Наноматериалы на основе биополимеров

МФК-2020

Лекция 7.

**Наноматериалы на основе биополимеров - нуклеиновых кислот.**

Слайд 1.

За годы, прошедшие после открытия нуклеиновых кислот (НК) как основного носителя генетической информации живой клетки, было накоплено огромное количество данных о структурных особенностях, возможностях взаимодействия между основаниями НК; были созданы автоматические синтезаторы НК. Это дало возможность синтезировать любую нуклеотидную последовательность заранее заданного состава в лаборатории с введением или без дополнительных модификаций. Бурное развитие химии нуклеиновых кислот позволило перейти к использованию этих соединений в качестве основы новых материалов.

Слайды 2-3.

Представлен краткий план лекций: вводная часть как необходимая основа (эта лекция) и основное содержание. Далее будут рассмотрены различные приложения использования нуклеиновых кислот в качестве материалов, к примеру, для реализации параллельных вычислений на основе ДНК. Другим примером успешного использования ДНК в этом качестве – это одновременное детектирование нескольких параметров системы и принятие решения о высвобождении активных соединений, например лекарства на уровне живой клетки. При использовании ДНК становятся возможными динамический запрограммированный контроль структуры таких материалов, программируемый многостадийный химический синтез, направленная стереоспецифичность реакций или создание наноразмерных систем, которые отзывчивы к окружающей их среде.

Слайд 4.

Использование ДНК в качестве материала привело к тому, что появилось новое понятие «ДНК-нанотехнология» [http://www.nature.com/nnano/focus/dna-nanotechnology/index.html]. Это область знаний, которая стремится использовать уникальные свойства молекулярного узнавания в ДНК и других нуклеиновых кислот для создания заранее спланированной, «управляемой» двух- или трехмерной структуры из ДНК, то есть ДНК используется в качестве конструкционного материала, а не как носитель генетической информации. Активное развитие ДНК-нанотехнологии связано с тем, что просматриваются принципиально новые функциональные возможности использования ДНК

Слайд 5.

Основное свойство ДНК, которое используется при создании новых материалов это «самосборка». Молекулярная «самосборка» - это процесс, при котором молекулы, взаимодействуя друг с другом, принимают определенную пространственную композицию без руководства или управления из внешнего источника, при этом, возможно заранее предсказать направления образования таких комплексов для ДНК на основе знаний об образовании водородных связей между основаниями нуклеиновых кислот, об их пространственной организации.

Слайд 6. ДНК – это полимер, состоящий из мономерных звеньев. Определение полимера и мономера.

Слайд 7. Итак, ДНК – это полимер, состоящий из мономерных звеньев, называемых нуклеотидами (мономерная единица выделена зеленым овалом, залитым голубым цветом -см. рисунок слайда), соединенных определенным образом ( фосфодиэфирная связь 3’,5’ - выделена голубым кругом, см. рисунок слайда). В состав нуклеотида входят углеводный остаток и гетероциклическое основание, образующие нуклеозид, а также фосфатная группа.

Слайды 8-13. Расшифровка аббревиатуры ДНК и подробнее - исходные вещества, из которых построены мономеры ДНК (нуклеотиды). Тип НК, РНК или ДНК, определяется типом углеводного остатка в составе нуклеотидов: в РНК – рибоза, в ДНК – 2-дезоксирибоза.

Слайд 14. ДНК — это длинная полимерная молекула, состоящая из повторяющихся блоков — нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, сахара (дезоксирибозы) и фосфатной группы. Связи между нуклеотидами в цепи образуются за счёт дезоксирибозы и фосфатной группы. R- это гетероциклическое (азотистое) основание.

Слайд 15 -16. Без фосфатной группы нуклеотид называю нуклеозидом. В состав нуклеозида входят гетероциклическое основание углеводный остаток Общая структура нуклеозида в виде схемы и полно атомной модели представлены на слайдах.

Слайд 17-19. В ДНК и РНК присутствуют основания двух типов: пурины (слайд 18) и пиримидины (слайд 17). Сокращенно основания обозначаются буквами, через тире представлено тривиальное название и через точку с запятой по номенклатуре: Т - тимин; 2,4-диоксо-5-метил-тетрагидропиримидин, U - урацил; 2,4-диоксо-тетрагидропиримидин, С – цитозин; 2-оксо-4-амино-дигидропиримидин, A - аденин; 6-аминопурин, G - гуанин; 2-амино-6-оксо-дигидропурин. Слайд 19 иллюстрирует основания в виде полно атомной модели.

Слайд 20. Положение фосфатной группы в нуклеотидах может быть различным.

Слайд 21. Правила номенклатуры нуклеотидов.

Слайд 22-24. Первичная структура НК определяется последовательностью нуклеотидных звеньев, связанных между собой фосфодиэфироной связью (в одной цепи ДНК все связи ковалентные). Приведены примеры первичной структуры ДНК – 1020 из 5386 нуклеотидов фага фХ174 и рассмотрены особенности ДНК человека.

Слайд 25-26. Макромолекулярная (вторичная, третичная) структура НК представляет собой пространственную организацию полинуклеотидных цепей. Пространственная организация в основном определяется взаимодействием между основаниями различных нуклеотидов за счет образования водородных связей.

Слайд 27-28. Многообразие структур, образуемых НК, обусловлено возможностью формирования различных типов водородных связей между гетероциклическими основаниями. Основной тип такого взаимодействия - образование водородных связей между пурином и пиримидином происходит, называется Уотсон-Криковским.

Слайд 29. Одинаковая геометрия А-Т и G-C пар называется изогеометричностью. Это свойство обеспечивает формирование ДНК-дуплексов, структура которых регулярна и мало зависит от нуклеотидного состава.

Слайд 30. Уотсон-криковские пары оснований реализуются в анти-параллельных дуплексах (смотрите направление молекул ДНК взаимодействующих между собой. Анти-параллельные – это 3’->5’ и 5’->3’).

Слайд 31-33. Вторичная структура ДНК - это двойная спираль - стабилизируется Уотсон-криковским и стэкинг-взаимодействием пар оснований. В подавляющем большинстве случаев макромолекула ДНК состоит из двух цепей, ориентированных азотистыми основаниями друг к другу. Эта двухцепочечная молекула спирализована (диаметр спирали составляет 2,2 нм, длина одного нуклеотида 3,3 Å (0,33 нм)). Такая структура молекулы ДНК получила название «двойной спирали».

Слайд 34. Характерными свойствами двойной спирали будут: 1. Анти-параллельность двух цепей; 2. Изогеометрические комплементарные пары – регулярность структуры двойной спирали; 3. Стекинг - взаимодействия - «стопка монет».

Слайд 35-37. Структура двойной спирали может различаться. Это свойство называю полиморфизмом. Так двойная спираль ДНК подвергается различным структурным перестройкам, приводящим к появлению целого ряда форм: правых спиралей А, В, С. Z-форма ДНК представляет собой левую спираль. Условия образования типа спирали определяется природой дуплекса, последовательностью оснований и внешними условиями.

Слайд 38-39. Полноатомные модели левозакрученной (Z-форма ДНК ) и правозакрученной ДНК (В-форма). Дополнительную информацию о структуре и свойствах нуклеиновых кислот можно найти в учебнике Шабаровой и Богданова.

Слайд 40-41. Изменение пространственной структуры при переходе от одноцепочечной к двуцепочечной ДНК обратимо. Разрушение двойной спирали называют денатурация или («расплетание») двойной спирали. Формирование - ренатурация или («образование») двойной спирали. Структурно изменение пространственной структуры при переходе от одноцепочечной к двуцепочечной ДНК – это переход от «клубка» (в одной цепи возможно свободное вращение по фосфодиэфирным связям) к «стержню» (в двух такого вращения нет). Устойчивость пространственной структуры ДНК характеризуется температурой плавления. Плавление НК - процесс перехода регулярной двойной спирали в клубкообразное состояние. Устойчивость определяется первичной структурой, длинной и внешними условиями. Таким образом внешнее воздействие может стимулировать изменение пространственной структуры ДНК, а такой переход от одноцепочечной формы к двуцепочечной характеризуется переходом «клубок» -«стержень»

Слайд 42. Необходимое нам для рассмотрения ДНК как материала свойство ДНК к самосборке определяется возможностью образования водородных связей при формировании вторичной структуры.

Слайд 43. Варианты пространственной структуры ДНК: кроме дуплекса, возможно формирование «шпилек» и «крестов», это когда дуплекс формируется физически из одной молекулы, если выполняется правило комплементарности и когда «шпильки» взаимодействуют между собой.

Слайд 44. Кроме формирования канонических Уотсон-Криковских пар возможно и неканоническое взаимодействие. Необычные пары оснований в НК чаще встречаются в РНК.

Слайд 45. Неканонические взаимодействия определяют способность образовывать отличные от двойной спирали структуры. Возможно формирование тройной спирали. Смотрите детали в обзоре [DNA triple helices: biological consequences and therapeutic potential. Jain A, Wang G, Vasquez KM. Biochimie. 2008 Aug;90(8):1117-30].

Слайд 46. Или квадруплексы. В этом случае взаимодействует 4-е основания, то есть основа -квартет- образован четырьмя гуанинами. Квартет координируются ионами металлов: К+, Na+ и для его формирования нужно 4-е цепи. Такие структуры ДНК очень стабильны, некоторые выдерживают 100 °С. Смотрите детали в обзоре [Burge S, Parkinson GN, Hazel P, Todd AK, Neidle S. Quadruplex DNA: sequence, topology and structure. Nucleic Acids Res. 2006;34:5402–5415].