

آليات إصلاح الدنا DNA Repair

المصادر :

الشهيب ، محمد باقر واخرون ، مبادئ الوراثة الجزيئية (2013)وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، جامعة بابل ، كلية العلوم – العراق
الجنابي ، عباس عبد الله ، البايولوجي الجزيئي (2013)وزارة التعليم العالي والبحث العلمي ، الجامعة التكنولوجية ، قسم العلوم التطبيقية - العراق

مثلما هنالك آليات لحصول الطفرة او العطب في الدنا فهنالك آليات مضادة لإصلاح هذه الأخطاء. يجدر الإشارة الى نظام الاستجابة الذاتي SOS حيث يعمل هذا النظام على تحفيز إي نوع من آليات الإصلاح وأهمها آلية إصلاح قص النيوكليوتيدة Nucleotide Excision Repair . يحصل التحفيز لإنتاج بروتينات نظام الاستجابة الذاتي SOS من خلال تجمع ssDNA ويثبط عندها DNA polymerase ويقوم انزيم RecA بتكوين خيوط حول الـ ssDNA الأمر الذي يؤدي الى تحفيز الـ RecA وتنشيط المثبط LexA repressor حيث يعمل هذا المثبط على منع تشفير جينات نظام الاستجابة الذاتي SOS وعندما يحفز RecA يعمل على إزالة التنشيط ويتم استنساخ وتشفير جينات نظام الاستجابة الذاتي SOS وبالتالي يؤدي الى تحفيز آليات الإصلاح وأولها آلية إصلاح قص النيوكليوتيدة Nucleotide Excision Repair حسب نوع العطب الموجود في الدنا هنالك عدة آليات تستخدم لإصلاح الدنا يمكن توضيحها كما يلي:

- 1- آلية إصلاح الارتباط الخاطئ Mismatch Repair
- 2- آلية إصلاح قص النيوكليوتيدة Nucleotide Excision Repair
- 3- آلية إصلاح قص القاعدة Base Excision Repair
- 4- آلية الإصلاح بالتنشيط الضوئي المباشر Direct Photoreactivation Repair

1- آلية إصلاح الارتباط الخاطئ (MMR) Mismatch Repair:

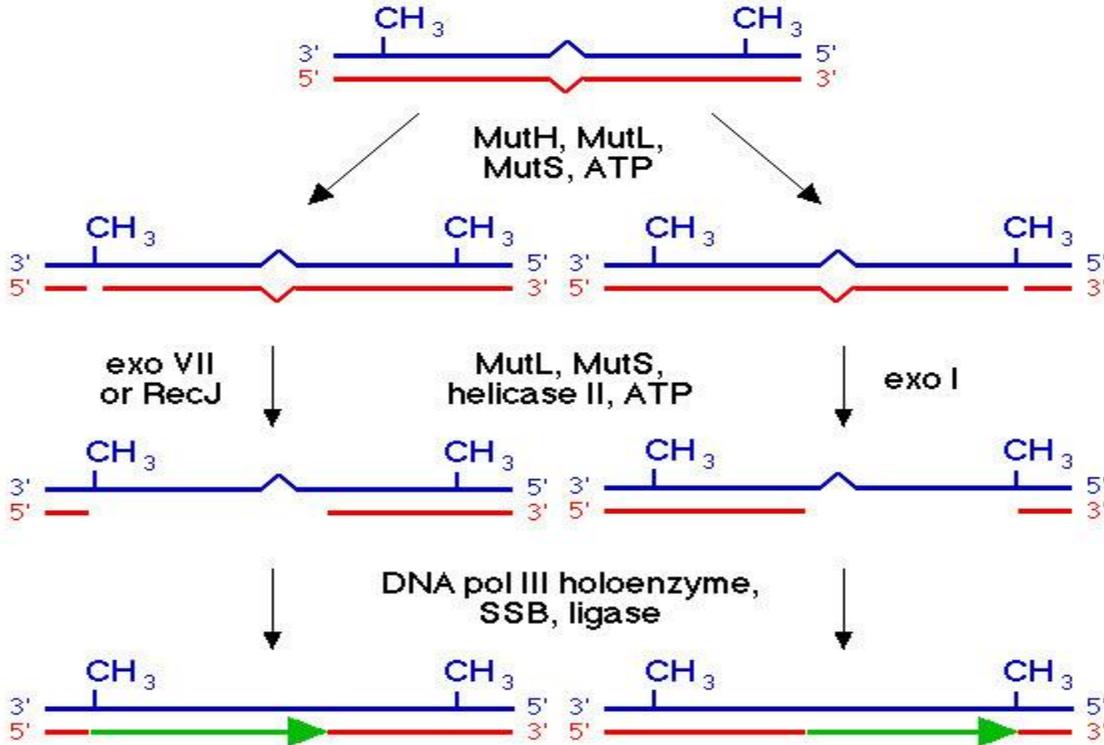
تستخدم هذه الآلية لفك الارتباط الخاطئ الذي يحصل بين القواعد غير المتوافقة وخصوصا الارتباط الخاطئ الذي يحصل بين الأدينين Adenine وغيرها من القواعد غير المتطابقة. في الحالة الطبيعية يقوم انزيم يسمى Dam methylase بإضافة مجموعة مثيل الى الأدينين الموجود ضمن التسلسل GATC (عندما تكون مرتبطة بالثايمين) اما اذا ارتبط الأدينين ارتباطا خاطئا mismatch مع احد القواعد الأخرى فان انزيم Dam methylase لا يضيف مجموعة المثيل الى الأدينين. تستخدم هذه الآلية لإصلاح الارتباط الخاطئ الذي يحدث نتيجة للطفرات النقطية بنوعيهما (Transition و Transversion) وطفرات تغيير الإطار Frame shift أي

ان هذه الآلية تستخدم لإصلاح العطب البسيط Simple lesions والعطب الكبير Bulky lesions .

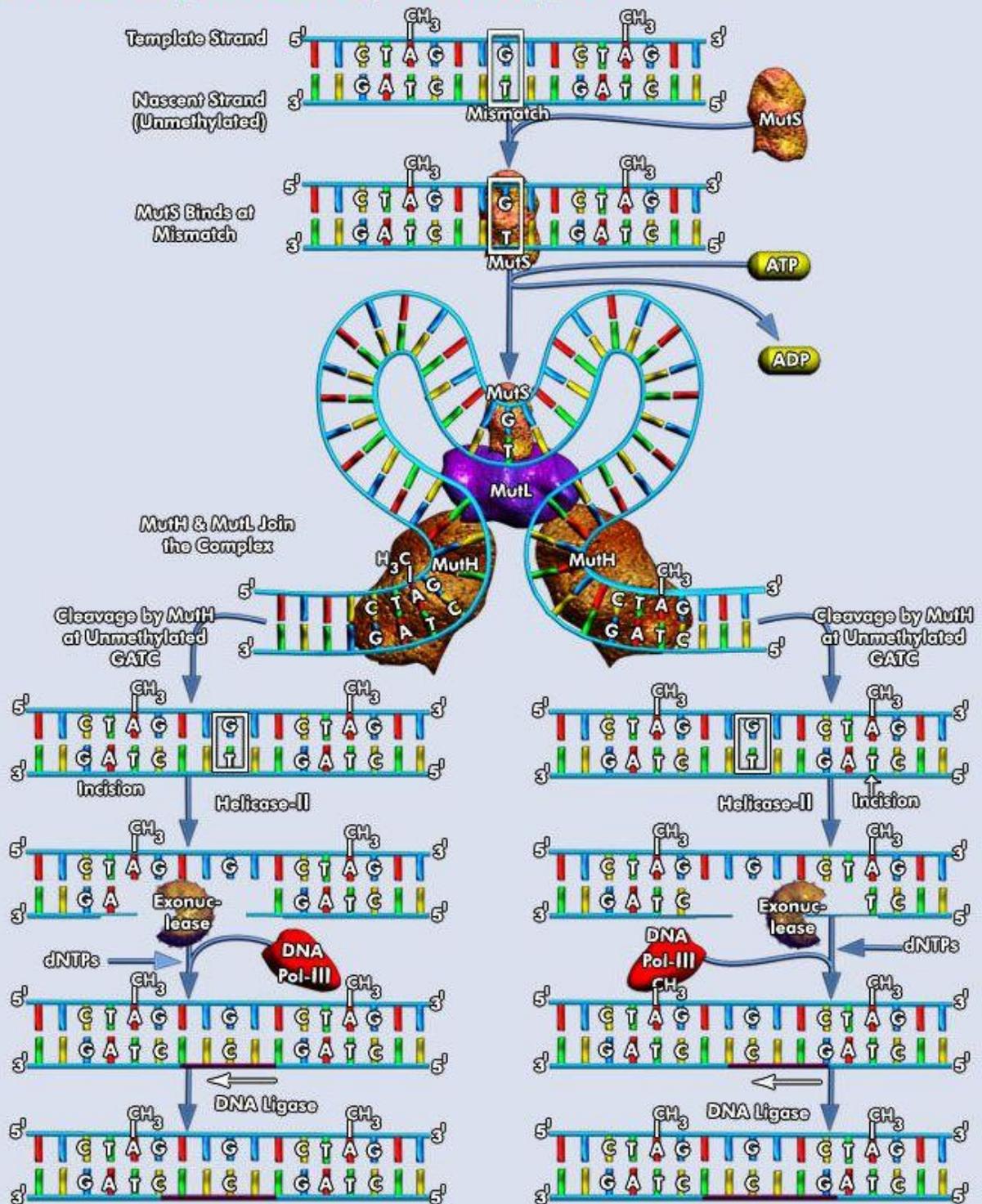
يمكن توضيح ميكانيكية عمل هذه الآلية في بدائية النواة Prokaryote كما يلي:

- 1- تميز الارتباط الخاطئ Mismatch Recognition وتتم من خلال انزيم MutS حيث يعمل هذا الأنزيم على تميز موقع الارتباط الخاطئ.
- 2- إزالة الارتباط الخاطئ Removing of Mismatch ويتم من خلال ارتباط MutL الذي يحفز ارتباط MutH وهذا الأخير بدوره يعمل قطع Nick من جهة 5' تقع على بعد عدة قواعد من منطقة Mismatch بعد ذلك يعمل انزيم الـ exonuclease بعمل قطع عند الجهة الأخرى من الارتباط الخاطئ 3' بعد ذلك يعمل انزيم UvrD (an Helicase enzyme) على فك الارتباط بين الجزء المعطوب المقصوص والشريط الأم الصحيح
- 3- اعادة تصنيع الجزء المقصوص Resynthesize بواسطة انزيم DNA polymerase III واعد الغلق بواسطة DNA ligase . ويوضح الشكل التالي مجمل العملية:

Methyl-directed Mismatch Repair



Mismatch Repair Pathway in Prokaryotes



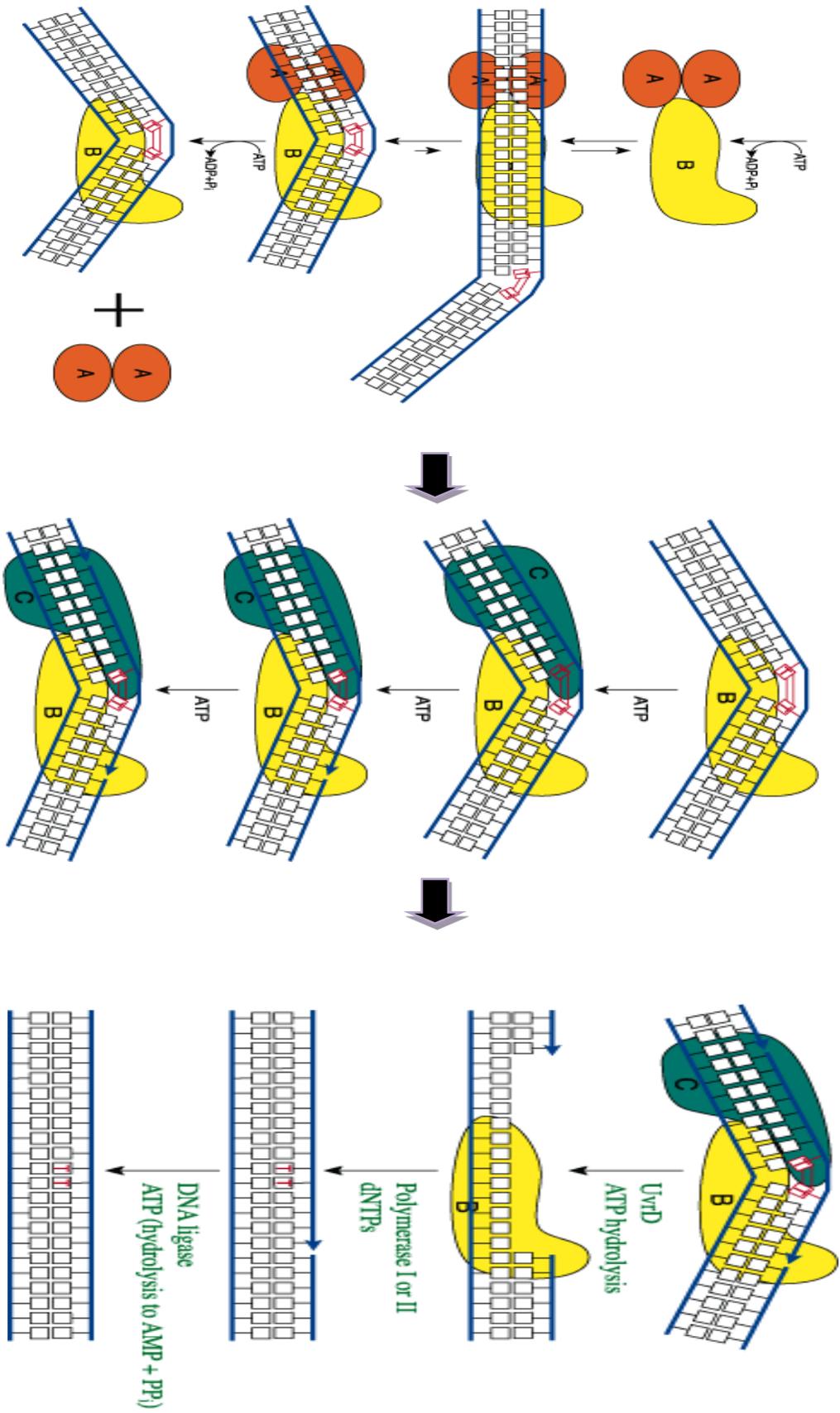
2-آلية إصلاح قص النيوكليوتيدة (NER): Nucleotide Excision Repair

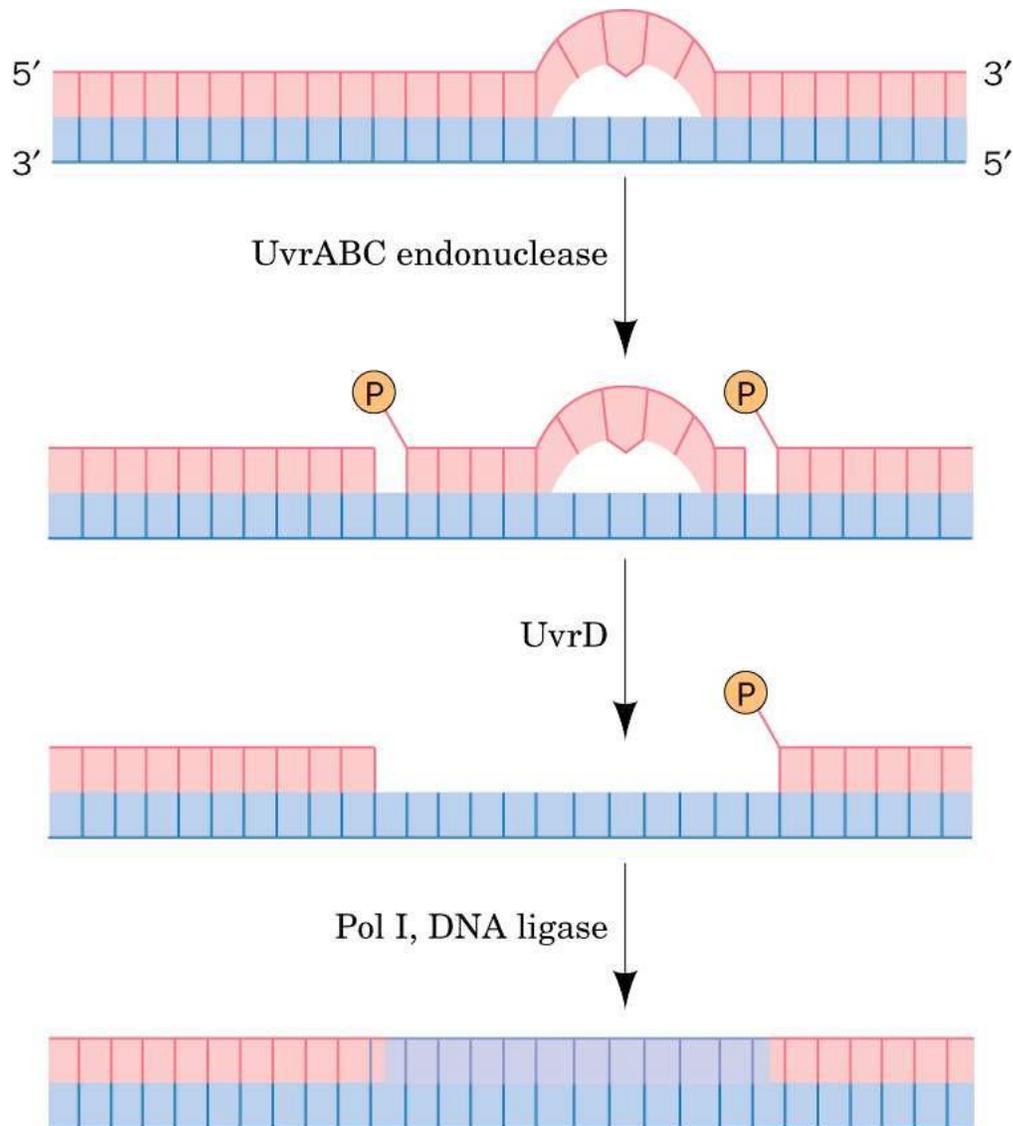
تستخدم هذه الآلية لإصلاح العطب الكبير Bulky lesion الذي يحصل في أكثر من قاعدة ويؤدي إلى خلل في الحلزون المزدوج ومثالها Thymine Dimer وكما يلي:

1- تميز ثنائي الثايمين Thymine Dimer Recognition ويتم ذلك من خلال ارتباط انزيم UvrA و UvrB حيث يعمل معقد UvrAB على مسح مزدوج الدنا ويقف عند موقع Thymine dimer بعد ذلك ينفصل الـ UvrA.

2- إزالة Thymine dimer ويتم من خلال ارتباط الـ UvrC حيث يعمل معقد UvrBC على عمل قطع nick على جانبي الـ Thymine dimer من ثم يرتبط UvrD الذي يعمل على فك الارتباط ومن ثم تزال القطعة الحاوية على Thymine dimer .

3- إعادة تصنيع الجزء المعطوب Resynthesize بواسطة انزيم DNA polymerase I واعداد الغلق بواسطة DNA ligase . ويوضح الشكل التالي مجمل العملية:





Xenoderma pigmentosum

- skin cells cannot repair UV damage
- Individuals extremely sensitive to sun light
- skin tumors risk 2000-fold elevated
- cultured skin cells are defective in repairing thymidine dimers

3-آلية إصلاح قص القاعدة النيتروجينية (BER) Base Excision Repair (BER):

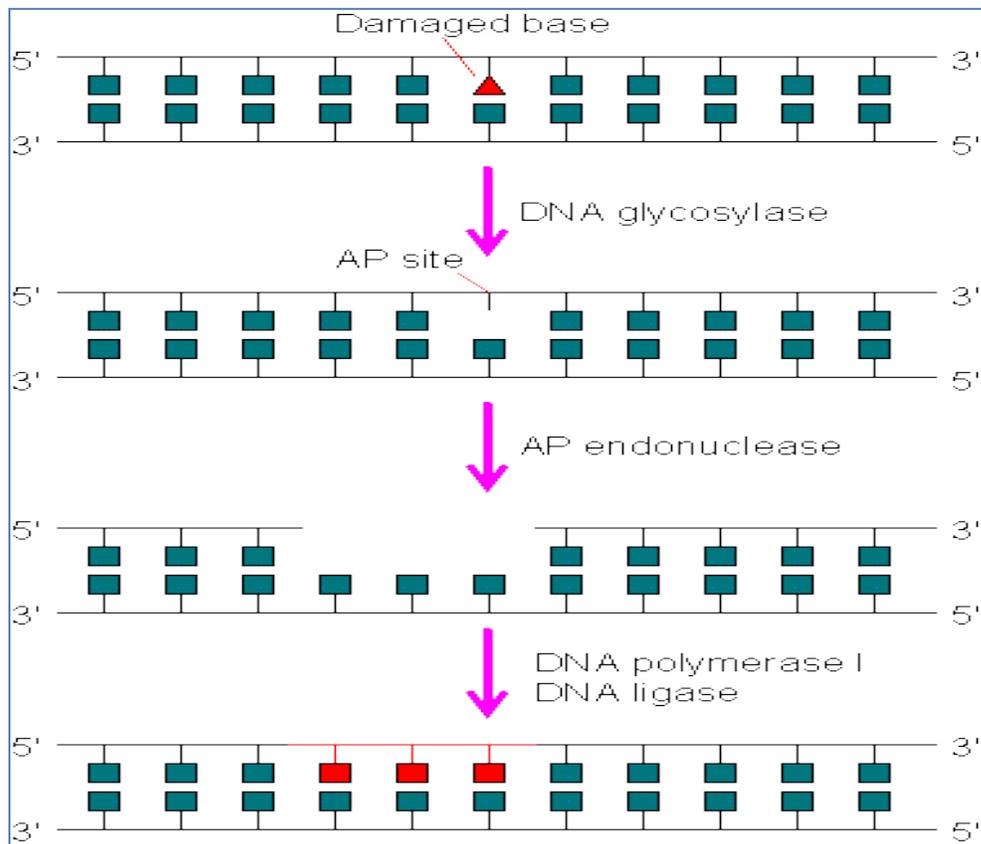
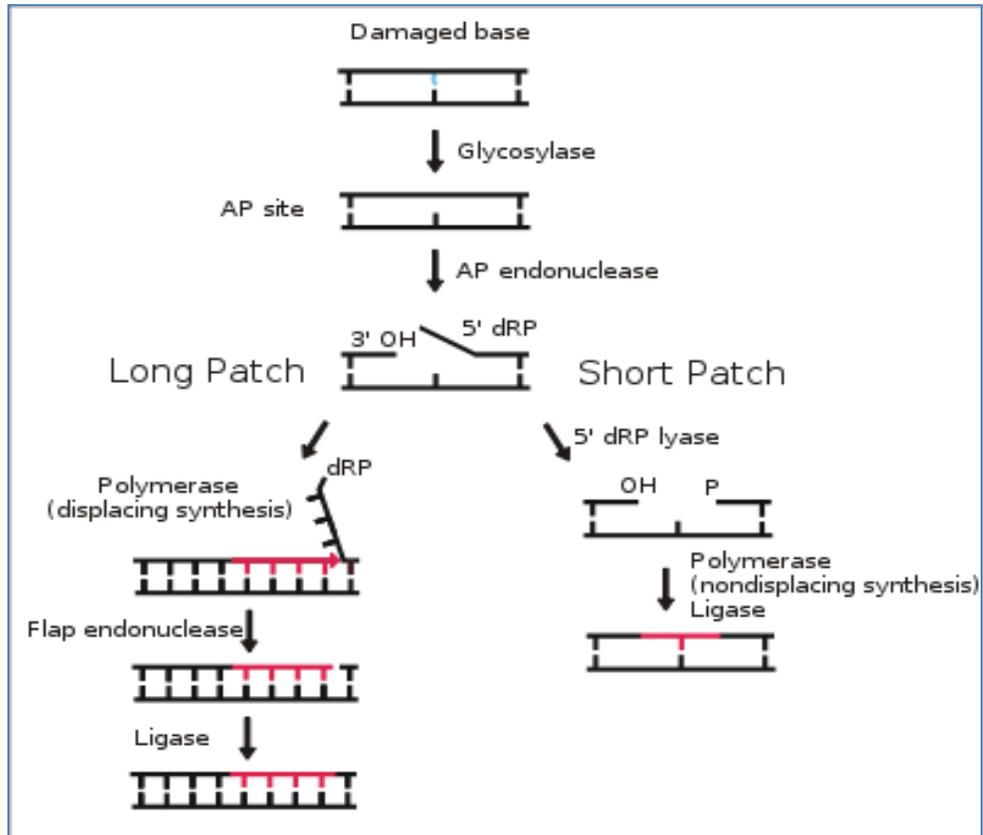
تستخدم هذه الآلية لإصلاح العطب البسيط Non bulky lesion الذي يحصل في قاعدة واحد فقط ولا يؤدي الى خلل في الحزون المزدوج ومثالها الإعطاب التي تحصل في الدنا نتيجة لعمليات deamination, oxidation, and alkylation :

- Oxidized bases: 8-oxoguanine, 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine (FapyG, FapyA)
- Alkylated bases: 3-methyladenine, 7-methylguanine
- Deaminated bases: hypoxanthine formed from deamination of adenine. Xanthine formed from deamination of guanine. (Thymidine products following deamination of 5-methylcytosine are more difficult to recognize, but can be repaired by mismatch-specific glycosylase)
- Uracil inappropriately incorporated in DNA or formed by deamination of cytosine

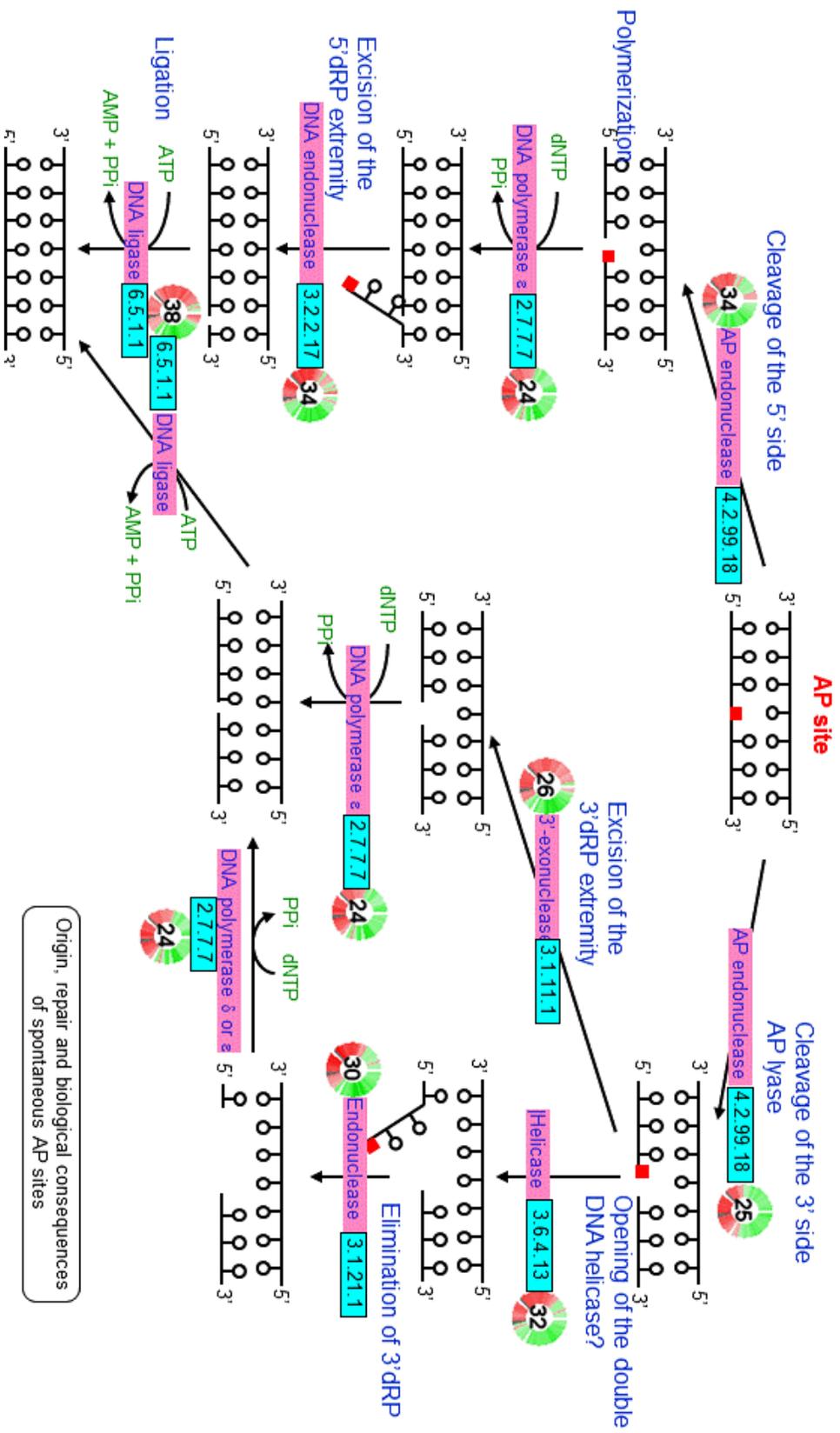
يسمى الأنزيم الأساسي الذي يقوم بإزالة القاعدة النيتروجينية الخطأ DNA glycosylase حيث يعمل على كسر الأصرة الكلايكوسيديه بين القاعدة النيتروجينية وسكر الرايبوز منقوص الاوكسجين ليولد AP site (apurinic or apyrimidinic site) وهنالك آليتين لإصلاح هكذا إعطاب وهي:

1- إصلاح الوجبة القصيرة **Short-Patch Repair** وتحدث في الإعطاب التي تستجيب وتتחס لأنزيم pol β lyase كما في الإعطاب الناتجة عن عمليات أكسدة واختزال القواعد النيتروجينية وفي هذه الآلية يحدث استبدال للقاعدة في عدد من الخطوات اقل مما في Long -Patch Repair

2- إصلاح الوجبة الطويلة **Long -Patch Repair** وتحدث في الإعطاب التي لا تستجيب ولا تتחס لأنزيم pol β lyase كما في الإعطاب الناتجة عن عمليات الأكله ونزع مجموعة الأمين للقواعد النيتروجينية وفي هذه الآلية يحدث استبدال للقاعدة في عدد من الخطوات اكثر مما في Short -Patch Repair



Base excision repair of AP sites



Repair System	Enzymes/proteins	Repair System	Enzymes/proteins
Base excision	DNA glycosylase	Mismatch	Dam methylase
	AP endonuclease		MutS, MutL, MutH
	DNA polymerase I		Exonuclease
	DNA ligase		DNA helicase II
Nucleotide excision	Uvr-A, Uvr-B, Uvr-C		SSB protein
	DNA polymerase I		DNA polymerase III
	DNA ligase		DNA ligase

4-آلية الإصلاح بالتنشيط الضوئي المباشر *Direct Photoreactivation Repair*

وهي الآلية التي تستخدم الإصلاح اعطاب الدنا المتكونة بسبب الأشعة فوق البنفسجية UV-B و UV-C والتي تؤدي الى تكوين نواتج ضوئية Photoproducts ومثالها Thymine Dimer . تتلخص هذه الآلية بمايلي: يقوم انزيم الـ Photolyase بامتصاص الضوء المرئي ويقوم بنقل الالكترونات الى FADH ومنها الى Thymine Dimer وتؤدي الى حل . Thymine Dimer

