

ДНК

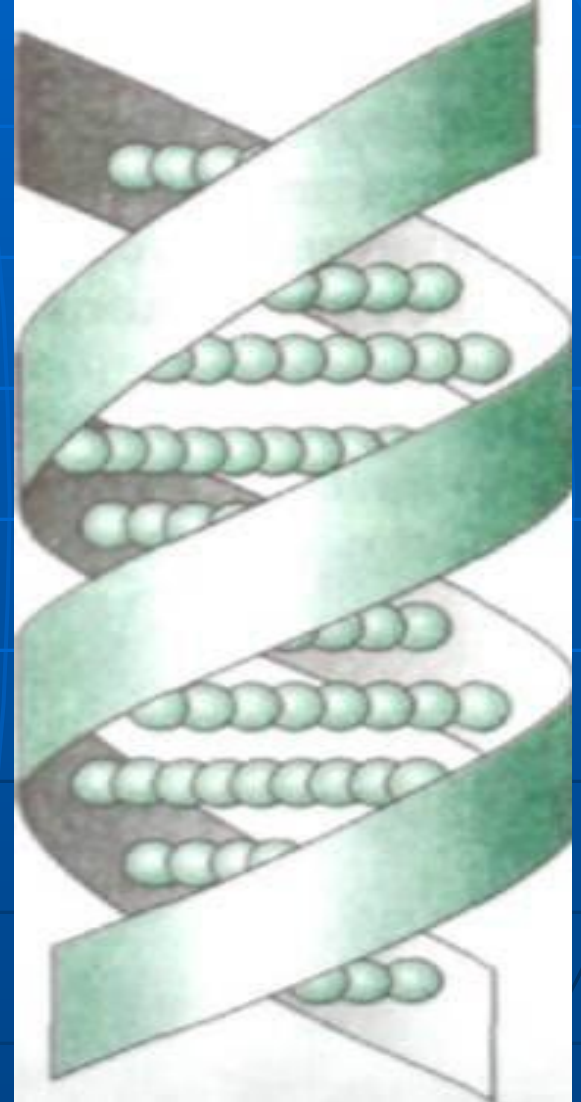
- ДНК –
Дезоксирибо
нуклеиновая
кислота.



Дезоксирибонуклеиновая кислота

ДНК –

биологический
полимер,
состоящий из
двух спирально
закрученных
цепочек.



История открытия.

- В 1869 г. **Фридрих Мишер**, швейцарский врач биохимик, выделил нуклеиновые кислоты из ядер клеток гноя. Эти клетки содержали фосфоорганическое вещество, которое Мишер назвал «**нуклеином**».
- Изучая его состав было получено, что данное соединение носит кислотный характер и содержит белковые компоненты. Остальная часть элементарного состава представлена такими элементами, как: C, H, O, N.

История открытия.

- **Альтман** обнаружил ортофосфорную кислоту в составе аминокислот. Именно ее он поначалу называл **нуклеиновой кислотой**.
- **Пиккард** в конце 19 века открыл азотистое основание – **гуанин**. Позже были обнаружены тимин, аденин и урацил.

История открытия.

- В 1912 г. Леви обнаружил, что в состав нуклеиновых кислот входит углевод **пентоза**. В начале 20 века был полностью изучен состав всех нуклеиновых кислот, однако вопрос об их строении оставался открытым до 50-х г. 20 века.
- Ф. Мишер сделал правильное предположение о том, что **нуклеиновые кислоты** заполняют ядро и принимают участие в оплодотворении и передаче наследственной информации.

История открытия.

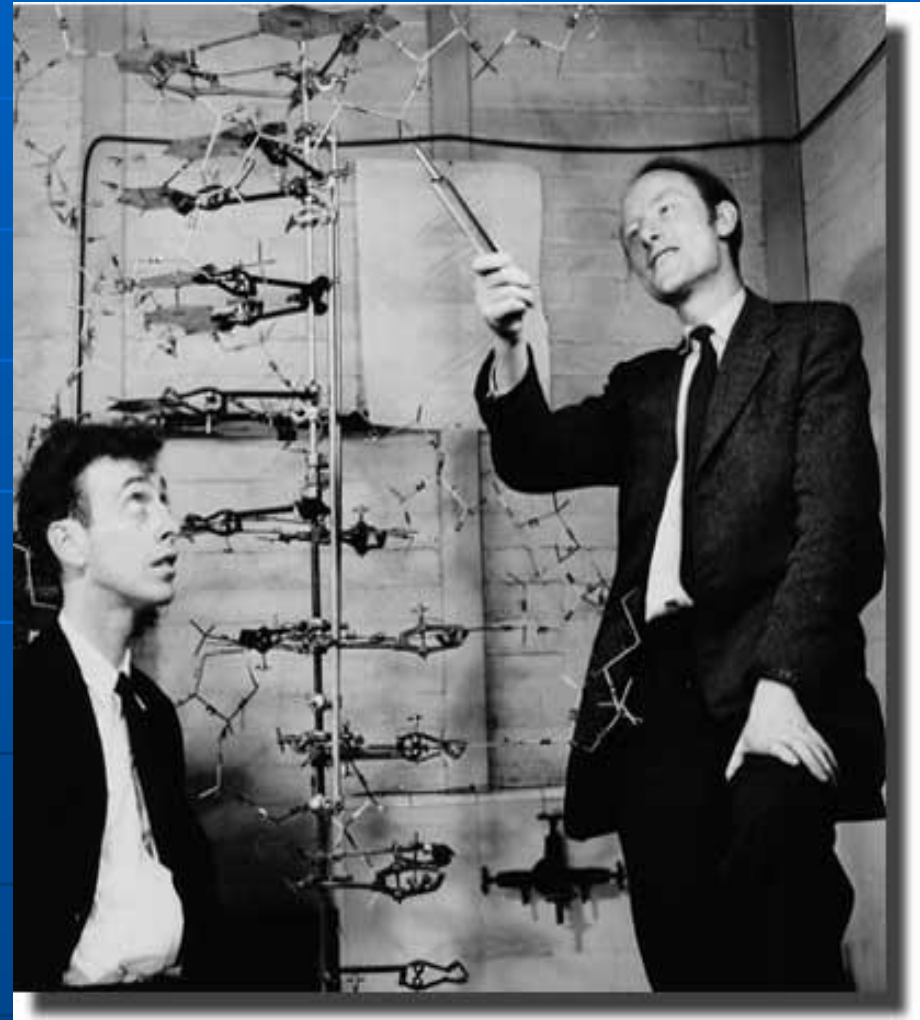
- Однако, эта правильная точка зрения просуществовала не долго. При гистохимическом анализе кислот было обнаружено, что гигантские хромосомы не дают похожего аналитического эффекта с нуклеиновыми кислотами.
- Был сделан вывод о том, что не все хромосомы содержат нуклеин и он не может быть наследственным материалом. Долгое время таким материалом считали белки. А существовавшие в то время нуклеиновые кислоты подразделяли на растительные и животные (тимоаминокислоты).

История открытия.

- В 1936 г. советский ученый Белозерский доказал что в проростках конского каштана содержится тимонуклеиновая кислота, которая относится только к животным кислотам.
- Девидсон и Брамс доказали, что растительные нуклеиновые кислоты существуют и в животных клетках.
- С 1936 г. стали различать дезоксирибонуклеиновую и рибонуклеиновую кислоты.

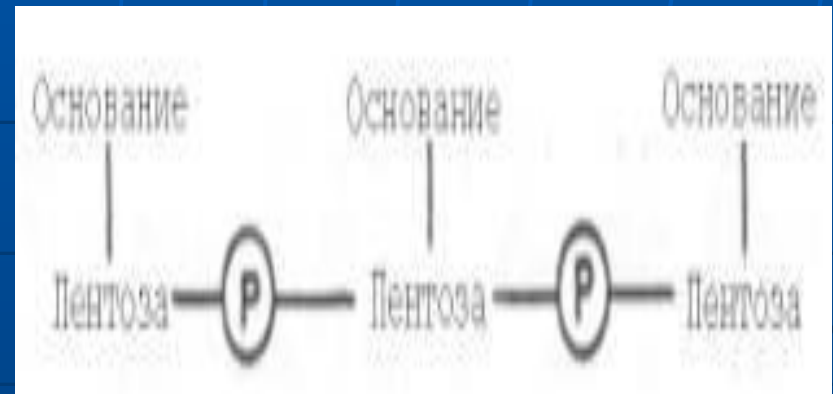
История открытия.

1. 1953 г.
американские
биохимики Дж.
Уотсон и Ф.Крик
установили
расположение
частей молекулы
ДНК



Первичная структура нуклеиновых кислот.

- Под **первичной структурой нуклеиновых кислот** понимают **порядок, последовательность расположения мономеров в полинуклеотидной цепи ДНК**. Поскольку молекулярная масса нуклеиновых кислот колеблется в широких пределах (от $2 \cdot 10^4$ до 10^{10} – 10^{11}), установить первичную структуру ДНК весьма сложно.
- Тем не менее в одноцепочечной нуклеиновой кислоте имеется один и тот же тип связи – **3',5'-фосфодиэфирная связь** между соседними нуклеотидами. Эту общую основу структуры можно представить следующим образом:

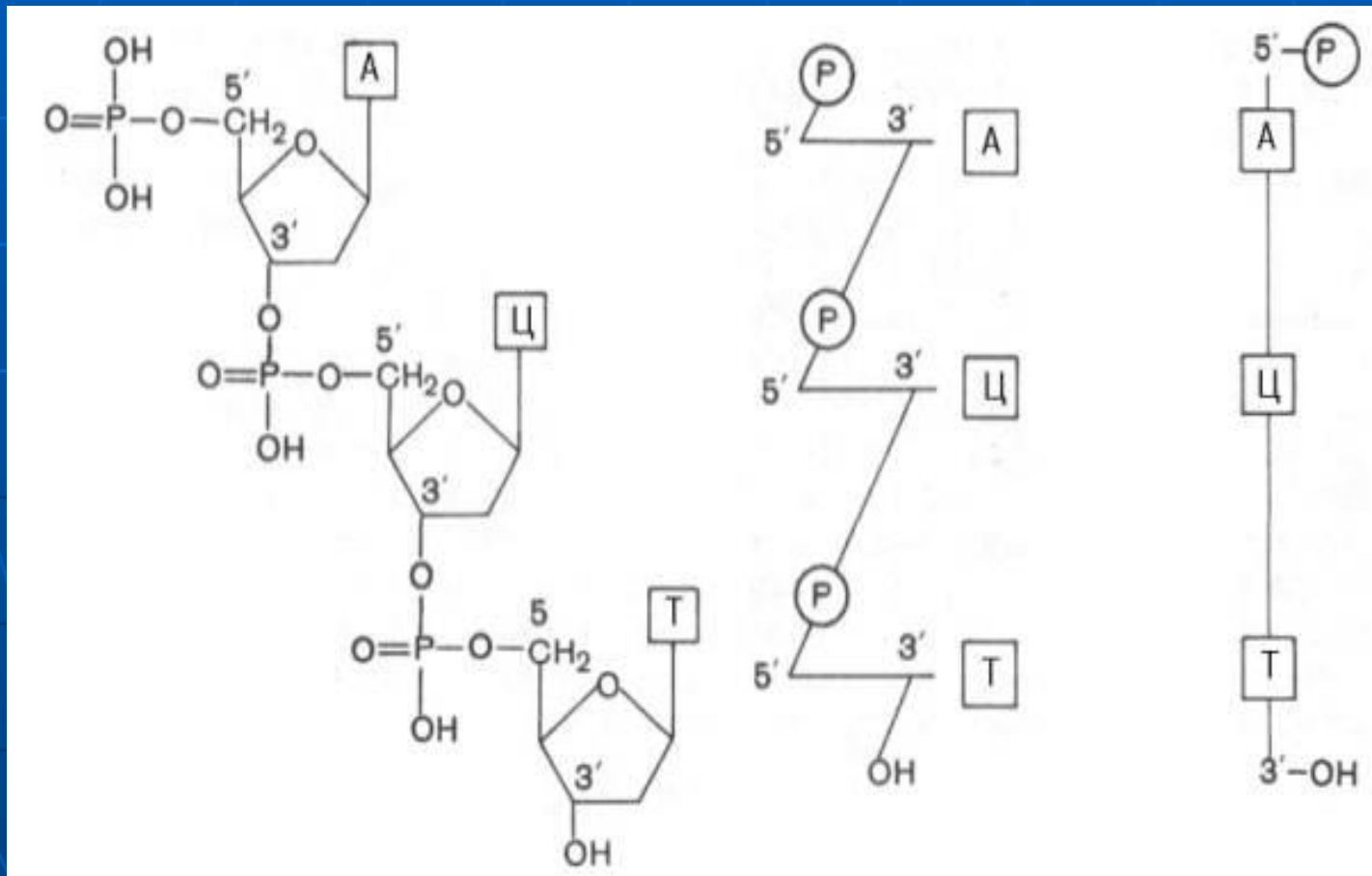


Первичная структура нуклеиновых кислот.

- Установлено, что в образовании межнуклеотидной связи участвуют гидроксильные группы в 3'- и 5'-положениях остатков углевода. В настоящее время проводятся исследования первичных структур различных молекул ДНК. Около 15 лет назад была полностью расшифрована нуклеотидная последовательность митохондриальной ДНК человека (16569 пар нуклеотидов). Известны полные нуклеотидные последовательности ДНК ряда вирусов и плазмид
- Совсем недавно завершено определение нуклеотидных последовательностей геномов двух прокариотических организмов (*Haemophilus influenzae* и *Mycoplasma genitalum*) и появились сообщения о расшифровке генома первого эукариотического организма – дрожжей. Близки к завершению аналогичные исследования генома *E.coli* и генома нематоды *Caenorhabditis elegans*. Исследователи активно работают над полной расшифровкой генома человека.

Первичная структура нуклеиновых кислот.

- три варианта схемы нуклеотидной последовательности ДНК:



Строение ДНК.

- *ДНК* - полимер.
- *Мономеры* - нуклеотиды.
- *Нуклеотид* - химическое соединение остатков трех веществ:

Строение нуклеотида

Азотистые основания:

- Аденин;
- Гуанин;
- Цитазин
- Тимин

Углевод:

- Дезоксирибоза

Остаток фосфорной кислоты (ФК)

Конформации компонентов нуклеиновых кислот.

- Все 5 гетероциклических оснований, входящих в состав НК, имеют плоскую конформацию. Для остатков рибозы и дезоксирибозы плоская конформация энергетически невыгодна. Среди многочисленных теоритически возможных конформаций этих остатков в полинуклеотидах выделяются только 2:

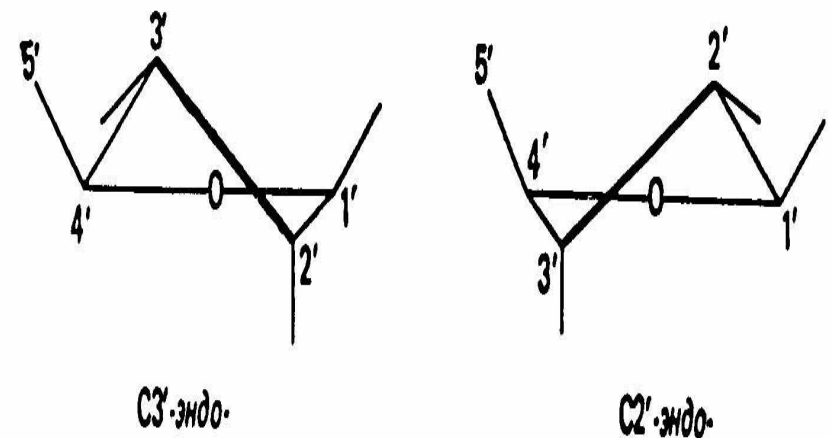


Рис. 9. Две конформации углеводных остатков, встречающиеся в ДНК и РНК:

Син- и анти- конформации нуклеозидов

- В свободных нуклеозидах и нуклеотидах переход от C2' - эндо- к C3' - эндо- между син – и анти-конформациями происходит достаточно легко.

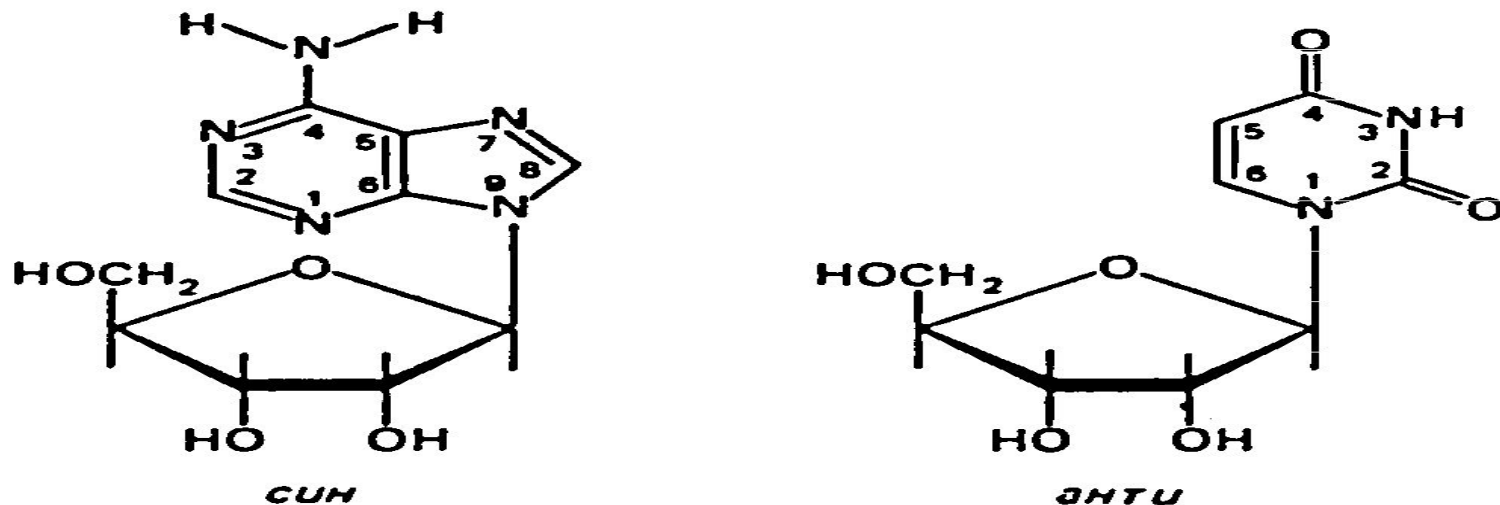


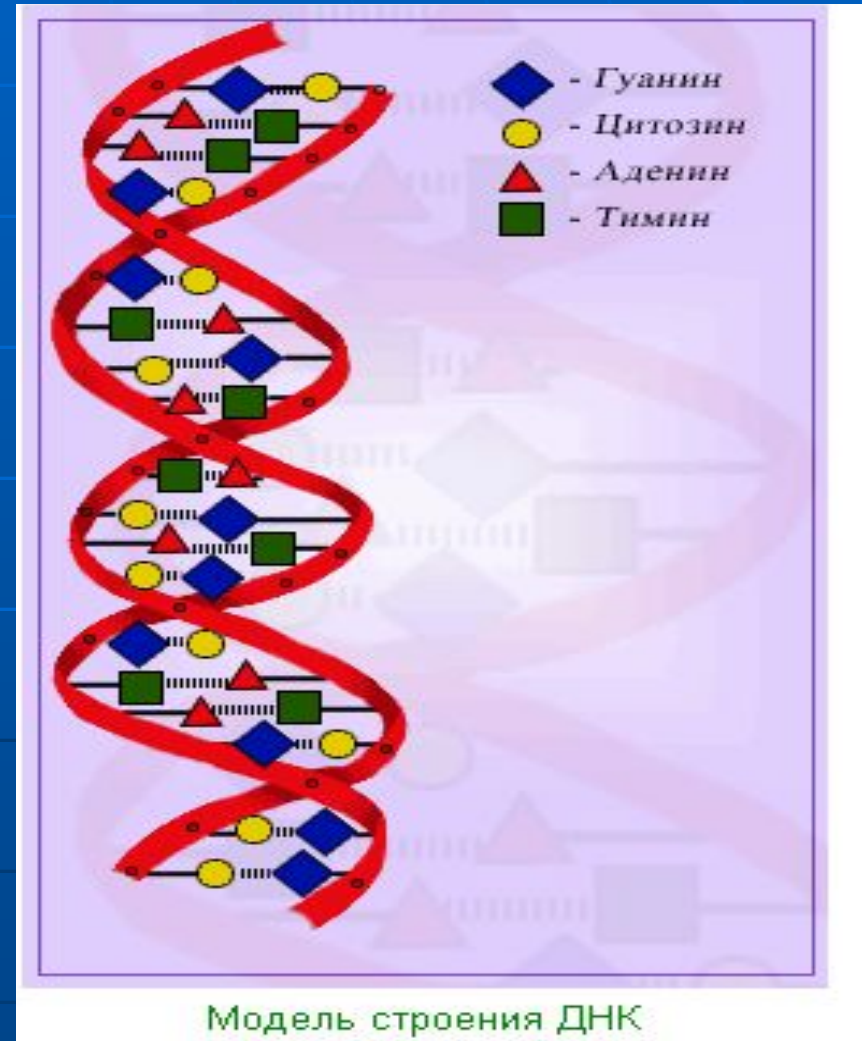
Рис. 10. Син- (аденозин) и анти- (уридин) конформации нуклеозидов

Макромолекулярная структура ДНК.

- В 1953 г. Дж. Уотсон и Ф. Крик предложили модель структуры ДНК. При построении структуры ученые основывались на 4 группах данных:
 - 1. ДНК представляет собой полимер, состоящий из нуклеотидов, соединенных 3'-5' - фосфодиэфирными связями.
 - 2. Состав нуклеотидов ДНК подчиняется правилам Чаргаффа:
 $(A+G) = (T+C)$; число остатков $A=T, G=C$.
 - 3. Рентгенограммы волокон ДНК указывают на то, что молекула обладает спиральной структурой и содержит более одной полинуклеотидной цепи.
 - 4. Стабильность структуры за счет водородных связей

Макромолекулярная структура ДНК.

- - правильная **правовинтовая спираль**, состоящая из 2 **полинуклеатидных цепей**, которые закручены друг относительно друга вокруг общей оси.
- - цепи имеют **антипараллельную ориентацию**
- - пиримидиновые и пуриновые основания уложены стопкой с **интервалом 0,34 нм.**
- - длина витка спирали – **3,40 нм.**
- - стабильность цепи за счет **водородных связей**
- - наличие **комплементарных пар** – основания, которые образуют пары, в которых они сочетаются водородными связями



Полиморфизм двойной спирали.

- Правые спирали образуют 2 семейства: **A-семейство** (конформация сахара C3' - эндо-) и **B-семейство** (конформация сахара C2' -эндо-). Структуры в пределах каждого из семейств в зависимости от условий (концентрации соли, температуры) могут иметь разное число пар, приходящихся на виток спирали.

А – семейство ДНК.

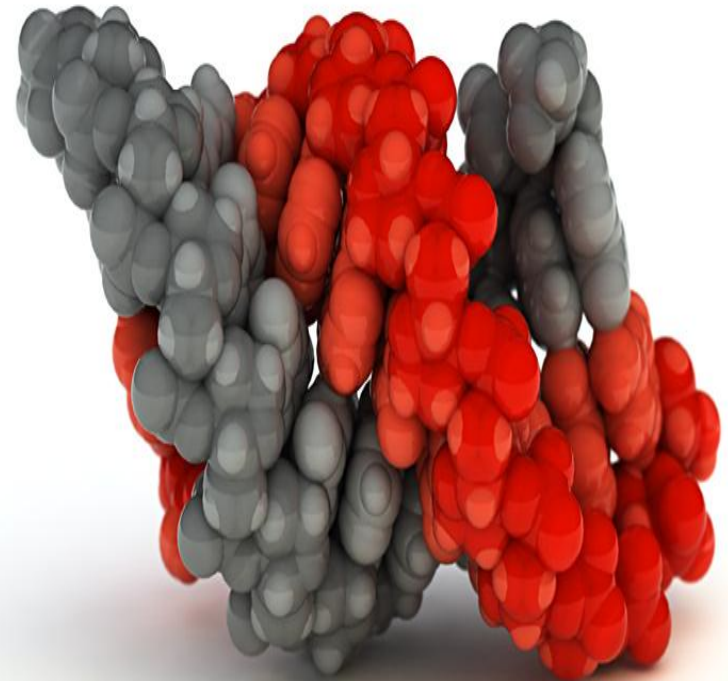
- Розалинда Франклин получила экспериментальные свидетельства существования весьма упорядоченной структуры в ориентированных вытягиванием и подсушенных волокнах ДНК. Эта структура получила название А-форма ДНК. Этой форме долгое время не придавали особого значения, т.к. она возникла при малой влажности, т.е. не при физиологических условиях.



А – семейство ДНК.

- СЗ` - эндоконформация сахара приводит к уменьшению расстояния между фосфатными группами и, следовательно, к уменьшению расстояния между нуклеотидными парами вдоль оси спирали. Это ведет к увеличению количества нуклеотидов на виток спирали (11 нуклеотидных остатков).

А-форма



А – семейство ДНК.

- Пары оснований в А-форме образуют с осью спирали **угол около 20 градусов** и очень сильно отодвинуты от оси спирали к периферии молекулы: **сдвиг достигает 0,4 – 0,5 нм**, т. е. почти половину радиуса.
- Участвует в транскрипции и передаче информации от ДНК к РНК.



А – семейство ДНК.

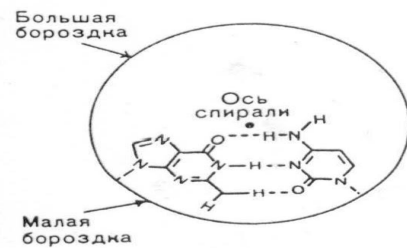
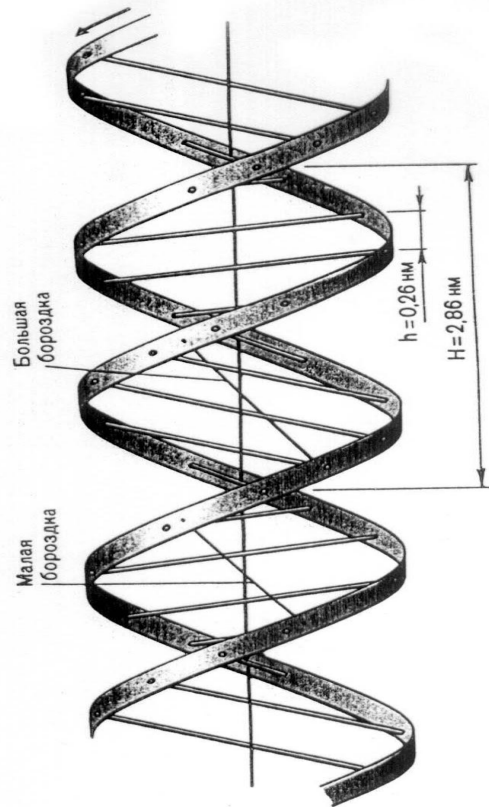
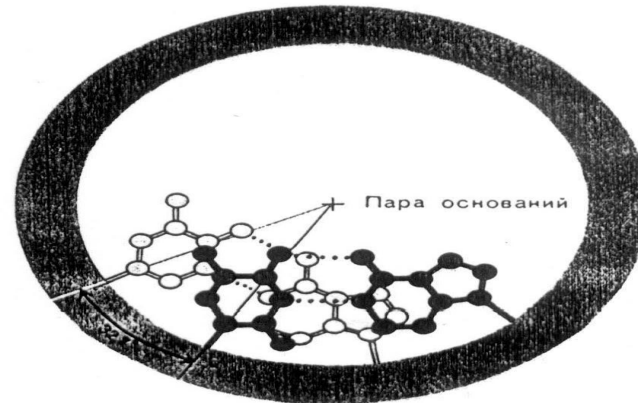
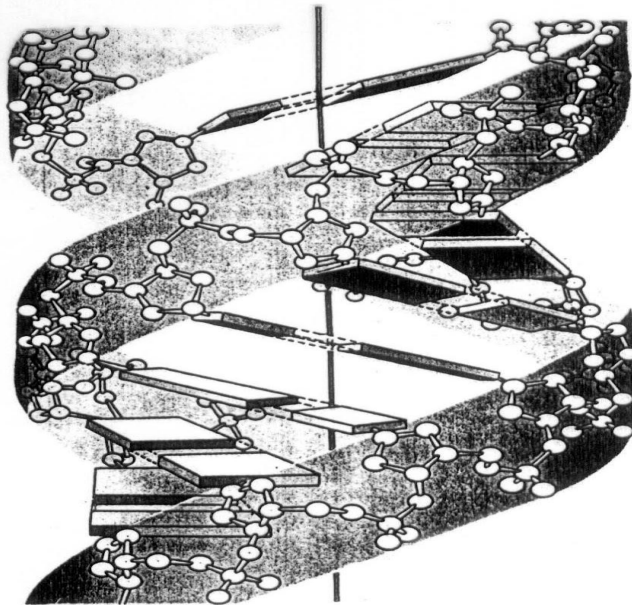
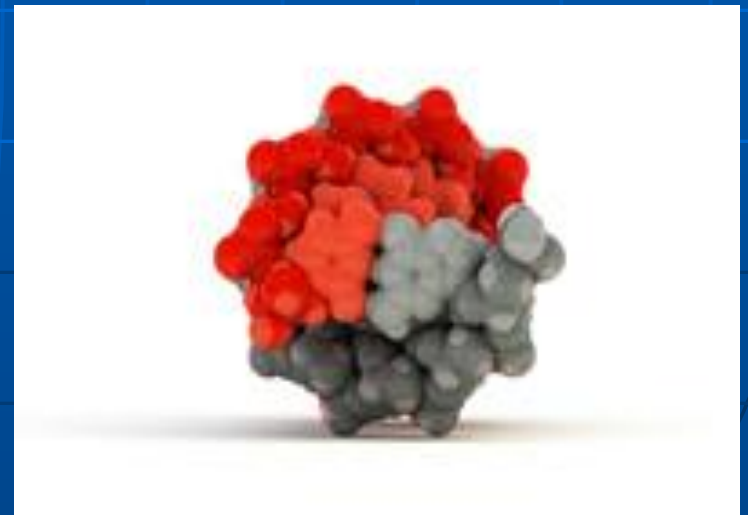
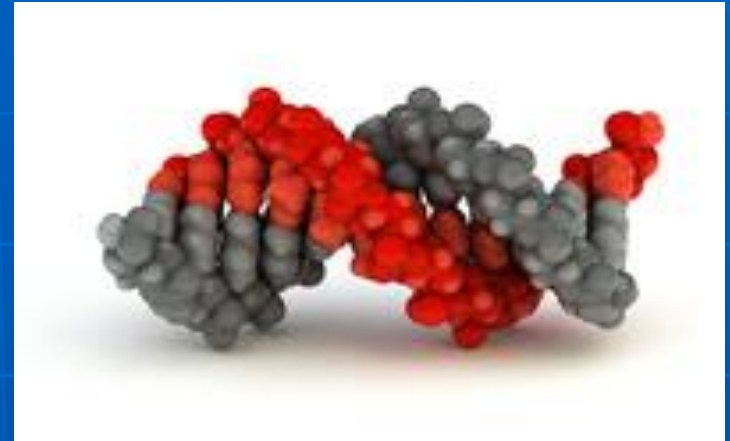


Рис. 194. ДНК в А-форме.



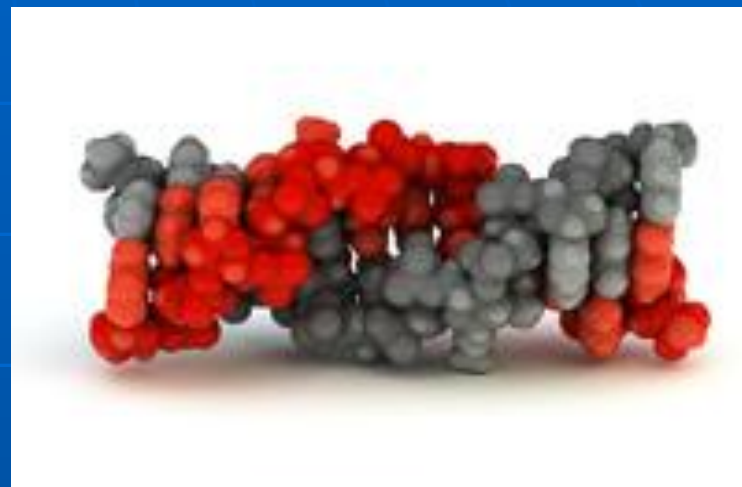
В – семейство ДНК.

- Для этого семейства характерно **структурное разнообразие**. ДНК со случайными последовательностями могут находиться в В-, С-, D- и других конформационных состояниях. На структуру ДНК **влияют тип и концентрация катионов, а также температура.**
- **На виток приходится 10 пар нуклеотидов.**
- Участвует в репликативных процессах.
- С-форма в хранении информации.



Z – форма ДНК.

- Левоспиральная конформация ДНК. Она была открыта в 1979 г. при исследовании структуры гексануклеотида $d(CG)_3$. Если полинуклеотид $\text{poly}(dG-dC)$ поместить в водный раствор с высокой концентрацией MgCl_2 , NaCl или спирта, то образуется левая двойная спираль Z-ДНК. Повторяющейся единицей спирали является не пара нуклеотидов, а **двойка соседних пар**. В каждой из комплементарных нитей Z-ДНК происходит **чередование син- и анти-конформаций нуклеотидных звеньев**, а в каждой паре оснований одно всегда находится в син-конформации относительно гликозидной связи, другое – в анти-конформации.



Взаимодействия между гетероциклическими основаниями в нуклеиновых кислотах.

- 2 типа взаимодействия между гетероциклическими основаниями нуклеотидных остатков: взаимодействия м/у основаниями в комплиментарных парах и вертикальными межплоскостными взаимодействиями оснований, расположенными друг над другом (стэкинг взаимодействия)
- Кроме уотсон-криковских пар (А-Т, G-C) гетероциклические основания способны образовывать множество связанными водородными связями пар другой структуры.
- Образование пар между двумя пуринами, двумя пиримидинами или некомплементарными основаниями (А-С, G-Т) стерически затруднено, что нарушает геометрию спирали.

Стэкинг — взаимодействия.

- - обусловлены ван-дер-ваальсовыми силами.
- Зависят от состава комплиментарных пар и от их последовательности