

Репарация ДНК

Типы мутаций на генном уровне

Типы изменений в генах

- Замены (в.т.ч из-за модификации нуклеотидов)
- Делеции
- Вставки
- Транслокации
- Дупликации
- Инверсии

По последствиям точковые мутации бывают:

- Синонимическая замена нуклеотида
- Миссенс-мутация
- Нонсенс-мутация

По влиянию на экспрессию генов

- Замена пар оснований
- Сдвиг рамки считывания

Мутациям предшествуют **предмутационные состояния** в молекулах ДНК. Они возникают по двум **основным причинам**: из-за ошибок репликации и мутагенных воздействий различной природы.

Вероятность ошибок для ферментов вирусов, про- и эукариот

| Объект | Вероятность замены на пару оснований |
|-----------|---|
| E.coli | 2×10^{-10} |
| Дрозофила | 5×10^{-11} |
| Фаг Т4 | 2×10^{-8} |

Разницу связывают со скоростью работы фермента. Чем медленней, тем точнее!

Типы повреждений ДНК

1. Изменение одного основания

- апуринизация
- дезаминирование, (С превращается в U, А – в гипоксантин)
- алкилирование основания

2. Вставка или делеция нуклеотида

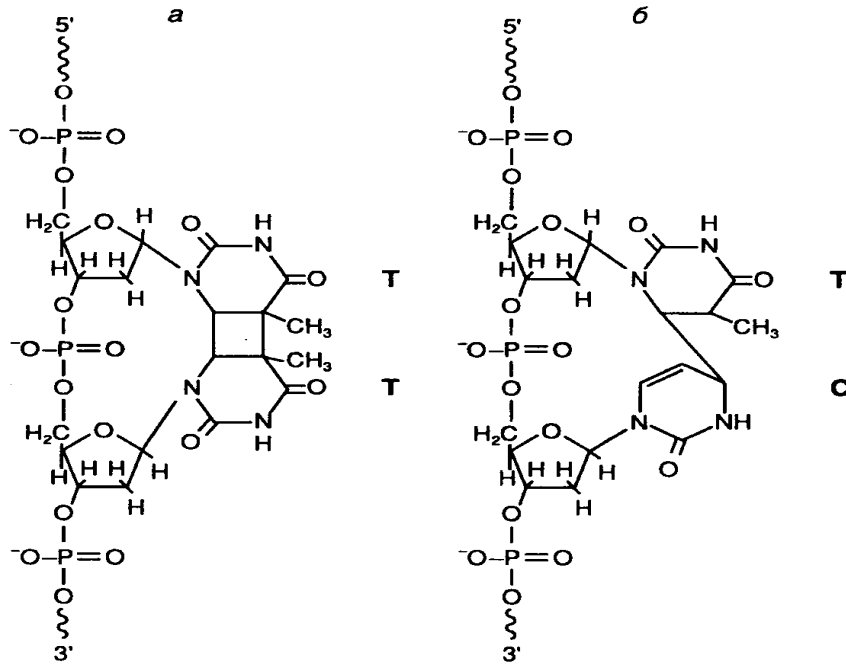
3. Встраивание аналогичного основания

4. Образование тиминовых димеров

5. Одноцепочечные и двухцепочечные разрывы

6. Поперечные связи

- между основаниями одной нити или двух параллельных нитей
- между ДНК и белковыми молекулами, например гистонами



Участок ДНК с основными повреждениями, вызываемыми УФ-светом

вызываемыми УФ-светом

а – тиминовый димер цикlobутанового типа;

б – пиримидиновый димер, соединенный 6–4 связью.

С – цитозин; Т – тимин



Репарация - особая функция клеток, заключающаяся в способности исправлять химические повреждения и разрывы в молекулах ДНК, повреждённой при нормальном биосинтезе ДНК в клетке или в результате воздействия физическими или химическими агентами.

Осуществляется специальными ферментными системами клетки.

Ряд наследственных болезней связан с нарушениями систем репарации (ксеродермия, трихотриодистрофия, синдром Кокэйна, анемия Факони, синдром Блума, наследственный неполипоидный рак прямой кишки.)

Пути репарационных процессов

1. Прямое химическое исправление повреждений.

- система ферментативной фотореактивации ДНК
- репарация и метилированного гуанина с участием метилтрансфераз
- репарация однонитевых разрывов ДНК с участием ДНК-полинуклеотидлигазы
- репарация АП-сайтов инсертазами.

2. Эксцизионная репарация

- эксцизионная репарация оснований
- эксцизионная репарация нуклеотидов

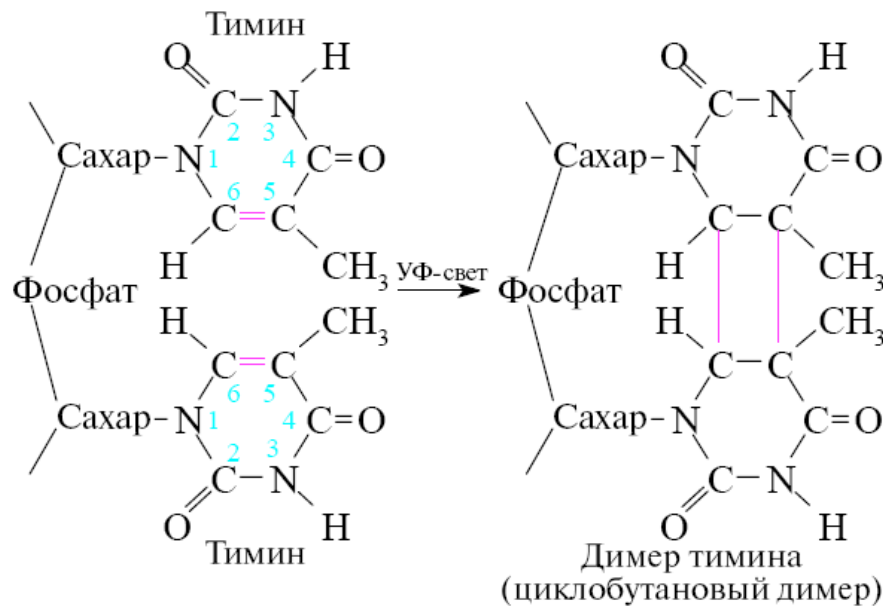
3. Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов (мисмэтч репарация).

4. Пострепликативная репарация, или репарация с участием систем рекомбинации

5. SOS-репарация

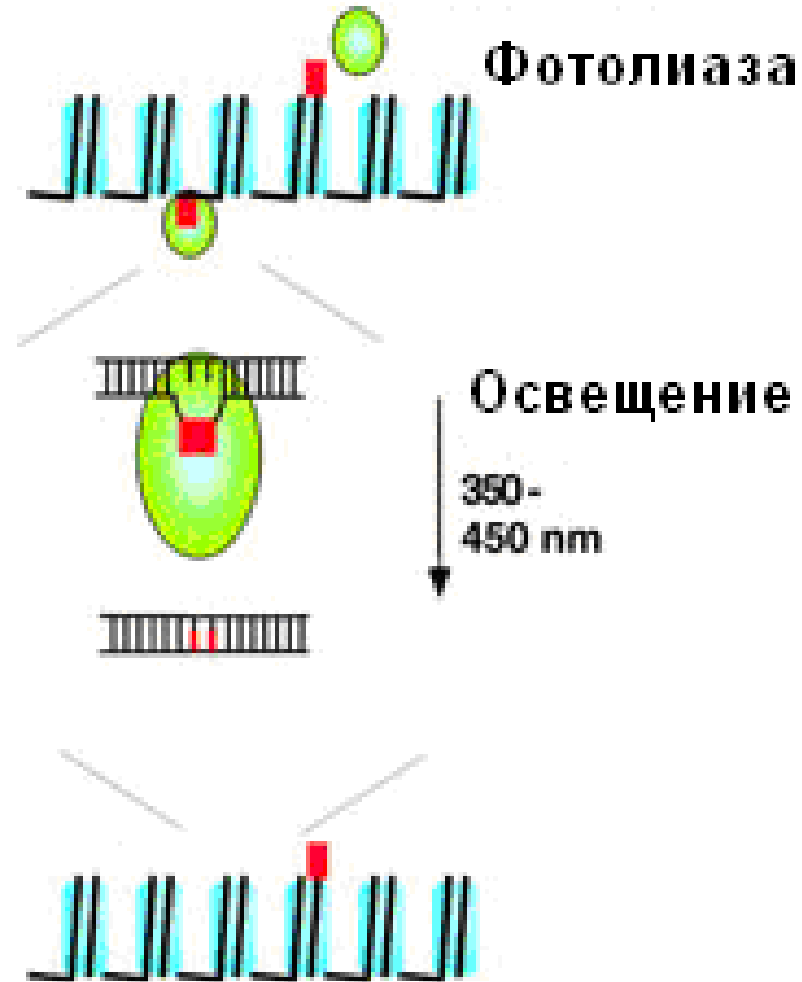
Система ферментативной фотореактивации ДНК (photoreactivation – PRR)

Открыта в 1949 году Альбертом Кельнером (нем., США)

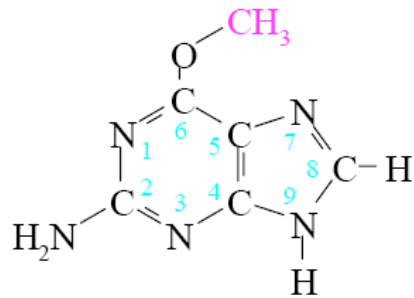


Образование
ТИМИНОВЫХ
димеров под
действием
ультрафиолета

Схема фотореактивации

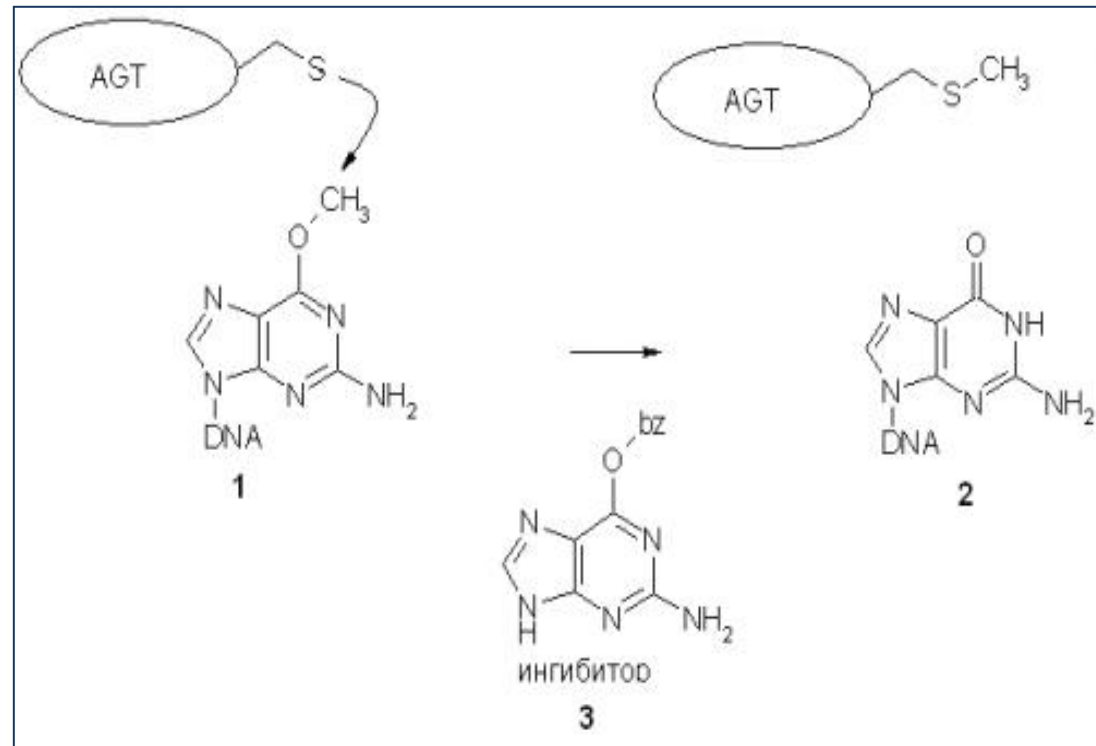


Репарация Об-алкилированного гуанина



Об-алкилированный гуанин

Реакцию осуществляет фермент **Об-алкилгуанинтрансфераза** (AGT, или метилтрансфераза).



Метилтрансфераза, захватив метильную группу, не может от нее освободиться. После одной реакции транс-алкилирования метилтрансфераза подвергается протеолитической деградации.

Репарация односторонних разрывов ДНК

Осуществляет фермент **ДНК полинуклеотидлигаза** (от англ. *ligase* - соединять, связывать), обеспечивающий прямое воссоединение разорванных концов в молекуле ДНК.

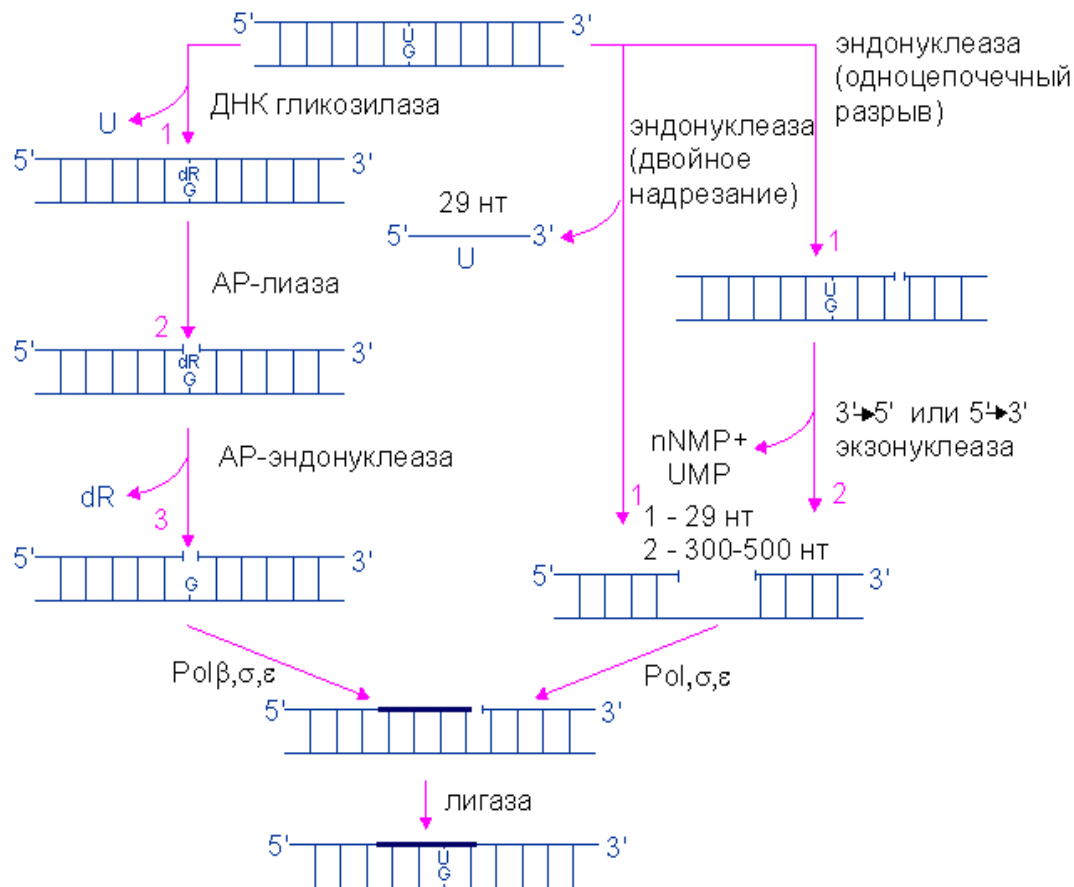
Репарация АП-сайтов за счет прямой вставки пуринов

Осуществляют ферменты **инсертазы** (от англ. *insert* - вставлять), которые могут вставлять в брешь такое же основание, какое было до поражения, и соединять его с сахаром.

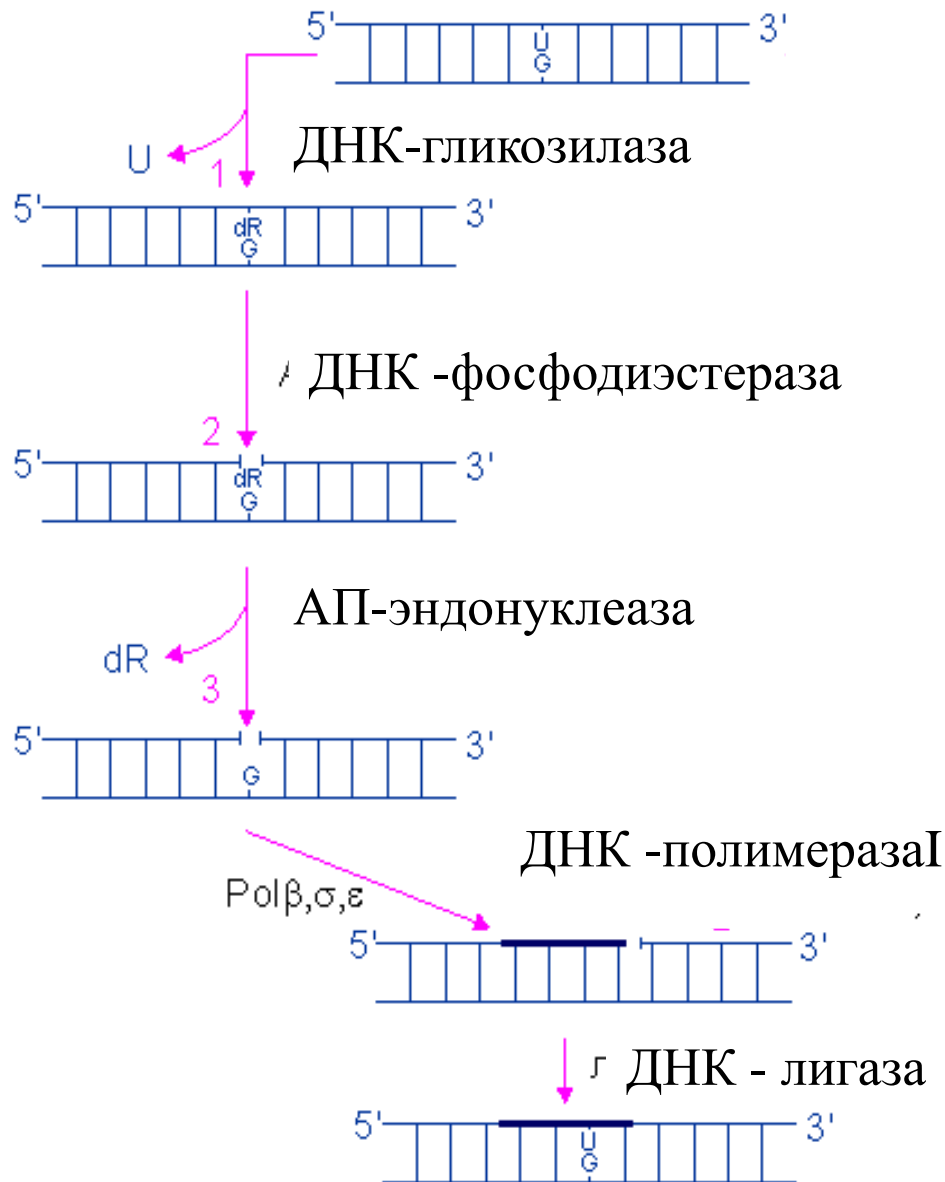
Эксцизионная репарация (excision repair, ER)

Эксцизионная репарация оснований (base excision repair – BER).

Эксцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair – NER).



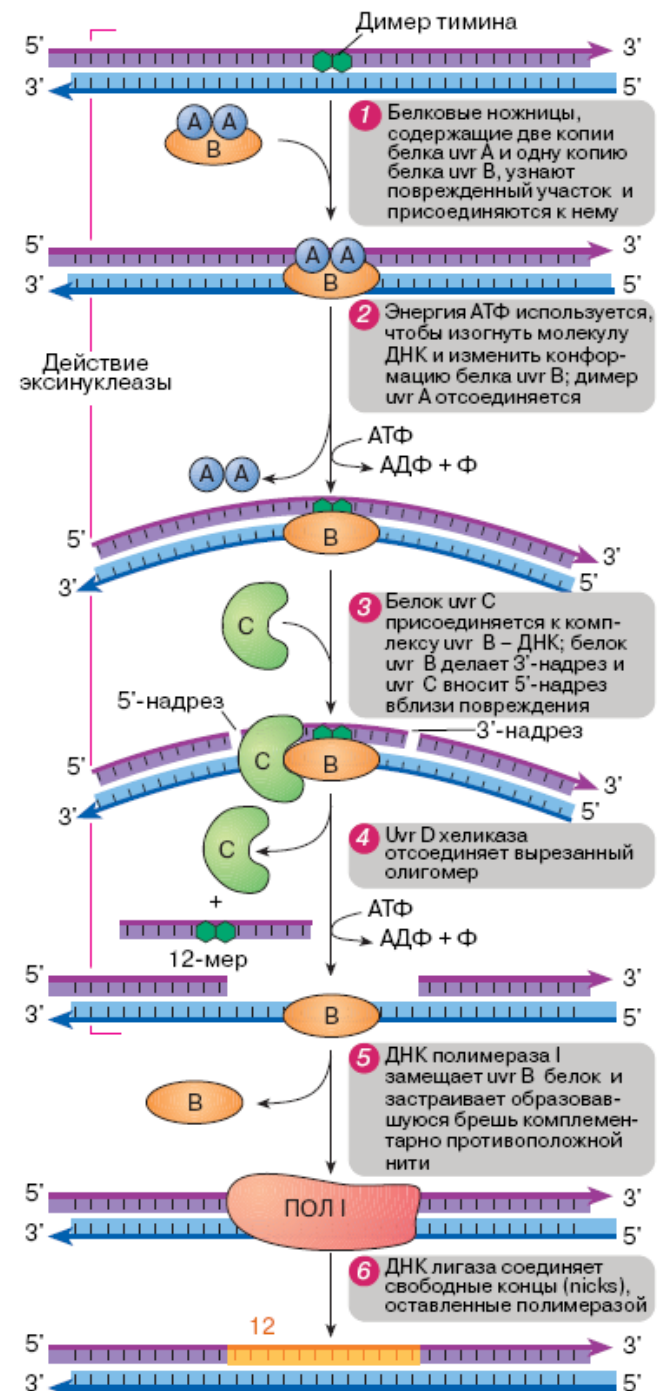
Экцизионная репарация оснований



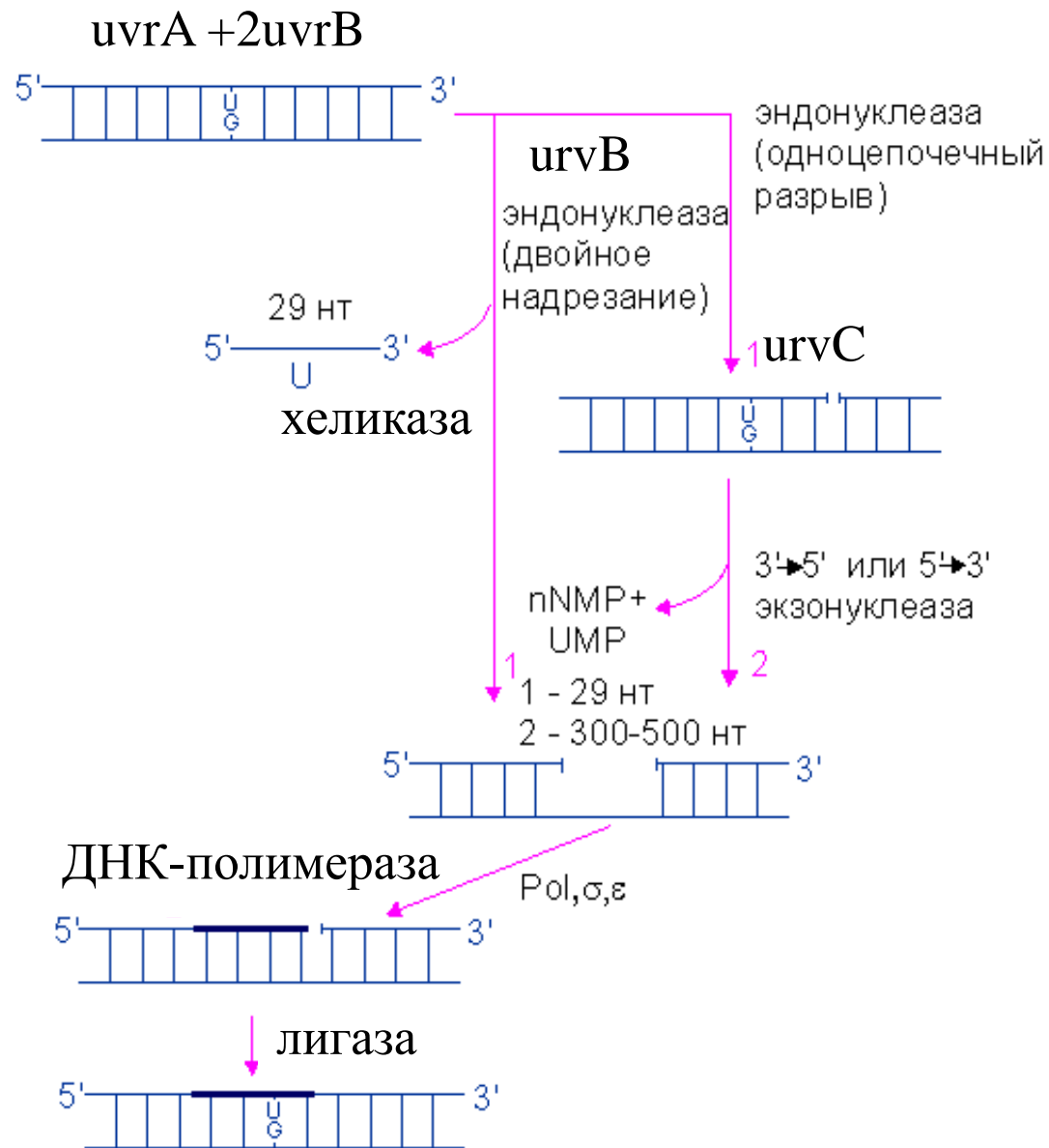
Экцизионная репарация нуклеотидов (nucleotide excision repair – NER).

Выполняет мультиферментный комплекс -
экцизионная нуклеаза (эксцинуклаза).
Содержит три эндонуклеазы
uvrA, *uvrB* и *uvrC* (ultra violet repair).

(Сойфер, 1997)



Экцизионная репарация нуклеотидов



**Заболевания человека,
связанные с
генетическими
нарушениями системы
эксцизионной репарации:
пигментная ксеродерма,
синдром Кокейна,
трихотриодистрофия.**

Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов, или мисмэтч репарация (mismatch repair, MMR).

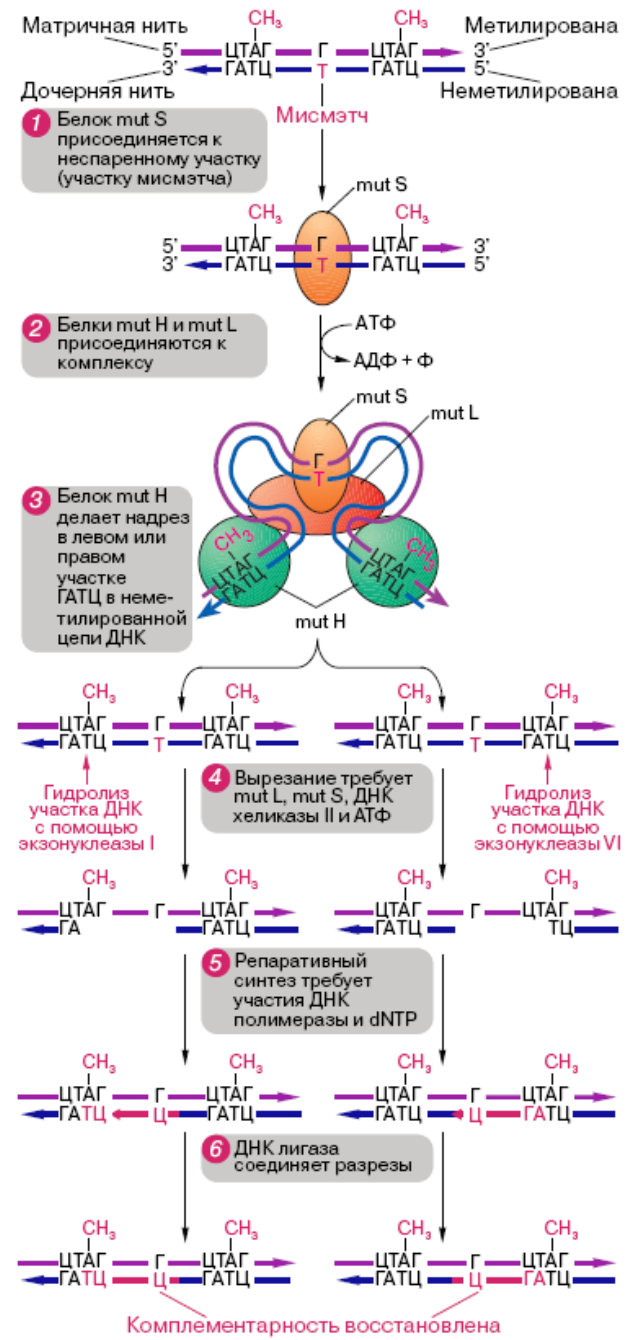
ДНК метилируется ферментом метилазой.

Ферментативный комплекс MMR распознаёт дочернюю ещё не метилированную цепь ДНК.

Ферментативный комплекс мисмэтч репарации *E. coli*:

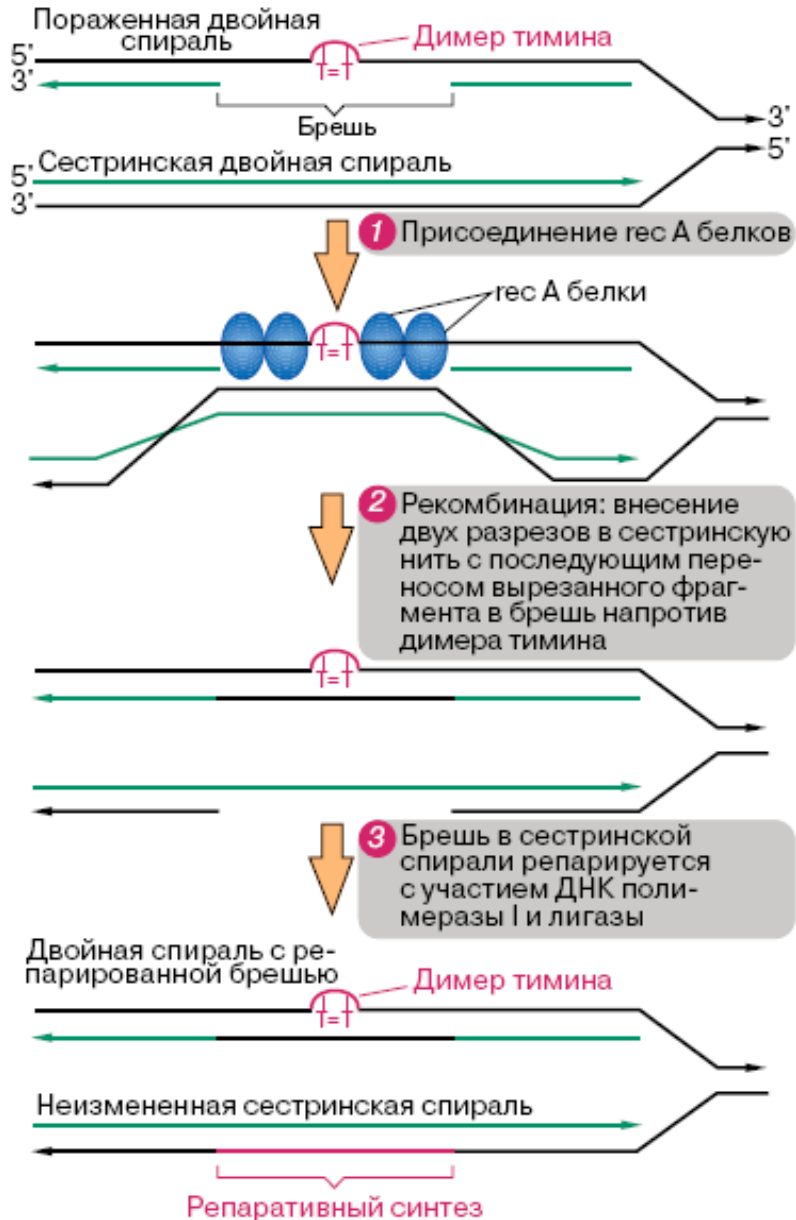
- MutH
- MutL
- MutS
- MutU
- ДНК-полимераза
- ДНК-лигаза

Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов



(Сойфер, 1997)

Пострепликативная (рекомбинационная репарация)



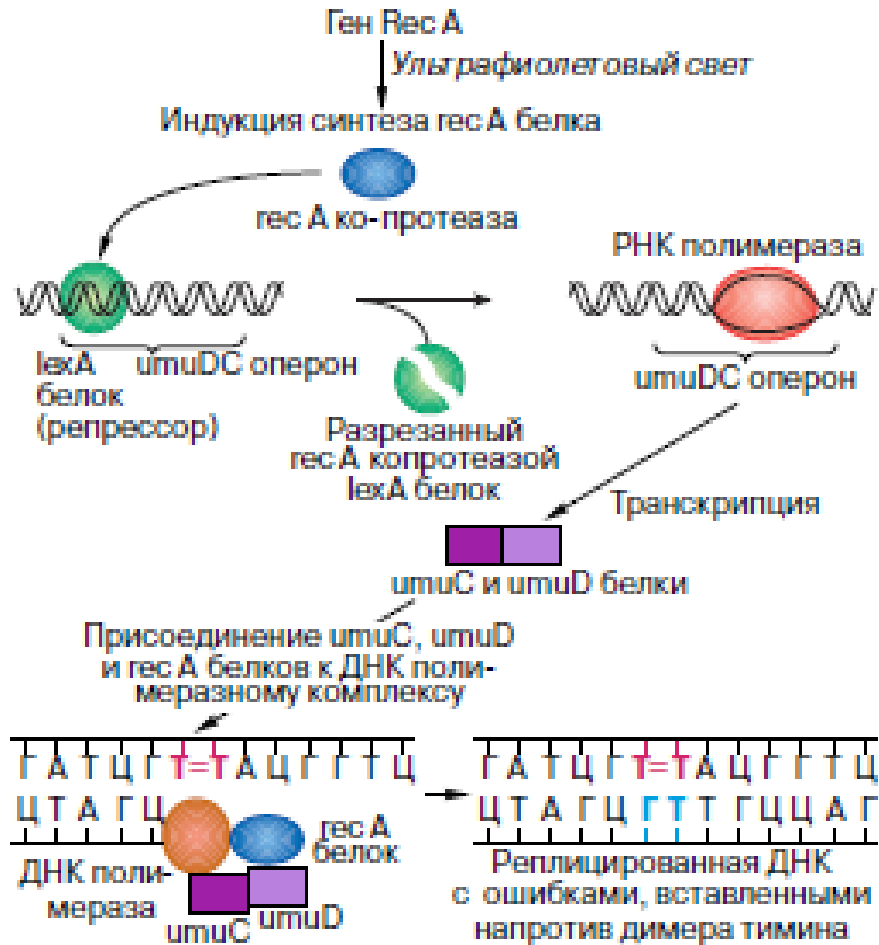
1968 г. - У. Рапп и
П. Ховард-Фландерс (С ША)

Дефекты
рекомбинационной
репарации регистрируют
при синдроме Блума.

(Соифер, 1997)

SOS -репарация

1974 г. - Мирослав Радман
(югосл, фр.),



Распространенность репарирующих систем

| Тип репарации | Бактерии | Растения | Насекомые | Животные | Человек |
|------------------------------------|----------|----------|-----------|----------|---------|
| Фотореактивация | + | + | + | + | + |
| Репарация O ⁶ -гуанинов | + | + | + | + | ? |
| Эксцизионная репарация оснований | + | ? | ? | + | + |
| Эксцизионная репарация нуклеотидов | + | + | + | + | + |
| Мисмэтч-репарация | + | ? | ? | + | + |
| Пострепликативная репарация | + | + | ? | + | + |
| SOS-репарация | + | ? | ? | + | + |

