



## الكشف عن آلية إصلاح كسور الحمض النووي الميتوكوندري

ما هي الآلية التي يُصلحُ الحمض النووي الخاص بالميتوكوندريا (مصانع الطاقة في الخلية)؟ وهل تُعدُّ سلامته وبقاؤه دون كسور (عمليات القطع التي يتعرض لها) ضروريةً لحياتنا وصحتنا؟ هذا ما فسرتُه هذه الورقة البحثية، فكشفت الغطاء عن الآليات الفعالة التي تستخدمُ في إصلاح كسور الحمض النووي الميتوكوندري، وليس ذلك فحسب بل إنها قد تكون على صلة بالعديد من الاضطرابات العصبية أيضاً بما في ذلك الاضطرابات المرتبطة بالعمر، وبالإضافة إلى ذلك تُعرض هذه الورقة نتائج بحثية توفر هدفاً علاجياً للسرطان وتسلب الضوء على المخاطر المحتملة لتقنية جديدة باتت تستخدمُ في عمليات التخصيب في المختبر.

فنحن أمام اكتشاف يستند إلى أكثر من عقد من الأبحاث، أجراها شريف الخميسي؛ مدير مركز علوم الجينوم بمدينة زويل للعلوم والتكنولوجيا بمصر، ورئيس قسم الطب الجزيئي في جامعة شيفيلد بالمملكة المتحدة. ففي عام 2005، أظهر الخميسي ضرورة وجود الـTDP1 (وهو عبارة عن أنزيم يشقُّ من قبل جين الـTDP1 الذي سبق أن ارتبط بالاضطرابات العصبية)؛ وذلك لإصلاح الحمض النووي التالف داخل النواة؛ عندما يتعطل عمل بروتين الـTOP1.

عادة ما يقطع الـTOP1 أحدَ شريطي الحمض النووي من أجل أن يزيل الالتفاف الذي يمكن أن يصيب الشريط نتيجة عملية النسخ أو التضاعف التي يُعتبره، ومن ثم يقوم بإعادة لصق القطع المفصولة من جديد، ولكن من الممكن أن تتوقف هذه العملية أو أن يخطئ البروتين هدفه، فلا يصلح القطع. وهنا نكون بحاجة إلى الـTDP1 ليكتمل الإصلاح، والجدير بالذكر أن كلاً من الـTOP1 والـTDP1 يرمزان بواسطة الجينوم داخل النواة. وقبل بضع سنوات، عقد الخميسي العزم لاكتشاف إذا ما كانت كسور الحمض النووي هذه المرتبطة بالبروتين تحدث في الميتوكوندريا أيضاً، والتي تمتلك الجينوم الخاص بها. ففي حين أن الـTOP1 يبدو أقل عرضةً للتوقف عن عمله أو إحداث أضرار في جينوم صغير وبسيط كالخاص بالميتوكوندريا، لكن الميتوكوندريا نفسها تنتج أنواع أكسجين تفاعلية (يشار إليها عادة بالجدور الحرة) (oxygen reactive species) عمله تعيق أن ممكن؛ وبالتالي الـTOP1 مع تتداخل قد التي

يقول الخميسي:

"لقد تجاهلنا سلامة الحمض النووي للميتوكوندريا لسنوات عديدة، والآليات التي يُصلحُ بها ليست معروفة جيداً".



ولذلك، ومن أجل البحث في الدور الذي يمكن أن يؤديه كلاً من الـTOP1 والـTDP1 في الحفاظ على سلامة الحمض النووي الميتوكوندري، وقد صمم الخميسي وفريقه نظاماً يمكن فيه إيقاف نشاط الـTDP1 مؤقتاً في خلايا تنتج مستويات عالية من الـTOP1 الطبيعي أو نسخة متحوّرة منه تتسبب بزيادة الكسور، وبعد عزل الميتوكوندريا عن هذه الخلايا وتتبع نسبة الكسور الواقعة في كل مجموعة جاءت النتائج كالتالي:

- زيادة إنتاج بروتين الـTOP1 الطبيعي لوحده لم تتسبب إلا بزيادة طفيفة بنسبة الكسور التي بقيت دون إصلاح، في حين أن تكرار التجربة مع إيقاف نشاط الـTDP1 أدى إلى ازدياد الكسور بنسبة تفوق ستة الأضعاف.
  - أما زيادة إنتاج بروتين الـTOP1 المُحوّر لوحده؛ فقد أدى إلى ظهور زيادة بالكسور نسبياً، إلا أن تكرار التجربة مصحوباً بإيقاف نشاط الـTDP1 أدى إلى ظهور زيادة بالكسور تعادل عشر أضعاف نسبة الكسور التي يمكن أن تحدث مقارنة مع الحالة الطبيعية.
- وعليه خلص الباحثون إلى أن الـTDP1 قادر على أن يؤدي دوراً هاماً في الحفاظ على سلامة الحمض النووي الميتوكوندري من الكسور.

وقد علّق مايكل وينفيلد (Weinfeld Michael)؛ وهو خبير في الأضرار التي تصيب الحمض النووي ولكنه لم يشارك في الدراسة: "العديد من التجارب كانت ممتازة جداً، ولا سيما استخدام الـTOP1 ميتوكوندري محوّر من أجل النظر على وجه الخصوص في الدور الذي يؤديه الـTDP1 في إصلاح الحمض النووي للميتوكوندريا". فغياب الـTDP1 يطلق عاصفة غير متناهية من التلف للميتوكوندريا، وكلما تراكمت الكسور دون إصلاح تداعت عملية النسخ لجينات الميتوكوندريا على نحو أكبر.

ويؤدي هذا الاختلال الناتج بين عمليتي النسخ الميتوكوندري والنووي (أي الخاص بالنواة) إلى تعطيل آلية توليد الطاقة بالميتوكوندريا؛ التي تُبنى - عادةً - من مكونات مشفرة بواسطة كلا الجينومين (النووي والميتوكوندري)، وبناءً عليه تُنتج محطة توليد الطاقة المعطوبة أنواع أكسجين تفاعلية بكميات أكبر، التي تتداخل بدورها مع الـTOP1 مسببةً مزيداً من كسور الحمض النووي مما يوقع الخلية في مشكلاتٍ أكبر! وليس هذا فحسب ما تطلّعت إليه نتائج هذه الدراسة، بل أثارت النتائج قضايا تتعلق بـ"الأطفال ذوي ثلاثة آباء" أيضاً الذين يُستبدل بحمضهم النووي الميتوكوندري المعيب حمضاً آخر سليماً من متبرع (لقراءة المزيد حول الأطفال ذوي الآباء الثلاثة يمكنكم الرجوع إلى هذا المقال).

ويقول الخميسي: "إن فكرة الأطفال ذوي ثلاثة آباء تستند إلى افتراض وجود تفاعل ضئيل جداً بين الميتوكوندريا والنواة، وهو عكس ما أظهرناه في دراستنا من أن هناك أدوات إصلاح مرمزة على الجينات داخل النواة، وهي مهمة للحفاظ على سلامة الحمض النووي للميتوكوندريا"، وقد وجه كلامه محذراً "أنه قد يكون من المهم إجراء فحص لأنزيمات مثل الـTOP1 والـTDP1 قبل إجراءات استبدال الميتوكوندريا". ويبحث الفريق حالياً فيما إذا كانت الاضطرابات العصبية المرتبطة بحدوث طفرات الـTDP1 وغيرها من كسور الحمض النووي المرتبطة بالبروتين تبدأ أساساً في الميتوكوندريا بدلاً من النواة، وكذلك يعمل الفريق مع جمعية (UK Research Cancer) لتطوير مُثبّطات جزئية صغيرة يمكنها أن تُعطّل إصلاح الحمض النووي الميتوكوندري، لاستخدامها في الخلايا السرطانية تحديداً من أجل القضاء عليها. وحقيقة؛ يبدو أننا كنا مخطئين عندما لم نُعبر سلامة الحمض النووي الميتوكوندري اهتمامنا منذ وقت طويل؛ ومن يدرى ما قد تخفيه لنا هذه العضية الصغيرة في المستقبل!!

المصدر:

<http://syr-res.com/?38a2>

الورقة البحثية:

<http://syr-res.com/?38a3>



المساهمون في المقال :

ترجمة: Bassam Fattouh



تدقيق علمي: Morad Kamand



تدقيق لغوي: Amer Hatem



تعديل الصورة: Mekki H Al-Sarhan



نشر: Saad A. Ibrahim

