

ЛЕКЦИЯ 2.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ и КЛЕТОЧНЫЙ УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИЗНИ. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ и его ХАРАКТЕРИСТИКИ. РЕПЛИКАЦИЯ ДНК. СОХРАННОСТЬ БИОИНФОРМАЦИИ. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОШИБОК и РЕПАРАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ в МОЛЕКУЛАХ ДНК.

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- 1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ и КЛЕТОЧНЫЙ УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИЗНИ;**
- 2. ДНК как ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ: СООТВЕТСТВИЕ СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БИОЛОГИЧЕСКИМ ФУНКЦИЯМ;**
- 3. ХИМИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ДНК, НУКЛЕОТИДЫ и АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ, ПЕРВИЧНАЯ (МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ) и ВТОРИЧНАЯ (НАДМОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ) СТРУКТУРА БИОПОЛИМЕРА;**
- 4. РЕПЛИКАЦИЯ ДНК как МАТРИЧНЫЙ ПРОЦЕСС: ИНИЦИАЦИЯ, ЭЛОНГАЦИЯ, ТЕРМИНАЦИЯ. РЕПЛИКАЦИЯ ДНК ПРОКАРИОТ и МИТОХОНДРИЙ. РЕПЛИКАЦИЯ КОНЦЕВЫХ УЧАСТКОВ МОЛЕКУЛ ДНК (теломеры);**
- 5. РЕДАКТИРОВАНИЕ ДНК-ТЕКСТОВ, КОРРЕКЦИЯ ОШИБОК и РЕПАРАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ в МОЛЕКУЛАХ ДНК.**

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ ЖИЗНИ:

ЭЛЕМЕНТАРНАЯ СТРУКТУРА – ГЕН,

ЭЛЕМЕНТАРНОЕ ЯВЛЕНИЕ – КОНВАРИАНТНАЯ РЕПЛИКАЦИЯ ДНК.

НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

1. ПУТЕМ РЕПЛИКАЦИИ ДНК ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ

КОПИРОВАНИЕ (ТИРАЖИРОВАНИЕ)

ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ, ЧТО

ЯВЛЯЕТСЯ НЕОБХОДИМЫМ УСЛОВИЕМ

ПЕРЕДАЧИ КАЧЕСТВЕННО И

КОЛИЧЕСТВЕННО ПОЛНОЦЕННОЙ

ВИДОСПЕЦИФИЧНОЙ БИОИНФОРМАЦИИ В

РЯДУ ПОКОЛЕНИЙ КЛЕТОК И ОРГАНИЗМОВ;

2. ПОЯВИВШАЯСЯ ВСЛЕДСТВИЕ ГЕННЫХ МУТАЦИЙ НОВАЯ БИОИНФОРМАЦИЯ

СОХРАНЯЕТСЯ В ГЕНО(АЛЛЕЛО)ФОНДАХ ПОПУЛЯЦИЙ ПОТОМКОВ

(преадаптация / генетический груз).

Таким образом, на рассматриваемом уровне обеспечиваются такие

свойства жизни, необходимые для эволюции, как наследственность и

мутационная изменчивость; создается резерв наследственной

(неопределенной) изменчивости. Вклад в здоровье / нездоровье

людей – получение с гаметами родителей полноценной

биоинформации – здоровье, многие генные мутации

вредны для жизнедеятельности и онтогенеза, отличаются

летальным или полублетальным эффектом. Но см. диплоидность

эукариотических клеток и организмов.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ

1. ПРОИСХОДЯТ ГЕННЫЕ МУ-

ТАЦИИ; т.к. эти мутации

приводят к изменению

(появлению новой)

биоинформации их

называют

истинными.

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ ПОТОК БИОИНФОРМАЦИИ: ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ -

1. **КЛЕТОЧНОЕ ЯДРО (ДНК ХРОМОСОМ; ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ - РЕПЛИКАЦИЯ и ТРАНСКРИПЦИЯ, МУТАГЕНЕЗ и РЕКОМБИНАЦИЯ, МАКРОМОЛЕКУЛЯРНОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ и РЕПАРАЦИЯ);**
2. **ЯДРО и ЦИТОПЛАЗМА КЛЕТКИ (ИНФОРМАЦИОННАЯ или МАТРИЧНАЯ и другие ВИДЫ РНК, НЕПОСРЕДСТВЕННО УЧАСТВУЮЩИЕ в БИОСИНТЕЗЕ БЕЛКОВ; ОСНОВНЫЕ ПРОЦЕССЫ – ПОСТТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ РНК-ТРАНСКРИПТОВ: ПРОЦЕССИНГ и СПЛАЙСИНГ; ТРАНСПОРТ и(м)РНК из ЯДРА в ЦИТОПЛАЗМУ; СИНТЕЗ ПРОСТЫХ БЕЛКОВ - ПОЛИПЕПТИДОВ на РИБОСОМАХ в ЦИТОПЛАЗМЕ – ПРОЦЕСС ТРАНСЛЯЦИИ; ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ БЕЛКОВ – ДОСТАВКА к МЕСТУ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ, ПРИОБРЕТЕНИЕ БЕЛКАМИ ТРЕТИЧНОЙ - ФОЛДИНГ и ЧЕТВЕРТИЧНОЙ - МУЛЬТИБЕЛКОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ – СТРУКТУРЫ; "ВЫБРАКОВКА" ДЕФЕКТНЫХ иРНК и БЕЛКОВ);**
3. **ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗРЕЛЫЕ БЕЛКИ, ВЫПОЛНЯЮЩИЕ КАТАЛИТИЧЕСКУЮ, СТРОИТЕЛЬНУЮ, ТРАНСПОРТНУЮ, РЕГУЛЯТОРНУЮ и др. ФУНКЦИИ;**
4. **СОСТОЯНИЕ и ФУНКЦИИ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР и КЛЕТОК.**

ДНК как ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ (материал наследственности и изменчивости) ЗЕМНОЙ ЖИЗНИ: СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАТЬ в качестве БИОИНФОРМАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА –

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

- 1. НАДЕЖНОЕ СОХРАНЕНИЕ БИОИНФОРМАЦИИ;**
- 2. ВОЗМОЖНОСТЬ ЗАПИСАТЬ БОЛЬШОЙ ОБЪЕМ БИОИНФОРМАЦИИ;**
- 3. ПЕРЕДАЧА БИОИНФОРМАЦИИ в РЯДУ КЛЕТОЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ без СУЩЕСТВЕННЫХ ПОТЕРЬ;**

СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- 1. ХИМИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ; БИСПИРАЛЬ-ДУБЛИРОВАНИЕ БИОИНФОРМАЦИИ во ВЗАИМОКОМПЛЕМЕНТАРНЫХ ЦЕПЯХ; ИСПРАВЛЕНИЕ ОШИБОК и РЕПАРАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ;**
- 2. БИОПОЛИМЕР, в СТРУКТУРЕ которого ДОПУСКАЕТСЯ ЛЮБАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ МОНОМЕРОВ (4 нуклеотида);**
- 3. НАДМОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА в виде БИСПИРАЛИ из ВЗАИМОКОМПЛЕМЕНТАРНЫХ ЦЕПЕЙ (МАТРИЧНЫЙ СИНТЕЗ, РЕПЛИКАЦИЯ);**

ДНК как ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ (материал наследственности и изменчивости) ЗЕМНОЙ ЖИЗНИ: СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ФУНКЦИОНИРОВАТЬ в качестве БИОИНФОРМАЦИОННОГО МАТЕРИАЛА (ПРОДОЛЖЕНИЕ 1) –

ФУНКЦИОНАЛЬНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА:

- 4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОИНФОРМАЦИИ для ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ФУНКЦИЙ;**
- 5. РЕГУЛЯЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ функций ДНК;**
- 6. ОПРЕДЕЛЕННЫЙ ОБЪЕМ “ИНФОРМАЦИОННОГО ШУМА” в виде ГЕННЫХ (ИСТИННЫХ) МУТАЦИЙ, ДАЮЩИХ НОВУЮ БИОИНФОРМАЦИЮ.**

СТРУКТУРНО-ХИМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ:

- 4. ТО ЖЕ (МАТРИЧНЫЙ СИНТЕЗ, ТРАНСКРИПЦИЯ);**
- 5. У ЭУКАРИОТ – нуклеогистоновый КОМПЛЕКС с ВОЗМОЖНОСТЬЮ ХИМИЧЕСКИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ГИСТОНОВ с КИСЛЫМИ НЕГИСТОНЫМИ БЕЛКАМИ (транскрипционные факторы), “СПИРАЛИЗАЦИЯ-ДЕСПИ-ДЕСПИРАЛИЗАЦИЯ” БИСПИРАЛИ, ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ МОЛЕКУЛ ДНК (метилирование);**
- 6. ОШИБКИ РЕПЛИКАЦИИ, РЕКОМБИНАЦИИ, РЕПАРАЦИИ; ДЕЙСТВИЕ МУТАГЕНОВ.**

МАКРОМОЛЕКУЛЯРНАЯ и НАДМОЛЕКУЛЯРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ДНК. НУКЛЕОТИДЫ и АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ:

1. ДНК – БИОПОЛИМЕР (МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ);
2. МОНОМЕРЫ, СТРОЯЩИЕ МАКРОМОЛЕКУЛУ ДНК - НУКЛЕОТИДЫ (4);
3. НУКЛЕОТИД СОСТОИТ из АЗОТИСТОГО ОСНОВАНИЯ (4), ПЯТИУГЛЕРОДНОГО САХАРА ДЕЗОКСИРИБОЗЫ и ОСТАТКА ФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ; РАЗНЫЕ НУКЛЕОТИДЫ РАЗЛИЧАЮТСЯ АЗОТИСТЫМИ ОСНОВАНИЯМИ;
4. АЗОТИСТЫЕ ОСНОВАНИЯ: ДВА – это ПУРИНЫ (АДЕНИН и ГУАНИН), а ДВА – это ПИРИМИДИНЫ (ЦИТОЗИН и ТИМИН);
5. В МАКРОМОЛЕКУЛЕ ДНК НУКЛЕОТИДЫ СОЕДИНЕНЫ ХИМИЧЕСКОЙ СВЯЗЬЮ между САХАРОМ и ФОСФАТОМ;
6. БИСПИРАЛЬ ДНК (НАДМОЛЕКУЛЯРНЫЙ УРОВЕНЬ)
ВЗАИМОКОМПЛЕМЕНТАРНЫЕ МАКРОМОЛЕКУЛЫ ДНК УДЕРЖИВАЮТСЯ ВОДОРОДНЫМИ СВЯЗЯМИ между ПУРИНАМИ и ПИРИМИДИНАМИ (А-Т и Г-Ц); РАССТОЯНИЯ между ОСНОВАНИЯМИ в ПАРАХ А-Т и Г-Ц РАВНЫ, что ДЕЛАЕТ МАКРОМОЛЕКУЛЫ ДНК в БИСПИРАЛИ АНТИПАРАЛЛЕЛЬНЫМИ; в ПАРЕ А-Т 2 ВОДОРОДНЫХ СВЯЗИ, в ПАРЕ Г-Ц их 3.
7. ДИАМЕТР БИСПИРАЛИ 2нм, РАССТОЯНИЕ в ПАРАХ ОСНОВАНИЙ 0,34нм, ВИТОК БИСПИРАЛИ ВКЛЮЧАЕТ 10 ПАР НУКЛЕОТИДОВ (В-СПИРАЛЬ);
8. НАИБОЛЬШУЮ ДЛИНУ ИМЕЕТ БИСПИРАЛЬ ДНК ХРОМОСОМЫ 1 ЧЕЛОВЕКА (263 млн. п.н.), НАИМЕНЬШУЮ – ХРОМОСОМЫ 21 (50 млн. п.н.).

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ -

- 1. РЕПЛИКАЦИЯ НЕОБХОДИМА** для КОПИРОВАНИЯ (ТИРАЖИРОВАНИЯ) **БИСПИРАЛЕЙ ДНК**; **ОБРАЗУЕМЫЕ КОПИИ (РЕПЛИКИ)** ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ для КЛЕТОК ОРГАНИЗМОВ в РЯДУ ПОКОЛЕНИЙ и СОДЕРЖАТ ВИДОСПЕЦИФИЧНУЮ **БИОИНФОРМАЦИЮ**, используя которую КЛЕТКИ ОРГАНИЗМОВ каждого ОЧЕРЕДНОГО ПОКОЛЕНИЯ ПРОХОДЯТ ОПРЕДЕЛЕННЫЙ (видоспецифичный) ПУТЬ РАЗВИТИЯ и ВОСПРОИЗВОДЯТ ОПРЕДЕЛЕННЫЙ (видоспецифичный) ТИП ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ;
- 2. ПОД ГЕНЕТИЧЕСКИМ КОНТРОЛЕМ НАХОДЯТСЯ ВСЕ СОБЫТИЯ**, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РЕПЛИКАЦИЮ ДНК, в т.ч. ГАРАНТИРУЮЩИЕ ЕЕ ВЫСОКУЮ ТОЧНОСТЬ: ОБРАЗОВАНИЕ НУКЛЕОТИДОВ-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДНК, СБОРКА МОНОМЕРОВ в ПОЛИМЕР, КООРДИНАЦИЯ с ДРУГИМИ КЛЕТОЧНЫМИ СОБЫТИЯМИ, ИСПРАВЛЕНИЕ ОШИБОК РЕПЛИКАЦИИ и РЕПАРАЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК, МЕЖХРОМОСОМНЫЙ ОБМЕН ФРАГМЕНТАМИ ДНК (РЕКОМБИНАЦИЯ), ТРАНСЛОКАЦИЯ УЧАСТКОВ в ПРЕДЕЛАХ МОЛЕКУЛ ДНК ОДНОЙ или РАЗНЫХ ХРОМОСОМ, УКЛАДКА БИСПИРАЛИ в ХРОМАТИН;
- 3. Благодаря ВЗАИМОКОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ** МОЛЕКУЛ БИСПИРАЛИ ДНК СЛУЖИТ **МАТРИЦЕЙ** для СОБСТВЕННОЙ РЕПЛИКАЦИИ, которая ПРОИСХОДИТ **ПОЛУКОНСЕРВАТИВНЫМ СПОСОБОМ**;
- 4. ОБРАЗОВАНИЕ ДОЧЕРНИХ ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫХ ЦЕПЕЙ** на МАТЕРИНСКИХ как на **МАТРИЦАХ ПРОИСХОДИТ** без НАРУШЕНИЯ НУКЛЕОСОМНОЙ СТРУКТУРЫ **МАТЕРИНСКИХ ЦЕПЕЙ**;
- 5. ДОЧЕРНЯЯ ПОЛИНУКЛЕОТИДНАЯ ЦЕПЬ** СРАЗУ ВСЛЕД ЗА ОБРАЗОВАНИЕМ **ПРИОБРЕТАЕТ** НУКЛЕОСОМНУЮ СТРУКТУРУ.

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ (продолжение 1) –

6. НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ ДНК ОБРАЗУЮТСЯ ПУТЕМ ПРИСОЕДИНЕНИЯ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДТРИФОСФАТОВ к СВОБОДНОМУ 3'-гидроксильному КОНЦУ уже СТРОЯЩЕЙСЯ МОЛЕКУЛЫ; т.о. ИХ СИНТЕЗ ИДЕТ в НАПРАВЛЕНИИ 5'→3' вдоль МАТРИЧНОЙ МОЛЕКУЛЫ, ОРИЕНТИРОВАННОЙ в ПРОТИВОПОЛОЖНОМ, 3'→5' НАПРАВЛЕНИИ; СИНТЕЗ ОДНОЙ МОЛЕКУЛЫ или ЦЕПИ БИСПИРАЛИ (ЛИДИРУЮЩАЯ) ИДЕТ НЕПРЕРЫВНО, а ВТОРОЙ (ОТСТАЮЩАЯ) – ИМПУЛЬСАМИ (полунепрерывный механизм); для ОБРАЗОВАНИЯ ЛИДИРУЮЩЕЙ ЦЕПИ ДОСТАТОЧНО ОДНОГО АКТА ИНИЦИАЦИИ, для ОБРАЗОВАНИЯ ОТСТАЮЩЕЙ ЦЕПИ – НЕСКОЛЬКИХ;

7. ИНИЦИАЦИЯ СИНТЕЗА НОВЫХ МОЛЕКУЛ ДНК (РЕПЛИКОНАМИ ЛИДИРУЮЩЕЙ или ФРАГМЕНТАМИ ОКАЗАКИ ОТСТАЮЩЕЙ) ТРЕБУЕТ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РНК-ЗАТРАВКИ (ПРАЙМЕР), ПРЕДОСТАВЛЯЮЩЕЙ СВОБОДНЫЙ 3'-гидроксильный КОНЕЦ, что видимо ОТРАЖАЕТ ХОД ЭВОЛЮЦИИ ЗЕМНОЙ ЖИЗНИ;

8. В ТОЧКАХ ИНИЦИАЦИИ РЕПЛИКАЦИИ ВОДОРОДНЫЕ СВЯЗИ между МОЛЕКУЛАМИ ДНК БИСПИРАЛИ РАЗРЫВАЮТСЯ, а сами МОЛЕКУЛЫ РАСПЛЕТАЮТСЯ и УДЕРЖИВАЮТСЯ в таком положении БЕЛКАМИ;

9. СКОРОСТЬ РЕПЛИКАЦИИ у ЭУКАРИОТ 10-100 п.н. в секунду; СЖАТЫЕ СРОКИ РЕПЛИКАЦИИ ДОСТИГАЮТСЯ БОЛЬШИМ ЧИСЛОМ ТОЧЕК ИНИЦИАЦИИ;

10. ДОЧЕРНИЕ БИСПИРАЛИ ОБРАЗОВАНЫ ОДНОЙ МАТЕРИНСКОЙ и ОДНОЙ НОВОЙ МАКРОМОЛЕКУЛАМИ (ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫМИ ЦЕПЯМИ) ДНК.

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ (продолжение 2) –

11. РЕПЛИКАЦИЯ ЛИДИРУЮЩЕЙ МОЛЕКУЛЫ РЕПЛИКОНАМИ, а ЗАПАЗДЫВАЮЩЕЙ МОЛЕКУЛЫ ФРАГМЕНТАМИ ОКАЗАКИ ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ТЕМ, что 2 МОЛЕКУЛЫ БИСПИРАЛИ АНТИПАРАЛЛЕЛЬНЫ, а ДНК-ПОЛИМЕРАЗА СПОСОБНА ПРИСОЕДИНЯТЬ к РАСТУЩЕЙ ЦЕПИ ДНК ОЧЕРЕДНОЙ НУКЛЕОТИД только на 3' КОНЦЕ, т.е. СТРОИТЬ ДОЧЕРНЮЮ ЦЕПЬ в НАПРАВЛЕНИИ 5' → 3';

12. РАЗМЕР РЕПЛИКОНА ЭУКАРИОТ порядка 1 600 000 п.н., а **ФРАГМЕНТА ОКАЗАКИ у ЭУКАРИОТ – 100-200 п.н.**; в ДНК ХРОМОСОМ СОМАТИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ ЧЕЛОВЕКА порядка 50 000 РЕПЛИКОНОВ; ОДНОВРЕМЕННО РЕПЛИЦИРУЕТСЯ ДНК 10-100 РЕПЛИКОНОВ; РАЗНЫЕ УЧАСТКИ ДНК РЕПЛИЦИРУЮТСЯ в РАЗНОЕ ВРЕМЯ: РЕПЛИКАЦИЯ ГЕТЕРОХРОМАТИНОВЫХ УЧАСТКОВ ОБЫЧНО ОТНЕСЕНА на КОНЕЦ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПЕРИОДА , тогда как УДВОЕНИЕ ДНК ЦЕНТРОМЕРНЫХ УЧАСТКОВ (тоже гетерохроматиновых) ХРОМОСОМ ПРОИСХОДИТ даже не в ПЕРИОДЕ S ИНТЕРФАЗЫ, а в НАЧАЛЕ АНАФАЗЫ МИТОЗА;

13. РЕПЛИКАЦИЯ ДНК – ПРОЦЕСС СИММЕТРИЧНЫЙ, т.к. ОБЕ МАКРОМОЛЕКУЛЫ (ЦЕПИ) БИСПИРАЛИ ЯВЛЯЮТСЯ МАТРИЦАМИ;

14. У ЭУКАРИОТ ВРЕМЯ РЕПЛИКАЦИИ СОСТАВЛЯЕТ, в среднем, 7-12 часов в УСЛОВИЯХ *In Vivo* и 6-8 часов в УСЛОВИЯХ *In Vitro*; СКОРОСТЬ РЕПЛИКАЦИИ РЕГУЛИРУЕТСЯ ИЗМЕНЕНИЕМ ЧИСЛА ТОЧЕК ЕЕ ИНИЦИАЦИИ (ЧИСЛОМ АКТИВИРУЕМЫХ РЕПЛИКОНОВ); ЭТО ЧИСЛО ВАРЬИРУЕТ в зависимости от СТАДИИ ОНТОГЕНЕЗА , ТИПА КЛЕТОК и СТАДИИ ГИСТОГЕНЕЗА, УСЛОВИЙ СУЩЕСТВОВАНИЯ КЛЕТОК; к примеру, в СПЕРМАТОГОНИЯХ ЧЕЛОВЕКА ПРИХОДИТСЯ на ХРОМОСОМУ в среднем 40 ТОЧЕК ИНИЦИАЦИИ, а в СПЕРМАТОЦИТАХ – 5-6 ТАКИХ ТОЧЕК (длительность ПЕРИОДА S, соответственно, 15 и 100 ЧАСОВ).

КАК МАТРИЧНЫЙ ПРОЦЕСС РЕПЛИКАЦИЯ ВКЛЮЧАЕТ ФАЗЫ:

1. **ИНИЦИАЦИИ** или **НАЧАЛА**,
2. **ЭЛОНГАЦИИ** или **НАРАЩИВАНИЯ (ПРИРАЩЕНИЯ, УДЛИННЕНИЯ) СТРОЯЩЕЙСЯ ДОЧЕРНЕЙ МАКРОМОЛЕКУЛЫ (ЦЕПИ) ДНК**,
3. **ТЕРМИНАЦИИ** или **ЗАВЕРШЕНИЯ**.

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК: ФАЗА ИНИЦИАЦИИ -

1. В ПЕРИОДЕ G1 КЛЕТЧНОГО ЦИКЛА ОБРАЗУЕТСЯ ПРЕРЕПЛИКАТИВНЫЙ КОМПЛЕКС из 15-20 РАЗНЫХ БЕЛКОВ. Среди них – ИНИЦИИРУЮЩИЕ или “УЗНАЮЩИЕ” БЕЛКИ, НАХОДЯЩИЕ ТОЧКИ ИНИЦИАЦИИ (НАЧАЛА), и ДЕСТАБИЛИЗИРУЮЩИЕ БЕЛКИ, КОТОРЫЕ “РАСТЯГИВАЮТ” ЦЕПИ-МАТРИЦЫ БИСПИРАЛИ, ДЕЛАЯ ИХ ДОСТУПНЫМИ ДЛЯ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ НУКЛЕОТИДОВ. УЧАСТОК БИСПИРАЛИ ДНК С ОТКРЫВШИМИСЯ ДЛЯ РЕПЛИКАЦИИ ЦЕПЯМИ-МАТРИЦАМИ – “РЕПЛИКАТИВНЫЙ ГЛАЗ”;

2. Для того, чтобы РЕПЛИКАЦИЯ НАЧАЛАСЬ (ПЕРЕХОД В ПЕРИОД S КЛЕТЧНОГО ЦИКЛА) ПРЕРЕПЛИКАТИВНЫЙ КОМПЛЕКС ПРЕОБРАЗУЕТСЯ В РЕПЛИКАТИВНЫЙ КОМПЛЕКС (ЗАМЕНА НЕКОТОРЫХ БЕЛКОВ) и в ТОЧКАХ *ORI* ОБРАЗУЮТСЯ “РЕПЛИКАТИВНЫЕ ВИЛКИ”, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ РЕПЛИКАЦИЮ В ДВУХ ВЗАИМОПРОТИВОПОЛОЖНЫХ НАПРАВЛЕНИЯХ. РК ОБЕСПЕЧИВАЕТ СВЯЗЬ НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ РЕПЛИКАЦИИ БЕЛКОВ (В Т.Ч. ФЕРМЕНТОВ) С ТОЧКАМИ *ORI*, РАСКРУЧИВАНИЕ ИЛИ МЕСТНУЮ ДЕНАТУРАЦИЮ БИСПИРАЛИ ДНК (ФЕРМЕНТ ГЕЛИКАЗА+ДЕСТАБИЛИЗИРУЮЩИЙ БЕЛОК), СОБСТВЕННО РЕПЛИКАЦИЮ (ФЕРМЕНТ ДНК-ПОЛИМЕРАЗА);

3. Чтобы ИЗБЕЖАТЬ ПРИ МЕСТНОМ РАСКРУЧИВАНИИ БИСПИРАЛИ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРЕД “РЕПЛИКАТИВНОЙ ВИЛКОЙ” СУПЕРВИТКОВ, ЧТО ПРЕПЯТСТВОВАЛО БЫ ПОСТУПАТЕЛЬНОМУ ДВИЖЕНИЮ “ВИЛКИ”, ФЕРМЕНТЫ ТОПОИЗОМЕРАЗЫ I И II РАЗРЫВАЮТ ОДНУ ИЛИ ОБЕ ЦЕПИ, ЧЕМ СОЗДАЮТСЯ УСЛОВИЯ ДЛЯ ЛОКАЛЬНЫХ ВРАЩЕНИЙ ФРАГМЕНТОВ МОЛЕКУЛ ДНК - СУПЕРВИТКИ НЕ ОБРАЗУЮТСЯ;

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК: ФАЗА ИНИЦИАЦИИ

(ПРОДОЛЖЕНИЕ 1) -

4. ГЛАВНЫЕ ФЕРМЕНТЫ РЕПЛИКАЦИИ **ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ** не МОГУТ САМОСТОЯТЕЛЬНО НАЧАТЬ СИНТЕЗ ПОЛИНУКЛЕОТИДА путем СОЕДИНЕНИЯ ДВУХ ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДТРИФОСФАТОВ; ОНИ КАТАЛИЗИРУЮТ ТОЛЬКО ПРИСОЕДИНЕНИЕ с ОБРАЗОВАНИЕМ **ФОСФОДИЭФИРНОЙ СВЯЗИ** ТРИФОСФОНУКЛЕОТИДОВ-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ к уже ИМЕЮЩЕМУСЯ ФРАГМЕНТУ ПОЛИ(ОЛИГО)НУКЛЕОТИДА, причем исключительно при НАЛИЧИИ **СВОБОДНОГО 3'-ОН КОНЦА** (НАПРАВЛЕНИЕ РОСТА ПОЛИНУКЛЕОТИДА $5' \rightarrow 3'$);
5. В связи с отмеченным (см. п.4) РЕПЛИКАЦИЯ ДНК НЕ МОЖЕТ НАЧАТЬСЯ, если НЕ БУДЕТ ОБРАЗОВАН КОРОТКИЙ (10-30 нуклеотидов) ФРАГМЕНТ **РНК-ЗАТРАВКИ (ПРАЙМЕР)** со **СВОБОДНЫМ 3'-ОН КОНЦОМ**;
6. Таким образом (см. п.5) НАЧИНАЕТ ПРОЦЕСС РЕПЛИКАЦИИ ДНК ФЕРМЕНТНЫЙ КОМПЛЕКС **α (альфа)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА – ПРАЙМАЗА**; в этом комплексе ПРАЙМАЗА ФУНКЦИОНИРУЕТ как **РНК-ПОЛИМЕРАЗА**, т.е. ОБЕСПЕЧИВАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ РНК-ПРАЙМЕРА, СПАРЕННОГО с ДНК;
7. В ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ, кроме **α (альфа) ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ**, ФУНКЦИОНИРУЮТ также **δ (дельта)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА – ОБЕСПЕЧИВАЕТ НЕПОСРЕДСТВЕННО РЕПЛИКАЦИЮ ДНК**, **β (бета) и ϵ (эпсилон)ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ** – УЧАСТВУЮТ в РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ МОЛЕКУЛ ДНК, **γ (гамма)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА – ОБЕСПЕЧИВАЕТ РЕПЛИКАЦИЮ ДНК МИТОХОНДРИЙ.**

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК: ФАЗА ЭЛОНГАЦИИ -

1. С 3'-ОН КОНЦА НАЧАВШЕЙ РОСТ ПОЛИНУКЛЕОТИДНОЙ ЦЕПИ ВЫТЕСНЯЕТСЯ ФЕРМЕНТНЫЙ КОМПЛЕКС α (альфа)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА – ПРАЙМАЗА;
2. МЕСТО УКАЗАННОГО КОМПЛЕКСА (см. п.1) ЗАНИМАЕТ КОМПЛЕКС БЕЛКОВ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ГЛАВНЫЙ ФЕРМЕНТ ЭЛОНГАЦИИ δ (дельта) ДНК-ПОЛИМЕРАЗУ, а также БЕЛОК, БЛОКИРУЮЩИЙ РОСТ РНК-ПРАЙМЕРА на 3' КОНЦЕ СВЕРХ ОПРЕДЕЛЕННОЙ ДЛИНЫ, и БЕЛОК - “ПРИЩЕПКУ” или “ЗАЖИМ”, КРЕПЯЩИЙ δ (дельта)ДНК-ПОЛИМЕРАЗУ к РЕПЛИЦИРУЕМОЙ ПОЛИНУКЛЕОТИДНОЙ ЦЕПИ;
3. δ (дельта)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА КАТАЛИЗИРУЕТ РЕПЛИКАЦИЮ ДНК как в БОЛЕЕ ПРОТЯЖЕННЫХ РЕПЛИКОНАХ (ЛИДИРУЮЩАЯ ЦЕПЬ), так и в КОРОТКИХ ФАГМЕНТАХ ОКАЗАКИ (ОТСТАЮЩАЯ или ЗАПАЗДЫВАЮЩАЯ ЦЕПЬ).

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК: ФАЗА ТЕРМИНАЦИИ -

1. В ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ ПРОЦЕСС РЕПЛИКАЦИИ ОСТАНОВЛИВАЕТСЯ, когда ВСТРЕЧАЮТСЯ “РЕПЛИКАТИВНЫЕ ВИЛКИ” ДВУХ СОСЕДНИХ РЕПЛИКОНОВ;
2. Т.к. РЕПЛИКАЦИЯ ИДЕТ ПОРЕПЛИКОННО (ЛИДИРУЮЩАЯ ЦЕПЬ) или ФРАГМЕНТАМИ ОКАЗАКИ (ОТСТАЮЩАЯ ЦЕПЬ), то РЕПЛИЦИРУЕМЫЙ ПОЛИНУКЛЕОТИД поначалу ПРЕДСТАВЛЕН РАЗОБЩЕННЫМИ ФРАГМЕНТАМИ, соответственно, БОЛЕЕ ДЛИННЫМИ и КОРОТКИМИ, которые “СШИВАЮТСЯ” КОНЕЦ В КОНЕЦ в ЦЕЛОСТНУЮ МАКРОМОЛЕКУЛУ ФЕРМЕНТОМ **ДНК-ЛИГАЗОЙ**; этот ФЕРМЕНТ КАТАЛИЗИРУЕТ ОБРАЗОВАНИЕ МЕЖНУКЛЕОТИДНОЙ ФОСФОДИЭФИРНОЙ СВЯЗИ, но только если ОДНОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ФРАГМЕНТЫ ДНК НАХОДЯТСЯ в СОСТАВЕ ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ ДНК;
3. В ФАЗЕ ТЕРМИНАЦИИ УДАЛЯЮТСЯ ПРАЙМЕРЫ (ФЕРМЕНТ РНКазы **H** или **НУКЛЕАЗА H**, РАЗРУШАЮЩИЙ ФРАГМЕНТЫ РНК в ГИБРИДНЫХ КОМПЛЕКСАХ РНК/ДНК); ВОЗНИКАЮЩИЕ БРЕШИ ЗАПОЛНЯЮТСЯ СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ФРАГМЕНТАМИ ДНК – ФЕРМЕНТ **β(бета)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА**; ФРАГМЕНТЫ ДНК, ЗАМЕНИВШИЕ ПРАЙМЕРЫ, “ПРИШИВАЮТСЯ” ФЕРМЕНТОМ **ДНК-ЛИГАЗОЙ** к РЕПЛИЦИРУЕМОЙ ЦЕПИ ДНК.

РЕПЛИКАЦИЯ ДНК ПРОКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК: ОСОБЕННОСТИ -

1. РЕПЛИКАЦИЯ ПРОИСХОДИТ с ОДНОЙ ТОЧКИ ИНИЦИАЦИИ ОДНИМ БЛОКОМ или РЕПЛИКОНОМ, не ПРЕРЫВАЯСЬ, с ОБРАЗОВАНИЕМ ДВУХ “РЕПЛИКАЦИОННЫХ ВИЛОК”;
2. КЛЮЧЕВОЙ ФЕРМЕНТ РЕПЛИКАЦИИ ДНК у ПРОКАРИОТ – ДНК-ПОЛИМЕРАЗА III, ФУНКЦИОНИРУЮЩАЯ в КОМПЛЕКСЕ с примерно 20 БЕЛКАМИ;
3. ДНК-ПОЛИМЕРАЗА III КАТАЛИЗИРУЕТ СИНТЕЗ как ЛИДИРУЮЩЕЙ, так и ОТСТАЮЩЕЙ ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫХ ЦЕПЕЙ ДНК;
4. НА ЗАВЕРШАЮЩЕЙ СТАДИИ ЗАПОЛНЕНИЕ БРЕШЕЙ на МЕСТЕ РАЗРУШЕННЫХ ПРАЙМЕРОВ (ЗАПАЗДЫВАЮЩАЯ ЦЕПЬ) ПРОИСХОДИТ с участием ФЕРМЕНТА ДНК-ПОЛИМЕРАЗЫ I;
5. ТЕРМИНАЦИЯ РЕПЛИКАЦИИ у ПРОКАРИОТ ПРОИСХОДИТ, когда “РЕПЛИКАЦИОННАЯ ВИЛКА” ДОСТИГАЕТ УЧАСТКА ДНК с ОСОБЫМИ САЙТАМИ *ter* и, если с ДНК этих САЙТОВ СОЕДИНИТСЯ ПРОДУКТ ГЕНА tus.
6. ДНК-ПОЛИМЕРАЗА II УЧАСТВУЕТ в ПРОЦЕССАХ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРОКАРИОТИЧЕСКОЙ ДНК;

РЕПЛИКАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК: ОСОБЕННОСТИ -

1. РЕПЛИКАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ОТЛИЧИЯМИ в сравнении с РЕПЛИКАЦИЕЙ ЯДЕРНОЙ ДНК ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК и ДНК ПРОКАРИОТ;
2. РЕПЛИКАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК не СВЯЗАНА с ПЕРИОДОМ S ИНТЕРФАЗЫ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА и ПРОИСХОДИТ в ЛЮБОЙ его ВРЕМЕННОЙ ТОЧКЕ, за исключением непосредственно МИТОЗА;
3. мДНК ОТДЕЛЬНЫХ ОРГАНЕЛЛ РЕПЛИЦИРУЕТСЯ НЕЗАВИСИМО от РЕПЛИКАЦИИ ДНК других МИТОХОНДРИЙ КЛЕТКИ; за КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ ДНК одних ОРГАНЕЛЛ РЕПЛИЦИРУЕТСЯ БОЛЕЕ ОДНОГО РАЗА, а ДРУГИХ – не РЕПЛИЦИРУЕТСЯ вообще;
4. РЕПЛИКАЦИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК КАТАЛИЗИРУЕТСЯ ФЕРМЕНТОМ γ (гамма)ДНК-ПОЛИМЕРАЗой;
5. Для каждой из МАКРОМОЛЕКУЛ (ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫХ ЦЕПЕЙ) БИСПИРАЛИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК есть своя ТОЧКА ИНИЦИАЦИИ;
6. ОБРАЗОВАНИЕ РНК-ПРАЙМЕРОВ при РЕПЛИКАЦИИ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДНК КАТАЛИЗИРУЕТСЯ ФЕРМЕНТОМ ДНК-зависимой РНК-ПОЛИМЕРАЗой.

РЕПЛИКАЦИЯ ТЕЛОМЕРНЫХ (КОНЦЕВЫХ) УЧАСТКОВ МОЛЕКУЛ ДНК ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК: ОСОБЕННОСТИ -

1. Когда “РЕПЛИКАТИВНАЯ ВИЛКА” ДОСТИГАЕТ КОНЦА ЛИНЕЙНОЙ МОЛЕКУЛЫ ЭУКАРИОТИЧЕСКОЙ ДНК, на которой как на МАТРИЦЕ ПРОИСХОДИТ РЕПЛИКАЦИЯ ОТСТАЮЩЕЙ ДОЧЕРНЕЙ ЦЕПИ ДНК, не ОСТАЕТСЯ МЕСТА для ОБРАЗОВАНИЯ РНК-ПРАЙМЕРА, с которого мог бы НАЧАТЬСЯ СИНТЕЗ ДНК ТЕРМИНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА ОКАЗАКИ, вследствие чего с каждым ЦИКЛОМ РЕПЛИКАЦИИ МОЛЕКУЛЫ ДНК УКРАЧИВАЮТСЯ (**МАРГИНОТОМИЯ ДНК**) – у ЧЕЛОВЕКА на 50-100 НУКЛЕОТИДОВ;

2. УКРОЧЕНИЯ УДАЕТСЯ ИЗБЕЖАТЬ благодаря ДВУМ МОМЕНТАМ: - ТЕЛОМЕРНАЯ ДНК (у PROTOZOA, РАСТЕНИЙ, МЛЕКОПИТАЮЩИХ, включая H.s.) ОБРАЗОВАНА НУКЛЕОТИДНЫМИ ПОВТОРАМИ, БОГАТЫМИ ГУАНИЛОВЫМ НУКЛЕОТИДОМ (ЧЕЛОВЕК - **GGGTTA**); - СПЕЦИАЛЬНЫЕ НУКЛЕОТИДНЫЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ “УЗНАЮТСЯ” **ФЕРМЕНТНЫМ ТЕЛОМЕРАЗНЫМ КОМПЛЕКСОМ** со СВОЙСТВАМИ **ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ**, который “ДОСТРАИВАЕТ” СООТВЕТСТВУЮЩИЕ КОНЦЕВЫЕ ФРАГМЕНТЫ ДНК на своей РНК - МАТРИЦЕ;

3. ТЕЛОМЕРАЗНЫЙ КОМПЛЕКС АКТИВЕН В ИНТЕНСИВНО РАЗМНОЖАЮЩИХСЯ **КЛЕТКАХ** – ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ОНТОГЕНЕЗА, ОБНОВЛЯЮЩИЕСЯ **КЛЕТОЧНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ, СК, КЛЕТКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.**

УРОВЕНЬ НАДЕЖНОСТИ РЕПЛИКАЦИИ ДНК в ЭУКАРИОТИЧЕСКИХ КЛЕТКАХ – 1 ОШИБКА на 10^9 - 10^{10} СПАРИВАНИЙ – СУЩЕСТВЕННО ВЫШЕ, чем ОЖИДАЕМЫЙ, если ИСХОДИТЬ из РАСЧЕТОВ ВЕРОЯТНОСТИ ОШИБОК при КОМПЛЕМЕНТАРНОМ СПАРИВАНИИ НУКЛЕОТИДОВ.

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ НАДЕЖНОСТИ ДОСТИГАЕТСЯ благодаря тому, что в ЭВОЛЮЦИИ были НАРАБОТАНЫ МЕХАНИЗМЫ, МИНИМИЗИРУЮЩИЕ ИСКАЖЕНИЕ БИОИНФОРМАЦИИ, НЕИЗБЕЖНОЕ в связи с ОСУЩЕСТВЛЕНИЕМ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ и действием ФИЗИЧЕСКИХ, ХИМИЧЕСКИХ и БИОЛОГИЧЕСКИХ МУТАГАНОВ.

МЕХАНИЗМЫ МИНИМИЗАЦИИ ИСКАЖЕНИЯ БИОИНФОРМАЦИИ В СВЯЗИ С ПРОЦЕССОМ РЕПЛИКАЦИИ -

I. ВЫБОР “ПРАВИЛЬНОГО” НУКЛЕОТИДА И САМОКОРРЕКЦИЯ ОШИБОК ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ НУКЛЕОТИДОВ В РАСТУЩУЮ ПОЛИНУКЛЕОТИДНУЮ ЦЕПЬ РЕДАКТИРОВАНИЕМ (англ., *PROOFREADING*) ДНК-ТЕКСТА:

1. ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЯРНОГО “НАБОРЩИКА” И “РЕДАКТОРА” ВЫПОЛНЯЕТ δ (дельта)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА.

2. ШАГ ЗА ШАГОМ ПРОЦЕССА РЕПЛИКАЦИИ ФЕРМЕНТ “ВЫБИРАЕТ” ИЗ ПУЛА ДЕЗОКСИРИБОНУКЛЕОЗИДТРИФОСФАТОВ-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДНК КОМПЛЕМЕНТАРНЫЙ (“ПРАВИЛЬНЫЙ”) НУКЛЕОТИД;

3. ДВИЖУЩИЙСЯ ВДОЛЬ МАТРИЦЫ ФЕРМЕНТ ИМЕЕТ БОЛЬШЕЕ СРОДСТВО К “ПРАВИЛЬНОМУ” НУКЛЕОТИДУ, ЧЕМ К ИЗМЕНЕННОМУ (К ПРИМЕРУ, СОДЕРЖАЩЕМУ ТАУТОМЕРНУЮ – ИЗОМЕРНУЮ - ФОРМУ ОСНОВАНИЯ: ОБРАЗУЮТСЯ С ЧАСТОТОЙ 1 НА 10^4 - 10^5 “ПРАВИЛЬНЫХ”); ИЗМЕНИВ КОНФОРМАЦИЮ, ДНК-ПОЛИМЕРАЗА НЕ ДОПУСКАЕТ СПАРИВАНИЯ ТАУТОМЕРНОЙ ФОРМЫ;

4. ЕСЛИ СПАРИВАНИЕ ПРОИЗОШЛО, ТО В ОТЛИЧИЕ ОТ “ПРАВИЛЬНОГО” НУКЛЕОТИДА ТАУТОМЕР МОЖЕТ СПАРИТЬСЯ С ДРУГИМ НУКЛЕОТИДОМ. ТАУТОМЕРЫ НЕДОЛГОВЕЧНЫ, В СВЯЗИ С ЧЕМ В РАСТУЩЕЙ ЦЕПИ ПОЯВЛЯЕТСЯ НЕСПАРЕННЫЙ “НЕПРАВИЛЬНЫЙ” (“ЛИШНИЙ”) НУКЛЕОТИД. ПРОЯВЛЯЯ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НУКЛЕАЗЫ, δ (дельта) ДНК-ПОЛИМЕРАЗА ВЫЩЕПЛЯЕТ ЭТОТ НУКЛЕОТИД.

МЕХАНИЗМЫ МИНИМИЗАЦИИ ИСКАЖЕНИЯ БИОИНФОРМАЦИИ В СВЯЗИ С ПРОЦЕССОМ РЕПЛИКАЦИИ И ДЕЙСТВИЕМ МУТАГЕНОВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ 1) -

II. ИСПРАВЛЕНИЕ ОШИБОК (МАКРОМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕПАРАЦИЯ) В СТРУКТУРЕ ДНК – МЕНЕЕ ОДНОГО из 1000 МУТАГЕННЫХ СОБЫТИЙ ДАЕТ ГЕННУЮ МУТАЦИЮ:

НЕСМОТЯ на ХИМИЧЕСКУЮ СТАБИЛЬНОСТЬ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ДНК ИЗМЕНЯЕТСЯ под ДЕЙСТВИЕМ ЭНДОГЕННЫХ (ТЕПЛОВЫЕ КОЛЕБАНИЯ, АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА) и ЭКЗОГЕННЫХ (УФ и другие ВИДЫ ИЗЛУЧЕНИЙ, ХИМИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ) ФАКТОРОВ: ДНК ТЕРЯЕТ ПУРИНОВЫЕ (А и Г) ОСНОВАНИЯ (5000-10000/геном/сутки), ДЕЗАМИНИРОВАНИЕ ПЕРЕВОДИТ Ц в У (100/геном/сутки), под действием УФ в ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫХ ЦЕПЯХ ОБРАЗУЮТСЯ ДИМЕРЫ ПИРИМИДИНОВ (-Ц-Ц-, -Т-Т-). ВСЕ ЭТО ПРИВЕЛО к ПОЯВЛЕНИЮ в ЭВОЛЮЦИИ СИСТЕМ РЕПАРАЦИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ДНК. Т.к. эти ИЗМЕНЕНИЯ РАЗНООБРАЗНЫ, таких СИСТЕМ НЕСКОЛЬКО.

В НИХ ОБЫЧНО РАБОТАЕТ ПРИНЦИП ВОССТАНОВЛЕНИЯ ТРЕБУЕМОЙ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ в ОДНОЙ ЦЕПИ БИСПИРАЛИ благодаря СОХРАННОСТИ СТРУКТУРЫ ВТОРОЙ ЦЕПИ (ФАКТИЧЕСКИ БИСПИРАЛЬ СОДЕРЖИТ 2 КОМПЛЕКТА ИДЕНТИЧНОЙ БИОИНФОРМАЦИИ). ЗАДАЧЕЙ МИНИМИЗАЦИИ ИСКАЖЕНИЯ БИОИНФОРМАЦИИ ОБЪЯСНЯЮТ ПЕРЕХОД ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ от РНК к ДНК: если бы в ГЕНЕТИЧЕСКОМ МАТЕРИАЛЕ СОХРАНИЛИСЬ Ц и У (в ДНК - Т), то НЕЛЬЗЯ БЫЛО бы ОТЛИЧИТЬ “свой” (БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ) У и У, ОБРАЗОВАВШИЙСЯ вследствие ДЕЗАМИНИРОВАНИЯ Ц,

из БИОПОЛИМЕРОВ только ДНК СПОСОБНА к РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ.

МЕХАНИЗМЫ МИНИМИЗАЦИИ ИСКАЖЕНИЯ БИОИНФОРМАЦИИ В СВЯЗИ С ПРОЦЕССОМ РЕПЛИКАЦИИ И ДЕЙСТВИЕМ МУТАГЕНОВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ 2) –

II. ИСПРАВЛЕНИЕ ОШИБОК (МАКРОМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕПАРАЦИЯ) В СТРУКТУРЕ ДНК – ЭКСЦИЗИОННЫЙ (с ВЫРЕЗАНИЕМ) МЕХАНИЗМ:

1. РАЗЛИЧАЮТ ДОРЕПЛИКАТИВНУЮ и ПОСТРЕПЛИКАТИВНУЮ РЕПАРАЦИЮ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ СТРУКТУРЫ ДНК;
2. ПРОЦЕСС МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕПАРАЦИИ ПРЕДУСМАТРИВАЕТ ИДЕНТИФИКАЦИЮ ЦЕПИ БИСПИРАЛИ, которая СОДЕРЖИТ ПОВРЕЖДЕНИЕ.
3. В случае ДОРЕПЛИКАТИВНОЙ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННАЯ ЦЕПЬ, являясь ДОЧЕРНЕЙ, ИДЕНТИФИЦИРУЕТСЯ по МЕНЬШЕМУ УРОВНЮ МЕТИЛИРОВАНИЯ и/или по НАЛИЧИЮ РАЗРЫВОВ по ходу ЦЕПИ;
ОБОЗНАЧАЯ эту ТОЧКУ, ФЕРМЕНТ ЭНДОНУКЛЕАЗА РАЗРЫВАЕТ в ней ФОСФОДИЭФИРНУЮ СВЯЗЬ; ФЕРМЕНТ ЭКЗОНУКЛЕАЗА “ВЫРЕЗАЕТ” ПОВРЕЖДЕННЫЙ УЧАСТОК ЦЕПИ с НЕКОТОРЫМ ЧИСЛОМ ПРИЛЕГАЮЩИХ НУКЛЕОТИДОВ; ФЕРМЕНТЫ β (бета) или ϵ (эпсилон)ДНК-ПОЛИМЕРАЗА ДОСТРАИВАЮТ УДАЛЕННЫЙ ФРАГМЕНТ ДНК с СОБЛЮДЕНИЕМ ПРИНЦИПА КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ на МАТЕРИНСКОЙ ЦЕПИ как на МАТРИЦЕ; ФЕРМЕНТ ДНК-ЛИГАЗА ВОССТАНАВЛИВАЕТ ЦЕЛОСТНОСТЬ ПОЛИНУКЛЕОТИДНОЙ ЦЕПИ.
4. В случае, если ПОВРЕЖДЕНИЕ СОСТОИТ в ХИМИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ОСНОВАНИЙ, то ФУНКЦИЮ ДЕТЕКЦИИ ОСУЩЕСТВЛЯЮТ ФЕРМЕНТЫ ДНК-ГЛИКОЗИЛАЗЫ; далее, а также в случае ПОВРЕЖДЕНИЙ в виде ПИРИМИДИНОВЫХ ДИМЕРОВ – см. п.3;
5. В основе ПОСТРЕПЛИКАТИВНОЙ РЕПАРАЦИИ ЛЕЖИТ ПРОЦЕСС РЕКОМБИНАЦИИ.

МЕХАНИЗМЫ МИНИМИЗАЦИИ ВРЕДНЫХ для ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕДСТВИЙ МАССИВНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СТРУКТУРЫ ДНК (ПРОДОЛЖЕНИЕ 3) –

III. КЛЕТКА в КРАЙНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СИТУАЦИИ: ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК НАСТОЛЬКО МНОГО, что МЕХАНИЗМЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕПАРАЦИИ не СПРАВЛЯЮТСЯ – “АВАРИЙНАЯ” СИСТЕМА SOS:

- 1. АКТИВИРУЕТСЯ ГРУППА ИНДУЦИБИЛЬНЫХ (ПОБУЖДАЕМЫХ к АКТИВНОСТИ ОСОБЫМИ ОБСТОЯТЕЛЬСТВАМИ) ДНК-РЕПАРИРУЮЩИХ ФЕРМЕНТОВ;**
- 2. ОСОБЕННОСТЬ – ЗАПОЛНЕНИЕ ЭКСЦИЗИОННЫХ “БРЕШЕЙ” и ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЦЕЛОСТНОСТИ МАКРОМОЛЕКУЛ ПРОИСХОДИТ в СРОЧНОМ ПОРЯДКЕ без СОБЛЮДЕНИЯ ПРИНЦИПА КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ, вследствие чего ВОЗНИКАЕТ ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ЧИСЛО МУТАЦИЙ;**
- 3. ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК ВЫЗЫВАЕТ БЛОК РЕПЛИКАЦИИ (КЛЕТКИ не ВСТУПАЮТ в ПЕРИОД S) и МИТОЗОВ; т.к. КЛЕТКИ не ДЕЛЯТСЯ, ПЕРЕДАЧИ ИСКАЖЕННОЙ БИОИНФОРМАЦИИ в РЯДУ КЛЕТОЧНЫХ ПОКОЛЕНИЙ (ТИРАЖИРОВАНИЯ ДЕФЕКТНОЙ БИОИНФОРМАЦИИ) не ПРОИСХОДИТ;**
- 4. БЛОК КЛЕТОЧНОГО (МИТОТИЧЕСКОГО) ЦИКЛА – СИГНАЛ к ЗАПУСКУ АПОПТОЗА и, следовательно, к САМОЛИКВИДАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИ (БИОИНФОРМАЦИОННО) ДЕФЕКТНЫХ КЛЕТОК.**