

Когда нужно починить разорванную ДНК, клетка продавливает ядерную мембрану вглубь ядра, чтобы приблизить нужные белки к месту повреждения.

(Иллюстрация: LaCasadeGoethe / Pixabay.com) [Открыть в полном размере < >](#)

В ДНК постоянно случаются какие-то дефекты, но, к счастью, у клеток есть целый арсенал средств для ремонта (репарации) ДНК. Правда, когда мы смотрим на схемы, которые описывают, как эти системы репарации работают, то обычно видим на них рой белков, которые сели на ДНК рядом с повреждением и что-то с ним делают. Но ведь ДНК - это огромнейшие молекулы, которые к тому же постоянно связаны с какими-то белками: одни белки считывают генетическую информацию, другие регулируют их работу и т. д. Неужели ремонтные белки просто носятся по клеточному ядру в расчёте наткнуться на участок, где требуется репарация?

На самом деле, работа репарирующих систем достаточно чётко организована, хотя и не всегда понятно, как именно. Например, в случае двуцепочечных разрывов - а это одни из самых опасных дефектов, потому что полностью разорванная ДНК может перемонтироваться в клетке абсолютно неправильно, и информация на ней будет считываться тоже неправильно - так вот, в случае таких разрывов повреждённые фрагменты подтягиваются к ядерной мембране. Ядерная мембрана - не просто оболочка, отграничивающая генетический материал от цитоплазмы. К мембране крепятся хромосомы, в ней сидит много разных белков, которые помогают организовать в пространстве нити ДНК и работающие с ними ферменты, наконец, в мембране есть поры, через которые ядро общается с цитоплазмой. Эти поры обслуживают целые белковые комплексы, от которых зависит, какие молекулы пройдут через них, а какие нет. Ядерная мембрана поддерживается нуклеоскелетными белками, которые образуют длинные нити, сообщающиеся с такими же цитоскелетными нитями в клеточной цитоплазме.

Известно, что белки ядерной мембраны помогают чинить двуцепочечные разрывы, хотя подробностей тут пока мало. Повреждённый участок ДНК с помощью нуклеоскелетных и транспортных белков приближается к «ремонтной мастерской» на внутренней стороне ядерной мембраны, где дефект правильным образом заделывают. Однако такое путешествие ДНК к мембране наблюдается в клетках дрожжей, насекомых и ещё некоторых организмов. У млекопитающих ДНК малоподвижна. То есть отдельные участки хромосом могут менять положение в пространстве, но двойные разрывы никто не тащит через пол-ядра, чтобы их заделать. Однако и в клетках млекопитающих белки ядерной мембраны всё равно важны для ремонта ДНК.

Сотрудники Университета Торонто вместе с коллегами из научных центров Испании и Сингапура пишут в *Nature Structural & Molecular Biology*, что встреча белков ядерной мембраны и дефектной ДНК происходит в звериных клетках благодаря впячиванию мембраны внутрь ядра. Это легко представить, если взять воздушный шар и надавить на него пальцем. Длинный тонкий мембранный «палец» тянется в ядро, и вместе с ним к повреждённой ДНК приходят и нужные белки. Мембрану продавливают со стороны цитоплазмы трубка из белка тубулина (одного из главных цитоскелетных белков). Когда в ядерной ДНК случаются повреждения, специальный фермент передаёт сигнал из ядра наружу. Дальше уже другие ферменты ставят на тубулин особые метки, на эти метки приходят белки кинезины, которые начинают механически проталкивать тубулиновую трубку в ядро, создавая мембранное впячивание.

Клеточное ядро с мембраной, окрашенной зелёным красителем. Впячивание-«палец» протянулось к разорванной ДНК (место дефекта окрашено красным). (Иллюстрация: Mitra Shokrollahi et al., *Nature Structural & Molecular Biology*, 2024)

Такой механизм починки двуцепочечных разрывов используют как нормальное, здоровые клетки, так и злокачественные. Их ДНК вообще подвержена дефектам, и если в ней случится много разрывов, злокачественные клетки погибнут. (Некоторые противораковые лекарства именно так и действуют, провоцируя в опухолевых клетках двуцепочечные разрывы.) Раковые клетки должны использовать ремонтные мембранные «пальцы» даже чаще, чем клетки здоровые. Исследователи показали на примере нескольких видов рака, что это действительно так. Более того, если раковым клеткам каким-то образом помешать делать мембранные впячивания, рост опухоли ощутимо замедлится. Возможно, полученные результаты лягут в основу какого-нибудь нового противоракового лекарства.

Автор: Кирилл Стасевич

Статьи по теме:

#молекулярная биология #клеточная биология #ДНК #мутации

В нервных клетках специальные белки приманивают ДНК-ремонтирующие машины к особо активным генам.

У всех живых организмов ДНК требует постоянного ремонта, и для этой цели в клетках есть несколько главных ремонтных систем, помогающих поддерживать геном в целостности

и сохранности.

Ферменты, исправляющие генетические повреждения, активнее всего работают перед рассветом или перед закатом.

Увеличение продолжительности жизни у некоторых животных связано с эволюцией ДНК-репарирующих систем.

Если родители съедают слишком много фолата, у их детей появляется слишком много мутаций.

Нарушения в суточных ритмах мешают системам ремонта ДНК отслеживать повреждения в ней.