



تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية
بدعوتكم لحضور

مناقشة أطروحة الدكتوراه

العنوان

الوظائف الجزيئية للبروتين المعدل لبنية الكروماتين ال Fun30

للطالبة

زينه سليم الناطور

المشرف

د. أحمد المرزوقي، قسم علم الكيمياء الحيوية
كلية الطب والعلوم الصحية

المكان والزمان

11:00 صباحاً

الأربعاء، 4 يناير 2017

مسرح الشيخة فاطمة، مبنى كلية الطب والعلوم الصحية، توام

الملخص

بينت العديد من الدراسات دور مركبات بروتينية تستخدم الطاقة الناتجة من كسر جزيء الأدينوسين الثلاثي الفوسفات (ATP) في التعديل من طبيعة الكروماتين المثبطة والمعيقة لوصول العديد من البروتينات للحمض النووي (DNA). لقد بينا في دراسة سابقة دور بروتين ال Fun30 المتواجد في خميرة الخباز، الموجود على شكل جزيء ثنائي متمائل في الحفاظ على طبيعة الكروماتين المكثفة والمثبطة في القسم المركزي و التيلوميرات. كما وجدت دراسات مؤخره دور ال Fun30 في تحفيز عملية تشكيل نهايات ال DNA عند اماكن القطع ثنائية الطرف ذلك عن طريق تحفيز تآكل سلسلة واحدة من كل طرف وهذه الخطوة تعد من أوائل الخطوات في عملية ترميم انقطاعات ال DNA. تركز هذه الأطروحة على إيجاد آليات أخرى لفهم دور بروتين ال Fun30 في عملية ترميم ال DNA. تظهر نتائج البحث أن ال Fun30 قدرة على تحفيز الازدواج بين جزيئات ال DNA المكتملة لبعضها. بالإضافة لذلك وجدنا أن ال Fun30 قدرة على فك هذا الازدواج ولكن فقط بوجود مصيدة من ال DNA وباستخدام الطاقة الناتجة من كسر ال ATP. كما بينا أن ال Fun30 قدرة على إحداث قطع في جزيء ال DNA مما يساعد في إزالة الالتفاتات في جزيئات ال DNA الدائرية وأيضاً في إزالة أطراف ال 3' من ال DNA المتفرع كالتشوكة أو له فرع واحد. وجدنا في دراسات في الوسط الحيوي أن هناك تفاعل جيني بين بروتين ال Fun30 وبروتين ال Mus81 فقط في وجود مواد مؤثرة على DNA، وكون ان ال Mus81 دور في التقليل من دور الآثار السلبية لعمليات التهجين في ال DNA هذه النتيجة تؤكد أن ال Fun30 دور متمائل ولو بشكل مختلف. أيضاً وجدنا أن ال غياب ال Fun30 في سلالة تفتقد لبروتين ال Top1 أثر على سير دورة الخلية من دون التأثير على حياتها. هذا قد يدل على أهمية ال Fun30 في غياب بروتين له دور في تقليل من صعوبات نسخ ال DNA بسبب إتفافات الجزيء. عدم وجود تفاعل جيني بين بروتين ال Fun30 وبروتين ال Tdp1 يضحده فكرة أن ال Fun30 دور مباشر في إزالة مركبات ال Top1/DNA والتي يتسبب بها مركب ال Camptothecin. وهذا يدل أن ال Fun30 آلية أخرى تختلف عن ال Tdp1. أيضاً وجدنا ال Fun30 مهم في غياب بروتين ال Asf1 وذلك في وجود مواد تؤثر على طبيعة ال DNA أو عملية نسخه مما يدل على أهمية ال Fun30 في حال تعرض ال DNA لاي مواد مسمة. نقدم في هذه الدراسة نموذجين لشرح آلية محتملة لل Fun30 في عملية ال SSA وهي نوع من عمليات ترميم إنقطعات ال DNA وذلك عن طريق استخدام ال Fun30 قدرته على تحفيز الازدواج بين جزيئات ال DNA وأيضاً عن طريق إزالة الأطراف الزائدة وذلك للتمهيد لترميم القطع. بينما النموذج الثاني آلية محتملة لل Fun30 للتخفيف من الآثار الجانبية والضارة لعمليات تهجين ال DNA الزائدة وذلك عن طريق إزالة تركيبات ال DNA المتشكلة بواسطة استخدام قدرته على فك الاندماج بين جزيئات ال DNA. وبذلك قد يساهم ال Fun30 في تخفيف من آثار هذه العملية وبالتالي من التقليل من فرص عدم استقرار ال DNA الذي قد يؤدي في حال حصوله إلى طفرات وتغييرات جينية تؤدي إلى حدوث السرطان وأمراض أخرى.

الكلمات المفتاحية: مركبات معدلة لبنية الكروماتين، بروتين ال Fun30، قطع ثنائي الطرف في الحمض النووي، ترميم الحمض النووي.