تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

مناقشة رسالة الماجستير

العنوان

التحقق من دور Irc20 وCdc48 في المحافظة على توازن الحمض النووي للخميرة

للطالب

أسماء البادي النعيمي

المشرف

أ.د. أحمد حسن المرزوقي، قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الجزيئية

كلية الطب والعلوم الصحية

المكان والزمان

1:00مساءً

الاثنين، 14 نوفمبر 2022

قاعة فاطمة

الملخص

الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين DNA جزيء مسؤول عن تخزين وترجمة المعلومات الوراثية في الكائنات الحية. لكنه يتعرض لعدد لا يحصى من العوامل الداخلية والخارجية الضارة التي تُخل بوظيفته. ينجم عن ذلك ظهور طفرات جينية تؤدي إلى اضطرابات تُخل بالصحة. لكن الخلية طورت آليات معقدة لإصلاح الحمض النووي التالف للتخفيف من الآثار السلبية لعدم استقراره. يتم إصلاح كسر الحمض النووي المزدوج (DSB) بعدة طرق، منها إعادة التركيب المتماثل (HR). يتطلب إصلاح كسر الحمض النووي المزدوج الدقة في استدعاء وإزالة بروتينات الإصلاح لضمان الوظيفة المناسبة في الوقت المناسب. تعد تعديلات ما بعد الترجمة (PTMs) آليات تنظيمية تعمل على ضبط أنشطة البروتينات بدقة. مركز هذه العمليات هو بروتين قليل القسيمات على شكل حلقة يسمى Rad52، حيث يعمل بشكل أساسي كهدف لعلامات SUMO بعد تحفيز تلف الحمض النووي. يعتبر رابط اليوبيكويتين Irc20 إنزيم أساسي في استهداف SUMO حيث يلعب دورًا محوريًا في التحكم في مستويات Rad52 في مواقع كسر الحمض النووي المزدوج في الخميرة *Saccharomyces cerevisiae*. كما يلعب بروتين Cdc48 وهو الوسيط متعدد الوظائف لنظام يوبيكويتين البروتيازوم (UPS) دورًا مهمًا لتعديل مستويات Rad52. لكن التفاعل بين هذه البروتينات مع مسارات PTMs لا يزال غامضًا.

تهدف هذه الأطروحة إلى التحقيق في آلية عمل بروتينات Irc20 STUbL وCdc48 segregase في تعديل مستويات بروتين Rad52، فضلاً عن الأهمية الوظيفية لتفاعلهما أثناء إصلاح الحمض النووي التالف للحفاظ على استقرار الجينوم. في هذه الدراسة، باستخدام Irc20 وRad52 المنقى، أظهرنا أن تنظيم Rad52 عن طريق عملية SUMOylation يساهم في تدهوره لاحقًا وأن Rad52 مستهدف عن طريق Irc20. كما لاحظنا وجود تفاعل جيني مهم بين Irc20 وCdc48 يشير إلى أن Irc20 يعمل في اتجاه تيار Cdc48. وأبرز عملنا أيضًا وظيفة استثنائية لـ Cdc48 في إعادة تدوير Rad52 من مواقع DSB أثناء عملية الإصلاح عن طريق إعادة التركيب. ومن إحدى أهم النتائج التي توصلنا إليها هي أن دور بروتين Cdc48 أوسع بكثير مما كان يُفترض سابقًا؛ حيث إنه يتوسط تحقيق التوازن في البلازميد 2 ميكرون. بشكلٍ عام، تدعم النتائج التي توصلنا إليها نموذجًا ينص على أن بروتين Irc20 يسهّل وظيفة Cdc48 لتوجيه مستويات بروتين Rad52.

مفاهيم البحث الرئيسية :إصلاح الحمض النووي، البلازميد 2 ميكرون، إعادة التركيب المتماثل، خميرة الخبز، أنزيم اليوبكوتين، رابطات اليوبكوتين.