



جهش و ترمیم

فصل پنجم

Dr. Noorollahi

حسین نوراللهی

دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی

noorollahih@gmail.com

تعریف جهش

واژه جهش به تغییر وراثت پذیر در ماده ژنتیکی اطلاق می شود. زمانی که یک جهش رخ می دهد ساختار DNA به طور پایدار تغییر کرده و این تغییر طی تقسیم سلولی از سلول های مادری به سلول های دختری به ارث می رسد. حال اگر جهش در سلول های تولید مثلی صورت گیرد می تواند از والدین به فرزندان نیز به ارث برسد. تغییرات در ساختار و تعداد کروموزوم در جمعیت های طبیعی موجودات یوکاریوتی را نیز می توان جهش نامید زیرا ماده ژنتیکی به شکلی تغییر می یابد که می تواند به ارث برسد.

تئوری جهش تصادفی یا Random mutation:

تئوری جهش تصادفی بیان می کند که جهش ها یک فرایند تصادفی هستند. آنها در هر ژنی می توانند رخ دهند و الزاماً نیاز نیست تا یک موجود زنده تحت شرایط خاصی که ایجاد کننده انواع خاص جهش می باشند قرار بگیرند. تئوری جهش تصادفی توسط آزمایشات لدربرگ تایید شده است. با این حال مشاهده شده است که در برخی از افراد برخی ژن ها بیش از دیگر ژن ها دچار جهش می شوند که می توان آن را به بزرگتر بودن برخی از ژن ها نسبت به سایر ژن ها و همینطور وجود نواحی مثل نقاط داغ یا هات اسپات ها که سبب مستعد شدن برخی از ژن ها در یک موقعیت نسبی از کروموزوم نسبت به جهش می شود، نسبت داد.

بر این اساس به تعریف دو پدیده می پردازیم: ۱- جهش های خود به خودی یا Spontaneous که عبارت است از تغییرات در ساختار DNA که از ناهنجاری های موجود در فرآیندهای زیستی حاصل شده اند و ۲- جهش های القایی یا Induced mutation که بر اثر عوامل محیطی شکل می گیرند.

انواع جهش

جهش ها می توانند به طور کلی به صورت نقطه ای با تاثیر بر یک ژن یا حتی در سطح کروموزوم به طوری که بیان بسیاری از ژن ها را تغییر دهند دسته بندی شوند. این جهش ها می توانند شامل جایگزینی یک باز در توالی ژن یا به صورت حذف و درج شدگی در یک یا چند جفت باز باشند.

جهش نقطه ای تغییری است که در یک جفت باز در DNA رخ می دهد. به عنوان مثال می توان به جایگزینی یک باز با باز دیگر اشاره کرد. تغییر پریمیدین به یک پریمیدین دیگر مثل تغییر C به T یا تغییر یک پورین با پورین دیگر مثل تبدیل A به G اصطلاحاً جابجایی یا انتقال نوکلئوتیدی یا Transition نامیده می شود. این نوع جهش معمول تر از جهش های متقاطع یا Transversion می باشند که در آنها پورین ها و پریمیدین ها با هم جایگزین هم می شوند. علاوه بر موارد فوق توالی کوتاه از DNA می تواند حذف شده یا به DNA کروموزومی اضافه شود که اصطلاحاً Deletion یا Insertion و به اختصار InDel نامیده می شود. لازم به ذکر است که حذف یا اضافه شدن باز در توالی یک ژن می تواند بر عملکرد و نقش پروتئین کد شده تاثیر قابل توجهی بگذارد.

جشن های خاموش یا Silent mutation توالی اسید آمینه ای پلی پپتید را تغییر نمی دهند هر چند توالی بازی تغییر یابد (چون کدهای ژنتیکی

degenerate هستند).

برعکس در جهش‌های بدمعنی یا Missense نوعی جایگزینی باز اتفاق می‌افتد که در آن اسید آمینه تغییر می‌یابد. یک نمونه از این جهش‌ها در بیماری کم‌خونی داسی شکل مشاهده می‌شود. در این بیماری یک جهش در ژن بتا گلوبین اتفاق می‌افتد به طوری که با تغییر اسید آمینه ششم از گلوبتامیک اسید به والین، توالی پلی پپتیدی تغییر پیدا می‌کند. این جایگزینی اسید آمینه‌ای منجر به تغییر ساختار و عملکرد پروتئین هموگلوبین می‌شود و نتیجه این تغییر اسید آمینه‌ای داسی شکل شدن سلول‌های قرمز خون در شرایط کمبود اکسیژن می‌باشد.

در صورتی که یک جهش بد معنی هیچ اثر قابل تشخیصی برای عملکرد پروتئین نداشته باشد به آن جهش خنثی یا Neutral mutation می‌گویند. به عنوان مثال جهش بد معنی تغییر دهنده آسپارتیک اسید به گلوبتامیک اسید احتمالاً یک جهش خنثی می‌باشد چرا که هر دو اسید آمینه دارای بار منفی بوده و ساختار جانبی آنها مشابه می‌باشد. بنابراین جایگزینی یک اسید آمینه با ویژگی‌های شیمیایی مشابه با اسید آمینه اصلی احتمالاً بر تغییر عملکرد پروتئین بی‌اثر بوده و از نوع خنثی طبقه‌بندی می‌شود. جهش‌های خاموش نیز جزئی از جهش‌های خنثی هستند.

جهش‌های بی‌معنی یا Nonsense شامل تغییر کدون طبیعی به کدون ختم می‌باشد. این جهش باعث خاتمه ترجمه پلی پپتید زودتر از موعد مقرر شده و یک پلی پپتید کوتاه و یا بریده شده را ایجاد می‌کند.

جهش‌های خاموش، بد معنی و بی‌معنی همگی از نوع جایگزینی باز هستند.

جهش‌های تغییر چهارچوب یا Frameshift mutation شامل حذف شدگی یا اضافه شدن تعداد نوکلئوتید که ضرابی از سه نیستند می‌باشد از آنجایی که کدون‌ها به شکل سه تایی قرائت می‌شوند بنابراین این نوع جهش منجر به تغییر چهارچوب خواندن یا ORF می‌شود. در نتیجه ترجمه mRNA از پایین دست این جهش دارای اسید آمینه‌های متفاوتی می‌باشد.

به استثنای جهش‌های خاموش، سایر جهش‌ها عمدتاً اثر مهاری بر عملکرد پروتئین دارند ولی در موارد نادر گاهی اوقات جهش‌ها تولید پلی پپتیدهایی با عملکرد افزایش یافته می‌کنند این نوع جهش‌های مطلوب که نسبتاً نادر هم می‌باشند در موجود زنده باعث افزایش بقا و تولید مثل می‌گردند.

تا اینجا تمرکز بر جهش‌های منطقه کد کننده ژن و تاثیر آنها بر ساختار پلی پپتید و عملکرد پروتئین بود اما جهش ژنی ممکن است در خارج از توالی کد کننده رخ دهد و با این حال همچنان در تظاهر ژن مورد نظر موثر واقع شود.

جهش‌ها می‌توانند در توالی‌هایی که در فرایند بیان ژن و تنظیم آن نقش ایفا می‌کنند نیز رخ دهند.

به عنوان مثال یک جهش ممکن است توالی پروموتور یک ژن را تغییر دهد در این صورت جهش‌های ایجاد شده در پروموتور اگر منجر به افزایش رونویسی شوند اصطلاحاً به این جهش‌ها افزایش دهنده قدرت پروموتور یا Up Promoter گفته می‌شود.

در مقابل اگر جهش‌ها کاهش دهنده قدرت پروموتور باشند باعث دور شدن توالی پروموتور از ترتیب بازی توالی حفاظت شده می‌شوند و بنابراین منجر به کاهش تمایل پروموتور به فاکتورهای رونویسی تنظیمی و در نتیجه کاهش سرعت رونویسی می‌شوند که به آنها Down Promoter نیز

Table 2.2 Main Classes, Groups, and Types of Mutation and Effects on Protein Product

Class	Group	Type	Effect on Protein Product
Substitution	Synonymous	Silent*	Same amino acid
		Missense*	Altered amino acid—may affect protein function or stability
	Nonsynonymous	Nonsense*	Stop codon—loss of function or expression due to degradation of mRNA
		Splice site	Aberrant splicing—exon skipping or intron retention
Deletion	Multiple of 3 (codon)	Promoter	Altered gene expression
		Enhancer	Altered gene expression
			In-frame deletion of one or more amino acid(s)—may affect protein function or stability
	Not multiple of 3	Frameshift	Likely to result in premature termination with loss of function or expression
	Large deletion	Partial gene deletion	May result in premature termination with loss of function or expression
Insertion	Multiple of 3 (codon)	Whole gene deletion	Loss of expression
			In-frame insertion of one or more amino acid(s)—may affect protein function or stability
	Not multiple of 3	Frameshift	Likely to result in premature termination with loss of function or expression
	Large insertion	Partial gene duplication	May result in premature termination with loss of function or expression
	Expansion of trinucleotide repeat	Whole gene duplication	May have an effect because of increased gene dosage
		Dynamic mutation	Altered gene expression or altered protein stability or function

Table 2.3 Frequency of Different Types of Mutation

Type of Mutation	Percentage of Total
Missense or nonsense	56
Splicing	10
Regulatory	2
Small deletions, insertions, or indels*	24
Gross deletions or insertions	7
Other (complex rearrangements or repeat variations)	<1

برخی از علت‌های جهش‌های خود به خودی عبارتند از:

- ناهنجاری در کراسینگ اور که منجر به ایجاد حذف شدگی، مضاعف شدگی، جابجایی‌ها و وارونگی‌ها می‌شوند

- تفکیک ناقص یا جدا شدن غیر طبیعی کروموزوم‌ها در میوز که می‌توانم منجر به آنیوپلثیدی یا پلی پلوئیدی شوند
 - خطا در همانندسازی DNA که بطور کلی خطای ایجاد شده با DNA پلیمر می‌تواند منجر به جهش نقطه‌ای شوند
 - فرآورده‌های فرایندهای متابولیک طبیعی مثل اکسیژن فعال که ممکن است ساختار DNA را تغییر دهند
 - عناصر جابجا شونده متحرک یا ترانسپوزون‌ها که می‌توانند خود را وارد توالی یک ژن کنند
 - دپورینه شدن و دآمیناسیون
 - در حالت دپورینه شدن، اتصال بین پورین‌ها مثل آدنین و گوانین و داکسی ریبوزی تواند به طور خود به خودی بشکند که اگر ترمیم نشود منجر به جهش می‌گردد
 - در دآمیناسیون، سیتوزین و ۵ متیل سیتوزین می‌توانند به طور خود به خودی دآمین شده و یوراسیل یا تیمین تولید کنند
 - همینطور انتقال توتومریک یا تغییر توتومری که در آن تغییرات خود به خودی در ساختار باز اگر بلافاصله قبل از همانندسازی DNA باشد می‌تواند منجر به جهش شود
- اما جهش‌های القایی عمدتاً از طریق عوامل شیمیایی و عوامل فیزیکی ایجاد می‌شوند.

حال سوال پیش می‌آید که تغییرات خود به خودی در ساختار DNA چگونه منجر به جهش می‌شود؟

- ✓ اولین مثال مربوط به تغییرات خود به خودی شیمیایی است که در نرخ پایین رخ می‌دهد و دپوریناسیون یا حذف پورین DNA می‌باشد. پیوند کوالانسی بین داکسی ریبوز و باز پورین نسبتاً ناپایدار بوده بنابراین در واکنش با آب پیرامونی از قند جدا شده و یک محل فاقد پورین ایجاد می‌کند. در یک سلول پستاندار تقریباً ۱۰ هزار پورین طی ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه از DNA جدا می‌شوند و اگر DNA در این موارد در معرض عوامل آلکیل کننده قرار بگیرد مثل اتصال گروه‌های اتیل و متیل نرخ از دست رفتن بازهای پورین افزایش پیدا می‌کند.
- در مدت زمانی که این عبارت را می‌خوانید حدود ۱۰ به توان ۱۲ باز پورین یعنی گوانین و آدنین به طور خود به خودی تحت واکنشی به نام دپوریناسیون در سلول‌های بدن شما از دست می‌روند دپوریناسیون اسکلت فسفو دی استری دی‌ان‌ای را نمی‌شکند ولی در عوض یک باز پورین را از نوکلئوتید حذف می‌کند
- ✓ دآمیناسیون سیتوزین دومین آسیب خود به خودی است که در DNA رخ می‌دهد (بازهای دیگر معمولاً به آسانی دآمین نمی‌شوند) و نتیجه آن تولید باز یوراسیل است که اگر سیستم ترمیمی این آسیب را ترمیم نکند به علت برقرار شدن پیوند هیدروژنی بین یوراسیل و آدنین طی همانندسازی یک جهش رخ می‌دهد. علاوه بر این، از دآمیناسیون ۵ متیل سیتوزین نیز باز تیمین حاصل میشود که جز ساختار طبیعی DNA می‌باشد ولی در عین حال این وضعیت نیز برای ترمیم DNA مشکل ایجاد می‌کند چرا که پروتئین‌های ترمیمی نمی‌توانند باز اشتباه را تشخیص دهند. به همین دلیل است که باز سیتوزین متیله شده نقاط داغ برای جهش ایجاد می‌کند.

✓ وضعیت دیگری که باعث تغییر خود به خودی موقت در ساختار باز می‌شود تغییر توتومری یا توتومریک شیف است. توتومرها اشکال بازی در فرم‌های کتو و انول یا آمینو و ایمینو می‌باشند. این اشکال بازی توسط واکنش‌های شیمیایی شامل مهاجرت اتم هیدروژن و در نتیجه جابجایی پیوند یگانه و دوگانه مجاور به هم تبدیل می‌شوند. شکل معمول و پایدار گوانین و تیمین به صورت کتو و شکل معمول آدنین و سیتوزین به صورت آمینو است ولی با فراوانی کم گوانین و تیمین به فرم انول و آدنین و سیتوزین به فرم ایمینو تبدیل می‌شوند به طوری که دیگر از قانون جفت بازی AT/GC تبعیت نکرده و منجر به جهش می‌گردند. لازمه ایجاد جهش وقوع این انتقال توتومری بلافاصله قبل از همانندسازی DNA می‌باشد.

تکرارهای سه نوکلئوتیدی

علاوه بر باز سیتوزین که قبلاً اشاره شد توالی‌های DNA تحت عنوان تکرارهای سه نوکلئوتیدی نیز نقاط داغ جهش‌ها می‌باشند. محققان متوجه شده‌اند که علت چندین بیماری ژنتیکی در انسان به علت شکل غیر معمولی از جهش‌ها به نام بسط تکرار سه نوکلئوتیدی یا TNRE می‌باشد. در این حالت تعداد یک توالی تکرار یافته از سه نوکلئوتید به آسانی از نسلی به نسل بعد افزایش می‌یابد و در افراد با TNRE طول تکرارهای سه نوکلئوتیدی به بیش از اندازه بحرانی افزایش می‌یابد. در نتیجه منجر به بروز علائم بیماری می‌شوند چندین بیماری انسانی دارای نوع بسط‌ها مانند آتروفی ماهیچه نخاعی، بیماری هانتینگتون، سندروم X شکننده و دیستروفی میوتونیک ماهیچه‌ای می‌باشد.

Table 2.5 Examples of Diseases Arising From Repeat Expansions

Disease (Gene)	Repeat Sequence	Normal Range (Repeats)	Pathogenic Range (Repeats)	Repeat Location
Huntington disease (<i>HTT</i>)	CAG	9–35	36–100	Coding
Myotonic dystrophy type 1 (<i>DMPK</i>)	CTG	5–35	50–4000	3' UTR
Myotonic dystrophy type 2 (<i>CNBP</i>)	CCTG	11–26	75–>11000	Intron 1
Fragile X site A (<i>FMR1</i>)	CGG	10–50	200–2000	5' UTR
Kennedy disease (<i>AR</i>)	CAG	13–30	40–62	Coding
Spinocerebellar ataxia 1 (<i>ATXN1</i>)	CAG	6–36	39–80	Coding
Spinocerebellar ataxia 2 (<i>ATXN2</i>)	CAG	13–31	32–79	Coding
Machado–Joseph disease/Spinocerebellar ataxia 3 (<i>ATXN3</i>)	CAG	14–44	52–86	Coding
Spinocerebellar ataxia 6 (<i>CACNA1A</i>)	CAG	4–18	19–33	Coding
Spinocerebellar ataxia 7 (<i>ATXN7</i>)	CAG	7–17	38–220	Coding
Spinocerebellar ataxia 8 (<i>ATXN8</i>)	CTG	15–50	71–1300	3' UTR
Spinocerebellar ataxia 10 (<i>ATXN10</i>)	ATTCT	10–29	400–4500	Intron 9
Spinocerebellar ataxia 12 (<i>PPP2R2B</i>)	CAG	7–32	51–78	5' UTR
Spinocerebellar ataxia 17 (<i>TBP</i>)	CAG	25–44	47–63	Coding
Dentatorubral-pallidoluysian atrophy (<i>ATN1</i>)	CAG	7–23	53–88	Coding
Friedreich ataxia (<i>FXN1</i>)	GAA	5–30	70–>1000	Intron 1
Fragile X site E (<i>AFF2</i>)	CCG	6–25	>200	Promoter
Oculopharyngeal muscular dystrophy (<i>PABPN1</i>)	GCG	6	8–13	Coding

تنش اکسایشی

علاوه بر موارد فوق تنش اکسایشی نیز می‌تواند منجر به آسیب DNA و جهش شود. تنش اکسایشی عبارت است از عدم تعادل بین تولید ROS و توانایی موجود زنده در تجزیه و شکستن آنها که در صورت تجمع ROS یکی از نتایج مضر آن آسیب اکسایشی DNA می‌باشد. در این خصوص بازهای گوانینی به ویژه مستعد اکسایش بوده و چندین محصول متفاوت گوانینی اکسید شده تولید و معمولاً یک جهش متقاطع ایجاد می‌کنند. موجودات هوازی از اکسیژن به عنوان گیرنده نهایی زنجیره انتقال الکترون استفاده می‌کنند. گونه‌های اکسیژن فعال یا ROS مثل پروکسید اکسیژن،

سوپر اکسید و رادیکال هیدروکسیل محصولات متابولیسم اکسیژن در کلیه موجودات هوازی می‌باشند. در یوکاریوت‌ها ROS در واقع به عنوان محصول جانبی ناخواسته حاصل از تولید انرژی در میتوکندری‌ها است. تجمع ROS در سلول می‌تواند به مولکول‌های داخل سلول مانند DNA پروتئین‌ها و لیپیدها آسیب برساند. سلول‌ها برای جلوگیری از این حالت معمولاً از انواع مختلفی از آنزیم‌ها مانند سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز جهت ممانعت از تشکیل ROS استفاده می‌کنند. در این بین مولکول‌های کوچکی مثل ویتامین C می‌توانند به عنوان آنتی اکسیدان عمل کنند. تجمع ROS با بیماری‌های مختلفی مثل بیماری قلبی عروقی، آلزایمر، سندروم خستگی مفرط و پیری مرتبط است.

عوامل جهش زای شیمیایی و فیزیکی

از عوامل جهش زای شیمیایی می‌توان به اسید نیتروس، نیترژن موستارد یا نیترژن خردل، اتیل متان سولفونات یا EMS، پرو فلاوین، ۵ برومو یوراسیل، ۲ آمینوپورین و از عوامل جهش زای فیزیکی می‌توان به اشعه ایکس و نور ماورای بنفش اشاره کرد.

مکانیسم های ترمیم

پیش تر گفتیم که هر فرد یا موجودی برای بقا نیاز دارد که ژنوم خود را تکثیر کرده و از نسلی به نسل بعد انتقال دهد در حالی که ابتدا باید این فرد برای بقا و تولید مثل به لحاظ ژنتیکی پایدار باشد. این پایداری در سطح ژنوم نه تنها از طریق مکانیسم های همانندسازی که قبلاً بحث شد به دست می آید بلکه از طریق عملکرد انواعی از ماشین های پروتئینی که به طور مداوم ژنوم را از جهت آسیب بررسی کرده و در صورت ایجاد آسیب آن را ترمیم می کنند نیز به دست می آید. با توجه به اینکه اکثر جهش ها مضر هستند سیستم های ترمیم DNA جهت بقای موجودات زنده ضروری می باشند. اگر سیستم های ترمیم DNA نبودند جهش های خود به خودی و القایی ناشی از عوامل محیطی انقدر گسترده می شدند که فقط سویه های معدودی اگر نخواهیم بگوییم هیچ سویه ای قادر به بقا می بودند. در انسان اگر سیستم ترمیم دچار نقص شده باشد علائم متنوعی از بیماری ها مانند خطر بالای سرطان پوست ظاهر می شود.

هر جا که ماشین همانندسازی یک اشتباه در نسخه برداری ایجاد می کند یک جفت نوکلئوتید ناجور یا جفت نشده بر جا می گذارد که اگر تصحیح نشود باعث جهش دائمی در دوره های بعدی همانندسازی می شود. اگرچه برخی از خطاها یا تغییرات در فرایند همانندسازی حاصل می شوند اکثر آسیب های DNA پیامد ناخواسته تعداد زیاد واکنش های شیمیایی است که در سلول رخ می دهد چون DNA نیز مانند سایر مولکول ها در معرض عوامل محیطی و شیمیایی مختلف مثل دما و ترکیبات شیمیایی سمی قرار دارد. بنابراین، تغییرات تصادفی شیمیایی که هر روز در DNA سلول انسان رخ می دهد در نتیجه شوک های حرارتی، قرارگیری در معرض محصولات جانبی متابولیسم یا مواد شیمیایی آسیب رسان به DNA یا اشعه های پر انرژی رخ می دهند.

بخش اعظم آسیب های DNA به صورت موقتی هستند زیرا بلافاصله توسط فرایندهایی تصحیح می شوند که در مجموع ترمیم DNA یا DNA Repair می گویند. اما در مواردی، فرایندهای ترمیم، برخی از آسیب ها را نمی توانند ترمیم کنند و این مورد به صورت عارضه ی جدی بروز می کند به عنوان مثال افراد مبتلا به بیماری ژنتیکی گزردرما پیگمنتوزوم نمی توانند آسیب ناشی از اشعه فرابنفش را ترمیم کنند زیرا ژن های معیوب برای یکی از پروتئین های دخیل در فرایند ترمیم را به ارث برده اند این افراد مبتلا به ضایعات پوستی جدی مثل سرطان پوست می شوند که به دلیل انباشت آسیب DNA در سلول های در معرض آفتاب و جهش های حاصل در این سلول ها اتفاق می افتد. در نتیجه، اشعه ماورا بنفش به DNA آسیب می رساند و باعث تشکیل پیوند کووالانسی بین دو باز پریمیدین مجاور (مثلاً تشکیل دایمر تیمین) می گردد که باعث بروز مشکلاتی در افراد مبتلا به بیماری گزردرما پیگمنتوزا می شود. بطوریکه، بعضی از آسیب های DNA به عنوان مثال دایمر تیمین باعث توقف ماشین همانندسازی در محل آسیب می شوند.

مکانیسم های ترمیم

بطور کلی، اکثر موارد ترمیم DNA یک فرایند چند مرحله ای می باشد به طوری که ابتدا یک یا چند پروتئین موجود در سیستم ترمیم، نامنظمی را در ساختار DNA شناسایی می کنند سپس این ناهنجاری توسط عمل آنزیم های ترمیم DNA حذف و سپس از طریق آنزیم های همانندسازی DNA برطرف می شود.

تقریباً تمام مکانیسم‌های ترمیمی وابسته به وجود ساختار دوگانه مارپیچی DNA هستند که دو کپی از اطلاعات ژنتیکی را فراهم می‌کنند (وجود دو کپی باعث شکل‌گیری مکانیزم‌ها شده است) به این معنا که اگر یک توالی در یک رشته به طور تصادفی دچار آسیب شود اطلاعات آن بطور جبران‌ناپذیر از بین نمی‌رود زیرا پشوانه‌ای برای این رشته تغییر یافته در توالی نوکلئوتیدهای مکمل در رشته دیگر که آسیب ندیده است وجود دارد.

مسیر اصلی ترمیم آسیب‌های DNA سه مرحله کلی دارد:

- DNA آسیب دیده شناسایی شده توسط یکی از مکانیسم‌های مختلف حذف می‌شود این حذف مستلزم فعالیت نوکلئازی است که پیوند کووالانسی را می‌شکند، نوکلئوتید آسیب دیده را به مابقی مولکول DNA متصل کرده و شکاف کوچکی بر روی یک رشته از مارپیچ DNA برجا می‌گذارد
- آنزیم DNA پلیمراز ترمیمی به انتهای ۳ پریم هیدروکسیل رشته بریده شده DNA متصل شده و این شکاف را با نسخه مکمل از اطلاعات موجود در رشته سالم پر می‌کند اگرچه این DNA پلیمراز متفاوت از آنزیم DNA پلیمرازی است که DNA را همانندسازی می‌کند ولی DNA پلیمراز ترمیمی نیز به روش مشابهی رشته DNA را می‌سازد به عنوان مثال آنها نیز زنجیره‌ها را در جهت ۵ پریم به ۳ پریم طویل می‌سازند
- یک شکاف یا Nick در اسکلت قند فسفات رشته ترمیم شده باقی می‌ماند که این شکاف توسط DNA لیگاز پر می‌شود

انواع عمومی سیستم‌های ترمیم

سلول‌ها برای هر یک از انواع آسیب DNA مکانیسم‌های ترمیمی مختلفی دارند و این مکانیسم‌های ترمیمی متعدد که این موارد را شناسایی و ترمیم می‌کنند توسط دسته‌ای متفاوت از پروتئین‌ها و آنزیم‌ها کاتالیز می‌شوند.

انواع عمومی سیستم‌های ترمیم DNA عبارتند از:

- ترمیم برداشت باز
- ترمیم برداشت نوکلئوتید
- ترمیم جفت باز ناجور
- ترمیم نو ترکیبی همولوگ
- اتصال انتهای غیر همولوگ

TABLE 19.7**Common Types of DNA Repair Systems**

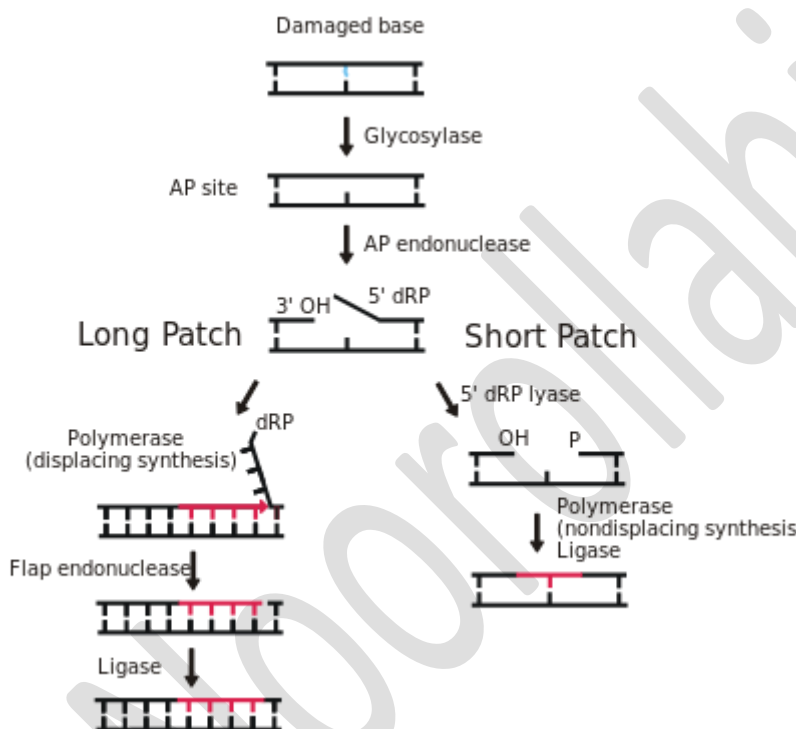
System	Description
Direct repair	An enzyme recognizes an incorrect alteration in DNA structure and directly converts the structure back to the correct form.
Base excision repair and nucleotide excision repair	An abnormal base or nucleotide is first recognized and removed from the DNA, and a segment of DNA in this region is excised. Then the complementary DNA strand is used as a template to synthesize a normal DNA strand.
Mismatch repair	Similar to excision repair except that the DNA defect is a base pair mismatch in the DNA, not an abnormal nucleotide. The mismatch is recognized, and a segment of DNA in this region is removed. The parental strand is used to synthesize a normal daughter strand of DNA.
Homologous recombination	Occurs at double-strand breaks or when DNA repair damage causes a gap in synthesis during DNA replication. The strands of a normal sister chromatid are used to repair a damaged sister chromatid.
Nonhomologous end joining	Occurs at double-strand breaks. The broken ends are recognized by proteins that keep the ends together; the broken ends are eventually rejoined.

ترمیم برداشت باز

ترمیم برداشت باز یا اختصاراً BER مسئول حذف تغییرات ناهنجار سوپرهلیکسی می‌باشد که فقط ساختار بازهای منفرد را تغییر می‌دهد. بنابراین، ترمیم برداشت باز Base excision repair، باز آسیب دیده را حذف می‌کند. این نوع ترمیم به طور عمده در ترمیم آسیب اکسیداتیو DNA نقش دارد. در این سیستم ترمیمی، آنزیم DNA n- گلیکوزیلاز قادر به شناسایی باز غیر طبیعی می‌باشند و هر یک از این گلیکوزیلازها نوع خاصی از ساختارهای غیر طبیعی بازی مثل یوراسیل، ۳ متیل آدنین، ۷ متیل گوانین و دایمرهای پریمیدین را حذف می‌کنند. به عنوان مثال وقتی که باز یوراسیل به صورت خود به خودی یا در نقش یک جهش زای شیمیایی در توالی DNA قرار می‌گیرد n- گلیکوزیلاز، یوراسیل را شناسایی کرده و باز تغییر یافته را از مارپیچ دو رشته بیرون می‌کشد (پیوند بین قند و باز را می‌شکند) این فرایند منجر به آزاد شدن باز یوراسیل و ایجاد یک محل فاقد پریمیدین apyrimidinic site می‌شود. این ناهنجاری با آنزیم دیگری به نام AP endonuclease که در سمت ۵ پریم شکاف یک برش ایجاد می‌کند شناسایی می‌شود.

به دنبال برش با اندونکلئاز، ۳ حالت می‌تواند رخ دهد: ۱- در برخی گونه‌ها مثل ای کولای DNA پلیمراز ۱ که فعالیت اگزونوکلئازی ۵ پریم به ۳ پریم دارد قطعه DNA دارای ناحیه غیر طبیعی را حذف کرده و بطو همزمان آن ناحیه را با نوکلئوتیدهای طبیعی جایگزین می‌کند این فرایند را ترجمه شکاف یا Nick translation می‌گویند .

در یوکاریوت‌ها مثل انسان DNA به دو شکل می‌تواند ترمیم شود: ۲- یکی اینکه DNA پلیمراز بتا که فعالیت آنزیمی دارد محل فاقد پرمیدین را حذف کرده و به جای آن یک نوکلئوتید با باز صحیح قرار می‌دهد ۳- در حالت بعدی DNA پلیمراز اپسیلون یا دلتا که قادر به سنتز قطعه کوتاه DNA می‌باشند یک دنباله تولید می‌کنند نهایتاً این دنباله توسط فلیپ اندونوکلاز حذف می‌شود. در تمام حالت‌ها در مرحله نهایی شکاف ایجاد شده در اسکلت DNA توسط DNA لیگاز پر می‌شود.

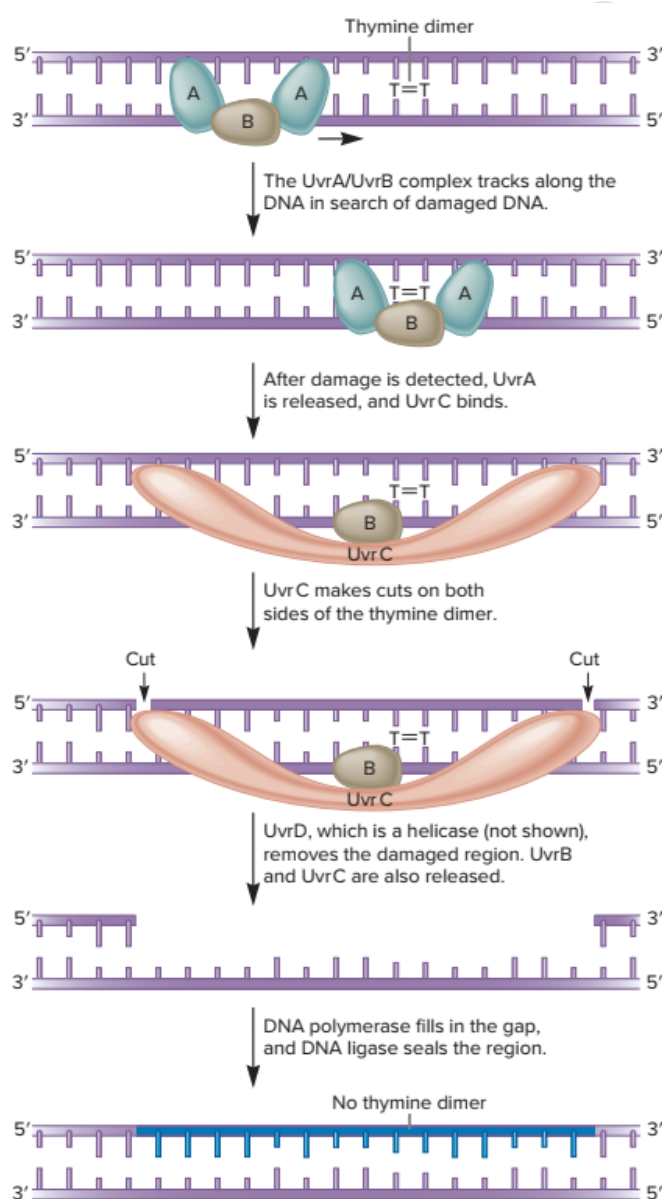


ترمیم برداشت نوکلئوتید

یکی دیگر از فرایندهای عمومی و مهم در ترمیم DNA سیستم ترمیم برداشت نوکلئوتید یا Nucleotide excision repair (NER) می‌باشد که برای آسیب‌های ناهنجار بزرگ مختلف کننده مارپیچ استفاده می‌شود. این نوع سیستم قادر به ترمیم انواع متفاوت آسیب به DNA مانند دایمرهای تیمین، بازهای حذف شده و انواع پیوندهای عرضی و بازهایی که به شکل شیمیایی تغییر یافته‌اند می‌باشد. در این سیستم چندین نوکلئوتید موجود در رشته آسیب دیده حذف شده و رشته سالم به عنوان الگویی جهت سنتز مجدد رشته مکمل طبیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این سیستم هم در یوکاریوت‌ها هم در پروکاریوت‌ها انجام می‌شود. بطور کلی، این ترمیم برای جایگزینی نواحی DNA آسیب دیده تا طول سی باز، در اثر اشعه UV، اشعه یونیزان، عوامل شیمی درمانی، و آفلاتوکسین مناسب می‌باشد.

در E.Coli این سیستم نیازمند ۴ پروتئین کلیدی به نام UvrA، UvrB، UvrC و UvrD همراه با DNA و DNA لیگاز می‌باشد. Uvr

قطعه کوتاهی از DNA که دارای بخش آسیب دیده می‌باشد را شناسایی کرده و حذف می‌کند. به طور جزئی‌تر در E.Coli کمپلکس پروتئینی شامل دو مولکول UvrA و یک مولکول UvrB برای شناسایی DNA آسیب دیده در طول آن حرکت می‌کنند. زمانی که قطعه آسیب دیده شناسایی شد دو پروتئین UvrA آزاد شده و UvrC به محل مورد نظر متصل می‌شود. UvrC در هر دو سمت محل آسیب دیده برش انجام می‌دهد (به طور کلی رشته آسیب دیده به اندازه ۸ نوکلئوتید از انتهای ۵ پریم محل آسیب دیده و ۴ تا ۵ نوکلئوتید از انتهای ۳ پریم برش می‌خورد). سپس UvrD که یک هلیکاز می‌باشد منطقه را شناسایی کرده و دو رشته DNA را از هم جدا می‌کند (همین‌طور منجر به آزاد شدن UvrB و UvrC نیز می‌گردد) در نتیجه قطعه کوتاه DNA در منطقه آسیب دیده آزاد می‌شود. بدنبال برش DNA آسیب دیده، پلیمراز با استفاده از رشته سالم به عنوان الگو شکاف را پر می‌کند.



بیماری‌های ارثی متعددی در نتیجه نقص در ژن‌های موثر در نر در انسان گزارش شده‌اند از جمله گزرودرما پیگمنتوزا یا XP و همینطور سندروم کوکائین یا CS ولی ویژگی همه این سندروم‌ها حساسیت افزایش یافته به نور خورشید به علت ناتوانی در ترمیم آسیب‌های القایی با UV می‌باشد.



بیمار مبتلا به گزرودرما پیگمنتوزا

ترمیم جفت باز ناجور

نوع دیگری از ناهنجاری که نبایستی در DNA رخ دهد جفت شدن ناجور بازها می‌باشد ساختار مارپیچ دو گانه از قانون جفت باز AT/GC تبعیت می‌کند با این حال طی همانندسازی ممکن است یک نوکلئوتید اشتباه به رشته در حال سنتز اضافه شود این امر منجر به ایجاد جفت باز ناجور بین دو نوکلئوتید موجود در رشته والدی و نوکلئوتید حاضر در رشته در حال سنتز می‌شود. مکانیسم‌های مختلفی برای شناسایی و حذف جفت باز ناجور وجود دارند به عنوان مثال گفتیم که DNA پلیمراز توانایی تصحیح در جهت ۳ پریم به ۵ پریم را دارد که بر این اساس قادر به شناسایی جفت بازهای ناجور و حذف آنها می‌باشد با این حال اگر این توانایی تصحیح در آنزیم به خوبی عمل نکند سلول‌ها سیستم‌های ترمیم دیگری دارند که می‌توانند جفت باز ناجور را شناسایی کرده و آنها را ترمیم کنند یکی از این سیستم‌های ترمیمی سیستم ترمیم جفت باز ناجور می‌باشد.

ماشین همانندسازی به میزان تقریباً ۱ در ۱۰ به توان ۷ نوکلئوتید، اشتباه می‌کند و سیستم ترمیم جفت باز ناجور یا Mismatch repair (MMR) ۹۹ درصد آنها را تصحیح می‌کند. در این حالت کمپلکس پروتئین‌های ترمیم ناجور، جفت باز ناجور در DNA را شناسایی کرده و قسمتی از رشته حاوی خطا را برداشته مجدداً آن قسمت را سنتز می‌کند. این مکانیسم ترمیمی توالی صحیح را باز می‌گرداند.

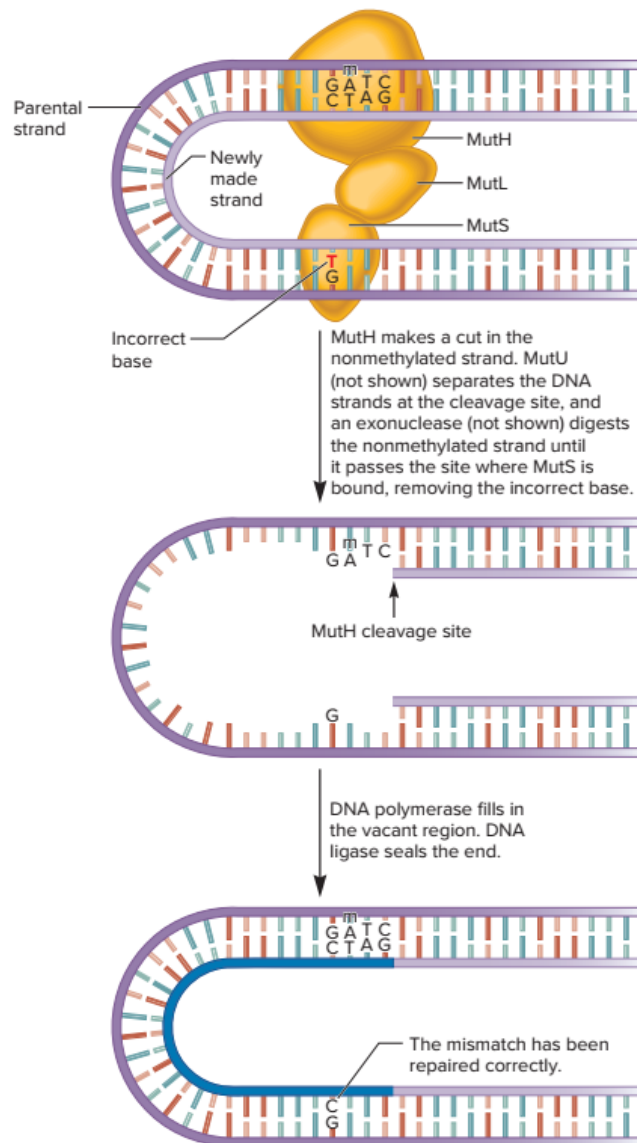
برای اینکه این سیستم ترمیمی کارایی داشته باشد باید توانایی شناسایی رشته DNA حاوی خطا را داشته باشد چون برداشتن قطعه‌ای از DNA که دارای توالی صحیح است نامطلوب می‌باشد.

بنابراین، سوال پیش می‌آید که سیستم ترمیمی چگونه رشته والدی و غیر والدی را تشخیص می‌دهد؟

اگر جفت باز ناجور به علت خطا در همانندسازی ایجاد شده باشد رشته دختری در حال سنتز دارای باز اشتباه خواهد بود در حالی که رشته والدی باز طبیعی خواهد داشت بنابراین در ترمیم جفت فاز ناجور نکته مهم ترمیم اختصاصی رشته دختری در حال سنتز و نه رشته والدی الگو می‌باشد. قبلاً اشاره شد که قبل از همانندسازی، DNA والدی کاملاً متیله می‌باشد ولی بعد از همانندسازی، بایستی مدت زمانی صرف شود تا رشته جدید سنتز شده نیز متیله گردد بنابراین در این حالت گفته می‌شود که DNA به صورت همی متیله می‌باشد یعنی رشته والدی به صورت متیله و رشته دختری تازه سنتز شده به صورت غیر متیله است. همی متیلاسیون، سیستم ترمیم DNA را قادر به شناسایی و تمیز دادن رشته DNA والدی از رشته دختری می‌کند.

در ای کولای ۳ پروتئین MutS، MutL و Muth جفت باز ناجور را شناسایی کرده و حذف باز اشتباه از رشته تازه سنتز شده را هدایت می‌کنند. نقش MutS شناسایی محل جفت باز اشتباه می‌باشد. زمانی که MutS محل جفت باز اشتباه را شناسایی کرد با MutL تشکیل کمپلکس می‌دهد. نقش MutL شناسایی رشته متیله شده DNA که همان رشته غیر جهش یافته والدی است می‌باشد. در این حالت MutL به عنوان یک اتصال دهنده عمل کرده و با مکانیسم حلقه یا Loop به Muth متصل می‌شود. تشکیل این کمپلکس سه تایی باعث تحریک Muth به ایجاد برش در رشته جدید سنتز شده و غیرمتله می‌باشد. پس از برش رشته، MutU به عنوان هلیکاز عمل می‌کند دو رشته را از هم جدا می‌کند. سپس یک اگزونوکلیاز انتهای DNA غیرمتیله را در جهت حذف جفت باز اشتباه تجزیه کرده و فرایند تجزیه را حتی تا محلی بیش از منطقه جفت باز ناجور ادامه می‌دهد. نتیجه این رویداد ایجاد یک شکاف در رشته دختری می‌باشد که در ادامه با DNA پلیمراز و DNA لیگاز ترمیم می‌گردد.

The MutS protein slides along the DNA and finds a mismatch. The MutS/MutL complex binds to MutH, which is already bound to a hemimethylated sequence.



در انسان، سیستم ترمیم جفت ناجور نقش مهمی در جلوگیری از سرطان ایفا می‌کند. زمینه ارثی در برخی از موارد سرطان‌های خاص مثل کولون وجود دارد که در آن ژن‌های کد کننده پروتئین‌های ترمیم جفت باز ناجور جهش می‌یابند. انسان دو کپی از این ژن‌ها را از هر یک از والدین به ارث می‌برد. بنابراین در کسانی که یک نسخه معیوب از ژن ترمیم جفت باز ناجور آسیب دیده را به ارث می‌برند مشکل بروز نمی‌کند. مگر اینکه در سلول‌های سوماتیک نسخه دیگر همان ژن که سالم است نیز دچار جهش تصادفی گردد. در نتیجه، این سلول جهش یافته و تمامی زاده‌های آن دارای سیستم ترمیم جفت ناجور، معیوب خواهند شد بنابراین این سلول‌ها جهش‌ها را انباشته می‌سازند. چون سرطان عمدتاً ناشی از تجمع جهش‌های متعدد در سلول است. سلول‌های معیوب از لحاظ ترمیم جفت باز ناجور شانس

بیشتری برای سرطانی شدن دارند بنابراین به طور کلی می‌توان گفت که به ارث بردن یک ژن معیوب ترمیم جفت باز ناجور زمینه ابتلا فرد به سرطان را شدیداً فراهم می‌کند.

Table 2.7 DNA Repair Pathways, Genes, and Associated Disorders

Type of DNA Repair	Mechanism	Genes	Disorders
Base excision repair (BER)	Removal of abnormal bases	<i>MYH</i>	Colorectal cancer
Nucleotide excision repair (NER)	Removal of thymine dimers and large chemical adducts	<i>XP</i>	Xeroderma pigmentosum
Postreplication repair	Removal of double-strand breaks by homologous recombination or nonhomologous end-joining	<i>NBS</i> <i>BLM</i> <i>BRCA1/2</i>	Nijmegen breakage syndrome Bloom syndrome Breast cancer
Mismatch repair (MMR)	Corrects mismatched bases caused by mistakes in DNA replication	<i>MSH</i> and <i>MLH</i>	Colorectal cancer (HNPCC)

تا اینجا مکانیسم‌های ترمیمی که مطرح شد وابسته به الگوی مکمل بودن توالی‌ها و وجود ساختاری از مارپیچ دوتایی DNA استوار بود به طوری که اگر نوکلئوتیدهای یک رشته آسیب ببینند می‌تواند با استفاده از اطلاعات موجود در رشته مکمل ترمیم شوند حال سوال پیش می‌آید که اگر هر دو رشته مارپیچ دوتایی در یک زمان آسیب ببینند چه اتفاقی می‌افتد؟

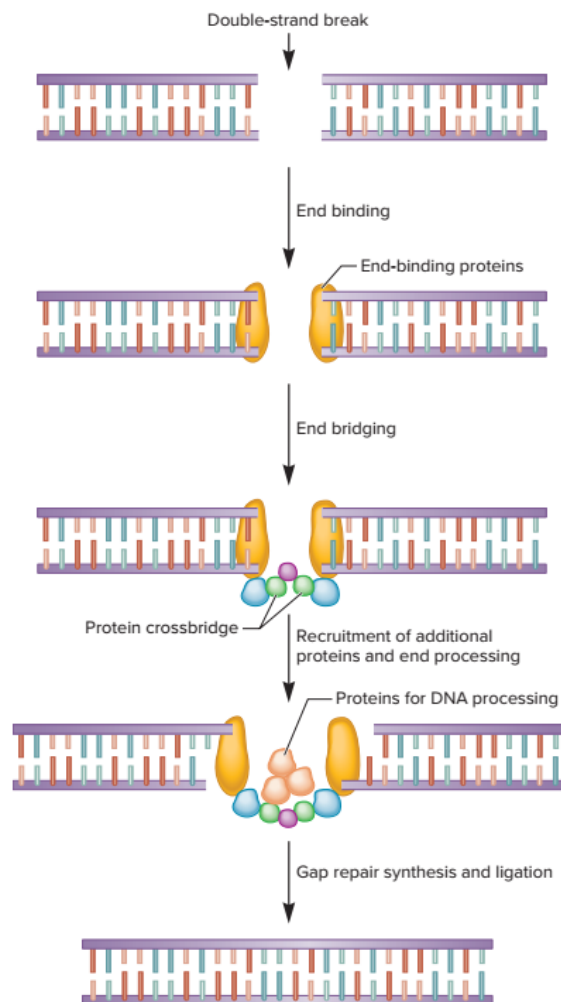
اشعه‌های یونیزان، برخی اتفاقات ناخواسته در چنگال همانندسازی و حملات شیمیایی توانند موجب شکست دو رشته‌ای در DNA شوند. این ضایعات بسیار خطرناک هستند و منجر به شکست کروموزوم‌ها و از دست رفتن ژن‌ها می‌گردند. ترمیم این نوع آسیب نیز بسیار مشکل است چون اگر یک کروموزوم دچار شکست دو رشته‌ای شود و دو قطعه شکسته شده از هم جدا شوند، سلول کمی دیگری ندارد که از آن برای بازسازی اطلاعات از دست رفته استفاده کند. تا اینجا، همانطور که متوجه شدیم مشکل ترمیم شکست دو رشته‌ای، یافتن یک الگوی سالم برای هدایت ترمیم است.

از بین تمام آسیب‌هایی که به DNA سلول‌های زنده وارد می‌شود شکست در کروموزوم‌ها خطرناک‌ترین آسیب‌ها است که به آنها شکست دو رشته‌ای DNA یا Double Strand Break (DSB) می‌گویند. شکست‌های دو رشته‌ای توسط اشعه‌های یونیزه کننده جهش زاه‌های شیمیایی و داروهای خاص مورد استفاده در شیمی درمانی حاصل می‌شوند علاوه بر این گونه‌های اکسیژن فعال که محصولات جانبی متابولیسم هوازی هستند نیز منجر به شکست دو رشته‌ای می‌گردند. چنین شکست‌هایی به طرق مختلف می‌توانند مضر باشند اول اینکه منجر به بازآرایی‌های کروموزومی مانند وارونگی و جابجایی می‌شوند علاوه بر این می‌توانند باعث نقایص انتهایی و بینابینی نیز شوند. اما شکست دو رشته‌ای چگونه ترمیم می‌شود؟ سلول برای مقابله با این آسیب دو استراتژی اتخاذ می‌کند. دو مکانیسم عمده عبارت است از ترمیم با نوترکیبی همولوگ و اتصال انتهایی غیر همولوگ.

اتصال انتهای غیر همولوگ

اولین راهبرد مستلزم چسباندن سریع انتهای شکسته به یکدیگر است، قبل از اینکه قطعات DNA از هم پاشیده شده و از بین بروند. این مکانیسم ترمیمی، یعنی اتصال انتهای غیر همولوگ یا Nonhomologous end joining توسط گروه خاصی از آنزیم‌هایی که انتهای شکسته را پاک کرده آنها را توسط اتصال DNA به یکدیگر متصل می‌کند انجام می‌گردد ولی معمولاً نوکلئوتیدهای جایگاه ترمیم حین پاک کردن شکست ضمن آماده کردن اتصال دو انتها، از دست می‌روند.

بنابراین، مکانیسم اتصال انتهای غیر همولوگ نیازمند دخالت چندین پروتئین می‌باشد که نقش کلیدی در این فرایند دارند. ابتدا شکست دو رشته‌ای توسط پروتئین‌های متصل شونده به انتهای کروموزوم شناسایی می‌شوند. سپس این پروتئین‌ها، پروتئین‌های دیگری را که تشکیل پل عرضی داده و مانع دور شدن دو انتهای کروموزوم از هم می‌شوند شناسایی می‌کنند. سپس پروتئین‌های اضافی دیگر نیز به محل مورد نظر جذب می‌شوند تا انتهای کروموزوم شکسته را با تجزیه رشته‌های DNA پردازش کنند. این فرایند می‌تواند منجر به حذف بخش کوچکی از ماده ژنتیکی آن منطقه شود. در نهایت شکاف‌های حاصل توسط DNA پلیمراز پر شده و انتهای DNA به هم متصل می‌شود. یکی از مزایای NHEJ عدم نیاز به کروماتیدهای خواهری می‌باشد. به این معنی که روش اتصال انتهای غیر همولوگ در هر مرحله از چرخه سلولی می‌تواند انجام شود و عیب آن حذف‌های کوچک در بخش ترمیم شده می‌باشد. این ترمیم ناقص می‌تواند فعالیت ژن را مختل سازد و ممکن است سلول متحمل پیامدهای جدی شود. خوشبختانه سلول‌ها یک استراتژی عاری از خطا به نام نوترکیبی همولوگ نیز برای ترمیم شکست‌های دو رشته‌ای دارند. نوترکیبی همولوگ می‌تواند با دقت زیاد شکست دو رشته‌ای در DNA را ترمیم کند.



نو ترکیبی همولوگ

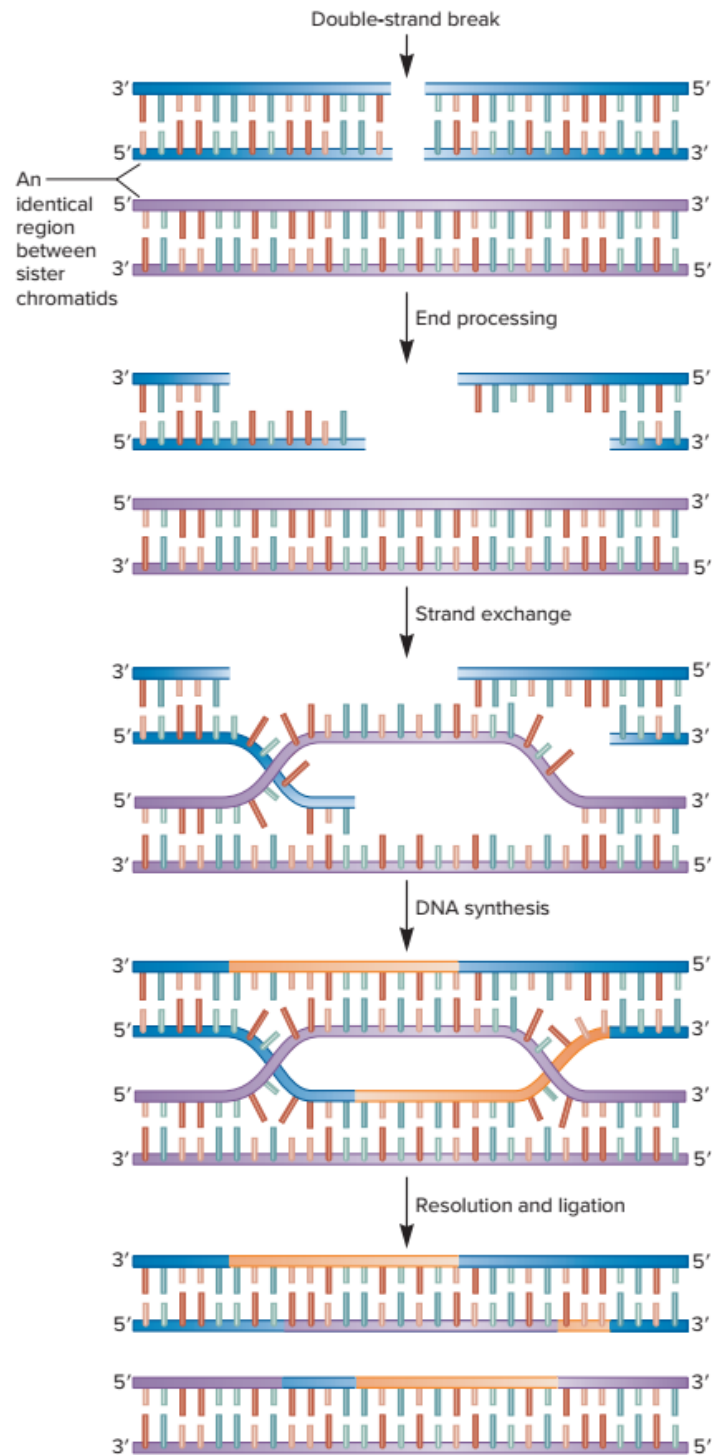
ترمیم با نو ترکیبی همولوگ زمانی استفاده می شود که رشته های DNA همولوگ معمولاً از یک کروماتید خواهری برای ترمیم شکست در کروماتید خواهری دیگر مورد استفاده قرار می گیرد. به طوری که ابتدا شکست دو رشته ای با تجزیه چند نوکلئوتید رشته های DNA در محل شکست پردازش می شود. این رویداد با تعویض رشته های DNA بین کروماتیدهای خواهری شکسته شده و سالم دنبال می شود. به عبارت دیگر رشته های سالم به عنوان الگو جهت سنتز DNA منطقه ای که شکست رخ داده است استفاده می شود. در نهایت رشته هایی که به طور عرضی به هم اتصال یافتند رها می شوند به این صورت که ابتدا رشته ها شکسته و سپس به شکلی که کروماتیدهای جدا ایجاد کنند مجدداً به هم متصل می شوند.

اگر شکست دو رشته ای در مارپیچ دوتایی مدت کوتاهی پس از همانندسازی قطعه DNA اتفاق بیفتد نسخه سالم می تواند به عنوان الگویی برای هدایت ترمیم رشته های شکسته شده عمل کند به طوری که اطلاعات موجود در رشته دست نخورده و سالم برای ترمیم

رشته مکمل در DNA شکسته شده مورد استفاده قرار می‌گیرد. از آنجایی که دو مولکول DNA همولوگ می‌باشند یعنی دارای توالی نوکلئوتیدی یکسان یا تقریباً یکسان در قسمت خارج از ناحیه شکسته شده هستند این مکانیسم به عنوان نوترکیبی همولوگ شناخته می‌شود و باعث ترمیم بی‌نقص شکست دو رشته‌ای بدون از دست دادن اطلاعات ژنتیکی می‌گردد. در واقع در این روش، از مکانیسم جستجوی توالی‌های مشابه، خارج از ناحیه شکست، جهت ترمیم استفاده می‌شود. بنابراین به لحاظ زمانی، نوترکیبی همولوگ مدت کمی بعد از همانندسازی DNA سلول و قبل از انجام تقسیم سلولی یعنی زمانی که مارپیچ‌های دو رشته‌ای همانندسازی شده ولی هنوز از لحاظ فیزیکی در مجاورت هم قرار دارند اتفاق می‌افتد.

برای شروع ترمیم، یک نوکلئاز مختص نوترکیبی، انتهای ۵ پریم دو رشته شکسته شده را در نقطه شکست تجزیه می‌کند سپس به کمک آنزیم‌های خاصی به نام RecA در باکتری‌ها و rad52 در یوکاریوت‌ها، یکی از انتهای ۳ پریم شکسته شده به DNA سالم حمله کرده و با تشکیل جفت باز، توالی مکمل را جستجو می‌کند. زمانی که قطعه طویل و سالم و صحیح مکمل یافت شد رشته مهاجم به وسیله DNA پلیمراز ترمیمی با استفاده از رشته مکمل سالم به عنوان الگو طویل می‌شود. بعد از اینکه پلیمراز ترمیمی از محل شکست عبور کرد، رشته طویل شده جدید به رشته مکمل اصلی خود دوباره متصل شده و جفت بازهایی را ایجاد می‌کند که دو رشته مارپیچ دوتایی شکسته را کنار هم نگه می‌دارد. نهایتاً ترمیم از طریق سنتز DNA جدید در انتهای ۳ پریم هر دو رشته مارپیچ دوتایی شکسته شده کامل می‌شود و پس از آن، اتصال DNA صورت می‌گیرد. نتیجه نهایی تولید دو مولکول DNA مارپیچی سالم است که اطلاعات ژنتیکی یکی از آنها به عنوان الگو برای ترمیم دیگری به کار گرفته شده است.

نوترکیبی همولوگ می‌تواند برای ترمیم سایر آسیب‌های DNA نیز استفاده شود و سازگارترین مکانیسم ترمیمی در دسترس برای سلول می‌باشد. نوترکیبی همچنین نقش مهمی نیز در تبادل اطلاعات ژنتیکی حین تشکیل گامت‌ها یعنی اسپرم و تخمک دارد. این تبادل طی میوز اتفاق می‌افتد و باعث تقویت تولید تنوع ژنتیکی در درون گونه‌ها طی تولید مثل جنسی می‌شود. با این حال عیب این روش، محدودیت در دسترس بودن کروماتیدهای خواهری طی فازهای S و G2 چرخه سلولی در یوکاریوت‌ها و یا بعد از همانندسازی DNA در باکتری‌ها می‌باشد.



سایر مکانیسم های ترمیمی

تاکنون چندین سیستم ترمیم دی ان ای که قادر به شناسایی ساختار نوکلئوتیدهای غیر طبیعی مانند دایمرهای تیمین، بازهای آلکیل و حضور یوراسیل در DNA بودند را بررسی کردیم. یک نوع پروتئین به نام آلکیل ترانسفراز قادر به حذف گروه های متیل یا اتیل از باز گوانین که توسط عوامل آلکیل کننده مثل نیتروژن خردل و EMS دستخوش جهش شده اند، می باشد.

ترمیم فعال سازی با نور

همانطور که قبلاً اشاره شد نور UV می تواند منجر به تشکیل دایمرهای تیمین شود. باکتری ها قارچ ها، بیشتر گیاهان و برخی جانوران آنزیمی به نام فتولیاژ تولید می کنند که دایمرهای تیمین را شناسایی کرده آنها را از هم جدا می کند. فتولیاژها، ۲ کو فاکتور حساس به نور دارند و برای انجام مکانیسم ترمیم نیازمند نور می باشند. به همین دلیل آن را ترمیم فعال سازی با نور یا Photoreactivation می گویند.