



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ  
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ  
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА КАФЕДРАСЫ

ДӘРІС 13

ДНҚ РЕПАРАЦИЯСЫ

Лектор: PhD, қауымдастырылған  
профессор Тайпақова С.М.

# Дәріс жоспары:

- ДНК репарациясы
- ДНК репарация жолдары
- Тура репарация
- Эксцизиялық репарация
- Жұптаспаған негіздердің репарациясы (мисмэтч)

# ДНҚ репарациясы

## Репарация механизмдерінің классификациясы

Тірі ағзаларда ДНҚ-да болатын зақымдануды қалпына келтіруге мүмкіндік беретін процесс **репарация** деп аталады.

Барлық репарация механизмдері ДНҚ-ның қос тізбекті молекула екендігіне негізделген, яғни жасушада кем дегенде 2 көшірме генетикалық ақпарат бар.

Егер екі тізбектің біреуінің нуклеотидтер тізбегі бұзылса немесе өзгерсе, екінші комплементарлы сақталған тізбектен ақпаратты қалпына келтіруге болады; егер үзіліс ДНҚ-ның екі тізбегінде де орын алса, жөндеуге арналған ақпарат гомологтық хромосомадан алынады.

Эукариотты да, прокариоттық да организмдерде жүздеген түрлі белоктарды қамтитын көптеген репарациялық жүйелер бар.

# ДНК репарация жолдары

1. Тура репарация
2. Эксицизиялық репарация
  - a. Негіздердің эксцизиялық репарациясы (BER)
  - b. Нуклеотидтердің эксцизиялық репарациясы (NER)
  - c. Нуклеотидтердің инцизиялық репарациясы(NIR)
3. Мисмэтч репарациясы
  - репликация қателіктері
4. Рекомбинациялық репарация
  - көптік жолдар
  - екі тізбектік үзілу және тізбек аралық тігілістер
5. Толеранттылық механизмдері
  - Зақымдануды айналып өту
  - рекомбинация

# ДНК репарациясы ақауларымен байланысты адам синдромдары

Syndrome	Affected maintenance mechanism	Main type of genome instability	Major cancer predisposition
Xeroderma pigmentosum	NER ( $\pm$ TCR)	Point mutations	UV-induced skin cancer
Cockayne syndrome	TCR	Point mutations	None*
Trichothiodystrophy	NER / TCR	Point mutations	None*
Ataxia telangiectasia (AT)	DSB response/repair	Chromosome aberrations	Lymphomas
AT-like disorder	DSB response/repair	Chromosome aberrations	Lymphomas
Nijmegen breakage syndrome	DSB response/repair	Chromosome aberrations	Lymphomas
BRCA 1/BRCA2	HR	Chromosome aberrations	Breast (ovarian) cancer
Werner syndrome	HR?/TLS?	Chromosome aberrations	Various cancers
Bloom syndrome	HR?	Chromosome aberrations (SCE $\uparrow$ )	Leukaemia, lymphoma, others
Rothmund–Thomson syndrome	HR?	Chromosome aberrations	Osteosarcoma
Ligase IV deficiency $\uparrow$	EJ	Recombination fidelity	Leukaemia(?)
HNPCC	MMR	Point mutations	Colorectal cancer
Xeroderma pigmentosum variant	TLS $\ddagger$	Point mutations	UV-induced skin cancer

\*Defect in transcription-coupled repair triggers apoptosis, which may protect against UV-induced cancer.

$\uparrow$  One patient with leukaemia and radiosensitivity described with active-site mutation in ligase IV

$\ddagger$  Specific defect in relatively error-free bypass replication of UV-induced cyclobutane pyrimidine dimers.

Abbreviations: BER, base-excision repair; DSB, double-strand break; HNPCC, hereditary non-polyposis colorectal cancer; HR, homologous recombination; MMR, mismatch repair; NER, nucleotide-excision repair; SCE, sister-chromatid exchange; TCR, transcription-coupled repair; TLS, translesion synthesis.

## **Тура репарация**

Тура репарация ДНҚ-дағы зақымдануды жоюдың ең қарапайым әдісі болып табылады, ол әдетте бастапқы нуклеотидтік құрылымды қалпына келтіре отырып, сәйкес зақымдануды тез қалпына келтіре алатын арнайы ферменттерді қамтиды.

## **Тура репарация**

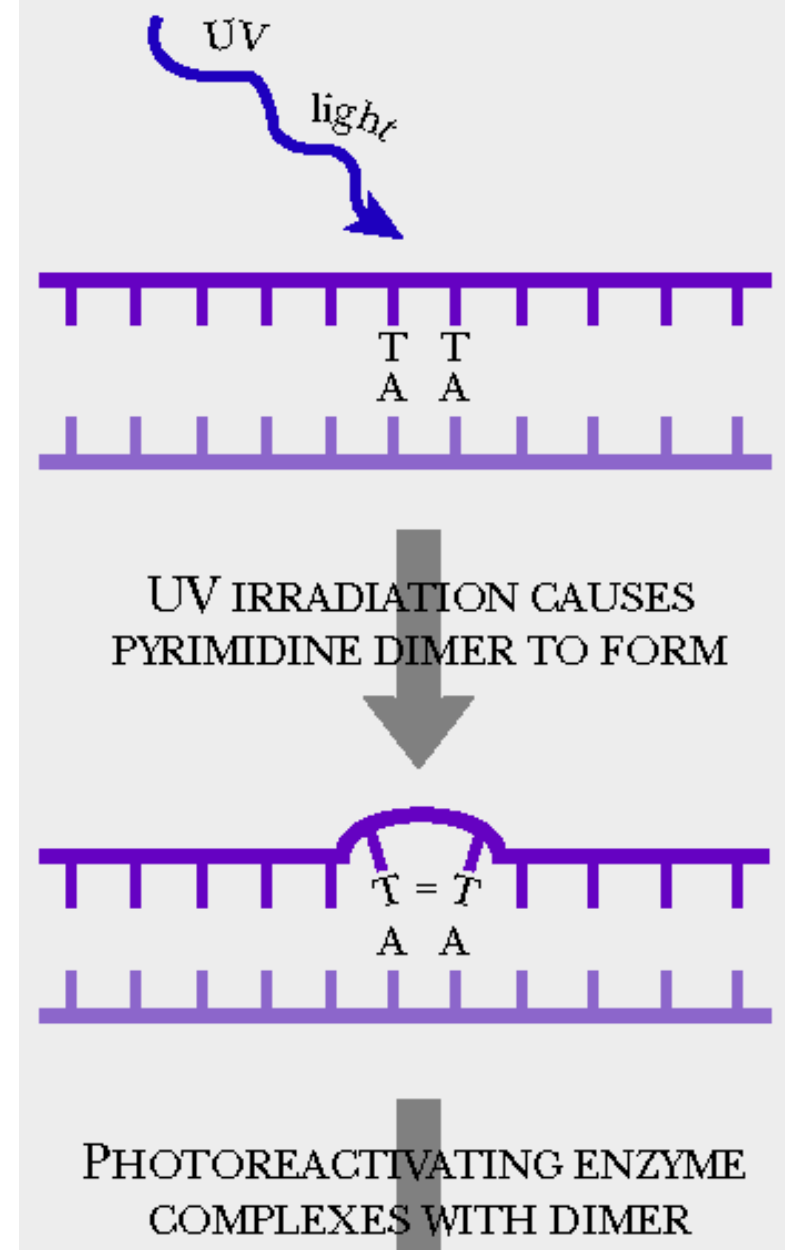
- ДНҚ-ның қант-фосфатты қаңқасы бұзылмайды
- ДНҚ-ның екінші тізбегі шаблон ретінде пайдаланылмайды
- бір кезеңде жүзеге асырылады

## **Тура репарация түрлері:**

- ДНҚ ферменттік фотореактивация жүйесі
- Метилтрансферазалардың қатысуымен метилденген гуанинді репарациялау
- ДНҚ полинуклеотидті лигазасының қатысуымен бір тізбекті ДНҚ үзілуін репарациялау
- Инсертазалармен AP- сайттарын репарациялау.

## Тиминдік димерлер

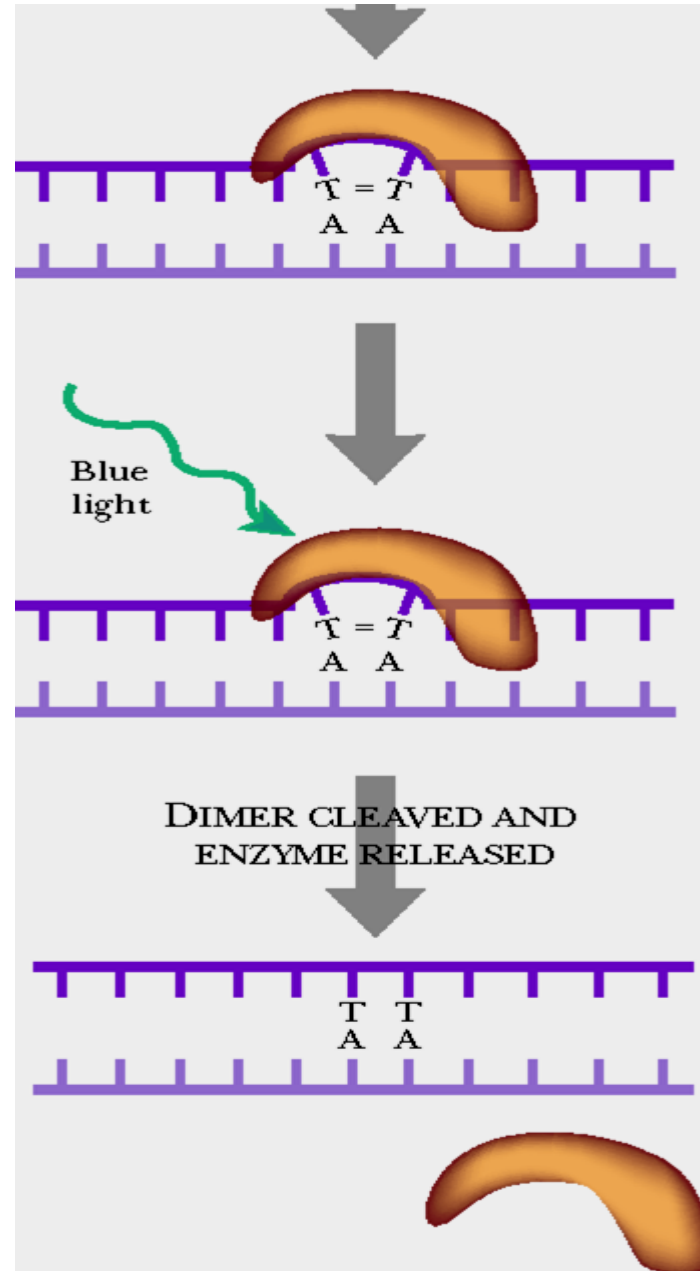
Қысқа толқынды ультракүлгін сәулелену (УК-сәулелену) әсіресе тері жасушаларында мутагенді болып табылады. Ең жиі туындайтын УК-индукцияланған химиялық өзгерістер екі көршілес пиримидин негіздері бір-бірімен ковалентті байланысқан кезде циклобутан-пиримидин димерлерінің (CPD) және пиримидин-пиримидиндік фотоөнімдердің (6-4PP-тимин димерлерінің) түзілуі болып табылады. Мысалы, тиминдер өзара байланысқанда репликацияны блоқтайтын циклобутан туындысы түзіледі. Бұл репликация және транскрипция кезінде ДНҚ оқылуында қателіктерге әкеледі.



Димердің түзілуіне (УК-С – толқын ұзындығы 280 нм-ден аз) және УК-В (толқын ұзындығы 280-320 нм) ультракүлгін сәуле әсер етеді.

## Фотореактивация пиримидин димерлерін ыдыратады

Фототиаза ферменті – тимин димерлерін танып, олармен жарықта және/немесе қараңғыда комплекс түзеді. Көрінетін жарықпен жарықтандырғанда фермент белсендіріліп, циклобутан сақинасы бұзылып, қайтадан екі тиминге ажырайды. Бұл процесс **фотореактивация** деп аталады.



350-500nm

photolyase

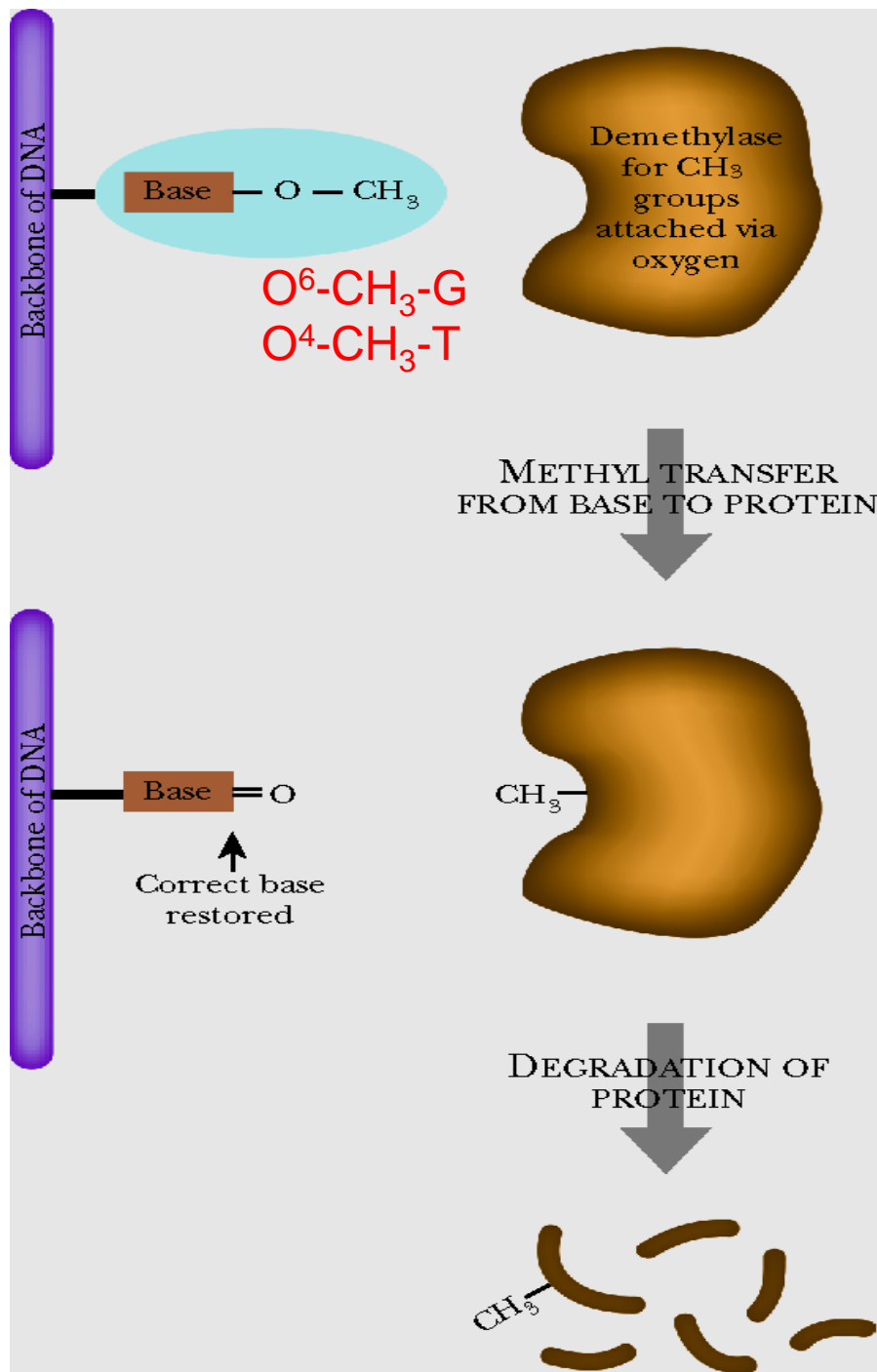
Bind to dimer in dark  
but lack energy to  
remove crosslink

No DNA synthesis

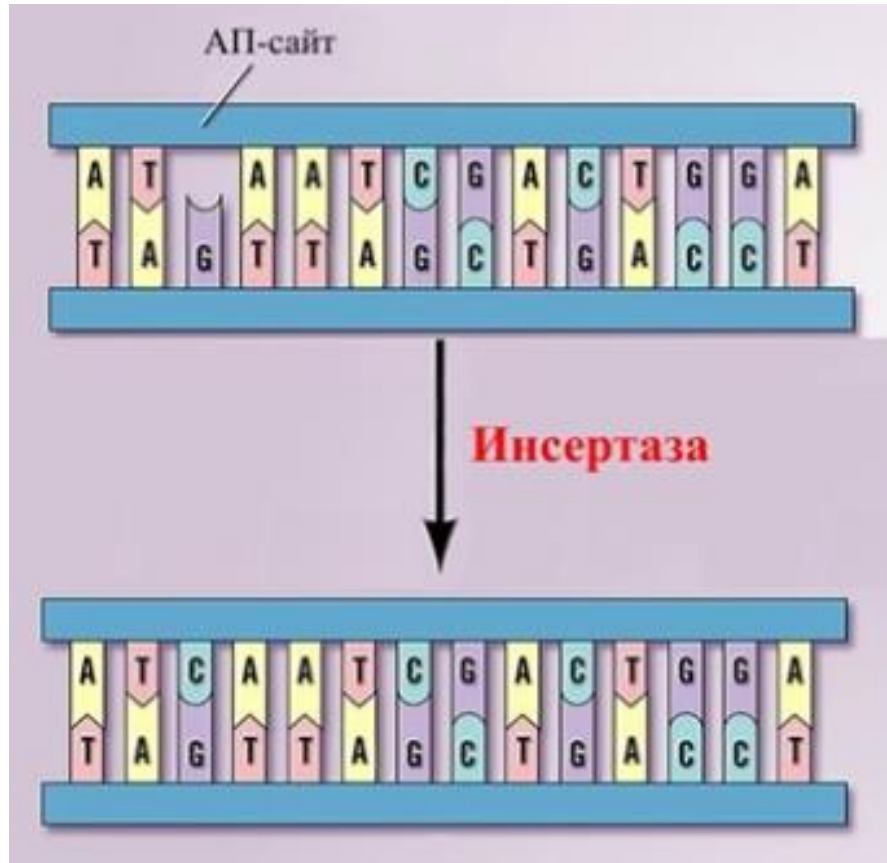


## O-метил негіздері үшін суицидтік деметилаза

ДНҚ бөлімдерін алып тастамай, нуклеотидтік өзгерістерді *in situ* кері қайтаратын ферменттер бар. Басқаша айтқанда, егер тізбекте химиялық реакция нәтижесінде метил тобын қосып, метилгуанинге айналған гуанин (G) азоттық негізі бар нуклеотид болса, онда **O-6-метилгуанинтрансфераза** ферменті оны қайтадан гуанинге айналдырады. ДНҚ метилденуі жүретін 14 позиция бар. Гуанин метилденуі мүмкін (6-шы позициядағы оттегімен) және метилденген формада ол тек цитозинмен ғана емес, тиминмен де байланысады. Осылайша, екі қадамда G-C жұбын A-T ауыстыруға болады. O-6-метилгуанинтрансфераза метилденген гуаниннен метил тобын 12 цистеин қалдығының біріне қосып алады. Метил тобының цистеин қалдығымен ковалентті қосылуы ферментті инактивтендіреді. Сондықтан AGT бір рет трансметилдену реакциясынан кейін протеолитикалық ыдырауға ұшырайтын суицидтік фермент болып табылады.



# Пуриндерді тікелей енгізу арқылы AP сайттарын репарациялау



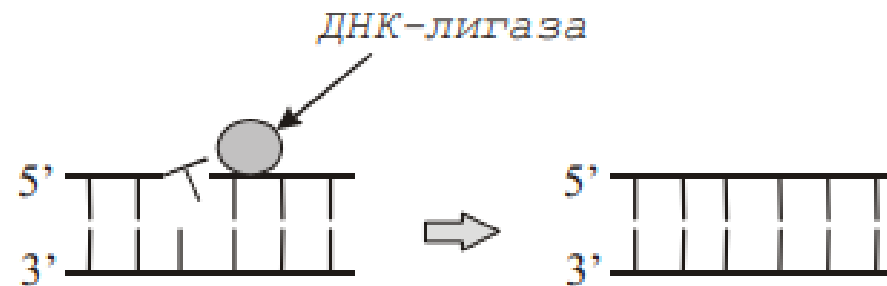
Негіз мен қант арасындағы коваленттік байланыс үзілуі мүмкін. Содан кейін ДНҚ молекуласында осы түзілістердің орнында **AP сайты** деп аталатын бос орын пайда болады.

AP сайтының түзілуі кезінде ДНҚ-инсертаса ферменті белсендіріледі (ағылшынша insert - кірістіру). Инсертаса комплементар-лылық ережесі бойынша дезоксирибозаға азоттық негізді қосады. ДНҚ құрылымы өзінің бастапқы зақымдалмаған түрін қалпына келтіреді.

Репарацияның бұл түрінде ДНҚ тізбегін кесудің, дұрыс емес нуклеотидті кесудің және үзілген жерді репарациялаудың қажеті жоқ. Дегенмен, бұл жөндеу механизмі баяу жұмыс жасайды және AP сайттарының аз мөлшері ғана осылайша репарациялана алады.

# Бір тізбекті ДНҚ үзілуінің тура репарациясы

Бір тізбекті үзілген жағдайда ДНҚ құрылымын қалпына келтіру үшін бір ферменттің жұмыс істеуі жеткілікті болуы мүмкін - ДНҚ лигаза (ағылшын тілінен *ligate* - қосу, байлау). ДНҚ лигазалары репликация, репарация және рекомбинация кезінде дуплексте ДНҚ тізбектерінің ковалентті тігілуін катализдейтін ферменттер. Олар ДНҚ үзілістерінде немесе екі ДНҚ молекуласының арасында көрші дезоксинуклеотидтердің 5'-фосфорил және 3'-гидроксил топтары арасында фосфодиэфир көпірлерін құрайды. Реакция АТФ энергиясының жұмсалыуымен жүреді. Бұл көпірлерді құру үшін лигазалар АТФ макроэргиялық байланысының гидролизінің энергиясын пайдаланады. Жоғары сатыдағы организмдерде ДНҚ лигазасының бірнеше түрі кездеседі. Репарацияның бұл түріне ДНҚ лигаза I қатысады.



Участок ДНҚ с одностранным разрывом, который восстанавливается ДНК-лигазой.

# Эксцизиялық репарация жолдары

---

## Нуклеотидтердің эксцизиялық репарациясы

- Зақымдалған негіздер олигонуклеотидтер түрінде жойылады
- негізінен ультракүлгін сәулесінің әсерінен туындаған зақымдануларды және көлемді аддуктыларды жоюға жауапты
- бірнеше NER ақуыздары басқа репарациялық жолдарға қатысады
- NER ақуыздарының дефициті адам ауруларына алып келеді

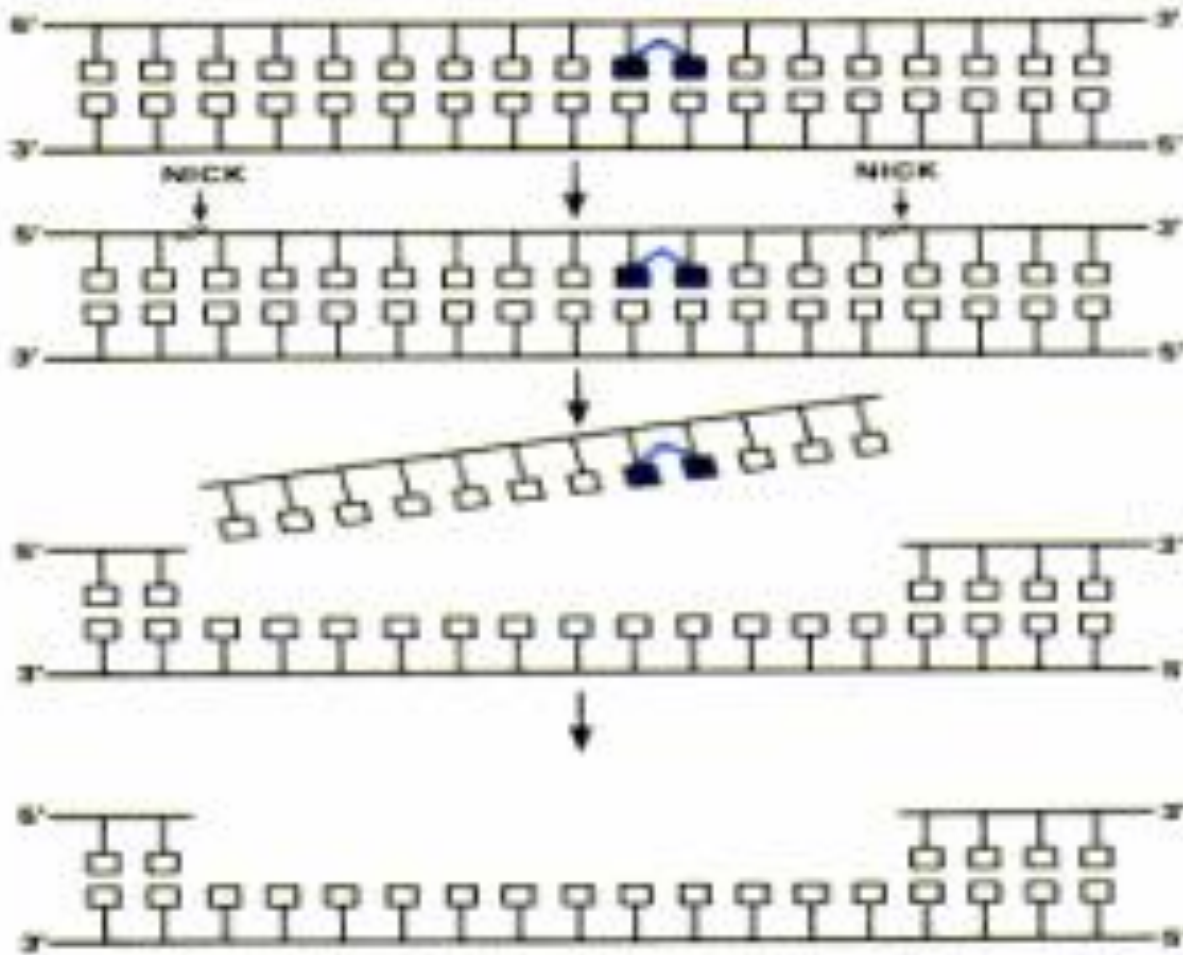
## Негіздердің эксцизиялық репарациясы

- зақымдалған негіздер бос негіздер ретінде жойылады
- негізінен тотығу және алкилдену зақымдануын жоюға жауапты
- бұл жолдағы гендердің көпшілігі маңызды емес
- қартаюуда маңызды рөл атқарады деп есептелінеді

## Нуклеотидтердің эксцизиялық репарациясы

- Зақымдалған негіздер олигонуклеотидтер түрінде жойылады
- негізінен тотығу зақымдануын жоюға жауапты
- бұл жолдағы гендердің көпшілігі маңызды
- жасушалық резистенттілікте маңызды рөл атқарады деп есептелінеді

# NER жолымен нуклеотидтің кесілу механизмі



## E. coli

5' incision is 8 nuc. from lesion  
3' incision is 4 nuc. from lesion

## Mammals

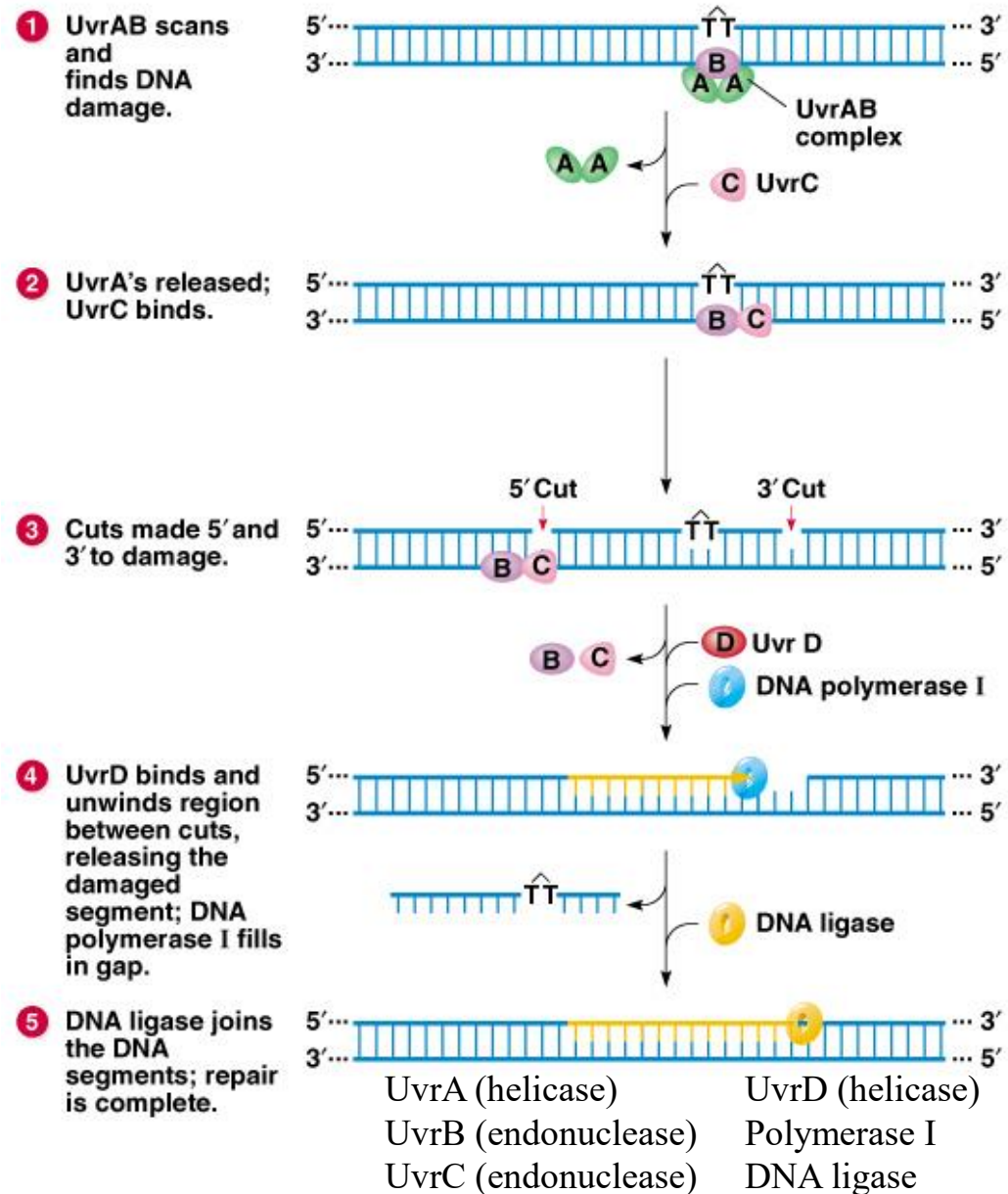
5' incision is 22 nuc. from lesion  
3' incision is 6 nuc. from lesion

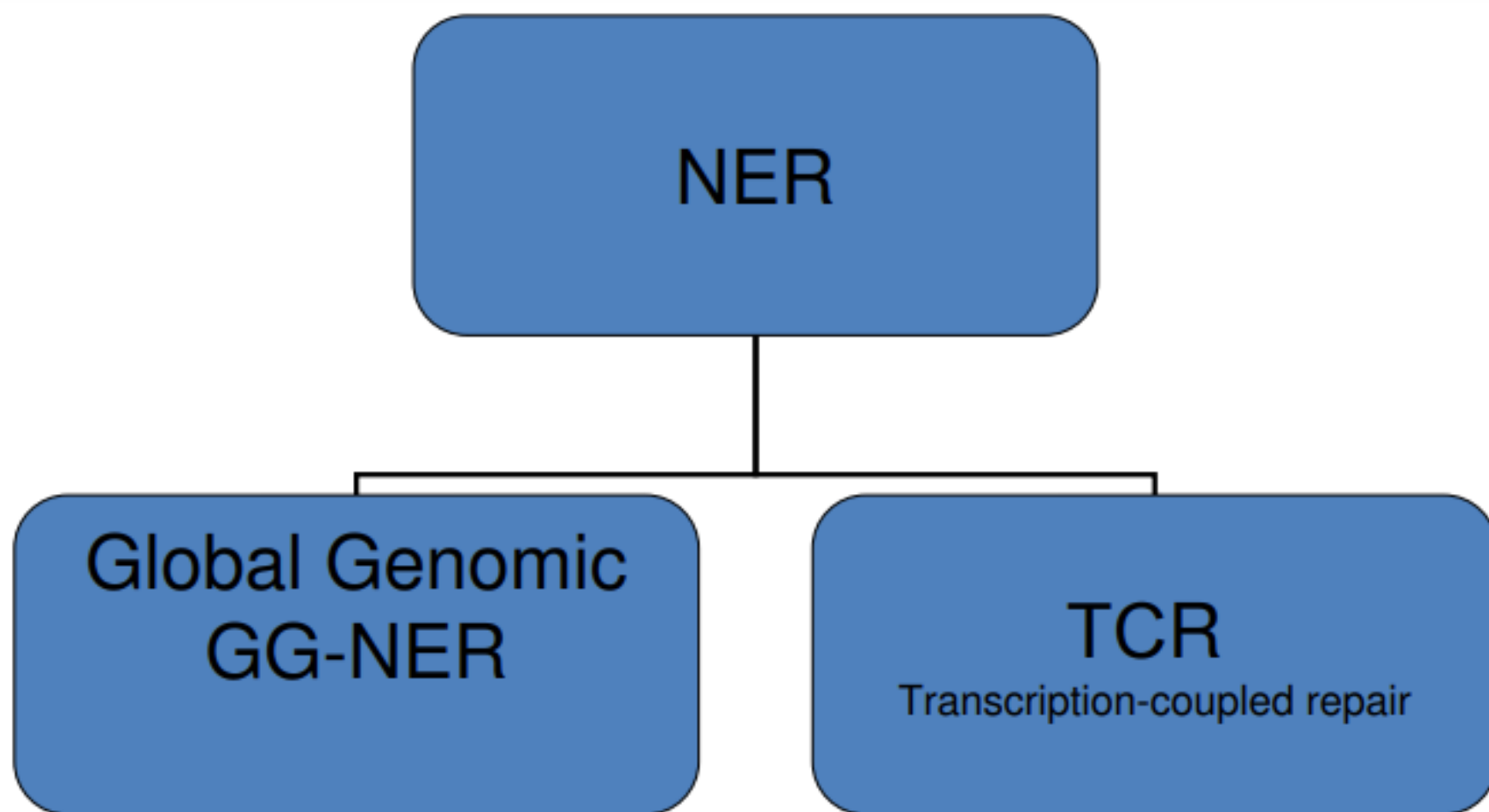
- ДНҚ-ның айтарлықтай ұзын бөлігі жойылады (бірнеше ондаған нуклеотидтер)
  - ДНҚ спиралын бұзатын көлемді зақымдануды жояды: пиримидин димерлері, ДНҚ қосындылары
  - NER бұзылыстары – бірқатар тұқым қуалайтын аурулардың себебі
1. Зақымдануды тану
  2. Зақымдалған учаскеге мультисуббірліктік кешеннің қосылуы
  3. Зақымдалған тізбекті зақымдалған жерден бірнеше нуклеотидтер қашықтықта 5' және 3' екі бағытта екі жерден кесу.
  4. Екі үзіліс арасында зақымдануы бар олигонуклеотидтің ажырауы
  5. Саңылауды ДНҚ-полимеразамен толтыру
  6. Лигирлеу



# Пиримидин димерінің және E. coli-дегі басқа зақымданудан туындаған ДНҚ бұрмалануларының нуклеотидті эксцизиялық репарациясы (NER)

E. coli-де эксцизиялық репарацияны мультиферменттік кешен жүзеге асырады, оның ішінде *uvrA*, *uvrB*, *uvrC* (ultraviolet repair) белоктары зақымдалған аймақты таниды және оның әртүрлі жақтарынан 5'- және 3'-үзілістерді енгізеді, *uvrD* - АТФ энергиясын пайдалана отырып, кесілген 12 нуклеотидті олигомерді ажырататын геликаза.

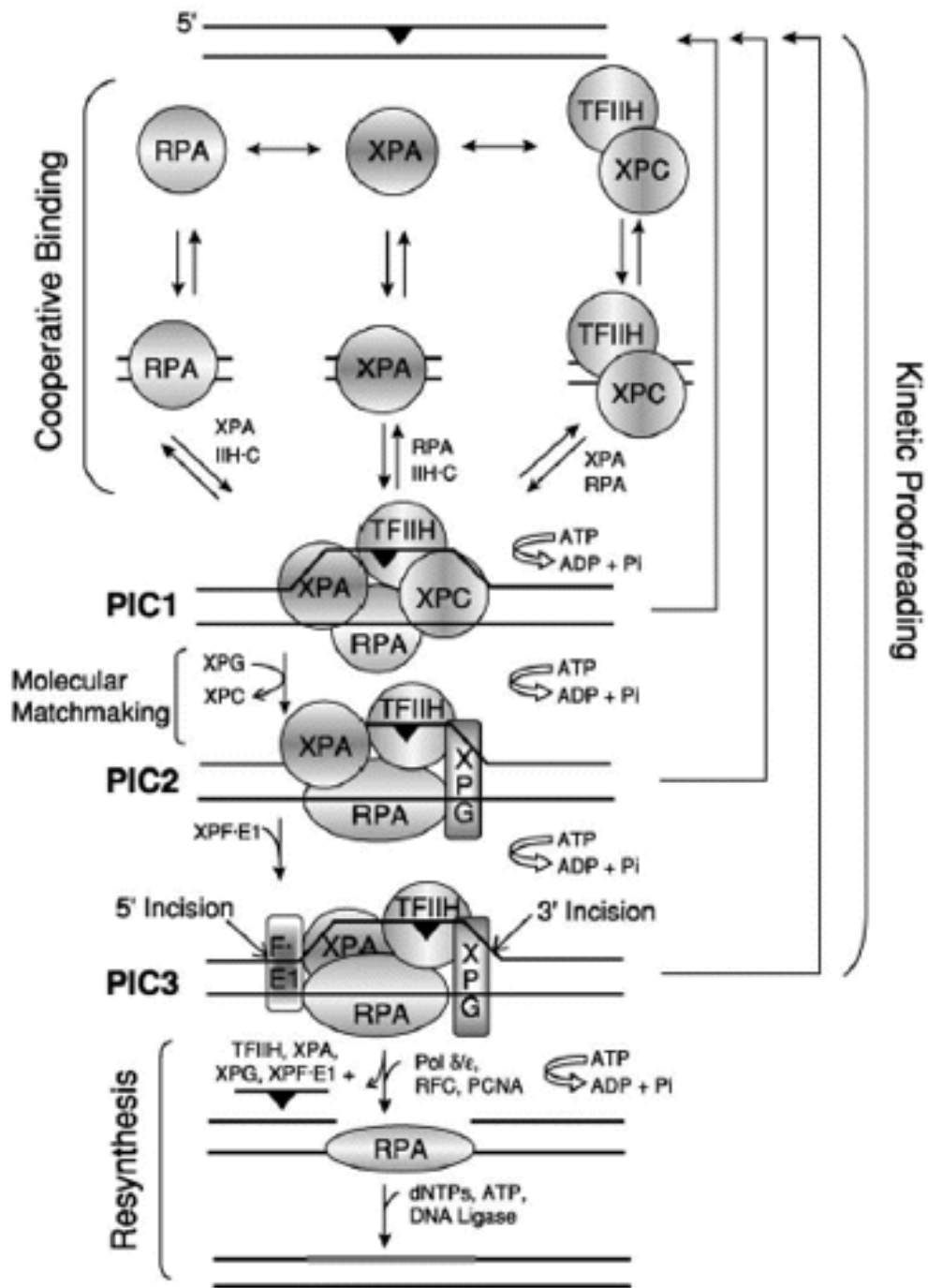




NER всего генома

NER, связанная с транскрипцией –  
репарация транскрибируемой нити в  
активно транскрибируемых участках  
генома

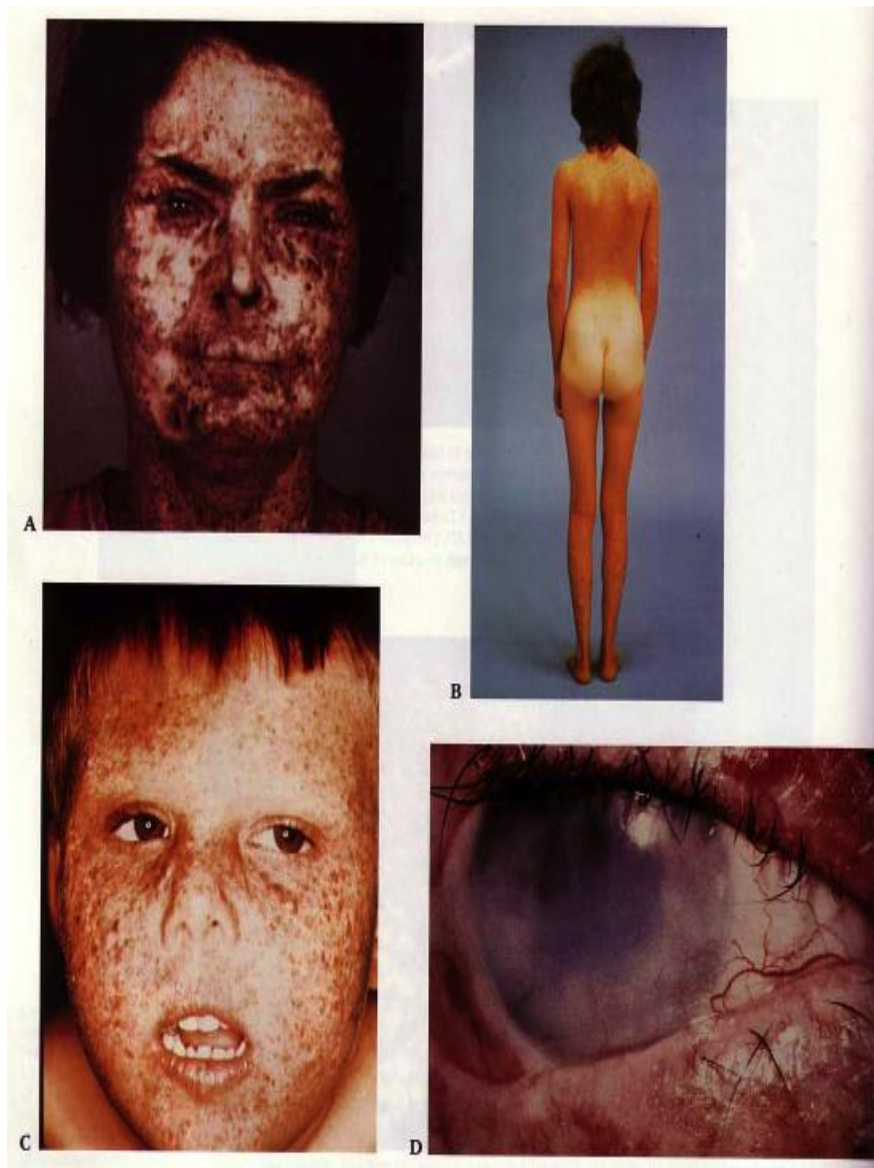
**Большинство белков NER участвуют в обоих процессах**



**Адам жасушаларындағы эксцизиялық репарация моделі.** Зақымдануды тану факторлары, RPA, XPA және XPC/TFIIH зақымдану орнында (қара үшбұрыштар) кездейсоқ, бірақ бірлескен түрде жиналып, тұрақсыз «жабық» кешен құрайды. TFIIH арқылы АТФ гидролизі зақымданған жердің айналасындағы дуплексті босатып, Preincision Complex 1 (PIC1) деп аталатын тұрақты кешеннің түзілуін тудырады. XPC – XPG-ні PIC1-ге тартуға және жеткізуге көмектеседі. XPC кешеннен XPA, RPA, TFIIH және XPG тұратын PIC2 түзілмей тұрып ажырап кетеді. Ақырында, PIC2 кешені XPF/ERCC1 арқылы танылады, бұл PIC3 түзілуіне және 24-32 нуклеотидті ұзын олигомердегі зақымдануды алып тастайтын қосарлы кесілуге әкеледі. PIC1-PIC2-PIC3 түзілуі АТФ гидролизін қажет етеді және реакция жолдың кез келген нүктесінде үзіліп, нәтижесінде қосарлы кесілу (кинетикалық түзету) орын алады. Кесілген саңылау не дельтамен немесе эпсилон полимеразаcымен (плюс қосымша факторлар) толтырылады және қалпына келтіру реакциясын аяқтау үшін жаңадан синтезделген ДНҚ (қалың сұр жолақ) тігіледі. Бұл процесте DDB1/DDB2(XPE) атқаратын рөлі сипатталмаған.



# Адамдардағы NER генетикасы



Xeroderma Pigmentosum (классикалық)

Пайда болуы: миллион халыққа 1-4

Сезімталдық: ультракүлгін сәулелену (күн сәулесі)

Бұзылыстар: көптеген тері аурулары; терінің қатерлі ісіктері; неврологиялық және көз аурулары

Биохимиялық: NER ерте сатысындағы ақау

Генетикалық: аутосомды-рецессивті

Xeroderma Pigmentosum (variant)

- Пайда болуы: классикалық сияқты
- Сезімталдық: классикалық сияқты
- Бұзылу: классикалық сияқты
- Биохимиялық: транслезияны айналып өту ақауы

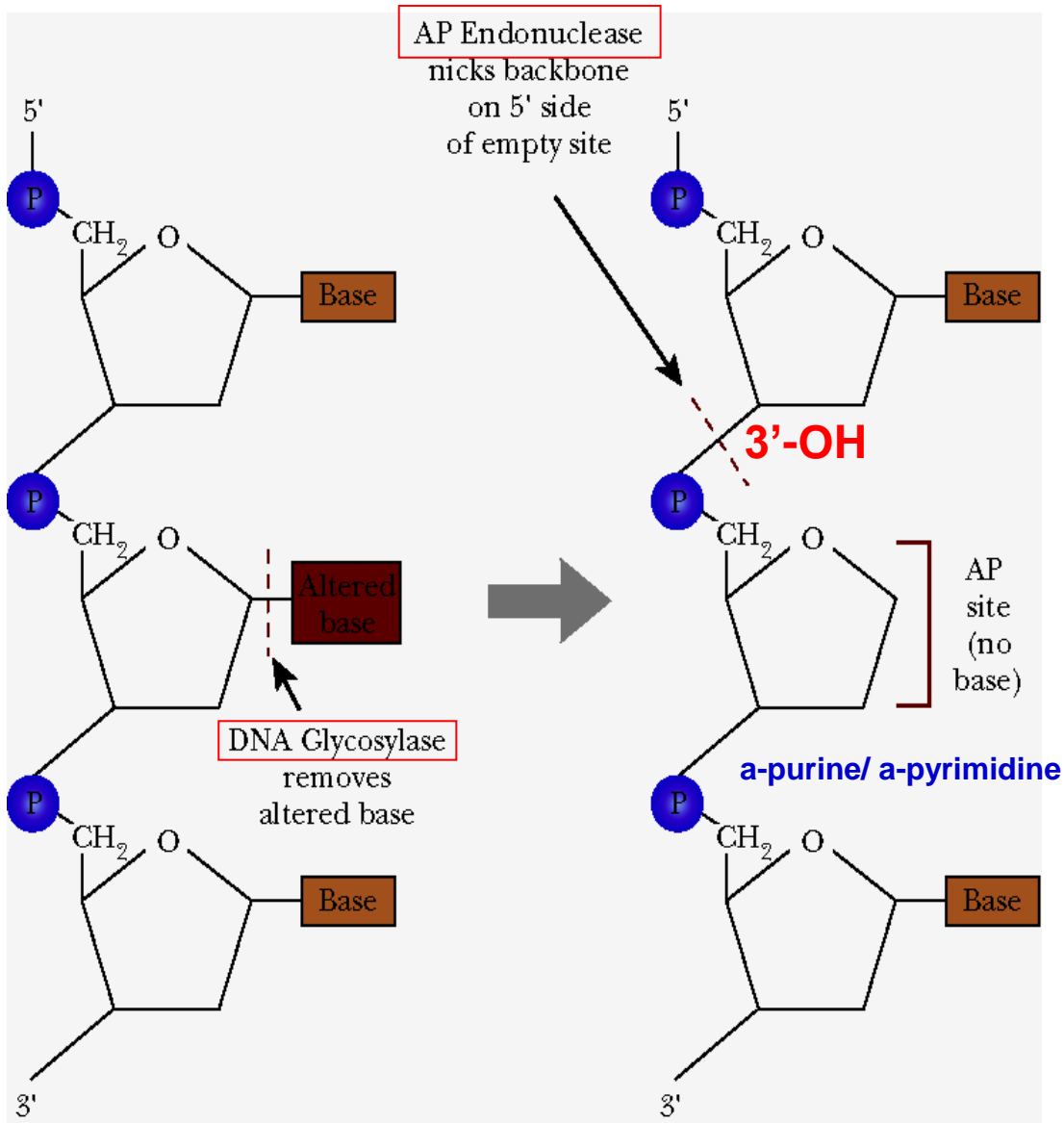


## Кокайн синдромы

Пайда болуы: миллион халыққа 1

- Сезімталдық: ультракүлгін сәулелену (күн сәулесі) бұзылыстары: дамудың тежелуі, ақыл-ойының артта қалуы, карликизм, керендік, оптикалық атрофия, интракраниальды кальцинациялар; (рак ауруының қаупі жоғары емес)
- Биохимиялық: NER ақауы
- Генетикалық: аутосомды-рецессивті, бес ген (A, B және XPB, D & G)

# Негіздердің эксцизиялық репарациясы



ДНҚ-ның азотты негіздеріндегі ерекше зақымдануды жояды.

Негізгі фермент – гликозилаза.

Гликозилазалардың бірнеше түрі бар.

Адамдарда ДНҚ-N-гликозилазалардың субстрат ерекшелігі жоғары.

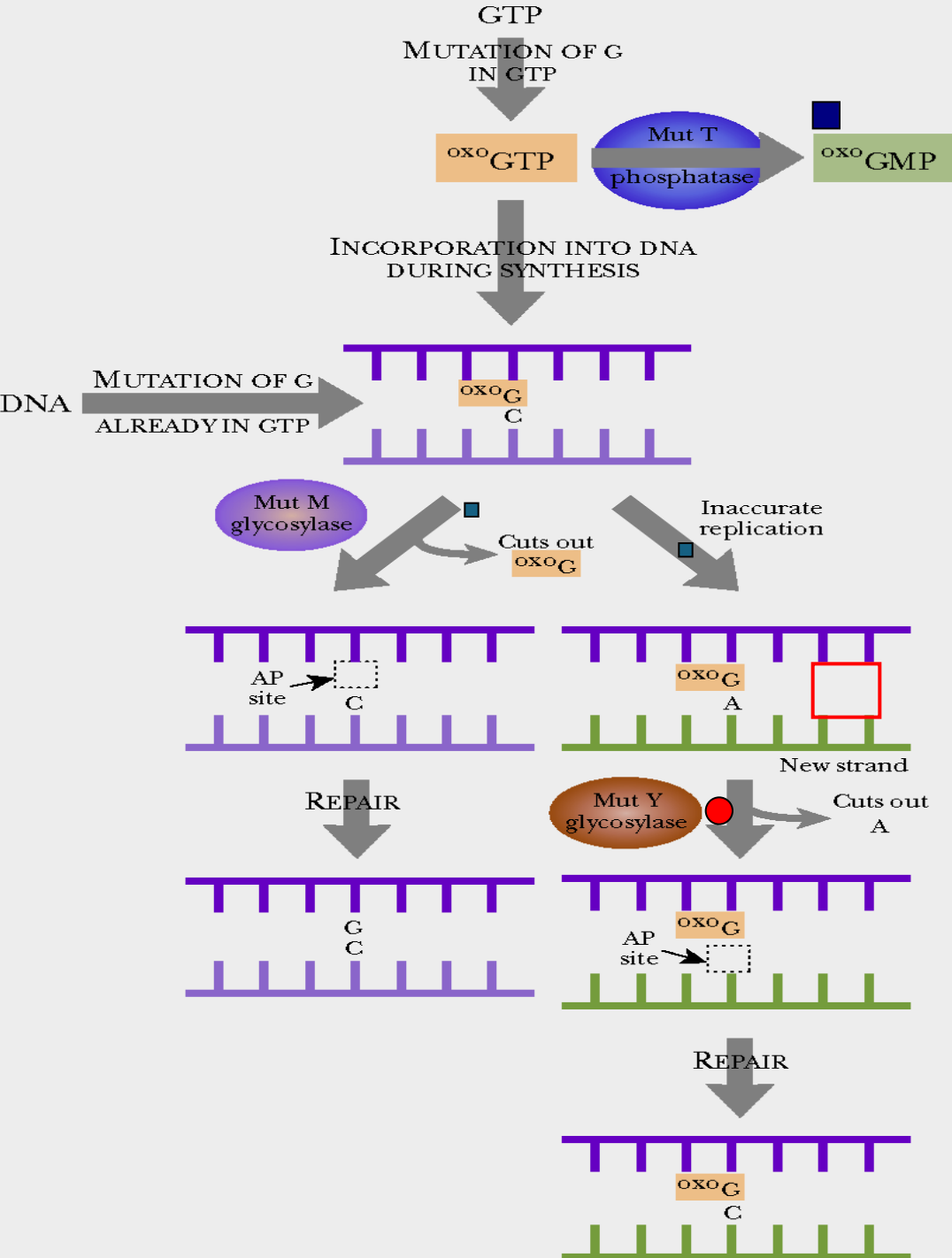
Бактерияларда ДНҚ-N-гликозилазаның мұндай субстрат ерекшелігі болмайды.

**TABLE 1** Mammalian DNA glycosylases

<b>Enzyme</b>	<b>Chromosomal location (human)</b>	<b>Cellular localization (nuclear or mitochondrial)</b>	<b>Major or significant substrates<sup>a</sup></b>
UNG	12q23–24.1	N and M	U in single- or double-strand DNA
SMUG1	12q13.3–11	N	U in single- or double-strand DNA, 5-OH-meU
TDG	12q24.1	N	T, U or ethenoC opposite G (preferably CpG sites)
MBD4	3q21–22	N	T or U opposite G at CpG, T opposite O <sup>6</sup> -meG
MYH	1p32.1–34.3	N and M	A opposite 8-oxoG, 2-OH-A opposite G
OGG1	3p26.2	N and M	8-oxoG opposite C, fapyG
NTH1	16p13.3	N and M	Tg, DHU, fapyG, 5-OHU, 5-OHC
NEIL1	15q22–24	N	As NTH1; also fapyA, 5S, 6R Tg isomer, 8-oxoG
NEIL2	8p23	N	Overlap and some differences with NTH1/NEIL1
NEIL3	4q34.2	N	To be determined
MPG	16p13.3	N	3-meA, hypoxanthine, ethenoA

For comprehensive updated information see: [http://www.cgal.icnet.uk/DNA\\_Repair\\_Genes.html](http://www.cgal.icnet.uk/DNA_Repair_Genes.html)

<sup>a</sup>For abbreviations, see the text.

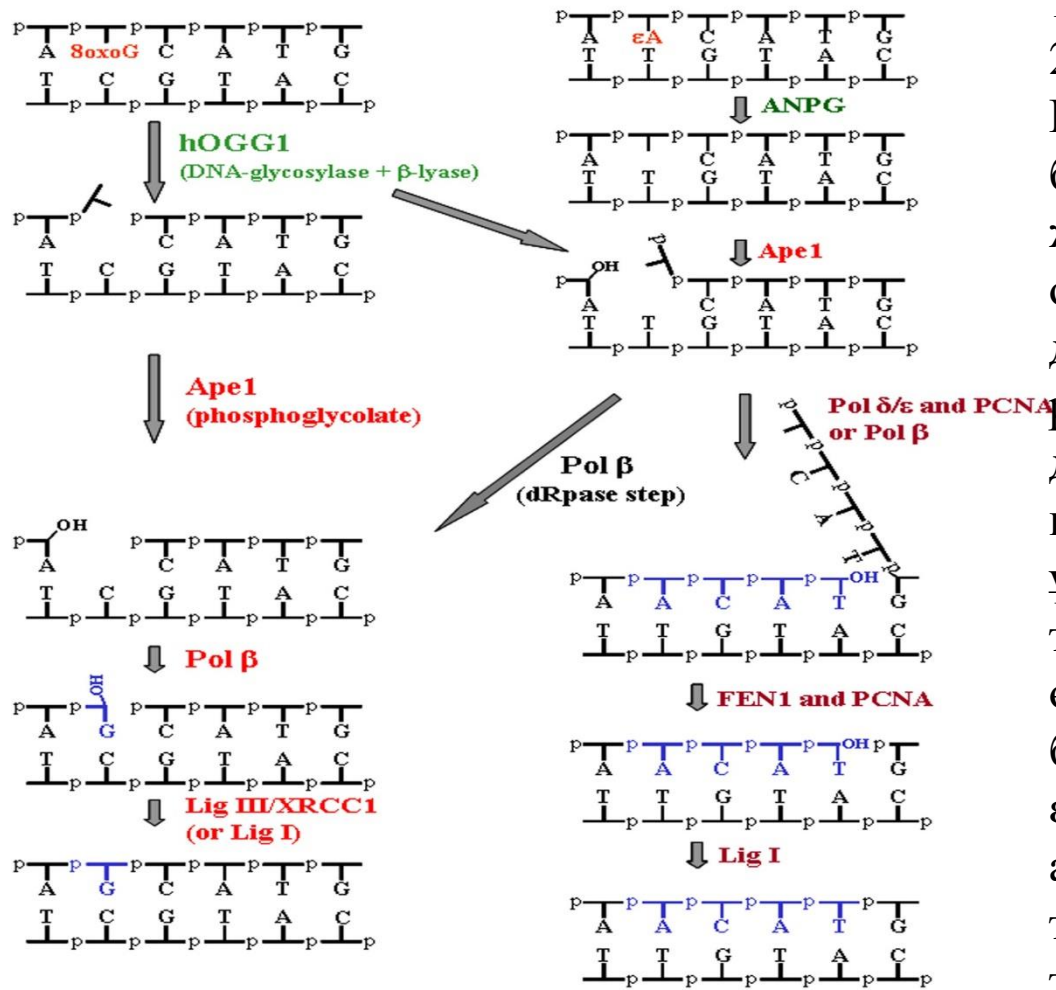


## GO (гуаниннің тотығуы) репарация жүйесі 8-охоG мутагенезін болдырмайды

GO жүйесі ДНҚ негізінің эксцизиялық репарациясы жолының бөлігі болып табылады және ең көп таралған ДНҚ тотығу зақымдануларының бірі 8-оксогуанинді (охоG) қатесіз жөндеу үшін қажет. охоG охоG:A дұрыс емес жұбын түзетіндіктен, бұл негіз жоғары мутагенді. Оны қалпына келтіру екі ферменттің әрекетін қажет етеді: 8-оксогуанинді ДНҚ-гликозилаза (бактерияларда Fpg немесе MutM және эукариоттарда OGG1), ол охоG:C жұптарынан ол охоG-ны жояды және аденин ДНҚ-гликозилаза (бактерияларда MutY және эукариоттарда MTH1) мутацияларды болдырмау үшін **жарамсыз охоG:A жұптарынан A жояды**. Жүйенің үшінші ферменті (бактерияларда MutT және эукариоттарда MTH1 немесе NUDT1) 8-оксо-2'-дезоксигуанозинтрифосфатты гидролиздеп, оның ДНҚ-ға енуіне жол бермейді. Соңғы деректер GO жүйесінің ақуыздарын қатерлі ісік терапиясының, аутоиммундық аурулардың және бактериялық инфекциялардың перспективалы мақсаттары ретінде көрсетеді.



## The Base Excision Repair Pathway



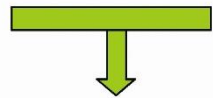
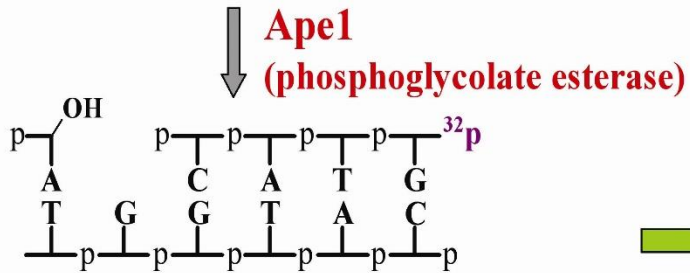
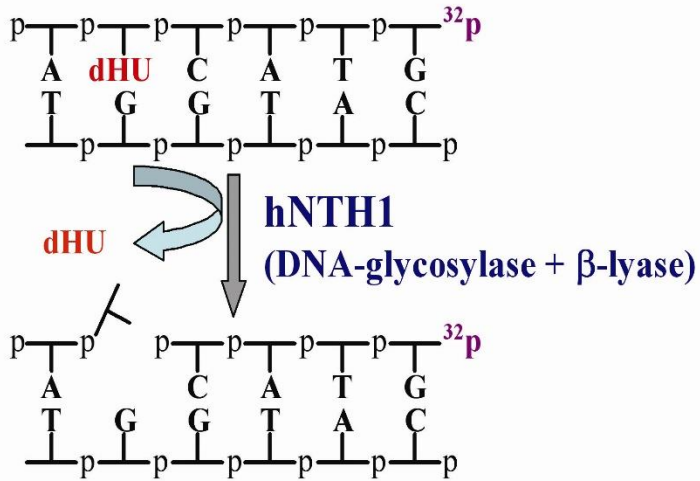
## BER репарациясының екі жолы бар.

1 - қысқа фрагменттермен репарациялау

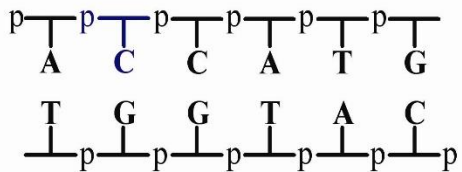
2 - ұзын фрагменттермен репарациялау

Қарапайым BER моделінде зақымдалған негізді кесіп тастаған кезде бір нуклеотидтік саңылау қалады, оның жөндеуі бір нуклеотидті жөндеу (SN-BER) деп аталды. Полимераз β өте қысқа бос орындарды толтырады. BER қысқа ДНҚ эксцизиясы қателік деңгейінің төмендігімен және саңылаудың қысқа уақытта репарациялануымен сипатталады. Керісінше, 2–8 дезоксинуклеотидтік патчтың жөндеуі бастапқыда қайта құрастырылған BER жүйелерінде, содан кейін *in vivo* байқалды, ол ұзақ мерзімді BER репарациясы (LP-BER) деп аталды. Альдегидтік тобы жоқ AP учаскесінің аналогын *in vitro* жөндеу кезінде Pol-β өзінің dRP-лиаза белсенділігімен AP-эндонуклеаза түзетін 5' блоктаушы топты жоя алмады. Бұл жағдайда полимеразалар δ және ε өңдеу факторы ретінде PCNA (көбейтетін жасушалық ядролық антиген) қатысатын ник-трансляция механизмі арқылы бос орынды толтырады. Бұл жағдайда бірнеше нуклеотидтерден ілулі ұшы түзіледі (flap <6 нуклеотидтер, оны flap эндонуклеаза (FEN-1) арқылы алып тастайды. I) Бұл ферменттер, соның ішінде FEN-1, пролиферативті фактор PCNA арқылы тартылады, олардың белсенділігі өседі. LP-BER немесе SN-BER жолын таңдау терминалдық 5'-dRP фрагментінің күйіне байланысты болуы мүмкін.

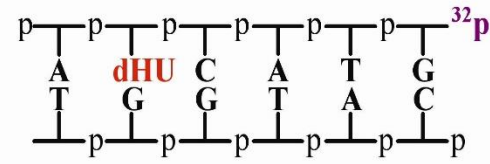
## The Base Excision Repair Pathway (BER)



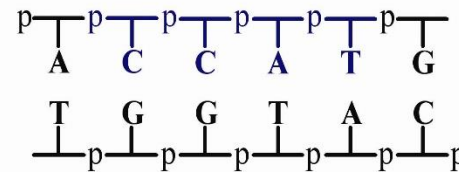
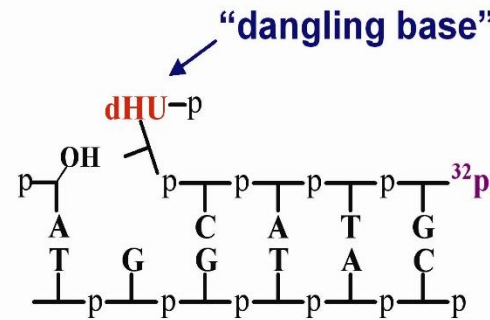
**DNA polymerase + DNA ligase**



## The Nucleotide Incision Repair Pathway (NIR)



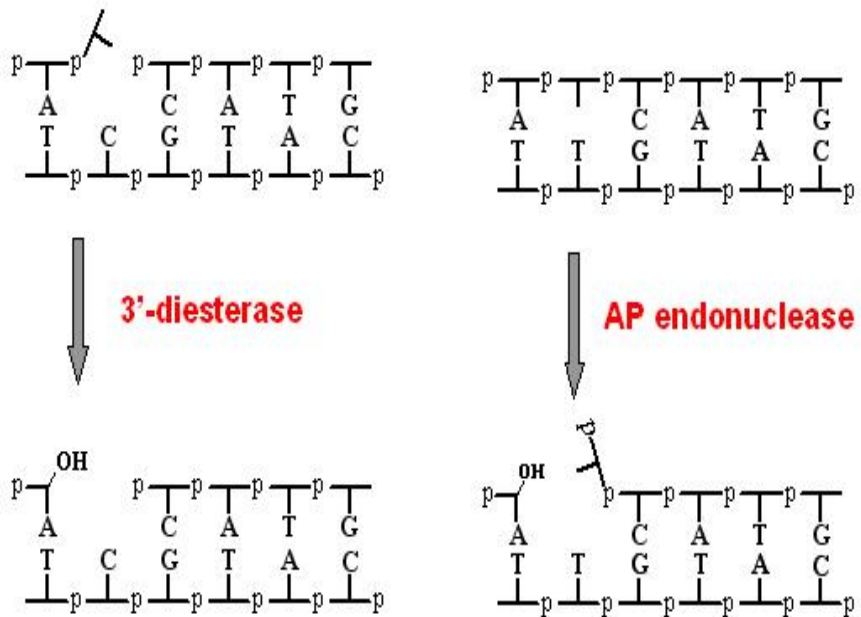
**Human damage specific Endonuclease, Ape1 (*E. coli* Nfo, yeast Ape1)**



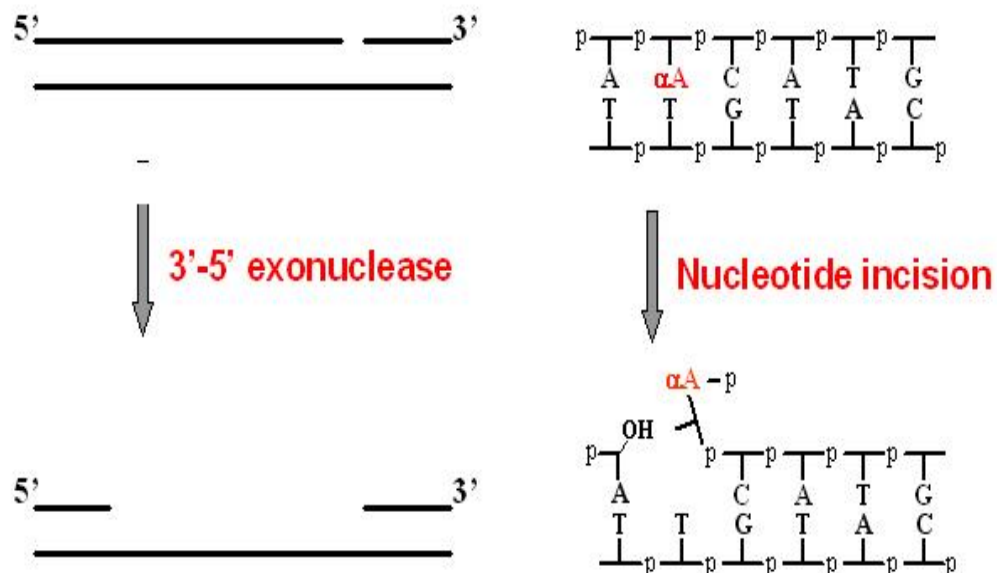
NIR механизмі ДНҚ гликозилазаларының қатысуынсыз жүреді. NIR процесі зақымданудың 5' ұшынан ДНҚ фосфодиэфирлік байланысын гидролиздейтін AP эндонуклеазасымен (Nfo, Ape1, APE1) басталады. Үзілістің 3' ұшында түзілген гидроксил тобы ДНҚ-полимераза арқылы танылады және байланысады, ал 5' ұшында қалған зақымдалған нуклеотид dRp лиаза арқылы жойылмайды. Сондықтан NIR процесі FEN1 флап эндонуклеазасының қатысуымен ұзақ патч жолымен сөзсіз жүреді. Жасушалар үшін NIR жөндеуінің биологиялық маңызы белгісіз болып қала береді, бірақ соңғы зерттеулер бұл жөндеу жолын *in vivo* жүзеге асыруға болатынын дәлелдейді.

# AP эндонуклеазаларының әртүрлі ДНҚ репарациялық белсенділіктері (E. coli Nfo және адам Ape1)

## BER related activities

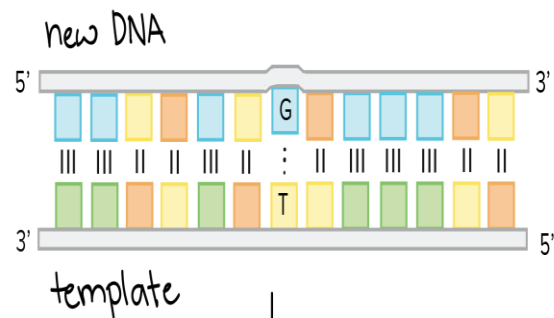


## NIR related activities



APЕ1 AP сайттарына қарсы жасушалық эндонуклеаза белсенділігінің 95% қамтамасыз етеді. Оның 3'-фосфодиэстераза белсенділігі бар, мысалы, 3'-фосфат, 3'-фосфогликолатты эфирлер және 3'-дезоксирибоза қалдықтарын алып тастай алады. Бұл блоктаушы топтар ДНҚ-полимераза мен лигазаның жұмысына кедергі жасайды. Жөнделмеген жағдайда олар ДНҚ-ның бір тізбекті үзілуіне әкелуі мүмкін. Биохимиялық зерттеулер АРЕ1-нің 3'-репаративті белсенділігінің маңызды рөлін растады. Ол сондай-ақ жабысқақ немесе доғал 3' ұштары бар 3'-фосфат топтарына қатысты төмен белсенділікті көрсетеді. Мұндай топтар АРЕ1-тәуелсіз негізді эксцизиялық репарация кезінде полинуклеотидкиназалар (PNKP) арқылы жойылатыны анықталды. Адамның АРЕ1 экзонуклеазалық белсенділігі өте әлсіз және оның AP-эндонуклеаза белсенділігінен салыстырғанда шамамен 2-3 есе тиімділігі аз. Бір қызығы, АРЕ1 белгілі бір 3'-сәйкес келмейтін нуклеотидтерді жоғары дәлдікпен кесу мүмкіндігін көрсетеді және бұл жағдайда мұндай белсенділігі жоқ ДНҚ-полимеразалар үшін автономды түзетуші фермент ретінде әрекет ете алады.

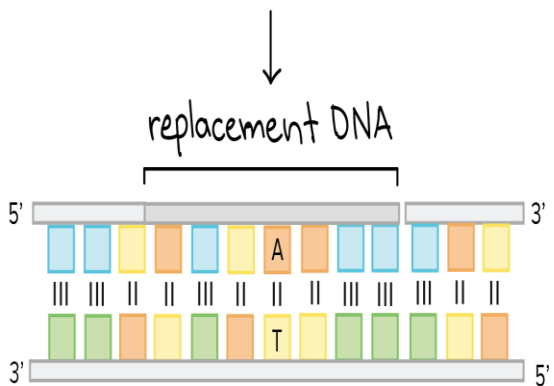




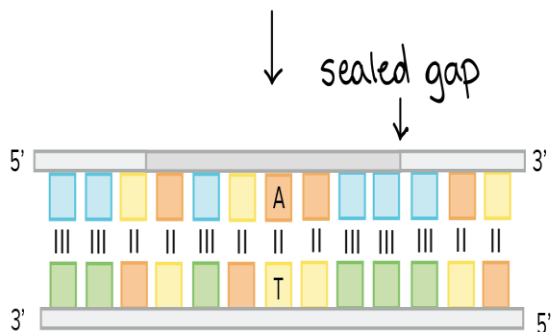
A mismatch is detected in newly synthesized DNA.



The new DNA strand is cut, and the mispaired nucleotide and its neighbors are removed.



The missing patch is replaced with correct nucleotides by a DNA polymerase.



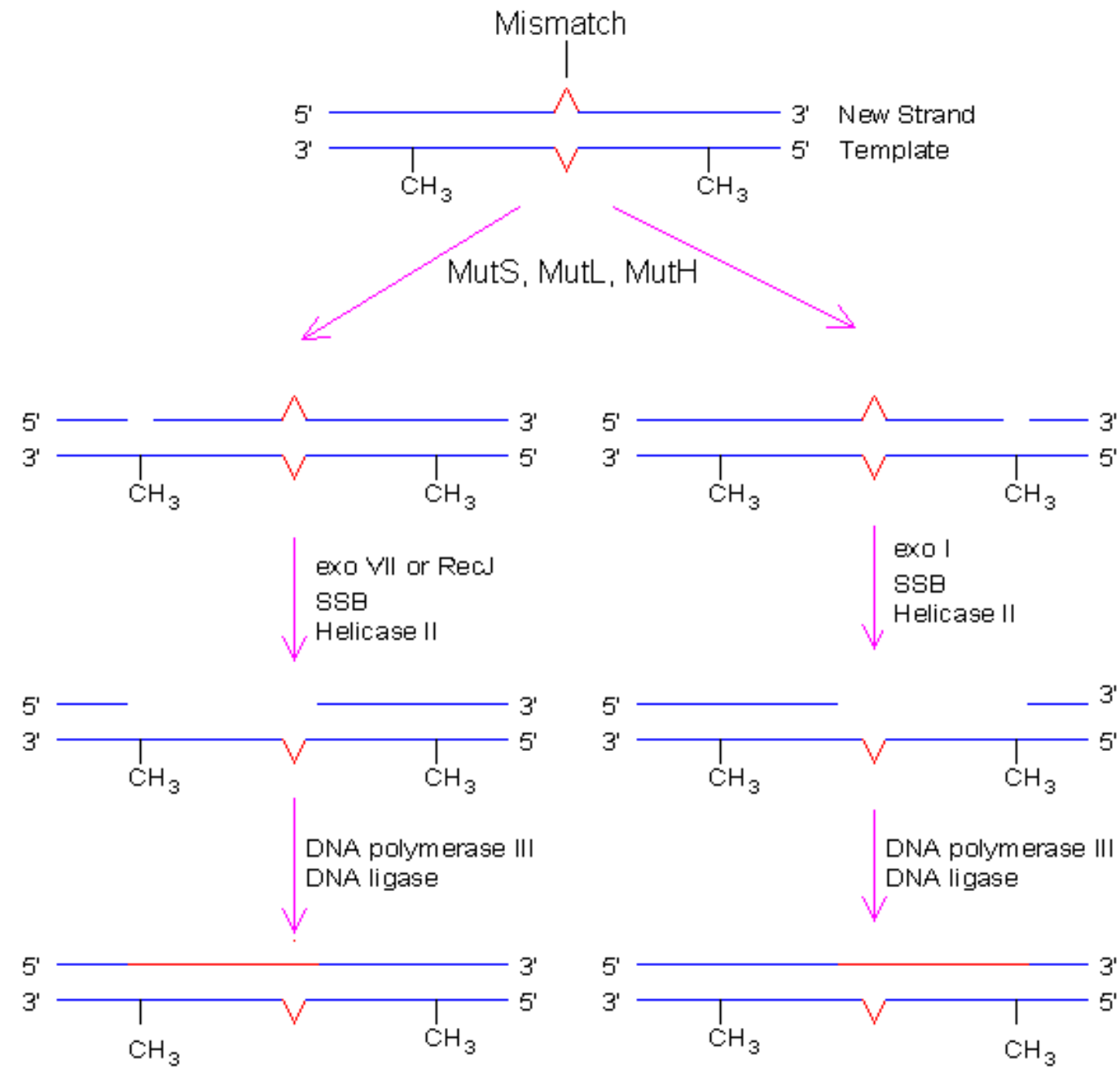
A DNA ligase seals the gap in the DNA backbone.

## Жұптаспаған негіздердің репарациясы (мисмэтч)

ДНК репликациясы кезінде жиі ( *E. coli* ішек таяқшасында 10 мың жұп нуклеотидке бір, ал эукариоттарда одан да жиірек) жұптасу кезінде қателіктер кетіп отырады. Нәтижесінде комплементарлы нуклеотидтер А + Т немесе Г + Ц орнына жаңа синтезделген ДНК тізбегінде матрицалық тізбекке комплементарлы емес (оларды мисмэтчтар деп атайды - ағыл. mismatch) нуклеотидтер қойылады.

Жұптаспаған негіздер (репликация қателіктері) тек жаңа синтезделген ДНК тізбегіне ғана қатысты. Матрицалық тізбек репликация кезінде өзгеріссіз қалады (матрицалық тізбекте өзгерістер болып, ол өзгерістер репарация арқылы жөнделмесе, бұл мутация болып табылады және репликация кезінде келесі жасушаның барлық ұрпақтарына беріліп отырады).

Сондықтан, мисмэтч репарация жүйесі жаңа синтезделген тізбекке бағытталып, осы тізбектегі комплементарлы емес нуклеотидтерді түзетуі қажет. Бұл жағдайда жасушалар жаңа синтезделген тізбек пен матрицалық тізбек құрылымындағы маңызды ерекшеліктерді пайдаланады. Репликация аяқталған соң, арнайы метилаза ферменттері ГАТЦ қатарындағы аденинге метил тобын жалғайтындығы анықталды. Сондықтан, репликацияның келесі кезеңінде ДНК тізбектерінде айырмашылықтар болады: матрицалық тізбек аденин метилденген, ал жаңа синтезделген тізбекте репликация аяқталғанға дейін аденин метилденбейді. Олардың метилденуі тек репликация аяқталған соң жүреді. Метилдену жүргенге дейін мисмэтч репарациясы жүріп үлгеруі қажет.



Ішек таяқшасында бұл үрдіс төрт гендердің өнімдері арқылы іске асады: MutH, MutL, MutS и MutU. Мисмэтч үрдісі комплементарлы емес негізге mutS ақуызының келіп байланысуынан басталады. Онымен бірден mutL ақуызы және mutH ақуызының екі молекуласы келіп байланысады. mutH ақуызының әрқайсысы ГАТЦ қатарлары орналасқан аймағын таниды және эндонуклеазалық белсенділікке ие сондықтан, ДНҚ метилденбеген тізбегі осы қатарлардан аденинге жақын жерден кесіледі. Егер мұндай кесу адениннің 5' жағынан жасалынса, тағы бір фермент-экзонуклеаза байланысып, ДНҚ тізбегін 5'→3' бағытында ыдыратады. Бұл фермент ДНҚ тізбегін жұптаспаған негіздерге жеткенге дейін, тіпті одан біраз алысқа дейін нуклеотидтерді ыдыратады. Егер біріншілік кесу мисмэтчтың 3' ұшынан mutH ақуызымен эндонуклеаза арқылы бірлессе іске асса, онда басқа ДНҚ тізбегінің 3'→5' қозғалатын экзонуклеаза қажет. Оның жұмысы мисмэтчты жойғанға дейін жалғасады. Содан кейін, 5'→3' бағытындағы сияқты, 3'→5' экзонуклеазалардан кейін болған бос орындарға ДНҚ полимеразалар нуклеотидтермен толтырады, ал ұштары лизгазамен жалғанады.