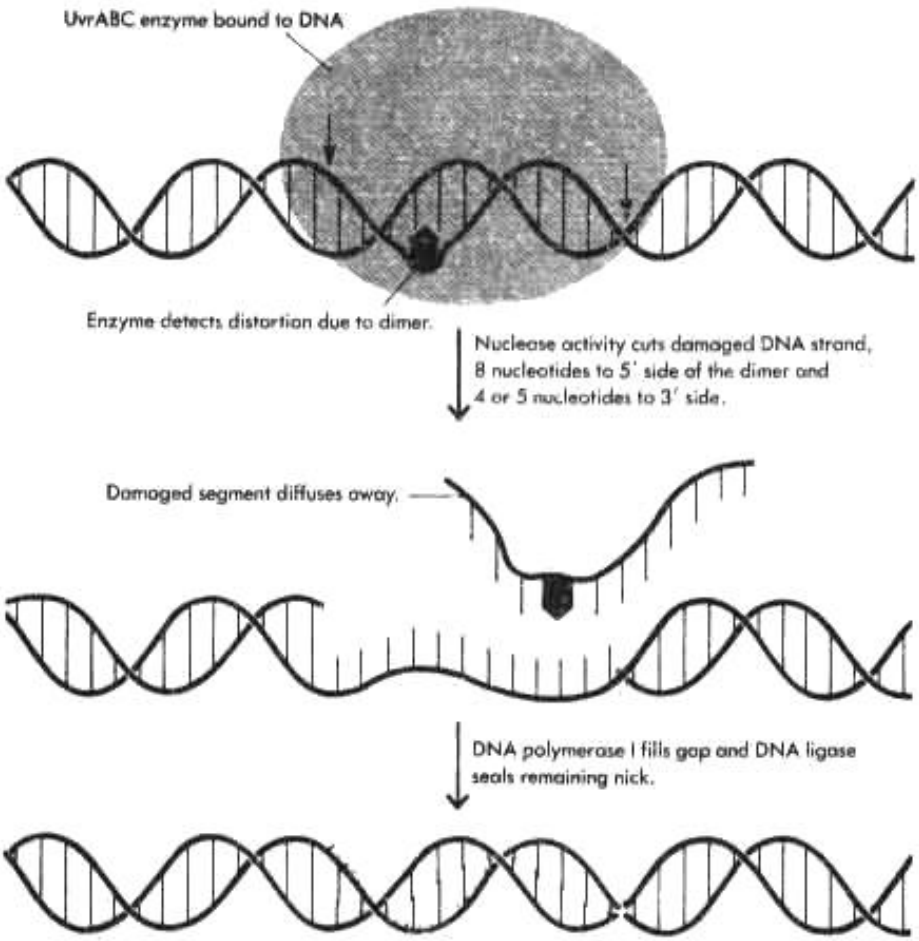
آنزیم آندونوکلئاز *Uvr ABC* سبب حذف قطعه‌ای به طول ۱۲ باز از اطراف جایگاه آسیب‌دیده می‌شود

شناخت مکانیسم ترمیم *DNA* نیز مانند سایر مکانیسم‌ها احتیاج به بررسی جانداران جهش‌یافته دارد. علاوه بر ژن فتولیاز *(phr)* سه ژن *UvrA*، *UvrB* و *UvrC* در ترمیم ضایعات اشعه ماوراء بنفش نقش دارند. در نتیجه بروز جهش در آنها، منجر به نقص ترمیم *DNA* می‌شود. این سیستم ترمیمی برخلاف فتوراکتیواسیون، اختصاصی نیست. به طور کلی محصولات سه ژن فوق انواع آسیبهایی که سبب تغییر ساختمان مارپیچ مضاعف می‌شوند را شناسایی و ترمیم می‌کنند. در واقع محصول سه ژن فوق زیرواحدهای یک آنزیم واحد هستند که با قطع رشته آسیب‌دیده سبب حذف آسیب می‌شود. سالها تصور بر آن بود که آنزیم فوق تنها در *DNA* قطع ایجاد می‌کند و *DNA* پلیمراز ناحیه آسیب دیده را ترمیم می‌نماید. علیرغم اینکه بعضی از آنزیم‌های فاژها چنین عمل می‌کنند ولی مکانیسم فوق در همه موارد صدق نمی‌کند. با کلونینگ (تکثیر) سه ژن *Urv* امکان تهیه فراوان محصولات آنها بوجود آمد. چنانچه محصولات فوق در یک لوله آزمایش حاوی *DNA* ای که در آن پیریمیدین دیمر وجود دارد قرار گیرند ملاحظه می‌شود که عمل ترمیم صورت می‌گیرد ضمناً نشان داده شده است که ترمیم فوق مستلزم وجود همزمان محصولات سه ژن مزبور می‌باشد. برخلاف آنچه قبلاً تصور می‌شد آنزیم *UvrABC* اسکلت *DNA* را در دو جهت محل ضایعه می‌برد و قطعه‌ای به طول ۱۲ نوکلئوتید که دیمر نیز جزء آن است را جدا می‌سازد. در مرحله بعد *DNA* پلیمراز وارد عمل می‌شود و پس از خاتمه عمل آن، درز به وسیله لیگاز بسته می‌شود (شکل).



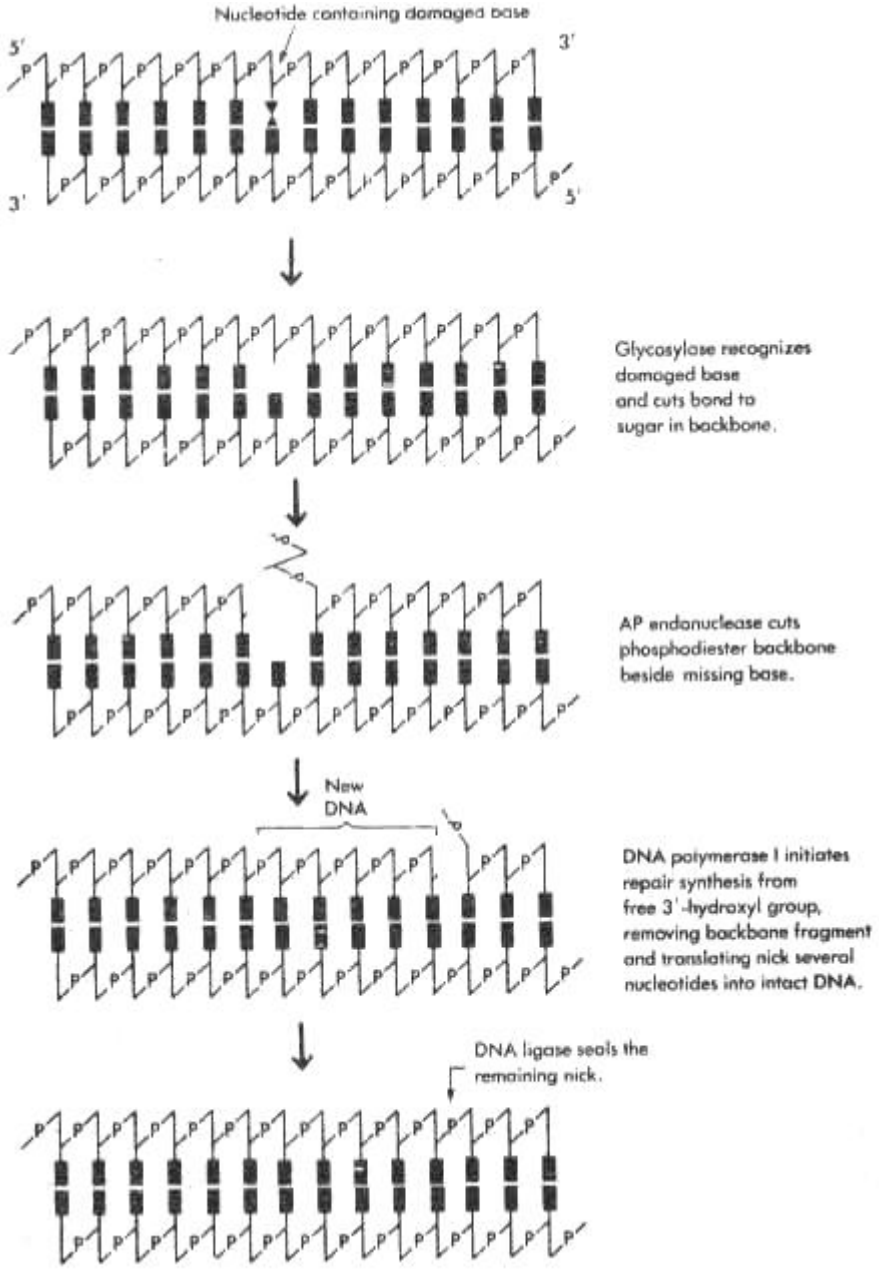
ترمیم حذفی پیریمیدین دیمر و با آسیبهای بزرگ دیگر به وسیله آنزیم *UvrABC* شروع می‌شود.

با بررسی فعالیت آنزیم *UvrABC* می‌توان نتیجه گرفت که این آنزیم یک نوع خاص آسیب بخصوص را تشخیص نمی‌دهد بلکه در واقع عدم وجود شکل طبیعی *DNA* را شناسایی می‌کند. چگونه شناسایی فوق صورت می‌گیرد؟ گفته می‌شود دو برشی که آنزیم ایجاد می‌کند در یک جهت مارپیچ که کمی بیش از یک دور فاصله دارند (هر دور ۱۰ جفت باز دارد) بوجود می‌آیند، در حالی که محل آسیب تقریباً در جهت دیگر است. احتمالاً آنزیم شکل *DNA* هر قطعه ۱۲ بازی که بین مراکز فعال نوکلئازی آن قرار می‌گیرد را تشخیص می‌دهد (شاید این عمل با پیچیده شدن آنزیم به دور مارپیچ جهت لمس *DNA*

صورت می گیرد). اگر آنزیم به دلیل وجود آسیب با شکل طبیعی DNA برخورد نکند بخشهایی از آنزیم که فعالیت نوکلئازی دارند فعال شده و برشهای مذکور را ایجاد می‌کنند.

گلی‌کوزیلازها بازهای آسیب دیده را از اسکلت DNA جدا می‌کند

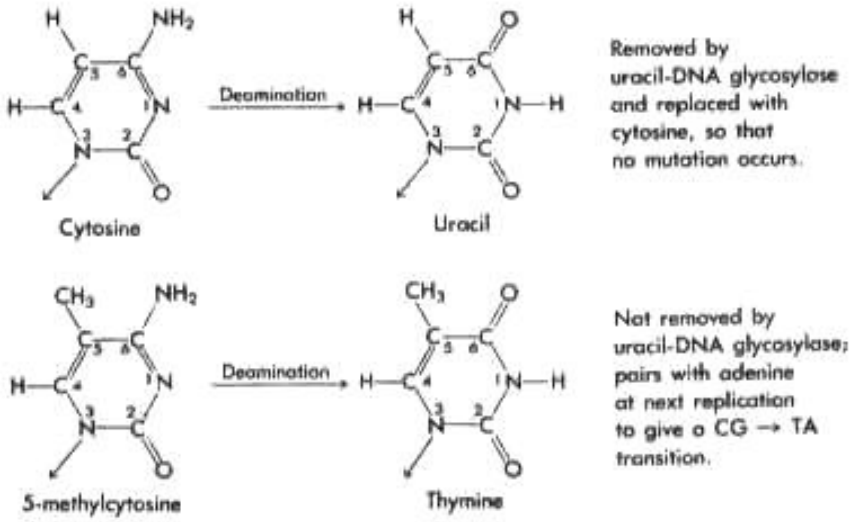
یکی دیگر از راههای ترمیم، حذف باز آسیب‌دیده به وسیله آنزیم کوزیلاز است. این آنزیم ابتدا باز غیرطبیعی را تشخیص و سپس آن را از قند دزوکسی ریبوز جدا می‌کند. در این صورت اسکلت قند –فسفات به طور دست‌نخورده باقی می‌ماند. در محل قطع باز حفره‌ای بوجود می‌آید که به نام جایگاه AP (بدون پورین یا بدون پیریمیدین) خوانده می‌شود. گاه به طور خودبخودی چنین جایگاههایی ایجاد می‌شوند. به هر حال جایگاه فوق به وسیله یک آندونوکلئاز اختصاصی به نام آندونوکلئاز AP شناسایی می‌گردد. آندونوکلئاز AP قطعی در اسکلت DNA را بوجود می‌آورد که به منزله پرایمری تلقی می‌گردد که DNA پلیمراز می‌تواند سنتز DNA را از آنجا شروع کند و بدین ترتیب علاوه بر ترمیم باز فوق چند نوکلئوتید همجوار آن نیز تعویض می‌شوند (شکل).



ترمیم حذفی با عمل یک گلی‌کوزیلاز آغاز می‌شود. این آنزیم باعث شناسایی و حذف بازهای آسیب‌دیده می‌شود. همان‌گونه که نشان داده شده است دو نوکلئوتید آسیب‌دیده و چند باز مجاور برداشته و جایگزین می‌گردند. هنگامی که DNA پلیمراز I به انتهای آزاد $3'$ وصل می‌شود با خاصیت $5' \rightarrow 3'$ اگزونوکلئازی خود چند نوکلئوتید جلوتر از ناحیه آسیب را قطع می‌کند و سپس با فعالیت پلیمرازی خود جایگاه فوق را پر می‌نماید. به این خاصیت که آنزیم فوق به طور همزمان رشته DNA جدید را سنتز و رشته پیشین را تجزیه می‌کند $nick\ translation$ می‌گویند.

انواع گلی‌کوزیلازهای اختصاصی وجود دارند که آسیبهای خاص بازها مثلاً بازهای متیله غیرعادی را حذف می‌کنند. آنزیمی به نام یوراسیل – DNA گلی‌کوزیلاز بازهای سیتوزین تغییر یافته را ترمیم

می‌کند. به طور طبیعی سیتوزین خودبخود با سرعت کمی دزآمینه و تبدیل به یوراسیل می‌شود. آنزیم فوق با تشخیص و حذف یوراسیل امکان قرارگرفتن یک سیتوزین جدید را فراهم می‌آورد. این سیستم ترمیم چنانچه کربن ۵ سیتوزین متیله شده باشد اشکال بسیار جدی ایجاد می‌کند. به طور طبیعی در بعضی از توالیهای DNA، سیتوزین متیله وجود دارد و این علامتی است تا آنزیم آندونوکلئاز بر آن توالی اثر نگذارد سیتوزین‌های متیله با گوانین جفت می‌شوند حال چنانچه این سیتوزین‌ها دچار دزآمیناسیون خودبخودی شوند تبدیل به تیمین می‌گردند و از آنجا که تیمین یک باز طبیعی است هیچ گلی‌کوزیلازی آن را حذف نمی‌کند (شکل)



اساس مولکولی نقاط داغ (۵- متیل سیتوزین) : در اثر دزآمیناسیون سیتوزین یوراسیل و در اثر دزآمیناسیون ۵- متیل‌سیتوزین، تیمین بوجود می‌آید.

در نتیجه در هنگام همانندسازی بعدی در مقابل آن آدنین قرار می‌گیرد و بدین ترتیب یک جفت $G\text{-}C$ به یک جفت $A\text{-}T$ تبدیل می‌شود، بنابراین باز ۵ – متیل سیتوزین یکی از نقاط داغ محسوب می‌گردد. نقاط داغ نقاطی هستند که احتمال بروز جهش در آنها بسیار زیاد است.