



**Wykład inauguracyjny wygłasza Prodziekan Wydziału Fizjoterapii ds. Organizacyjno-Programowych prof. dr hab. Lucyna A. Woźniak**

## **DNA - MOLEKUŁA ŻYCIA**

### **Laureaci Nagród Nobla w dziedzinie Chemii za kwasy nukleinowe**

2006 – Roger Kornberg za badania molekularnego mechanizmu transkrypcji w komórkach eukariotycznych

1997 – Boyer i Walker - za wyjaśnienie mechanizmu enzymatycznego syntezy kwasu adenozynotrifosforowego (ATP)

1993 – Kary B. Mullis za metody ukierunkowanej mutagenyzy i reakcji łańcuchowej polimerazy

1989 – Sidney Altman i Thomas R. Cech za odkrycie katalitycznych właściwości RNA

1982 – Sir Aaron Klug za rozwinięcie techniki krystalograficznej mikroskopii elektronowej i analizę struktury kompleksów białek i kwasów nukleinowych (ustalenie budowy wielu białek i wirusów)

1980 – Walter Gilbert określił sekwencję nukleotydową lac-operatora, odpowiedzialnego za syntezę  $\beta$ -galaktozydazy w komórkach *Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy)

1980 – Paul Berg za badania biochemii kwasów nukleinowych, zwłaszcza techniki rekombinacyjne.

1980 – Frederick Sanger opracował enzymatyczną metodę sekwencjonowania DNA zwaną metodą dideoksy

1957 – Lord Alexander R. Todd za badania nukleotydów i enzymów nukleotydowych

## Laureaci Nagród Nobla w dziedzinie Medycyna za kwasy nukleinowe

2006 – Andrew Fire, Craig Mello za odkrycie mechanizmu interferencji RNA, które może mieć zastosowanie w terapii genowej

1993 – Richard Roberts, Phillip Sharp za odkrycie nieciągłego charakteru struktury genów, (tzn. geny mają odcinki kodujące egzony i niekodujące introny)

1968 – Robert Holley, Har Khorana i Marshall Nirenberg za odszyfrowanie kodu genetycznego i jego roli w syntezie

1965 – François Jacob i Jacques Monod za odkrycie informacyjnego RNA i wyjaśnienie mechanizmu regulacji działania genów

1962 – Francis Crick, James Watson i Maurice Wilkins za odkrycie budowy kwasów nukleinowych i jej znaczenia dla mechanizmu przenoszenia informacji w organizmach żywych

1959 – Severo Ochoa i Arthur Kornberg za odkrycie mechanizmów syntezy RNA i DNA

1958 – George Beadle, Edward Tatum i Joshua Lederberg za badania nad rekombinacją genów i organizacją materiału genetycznego w komórkach



### Struktura DNA

#### 1. Dwuniciowy DNA

- ❖ Parowanie zasad i model Watsona-Cricka
- ❖ Konformacja pierścienia cukrowego
- ❖ B-DNA
- ❖ A-DNA
- ❖ Z-DNA

lewoskrętny DNA

#### 2. Trypleks

#### 3. Tetrapleks.....i co ponad to?

#### 4. DNA *in vivo*

- ❖ Oddziaływania z białkami

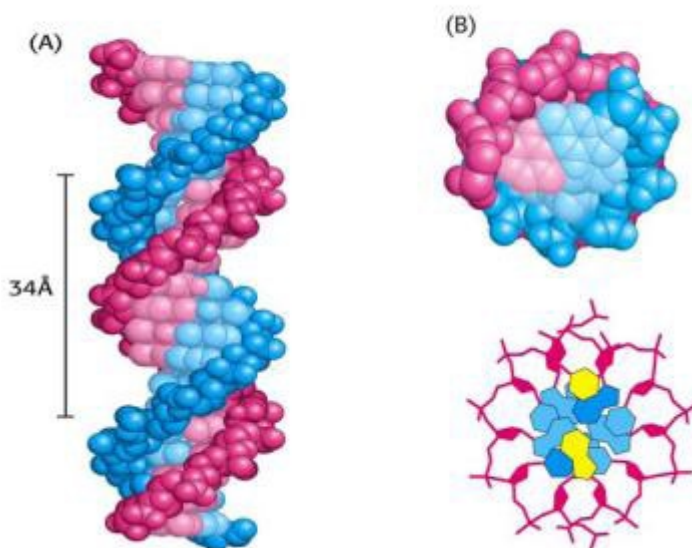
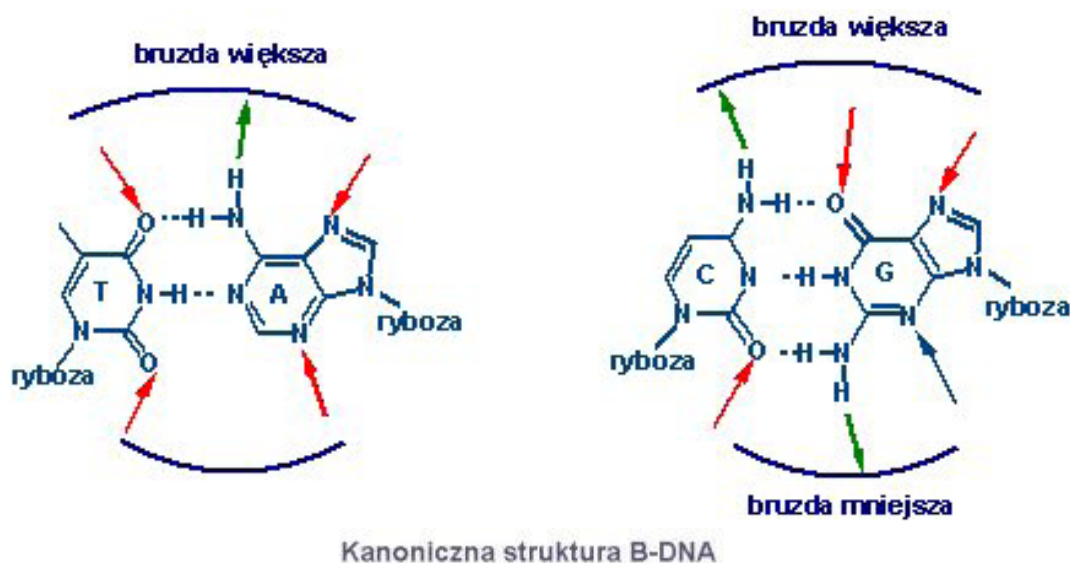
W konkluzji pracy opublikowanej opisującej model podwójnej helisy Watson i Crick napisali: „*nie uszło naszej uwadze, że zaproponowane przez nas specyficzne parowanie (zasad nukleinowych) sugeruje możliwy mechanizm kopiowania informacji genetycznej*” (Nature 1953). Dziś nie sposób przecenić znaczenia tego odkrycia i można uznać, że jego wielkim ukoronowaniem było zsekwencjonowanie ludzkiego genomu w roku 2002.

Celem prezentacji jest przedstawienie różnorodnych struktur, jakie mogą tworzyć łańcuchy DNA w warunkach *in vitro* i *in vivo*, w zależności od sekwencji oraz od właściwości środowiska takich jak pH i siła jonowa roztworu, obecność jonów metali, obecność innych małych cząsteczek organicznych oraz oddziaływania z innymi biomolekułami oraz pokazanie konsekwencji biologicznych występowania niektórych spośród tych struktur.

### Dwuniciowy DNA

W zaproponowanym przez Watsona i Cricka w 1953 roku kanonicznym modelu podwójnej helisy (*B-DNA*) (Rys.1), dwa łańcuchy polinukleotydowe oddziałują ze sobą poprzez wiązania

wodorowe typu *Watsona – Cricka* występujące pomiędzy zasadami tworzącymi komplementarne pary (Rys.1 A). Specyficzność parowania zasad stanowi podstawę rozpoznania molekularnego w obszarze kwasów nukleinowych.



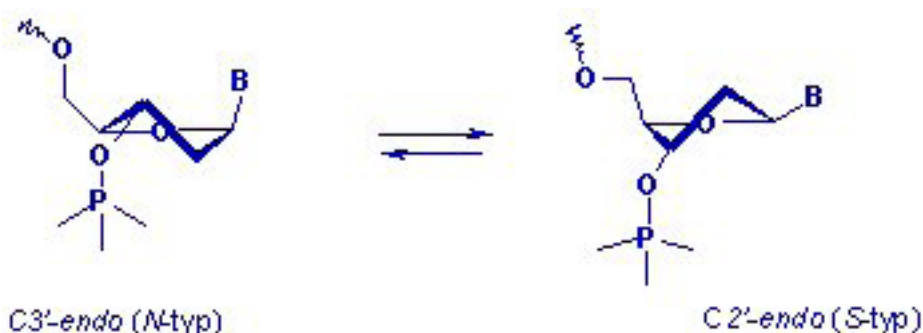
Rysunek 1. (A) Oddziaływania wodorowe Watsona Cricka i modele kanonicznej formy B-DNA (B) widok wzdłuż osi helisy z wyraźnymi rowkami dużym (bruzda większa), i małym (bruzda mniejsza). (C) widok z góry, w środku widoczne układające się zasady otoczone szkieletem fosforanowo-cukrowym.

W cząsteczce tej dwa helikalne łańcuchy polinukleotydowe oplatają wspólną oś i biegną w przeciwnych kierunkach (*antyrownolegle*:  $3' \rightarrow 5' / 5' \rightarrow 3'$ ).

Płaszczyzny zasad w *B-DNA* są prostopadłe do osi helisy a płaszczyzny pierścieni cukrów są ułożone wokół osi helisy i oplaszczają zasady.

Zasady purynowe i pirymidynowe znajdują się wewnątrz a grupy fosforanowe i reszty deoksyrybozy na zewnątrz helisy.

Przyczyną znaczących różnic pomiędzy strukturami *A-DNA* oraz *B-DNA* jest różna konformacja reszt cukrowych (Rys.2). W *A-DNA* węgiel C-3' deoksyrybozy znajduje się poza płaszczyzną pierścienia furanowego, przyjmując konformację *C3'-endo* (Typu N). Natomiast w dwuniciowym DNA o strukturze *B-DNA* poza płaszczyzną znajduje się atom węgla C2' tworząc konformację *C2'-endo* (Typu S). Różnica w konformacji pierścienia furanozy w *A-DNA* i *B-DNA* prowadzi do różnych odległości pomiędzy sąsiadującymi resztami fosforanowymi, które wynoszą odpowiednio 5.9 Å w *A-DNA* oraz 7.0 Å w *B-DNA*.

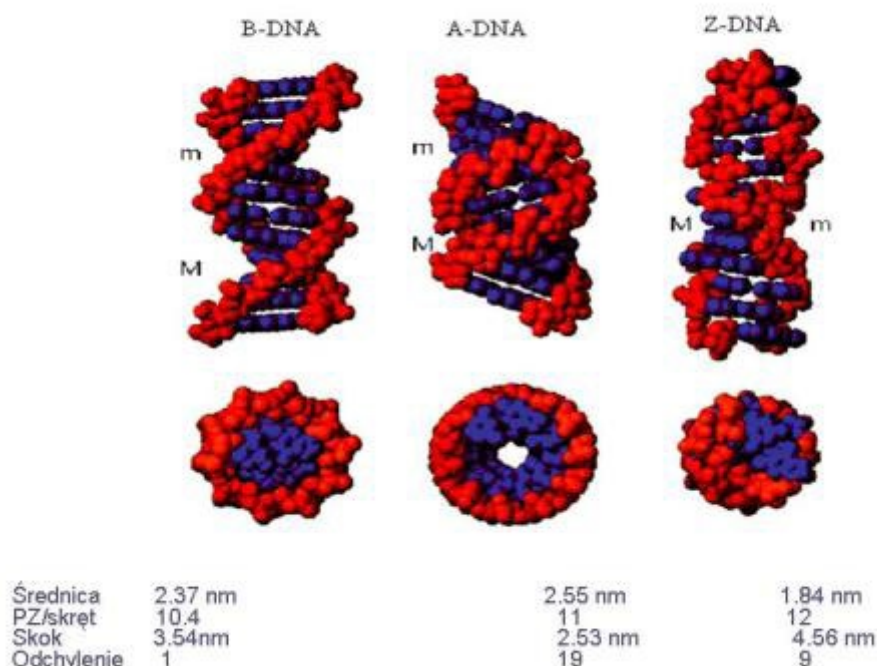


Rysunek 2. Skrajne konformacje wiązania glikozydowego i reszt cukrowych C3'-endo oraz C2'-endo.

Helisa *A-DNA* jest bardziej zwarta i szersza w stosunku do *B-DNA* a pary zasad ulegają odchyleniu średnio o  $20^\circ$  od osi, natomiast zasady przesunięte są względem siebie średnio o  $30-32^\circ$ . W helisie typu *A-DNA* obserwuje się zanik małego rowka, ponieważ grupy fosforanowe wiążą znacznie mniej cząsteczek wody niż w helisie *B-DNA*. Badania rentgenostrukturalne *A-DNA* wykazały dużą różnorodność konformacyjną i strukturalną (rozmiary bruzd, nachylenie względem osi helisy, kąt przesunięcia zasad), zależną od sekwencji oraz długości badanych oligonukleotydów.

Pytanie, czy istnieje możliwość równoczesnego występowania różnych form helikalnych *in vivo* stanowi jedno z bardziej istotnych zagadnień biologii molekularnej.

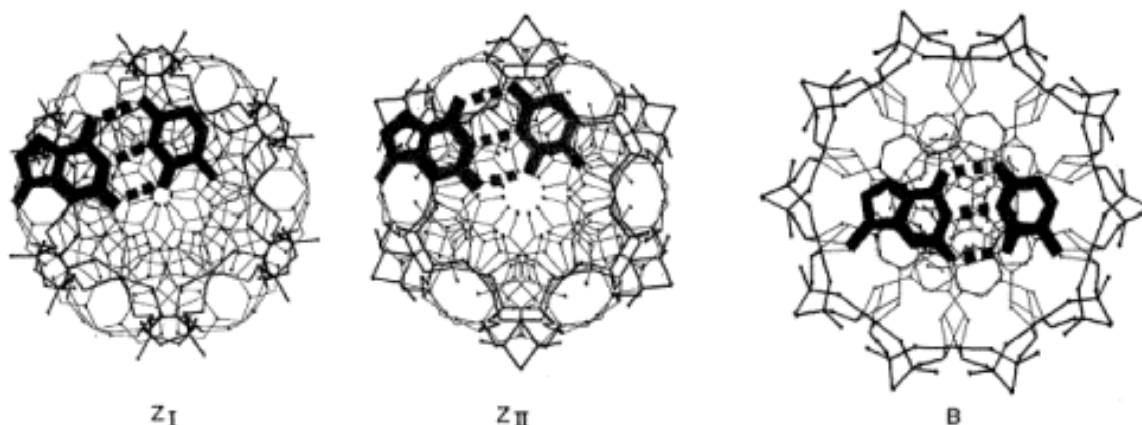
### Dwuniciowe struktury DNA



Rysunek 3. Porównanie dwuniciowych struktur DNA i ich parametrów strukturalnych.

Struktura *A-DNA*, podobnie jak kanoniczna struktura *B-DNA*, nie jest ograniczona ani uprzywilejowana sekwencyjnie. Istnieje szereg dowodów na możliwość interkonwersji *A-* i *B-DNA* w warunkach *in vitro*. Zarówno badania NMR jak i analiza rentgenostrukturalna wskazują na możliwość występowania połączeń *A-B DNA*, np. we fragmentach *Okazaki*, gdzie takie zmiany struktury dwuniciowego DNA powodują znaczące zagięcie helisy przy zachowaniu efektywnych oddziaływań warstwowych





Rysunek 4. Izomery Z-DNA występujące w postaci szeregu zbliżonych struktur (oznaczonych  $Z_I$  i  $Z_{II}$ ) o zróżnicowanych konformacjach, które w różny sposób oddziałują z cząsteczkami wody lub jonami metali. Dla porównania pokazano strukturę *B-DNA* (B) [więcej danych można znaleźć na stronie [www: DNAHelical Conformation Image Library of Biological Macromolecules, IMB Jena](http://www.imb-jena.de/ImgLibDoc/nana/IMAGE_NANA.html), [http:// www.imb-jena.de/ImgLibDoc/nana/IMAGE\\_NANA.html](http://www.imb-jena.de/ImgLibDoc/nana/IMAGE_NANA.html)]

W końcu lat osiemdziesiątych wykazano, że *prawoskrętna forma B i lewoskrętna forma Z występują w równowadze* w plazmidowym DNA *Escherichia coli*. Położenie równowagi jest uzależnione od długości sekwencji podlegających przemianom B do Z. W chwili obecnej znanych jest szereg sekwencji ulegającym przejściom B do Z, lub istniejących w postaci struktur lewoskrętnych min. w 22 chromosomie ludzkim w tzw. regionach tworzących *Z-DNA*

Łańcuch DNA jest strukturą dynamiczną i podlegającą *in vivo* różnorodnym przemianom topologicznym.

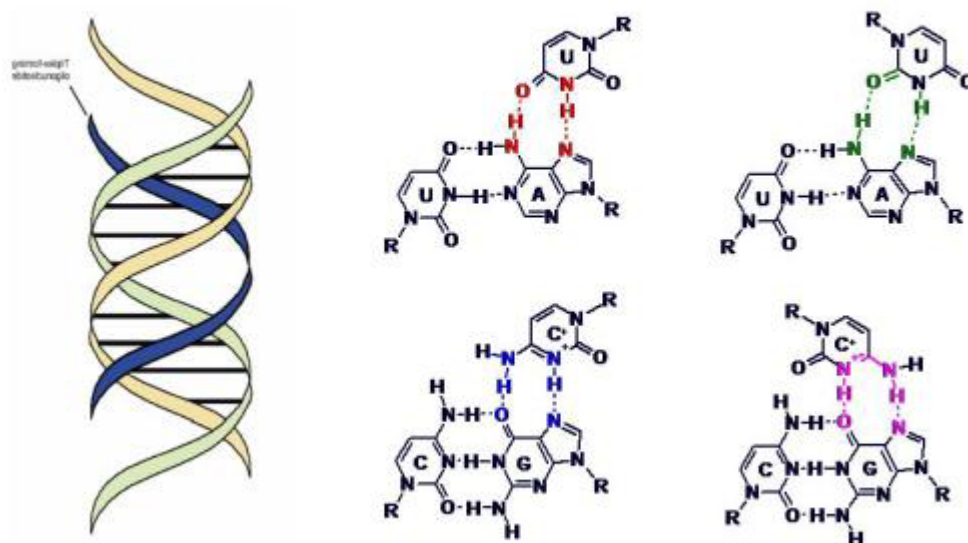
W procesach biologicznych zachodzących w jądrze komórkowym dwuniciowy DNA ulega rozplataniu m.in. w procesach replikacji i transkrypcji, zachodzącym pod wpływem *gyraz* i *topoizomeraz* [15] oraz ponownemu odtworzeniu struktury dwuniciowej helisy.

W czasie tych procesów lokalne zmiany strukturalne mogą być bardzo znaczące i związane są z odwracalnym rozciąganiem (*ang. stretching*), zginaniem (*ang. bending*), skręcaniem (*ang. twisting*) oraz załamywaniem (*ang. kinking*) helisy.

### Struktury trójniciowe

Wzajemne oddziaływania łańcuchów DNA (rozpoznanie na drodze tworzenia wiązań wodorowych), powodują powstawanie różnych innych struktur wyższego rzędu. Mogą być w nie zaangażowane zarówno kolejne nici kwasów nukleinowych lub inne fragmenty tego samego DNA o określonej sekwencji jak również syntetyczne modyfikowane oligonukleotydy

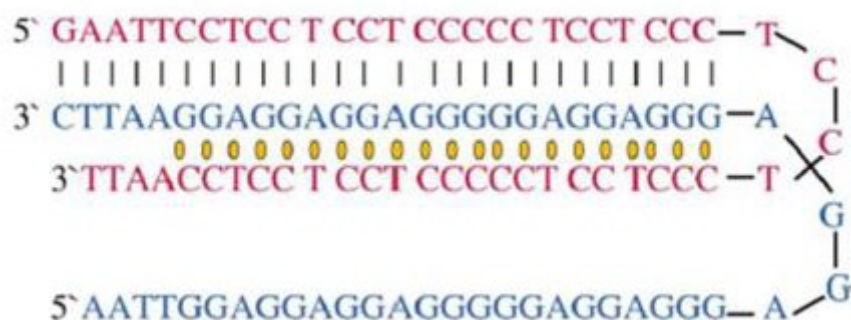
**Poliurydyna/Poliadenozyna—Poliurydyna**



W ten sposób tworzą się min *struktury trójniciowe*, tzw *trypleksy* a także struktury, w których utworzenie zaangażowane są cztery nici (lub cztery różne fragmenty tej samej nici), czyli tzw. *tetrapleksy*.

Trypleksy DNA mają więc ułożenie dwóch antyrównoległych nici zbliżone do struktury *B-DNA* i powiązanych *wiązaniem typu Watsona-Cricka*; najpoważniejszą różnicą jest odchylenie od osi i większe rozwinięcie helisy spowodowane zawadą przestrzenną wynikającą z asocjowania trzeciej nici.

Trzecia nić trypleksu (najczęściej pirymidynowa) może być ułożona w stosunku do nici, z którą oddziałuje w dwuniciowym DNA w *sposób równoległy* (tzn 3'-koniec trzeciej nici oddziałuje z 3'-końcem fragmentu DNA) lub *antyrownoległy* (tzn 3'-koniec trzeciej nici tworzy odwrotne wiązania *typu Hoogsteena* z 5'-końcem fragmentu DNA).



KRONIKARZ 109

*Trypleks równoległy* powstaje, gdy do dupletu purynowo – pirymidynowego asocjuje za pomocą wiązań wodorowych *typu Hoogsteena* nić pirymidynowa (Rys. 5).

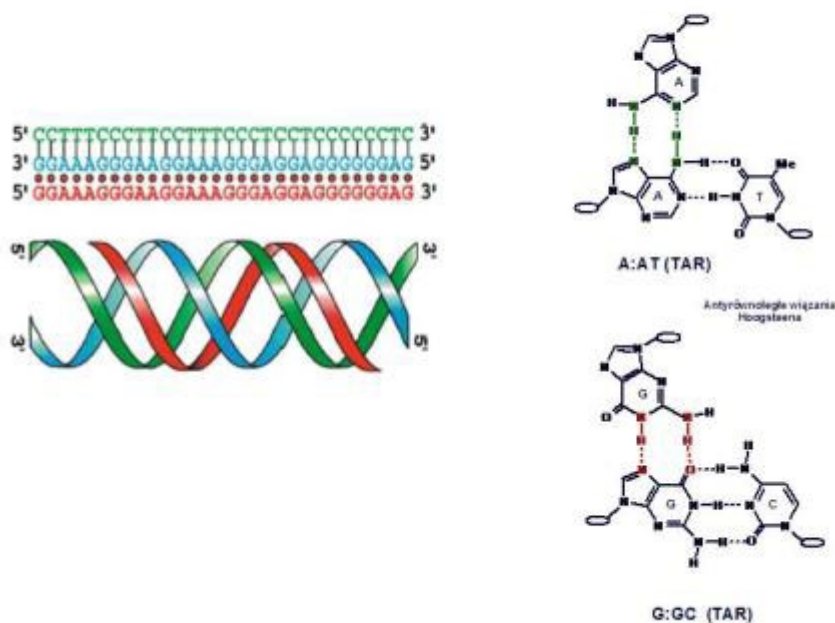
Utworzenie wiązań wodorowych *typu Hoogsteena* z 2'-deoksycytydyną, zaangażowaną w wiązania wodorowe Watsona-Cricka wymaga uprotonowania azotu N<sup>3</sup> cytozyny trzeciej nici i zachodzi wyłącznie w środowisku kwaśnym (pH < 4.5).

*Trypleks antyrównoległy* powstaje, gdy do dupletu asocjuje za pomocą wiązań wodorowymi *typu odwrotnych wiązań Hoogsteena* (ang. *reverse Hoogsteen hydrogen bonds*) nić purynowa, która jest związana z dupleksem

Rysunek 7 przedstawia strukturę *trypleksu antyrównoległego*. Nić polipirymidynowa (zielona) jest komplementarna do nici polipurynowej (niebieska) i wiąże się z nią wiązaniami *typu Watsona - Cricka*. Trzecia nić polipurynowa (czerwona), ułożona jest *antyrownolegle* do nici polipurynowej dwuniciowego DNA i znajduje się w dużym rowku podwójnej helisy.

Struktury trypleksowe są stabilizowane obecnością jonów metali: Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, oraz poliamin (*spermina*, *spermidyna*, *putrescyna*), neutralizujących ujemny ładunek grup fosforanowych. *Trypleks in vitro* jest stabilny przy 5-10 mM stężeniu jonów Mg<sup>2+</sup>, podczas gdy w warunkach *in vivo* konieczne stężenie wynosi prawdopodobnie mniej niż 1 mM. *Tworzenie trwałego trypleksu wymaga pełnej komplementarności zasad we wszystkich trzech łańcuchach*, a pojedyncze niesparowane zasady powodują znaczącą destabilizację struktury.

#### Trypleks antyrównoległy i stabilizujące go odwrotne wiązania Hoogsteena



Rysunek 7. Trypleks antyrównoległy i stabilizujące go odwrotne wiązania *Hoogsteena*; struktury kanoniczne trypletów antyrównoległych A:AT i G:GC

Konieczność protonowania N<sup>3</sup> cytozyny w trzecim łańcuchu trypleksu równoległego stanowi ograniczenie występowania trypleksów równoległych w warunkach fizjologicznych przy pH neutralnym. Czynniki stabilizującymi są min., naturalnie występująca 5-metylocytozyna (m<sup>5</sup>C) oraz wzrost ujemnej gęstości *superhelikalnej*.

Identyfikacja szeregu białek oddziałujących selektywnie się z fragmentami trypleksowymi DNA stanowi kolejny dowód na biologiczne znaczenie występowania tych struktur *in vivo*. Istotne w tym kontekście wydaje się wyjaśnienie znaczenia struktur trypleksowych w *regulowaniu*

procesów transkrypcji.

- Struktury trójniciowe mogą się tworzyć również przejściowo w procesie homologicznej rekombinacji.
- Udział trójniciowego \*H-DNA tworzącego się z polimorficznych homopurynowo - homopirymidynowych sekwencji niezbędnych do replikacji genomu wirusowego *Epsteina - Barra*.
- Istnieje szereg pośrednich dowodów na występowanie podobnych struktur między innymi w genomowym DNA ludzkim, w którym występują trakty homopirymidynowo - homopurynowe (Pyr – Pur), stanowiące ponad 1% całej puli DNA .

Tworzenie struktur trypleksowych in vivo nie jest uwarunkowane obecnością specyficznych białek, ale istnieniem odpowiednio długich traktów purynowo-pirymidynowych

DNA w organizmach eukariotycznych występuje w postaci superhelikalnej, ściśle upakowane w nukleosomach i jest związane z białkami histonowymi, utrudniającymi tworzenie stabilnych struktur wyższego rzędu, w tym trypleksów .

Kompleksy DNA-białka są strukturami dynamicznymi, dzięki czemu możliwe jest rozpoznanie helikalnego DNA przez specyficzne sekwencje wiążące białka a także przypuszczalnie przez fragmenty homopurynowe lub homopirymidynowe, prowadzące do przejściowego utworzenia struktur trójniciowych.

Wiadomo obecnie, że znacząca część sekwencji pirymidynowo - purynowych, zdolnych potencjalnie do tworzenia struktur trypleksowych (H-DNA) w genomie organizmów eukariotycznych jest zlokalizowana w regionach 5' genów globulin  $\beta$  i  $\gamma$ , genu receptora interleukiny-2 oraz genu *c-myc*.

Ponadto struktury trypleksowe odgrywają także znaczącą rolę w organizowaniu się chromosomów.

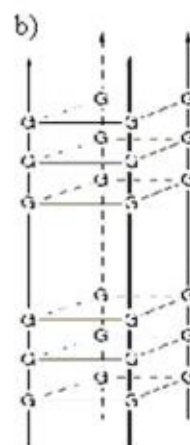
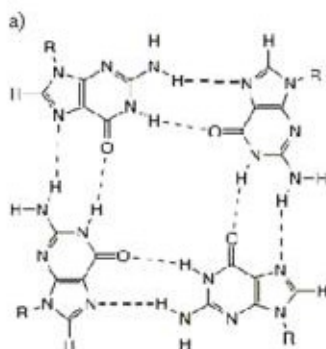
### Struktury czteroniciowe - Tetrapleksy

Bogate w reszty guaninowe sekwencje DNA mogą tworzyć trwałe struktury, będące rezultatem oddziaływań czterech reszt guaninowych, tworzących tzw. *tetradę G* (G-tetrapleks) w fizjologicznych warunkach stężenia jednowartościowych kationów sodu lub potasu.

#### Tetrapleksy

Odgrywają istotną rolę w szeregu procesach biologicznych

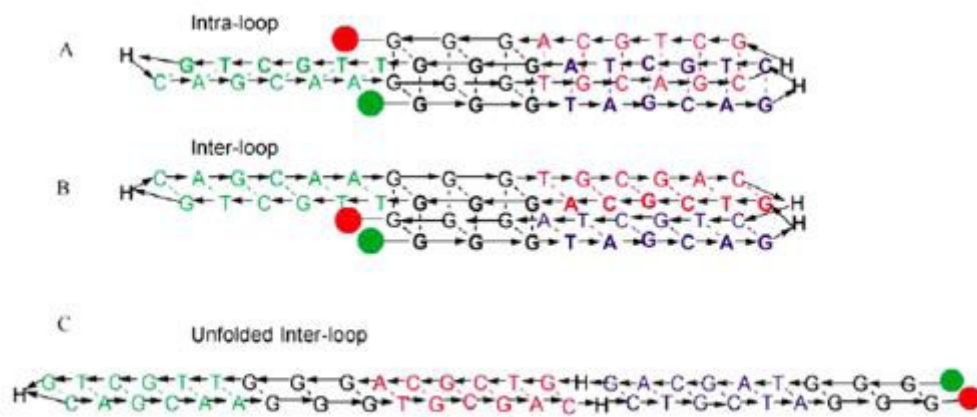
- ❖ Replikacja
- ❖ Transkrypcja i rekombinacja
- ❖ Telomery i ich funkcja ochronna w chromosomach



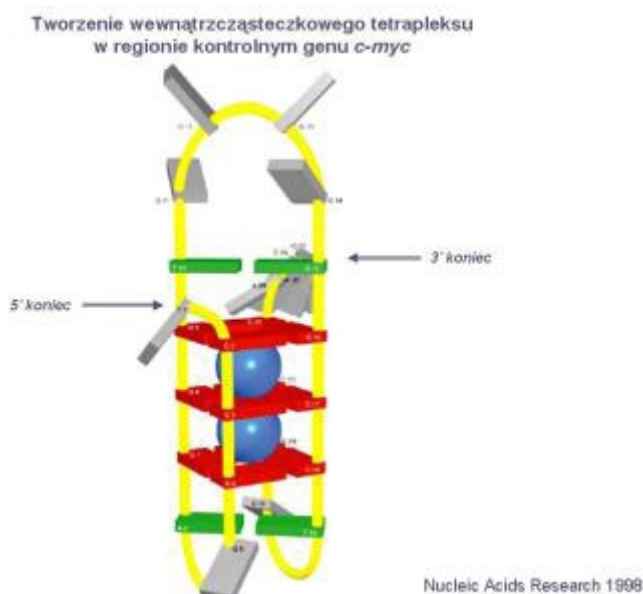
Rysunek 8. Schemat wiązań wodorowych stabilizujących tetradę G (a) Cztery reszty guaninowe ułożone są w jednej płaszczyźnie. Przyległe guaniny połączone są wiązaniami Watsona- Cricka i Hoogsteena a grupy karbonylowe skierowane są do środka tetrazy (b) układ G-tetrazy tworzącej tetrapleks równoległy (cztery łańcuchy DNA)



Szczególnie interesująca jest struktura oraz funkcje *sekwencji telomerowych* znajdującym się na końcach liniowego chromosomalnego DNA. Tworzące najprawdopodobniej *tetrapleksowe struktury sekwencje telomerowe* odpowiedzialne są za ochronę końców chromosomów przed uszkodzeniami genów i nieprawidłową rekombinacją, uczestniczą w kontroli ekspresji genów i replikacji homologicznej i innych procesach



Rysunek 9. Tworzenie wewnątrzcząsteczkowej struktury tetrapleksowej w wyniku oddziaływań różnych fragmentów dwuniciowego DNA bogatych w zasady purynowe.

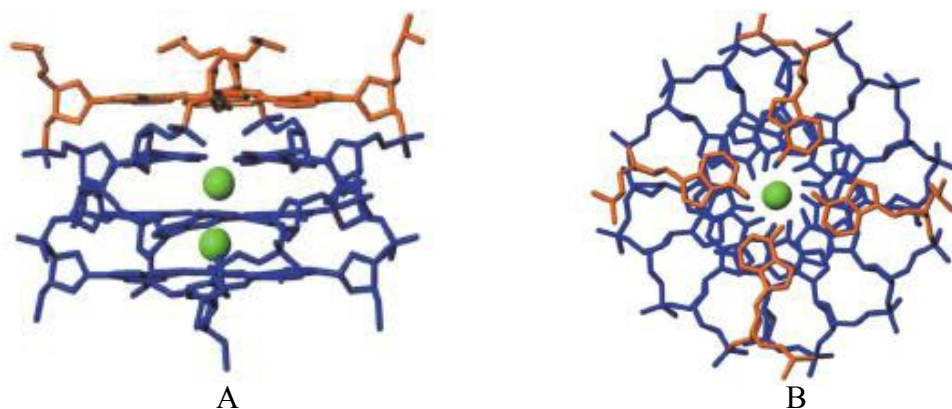


Rysunek 10. Struktura tetrapleksowa w regionie kontrolnym c-myc

Podstawową jednostką tej struktury jest *tetrada* - G, którą tworzą cztery pierścienie guanin (lub ogólniej, puryn) ułożonych w jednej płaszczyźnie i połączonych wiązaniami wodorowymi (Rys.8). Tleny grup karbonylowych O<sup>6</sup> ułożone są w jednej płaszczyźnie w kierunku centrum tetrady i w obecności kationów sodu lub potasu (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) dodatkowo stabilizują całą strukturę *in vitro*.

Ludzka sekwencja telomerowa d(TTAGGGT)<sub>4</sub> tworzy intramolekularne struktury tetrapleksowe w roztworach zawierających kationy sodowe w stężeniach zbliżonych do fizjologicznych. Stabilizująca rola kationu polegała na utworzeniu wiązań (typu wiązań wodorowych) z ułożonymi w jednej płaszczyźnie grupami O<sup>6</sup> guanin.

Wykazano, że szereg białek (np. RAP1, białko represorowo/aktywatorowe z drożdży) o wysokim powinowactwie do fragmentów telomerycznych DNA wykazuje również powinowactwo do struktur tetrapleksowych a nawet ułatwia tworzenie takich struktur *in vivo*, regulując jednocześnie *aktywność telomerazy* i wskazując na potencjalne znaczenie terapeutyczne tego procesu w terapii przeciwnowotworowej. W ostatnich latach zidentyfikowano szereg helikaz odpowiedzialnych za rozplatanie G-tetrapleksów, min. w *Saccharomyces cerevisiae* (helikaza Sgs1) czy *helikaza* związana z *syndromem Wernera*, odpowiedzialna za rozplatanie powtarzających się sekwencji d(CGG)<sub>n</sub>



Rysunek 11. Struktura tetrapleksu d(TTAGGGT)4 utworzonego z równoległych nici DNA zawierających ludzkie sekwencje telomerowe, uzyskana na podstawie NMR oraz symulacji dynamiki molekularnej; (A) struktura rdzenia AGGG wraz z lokalizacją jonów potasu pomiędzy płaszczyznami tetrad (B) kanał potasowy oraz widoczny skręt heliakalny struktury

W przypadku nici wyłącznie antyrównoległych, ułożonych na przemian jak na Rys.12B, powstają dwie szerokie i dwie wąskie bruzdy. Takie zróżnicowanie kształtu i rozmiaru bruzd powoduje różnice w trwałości różnych typów tetrapleksów, różnice w oddziaływaniu z innymi ligandami, w tym odmienny wzór hydratacji.

Z obliczeń *ab initio* wynika, że trakty 2'-deoksyguanozynowe chętniej tworzą struktury tetrapleksowe, w których wszystkie 2'-deoksyguanozyny przyjmują konformację *anty*, podczas gdy naprzemienny układ nukleozydów typu *anty/syn* występuje jedynie w tetrapleksach antyrównoległych. Wiele struktur zawierających wyłącznie konformację *anty* lub *syn* zostało scharakteryzowanych jako struktury z regularną konformacją naprzemienną *anty/syn*.

*Tworzenie struktur wieloniciowych in vivo*, jest procesem złożonym, uwarunkowanym

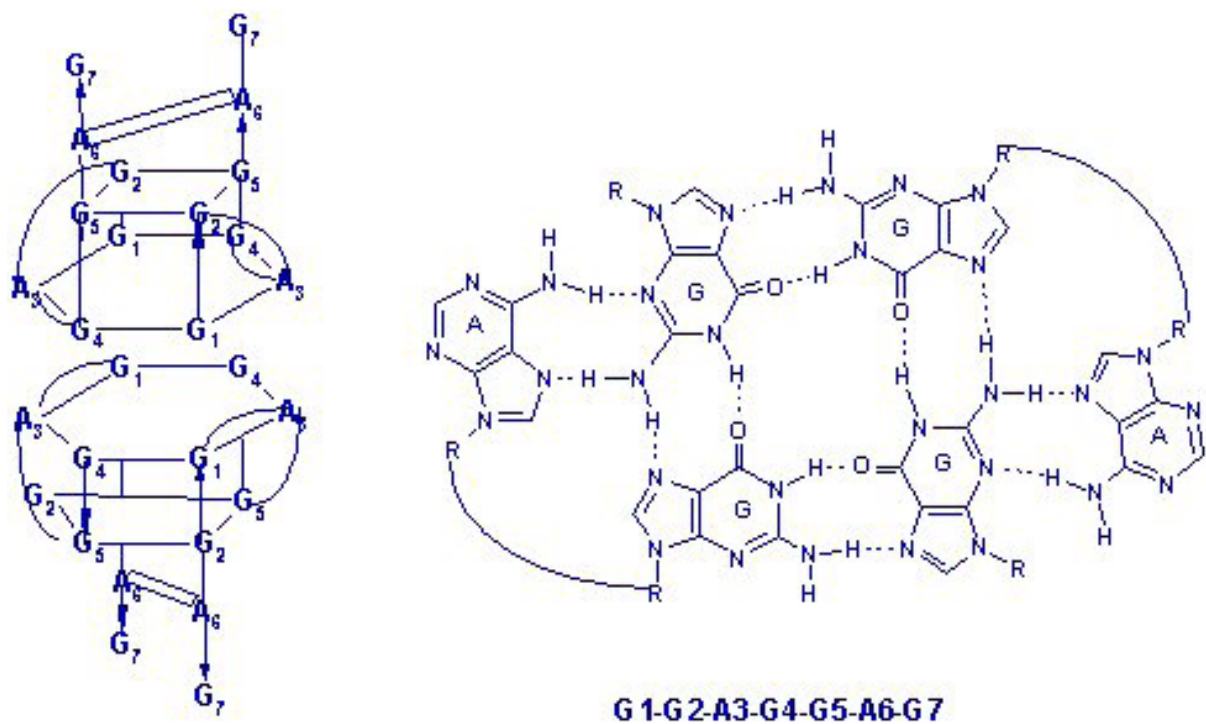
- superhelikalną strukturą chromosomalnego DNA
- oddziaływaniami DNA z białkami (np. strukturalne białka histonowe, czynniki transkrypcyjne oraz inne białka enzymatyczne i regulatorowe). Scharakteryzowano szereg białek, które oddziałują specyficznie z fragmentami DNA zdolnymi do wytworzenia struktur tetrapleksowych. Białka takie np. bakteryjne z *Tetrahymena thermophila* lub z orzęska *Oxythicha*, oprócz funkcji wiązania do G-tetrapleksu, są czynnikami ułatwiającymi tworzenie tych struktur.

Trakty guaninowe występują nie tylko w sekwencjach telomerycznych. Zidentyfikowano je również w regionach kodujących geny supresorowe, zdolne zapobiegać transformacji nowotworowej komórek glejaka (retinoblastoma) oraz kodujących insulinę ludzką

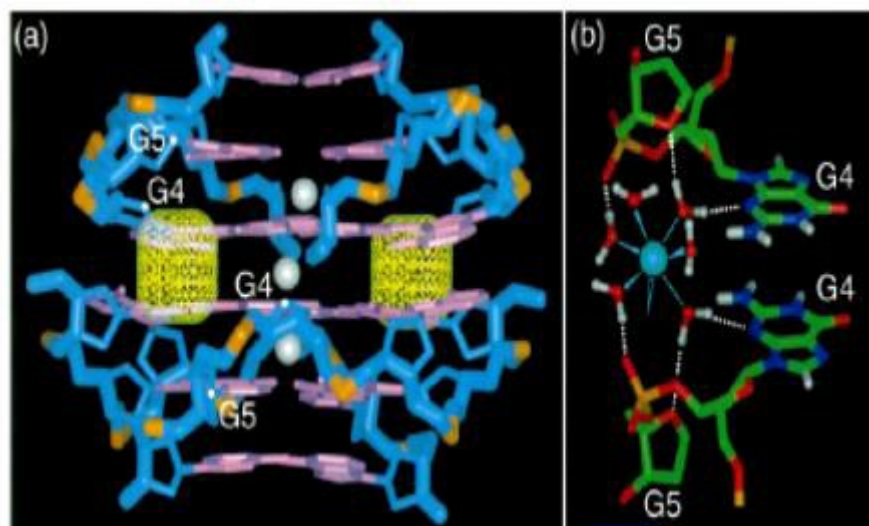
Nadal jednak stosunkowo niewiele wiadomo na temat molekularnych aspektów rozpoznawania i degradacji enzymatycznej różnych struktur tetrapleksowych DNA i funkcji biologicznych tych struktur.

### Inne struktury wieloniciowe

W dalszym ciągu opisywane są nowe motywy strukturalne, np. motyw *heksady*, który tworzą cztery guaniny oraz dwie adeniny, ułożone w jednej płaszczyźnie i powiązane za pomocą dodatkowych wiązań wodorowych (Rys.14)



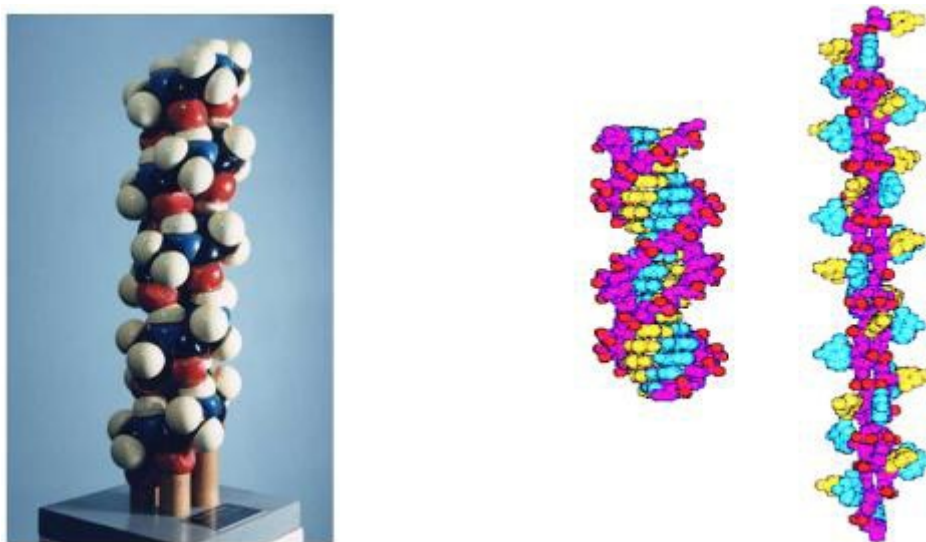
Rysunek 12. Schemat heksady, której rdzeń stanowi tetra-da-G połączona położonymi mostkowo dwoma resztami adeninowymi



Rysunek 13. Znaczenie kationów metali w stabilizacji struktur wyższego rzędu; motyw d(G-G-A-G-G-A-G) heksady; na modelu zaznaczone jony potasu oraz cząsteczki wody.

*Motyw heksady jest trwały*, czyli utworzenie takiej struktury może stanowić interesującą drogę do inhibicji aktywności telomerazy. Wskazuje to na potencjalne możliwości wykorzystania różnych ligandów (w tym nukleotydów) oddziałujących z fragmentami chromosomów o sekwencjach telomerycznych, zdolnymi do wbudowania się pomiędzy płaszczyzny tetrad tetrapleksu jako potencjalnych czynników terapeutycznych.

Jest również dobrym przykładem ścisłego powiązania pomiędzy znajomością struktury i organizacji DNA *in vitro* i *in vivo* a poszukiwaniem nowych terapii przeciwnowotworowym oraz zapobiegających zmianom neurodegeneratywnym związanym ze starzeniem DNA.



Rysunek 14. Model trójniciowy Paulinga (1952) i „Rozciągnięta” podwójna helisa o sekwencji  $(dG)_{18} \cdot (dC)_{18}$  przyjmuje konformację, w której zasady ułożone są na zewnątrz łańcucha i eksponowane do rozpuszczalnika; dla porównania *B-DNA* o tej samej sekwencji.

Elastyczność i zdolność do zmian strukturalnych przy zachowaniu sekwencyjnej integralności DNA odgrywają kluczową rolę dla funkcji biologicznych. Oprócz omówionych struktur, w których tworzenie zaangażowane jest szereg łańcuchów, helikalny i superhelikalny DNA ulega procesom zginania, łamania i rozciągania. Skrajnym przykładem możliwości adaptacyjnych DNA jest postać rozciągniętej pod wpływem sił zewnętrznych nici DNA o sekwencji  $(dG)_{18} \cdot (dC)_{18}$ . W przypadku P-DNA (nazwa pochodzi od nazwiska L. Paulinga, który w 1953 roku zaproponował model helisy, w której zasady były również ułożone na zewnątrz helisy) rozciąganie podwójnej helisy wzdłuż jej osi doprowadziło do całkowitej zmiany ułożenia łańcuchów względem siebie, przy zachowaniu kanonicznych reguł komplementarności (Rys.15 B). Pozostaje otwarte pytanie o możliwość wystąpienia P-DNA *in vivo* oraz o czynniki, które mogłyby stabilizować taką strukturę.

#### Literatura

- Bukowiecka-Matusiak M, Woźniak L.A (2006) Struktura DNA od A do Z - biologiczne implikacje różnorodności strukturalnej DNA. *Postępy Biochemii* 52, 3, s. 229-238;
- Watson JD, Crick FH (1953) A structure for deoxyribose nucleic acids. *Nature*, 171: 737-738
- International Human Genome Sequencing Consortium (2002). *Nature* 409: 860
- Neidle S ed. (1999) Oxford Handbook Nucleic Acid Structure. Oxford Science Publication, Oxford University Press, New York
- Saenger W (1984) Principles of Nucleic Acids Structure. Springer-Verlag, New York
- Bates AD, Maxwell (1999) A DNA topology. IRL Press Oxford UK
- Kuan JY, Glazer PM (2004) Targeted gene modification using triplex-forming oligonucleotides. *Methods Molecular Biology* 262: 173-194
- Besch R, Giovannangeli C, Degitz K. (2004) Triplex-forming oligonucleotides - Sequence-specific DNA ligands as tools for gene inhibition and for modulation of DNA-associated functions. *Current Drug Targets* 5: 691-703
- Zakian VA (1995) Telomeres: Beginning to understand the end. *Science* 270: 1601-1607
- Hahn WC (2005) Telomere and Telomerase Dynamics in Human Cells. *Current Molecular Medicine* 5: 227-231