
Strukture nukleinskih kiselina

B. Mildner

Dvije vrste nukleinskih kiselina, DNA i RNA, čuvaju genetsku informaciju i tu informaciju i prenose na potomstvo. Strukture ovih molekula moraju zadovoljavati sljedeće uvjete:

1. Genetska informacija mora biti pohranjena u obliku koji je prikladan za dalje manipulacije i mora biti stabilna.
2. Genetska informacija se mora dešifrirati – često i po nekoliko puta – kako bi se mogla iskoristiti. **Transkripcija** je proces u kojem se sljedovi nukleotida u DNA kopiraju u RNA. Iz RNA sekvencije (slijeda) procesom **translacije** prenose se informacije u slijed aminokiselina u proteinima.
3. Informacija koja je sadržana u DNA ili RNA mora biti dostupna proteinima i drugim nukleinskim kiselinama. Proteini i nukleinske kiseline moraju prepoznati nukleinsku kiselinu koja prenosi genetičku informaciju. U procesu prepoznavanja genetičke informacije, proteini i nukleinske kiseline vežu se na molekulu koja prenosi genetičku informaciju i pri tome dolazi do promjene u funkciji informacijske molekule.
4. Potomci organizma moraju dobiti identične instrukcije kao i roditeljska stanica. Zbog toga se DNA **replicira** (umnaža) te nastaje identična kopija koja prenosi identične informacije na stanice kćeri.

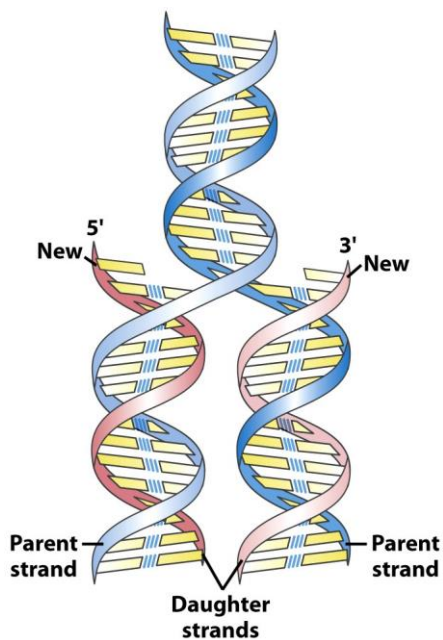


Figure 8-15
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

DNA replikacija.

Svaki lanac dvostruke zavojnice može poslužiti kao kalup za sintezu novog komplementarnog lanca.

Središnja dogma molekularne biologije.

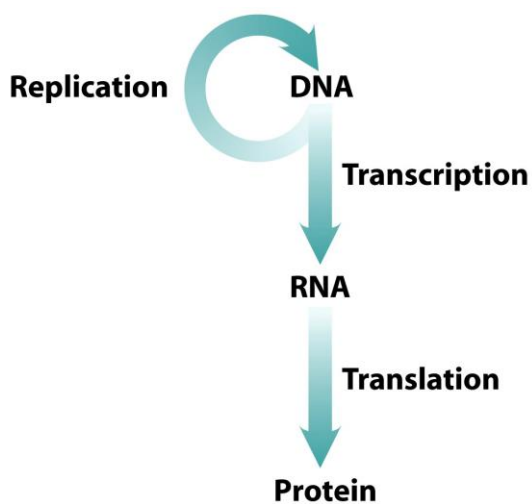


Figure III-1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

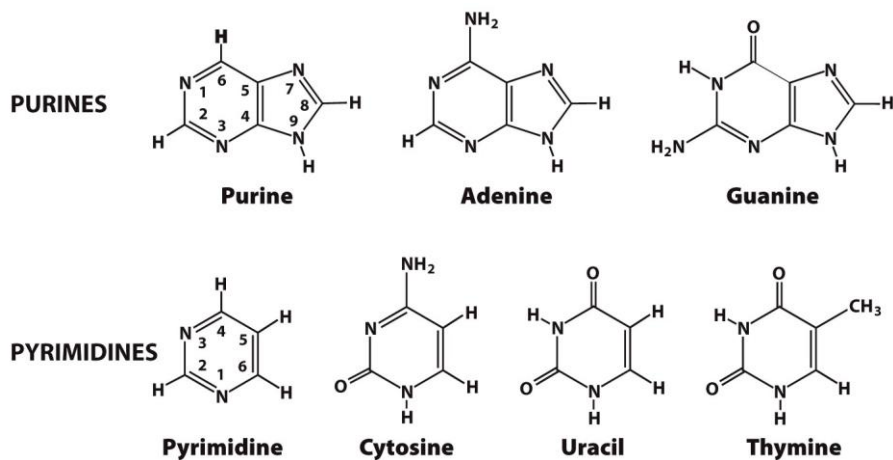


Figure 33.5
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Stukture uobičajenih baza i prikaz numeracije atoma u bazama.

Slobodna riboza u otopini može postajati u dva oblika.
 Kad je riboza vezana za bazu (purinsku ili pirimidinsku)
 ona se nalazi samo u **furanoznom** obliku.

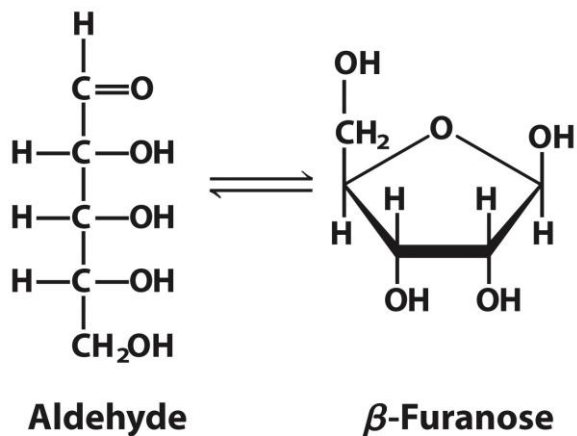


Figure 8-3a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

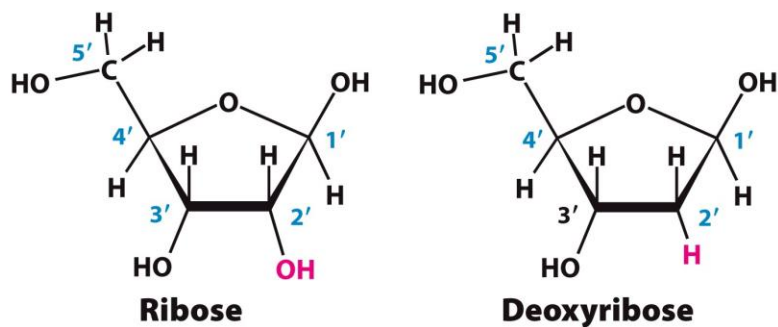


Figure 33.3
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Riboza i deoksiriboza. Atomi šećera numerirani su u nukleozidima s „ ‘ ” kako bi se razlikovali od atoma baza.

Struktura nukleotida

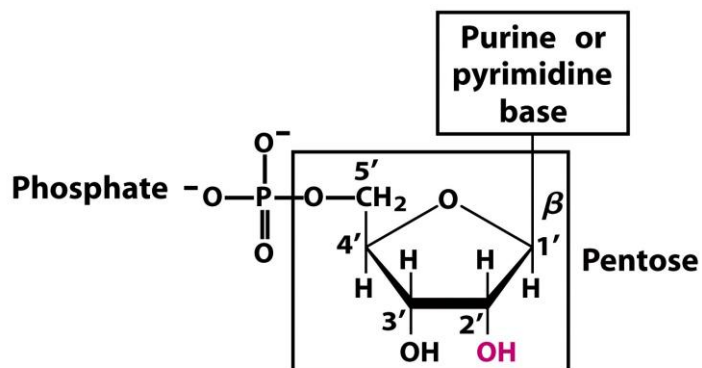


Figure 8-1a
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Baze se povezuju a ribozom beta-glikozidnom vezom te nastaju nukleozidi

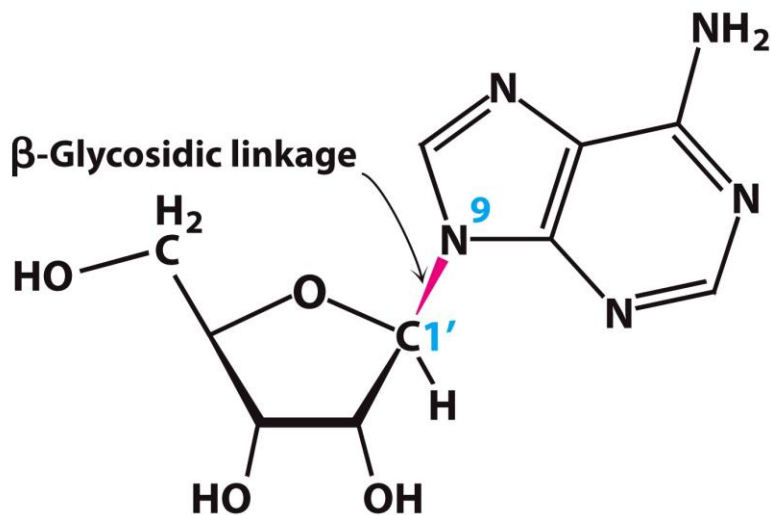


Figure 33.6
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Nukleotidi mogu imati fosforilne skupne na različitim atomima

Adenozin-5'-trifosfat (5'-ATP)

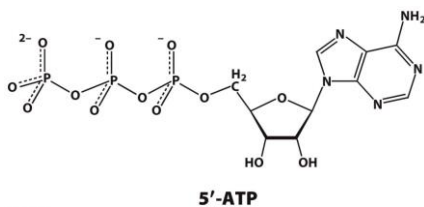


Figure 33.7 part 1
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Deoksigvanozin-3'-monofasfat (3'-dGMP)

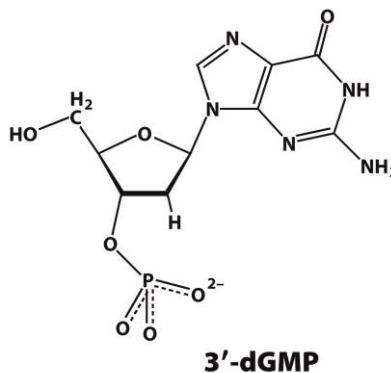


Figure 33.7 part 2
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Uobičajeni deoksiribonukleotidi

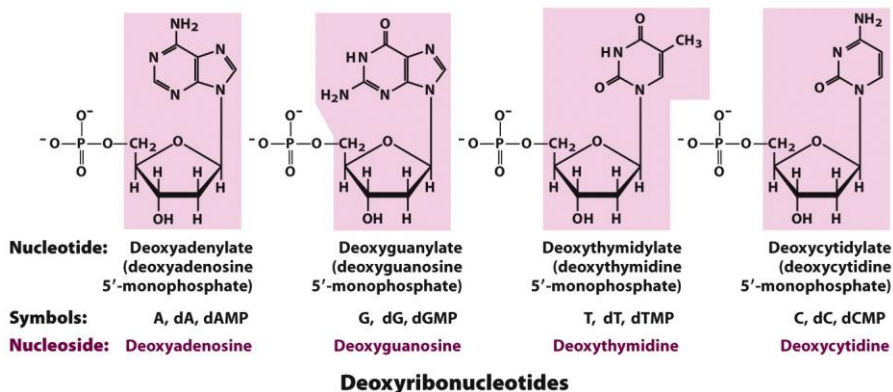


Figure 8-4a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Uobičajeni ribonukleotidi

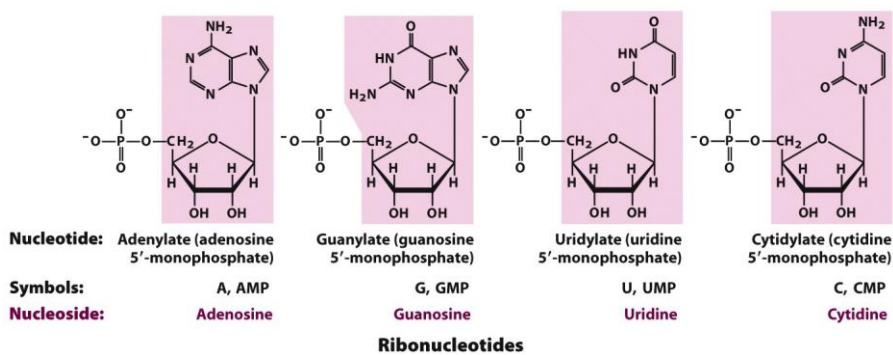


Figure 8-4b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W. H. Freeman and Company

Struktura polimera nukleotida.

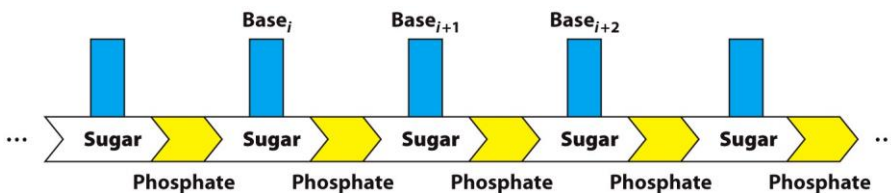


Figure 33.2
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Slijed baza karakterizira nukleinsku kiselinu i to je linearna informacija koju ta nukleinska kiselina prenosi.

Nukleotidi su međusobno povezani 3' - 5' fosfodieterskim vezama.

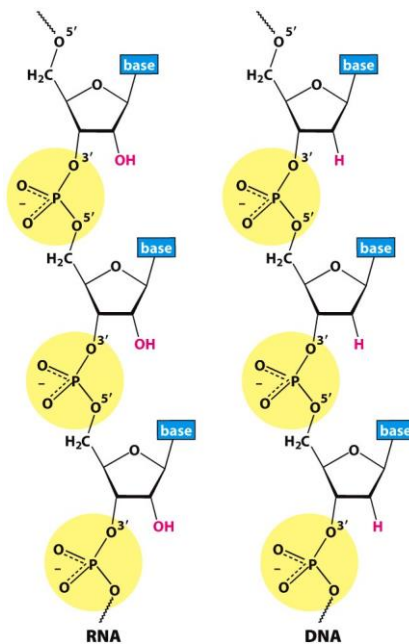


Figure 33.4
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

RNA molekule su podložne hidrolizi u alkalnim uvjetima.

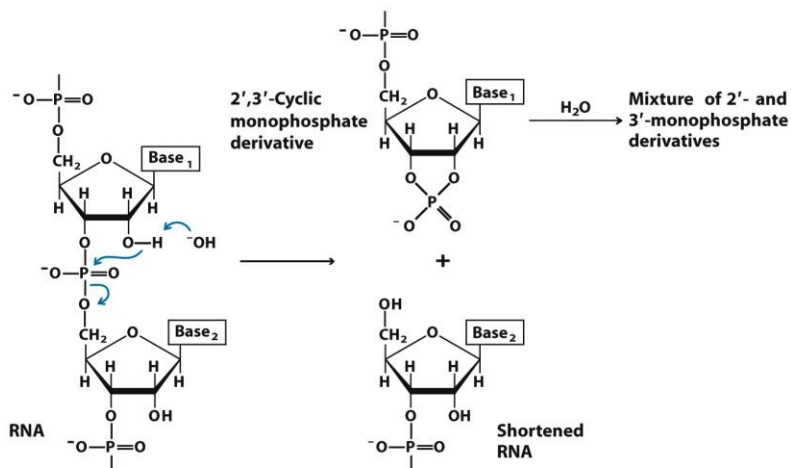
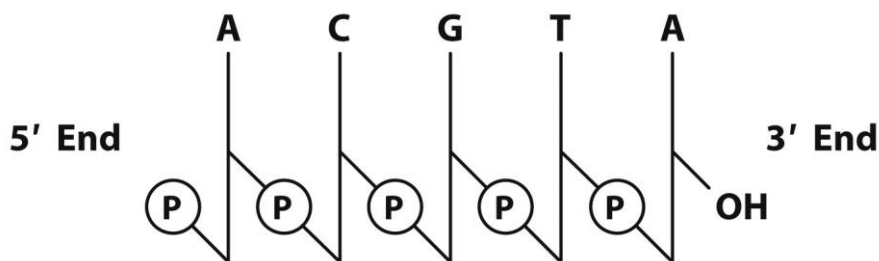


Figure 8-8
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Skraćeni način pisanja lanca nukleinske kiseline



Unnumbered 8 p276
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Lanac na 5' kraju ima vezanu fosforilnu skupinu, a na 3' kraju obično je slobodna hidroksilna skupina.

DNA molekule su vrlo dugačke



Figure 33.9
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Elektronska
mikrografija genoma *E. coli*. *E. coli* je lizirana
te je DNA van stanice.

DNA molekule su vrlo dugačke



Figure 33.10a
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Indijska divokoza.

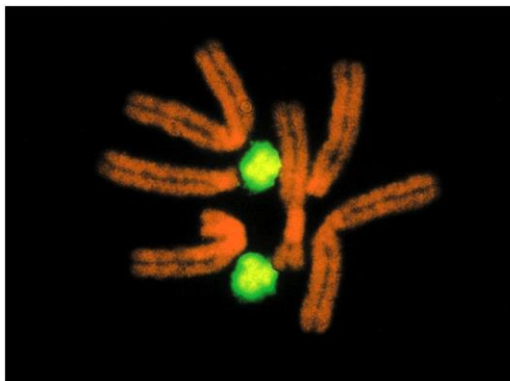


Figure 33.10b
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Ženke indijske divokoze imaju 3 para kromosoma koji su jako veliki (narančasto). Za usporedbu je prikazan par humaih kromosoma (zeleno).

Chargaffovo pravilo određuje sastav baza u DNA

DNA je dvolančana molekula i ima jednaki broj adenina i timina ($A = T$) i jednaki broj gvanina i citozina ($G = C$), te je sastav baza definiran.

Za RNA, koja je jednolančana molekula, nema pravila o sastavu nukleotida.

DNA je dvostruka zavojnica

Watson-Crickova struktura

1. Dva polinukleotidna lanca se omataju oko zajedničke osi te stvaraju dvostruku zavojnicu.
2. Dva lanca polinukleotida u DNA su antiparalelni (protežu se u suprotnim smjerovima) a svaki lanac stvara desnu zavojnicu.
3. Baze su u središtu dvostruke zavojnice a šećeri i fosfati se nalaze na vanjskoj strani (obodu) strukture. Na površini dvostruke zavojnice su dva nejednaka utora – veliki i mali.
4. Baza na jednom lancu povezuje se vodikovim vezama s komplementarnom bazom na suprotnom lancu tako da nastaje par baza u jednoj ravnini. U Watson-Crickovom modelu samo se A sparuje s T (i obratno), kao i gvanin s citozinom (i obratno).

Struktura DNA određena rendgenskom strukturnom analizom



Rosalind Franklin,
1920–1958

Unnumbered # 9278
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



Maurice Wilkins,
1916–2004

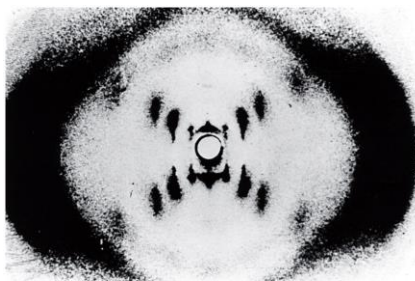


Figure 8-12
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



James D. Watson

Unnumbered # 9277
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company



Francis Crick,
1916–2004

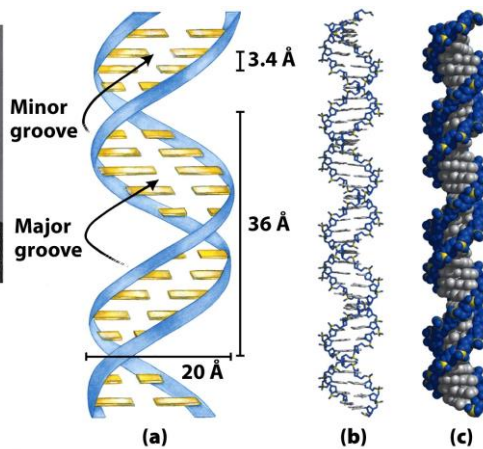


Figure 8-13
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Sparivanje baza kako su to predložili Watson i Crick.

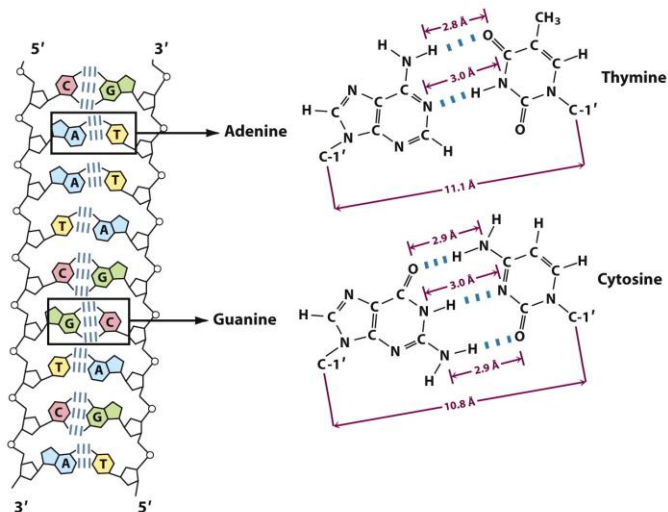


Figure 8-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

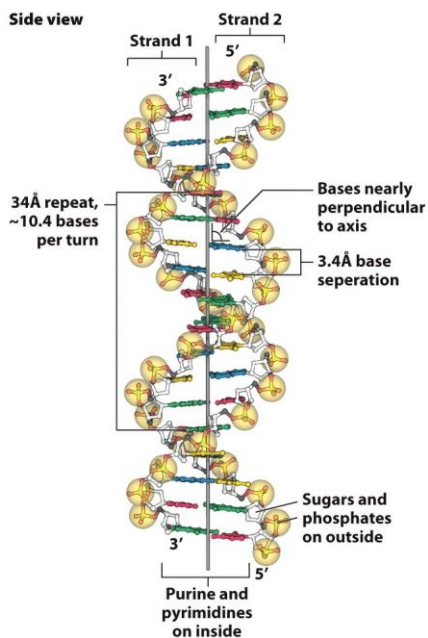


Figure 33.11a
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Watson-Crickov model dvostruke zavojnice DNA.

Pogled na os. Struktura se ponavlja u razmacima od 34 Å što odgovara slijedu od 10 nukleotida na svakom lancu.

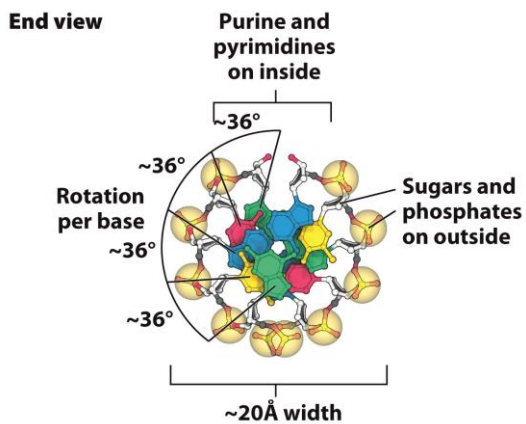


Figure 33.11b
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Watson-Crickov model dvostruke zavojnice DNA. Pogled niz os zavojnice. Može se vidjeti da se baze zakreću za 360.

Base stacking (van der Waal interactions)

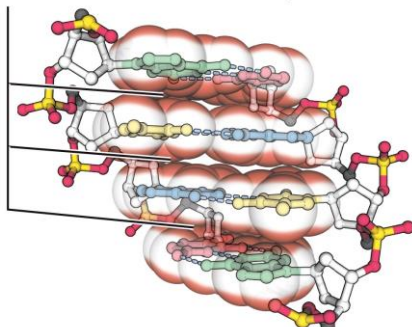


Figure 33.13
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Watson-Crickov model dvostruke zavojnice DNA. Parovi baza naslagani su jedan na drugog. Naslagane baze učvršćuju i van der Waalsove sile. Naslagivanje baza povezuju van der Waalsove sile i to učvršćuje strukturu DNA.

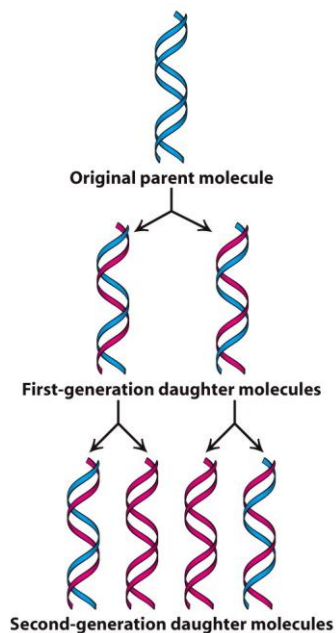


Figure 33.14
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Struktura dvostruke zavojnice olakšava prijenos genetičkih informacija.

Roditeljska DNA je plava, a novosintetizirana DNA je crvena.

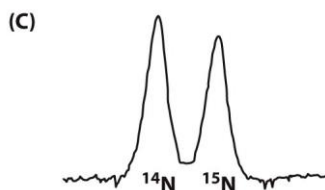
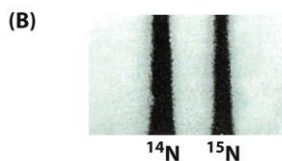
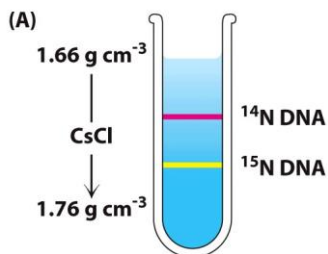


Figure 33.15
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Meselson i Stahl su dokazali da je replikacija semikonzervativna

Razdvajanje ^{14}N DNA i ^{15}N DNA centrifugiranjem u gradijentu CsCl.

- Shematski prikaz kivete za centrifugiranje nakon centrifugiranja i nastanak gradijenta.
- Fotografija apsorpcije UV zraka u kiveti i prikaz dvije odvojene vrpce DNA.
- Denzitometrijski prikaz UV apsorpcija

Meselson i Stahl su dokazali da je replikacija semikonzervativna

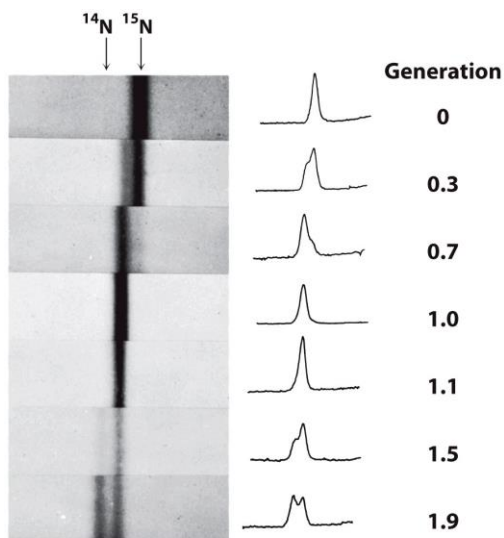


Figure 33.16
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Detekcija semikonzervativne replikacije DNA iz *E. coli* pomoću centrifugiranja u gradijentu gustoće. Pozicije DNA vrpce odgovaraju sadržaju ^{14}N i ^{15}N DNA. Nakon 1,0 generacije sve DNA molekule su bili hibridi koje su sadržavale jednake količine ^{14}N i ^{15}N .

Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike

Moguće konformacije furanoznog prstena vezanog za bazu

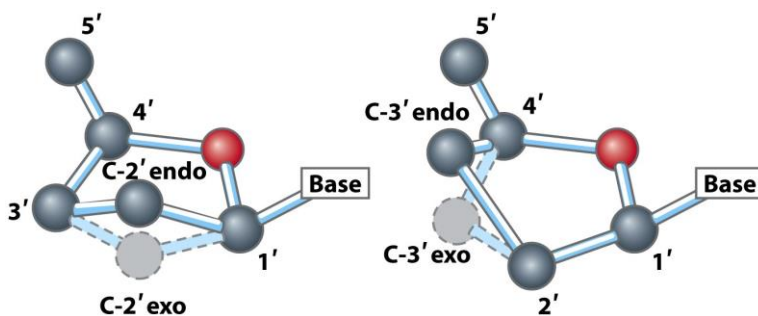


Figure 8-3b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Konformacije riboze. Furanosni prsteni nukleotida mogu biti u četiri različite konformacije. U svakoj konformaciji četiri atoma (od pet) su u jednoj ravnini, a peti atom (C-2' ili C-3') je na istoj strani (*endo*) kao i C-5' atom ili može biti na suprotnoj strani ravnine u odnosu na C-5', pa je u *egzo* konformaciji.

Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike

Moguće konformacije baza obzirom na furanozni prsten

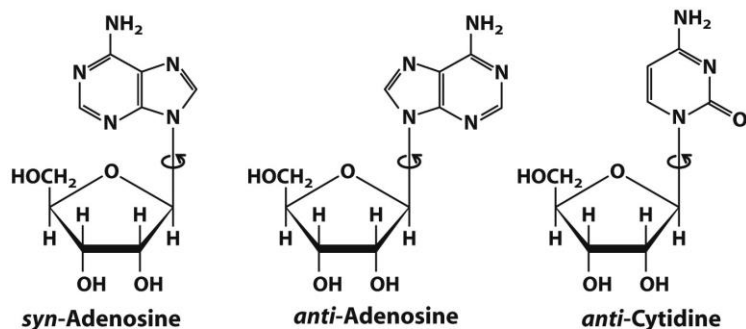


Figure 8-16b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Strukturne varijacije.

Purinski nukleotidi mogu imati dvije konformacije obzirom na furanozni prsten – anti i sin. Pirimidinske baze mogu zaprimiti samo anti-konformaciju.

Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike

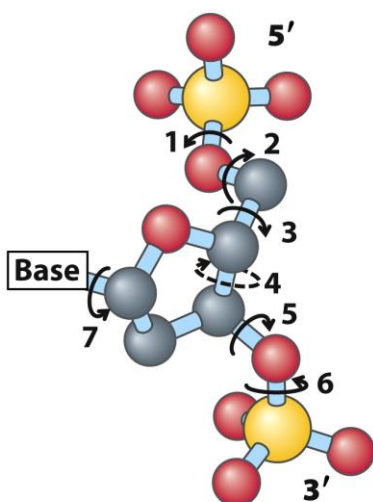


Figure 8-16a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Strukturne varijacije u DNA.

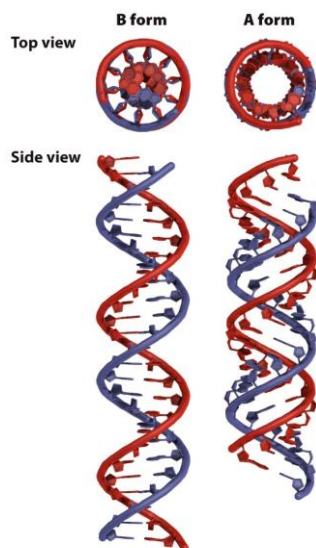
Na konformaciju nukleotida u DNA utječu rotacije oko sedam različitih veza. Šest veza može slobodno rotirati. Ograničena rotacija je oko 4. veze zbog stabilnosti riboznog (furanoznog) prstena. U ribози je jedan od 5 furanoznih atoma izvan ravnine te riboza može imati ili *endo* ili *exo* konformaciju ovisno o tome da li je atom na istoj strani ravnine kao i C-5' ili na suprotnoj strani od C-5'.

Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike

Biološki najrasprostranjeniji oblik je B-DNA čiju su strukturu odredili Watson i Crick i osnove te strukture su:

1. Dva antiparalelna lanca polinukleotida zavijaju i stvaraju desnu zavojnicu tako da nastaje 20Å široka dvostruka zavojnica.
2. Ravnine baza nukleotida koji se povezuju vodikovim vezama gotovo su okomite na os zavojnice. U B-DNA baze zauzimaju unutrašnjost dvostruke zavojnice dok okosnice šećera i fosfata zavijaju s vanjske strane te stvaraju velike i male utore. Samo su rubovi baza dostupni otapalima.
3. Svaki par nukleotida je gotovo jednake širine i to doprinosi gotovo savršenoj simetriji DNA molekule, bez obzira na sastav baza. A-T i G-C parovi baza mogu se izmjenjivati u slijedu a da se pri tome ne mijenja udaljenost (topologija) okosnice šećer-fosfat.
4. „Idealna” B-DNA ima 10 parova baza u jednom zaokretu (zakret za 360 za jedan bar baza) a kako aromatske baze imaju van der Waalsov radijus od 3,4Å one su praktički naslagane jedna na drugu, to visina od 10 baza čini jedan zakret zavojnici koji je 34Å dug.
5. Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti nekoliko različitih konformacija ovisno o otapalu i sastavu baza. Uz B-DNA, glavne strukturne varijante su A- i Z-DNA.

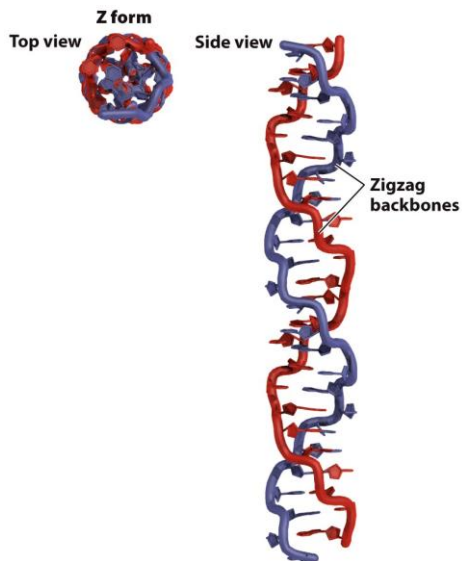
Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike



B-oblik i A-oblik DNA.
B-oblik je izduženiji i uži nego što je to A-oblik

Figure 33.17
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

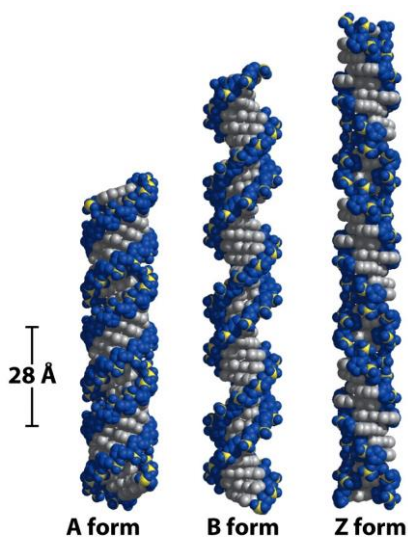
Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike



Z-DNA (lijeva zavojnica).
U određenim uvjetima DNA
poprima ovu alternativnu
konformaciju. Konformacija se
naziva Z-oblikom jer se fosforilne
skupine nalaze u cik-cak obliku
duž okosnice.

Figure 33.18
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike



Usporedba sve tri DNA
konformacije.

Figure 8-17 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Dvostruka DNA zavojnica može poprimiti različite oblike

Table 33.1 Comparison of A-, B-, and Z-DNA

	Helix type		
	A	B	Z
Shape	Broadest	Intermediate	Narrowest
Rise per base pair	2.3 Å	3.4 Å	3.8 Å
Helix diameter	~26 Å	~20 Å	~18 Å
Screw sense	Right-handed	Right-handed	Left-handed
Glycosidic bond*	<i>anti</i>	<i>anti</i>	Alternating <i>anti</i> and <i>syn</i>
Base pairs per turn of helix	11	10.4	12
Pitch per turn of helix	25.3 Å	35.4 Å	45.6 Å
Tilt of base pairs from perpendicular to helix axis	19 degrees	1 degree	9 degrees

**Syn* and *anti* refer to the orientation of the *N*-glycosidic bond between the base and deoxyribose. In the *syn* orientation, the base is above the deoxyribose. Pyrimidines can be in *anti* orientations only, whereas purines can be *anti* or *syn*.

Table 33.1
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Veliki i mali utori posljedica su specifičnih vodikovih veza u slijedu baza

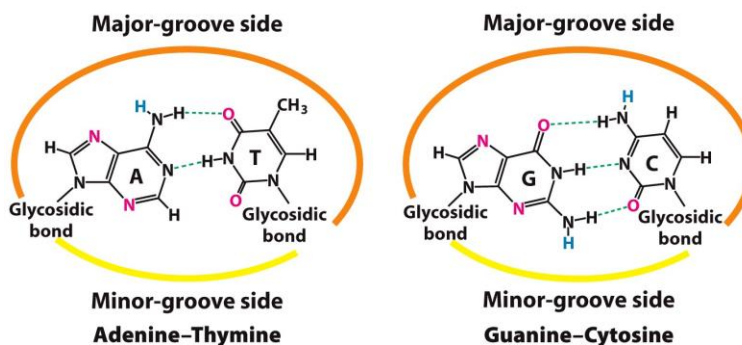
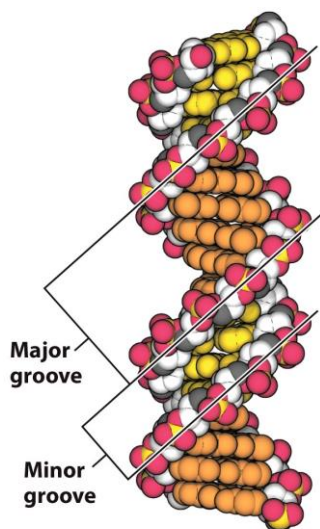


Figure 33.19
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Veliki i mali utori. Kako dvije glikozidne veze nisu na dijametralno suprotnim položajima, svaka baza ima veću stranu koja određuje i veći utor, a manja strana baze stvara mali utor. Utori se mogu potencijalno povezivati vodikovim vezama jer svaka baza ima ili donator ili akceptor protona.

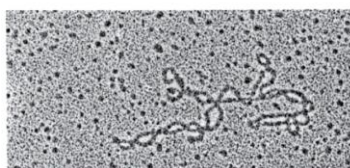
Veliki i mali utori posljedica su specifičnih vodikovih veza u slijedu baza



Veliki i mali utori u B-DNA. Veliki utor je prikazan narančastim kuglicama a mali utor žutim kuglicama. Ugljikovi atomi u okosnici su prikazani bijelim kuglicama.

Figure 33.20
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Dvostruka DNA zavojnica može se omatati sama oko sebe te stvarati super strukture



Elektronska mikrografija cirkularne DNA izolirane iz mitohondrija.

- a) Relaksirani oblik
- b) Super-zavojnica

Figure 33.21
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Dvostruka DNA zavojnica može se omatati sama oko sebe te stvarati super strukture

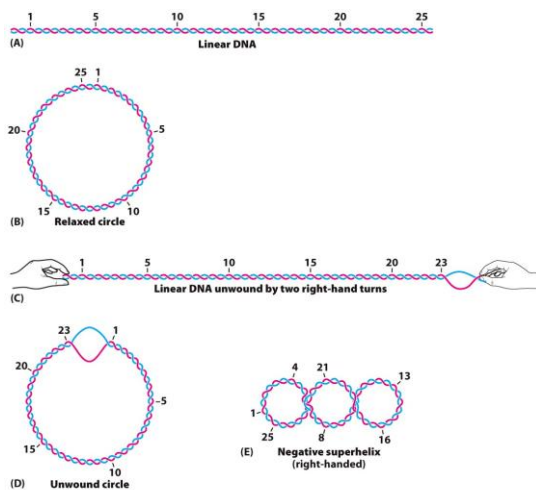


Figure 33.22
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Nastanak super zavojnice DNA.

Djelomično odvijanje cirkularne DNA omogućava stvaranje super-zavojnice.

Eukariotska DNA se povezuje sa specifičnim proteinima

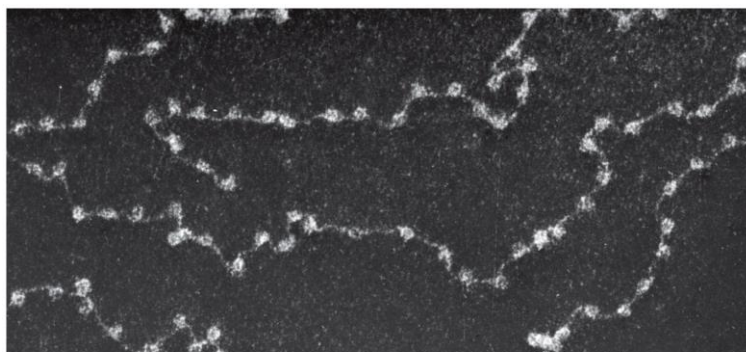


Figure 33.24
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Struktura kromatina. Elektronska mikrografija kromatina koja prikazuje „kuglice na niti”.

Eukariotska DNA se povezuje sa specifičnim proteinima
Nukleosomi su kompleksi DNA i histona

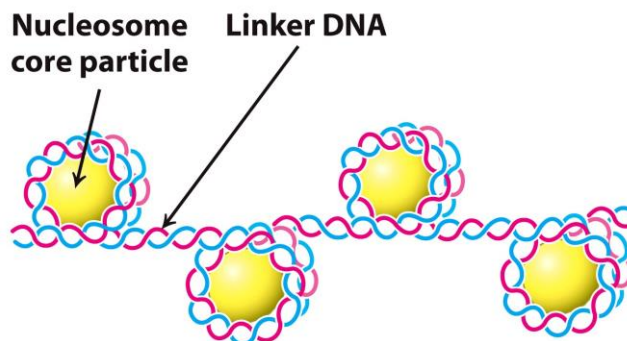


Figure 33.25
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Povezani histonski kompleksi. Kompleksi histona (nukleosomi) povezuju se DNA spojnicom.

Eukariotska DNA se povezuje sa specifičnim proteinima
Eukariotska DNA se omata oko kompleksa histona te nastaje nukleosom

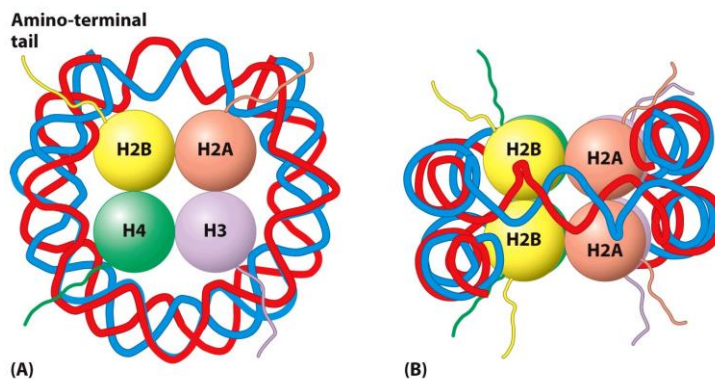


Figure 33.26
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Nukleosom. Shematski prikaz kompleksa od osam histona koji su obavijeni DNA molekulom. A) Prikaz kako je DNA omotana oko kompleksa histona. B) Prikaz zakrenut za 90o.

Eukariotska DNA se povezuje sa specifičnim proteinima
Eukariotska DNA se omata oko kompleksa histona te nastaje nukleosom

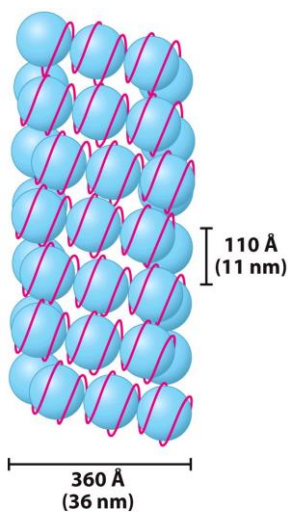


Figure 33.27
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Struktura kromatina višeg reda.

Struktura predstavlja pretpostavljeni model kromatina pri čemu je dvostruka DNA zavajnica dva puta omotana oko svakog histonskog oktamera.

Eukariotska DNA se povezuje sa specifičnim proteinima
Eukariotska DNA se omata oko kompleksa histona te nastaje nukleosom

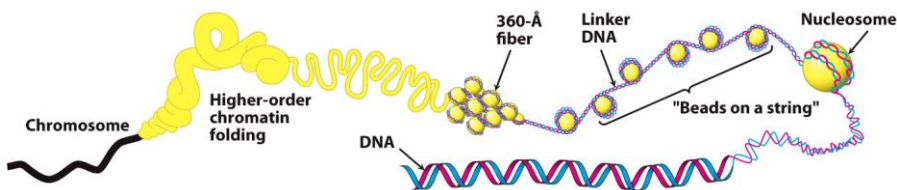


Figure 33.28
 Biochemistry: A Short Course, Second Edition
 © 2013 W. H. Freeman and Company

Kompaktno pakiranje DNA u kromosomu eukariota.

RNA može imati kompleksne strukture

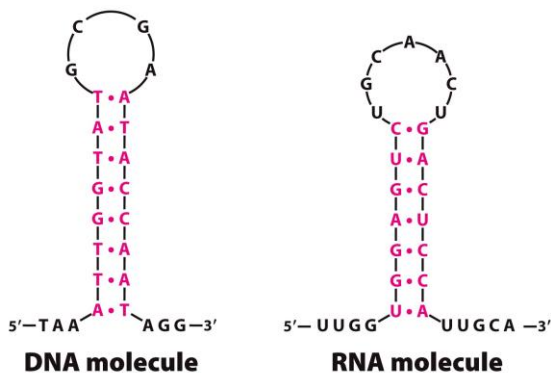


Figure 33.30
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Strukture peteljke i petlje.

Jednolančane molekule i DNA i RNA mogu stvarati strukture peteljke i petlje.

RNA može imati kompleksne strukture

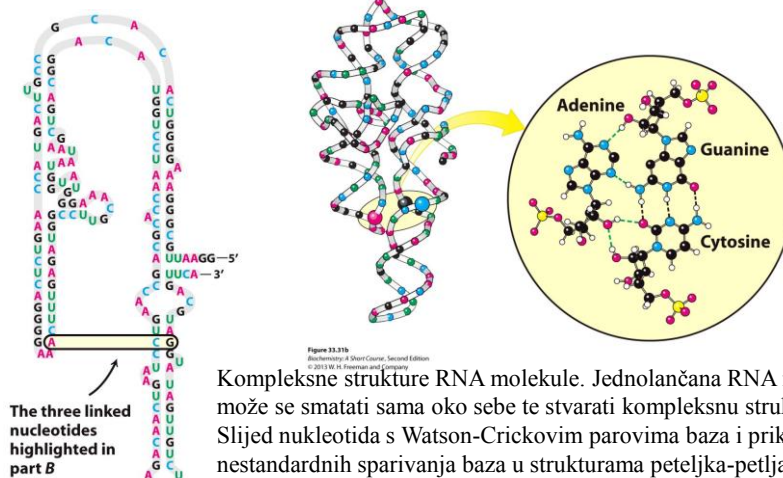


Figure 33.31a
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Figure 33.31b
Biochemistry: A Short Course, Second Edition
© 2013 W. H. Freeman and Company

Kompleksne strukture RNA molekule. Jednolančana RNA molekula može se smatati sama oko sebe te stvarati kompleksnu strukturu. A) Slijed nukleotida s Watson-Crickovim parovima baza i prikaz drugih nestandardnih sparivanja baza u strukturama peteljka-petlja. B) Trodimenzionalna struktura kao i prikaz interakcija baza koje su jako razmaknute u primarnoj strukturi. U trodimenzionalnom prikazu C je plavo, A crveno, G crno a U zeleno obojen. Vodikove veze u Watson-Crickovim parovima baza su prikazane kao crne crtice, a dodatne nestandardne vodikove veze su prikazane kao zelene crtice.

SAŽETAK

1. DNA i RNA su linearni polimeri nukleotida povezanih fosfo-dieterskim vezama. U DNA ponavljajuće jedinice su nukleotidi pri čemu je šećer deoksiriboza, a baze su adenin, timin, gvanin i citozin. U RNA, šećer je riboza, a baza uracil se koristi umjesto timina. U prokariotima i eukariotima, DNA prenosi genetičku informaciju.
2. Lanci nukleinskih kiselina mogu stvarati dvostruke zavojnice. DNA u svim stanicama izgrađuju vrlo dugački linearni polimeri koji zavijaju udesno te se međusobno omataju oko jedne osi. Okosnica šećera i fosfata svakog lanca nalazi se na vanjskoj strani dvostruke zavojnice, a purinske i pirimidinske baze nalaze se u unutrašnjosti dvostruke zavojnice. Lanci dvostruke zavojnice su suprotne orijentacije. Dva se lanca dvostruke zavojnice povezuju vodikovim vezama koje nastaju između baza adenin-timin i gvanin-citozin. Slijed baza jednog lanca zbog toga određuje sekvencu (slijed) baza nasuprotnog (komplementarnog) lanca. Ovakva određujuća sekvenca čini DNA vrlo prikladnom molekulom za pohranu genetičke informacije. Ustvari, genetička informacija je linearni slijed baza u jednom lancu DNA. Lanci DNA se mogu odvajati, a svaki lanac se može iskoristiti za sintezu dvostruke zavojnice koja je onda identična ishodnoj molekuli.
3. Dvostruka zavojnica DNA može poprimiti nekoliko oblika. DNA je strukturno dinamična molekula i može se pojavljivati u različitim konformacijama: A-, B- („klasični“ Watson-Crickov oblik) i Z-DNA. DNA se može savijati, lomiti i odmatati. U A-, B- i Z-DNA dva antiparalelna lanca se povezuju Watson-Crickovim vodikovim vezama kao i naslagivanjem baza koje su na istom lancu. A- i B-DNA su desne dvostruke zavojnice. U B-DNA parovi baza su gotovo okomiti na os zavojnice. Važno strukturno svojstvo B-zavojnice je da ima velike i male utore, a u utorama, ovisno o slijedu baza, nalaze se donori i akceptori protona. Z-DNA je lijeva dvostruka zavojnica. Većina DNA u svim stanicama je u obliku B-DNA.
4. Eukariotska DNA se povezuje sa specifičnim proteinima, naročito sa histonima koji su mali bazični proteini. Kompleks stanične DNA i na nju povezani proteini naziva se kromatin. Postoji pet glavnih histona u kromatinu: četiri histona H2A, H2B, H3 i H4 međusobno se povezuju, a peti histon je H1. Kromatin je izgrađen od nukleosoma – ponavljajućih jedinica koje sadrže 200 parova baza DNA i po dvije kopije svakog od H2A, H2B, H3 i H4. DNA stvara lijevi zavoje kad se omata oko oktamera histona. Omatanje DNA oko nukleosoma doprinosi kompaktnom pakiranju DNA.
5. RNA mogu biti kompleksne strukture. Iako je RNA molekula obično jednonlačana molekula, lanac polinukleotida može se smatati sam oko sebe te može stvarati kompleksne strukture. Najjednostavnija struktura je peteljka-petlja koja je stabilizirana Watson-Crickovim parovima baza. U drugim kompleksnim strukturama donori i akceptori protona nisu uobičajeni Watson-Crickovi parovi baza, te u tim strukturama dolazi do nestandardnih sparivanja baza.