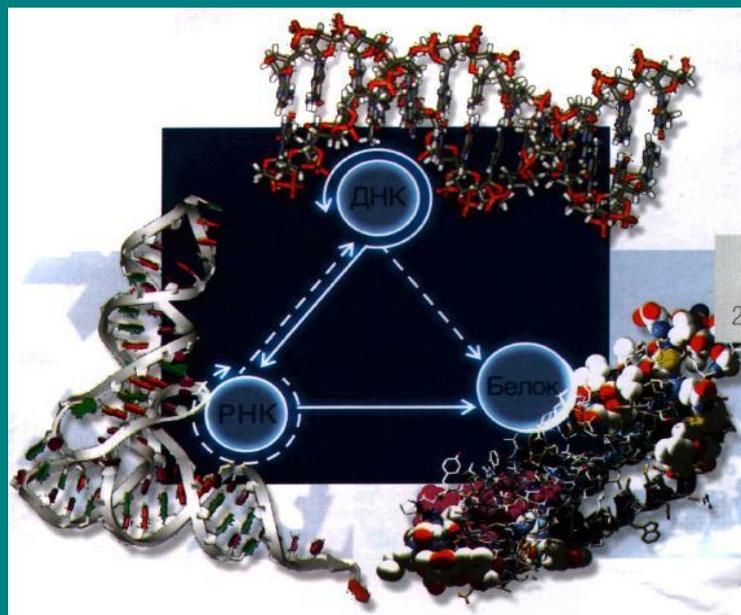


# Молекулярно- генетический уровень жизни



Реализация фундаментальных  
свойств живых организмов –  
**размножения и роста** – на  
молекулярно-генетическом уровне

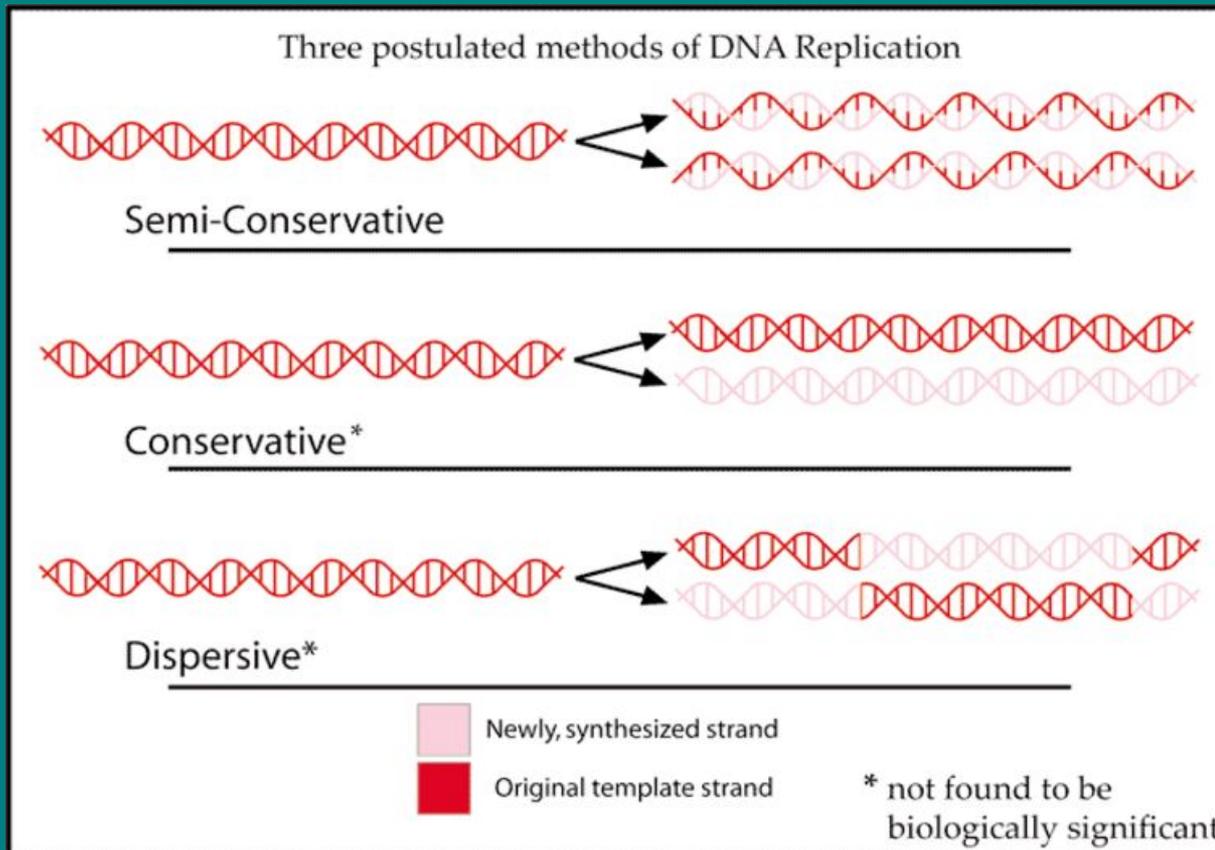
**! РЕПЛИКАЦИЯ !**

**! репарация !**

# Репликация

Репликация – удвоение молекулы ДНК

## Возможные способы репликации



*полуконсервативный*  
*М. Мезельсон,*  
*Ф. Сталь; 1957 г.*

**консервативный**

**дисперсный**

# Репликация. Этапы

1. Подготовительный этап
2. Собственно репликация:
  - Инициация
  - Элонгация
  - Терминация

# Подготовительный этап

Ферменты подготовительного этапа:

- **ДНК-гираза (Топоизомераза I)** разрешает топологические проблемы, связанные со спирализацией–деспирализацией ДНК, оборачивается вокруг ДНК и вносит разрыв, который позволяет спирали ДНК вращаться и снимает напряжение, после релаксации топоизомераза соединяет разорванные концы,
- **Х(Г)еликаза** – разрывает водородные связи между азотистыми основаниями;
- **ДНК-связывающие белки** – препятствует соединению цепей между собой. Формируется «вилка» репликации.

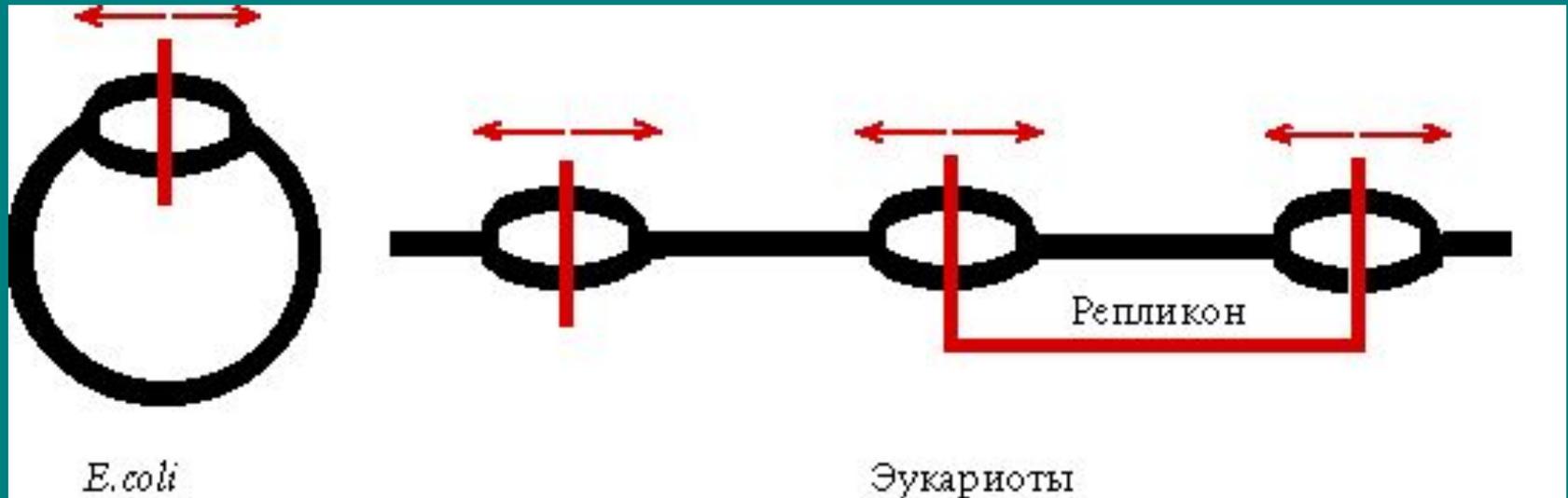
# Репликация



# Собственно репликация

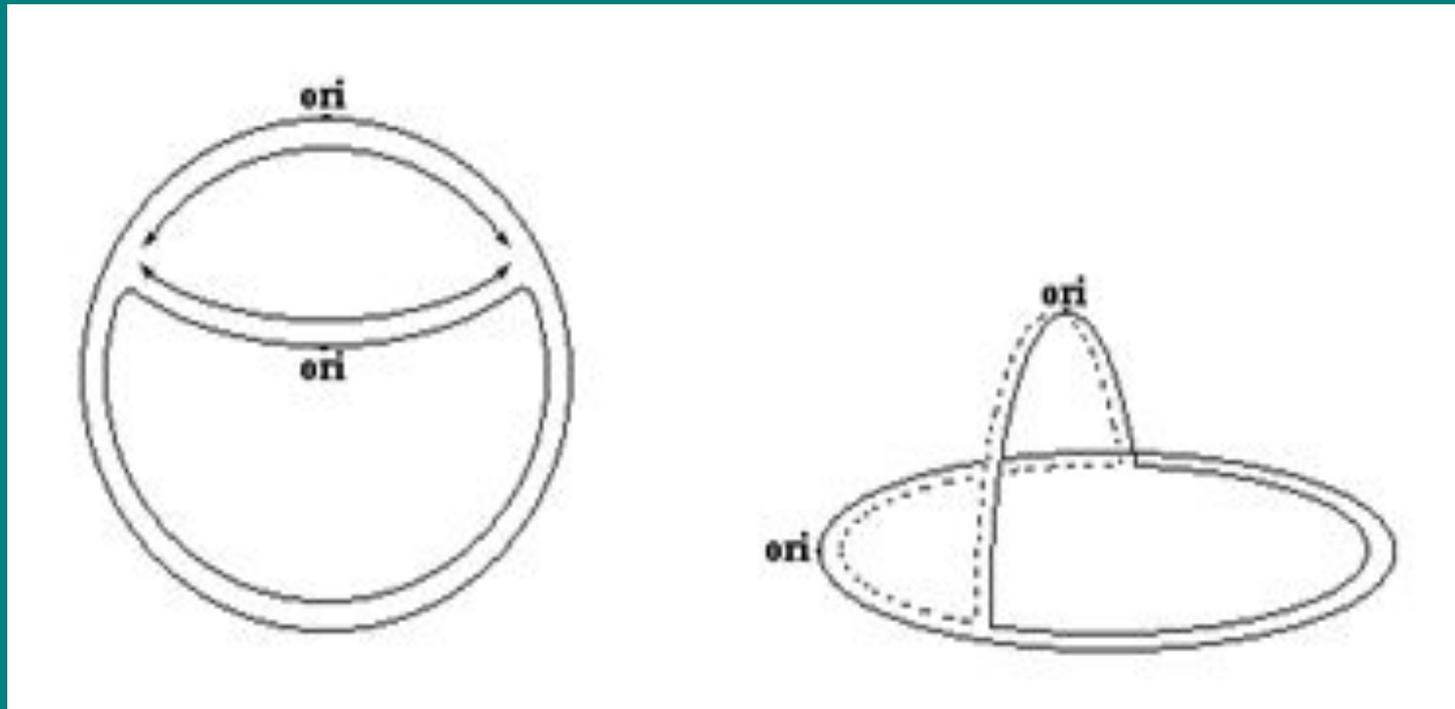
Начало репликации ВСЕГДА начинается с определенного участка – сайта инициации = *ori* (от англ. origin – начало). Ori содержит ок. 250-300 нуклеотидов.

**Репликон** – участок ДНК, содержащий *ori* – это единица репликации, в пределах которой она начинается и заканчивается

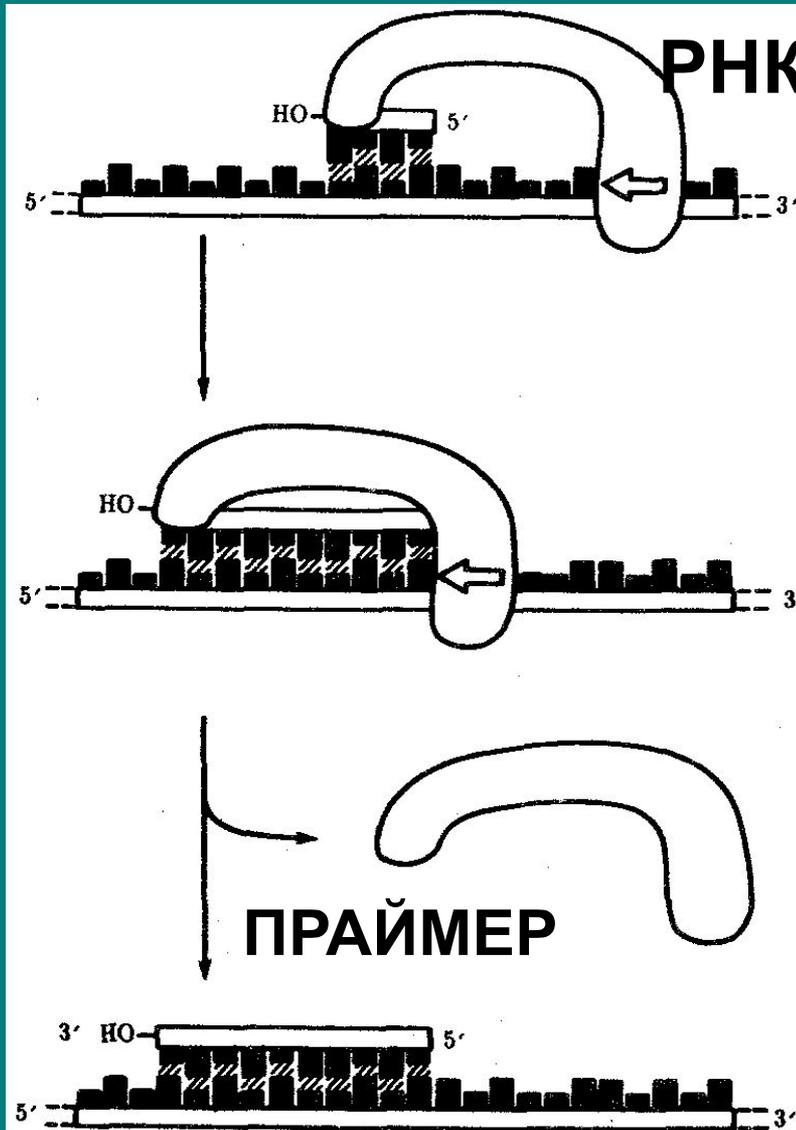


# Особенности репликации эукариот:

- меньшая скорость репликации
- образование сразу нескольких репликационных «вилок»



# ИНИЦИАЦИЯ РЕПЛИКАЦИИ



РНК-праймаза  
лей на матрице старых  
меразой.

синтез новой цепи путем  
нуклеотидов – необходим 3'-  
нуклеотидной цепи, спаренной  
к которой ДНК-полимераза  
новые нуклеотиды.

цепь называют **затравкой** или

за полинуклеотидных цепей  
ции выполняют короткие  
образуемые при участии  
ы (РНК-полимеразы). 10

# Элонгация репликации

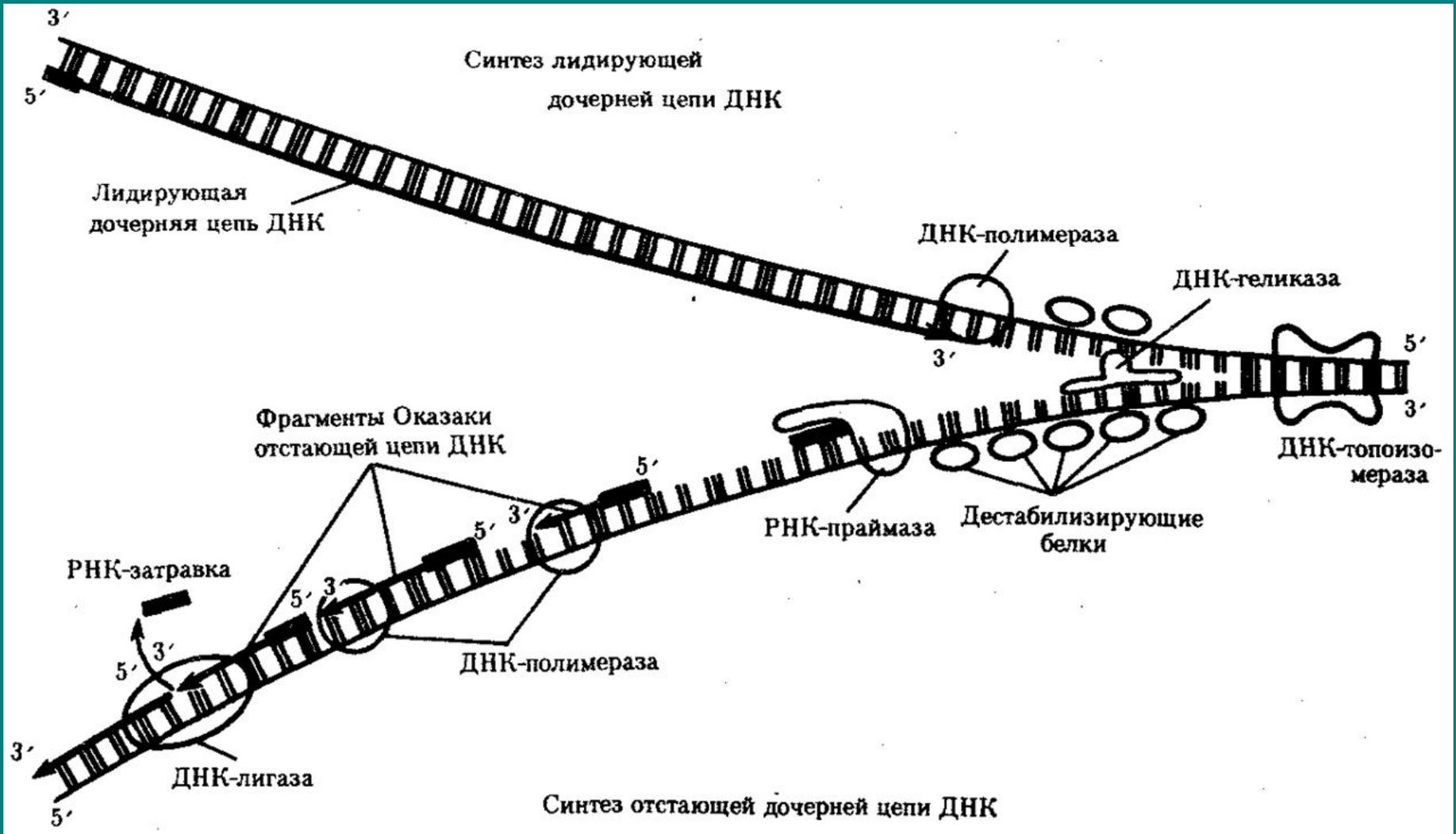
Построение новых цепей на матрице старых осуществляется **ДНК-полимеразой**.

Способна осуществлять сборку полинуклеотида в направлении от 5'- к 3'- концу.

При антипараллельном соединении двух цепей ДНК означает, что процесс репликации должен протекать на них по-разному.

Различают ведущую цепь и отстающую цепь.

# Элонгация репликации



# Терминация репликация

Происходит при достижении репликационной вилкой **теломер** (концевой участок хромосом).

Теломеры состоят из повторяющихся нуклеотидных участков и набора специальных белков, особым образом организующих эти участки в пространстве.

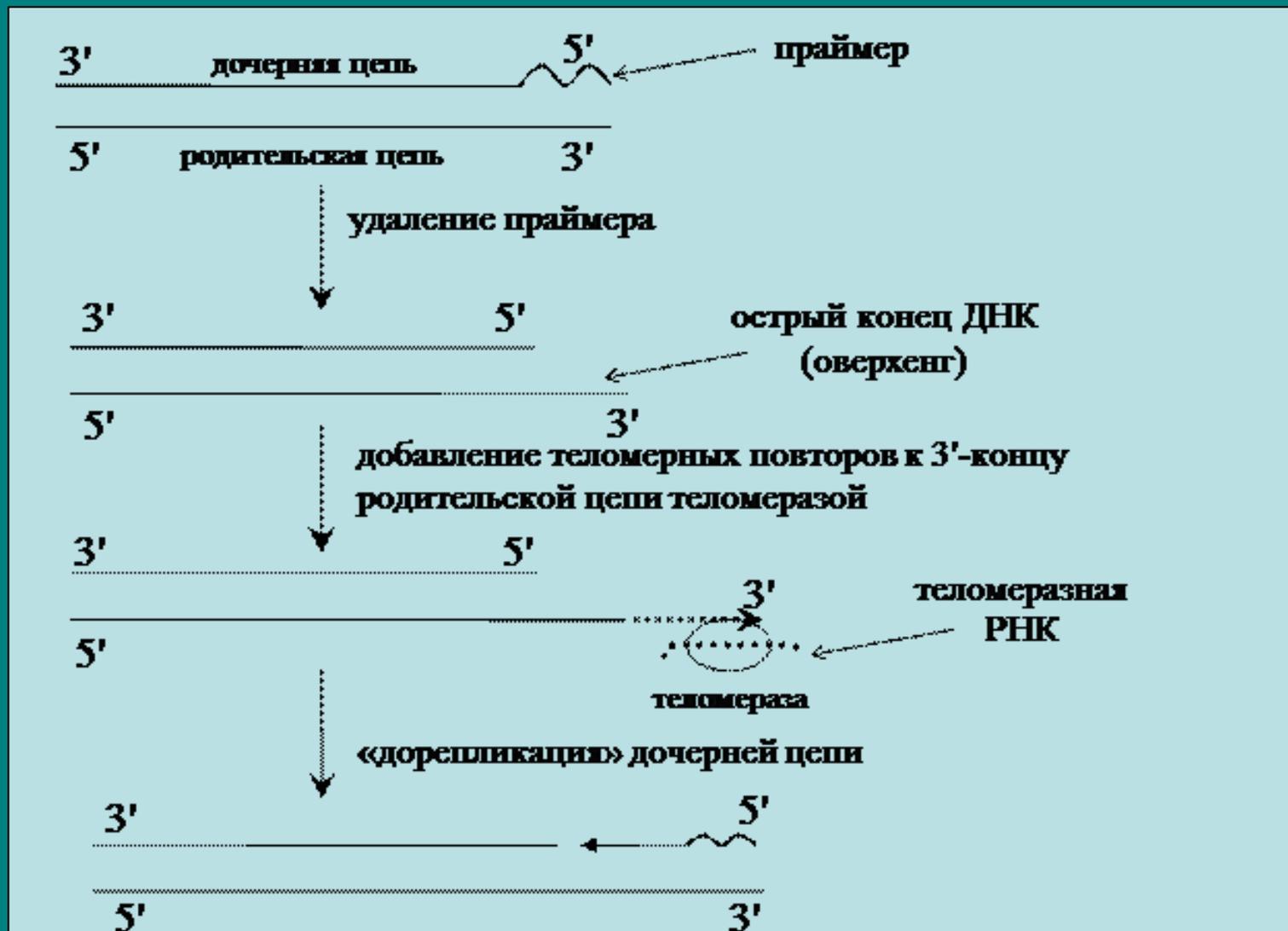
**Теломерные повторы** – весьма консервативные последовательности, например, повторы всех **позвоночных** состоят из шести нуклеотидов – **TTAGGG**, повторы всех **насекомых** из пяти – **TTAGG**, повторы большинства **растений** из семи – **TTTAGGG**. Благодаря наличию в теломерах устойчивых повторов клеточная система репарации не путает теломерный участок со случайным разрывом.

Таким путём обеспечивается стабильность хромосом: конец одной хромосомы не может соединиться с разрывом другой.

# Терминация репликации

- **Теломераза** участвует в репликации теломерных (концевых) участков линейной ДНК.
- ДНК-полимеразная система, описанная выше, оставляет недореплицированными 3'-концы материнских цепей ДНК, т. е. новые цепи оказываются укороченными с 5'-концов. Пропуск, образовавшийся после удаления крайнего праймера на 5'-конце дочерней цепи ДНК, заполнен быть не может, поскольку любая из полимераз не способна действовать «с нуля», а лишь удлиняет 3'-конец имеющегося полинуклеотида.
- В результате выступающие 3'-концевые участки материнской цепи ДНК остаются **однотяжевыми, недореплицированными**. Подобные концы ДНК называют острыми, или **оверхенгами**. Каждый раунд репликации ДНК будет приводить к ее укорочению на 50-60 нуклеотидов.

# Терминация репликации



# Репарация

устранение из ДНК  
возникающих в ней  
повреждений,  
восстановление  
исходной (нативной)  
структуры молекулы

## ДНК-полимеразы



# Репарация

Репарационные системы:

- a) **простые** (одноэтапные) – фотореактивация, деалкилирование;
- b) **сложные** (многоэтапные, многокомпонентные).

Основная **цель** этих систем – повышение надежности защиты генома и расширение возможности обеспечения его работы в онтогенезе и при различных физиологических условиях

# Репарация

## Типы повреждений ДНК

### 1. Спонтанные повреждения:

- **ошибки репликации** (появление некомплементарных пар нуклеотидов);
- **апуринизация** (отщепление азотистых оснований из нуклеотида);
- **дезаминирование** (отщепление аминогруппы).

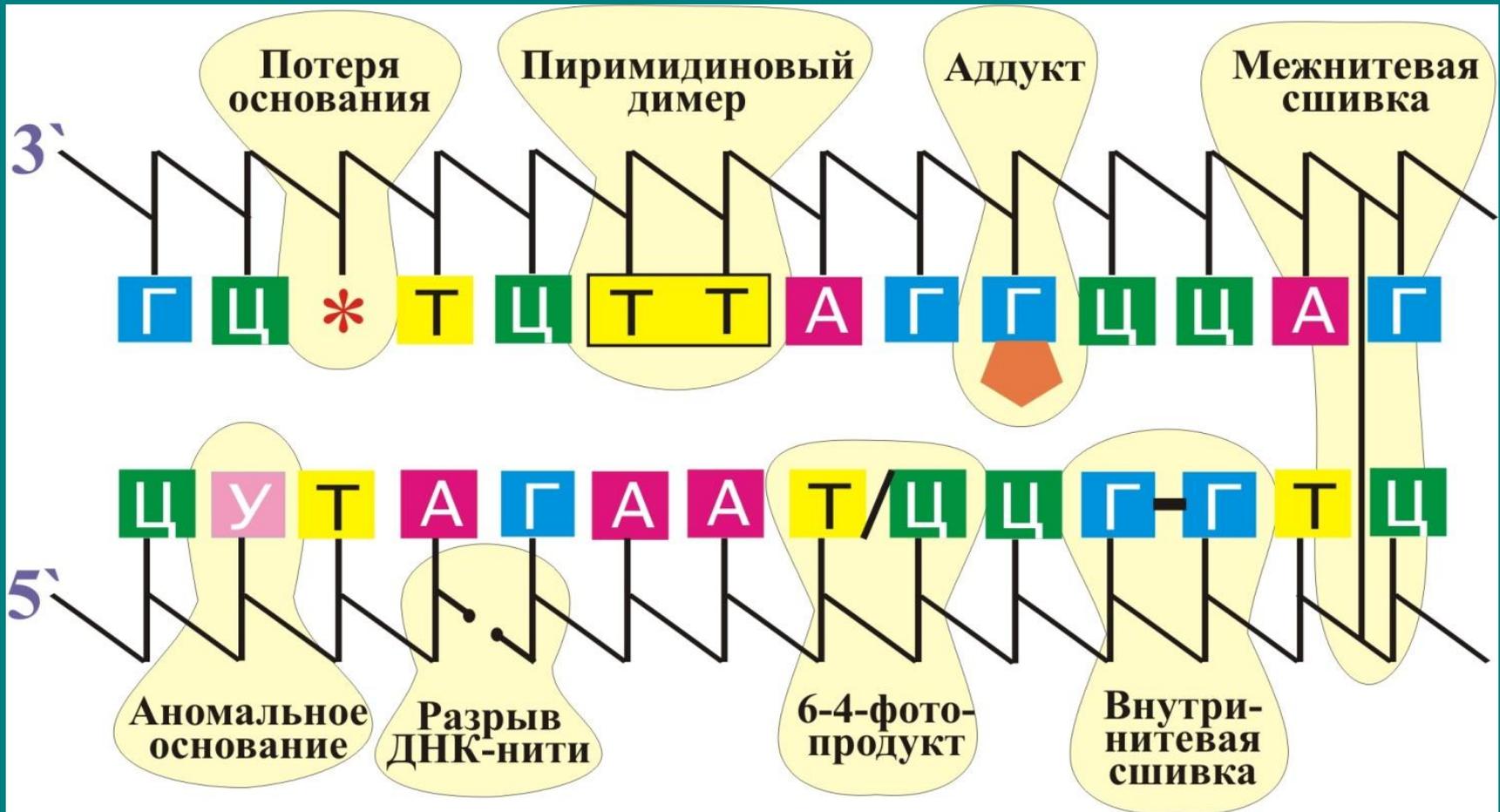
# Репарация

## Типы повреждений ДНК

### 2. Индуцированные повреждения:

- **димеризация** (сшивание соседних пиримидиновых оснований с образованием димера);
- **разрывы в ДНК**: однонитевые и двунитевые;
- **поперечные сшивки** между нитями ДНК.

# Типы повреждений ДНК



# Репарация

С позиций молекулярного механизма первичные повреждения в молекулах ДНК могут быть устранены тремя путями:

- прямым возвращением к исходному состоянию;
- вырезанием поврежденного участка и заменой его нормальным;
- рекомбинационным восстановлением в обход поврежденного участка.

# Репарация

По отношению к процессу репликации различают два основные типа репарации ДНК:

- **дорепликативную** (фотореактивация и эксцизионная форма);
- **пострепликативную** (рекомбинационная).

# Дореплекативная репарация

Этот тип репарации обеспечивает прямое восстановление исходной структуры ДНК или удаление повреждения.

Реакциями прямой репарации являются:

- **фотореактивация;**
- репарация с помощью **метилтрансфераз** (репарация алкилированного гуанина);
- прямая вставка пуринов **инсертазой;**
- прямое зашивание однонитевых разрывов **полинуклеотидлигазой.**

# Репарация ДНК (фотореактивация)

1. Нормальная молекула ДНК



Облучение УФ-светом



2. Мутантная молекула ДНК – образование **пиримидиновых димеров**



Действие видимого света



3. Синтез фермента фотолиазы

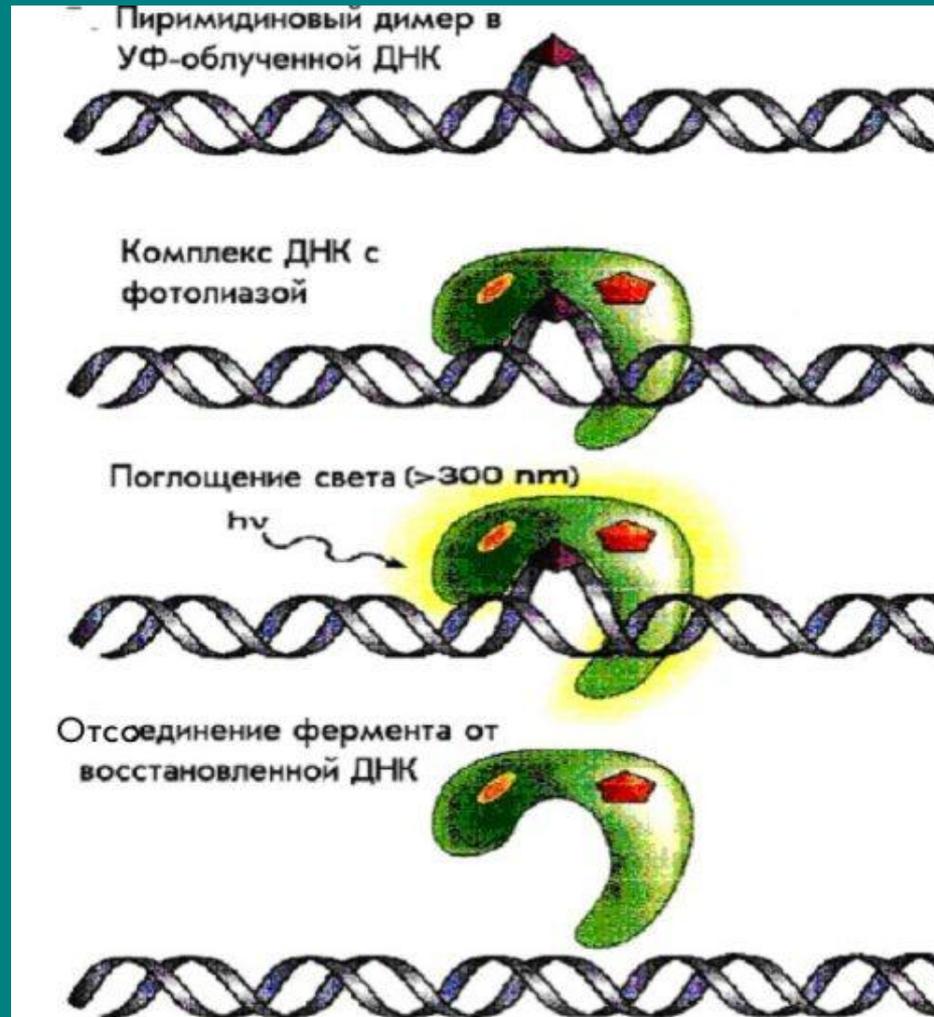


4. Расщепление димеров пиримидиновых оснований



5. Восстановление нормальной структуры ДНК

# Репарация ДНК (фотореактивация)



# Репарация ДНК при алкилирующих повреждениях

Генетические повреждения, вызываемые присоединением **алкильных** или **метильных** групп, могут репарироваться в результате удаления этих групп специфическими ферментами.

Специфический фермент **O<sub>6</sub>метилгуанинтрансфераза** распознает O<sub>6</sub>метилгуанин в ДНК, удаляет метильную группу и возвращает основанию исходную форму.

# Репарация ДНК – прямая вставка пуринов

При некоторых типах повреждений пуриновых оснований ковалентная связь между основанием и сахаром (гликозидная связь) может рваться. Тогда в молекуле ДНК на месте этих оснований образуется брешь, названная **АР-сайтом** (все случаи выщепления оснований с образованием и апуриновых и апиримидиновых сайтов).

Ферменты – **инсертазы** могут вставлять в брешь такое же основание, какое было до повреждения, и соединять его с сахаром.

# Репарация ДНК при однонитевых разрывах

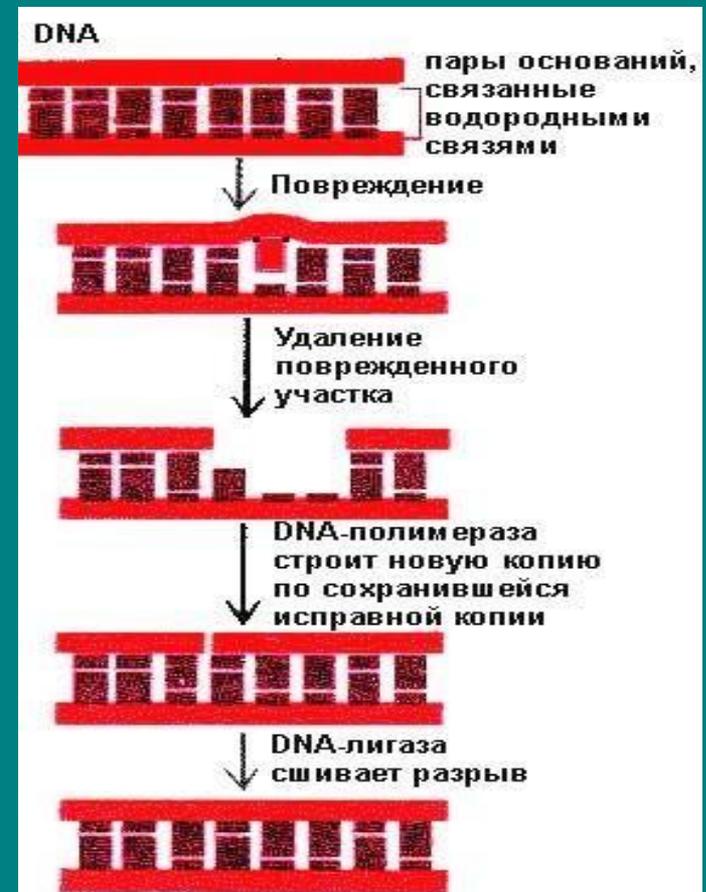
Например, под действием ионизирующего облучения могут возникнуть однонитевые разрывы ДНК.

Фермент **полинуклеотидлигаза** воссоединяет разорванные концы ДНК.

# Репарация ДНК (эксцизионная)

Этот сложные реакции восстановления, когда поврежденные участки вырезаются из цепи ДНК (excision – вырезание), а затем образовавшиеся бреши заполняются неповрежденным материалом.

1. **Узнавание** повреждения ДНК эндонуклеазой
2. **Инцизия** (надрезание) цепи ДНК ферментом по обе стороны от повреждения
3. **Эксцизия** (вырезание и удаление) повреждения при помощи геликазы
4. **Ресинтез**: ДНК-П застраивает брешь и лигаза соединяет концы ДНК



# Репарация ДНК (mismatch repair, MMR)

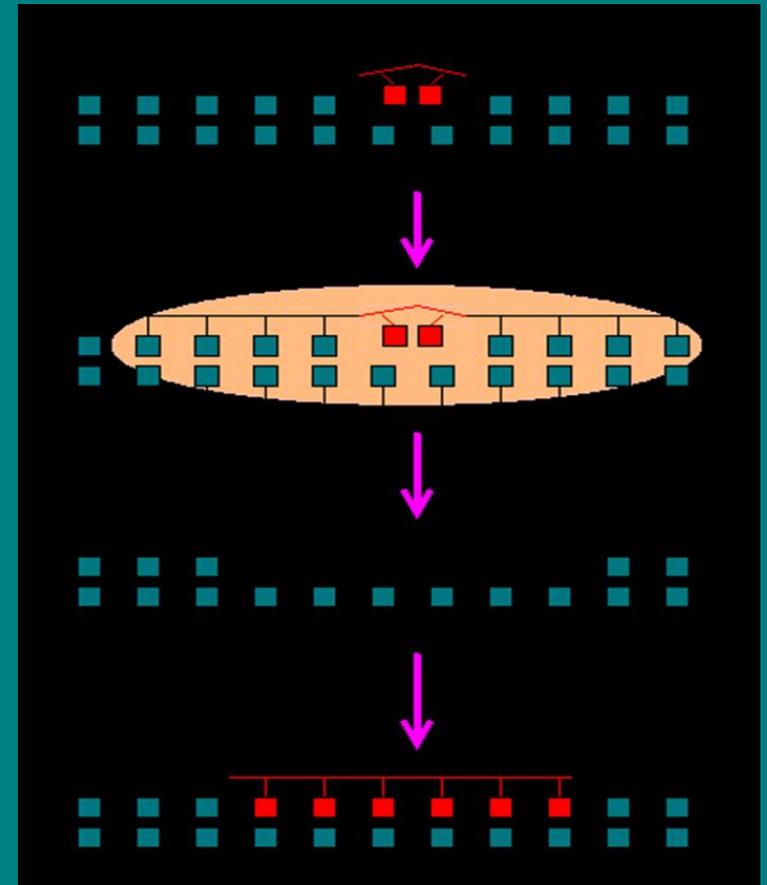
Во время репликации ДНК происходят ошибки спаривания, в результате которых вместо комплементарной пары нуклеотидов **A + T** или **G + Ц** в дочернюю цепь ДНК оказываются включенными нуклеотиды, некомплементарные нуклеотидам в материнской нити и образующие с ними неправильные пары. Такие пары называют **мисмэтчами – mismatch**.

Неправильное спаривание затрагивает только **дочернюю цепь**.

Система репарации мисмэтч должна найти дочернюю цепь и произвести замену некомплементарных нуклеотидов.

# Репарация ДНК (mismatch repair, MMR)

Специальные ферменты метилазы присоединяют метильные группы к аденинам в последовательности ГАТЦ на материнскую цепь и она становится метилированной, в отличие от неметилированной дочерней.

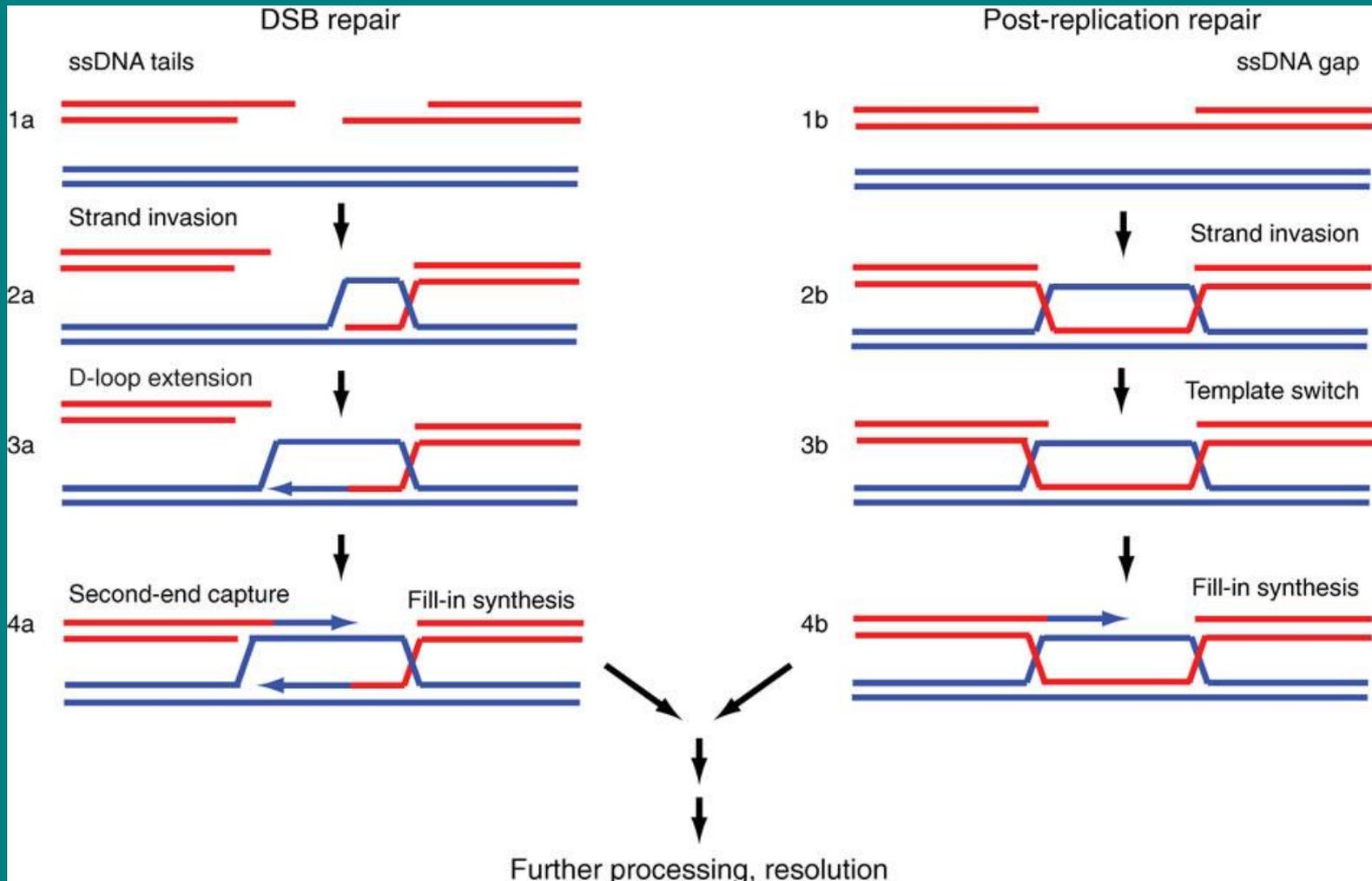


# Пострепликативная репарация

Осуществляется в тех случаях, когда повреждение доживает до фазы репликации или имеет такую природу, которая делает невозможным его исправление с помощью эксцизионной репарации.

Эта система играет особенно важную роль у эукариот, обеспечивая возможность копирования даже с поврежденной матрицы (хотя и с увеличенным количеством ошибок).

# Рекомбинационная репарация



# Репарация ДНК (SOS-система)

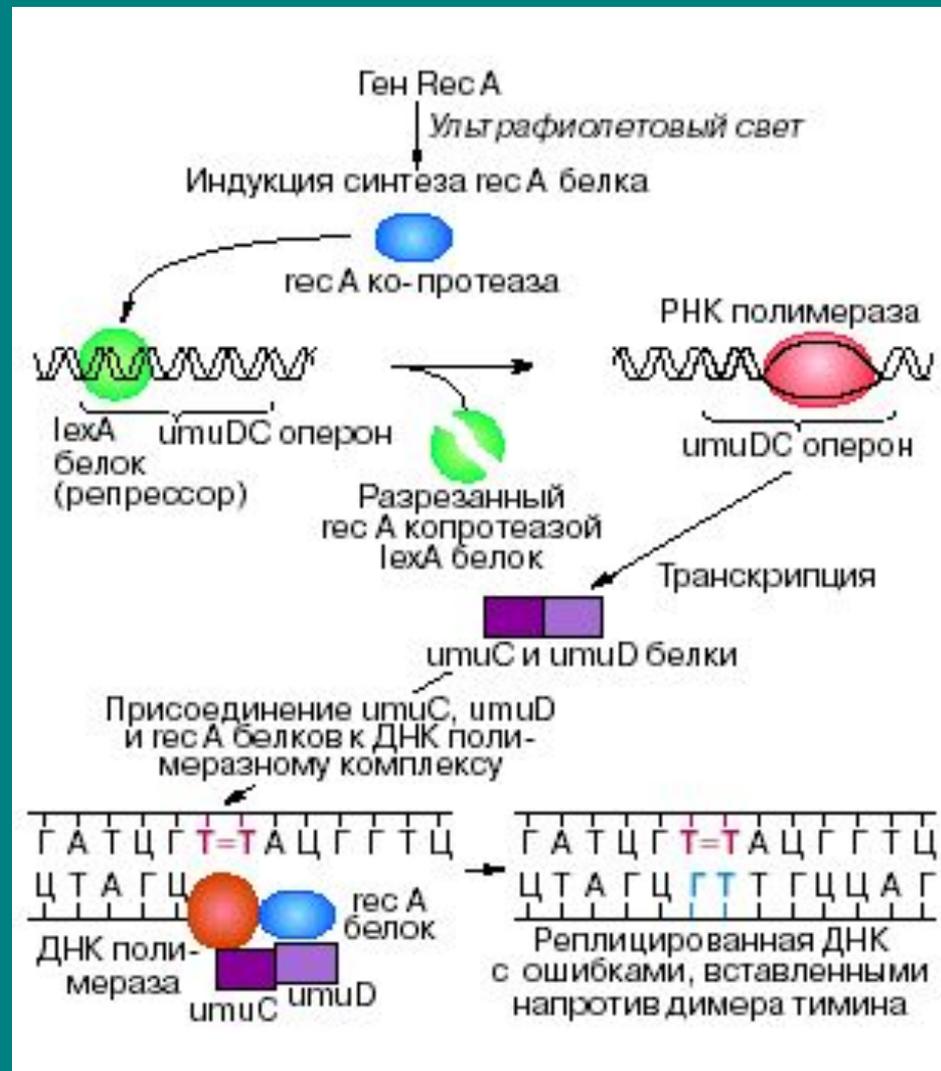
Обнаружена в 1974 г. М.Радманом.

Включается тогда, когда повреждений в ДНК настолько много, что они **угрожают жизни клетки**.

Индукцируется синтез белков, которые присоединяются к ДНК-полимеразному комплексу и строят дочернюю цепь ДНК напротив дефектной матричной. В результате ДНК удваивается с ошибкой и может произойти клеточное деление.

Но если были задеты жизненно важные функции клетка погибнет.

# Репарация ДНК (SOS-система)



# Репарация ДНК и наследственные болезни человека

Нарушение системы репарации у человека является причиной:

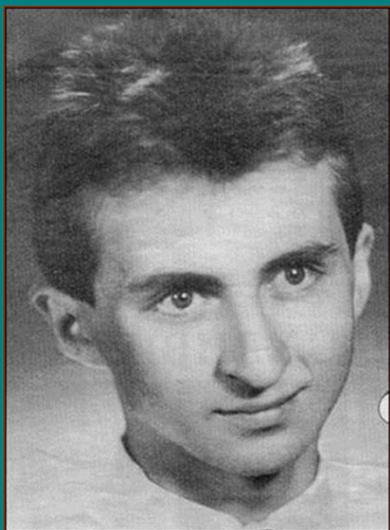
- преждевременного старения;
- онкозаболеваний (80-90% всех раковых заболеваний);
- аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, болезнь Альцгеймера).

# Прогерия детей – синдром Хатчинсона-Гилфорда

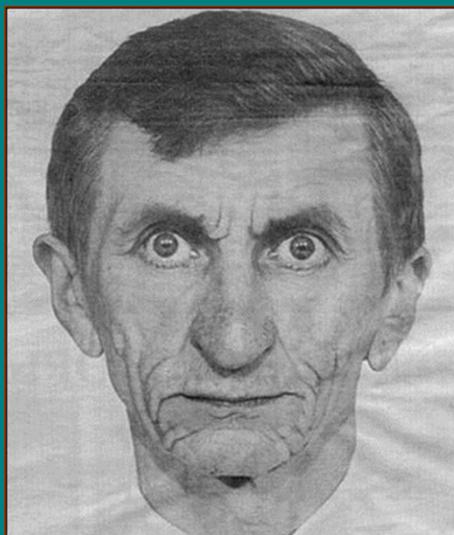


- маленький рост
- птичье лицо с клювообразным профилем
- преобладание мозгового черепа над лицевым
- выпадение бровей, ресниц
- продолжительность жизни -13 лет
- Причина: нарушение репарации – сшивки ДНК

# Прогерия взрослых- синдром Вернера



24 года



26 лет

- Симптомы старения проявляются после полового созревания:
- Седина, выпадение волос, морщины, гиперпигментация, сухость, голос утрачивает звонкость

• Крошка ШИ •



Не держите зла...  
Держите  
шарик!