

Дезоксирибонуклеиновая
кислота

(ДНК)

- **Дезоксирибонуклеиновая кислота? (ДНК)** — один из двух типов нуклеиновых кислот, обеспечивающих хранение, передачу из поколения в поколение и реализацию генетической программы развития и функционирования живых организмов. Основная роль ДНК в клетках — долговременное хранение информации о структуре РНК и белков.
- В клетках эукариот (например, животных или растений) ДНК находится в ядре клетки в составе хромосом, а также в некоторых клеточных органоидах (митохондриях и пластидах). В клетках прокариотических организмов (бактерий и архей) кольцевая или линейная молекула ДНК, так называемый нуклеоид, прикреплена изнутри к клеточной мембране. У них и у низших эукариот (например, дрожжей) встречаются также небольшие автономные, преимущественно кольцевые молекулы ДНК, называемые плазмидами. Кроме того, одно- или двухцепочечные молекулы ДНК могут образовывать геном ДНК-содержащих вирусов.
- С химической точки зрения, ДНК — это длинная полимерная молекула, состоящая из повторяющихся блоков, нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из азотистого основания, сахара (дезоксирибоза) и фосфатной группы. Связи между нуклеотидами в цепи образуются за счёт дезоксирибоза и фосфатной группы. В подавляющем большинстве случаев (кроме некоторых вирусов, содержащих одноцепочечную ДНК) макромолекула ДНК состоит из двух цепей, ориентированных азотистыми основаниями друг к другу. Эта двухцепочечная молекула спирализована. В целом структура молекулы ДНК получила название «двойной спирали».

■ В ДНК встречается четыре вида азотистых оснований (аденин, гуанин, тимин и цитозин). Азотистые основания одной из цепей соединены с азотистыми основаниями другой цепи водородными связями согласно принципу комплементарности: аденин соединяется только с тимином, гуанин — только с цитозином. Последовательность нуклеотидов позволяет «кодировать» информацию о различных типах РНК, наиболее важными из которых являются информационные, или матричные (мРНК), рибосомальные (рРНК) и транспортные (тРНК). Все эти типы РНК синтезируются на матрице ДНК за счет копирования последовательности ДНК в последовательность РНК, синтезируемой в процессе транскрипции и принимают участие в биосинтезе белков (процессе трансляции). Помимо кодирующих последовательностей, ДНК клеток содержит последовательности, выполняющие регуляторные и структурные функции. Кроме того, в геноме эукариот часто встречаются участки, принадлежащие "генетическим паразитам", например, транспозонам

■ Расшифровка структуры ДНК (1953 г.) стала одним из поворотных моментов в истории биологии. За выдающийся вклад в это открытие Фрэнсису Крику, Джеймсу Уотсону, Морису Уилкинсу была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине 1962 г.

Описание

Нуклеиновых кислот

Генетической

Живых организмов

Клетках

Информации

РНК

Белков

Полимер

азотистое основание

отрофосфатной группы.

Аденин

Гуанин

Тимин

Цитозин

мРНК

рРНК

тРНК

Нуклеиновые кислоты

- **Нуклеиновые кислоты** (от лат. *nucleus* — ядро) — высокомолекулярные органические соединения, биополимеры (полинуклеотиды), образованные остатками нуклеотидов. Нуклеиновые кислоты — ДНК и РНК присутствуют в клетках всех живых организмов и выполняют важнейшие функции по хранению, передаче и реализации наследственной информации.

Генетика

- **Генетика** наследственности и изменчивости. Часть общей биологии. Её достижения используются в области генной инженерии.

Биологическая жизнь

- **Биологическая жизнь** — это особое состояние материи, отличающее биологические организмы от неорганических объектов, т. е. неживых, мёртвых организмов, достигаемое за счет следующих процессов:
- поведение
- метаболизм
- рост
- размножение
- развитие
- гомеостаз

Клетка

- **Клетка** — элементарная единица строения и жизнедеятельности всех живых организмов (кроме вирусов, о которых нередко говорят как о неклеточных формах жизни), обладающая собственным обменом веществ, способная к самостоятельному существованию, самовоспроизведению и развитию. Все живые организмы либо, как многоклеточные животные, растения и грибы, состоят из множества клеток, либо, как многие простейшие и бактерии, являются одноклеточными организмами. Раздел биологии, занимающийся изучением строения и жизнедеятельности клеток, получил название цитологии. В последнее время принято также говорить о биологии клетки, или клеточной биологии (англ. *Cell biology*).

Информацией. Информация

- **Информацией** (от лат. *informatio* — «научение», «сведение», «оповещение») называются сведения, то есть знания, передаваемые системой знаков любого рода [1]. Точное общепринятое определение отсутствует, ввиду отсутствия более общего известного понятия (что такое "сведения" тоже никому не известно). Поэтому понятие "информация" принято определять через ее свойства (подобно понятию "материя"), т.е. ИНФОРМАЦИЯ - это явление, которое характеризуется наличием источника, приемника, канала связи и т.д. К сожалению многие из свойств информации, например, "смысл", еще не вполне познаны наукой, что еще более затрудняет формулировку точного определения. В XX веке термин «информация» был введен в ряде научных областей, получив особые для них толкования и определения..
- **Информация** есть способность системы поддерживать свою целостность. В самом деле, рассмотрим классический случай, когда мы имеем источник информации, линию, по которой передается эта информация, и приемник, который получает эту информацию. На каждом уровне этой структуры мы должны наблюдать свойство целостности, иначе информация никогда не дойдет до приемника, или придет к нему в искаженном виде, или приемник будет не способен принять эту информацию. Чтобы понять, что мы имеем удачный пример передачи информации в нашем случае, мы должны рассматривать нашу систему в целом.

РНК (рибонуклеиновые кислоты)

- **РНК (рибонуклеиновые кислоты)** — нуклеиновые кислоты, линейные полимеры нуклеотидов, в состав которых входят остаток ортофосфорной кислоты, рибоза (в отличие от ДНК, содержащей дезоксирибозу) и азотистые основания — аденин, цитозин, гуанин и урацил (в отличие от ДНК, содержащей вместо урацила тимин). РНК содержатся главным образом в цитоплазме и микросомах животных и растительных клеток. Эти молекулы содержатся в клетках всех живых организмов, а также в некоторых вирусах.

- Клеточные РНК образуются в ходе процесса, называемого транскрипцией, то есть синтеза РНК на матрице ДНК, осуществляемого специальными ферментами — РНК-полимеразами. Затем матричные РНК (мРНК), принимают участие в процессе, называемом трансляцией. Трансляция — это синтез белка на матрице мРНК при участии рибосом. Процесс перевода генетической информации от геномной ДНК в форму РНК с последующим считыванием ее рибосомой, осуществляющей синтез белка, является основным способом реализации генетической информации организма и называется «центральной догмой молекулярной биологии» (central dogma of molecular biology).

- В отличие от двуцепочечных молекул ДНК, представляющих собой регулярную линейную структуру в которой все нуклеотиды одной цепи образуют водородные связи с нуклеотидами комплементарной цепи, для одноцепочечных РНК характерны разнообразные пространственные структуры, в которых часть нуклеотидов одной и той же цепи спарены между собой. Некоторые высокоструктурированные РНК принимают участие в метаболизме клетки, например, транспортные РНК служат для узнавания кодонов в процессе синтеза белка и доставки соответствующих аминокислот, рибосомные РНК входят в состав рибосом, малые ядерные РНК принимают участие в сплайсинге эукариотических матричных РНК и т. д. Помимо того, что молекулы РНК входят в состав некоторых ферментов (напр., теломеразы) у некоторых РНК обнаружена собственная энзиматическая активность, например способность вносить разрывы в другие молекулы РНК или, наоборот, «склеивать» два РНК-фрагмента. Такие РНК называются рибозимами.

- тРНК — транспортная РНК

- рРНК — рибосомальная РНК

- мРНК — матричная или информационная РНК

- мяРНК — малая ядерная РНК

Белки

- **Белки** (протеины) — сложные высокомолекулярные природные органические вещества, построенные из аминокислот, соединённых пептидными связями (т.е. белки - это *линейные* полимеры аминокислот). Последовательность аминокислот в белке определена геном и зашифрована в генетическом коде. Хотя на первый взгляд может показаться, что наличие «всего» 20 видов аминокислот ограничивает разнообразие белковых структур, на самом деле количество вариантов трудно переоценить: для цепочки всего из 5 аминокислот оно составляет уже более 3 миллионов, а цепочка из 100 аминокислот (небольшой белок) может быть представлена более чем в 10^{130} вариантах. Для выполнения определённой функции зачастую требуется совместное участие нескольких разных белков. Белки часто связываются, формируя стабильные комплексы. Определение аминокислотной последовательности первого белка, инсулина, методом секвенирования белков принесло Фредерику Нобелевскую премию в 1958 году. Первые трёхмерные структуры белков - гемоглобина и миоглобина - были разрешены методом дифракции рентгеновских лучей, соответственно, Максом Перутцем и Джоном Кендрю в 1958 году, за что в 1962 они получили Нобелевскую премию по химии.

Полимер

- **Полимер** — высокомолекулярное соединение, вещество с большой молекулярной массой (от нескольких тысяч до нескольких миллионов), в котором атомы, соединенные химическими связями, образуют линейные или разветвленные цепи, а также пространственные трехмерные структуры. Часто в его строении можно выделить мономер — повторяющийся структурный фрагмент, включающий несколько атомов. Полимер образуется из мономеров в результате полимеризации. К полимерам относятся многочисленные природные соединения: белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды, каучук и другие органические вещества. В большинстве случаев понятие относят к органическим соединениям, однако существует и множество неорганических полимеров. Большое число полимеров получают синтетическим путем на основе простейших соединений элементов природного происхождения путём реакций полимеризации, поликонденсации и химических превращений.



Азотистые основания

- **Азотистые основания** — гетероциклические органические соединения, производные пиримидина и пурина, входящие в состав нуклеиновых кислот. К ним относят аденин, гуанин, тимин, цитозин и урацил.
- Аденин и гуанин являются производными пурина, а цитозин, урацил и тимин — производные пиримидина.
- Тимин присутствует только в ДНК, в рибонуклеиновых кислотах его заменяет урацил, который отличается от тимина отсутствием метильной группы у 5 атома углерода.
- Азотистые основания, соединяясь с молекулой рибозы или дезоксирибозы, образуют нуклеозиды. Нуклеозиды, в которых к 5'-углероду сахара присоединены одна или несколько фосфатных групп, называются нуклеотидами, которые и являются строительными блоками молекул нуклеиновых кислот — ДНК и РНК

Ортофосфорная кислота

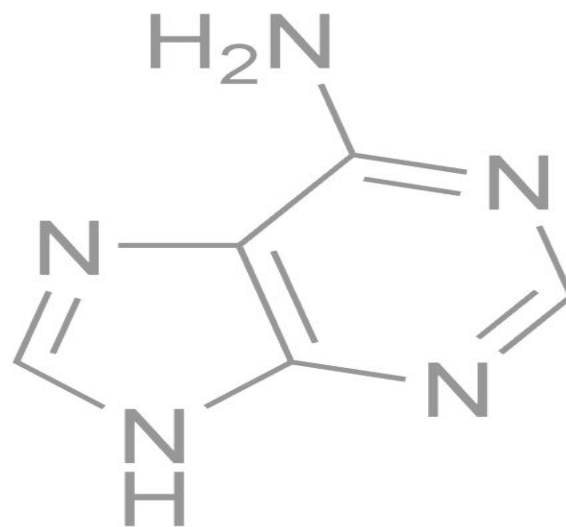
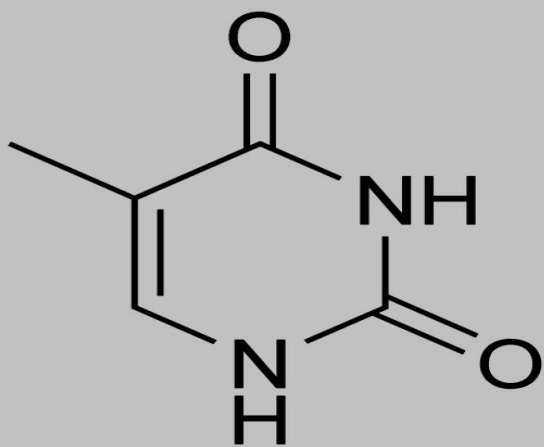
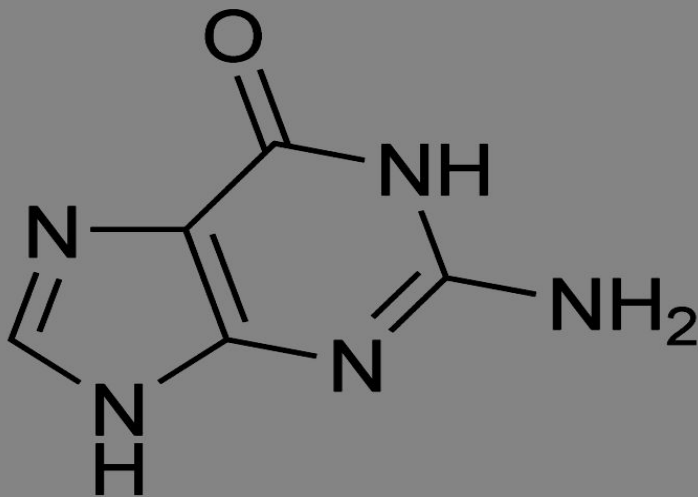
-
- **Ортофосфорная кислота** (H_3PO_4) — твёрдое вещество при комнатной температуре, бесцветные гигроскопичные кристаллы с плотностью $1,87 \text{ г/см}^3$. Молярная масса 98 г/моль . Температура плавления $+42,35 \text{ }^\circ\text{C}$. При температуре выше $213 \text{ }^\circ\text{C}$ превращается в пиррофосфорную кислоту $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$. Очень хорошо растворима в воде (548 г на $100 \text{ г H}_2\text{O}$ при $20 \text{ }^\circ\text{C}$); обычно ортофосфорной (или просто фосфорной) кислотой называют её концентрированный водный раствор (бесцветная жидкость без запаха). Растворима также в этаноле и других обычных растворителях.
- Используется в пищевых добавках (**E338**), а также при пайке в качестве флюса (по окисленной меди, по чёрному металлу, по нержавеющей стали), для исследований в области молекулярной биологии

Аденин — аминопроизводное пурина, бесцветные кристаллы; растворим в кислотах и щелочах, нерастворим в эфире и хлороформе. Аденин является составной частью нуклеиновых кислот. Получают аденин при кислотном гидролизе нуклеиновых кислот.

Гуанин — аминопроизводное пурина, является составной частью нуклеиновых кислот. Бесцветный, аморфный порошок; нерастворим в воде, растворим в щелочах и кислотах. Первоначально был открыт в гуано, отсюда название.

Тимин (5-метилурацил) — производное пиримидина, азотистое основание. Присутствует во всех живых организмах, где вместе с дезоксирибозой входит в состав нуклеозида тимидина, который может фосфорилироваться 1-3 остатками фосфорной кислоты с образованием нуклеотидов тимидин моно-, ди- или трифосфорной кислоты (ТМФ, ТДФ и ТТФ). Дезоксирибонуклеотиды тимина входят в состав ДНК, в РНК на его месте располагается рибонуклеотид урацила. Тимин комплементарен аденину, образуя с ним 2 водородные связи.

Цитозин — производное пиримидина, азотистое основание. С рибозой образует нуклеозид цитидин, входит в состав нуклеотидов ДНК и РНК. В ДНК, при репликации и транскрипции образует три водородных связи с гуанином (комплементарность).



Матричная рибонуклеиновая кислота

- Основные этапы жизненного цикла мРНК эукариот

- **Матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК, синоним — информационная РНК, иРНК)** — РНК, отвечающая за перенос информации о первичной структуре белков от ДНК к местам синтеза белков. мРНК синтезируется на основе ДНК в ходе транскрипции, после чего, в свою очередь, используется в ходе трансляции как матрица для синтеза белков. Тем самым мРНК играет важную роль в «проявлении» (экспрессии) генов.

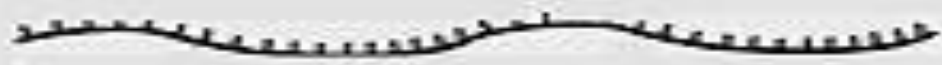
- Длина типичной зрелой мРНК составляет от нескольких сотен до нескольких тысяч нуклеотидов. Самые длинные мРНК отмечены у (+)оц РНК-содержащих вирусов, например пикорнавирусов, однако следует помнить, что у этих вирусов мРНК образует весь их геном.

- ДНК нередко сравнивают с чертежами для изготовления белков. Развивая эту инженерно-производственную аналогию, можно сказать, что, если ДНК — это полный набор чертежей для изготовления белков, находящийся на хранении в сейфе директора завода, то мРНК — временная рабочая копия чертежа, выдаваемая в сборочный цех.

- Гипотеза о значении РНК в синтезе белков была высказана Торбьёрном Касперссоном (Torbjörn Caspersson) на основе исследований 1937—1939 гг., в результате которых было показано, что клетки, активно синтезирующие белок, содержат большое количество РНК. Подтверждение гипотезы было получено Юбером Шантрэнне (Hubert Chantrenne).



транскрипция



пре-мРНК

Ядро

сплайсинг



мРНК



ларнат



кэп



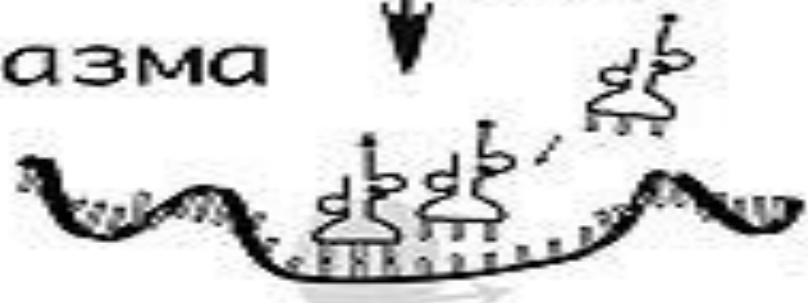
поли-А-хвост

ядерная оболочка

транспорт



Цитоплазма



трансляция

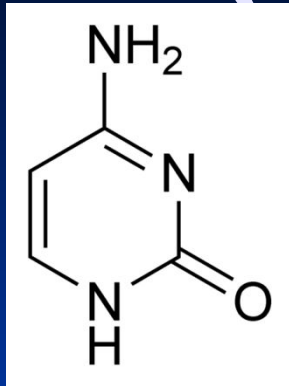
Рибосомальные рибонуклеиновые кислоты

- Рибосомальные рибонуклеиновые кислоты (рРНК) — несколько молекул РНК составляющих основу рибосомы. Основной функцией рРНК является осуществление процесса трансляции - считывания информации с мРНК при помощи адапторных молекул тРНК и катализ образования пептидных связей между присоединёнными к тРНК аминокислотами.

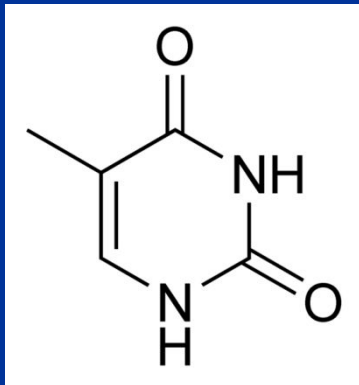
тРНК

- тРНК — РНК, функцией которой является транспортировка аминокислот к месту синтеза белка. тРНК также принимают непосредственное участие в наращивании полипептидной цепи, присоединяясь — будучи в комплексе с аминокислотой — к антикодону мРНК и обеспечивая необходимую для образования новой пептидной связи конформации комплекса.
- Для каждой аминокислоты существует своя тРНК.
- тРНК является одноцепочечной РНК, однако в функциональной форме имеет конформацию «листа клевера» или «кloverleaf» (англ. cloverleaf). Аминокислота присоединяется к 3'-концу молекулы. На участке С находится кодон, соответствующий аминокислоте

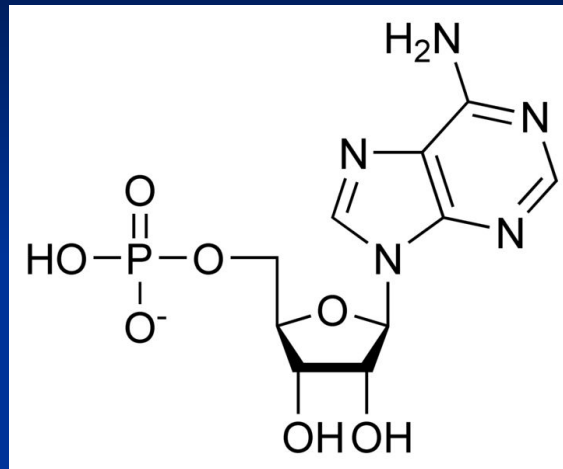
Структура молекулы



ЦИТОЗИН



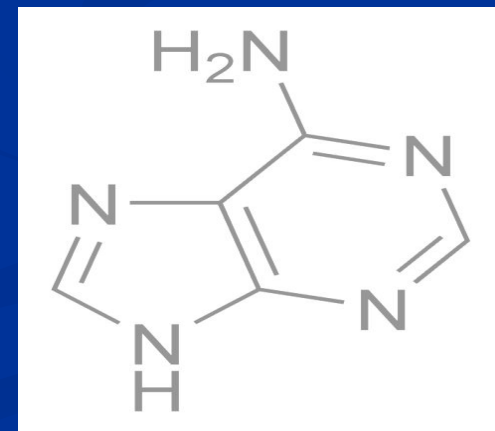
ТИМИН



Аденозинмонофосфат



Гуанин



Аденин

Структуры оснований, наиболее часто встречающихся в составе ДНК, и пример нуклеотида, из которых состоит ДНК — аденозинмонофосфат (АМР)

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) представляет собой биополимер (полианион), мономером которого является нуклеотид.

Каждый нуклеотид состоит из остатка фосфорной кислоты присоединённого по 5'-положению к сахару дезоксирибозе, к которому также через гликозидную связь (C—N) по 1'-положению присоединено одно из четырёх азотистых оснований. Именно наличие характерного сахара и составляет одно из главных различий между ДНК и РНК, зафиксированное в названиях этих нуклеиновых кислот (в состав РНК входит сахар рибоза). Пример нуклеотида — аденозинмонофосфат — где основание, присоединённое к фосфату и рибозе, это аденин, показан на рисунке.

Исходя из структуры молекул, основания, входящие в состав нуклеотидов, разделяют на две группы: пурины (аденин [A] и гуанин [G]) образованы соединёнными пяти- и шестичленным гетероциклами; пиримидины (цитозин [C] и тимин [T]) — шестичленным гетероциклом.

В виде исключения, например, у бактериофага PBS1, в ДНК встречается пятый тип оснований — урацил ([U]), пиримидиновое основание, отличающееся от тимина отсутствием метильной группы на кольце, обычно заменяющее тимин в РНК.

Следует отметить, что тимин и урацил не так строго приурочены к ДНК и РНК соответственно, как это считалось ранее. Так, после синтеза некоторых молекул РНК значительное число урацилов в этих молекулах метилируется с помощью специальных ферментов, превращаясь в тимин. Это происходит в транспортных и рибосомальных РНК[10].

Двойная спираль

■ Полимер ДНК обладает довольно сложной структурой. Нуклеотиды соединены между собой ковалентно в длинные *полинуклеотидные* цепи. Эти цепи в подавляющем большинстве случаев (кроме некоторых вирусов, обладающих одноцепочечными ДНК-геномами), в свою очередь, попарно объединяются при помощи водородных связей в структуру, получившую название двойной спирали. Остов каждой из цепей состоит из чередующихся фосфатов и сахаров. Фосфатные группы формируют фосфоэфирные связи между третьим и пятым атомами углерода соседних молекул дезоксирибозы, в результате взаимодействия между 3'-гидроксильной (3' —ОН) группой одной молекулы дезоксирибозы и 5'-фосфатной группой (5' —РОЗ) другой. Асимметричные концы цепи ДНК называются 3' (три прим) и 5' (пять прим). Полярность цепи играет важную роль при синтезе ДНК (удлинение цепи возможно только путём присоединения новых нуклеотидов к свободному 3' концу).

Как уже было сказано выше, у подавляющего большинства живых организмов ДНК состоит не из одной, а из двух полинуклеотидных цепей. Эти две длинные цепи закручены одна вокруг другой в виде двойной спирали, стабилизированной водородными связями, образующимися между обращёнными друг к другу азотистыми основаниями входящих в неё цепей. В природе эта спираль, чаще всего, правозакрученная. Направления от 3' конца к 5' концу в двух цепях, из которых состоит молекула ДНК, противоположны (цепи «антипараллельны» друг другу).

Ширина двойной спирали составляет от 22 до 24 Å (ангстрем), или 2,2 — 2,4 нанометра, длина каждого нуклеотида 3,3 Å (0,33 нанометра). Подобно тому, как в винтовой лестнице сбоку можно увидеть ступеньки, на двойной спирали ДНК в промежутках между фосфатным остовом молекулы можно видеть ребра оснований, кольца которых расположены в плоскости, перпендикулярной по отношению к продольной оси макромолекулы.

В двойной спирали различают малую (12 Å) и большую (22 Å) бороздки. Белки, например, факторы транскрипции, которые присоединяются к определённым последовательностям в двухцепочечной ДНК, обычно взаимодействуют с краями оснований в большой бороздке, где те более доступны.

Двухмерные спирали

- **Двухмерные спирали**
- Двухмерная спираль может быть описана в полярных координатах, определив радиус r как непрерывную монотонную функцию от угла θ . Окружность можно считать вырожденным частным случаем спирали (функция не строго монотонна, а является константой).
- Некоторые из наиболее важных типов двухмерных спиралей:
- Архимедова спираль:
 - ;
- Спираль Ферма:
 - ;
- Гиперболическая спираль:
 - ;
- Логарифмическая спираль:
 - ;
- Спираль Фибоначчи и золотая спираль — частные случаи логарифмической спирали.

Трёхмерные спирали

Трёхмерные спирали

Как и в двумерном случае, r — непрерывную монотонную функцию от θ .

Для простых трёхмерных спиралей третья переменная h — также непрерывная монотонная функция от θ . Например, коническая винтовая линия может быть определена как спираль на конической поверхности с расстоянием от вершины как экспоненциальной функцией от θ .

Для сложных трёхмерных спиралей, как, например, **сферическая спираль**, h возрастает с ростом θ с одной стороны от точки и убывает — с другой.

Сферическая спираль

Сферическая спираль (локсодрома) — это кривая на сфере, пересекающая все меридианы под одним углом (не прямым). Эта кривая имеет бесконечное число витков. Расстояние между ними убывает по мере приближения к одному из полюсов.

Тела, имеющие форму спирали

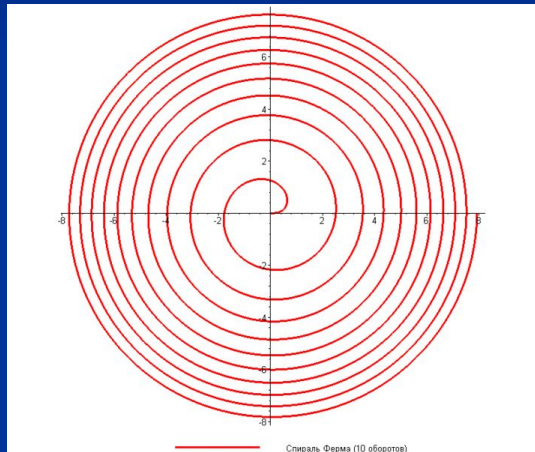
Раковина у брюхоногих

Цитоскелет эукариот

Спираль Механических часов

Циклон, Антициклон

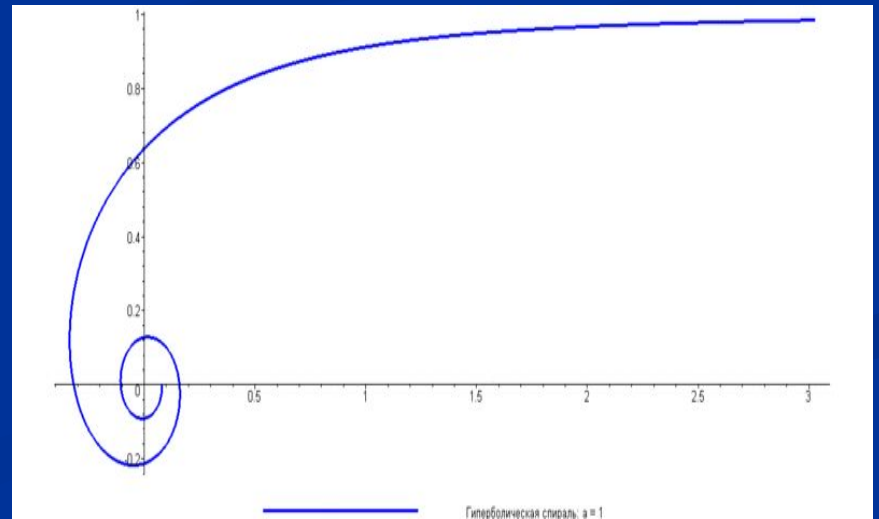
Спиральные галактики

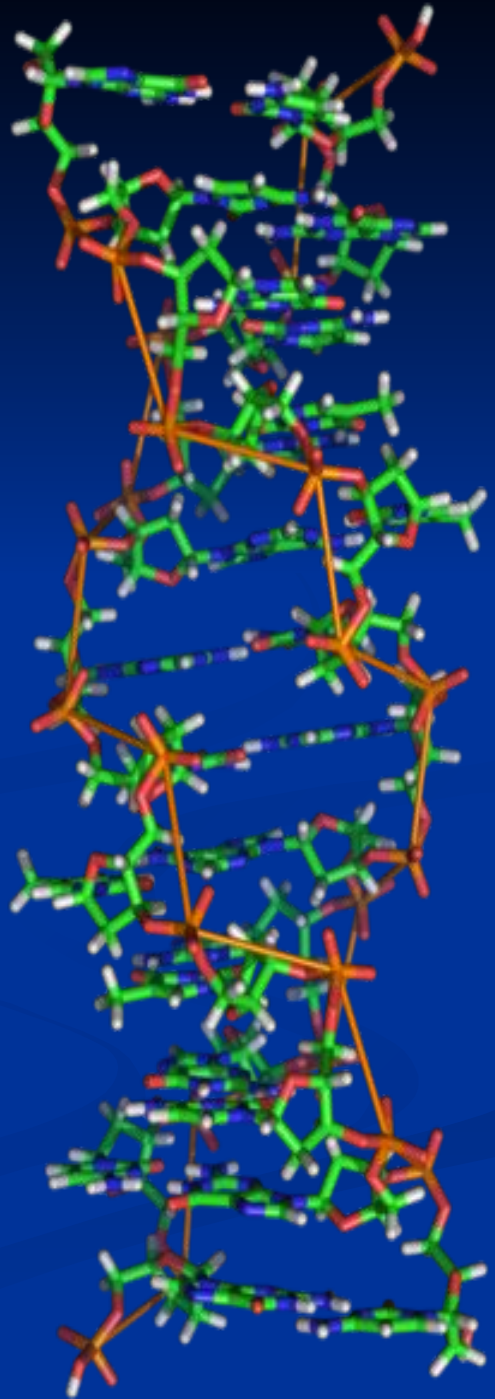
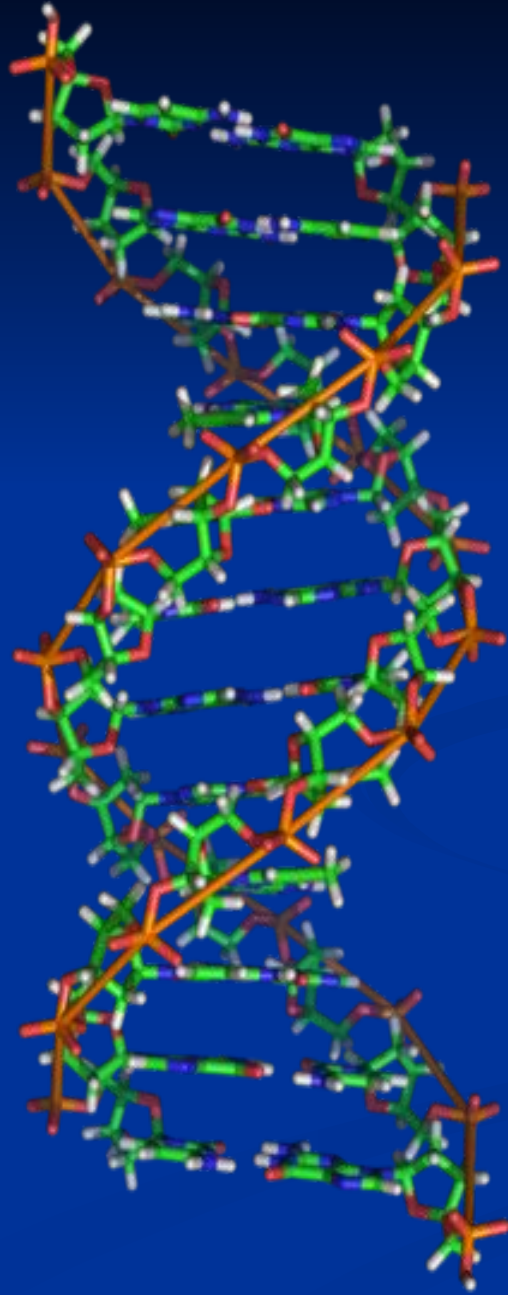
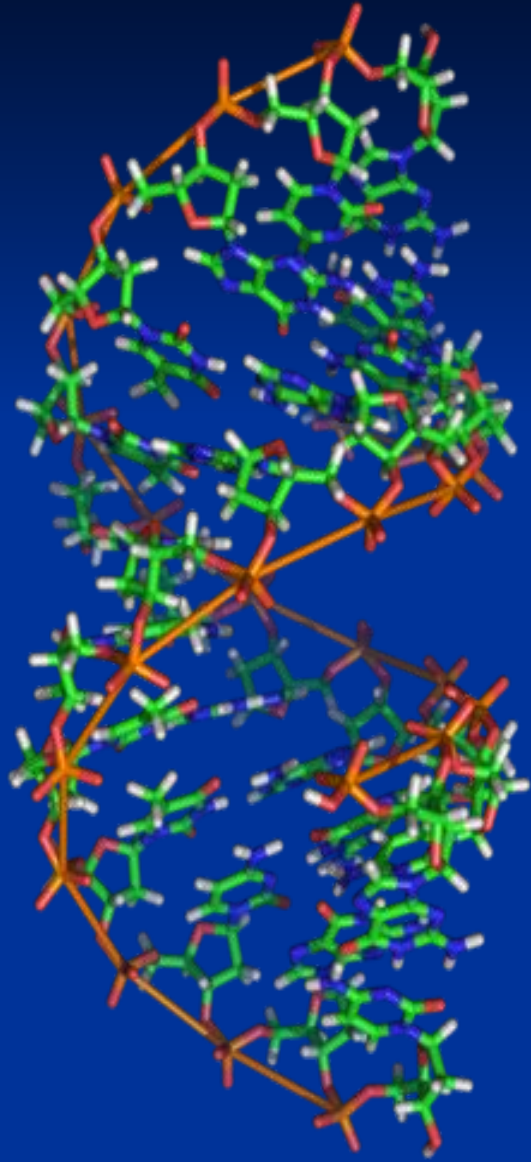


Спираль Ферма

Гиперболическая спираль

Архимедова спираль





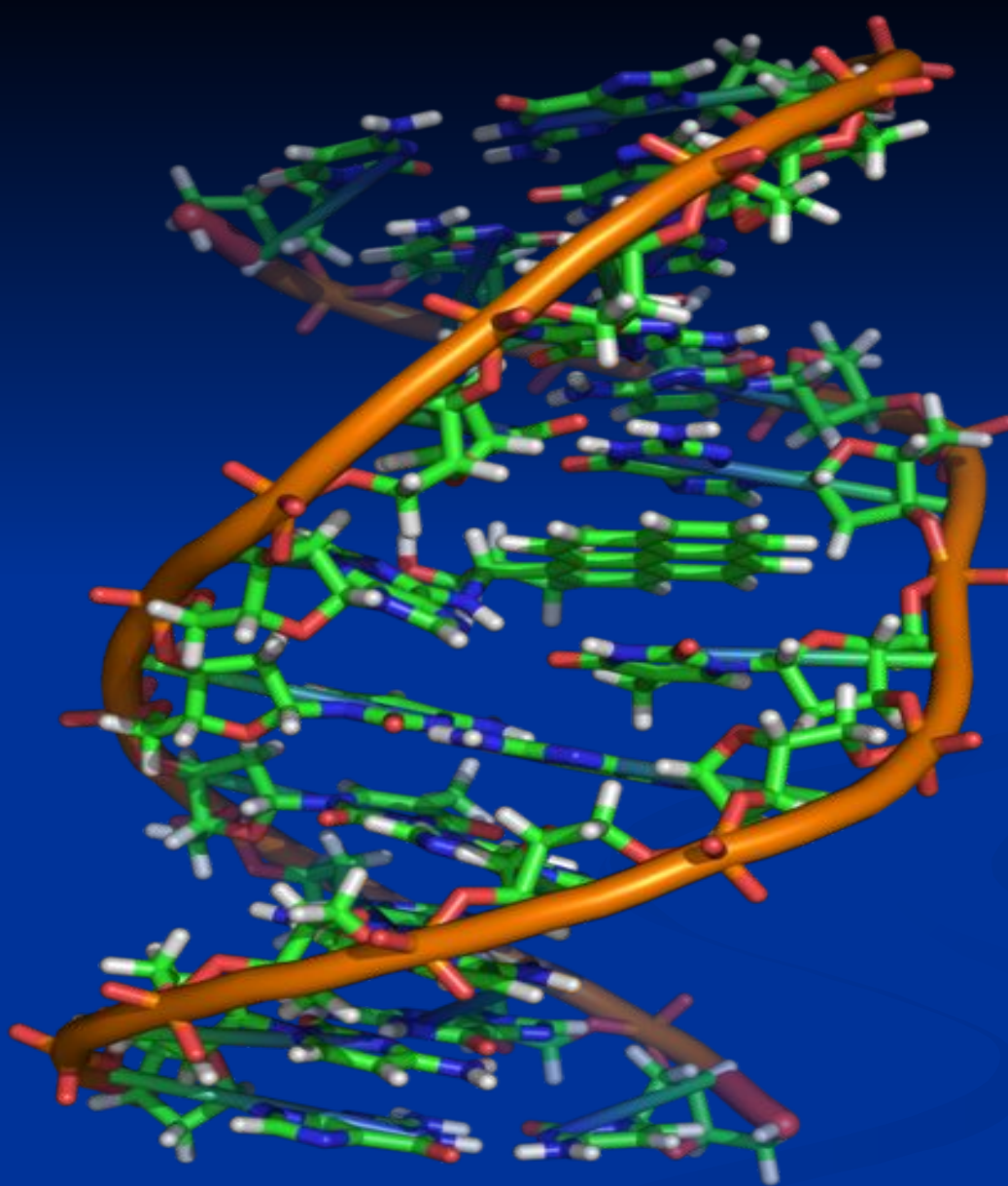
В зависимости от концентрации ионов и нуклеотидного состава молекулы, двойная спираль ДНК в живых организмах существует в разных формах. На рисунке (слева направо) представлены А, В и Z формы

Образование связей между ОСНОВАНИЯМИ

- Каждое основание на одной из цепей связывается с одним определённым основанием на второй цепи. Такое специфическое связывание называется комплементарным. Пурины комплементарны пиримидинам (то есть, способны к образованию водородных связей с ними): аденин образует связи только с тиминном, а цитозин — с гуанином. В двойной спирали цепочки также связаны с помощью гидрофобных связей и стэкинга, которые не зависят от последовательности оснований ДНК.
- Комплементарность двойной спирали означает, что информация, содержащаяся в одной цепи, содержится и в другой цепи. Обратимость и специфичность взаимодействий между комплементарными парами оснований важна для репликации ДНК и всех остальных функций ДНК в живых организмах.
- Так как водородные связи нековалентны, они легко разрываются и восстанавливаются. Цепочки двойной спирали могут расходиться как замок-молния под действием ферментов (хеликазы) или при высокой температуре. Разные пары оснований образуют разное количество водородных связей. АТ связаны двумя, ГЦ — тремя водородными связями, поэтому на разрыв ГЦ требуется больше энергии. Процент ГЦ пар и длина молекулы ДНК определяют количество энергии, необходимой для диссоциации цепей: длинные молекулы ДНК с большим содержанием ГЦ более тугоплавки.
- Части молекул ДНК, которые из-за их функций должны быть легко разделяемы, например ТАТА последовательность в бактериальных промоторах, обычно содержат большое количество А и Т.

Химические модификации оснований

- Структура хроматина влияет на транскрипцию генов: участки гетерохроматина (отсутствие или низкий уровень транскрипции генов) коррелирует с метилированием цитозина. Например, метилирование цитозина с образованием 5-метилцитозина важно для инактивации X-хромосомы. Средний уровень метилирования отличается у разных организмов, так у нематоды *Caenorhabditis elegans* метилирование цитозина не наблюдается, а у позвоночных обнаружен высокий уровень метилирования — до 1 % .
- Несмотря на биологическую роль, 5-метилцитозин может спонтанно деаминироваться, превращаясь в тимин, поэтому метилированные цитозины являются источником повышенного числа мутаций. Другие модификации оснований включают метилирование аденина у бактерий и гликозилирование урацила с образованием «J-основания» в кинетопластах.



Интеркалированное химическое соединение, которое находится в середине спирали - [бензопирен](#), основной мутаген табачного дыма

Повреждение ДНК

- ДНК может повреждаться разнообразными мутагенами, к которым относятся окисляющие и алкилирующие вещества, а также высокоэнергетическая электромагнитная радиация — ультрафиолетовое и рентгеновское излучение. Тип повреждения ДНК зависит от типа мутагена. Например, ультрафиолет повреждает ДНК путём образования в ней димеров тимина, которые образуются при образовании ковалентных связей между соседними основаниями. Оксиданты, такие как свободные радикалы или перекись водорода приводят к нескольким типам повреждения ДНК, включая модификации оснований, в особенности гуанозина, а также двуцепочечные разрывы в ДНК. По некоторым оценкам в каждой клетке человека окисляющими соединениями ежедневно повреждается порядка 500 оснований. Среди разных типов повреждений наиболее опасные — это двуцепочечные разрывы, потому что они трудно репарируются и могут привести к потерям участков хромосом (делециям) и транслокациям.

- Многие молекулы мутагенов вставляются (интеркалируют) между двумя соседними парами оснований. Большинство этих соединений, например, этидий, дауномицин, доxorубин и талидомид имеют ароматическую структуру. Для того, чтобы интеркалирующее соединение могло уместиться между основаниями, они должны разойтись, расплетая и нарушая структуру двойной спирали. Эти изменения в структуре ДНК мешают транскрипции и репликации, вызывая мутации. Поэтому интеркалирующие соединения часто являются карциногенами, наиболее известные из которых — бензопирен, акридины, афлатоксин и бромистый этидий. Несмотря на эти негативные свойства, в силу их способности подавлять транскрипцию и репликацию ДНК, эти вещества используются в химиотерапии для подавления быстро растущих клеток рака.

Суперскрученность

- Если взяться за концы верёвки и начать скручивать их в разные стороны, она становится короче и на верёвке образуются «супервитки». Также может быть суперскручена и ДНК. В обычном состоянии цепочка ДНК делает один оборот на каждые 10,4 основания, но в суперскрученном состоянии спираль может быть свёрнута туже или расплетена. Выделяют два типа суперскручивания: положительное — в направлении нормальных витков, при котором основания расположены ближе друг к другу; и отрицательное — в противоположном направлении. В природе молекулы ДНК обычно находятся в отрицательном суперскручивании, которое вносится ферментами — топоизомеразами. Эти ферменты удаляют дополнительное скручивание, возникающее в ДНК в результате транскрипции и репликации.

Структуры на концах хромосом

- На концах линейных хромосом находятся специализированные структуры ДНК, называемые теломерами. Основная функция этих участков — поддержание целостности концов хромосом. Теломеры также защищают концы ДНК от деградации экзонуклеазами и предотвращают активацию системы репарации. Поскольку обычные ДНК-полимеразы не могут реплицировать 3' концы хромосом, это делает специальный фермент — теломераза.
- В клетках человека теломеры обычно представлены одноцепочечной ДНК и состоят из несколько тысяч повторяющихся единиц последовательности ТТАГГГ. Эти последовательности с высоким содержанием гуанина стабилизируют концы хромосом, формируя очень необычные структуры, называемые G-квადруплексами и состоящие из четырёх, а не двух взаимодействующих оснований. Четыре гуаниновых основания, все атомы которых находятся в одной плоскости, образуют пластинку, стабилизированную водородными связями между основаниями и хелатированием в центре неё иона металла (чаще всего калия). Эти пластинки располагаются стопкой друг над другом.
- На концах хромосом могут образовываться и другие структуры: основания могут быть расположены в одной цепочке или в разных параллельных цепочках. Кроме этих «стопочных» структур теломеры формируют большие петлеобразные структуры, называемые Т-петли или теломерные петли. В них одноцепочечная ДНК располагается в виде широкого кольца, стабилизированного теломерными белками. В конце Т-петли одноцепочечная теломерная ДНК присоединяется к двухцепочечной ДНК, нарушая спаривание цепочек в этой молекуле и образуя связи с одной из цепей. Это трёхцепочечное образование называется Д-петля (от англ. *displacement loop*).

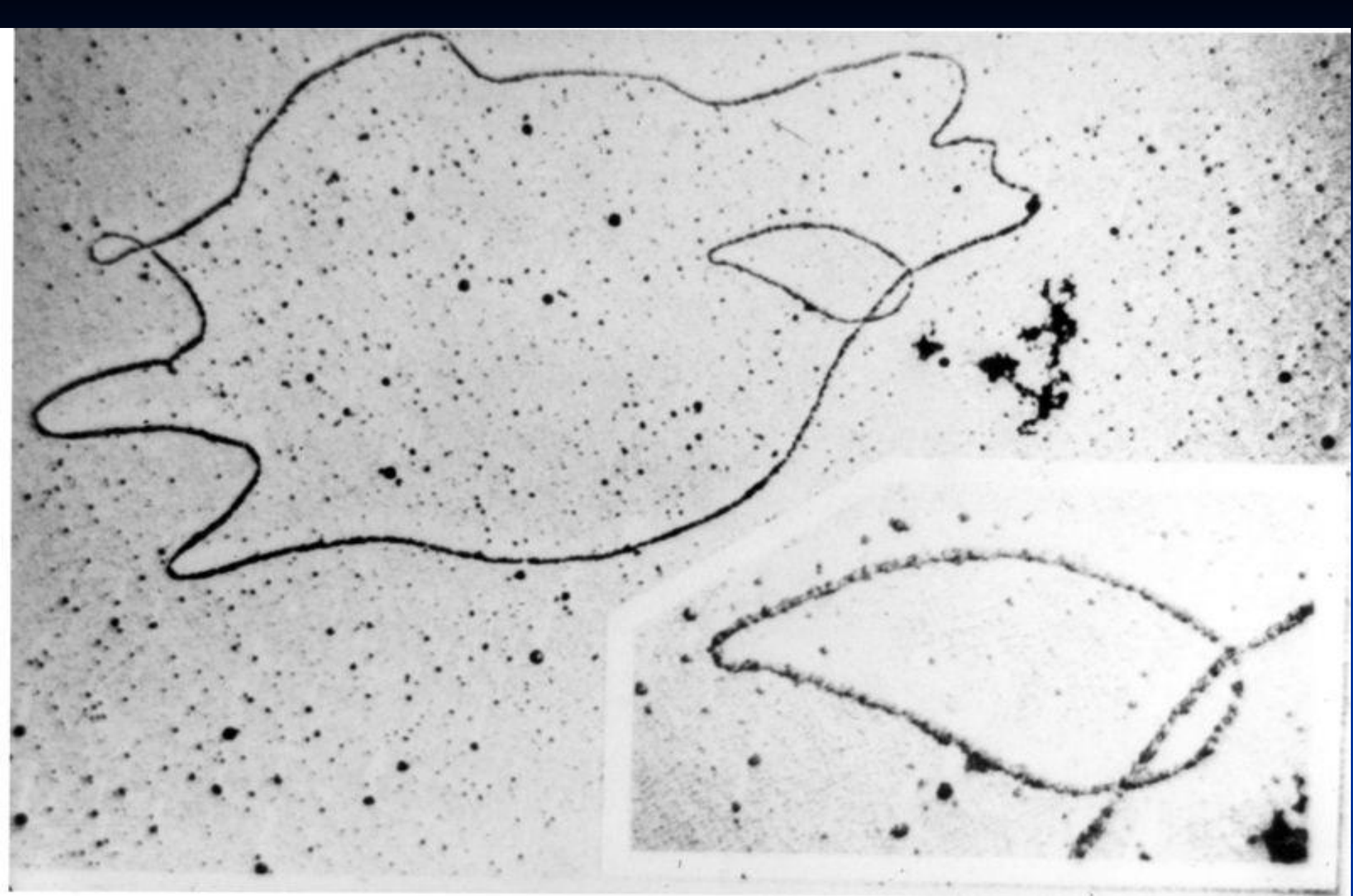
Биологические функции

- ДНК является носителем генетической информации, записанной в виде последовательности нуклеотидов с помощью генетического кода. С молекулами ДНК связаны два основополагающих свойства живых организмов — наследственность и изменчивость. В ходе процесса, называемого репликацией ДНК, образуются две копии исходной цепочки, наследуемые дочерними клетками при делении, таким образом образовавшиеся клетки оказываются генетически идентичны исходной.
- Генетическая информация реализуется при экспрессии генов в процессах транскрипции (синтеза молекул РНК на матрице ДНК) и трансляции (синтеза белков на матрице РНК).
- Последовательность нуклеотидов «кодирует» информацию о различных типах РНК: информационных, или матричных (иРНК), рибосомальных (рРНК) и транспортных (тРНК). Все эти типы РНК синтезируются на основе ДНК в процессе транскрипции. Роль их в биосинтезе белков (процессе трансляции) различна. Информационная РНК содержит информацию о последовательности аминокислот в белке, Рибосомальные РНК служат основой для рибосом (сложных нуклеопротеиновых комплексов, основная функция которых — сборка белка из отдельных аминокислот на основе иРНК), транспортные РНК доставляют аминокислоты к месту сборки белков — в активный центр рибосомы, «ползущей» по иРНК.

Структура генома

- Большинство природных ДНК имеет двухцепочечную структуру, линейную (эукариоты, некоторые вирусы и отдельные роды бактерий) или кольцевую (прокариоты, хлоропласты и митохондрии). Линейную одноцепочечную ДНК содержат некоторые вирусы и бактериофаги. В клетках эукариот ДНК располагается главным образом в ядре в виде набора хромосом. Бактериальная (прокариоты) ДНК обычно представлена одной кольцевой молекулой ДНК, расположенной в неправильной формы образовании в цитоплазме, называемым нуклеоидом. Генетическая информация генома состоит из генов. Ген — единица передачи наследственной информации и участок ДНК, который влияет на определённую характеристику организма. Ген содержит открытую рамку считывания, которая транскрибируется, а также регуляторные последовательности, например, промотор и энхансер, которые контролируют экспрессию открытых рамок считывания.
- У многих видов только малая часть общей последовательности генома кодирует белки. Так только около 1,5 % генома человека состоит из кодирующих белок экзонов, а больше 50 % ДНК человека состоит из некодирующих повторяющихся последовательностей ДНК. Причины наличия такого большого количества некодирующей ДНК в эукариотических геномах и огромная разница в размерах геномов (С-значение) одна из неразрешённых научных загадок.
- **Последовательности генома, не кодирующие белок**

В настоящее время накапливается всё больше данных, противоречащих идее о некодирующих последовательностях как «мусорной ДНК» ([англ. junk DNA](#)). [Теломеры](#) и [центромеры](#) содержат малое число генов, но они важны для функционирования и стабильности хромосом[36][43]. Часто встречающаяся форма некодирующих последовательностей человека — псевдогены, копии генов, инактивированные в результате [мутаций](#)[44]. Эти последовательности нечто вроде молекулярных [ископаемых](#), хотя иногда они могут служить исходным материалом для [дупликации](#) и последующей [дивергенции](#) генов[45]. Другой источник разнообразия белков в организме, это использование интронов в качестве «линий разреза и склеивания» в [альтернативном сплайсинге](#)[46]. Наконец, некодирующие белок последовательности могут кодировать вспомогательные клеточные [РНК](#), например, [мяРНК](#)[47]. Недавнее исследование транскрипции генома человека показало, что 10 % генома даёт начало [полиаденилированным](#) РНК [48], а исследование и генома мыши показало, что 62 % его транскрибируется[49].



ДНК генома бактериофага: фотография под трансмиссионным электронным микроскопом

Последовательности генома, не кодирующие белок

- В настоящее время накапливается всё больше данных, противоречащих идее о некодирующих последовательностях как «мусорной ДНК» (англ. junk DNA). Теломеры и центромеры содержат малое число генов, но они важны для функционирования и стабильности хромосом. Часто встречающаяся форма некодирующих последовательностей человека — псевдогены, копии генов, инактивированные в результате мутаций. Эти последовательности нечто вроде молекулярных ископаемых, хотя иногда они могут служить исходным материалом для дупликации и последующей дивергенции генов. Другой источник разнообразия белков в организме, это использование интронов в качестве «линий разреза и склеивания» в альтернативном сплайсинге. Наконец, некодирующие последовательности могут кодировать вспомогательные клеточные РНК, например, мяРНК. Недавнее исследование транскрипции генома человека показало, что 10 % генома даёт начало полиаденилированным РНК, а исследование и генома мыши показало, что 62 % его транскрибируется

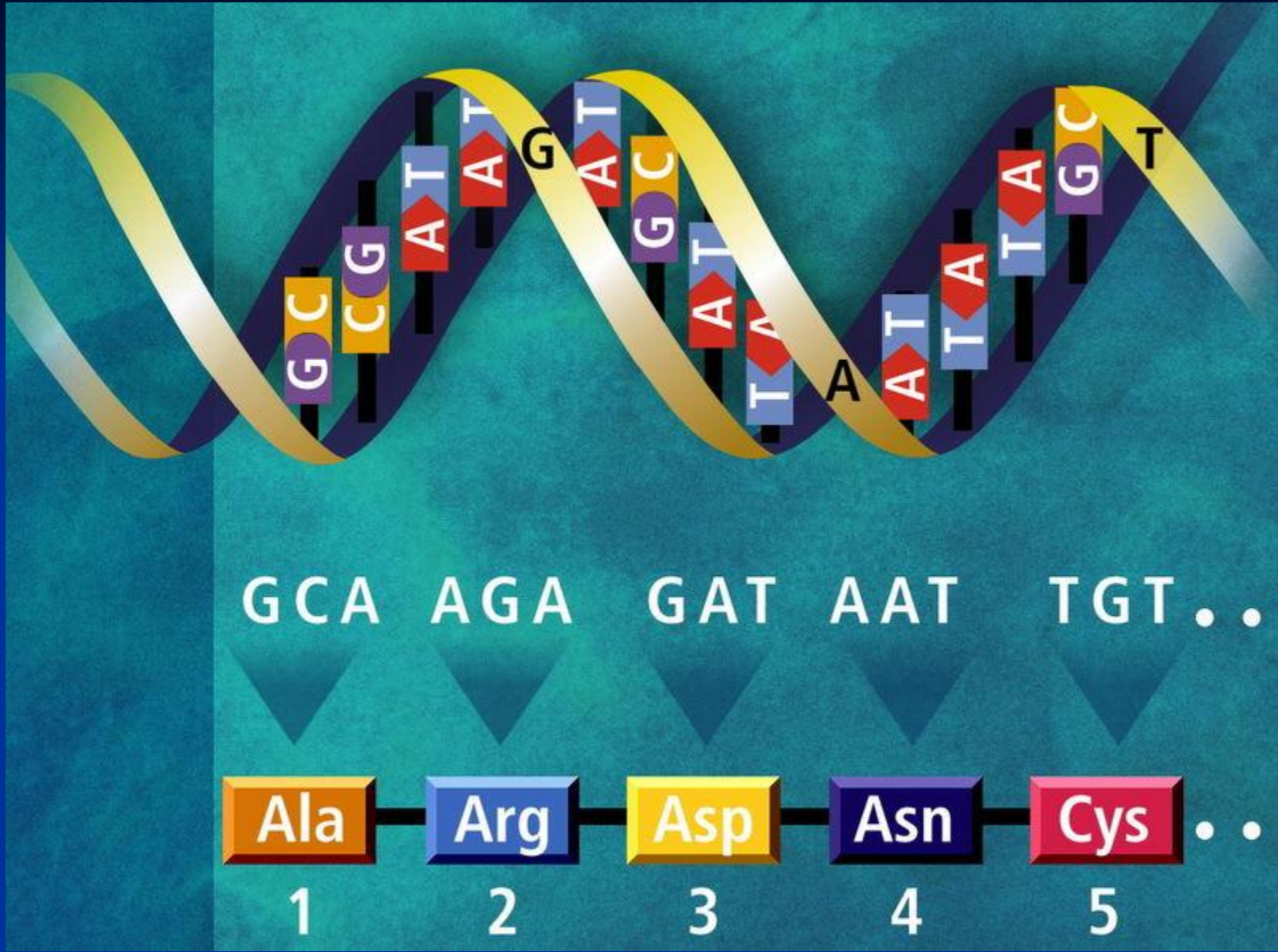
Транскрипция и трансляция

- Генетическая информация, закодированная в ДНК, должна быть прочитана и в конечном итоге выражена в синтезе различных биополимеров, из которых состоят клетки. Последовательность оснований в цепочке ДНК напрямую определяет последовательность оснований в РНК, на которую она «переписывается» в процессе, называемом транскрипцией. В случае мРНК эта последовательность определяет аминокислоты белка. Соотношение между нуклеотидной последовательностью мРНК и аминокислотной последовательностью определяется правилами трансляции, которые называются генетическим кодом. Генетический код состоит из трёхбуквенных «слов», называемых кодонами, состоящих из трёх нуклеотидов (то есть АСТ СAG ТТТ и т. п.). Во время транскрипции нуклеотиды гена копируются на синтезируемую РНК РНК-полимеразой. Эта копия в случае мРНК декодируется рибосомой, которая «читает» последовательность мРНК, осуществляя спаривание матричной РНК с транспортными РНК, которые присоединены к аминокислотам. Поскольку в трёхбуквенных комбинациях используются 4 основания, всего возможны 64 кодона (4^3 комбинации). Кодоны кодируют 20 стандартных аминокислот, каждой из которых соответствует в большинстве случаев более одного кодона. Один из трёх кодонов, которые располагаются в конце мРНК, не означает аминокислоту и определяет конец белка, это «стоп» или «нонсенс» кодоны — ТAA, TGA, TAG.

Генетический код

- **Генетический код** — это определенные сочетания нуклеотидов и последовательность их расположения в молекуле ДНК. Это свойственный всем живым организмам способ кодирования аминокислотной последовательности белков при помощи последовательности нуклеотидов.
- В ДНК используется четыре нуклеотида — аденин (А), гуанин (G), цитозин (С), тимин (Т), которые в русскоязычной литературе обозначаются буквами А, Г, Ц и Т. Эти буквы составляют алфавит генетического кода. В РНК используются те же нуклеотиды, за исключением тимина, который заменён похожим нуклеотидом — урацилом, который обозначается буквой U (У в русскоязычной литературе). В молекулах ДНК и РНК нуклеотиды выстраиваются в цепочки и, таким образом, получают последовательности генетических букв.

- Комплементарные нуклеотиды
- Для построения белков в природе используется 20 различных аминокислот. Каждый белок представляет собой цепочку или несколько цепочек аминокислот в строго определённой последовательности. Эта последовательность определяет строение белка, а следовательно все его биологические свойства. Набор аминокислот также универсален для почти всех живых организмов.
- Реализация генетической информации в живых клетках (то есть синтез белка, кодируемого геном) осуществляется при помощи двух матричных процессов: транскрипции (то есть синтеза иРНК на матрице ДНК) и трансляции генетического кода в аминокислотную последовательность (синтез полипептидной цепи на матрице иРНК). Для кодирования 20 аминокислот, а также сигнала «стоп», означающего конец белковой последовательности, достаточно трёх последовательных нуклеотидов. Набор из трёх нуклеотидов называется триплетом. Принятые сокращения, соответствующие аминокислотам и кодонам, изображены на рисунке.

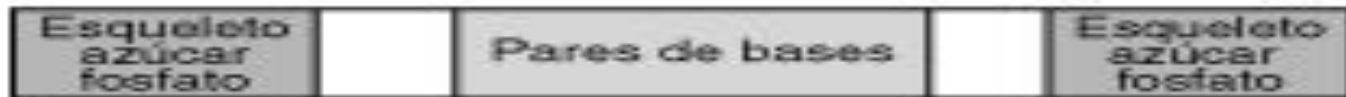


GCA AGA GAT AAT TGT...

Ala Arg Asp Asn Cys ...

1 2 3 4 5

Ácido desoxirribonucleico (ADN)



Транскрипция

- процесс синтеза РНК с использованием ДНК в качестве матрицы, происходящий во всех живых клетках. Другими словами, это перенос генетической информации с ДНК на РНК.
- Транскрипция катализируется ферментом ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Процесс синтеза РНК протекает в направлении от 5'- к 3'- концу, то есть по матричной цепи ДНК РНК-полимераза движется в направлении 3'->5'
- Транскрипция состоит из стадий инициации, элонгации и терминации

Инициация транскрипции

- Инициация транскрипции — сложный процесс, зависящий от последовательности ДНК вблизи транскрибируемой последовательности (а у эукариот также и от более далеких участков генома) и от наличия или отсутствия различных белковых факторов.

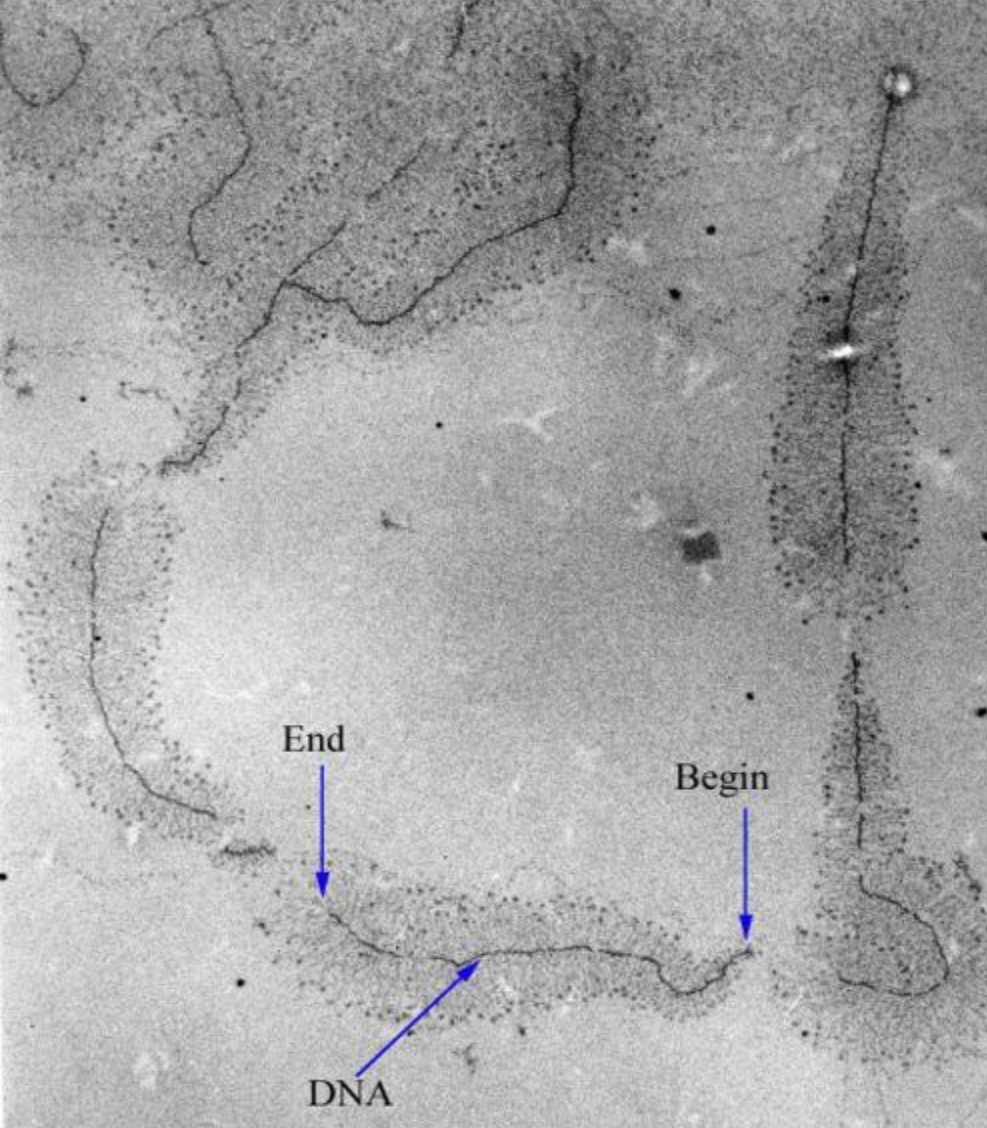
Элонгация транскрипции

Момент перехода РНК-полимеразы от инициации транскрипции к элонгации точно не определен. Три основных биохимических события характеризуют этот переход в случае РНК-полимеразы кишечной палочки: отделение сигма-фактора, первая транслокация молекулы фермента вдоль матрицы и сильная стабилизация транскрипционного комплекса, который кроме РНК-полимеразы включает растущую цепь РНК и транскрибируемую ДНК. Эти же явления характерны и для РНК-полимераз эукариот. Переход от инициации к элонгации сопровождается разрывом связей между ферментом, промотором, факторами инициации транскрипции, а в ряде случаев — переходом РНК-полимеразы в состояние компетентности в отношении элонгации (например, фосфорилирование STD-домена у РНК-полимеразы II). Фаза элонгации заканчивается после освобождения растущего транскрипта и диссоциации фермента от матрицы (терминация).

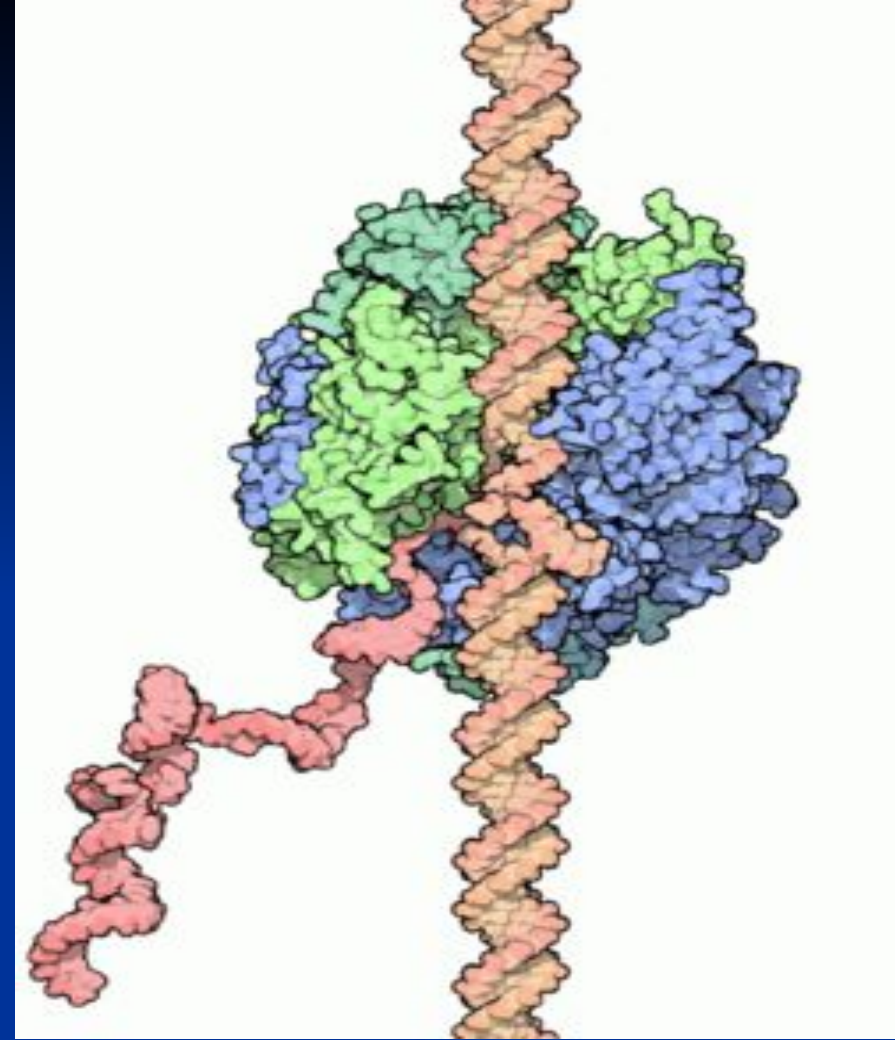
На стадии элонгации в ДНК расплетено примерно 18 пар нуклеотидов. Примерно 12 нуклеотидов матричной нити ДНК образует гибридную спираль с растущим концом цепи РНК. По мере движения РНК-полимеразы по матрице впереди нее происходит расплетание, а позади — восстановление двойной спирали ДНК. Одновременно освобождается очередное звено растущей цепи РНК из комплекса с матрицей и РНК-полимеразой. Эти перемещения должны сопровождаться относительным вращением РНК-полимеразы и ДНК. Трудно себе представить, как это может происходить в клетке, особенно при транскрипции хроматина. Поэтому не исключено, что для предотвращения такого вращения двигающуюся по ДНК РНК-полимеразу сопровождают топоизомеразы.

Элонгация осуществляется с помощью основных элонгирующих факторов, необходимых, чтобы процесс не останавливался преждевременно [2].

В последнее время появились данные, показывающие, что регуляторные факторы также могут регулировать элонгацию. РНК-полимераза в процессе элонгации делает паузы на определенных участках гена. Особенно четко это видно при низких концентрациях субстратов. В некоторых участках матрицы длительные задержки в продвижении РНК-полимеразы, т.н. паузы, наблюдаются даже при оптимальных концентрациях субстратов. Продолжительность этих пауз может контролироваться факторами элонгации.



Транскрипция (фотография под трансмиссионным электронным микроскопом). *Begin* — начало транскрипции, *End* — конец транскрипции, *DNA* — ДНК.



Транскрипция (схема). *Бледно розовый* — ДНК; *темно-розовый* — РНК; *зеленый, голубой, синезеленый* — субъединицы РНК-полимеразы.

Трансляцией называют осуществляемый рибосомой синтез белка из аминокислот на матрице информационной (или матричной) РНК (иРНК или мРНК). Трансляция является финальной реакцией реализации генетической информации

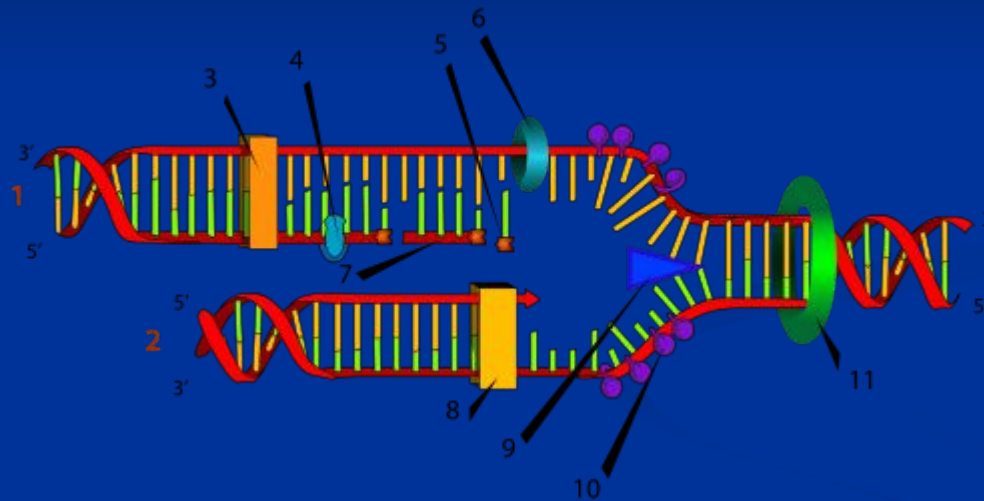
Репликация

- Деление клеток необходимо для размножения одноклеточного и роста многоклеточного организма, но до деления клетка должна удвоить геном, чтобы дочерние клетки содержали ту же генетическую информацию, что и исходная клетка. Из нескольких теоретически возможных механизмов удвоения (репликации) ДНК реализуется полуконсервативный. Две цепочки разделяются и затем каждая недостающая комплементарная последовательность ДНК воспроизводится ферментом ДНК-полимеразой. Этот фермент строит полинуклеотидную цепь, находя правильное основание через комплементарное спаривание оснований и присоединяя его к растущей цепочке. ДНК-полимераза не может начинать новую цепь, а только лишь наращивать уже существующую, поэтому она нуждается в праймере, синтезируемом праймазой. Так как ДНК-полимеразы могут строить цепочку только в направлении $5' \rightarrow 3'$, для копирования антипараллельных цепей используются разные механизмы[50]

Репликация

- Репликация **ДНК** — это процесс синтеза дочерней молекулы **дезоксирибонуклеиновой кислоты**, который происходит в процессе деления **клетки** на матрице родительской молекулы ДНК. При этом генетический материал, зашифрованный в ДНК, удваивается и делится между дочерними клетками.
- **Хеликаза**, **топоизомераза** и ДНК-связывающие белки расплетают ДНК, удерживают матрицу в разведённом состоянии и вращают молекулу ДНК. Правильность репликации обеспечивается точным соответствием комплементарных пар оснований и активностью **ДНК-полимеразы**, способной распознать и исправить ошибку. Репликация катализируется несколькими ДНК-полимеразами. После репликации дочерние спирали закручиваются обратно уже без затрат энергии и каких-либо ферментов.
- Цепи молекулы ДНК расходятся и каждая из них становится матрицей, на которой синтезируется новая комплементарная цепь. В результате образуются новые двуспиральные молекулы ДНК, идентичные родительской молекуле.
- Каждая молекула ДНК состоит из одной цепи исходной родительской молекулы и одной вновь синтезированной цепи. Такой механизм репликации называется полуконсервативным. В настоящее время этот механизм считается доказанным благодаря опытам М. Мезелсона и Ф. Сталя (**1958** г.) Ранее существовали и две другие модели: «консервативная» - в результате репликации одна молекула ДНК состоит только из родительских цепей, а другая - только из дочерних цепей; «дисперсионная» - все получившиеся в результате репликации молекулы ДНК состоят из цепей, одни участки которых вновь синтезированы, а другие взяты из родительской молекулы ДНК).

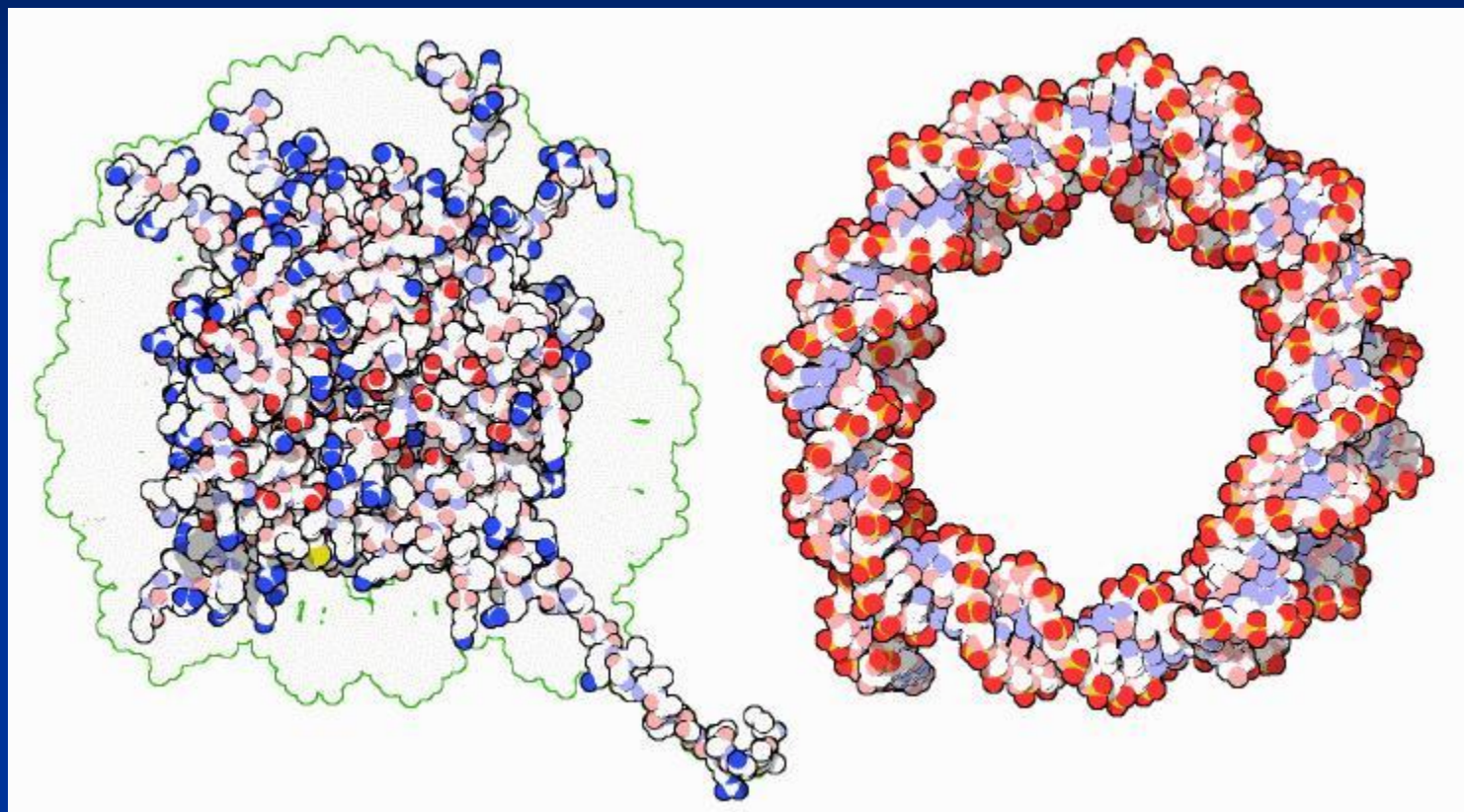
Схематическое изображение процесса репликации, цифрами отмечены: (1) лидирующая нить, (2) запаздывающая нить, (3) ДНК полимераза ($Pol\alpha$), (4) ДНК лигаза, (5) РНК праймер, (6) ДНК праймаза, (7) фрагмент Оказаки, (8) ДНК полимераза ($Pol\delta$), (9) хеликаза, (10) одиночная нить со связанными белками, (11) топоизомераза



Взаимодействие с белками

- Все функции ДНК зависят от её взаимодействия с белками. Взаимодействия могут быть как неспецифическими, когда белок присоединяется к любой молекуле ДНК или зависит от наличия особой последовательности. Ферменты также могут взаимодействовать с ДНК, из них наиболее важные это РНК-полимеразы, которые копируют последовательность оснований ДНК на РНК в транскрипции или при синтезе новой цепи ДНК — репликации.

Взаимодействие ДНК с гистонами. Основные аминокислоты гистонов (на рисунке показаны голубым цветом) взаимодействуют с кислотными фосфатными группами ДНК (красный цвет).



Взаимодействие фактора транскрипции STAT3 с ДНК

(показана в виде синей спирали)



Структурные и регуляторные белки

■ Хорошо изученными примерами взаимодействия белков и ДНК, не зависящего от нуклеотидной последовательности ДНК, является взаимодействие со структурными белками. В клетке ДНК связана с этими белками, образуя компактную структуру, которая называется хроматин. У прокариот хроматин образован при присоединении к ДНК небольших щелочных белков — гистонов, менее упорядоченный хроматин прокариот содержит гистон-подобные белки. Гистоны формируют дискообразную белковую структуру — нуклеосому, вокруг каждой из которых вмещается два оборота спирали ДНК. Неспецифические связи между гистонами и ДНК образуются за счёт ионных связей щелочных аминокислот гистонов и кислотных остатков сахарофосфатного остова ДНК. Химические модификации этих аминокислот включают метилирование, фосфорилирование и ацетилирование. Эти химические модификации изменяют силу взаимодействия между ДНК и гистонами, влияя на доступность специфических последовательностей для факторов транскрипции и изменяя скорость транскрипции. Другие белки в составе хроматина, которые присоединяются к неспецифическим последовательностям — белки с высокой подвижностью в гелях, которые ассоциируют большей частью с согнутой ДНК. Эти белки важны для образования в хроматине структур более высокого порядка. Особая группа белков, присоединяющихся к ДНК это белки, которые ассоциируют с одноцепочечной ДНК. Наиболее хорошо охарактеризованный белок этой группы у человека — репликационный белок А, без которого невозможно протекание большинства процессов, где расплетается двойная спираль, включая репликацию, рекомбинацию, и репарацию. Белки этой группы стабилизируют одноцепочечную ДНК и предотвращают формирование стеблей-петель или деградации нуклеазами.

- В то же время другие белки узнают и присоединяются к специфическим последовательностям. Наиболее изученная группа таких белков — различные классы факторов транскрипции, то есть белки, регулирующие транскрипцию. Каждый из этих белков узнаёт свою последовательность, часто в промоторе и активирует или подавляет транскрипцию гена. Это происходит при ассоциации факторов транскрипции с РНК-полимеразой либо напрямую, либо через белки-посредники. Полимераза ассоциирует сначала с белками, а потом начинает транскрипцию. В других случаях факторы транскрипции могут присоединяться к ферментам, которые модифицируют находящиеся на промоторах гистоны, что изменяет доступность ДНК для полимераз.
- Так как специфические последовательности встречаются во многих местах генома, изменения в активности одного типа фактора транскрипции может изменить активность тысяч генов. Соответственно, эти белки часто регулируются в процессах ответа на изменения в окружающей среде, развития организма и дифференцировки клеток. Специфичность взаимодействия факторов транскрипции с ДНК обеспечивается многочисленными контактами между аминокислотами и основаниями ДНК, что позволяет им «читать» последовательность ДНК. Большинство контактов с основаниями происходит в главной бороздке, где основания более доступны.

Ферменты, модифицирующие ДНК

Топоизомеразы и хеликазы

- В клетке ДНК находится в компактном т. н. суперскрученном состоянии, иначе она не смогла бы в ней уместиться. Для протекания жизненноважных процессов ДНК должна быть раскручена, что производится двумя группами белков — топоизомеразами и хеликазами.
- Топоизомеразы — ферменты, которые имеют и нуклеазную и лигазную активности. Эти белки изменяют степень суперскрученности в ДНК. Некоторые из этих ферментов разрезают спираль ДНК и позволяют вращаться одной из цепей, тем самым уменьшая уровень суперскрученности, после чего фермент заделывает разрыв. Другие ферменты могут разрезать одну из цепей и проводить вторую цепь через разрыв, а потом лигировать разрыв в первой цепи. Топоизомеразы необходимы во многих процессах, связанных с ДНК, таких как репликация и транскрипция.
- Хеликазы — белки, которые являются одним из молекулярных моторов. Они используют химическую энергию нуклеотидтрифосфатов, чаще всего АТФ, для разрыва водородных связей между основаниями, раскручивая двойную спираль на отдельные цепочки. Эти ферменты важны для большинства процессов, где белкам необходим доступ к основаниям ДНК.

Нуклеазы и лигазы

- В различных процессах, происходящих в клетке, например, рекомбинации и репарации участвуют ферменты, способные разрезать и восстанавливать целостность нитей ДНК. Ферменты, разрезающие ДНК, носят название нуклеаз. Нуклеазы, которые гидролизуют нуклеотиды на концах молекулы ДНК называются экзонуклеазами, а эндонуклеазы разрезают ДНК внутри цепи. Наиболее часто используемые в молекулярной биологии и генетической инженерии нуклеазы — это рестриктазы, которые разрезают ДНК около специфических последовательностей. Например, фермент EcoRV (рестрикционный фермент № 5 из *E. coli*) узнаёт шестинуклеотидную последовательность 5'-GAT|ATC-3' и разрезает ДНК в месте, указанном вертикальной линией. В природе эти ферменты защищают бактерии от заражения бактериофагами, разрезая ДНК фага, когда она вводится в бактериальную клетку. В этом случае нуклеазы — часть рестрикционно-модификационной системы. ДНК-лигазы сшивают сахарофосфатные основания в молекуле ДНК, используя энергию АТФ. Рестрикционные нуклеазы и лигазы используются в клонировании и финтерпринтинге.

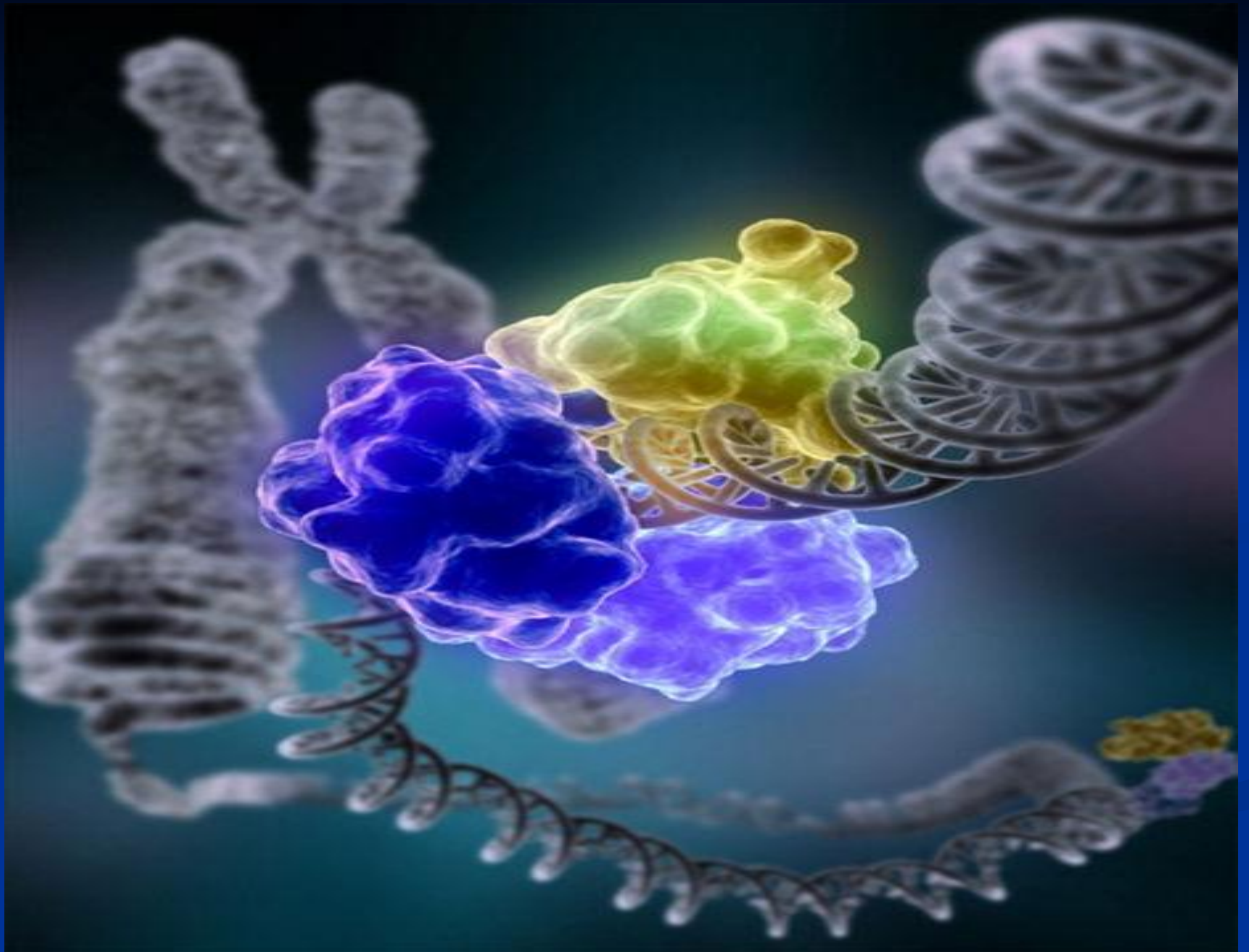
- **Нуклеазы** — большая группа ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь между субъединицами нуклеиновых кислот. Различают несколько типов нуклеаз в зависимости от их специфичности: экзонуклеазы и эндонуклеазы, рибонуклеазы и дезоксирибонуклеазы, рестриктазы и некоторые другие. Рестриктазы занимают важное положение в прикладной молекулярной биологии.

Лигаза (лат. ligare — сшивать, соединять) — фермент, катализирующий соединение двух молекул с образованием новой химической связи (лигирование). При этом обычно происходит отщепление (гидролиз) небольшой химической группы от одной из молекул.

Лигазы относятся к классу ферментов ЕС 6.

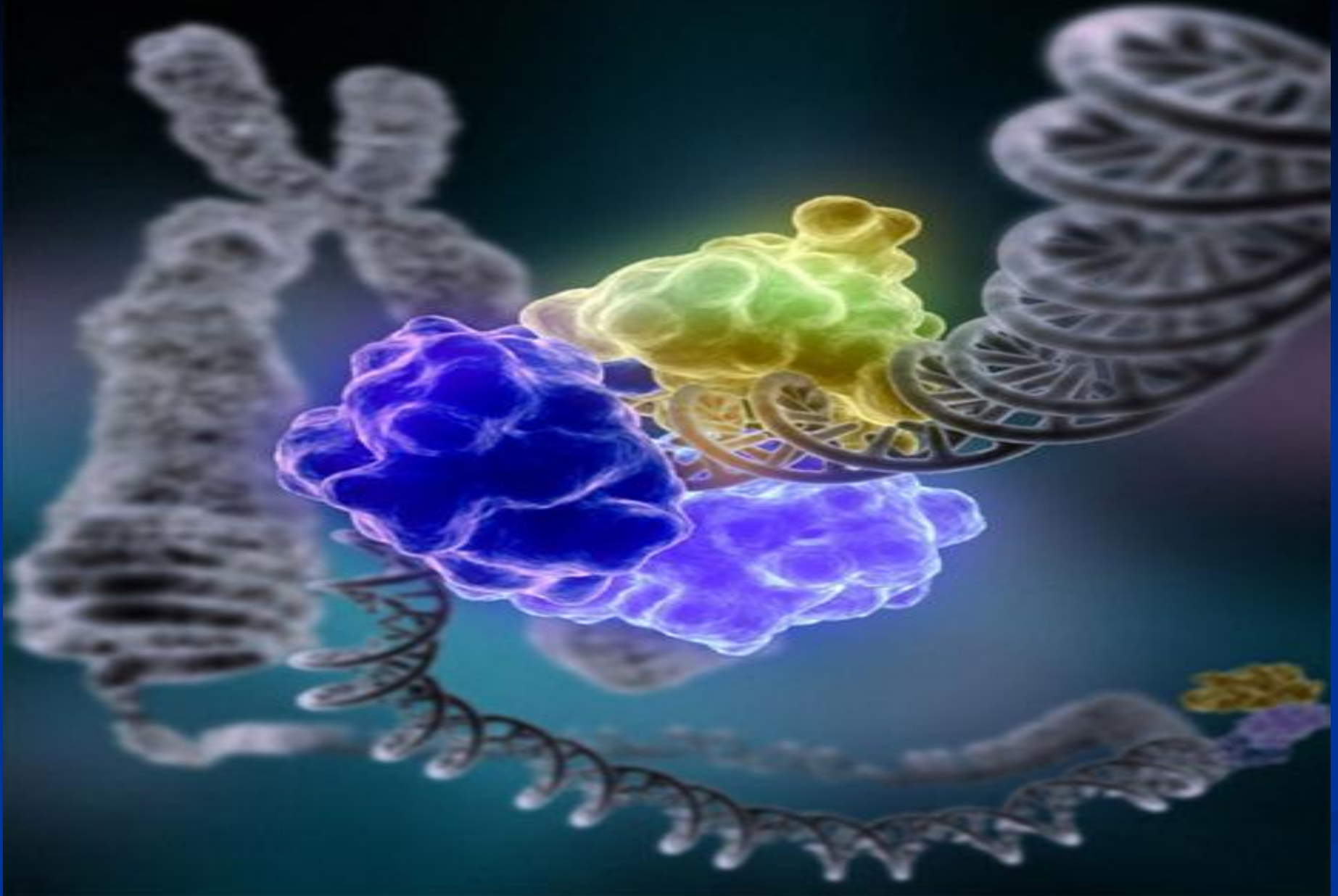
В молекулярной биологии лигазы (подкласс 6.5) разделяют на две большие группы — РНК-лигазы и ДНК-лигазы.

ДНК-лигазы — ферменты (ЕС 6.5.1.1), катализирующие ковалентное сшивание цепей ДНК в дуплексе при репликации, репарации и рекомбинации. Они образуют фосфодиэфирные мостики между 5'-фосфорильной и 3'-гидроксильной группами соседних дезоксинуклеотидов в местах разрыва ДНК или между двумя молекулами ДНК. Для образования этих мостиков лигазы используют энергию гидролиза пирофосфорильной связи АТФ. Один из самых распространённых коммерчески доступных ферментов — ДНК-лигаза бактериофага Т4.



Полимеразы

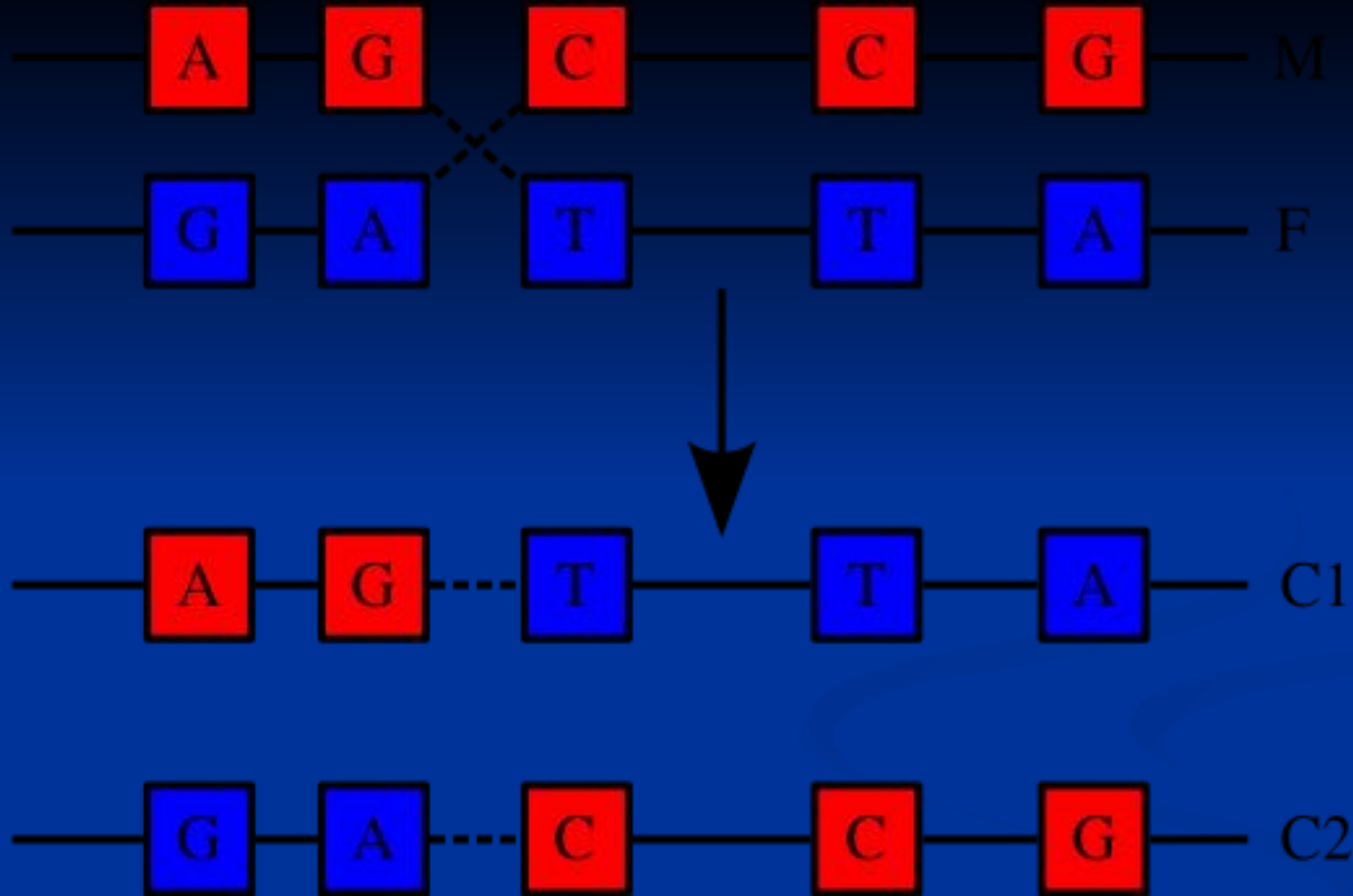
- Существует также важная для метаболизма ДНК группа ферментов, которые синтезируют цепи полинуклеотидов из нуклеозидтрифосфатов — ДНК-полимеразы. Они добавляют нуклеотиды к 3'-гидроксильной группе предыдущего нуклеотида в цепи ДНК, поэтому все полимеразы работают в направлении 5'--> 3'. В активном центре этих ферментов субстрат — нуклеозидтрифосфат — спаривается с комплементарным основанием в составе одноцепочечной полинуклеотидной цепочки — матрицы.
- В процессе репликации ДНК, ДНК-зависимая ДНК-полимераза синтезирует копию исходной последовательности ДНК. Точность очень важна в этом процессе, так как ошибки в полимеризации приведут к мутациям, поэтому многие полимеразы обладают способностью к «редактированию» — исправлению ошибок. Полимераза узнаёт ошибки в синтезе по отсутствию спаривания между неправильными нуклеотидами. После определения отсутствия спаривания активируется 3'--> 5' экзонуклеазная активность полимеразы и неправильное основание удаляется. В большинстве организмов ДНК-полимеразы работают в виде большого комплекса, называемого реплисомой, которая содержит многочисленные дополнительные субъединицы, например, хеликазы.
- РНК-зависимые ДНК-полимеразы — специализированный тип полимераз, которые копируют последовательность РНК на ДНК. К этому типу относится вирусный фермент обратная транскриптаза, который используется ретровирусами при инфекции клеток, а также теломераза, необходимая для репликации теломер. Теломераза — необычный фермент, потому что она содержит собственную матричную РНК.
- Транскрипция осуществляется ДНК-зависимой РНК-полимеразой, которая копирует последовательность ДНК одной цепочки на мРНК. В начале транскрипции гена РНК-полимераза присоединяется к последовательности в начале гена, называемой промотором, и расплетает спираль ДНК. Потом она копирует последовательность гена на матричную РНК до тех пор, пока не дойдёт до участка ДНК в конце гена — терминатора, где она останавливается и отсоединяется от ДНК. Также как ДНК-зависимая ДНК-полимераза человека, РНК-полимераза II, которая транскрибирует большую часть генов в геноме человека, работает в составе большого белкового комплекса, содержащего регуляторные и дополнительные единицы .



ДНК-полимераза I (кольцеобразная структура, состоящая из нескольких одинаковых молекул белка, показанных разными цветами), лигирующая повреждённую цепь ДНК

Генетическая рекомбинация

- Двойная спираль ДНК обычно не взаимодействует с другими сегментами ДНК, и в человеческих клетках разные хромосомы пространственно разделены в ядре. Это расстояние между разными хромосомами важно для способности ДНК действовать в качестве стабильного носителя информации. В процессе рекомбинации с помощью ферментов две спирали ДНК разрываются, обмениваются участками, после чего непрерывность спиралей восстанавливается, поэтому обмен участками негомологичных хромосом может привести к повреждению целостности генетического материала.
- Рекомбинация позволяет хромосомам обмениваться генетической информацией, в результате этого образуются новые комбинации генов, что увеличивает эффективность естественного отбора и важно для быстрой эволюции новых белков. Генетическая рекомбинация также играет роль в репарации, особенно в ответе клетки на разрыв обеих цепей ДНК..
- Самая распространённая форма кроссинговера — это гомологичная рекомбинация, когда принимающие участие в рекомбинации хромосомы имеют очень похожие последовательности. Иногда в качестве участков гомологии выступают транспозоны. Негомологичная рекомбинация может привести к повреждению клетки, поскольку в результате такой рекомбинации возникают транслокации. Реакция рекомбинации катализируется ферментами, которые называются рекомбиназы, например, Cre. На первом этапе реакции рекомбиназа делает разрыв в одной из цепей ДНК, позволяя этой цепи отделиться от комплементарной цепи и присоединится к одной из цепей второй хроматиды. Второй разрыв в цепи второй хроматиды позволяет ей также отделиться и присоединится к оставшейся без пары цепи из первой хроматиды, формируя структуру Холлидея. Структура Холлидея может передвигаться вдоль соединённой пары хромосом, меняя цепи местами. Реакция рекомбинации завершается, когда фермент разрезает соединение, а две цепи лигируются.



Рекомбинация происходит в результате физического разрыва в хромосомах (M) и (F) и их последующего соединения с образованием двух новых хромосом (C1 and C2)

Рекомбинация

- **Рекомбинация** — процесс обмена генетическим материалом путем разрыва и соединения разных молекул. Рекомбинация происходит при репарации двунитевых разрывов в ДНК и для продолжения репликации в случае остановки репликационной вилки у эукариот, бактерий и архей. У вирусов возможна рекомбинация между молекулами РНК их геномов.
- Рекомбинация у эукариот обычно в значении генетической рекомбинации и мейоза, в частности, при формировании спермы и яйцеклеток. Рекомбинация, наряду с репликацией ДНК, транскрипцией РНК и трансляцией белков относится к фундаментальным, рано возникшим в процессе эволюции, процессам. Кроме роли в мейозе у эукариот, Кроссинговер также является частным случаем рекомбинации.

Эволюция метаболизма, основанного на ДНК

■ ДНК содержит генетическую информацию, которая делает возможной жизнедеятельность, рост, развитие и размножение всех современных организмов. Однако как долго в течение четырёх миллиардов лет истории жизни на Земле ДНК была главным носителем генетической информации, неизвестно. Существуют гипотезы, что РНК играла центральную роль в обмене веществ, поскольку она может и переносить генетическую информацию, и осуществлять катализ с помощью рибозимов. Кроме того, РНК — один из основных компонентов «фабрик белка» — рибосомы. Древний РНК-мир, где нуклеиновая кислота была использована и для катализа и для переноса информации мог послужить источником современного генетического кода, состоящего из четырёх оснований. Это могло произойти в результате того, что число оснований в организме было компромиссом между небольшим числом оснований, увеличивавшим точность репликации, и большим числом оснований, увеличивающим каталитическую активность рибозимов. К сожалению, древние генетические системы не дошли до наших дней. ДНК в окружающей среде в среднем сохраняется в течение 1 миллиона лет, а потом деградирует до коротких фрагментов. Извлечение ДНК и определение последовательности их 16S рРНК генов из заключённых в янтаре, образовавшемся 250 млн лет назад, бактериальных спор служит темой оживлённой дискуссии в научной среде.