

Biologia generale

Parte 2

Organizzazione, duplicazione e riparazione del genoma nucleare

Link a video didattici:

Organelli cellulari

<https://www.youtube.com/watch?v=URUJD5NEXC8>

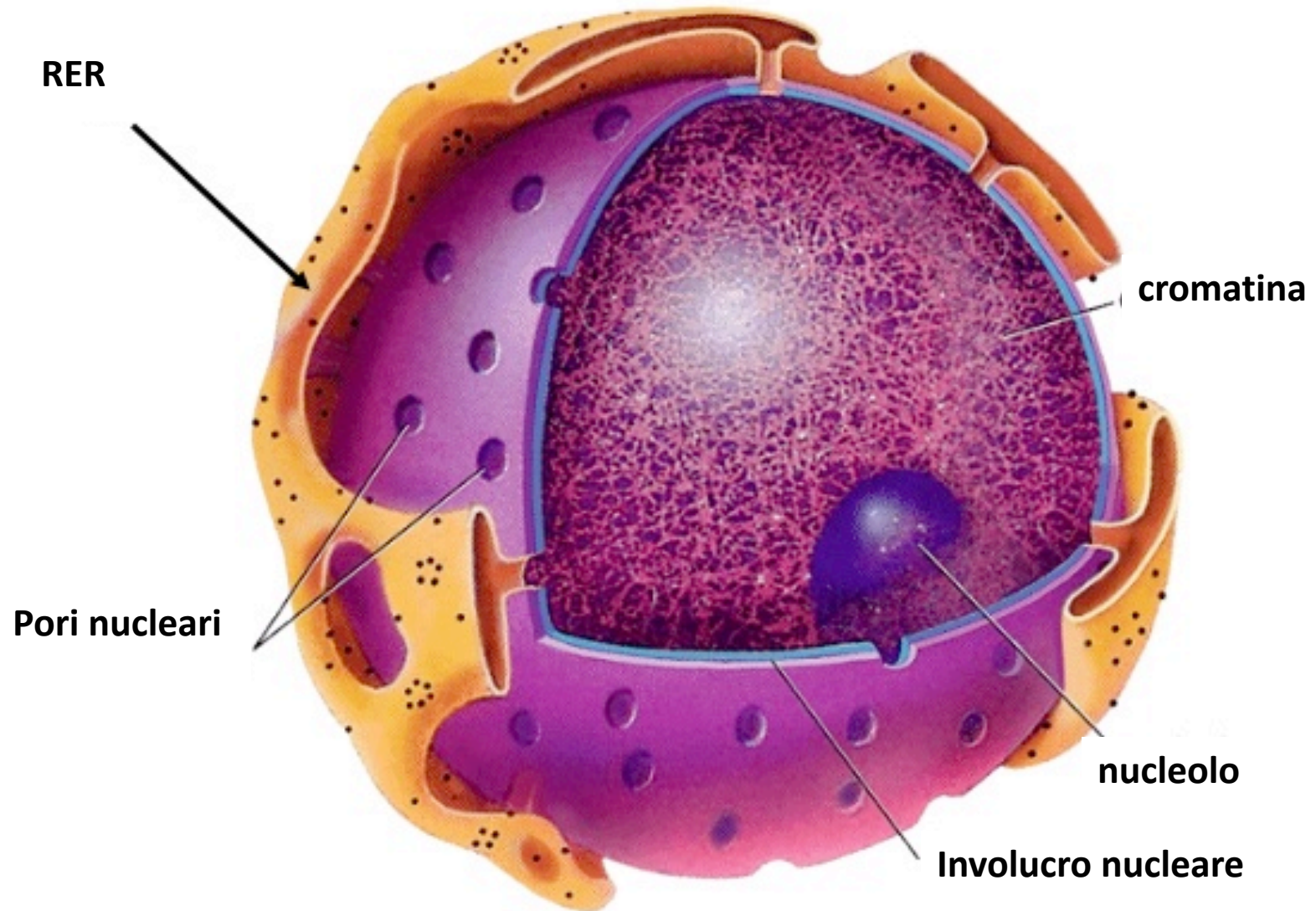
La replicazione del DNA

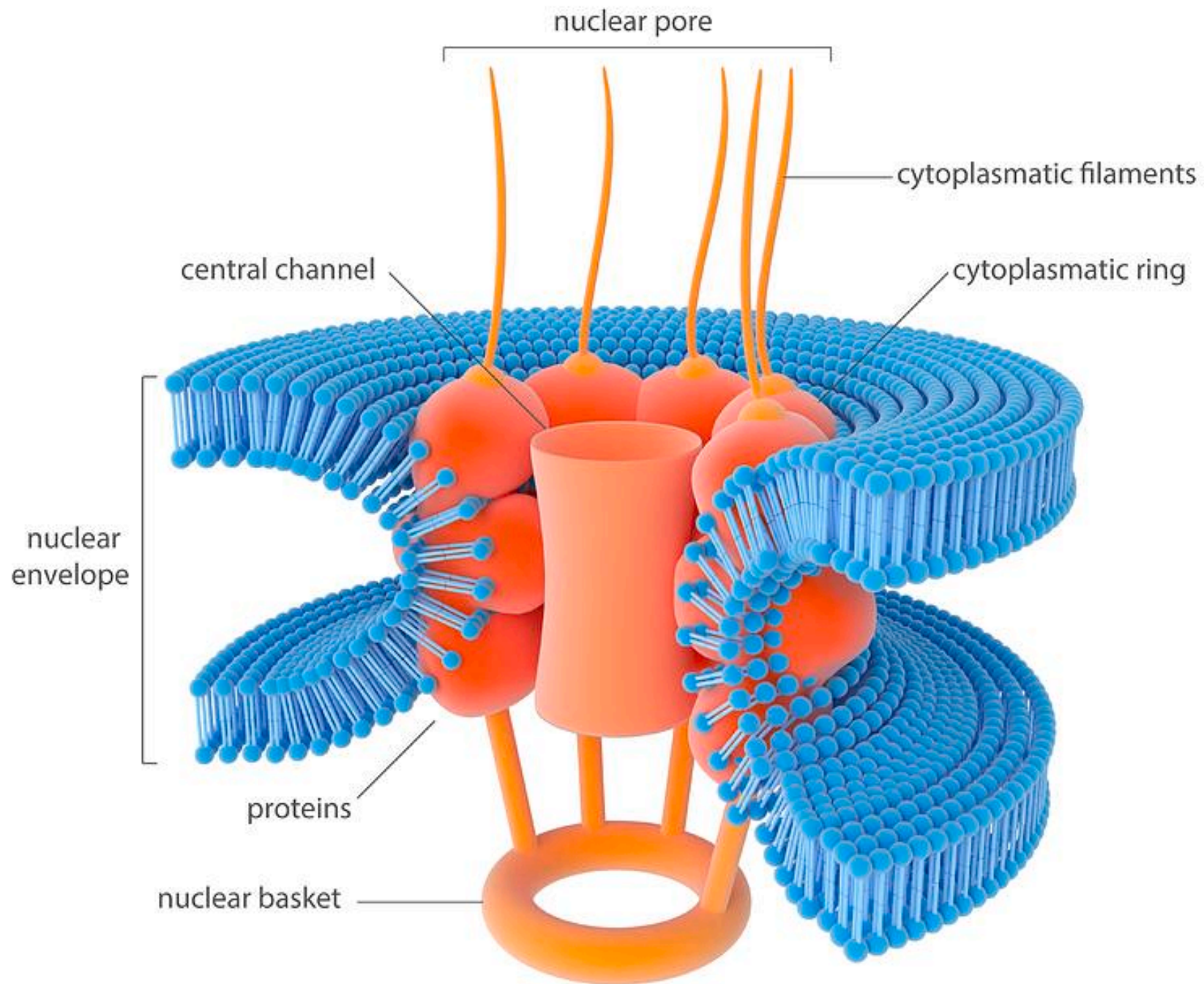
<https://www.youtube.com/watch?v=TNKWgcFPHqw>

Il problema dei telomeri

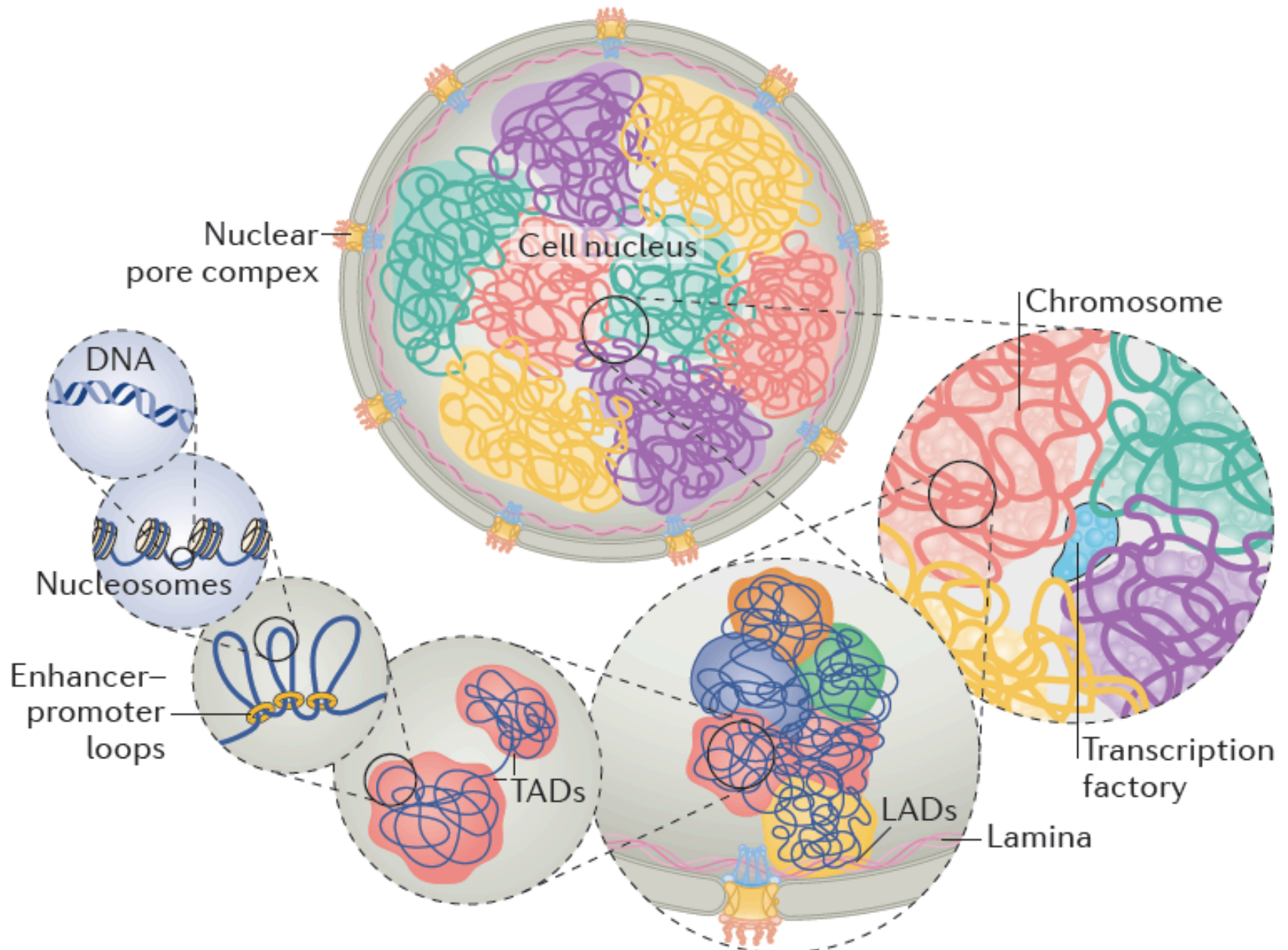
<https://www.youtube.com/watch?v=2NS0jBPurWQ>

Il nucleo

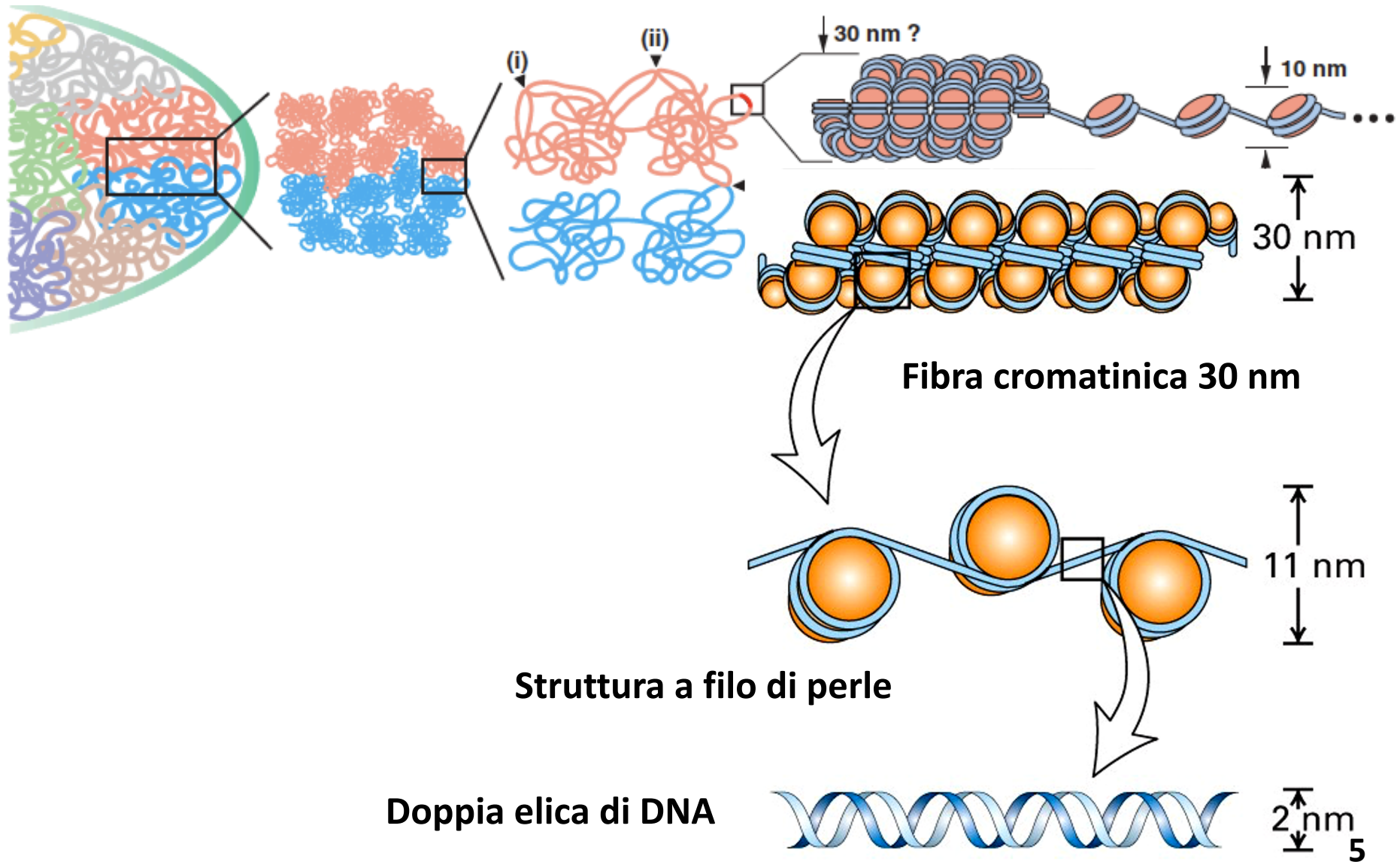




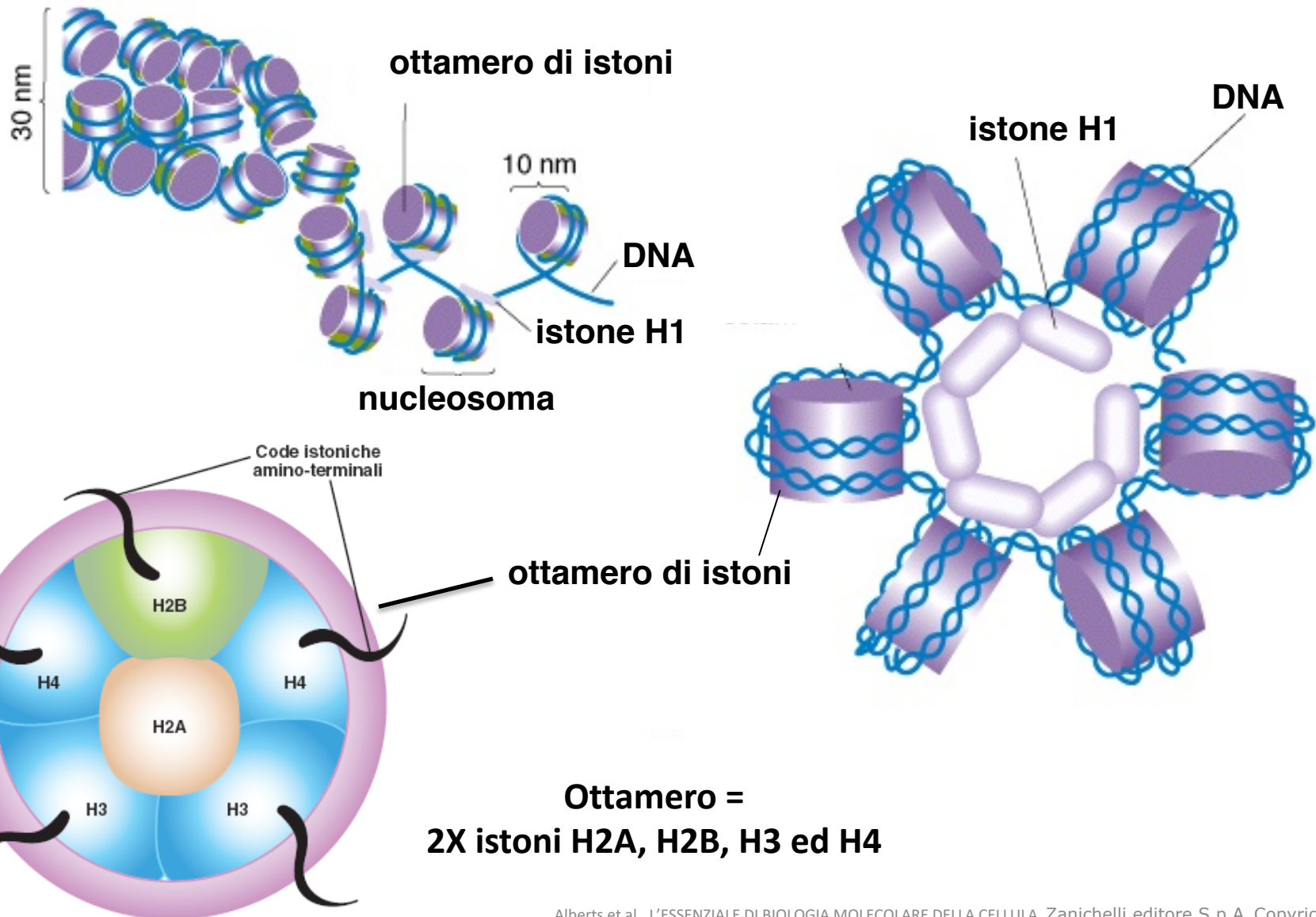
La cromatina



Organizzazione del genoma nucleare in interfase



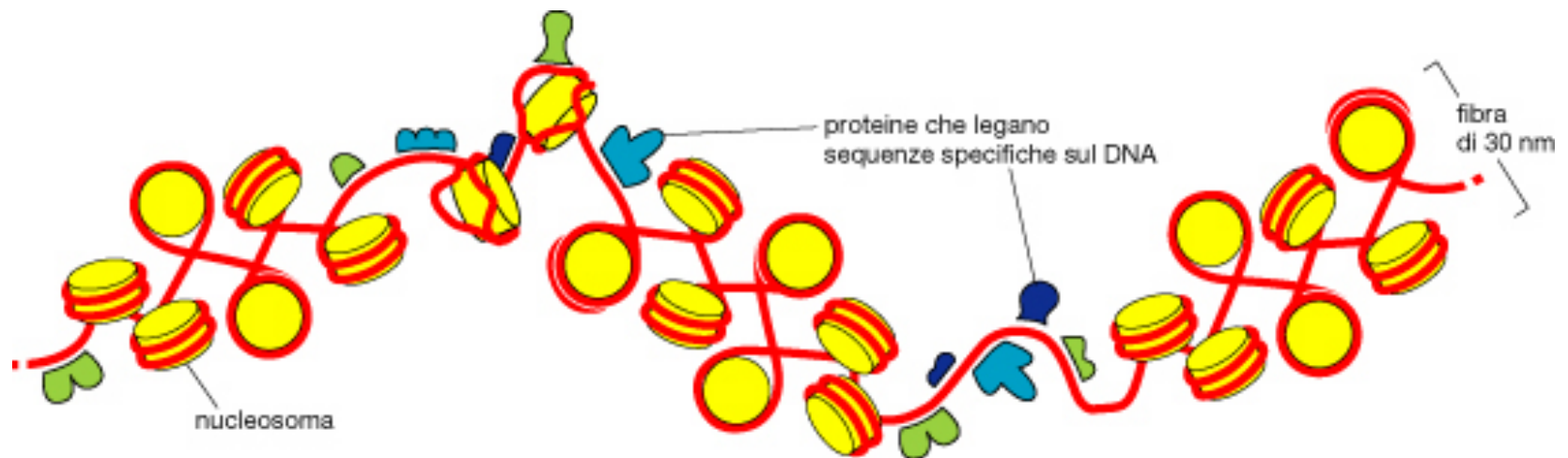
I nucleosomi sono le unità di base della cromatina



L'organizzazione locale della cromatina è dinamica

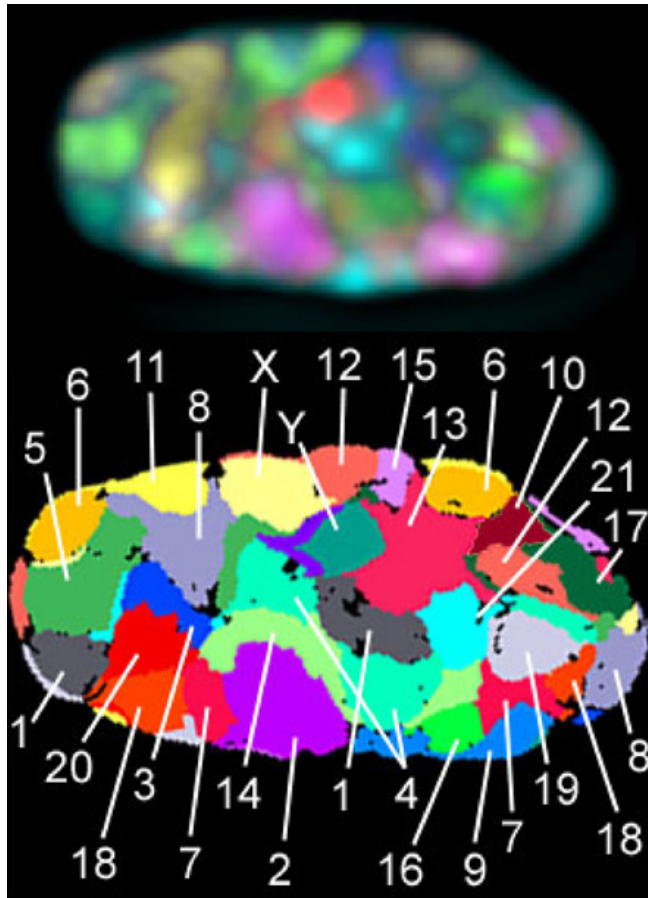
Tratti di DNA più aperti: **eucromatina**

Tratti di DNA più condensati: **eterocromatina**

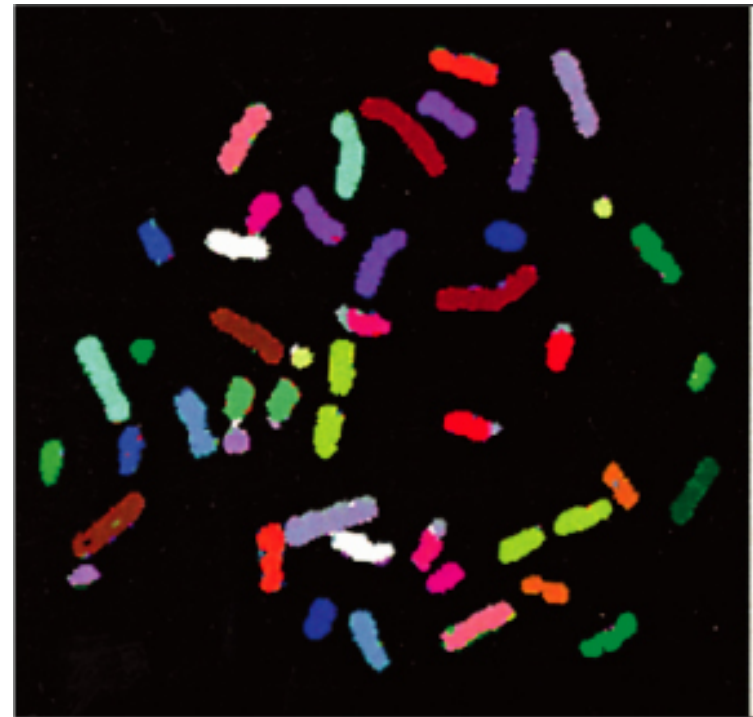


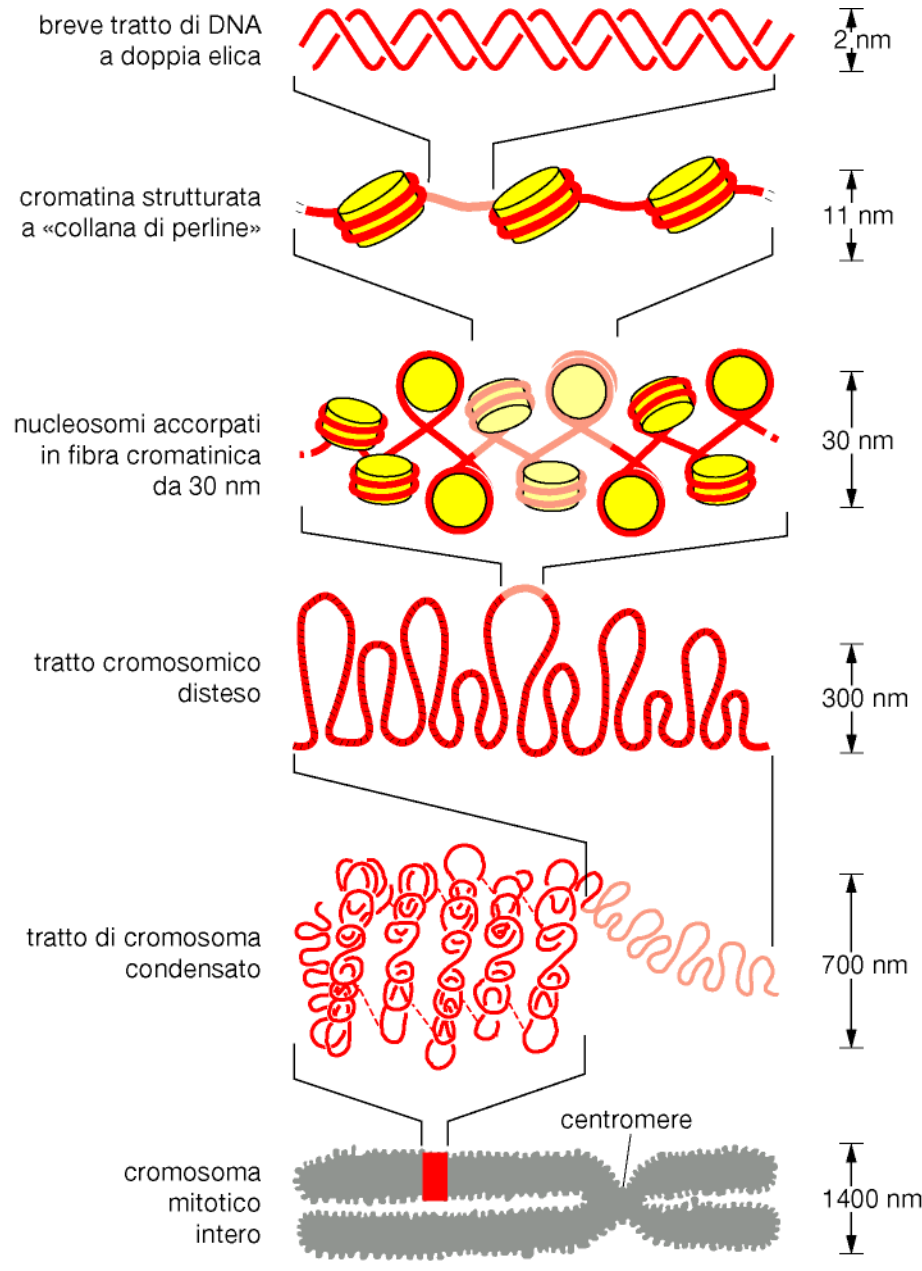
Cromosomi interfasicici e mitotici

Interfase



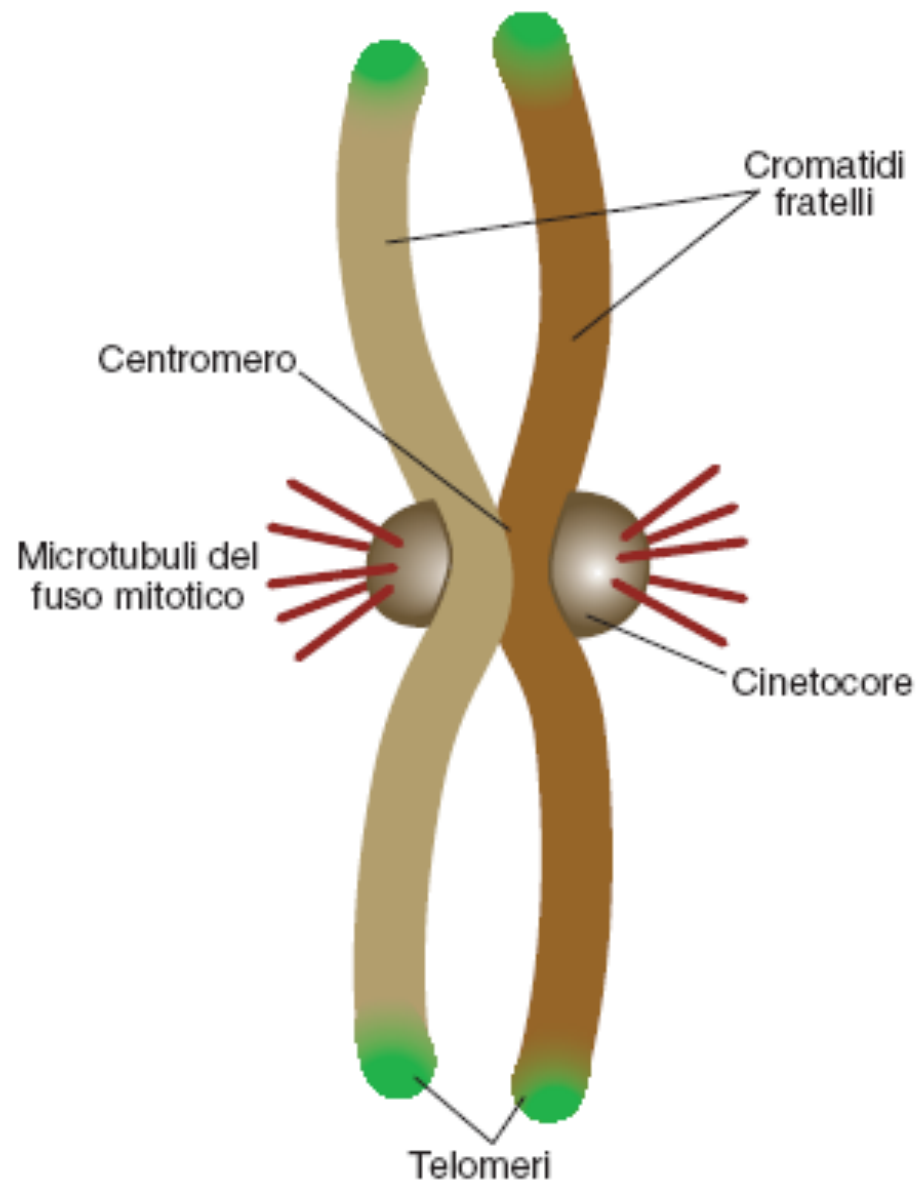
Mitosi



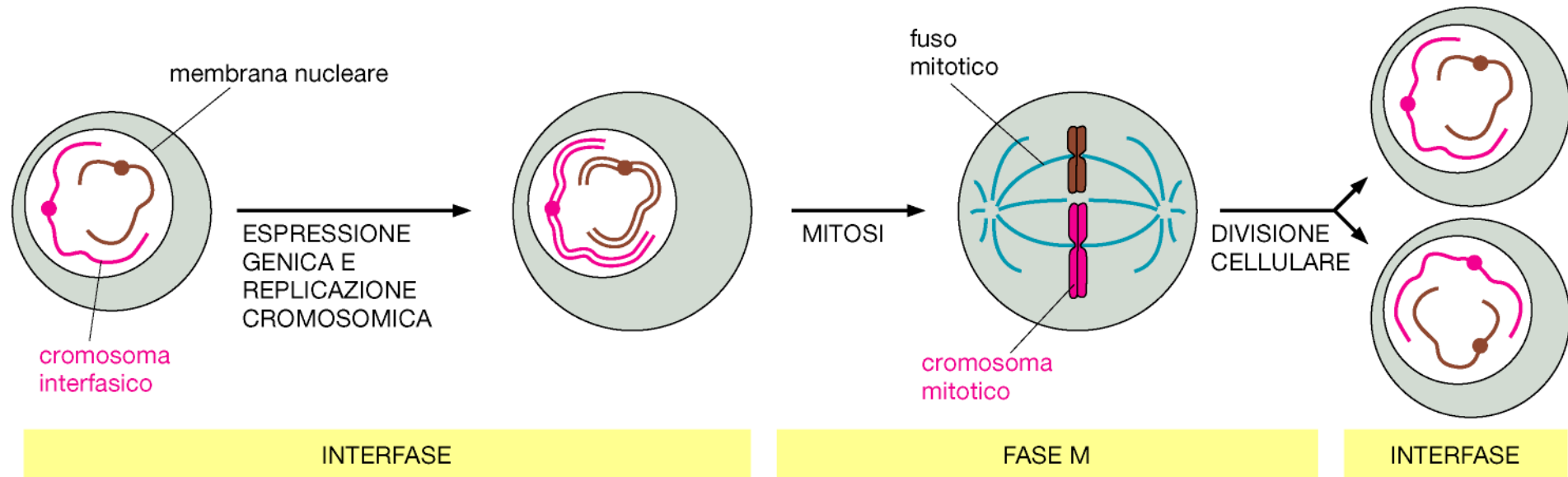


RISULTATO NETTO: OGNI MOLECOLA DI DNA RISULTA STIPATA IN UN CROMOSOMA MITOTICO 10000 VOLTE PIÙ CORTO DI QUANDO È DISTESO

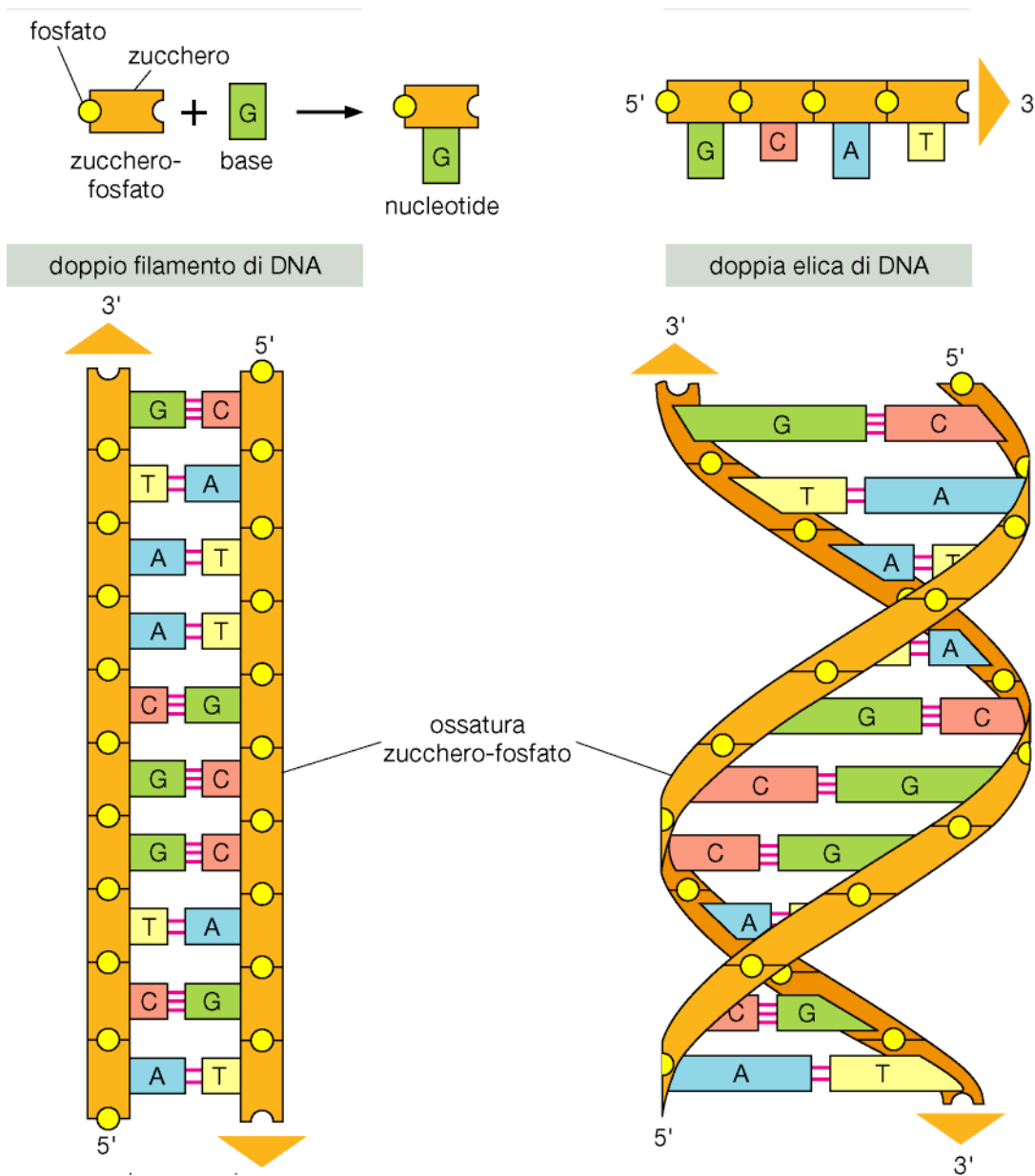
Struttura di un cromosoma metafasico



Trasmissione del corredo cromosomico alle cellule figlie

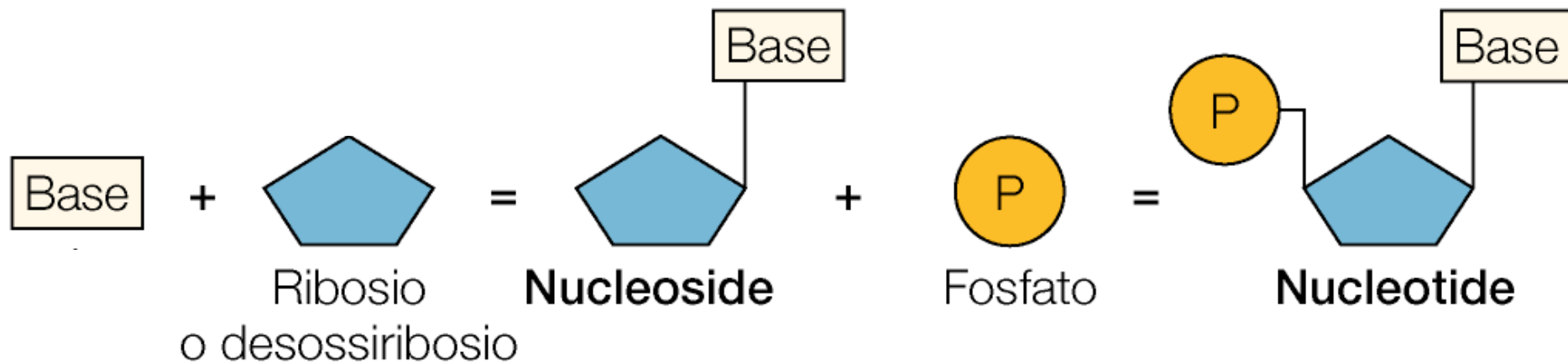


La molecola di DNA è formata da 2 filamenti antiparalleli con sequenza complementare



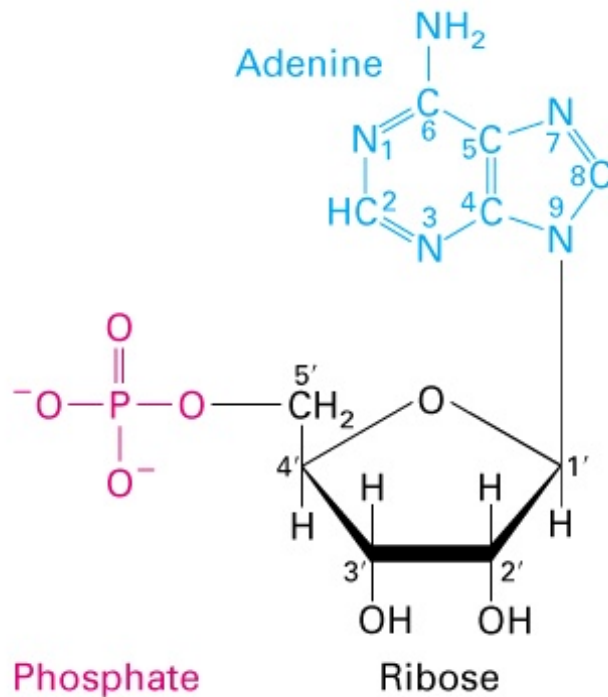
Alberts et al., L'ESSENZIALE DI
BIOLOGIA MOLECOLARE DELLA
CELLULA, Zanichelli editore
S.p.A. Copyright © 2005

Le unità base degli acidi nucleici: i nucleotidi



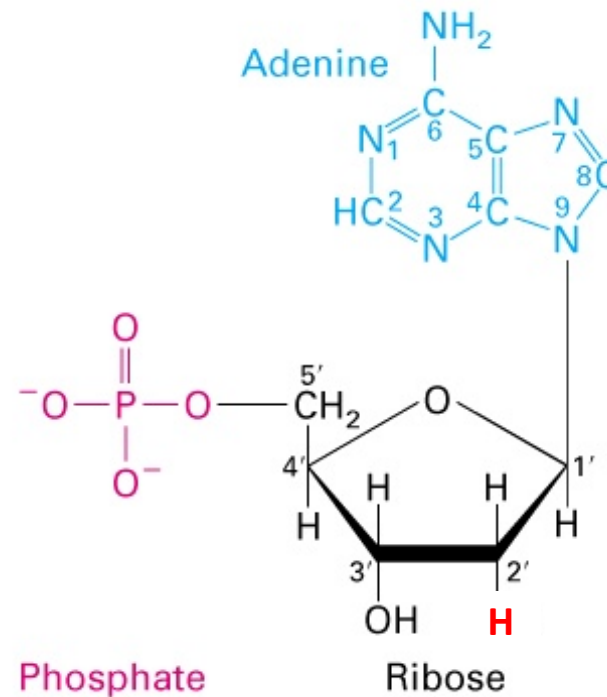
Le unità base degli acidi nucleici: i nucleotidi

RNA



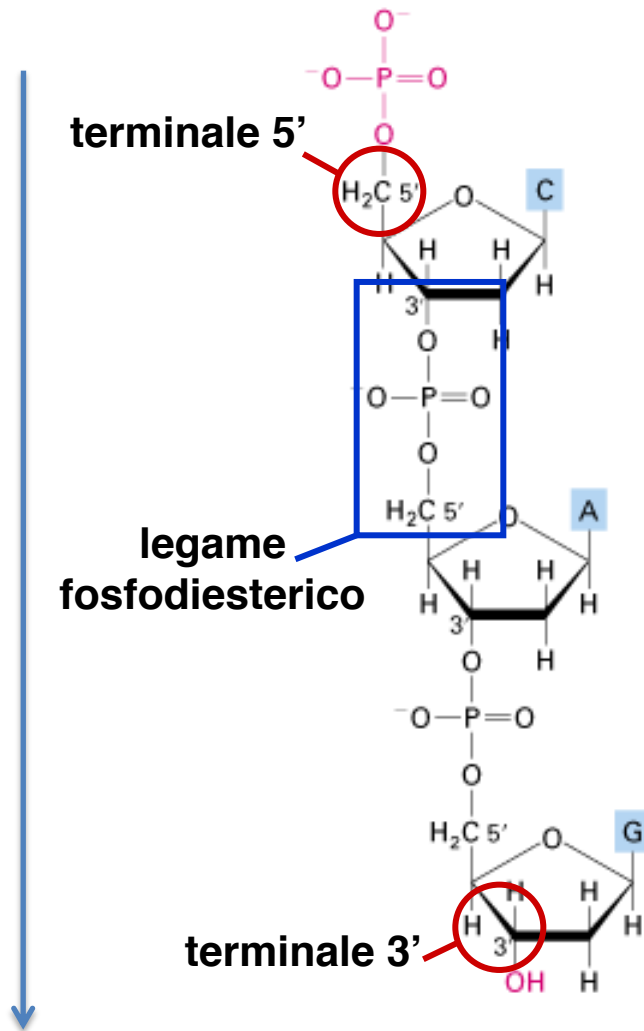
Adenosina mono-fosfato (**AMP**)

DNA



Desossi-Adenosina mono-fosfato (**dAMP**)

Struttura del singolo filamento di DNA

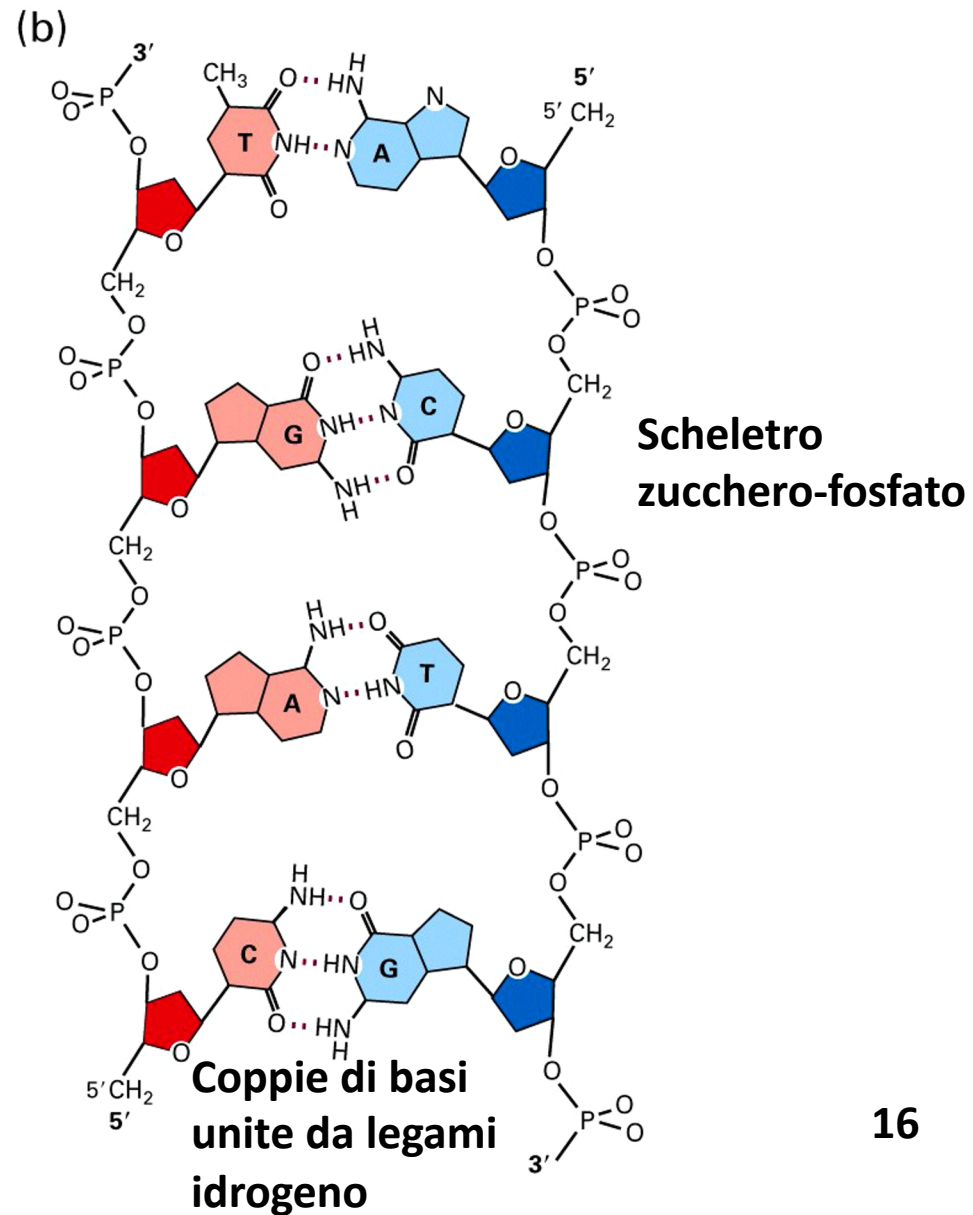
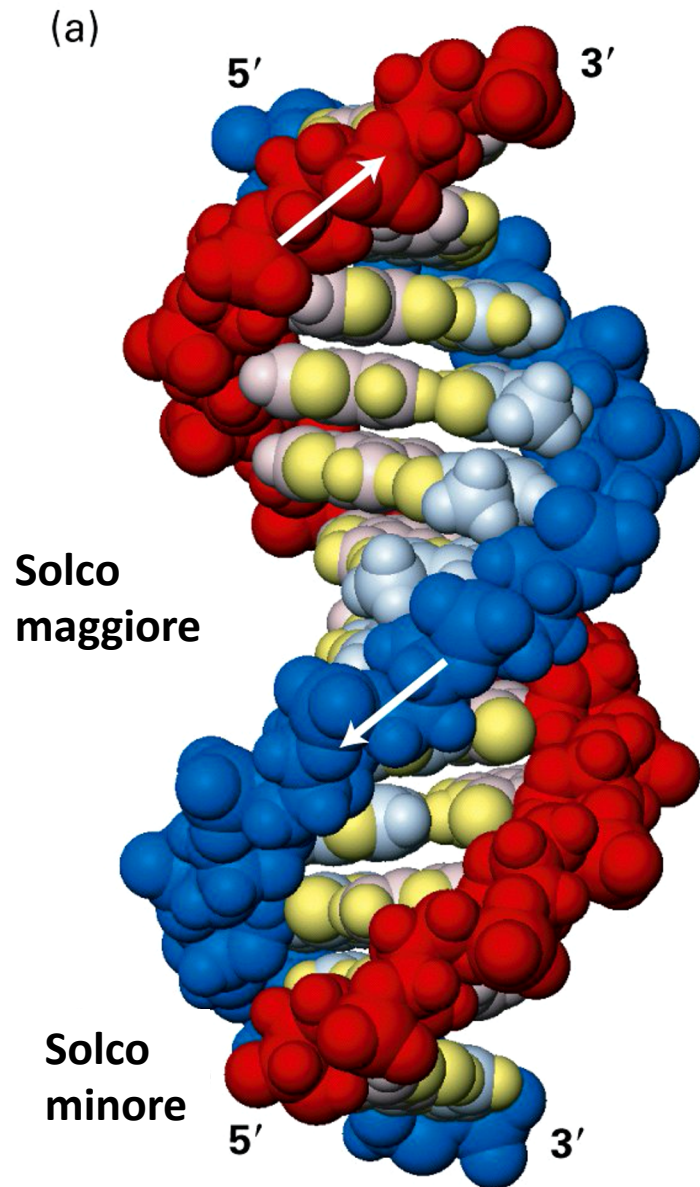


Legami covalenti fosfodiesterici tra il **C3-OH** del deossiribosio di un nucleotide e il gruppo **fosfato** legato al **C5** di quello successivo determinano la formazione del singolo filamento

I **terminali** (5' e 3') del filamento sono **differenti**

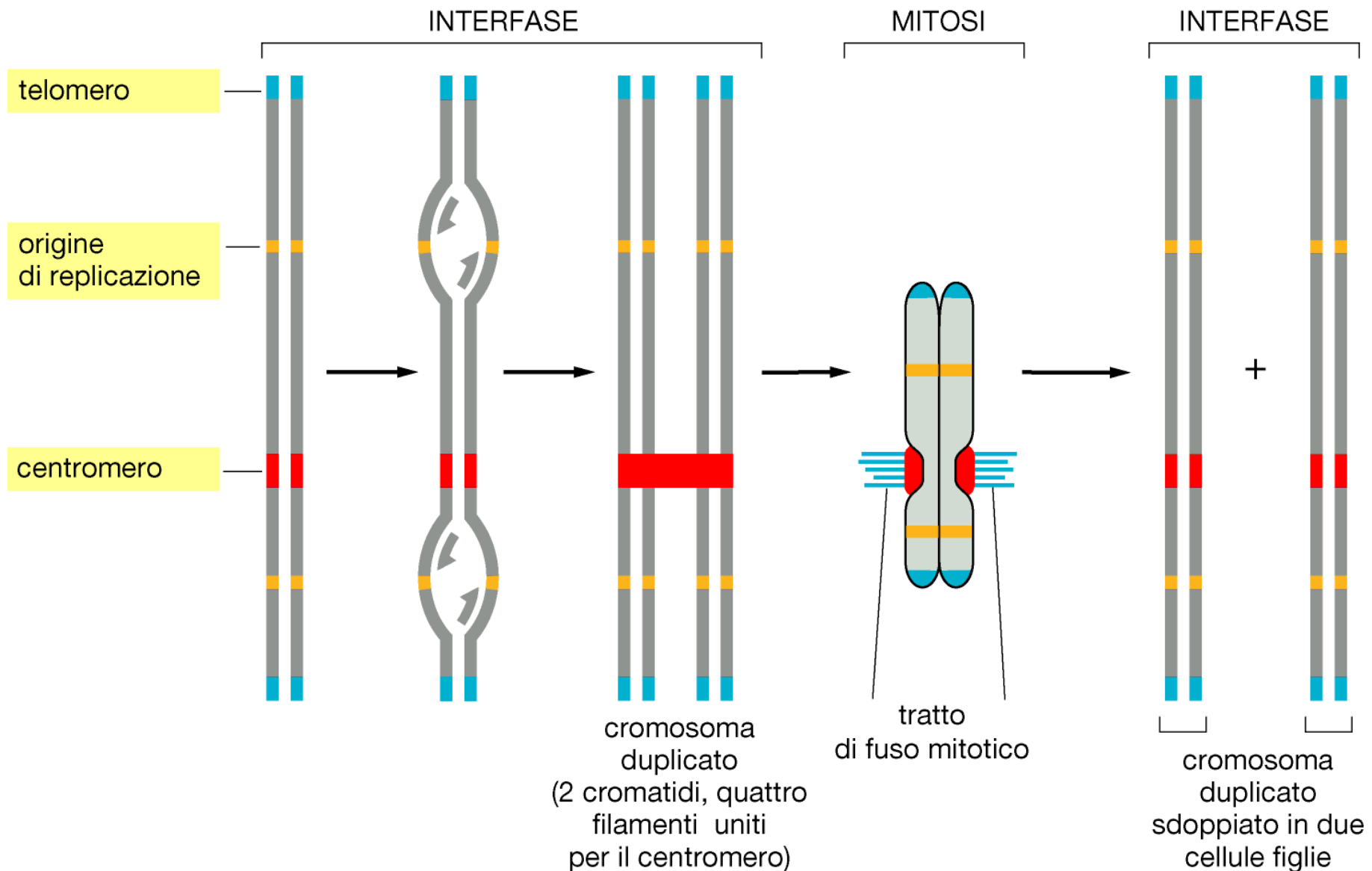
Direzione di allungamento del filamento: 5' → 3'

La molecola di DNA consta di 2 catene complementari

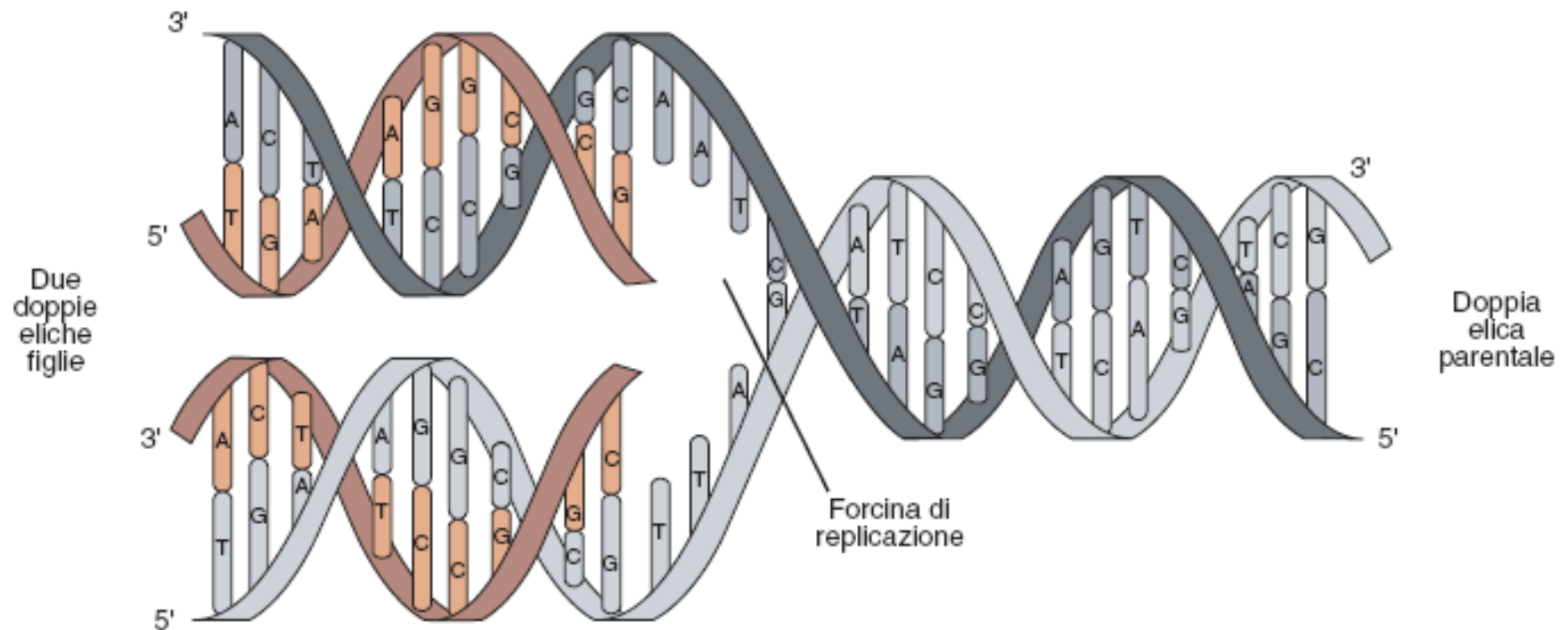


La duplicazione del DNA

Trasmissione del corredo cromosomico alle cellule figlie



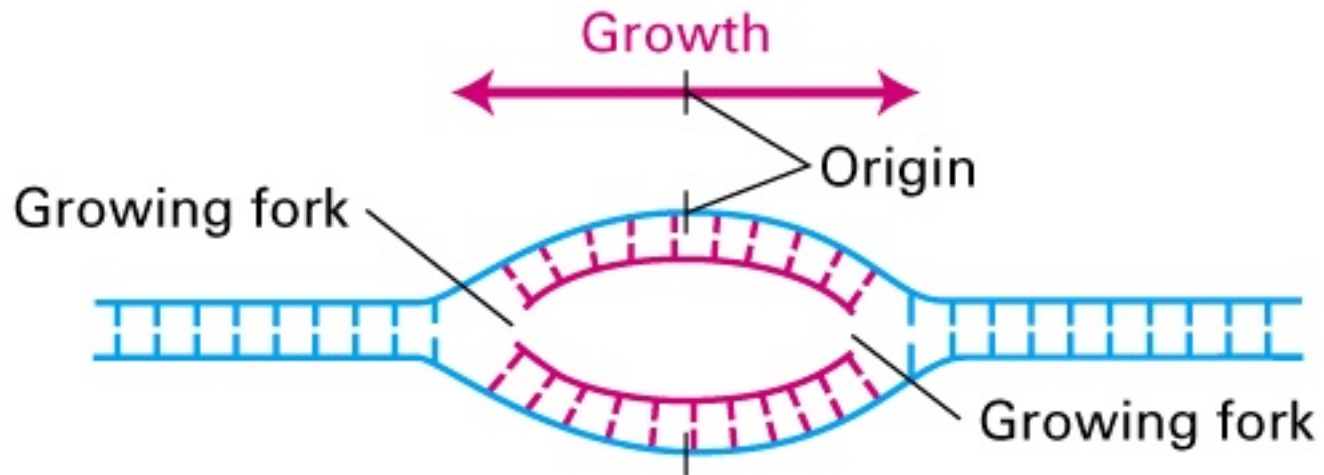
La replicazione del DNA è semiconservativa



◆ FIGURA 6.13

Semiconservatività del processo replicativo. La figura evidenzia come la replicazione del DNA produca due molecole identiche di DNA ciascuna delle quali è costituita da un filamento parentale (grigio) ed uno neosintetizzato (marone).

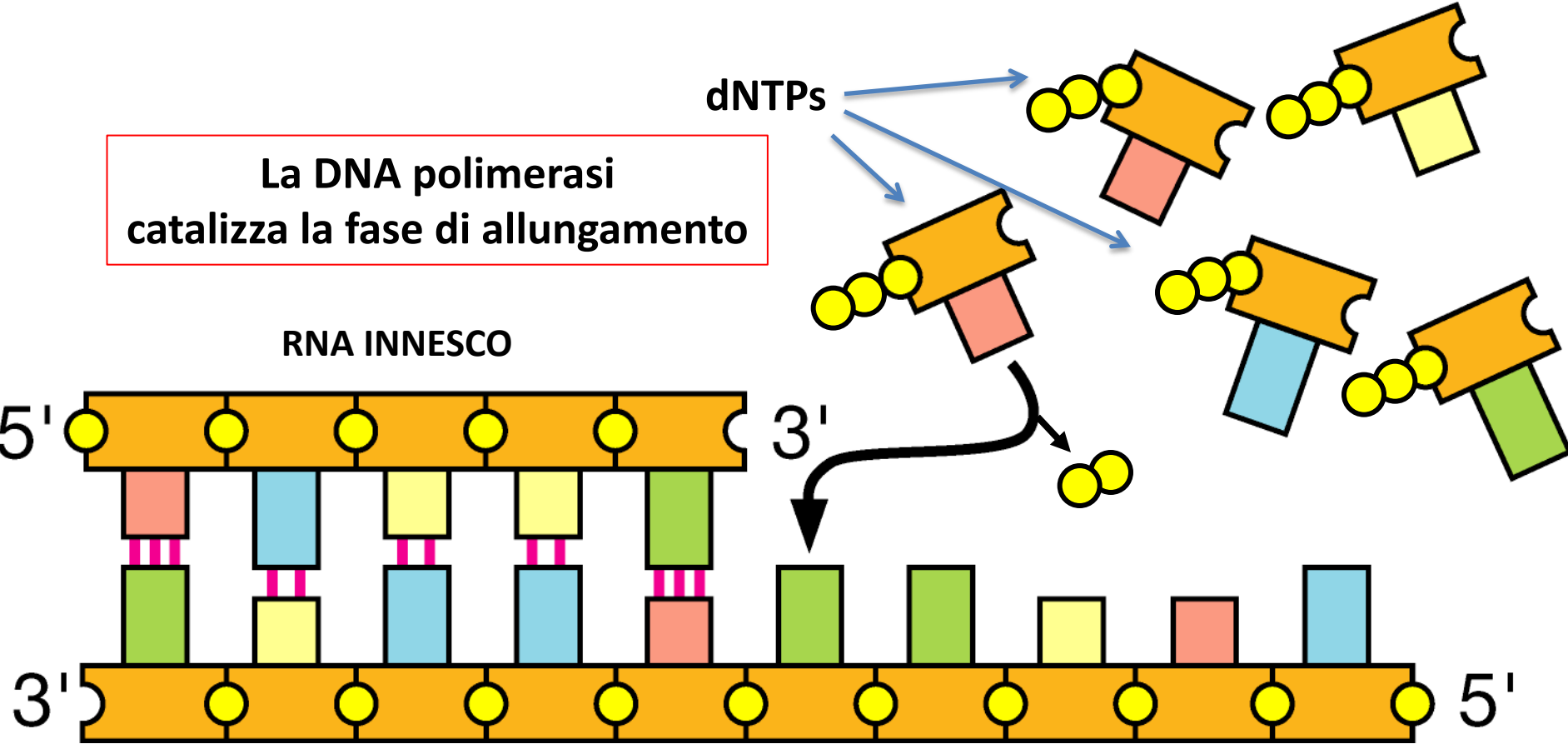
La replicazione del DNA comincia in corrispondenza di punti specifici, denominati “origini di replicazione”



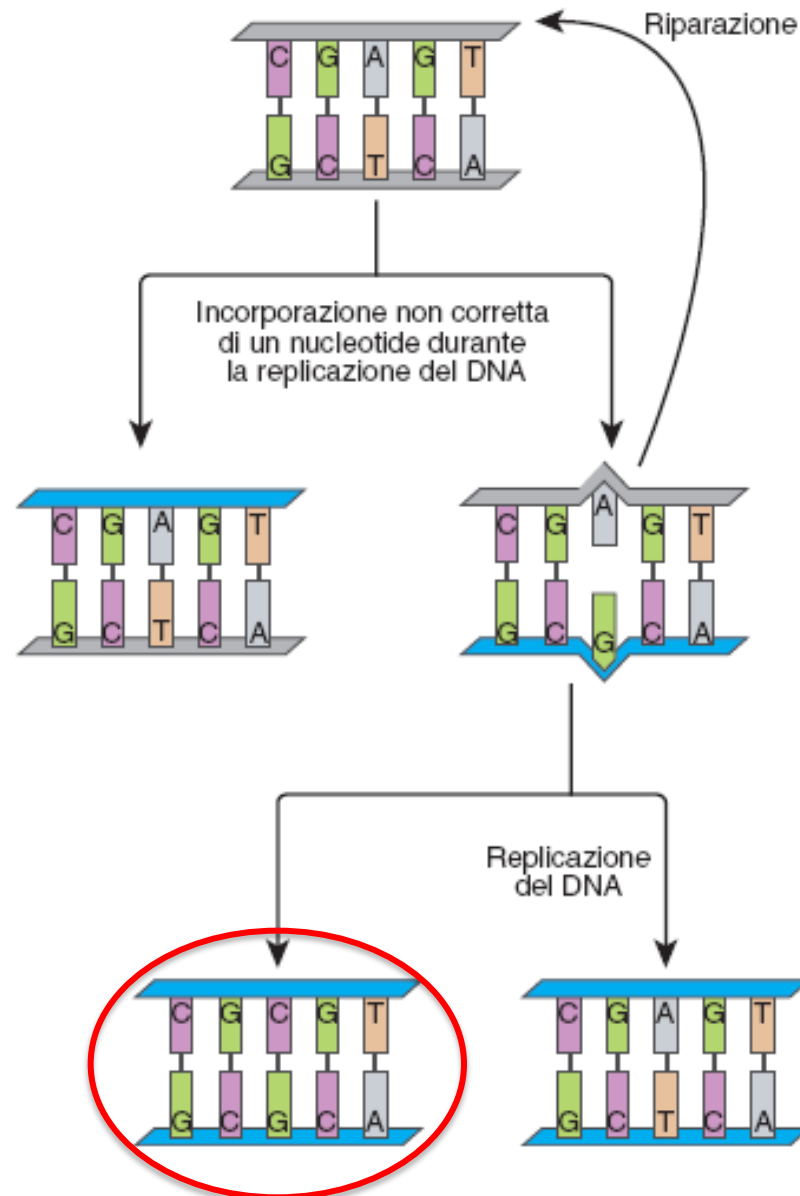
La polimerizzazione del DNA procede in direzione 5' → 3'

La DNA polimerasi catalizza la fase di allungamento

RNA INNESCO



L'inserzione di nucleotidi errati può causare mutazioni del DNA



Accuratezza della copiatura del DNA

- Polimerizzazione del DNA : 1 errore ogni 10^5
- Replicazione del DNA: 1 errore ogni 10^7 (*)
- Frequenza effettiva di errori durante la copiatura del DNA:
1 errore ogni 10^9

(*) La DNA polimerasi ha una funzione intrinseca di **correzione degli errori**.

Infatti ha due siti catalitici: uno per la reazione di *polimerizzazione* 5'-3' ed uno per la reazione ***esonucleasica (Exo)*** 3'-5'

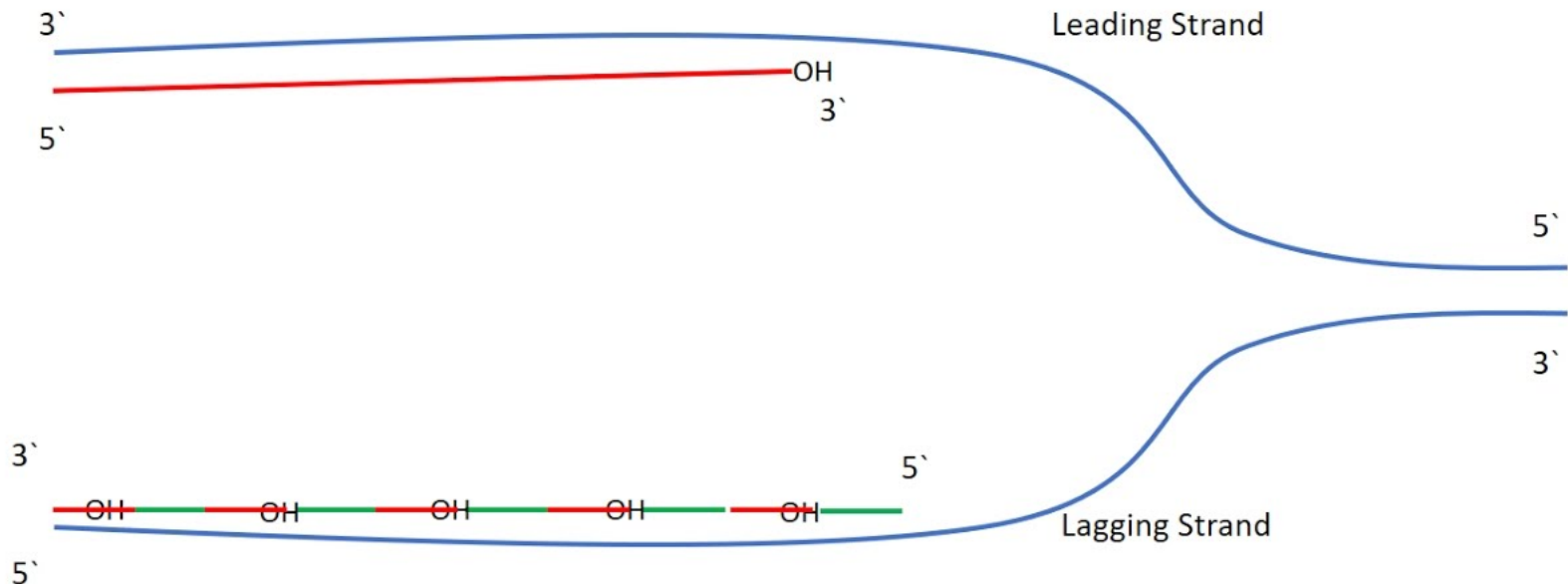
Mismatch repair: meccanismo di sicurezza che riduce ulteriormente la frequenza di errori di copiatura

Esiste un meccanismo di riparazione degli **appaiamenti sbagliati** diretta dal filamento stampo (*mismatch repair*)

La **metilazione** delle CpG distingue temporaneamente il filamento neo-sintetizzato dal filamento stampo

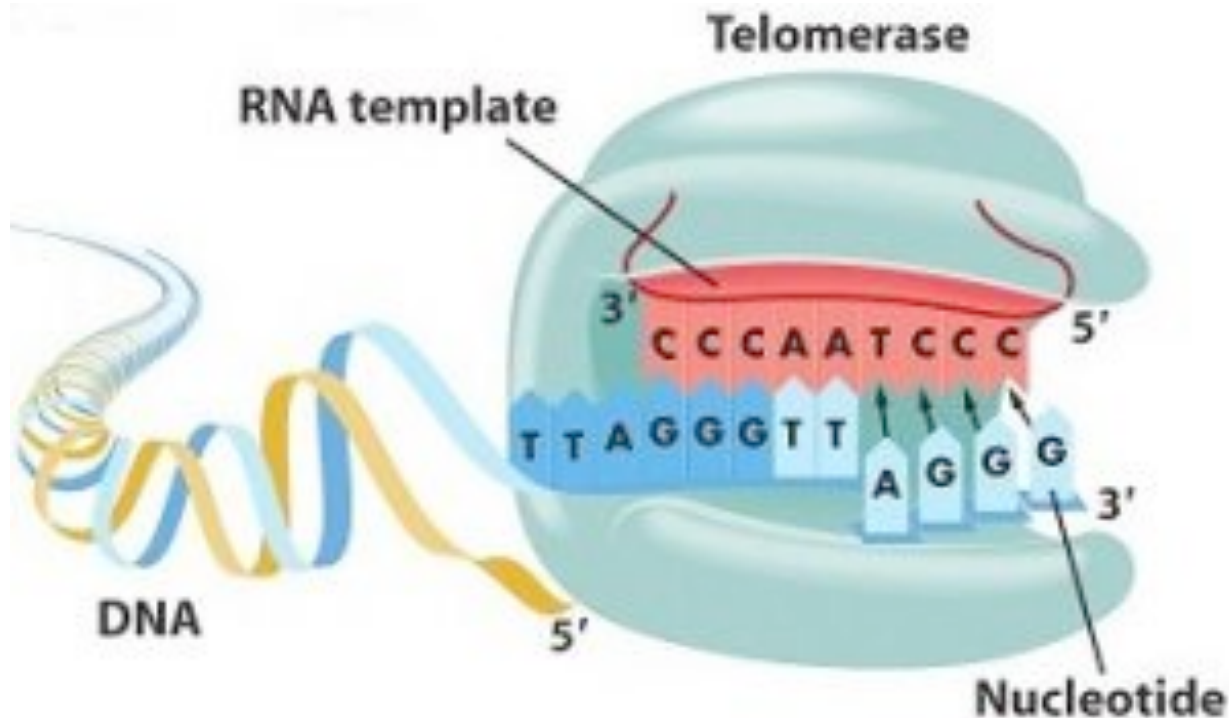
Il problema dei TELOMERI

Quando arriva alla fine del cromosoma, la DNA polimerasi non riesce a completare la sintesi del filamento tardivo



Le estremità (telomeri) dei cromosomi eucariotici sono caratterizzate da lunghe ripetizioni di sequenze ricche di G:C sintetizzate da uno speciale enzima chiamato ***Telomerasi*** con attività di DNA polimerasi RNA dipendente.

Le cellule staminali e germinali allungano i propri telomeri grazie all'attività dell'enzima telomerasi, che sintetizza sequenze di DNA ripetute su uno stampo di RNA

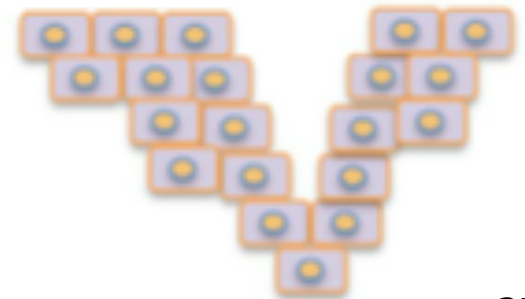
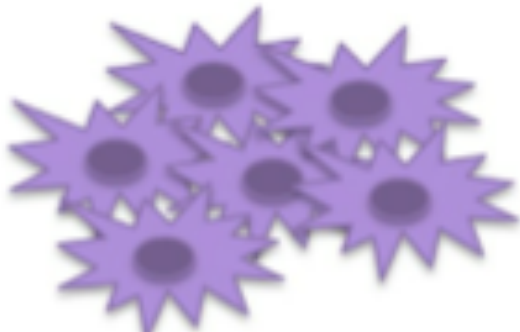


Le cellule somatiche non possiedono telomerasi attiva e i loro telomeri si accorciano a ogni divisione cellulare

**Le cellule somatiche hanno una limitata capacità proliferativa
a causa dell'erosione dei telomeri**



**Ciò causa la SENESCENZA REPLICATIVA =
invecchiamento a livello cellulare**



VIDEO DIDATTICI

REPLICAZIONE DEL DNA

<https://www.youtube.com/watch?v=TNKWgcFPHqw>

Il problema dei telomeri

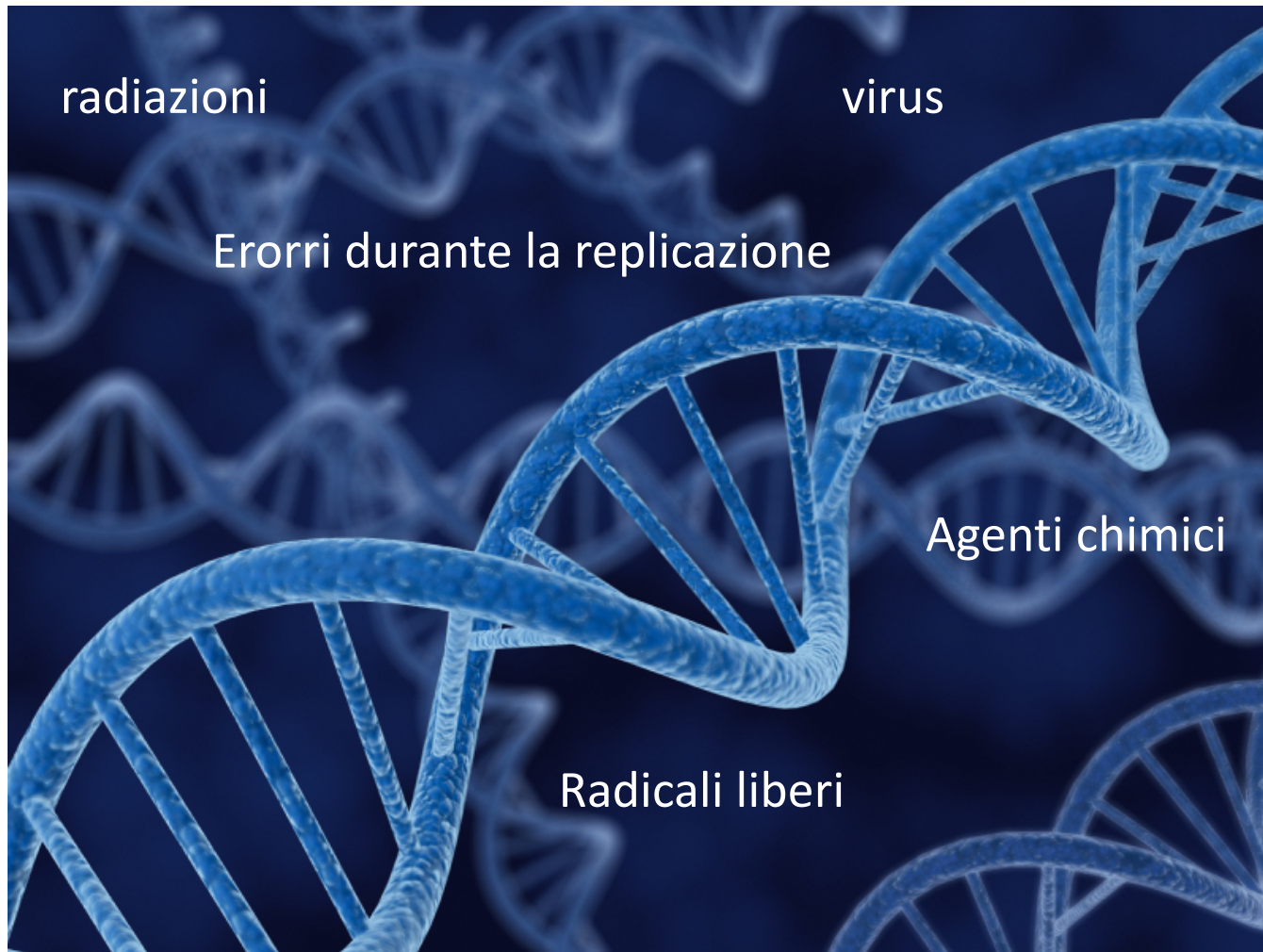
<https://www.youtube.com/watch?v=2NS0jBPurWQ>

SINTESI PROTEICA

<https://www.youtube.com/watch?v=G8RYhV569xg>

Gestione delle lesioni del DNA

L'integrità del genoma è minacciata da molteplici fattori



Lesioni del DNA: le cause

spontanee

1) La replicazione stessa:

inserzione di un nucleotide errato
Inserzione di nucleotidi in più o in meno (delezione).

2) Cambiamenti chimici spontanei:

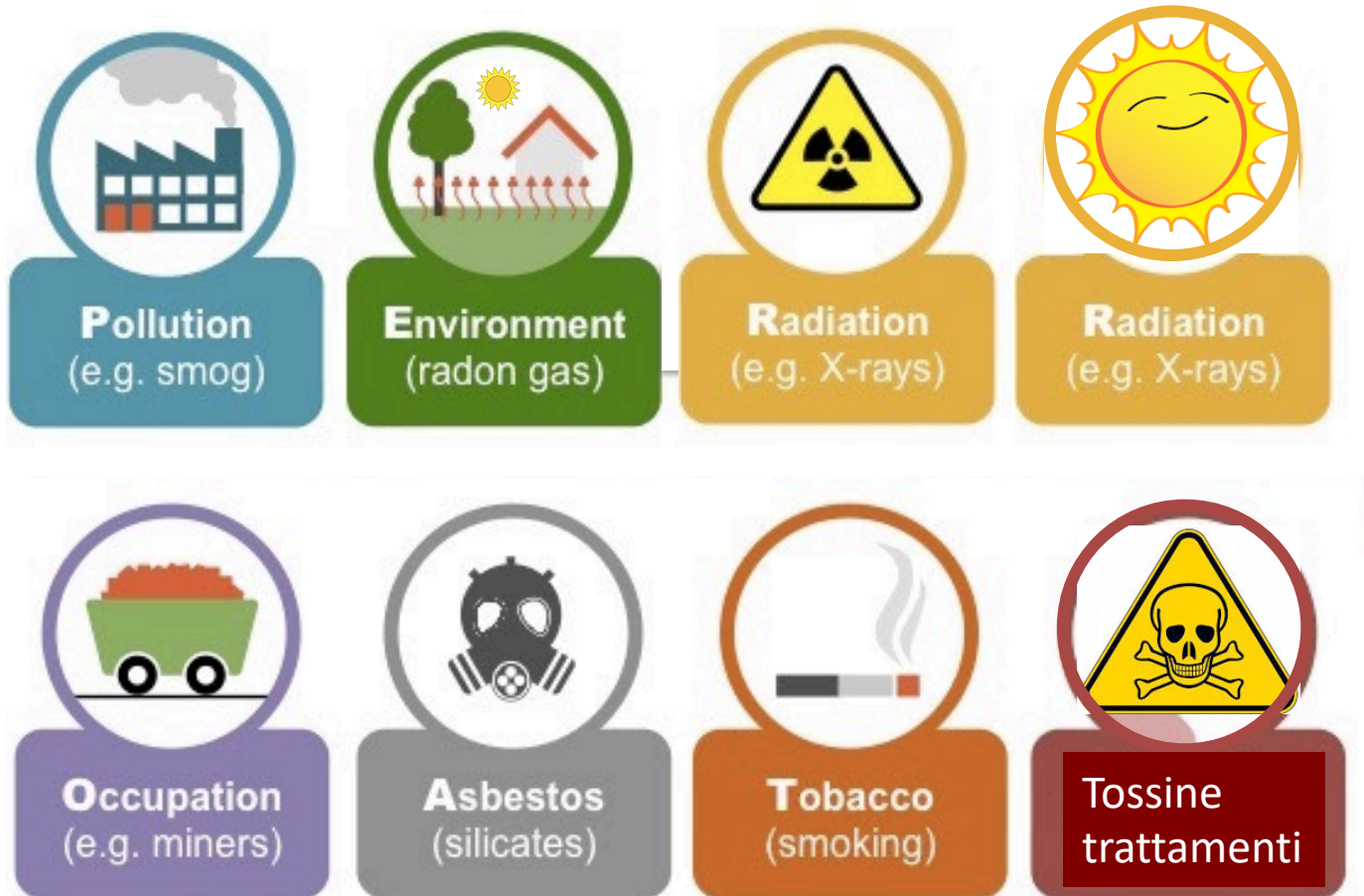
Deaminazione
Depurinazione
Ossidazione

indotte

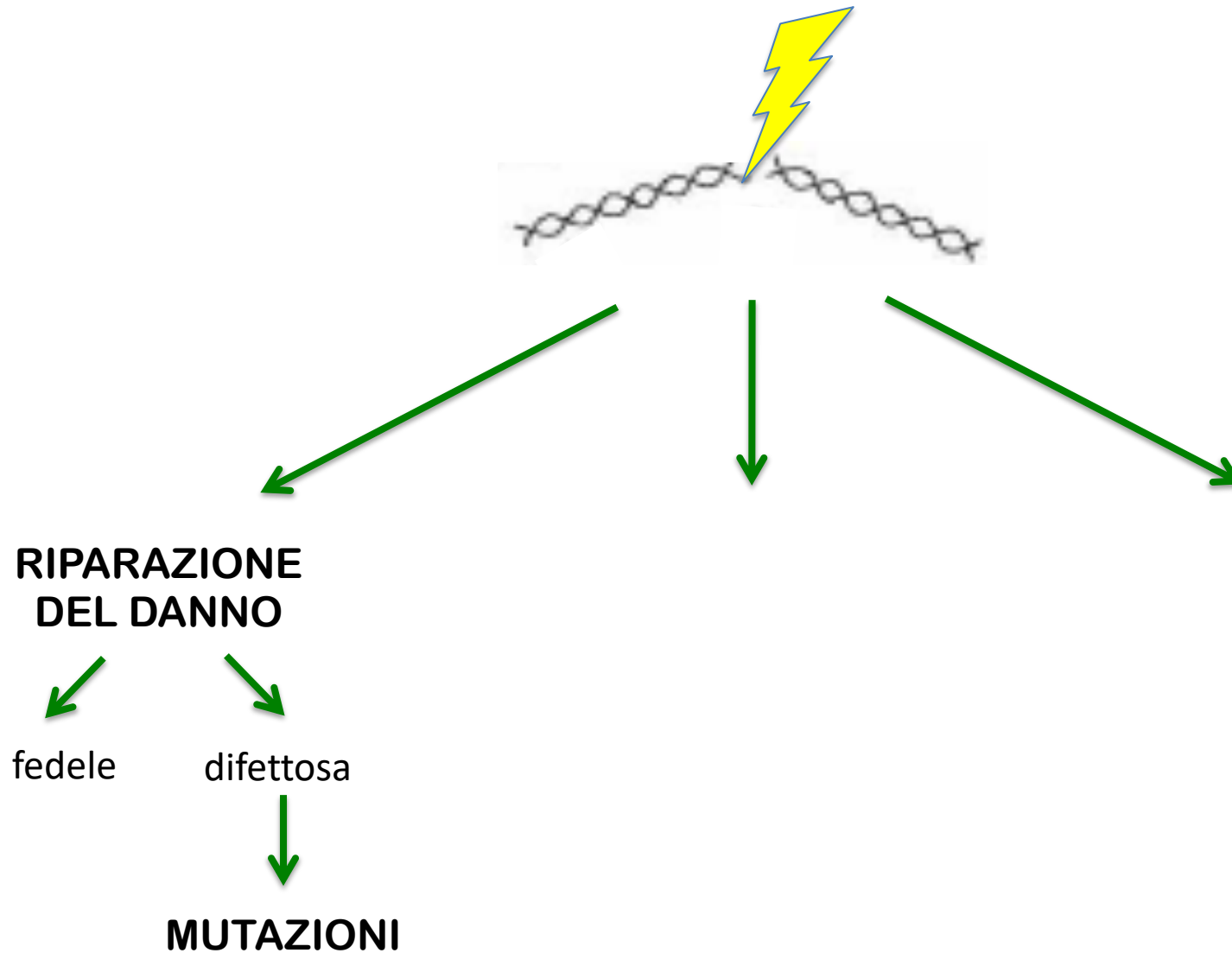
**Agenti fisici e chimici
(causano cambiamenti chimici
e/o rotture):**

- radiazioni ionizzanti (raggi X, raggi γ , e raggi cosmici)
- agenti chimici mutageni

Agenti mutageni



Possibili conseguenze dei danni al DNA

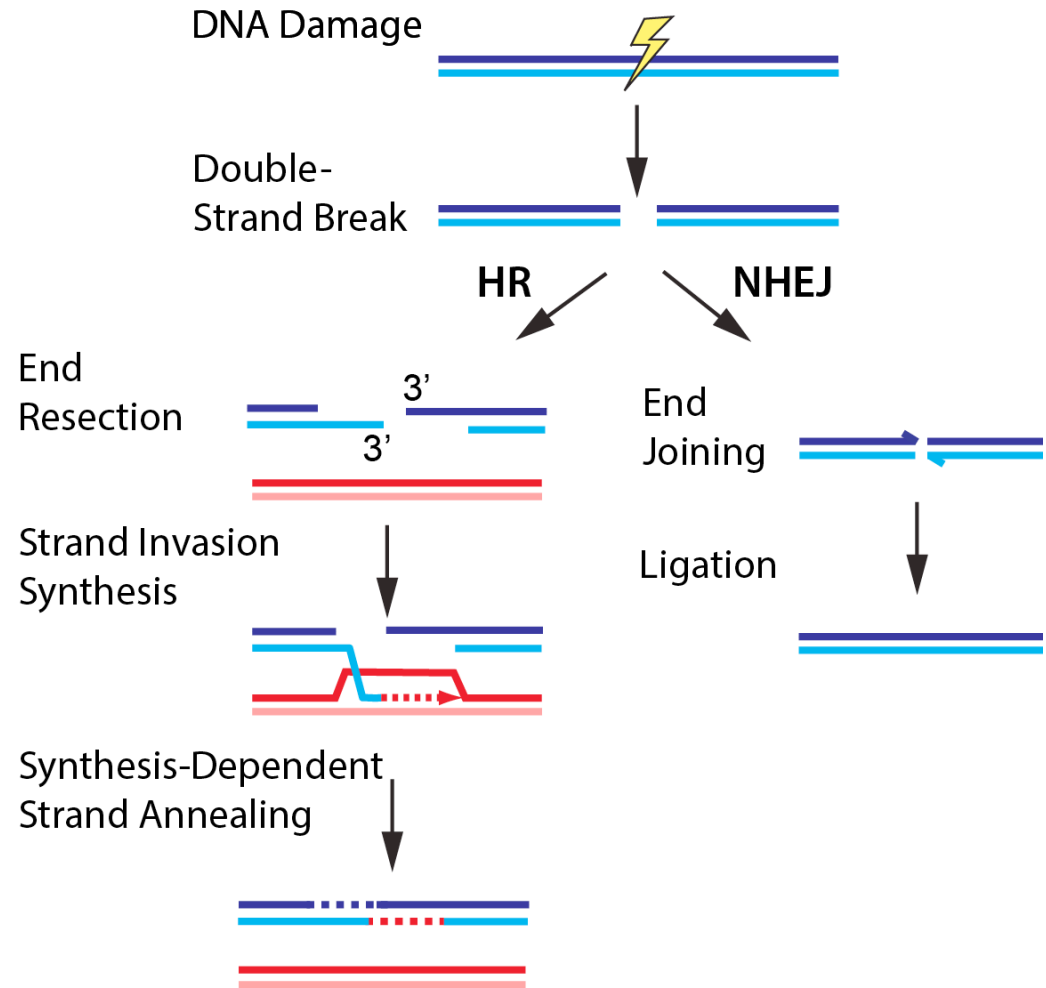


Le rotture della doppia elica del DNA

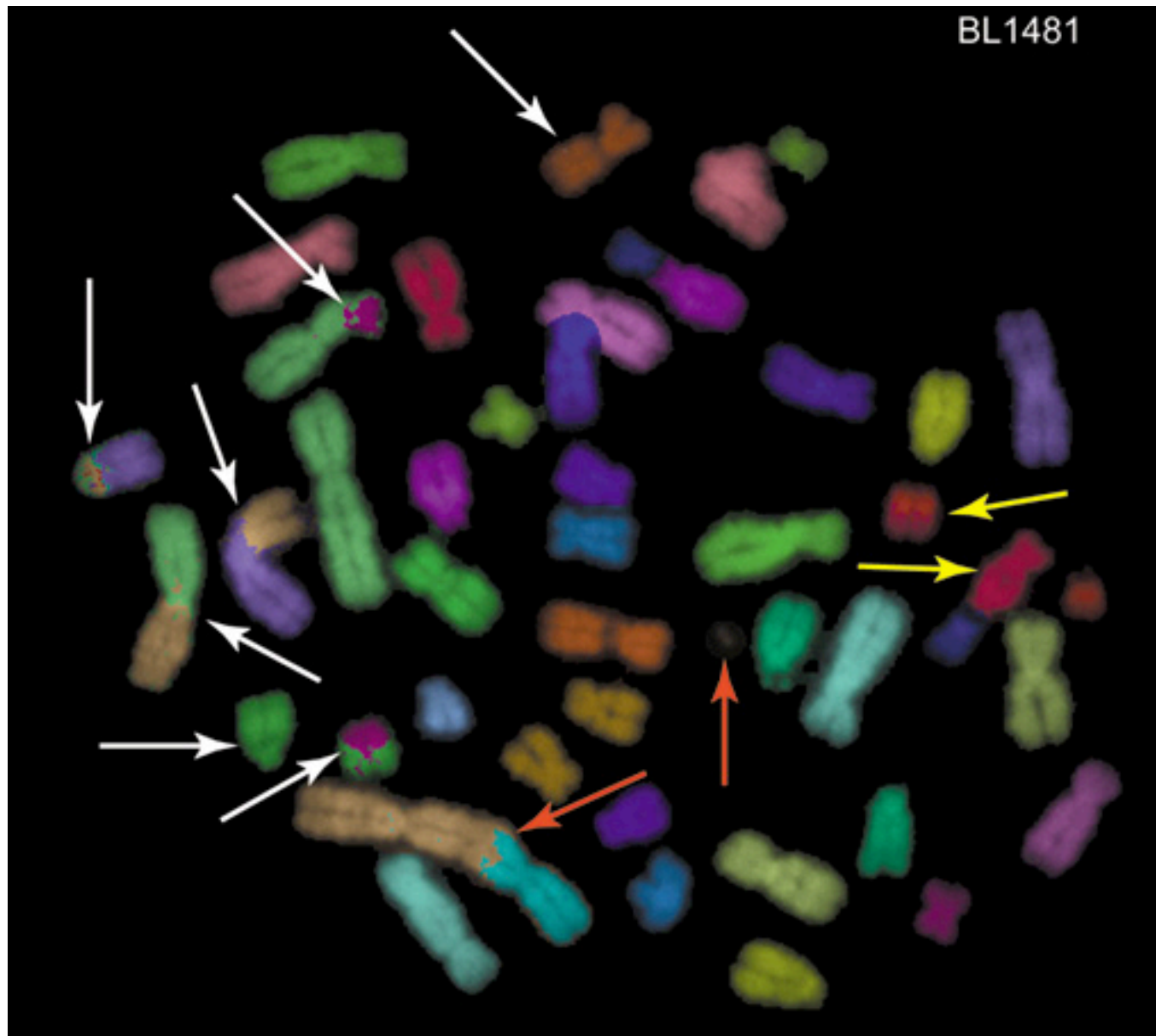
**1) Ricombinazione omologa (HR):
FEDELE**

**2) Giunzione non-omologa delle
estremità
PUO' FARE ERRORI**

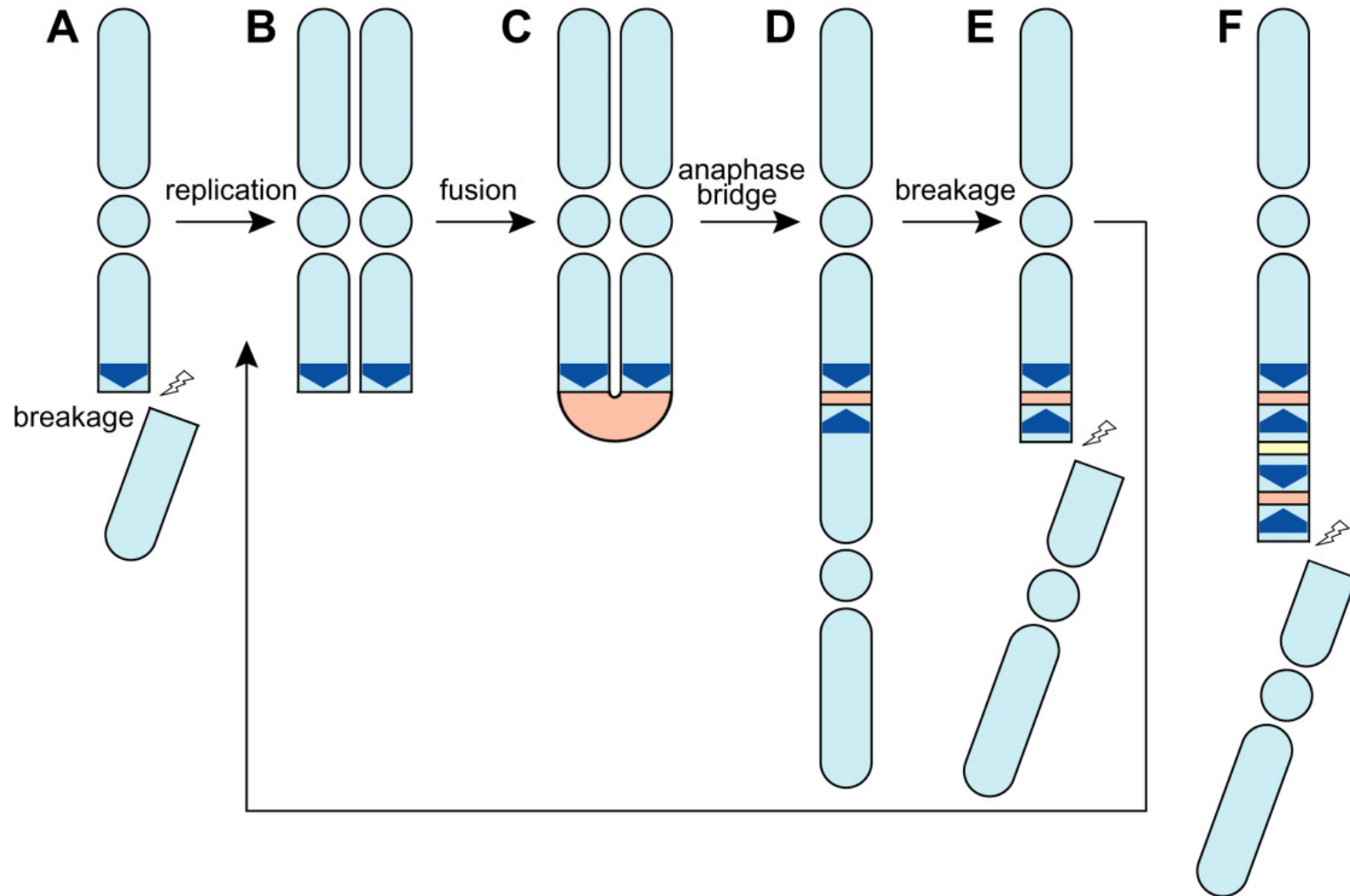
**Usa come STAMPO il
cromatidio fratello (o il
cromosoma omologo)**



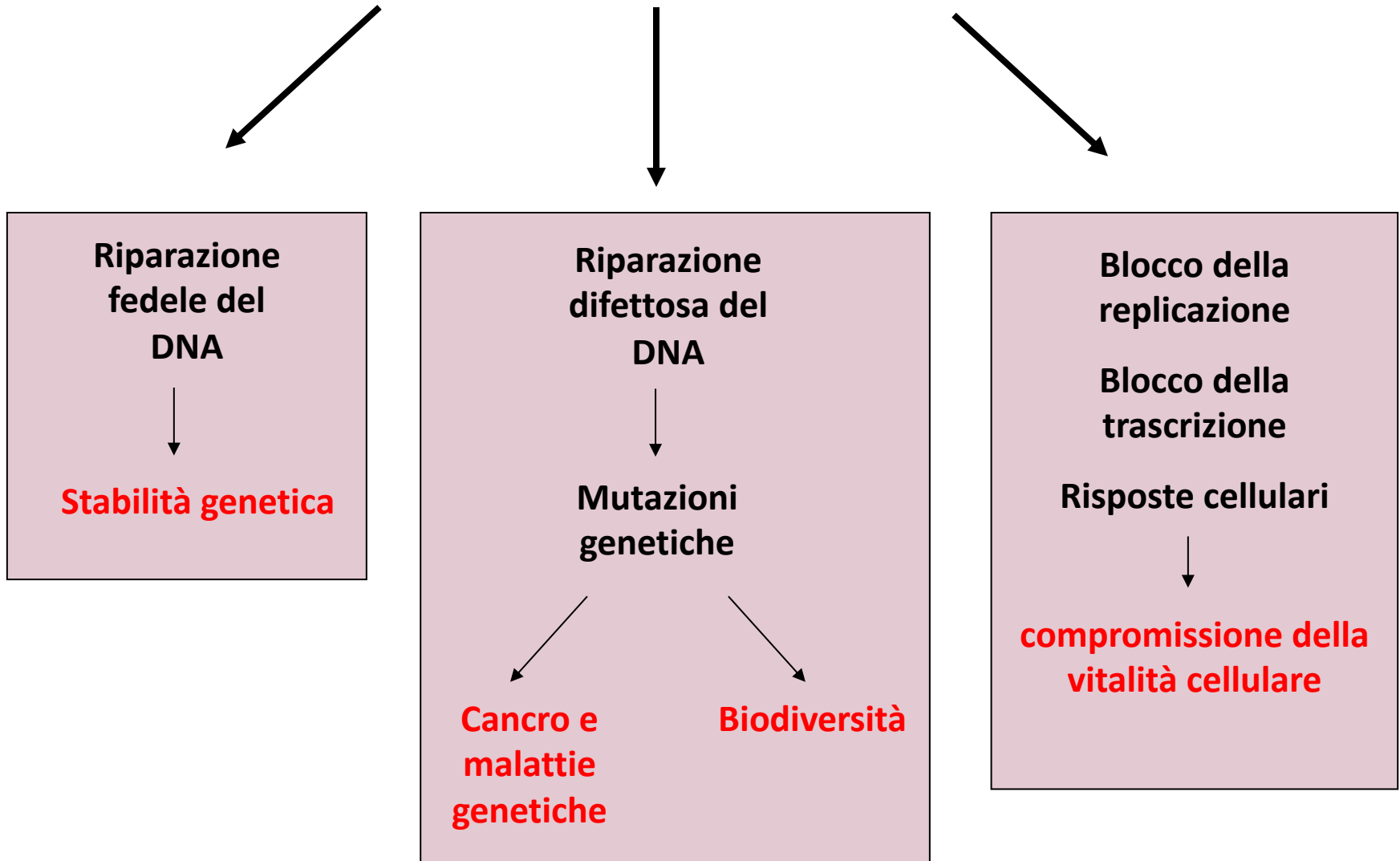
Alterazioni strutturali: traslocazioni



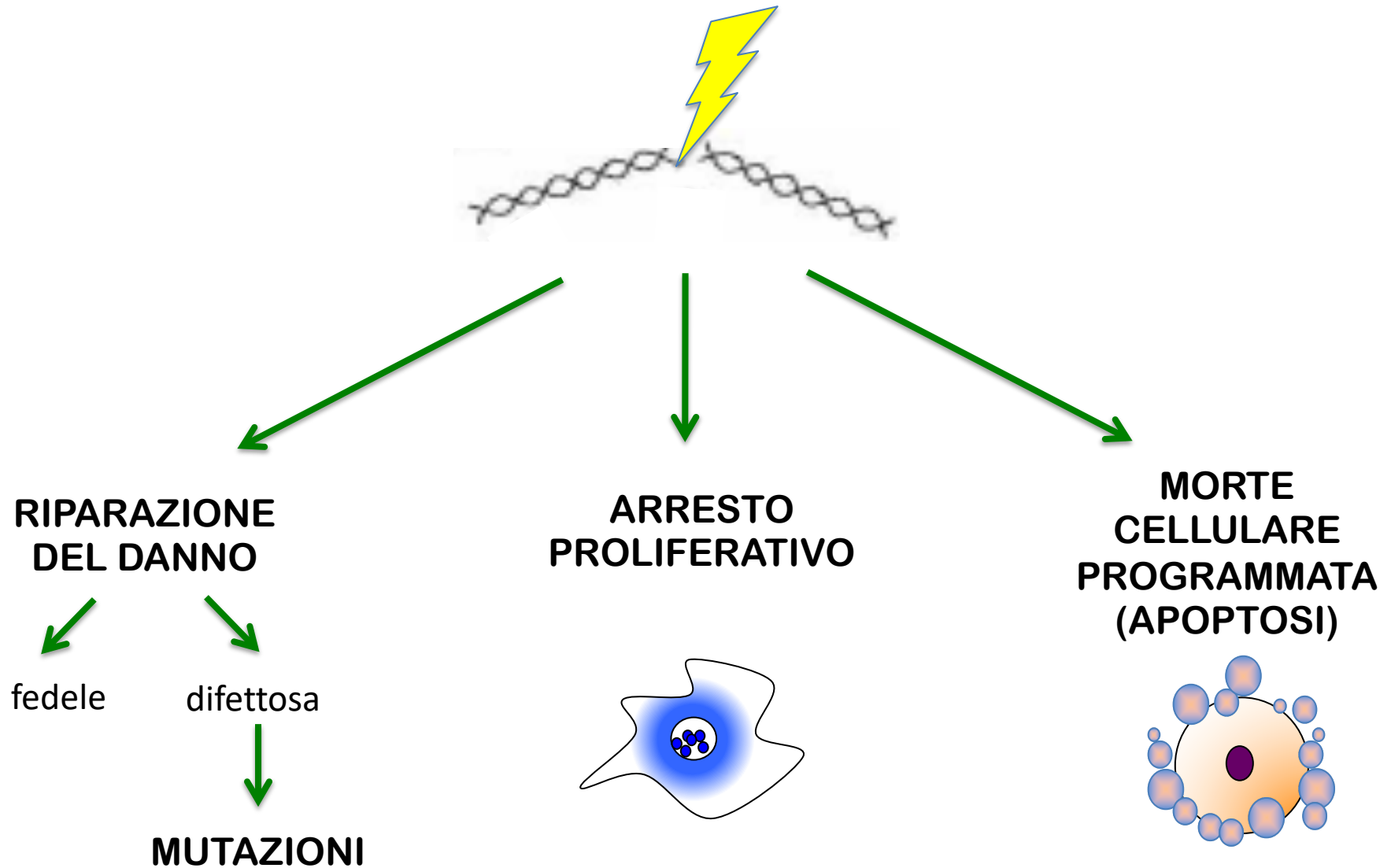
Alterazioni strutturali: amplificazioni e delezioni



Possibili conseguenze dei danni al DNA



Possibili conseguenze dei danni al DNA



Danni al DNA, mutazioni e tumorigenesi

- ✓ Il DNA è continuamente esposto a condizioni che possono danneggiarlo
- ✓ Danni che risultino in un cambiamento permanente della sequenza generano ***mutazioni***
- ✓ Elevata frequenza di mutazioni è associata allo sviluppo di tumori
- ✓ Sostanze che aumentano la frequenza di mutazioni = ***mutageni***
- ✓ ***Molti mutageni sono carcinogeni***

Quesiti di autovalutazione

Cosa si intende con cromatina? Descrivere i livelli di organizzazione della cromatina eucariotica.

Perchè la replicazione del DNA causa l'accorciamento dei telomeri?

Qual è il meccanismo che evita tale accorciamento e in quali cellule è attivo?

Quali sono le possibili conseguenze dei danni al DNA?

Qual è la differenza tra danno al DNA e mutazione?