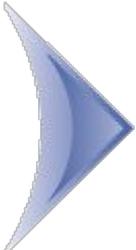


РЕПАРАЦИЯ ДНК



1. Типы повреждений ДНК.
2. Классификация систем репарации ДНК.
3. Фотореактивация.
4. Эксцизионная репарация.
5. Пострепликативная репарация.
6. SOS-репарация.
7. Репарация однонитевых и двухнитевых разрывов ДНК

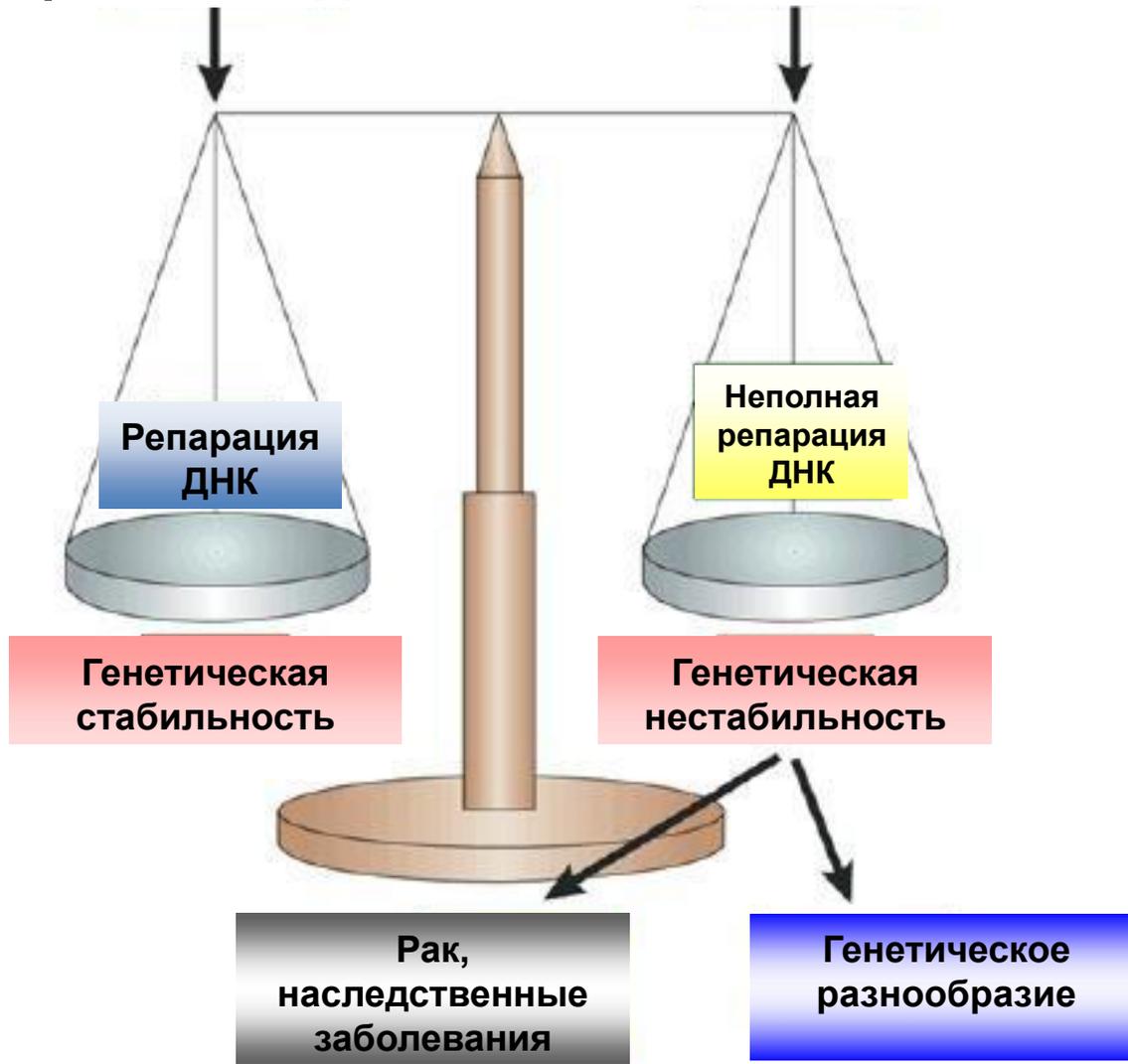


Ежедневно у человека возникает около 50 тыс. однонитевых разрывов, более 8 тыс. окисленных и алкилированных оснований, и еще в совокупности около 100 сложных повреждений (двунитевые разрывы, межмолекулярные ковалентные сшивки ДНК-ДНК и ДНК-белок). Каждая клетка теряет 5-10 тысяч пуриновых (пиримидиновых) оснований.

Благодаря системе репарации из 1000 повреждений ДНК различного типа лишь 1 не исправляется (**мутация**).

Повреждения ДНК

Повреждения ДНК





Индукцированные повреждения вызывают:

Физические факторы – все виды радиации, ультрафиолетовый свет (УФ-свет), СВЧ, температура.

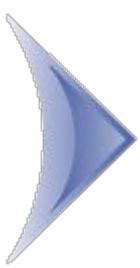
Химические факторы – полициклические и гетероциклические ароматические углеводороды, ароматические амины, мутагены (нитрозогуанидин и этилметансульфонат и др.), уретан, формальдегид, азотистая кислота и др.

Биологические факторы: афлатоксин и другие эндо- и экзотоксины, активные формы кислорода и др.

ДНК является единственной молекулой, которая способна к репарации

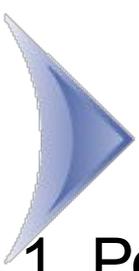
Для ДНК характерно:

- Наличие большого числа репарационных систем.
- В клетках имеются белки, специально «патрулирующие» ДНК и осуществляющие поиск дефектов.
- Большинство репарационных систем удаляет не только сами поврежденные нуклеотиды, но и находящиеся рядом участки, т.е. удаляются секции поврежденных нуклеотидов.
- Поскольку ДНК – является двойной спиралью, то неповрежденная цепь служит матрицей для восстановления целостной молекулы ДНК.



Основные повреждения ДНК:

1. Изменение структуры азотистых оснований – алкилирование (чаще всего метилирование с образованием 7-метилгуанина, 1-метиладенина, 6-О-метилгуанина, а также алкилированные производные тимина, аденина и цитозина);
2. Окисление азотистых оснований (образуется 8-окси-7,8-метилгуанин);
3. Гидролиз (дезаминирование, депуринизация, депиримидинизация);
4. Димеризация пиримидинов (чаще всего тиминов, реже цитозинов);
5. Разрыв цепей (одиночные и двойные разрывы);
6. Образование аддуктов (бензо[а]пирен-диол-эпоксид-dG-аддуктов);
7. Межнитевые сшивки.
8. Сшивки ДНК-белок.



Повреждения ДНК бывают:

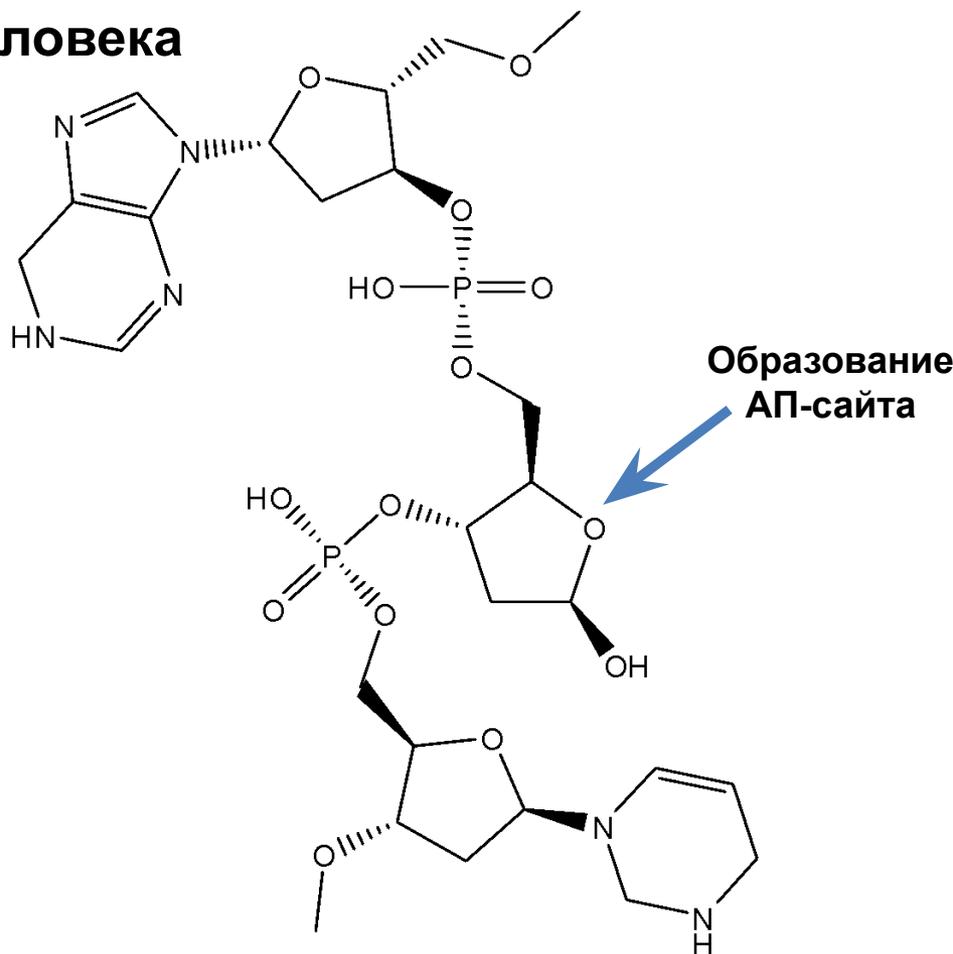
1. Репарируемые и нерепарируемые.
2. Спонтанные и индуцированные.
3. Индуцируемые экзогенными факторами.
4. Индуцируемые эндогенными факторами.
5. **Репарируемые повреждения** удаляются собственными системами клеток, например, возникающие под действием УФ-лучей.
Нерепарируемые повреждения возникают редко.

2. **Спонтанные повреждения** возникают без каких либо направленных воздействий, а индуцированные – под действием повышенных **нагрузок** факторами физической, химической или биологической природы.

Ежедневно в каждой клетке человека от 2 до 3 тыс. пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов (на гаплоидный геном) теряют свои азотистые основания.

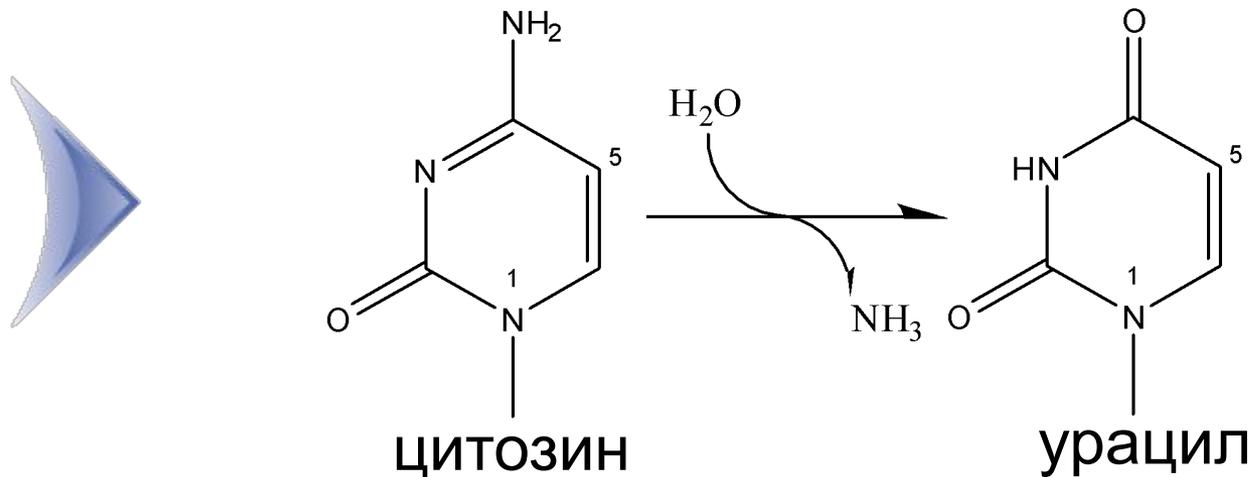
В результате образуются АП-сайты (апуриновые и апириmidiновые).

Сохраняется только дезоксирибоза и фосфодиэфирная связь.



Образование АП-сайт

К спонтанным повреждениям ДНК относится также **дезаминирование** азотистых оснований:



Ежедневно в каждой клетке человека примерно 200 **ЦИТОЗИНОВ** (на гаплоидный геном) превращается в **урацил**.

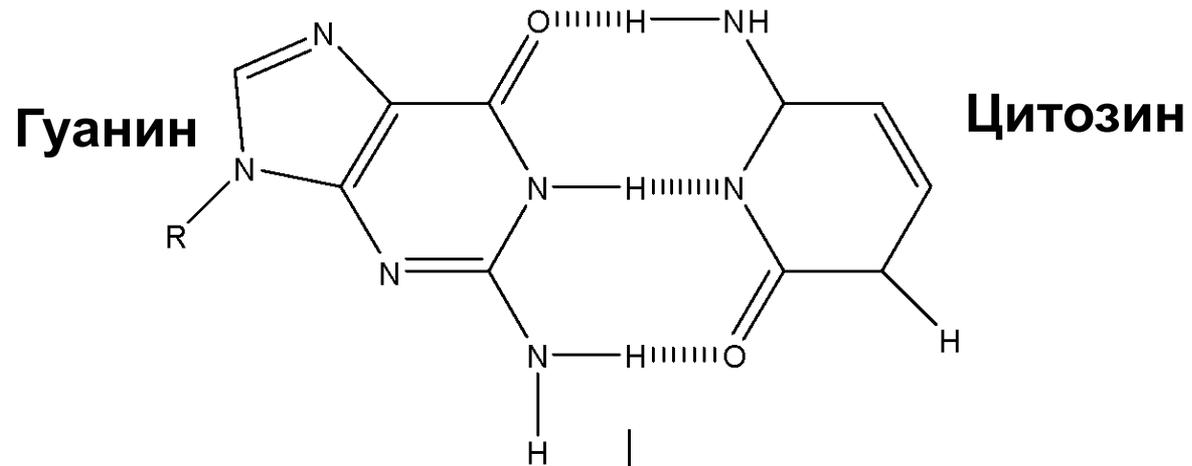
Кроме того:

Аденин превращается в **гипоксантин**.

Гуанин – в **ксантин**.

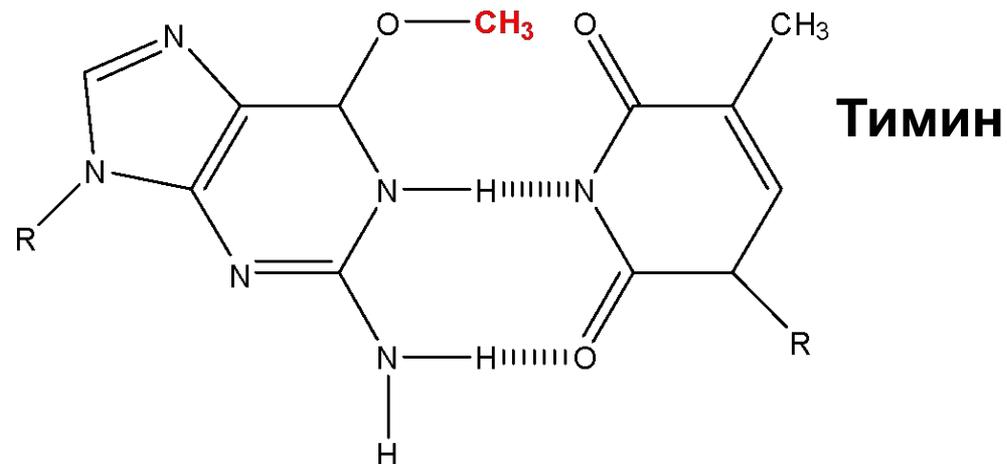
Присоединение метильной CH_3 -группы к углероду в 5-ом положении **цитозина** превращает его в **тимин**.

1.Алкилирование

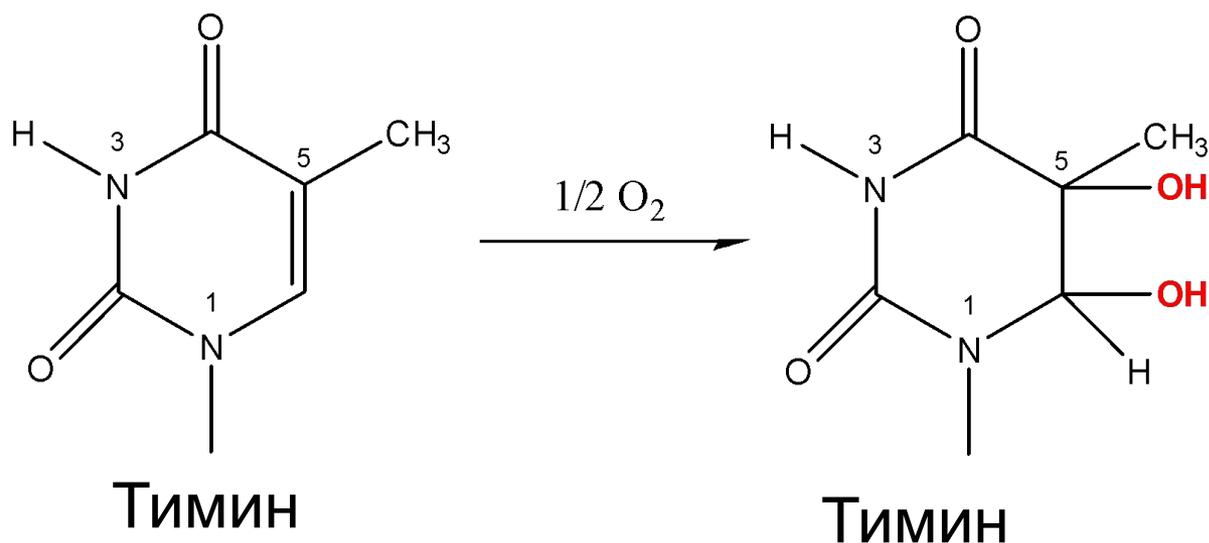


метилирование и репликация

O^6 -
метилгуанин



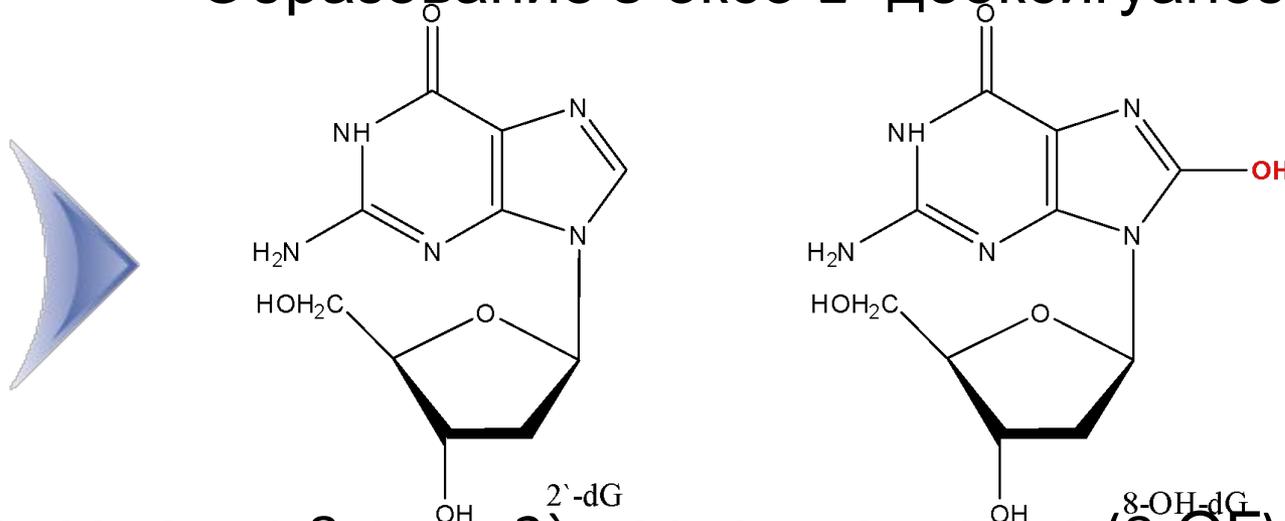
2. Окисление азотистых оснований под действием активных форм кислорода ($O\bullet$, $O-O\bullet$, $HOON$, $\bullet OH$)



При взаимодействии с активными формами кислорода и гидроперекисями образуется тимин, гидроксильированный по 5-му и 6-му положению – тимин гликоль.

Изменение структуры оснований: окисление

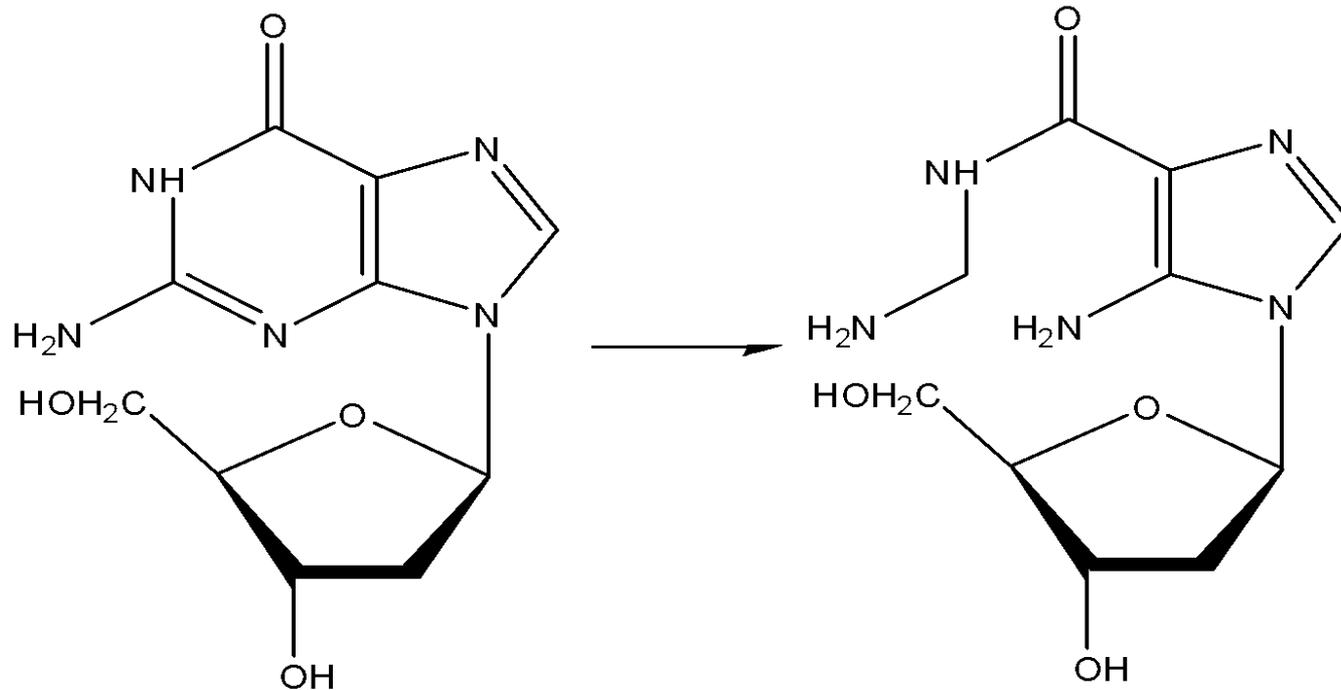
Образование 8-оксо-2`-деоксигуанозина



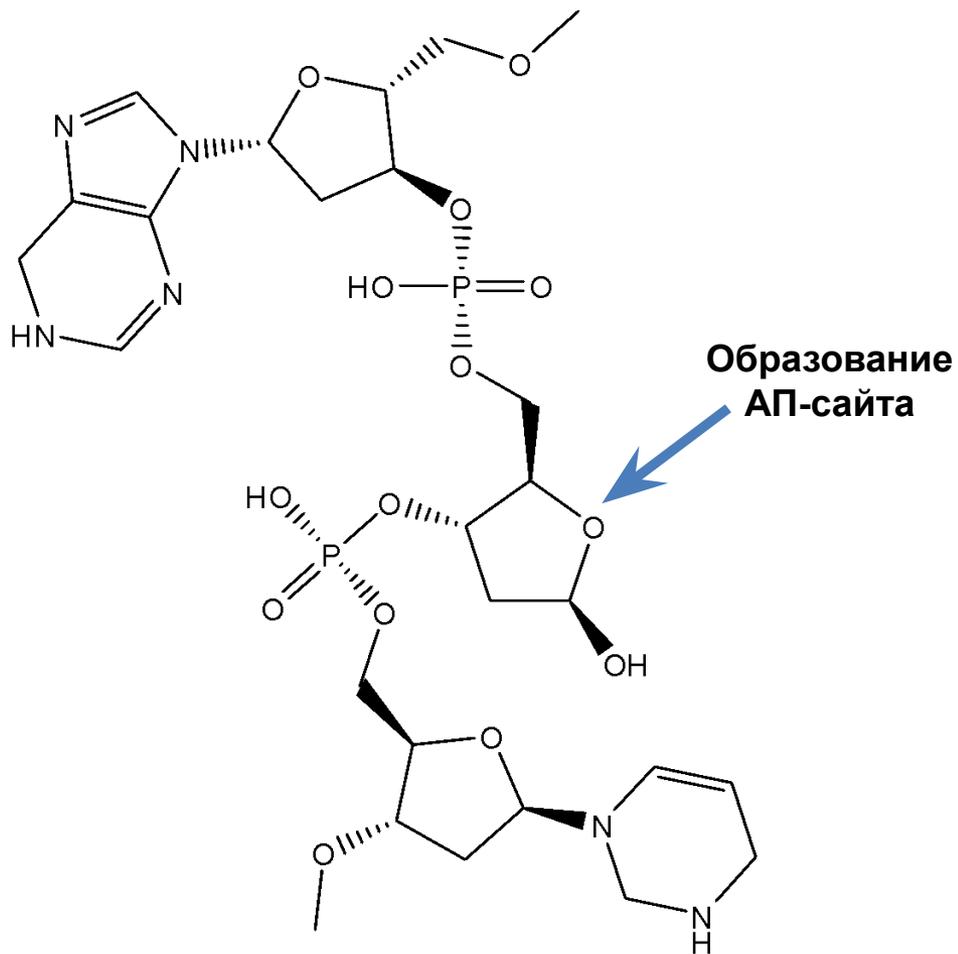
Образование 8-оксо-2`-деоксигуанозина (8-ОГ):

- Образуется в результате окисления гуанина
- Приводит к ошибке копирования – замене гуанина на ТИМИН
- Образование 8-ОГ – маркер окислительного стресса
- 8-ОГ может подвергаться дальнейшему окислению. При этом образуются несколько модифицированных оснований.

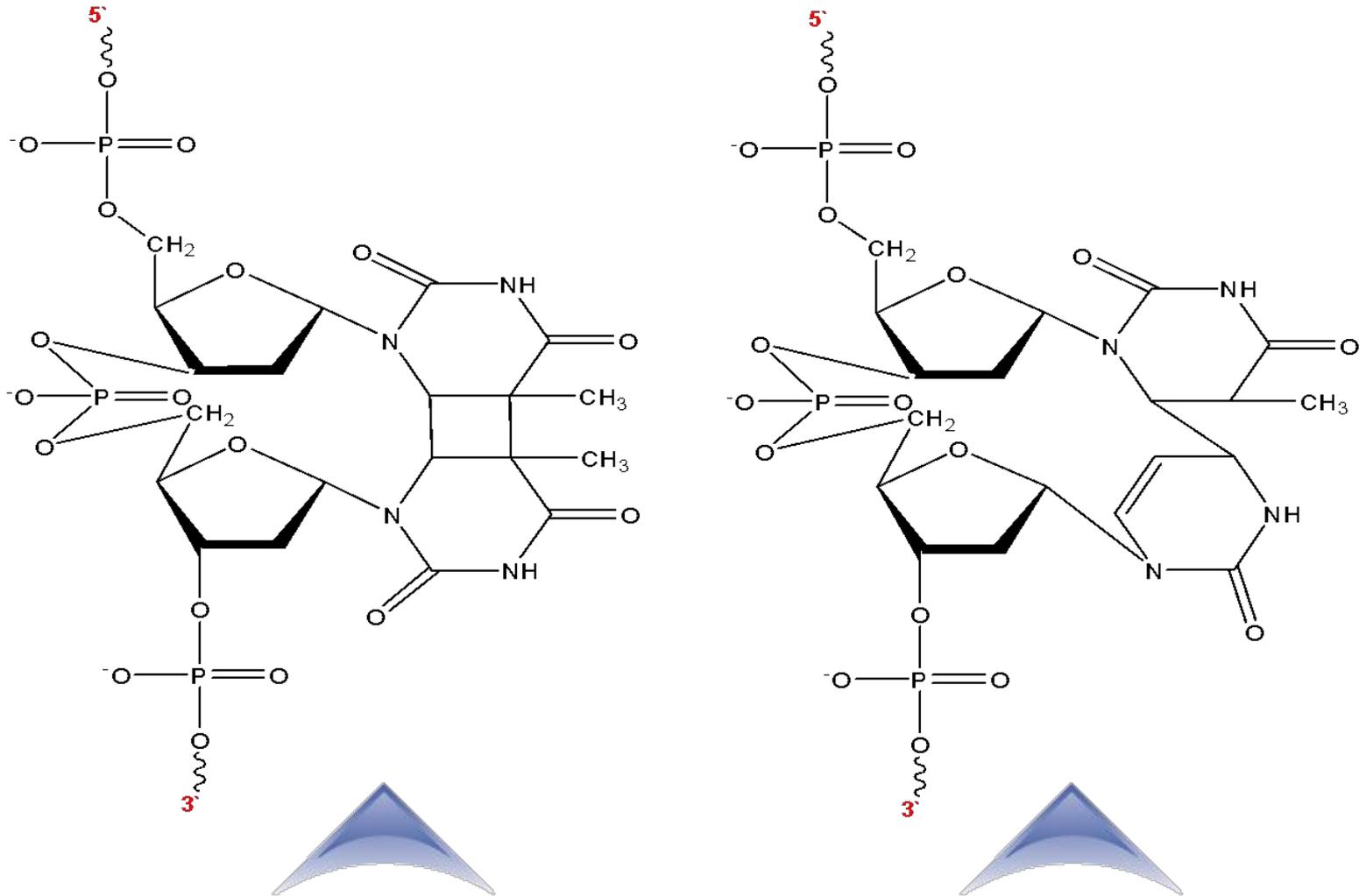
Окисление может привести к разрыву колец оснований



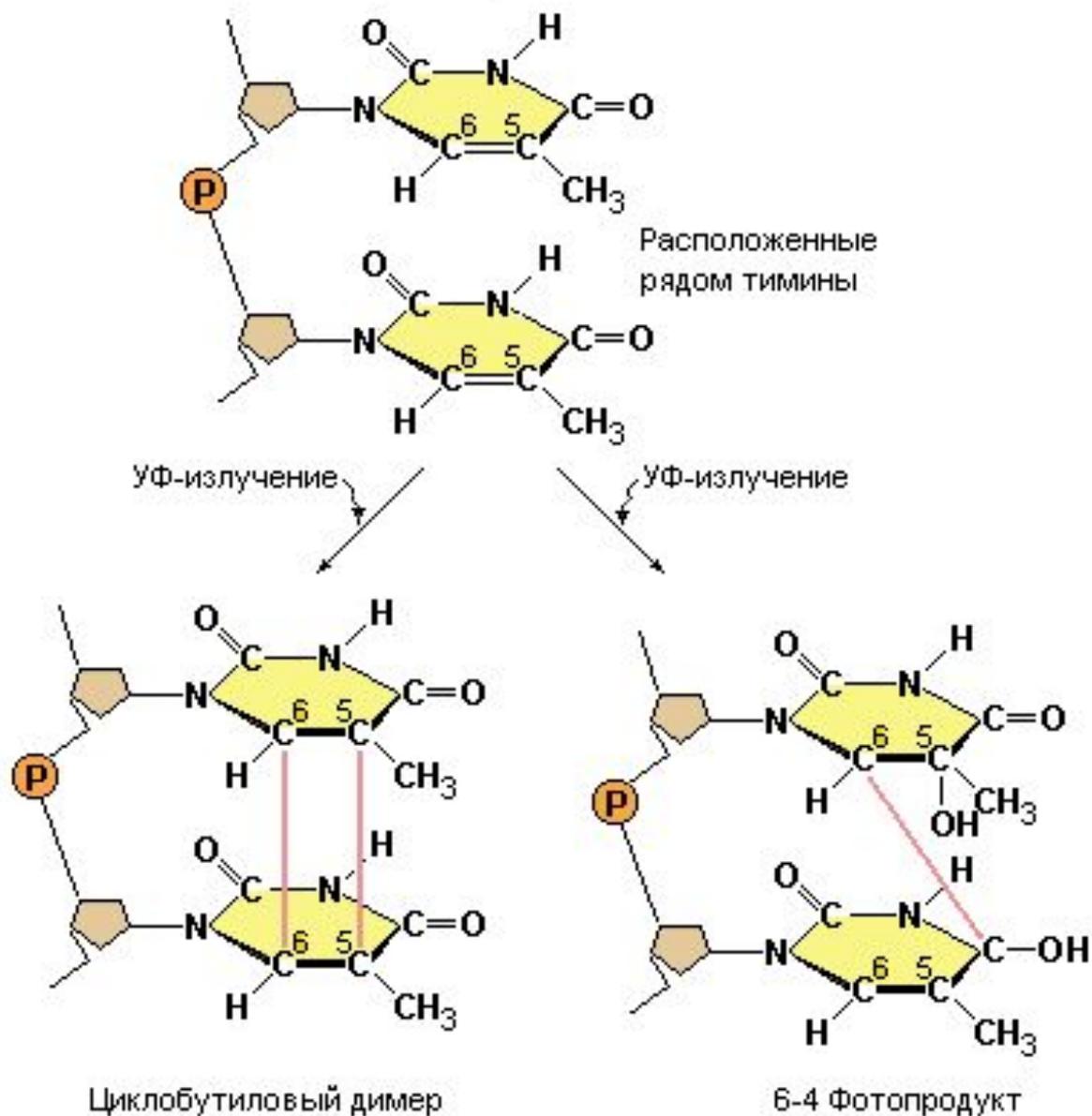
3. Гидролиз



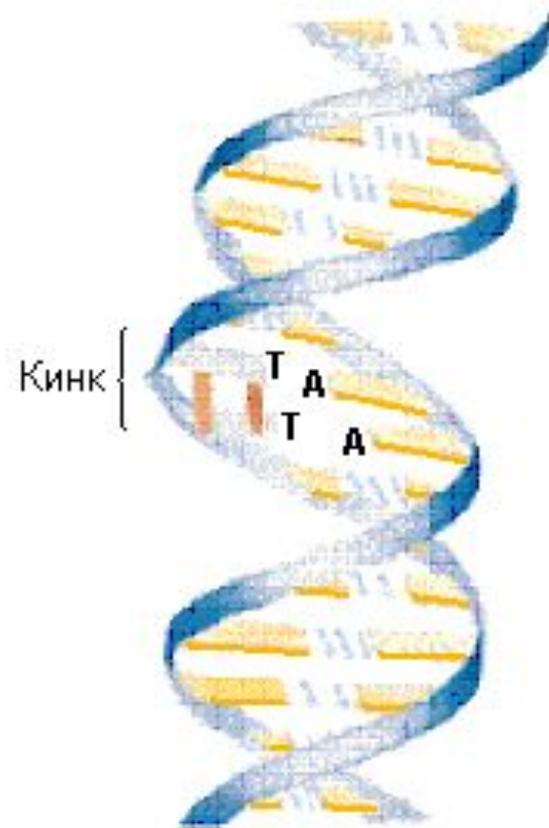
4. Образование тиминовых димеров



Образование димеров вызывается УФ-светом (УФ-С –длина волны менее 280 нм) и УФ-В (длина волны 280-320 нм)

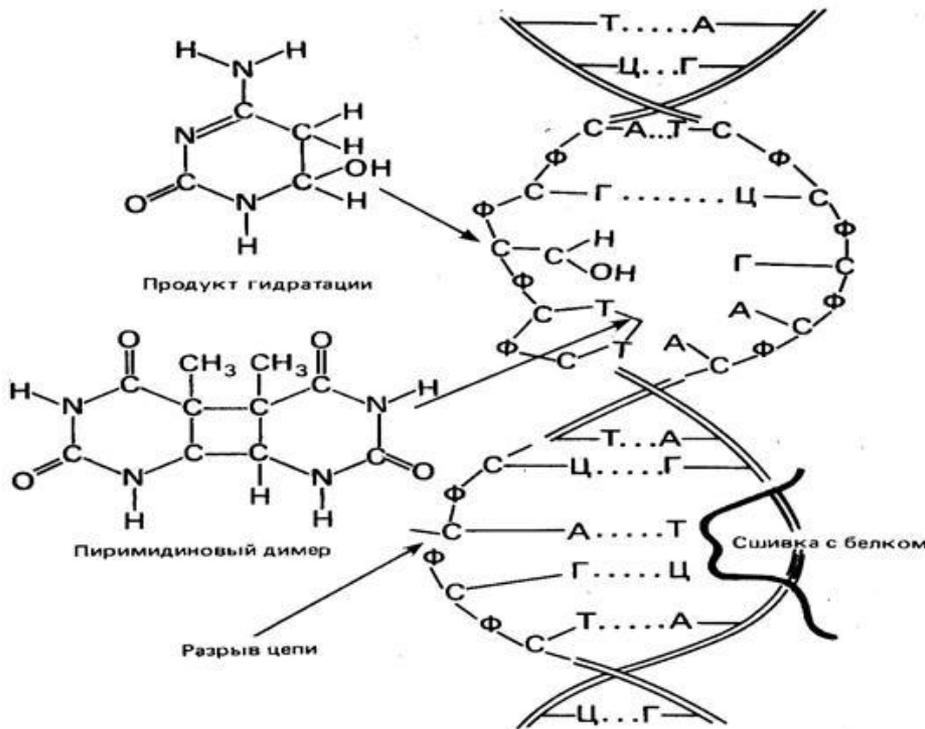


(a)

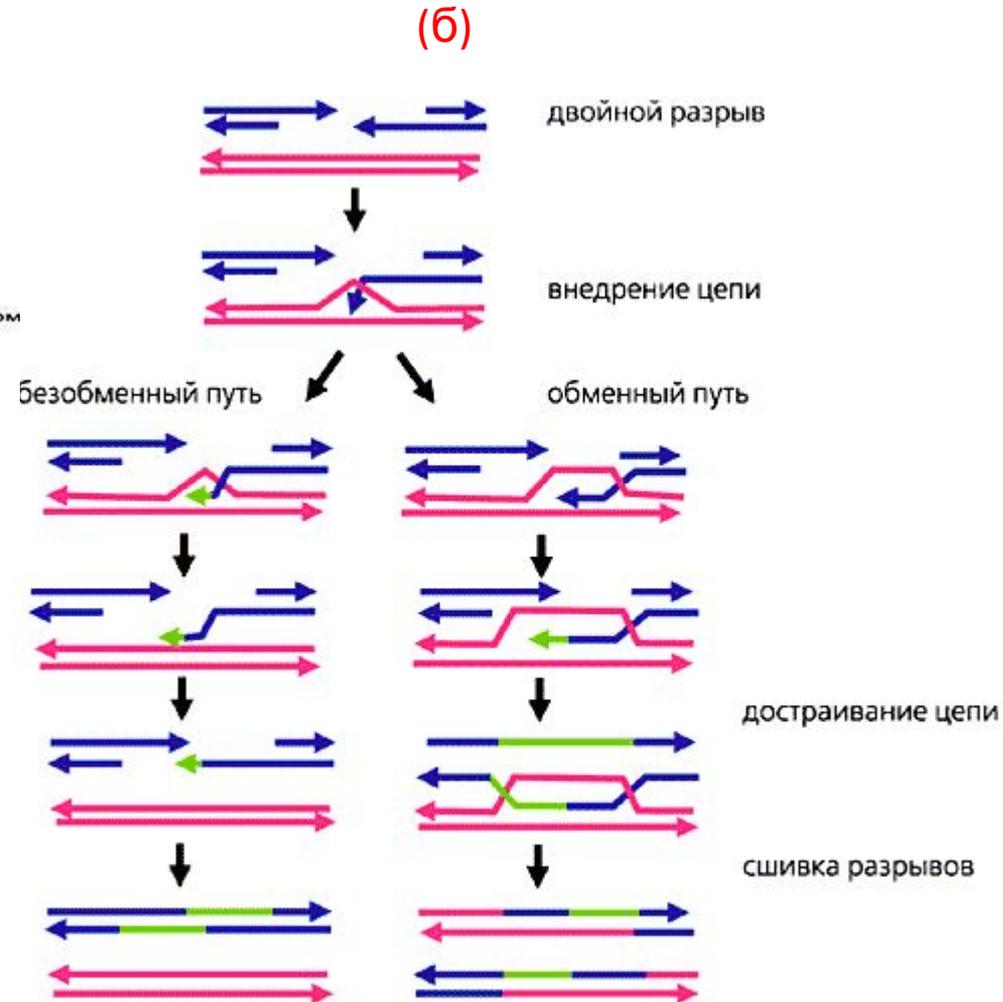


(b)

5. Разрывы цепей одиночные (а) и двойные (б)



(а)



5. Разрывы цепей одиночные и двойные

Двухцепочечная ДНК

Возникновение двухцепочечного разрыва

Начало репликации: Ku-антиген узнает двухцепочечные концы ДНК

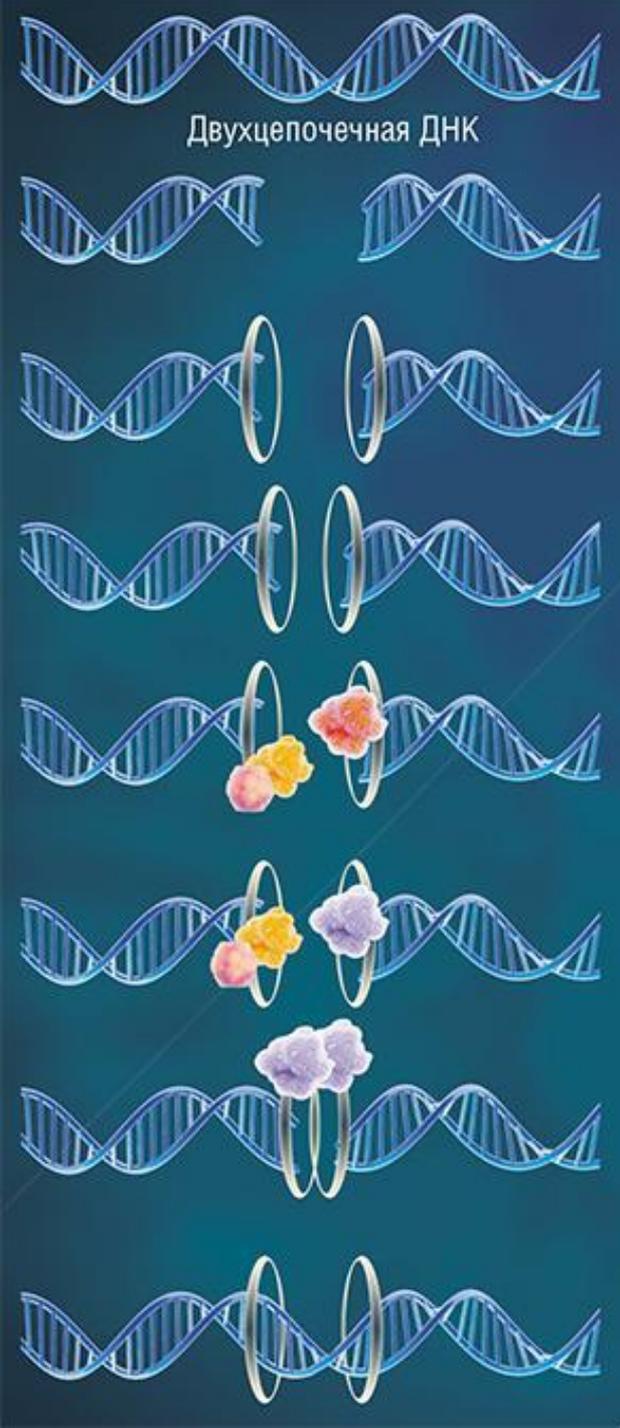
Ku-антиген сближает двухцепочечные концы

Нуклеазы «подрезают» концы ДНК

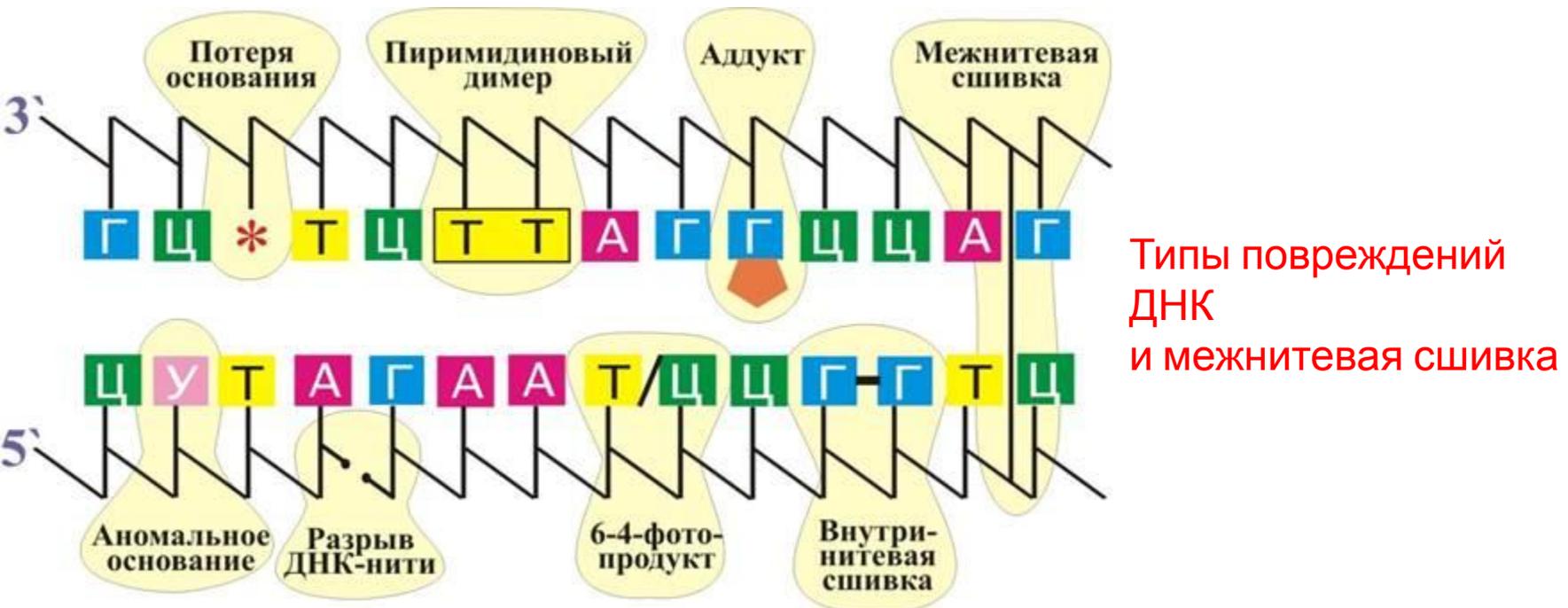
ДНК-полимеразы заново синтезируют участки ДНК

ДНК-лигазы заново «сшивает» ДНК

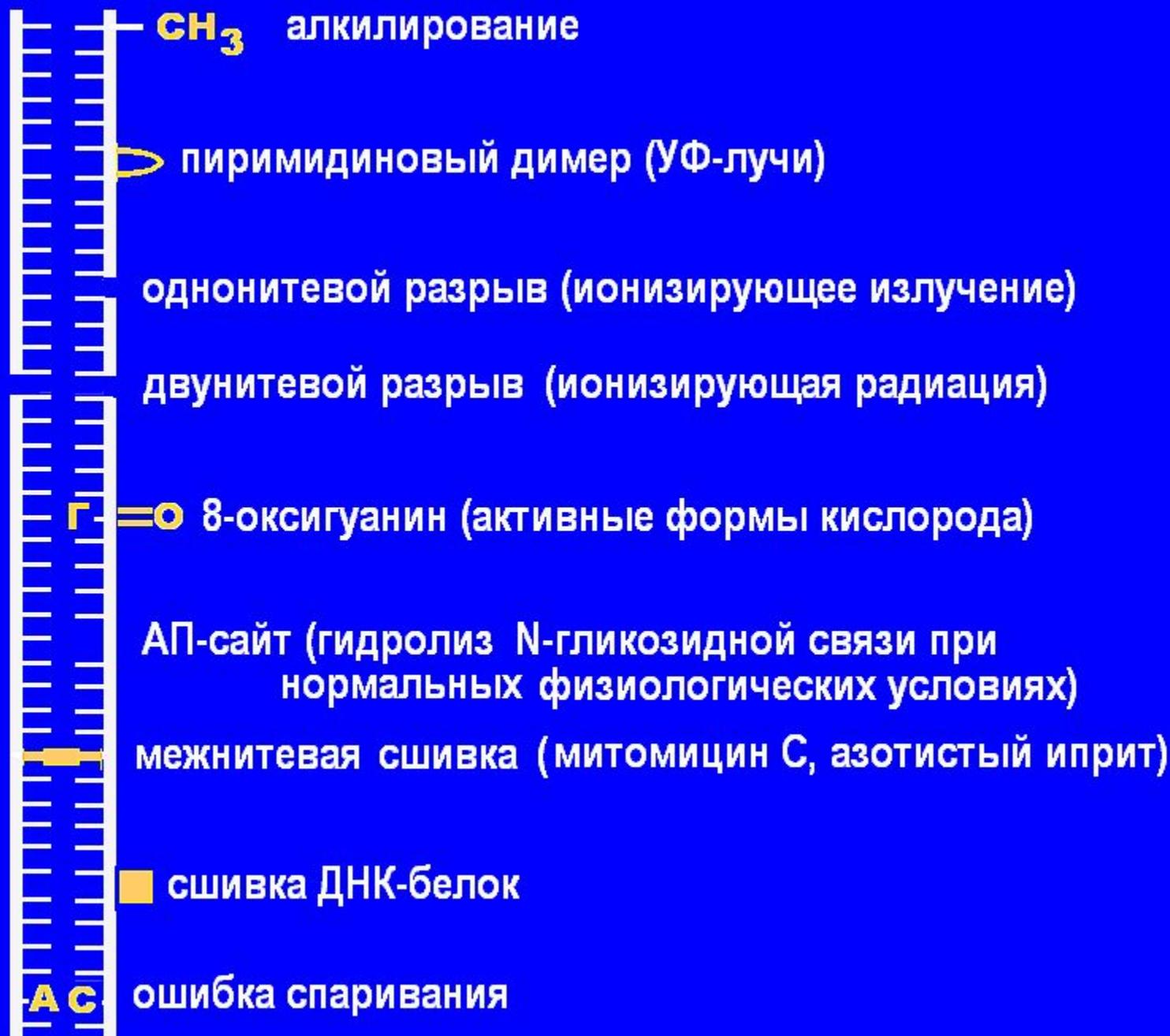
Восстановленная ДНК



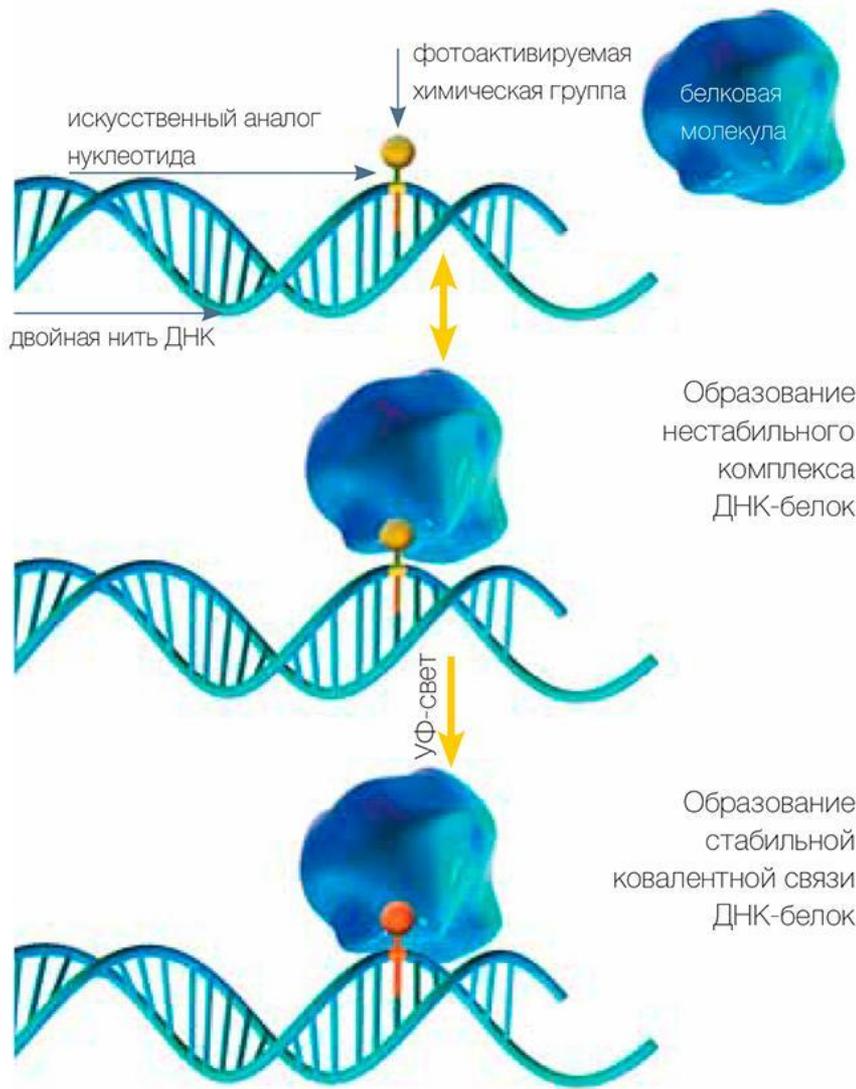
6. Образование межнитевых сшивок ДНК



- Ковалентные связи между основаниями двух разных нитей ДНК
- Количество межнитевых сшивок возрастает при облучении ультрафиолетом, а также увеличивается в течении жизни
- Соединения, вызывающие формирование сшивок: циклофосфамиды, псорален
- Блокируются обе цепочки двойной спирали, по этой причине нить не может быть реплицирована и репарирована по



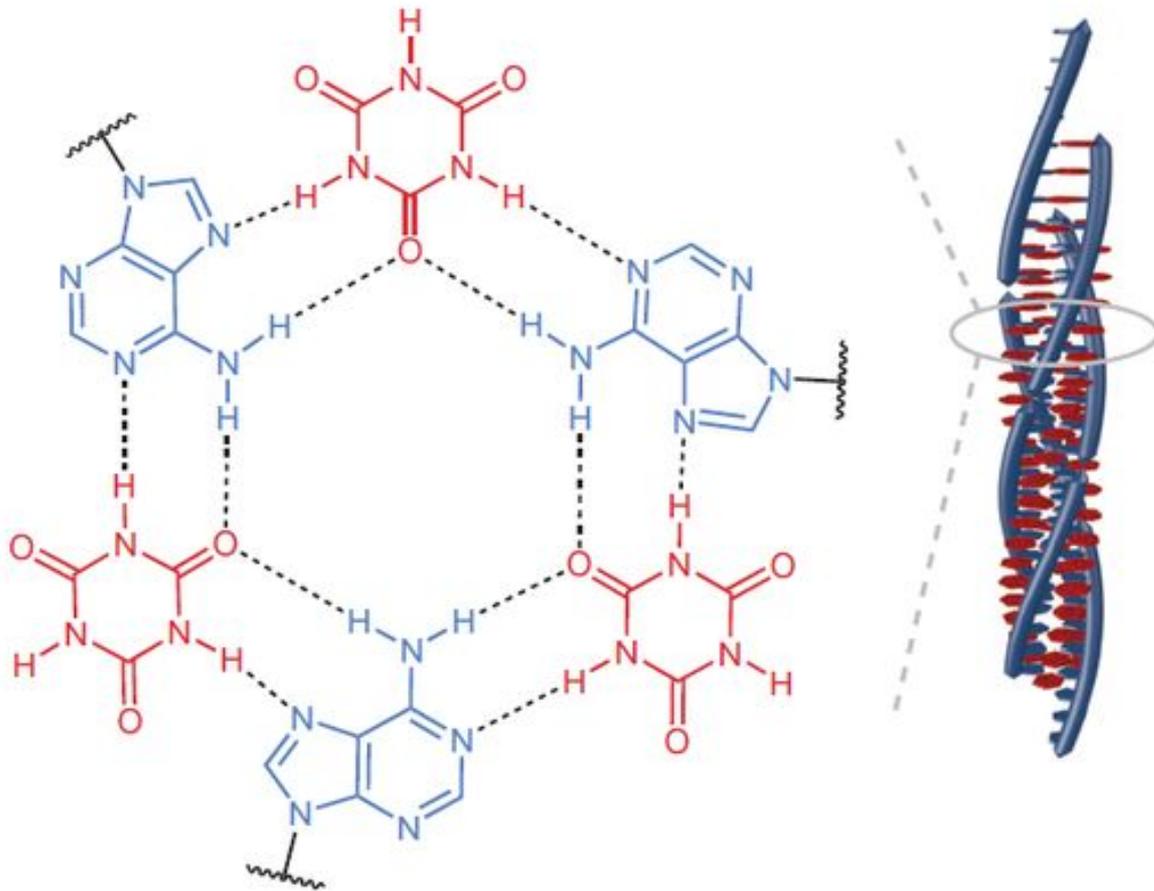
7. Образование ковалентных связей между основанием ДНК и белком



- Возникают при образовании топоизомеразных ковалентных связей с основаниями ДНК
- Образуются между цепью ДНК и каким-либо белком хромосомы

Образование тройной нити ДНК при взаимодействии с циануровой кислотой

Циануровая кислота – дезинфектант, используемый в бассейнах, по крайней мере в эксперименте, повреждает ДНК, образуя тройную нить



Повреждения ДНК, вызываемые табачным дымом

Наличие в дыме частиц (так называемых реактивных окислительных метаболитов), генерирующих окисление липидов с образованием свободных радикалов и повреждающих ДНК;

Повреждения, вызываемые полициклическими ароматическими углеводородами, N-нитрозаминами, гетероциклическими аминами, альдегидами, катехолами и др. соединениями;

Активация NFκB¹, приводящая к стимуляции многих клеточных процессов, в том числе – пролиферации, антиапоптозу и др.

¹ NF-κB – NFκB – универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла.

Репарация ДНК

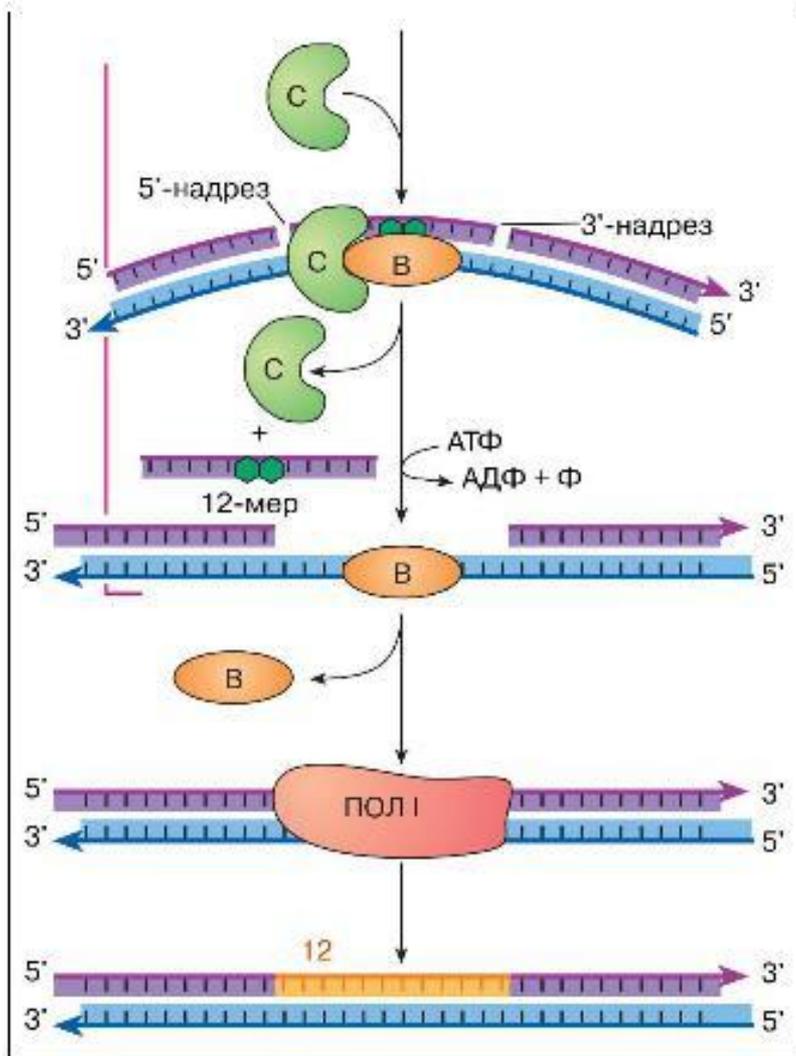
Основной принцип репарации

- Основан на двуспиральном строении ДНК.
- В большинстве случаев поврежденной оказывается только одна цепь ДНК, вторая же цепь сохраняется в нативном состоянии и служит матрицей, по которой осуществляется коррекция повреждения. Таким образом задача сводится к детекции повреждения и дальнейшей его коррекции либо напрямую, либо путем удаления поврежденного участка и застройкой по матрице неповрежденной цепи.
- Существует опасность повреждения обеих цепей дуплекса, для репарации в этом случае необходимы особые ферментные системы.

Типы репарационных систем

1. Прямая репарация ДНК.
2. Фотореактивация.
3. Эксцизионная репарация ДНК.
4. Пострепликативная репарация ДНК.
5. SOS-репарация.
6. Репарация, склонная к ошибкам.
7. Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair).
8. Репарация одно- и двунитевых разрывов ДНК.

Схема репарации с участием контрпараллельной нити



- Белок UvrC присоединяется к комплексу UvrB – ДНК; белок UvrB делает 3'-надрез, а UvrC вносит 5'-надрез вблизи повреждения.
- UvrD хеликаза отсоединяет вырезанный олигомер.
- ДНК-полимераза I замещает UvrB белок и застраивает образовавшуюся брешь, комплементарно противоположной нити.
- ДНК лигаза соединяет свободные концы, оставленные полимеразой.

Распространенность типов репарации у про- и эукариот

У прокариотических организмов:

- Фотореактивация
- Эксцизионная репарация
- Пострепликативная репарация
- Репарация, склонная к ошибкам
- SOS-репарация

У эукариотических организмов:

- Эксцизионная репарация
- Пострепликативная репарация
- Репарация, склонная к ошибкам
- Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов
- Репарация одно- и двунитевых разрывов

Биологический смысл репарации

В репарации ДНК участвуют более 150 генов .

Репарация устраняет повреждения молекул ДНК, предотвращая образование наследственно закрепленных нарушений генетического материала – мутаций.

Приблизительно каждые 9 секунд ДНК повреждается в процессе жизнедеятельности. Каждое из повреждений быстро ликвидируется, если клетке, в которой оно произошло, не предназначено погибнуть.

Нарушение репарации ДНК является одной из причин возникновения ряда наследственных заболеваний и раковых опухолей.

Прямая репарация ДНК

Ферменты/белки	Удаляемые повреждения
Каталаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза (СОД), глутатион	Устранение радикалов в клетке, способных вызывать повреждения ДНК
Метилтрансферазы, отсоединяющие метильную группу от алкилированных оснований	Алкилированные азотистые основания
AlkB-белок	Отсоединение метильной группы от 1-метилгуанина и 3-метилцитозина

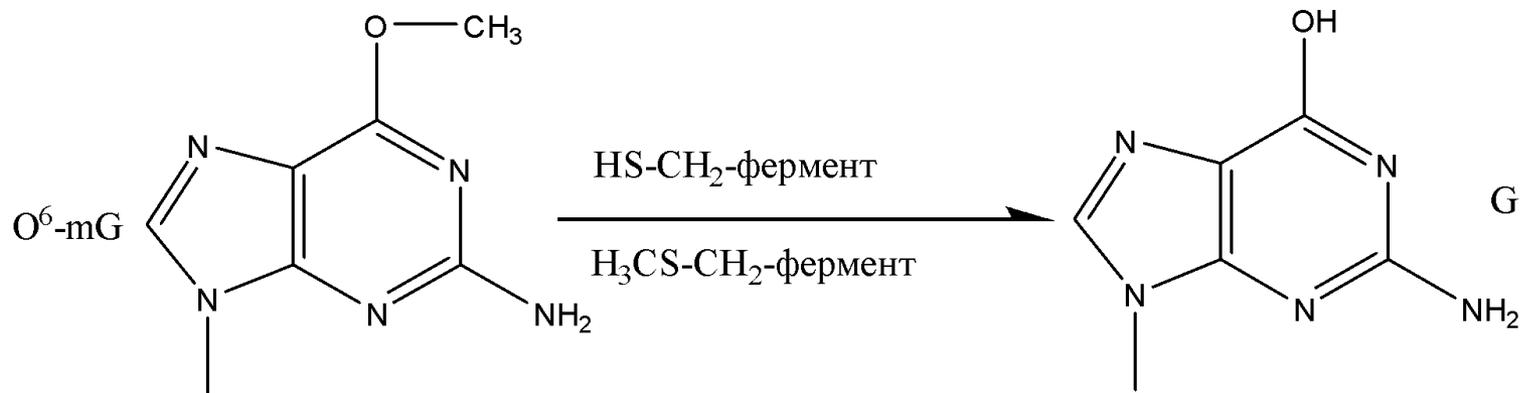
В минуту в клетке *E. coli* может синтезироваться порядка 100 молекул метилтрансфераз.

Примерами метилтрансфераз могут быть:

O⁶-метил-гуанин-трансфераза (у бактерий),

O⁴-метил-тимин-ДНК-метилтрансфераза,

O⁶-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза (у человека) и др.



Фотореактивация

Фотореактивация открыта в 1948 И. Ф. Ковалевым (СССР), А. Келнером и Р. Дульбекко (США) в опытах с инфузориями, парамециями, коловратками, конидиями грибов, бактериями и бактериофагами.

Было продемонстрировано повышение выживаемости облученных летальными дозами УФ-света организмов после воздействия видимым светом.

Эффективность фотореактивации зависит от уровня рН, температуры и физиологического состояния клетки.

Восстановительный эффект при фотореактивации связан с действием фермента — фотолиазы (дезоксирибопиримидинфотолиазы), представляющей собой полипептид, ассоциированный с небольшой молекулой РНК (10-15 нуклеотидов).

В дальнейшем фотореактивация была обнаружена в клетках некоторых рыб, птиц, амфибии, насекомых, высших растений и водорослей. В 1969 году было доказано, что способностью к фотореактивации обладают сумчатые животные. Исследования последних лет указывают на наличие фотореактивирующего фермента и в клетках кожи человека.

Сегодня считается, что фотолиаза имеется у всех организмов, за исключением бактерий **Micrococcus radiodurans**.

За 1 минуту **фотолиаза** может расщепить 2,4 пиримидиновых димера. У *E. coli* система фотореактивации удаляет до 90% пиримидиновых димеров.

Механизм фотореактивации был раскрыт в начале 60-х годов после выделения и очистки фермента К. Рупертом у бактерий *E. coli*.

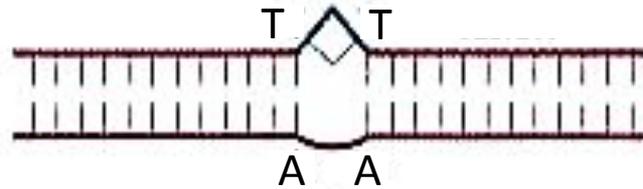
Фермент поглощает фотон света (синего света), после чего приобретает способность расщеплять циклобутановый мостик между пиримидиновыми нуклеотидами.

Фотореактивация

UV

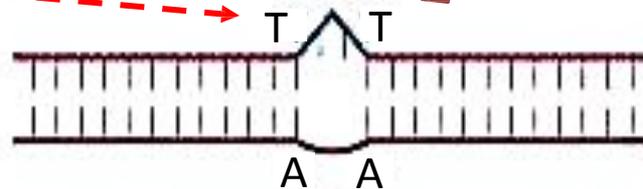


Тиминовый димер

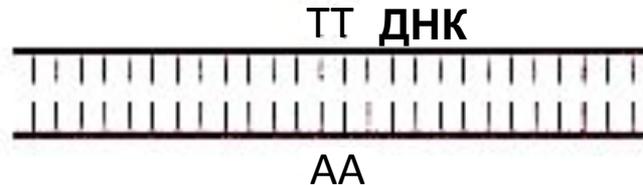


Видимый свет

Разрыв
циклобутанового
мостика



Восстановление
нативной структуры



Репарация AP -сайтов

Образовавшиеся в результате удаления пурина AP-сайты могут быть залечены ферментами инсертазами (от англ. insert - вставлять). Эти ферменты могут встраивать в брешь, присоединив к дезоксирибозе, такое же основание, какое было до поражения. В результате структура ДНК



Эксцизионная репарация нуклеотидов

Удаляет:

- химические аддукты;
- димеры пиримидинов.

Для эксцизионной репарации необходима интактная неповрежденная комплементарная нить ДНК.

Эксцизионную репарацию нуклеотидов, т. е. связанную с полным удалением поврежденных нуклеотидов из поврежденной цепи ДНК, называют также репарацией по типу выщепления-замещения или более образно «механизма режь — латай».

Эксцизионная репарация

В настоящее время известно два типа эксцизионной репарации:

1. **Эксцизия азотистых оснований** с помощью специальных ферментов – гликозилаз с последующим восстановлением нативной структуры ДНК;
2. **Эксцизия нуклеотидов** из цепи ДНК. После удаления поврежденных нуклеотидов из цепи ДНК происходит ее застройка помощью ДНК-полимеразы I.

Экцизионная репарация представляет собой многоэтапный процесс и включает:

- 1) «Узнавание» тиминового димера.
- 2) Инцизию – надрезание одной цепи ДНК вблизи димера.
- 3) Экцизию – удаление сегмента ДНК с поврежденными нуклеотидами (тиминовым димером).
- 4) Ресинтез ДНК.
- 5) Восстановление непрерывности репарируемой цепи за счет образования фосфодиэфирных связей.

Таким способом репарируются следующие повреждения ДНК, включение:

- урацила вместо тимина;
- гипоксантина;
- формамидопиримидина;
- 5,6 тимина гидрата;
- 8-окси-гуанина;
- 5-метил-цитозина;
- алкил-аденина;
- 3-метил-аденина;
- 7-метил-гуанина.

Эксцизия азотистых

оснований

Удаляет специфические повреждения в азотистых основаниях ДНК. Основной фермент – **гликозилаза**.

Имеется несколько типов гликозилаз.

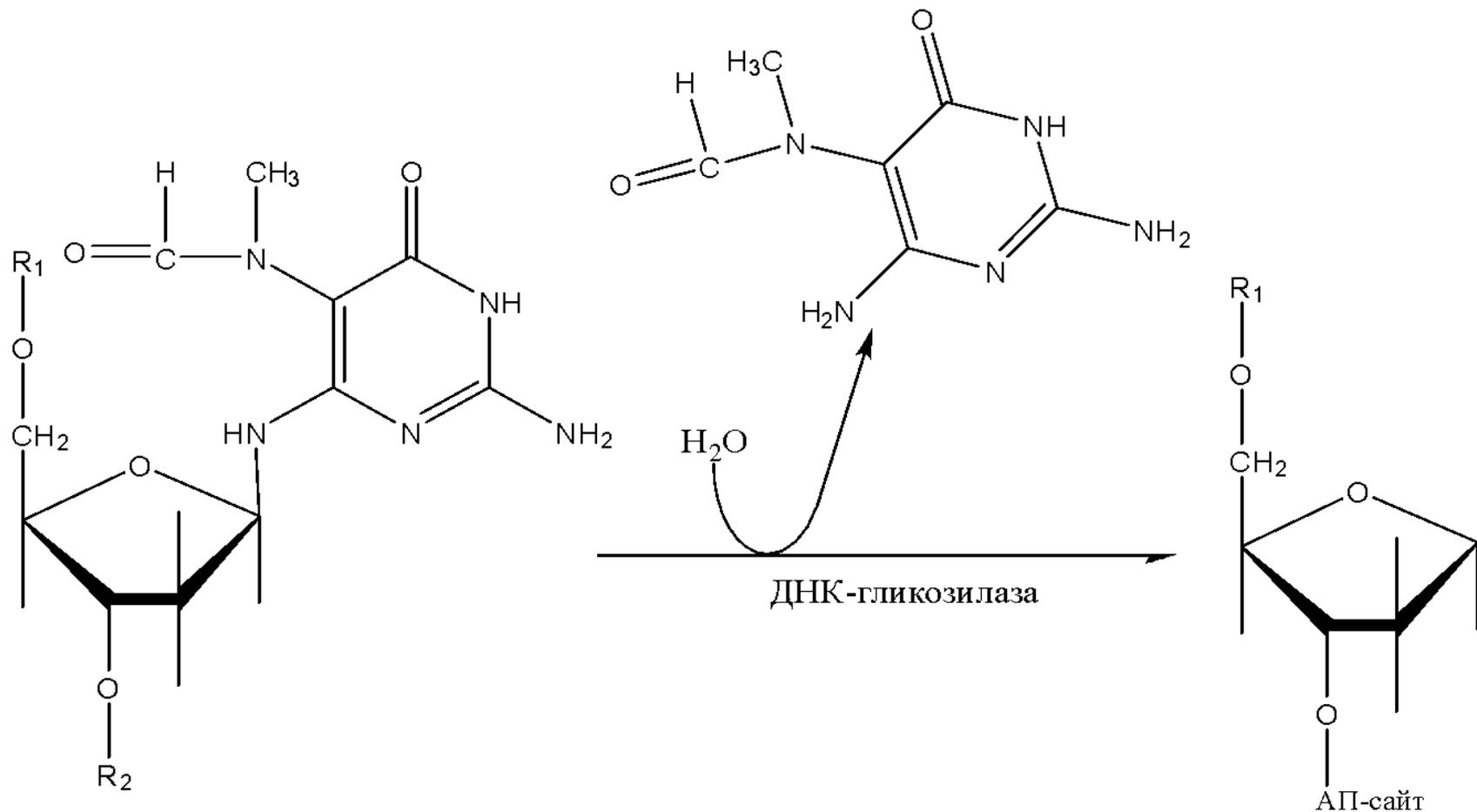
У человека ДНК-N-гликозилазы обладают высокой субстратной специфичностью.

У бактерий ДНК-N-гликозилазы такой субстратной специфичностью не обладают.

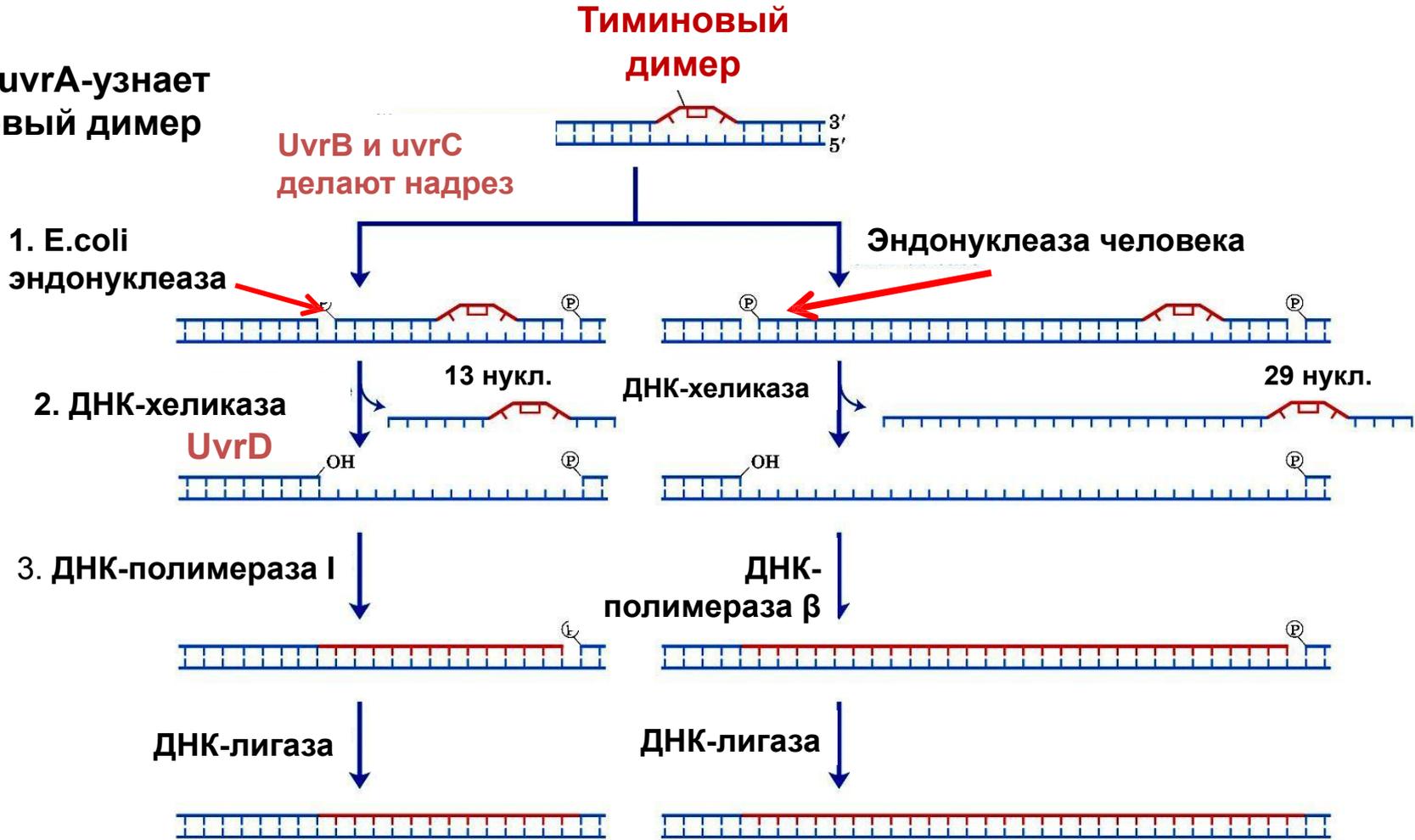
Основные этапы:

1. Удаление поврежденного азотистого основания соответствующей гликозилазой с образованием АП-сайта;
2. АП-эндонуклеаза делает надрез на 5'-конце АП-сайта для образования 3'-ОН конца;
3. Наращивание 3'-ОН конца с помощью ДНК-полимеразы;
4. Зашивание надреза ДНК-лигазой.

Пример действия ДНК-гликозилазы



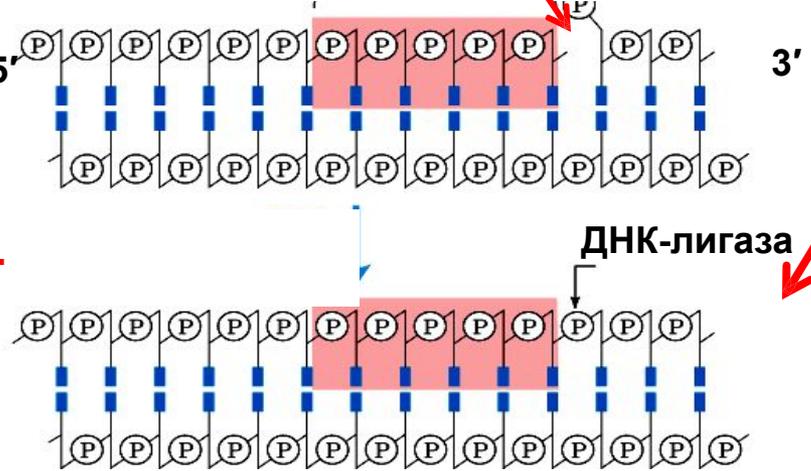
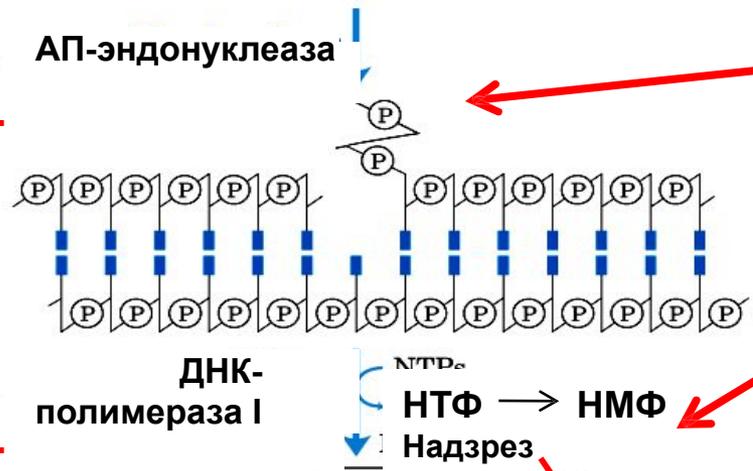
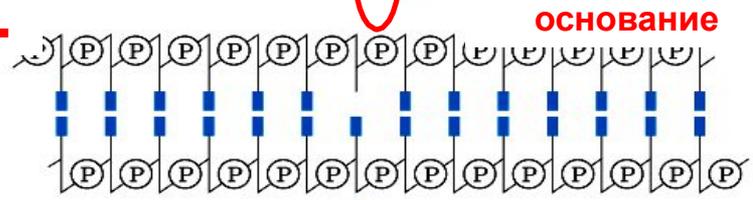
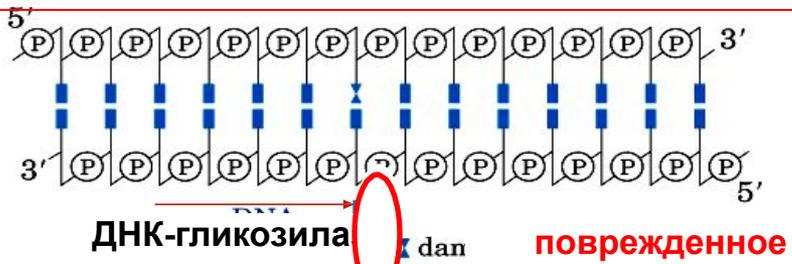
Белок *uvrA*-узнает тиминовый димер



Некоторые наследственные заболевания человека связаны с дефектом эксцизионной репарации ДНК:

Пигментная ксеродерма,
Синдром Кокэйна,
триходистрофия и др.

Заболевания связаны с неспособностью удалять тиминовые димеры из ДНК, один из симптомов – онкологическое заболевание кожи.



1. ДНК-гликозилаза узнает поврежденное азотистое основание и удаляет его с образованием АП-сайта. Сахарофосфатный остов сохраняется.
2. АП-эндонуклеаза разрезает (k фосфодиэфирную связь около АП-сайта, делая надрез в цепи ДНК.
3. ДНК-полимераза I инициирует синтез ДНК от 3'-конца этого надреза, заменяя участок поврежденной ДНК в направлении 5' → 3' неповрежденной ДНК.
4. Надрез, оставшийся после работы ДНК-полимеразы I, зашивается ДНК-лигазой.

Известно 3 типа пигментной ксеродермы: XPI, XPII, XPvar, общими симптомами которой служит повышенная чувствительность к солнечному свету, приводящая к развитию рака кожи.

Тип XPI – чувствительность к УФ-свету. Дефект эксцизионной репарации связан с отсутствием активности УФ-эндонуклеазы. Клетки XPI вообще не способны удалять тиминовые димеры.

В культуре клеток здоровых людей после облучения УФ-светом в дозе 10 Дж/м² через 20 ч из ДНК исчезает до 90% тиминовых димеров (со скоростью 40 000 димеров в час).

Тип XPII - чувствительность как к УФ-свету, так и к рентгеновскому излучению. Клетки XPII не способны репарировать ДНК, имеющую однонитевые разрывы. По-видимому, это связано с отсутствием в них фермента, аналогичного ДНК-полимеразе I *E. coli*.

Тип XPvar – выщепление димеров тимина идет нормально, а дефект связан с иным типом репарации – пострепликативной репарацией.

Репарация ошибок репликации.

Поскольку ошибки возникают на дочерней цепи, система репарации только на ней должна проводить замену некомплементарных оснований. С целью распознавания материнской и дочерней цепей ДНК система репарации использует различие в их структуре. В материнской цепи ДНК часть азотистых оснований аденина метилирована, в то время как в дочерней цепи сразу после репликации они еще не метилированы. И только через некоторое время после окончания репликации метилазы присоединяют метильные группы к аденинам в последовательностях ГАТЦ. Пока они остаются неметилированными, система репарации распознает дочернюю цепь и исправляет ошибки.

Репарация неспаренных оснований

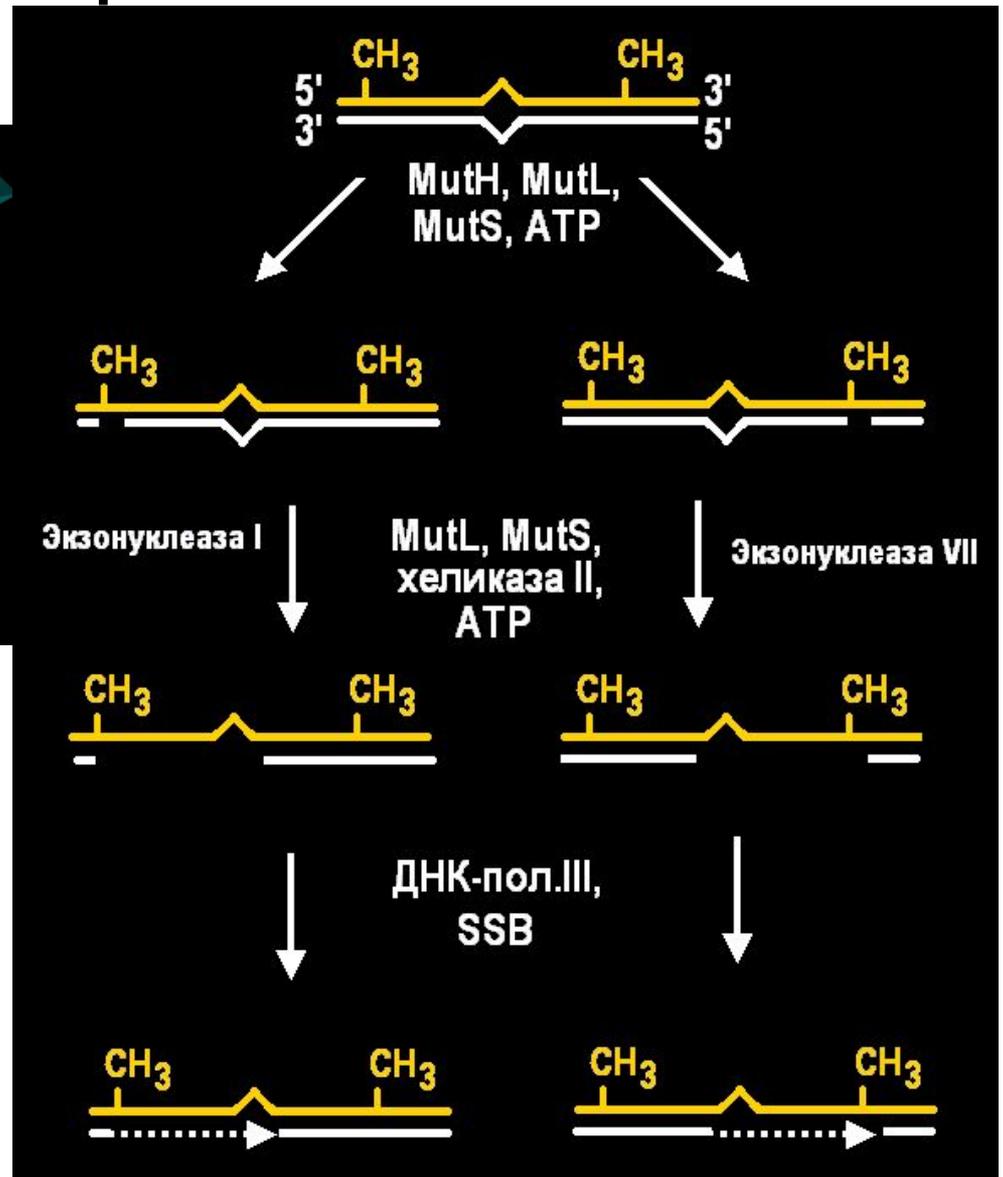
Перед репликацией ДНК находится в метилированной форме, вновь синтезированная цепь – неметилирована



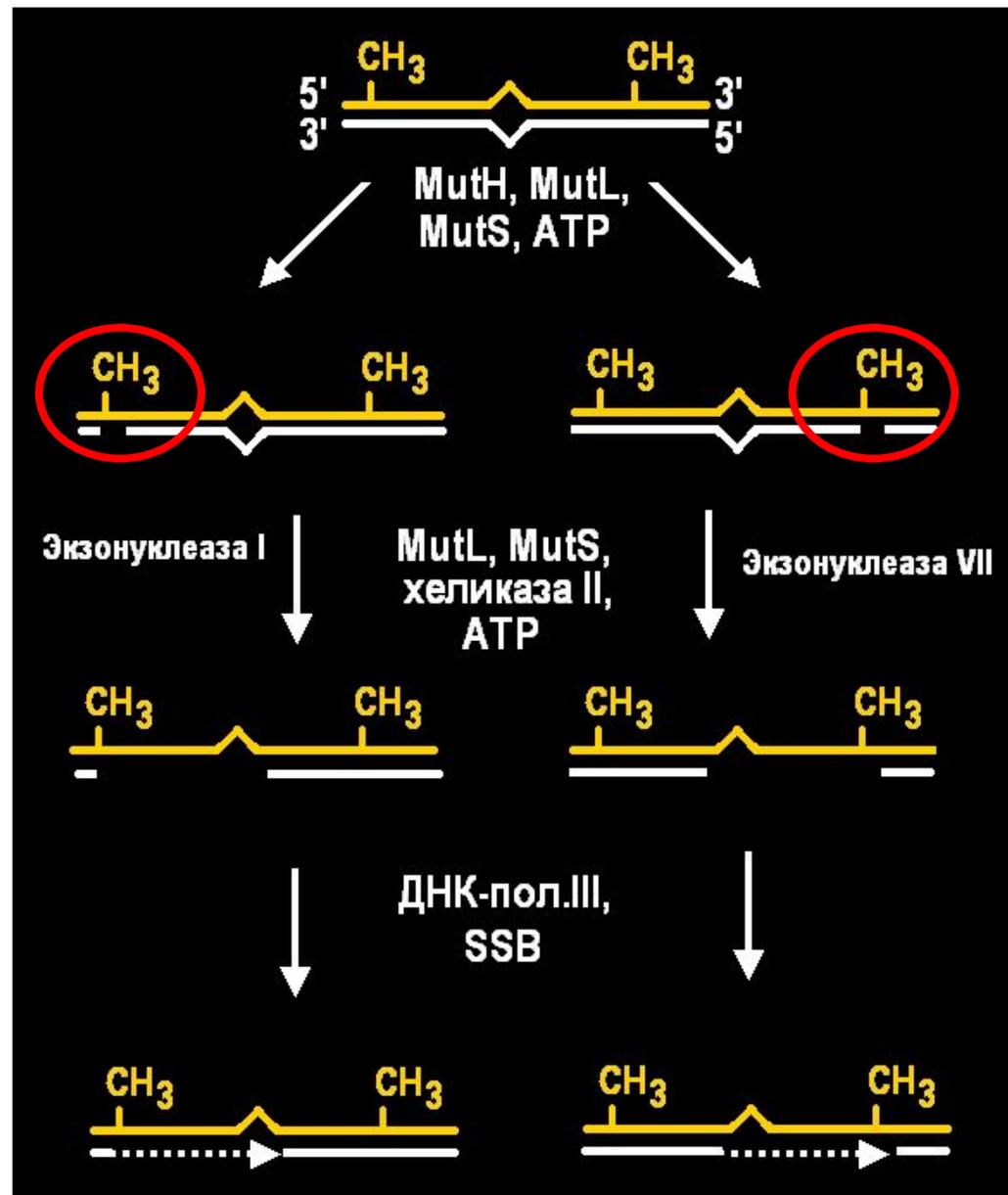
Упрощенная схема репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair – MMR), модель Холлидея 1964 г

Репарация неспаренных оснований

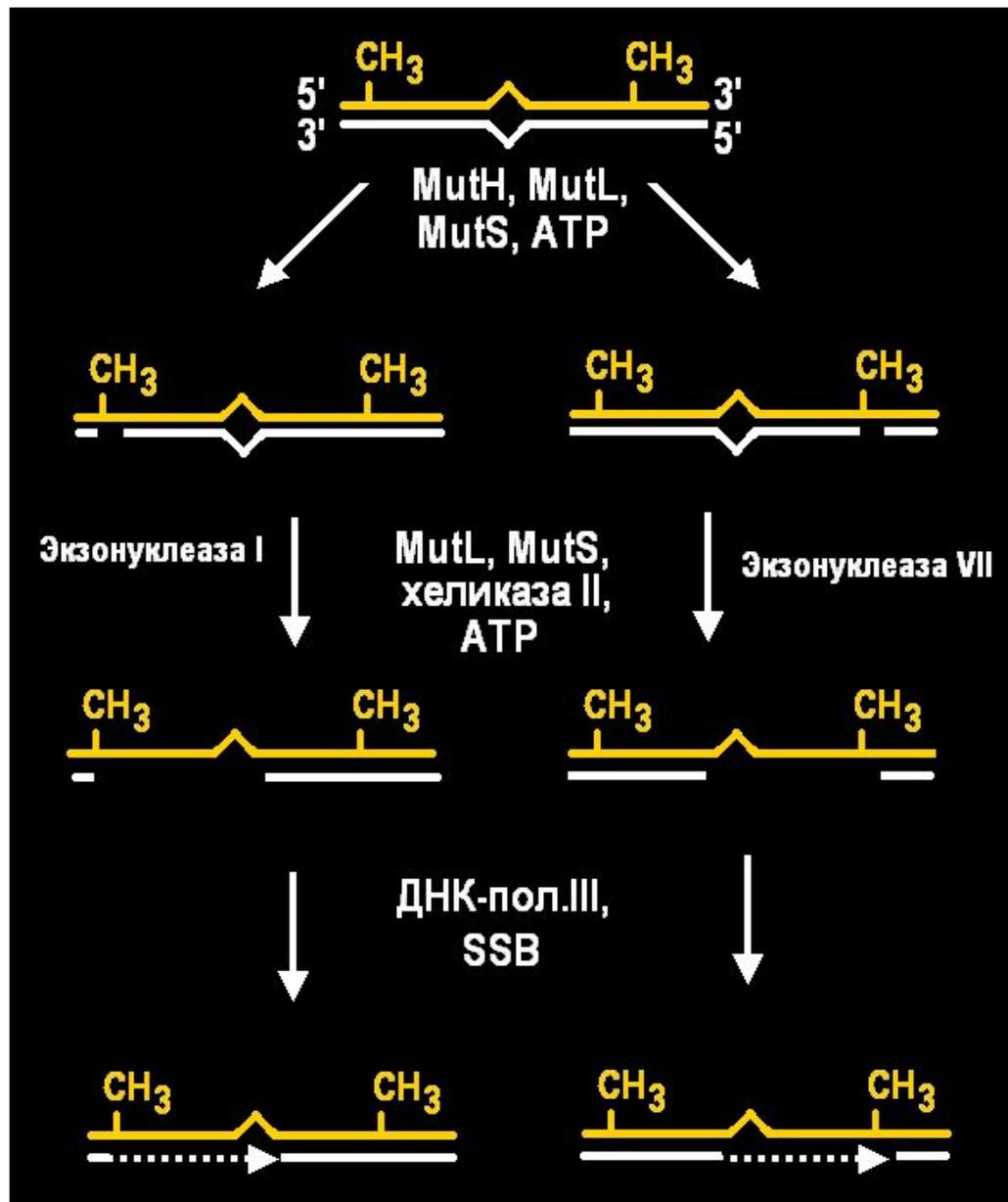
связывается белок MutS, с которым затем связываются белки MutL и MutH. Образуется репарационный комплекс с затратой 1 молекулы АТФ.



Белок MutH
разрезает
неметилированную
нить ДНК по сайту
GATC, который
может располагаться
по любую сторону от
неправильного
основания.

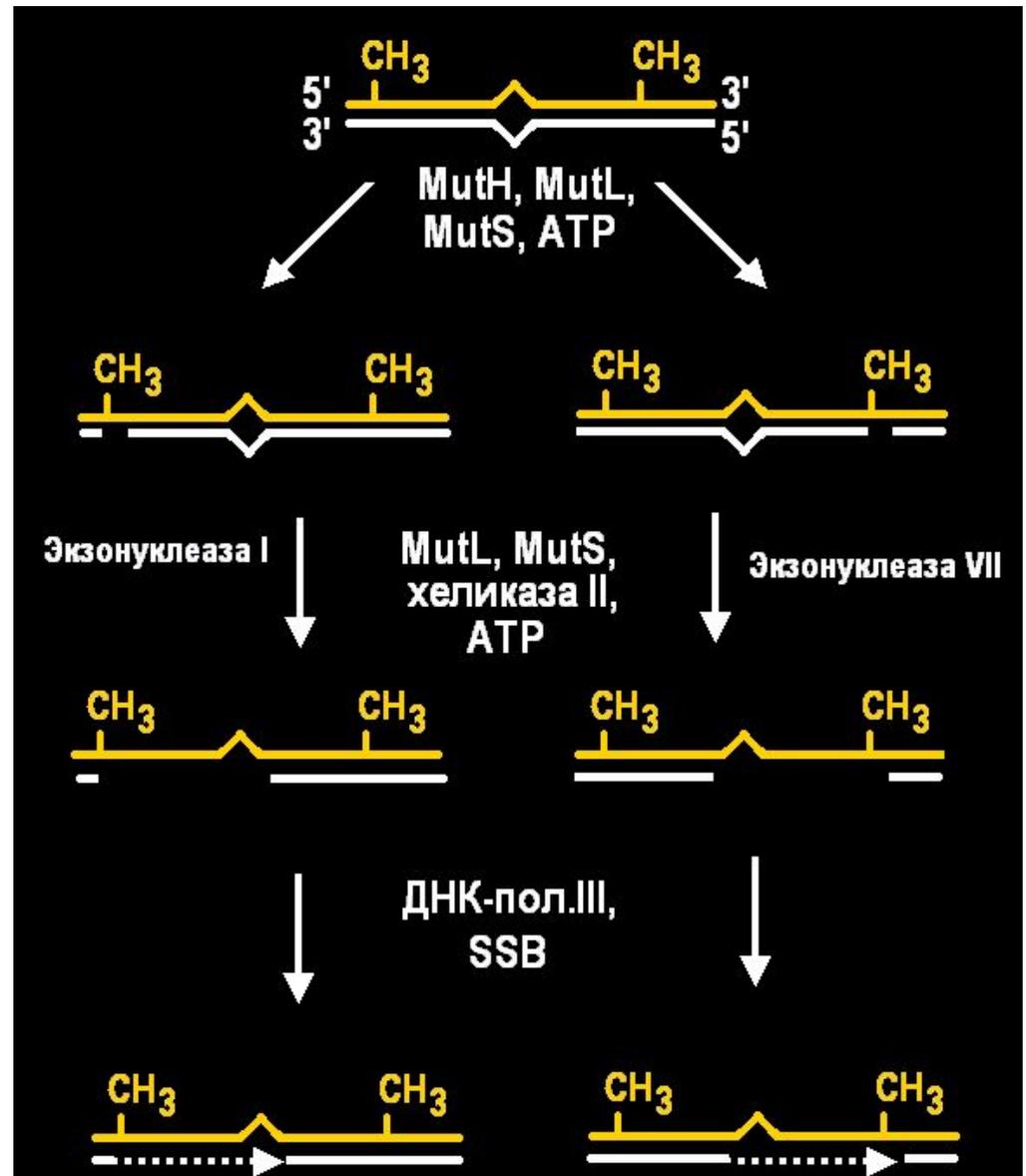


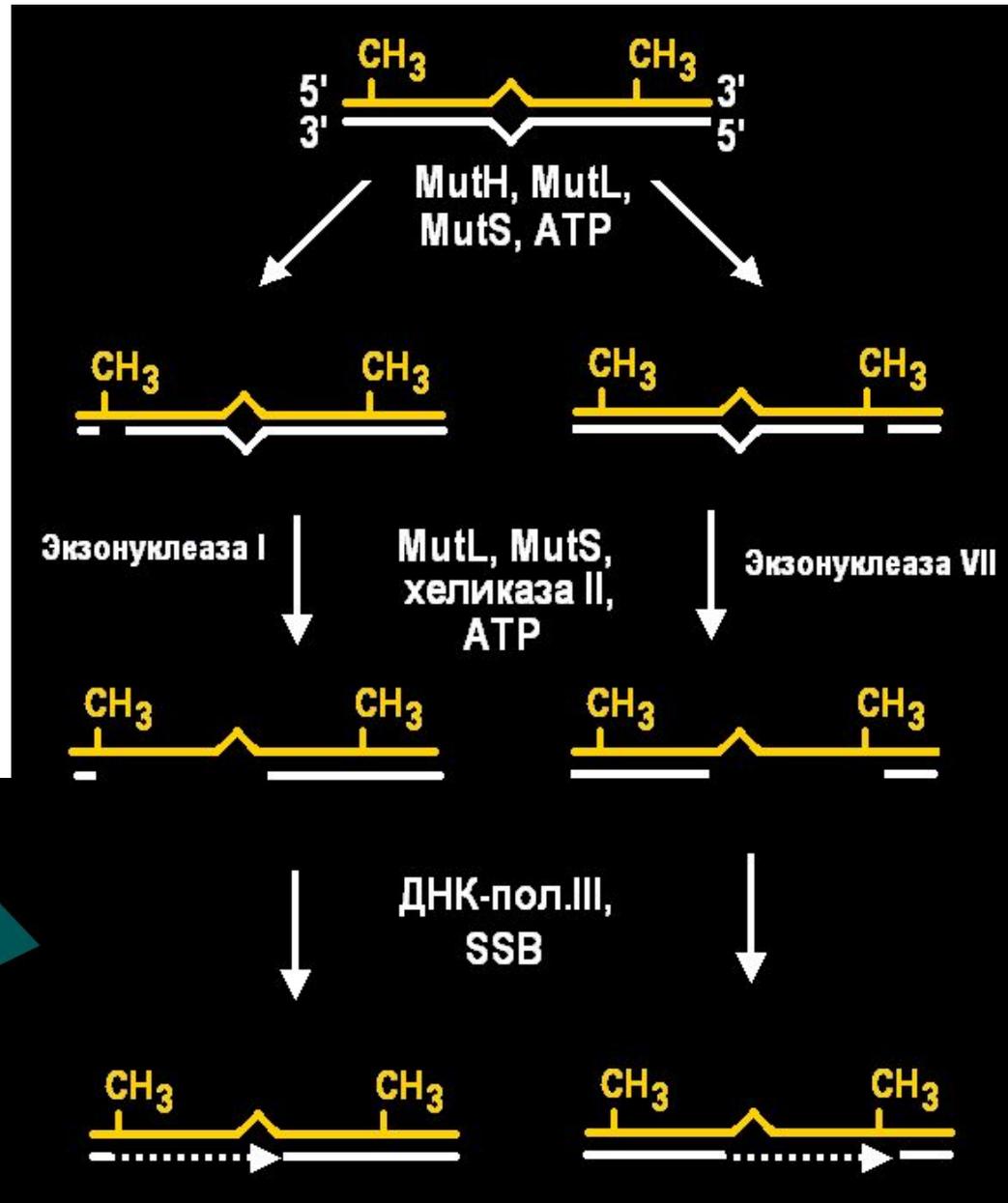
Затем ДНК-хеликаза II (MutU=UvrD) расплетает надрезанную нить ДНК между надрезом и неспаренным основанием (включая его) и вытесняет ее из гетеродуплекса.



Эксонуклеаза I
(если это 3'-конец)
или эксонуклеаза VII
(если это 5'-конец)
удаляет вытесненную
нить.

Этот процесс нуждается
в MutL и MutS.
Вырезаются фрагменты
до 1000 п.н.



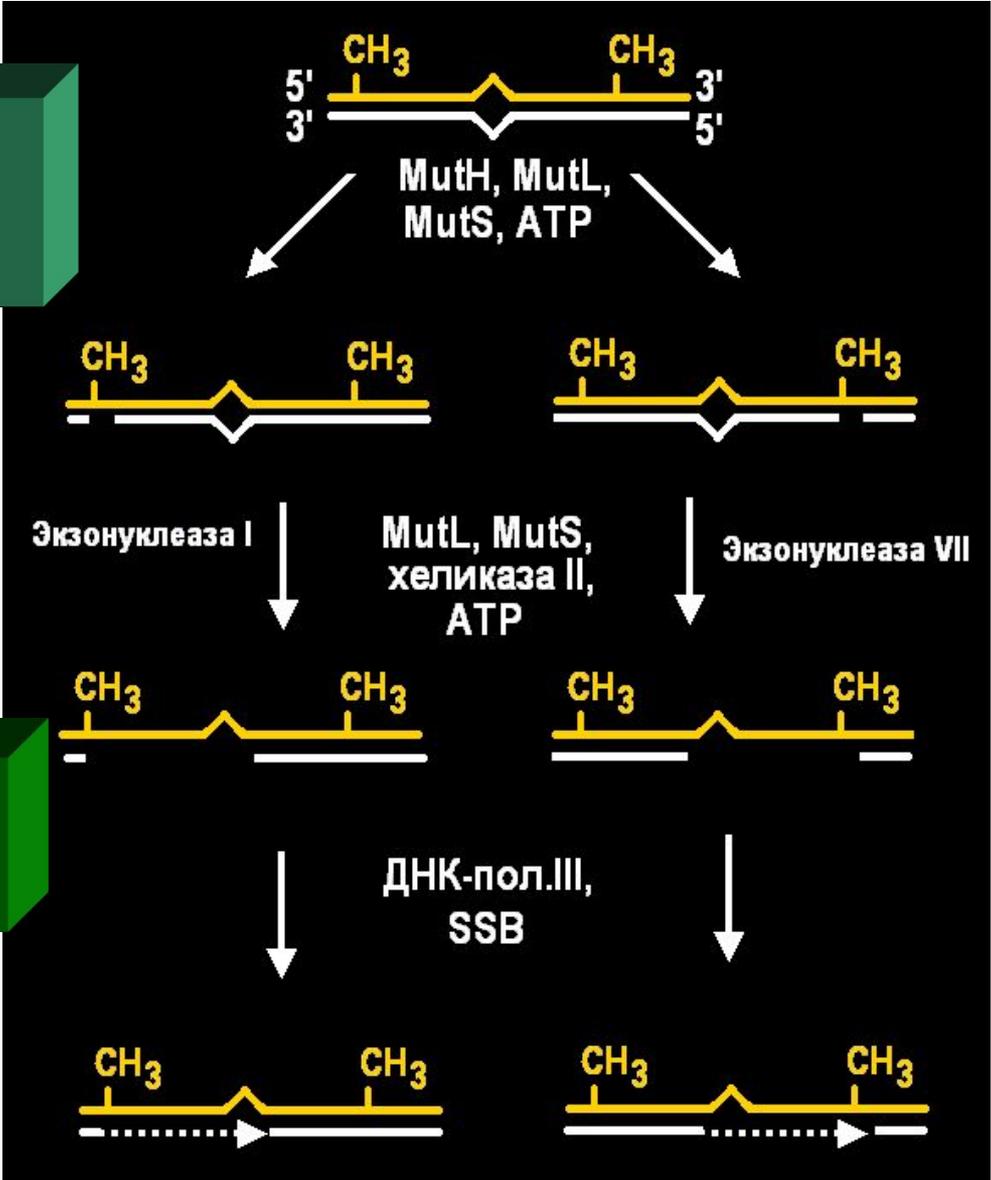


Затем образовавшаяся брешь застраивается ДНК-полимеразой III в присутствии SSB-белка. Наконец, ДНК-лигаза восстанавливает фосфодиэфирную

Экзонуклеаза I – 3'-5'-
активность
Экзонуклеаза VII – 5'-3'-
активность

Хеликаза II =
UvrD=MutU

dam, mutH, mutL, mutS,
uvrD - мутаторы



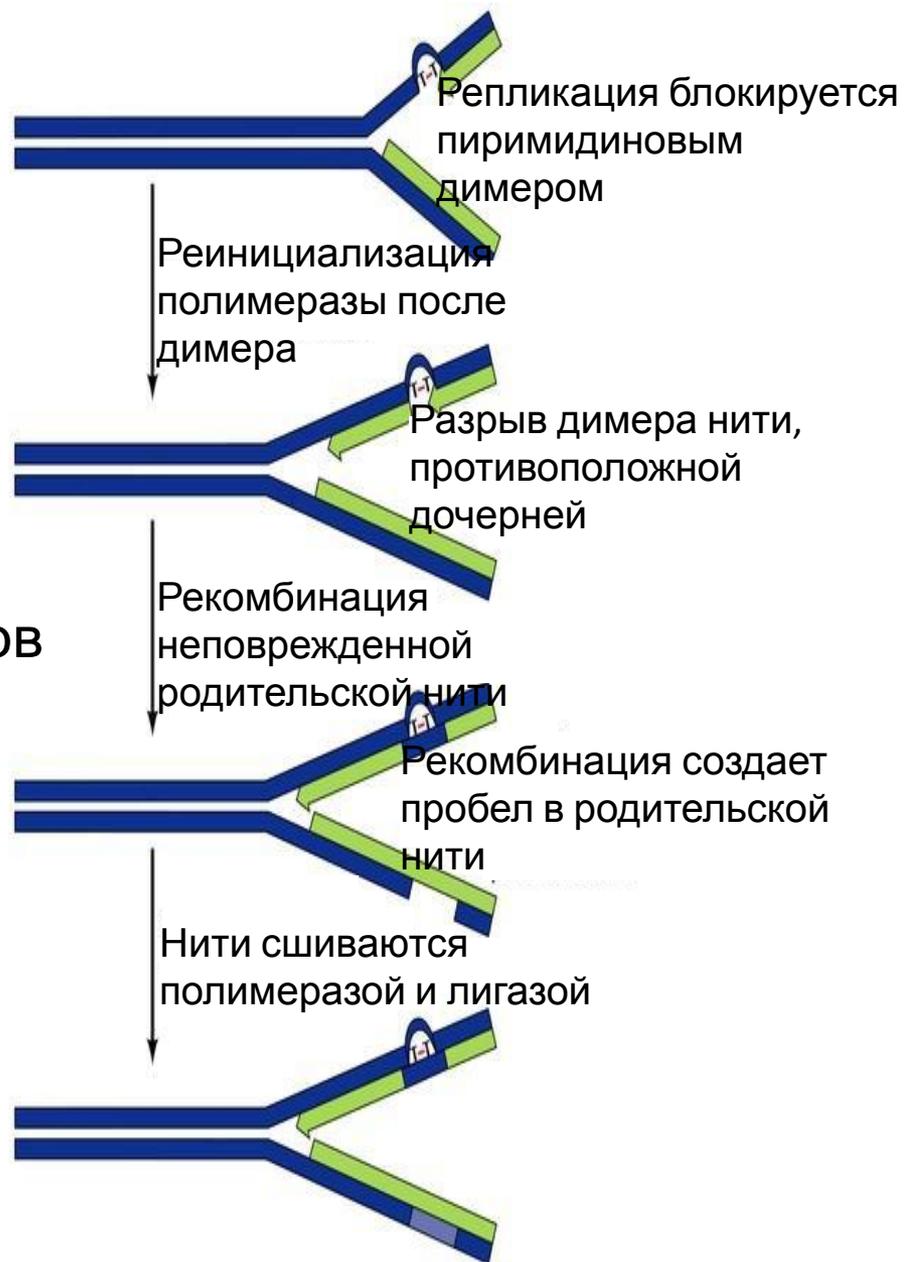
Пострепликативная репарация ДНК

Пострепликативная репарация происходит когда в ДНК возникает так много повреждений, что в ходе эксцизионной репарации клетка не успевает их полностью устранить, а также если повреждены гены, контролирующие синтез ферментов, участвующих в эксцизионной репарации.

В результате после репликации такой ДНК в дочерней цепи на месте повреждений, имеющихся в материнской нити, образуются «бреши».

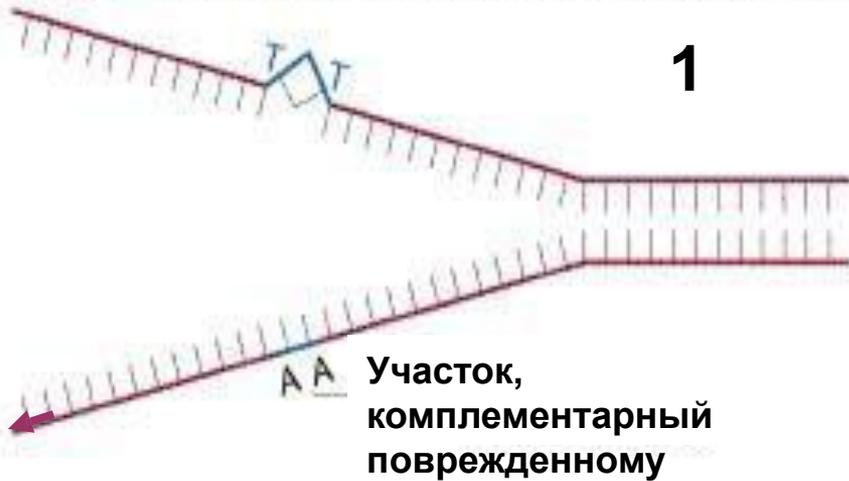
Пострепликативная репарация ДНК

- Пиримидиновый димер задерживает продвижение ДНК-полимеразы в ходе репликации. Она останавливается.
- Продолжение репликации происходит с участием фрагментов Оказаки.

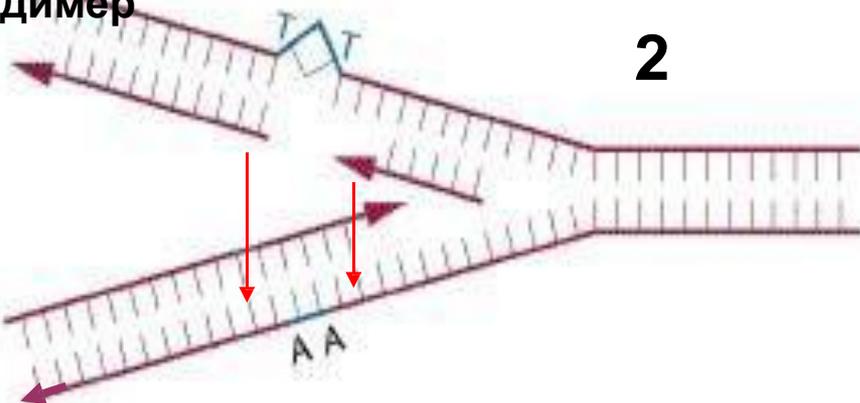


Пострепликативная репарация

Повреждение возникает в ДНК еще до начала репликации



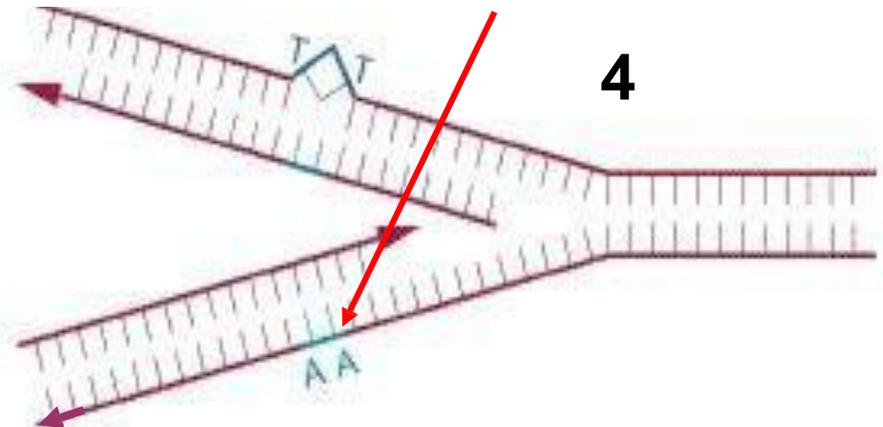
ДНК-полимераза обходит тиминный димер



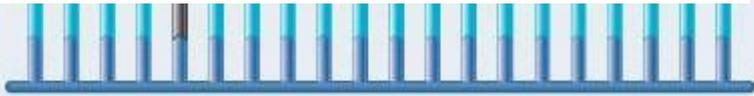
Неповрежденная цепь ДНК в отреплицированной молекуле рекомбинирует с поврежденной



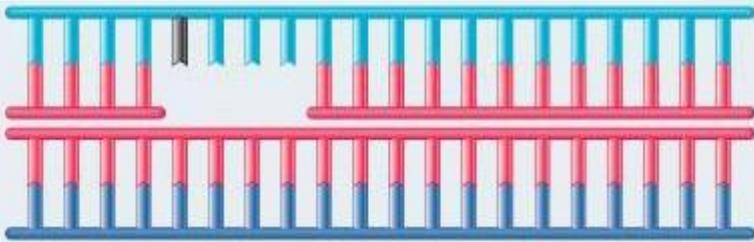
Новый пробел зашивается



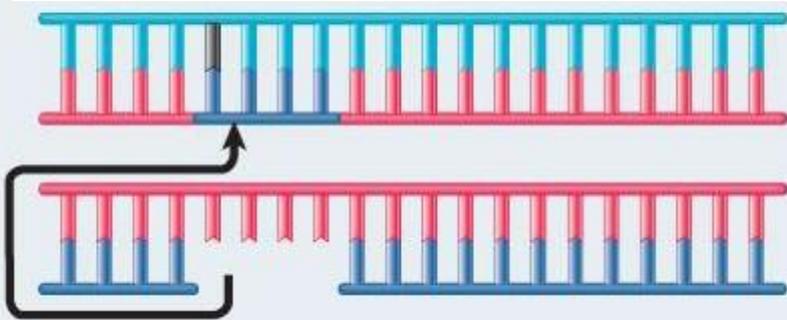
Основание в одной нити ДНК повреждено



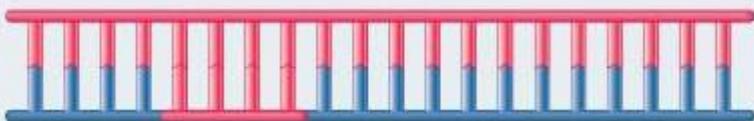
Происходит репликация молекулы ДНК



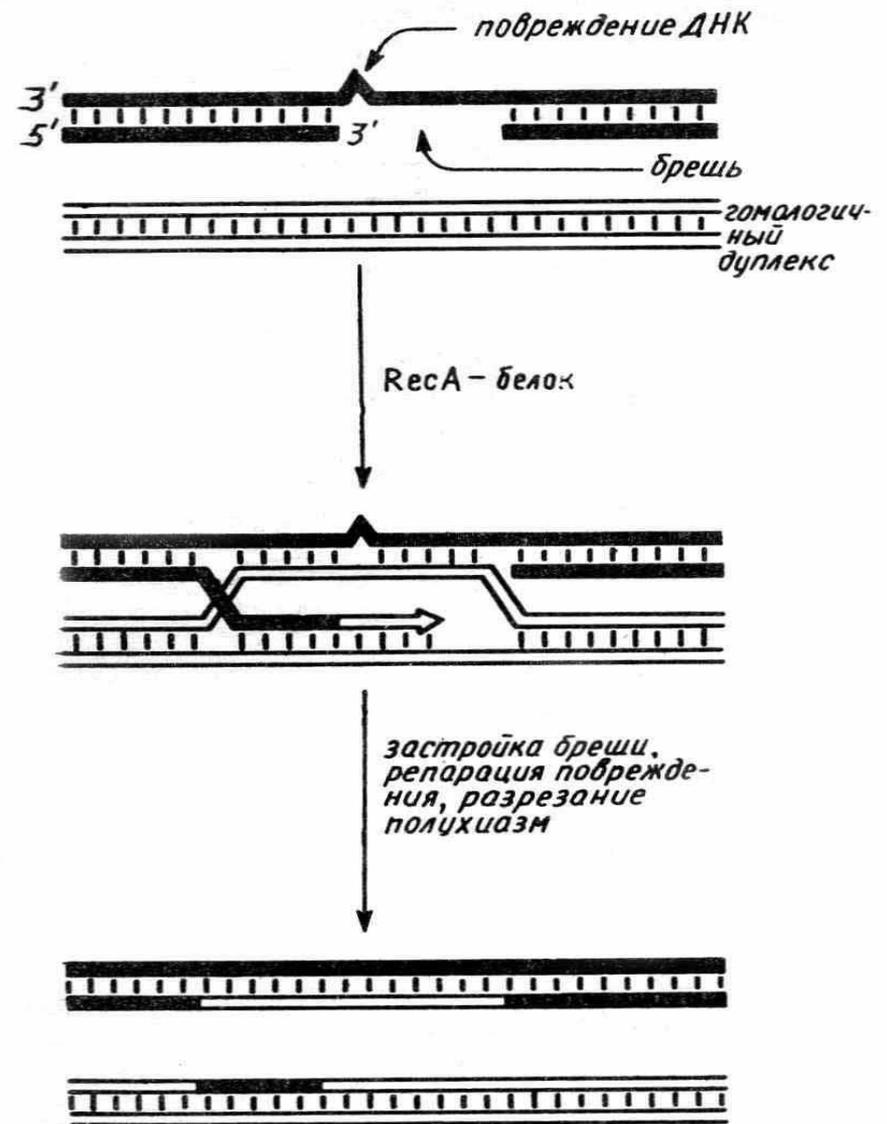
Пробел перемещается в другую молекулу ДНК с помощью рекомбинации



Пробел нормально репарируется



Механизм пострепликативной репарации



SOS-репарация

Существование этой системы впервые постулировал М. Радман в 1974 г. Он же дал название этому механизму, включив в него международный сигнал бедствия "SOS" («спасите наши души»).

И действительно, эта система включается тогда, когда **повреждений в ДНК становится настолько много, что угрожает жизни клетки.** В этом случае происходит индукция разных генов, задействованных в различных клеточных процессах, сопряженных с репарацией ДНК. Включение тех или иных генов, определяемых количеством повреждений в ДНК, приводит к разным по значимости клеточным ответам (начиная со стандартной **репарации поврежденных** нуклеотидов и кончая **подавлением** клеточного деления).

Наиболее изучена **SOS-репарация** у *E. coli*, главными участниками которой являются белки, кодируемые **генами Rec A и Lex A**.

Первый из них представляет собой полифункциональный **белок Rec A**, участвующий в рекомбинации ДНК.

Второй (**белок Lex A**) является **репрессором** транскрипции большой группы генов, предназначенных для **репарации ДНК**. При его ингибировании или разрушении **SOS-репарация активируется**.

Связывание **Rec A с Lex A** приводит к расщеплению последнего и соответственно к **активации транскрипции генов репарации**.

SOS-система репарации выявлена не только у бактерий, но и у животных, и человека.

Гены	Последствия активации гена
uvr A, B, C, D	Репарация повреждений вторичной структуры ДНК
Rec A	Пострепликативная репарация, индукции SOS-системы
lex A	Выключение SOS-системы
rec N, ruv	Репарация двунитевых разрывов
ssb	Обеспечение рекомбинационной репарации
umu C, D	Мутагенез, вызванный изменениями свойств ДНК- полимеразы
sul A	Подавление клеточного деления

Начало SOS- ответа определяется взаимодействием белка RecA с белком репрессором LexA. Ответ клетки на повреждающее воздействие начинается с активации протеазной активности белка RecA.

Активирующим сигналом может быть присутствие одноцепочечной области в сайте повреждения. Активируясь, RecA-протеаза разрезает белок-репрессор LexA. Белок LexA в неповрежденных клетках функционирует как репрессор многих оперонов, гены которых отвечают за различные репарационные функции.

Протеолитическое разрезание репрессора (белка LexA) индуцирует все эти опероны. В настоящее время идентифицировано около 40 генов, которые участвуют в SOS-ответе в результате активации их продуктов. Все эти гены являются индуцибельными.

Установлено, что белок LexA репрессирует гены-мишени, связываясь с последовательностью ДНК длиной около 20 пар оснований, названной SOS-блоком.

Одной из функций белка RecA является включение генов **umuD** и **umuC**, которые способны замедлять процесс синтеза ДНК при наличии повреждений ДНК. Эти белки могут присоединяться к **ДНК-полимеразе III**, снижая ее корректорские функции.

Измененный репликационный комплекс продолжает синтез дочерней цепи ДНК на поврежденной матрице, подставляя нуклеотиды случайным образом. В результате дочерние цепи ДНК накапливают ошибки репликации напротив поврежденных нуклеотидов.

Вот почему этот тип репарации ДНК называют «репарацией, склонной к ошибкам» (***mismatch repair***).

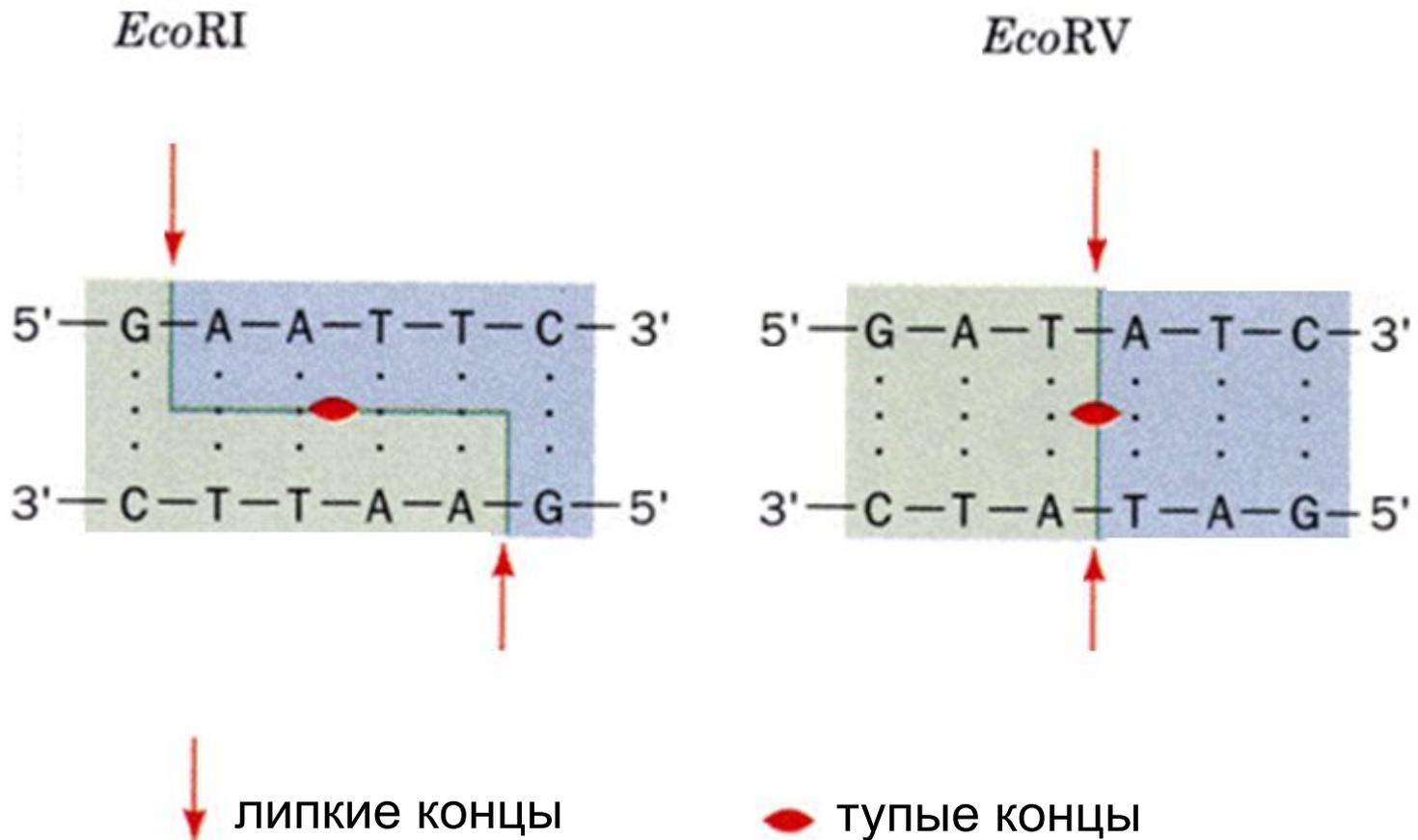
Система рестрикции-модификации

Система рестрикции-модификации — ферментативная система бактерий, разрушающая попавшую в клетку чужеродную ДНК. Основная её функция — защита клетки от чужеродного генетического материала, например, бактериофагов и плазмид. Для компонентов системы характерны два типа активности — метилтрансферазная (метилязная) и эндонуклеазная.

Системы рестрикции-модификации были открыты в результате изучения молекулярных механизмов явления, называемого «ограничение, контролируемое хозяином» (англ. *host-controlled restriction*) или «рестрикция». Это явление было открыто С. Лурия и др. в 1952 г.

Суть явления заключается в том, что бактериофаги, выделенные из клеток одного штамма бактерий, очень плохо размножаются в клетках другого. При инфицировании вирусными частицами, выделенными из второго штамма, клеток первого штамма опять наблюдается подавление размножения фага, в то время как во втором штамме они репродуцируются нормально. Таким образом, у бактерий наблюдается система подавления размножения бактериофагов.

В 1978 году В. Арбер, Д. Натанс и Х. Смит были удостоены Нобелевской премии «За обнаружение рестрикционных ферментов и их применение в молекулярной генетике.



Система рестрикции-модификации специфична по отношению к определённым последовательностям нуклеотидов в ДНК, называемых **сайтах рестрикции**.

Эффективность действия ферментов рестрикции в отношении внесённой в клетку чужеродной ДНК зависит от того, метилированы ли нуклеотиды в сайтах рестрикции на этой ДНК. Если они метилированы, то эндонуклеазы клетки-хозяина не могут разрезать эту ДНК, если не метилированы – то эндонуклеазы вносят в ДНК двуцепочечный разрыв, при этом биологическая роль молекулы ДНК нарушается.

Подобная специфичность системы рестрикции-модификации позволяет бактериям проводить селективное расщепление чужеродной ДНК, не затрагивая собственную.

Метилтрансферазы систем рестрикции-модификации добавляют метильные группы к азотистым основаниям нуклеотидных остатков ДНК. Метилирование может проходить по N5 и N6 позициям в **аденине**, N4 и C5 — в **цитозине**. Единственный донор метильных групп для ДНК-метилтрансфераз — **S-аденозил-L-метионин**

