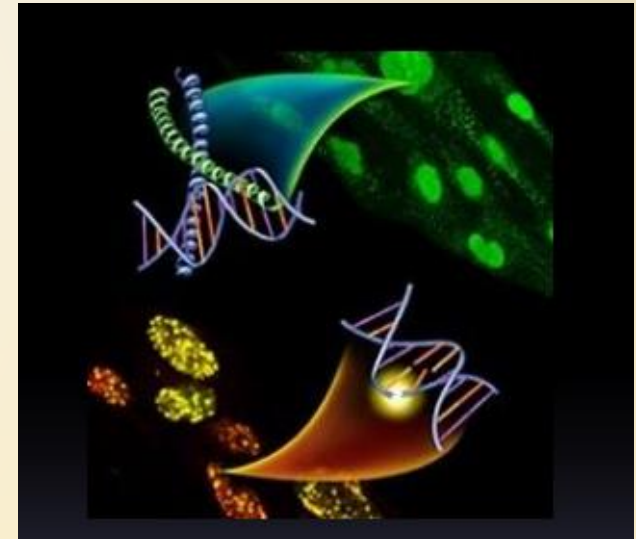


РЕПАРАЦИЯЛЫҚ ЖҮЙЕЛЕР ЖӘНЕ МУТАГЕНЕЗ.

9 ДӘРІС

- Бастапқы ДНҚ құрылымын қалпына келтіру процесі ДНҚ репарациясы немесе генетикалық репарация деп аталады, ал оған қатысатын жүйелер репарация жүйелері деп аталады.
- Қазіргі уақытта генетикалық репарацияның бірнеше механизмдері белгілі. Олардың кейбіреулері қарапайым және ДНҚ зақымданғаннан кейін бірден «қосылады», басқалары ферменттердің үлкен бөлігін индукциялауды талап етеді және олардың әрекеті уақыт өте келе ұзарады.



ДНҚ ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ СЕБЕПТЕРІ

ДНҚ-ның зақымдалуы – қос тізбекті құрылымда ауытқуды тудыратын ДНҚ-ның кез келген өзгерісі.

- Репликация қателері
- Эндогендік агенттердің гидролизімен ДНҚ-ның зақымдануы (депуринизация, дезаминдену)
- Экзогендік агенттермен ДНҚ зақымдануы химиялық агенттермен радиациялық зақымдану (мысалы, алкилдену)
- Көшіру дәлдігі төмен полимераздарды пайдаланып «зақымдану арқылы» репликация

Молекулалық механизм тұрғысынан ДНҚ молекулаларындағы біріншілік зақымдануды үш жолмен жоюға болады:

1. тікелей бастапқы күйіне оралу;

2. зақымданған жерді кесіп алып, оны қалыптыға ауыстыру;

3. зақымдалған аймақты айналып өтетін рекомбинацияны қалпына келтіру.

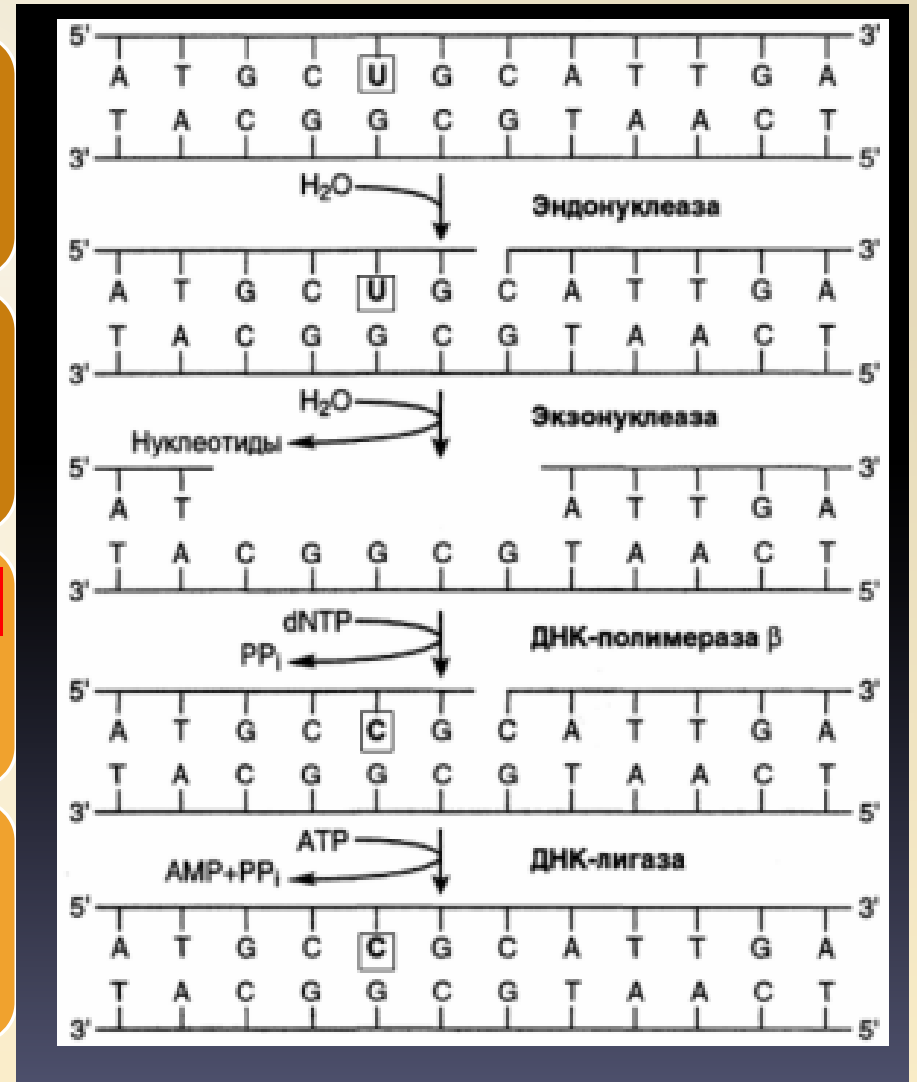
УНИВЕРСАЛДЫ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ ЖҮЙЕСІ

1. Арнайы ДНҚ эндонуклеазасы ДНҚ тізбегіндегі зақымдануды анықтайды және ДНҚ зақымдануының 5' ұшынан фосфодиэфирлік байланысты гидролиздейді.

2. Экзонуклеаза зақымдалған ДНҚ тізбегін (зақымданған жердің екі жағында бірнеше нуклеотид қалдықтары) жояды.

3. ДНҚ-полимераза түзілген «саңылаудың» 3'-ұшына қосылып, субстрат және энергия доноры ретінде dNTP-терді қолдана отырып, «саңылауды» толтырады.

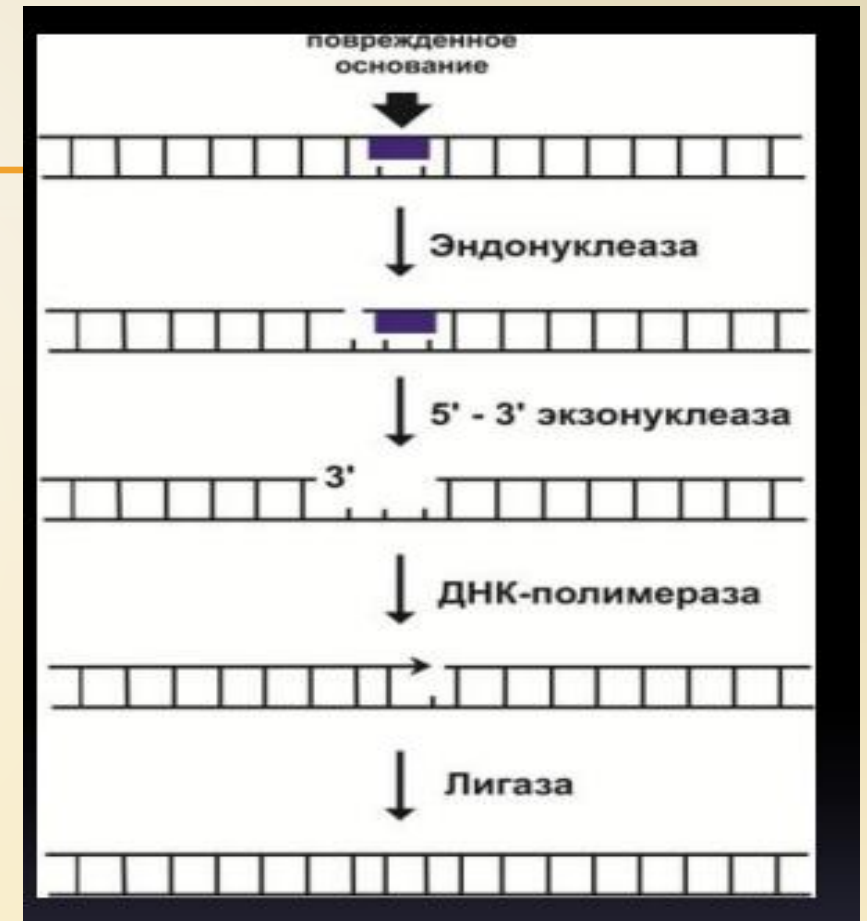
4. Жаңадан синтезделген және негізгі ДНҚ тізбектері арасындағы бір үзіліс энергия көзі ретінде АТФ-ны пайдаланатын ДНҚ-лигаза арқылы жойылады.



РЕПЛИКАЦИЯ ПРОЦЕСІНЕ ҚАТЫСТЫ ДНҚ РЕПАРАЦИЯСЫНЫҢ ЕКІ НЕГІЗГІ ТҮРІН АЖЫРАТАДЫ:

Пререпликативті (репликация процесімен байланысты емес және пиримидиндік димерлердің бөліну (фотореактивация) немесе зақымдалған ДНҚ бөлімдерін кесу (эксизияны қалпына келтіру) механизмдеріне сәйкес пайда болатын ДНҚ жөндеу түрі

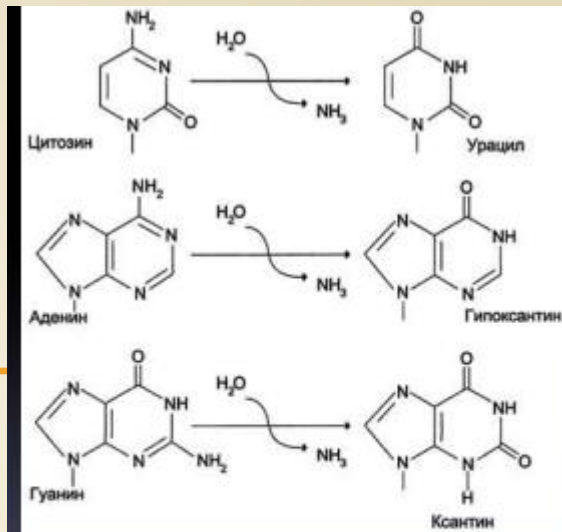
постреплекативтік (эксцизиялық жөндеу процесі зақымдануды толық қалпына келтіру үшін жеткіліксіз болған кезде пайда болатын жөндеу түрі: зақымдалған аймақтары бар ДНҚ түзілуімен репликациядан кейін рекомбинация немесе жөндеу процесінде толтырылатын бір тізбекті саңылаулар пайда болады)



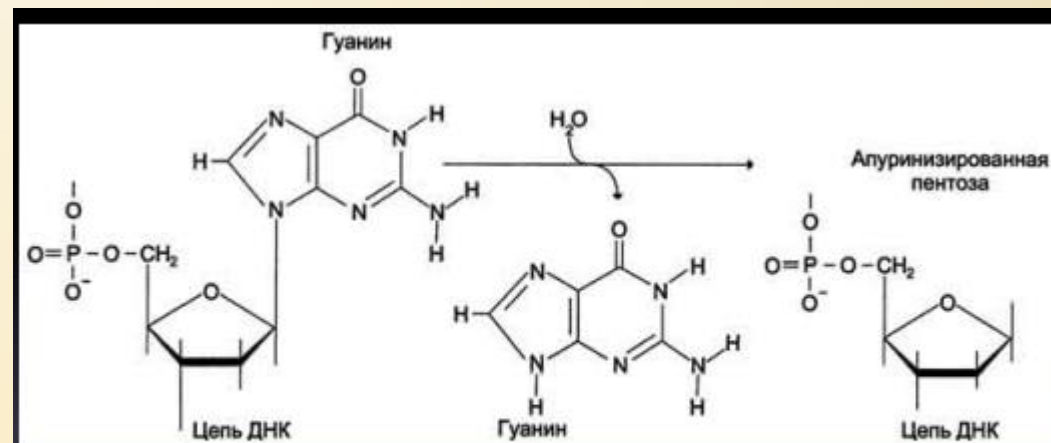
Зақымдалған ДНҚ тізбегін репарациялық ферменттерінің көмегімен жөндеу

ДНҚ СПОНТАНДЫ ЗАҚЫМДАНУЫ

- ДНҚ тізбектерінің комплементарлығын бұзу спонтанды пайда болуы мүмкін, яғни қандай да бір зақымдаушы факторлардың қатысуынсыз, мысалы, репликация қателері, нуклеотидтердің дезаминденуі, депуринациясы нәтижесінде болады.
- Репликация қателері (комплементарсыз негіздік жұптардың пайда болуы)
- Депуринация (нуклеотидтен азотты негіздердің бөлінуі)
- Дезаминдену (амин тобының үзілуі)



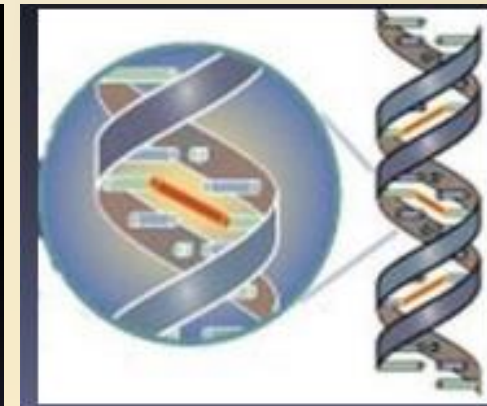
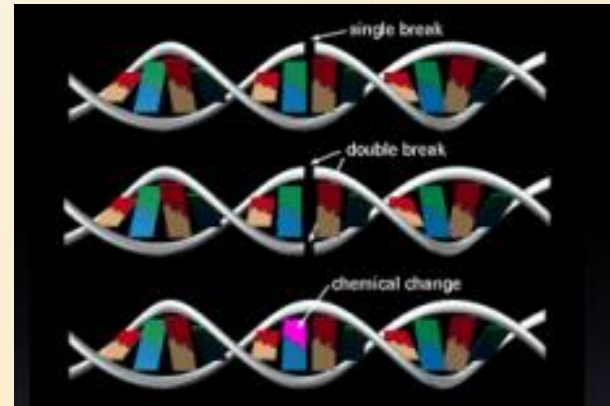
Продукты спонтанного дезаминирования различных оснований ДНК.



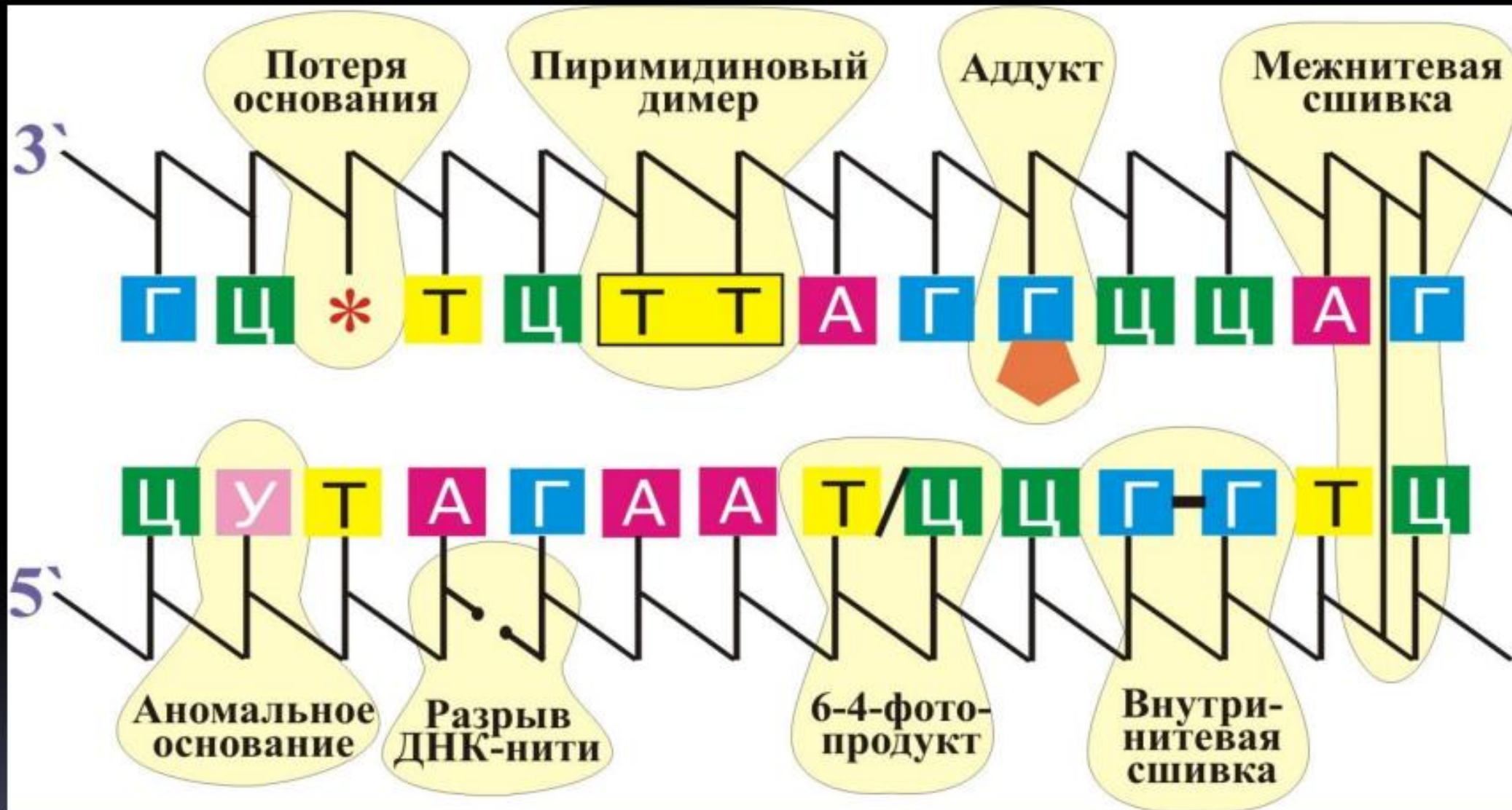
Депуринация - спонтанное удаление аденина или гуанина.

ДНҚ ИНДУКЦИЯЛАНҒАН ЗАҚЫМДАНУЫ

- Индукциялық зақымдану ДНҚ-да радиациялық және химиялық табиғаттағы әртүрлі мутагендік факторлардың әсер ету нәтижесінде пайда болады.
- Димеризация (димер түзу үшін іргелес пиримидиндік негіздердің қосылуы)
- ДНҚ-дағы үзілістер: бір жіпті және қос тізбекті
- ДНҚ тізбектері арасындағы айқаспалы байланыстар



ДНК ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ ТҮРЛЕРІ



ДНК РЕПАРАЦИЯСЫ



ДНҚ ЗАҚЫМДАНУЫНЫҢ ТИПТЕРІ

Бір нуклеотид деңгейінде

- • Негіздің болмауы
- • Комплементарлы емес негіз
- • Құрылымы бұзылған негіз

Құрылымдық

- • Бір жіптің үзілуі
- • Тізбектер арасындағы спецификалық емес байланыстар
- • Қос жіпті үзілуі

ДНҚ РЕПАРАЦИЯСЫНЫҢ ЖОЛДАРЫ

1. Тікелей репарация
(Direct reversal)

2. Негіздердің
эксиционды
репарациясы (BER-
Base excision repair)

3. Нуклеотидтердің
эксиционды
репарациясы (NER -
Nucleotides excision
repair)

4. Дұрыс емес
жұптасқан
нуклеотидтер
репарациясы (MMR-
Mismatch repair)

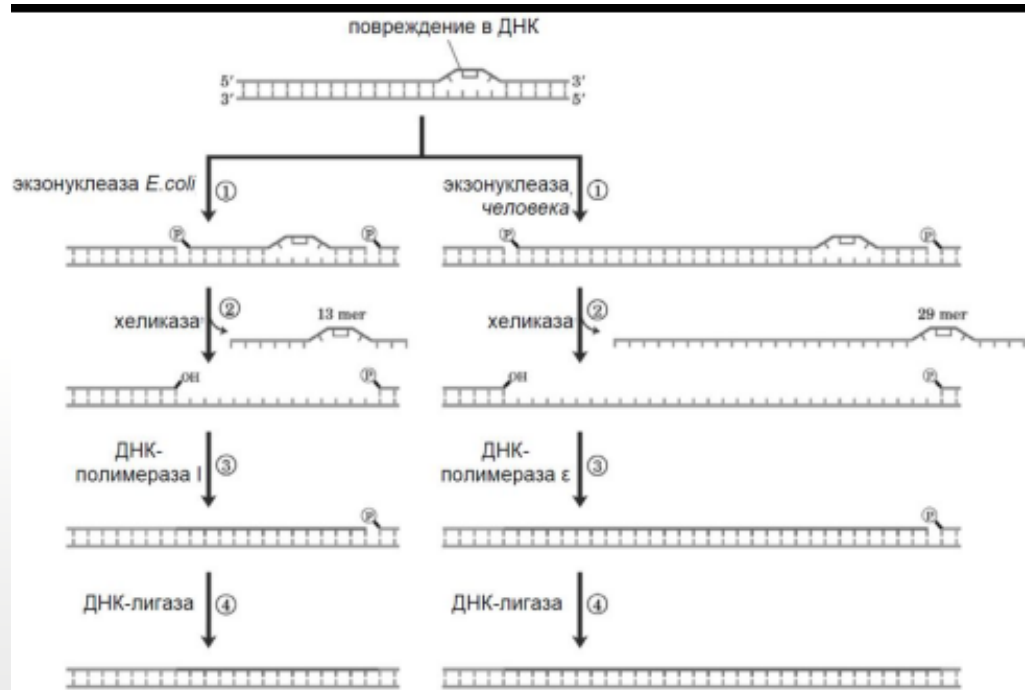
5. Зақымдану арқылы
синтездеу (SOS-
жауап) (Trans-lesion
synthesis (SOS-
response))

6. Рекомбинация
арқылы репарация
(Repair via
recombination)

7. Қос жіптің үзілуінің
репарациясы (Double
strand break repair)

ТІКЕЛЕЙ ДНҚ РЕПАРАЦИЯСЫ

- Тікелей ДНҚ репарациясы бастапқы ДНҚ құрылымын тікелей қалпына келтіруді немесе зақымдануды жоюды қамтамасыз етеді. Бұл түрдегі кеңінен қолданылатын репарация жүйесі пиримидин димерлерінің фотореактивациясы болып табылады. Оған қоса, бұл түрге мыналар жатады:
- ДНҚ полимеразаның 3'-5'- экзонуклеаза белсенділігіне байланысты ДНҚ репарациясы,
- полинуклеотиллигазаны қолдану арқылы ДНҚ бір тізбекті үзілуін жөндеу, сондай-ақ алкил немесе метил топтары әсерінен зақымдануды бұл топтарды арнайы ферменттермен жоюдың генетикалық репарациясы



Репарация тиминových димеров в ДНК
(цит. по Nelson, Cox, 2004)

ДНҚ ЭКСЦИЗИОНДЫ РЕПАРАЦИЯСЫ

- Ол сәйкес келмейтін немесе зақымдалған негіздер бар қос тізбекті ДНҚ-ның қысқа бір тізбекті тізбегін алып тастайтын және қалған тізбекке комплементарлы тізбекті синтездеу арқылы оларды алмастыратын ферментативті жүйені қамтитын процесс.



Зақымдалған және жұпталмаған негіздер мен ДНҚ нуклеотидтерін эксцизиялық репарациялау схемасы:
(1) - аз мөлшерде зақымдалған жағдайда және
(2) - үлкен мөлшерде .

SOS -РЕПАРАЦИЯ

Бұл механизм ДНҚ бұзылыстары оған шынымен қауіп төндіретін жағдайларда жасушаны сақтау үшін іске қосылады.

1. ДНҚ репликациясының жылдамдығы төмендейді, бұл жөндеу процесін тиімдірек етеді;

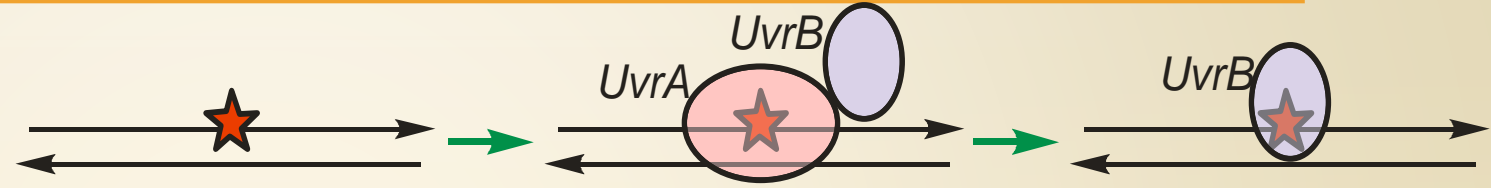
2. жасушаның бөлінуі тежеледі;

3. Олигонуклеотидтердің түзілуіне қатысатын бірқатар белоктардың синтезі индукцияланады.

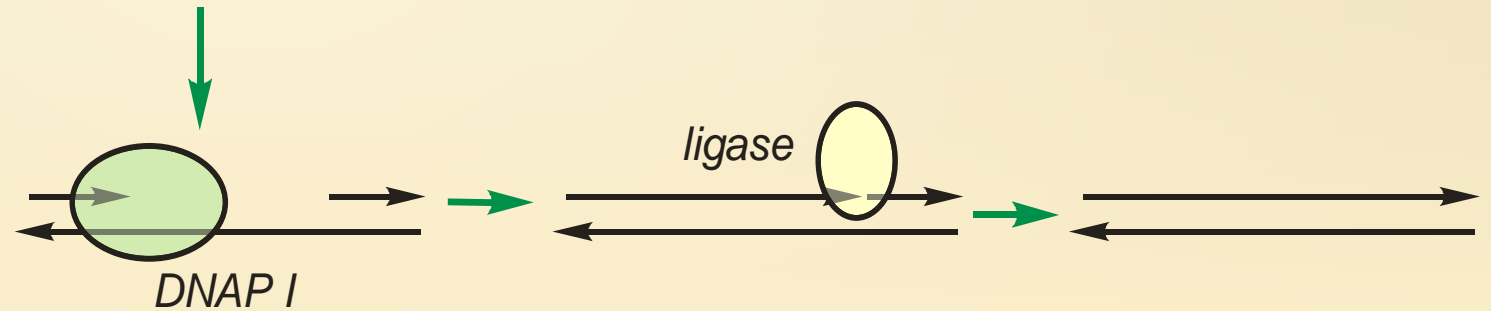
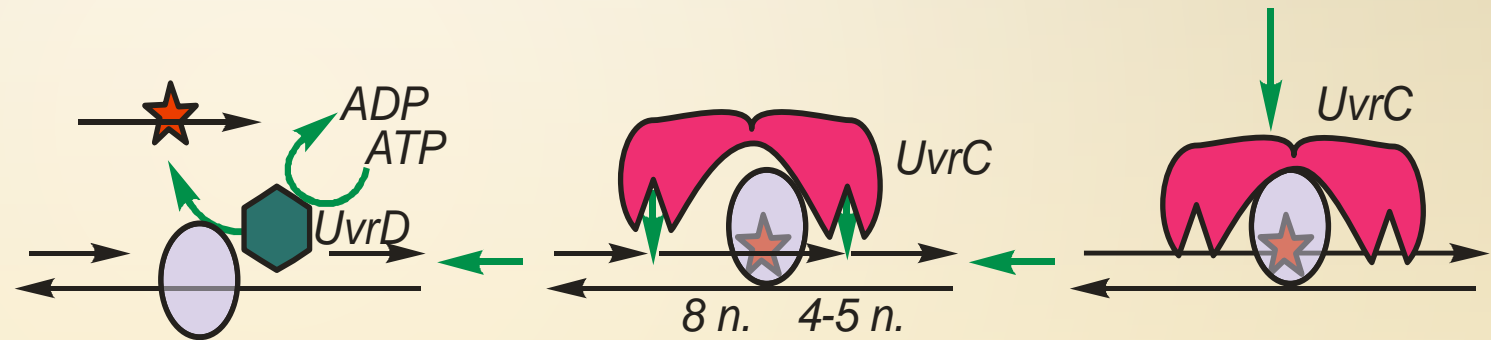
SOS реакциясы бактериялардың антибиотиктерге төзімділіктің белгілі бір түрлерін иеленуге қарай эволюциясының негізі болуы мүмкін деп болжануда. SOS репарациясының әсері қысқа мерзімді, шамамен 40-60 минуттан кейін ол конститутивтік репарацияға ауысады.

NER (НУКЛЕОТИДТЕРДІҢ ЭКЗИЦИОНДЫ РЕПАРАЦИЯСЫ) E. COLI ЖАСУШАСЫНДА: UVRA, UVRB, UVRC, UVRD

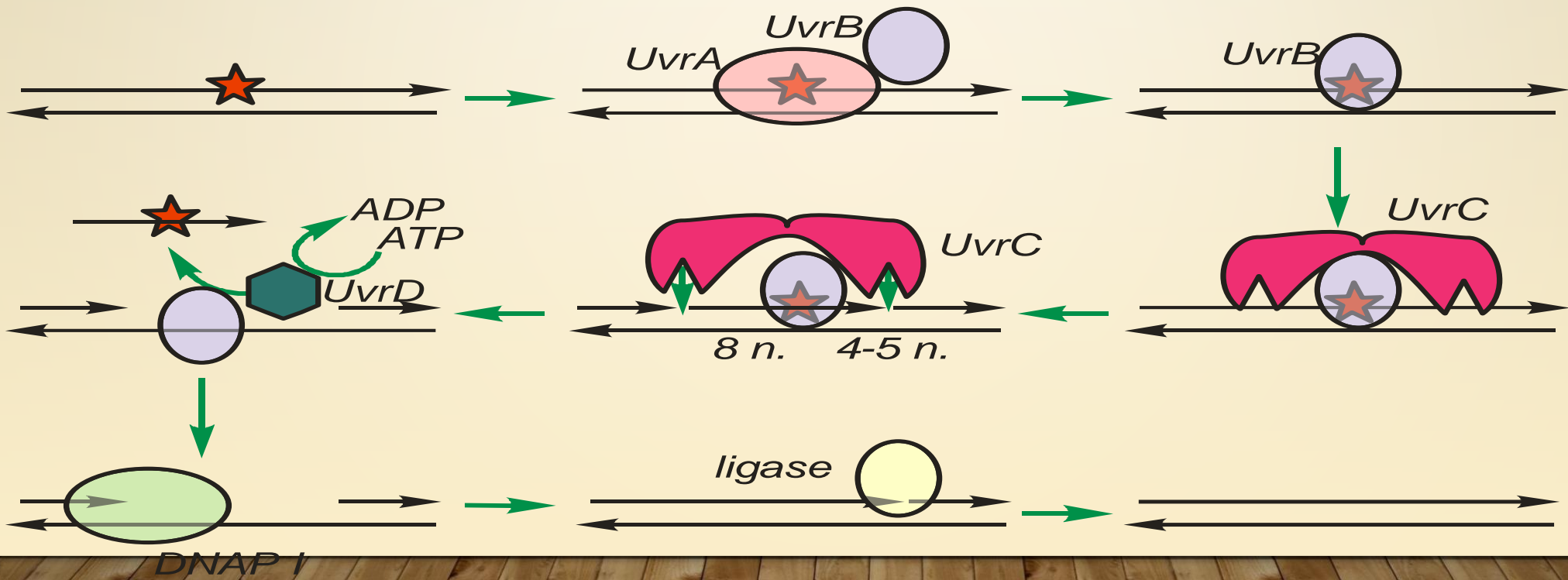
1. UvrA және UvrB ДНҚ-ны
сканерлеп. зақымдануды
табады



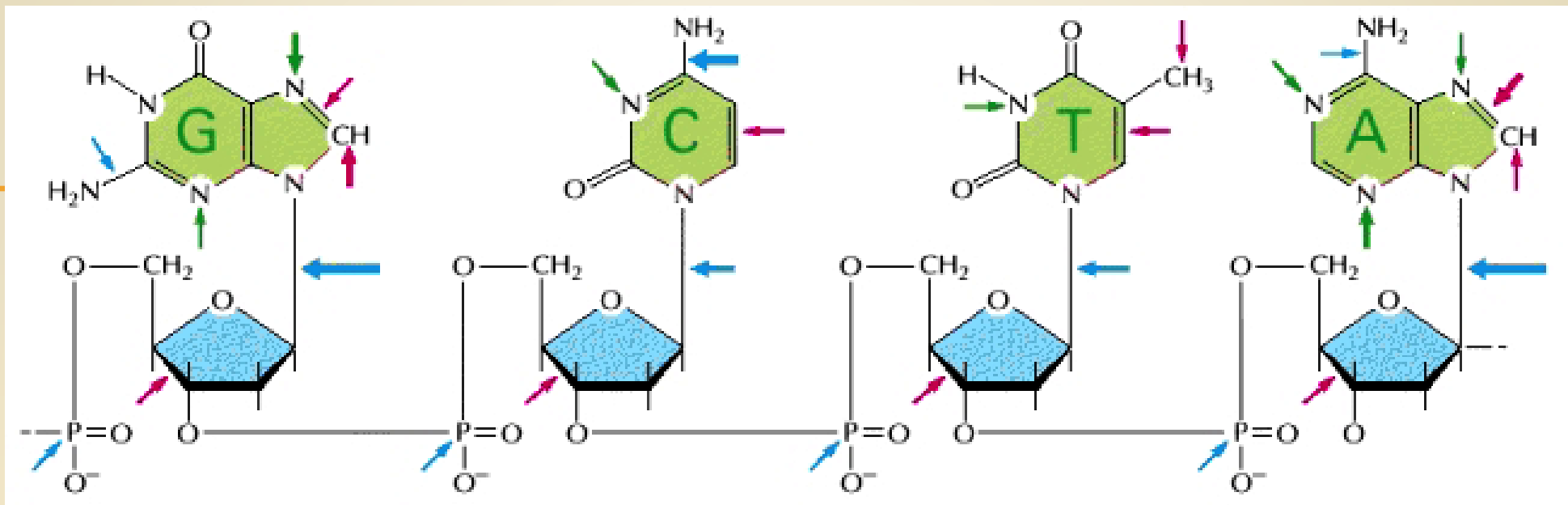
2. Зақымдалған аймақты анықтағаннан
кейін UvrA кешеннен шығарылады, ал
UvrB зақымдалған аймақтың жергілікті
денатурациясын тудырады және UvrC
тартады.

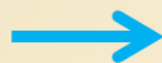


- 3. UvrBC кешені зақымданудың 5'- және 3'-соңғы ұштарынан бір жіпті үзілістерді енгізеді.
- 4. UvrD ДНҚ хеликаза зақымдануы бар ДНҚ фрагменті. дуплекстен шығаруды қамтамасыз етеді
- 5. ДНҚ Пол I бос орынды толтырады және лигаза бір жіптің үзілуін «тігеді».








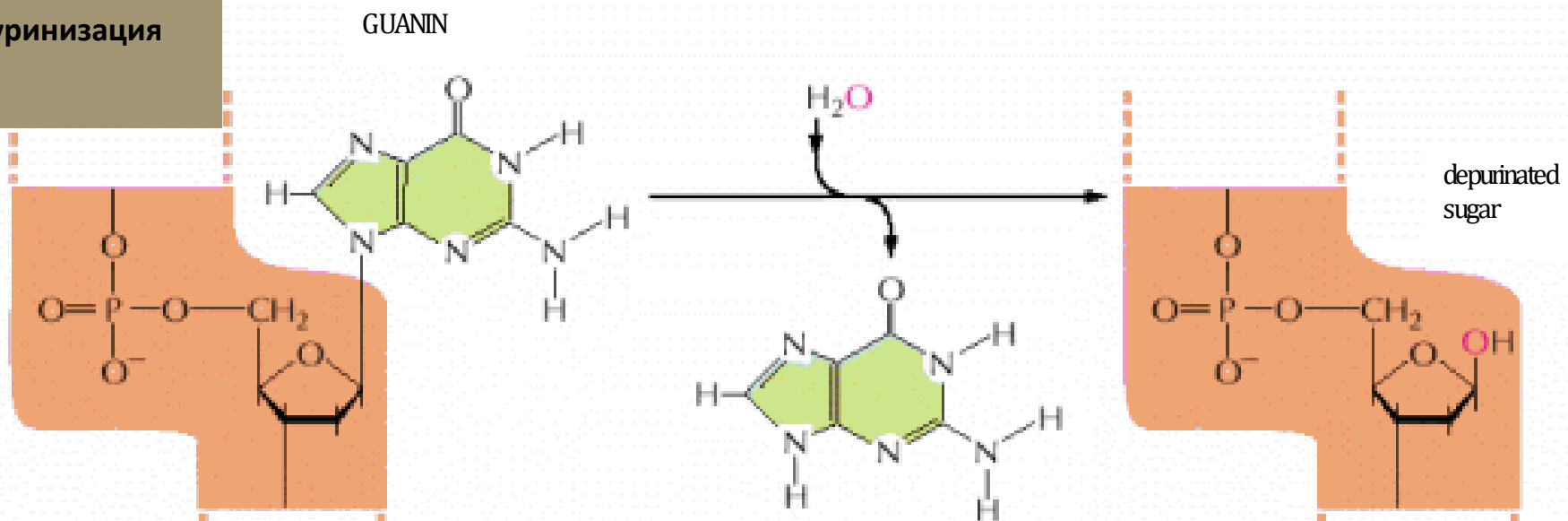
 гидролиз

 метилдену

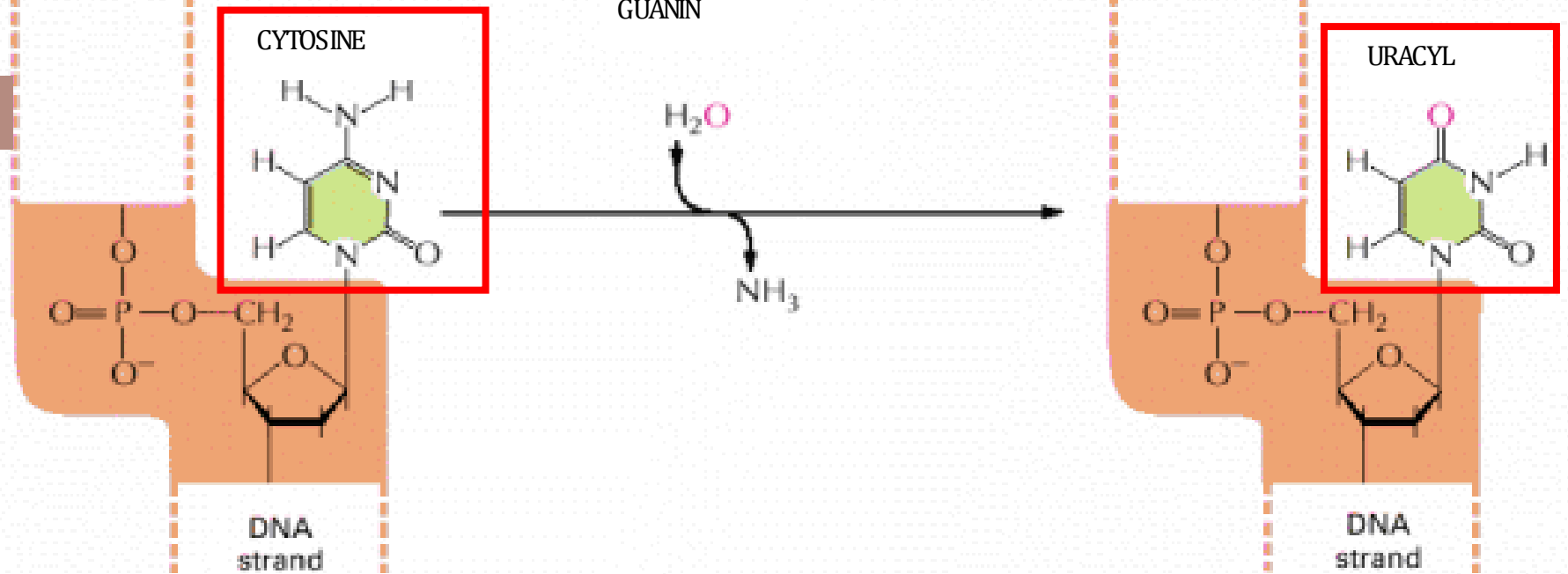
 тотығу

ГИДРОЛИЗ

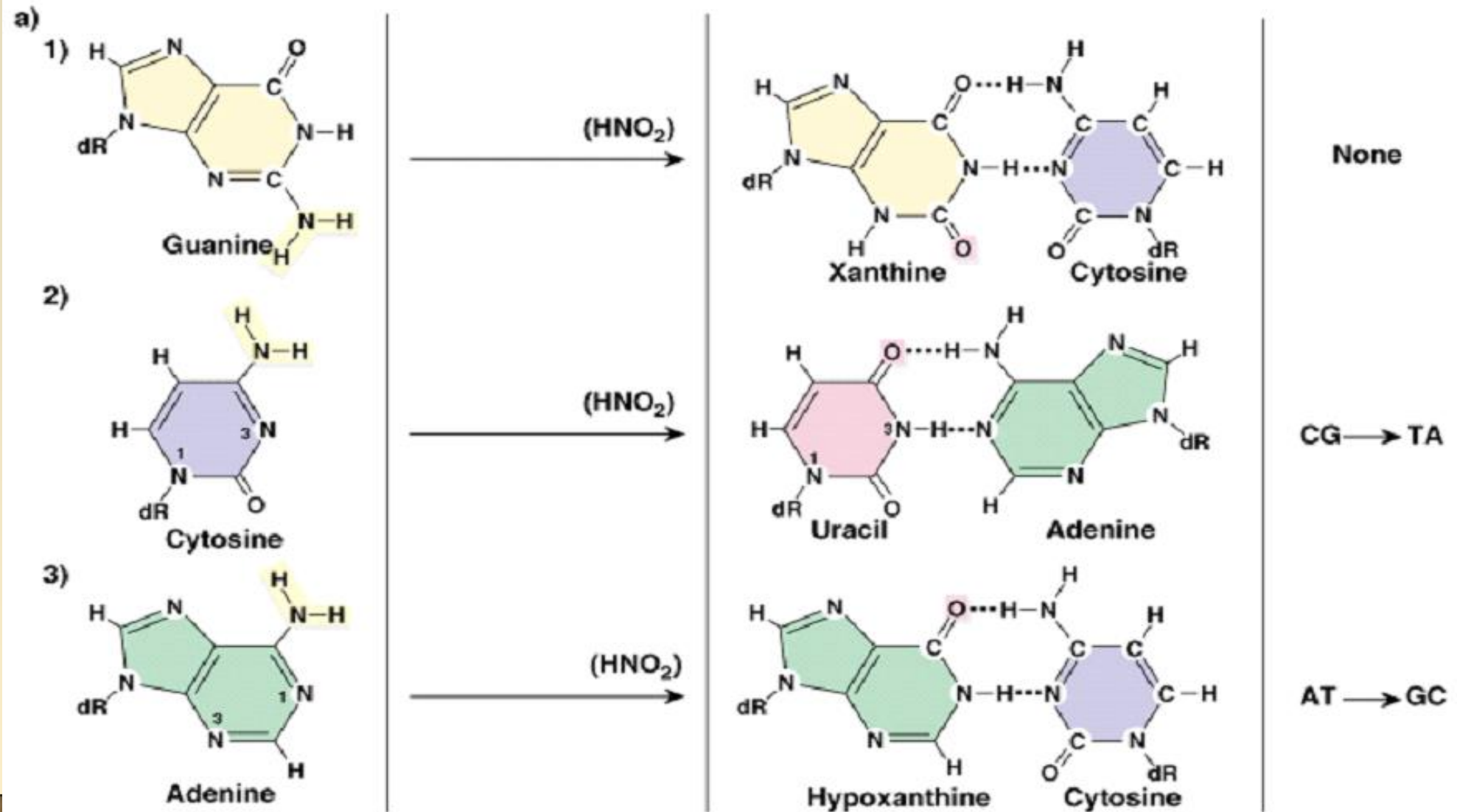
Спонтанная депуринизация



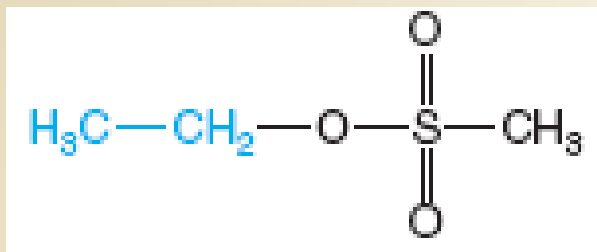
Дезаминирование



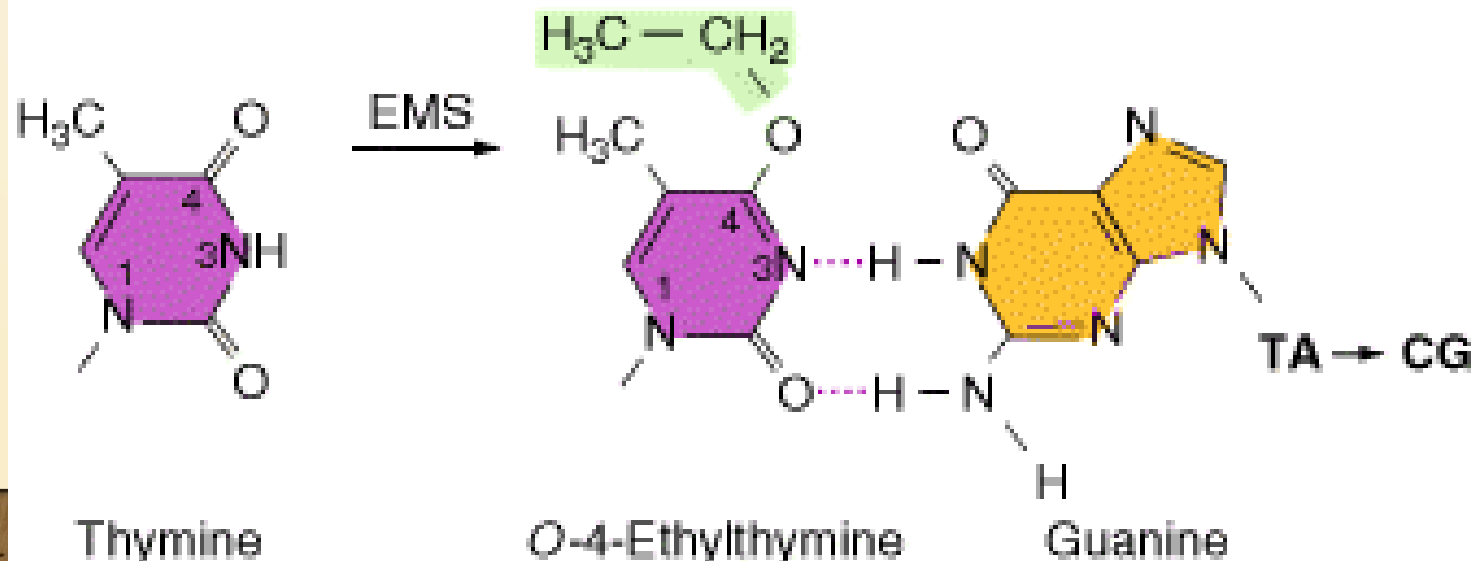
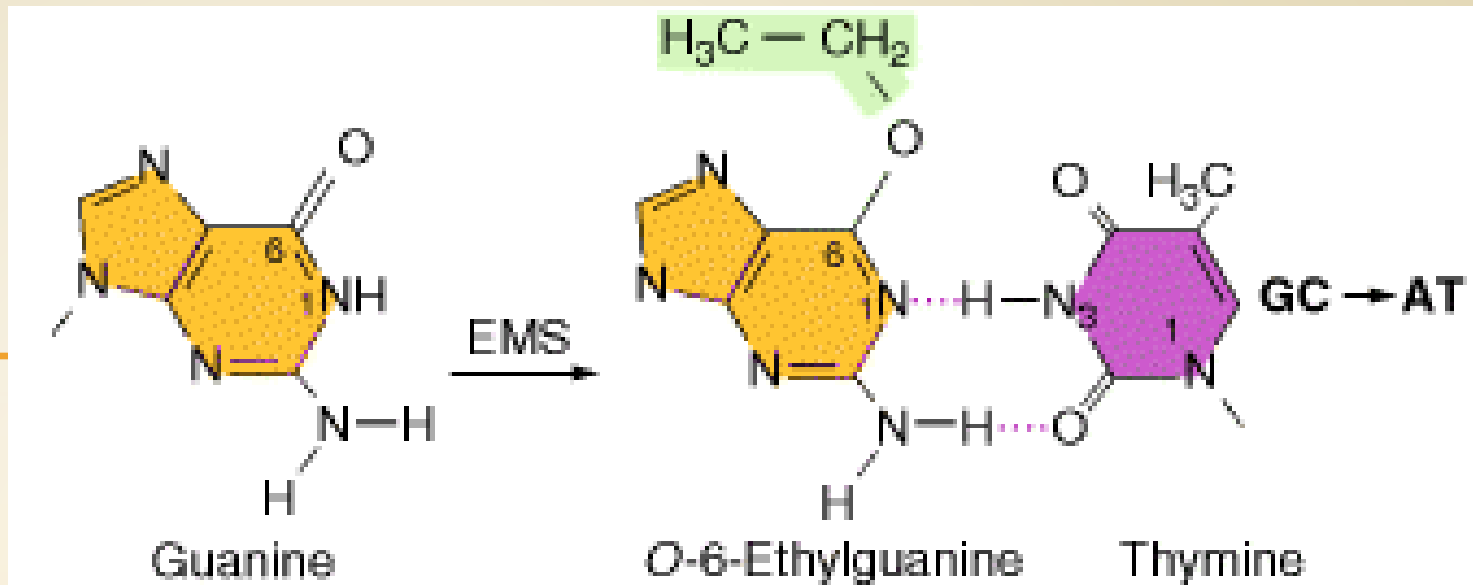
ДЕЗАМИНДЕНУ



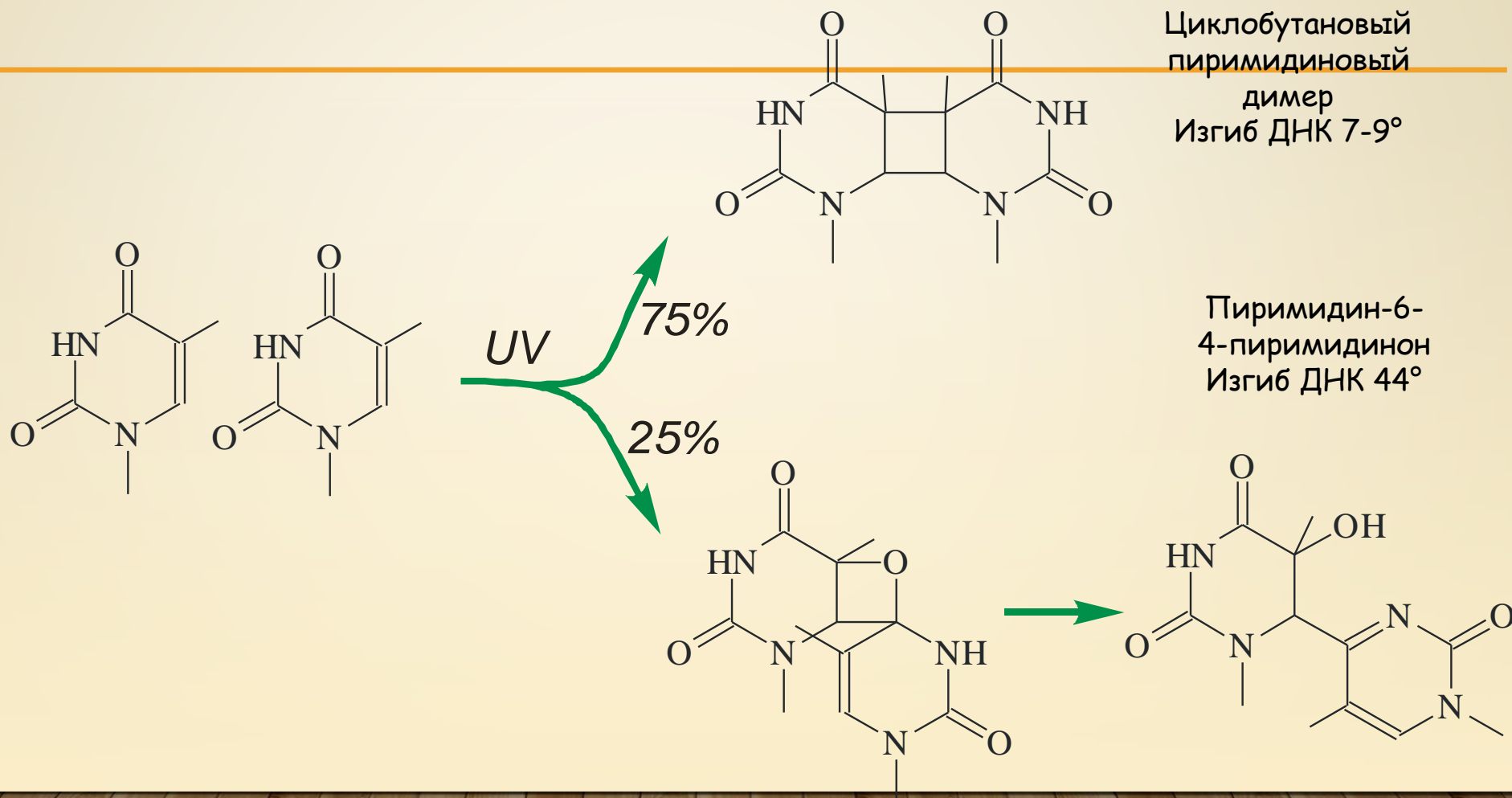
АЛКИЛДЕНУ



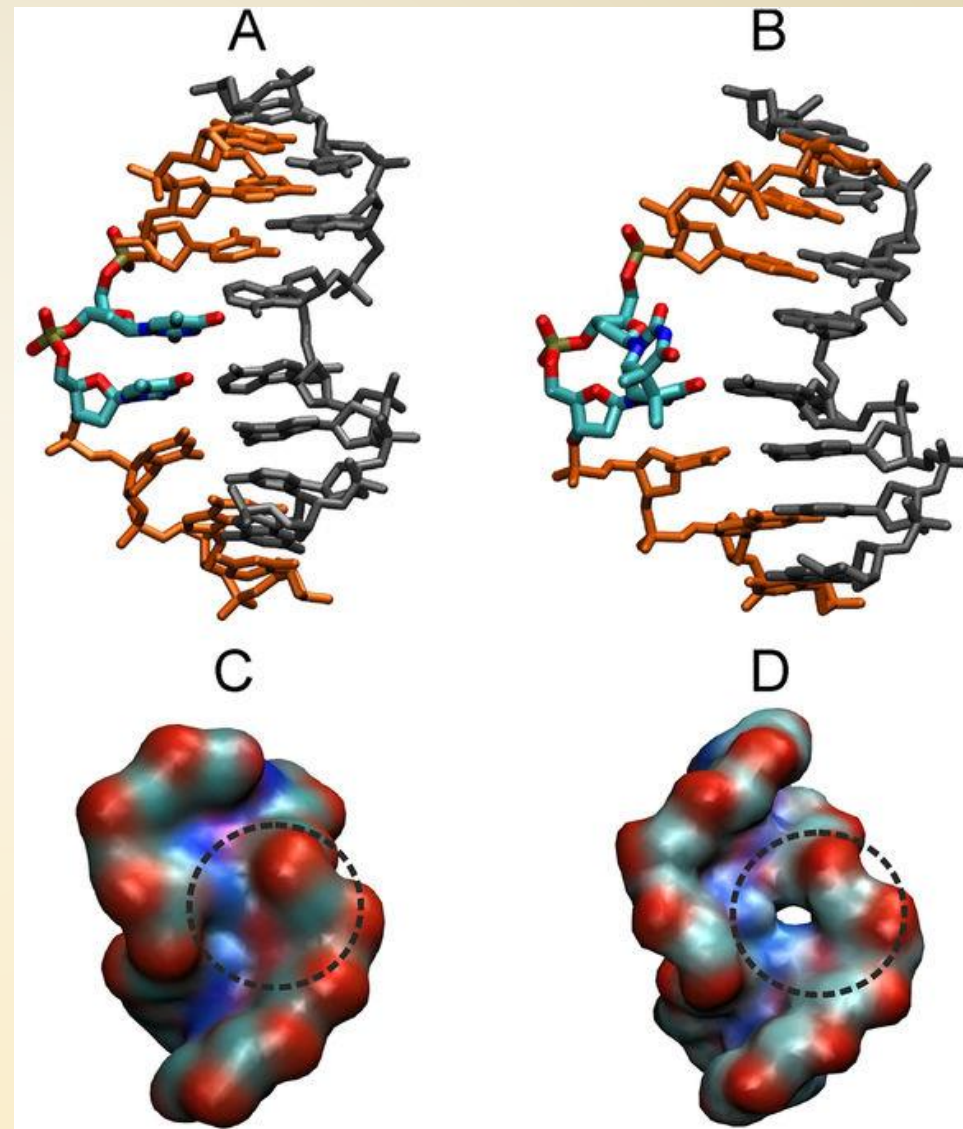
этилметансульфонат
(EMS)



УК СӘУЛЕСІНІҢ ӘСЕРІНЕН ТИМИН ДИМЕРЛЕРІНІҢ ТҮЗІЛУ



ТИМИН
ДИМЕРЛЕРІ ДНҚ
ҚҰРЫЛЫМЫН
ӨЗГЕРТЕДІ



ДНҚ зақымдануы

```
graph TD; A[ДНҚ зақымдануы] --> B[көлемді (bulky)]; A --> C[Нүктелі (non-bulky)]; B --> D[бірнеше іргелес зақымданулар, нуклеотидаралық айқаспалы байланыстар, соның ішінде циклобутан димерлері]; C --> E[Жеке нуклеотидтердің зақымдануы (гидролиз, дезаминдену, алкилдену және т.б.)];
```

көлемді (bulky)

бірнеше іргелес зақымданулар, нуклеотидаралық айқаспалы байланыстар, соның ішінде циклобутан димерлері

Нүктелі (non-bulky)

Жеке нуклеотидтердің зақымдануы (гидролиз, дезаминдену, алкилдену және т.б.)

