**5 Репарация ДНК**

**Содержание**

1. Репарация
	1. История открытия;
	2. Источники повреждений ДНК;
	3. Основные типы повреждений ДНК;
	4. Устройство системы репарации;
	5. Типы репараций
		1. Прямая репарация
		2. Эксцизионная репарация
		3. Пострепликативная репарация
		4. SОS-репарация
2. **РЕПАРАЦИЯ**

**Репарация** — особая функция [клеток](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%BB%D0%B5%D1%82%D0%BA%D0%B0_%28%D0%B1%D0%B8%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F%29), заключающаяся в способности исправлять химические повреждения и разрывы в молекулах [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A), повреждённой при нормальном биосинтезе ДНК в клетке или в результате воздействия физических или химических агентов. Осуществляется специальными ферментными системами клетки. Ряд наследственных болезней (напр., [пигментная ксеродерма](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D0%B8%D0%B3%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%BA%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0)) связан с нарушениями систем репарации.

* 1. **История открытия**

Начало изучению репарации было положено работами А. Келнера ([США](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%A8%D0%90)), который в [1948](http://ru.wikipedia.org/wiki/1948) обнаружил явление фотореактивации (ФР) — уменьшение повреждения биологических объектов, вызываемого ультрафиолетовыми (УФ) лучами, при последующем воздействии ярким видимым светом (*световая репарация*).

Р. Сетлоу, К. Руперт ([США](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%A8%D0%90)) и др. вскоре установили, что фотореактивация — фотохимический процесс, протекающий с участием специального фермента и приводящий к расщеплению димеров [тимина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BD%22%20%5Co%20%22%D0%A2%D0%B8%D0%BC%D0%B8%D0%BD), образовавшихся в [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) при поглощении УФ-кванта.

Позднее при изучении генетического контроля чувствительности [бактерий](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8) к УФ-свету и ионизирующим излучениям была обнаружена *темновая репарация* — свойство клеток ликвидировать повреждения в [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) без участия видимого света. Механизм темновой репарации облученных УФ-светом[бактериальных клеток](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8%22%20%5Co%20%22%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8) был предсказан А. П. Говард-Фландерсом и экспериментально подтвержден в [1964](http://ru.wikipedia.org/wiki/1964) Ф. Ханавальтом и Д. Петиджоном ([США](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%A8%D0%90)). Было показано, что у [бактерий](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8) после облучения происходит вырезание поврежденных участков [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) с измененными [нуклеотидами](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B4) и ресинтез [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) в образовавшихся пробелах.

Системы репарации существуют не только у [микроорганизмов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC%D1%8B), но также в клетках [животных](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D1%82%D0%BD%D1%8B%D0%B5) и [человека](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A7%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D0%BA), у которых они изучаются на [культурах тканей](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D1%83%D1%80%D0%B0_%D1%82%D0%BA%D0%B0%D0%BD%D0%B5%D0%B9). Известен наследственный недуг человека — [пигментная ксеродерма](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D1%81%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B0), при котором нарушена репарация.

**1.2 Источники повреждений ДНК**

1. УФ излучение
2. [Радиация](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BE%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%8E%D1%89%D0%B5%D0%B5_%D0%B8%D0%B7%D0%BB%D1%83%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B5)
3. Химические вещества
4. Ошибки репликации ДНК
5. Апуринизация — отщепление азотистых оснований от сахарофосфатного остова
6. Дезаминирование — отщепление аминогруппы от азотистого основания

**1.3 Основные типы повреждений ДНК**

1. Повреждение одиночных нуклеотидов
2. Повреждение пары нуклеотидов
3. Разрыв цепи ДНК
4. Образование поперечных сшивок между основаниями одной цепи или разных цепей ДНК

**1.4 Устройство системы репарации**

Каждая из систем репарации включает следующие компоненты:

 [фермент](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82), «узнающий» химически изменённые участки в цепи [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) и осуществляющий разрыв цепи вблизи от повреждения;

[фермент](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82), удаляющий повреждённый участок;

[фермент](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82) ([ДНК-полимераза](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A-%D0%BF%D0%BE%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B0)), синтезирующий соответствующий участок цепи [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A) взамен удалённого;

[фермент](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82) ([ДНК-лигаза](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A-%D0%BB%D0%B8%D0%B3%D0%B0%D0%B7%D0%B0)), замыкающий последнюю связь в полимерной цепи и тем самым восстанавливающий её непрерывность.

**1.5 Типы репараций**

У [бактерий](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B8) имеются по крайней мере 3 ферментные системы, ведущие репарацию — прямая, эксцизионная и пострепликативная и SОS-репарация

***1.5.1 Прямая репарация***

Прямая репарация наиболее простой путь устранения повреждений в [ДНК](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A), в котором обычно задействованы специфические [ферменты](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D1%82), способные быстро (как правило, в одну стадию) устранять соответствующее повреждение, восстанавливая исходную структуру [нуклеотидов](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D1%83%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D0%BE%D1%82%D0%B8%D0%B4). Так действует, например, O6-метилгуанин-[ДНК-метилтрансфераза](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%9D%D0%9A-%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B0%22%20%5Co%20%22%D0%94%D0%9D%D0%9A-%D0%BC%D0%B5%D1%82%D0%B8%D0%BB%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B0%D0%B7%D0%B0), которая снимает метильную группу с азотистого основания на один из собственных остатков[цистеина](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A6%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B5%D0%B8%D0%BD).

***1.5.2 Эксцизионная репарация***

Эксцизионная репарация ([англ.](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B3%D0%BB%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%8F%D0%B7%D1%8B%D0%BA) *excision* — вырезание) включает удаление повреждённых азотистых оснований из ДНК и последующее восстановление нормальной структуры молекулы.

***1.5.3 Пострепликативная репарация***

Tип репарации, имеющей место в тех случаях, когда процесс эксцизионной репарации недостаточен для полного исправления повреждения: после репликации с образованием ДНК, содержащей поврежденные участки, образуются одноцепочечные бреши, заполняемые в процессе [гомологичной рекомбинации](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%93%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%87%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B1%D0%B8%D0%BD%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F&action=edit&redlink=1) при помощи белка [RecA](http://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=RecA&action=edit&redlink=1" \o "RecA (страница отсутствует)).[[1]](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%94%D0%9D%D0%9A#cite_note-1)

Пострепликативная репарация была открыта в клетках *E.Coli*, не способных выщеплять тиминовые димеры. Это единственный тип репарации, не имеющий этапа узнавания повреждения.

***1.5.4 SОS-репарация***

Существуют системы генетической **репарации**, при которых точность синтеза невысока. Они являются индуцибельными, и, очевидно, обусловлены необходимостью синтеза ДНК даже на матрице, содержащей повреждения. При этом синтез ДНК на матрице, оставшейся неповрежденной, будет сопровождаться большим количеством ошибок. Индукцию процессов репарации, сопровождающуюся увеличением числа ошибок последней, обнаружил в 1953 г. Дж. Уэйгл (при заражении УФ-облучснных клеток Е. coli облученным же фагом X).

В честь первооткрывателя этот тип генетической **репарации** в 1974 г. М. Радман назвал W-реактивацией (Weigle-reactivalion). W-реактивация дает возможность многим димерам пиримидина, возникающим в бактериальной клетке, дожить до периода синтеза ДНК. Хотя такая ДНК и содержит значительное количество ошибок, поврежденные клетки действительно «спасаются» на каком-то этапе, если только жизненно важные функции не оказались безнадежно нарушенными. Тогда же было показано, что реализация этого механизма возможна только при наличии продуктов генов гесА и lexA.

М. Радман в 1974 г. и Э. Виткин в 1975 г. сформулировали представления об **индуцибельной системе генетической репарации**, включающейся при появлении затруднений в синтезе ДНК, возникших вследствие сохранившихся димеров, число которых ДОЛЖНО быть не менее 30-60. В связи со спасательными функциями этой системы репарации ДНК она была названа SOS-репарацией.

Таким образом, важная особенность прокариотических и эукариотических клеток состоит в их способности увеличивать **эффективность генетической репарации** при высокой дозе повреждений. Это возможно в результате индукции новой или модификации одной из пресушествующихДНК-полимераз за счет белковых продуктов генов, активируемых повреждающими агентами. Например, появление таких ферментов в случае УФ-облучения обеспечивает транедимерный синтез ДНК, в результате которого напротив тиминовогодимера будет находиться не брешь, а какой-либо нуклеотид. Разумеется, такая произвольная подстановка нуклеотида во вновь образующуюся цепь ДНК часто приводит к ошибкам репликации.

В клетках Е. coli сигналом для **индукции SOS-репарации** служит замедление синтеза ДНК. Ответом на этот сигнал является ингибирование клеточного деления, индукция эксцизионной репарации с длинными вырезаемыми фрагментами и затем — рекомбинационной репарации.

По-видимому, непосредственным стимулом к запуску **механизмов SOS-репарации** служит накопление одноцепочечных разрывов ДНК, индуцирующее протеазную активность белка RecA который специфически взаимодействует с белком LexA -репрессором для генов rec (В, С, Е, F,J) и uvr B. Разрезание белка LexA приводит к снятию репрессии и запуску синтеза белковых продуктов указанных выше генов. Кроме того, разрезание белка LexA приводит к кратковременному увеличению его синтеза в клетке, поскольку данный белок является репрессором собственного гена (аутогенный контроль). Далее в результате работы репарационных систем происходит уменьшение количества одноцепочечных разрывов в ДНК, тем самым снижается индуцирующий SOS-репарацию сигнал, белок RecA теряет протеазную активность, и механизмы SOS-репарации выключаются.

**Список литературы**

[1.](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%94%D0%9D%D0%9A#cite_ref-konichev_2-0)  А.С.Коничев, Г.А.Севастьянова Молекулярная биология. — Москва: Академия, 2003. — [ISBN 5-7695-0783-7](http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%BB%D1%83%D0%B6%D0%B5%D0%B1%D0%BD%D0%B0%D1%8F%3A%D0%98%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%BA%D0%B8_%D0%BA%D0%BD%D0%B8%D0%B3/5769507837)

2. Зенгбуш П., Молекулярная и клеточная биология, пер. с нем., т. 1, М., 1982, с. 183-215;

 3. Страйер Л., Биохимия, пер. с англ., т. 3, М., 1985, с. 196-216. © П.Л.Иванов.

1. Резяпкин, Основы молекулярной биологии. Москва, 2009

В молекуле ДНК под действием внешних и внутренних факто-

ров постоянно происходят повреждения в структуре – мутации. Они

в большинстве своем являются нежелательными для клетки, а накоп-

ление их в больших количествах может оказаться губительным и

привести к необратимым изменениям, в результате которых клетка

не сможет выполнять свое предназначение или вообще перестанет

существовать. Таким образом, чтобы клетка могла нормально функ-

ционировать, нарушения, возникающие в структуре ДНК, должны

исправляться. Функция исправления ошибок в ДНК возложена на

многочисленные, так называемые, системы репарации.

ПОВРЕЖДЕНИЯ, ВОЗНИКАЮЩИЕ В ДНК

В клетке происходят разнообразные повреждения ДНК. Рас-

смотрим их.

Апуринизация

Под апуринизацией понимают гидролитическое отщепление

пурина из полинуклеотидной цепи:

