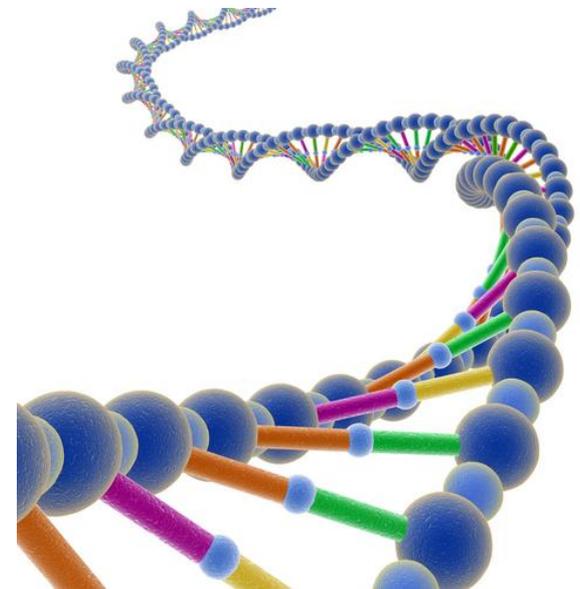
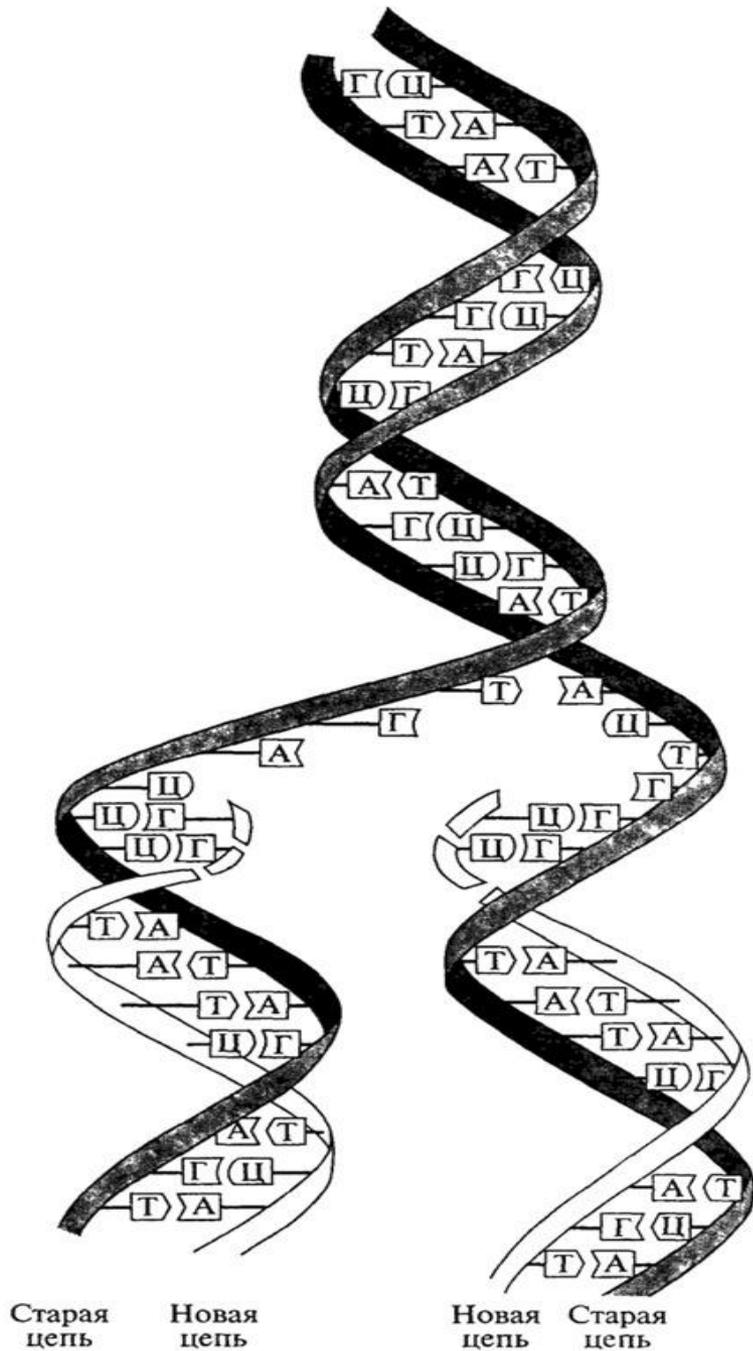


РЕПЛИКАЦИЯ
МОЛЕКУЛЫ ДНК

- Расшифровка структуры молекулы ДНК помогла объяснить и принцип ее репликации (удвоения) в клетке. Этот принцип состоит в том, что каждая из двух полинуклеотидных нитей молекулы ДНК служит в качестве программы (матрицы) для синтеза новой (комплементарной) нити. В результате на основе одной двухцепочечной молекулы образуются две одинаковые двухцепочечные молекулы, в каждой из которых одна цепочка является старой, а другая — новой (вновь синтезированной). Такой принцип репликации ДНК был назван полуконсервативным.





□ Принцип полуконсервативной репликации ДНК

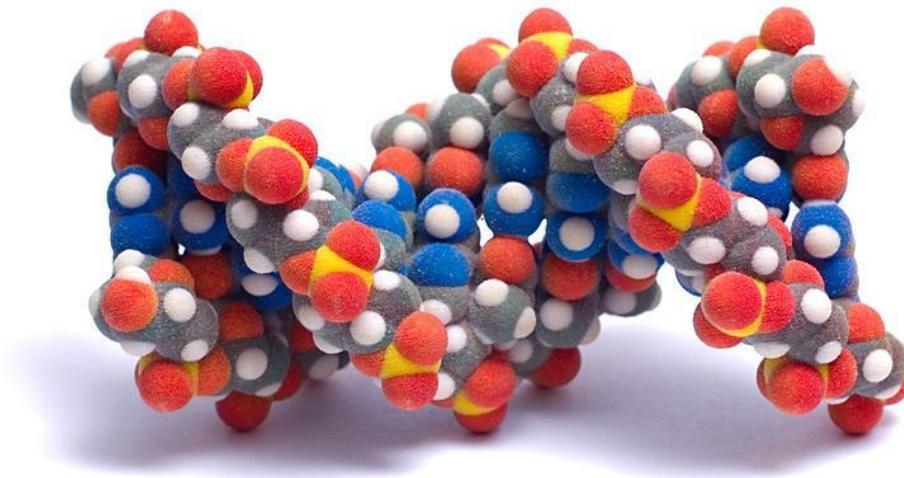


A 3D model of a DNA double helix. The structure is composed of two intertwined strands. The strands are made of grey spheres (phosphate groups) connected by a white ribbon (sugar-phosphate backbone). The nitrogenous bases are represented by dark grey, fan-like structures connecting the two strands. One strand is oriented from the top-left towards the bottom-right, while the other is oriented from the bottom-left towards the top-right. A single red sphere is attached to the end of the strand on the right, representing the addition of a new nucleotide. The background is white.

В соответствии с этим принципом нуклеотидная последовательность матричной (родительской) нити считывается в направлении $3' \rightarrow 5'$, тогда как синтез новой (дочерней) нити идет в направлении $5' \rightarrow 3'$.

- Поскольку две комплементарные цепочки родительской молекулы ДНК являются антипараллельными, то синтез новой полинуклеотидной цепочки на каждой из них идет в противоположном направлении.

- Механизм репликации ДНК является достаточно сложным и, по всей вероятности, различается в случае организмов, содержащих относительно небольшие по размерам молекулы ДНК в замкнутой (кольцевой) форме (многие вирусы и бактерии), и эукариот, клетки которых имеют молекулы огромных размеров, находящиеся в линейной (незамкнутой) форме.



- Небольшая кольцевая молекула ДНК представляет собой одну структурную единицу репликации (репликон), имеющую единственную точку начала (инициации) репликации (O-пункт, состоящий примерно из 300 нуклеотидов), в которой начинается процесс расхождения (расплетания) двух нитей родительской молекулы и матричного синтеза комплементарных копий (реплик) дочерней ДНК. Этот процесс продолжается непрерывно по длине копируемой структуры и заканчивается в этом же репликоне образованием двух молекул «полуконсервативного» типа. В больших линейных молекулах ДНК эукариот имеется много точек начала репликации и соответствующих им репликонов (от нескольких сотен до десятков тысяч), т. е. такая ДНК является полирепликон-ной.





- При рассмотрении современных представлений о механизме репликации ДНК эукариот можно условно выделить три последовательных этапа этого процесса, происходящего в репликоне, в каждом из которых принимают участие те или иные белки (ферменты).

- Первый этап связан с быстрым раскручиванием двух полинуклеотидных нитей спирализованной молекулы ДНК на определенном ее участке (в границах работающего репликаона) и с их разделением путем разрушения водородных связей между парами комплементарных оснований. При этом образуются два одноцепочечных фрагмента родительской молекулы, каждый из которых может выступать в роли матрицы для синтеза комплементарной (дочерней) нити. Этот этап инициируется в соответствующей точке начала репликации и обеспечивается комплексным участием нескольких различных белков. В результате их действия формируется Т-образная структура, названная вилкой репликации, в которой две родительские цепочки ДНК уже отделены друг от друга.

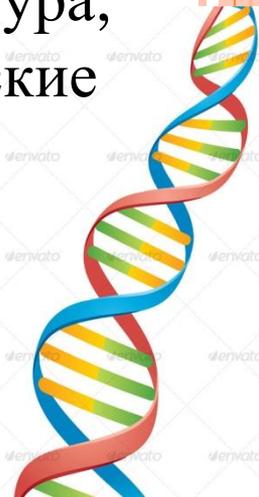
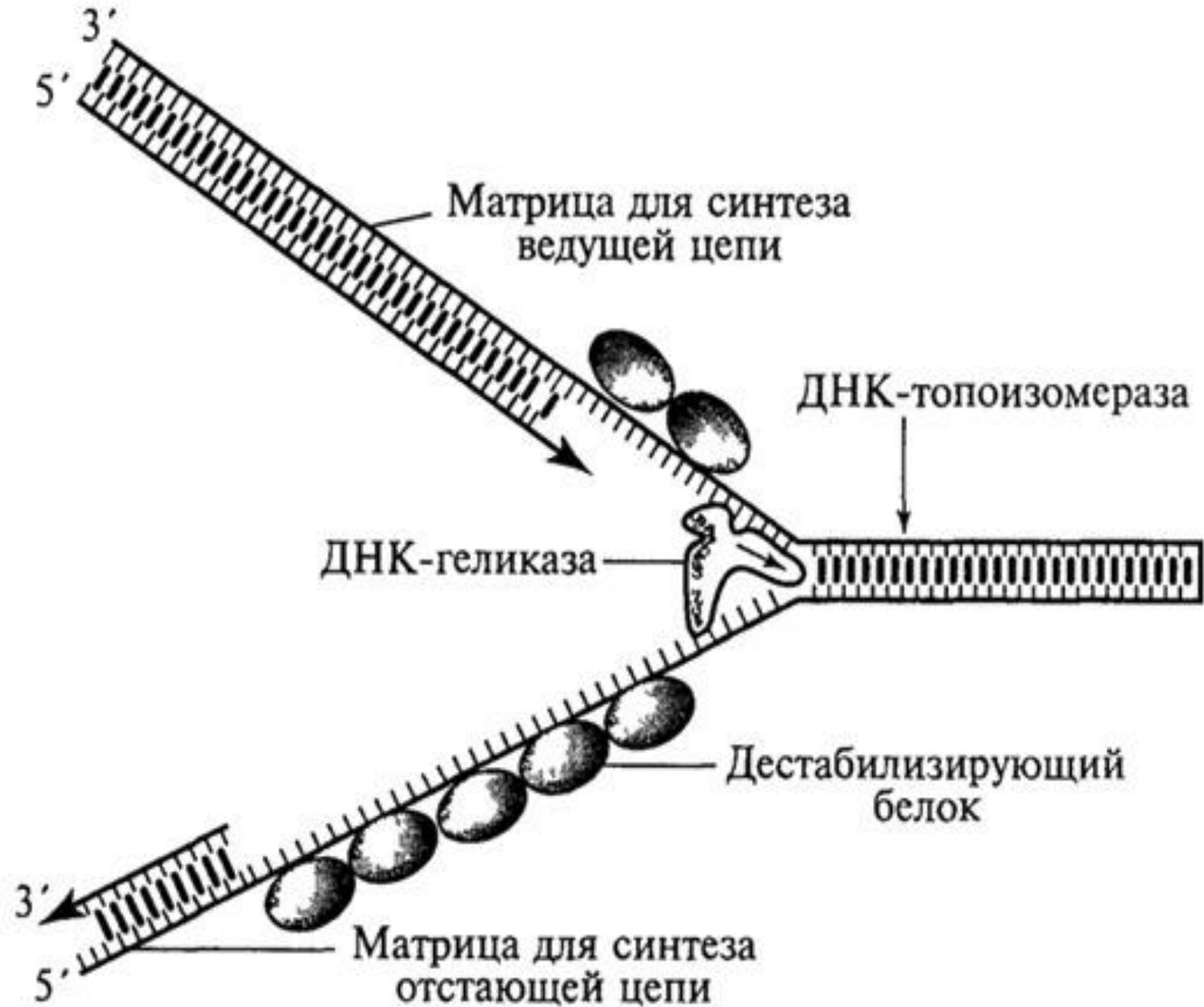
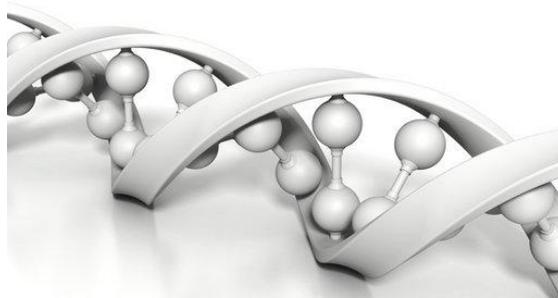


Схема образования репликационной вилки ДНК



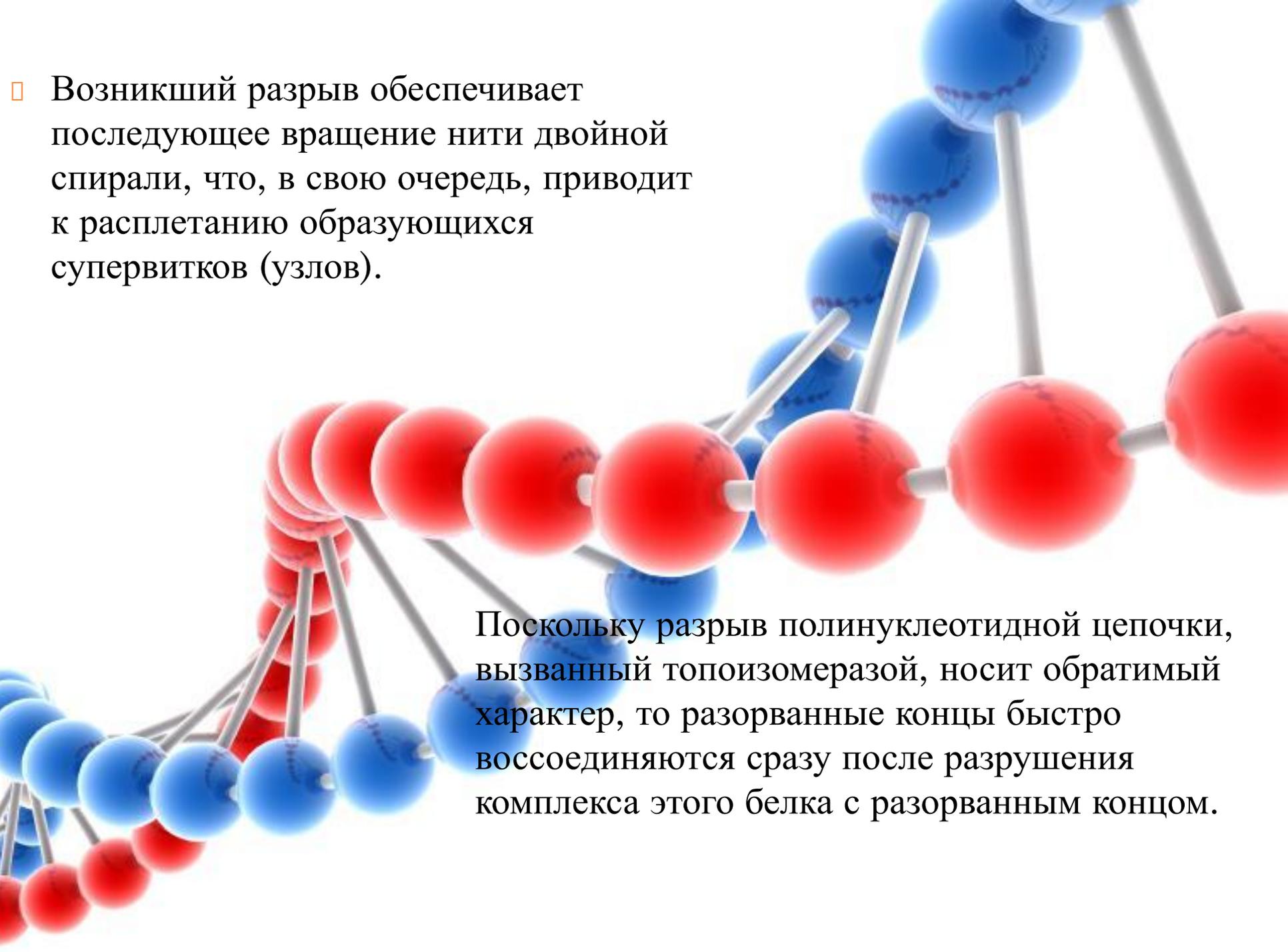
Образовавшаяся вилка репликации быстро продвигается вдоль двойной спирали родительской молекулы ДНК благодаря активности «расплетающего» фермента ДНК-геликазы и при участии группы дестабилизирующих белков. Эти белки обладают способностью связываться только с одноцепочечными (уже раскрученными и разделенными) участками молекулы, препятствуя возникновению на них вторичных складчатых образований («шпилек») за счет случайных соединений между комплементарными нуклеотидами однонитевой структуры. Следовательно, они способствуют выпрямлению однонитевых участков молекулы, что необходимо для нормального выполнения ими матричных функций.



Быстрое расплетание ДНК с помощью геликазы без дополнительного вращения нитей по отношению друг к другу должно приводить к образованию новых витков (узлов) на участках родительской молекулы перед движущейся вилкой репликации, создающих повышенное топологическое напряжение на этих участках. Такое напряжение устраняется еще одним белком (ДНК-топоизомеразой), который, перемещаясь вдоль двухспиральной родительской ДНК перед вилкой репликации, вызывает временные разрывы в одной из цепочек молекулы, разрушая фосфодиэфирные связи и присоединяясь к разорванному концу.



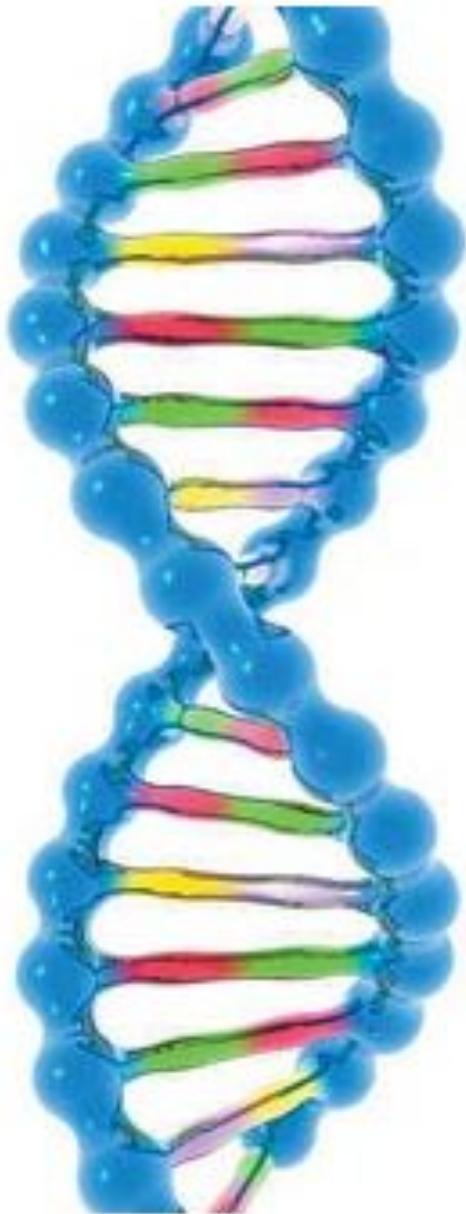
- Возникший разрыв обеспечивает последующее вращение нити двойной спирали, что, в свою очередь, приводит к расплетанию образующихся супервитков (узлов).



Поскольку разрыв полинуклеотидной цепочки, вызванный топоизомеразой, носит обратимый характер, то разорванные концы быстро воссоединяются сразу после разрушения комплекса этого белка с разорванным концом.

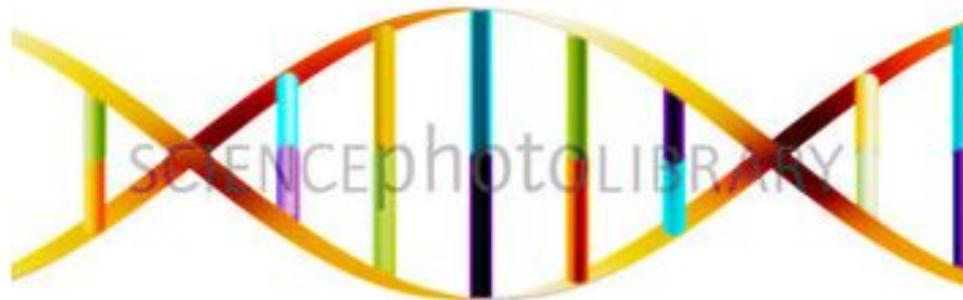
□ На втором этапе происходит матричный синтез новых (дочерних) полинуклеотидных цепей на основе известного принципа комплементарного соответствия нуклеотидов старой (матричной) и новой цепей. Этот процесс осуществляется путем соединения (полимеризации) нуклеотидов новой цепи с помощью ферментов ДНК-полимераз нескольких типов. Следует отметить, что ни одна из известных сегодня ДНК-полимераз не способна начать синтез нового полинуклеотида путем простого соединения двух свободных нуклеотидов.





- Инициация этого процесса требует наличия свободного 3'-конца какой-либо полинуклеотидной цепочки ДНК (либо РНК), которая соединена с другой (комплементарной) цепочкой ДНК. Иными словами, ДНК-полимераза способна лишь добавлять новые нуклеотиды к свободному 3'-концу имеющегося полинуклеотида и, следовательно, способна наращивать эту структуру только в направлении $5' \rightarrow 3'$.

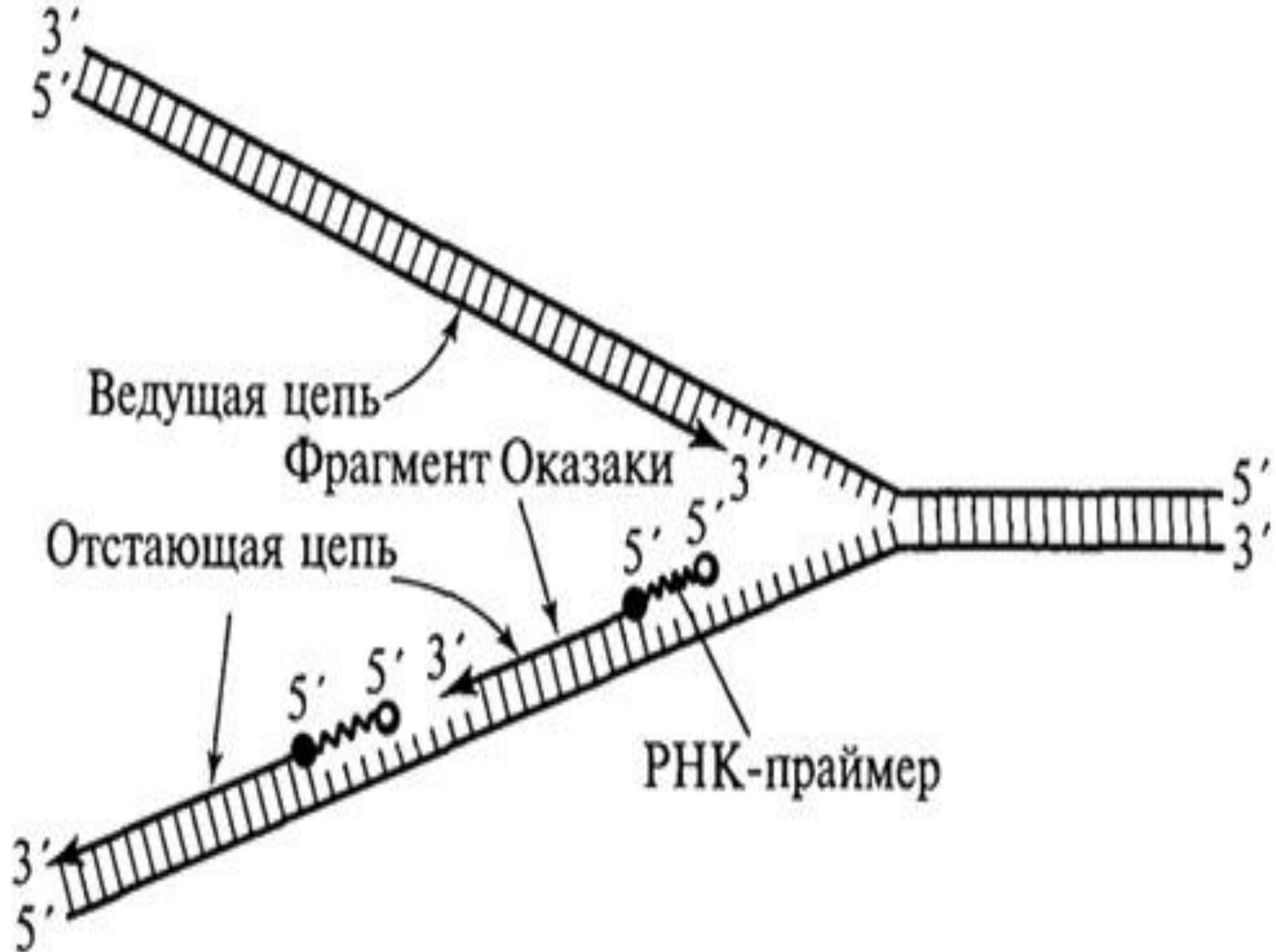
С учетом указанного обстоятельства становится понятным асимметричный характер функционирования вилки репликации. Как видно из приведенных схем, на одной из матричных нитей вилки ($\beta' \rightarrow 5'$) идет относительно быстрый и непрерывный синтез дочерней нити (ведущей, или лидирующей, цепочки) в направлении $5' \rightarrow 3'$, тогда как на другой матрице ($5' \rightarrow 3'$) идет более медленный и прерывистый синтез отстающей цепочки короткими фрагментами (100 — 200 нуклеотидов), получившими название фрагментов Оказаки, и также в направлении $5' \rightarrow 3'$. Считается, что синтез ведущей и отстающей цепочек осуществляют ДНК-полимеразы разных типов.



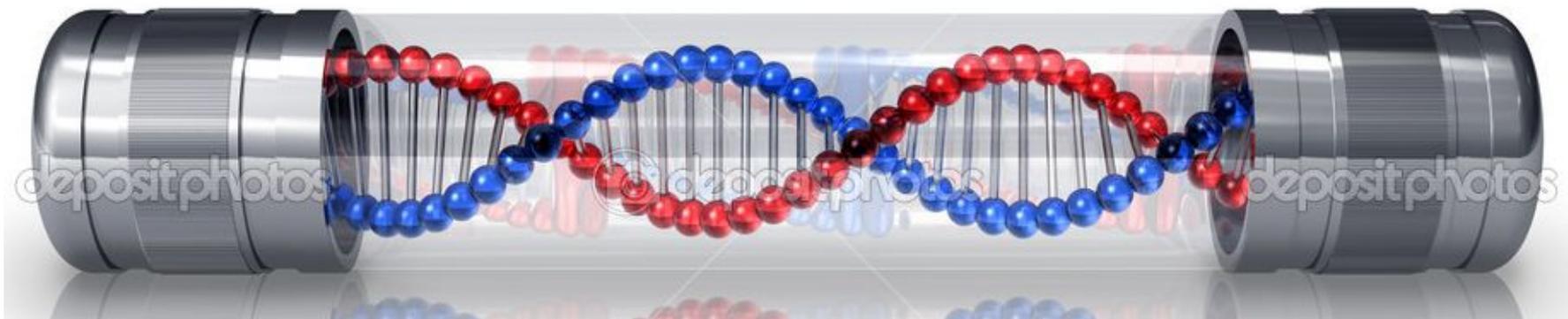
- Свободный 3'-конец, необходимый для начала синтеза фрагмента Оказаки, обеспечивается короткой нитью РНК (около 10 нуклеотидов), получившей название РНК-праймера (РНК-затравки), которая синтезируется с помощью фермента РНК-праймазы. РНК-праймеры могут комплементарно спариваться сразу с несколькими участками на матричной нити ДНК, создавая условия для одновременного синтеза нескольких фрагментов Оказаки при участии ДНК-полимеразы III.



- Синтез ведущей и отстающей цепей ДНК в области репликационной вилки



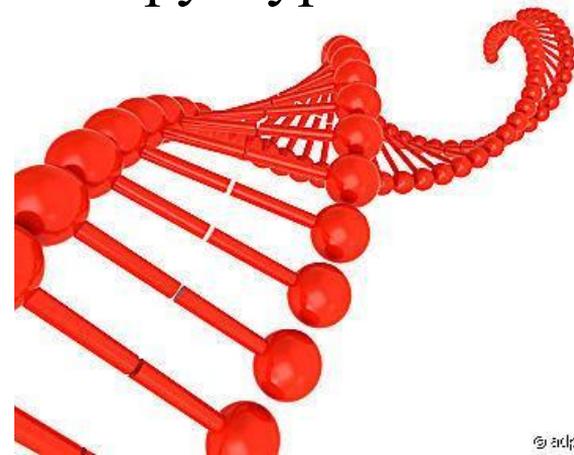
- Когда синтезированный фрагмент Оказаки достигает 5'-конца очередного РНК-праймера, начинает проявляться 5'-экзонуклеазная активность ДНК-полимеразы I, которая последовательно выщепляет нуклеотиды РНК в направлении $5' \rightarrow 3'$. При этом удаляемый РНК-праймер замещается соответствующим фрагментом ДНК.



- Последний (третий) этап рассматриваемого процесса связан с действием фермента ДНК-лигазы, который соединяет 3'-конец одного из фрагментов Оказаки с 5'-концом соседнего фрагмента с образованием фосфодиэфирной связи, восстанавливая таким образом первичную структуру отстающей цепочки, синтезируемой в функционирующем репликоне. Дальнейшая спирализация появившегося «полуконсервативного» участка ДНК (закручивание спирали) происходит с участием ДНК-гиразы и некоторых других белков.



- Полирепликонный принцип организации молекулы ДНК различных эукариот, в том числе человека, обеспечивает возможность последовательного копирования генетического материала этих организмов без одновременного раскручивания (деспирализации) всей огромной по размерам и сложно упакованной молекулы, что значительно сокращает время ее репликации. Иными словами, в тот или иной момент времени в одной группе репли-конов молекулы процесс копирования может быть уже завершен объединением и спирализацией соответствующих участков, тогда как в другой группе он только начинается расплетанием двухнитевых структур.





Спасибо

за

Внимание

anoschematic

сгенерирует уникальную информацию
на основе данных, полученных в результате
исследования и анализа. В результате
получены следующие данные: информация
о состоянии здоровья пациента, а также
о результатах проведенных исследований.
Важно отметить, что все данные являются
конфиденциальными и используются
только в целях диагностики и лечения.
Спасибо за внимание!

Спасибо за внимание!