

Lezione 22

Nucleosidi ed Acidi Nucleici

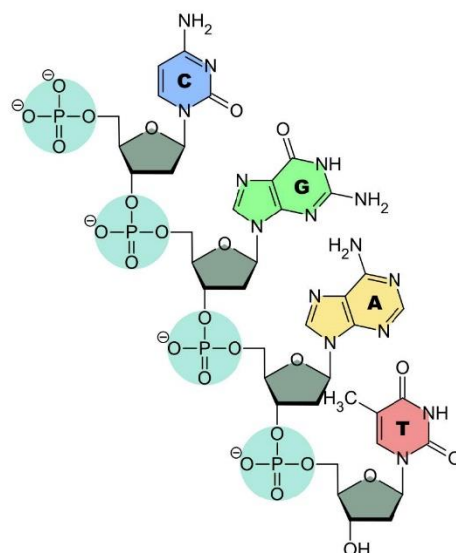
Gli acidi nucleici servono a conservare e trasferire l'informazione genetica.

I principali acidi nucleici sono DNA ed RNA. Il DNA trova nella sua struttura lo zucchero desossiribosio e generalmente si ritrova come doppia elica.

L'RNA ha come zucchero il ribosio e di solito si trova come singolo filamento.

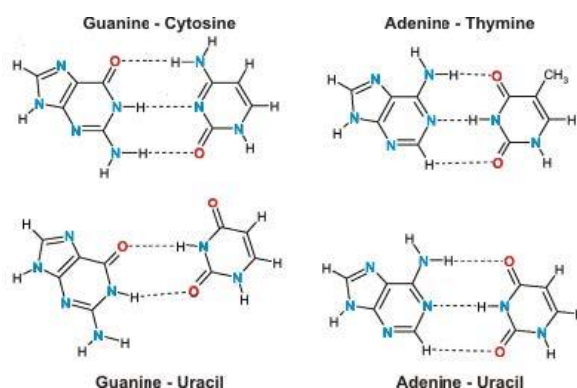
L'unità di base di queste molecole è il nucleotide, che è una molecola formata da una base azotata, uno zucchero ed un gruppo fosfato. Le basi azotate nel DNA sono adenina, guanina, citosina e timina; la timina è sostituita dall'uracile nell'RNA.

Lo zucchero consente di legare con legame N glicosidico una base azotata sul C anomerico. Lo stesso zucchero lega un gruppo fosfato ed è in grado di legare il gruppo fosfato di un altro nucleotide, formando un polimero attraverso un legame di estere fosforico, che è un legame che può spezzarsi e riformarsi in maniera agevole.



Le basi azotate sono tra loro complementari e possono formare tra loro legami ad idrogeno. La complementarità tra le basi, adenina con timina (o uracile) e citosina con guanina, permette l'accoppiamento tra catene complementari ed è la caratteristica che permette agli acidi nucleici di mantenere e replicare l'informazione genetica.

Nell'interazione tra adenina e timina, il legame ad idrogeno più in basso nella figura (H-O) è più debole rispetto agli altri.

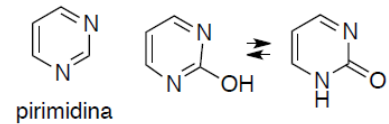


Basi azotate

Le basi azotate degli acidi nucleici sono di due tipi: pirimidiniche, formate da un solo ciclo aromatico, e puriniche, formate da due cicli aromatici.

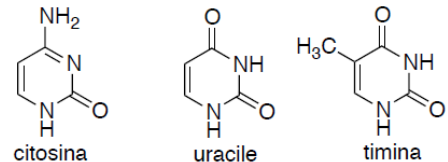
Basi Pirimidiniche

Dal punto di vista chimico la pirimidina deve disporre di un N legato all'idrogeno e che non sia impegnato in un doppio legame, per poter realizzare un legame con lo zucchero.



Una pirimidina ossidata, che legghi un OH, sarà in equilibrio tautomerico con una struttura in cui l'N abbi un H legato e legghi un C carbonilico (Ammide?). Questa struttura è presente in tutte le basi pirimidiniche perché permette il legame con l'OH del C anomerico dello zucchero.

Per favorire la reciproca interazione, sull'anello pirimidinico è necessario un NH₂, che è un donatore di legami idrogeno, legato al C che lega anche un altro N, che fungerà da accettore del legame ad idrogeno. Questa è la condizione della *citosina*.

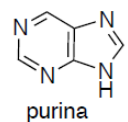


In alternativa è necessario un secondo gruppo carbonilico che lega un secondo NH dell'anello. In questo caso l'O del carbonile fungerà da accettore del legame idrogeno, mentre l'NH sarà il donatore di legame idrogeno. Questa è la condizione dell'*uracile*.

Uracile e *timina* sono praticamente analoghe, con la differenza che la timina lega un gruppo metilico CH₃ all'anello.

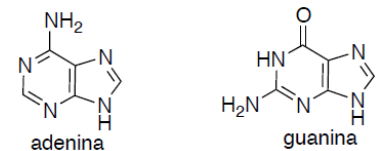
Basi Puriniche

Dal punto di vista chimico le basi puriniche partono dalla struttura della purina, che ha già un NH che consente la formazione di un ponte idrogeno.



Anche qui sarà necessario un secondo gruppo NH₂ che fornisce un legame idrogeno. Questa è la condizione dell'*adenina*.

L'altro caso è quello in cui il gruppo funzionale aggiuntivo sia un carbonile, che avrà la funzione di accettare un legame idrogeno. Questa è la condizione della *guanina*, che lega anche un altro NH₂.

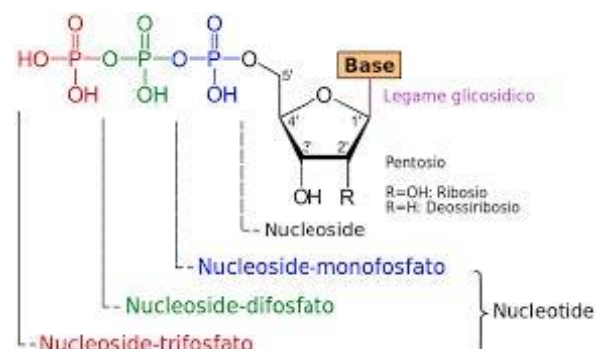


Nucleotide

È importante inoltre conoscere i costituenti degli acidi nucleici, che sono i nucleotidi.

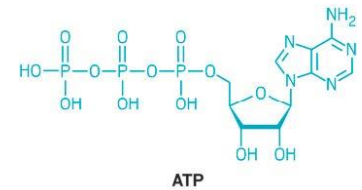
I nucleotidi sono formati da una base azotata che forma un legame N-glicosidico con uno zucchero, che potrà essere *ribosio* o *desossiribosio*.

La struttura composta da base azotata e zucchero



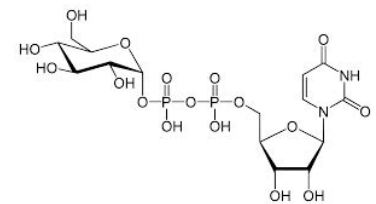
prende il nome di *nucleoside*. Il nucleoside può legare dei gruppi fosfato. Quando il nucleoside lega un gruppo fosfato prende il nome di *nucleoside monofosfato*. Quando il nucleoside lega due gruppi fosfato questo prende il nome di *nucleoside difosfato*. Quando il nucleoside lega tre gruppi fosfato prende il nome di *nucleoside trifosfato*.

Quando la base azotata del nucleoside trifosfato è l'adenina, questa molecola prende il nome di *adenosin-trifosfato*, conosciuta anche come ATP.



I nucleosidi sono coinvolti non solo nella sintesi di acidi nucleici, ma in tante altre funzioni come quella energetica e di signaling intracellulare.

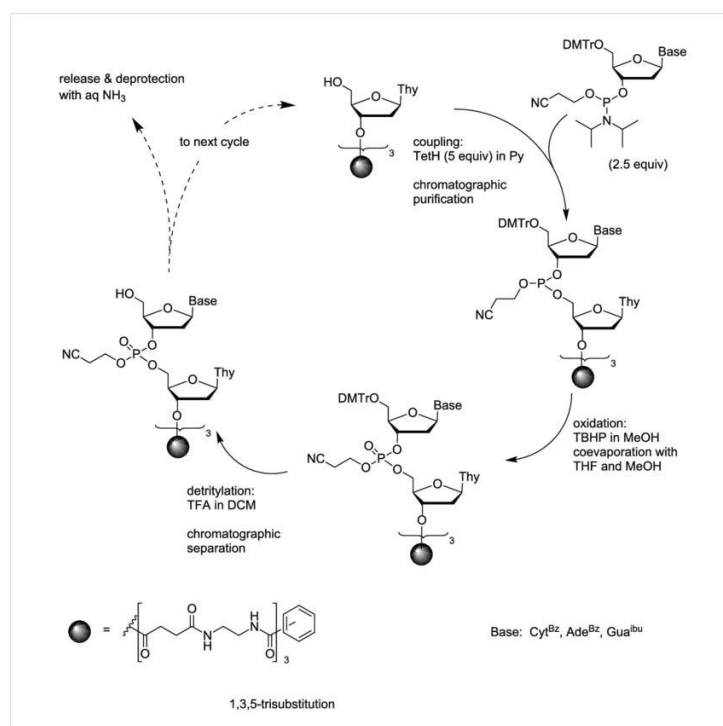
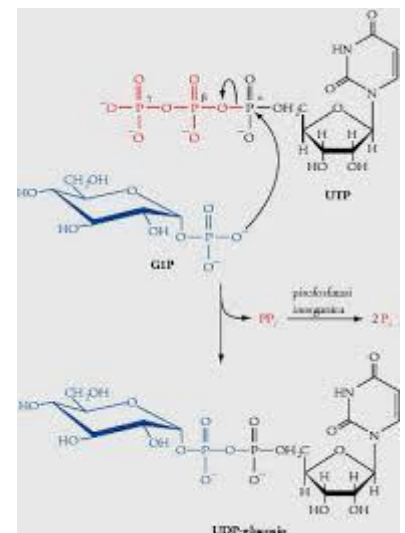
Quando uno zucchero dispone di un gruppo uscente nucleoside difosfato, questo può essere utilizzato come gruppo uscente nel processo di **glicosilazione**.



Anche il NAD⁺ (nicotinamide adenine dinucleotide) e la SAM (S-adenosyl methionine) sono derivati dei nucleosidi.

Sintesi oligonucleotidi

Ad oggi ci sono metodi per la sintesi in laboratorio di oligonucleotidi.



La sintesi di oligonucleotidi può essere fatta anche con mezzi biotecnologici, ad esempio con la PCR.

Farmaci

Analoghi o mimetici nucleosidici sono oggetto di ricerca come farmaci, ad esempio antivirali che impediscono la replicazione virale interrompendo la catena, ad esempio la Zidovudina, anche conosciuta come *azidotimidina* (AZT) lega una azide allo zucchero nucleosidico, interrompendo la capacità di legare una ulteriore base azotata e di fatto interrompendo la sintesi del DNA virale.



Lo stesso vale per l'*aciclovir*, dove la base azotata lega un solo OH e manca il secondo OH che permette il legame di un altro nucleoside e quindi il proseguimento della sintesi della catena.

