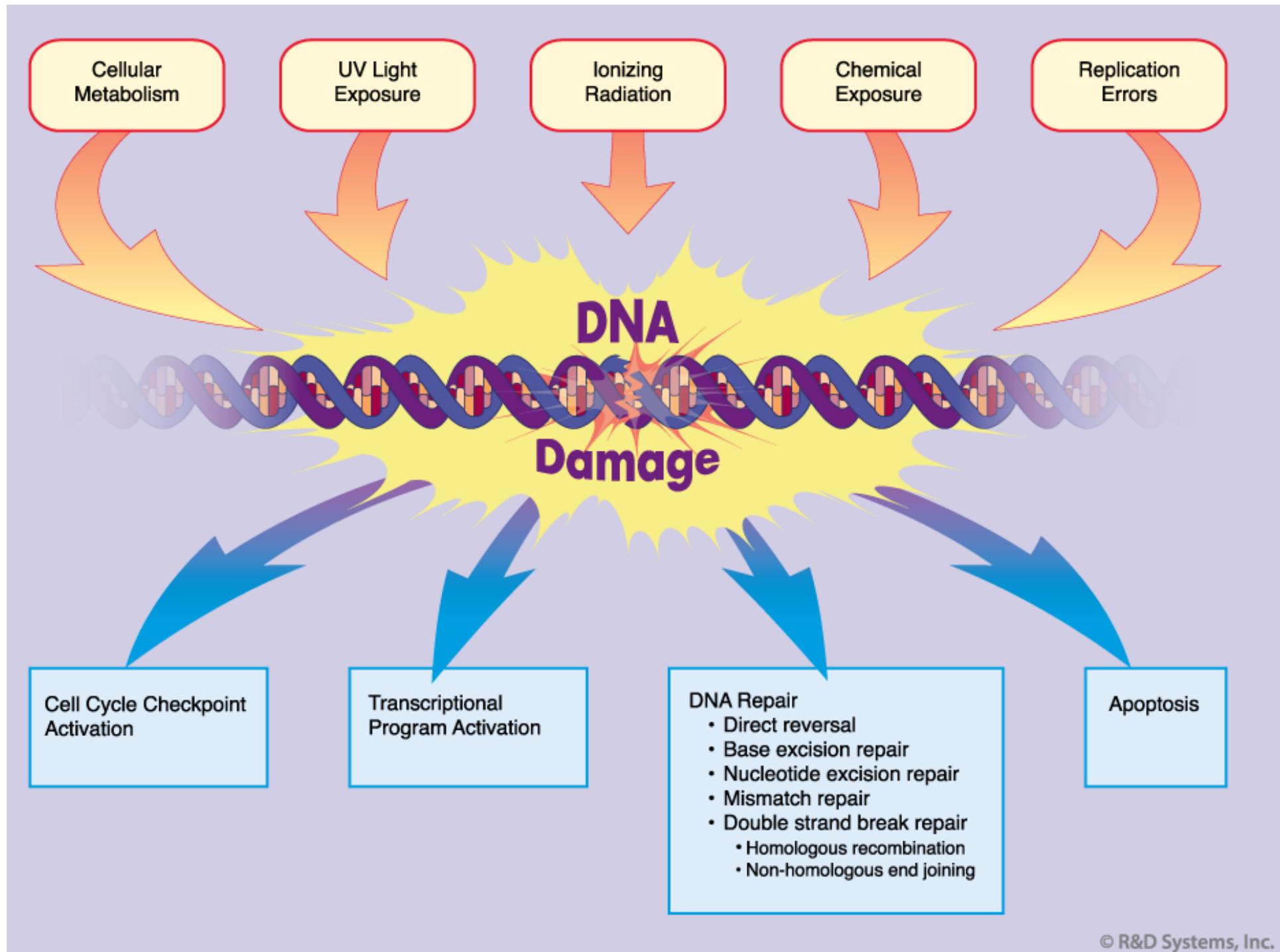


3. Mechanizmy opravy poškodenej DNA

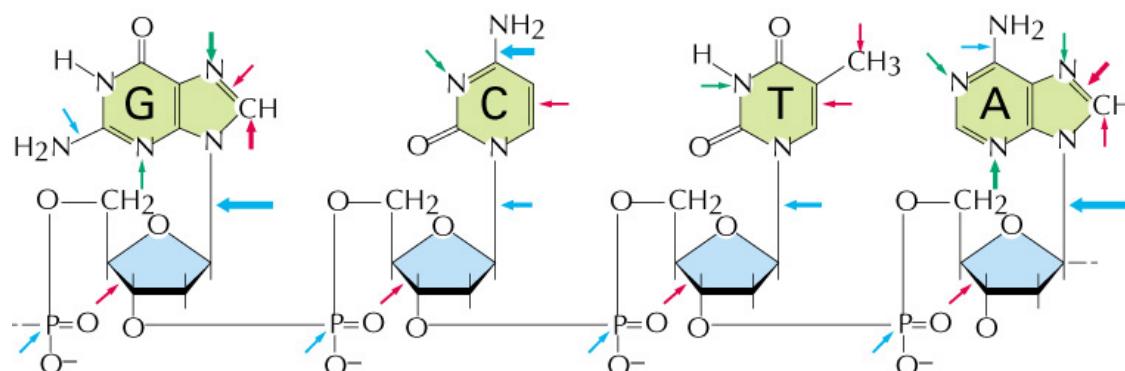
- Poškodenia chromozomálnej DNA.
- Fyzikálne, chemické a biologické mutagény. Príčiny vzniku spontánnych mutácií.
- Reparačné mechanizmy (fotoreaktivácia, bázová a nukleotidová excízna reparácia, rekombinačná oprava, SOS odpoved').
- Ochorenia spôsobené defektmi v oprave DNA.



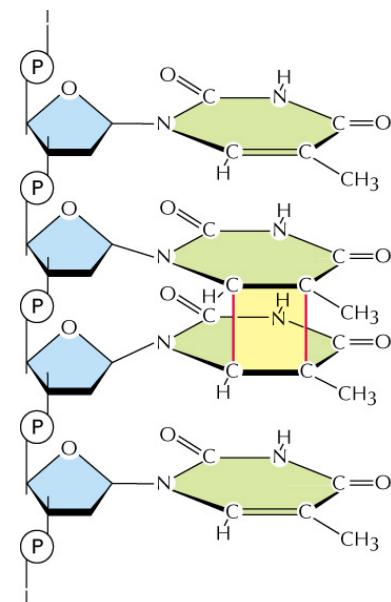


Poškodenia DNA

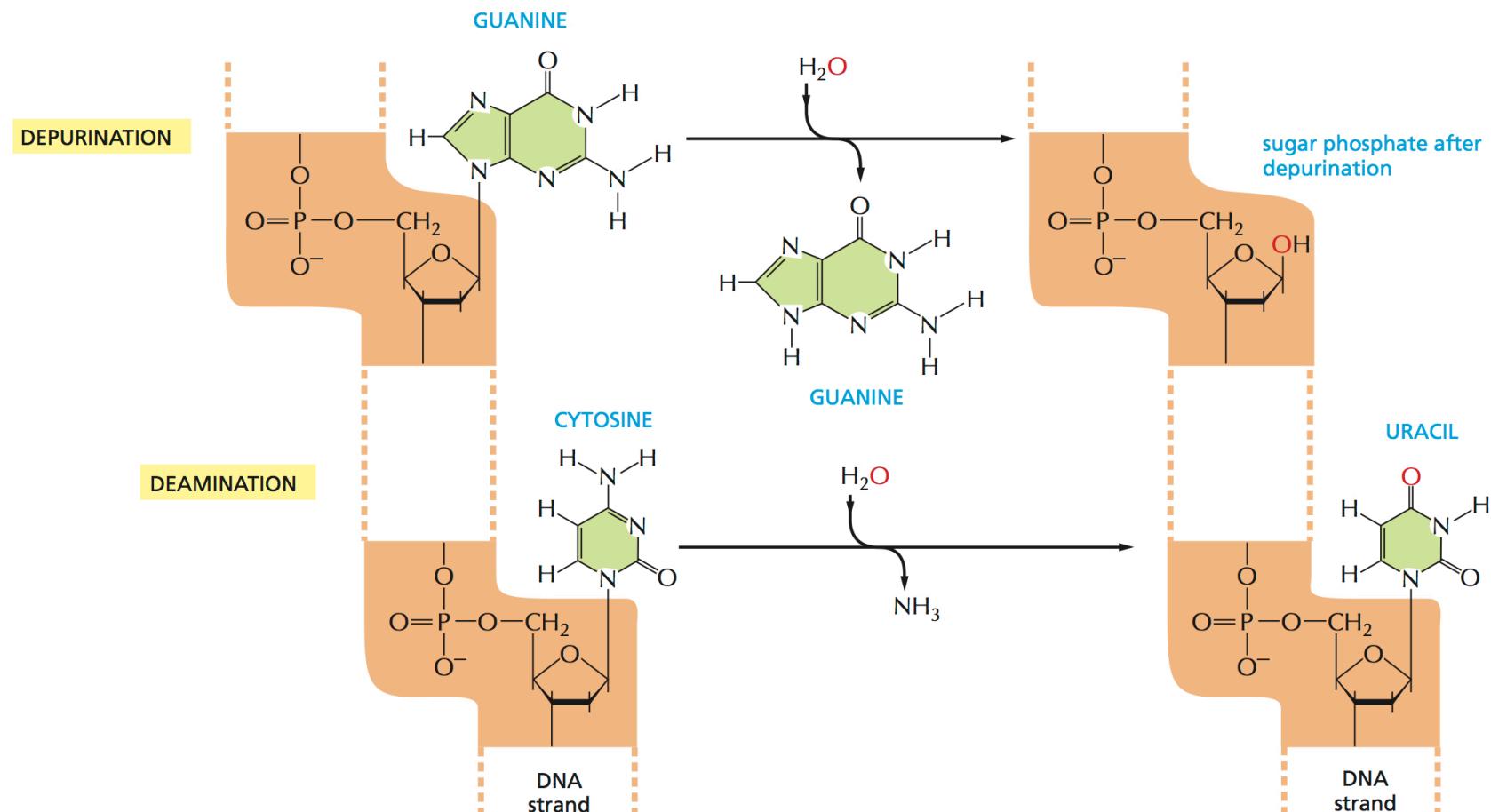
- Chemické modifikácie báz (oxidačné poškodenie, deaminácia, alkylácia)
- DNA adukty
- Straty báz (abázické miesta)
- Nespárované bázy
- Pyrimidínové diméry
- Krízové väzby (*cross-links*) v DNA alebo medzi DNA a proteíny
- Jednovláknové zlomy
- Dvojvláknové zlomy



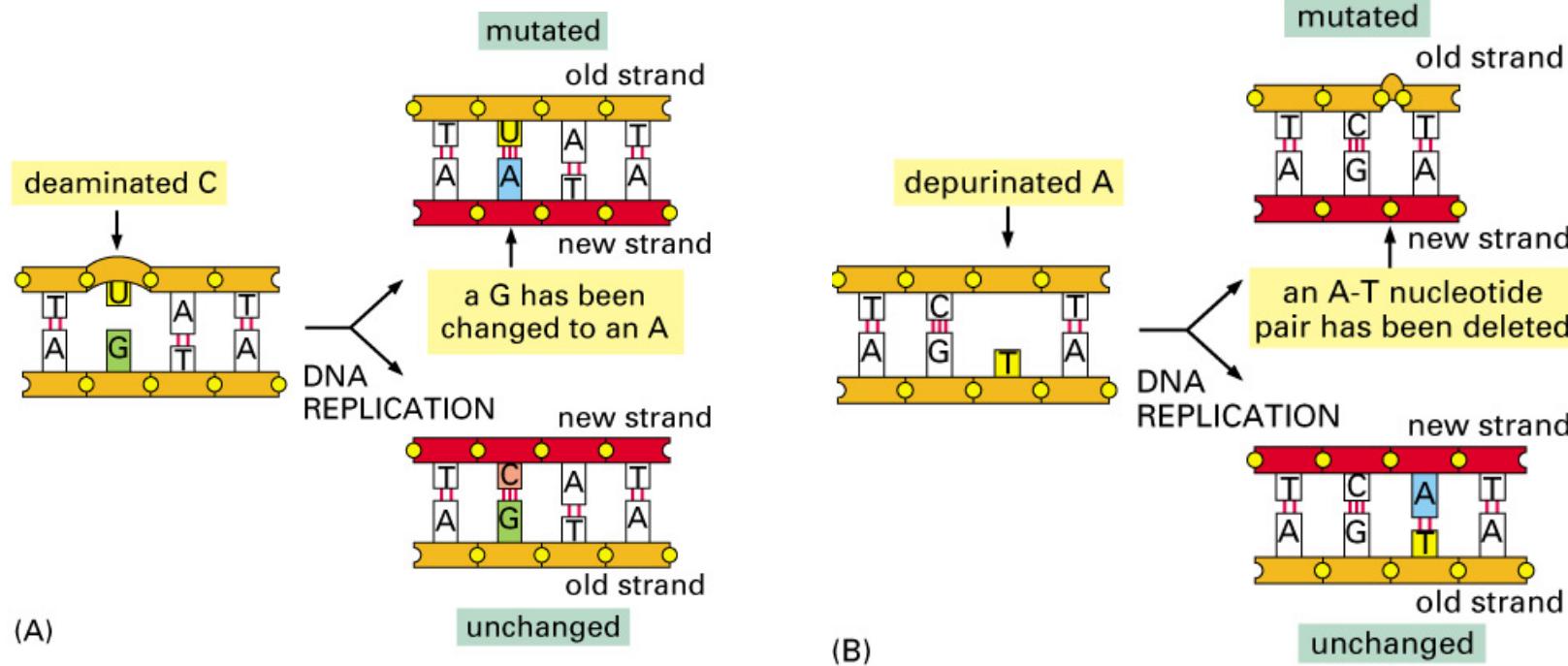
Pyrimidínové diméry



depurinácia a deaminácia DNA



Poškodenie DNA (lézia) môže byť fixované a vznikne mutácia



primárne poškodenie (lézia) → mutácia

Mechanizmy opravy poškodení DNA

- Korekčné aktivity DNA polymerázy
- Fotoreaktivácia
- Excízna oprava (bázová a nukleotidová)
- Postreplikačná (mismatch) oprava
- Rekombináčná oprava
- SOS odpoved'

**Na svetle
V tme**

**Počas replikácie
Po replikácii**

**Bezchybné (*error free*)
Mutagénne (*error prone*)**

The 2015 Nobel Prize in Chemistry “for mechanistic studies of DNA repair”



Tomas Lindahl
(1938-)
Sweden

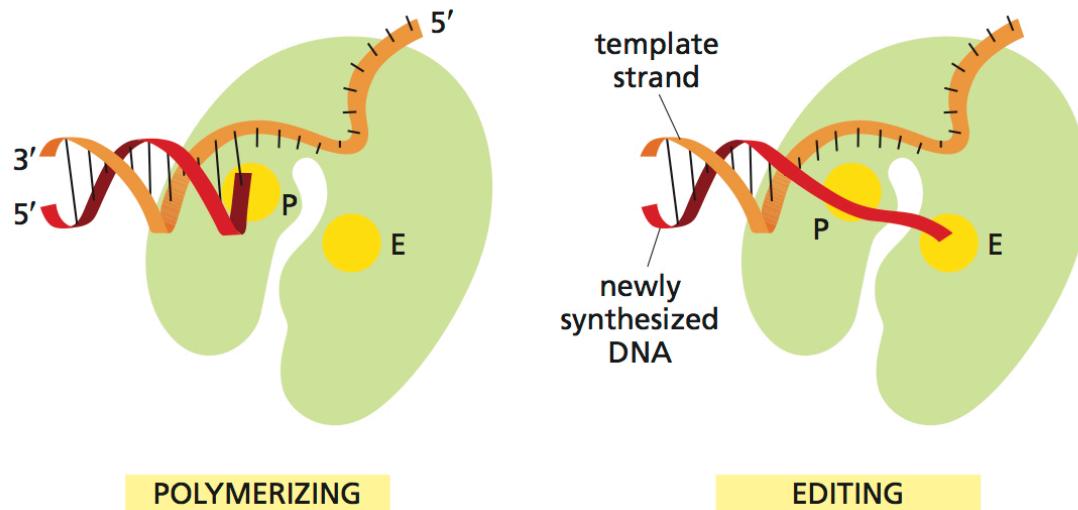


Paul Modrich
(1946-)
USA



Aziz Sancar
(1946-)
Turkey/USA

Korekčné aktivity DNA polymerázy



Enzymatické aktivity DNA polymerázy:

- 5' -3' polymeráza
- 5' -3' exonukleáza
- 3' -5' exonukleáza

$3' \rightarrow 5'$ vs. $5' \rightarrow 3'$

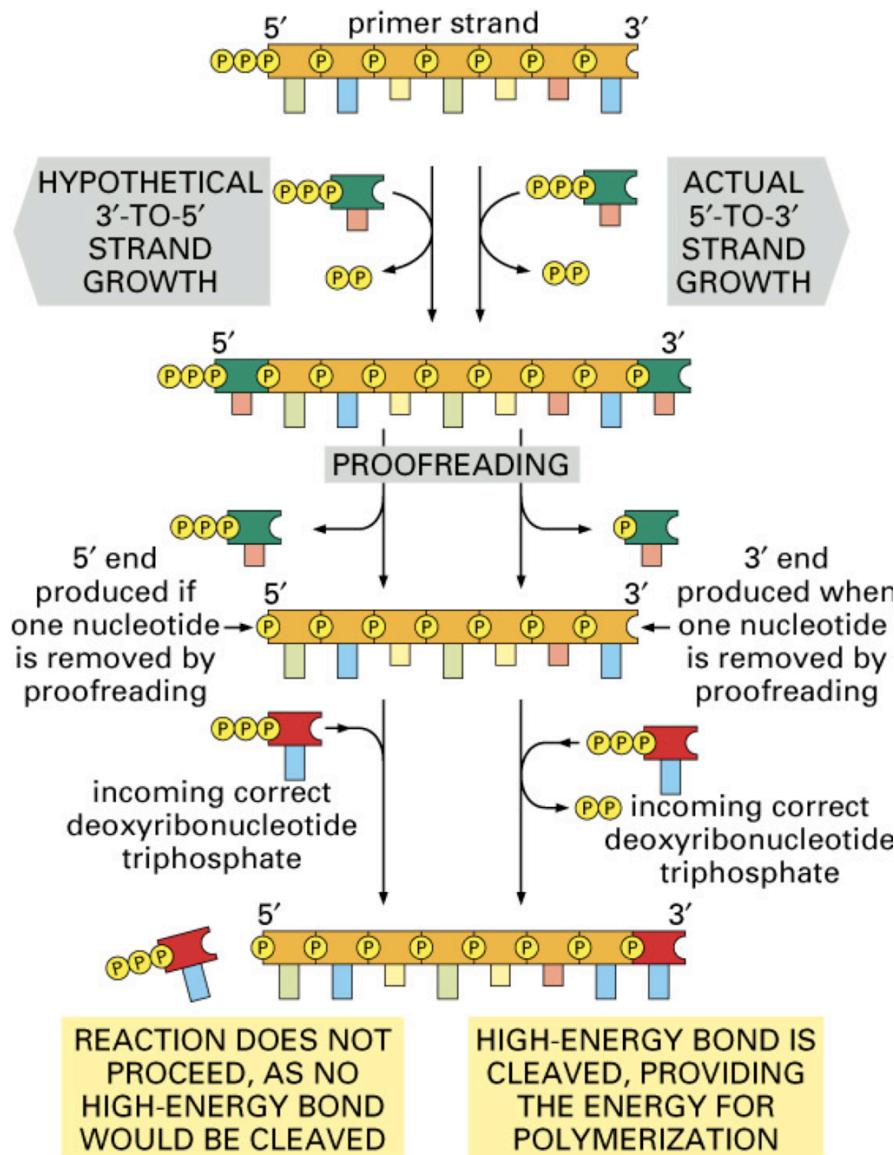
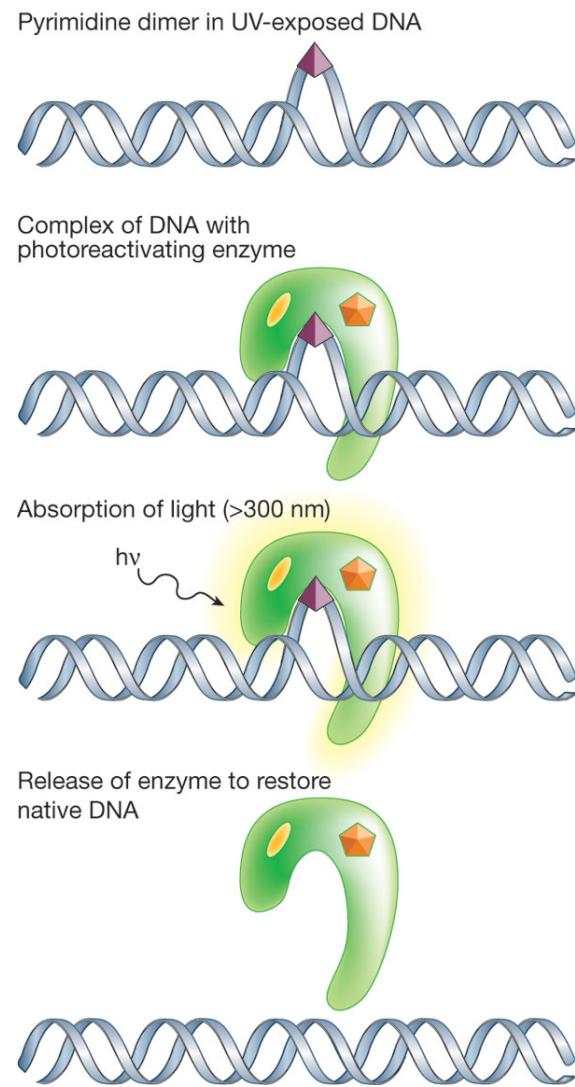
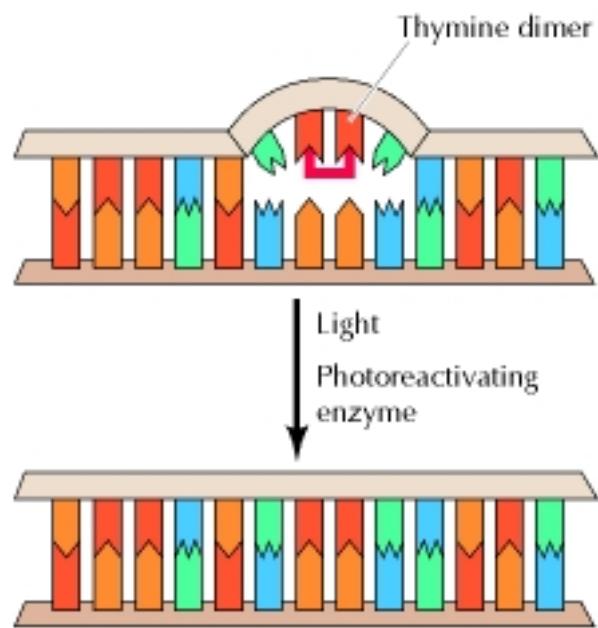
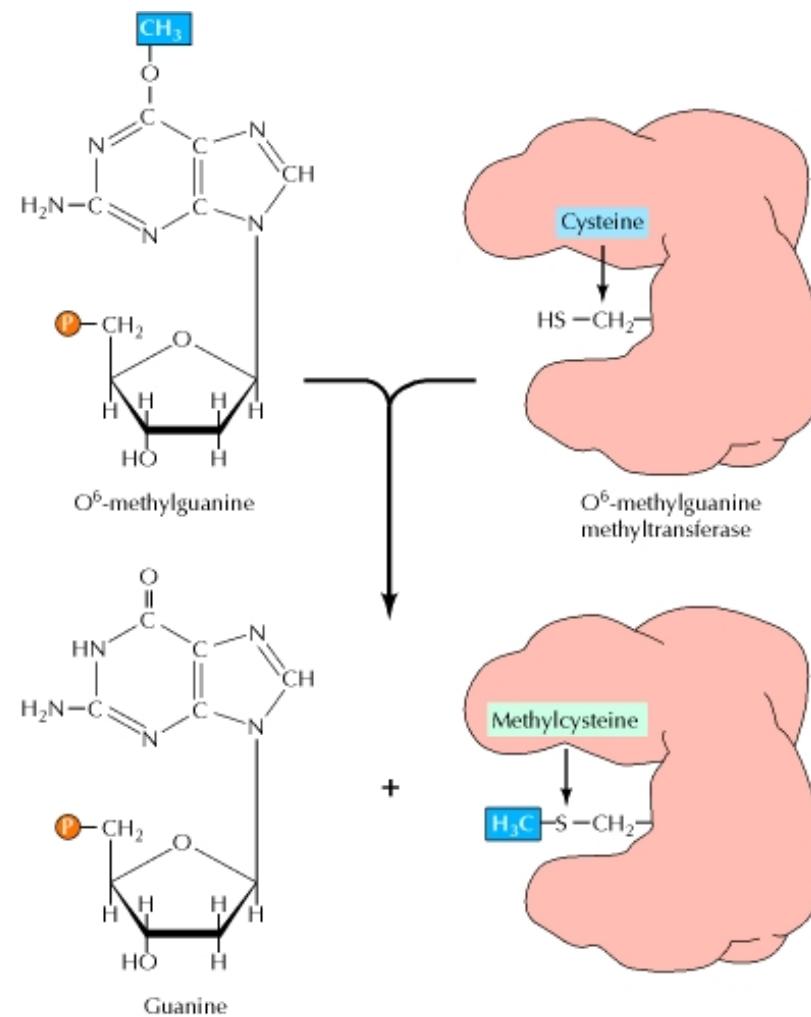


Figure 5–11. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Fotoreaktivácia

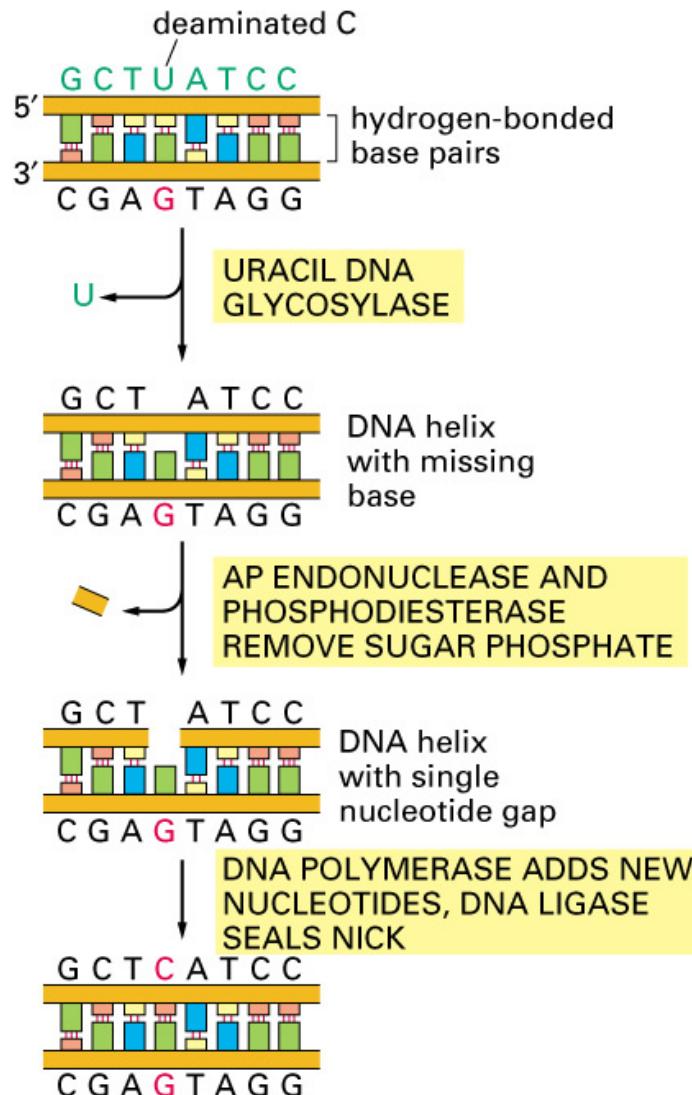


Demetylácia / Dealkylácia



Bázová excízna oprava

(A) BASE EXCISION REPAIR



Tomas Lindahl
(1938-)
Sweden

Figure 5–50 part 1 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.



Aziz Sancar
(1946-)
Turkey/USA

Nukleotidová excízna oprava

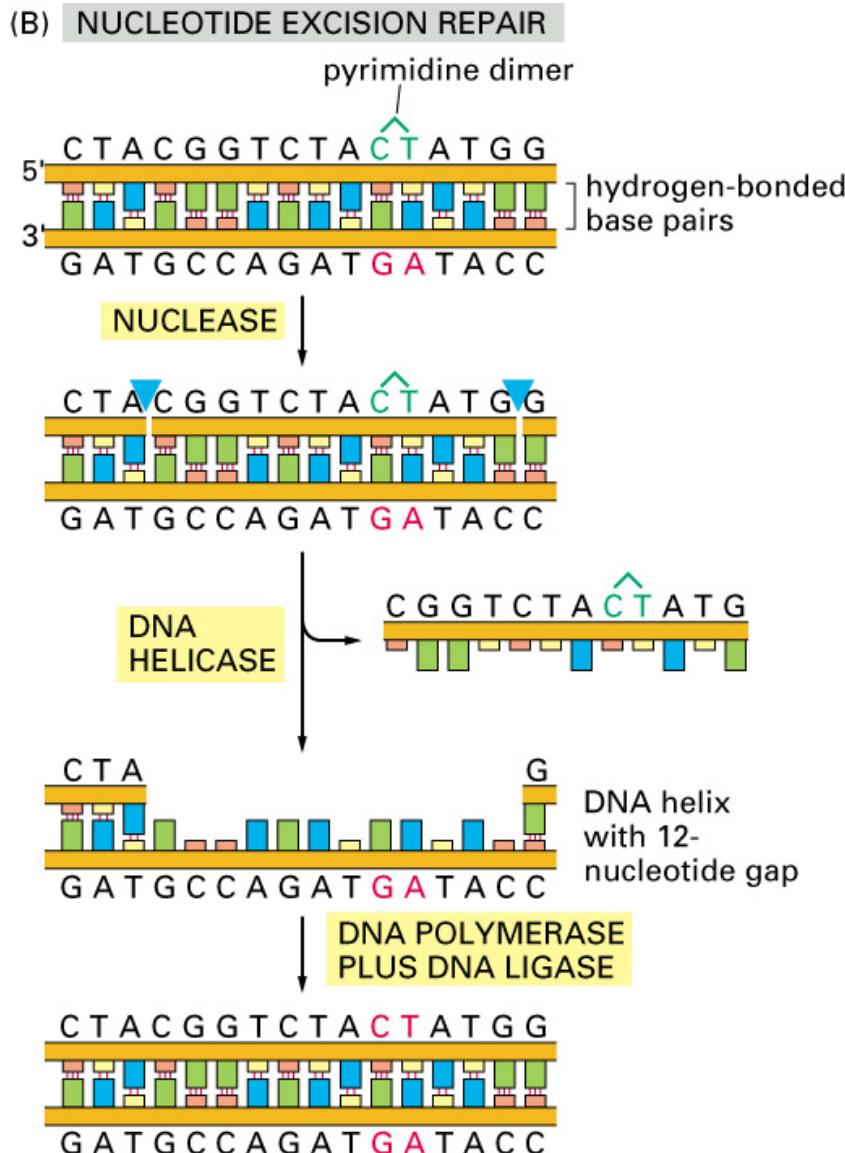
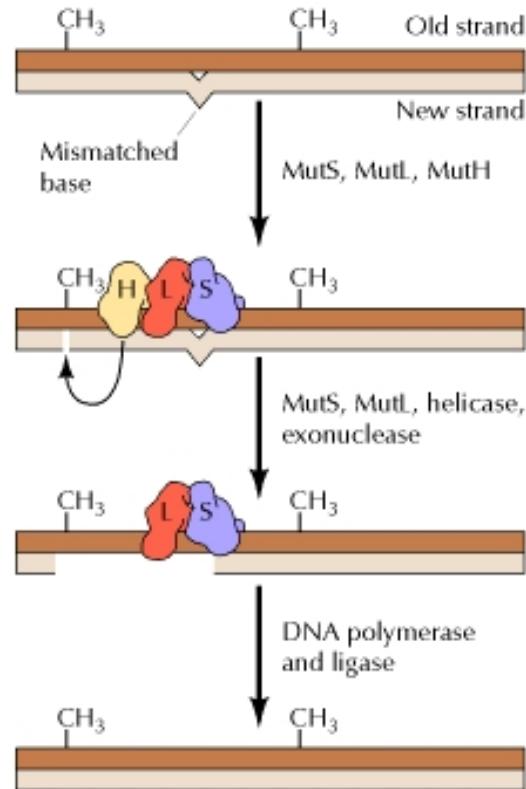


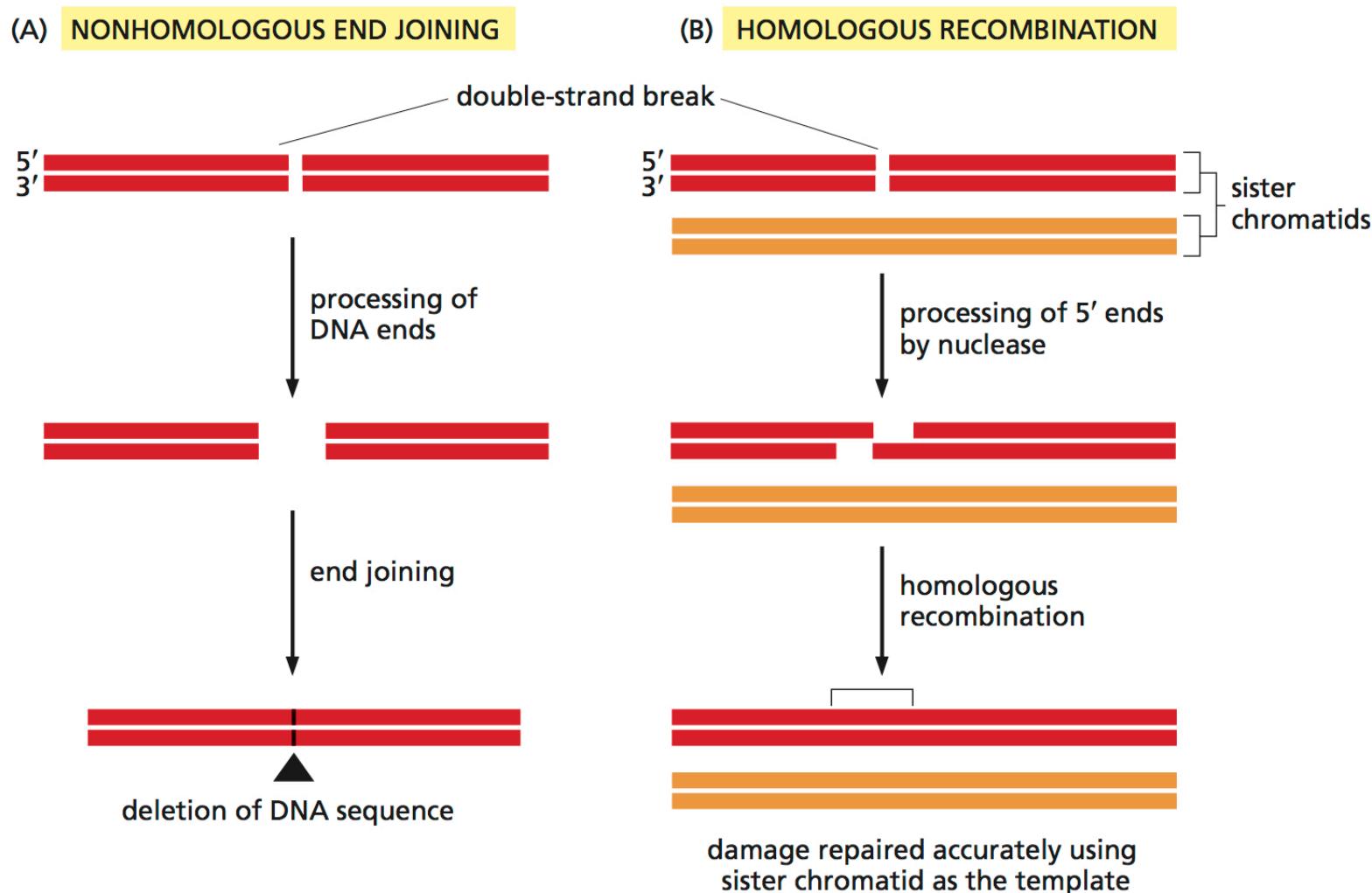
Figure 5–50 part 2 of 2. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Postreplikačná (*mismatch*) oprava DNA

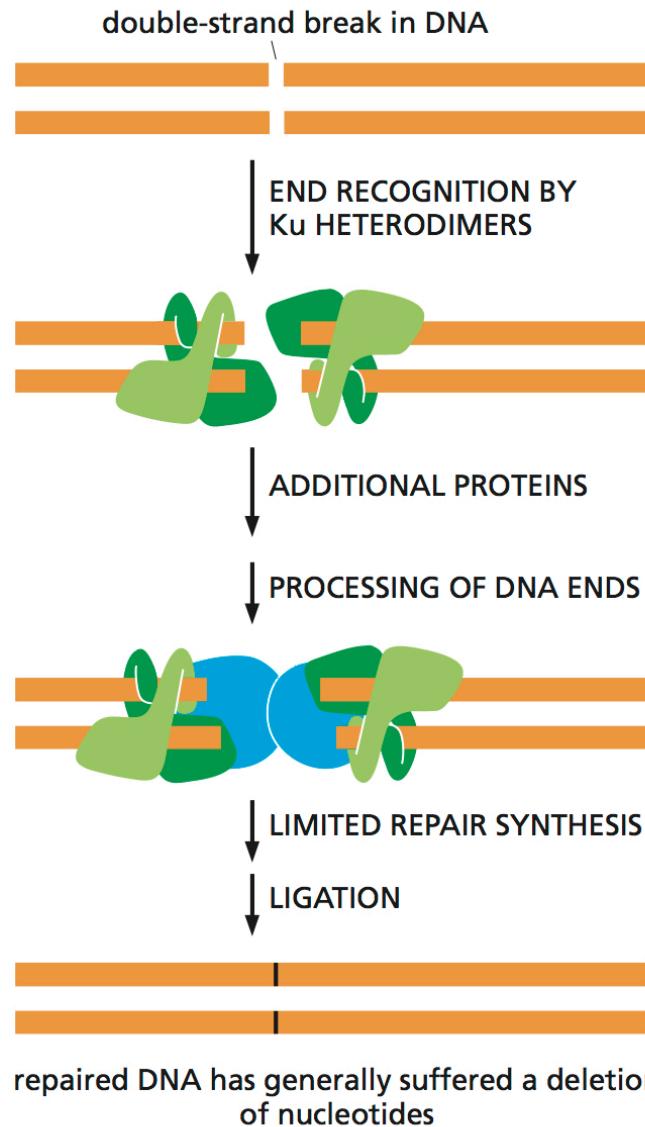


Paul Modrich
(1946-)
USA

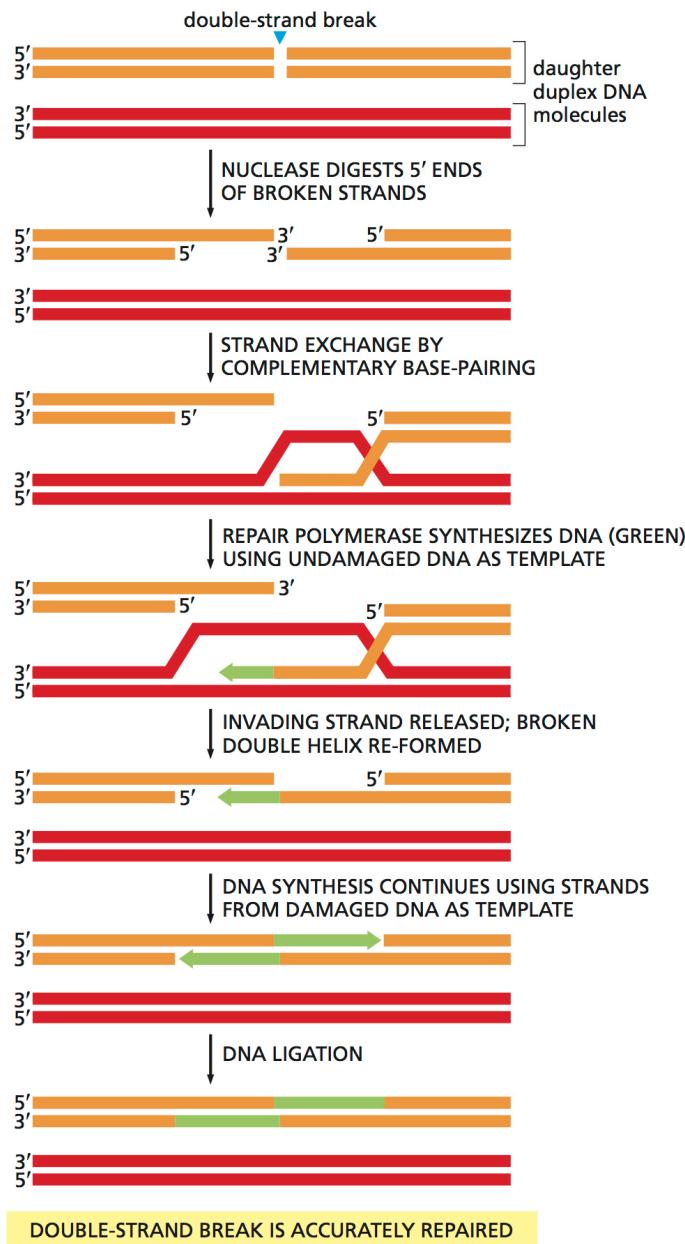
Opravy dvojvláknových zlomov v DNA rekombináciou



NHEJ (*nonhomologous end joining*)



Homologická rekombinácia



SOS odpoved' (*E.coli*)

RecA – proteín viažúci DNA

LexA – negatívny regulátor SOS odpovede

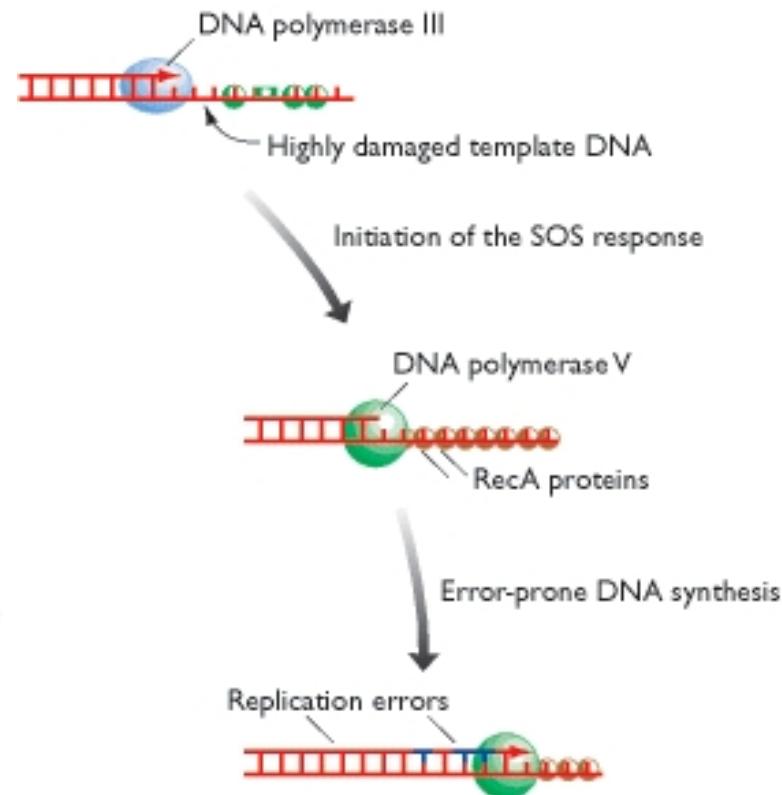
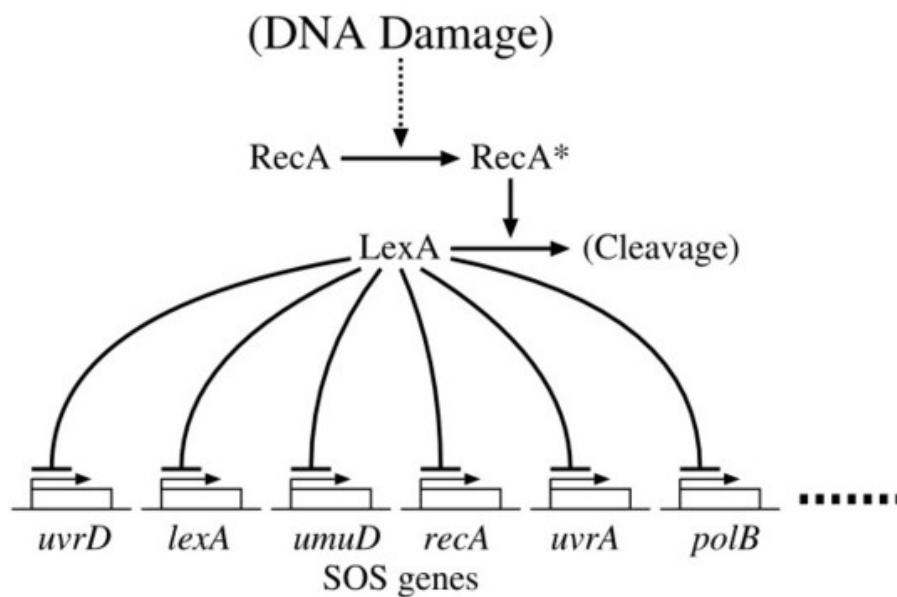


Figure 14.27 Genomes. 2nd edition.

Indukcia ... akumulácia jednovláknochových DNA v bunke

Umožňuje pokračovať v syntéze DNA aj za cenu chýb - mutagénna (*error-prone*) oprava

Ľudské ochorenia spôsobené poškodením reparačných mechanizmov

- | | |
|-------------------------|---------------------------------------|
| • Ataxia telangiectasia | ATM proteín, kináza aktivovaná DSB |
| • Bloomov syndróm | DNA helikáza |
| • Cockaynov syndróm | porucha opravy DNA (ERCC6, ERCC8) |
| • Fanconiho anémia | porucha opravy krížových väzieb v DNA |
| • Werner syndrome | WRN helikáza |
| • Xeroderma pigmentosum | porucha nukleotidovej ER |

Typické prejavy:

Poruchy v oprave poškodení DNA
Citlivosť k UV-žiareniu
Nestabilita genómu
Zrýchlené starnutie
Tvorba nádorov

Pacienti s XP

