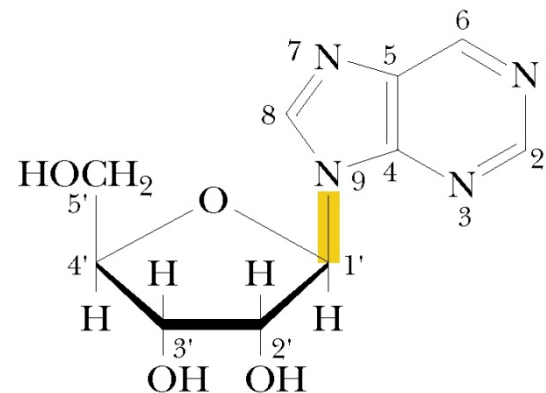


# NUCLEOSIDI: UNIRE UNA BASE AZOTATA AD UNO ZUCCHERO

- I **nucleosidi** sono composti molto idrofili (parte glucosidica), formati da una base azotata legata ad uno zucchero tramite un legame glicosidico
  - Il legame glicosidico coinvolge l'atomo di carbonio carbonilico dello zucchero il quale, nella struttura ciclica, è legato all'atomo di ossigeno dell'anello: tale atomo di carbonio è detto **anomerico**.
  - Il legame glicosidico può essere sia  $\alpha$ , sia  $\beta$ , a seconda del suo orientamento relativo con l'atomo di carbonio anomerico.
- I legami glicosidici nei nucleosidi e nei nucleotidi sono sempre nella configurazione  $\beta$



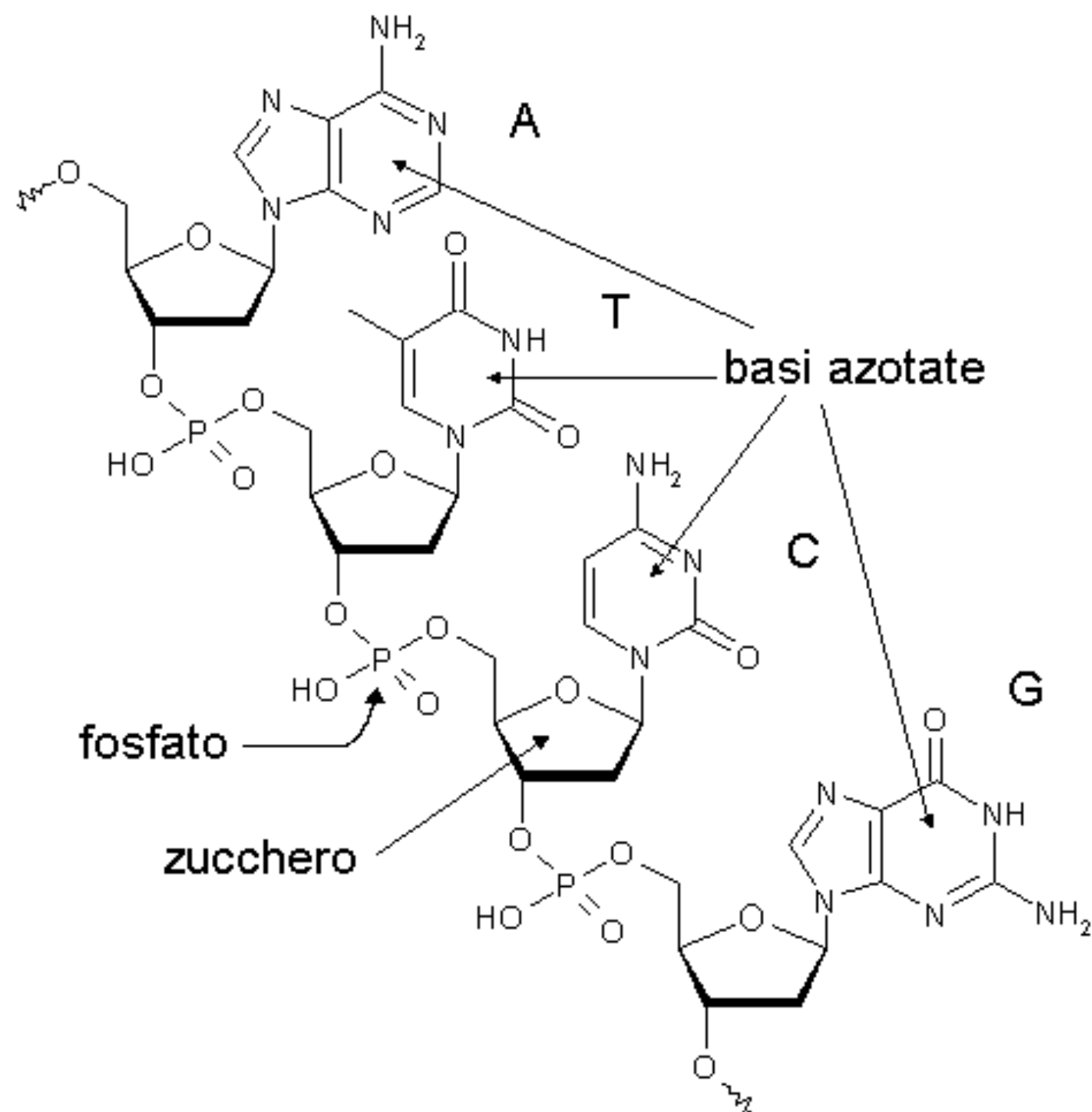
Legame  $\beta$ -N<sub>1</sub>-glicosidico  
nei nucleosidi  
pirimidinici



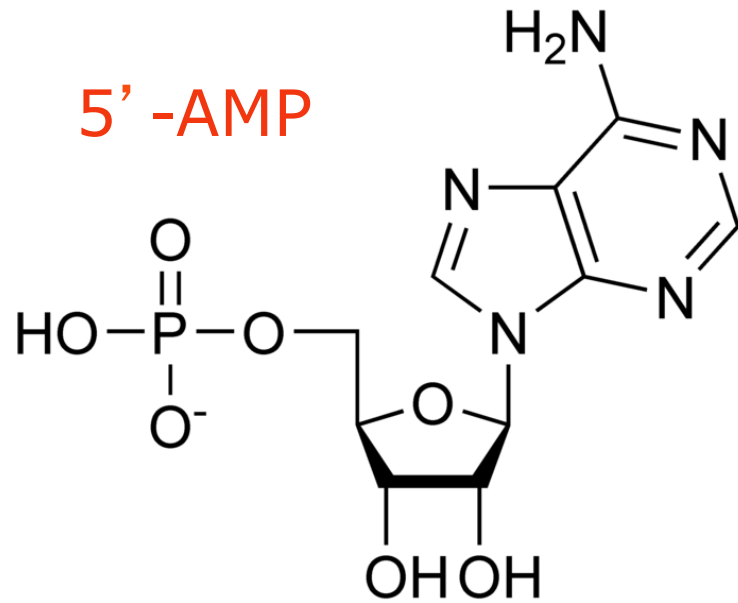
Legame  $\beta$ -N<sub>9</sub>-glicosidico  
nei nucleosidi  
purinici

# I NUCLEOTIDI SONO NUCLEOSIDI FOSFATI

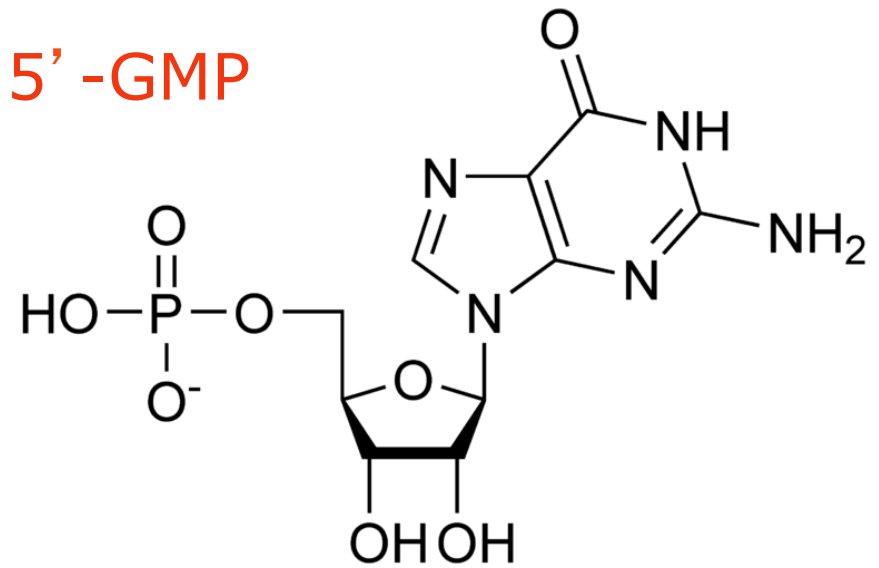
- Si ottiene un **nucleotide** quando l'acido fosforico è esterificato al gruppo -OH di un nucleoside
  - L'anello ribosilico del nucleoside ha tre gruppi -OH liberi per l'esterificazione alla posizione C-2', C-3' e C5', mentre il 2'-deossiribosio ne ha solo due.
  - La maggior parte dei nucleotidi monomerici nella cellula sono **ribonucleotidi** con un gruppo 5'-fosfato.
- I quattro ribonucleotidi più comuni sono l'**adenosina 5'-monofosfato (AMP)**, la **guanosina 5'-monofosfato (GMP)**, la **citidina 5'-monofosfato (CMP)** e l'**uridina 5'-monofosfato (UMP)**.
- Poiché il valore di pKa, per la prima dissociazione di un protone dalla parte dell'acido fosforico è 1,0 o meno, i **nucleotidi hanno proprietà acide**
- Gli acidi nucleici, che sono polimeri di nucleosidi monofosfati, traggono il loro nome dall'acidità di questi gruppi fosfato.



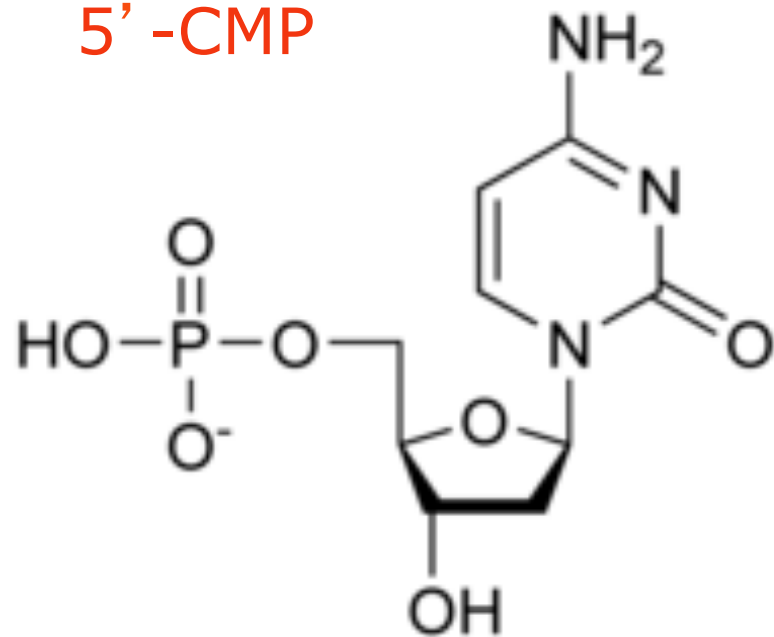
5' -AMP



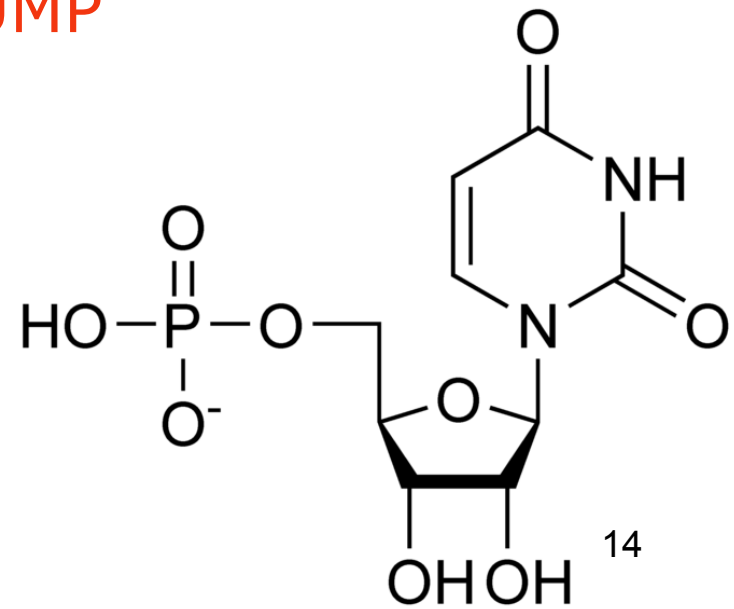
5' -GMP



5' -CMP



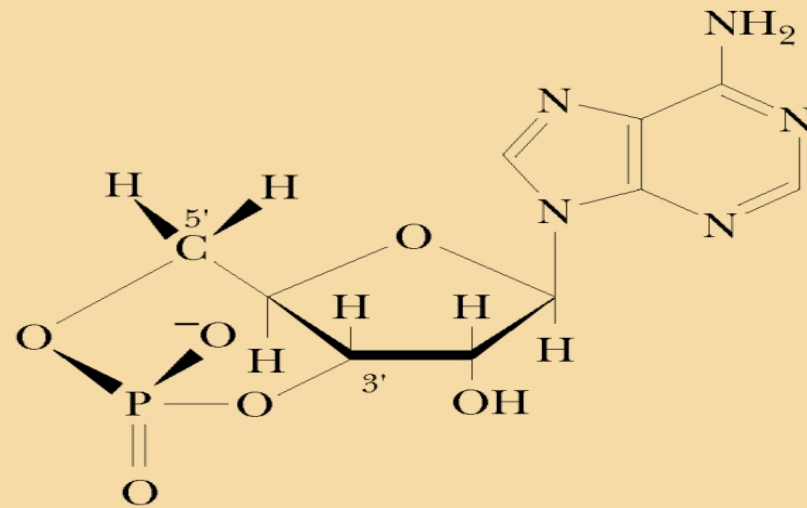
5' -UMP



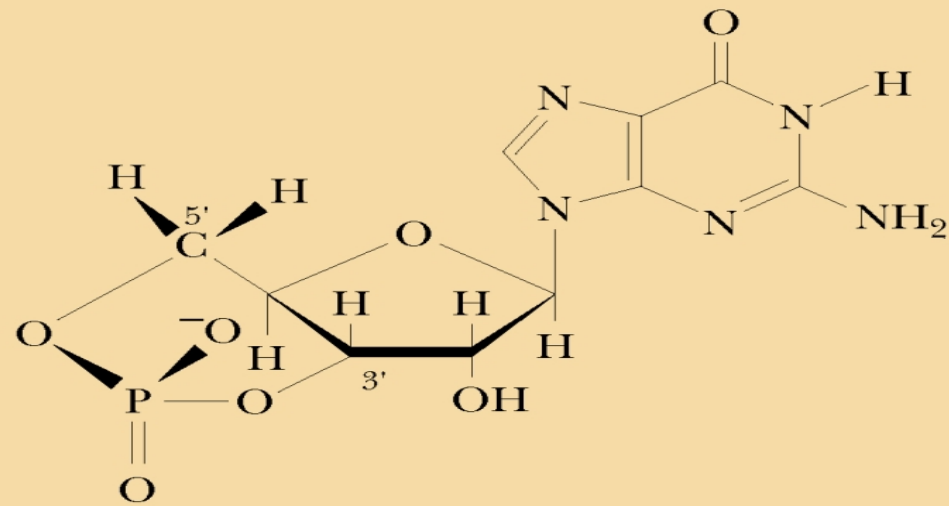
# I NUCLEOTIDI SONO NUCLEOSIDI FOSFATI

- In tutte le cellule si trovano nucleosidi monofosfati nei quali l'acido fosforico è esterificato a *due* dei gruppi ossidrilici del ribosio. Formando questi due legami esteri con un solo fosfato si ottiene una struttura ciclica
  - l'AMP 3', 5' ciclico, spesso abbreviato come **cAMP** ed il suo analogo guanilico 3', 5' GMP ciclico o **cGMP** sono importanti regolatori del metabolismo cellulare.
- Gruppi fosfato aggiuntivi possono essere legati al gruppo fosforilico del nucleotide tramite la formazione dei legami fosfoanidridici.
  - L'aggiunta di un secondo fosfato all'AMP crea l'**adenosina 5'-difosfato** o **ADP** e l'aggiunta del terzo produce l'**adenosina 5'-trifosfato** o **ATP**
- I nucleosidi 5'-monofosfati, i nucleosidi 5'-difosfati e i nucleosidi 5'-trifosfati si trovano sempre allo stato libero nella cellula, come i loro corrispondenti deossiribonucleosidi fosfati

# NUCLEOTIDI CICLICI



**AMP 3',5' ciclico**

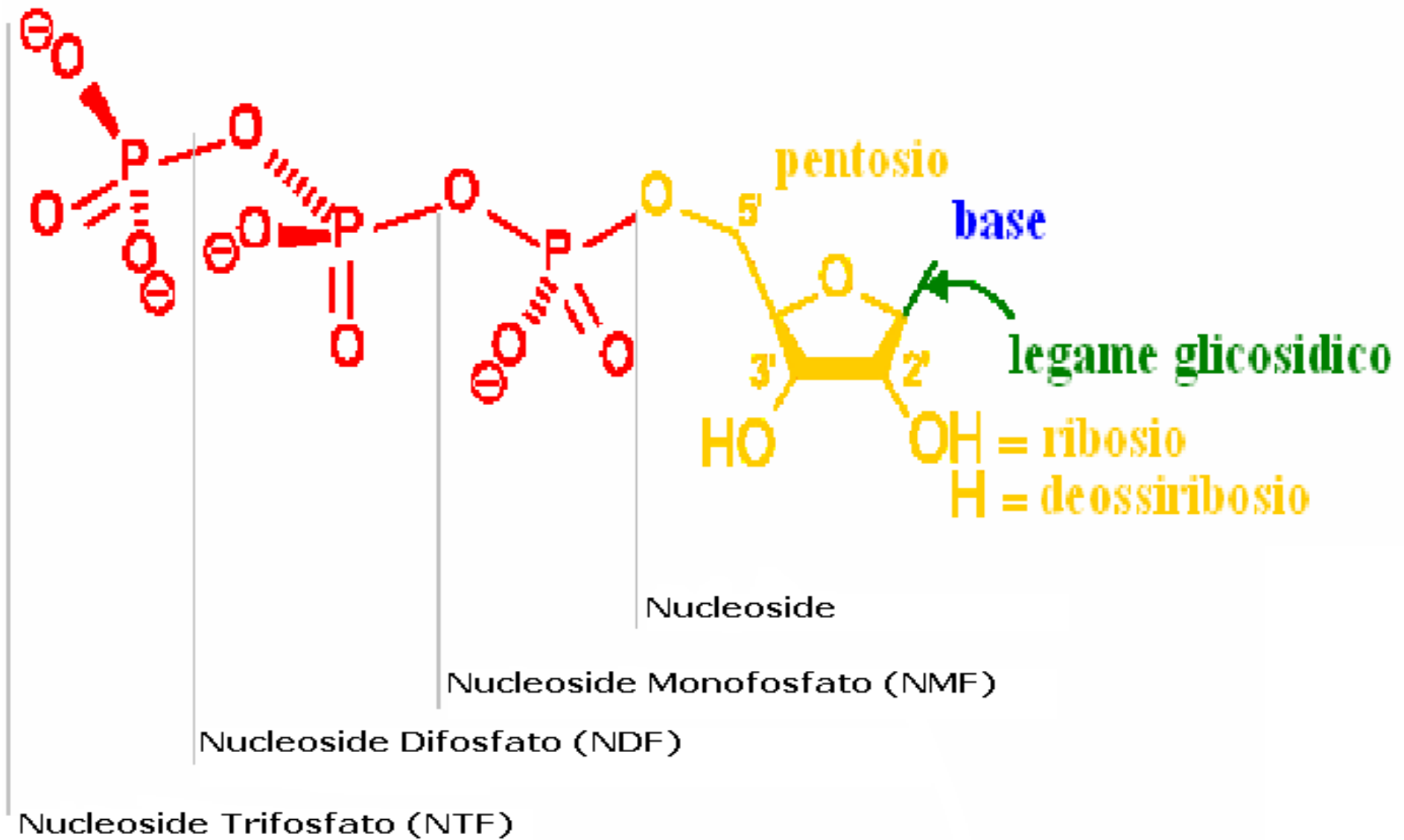


**GMP 3',5' ciclico**



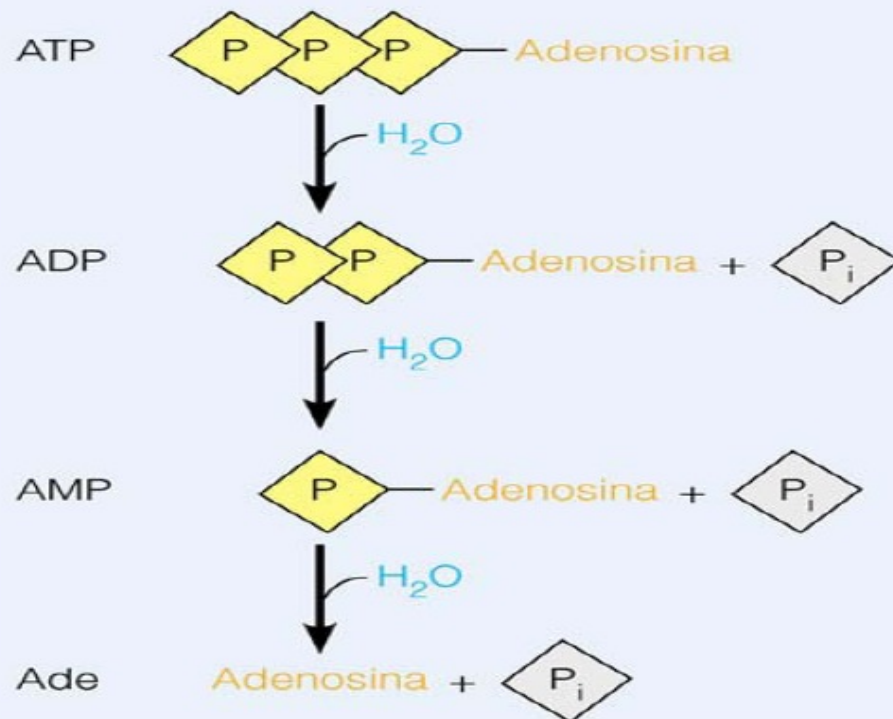
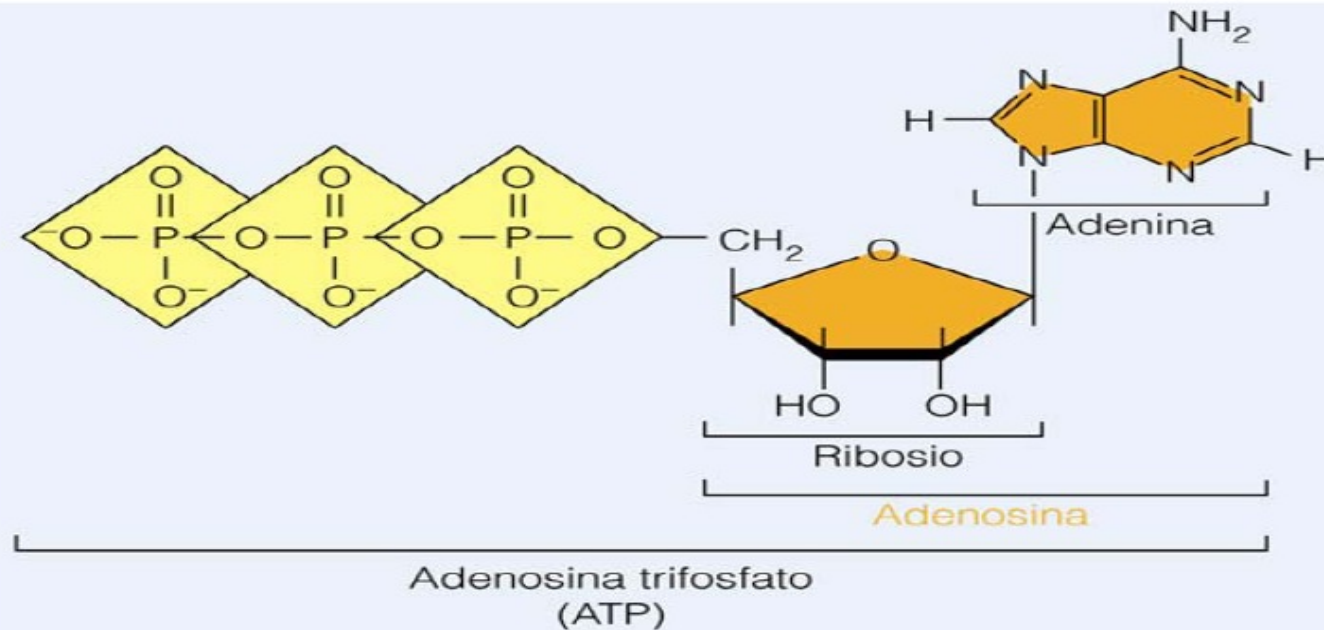
# I NUCLEOTIDI SONO NUCLEOSIDI FOSFATI

- I nucleosidi 5'-difosfati (NDP) e i nucleosidi 5'-trifosfati (NTP) sono acidi poliprotici relativamente forti, poiché essi dissociano rispettivamente tre e quattro protoni del loro gruppo di acido fosforico
  - I risultanti anioni fosfato formano complessi stabili con cationi divalenti come il  $Mg^{2+}$  ed il  $Ca^{2+}$ .
- I legami fosfoanidridici nei NDP e NTP sono facilmente idrolizzati con acido, liberando fosfato inorganico ( $P_i$ ) ed il corrispondente NMP



# I NTP TRASPORTATORI DI ENERGIA CHIMICA

- I nucleosidi 5' trifosfati sono componenti indispensabili del metabolismo, poiché a causa del loro legame fosfoanidridico, sono la prima sorgente di energia chimica per il lavoro biologico
- Tutte le reazioni biochimiche dei nucleotidi coinvolgono il trasferimento del gruppo fosfato o di quello pirofosfato
- I vari nucleotidi sono incanalati verso direzioni metaboliche appropriate tramite il riconoscimento della base del nucleotide, la quale serve solamente come informazione, non partecipando direttamente al legame covalente che si forma.
- Questo ruolo di informazione si estende agli acidi nucleici, nei quali le basi servono come unità di riconoscimento per il codice dell'informazione genetica.



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

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

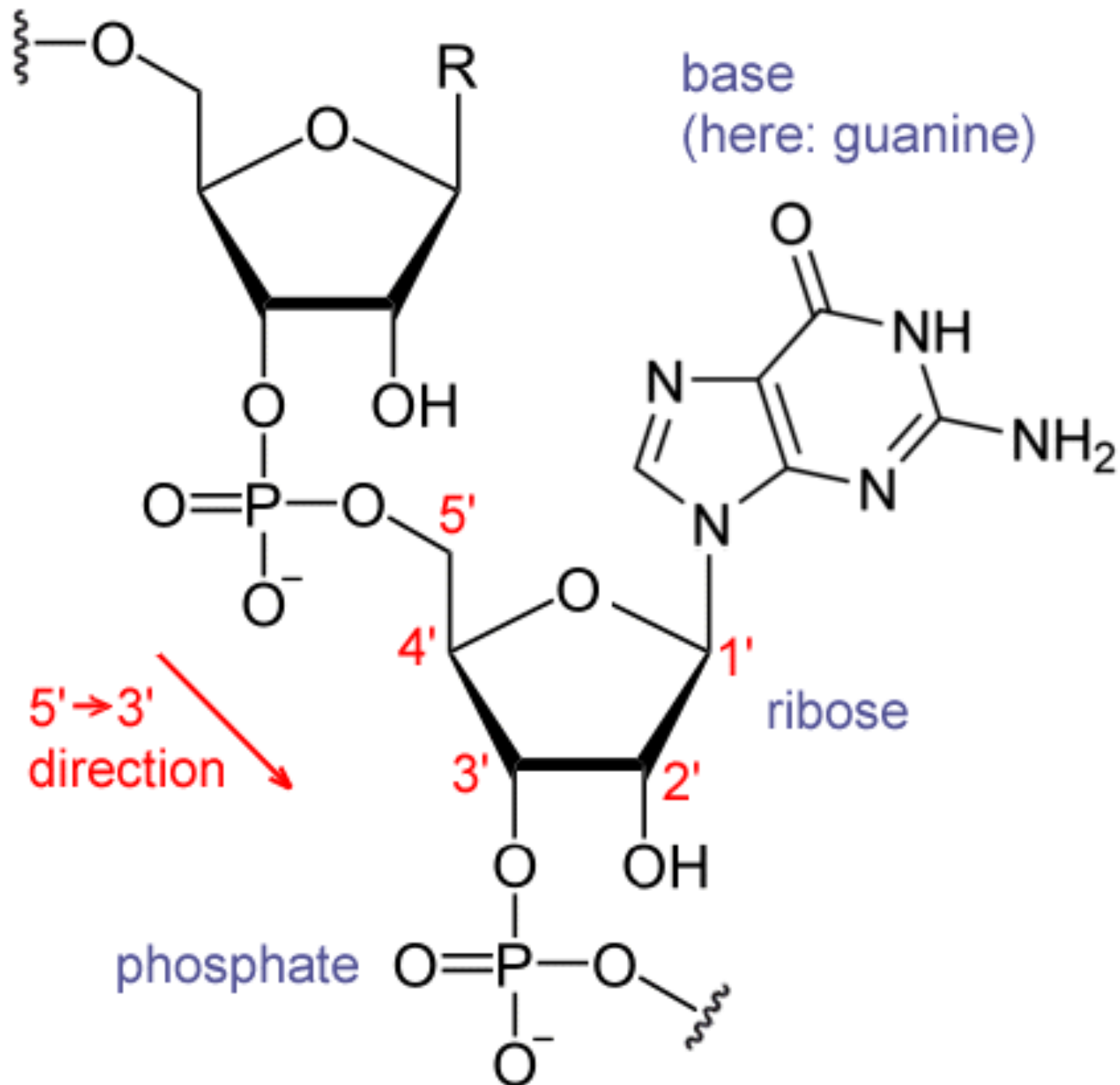
14 kJ/mol di energia  
vengono rilasciati  
quando il legame tra  
l'adenosina e il fosfato  
viene scisso

# GLI ACIDI NUCLEICI SONO POLINUCLEOTIDI

● Gli acidi nucleici sono polimeri lineari di nucleotidi legati dal 3' al 5' con ponti fosfodiesterici. Essi sono costituiti come se nucleosidi 5' monofosfati fossero successivamente aggiunti al gruppo 3'-OH del nucleotide precedente, un processo che conferisce direzionalità al polimero.

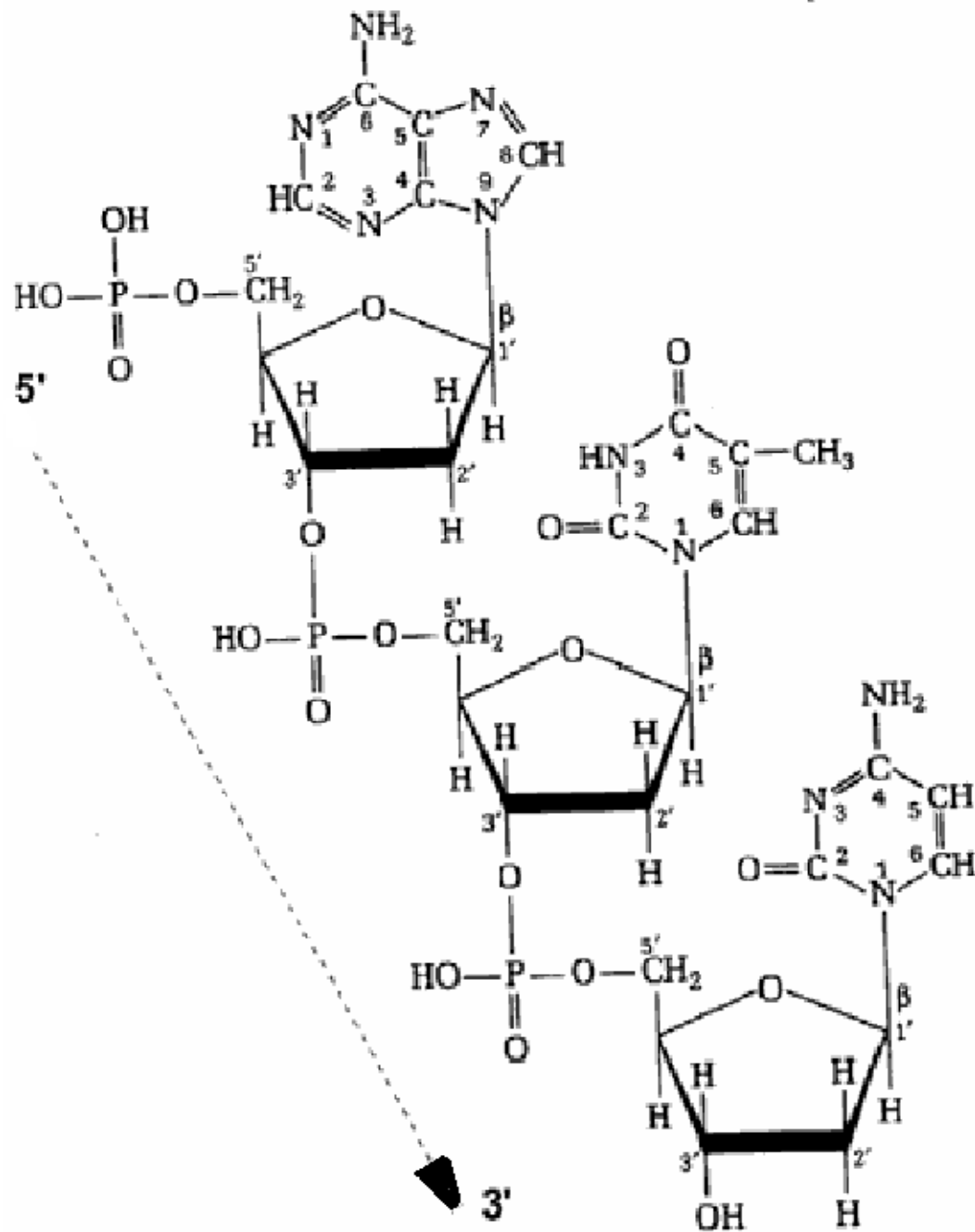
- I polimeri di ribonucleotidi sono detti **acido ribonucleico** o **RNA**
- I polimeri dei deossiribonucleotidi sono detti **acido deossiribonucleico** o **DNA**

● Nei deossiribonucleotidi il C-1' ed il C-4' sono coinvolti nella formazione dell'anello furanosico e, poiché non c'è il 2'-OH, solo i gruppi idrossilici in posizione 3' ed 5' sono disponibili per il processo di polimerizzazione.

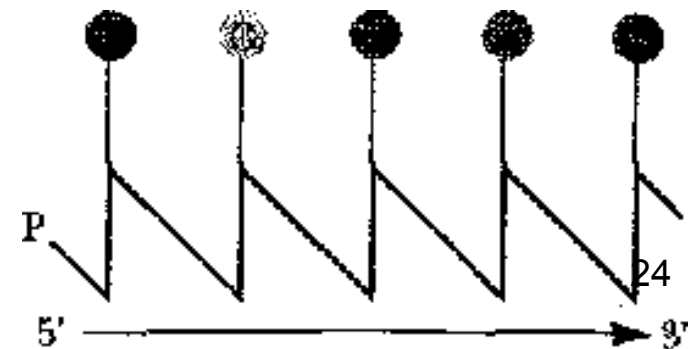
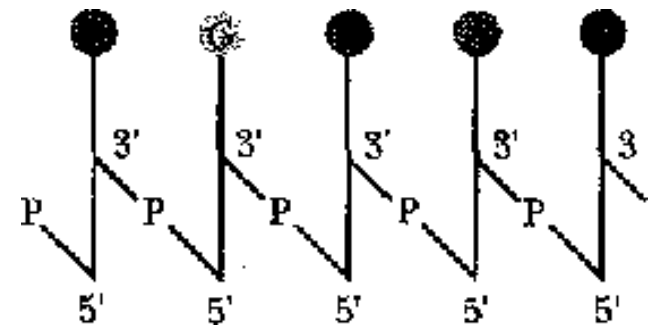


## NOTAZIONE SCHEMATICA PER LA STRUTTURA POLINUCLEOTIDICA

- Esiste una ripetitiva uniformità nello scheletro covalente nei polinucleotidi, nei quali la catena può essere visualizzata andando dal 5' verso il 3' lungo gli atomi di un furanosio e, saltando tramite il ponte fosfodiesterico, verso il furanosio del nucleotide della posizione successiva.
- Tale scheletro può essere simboleggiato tracciando una linea verticale per rappresentare il furanosio ed una sbarra per rappresentare il legame fosfodiesterico.
- La sbarra diagonale decorre dalla metà della linea rappresentante un furanosio al fondo di quella successiva, ad indicare il carbonio 3'-(metà) ed il 5'-(fondo) dei due furanosio vicini legati da un ponte fosfodiesterico.
- La base attaccata a ciascun furanosio è indicata sopra tramite notazione ad una lettera: A, C, G o U (o T).
- ***La convenzione, in tutte le strutture, è quella di leggere la catena del polinucleotide dall'estremità 5' di un polimero verso l'estremità 3'***



I nucleotidi del DNA e dell'RNA sono uniti tra loro mediante legami covalenti **fosfodiesterici** in cui il gruppo ossidrilico in 5' di un nucleotide è unito al gruppo ossidrilico del successivo. L'alternanza dei residui fosfato e dei pentosi formano lo scheletro degli acidi nucleici.





## SEQUENZA DELLE BASI

- Nella struttura chimica degli acidi nucleici le basi non fanno parte dello scheletro di zucchero-fosfato, ma sono utili quali catena laterale distintiva
  - La variazione della base ad ogni posizione nucleotidica è significativa: le basi **forniscono identità al polipeptide**.
- Un semplice sistema di notazione per queste strutture è quello di elencare le basi nel polinucleotide usando singole lettere maiuscole A, G, C e U (o T).
  - Per distinguere fra le sequenze di RNA e DNA si fa precedere quest'ultima da una lettera minuscola "d" per indicare “deossi”

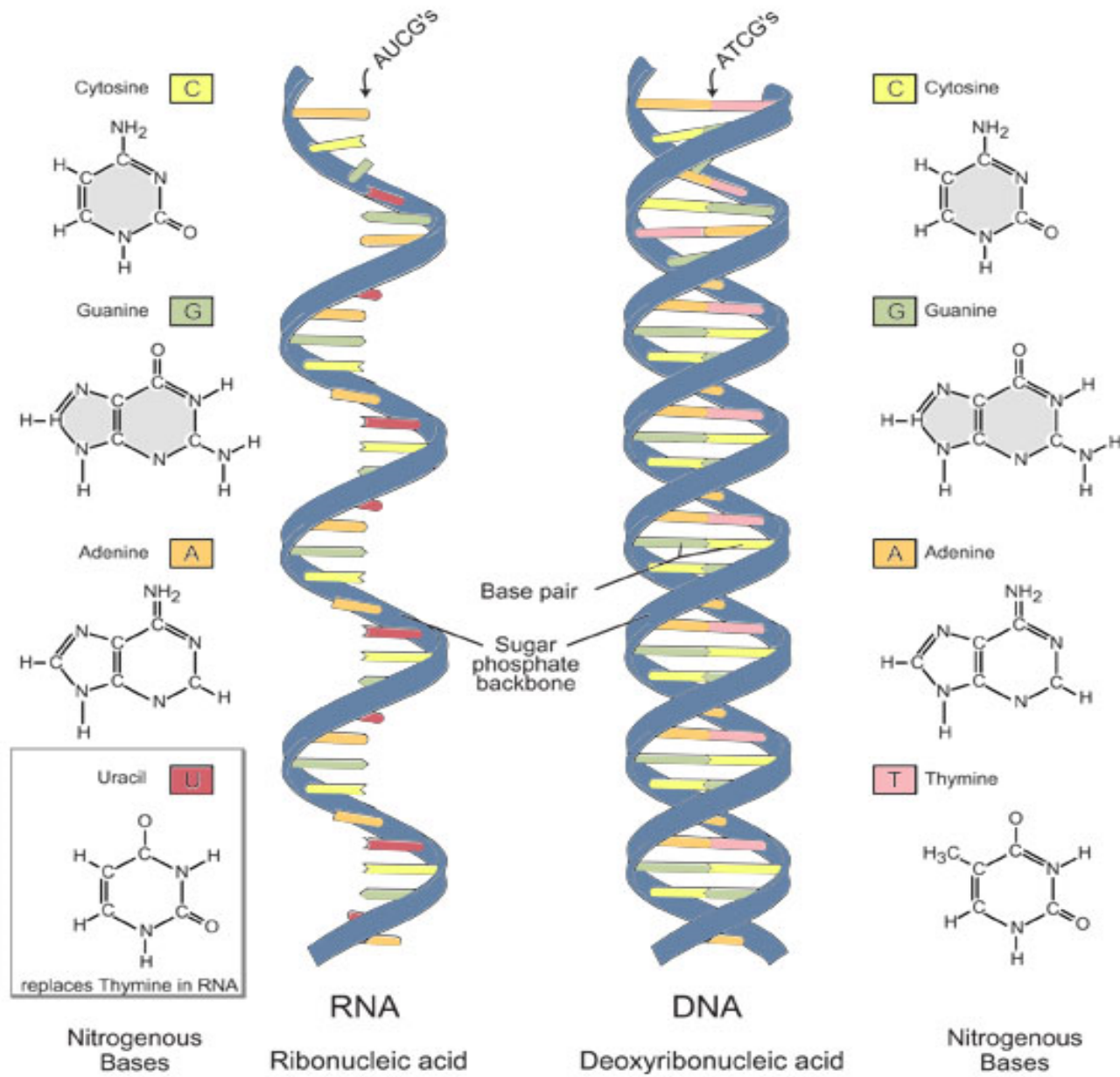


Image adapted from: National Human Genome Research Institute.  
Talking Glossary of Genetic Terms. Available at: [www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/ma.shtml](http://www.genome.gov/Pages/Hyperion/DIR/VIP/Glossary/Illustration/ma.shtml).