

Reparační mechanismy organismu a jejich genetická kontrola

Reparační mechanismy zabraňují ohrožení existence druhu vlivem selekce a mutace. Byly popsány zejména u bakterií, u eukaryot existuje ještě mnoho neznámých.

Fotoreaktivace

Ozáření UV-světlem vytváří v DNA dimery thyminu. Enzym DNA fotolyasa se váže k těmto dimerům. Jeho štěpící aktivita je závislá na energii viditelného světla, zejména modré frakce. Po ozáření rozštěpí dimery. Ve tmě se enzym naváže na DNA, ale dimery neštěpí. DNA fotolyasa je schopna štěpit i jiné dimery.

- Výrazně se uplatňuje u bakterií;
- u mnohobuněčných se tento proces uplatňuje jen v povrchové vrstvě buněk.

Excizní opravy

- Součást procesu replikace;
- při vysoké rychlosti zařazování nukleotidů do nového řetězce je vysoká frekvence chybného zařazení bazí;
- první kontrolou správnosti párování v nově syntetizovaném řetězci DNA a v matici zajišťuje polypeptid, který je součástí komplexu DNA polymerasy III;
- vyžadují účast nejméně 17-ti polypeptidů. Mutace kteréhokoliv z nich vede ke vzniku syndromu s rizikem neoplazií a dalšími příznaky.

Reparace probíhá ve 3 krocích

1. **DNA endonukleasa** rozpozná chybně zařazené baze, naváže se a přeruší řetězec DNA, chybné sekvenční vyštěpí;
2. **DNA polymerasa I** využije 3-OH opravovaného řetězce, doplňuje do mezery sekvenční nukleotidů;
3. **DNA ligasa** spojuje nově syntetizovaný úsek s pokračováním opravovaného řetězce.

Mismatch repair

Mismatch repair je časný postreplikační kontrolní a opravný mechanismus. Pro rozpoznání, která z dvojice bazí je chybně zařazena, je důležitá možnost rozpoznávat templát a nově syntetizovaný řetězec.

- U *E. coli* rozlišení umožněno porovnáním methylace řetězců (GATC – templát metylovaný);
- u člověka homology proteinů MutS a MutL kódovány **mutátorovými geny**, které mutace nezpůsobují, ale opravují. Umožňují pozdržení replikace buněk do ukončení reparace DNA nebo při větším poškození DNA vyvolají apoptózu buněk jako konečnou ochranu před vznikem klonu buněk s mutovanou DNA.

Mutace těchto genů znemožňují mismatch a vzniklé mutace jsou přenášeny do dalších generací. Může to vést ke vzniku tumoru.

- Mismatch repair geny u lidí: hMSH2, hMLH1, hMS1, hPMS2.

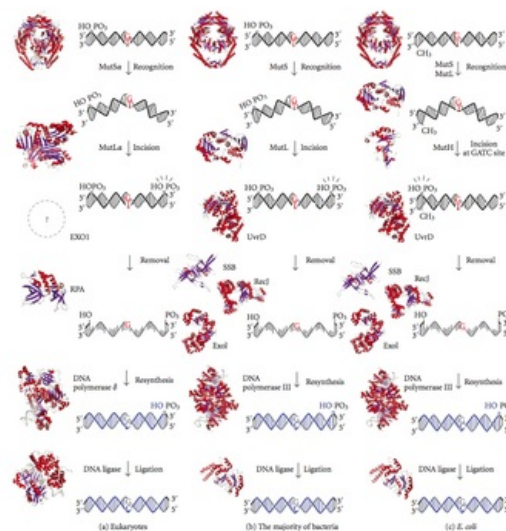


Schéma DNA cest Mismatch repair (MMR) v eukaryotech, většině bakterií a *E. coli*.

Postreplikační opravy

Pokud DNA polymerasa III. u *E. coli* dospěje k dimeru thyminu v templátu, zastaví činnost a odpojí se od řetězce. Syntéza nového řetězce je znovu zahájena napojením primasy v místě nejbližší signální frekvence dimerem, vzniklá mezera může být vyplněna rekombinací působením proteinu RecA (zprostředkuje párování homologních řetězců a doplnění mezery z druhého dvojvlákna). Chybějící část řetězce doplní DNA polymerasa I. a spojí ho DNA ligasa. Pokud není dimer thyminu odstraněn excizním mechanismem, musí se proces postreplikační opravy opakovat při každé replikaci.

SOS reparace

Jde o poslední "zoufalý" pokus o přežití při závažném poškození DNA bakterie. Proteiny umuC a umuD umožňují replikaci i poškozených a neopravených úseků templátu DNA. Tento typ reparace zvyšuje frekvenci replikačních chyb.

Funkce a biologická úloha transkripčních faktorů

Regulace bazální transkripce

- GTFs (general transcription factors) – nezbytné pro průběh transkripce
- mnohé z nich se neváží na DNA, ale jsou součástí preiniciačního komplexu, který reaguje přímo s RNA-polymerázou II
- nejběžnější: TFIIA, TFIIB, TFIID (součástí je podjednotka zvaná *TATA binding protein* (TBP) – váže se specificky na sekvenci TATA box), TFIIIE, TFIIIF a TFIIH

Buněčný vývoj

- na základě signálů regulují buněčnou diferenciaci a determinaci
- rodina TF Hox je významná pro správné tělesné uspořádání
- TF kódovaný SRY (Sex-determining region of Y) – určení pohlaví člověka

Odpověď na mezibuněčné signály

- součástí signalizační kaskády (aktivace x suprese)
- např. estrogenová signalizace: TF je součástí estrogenového receptoru, který po aktivaci putuje do jádra, kde reguluje transkripci určitých genů

Odpověď na vnější prostředí

- TF rovněž regulují signalizační kaskády exogenního původu
- **Heat shock factor (HSF)** – aktivuje geny umožňující přežití při vyšších teplotách
- **Hypoxia inducible factor (HIF)** – přežití v prostředí s nedostatkem kyslíku

Kontrola buněčného cyklu

- hl. TF, které jsou onkogeny (např. myc) a tumorsupresory (např. p53) – úloha v buněčném růstu a apoptóze

Syndromy podmíněné poruchami reparačních mechanismů

u člověka známa řada **dědičných syndromů**, které jsou spojeny se zvýšenou citlivostí vůči **mutagenním vlivům** a mohou být podmíněny poruchami reparačních mechanismů.

Xenoderma pigmentosum

- nejvíce probádané
- **recesivně dědičné** onemocnění s incidencí 1 : 70 000
- postižení jsou citliví na **UV záření**
- opalování vyvolává nepravidelnou pigmentaci a v časném věku se u nich objevují **karcinomy kůže**
- zvýšené je i riziko **neoplazií jiných orgánů**
- kromě **citlivosti kůže** mají pacienti s XP různé neurologické poruchy – vysvětlením je smrt **dlouhověkových nervových buněk** (apoptosa)
- onemocnění je způsobeno defektem v **excizním systému** NER
- postižení nejsou schopni opravit poškození způsobené **UV zářením**

Příkladem defektu v **systému BER** jsou u člověka mutace v genu MUTYH způsobující jednu z dědičných forem **kolorektálního karcinomu**.

Bloomův syndrom

- způsoben mutací v **genu BLM**, který se účastní procesu postreplicačních oprav
- postižení mají **chromosomální nestabilitu**, zvýšené riziko výskytu nádorů a jsou **imunodeficientní**

Odkazy

Související články

- Mutace
- DNA
- Mutace
- Mutátorové geny
- Hereditární nádorové syndromy

Použitá literatura

- KAPRAS, J., M. KOHOUTOVÁ a B. OTOVÁ. *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky I*. 1. vydání. Praha :

Karolinum, 1996. ISBN 80-7184-322-9.

- SOUKUPOVÁ, M. a F. SOUKUP. *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky II.* 1. vydání. Praha : Karolinum, 1998. ISBN 80-7184-581-7.
- KAPRAS, J. a M. KOHOUTOVÁ. *Kapitoly z lékařské biologie a genetiky III.* 1. vydání. Praha : Karolinum, 1999. ISBN 80-246-0001-3.
- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2009]. <<https://www.stefajir.cz/>>.