***آليات إصلاح الدنا*** ***DNA Repair***

مثلما هنالك آليات لحصول الطفره او العطب في الدنا فهنالك آليات مضادة لإصلاح هذه الأعطاب. يجدر الاشاره الى نظام الاستجابة الذاتي SOS حيث يعمل هذا النظام على تحفيز إي نوع من آليات الإصلاح وأهمها آلية إصلاح قص النيوكليوتيده Nucleotide Excision Repair . يحصل تحفيز 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 وتثبيط المثبط LexA repressor حيث يعمل هذا المثبط على منع تشفير جينات نظام الاستجابة الذاتي SOS وعندما يحفز RecA يعمل على إزالة التثبيط ويتم استنساخ وتشفير جينات نظام الاستجابة الذاتي SOS وبالتالي يؤدي الى تحفيز آليات الإصلاح وأولها آلية إصلاح قص النيوكليوتيده Nucleotide Excision Repair .

حسب نوع العطب الموجود في الدنا هنالك عدة آليات تستخدم لإصلاح الدنا يمكن توضيحها كمايلي:

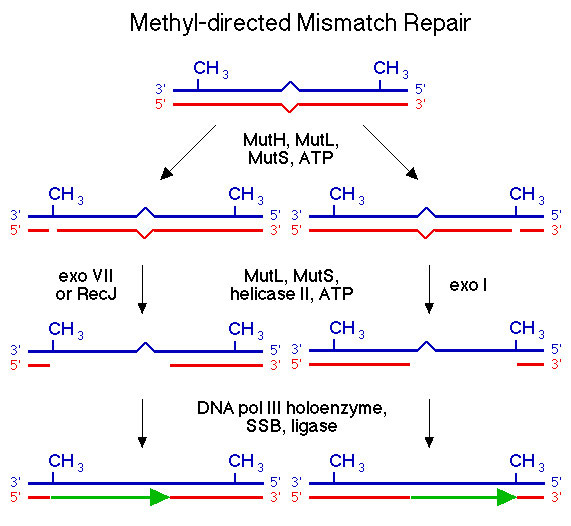
1. آلية إصلاح الارتباط الخاطئ Mismatch Repair
2. آلية إصلاح قص النيوكليوتيده Nucleotide Excision Repair
3. آلية إصلاح قص القاعدة Base Excision Repair
4. آلية الإصلاح بالتنشيط الضوئي المباشر Direct Photoreactivation Repair
5. ***آلية إصلاح الارتباط الخاطئ Mismatch Repair (MMR):***

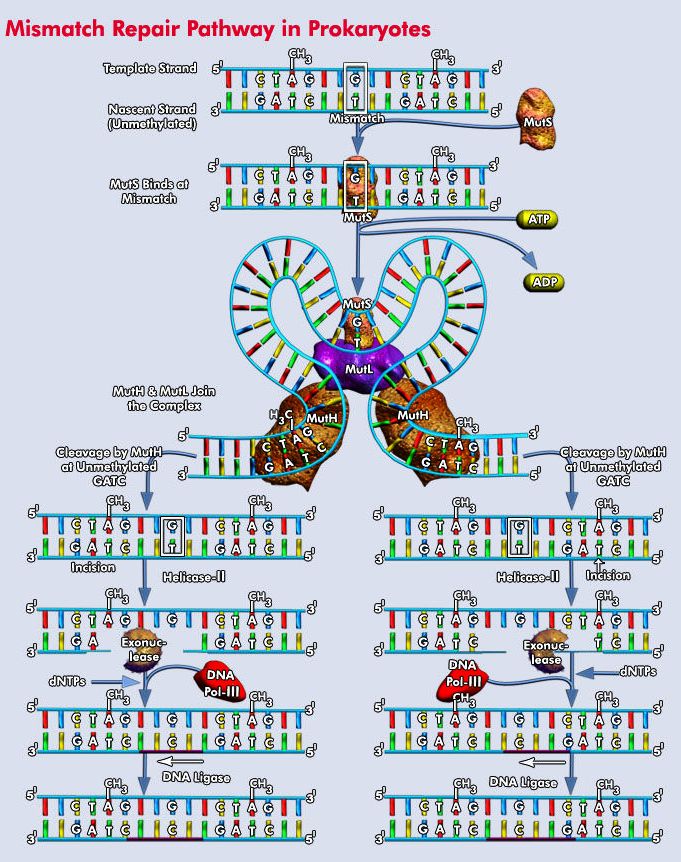
تستخدم هذه الآلية لفك الارتباط الخاطئ الذي يحصل بين القواعد الغير متوافقة وخصوصا الارتباط الخاطئ الذي يحصل بين الأدنين Adenine وغيرها من القواعد الغير متطابقة. في الحالة الطبيعية يقوم انزيم يسمى Dam methylase باضافة مجموعة مثيل الى الأدنين الموجود ضمن التسلسل GATC (عندما تكون مرتبطة بالثايمين) اما اذا ارتبط الأدنين ارتباطا خاطئا mismatch مع احد القواعد الأخرى فان انزيم Dam methylase لايضيف مجموعة المثيل الى الأدنين.

تستخدم هذه الآلية لإصلاح الارتباط الخاطئ الذي يحدث نتيجة للطفرات النقطية بنوعيها(Transition و Transversion ) وطفرات تغير الإطار Frameshift أي ان هذه الآلية تستخدم لإصلاح العطب البسط 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 MutLالذي 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 Resynthesis بواسطة انزيم DNA polymerase III واعاد الغلق بواسطة DNA ligase . ويوضح الشكل التلي مجمل العملية:





1. ***آلية إصلاح قص النيوكليوتيده(NER)*** ***Nucleotide Excision Repair:***

تستخدم هذه الآلية لاصلاح العطب الكبير Bulky lesion الذي يحصل في اكثر من قاعدة **ويؤدي الى خلل في الحلزون المزدوج** ومثالها Thymine Dimer وكمايلي:

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-ازالة Thymine dimer ويتم من خلال ارتباط الـUvrC 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 القطعه الحاويه على Thymine dimer .

3-اعادة تصنيع الجزء المعطوب Resynthesis بواسطة انزيم DNA polymerase I واعاد الغلق بواسطة DNA ligase . ويوضح الشكل التالي مجمل العملية:

UvrA_and_B.gif                                                 0002338A
Mobile Sue                     B64C5513:

***UvrB_and_C.gif                                                 0002338A
Mobile Sue                     B64C5513:***

UvrD_Pol1_ligase.gif                                           0002338A
Mobile Sue                     B64C5513:

******

***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 tymidine dimers**

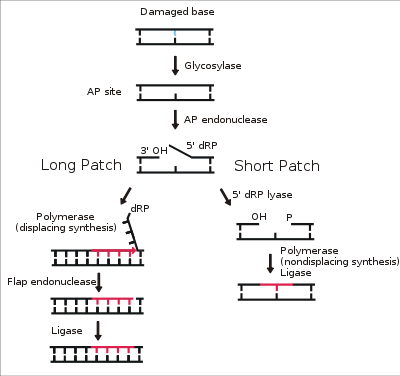
1. ***آلية إصلاح قص القاعدة النتروجينيه*** ***Base Excision Repair (BER):***

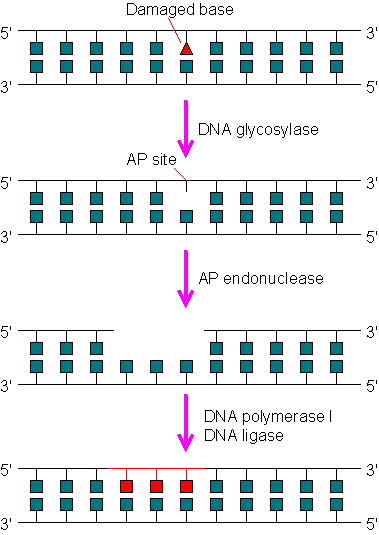
تستخدم هذه الآلية لإصلاح العطب البسيط Non bulky lesion الذي يحصل في قاعدة واحده فقط **ولا يؤدي الى خلل في الحلزون المزدوج** ومثالها الإعطاب التي تحصل في الدنا نتيجة لعمليات deamination, oxidation, and alkylation :

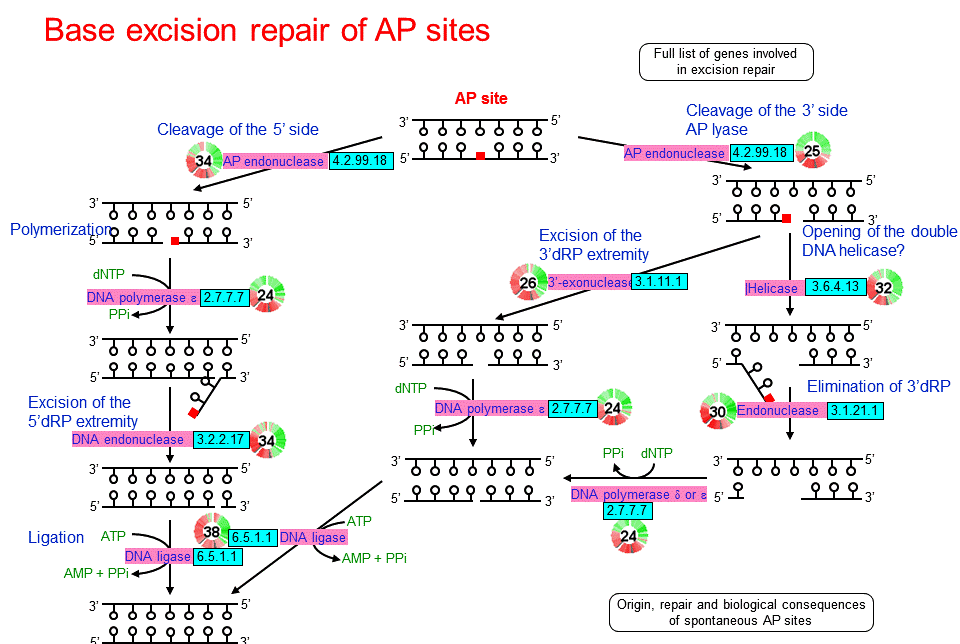
* Oxidized bases: [8-oxoguanine](http://en.wikipedia.org/wiki/8-oxoguanine), 2,6-diamino-4-hydroxy-5-formamidopyrimidine (FapyG, FapyA)
* Alkylated bases: [3-methyladenine](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=3-methyladenine&action=edit&redlink=1), [7-methylguanine](http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=7-methylguanine&action=edit&redlink=1)
* Deaminated bases: [hypoxanthine](http://en.wikipedia.org/wiki/Hypoxanthine) formed from deamination of [adenine](http://en.wikipedia.org/wiki/Adenine). [Xanthine](http://en.wikipedia.org/wiki/Xanthine) formed from deamination of guanine. ([Thymidine](http://en.wikipedia.org/wiki/Thymidine) products following deamination of [5-methylcytosine](http://en.wikipedia.org/wiki/5-methylcytosine) are more difficult to recognize, but can be repaired by mismatch-specific glycosylase)
* [Uracil](http://en.wikipedia.org/wiki/Uracil) inappropriately incorporated in DNA or formed by [deamination](http://en.wikipedia.org/wiki/Deamination) of [cytosine](http://en.wikipedia.org/wiki/Cytosine)

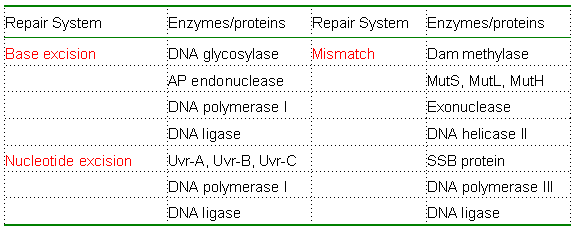
يسمى الأنزيم الأساسي الذي يقوم بإزالة القاعدة النتروجينيه الخطأ DNA glycosylase حيث يعمل على كسر الاصره الكلايكوسيديه بين القاعدة النتروجينيه وسكر الرايبوز منقوص الاوكسجين ليولد Apurinic or Apyrimidinic site (AP site) وهنالك آليتين لإصلاح هكذا إعطاب وهي:

1. **إصلاح الوجبة القصيرةShort-Patch Repair** وتحدث في الإعطاب التي تستجيب وتتحس لأنزيم pol β lyase كما في الإعطاب الناتجة عن عمليات أكسدة واختزال القواعد النتروجينيه وفي هذه الاليه يحدث استبدال للقاعدة في عدد من الخطوات اقل ممافي Long -Patch Repair
2. **إصلاح الوجبة الطويلة Long -Patch Repair** وتحدث في الإعطاب التي لاتستجيب ولاتتحس لأنزيم pol β lyase كما في الإعطاب الناتجة عن عمليات الألكله ونزع مجموعة الأمين للقواعد النتروجينيه وفي هذه الاليه يحدث استبدال للقاعدة في عدد من الخطوات اكثر ممافي Short -Patch Repair









1. ***آلية الإصلاح بالتنشيط الضوئي المباشر Direct Photoreactivation Repair :***

وهي الالية التي تستخدم الاصلاح اعطاب الدنا المتكونه بسبب الاشعه فوق البنفسجيه UV-B و UV-C والتي تؤدي الى تكوين نواتج ضوئيه Photoproducts ومثالها Thymine Dimer . تتلخص هذه الاليه بمايلي: يقوم انزيم الـ Photolyase بامتصاص الضوء المرئي ويقوم بنقل الالكترونات الى FADH ومنها الى Thymine Dimer وتؤدي الى حل Thymine Dimer .

