

فصل ۴

تغییر در اطلاعات وراثتی تحت تأثیر جهش، مژگیب، خطاهای میوزس، ترنسپوزون ها و



• در استقای زنجیره های DNA توالی هایی وجود دارد به نام تلمور، که در طی هر بار تقسیم سلول، قسمة از آن شلسته و کوتاه می شود. سلولهای ما حدوداً بین ۵۰ تا ۸۰ بار قابل تقسیم هستند. در طی تقسیمات متوالی تلمور کوتاه و کوتاه تر می شود، aging معنای یابد و در نهایت مرگ رخ می دهد. (در سلولهای بنیادی آثریم های سازنده و ترمیم کننده ی تلمور بیان می شوند)

پایداری اطلاعات در سامانه های زنده، یکی از ویژگی های ماده وراثتی است اما در عین حال، ماده وراثتی مثلاً جهش های غیر مخرب - باید بتواند به طور محدود تغییر پذیر باشد. این تغییر پذیری باعث ایجاد تفاوت های فردی می شود و چنان که



خواهیم دید زمینه تغییر گونه ها را فراهم می کند. در این فصل با انواع تغییرات ماده وراثتی و اثرات آن بر فرد، جمعیت و گونه آشنا خواهیم شد.

گونه زایی
↑

حفظ تنوعی های سازگار و اقلیت ها

• تنوع در ماده ی وراثتی ← تنوع در گامت ها ← تنوع در ژنوتیپ ها ← تنوع در فنوتیپ ها ← تنوع در جمعیت

• چه عواملی می توانند سبب گوناگونی ژنوتیپی شوند؟

جهش - کراسینگ اور - لقاح تصادفی گامت ها - حالات مختلف استقرار تترادها در میوزس I - انتخاب گسلنده - خطاهای میوزس مثل جدا شدن و نیز شارش ژن یک طرفه در جمعیت مقصد تنوع ژنوتیپی ایجاد می کند. ترنسپوزون ها

• در آنصورتی که در این شکل به دلیل تغییر در یکی از آمینو اسیدهای زنجیره‌ی بتا هموگلوبین، این μr از فرم محلول به فرم نامحلول تبدیل شده و در نتیجه به غشای گلبول قرمز فشار می‌آورد و فرم دایسی را ایجاد می‌کند.

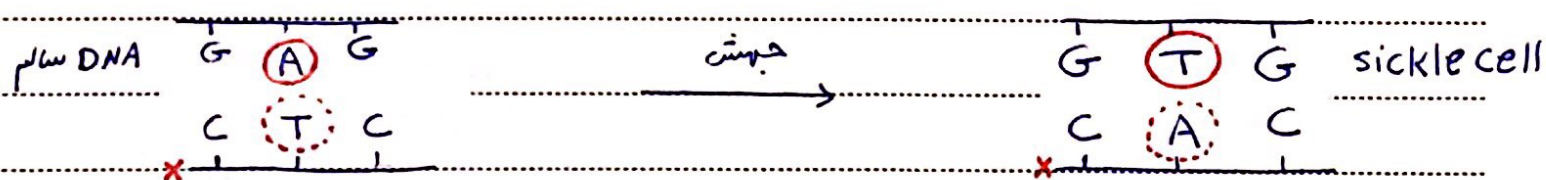
• جهش در ژن HBB : یک نوکلئوتید با باز آلانین T جای خود را با یک نوکلئوتید دیگر با باز آلانین A عوض می‌کند.

نتیجه تغییر در کدون GAG به GTG و جایگزینی اسید آمینه والین به جای گلوتامیک اسید در جایگاه 6 است.

• گلبولهای قرمز در این شکل به صورت خوشه‌ای در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. پس به راحتی از مویرگهای خونی عبور نمی‌کنند و منجر به توقف جریان خون می‌شوند. O_2 می‌شوند. باعث کاهش کارایی گلبول قرمز برای اکسیژن‌رسانی می‌شود.

normal red blood cell ← تقریباً ۱۲۰ روز زنده می‌مانند.

sickle cell ← " ۱۰-۱۵ " " " "



↓ رونویسی

↓ رونویسی

G A G

G U G

↓ ترجمه

↓ ترجمه

GLU

VAL

↓

↓

NORMAL protein

MUTANT protein



در فصل با کم‌خونی ناشی از گویچه‌های قرمز داسی شکل آشنا شدیم و دیدیم که علت این بیماری، تغییر شکل در مولکول‌های هموگلوبین است. علت این تغییر شکل هموگلوبین چیست؟ دانشمندان با مقایسه آمینواسیدهای هموگلوبین‌های سالم و تغییر شکل یافته دریافتند که این دو پروتئین فقط در یک آمینو اسید با هم تفاوت دارند این که چرا چنین شده است، سوالی است که باید پاسخ آن را در ژن‌ها بیابیم. مقایسه ژن‌های هموگلوبین در بیماران و افراد سالم نشان می‌دهد که در رمز مربوط به این آمینو اسید، به جای A نوکلئوتید T قرار گرفته است. شگفتا که تغییر در یک نوکلئوتید از میلیون‌ها نوکلئوتید انسان، می‌تواند پیامدی این چنین وخیم را به دنبال داشته باشد.

والین به جای گلوبین می‌گردد

Table 1: Single-Base Mutation Associated with Sickle-Cell Anemia

• جهش کوچیک: جانشینی T به جای A

Sequence for Wild-Type Hemoglobin 6													
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT	
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	
Sequence for Mutant (Sickle-Cell) Hemoglobin													
ATG	GTG	CAC	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT	GCC	GTT	ACT	
Start	Val	His	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	
	1	2	3	4	5	6							

شکل ۱. مقایسه ژن‌های هموگلوبین در افراد سالم و بیماران. در این شکل فقط بخشی از ژن نشان داده

شده است.

یعنی اشتباهی که اصلاح نشده باشد

تغییر پایدار در نوکلئوتیدهای ماده وراثتی را جهش می‌نامند. منظور از تغییر پایدار، تغییری است که در صورت تقسیم یاخته، بتواند به یاخته‌های دختر منتقل شود.

• جهش‌ها می‌توانند میکرو و یا ماکرو باشند.

• انواع جهش: جهش‌ها می‌توانند در سطح کروموزوم و یا در سطح ژن باشند.



در مثال بالا دیدیم که جهش در یک نوکلئوتید رخ داده است. اما جهش می‌تواند در اندازه بسیار وسیع‌تری هم رخ دهد. گاهی جهش آنقدر وسیع است که حتی ساختار کروموزوم را تغییر می‌دهد. بر همین اساس جهش‌ها را به دو گروه کوچک و بزرگ تقسیم می‌کنند.

- جهش نقطه ای: تغییر در یک قطعه بسیار کوچک DNA، معمولاً در یک نوکلئوتید یا یک جفت نوکلئوتید.
- جهش بزرگ: تغییراتی در بیش از چند نوکلئوتید DNA، ممکن است شامل یک یا چند بازهای از DNA گردد.

۲ اثر بر روی پروتئین (روی کدون ها)

- جهش خاموش: تغییر در یک کدون (معمولاً در موقعیت سوم) که سبب تغییر اسید آمینه نگردد.
- جهش بی معنی: تغییر کدون مربوط به یک اسید آمینه به کدون پایان (یا پایان زودرس PR سبزی).
- جهش خنثی: تغییر کدون که همراه با قرارگیری اسید آمینه دیگری است. ولی این اسید آمینه دارای برقراری مشابه اسید آمینه ابتدایی است و فعالیت PR را تغییر نمی دهد.
- جهش بد معنی: تغییر کدون که وثرکن آن کدون برای یک اسید آمینه را عوض می نماید.
- این جابجایی سبب تغییر توالت اولیه نیز می شود و فعالیت PR را تغییر می دهد.
- جهش تغییر قاب: تغییر در قاب خواندن به دلیل حذف یا الحاق یک یا چند نوکلئوتید.
- ایجاد کدون های بی معنی و بی معنی در فرودست محل جهش می کند.

۳ اثر بر روی DNA

- جهش های ساختاری: کد بر مبنای سایر مبدلین (بر)
- جهش جابجایی: همراه با تغییراتی در محتوای نوکلئوتیدین
- جهش های ترنسورژن: جابجایی یک پورین یا یک پیریمیدین و یا برعکس
- جهش های الحاقی: همراه با اضافه شدن یا الحاق یک یا چند نوکلئوتید
- جهش های حذفی: حذف یک یا چند نوکلئوتید

۴ اثر بر روی فعالیت ژن

- جهش های خود بخودی: اتفاق شده و تحت تأثیر موارد شیمیایی

۵ جهش های خود بخودی

۶ بزرگی اثر فنوتیپی

- تغییر در سرعت جهش: الی ها با سرعت های متفاوت جهش می یابند. بعضی موارد در اثر توان بر اساس سرعت جهش آن مشخص دارد.
- اینزیم ها: در ترکیب هورمون ها یا هورمون ها یا یکدیگر تولید فنوتیپ های مشابه را می کنند ولی در هنگام ترکیب با سایر الی ها قابل تشخیص می باشند.
- جهش یافته ها: که بر روی قابلیت حیات اثر دارند: زنده ها، نیمه کشنده ها، کشنده ها.

۷ جهش

- جهش روی جلد: روی عقب، ساق، سر، (داخل ترش، سین ترش) مرآت نمی باشد.
- در سلول بدنی (به غیر از سلولای جنسی): جهش بزرگ فنوتیپ جهش یافته در یک قسمتی از موجود زنده می شود (موراثت نامیر) قابل جهش سلول زایا (گامت): حاصل آن یک تغییر قابل وراثت است.

می‌بینیم که جمله معنای خود را از دست می‌دهد. جهش‌هایی که باعث چنین تغییری در خواندن می‌شوند را جهش تغییر چارچوب خواندن می‌نامند. در شکل ۳، تاثیر این جهش بر توالی یک پروتئین فرضی نشان داده شده است.

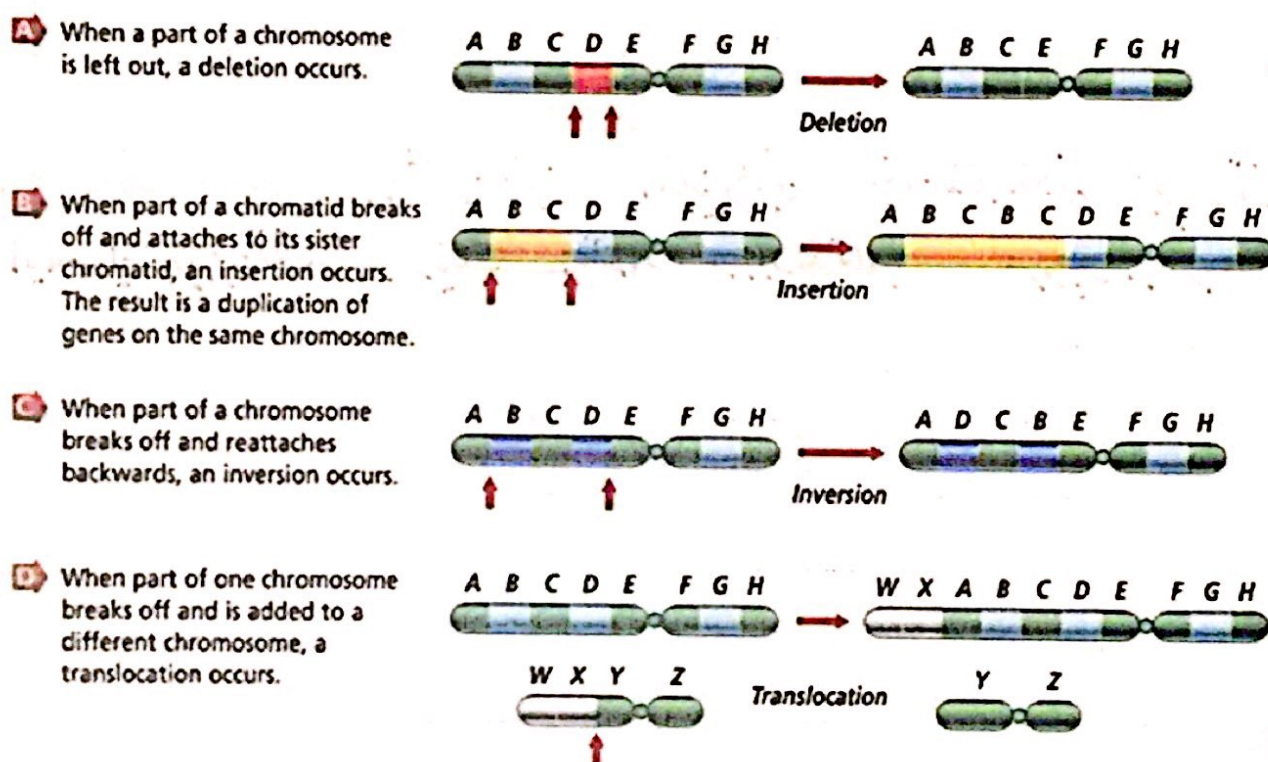
ناهنجاری‌های کروموزومی



جهش ممکن است در مقیاس وسیع‌تری رخ دهد به گونه‌ای که به ایجاد ناهنجاری‌های کروموزومی منجر شود. زیست‌شناسان با مشاهده کاریوتیپ می‌توانند از وجود چنین ناهنجاری‌هایی آگاه شوند.

در سال گذشته با سندروم داون آشنا شدید. می‌دانید که مبتلایان به این بیماری یک کروموزوم ۲۱ اضافی دارند. تغییر در تعداد کروموزوم‌ها را ناهنجاری عددی در کروموزوم‌ها می‌نامند.

نوع دیگری از ناهنجاری کروموزومی، ناهنجاری ساختاری است. انواع این جهش‌ها در شکل ۴ نشان داده شده‌اند.



شکل ۴. انواع ناهنجاری‌های ساختاری در کروموزوم‌ها

همان‌طور که در شکل می‌بینید، ممکن است قسمتی از کروموزوم از دست برود که به آن حذف می‌گویند. جهش‌های کروموزومی حذفی غالباً باعث مرگ می‌شوند. گاهی جهت قرارگیری قسمتی از یک

طبقه بندی اختلالات ارثی

اختلالات کروموزومی

۱. جدا شدن (non-disjunction)

۲. جابجایی

۳. حذف

۴. دوتایی شدن (مضاعف شدن)

۵. واژگونی

۶. اینزوکروموزومها

۷. موزائیکسم

۸. بیماریهای کروموزومی: اتوزومال، تریزومی، (سنترم دراوند)، سایر تریزومیها، مونوزومی اتوزومال

جنسی: سنترم ترنر، کلاپین فلیتر، سنترم ۴۵، سنترم ۴۷، ۴۸، ۴۹

۹. بیماریهای مندلی (اختلالات تکثیر): اتوزومال غالب و مغلوب، وابسته به جنس، غالب و مغلوب

۱۰. اختلالات چند عاملی: پرفشاری خون، اسکیزوفرنی، عقب ماندگی ذهنی، زخم اثنی عشر

بیماریهای ایمنی، زردی، قلب، دیابت، اختلالات مادرزادی قلب، کسری و جگر از سرطانها

کروموزوم در جای خود تغییر می‌کند که به آن واژگونی می‌گویند. جابه‌جایی، نوع دیگری از ناهنجاری کروموزومی است که در آن قسمتی از یک کروموزوم به کروموزوم غیر همتا یا حتی بخش دیگری از همان کروموزوم منتقل می‌شود. اگر قسمتی از یک کروموزوم به کروموزوم همتا جابه‌جا شود، آن‌گاه در کروموزوم همتا، از آن قسمت دو نسخه دیده می‌شود. به این جهش، مضاعف‌شدگی می‌گویند.

پیامدهای جهش بر عملکرد



این‌که جهش چه تاثیری بر عملکرد محصول خود دارد به عوامل مختلفی بستگی دارد. یکی از این عوامل محل وقوع جهش در ژنوم است. ژنوم به کل محتوای ژنتیک گفته می‌شود. و برابر است با مجموع محتوای ژنتیک هسته‌ای و سیتوپلاسمی. طبق قرارداد، ژنوم هسته‌ای را کل محتوای ژنتیک در یک مجموعه

کروموزوم (هابلوئید) در نظر می‌گیرند. ژنوم هسته‌ای انسان شامل ۲۲ کروموزوم اتوزوم و کروموزوم‌های جنسی X و Y است. دنا می‌تواند ژنوم سیتوپلاسمی را در ژنوم انسان تشکیل می‌دهد. $22A + x$ ← ژنوم هسته‌ای زن $22A + x + y$ ← ژنوم هسته‌ای مرد

بنابراین، ژن‌ها فقط بخشی از ژنوم‌اند. ممکن است جهش در توالی‌های بین ژنی رخ دهد. در این صورت بر توالی محصول ژن، اثری نخواهد گذاشت. اگر جهش در درون ژن رخ دهد، آن‌گاه پیامدهای آن مختلف خواهد بود. آنزیمی را در نظر بگیرید که در ژن آن جهش جانشینی رخ داده است و معنی یک آمینو اسید را به آمینو اسید دیگری تبدیل کرده است. آیا این جهش باعث تغییر در عملکرد آنزیم خواهد شد؟ پاسخ این سوال به محل وقوع تغییر در آنزیم بستگی دارد. اگر جهش باعث تغییر در جایگاه فعال آنزیم شود، آن‌گاه احتمال تغییر عملکرد آنزیم بسیار زیاد است. اما اگر جهش در جایی دور از جایگاه فعال رخ دهد، به طوری که بر آن اثری نگذارد، احتمال تغییر در عملکرد آنزیم کم یا حتی صفر است.

گاهی جهش در یکی از توالی‌های تنظیمی ژن رخ می‌دهد، مثلاً در راه انداز یا افزایشنده. این جهش بر توالی پروتئین اثری نخواهد داشت بلکه بر «مقدار» آن تاثیر می‌گذارد. جهش در راه‌انداز یک ژن، ممکن است آن را به راه‌اندازی قوی‌تر یا ضعیف‌تر تبدیل کند و با اثر بر میزان رونویسی از آن، محصول آن را نیز بیش‌تر یا کم‌تر کند.

علت جهش



گرچه سازوکارهای دقیقی برای اطمینان از صحت همانندسازی دنا وجود دارد اما با وجود این‌ها، گاهی در همانندسازی خطاهایی رخ می‌دهد که باعث جهش می‌شوند.

• انواع جهش بر اساس تأثیر آن بر فنوتیپ موجود زنده :

۱. جهش‌های مضر (detrimental) : جهش‌هایی که شایستگی فرد را کاهش می‌دهند.
جهش‌های مضر غالباً از جمعیت حذف می‌شوند زیرا انتخاب طبیعی علیه افراد دارای این گونه جهش‌ها اعمال می‌کند.

۲. جهش‌های خنثی (neutral) : جهش‌های خنثی آنهایی هستند که تأثیرات فنوتیپیک آن‌ها نه سودمند است و نه مضر و معمولاً توسط انتخاب طبیعی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند و به عنوان نتیجه‌ی یک شکاف ژنتیکی ممکن است در جمعیت باقی بمانند یا از بین بروند.

۳. جهش‌های مفید (beneficial) : جهش‌های سودمند آنهایی هستند که ال‌های حاصله به دلیل آنکه سازگاری فرد را حاصل جهش را افزایش می‌دهند، باقی می‌مانند. نهایتاً این جهش‌ها تمایل دارند که در جمعیت تثبیت شوند.

• علت وقوع جهش

- وقوع جهش گوناگونی ژنتیکی را در جمعیت افزایش می‌دهد.
- جهش‌های جدیدی که به سلول‌های جنسی (گامت‌ها) منتقل می‌گردند، به دلیل جانشینی شدن آلل‌ها با آلل‌های دیگر، بلافاصله باعث بروز تغییراتی در مجموع آلل‌های (خزانه ژن) یک جمعیت می‌شود.
- در یک دوره طولانی، جهش برای وقوع فرگشت بسیار مهم است و زیرا جهش منبع اصلی تفاوت‌های ژنتیکی است که به عنوان ماده‌ی خام برای انتخاب طبیعی عمل می‌کند.

• محل جهش در DNA

• جهش در توالی‌های ساختمانی می‌تواند پروتئین‌های که فعالیت زیستی آن کاهش یا منته و یا از بین رفته است و یا پروتئین‌هایی ساخته می‌شوند که دارای فعالیت زیستی جدیدی هستند. (به مورد آخر، نئومورف می‌گویند.)
مثال: جهش نئومورف در ژن کدکننده پروتئین‌های انتقالی، منجر به بیان پروتئین‌هایی می‌شود که دارای خواص جدیدی است.
هیپرمورف هیپومورف

• جهش در توالی‌های تنظیمی می‌تواند بیان ژن را تغییر کرده و در نتیجه ژن از میزان عادی بیشتر یا کمتر بیان می‌شود.
• هیپرمورف
• هیپومورف
• آمورف

جهش‌های آمورف

جهش، تحت اثر عوامل جهش‌زا هم رخ می‌دهد. عوامل جهش‌زا را می‌توان به دو دسته فیزیکی و شیمیایی تقسیم کرد. پرتو فرابنفش و ایکس مثال‌هایی از جهش‌زاهای فیزیکی‌اند. از مواد شیمیایی جهش‌زا می‌توان به بنزوپیرن اشاره کرد که در دود سیگار وجود دارد و جهشی ایجاد می‌کند که به سرطان منجر می‌شود. پرتوی فرابنفش یکی از عوامل جهش‌زای فیزیکی است. این پرتو باعث تشکیل پیوند بین دو تیمین مجاور هم می‌شود که به آن دیمر تیمین می‌گویند.

جهش ممکن است ارثی یا اکتسابی باشد. جهش ارثی از یک یا هر دو والد به فرزند می‌رسد. این جهش در گامت‌ها وجود دارد که پس از لقاح، جهش را به زیگوت منتقل می‌کنند. در این صورت همه سلول‌های حاصل از آن زیگوت، دارای آن جهش‌اند. جهش اکتسابی از محیط کسب می‌شود. مثلاً سیگار کشیدن می‌تواند باعث ایجاد جهش در یاخته‌های دستگاه تنفس شود.

• عوامل جهش‌زا : (۱) فیزیکی - پرتو فرابنفش - پرتو ایکس

(۲) شیمیایی - بنزوپیرن (در دود سیگار)

• پرتو فرابنفش ← تشکیل پیوند بین دو تیمین مجاور (دیمر تیمین)

• بنزوپیرن ← ایجاد جهش ← ایجاد سرطان

انواع جهش

- ارثی - از یک یا دو والد به ارث می‌رسد - جهش در گامت‌ها وجود دارد - پس از لقاح گامت جهش‌دار به زیگوت می‌رسد.
- اکتسابی - از محیط کسب می‌شود (مثل سیگار) جهش در سلول‌های دستگاه تنفس - همه سلول‌های حاصل از زیگوت فوق دارای آن جهش هستند (زیگوت میوز می‌کند، به جز چرخش‌ها پلوئیدی)

انتقال جهش به نسل بعد

- جهش در سلول‌های جنسی ممکن است به نسل بعد منتقل شود
- جهش در سلول‌های غیر جنسی (در خود فرد بروز می‌کند)