

ΔΙΔΑΣΚΑΛΙΑ ΜΙΚΡΩΝ ΟΜΑΔΩΝ

ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ DNA – ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗΣ - ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΩΝ

Εκπαιδευτικοί στόχοι

Μετά το τέλος της εκπαιδευτικής διαδικασίας, θα πρέπει να γνωρίζετε:

- Ποια δομικά χαρακτηριστικά του DNA συμβάλλουν στην σταθερότητα του μορίου.
- Τι είδους βλάβες υφίσταται το DNA.
- Ποιοι είναι οι κύριοι παράγοντες (ενδογενείς και εξωγενείς) πρόκλησης βλάβης στο DNA.
- Πόσο συχνά συμβαίνουν βλάβες στο DNA.
- Ποιοι είναι οι κύριοι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί του DNA και τι είδους επιδιόρθωση κάνει ο καθένας.
- Πότε μία πρωταρχική αλλοίωση (βλάβη) του DNA οδηγεί σε μετάλλαξη.
- Πότε η δράση διορθωτικού μηχανισμού οδηγεί σε μετάλλαξη.
- Ποια νοσήματα στον άνθρωπο συνδέονται με μεταλλάξεις στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς.
- Ποια είναι η σημασία της δράσης των επιδιορθωτικών μηχανισμών για τη διατήρηση της γενετικής πληροφορίας από γενεά σε γενεά .
- Ποια είναι η σημασία της παραγωγής μεταλλάξεων στο DNA για την εξέλιξη των ειδών (ή γιατί η παρουσία γενετικών ασθενειών – κληρονομικών και μη- είναι το τίμημα για την επιβίωση του είδους)

Προαπαιτούμενη γνώση

- Τα κεφάλαια 5 και 6 (Alberts et al) - εκτός του “Ανασυνδυασμού του DNA”
- Χημική σύσταση και δομή DNA
- Οι βάσεις του DNA και οι ιδιότητές τους
- Αντιγραφή του DNA
- Επιδιόρθωση του DNA

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Περίπτωση 1

Παιδί 8 ετών εμφανίζει καρκίνο του δέρματος.

Το δέρμα του είναι ιδιαίτερα φωτοευαίσθητο και φέρει φακίδες.

Διαγιγνώσκεται μελαχρωματική ξηροδερμία (Xeroderma Pigmentosum, XP).

Ερωτήσεις

- Σε τι οφείλεται η μελαχρωματική ξηροδερμία;
- Πως προκαλούνται βλάβες ή λάθη στο DNA; Εγγενείς (ενδοκυτταρικοί) και περιβαλλοντικοί παράγοντες.
- Πώς βλάβες στο DNA οδηγούν σε μεταλλάξεις ;
- Ποιους μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών στο DNA γνωρίζετε;
- Τι είναι η επιδιόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίου (Nucleotide excision repair, NER) και ποιους τύπους βλάβης επιδιορθώνει;
- Γιατί ασθενείς με ελαττωματικό μηχανισμό NER εμφανίζουν σε μεγάλη συχνότητα καρκίνου του δέρματος;

Περίπτωση 2

Νεαρή γυναίκα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού πραγματοποιεί γενετικό τεστ για την ανίχνευση κληρονομικών μεταλλάξεων στο γονιδίωμα της που να προδιαθέτουν για καρκίνο του μαστού. Ανιχνεύεται μεταλλαγή στο γονίδιο BRCA1. Το γονίδιο αυτό εμπλέκεται στο μηχανισμό επιδιόρθωσης μέσω ανασυνδυασμού (ανασυνδυαστική ή μετα-αντιγραφική επιδιόρθωση). Λόγω της ύπαρξης μεταλλαγής στο ένα από τα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου BRCA1, η γυναίκα αυτή έχει 70% πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού και 40% πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών μέχρι το 70^ο έτος της ηλικίας της.

Ερωτήσεις

- Ποιος είναι ο ρόλος της πρωτεΐνης BRCA1 κατά την επιδιόρθωση του DNA;
- Τι είναι η ανασυνδυαστική επιδιόρθωση και ποιους τύπους βλάβης επιδιορθώνει;
- Γιατί μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA1 προδιαθέτουν για καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών;

Βασικές Έννοιες

A. Βλάβες του DNA

- Το DNA είναι σχετικά σταθερό χημικό μόριο, αλλά εξαιρετικά σταθερό πληροφοριακό μόριο, λόγω της διόρθωσης του DNA.
- βλάβες προκαλούνται στο DNA από λάθη κατά την αντιγραφή του, από δράσεις εσωτερικών παραγόντων και από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Φύση των βλαβών.

B. Οι διορθωτικοί μηχανισμοί

- διορθώνουν πρωτογενείς βλάβες του DNA (όχι μεταλλάξεις)
- αναγνωρίζουν αλλοιώσεις στην δομή του DNA, όχι την αλληλουχία των βάσεων (ακόμα και στην περίπτωση απομάκρυνσης mismatch). Μπορεί να αναγνωρίζουν αλλαγμένες βάσεις που δεν υπάρχουν φυσιολογικά στο DNA (πχ η ουρακίλη και οι αλκυλιωμένες βάσεις αναγνωρίζονται και απομακρύνονται από γλυκοζυλάσες)
- περιλαμβάνουν σύστημα ελέγχου της ακεραιότητας και κανονικότητας του DNA
- περιλαμβάνουν συνήθως σύνθεση νέου DNA

Γ. Δημιουργία μεταλλάξεων

- Η βλάβη του DNA είναι το πρωταρχικό γεγονός και η δημιουργία μετάλλαξης έπεται
- Μεταλλάξεις δημιουργούνται όταν δεν δρουν οι διορθωτικοί μηχανισμοί (αλλά και όταν δρουν μηχανισμοί επιρρεπείς σε λάθη) .

Δ. Τα γονίδια των επιδιορθωτικών μηχανισμών

- πάνω από 100 γονίδια στον άνθρωπο κωδικοποιούν πρωτεΐνες που είναι συστατικά διαφόρων πρωτεϊνικών μηχανών επιδιόρθωσης του DNA.
- Οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να δυσλειτουργούν αν τα γονίδια που κωδικοποιούν τις αντίστοιχες πρωτεΐνες φέρουν μεταλλάξεις. Η δυσλειτουργία των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA έχει σοβαρότατες συνέπειες για τον οργανισμό (παραδείγματα)

Ε. Ο ρόλος των μηχανισμών διόρθωσης του DNA είναι θεμελιώδης για δύο αντίθετες ιδιότητες της ζωής: τη διατήρηση της γενετικής πληροφορίας αφενός και την παραγωγή γενετικής ποικιλότητας αφετέρου (η λεπτή ισορροπία ανάμεσα στα δυο εξασφαλίζει την συνέχιση και την εξέλιξη των ειδών στον πλανήτη).

Ερωτήσεις για συζήτηση

1

Αναλογιστείτε την παρακάτω φράση: « Τα κύτταρα σε ένα ανθρώπινο σώμα δεν έχουν μεταξύ τους **ακριβώς** την ίδια αλληλουχία στο γονιδιωματικό τους DNA». Συμφωνείτε ή διαφωνείτε και γιατί;

○

•

2

Για ποιο λόγο **χρειάζεται** το κύτταρο / ο οργανισμός / το είδος, τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών του DNA;
(Σημείωση: Η ερώτηση αφορά τον **ειδικό** λόγο για κάθε επίπεδο)

○

•

○

•

3

Είναι φανερό ότι δεν έχουν αναπτυχθεί «**τέλειοι**» μηχανισμοί επιδιόρθωσης. Τι εξυπηρετεί αυτό;

Εργασίες Φοιτητών

Η εργασία θα είναι περίπου 1000 λέξεις και θα περιλαμβάνει:

Μια παράγραφο για την ασθένεια, μία για το γονίδιο και μια για τον μηχανισμό

Gene	Defect	Hereditary syndrome	Cancer
ATM	DSB	Ataxia-telangiectasia	lymphoma, leukemia, breast
NBS1	DSB	Nijmegen breakage syndrome	lymphoma
BRCA1	HR	Familial breast cancer 1	breast, ovarian, prostate, colon
BRCA2	HR	Familial breast cancer 2	breast (female/male), ovary, prostate, pancreas
p53	CC	Li-Fraumeni syndrome	sarcoma, breast, brain, leukemia
MSH2 PMS2	MMR	HNPCC	colon, rectum, gastric, endometrium, ovarian, urinary organs
XPA-XPG	NER	Xeroderma pigmentosum	skin

Abbreviations: CC, cell cycle control; DSB, double-strand break repair; HR, homologous recombination repair; MMR, mismatch repair; NER, nucleotide excision break repair; NR, not reported; TCR, transcription coupled repair. Adapted from Bartek & Lukas (2001), Hoeijmakers (2001), Svejstrup JQ (2002).

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Συγγράμματα

- 1) Βασικές αρχές κυτταρικής βιολογίας (Alberts et al)
κεφάλαιο 6, επιδιόρθωση DNA
- 2) ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ (βλ. στο τέλος)

Άρθρα

New Scientist (2003), "Running Repair", vol. 177, p.44-43 (παράρτημα στο τέλος).
Science vol. 296, p.1276: DNA damage and aging.

Internet

- Σελίδες στο διαδίκτυο που περιέχουν απαντήσεις σε κάποιες από τις ερωτήσεις της αυτοαξιολόγησης: Πηγαίνετε στο Google, με λέξεις αναζήτησης: (α) DNA study guide 4, (β) Karam Study Guide, (γ) Mutation and Repair, (δ) What is DNA repair?
- Πληροφορίες για γονίδια και ασθένειες

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

Μελαχρωματική ξηροδερμία: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=278700>

Brca1: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=113705>

Brca2: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=600185>

- Συγγράμματα στο διαδίκτυο (με ελεύθερη πρόσβαση)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=&DB=books>

Ερωτήσεις αυτοαξιολόγησης

1. Ποια δομικά χαρακτηριστικά του DNA το καθιστούν καταλληλότερο μόριο για αποθήκευση της γενετικής πληροφορίας σε σχέση με το RNA. Πού οφείλεται η σταθερότητα του μορίου;
2. Γιατί επιλέχθηκαν εξελικτικά τα συγκεκριμένα 4 νουκλεοτίδια ως δομικό συστατικό του DNA;
3. Παρά την σταθερότητά του, το DNA υφίσταται συνεχώς βλάβες στη δομή του από εγγενείς και εξωκυττάριους παράγοντες. Για ποιους λόγους το DNA είναι επιρρεπές σε τέτοιου είδους βλάβες; Ποιες είναι οι πιο συχνές φυσικές μεταλλάξεις που υφίσταται το DNA από εξωκυττάριους παράγοντες;
4. Πώς η DNA πολυμεράση διορθώνει πολλά από τα λάθη που προκύπτουν κατά τον διπλασιασμό του DNA;
5. Ποια είναι η συχνότητα των λαθών που συμβαίνουν στο DNA. Ποια είναι η αντίστοιχη συχνότητα λαθών μετά την δράση των επιδιορθωτικών μηχανισμών;
6. Πώς το «σύστημα επιδιόρθωσης των αταίριαστων βάσεων» αφαιρεί τα λάθη που διαφεύγουν από την αντιγραφική μηχανή.
7. Πώς οι πρωτεΐνες επιδιόρθωσης αναγνωρίζουν την περιοχή του DNA όπου υπάρχει αταίριαστη βάση, για να δράσουν.
8. Πώς η διεργασία αυτή παράγει μεταλλάξεις.
9. Τι είναι αποπουρίνωση και απαμίνωση των βάσεων του DNA.
10. Πως οι χημικές τροποποιήσεις νουκλεοτιδίων προκαλούν μεταλλάξεις
11. Ποια είδη αλλοιώσεων προκαλούνται από την δράση ακτινοβολίας .
12. Ποιες οι συνέπειές αν δεν διορθωθούν οι βλάβες στο DNA.
13. Ποια ασθένεια γνωρίζετε να οφείλεται σε μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες του μηχανισμού επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων
14. Ποια ασθένεια γνωρίζετε να οφείλεται σε μεταλλάξεις σε πρωτεΐνες του μηχανισμού επιδιόρθωσης διμερών θυμίνης
15. Τι συνεπάγεται η υψηλή πιστότητα διατήρησης του DNA που εξασφαλίζεται από τη δράση των επιδιορθωτικών μηχανισμών για συγγενικά είδη.

Όροι ευρετηρίου

Ακτινοβολία - radiation
 ιονίζουσα - ionic
 υπεριώδης - UV
Αλκύλιο - alkyl
Αλκυλιοτρανσφεράση – alkyltransferase
Αλκυλίωση - alkylation
Απαλκυλίωση - dealkylation
Απαμίνωση - deamination
Αποπουρίνωση depurination
Βλάβη - damage
Γονίδιο Brca1/Brca2- Brca1/Brca2 gene
Διμερή θυμίνης – thymine dimer
Ελεύθερες ρίζες - free radicals
Ελικάση - helicase
Ενδονουκλεάση - endonuclease
Εξωνουκλεάση - exonuclease
Επιδιόρθωση – DNA repair
 ανασυνδυαστική - recombinational
 αταίριαστων βάσεων - bases mismatch
 επιρρεπής στο λάθος – error prone
 κατ' ευθείαν - direct
 μετα-αντιγραφική - postreplicational
 με εκτομή βάσεως – base excision (B.E.R)
 με εκτομή νουκλεοτιδίου – nucleotide excision (N.E.R)
Μελαχρωματική ξηροδερμία xerodermia pigmentosum(X.P)

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΠΙΔΙΟΡΘΩΣΗ DNA

A. Παράγοντες που σταθεροποιούν το μόριο του DNA

- (α) **Δομή διπλής έλικας** με τις υδρόφιλες φωσφορικές ομάδες σε επαφή με το υδάτινο περιβάλλον και τις υδρόφοβες βάσεις στο εσωτερικό της έλικας να προστατεύονται από χημική προσβολή.
- (β) Η παρουσία **δεσοξυριβόζης** (δεν έχει $-OH$ στο $2'$ C σε αντίθεση με τη ριβόζη) δεν ευνοεί την υδρόλυση του μορίου (όπως στο RNA).
- (γ) Το **στοίβαγμα** (stacking) των βάσεων προσδίδει επί πλέον σταθερότητα λόγω της ανάπτυξης δυνάμεων van der Waals.
- (δ) Η **ηλεκτροστατική άπωση** μεταξύ των αρνητικά φορτισμένων φωσφορικών ομάδων σε κάθε αλυσίδα καθιστά το μόριο σχετικά δύσκαμπτο (rigid), ενώ σε αντίθετες αλυσίδες διευκολύνει τον διαχωρισμό τους.
- (ε) Οι **δεσμοί $-H$** προσανατολίζουν τις βάσεις στη σωστή τους θέση, συγκρατούν τη διπλή έλικα και συγχρόνως επιτρέπουν το άνοιγμα των αλυσίδων χωρίς μεγάλη κατανάλωση ενέργειας.

B. Το DNA υφίσταται βλάβες.

Οι βλάβες που υφίσταται το DNA οφείλονται σε εγγενείς (ενδοκυτταρικούς) ή εξωγενείς (περιβαλλοντικούς) παράγοντες:

1. **Λάθη κατά την Αντιγραφή από την DNA πολυμεράσης.**
 2. **Αυτόματες μεταβολές ή τροποποιήσεις βάσεων.**
 3. **Απώλεια βάσεων.**
 4. **Δράση ελεύθερων ριζών (προϊόντα μεταβολισμού).**
 5. **Υπεριώδης και ιοντίζουσα ακτινοβολία, χημικές ενώσεις.**
1. Λάθη κατά την Αντιγραφή από την DNA πολυμεράσης
Η αντιγραφική μηχανή κάνει λάθη κατά την σύνθεση της νέας αλυσίδας με ενσωμάτωση βάσης που δεν αντιστοιχεί στη μήτρα DNA .
Οι DNA πολυμεράσες μπορούν να διορθώσουν τέτοια λάθη διότι έχουν στο μόριό τους ενσωματωμένες τουλάχιστον 2 ενζυμικές δραστηριότητες:
- (α) $5' \rightarrow 3'$ συνθετική δράση (προσθήκη νουκλεοτιδίων) συχνότητα λάθους, $1:10^7$ αντιγραφόμενα ζεύγη νουκλεοτιδίων.
 - (β) $3' \rightarrow 5'$ επιδιορθωτική (proofreading) δράση εξωνουκλεάσης.

Η συχνότητα λάθους αυξάνει δραματικά σε περίπτωση που μεταλλάξεις επηρεάζουν την $3' \rightarrow 5'$ δράση του μορίου.

(Κάποιες πολυμεράσες έχουν και $5' \rightarrow 3'$ δράση εξωνουκλεάσης - όπως η pol I των προκαρυωτών που συμμετέχει στην ωρίμανση των κλασμάτων okazaki και την επιδιόρθωση)

2. **Αυτόματες (spontaneous, αυθόρμητες) μεταβολές ή τροποποιήσεις βάσεων.**
 - (α) Ταυτομερισμός βάσεων: ευκαιριακές αλλαγές (σπάνιες) στην κατανομή δεσμών H στις βάσεις του DNA. Π.χ. η αδενίνη φέρει μια αμινομάδα (NH_2) που το ένα της H

συμμετέχει στον σχηματισμό ενός δεσμού με την κετονο-ομάδα (C=O) της θυμίνης. Σπάνια η αδενίνη βρίσκεται στην ίμινο (NH) μορφή οπότε ζευγαρώνει με κυτοσίνη αντί για θυμίνη. Ομοίως στη θυμίνη η κετονο-μορφή (C=O) μπορεί να αλλάξει σε ενολο-μορφή (COH) οπότε ζευγαρώνει με γουανίνη. Έτσι στις σπάνιες ταυτομερείς μορφές:

- Η αδενίνη συμπεριφέρεται σαν γουανίνη
- Η θυμίνη συμπεριφέρεται σαν κυτοσίνη
- Η γουανίνη συμπεριφέρεται σαν αδενίνη
- Η κυτοσίνη συμπεριφέρεται σαν θυμίνη

(β) **Απαμίνωση βάσεων**

Κυτοσίνη (100 κυτοσίνες/ημέρα/ανθρώπινο κύτταρο) μετατρέπεται σε ουρακίλη

Αδενίνη μετατρέπεται σε υποξανθίνη.

Γουανίνη μετατρέπεται σε ξανθίνη.

Θυμίνη δεν υφίσταται απαμίνωση.

5-μεθυλοκυτοσίνη μετατρέπεται σε θυμίνη.

Η ουρακίλη συμπεριφέρεται σαν θυμίνη και η υποξανθίνη συμπεριφέρεται σαν γουανίνη, με αποτέλεσμα αλλαγή στο πληροφοριακό περιεχόμενο του DNA (η ξανθίνη συμπεριφέρεται σαν γουανίνη)

(γ) **Μεθυλίωση βάσεων**

Ενδιαφέρει κυρίως της κυτοσίνης που όταν απαμινωθεί μετατρέπεται σε θυμίνη (βλ.β). Μεθυλίωση της κυτοσίνης γίνεται συχνά στους ευκαρυωτικούς υποκινητές για επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης (ελέγχεται από το κύτταρο με συγκεκριμένα ένζυμα – μεθυλοτρασφεράσες). Η μεθυλιωμένη κυτοσίνη ζευγαρώνει κανονικά με G (δεν αλλάζει το πληροφοριακό περιεχόμενο), εαν όμως απαμινωθεί αυθόρμητα μετατρέπεται σε θυμίνη. Επίσης, μεθυλίωση αδενίνης και γουανίνης από μεθυλιωτικούς παράγοντες προκαλούν αλλαγές ή μη δυνατότητα ζευγαρώματος.

3. Απώλεια βάσεων

5000 βάσεις πουρίνης/ημέρα/ανθρώπινο κύτταρο απομακρύνονται από θερμική διάσπαση (ή όξινες συνθήκες) του γλυκοσιδικού δεσμού με τη δεοξυριβόζη (= **αποπουρίνωση**).

Οι πυριμιδίνες επηρεάζονται λιγώτερο.

Και στις δύο περιπτώσεις δημιουργείται ένα κενό στην αλυσίδα (AP site)

4. Δράση Ελεύθερων ριζών

Προκύπτουν από προϊόντα μεταβολισμού και προκαλούν οξειδωτικές βλάβες στις βάσεις του DNA. Επίσης διασπών το μόριο της δεοξυριβόζης και καθιστούν την αλυσίδα του DNA ευπαθή σε θραύσεις (strand breaks).

5. Εξωγενείς παράγοντες

(α) **Ακτινοβολίες**

Δρούν με διάφορους μηχανισμούς κατ'ευθείαν στα συστατικά του DNA ή εμμέσως επηρεάζοντας άλλα μόρια που με τη σειρά τους δρούν στο DNA.

Οι ιοντίζουσες ακτινοβολίες (α,β,γ,Χ) επηρεάζουν τη δομή των βάσεων, ταυτομερισμό κλπ.

Η υπεριώδης ακτινοβολία (300nm) επηρεάζει ιδιαίτερα τις πυριμιδίνες (254nm). Διμερή θυμίνης αλλοιώνουν δομή της έλικας.

(β) *Χημικά μεταλλαξιγόνα*

- ο ανάλογα βάσεων π.χ. βρωμο-δεοξυ-ουριδίνη (BrdU ή Budr). Ενσωματώνεται ως θυμίνη αλλά στην ταυτομερή μορφή της που είναι αρκετά συχνή συμπεριφέρεται σαν κυτοσίνη.
- ο Παράγοντες παρεμβολής (intercalating agents) π.χ. ακριδίνες. Παρεμβάλλονται μεταξύ των βάσεων στη μία αλυσίδα προκαλώντας παραμόρφωσή της.
- ο Αλκυλιωτικοί παράγοντες π.χ. E.M.S. (ethyl methan sulfonate), M.N.N.G. (methyl-nitro-nitroso-guanidine). Μεταφέρουν αλκύλια (μεθυλ-αιθυλ-ομάδες) στις βάσεις του DNA.

Το M.N.N.G. είναι ισχυρό μεταλλαξιγόνο (πιθανόν και καρκινογόνο). Μεθυλιώνει τη γουανίνη O^6 η οποία τώρα ζευγαρώνει με θυμίνη. Επίσης δημιουργεί cross links (ομοιοπολικές συνδέσεις των δύο αλυσίδων του DNA).

- ο Νιτρώδες οξύ \rightarrow απαμινώσεις

Βλάβες του DNA που δεν θα διορθωθούν, οδηγούν σε μετάλλαξη.

Υπάρχει πλήθος άλλων χημικών ουσιών με μεταλλαξιγόνο και συχνά καρκινογόνο δράση.

Γ. Διορθωτικοί Μηχανισμοί

Οι περισσότεροι επιδιορθωτικοί μηχανισμοί στηρίζονται στην ύπαρξη αντιγράφου (συμπληρωματικής αλυσίδας), για επιδιόρθωση του λάθους. **Δηλαδή, η διπλή έλικα, πέραν του ότι εξασφαλίζει μηχανισμό αντιγραφής, εξασφαλίζει και επιδιόρθωση.**

Παρακάτω παρουσιάζονται οι κύριοι μηχανισμοί επιδιόρθωσης:

1. Διόρθωση με εκτομή νουκλεοτιδίου (Nucleotide Excision Repair, N.E.R.)

Ο μηχανισμός ικανός να διορθώσει σχεδόν οποιαδήποτε βλάβη που παραμορφώνει εμφανώς την διπλή έλικα του DNA (π.χ. διμερή θυμίνης, παράγωγα γουανιδίνης στους καπνιστές).

Ασθένειες στον άνθρωπο με ελαττωματικό μηχανισμό N.E.R.:

- Μελαγχρωματική Ξηροδερμία (X.P.)

Φωτοευαισθησία, φακίδες, καρκίνος του δέρματος, νευρολογικά προβλήματα.

- Σύνδρομο Cockayne (C.S)

Φωτοευαισθησία, αναπτυξιακή και πνευματική καθυστέρηση, μικρό ανάστημα, νευρολογικά προβλήματα, σκελετικές ανωμαλίες, κώφωση, καταρράκτης, μυϊκή ατροφία, μολυσματικές ασθένειες, (πνευμονία, κλπ.) – Σύνδρομο προγηρίας

2. Διόρθωση αταίριαστων βάσεων

Αναγνωρίζει ζεύγη με βάσεις που δεν ταιριάζουν. Αν δεν αναγνώριζε κάθε φορά τον νεοσυντιθέμενο κλώνο που φέρει την λάθος βάση, τότε μπορεί να απέσυρε τη σωστή βάση αντί της λανθασμένης. Πώς αναγνωρίζει τον νεοσυντιθέμενο κλώνο;

Η *E.coli* μετά τον διπλασιασμό του DNA της μεθυλιώνει αδενίνες σε μοτίβα GATC. Αυτό σημαίνει ότι η αλυσίδα-μήτρα (εκμαγείο) είναι ήδη μεθυλιωμένη, ενώ η νέα αλυσίδα δεν έχει προλάβει ακόμη να μεθυλιωθεί.

Σε άλλους οργανισμούς η διάκριση της νέας αλυσίδας βασίζεται σε εγκοπές (gaps ή nicks) που υπάρχουν σ' αυτή και που μετέπειτα αποκαθίστανται με λιγάση.

3. Ανασυνδυαστική (ή Μετααντιγραφική) διόρθωση – ομόλογος ανασυνδυασμός (Homologous recombination – HR)

Επιδιορθώνει θραύσεις στη μία ή και στις δύο αλυσίδες.

Περιλαμβάνει τη δράση πρωτεϊνών που διατρέχουν το DNA και ελέγχουν την ακεραιότητα του (protein-guardians) όπως οι πρωτεΐνες **BRCA1** και **BRCA2** οι οποίες βρίσκονται συχνά μεταλλαγμένες στον καρκίνο του μαστού.

Ο μηχανισμός διόρθωσης των βλαβών αυτών δεν είναι επαρκώς γνωστός αλλά στη βάση του εμπεριέχει διαδικασίες του μηχανισμού του γενετικού ανασυνδυασμού.

4. Διόρθωση με εκτομή βάσης (B.E.R.)

Επιδιορθώνει τροποποιημένες βάσεις, αποπουρινώσεις κ.α.

5. Κατ' ευθείαν διόρθωση

Διόρθωση τροποποιημένης βάσης με ενζυμική αντιστροφή της βλάβης

Παραδείγματα:

- Αφαίρεση της μεθυλομάδας της Ο6-μεθυλογουανίνης από ένα ένζυμο που αδρανοποιείται κάθε φορά, μεταφέροντας την μεθυλομάδα στο ενεργό του κέντρο (ένζυμο αυτοκτονίας)
- φωτολυάση: διασπά άμεσα τα διμερή θυμίνης. Υπάρχει σε προκαρυώτες, φυτά και ζώα. Δεν έχει βρεθεί (ακόμη...) στον άνθρωπο (και άλλα θηλαστικά).

Η απόδοση των διορθωτικών μηχανισμών είναι τέτοια, που παρά τις συνεχείς και διαφόρων τύπων βλάβες, οι αλληλουχίες του DNA συντηρούνται τόσο καλά ώστε τα λάθη που τελικά συσσωρεύονται σε 1 έτος για 1 απλοειδές γαμετικό κύτταρο με γονιδίωμα 3×10^9 bp, να μην υπερβαίνουν τις 10-20 αλλαγές βάσεων.