

Молекулярные механизмы, участвующие в изменчивости генома клетки

Шабалкин И. П.

Григорьева Е. Ю.

Стукалов Ю. В.

Шабалкин П. И.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115447, Москва, Россия, Каширское шоссе, д. 24

Аннотация

Эволюция живого является естественным результатом постоянных изменений генофонда. Последнее обстоятельство приводит к перестройке генов, обусловленной не только точечными мутациями, но и нарушением обменных процессов в организме, способствующими возникновению новых с эволюционной точки зрения признаков. Молекулярные механизмы данных явлений связаны и зависят непосредственно от особенностей структуры ДНК, предложенной Д. Уотсоном и Ф. Криком. В настоящее время предложена новая модель структурной организации ДНК, опирающаяся на математическую закономерность, известную как числовой ряд Фибоначчи. Согласно последней, при полимеризации в каркасе цепи ДНК идет образование разных типов димеров. Наличие различных типов димеров определяет возможности участия организма в процессах эволюции.

Ключевые слова: изменчивость, эволюция, геном, димер, молекула ДНК

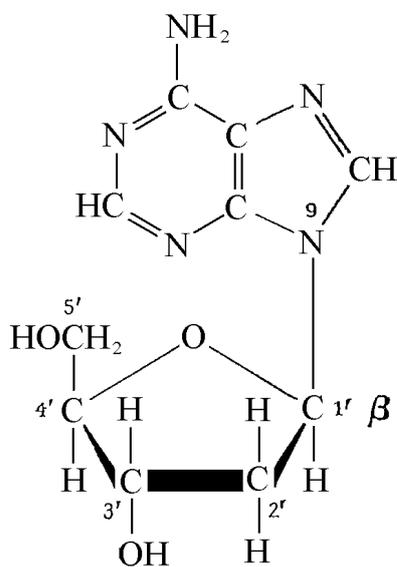
По современным представлениям существующее в природе многообразие форм – результат процесса эволюции, то есть перехода простых форм в более сложные путем изменения генетических структур нуклеиновых кислот, представленных в 1953 году J.D. Watson и F.H. Crick в виде модели двойной спирали молекулы ДНК. Вместе с тем, нативная ДНК, обладая высокой жесткостью и небогатым набором возможных конформаций, не могла в полной мере объяснить все многообразие живых организмов, так как, согласно этой модели ДНК, каркас ее цепи состоит из повторяющихся единиц, где последние должны следовать друг за другом в строго определенной последовательности. Этот факт ограничивает возможности ее участия в эволюции живых организмов из-за того, что в модели не рассматриваются процессы, связанные с перестановками повторяющихся единиц в каркасе полимерной цепи, хотя известно, что перестановки (перегруппировки) имеют место у большинства полимеров [4]. В настоящее время существует другая (более прогрессивная!) модель структурной организации ДНК, в которой учтена возможность перестановки мономеров в цепи ДНК согласно математической закономерности, известной как числовой ряд Фибоначчи [5,6]. В условиях действия на организм различных отрицательных факторов новая модель позволяет использовать элементы своей структуры (димеры) для своевременного реагирования организма на любое изменение среды путем формирования у молекулы ДНК новых молекулярных механизмов в виде точечных мутаций или рекомбинации генов.

Точечные мутации могут привести к **выпадению** одного нуклеотида из цепи ДНК или вставке в цепь лишнего нуклеотида, что обуславливает искажение смысла синтезирующегося продукта генома. Не исключено, что в таких зонах начинают работать механизмы, обеспечивающие преждевременное отделение «ложного» продукта от матрицы.

Рекомбинация генов связана с существованием в цепи ДНК димеров [(с-ф)+(ф-с)]. Так, если при репликации на пути фермента ДНК-полимеразы в каркасе матричной цепи ДНК встречается подобный димер, то происходит обрыв процесса. Рост дочерней цепи прекращается до тех пор, пока фермент не найдет точку перехода (то есть новый активный центр) на другую матричную цепь ДНК. В общей сложности в течение репликации данный процесс периодически повторяется в сочетании со сменой активного центра. Это явление соответствует широко распространенному в природе изменению генома клеток живых организмов.

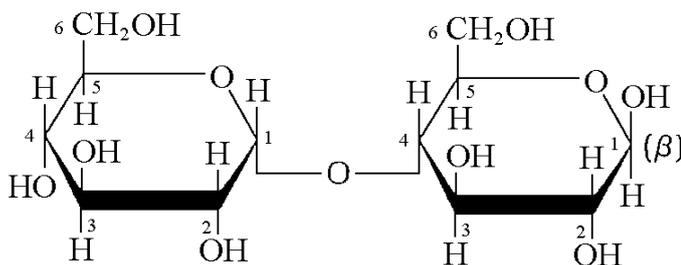
Рассмотрим более подробно вышеназванные молекулярные механизмы, участвующие в эволюции Живого. Известно, что по модели ДНК J.D. Watson и F.H. Crick [7] в каждом мономере азотистое основание связано гликозидной связью с первым углеродным атомом (С-1') сахара (рис. 1).

Рис. 1. Гликозидная связь между азотистым основанием (аденином) и первым углеродным атомом (С-1') сахара [1]



С другой стороны, в димере [(ф-с) + (с-ф)], как правило, гликозидная связь между сахарами образуется за счет С-1 первого остатка сахара и С-4 второго остатка [(1→4) связь], подобно формированию структурной формулы мальтозы (рис. 2).

Рис. 2. Структурная формула дисахарида мальтоза. Моносахаридные единицы соединены (1→4) — связями ([1])



При сравнении рисунка 1 и рисунка 2 оказывается, что в случае формирования каркаса цепи ДНК в димере [(ф-с) + (с-ф)] первый сахар не будет иметь **свободного** атома углерода (С-1), так как он уже связан гликозидной связью с С-4 второго остатка сахара. Отсюда напрашивается вывод, что при синтезе ДНК в каркасе синтезирующейся цепи будет отсутствовать азотистое основание комплементарное нуклеотиду матричной цепи. Иначе говоря, в процессе работы ДНК-полимеразы в синтезированной цепи будут встречаться мутации со сдвигом рамки, обусловленные **выпадением** азотистого основания из мономеров цепи ДНК. Такое изменение может привести к искажению смысла кодонов, участвующих непосредственно в формировании молекулы белка. В силу того, что кодон служит низшим звеном в сложной системе организации хранения генетической информации ДНК, изменение последовательности считывания кодонов может привести к недостоверности структуры пептида, что, в свою очередь, может повлиять, например, на иммунологические свойства или на конформацию белка.

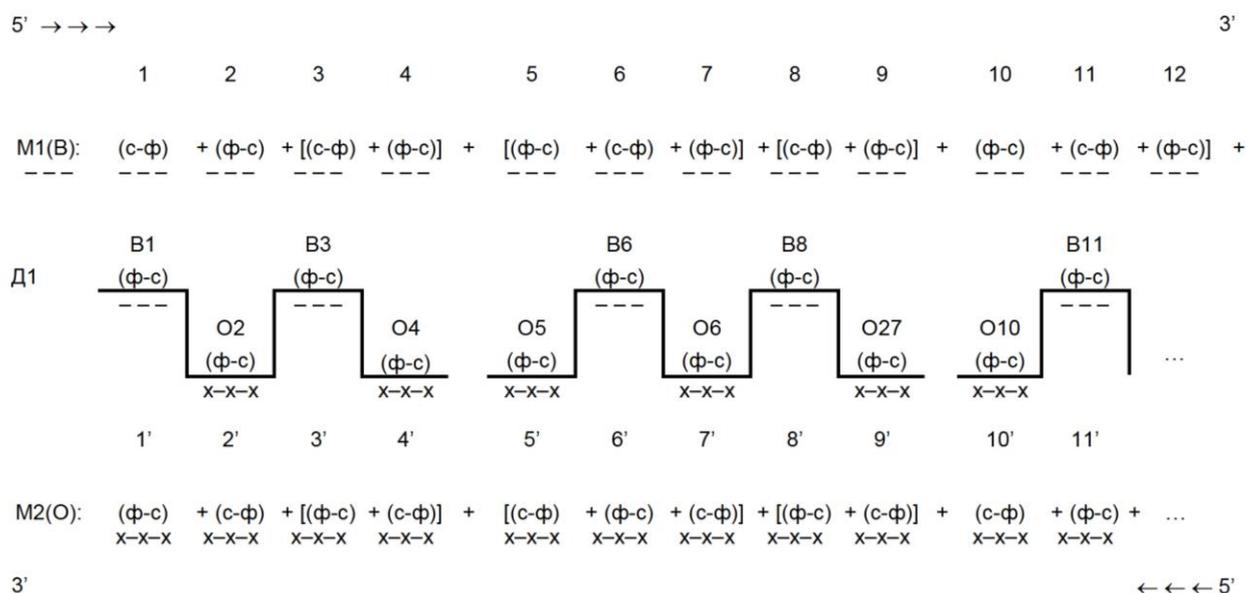
Из сказанного следует, что один из молекулярных механизмов, определяющих изменчивость структурно-функциональной организации генома клетки, обусловлен наличием в структуре ДНК димеров.

Другой пример касается общего свойства полимерных систем: обрыва и последующего процесса передачи информации на новый активный центр. Это значит, что информационный сигнал может распространяться в цепи в одном направлении до тех пор, пока не встретит преграду, из-за которой произойдет обрыв в передаче информации по этой матричной цепи. Однако незавершенность передачи необходимой информации может быть исправлена в результате перехода сигнала на новую матрицу (цепь), где имеются возможности для завершения процесса передачи. Такая схема допускает процесс поступательного распространения первого сигнала и по второй матрице. При этом будем иметь в виду, что синтез ДНК в каждый момент времени происходит сначала на фрагменте, принадлежащем матричной нити, называемой «лидирующей» или «ведущей» (В), а после паузы – на фрагменте второй матричной цепи, называемой «отстающей» (О) (рис. 3). Итак, ДНК-полимераза начинает синтез дочерней цепи ДНК в направлении от 5'-конца синтезируемой нити к 3'-ОН-концу. В этом ей помогает фермент

геликазы, которая необходима для раскручивания двойной спирали ДНК. В тех случаях, когда на пути ДНК-полимеразы встречаются в каркасе матричной цепи димеры [(с-ф) + (ф-с)] происходит обрыв цепи. Иными словами, рост дочерней цепи прекращается до тех пор, пока фермент не найдёт точку перехода, то есть мономер, соответствующий по своей структуре данной ДНК-полимеразе. Рассмотрим этот процесс подробнее, взяв за основу синтез мономеров каркаса матриц (шаблонов) «ведущей» и «отстающей» цепей, также представленных их мономерами (рис. 3). Принимая во внимание, что у эукариот существует несколько типов ДНК-полимераз [2], будем считать, что первый тип ДНК-полимераз начинает работать, считывая информацию с матрицы «ведущей» цепи, у которой первый мономер – (с-ф). После синтеза первого дочернего мономера – (ф-с), комплементарного первому мономеру матрицы «ведущей» цепи, синтез на этой цепи прерывается, так как второй мономер матрицы представлен мономером (ф-с).

Возникает пауза, то есть перерыв в синтезе дочерней цепи ДНК.

Рис. 3. Схема синтеза первой дочерней цепи ДНК в процессе считывания ДНК-полимеразной информации с каждой матричной цепи ДНК, каркас цепей которых сформирован согласно ряду чисел Фибоначчи.



Условные обозначения:

- M1 (B) — (---) — первая матричная цепь (B-ведущая) с порядковыми номерами (1; 2; 3...) мономеров;
- M2 (O) — (x-x-x) — вторая матричная цепь (O-отстающая) с порядковыми номерами мономеров(1'; 2'; 3'...);
- D1 (---; x-x-x) — первая дочерняя цепь молекулы ДНК, где в процессе репликации используется комплементарные мономеры как ведущей (M1), так и отстающей (M2) матричных цепей ДНК;
- (5'→3') — направление движения ДНК-полимеразы.

На этом этапе включается в работу другой тип ДНК-полимеразы – той, которая может использовать в качестве матрицы одноцепочечную структуру, начинающуюся с мономеров (ф-с). После синтеза первого дочернего мономера (с-ф) «отстающей» цепи

второй тип ДНК-полимераз не может работать, используя этот же шаблон, так как мономеры, с которых считывается информация, необходимая данному типу фермента, стерически недоступны из-за расположения рядом с этими мономерами ДНК-полимеразы первого типа. Как только ДНК-полимераза первого типа находит себе новую матрицу в виде второго мономера «отстающей» цепи, и фермент переходит на этот новый активный центр, ДНК-полимераза второго типа переходит с «отстающей» цепи на «ведущую» цепь и запускает процесс синтеза ДНК, используя в качестве шаблона второй и третий мономеры этой цепи. В общем виде процесс репликации заключается в том, что синтез дочернего фрагмента на одной матричной цепи ДНК заканчивается обрывом и переходом фермента-катализатора на новый активный центр, то есть на вторую матричную цепь молекулы ДНК. Данный процесс периодически повторяется в сочетании со сменой активного центра. Другими словами, информация периодически считывается с обеих матриц. Это значит, что в течение этого процесса синтезированный сегмент дочерней цепи (Д1) включает в себя мономеры комплементарные как мономерам каркаса М1 цепи, так и мономерам каркаса цепи М2.

Механизм данного процесса характерен для явления рекомбинации. Смысл данного явления заключается в том, что в ходе репликации ДНК воспроизведение структуры дочерней цепи ДНК может измениться в силу того, что на пути работающего фермента (ДНК-полимеразы) встречается димер [(с-ф) + (ф-с)], который для ДНК-полимеразы является непреодолимой преградой. Дойдя до этой точки, фермент переключается на другую матричную цепь ДНК. На новой матрице синтез ДНК продолжается до тех пор, пока не встречается на пути работающего фермента стоп-димер [(с-ф) + (ф-с)]. С этого момента ДНК-полимераза вновь возвращается на свою первую матричную цепь.

Таким образом, рекомбинация заключается в формировании в процессе репликации у дочерних структур молекулы ДНК различных устойчивых сочетаний фрагментов вещества наследственности, копированных с сегментов, принадлежащих разным матричным цепям молекулы ДНК.

Учитывая всё сказанное, можно прийти к заключению, что молекулярные изменения генома организмов послужили основой эволюции живой материи. Причем отсутствие в живой природе на самых ранних этапах эволюции перестановок способствовало формированию у наиболее древних организмов стабильной генетической структуры, характерной для модели ДНК, предложенной в 1953 году Дж. Уотсоном и Ф. Криком. В дальнейшем, по мере увеличения в атмосфере Земли нуклеотидов, то есть когда стали возможны их перестановки, появилось всё многообразие живых форм Природы, связанное с возникновением в ходе эволюции более прогрессивной модели структуры ДНК, отражающей на современном этапе процессы эволюции живых организмов.

Список литературы

1. Ленинджер А. Биохимия. М., 1976.
2. Патрушев Л.И. Экспрессия генов. М., 2000.
3. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. М., 1980.
4. Хохлов А.Р. Жидкокристаллические полимеры. М., 1988.
5. Шабалкин И.П., Шабалкин П.И. Теоретические и экспериментальные подходы к анализу биологических систем. М., 2012.
6. Шабалкин П.И. Фундаментальные и прикладные аспекты биомедицинских исследований. М., 2013.
7. Watson J.D., Crick F.H.C. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953; 171: 737-738.

Molecular Mechanisms Participating in the Variability of the Cell Genom

Shabalkin I. P.

Grigoreva E. Yu.

Stukalov Yu. V.

Shabalkin P. I.

NN Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

Abstract

Evolution of the life is a natural result of constant changes in the gene pool. The latter circumstance leads to reorganization of the genes, caused not only by point mutations, but also by a violation of metabolic processes in the organism, which contribute to the appearance of new characters from the evolutionary point of view. The molecular mechanisms of this process are connected and depend directly on the features of the DNA structure proposed by D. Watson and F. Crick. At the present time, a new model for the structural organization of DNA is proposed, based on a mathematical pattern known as the Fibonacci number series. According to the latter, polymerization in the framework of the DNA chain leads to the formation of different types of dimers. The presence of different types of dimers determines the possibilities for the participation of the organism in the processes of evolution.

Key words: variability, evolution, genome, dimer, DNA molecule

References

1. Lehninger, A. *Biohimiya [Biochemistry]*. Moscow, 1976.
2. Patrushev, L. I. *Ekspressiya genov [Expression of genes]*. Moscow, 2000.
3. Singer, M., and P. Berg. *Geny i genomy [Genes and Genomes]*. Moscow, 1980.
4. Hohlov, A.R. *Zhidkokristallicheskie polimery [Liquid Chrystal Polymers]*. Moscow, 1988.

5. Shabalkin, I.P., and P.I. Shabalkin. *Teoreticheskie i ehksperimental'nye podhody k analizu biologicheskikh sistem [Theoretical and experimental approaches to the analysis of biological systems]*. Moscow, 2012.
6. Shabalkin, P.I. *Fundamental'nye i prikladnye aspekty biomeditsinskih issledovanij [Fundamental and applied aspects of biomedical research]*. Moscow, 2013.
7. Watson J.D., Crick F.H.C. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* 1953; 171: 737-738.