

קורס חומצות גרעין, תשע"ד

דר' שירלי דאובה

מיפוי תכנים של הרצאה 2

המיפוי נעשה על ידי מירב דינור בהנחיית פרופ' רון בלונדר

תוכן	זמן
דנ"א למרות שהוא מורכב, הוא יכול לעבור עוד שיניים, יש לו עוד מורכבויות.	4:18-4:35
4 סוגים של בסיסים חנקניים שתמיד מופיעים בזוגות A-T C-G מוחזקים בקשרי מימן. ויש את השלד סוכר פוספט. כל מולקולה היא במבנה של סליל כפול, הגדילים הם בכיוונים אנטיפרללים. אחד מ 3-5 והשני 5-3	4:38-5:17
ה 3 וה 5 הם העמדות מספרי הפחמנים בסוכר, מובדלים מהפחמנים שבבסיסים החנקניים ע"י ' '	5:25-5:35
שני פרמטרים באים לידי ביטוי בסליל: מייג'ור גרוב- שקע, הולך לאורך כל המולקולה	5:38-5:55
המיינור גרוב הוא יותר צר.	6:08-6:09
קשרי מימן- ווטסון וקריק העריכו שיש את קשרי המימן האלו ע"י נתונים שקבלו מדיפקצית x-ray וע"י ידע כימי שהיה להם.	6:21-6:58
כשמשווים תמונות דיפרקציה של רוזלין פרנקלין ווויטסון וקריק, רואים שהתמונות לא זהות הם ראו שמתקבלות שתי קונפורמיות שונות של הדנ"א. לאחת הם קראו A ולשניה B	8:50-9:55
B דנ"א זהו המבנה הראשון שוויטסון וקריק פיענחו. רוזלין פרנקלין ראתה שינוי בתמונת הדיפרקציה שלה והבינה שיש שינוי במבנה הדנ"א. היא ידעה ממה נובע השינוי- התנאים שאיתם עבדו עם דוגמאות הדנ"א.	9:55-10:05
B דנ"א מתקבל בתנאים יותר מימיים, ו A דנ"א מתקבל כשעובדים בתנאי יובש.	10:08-10:21
כשמסתכלים על המולקולה, רואים את ההבדל בקונפורמציה. קונפורמציה- מולקולה ששונה בצבנה למרות שכל הקשרים הכימיים שלה שווים. כדי לעבור בין קונפורמיות לא צריכים לשבור קשרים כימיים	10:26-10:48
לעבור בין קונפיגורציות, צריך לשבור איזשהו קשר כימי ולהחזיר אותו.	10:56-11:03
שתי מולקולות הדנ"א- מבחינת היחידה הבסיסית הן זהות. אותן יחידות בסיסיות ואותה הכיוונית,, אבל ניתן לראות בעין שיש הבדל בין המולקולות. (שתי תמונות משתי זוויות שונות כשבכל אחת מהתמונות ניתן לראות את ההבדל)	11:17-12:01
B דנ"א- זוגות הבסיסים הם יחסית מאונכים לציר הסליל, הם כמעט מקבילים זה לזה. A דנ"א- יש הטיה. זווית של זוגות הבסיסים ביחס לציר. הזווית הולכת פנימה עם הזווית של ההליקס. הפ די מקבילים אחד לשני אבל לא לציר .	12:26-13:05
הצפיפות של זוגות הבסיסים שונה. מה שונה בסליל עצמו?	14:18-14:29
הקוטר של הסליל הוא קטן יותר ב B דנ"א זוגות הבסיסים יותר קרובים למרכז.	14:50-15:00

תוכן	זמן
הקוטר החיצוני- A דנ"א יותר רחב, כי זוגות הבסיסים רחוקים יותר מהמרכז והם יותר נוטים.	15:04-15:21
גם הפרמטר של הגרוב שונים בין סוגי הדנ"א, וב A דנ"א לא לגמרי ברור איפה במיינור ואיפה המייג'ור	15:26-15:33
בתמיסה מימית הסליל מסתדר בצורה כזאת שהבסיסים קרובים לציר, בעוד שב A דנא המולקולה מתרחבת והבסיסים מתרחקים מהמרכז, זה גורם לכל ההליקס להיות יותר רחב	15:55-16:19
הדנ"א המוכר הוא רק קונפורמציה אחת שהדנ"א יכול להיות בה. בתקופה המוקדמת חשבו שיש עוד שתי קונפורמציות.	16:44-16:53
שינוי קונפורמציות- כדי לעבור מ A ל B שום קשר לא נשבר, המבנה של כל גדיל הוא זהה והשוני נובע מהעובדה שהם מסודרים בסליל כפול.	17:16-17:38
המולקולה עצמה משתנה למרות שההרכב זהה. את המבנה המרחבי קובעת האנרגיה, המולקולה שואפת למינימום אנרגיה. יש מצבים בהם מבנה A הוא מינימום אנרגיה ויש מצבים שמבנה B הוא מינימום אנרגיה.	17:45-18:25
בסוף שנות ה-80 יצרו דנ"א סינטטי, A B הם מבנים שהופקו מדנ"א טבעי. ז לא היה מבנה מסודר, אלו היו סיבים טבעיים ולא גבישים. כשהתחילו לייצר דנ"א סינטטי יכלו לייצר גבישים אחידים ומסודרים. קבלו מבנה של A דנ"א ו B דנ"א וגם גילו צורה מבנית נוספת.	18:37-20:05
Z דנ"א- יש הבדל מהותי מאוד, בינו לבין A B בהם ההליקס הוא סיבוב ימני וב Z ההליקס הוא שמאלי.	20:42-20:57
אותה מולקולה שיש לה מבנה יציב, יכולה להסתובב ליצור סיבוב שמאלי.	21:01-21:13
זו שאלה שמעסיקה חוקרים עד היום, יש דעה שלפיה חלק מההל יקסים בתוך הדנ"א של האדם הפ שמאליים.	21:25-21:38
A B Z הם קונפורמציות, והם יכולים להיות בשיווי משקל, תלוי באיזה תנאים נמצאת המולקולה. יכול להיות שתוך כדי הפקה של הדנ"א מהתא הקונפורמציה תשתנה.	21:43-22:25
ל Z יש מבנה של זיגזג שנובע מכך שהמולקולה יכולה היא בעצם פולימר שהיחידה החוזרת שלה היא דימר, עשוי משני זוגות בסיסים. נוצר מרווח בין שני זוגות בסיסים לשני זוגות נוספים.	22:34-23:08
מבחינת הקוטר ההליקס צר יותר אפילו מ B את המבנה של Z קבלו מצף מאוד מסויים, לא כל רצף נותן את המבנה הזה. הרצף מכיל רק C G	24:18
פולינדרום- מולקולה סימטרית, המולקולה תמיד נמצאת בדו גדיל כי היא נקשרת לעצמה, היא משלימה את עצמה. אפילו ב 6 בסיסים ניתן לקבל הליקס, הרצף של 6 הבסיסים CGCGCG נסגר עם עצמו להליקס דו גדיל.	24:27-25:09
לוקחים תמיסה, בתמיסה יש הרבה מאוד גדילים, בגלל שהגדילים מתאימים זה לזה לא צריך להכניס סוג נוסף. בניה עצמית- המולקולות מזהות אחת את השניה ובונות את עצמן. המולקולה לא "אוהבת" להיות חד גדילית, זה לא מצב יציב אנרגטית, ולכן היא נקשרת עם עצמה למצב של סליל כפול.	25:37-26:23
יש משהו ברצף הזה שגורם להעדפת מבנה Z בתמיסה. הוא יכול להיות גם B אבל ההעדפה היא ל Z. ניתן להוסיף משהו לתמיסה	26:36-27:06

תוכן	זמן
שיגרום לשינוי מבנה.	
בד"כ כשחוקרים דנ"א עובדים איתו בתמיסה, כדי להבין מה קורה בתוך התא אנחנו צריכים להקיש מהמצב של תמיסה ולנסות להבין מה קורה בתא.	27:14-27:33
בתא אין דנ"א חשוף, בתוך התא הוא ארוז ומוגן ע"י חלבונים.	27:46-27:54
אם היה רצף שכולו C אז המולקולה היתה נשארת כגדיל כי לא היה לה למי להתחבר. יכול להיות שהיא היתה יוצרת קשרי מימן.	28:10-28:51
תמונה שממחישה את ההבדלים בין הסוגים השונים של הדנ"א.	29:00-29:03
סליל שמאלי לעומת סליל ימני, ההבדלים הם במיג'ור ובמיינור גרוב. וסידור זוגות הבסיסים ביחס לציר. אלו הפרמטרים המבדילים בין הדנ"א השונים	29:22-29:39
ניתן לראות שכל פעם שיש הצטלבות תמיד יש גדיל מעל, אם הגדיל שמעל הולך שמאלה אז הסיבוב שמאלי.	30:0-30:18
עובדה חשובה- כל המספרים ששייכים לנתונים על המבנה, הם רק מספרים ממוצעים, הרצף משפיע על הנתונים. אם הרצף לא היה משפיע על המבנה אז לא היתה משמעות לרצף.	30:34-31:31
מולקולות נקשרות זו לזו כאשר המבנה מתאים. אם לרצף הדנ"א לא היתה משמעות מבחינת המבנה חלבון לא היה יודע לזהות רצף, ולא היה נקשר אליו.	31:31-32:14
הפרמטרים הם ממוצעים, אנחנו לא לוקחים בחשבון מהו הרצף בנקודה מסוימת.	32:17-32:29
כיוונית- מה שמשפיע על הצפיפות הוא מספר הבסיסים שיש בסיבוב שלם. ב B דנ"א יש 10 זוגות בסיסים בכל סיבוב. ב A דנ"א יש בסיבוב 11.6 זוגות בסיסים.	32:31-33:21
נתון שמתייחס לנטיית הבסיסים ביחס לציר, ב A הזווית היא 20 מעלות.	34:03-34:17
זוג הבסיסים הוא מישורי, והבסיסים יכולים להימצא במאונך לציר ההליקס או באיזושהיא זווית ביחס אליו. ב B הזווית קטנה כיון שהם כמעט מאונכים.	34:24-34:39
מיג'ור ומיינור גרוב- ב B דנ"א המיג'ור הוא רחב ועמוק וב A דנ"א הוא יותר צר, והמיינור גרוב הוא רחב ופחות עמוק. זה נובע מסידור של זוגות הבסיסים ושל הסוכר. הקונפורמציה של כל אחד מהרכיבים משפיעה על המבנה הכללי.	35:09-35:40
הפרמטר של כמה תורם כל זוג בסיסים לעלייה לאורך הציר- ב Z דנ"א זה נספר כדימר, כיון שהמרחק בין כל שניים הוא שונה. A-2.9 B-3.4 (דימר) Z- 7.4	35:42-36:21
מה יש לנו בגוף? למה יש מבנים שונים ואיזה מטרה זה נועד לשרת?	36:40-36:59
זה מבוסס על מחקרים. בתא הדנ"א הוא בתמיסה מימית בצורה של Z B מוצאים ברצפים שעשירים ב C G. כדי לקבל את Z דנ"א בצורה יציבה צריך להעלות את ריכוז המלח בתמיסה. כשיש ריכוז מלח משמעותי ניתן לקבל את מבנה	37:07-37:54
איך מלח יכול להשפיע על המבנה של המולקולה הזו?	38:12-38:17
אם יש קונפורמציה שמכתיבה שהפוספטים יהיו קרובים אחד לשני, יונים שמנוגדים במטען יכולים לנטרל את המטען ולייצב את המבנה הזה.	38:36-39:02
היון הוא קטן ביחס למולקולה אבל הוא יכול לייצב, אם יש פוספטים	40:04-40:33

תוכן	זמן
קרובים. בכל מקרה היונים צריכים להיות שם. מתי מוצאים A DNA? האם יש לו משמעות? המשמעות שלו היא ב RNA שנמצא המון בגוף, ויש תאוריה שאומרת שממנו התחילו היצורם החיים. יש חלק מה RNA שהוא דו גדילי, או שאחד הגדילים שלו הוא ואש המבנה הוא של A DNA	40:35-441:28
המעברים בין הקונפורציות בין B Z הוא הכי דרמטי, כי בשביל שיקרה צריך היפוך זוגות	42:06-42:22
זוגות הבסיסים צריכים לשנות את הכיוון שלהם, למרות זאת ניתן למצוא במולקולה אחת דו גדיל רציף. יהיה איזור במבנה של NA איזור מעבר עם מבנה לא מוגדר ואיזור עם B DNA המולקולה משנה את המבנה ללא שבירת קשרים כימיים. אנחנו לומדים על המולקולה שהיא מאוד גמישה, יש לה אלסטיות והיא יכולה לשנות את המבנה שלה. המטרה היא לענות על השאלה, איך המבנה מתאים לתפקיד שהמולקולה צריכה למלא בתוך התא?	42:32-43:42
יש גם C DNA D DNA הרבה פחות נפוצים מבחינת ההסתברות למצוא אותם בתנאים מסויימים (במבחנה ניתן למצוא אותם)	43:58-44:22
כדי שהמולקולה תעבור ממבנה B ל A צריכים לגרום לה לתנאים יבשים יותר, לא תמיסה מימית. אם נשים את B DNA בתמיסת אלקוהול שמכילה פחות מים נוכל לרואת את המעבר ל A	44:37-45:05
מעבר מ B ל Z יתרחש אם נעלה מאוד את ריכוז המלח. השינוי מ Z יקרה רק ברצפים שעשירים ב C G	45:27-45:57
הכל הפוך, נמצא בשיווי משקל, אפשר לעבור לכל כיוון ובחזרה, כיון שלא שברנו שום קשר כימי. העובדה שהחלפת מולקולת המים משפיעה על מבנה ה DNA בפועל של ה DNA היום ניתן לראות שמולקולות המים הם חלק אינטגרל חי מהמולקולה.	45:57-46:51
ניתן לראות שלמולקולות המים יש מיקום מאוד מדויק, במקרה זה הם ממוקמות ב מיינור גרוב. מולקולות המים ב B DNA "יושבות" בצורה מסודרת, כשיש ריכוז מים נמוך אין את המולקולות האלה. לכן מבנה ה A DNA יציב יותר בריכוזים נמוכים של מים. B הוא מאוד יציב. היציבות של כל המבנים דומה, תלוי בתנאים של התמיסה.	47:01-49:11
האם למולקולות המים יש מקום להכנס בתוך מבנה ה DNA? המולקולות יושבות במיינור גרוב או במייג'ור גרוב. האם המצב הזה מועדף מבחינה אנרגטית?	49:58-50:18
מבחינת אנטרופיה- המצב לא יציב, גורם למולקולות המים להיות מסודרות. מה שצריך לקחת בחשבון זה גם את שאר מולקולות המים שנמצאות בסביבה וצריך לראות עד כמה סידור כזה ישפיע עליהן.	50:52-51:36
הרווח מבחינת אנטלפיה- קשרי מימן. אבל לא תמיד השיקול האנטלפי דוחף את הקשר כי זה בסה"כ החלפה של קשרי מימן בין מולקולות מים לקשרי מימן בין מולקולות מים ובין אטום על מולקולת	51:38-52:18

תוכן	זמן
ה DNA ומה שדוחף את הסידור הוא שיקוים אנטרופיים.	
מים הם האלמנט הרביעי במבנה מולקולת ה DNA בנוסף לסוכר לפוספט ולבסיסים החנקניים.	52:59-53:13
האלמנט החמישי- היונים הנגדיים עם המטען החיובי. נוכחותם היא מחוייבת המציאות כיון שתמיסה חייבת להיות מאוזנת מבחינה חשמלית. הפוספטים ב DNA הם במצב של חומצה פוספורית ב PH=7 המטען של הפוספטים יהיה שלילי וצריך לנטרל את המטען ע"י היונים הנגדיים של התמיסה.	53:13-54:21
תאוריה לחישוב היונים בתמיסה- מנינג- תמיד יש שכבת יונים מסוימת שנמצאת סביב מולקולת הדנ"א. גם אם עובדים בתמיסה בריכוז מאוד נמוך עדיין יהיו יונים חיוביים בשכבה שתקיף את מולקולת הדנ"א, אבל לא לכל פוספט יש יון חיובי שצמוד לו. הוא חישב כמה יונים חיוביים צריך כדי שינטרלו את הפוספטים במידה כזאת שהמולקולה תהיה יציבה ושאר המיון בא משאר היונים בתמיסה.	54:32-55:37
המסקנה שלו היא שצריך לנטרל רק 3/4 מהמטען של הפוספטים ע"י השכבה הצמודה והשאר ינטרל ע"י התמיסה, כיוון שלמטען האלקטרוסטטי יש השפעה גם במרחק.	55:37-56:11
זו הסיבה שמלח משחק תפקיד מאוד משמעותי במצב של דנ"א במיוחד כאשר דו גדיל צריך להיפרד או להיווצר. כאשר צריכים ליצור דו גדיל, כל גדיל מגיע עם המטענים שלו ויש דחייה גדולה, לכן היונים בתמיסה מאוד ישפיעו אם הקשר יוצר או לא.	56:43-57:22
בעזרת גבישים של מולקולה ה דנ"א עם רצפים אחידים אפשר לגלות את הקונפורמיות השונות. בנוסף זה איפשר להשוות רצפים של דנ"א שהם במבנה של B. החוקרים ציפו שלרצף לא יהיה השפעה על המבנה. אבל דיקסין וריץ' גילו שלמרות שלרצפים מסויימים יש תכונות מאוד דומות למבנה B דנ"א הליקס ימני בסיסים מאונכים לציר. אבל אם מסתכלים לעומק ניתן לראות שהקונפורמציה לא זהה, שיש משמעות לרצף.	58:05-59:25
הסביבה משפיעה וגם הרצף משפיע. למרות שהגדרנו מולקולה כ B עדיין הרצף יגרום להבדלים.	59:33-59:49
החד גדיל יכול להיות בהמון קונפורמיות, זוויות. זה עדיין נכלל במבנה של DNA B צריך להבין מהן הזוויות ואיך הן יכולות להשתנות.	1:00:21-1:00:39
ניתן לראות את היחידה של השלד, בסיס סוכר חיבור ל 2 פוספטים. זוויות דהידרליות- זוויות שמוגדרות בין 4 אטומים. ניתן להגדיר 2 מישורים, ואפשר לשאול מהי הזווית בין אותם מישורים.	1:00:39-1:01:53
הזווית תגדיר את הקונפורמציה של הבסיסים במרחב. בניגוד לחלבונים שבהם יש 2 זוויות דהידרליות משמעותיות, בדנ"א יש 7 זוויות כאלו והאפשרויות של השילוב בניהם מגדיר את המבנים השונים.	1:01:53-1:03:12
יש כמה מבנים משמעותיים, וכמה קונפורמיות שניתן על פיהן לסווג את המולקולה. 2 הגורמים המשמעותיים: sugar pucker	1:03:20-1:03:54

תוכן	זמן
Syn / anti בקשר הגליקוזידי	
הקשר שמגדיר את הקונפורמציה של הסוכר sugar pucker, והקשר בין הבסיס החנקני לבין הסוכר syn / anti קונפורמציה.	1:04:04-1:04:18
sugar pucker – הקונפורמציה של הסוכר. טבעת לא ארומטית. המולקולה יכולה לשנות את המבנה שלה. לפעמים פחמן 3 מעל המבנה 3' אנדו יש 3' אנדו 2' אקסו, 2 אנדו... ז"א יש מספר אפשרויות.	1:04:23-1:05:42
אם לוקחים B DNA ניתן למצוא את כל הקונפורמיות השאלה באיזו שכיחות. דיקסון וריץ' גילו שב B DNA הסוכר כמעט תמיד נמצא ב 2' אנדו.	1:05:45-1:06:28
ב Z DNA יש לנו זיגזג שנובע מהמצבים syn / anti והמיקום של הבסיס ביחס לסוכר.	1:11:31-1:11:36
A DNA סוכר ב 3' אנדו B DNA סוכר ב 2' אנדו Z DNA זיגזג, הפירימידינים הם ב 2' אנדו והפורינים הם ב 3' אנדו זוה משפיע על הקשר הגליקוזידי. הפירימידינים הם ב antisyn וזה גורם לקבלת מבנה שונה.	1:11:41-1:12:32
המבנה של syn יציב רק עבור C ולכן מקבלים את הקונפורמציה Z כאשר הרצפים עשירים ב C G	1:12:42-1:13:02
סכימה שמאפשרת לראות מלמעלה איך הבסיס החנקני יושב מעל הסוכר או בזווית ממנו.	1:13:24-1:13:40
בנוסף- הבסיסים יכולים להיות בכל מיני קונפורמיות, ומגדירים את הקונפורמיות האלו המון זוויות. ניתן לראות סכימה של חק מהזוויות האפשריות קונפורמציה ספציפית היא תלוית מבנה.	1:14:17-1:15:12
לכל רצף יש זוויות מסוימות ומבנה מסוים. כאשר רוצים להגדיר מבנה של דנ"א צריך להגדיר את כל הזוויות.	1:16:16-1:16:41
הרבה מהמבנים בנויים בצורה כזאת שלכל אטום יהיה את המרחב שלו, והאטומים השונים לא יכנסו זה למרחב של זה, כדי שלא תהיה דחייה. המטרה- למצוא את המרחק האידיאלי, מצד אחד כדי שתהיה אינטראקציה בניהם, ומצד שני שלא תהיה דחייה.	1:17:19-1:18:13
למה הדנ"א הוא הליקס? המטרה היא שלא יהיו מרוחים, כדי שלא יכנסו מולקולות מים. מה שנותן את היציבות למולקולה היא החפיפה בין זוגות הבסיסים. רק מולקולות שיעזרו בייצוב מולקולת הדנ"א יוכלו להיכנס בתוך המרווחים של הדנ"א לדוגמא חומצות אמינו מסוימות.	1:18:43-1:19:47
עבור רצף מסויים של דנ"א זוויות הרול- בין זוגות הבסיסים יכולות להשתנות. מסיבה זאת אין ערך אחד לרול, אלא התפלגות. ואותו דבר נכון גם לגבי שאר הפרמטרים. עבור A / B / Z לכל אחד יש ערך שהוא יותר אופייני, אבל בכל מקרה זה לא ערך בדיד, אלא התפלגות של גאוסין.	1:19:53-1:21:30
המשמעות והדרך להגיע להתפלגות הערכי. המשפיע העיקרי זה הרצף והאינטראקציות בין זוגות הבסיסים.	1:21:30-1:22:58
המטרה של המבנה המיוחד הוא כדי שחלבונים יוכלו לזהות את הרצף. כי הרצף של הדנ"א הוא הקוד. החלבונים צריכים לקרוא את הקוד.	1:22:58-1:23:57



קרן רוטשילד קיסריה

תוכנית רוטשילד-ויצמן למצוינות בהוראת המדעים
במימונה של קרן קיסריה אדמונד בנימין דה רוטשילד



המחלקה להוראת המדעים

תוכן	זמן
לכן המבנה לא אחיד, בצורה זו נעשה הזיהוי, התאמה בין המבנים השונים.	