

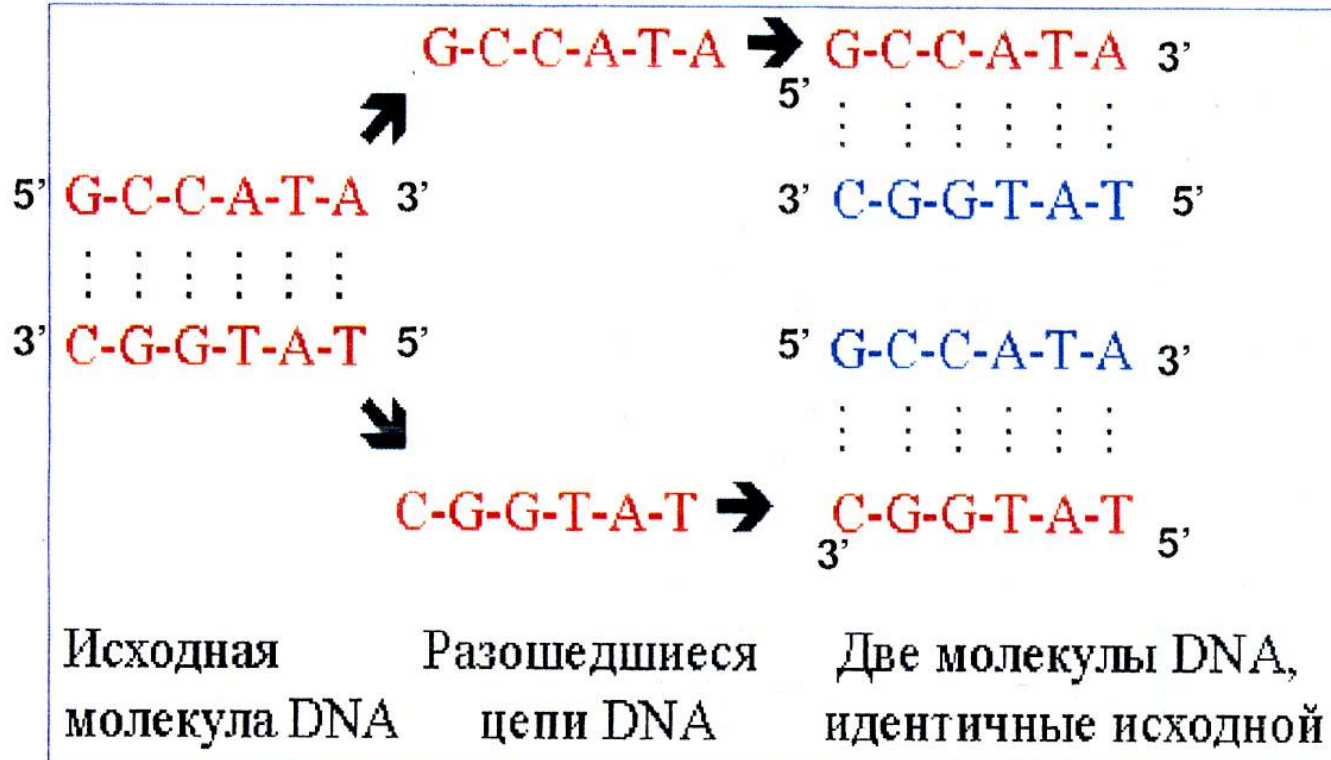
Репликация и репарация ДНК

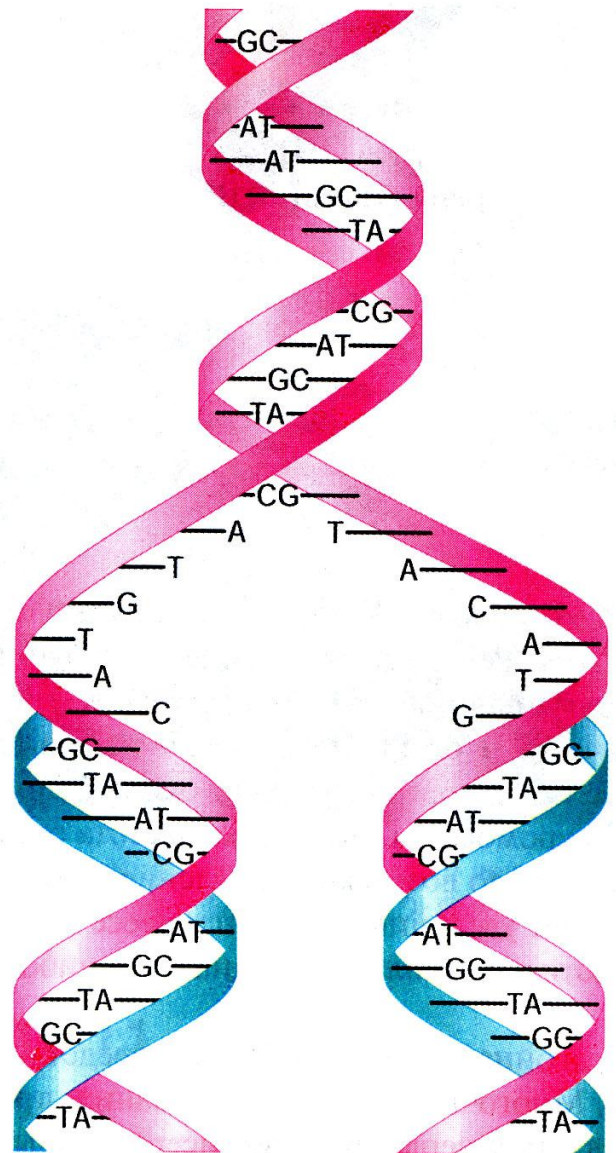
Материалы для самостоятельной работы студентов. Пояснения к рисункам – в лекции.

Составитель доцент Секерина О.А.

Принципы репликации ДНК

1. Комплементарность
2. Антипараллельность
3. Полуконсервативность





Новая цепь Старая цепь Старая цепь Новая цепь

Общая модель полуконсервативной репликации ДНК. Вновь синтезированные цепи выделены синим.

Репликация ДНК - процесс образования идентичных копий ДНК, осуществляемый комплексом ферментов и структурных белков

Репликация ДНК лежит в основе:

- воспроизведения генетической информации при размножении живых организмов
- передачи наследственных свойств из поколения в поколение
- развития многоклеточного организма из зиготы.

Общие принципы репликации ДНК применимы, с небольшими модификациями, ко всем организмам.

Различные ферменты и типы ферментативной активности, вовлеченные в биосинтез ДНК

Название фермента (белка)	Функция
Хеликаза	Функция раскручивания двойной спирали
SSB-белок	Белок, связывающийся с одноцепочечной ДНК
Топоизомераза	Удаление супервитков спирали
ДНК-полимераза	Рост цепи ДНК за счет поликонденсации дезоксирибонуклеозид трифосфатов
Праймаза	Синтез РНК-затравки (праймера)
5' → 3' эндонуклеаза	Удаление РНК-затравки, репарация
3' → 5' эндонуклеаза	Исправление ошибок репликации
ДНК-лигаза одноцепочечного разрыва	Соединение 3'-ОН и 5'-PO ₄ концов
Эндонуклеаза	Репарация
Гликозилаза	Репарация

Общие свойства ДНК-полимераз

- Не способны расплетать ДНК-дуплекс – нуждаются в однонитевой **матрице**.
- Могут только удлинять предсуществующую нить ДНК или РНК, но не способны инициировать синтез - потребность в **затравке** (праймере).
- **Однонаправленность** (униполярность) синтеза: синтез каждой дочерней цепи ДНК происходит всегда в направлении **5'→3'**: нуклеотид добавляется к 3'-ОН концу растущей цепи.
- Однонитевая матрица считывается в направлении **3'→5'**.

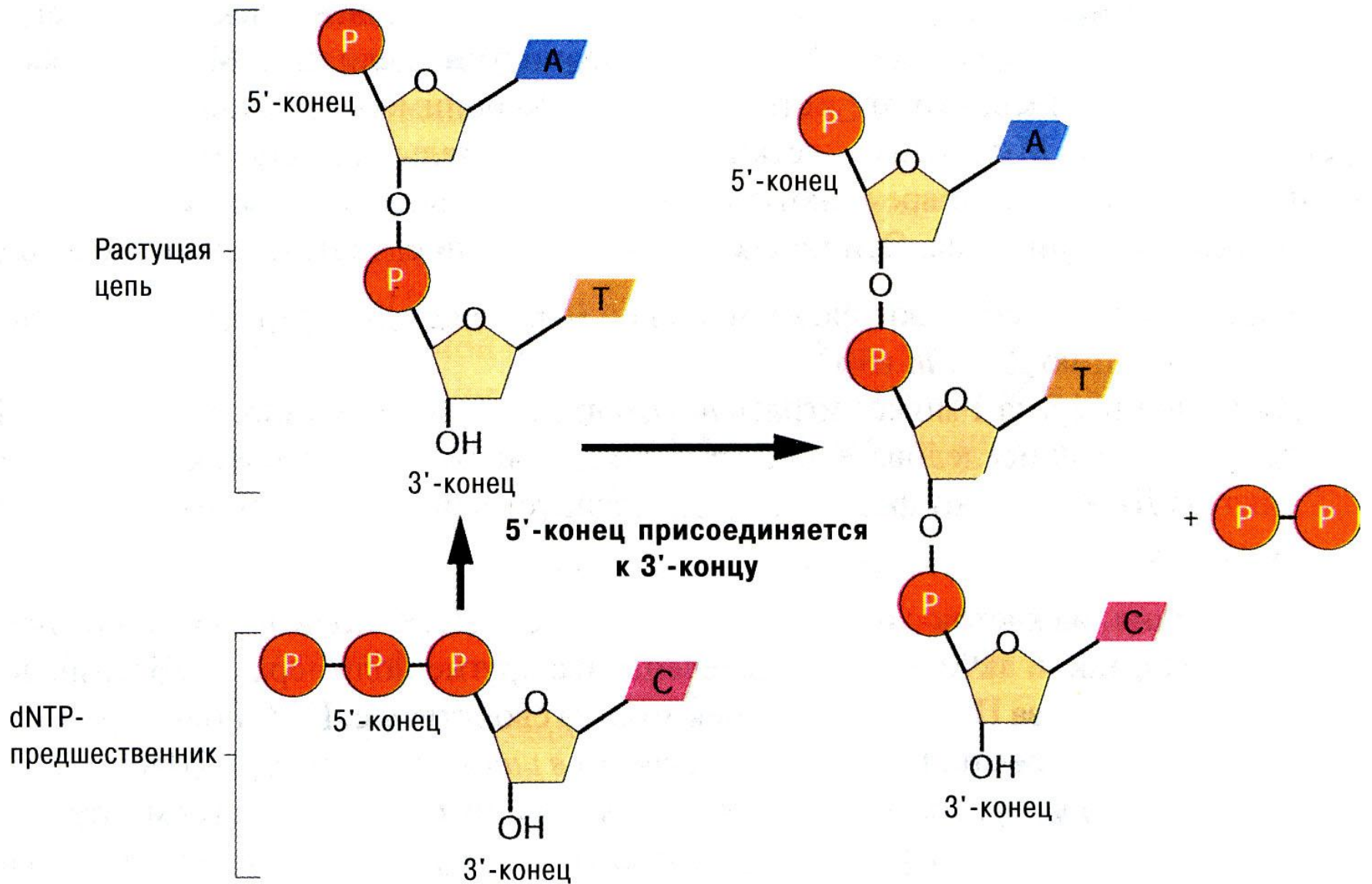
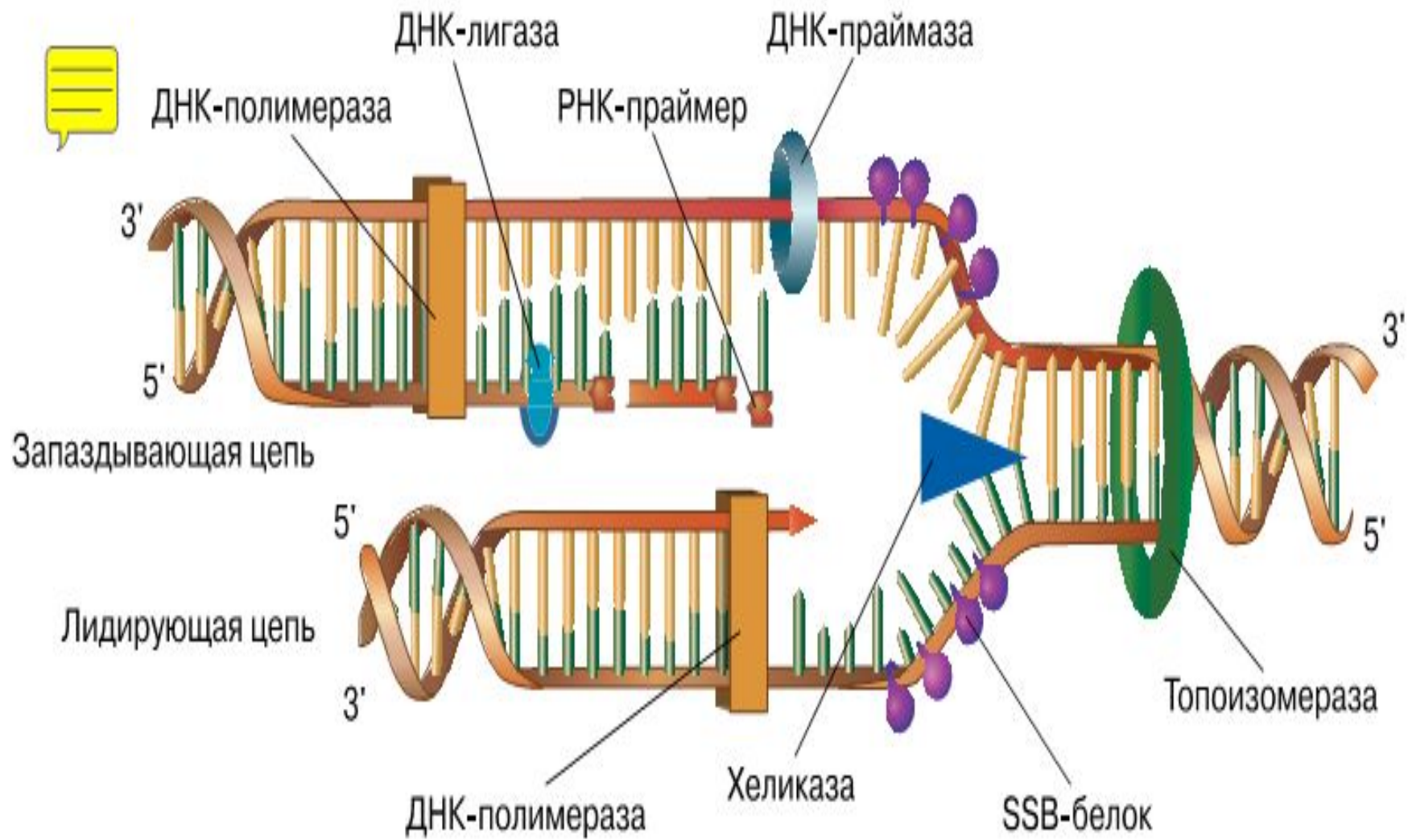
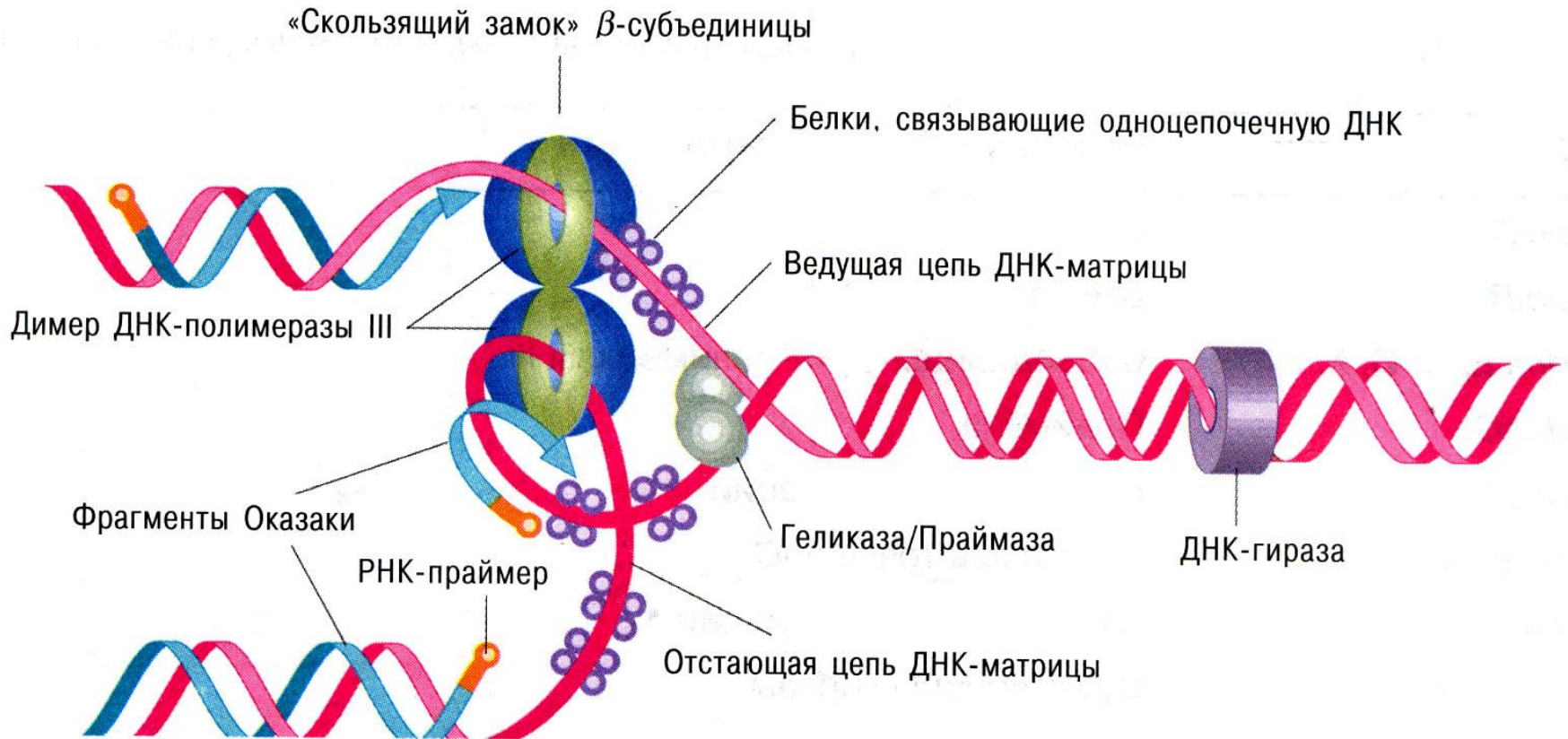


Рис. 11-8. Синтез ДНК в направлении от 5'- к 3'-концу.

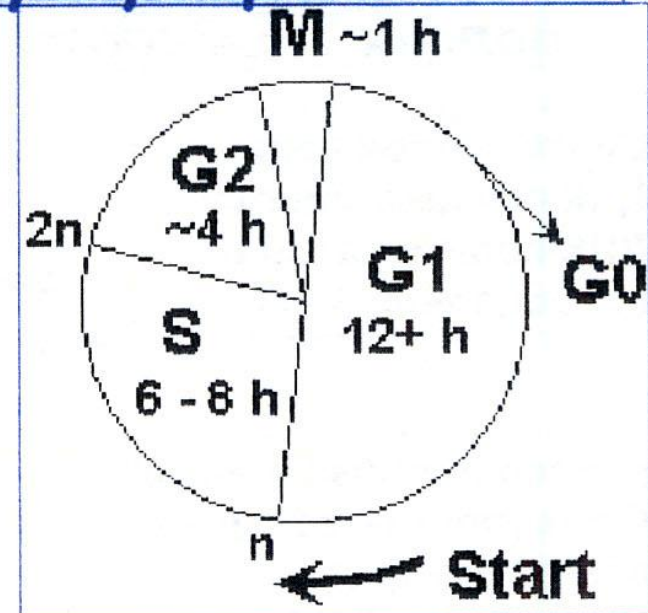




Общая схема синтеза ДНК в одной репликационной вилке. Показаны различные ферменты и белки, участвующие в синтезе.

Согласованность репликации и клеточного деления у эукариот

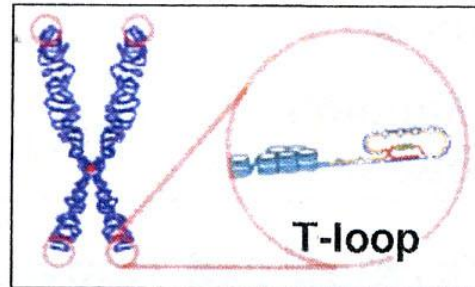
- Каждый репликон должен реплицироваться один – и только один - раз за клеточный цикл.
- Группы репликонов эукариот (т.н. **репликационные единицы**, содержащие 20-80 репликонов) иницируются и проходят репликацию упорядоченно, примерно в течение 1 час.
- Удвоение генома (репликация всей ДНК) происходит в S-фазе цикла, а разделение пополам – в митозе (M-фазе).



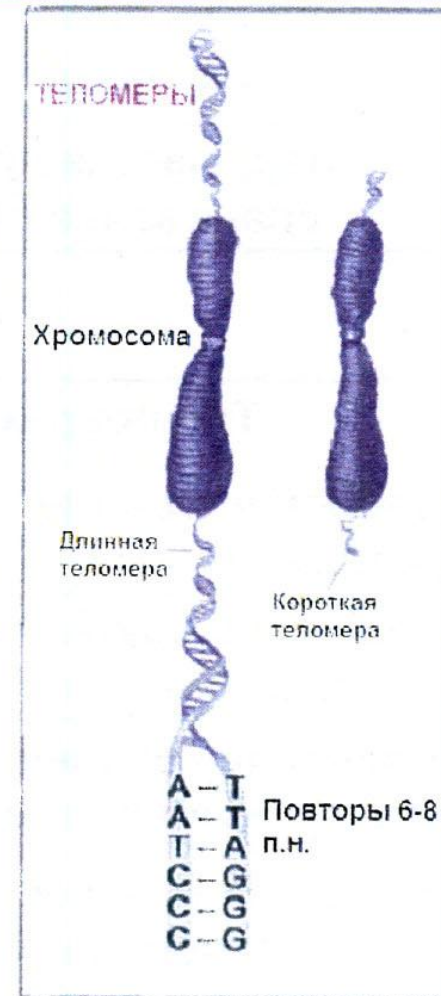
Контроль репликации ядерной ДНК

- Позитивный: переход G1/S;
- Негативный: переход - G2/M.

Проблема репликации теломер - концов эукариотических хромосом



- Репликация конца запаздывающей цепи не может пройти полностью: после удаления РНК-затравки ни одна ДНК-полимераза **не сможет восстановить ее 5'-конец**. В хромосоме остаются выступающие 3'-концы.
- В каждом цикле деления **теломеры клетки укорачиваются**. Этот феномен носит название концевой недорепликации и является одним из важнейших факторов биологического старения.
- Теломеры имеют особое строение: они содержат простые некодирующие **G-богатые повторяющиеся последовательности** из 6-8 п.о. с выступающим 3'-концом, способные сворачиваться с образованием петли (T-loop).



Репарация, или исправление повреждений в ДНК

- Репарация генетических повреждений - способность живых организмов восстанавливать повреждения, возникшие в ДНК уже после ее синтеза.
- От того, как клетки справляются с повреждениями, зависят такие кардинальные процессы, как появление наследственных болезней и раковых опухолей, старение.
- Ферментативные системы репарации по сложности приближаются к репликационному ферментативному аппарату.
- Системы репарации и репликации имеют много общих компонентов.
- Ферменты репарации исправляют ошибки, возникшие при репликации в уже синтезированной ДНК (первичный и редактирующий отбор допускают примерно 1 ошибку на 10^9 включенных в ДНК нуклеотидов).
- Ферменты репарации исправляют также ошибки, не зависящие от репликации.

Репарация повреждений одной цепи ДНК

Прямая реактивация повреждений

Эксцизионная репарация (excision – отсекание, вырезание):

- Вырезание основания (base excision repair)
- Вырезание нуклеотидов (nucleotide excision repair) (в случае повреждений, заметно нарушающих вторичную структуру).

При увеличении количества повреждений в ДНК блокируется деление клеток и происходит индукция дополнительных репаративных ресурсов клетки.

Индукцируемая репарация с исправлением ошибок:

- Например, индукция SOS-системы при УФ-облучении

Индукцируемая репарация с мутагенным эффектом.

- Именно она определяет мутагенный эффект УФ-облучения и химического мутагенеза: мутагенез – активный процесс.

Общие принципы репарации:

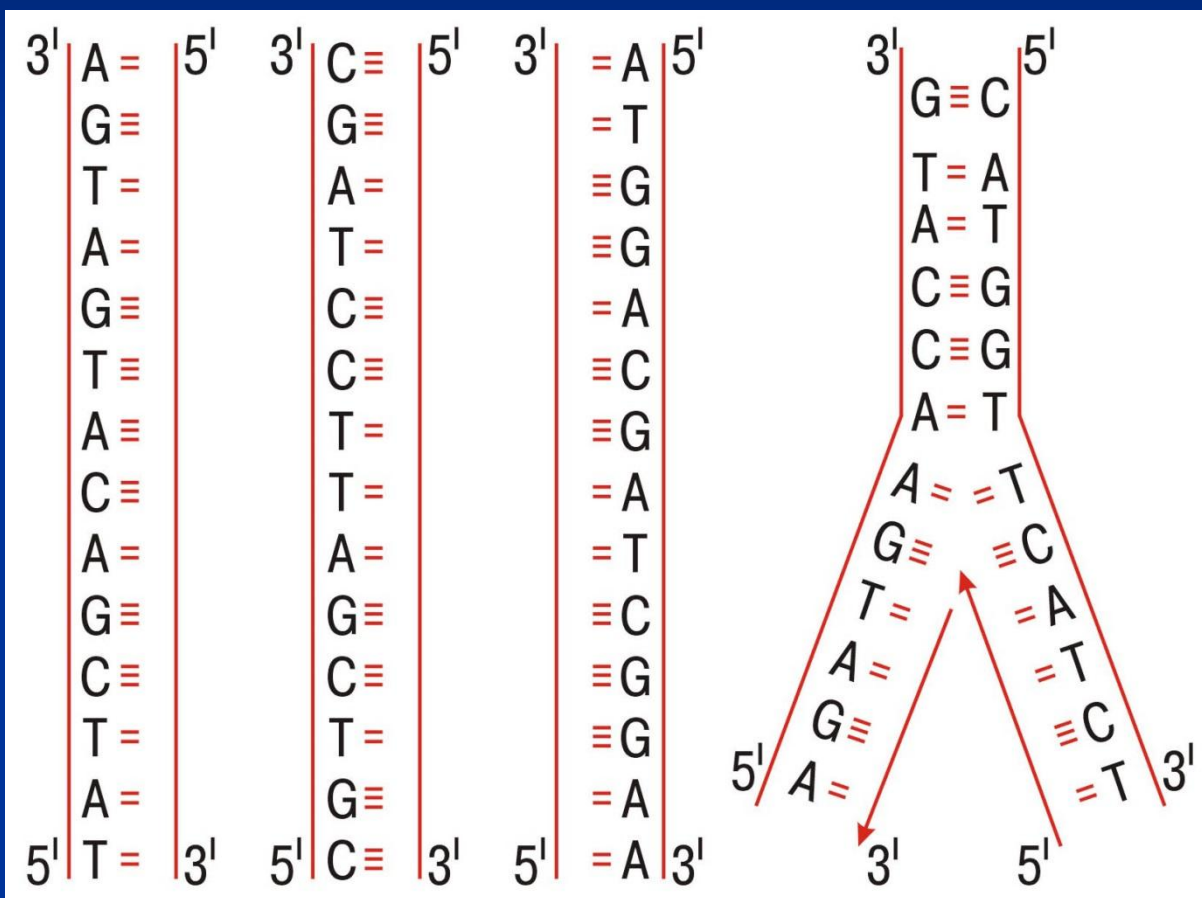
- Чем серьезнее повреждение, тем большее количество ресурсов клетки привлекается на исправление ошибки;
- Принцип «меньшего из зол»: репарация ценой жертв, например, с мутагенным эффектом

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте характеристику ферментами репликации ДНК.
2. В какую фазу клеточного цикла происходит репликация ДНК?
3. Какая нить ДНК при репликации считается ведущей или лидирующей?
4. Что представляют собой фрагменты Оказаки и какова их роль в репликации ДНК.
5. Укажите роль в синтезе ДНК фермента хеликазы и SSB белков.
6. Почему для инициации синтеза ДНК необходим праймер?
7. В чем заключается репарация ДНК?

Задание 1

- Достройте комплементарные цепи в материнской молекуле ДНК и дочерних молекулах ДНК при полуконсервативном способе репликации

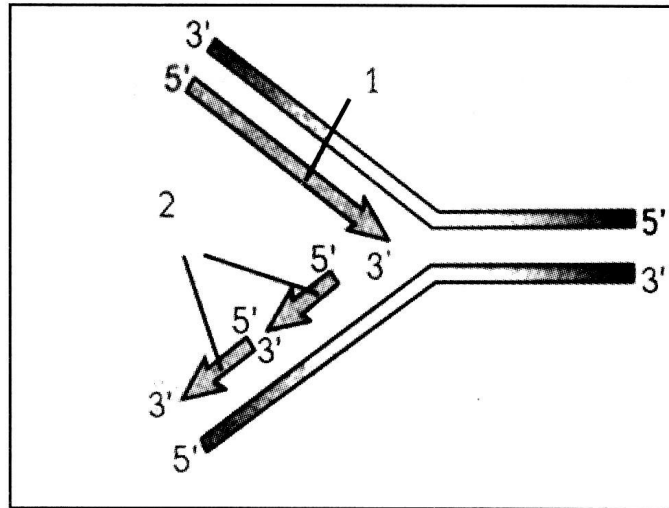


Задание 2

Заполните таблицу «Ферменты репликации»

Название фермента	Функции
Геликаза	
ДНК-полимераза	
Топоизомераза	
SSB-белок	
ДНК-лигаза	
Праймаза	

Задание 3



Укажите название изображенной на схеме структуры –

Назовите указанные на схеме элементы:

1- _____
2- _____