

Chemické vlastnosti, struktura a interakce nukleových kyselin

Bi7015

Chemická reaktivita NK.

- Hydrolýza NK, redukce, oxidace, nukleofily, elektrofilny, alkylační činidla.
- Mutageny, karcinogeny, protinádorově účinné látky.
- Interakce DNA s UV a ionizujícím zářením.
- Maxamovo a Gilbertovo sekvencování, chemické strukturní sondy.
- Poškození DNA a jeho detekce.
- Základní mechanismy opravných procesů

Nekovalentní interakce DNA s malými molekulami.

- Iontové interakce, vazba do žlábků, interkalace.
- Bisinterkalátory, „provlékající se“ (threading) interkalátory, metalointerkalátory.
- Přenos náboje/elektronů zprostředkovaný dvoušroubovicí DNA.
- Analytické využití interkalátorů a látek vázajících se do žlábků; chemické nukleázy.

Interakce DNA s proteiny.

- Principy, funkční skupiny DNA a proteinů zprostředkující vzájemné interakce.
- Nespecifické a sekvenčně specifické interakce.
- Příklady sekvenčně specifických interakcí (např. helix-otáčka-helix, zinkové domény). HMG proteiny.
- Příklady: Mechanismus interakce restričních endonukleáz s DNA. Interakce proteinu p53 s DNA.
- Základní metody studia interakcí bílkovin s DNA; EMSA, imuno-techniky, footprinting DNA.

Enzymy účastnící se metabolismu NK.

- DNázy, RNázy, polynukleotidfosforyláza.
- Endonukleázy rozpoznávající jednořetězcové NK
- Enzymy účastnící se opravných procesů.
- Topoizomerázy, helikázy.
- Ligázy, polynukleotid kináza.
- Restrikční endonukleázy, metyltransferázy; metylované baze, metylace DNA u prokaryot a eukaryot.
- Využití enzymů při studiu struktury a interakcí DNA.

Struktura a funkce ribonukleových kyselin a regulace genové exprese.

- Ribozomální, transferové a informační RNA.
- Sestřih prekurzorových RNA.
- Katalytické funkce RNA, samosestřih.
- RNA interference. Regulace genové exprese, úloha RNA; vztah k metylaci DNA. Metodické přístupy.

Elektrochemie nukleových kyselin a DNA biosenzory.

- Vztah mezi strukturou DNA a jejím chováním na rtuťových a uhlíkových elektrodách.
- Elektrochemické biosenzory pro hybridizaci DNA. Značení DNA elektroaktivními skupinami.
- Elektrochemické biosenzory pro poškození DNA.

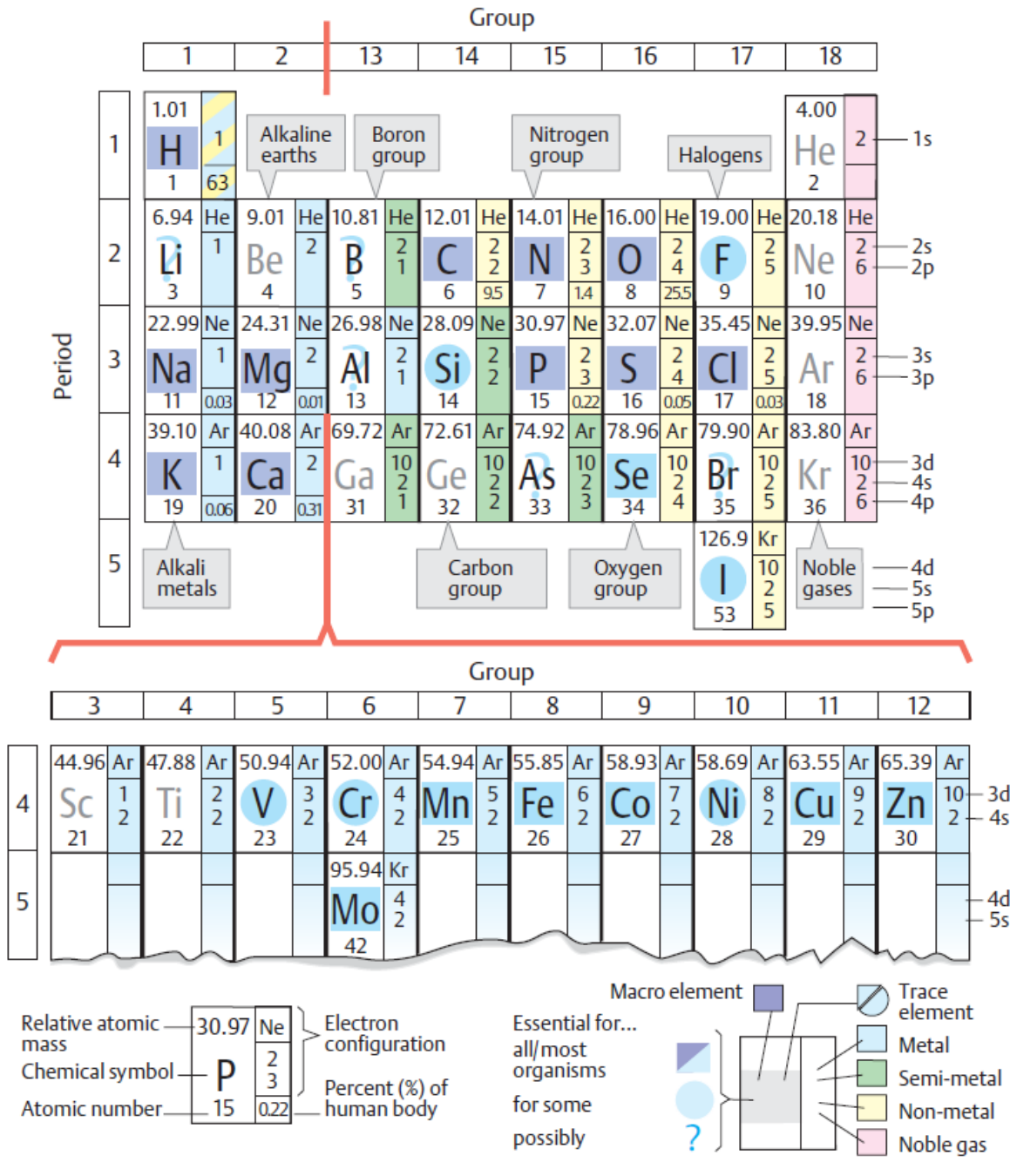
**Jak jste na tom
s chemií?**

**Jak jste na tom
s chemií?**

Základní pojmy

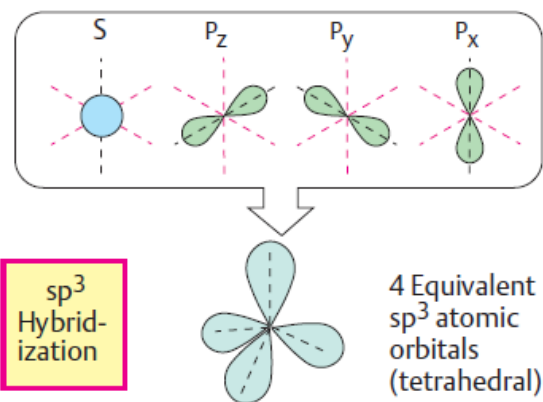
- vodíková vazba
- iontové interakce
- hydrofóbní interakce a stacking („stohové interakce“)
- esterová vazba
- glykosidová vazba N-glykosidová vazba
- peptidová vazba
- hydrolýza
- oxidace, redukce
- elektrofil, nukleofil
- tautomerie, enol-keto, amino-imino

A. Biologically important elements

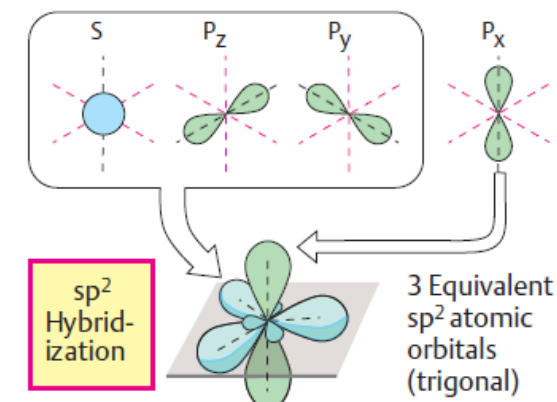


- vaznost
- možnost tvorby řetězců, sítí
- vhodné reaktivní skupiny pro anabolické a katabolické děje
- strukturní funkce iontů
- katalytické vlastnosti
- prostředí

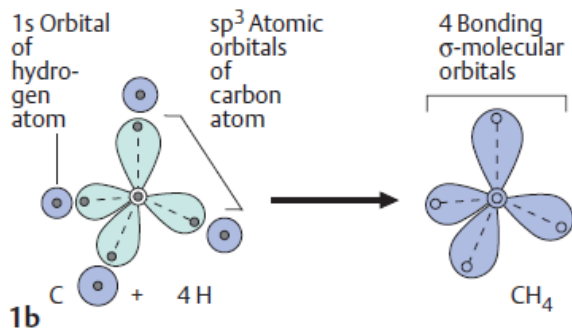
A. Orbital hybridization and chemical bonding



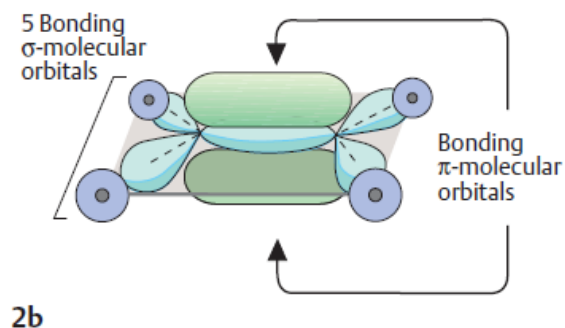
1a



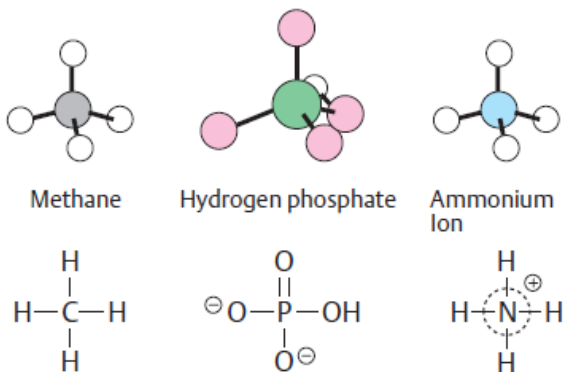
2a



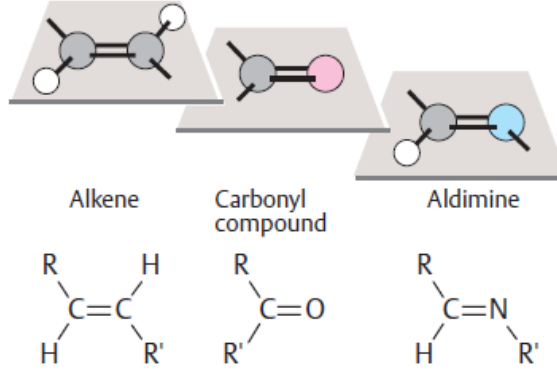
1b



2b



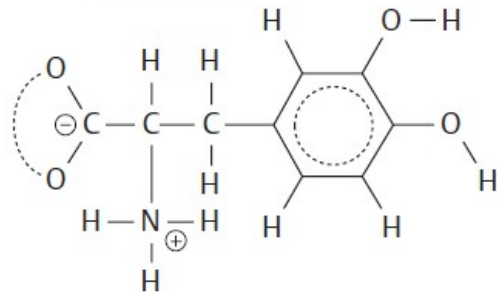
1c



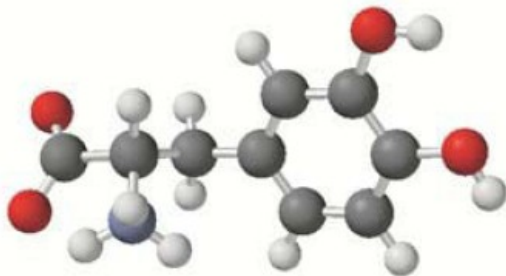
2c

A. Molecule illustrations

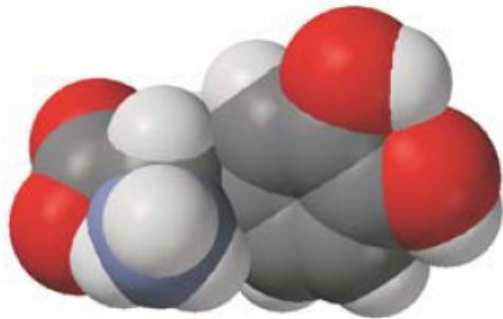
Chiral center



1. Formula illustration

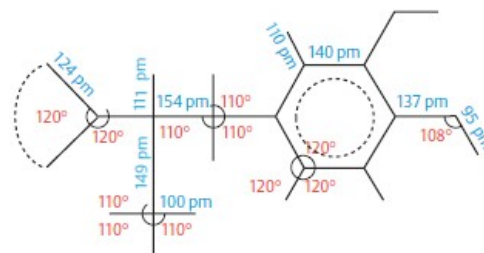


2. Ball- and-stick model

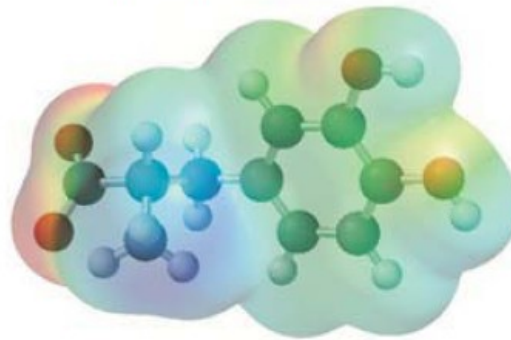


3. Van der Waals model

B. Bond lengths and angles

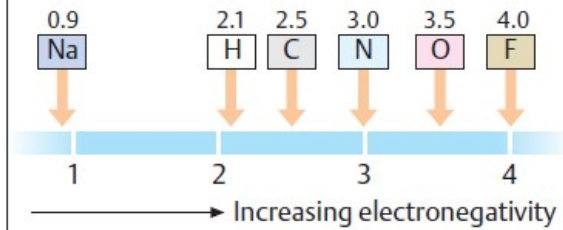


C. Bond polarity



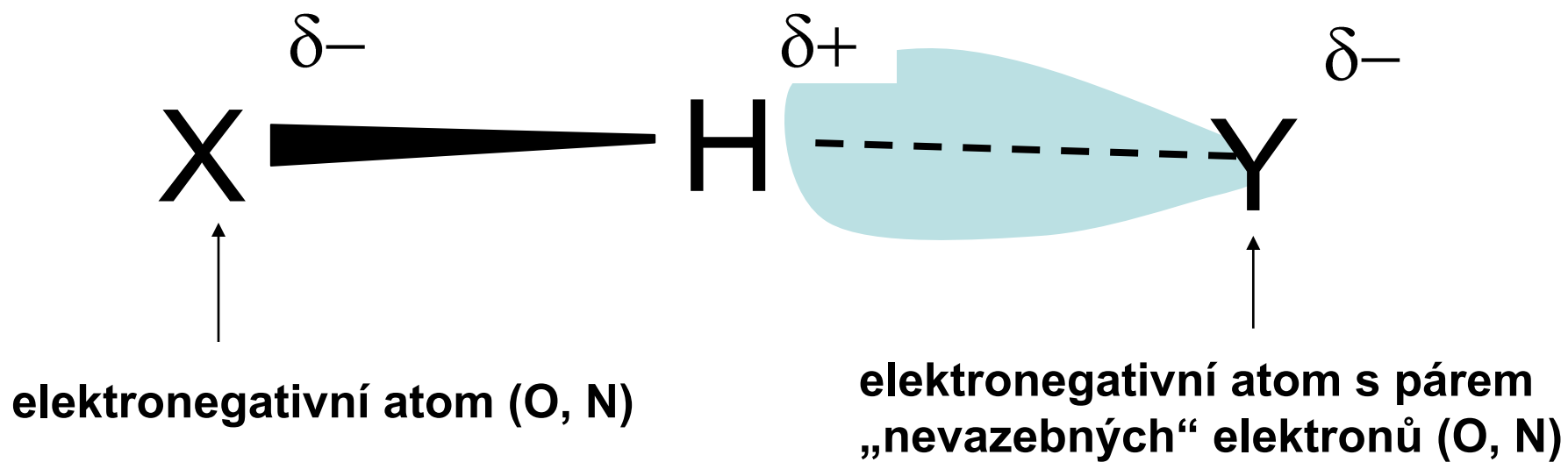
Positive Neutral Negative

1. Partial charges in L-dopa



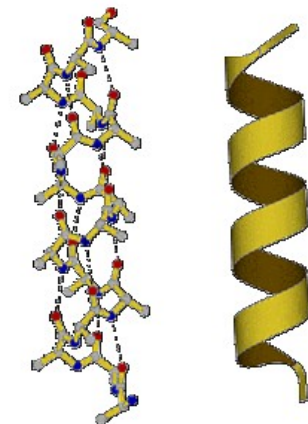
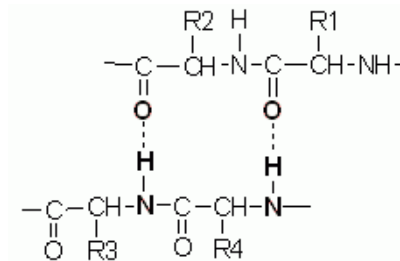
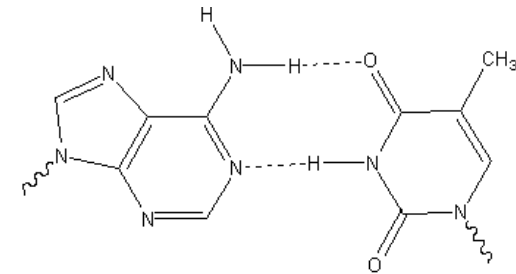
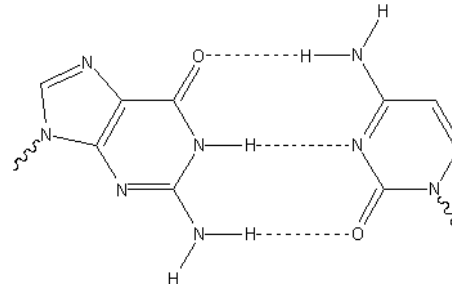
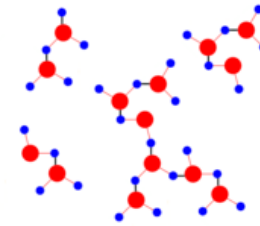
2. Electronegativities

Vodíková vazba

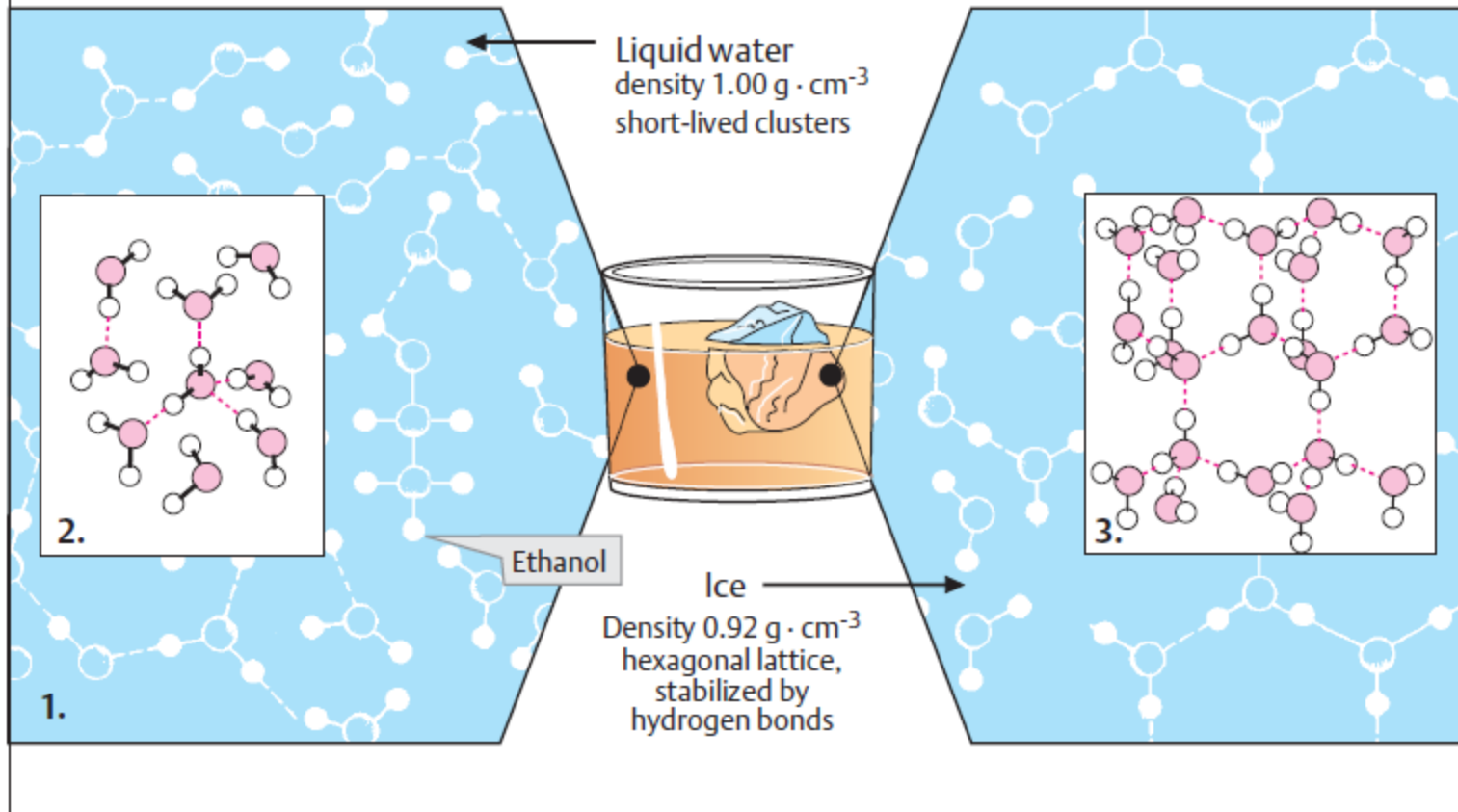


Vodíková vazba

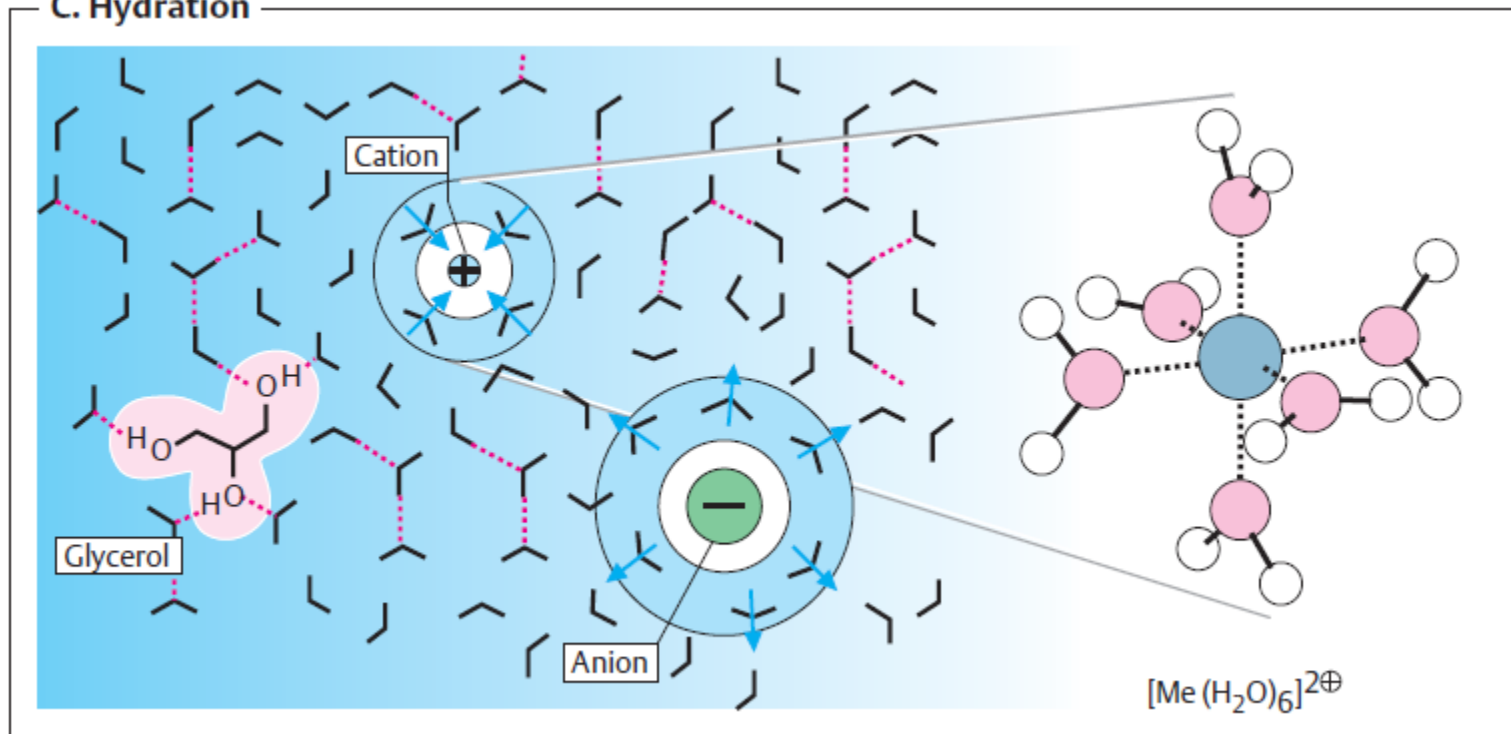
- naprosto zásadní význam pro biologii
- vlastnosti vody (!)
- párování bazí v NK
- struktura bílkovin
- DNA-protein interakce
- řada dalších interakcí



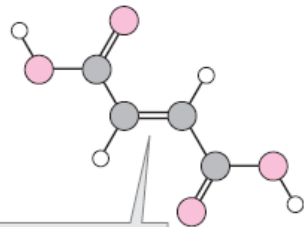
B. Structure of water and ice



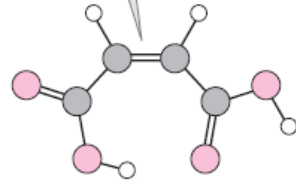
C. Hydration



A. cis-trans isomers

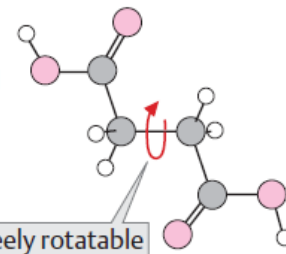


Fumaric acid
Fp. 287 °C
pK_a 3.0, 4.5

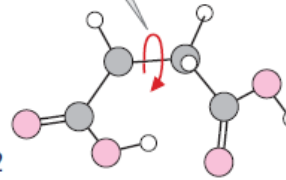


Maleic acid
Fp. 130 °C
pK_a 1.9, 6.5

B. Conformers

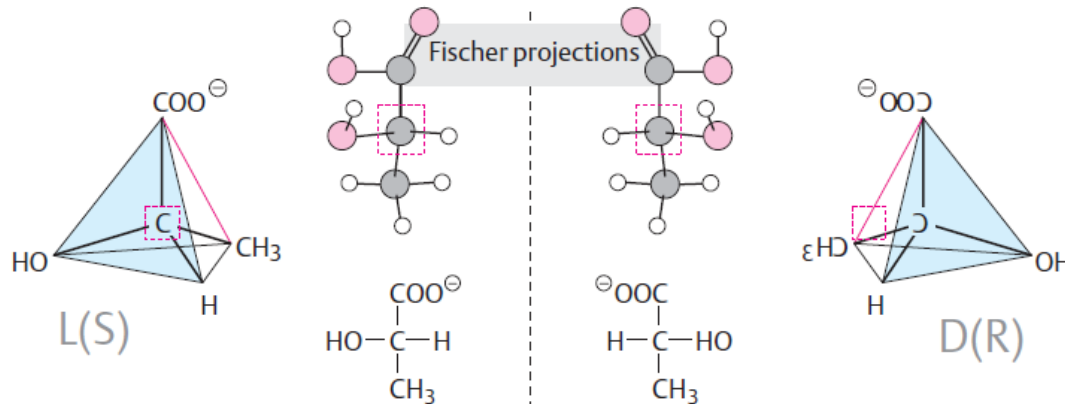


Succinic acid
Conformation 1

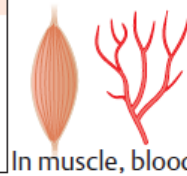


Succinic acid
Conformation 2

C. Optical isomers



	L-lactic acid
Fp.	53 °C
pK _a value	3.7
Specific rotation	+2.5°

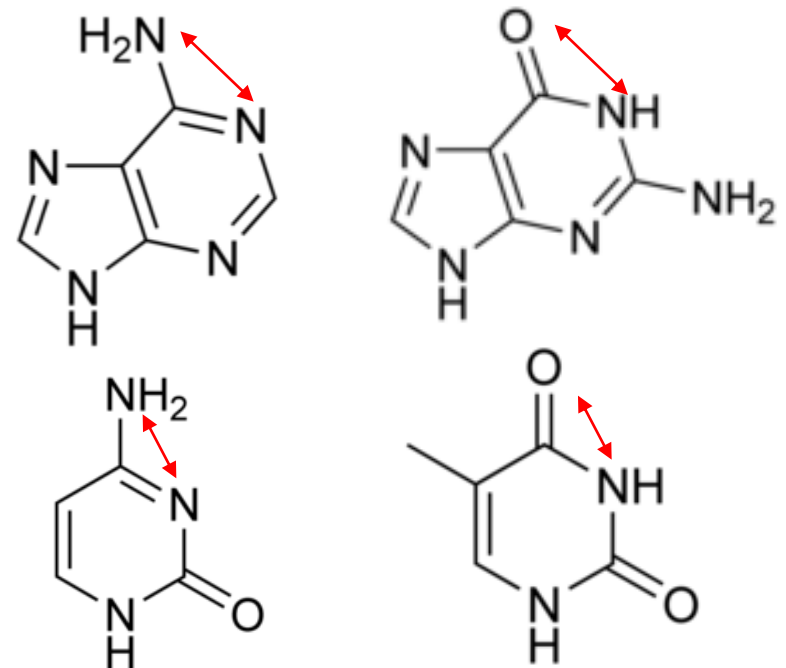
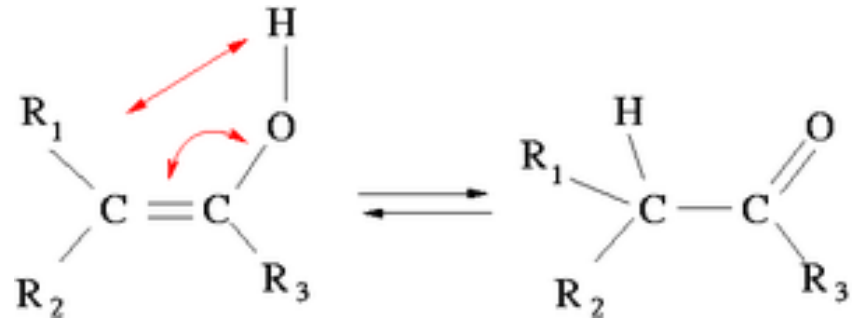


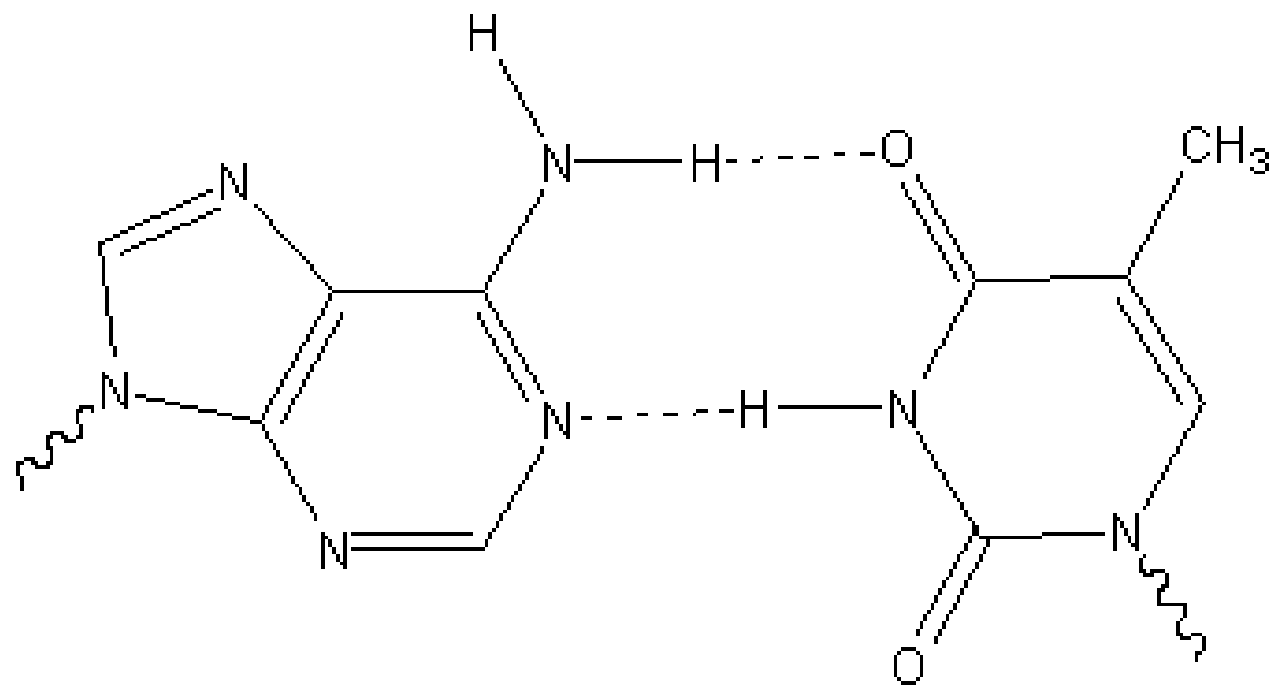
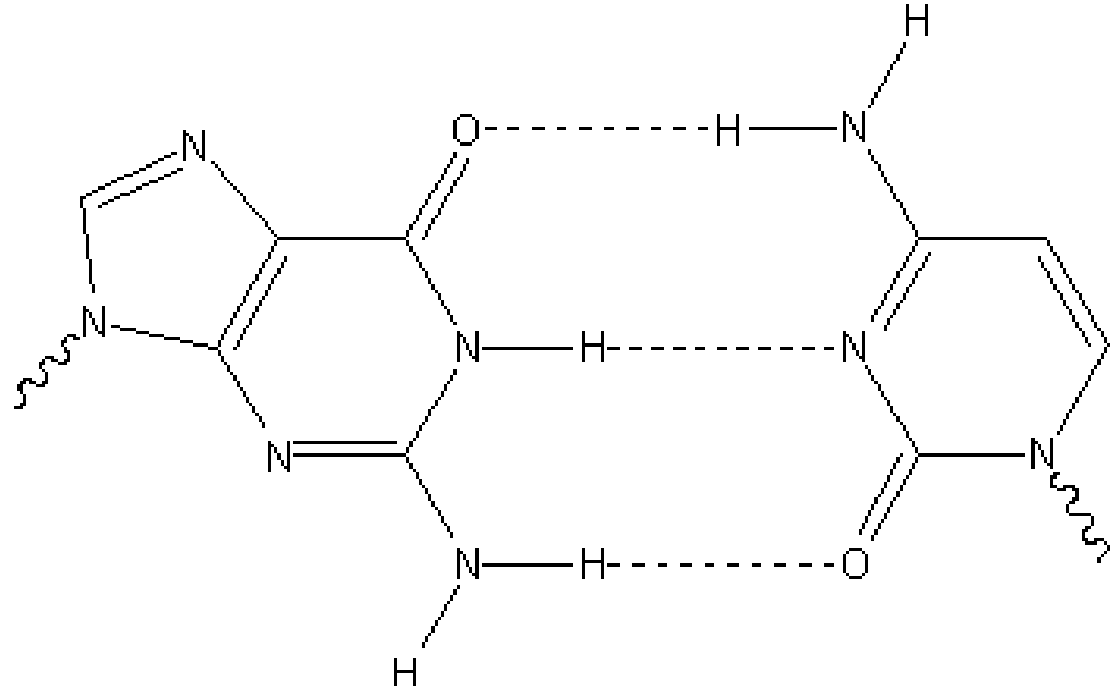
	D-lactic acid	
Fp.	53 °C	Fp.
pK _a value	3.7	pK _a value
Specific rotation	-2.5°	Specific rotation



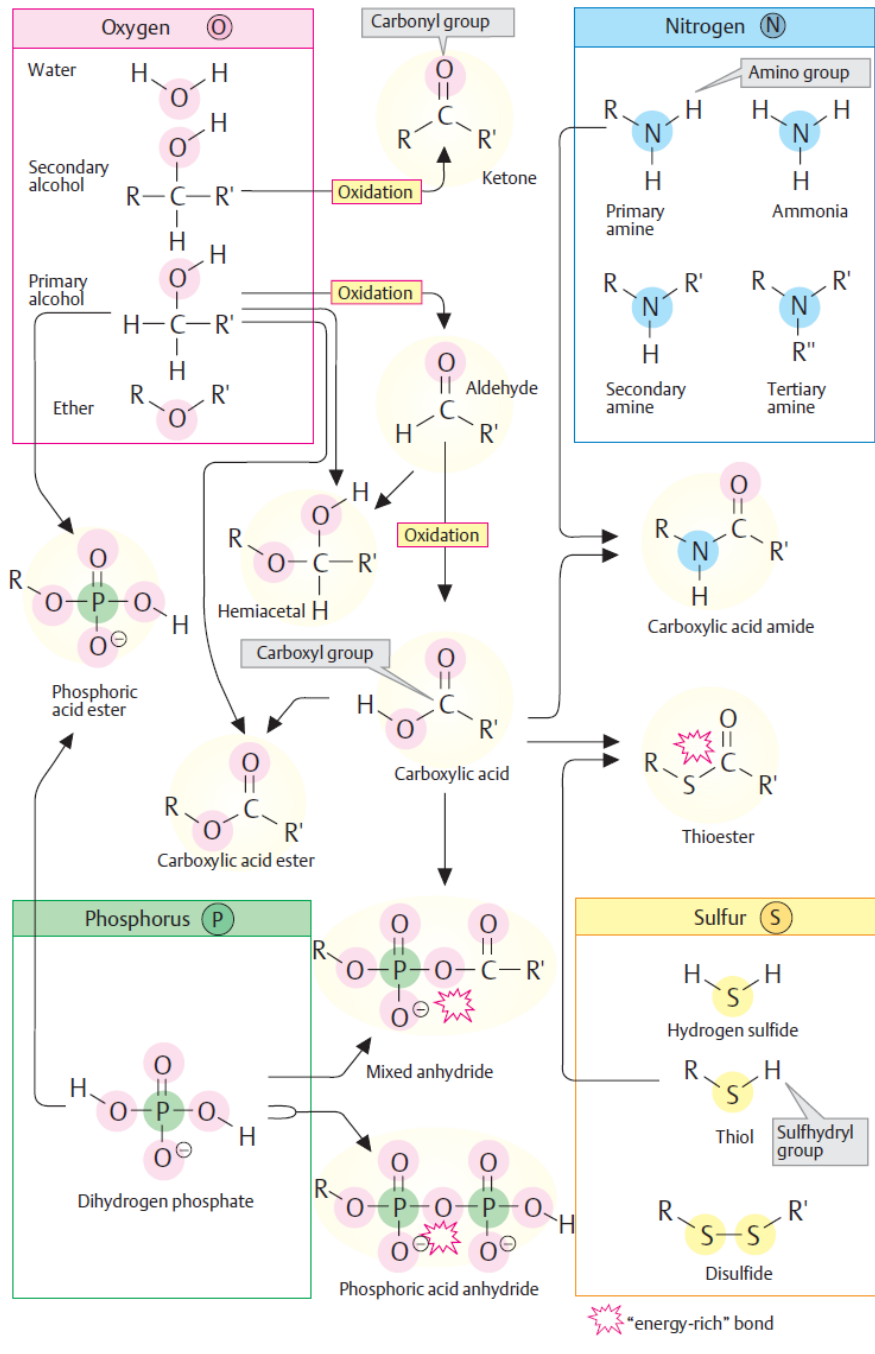
Tautomerie

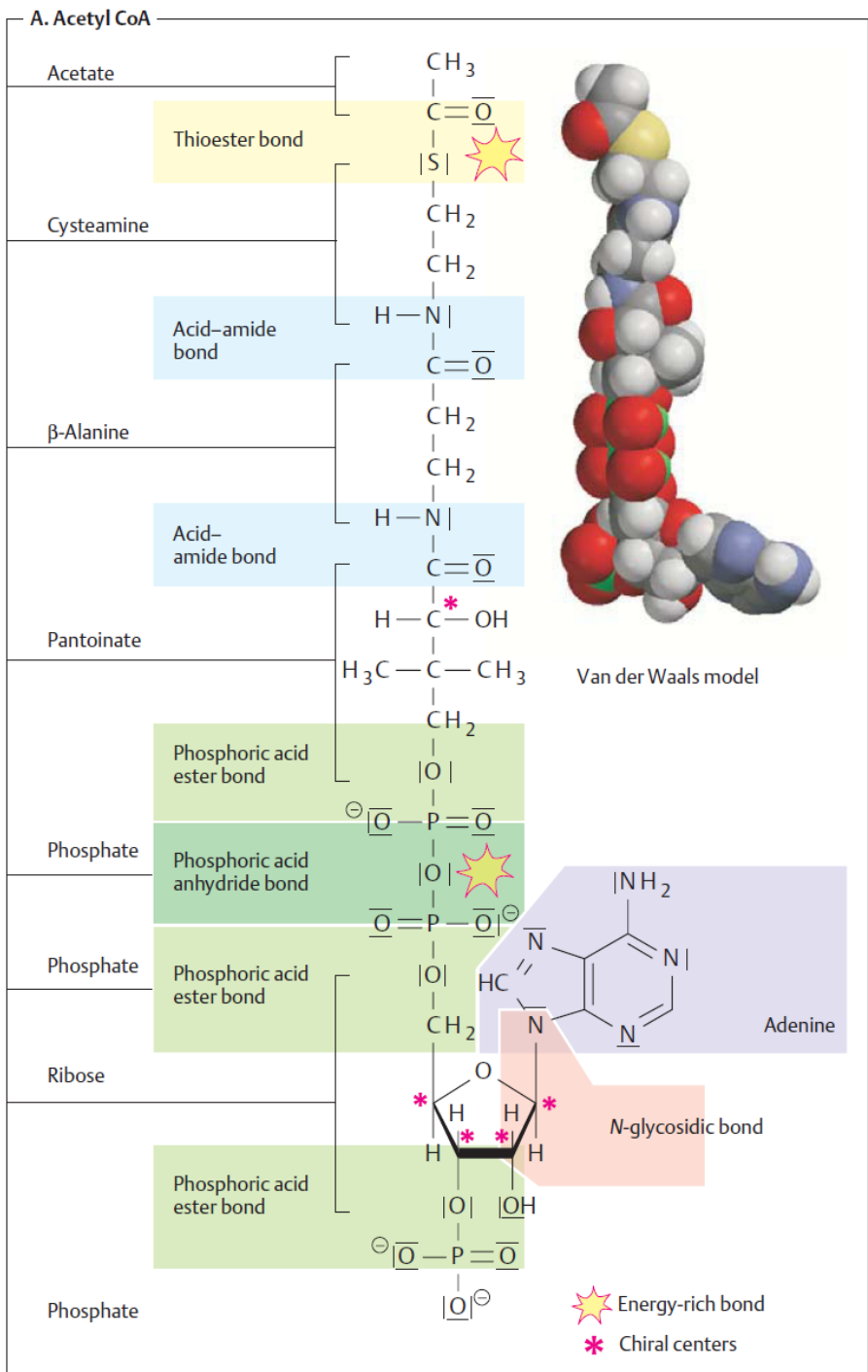
- izomerie mezi enol-keto, amino-imino, laktam-laktim
- v bazích DNA: klíčová stabilita jedné z možných tautoforem, neboť předurčuje specificku párování
- mutagenní efekt některých modifikací bazí



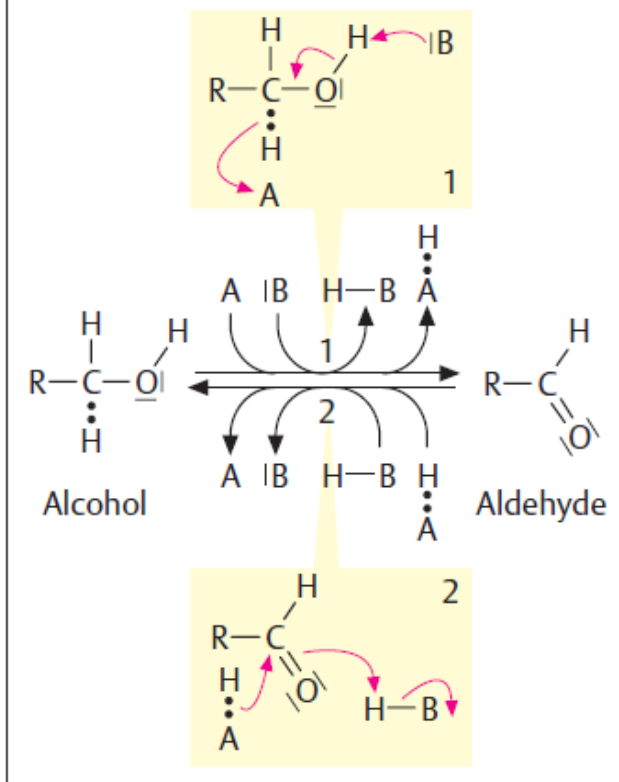


A. Important classes of compounds

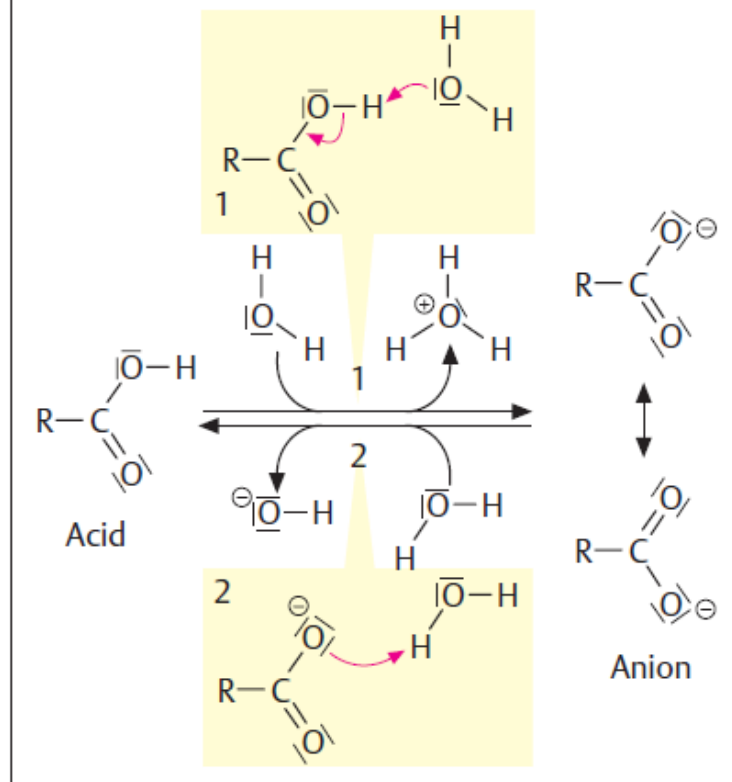




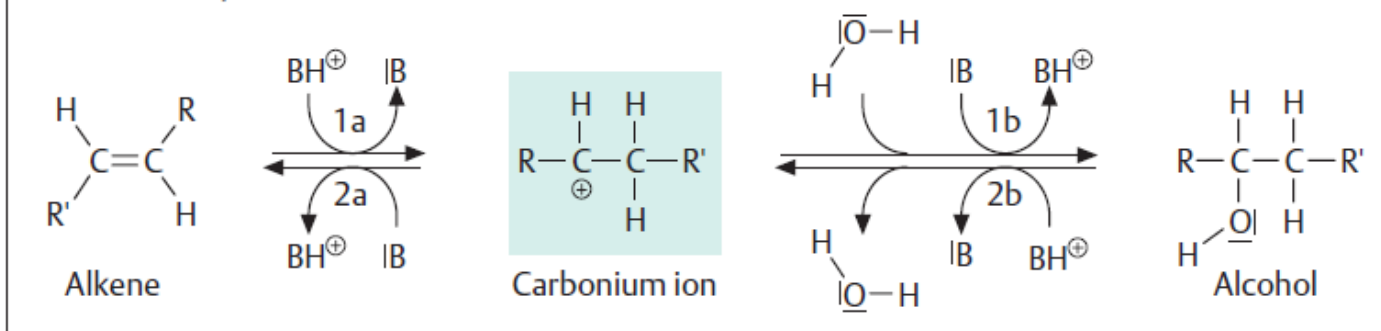
A. Redox reactions



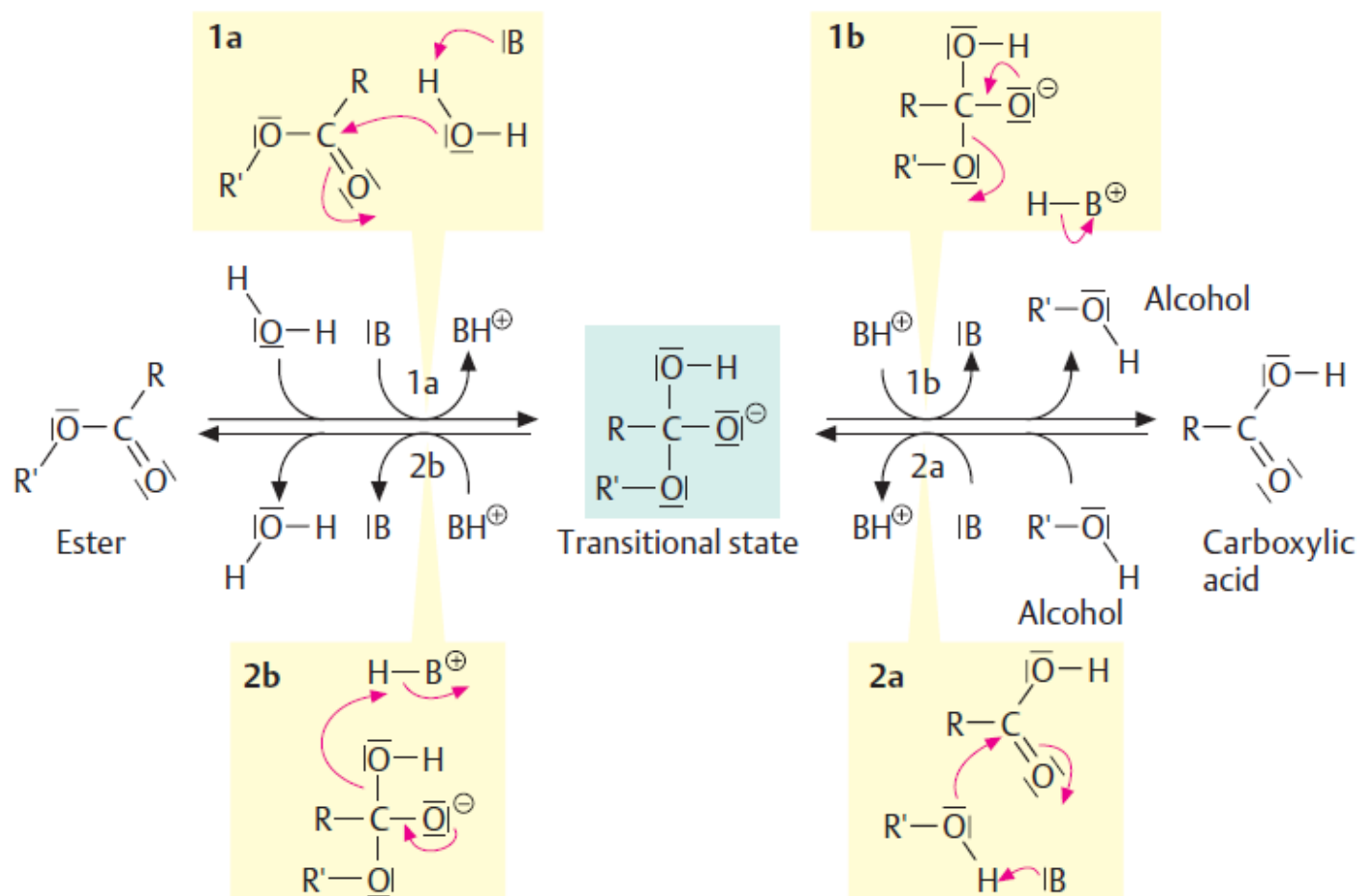
B. Acid-base reactions



C. Additions/eliminations



D. Nucleophilic substitutions



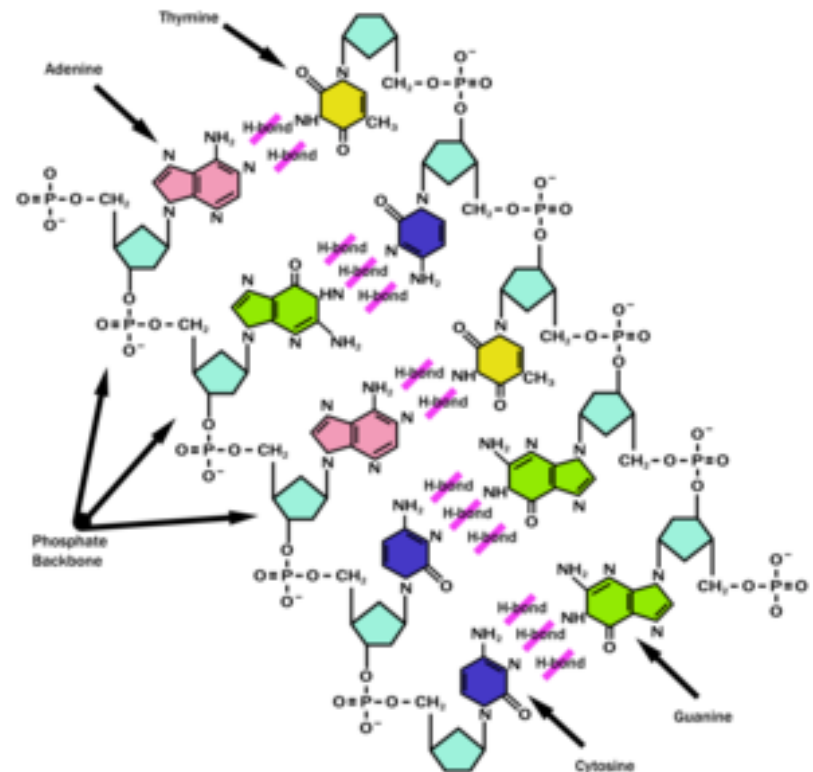
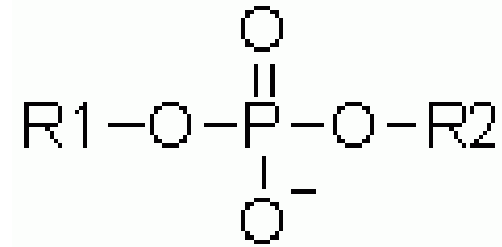
Elektrofil, nukleofil

- **elektrofil, elektrofilní centrum:** částice nebo místo v molekule s elektronovým deficitem (parciálním kladným nábojem)
- s oblibou reaguje s nukleofilem

- **nukleofil, nukleofilní centrum:** částice nebo místo v molekule s elektronovým přebytkem (parciálním záporným nábojem)
- s oblibou reaguje s elektrofilem
- skupiny obsahující N, O

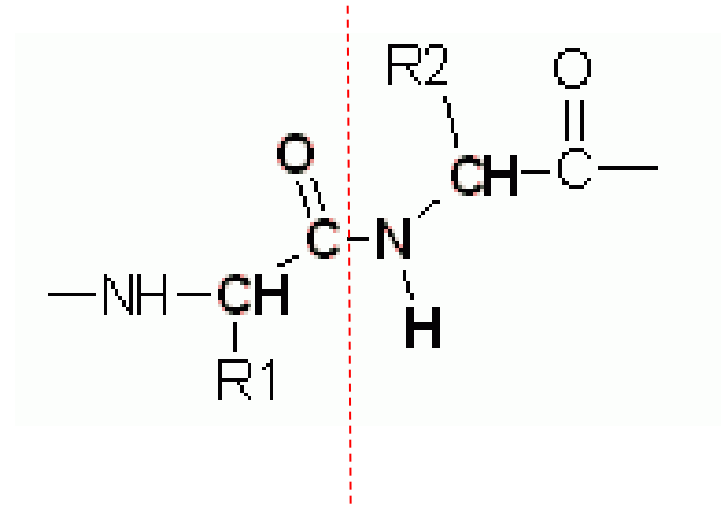
Esterová vazba

- estery: produkty kondenzace (reakce za odštěpení vody) kyselin a alkoholů
- lipidy
- v NK: fosfodiester mezi dvěma cukernými zbytky



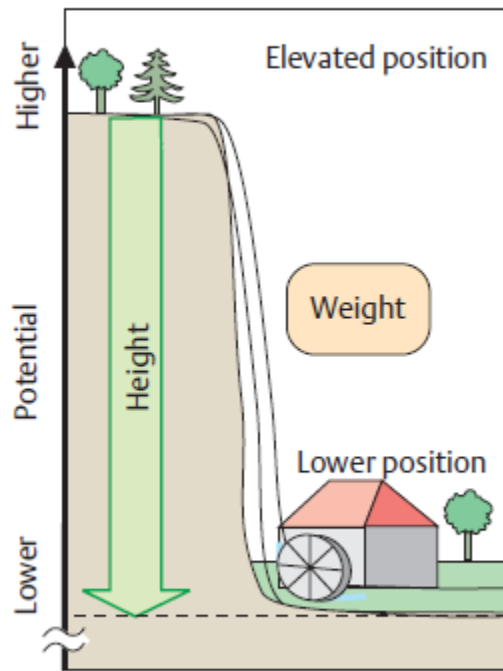
Peptidová vazba

- = vlastně vazba amidová
- produkt kondenzace karboxylové kyseliny a aminu

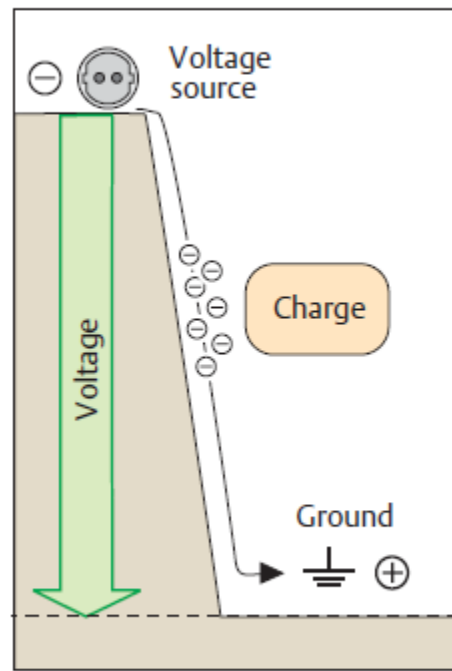


Energetická bilance (fyzikálně)
chemických procesů, aktivací
energie a katalýza

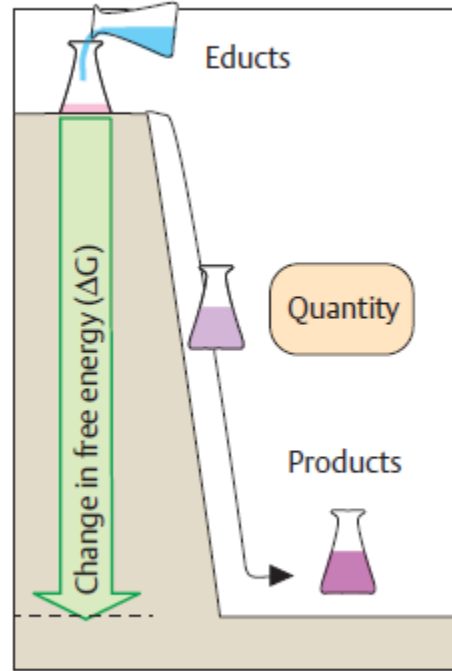
A. Forms of work



1. Mechanical work

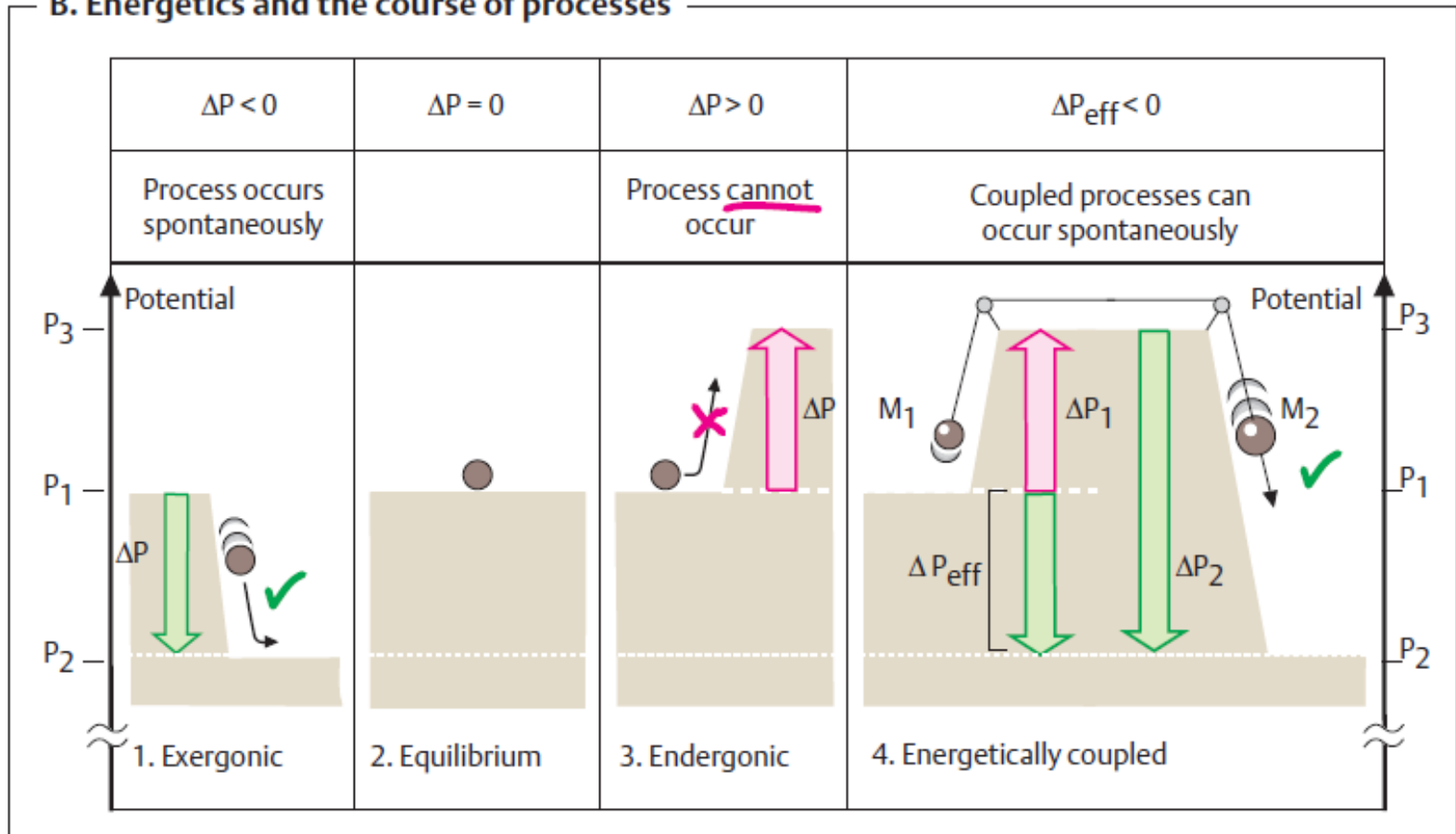


2. Electrical work



3. Chemical work

B. Energetics and the course of processes



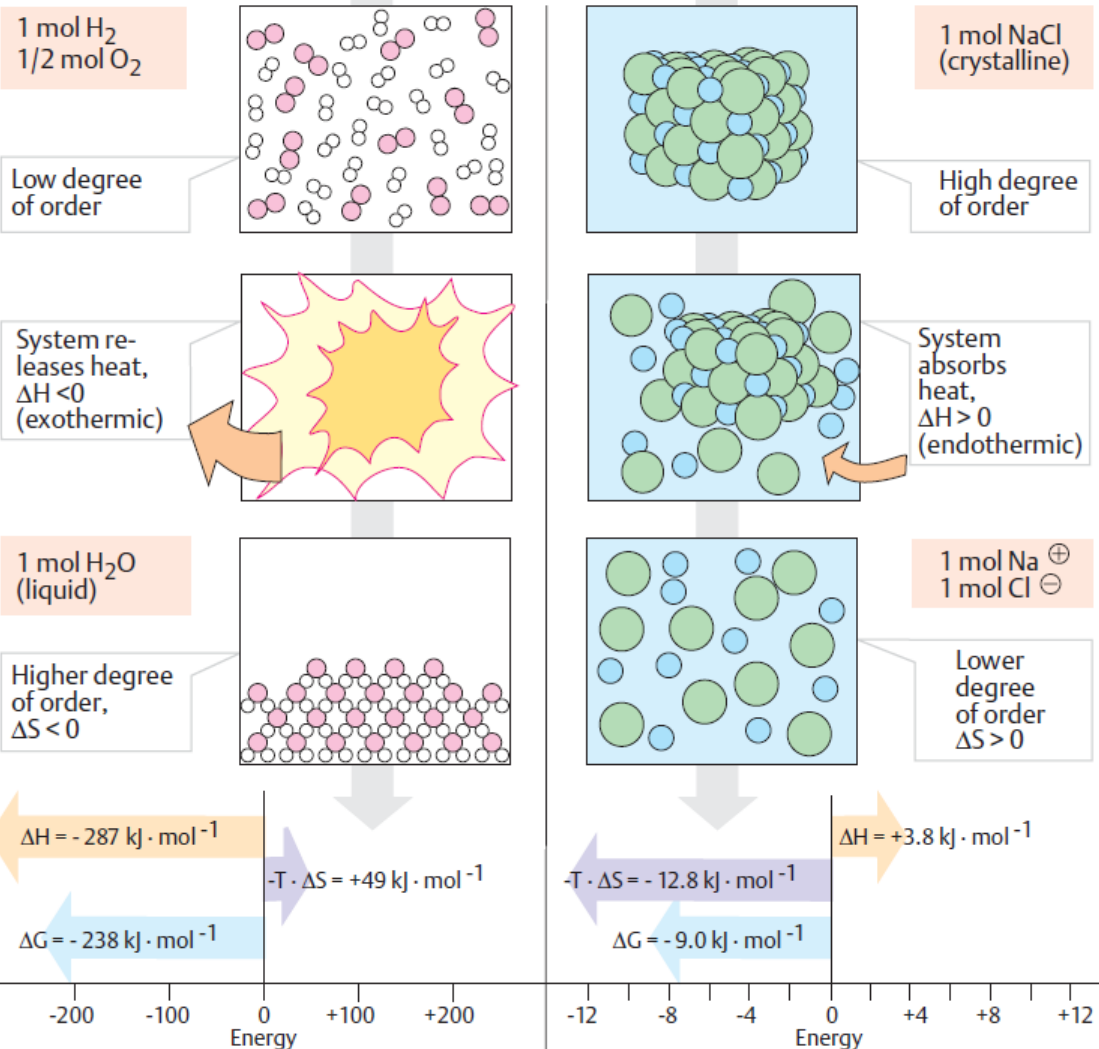
B. Enthalpy and entropy

ΔH : change of enthalpy, heat exchange

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$$

Gibbs-Helmholtz equation

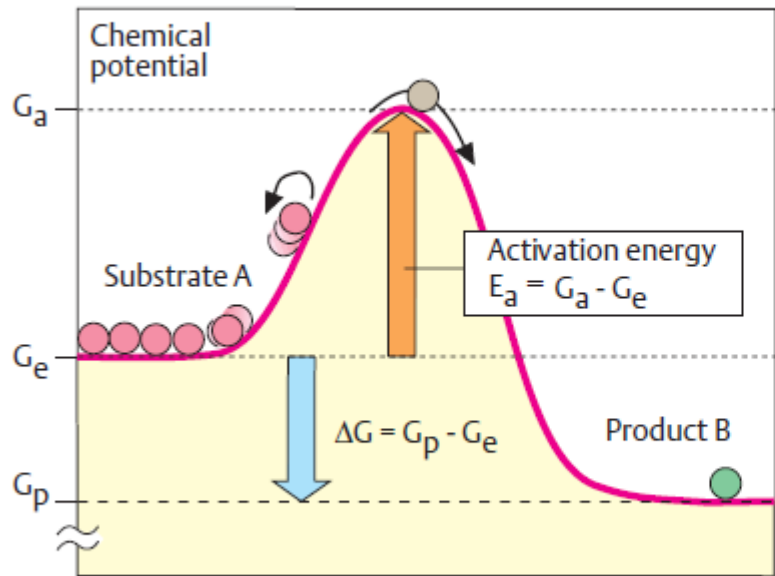
ΔS : change of entropy, i.e. degree of order



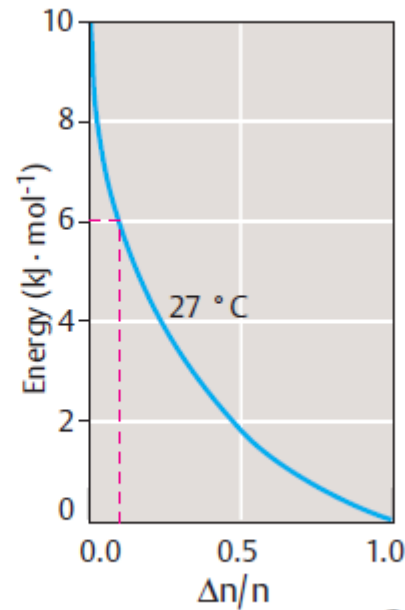
1. "Knall-gas" reaction

2. Dissolution of NaCl in water

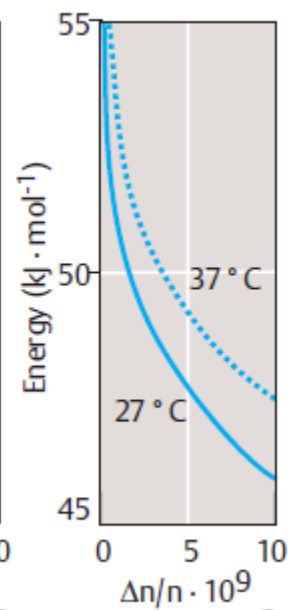
A. Activation energy



1.

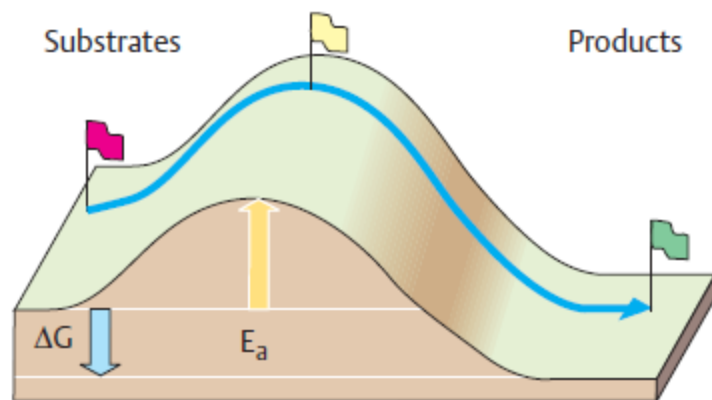


2.

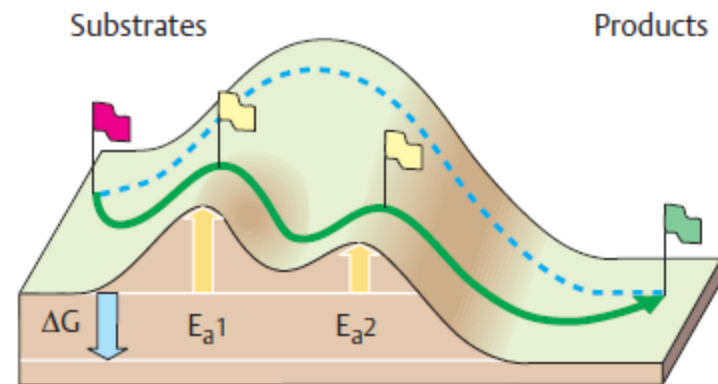


3.

A. Catalysis: principle



1. Energy profile without catalyst

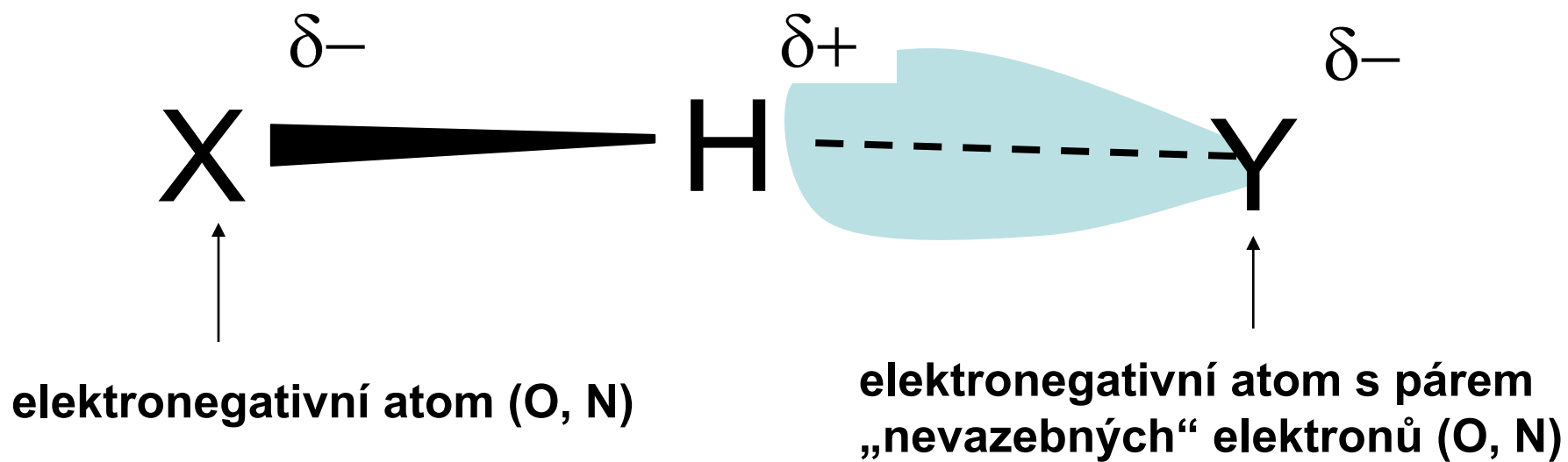


2. Energy profile with catalyst

Základní pojmy

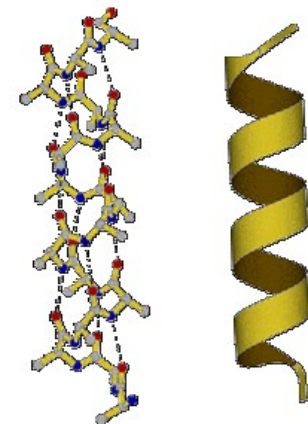
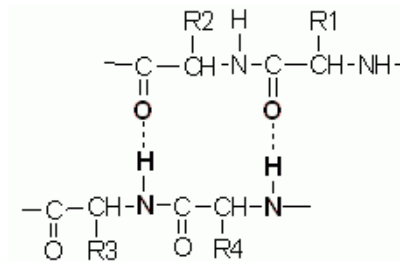
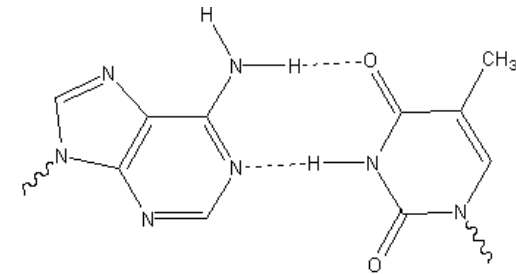
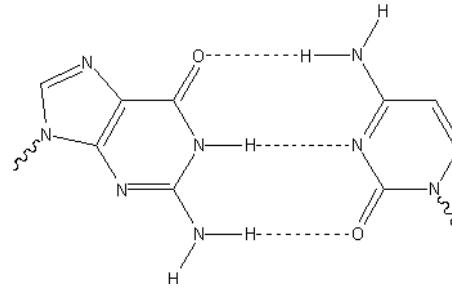
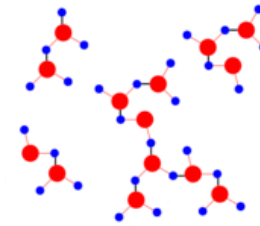
- vodíková vazba
- iontové interakce
- hydrofóbní interakce a stacking („stohové interakce“)
- esterová vazba
- glykosidová vazba N-glykosidová vazba
- peptidová vazba
- hydrolýza
- oxidace, redukce
- elektrofil, nukleofil
- tautomerie, enol-keto, amino-imino

Vodíková vazba



Vodíková vazba

- naprosto zásadní význam pro biologii
- vlastnosti vody (!)
- párování bazí v NK
- struktura bílkovin
- DNA-protein interakce
- řada dalších interakcí



Iontové interakce

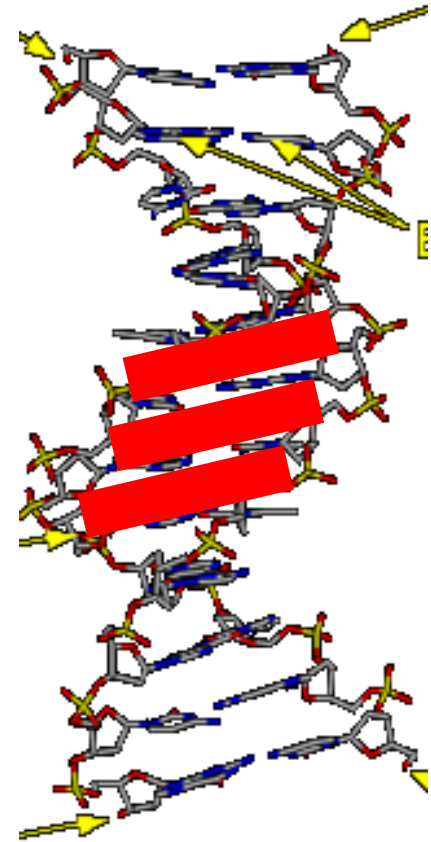
- někdy „solné můstky“
- opačné náboje se přitahují
- fosfátové zbytky v DNA (-)
- protonizované dusíkaté skupiny v bílkovinách (Arg, Lys, His) (+)
- karboxylové skupiny v bílkovinách (-)
- navzájem nebo s jinými molekulami, anorganickými ionty (Mg^{2+}) apod.

Hydrofóbní interakce

- shlukováním hydrofóbních (s vodou neinteragujících) skupin se získají nové interakce mezi molekulami vody (kapičky oleje ve vodě se spojí, tím se zmenší jejich celkový povrch)
- podobně se chovají hydrofóbní části proteinů (aminokyseliny s nepolárními postranními řetězci se orientují dovnitř prostorové struktury bílkoviny)
- v DNA – metylové skupiny thyminu a 5-metyl cytosinu

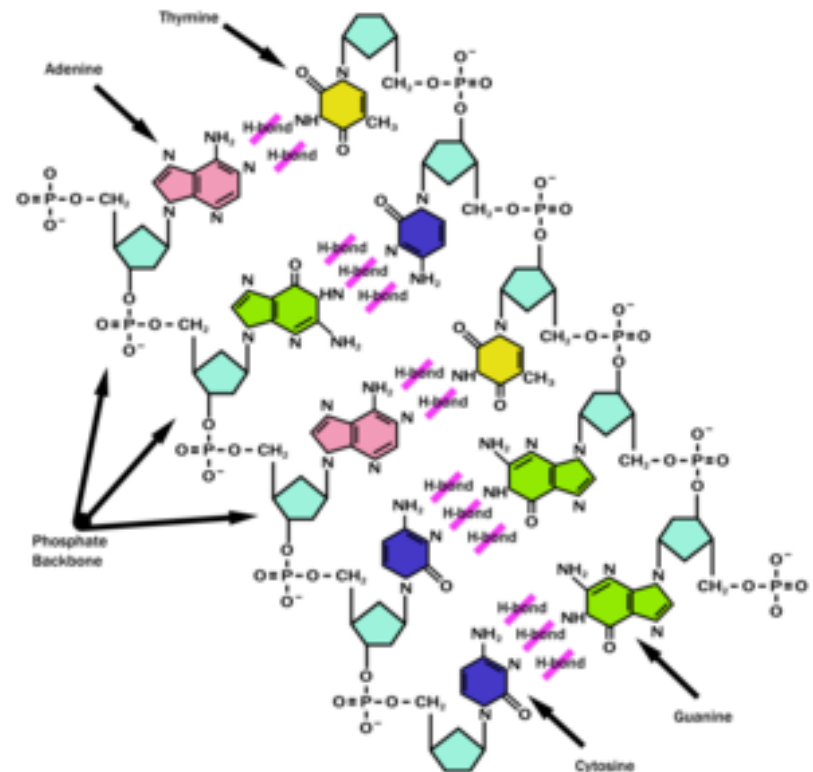
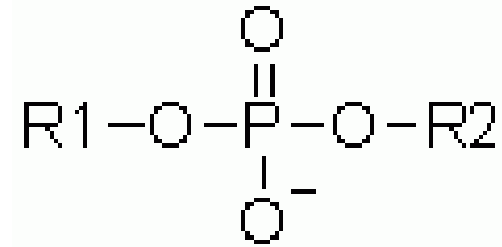
Stacking

- interakce mezi paralelně orientovanými páry bazí
- překryv π -orbitalů aromatických kruhů (?)
- interakce s jinými molekulami (interkalátory, zbytky aromatických aminokyselin při interakcích DNA-protein)



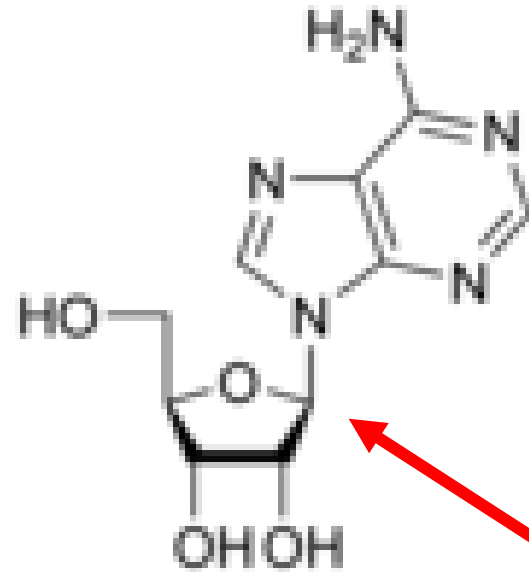
Fosfodiesterová vazba

- estery: produkty kondenzace (reakce za odštěpení vody) kyselin a alkoholů
- v NK: fosfodiester mezi dvěma cukernými zbytky



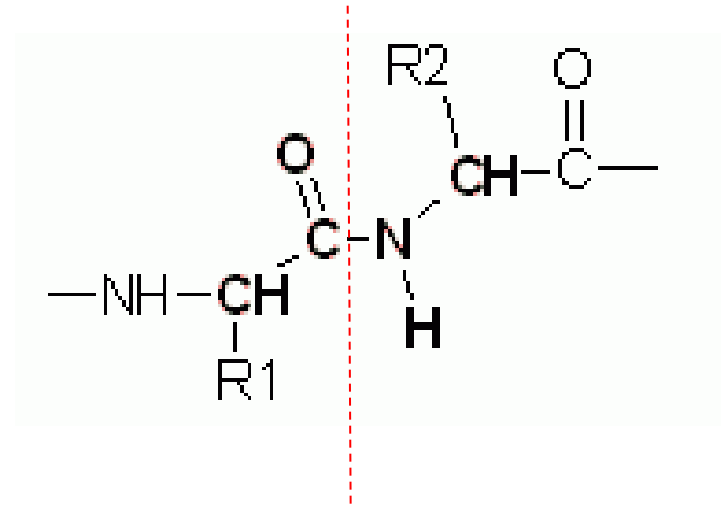
N-glykosidová vazba

- glykosidy: deriváty cukrů, ve kterých je poloacetalová nebo poloketalová skupina nahrazena jiným zbytkem
- u nukleosidů je to dusíkaté báze (nukleobáze)



Peptidová vazba

- = vlastně vazba amidová
- produkt kondenzace karboxylové kyseliny a aminu



Hydrolýza

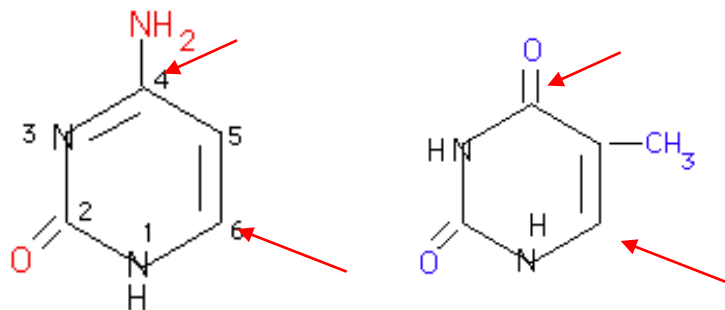
- štěpení chemické vazby přenosem na molekulu vody
- u NK a proteinů v kyselém nebo alkalickém prostředí
- fosfodiesterová vazba
- N-glykosidová vazba
- peptidová vazba

Oxidace, redukce

- reakce zahrnující přenos elektronů
- často za účasti kyslíku – nejběžnější oxidační činidlo

Elektrofil, nukleofil

- **elektrofil, elektrofilní centrum:** částice nebo místo v molekule s elektronovým deficitem (parciálním kladným nábojem)
- s oblibou reaguje s nukleofilem



- **nukleofil, nukleofilní centrum:** částice nebo místo v molekule s elektronovým přebytkem (parciálním záporným nábojem)
- s oblibou reaguje s elektrofilem
- v nukleobazích heteroatomy (N, O)