

Reparační mechanismy nukleových kyselin

Navzdory působení mnoha faktorů, které mohou **mutovat DNA**, si organismy vyvinuly způsoby, jak mutace v genetickém materiálu **opravovat**.

Opravné systémy jsou velmi **komplexní procesy**, na nichž se účastní přibližně 130 genů a podílí řada **bílkovin s různou funkcí**.

U člověka existuje minimálně **5 typů oprav DNA**.

Přímá oprava

- u lidí méně častý způsob
- vyskytuje se u nás **několik genů**, které se účastní mechanismu přímé opravy
- z nich je nejlépe charakterizován gen, který kóduje **DNA-methyltransferasu** schopnou odstranit methylskupinu z nesprávně **methylovaných guaninů**
- u bakterií existuje opravný mechanismus, závislý na **viditelném světle** – fotoreaktivace
- ta opravuje **dimery** pyrimidinů (thyminů např.) produkované UV zářením
- viditelné záření indukuje enzymy nazývané **fotolyasy**, které rozpoznají thyminové dimery, váží se na ně a štěpí kovalentní vazby, které se mezi nimi vytvořily za využití **světelné energie**

Excizní opravy

- excizní opravy jsou důležitou součástí **procesu replikace**
- při vysoké rychlosti zařazování nukleotidů do nového řetězce je frekvence **chybného zařazení bazí** poměrně vysoká
- jsou známy zejména dva **hlavní typy excizních oprav**

BER (base excision repair)

- odstranění abnormální nebo chemicky modifikované **baze**
- tento **kontrolní systém** opravuje velké množství nejběžnějších poškození DNA
- oprava probíhá za účasti různých **DNA-glykosylas**, které jsou kódovány nejméně **8 geny**
- každá **DNA-glykosylasa** je odpovědná za identifikaci a odstranění **specifické** purinové nebo pyrimidinové baze
- po odstranění baze štěpí **endonukleasa** (AP endonukleasa) a **fosfodiesterasa** vlákno DNA v pozici špatně zařazené baze a odstraní **zbytek nukleotidu** (cukr-fosfát) za vzniku **mezery**
- DNA-polymerasa pak nahradí **chybějící baze** podle originální struktury a DNA-ligasa spojí nový úsek DNA s původní DNA

NER (nucleotide excision repair)

- odstranění **větších úseků DNA**
- tento systém používá **komplex** jiných enzymů než systém BER
- má schopnost **opravovat větší úseky** DNA i dimery pyrimidinů
- **excizní opravy** poškozené DNA sestávají z následujících kroků
 - enzym **DNA-endonukleasa** **rozpozná** poškozené místo a označí jej (např. **přeruší** jeden řetězec DNA v sousedství poškození)
 - **DNA-nukleasa odstraní** označený nukleotid a také několik sousedních nukleotidů
 - následně enzym **DNA-polymerasa doplní** vzniklou mezeru, přičemž jako templát slouží nepoškozený řetězec DNA
 - reparační proces je ukončen **spojením** nově syntetizované DNA s původní DNA činností **DNA-ligasy**

Postreplikační oprava (homologní rekombinace)

- uplatní se zejména při nápravě **zlomů obou řetězců DNA** a je mnohem méně objasněný než excizní systémy
- je realizován mechanismem, který je podobný **genové konverzi**
- jedná se o homologní rekombinaci, kdy se jedno vlákno **homologního chromosomu** spáruje a **zrekombinuje** s poškozenou DNA
- mezi lidské geny, které se účastní tohoto způsobu opravy patří **gen NBS** (gen mutovaný u Nijmegen breakage syndromu) nebo **gen BLM** (mutovaný u Bloomova syndromu) a **geny BRCA1 a BRCA2**

Mismatch repair

- systém opravuje chyby, které vzniknou v **průběhu replikace DNA**
- enzymy jsou schopné identifikovat **špatně zařazený nukleotid** (mismatch) a označit ho nebo přímo opravit
- důležité je, že systém dokáže rozlišit **původní řetězec** a správnou sekvenci nukleotidů a dceřinný řetězec s mutovanou sekvencí a nahradit nesprávný nukleotid podle originálu
- systém byl nejprve objeven **u bakterií** (E. coli), kde je rozlišení umožněno porovnáním methylace **obou řetězců**
- řetězce DNA obsahují **palindromové sekvence GATC**, ve kterých je adenin v templátovém řetězci

methylovaný

- v novém řetězci dochází k methylaci adeninu až po **určité době**
- proteiny mismatch repairu jsou schopné rozpoznávat tyto **semimethylované GATC sekvence** a tak původní a nově syntetizovaný řetězec
- u E. coli **mismatch repair** zajišťují produkty 4 genů – mutH, mutL, mutS a mutU
 - **mutU** je helikasa, **mutS** protein rozpoznává chybné párování, **mutL** spojuje komplex proteinů a **mutH** přeruší nemethylovaný řetězec (GATC specifická endonukleasa) v **semimethylované sekvenci GATC** po nebo proti proudu
 - nově syntetizovaný řetězec s chybnou bází je **vyštěpen mutD**
 - excidovaný úsek může být dlouhý i **tisíce bází**
 - jeho délka závisí na vzdálenosti **nejbližší GATC sekvence** od místa chybného párování
 - **vyštěpený** úsek je syntetizován DNA-polymerasou I a spojen ligasou
- **homology proteinů mutS a mutL** byly prokázány i u člověka v souvislosti se studiem onkogeneze
- geny, které je kódují, jsou označovány jako **mutátorové geny**, i když mutace nevyvolávají, ale **opravují**
- mutace těchto genů znemožňují **účinný mismatch repair**
- mutace vzniklé při replikaci a **změny struktury DNA** jsou bez opravy přenášeny do dalších generací buněk
- **kumulace mutací** může vést až ke vzniku tumoru
- mismatch repair geny člověka jsou **označovány jako** hMSH2, hMLH1, hMSI, hPMS2 a MSH6
- mismatch repair je zřejmě univerzální ve všech buňkách s **dvouřetězcovou DNA**
- u člověka **germinální mutace** mutátorových genů podmiňují vznik nepolyposního hereditárního karcinomu tlustého střeva (Lynchův syndrom I a II)

Všechny tyto systémy (s výjimkou přímé opravy) vyžadují spolupráci **řady enzymů** - exo, endo nukleas, helikas, polymeras a ligas.

Odkazy

Související články

- Nukleové kyseliny (rozcestník)
- Mutace

Použitá literatura

Reference