



تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

مناقشة أطروحة الدكتوراه

العنوان

دور نظير *Snf2* ، *Irc20* ، في الحفاظ على الحمض النووي للخميرة

للطالبة

دينا محمد جلال الدين أحمد

المشرف

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

المكان والزمان

01:00 مساءً

الأحد، 15 أبريل 2018

مدرج الشيخة فاطمة، الطابق الثاني، مبنى كلية الطب والعلوم الصحية

الملخص

في حقيقيات النواة ، يتم لف الحمض النووي حول بروتينات الهيستون التي تشكل بنية مدمجة للغاية، الكروماتين. يجب أن تحدث جميع العمليات القائمة على الحمض النووي ضمن التنظيم المعقد للكروماتين، وهذا يتطلب تعديل هيكله عند الحاجة. ويتم تحقيق ذلك من خلال تعديلات هيستون التساهمية التي تغير من اتصالات الهيستون بالحمض النووي، وكذلك من خلال تصرفات مقلدات الكروماتين المعتمدة على ATP. تلعب هذه المجمعات متعددة الوحدات الفرعية أدوارًا رئيسية في تنظيم النسخ وتكرار وإصلاح أضرار الحمض النووي. تهدف هذه الأطروحة إلى وصف العضو الذي تمت دراسته بشكل ضعيف في عائلة SWI/SNF من *Saccharomyces cerevisiae*، *Irc20*، من *ATPases/helicases*، في السابق، تم إثبات أن *Irc20* يشارك في إصلاح التكاثر وأن يمتلك نشاط *ubiquitin ligase E3*. كما تم توريث نظير *Irc20* في الإنسان، *SHPRH* ، في إصلاح الحمض النووي عبر *poly-ubiquitylation* من *PCNA*، مشبك الانزلاق لبوليميراز الحمض النووي. وينظر إلى فقدان متغايرة الازيجوتية في المنطقة التي تحتوي على جين *SHPRH* في مجموعة واسعة من أنواع السرطان. في هذه الدراسة، باستخدام *Irc20* منقى، أظهرنا أنه يمتلك أنشطة ربط الحمض النووي ونواة الجسيمات، بالإضافة إلى نشاط *ATP-hydrolyzing*. ومع ذلك ، على الرغم من أنه مشابه لـ *Snf2*، لم يكن لدي *Irc20* القدرة على تغيير بنية الكروماتين. باستخدام طفرات في نقاط مختلفة في *Irc20*، حددنا أن زيادة مراكز إعادة التركيب الذي لوحظ في الخلايا التي تنقص جين *irc20* يعتمد على كل من أنشطة الـ *ATPase* و الـ *ubiquitin ligase*. تماشيًا مع ذلك، لاحظنا زيادة في توظيف أو الاحتفاظ بعامل إصلاح إعادة التركيب *Rad52* عند حدوث كسر مزدوج للحبل مزدوج في متحولة *irc20Δ*، مما يشير إلى وجود دور تنظيمي لـ *Irc20* في إصلاح الحمض النووي. علاوة على ذلك، لاحظنا وظيفة غير معروفة سابقًا لـ *Irc20* في تنظيم مستويات من البلازميد 2 ميكرون الخاص بالخميرة. في الخلايا التي تنقص *irc20*، لاحظنا زيادة ثلاثة إلى أربعة أضعاف في مستويات البلازميد 2 ميكرون ، وتشكيل أشكال ذات وزن جزيئي عالي بطريقة تعتمد على إعادة التركيب المتماثل. نحن نقترح أن هذا، على الأقل جزئيًا، من خلال تنظيم مستويات *Flp1 recombinase* لأننا لاحظنا مستويات أعلى من *Flp1* في الخلايا التي تنقص جين *irc20* بعد إغلاق التعبير الجيني من مشغل قابل للاغلاق. بشكل جماعي، تظهر نتائجنا دورًا تنظيميًا لـ *Irc20* في إعادة التركيب التي تقوم على أساس دورها في تثبيبت الجينوم وتنظيم مستويات البلازميد 2 ميكرون.

كلمات البحث الرئيسية: *Saccharomyces cerevisiae*، *Irc20*، *ATPase enzyme*، *ubiquitin ligase*، البلازميد 2 ميكرون، إصلاح الحمض النووي، البلازميد 2 ميكرون، إعادة التركيب المتماثل، *ubiquitin*، *SUMO*.