



خلاصه ای از مقاله جدید ژورنال نیچر پیرامون جهش های تصادفی Random Mutations

دکتر جواد کریمزاد حق (Dr. Javad Karimzad Hagh)

PhD از مؤسسه ژنتیک انسانی دانشگاه دوسلدورف آلمان

کارشناسی ارشد (MSC) بیوشیمی از دانشگاه بوخوم آلمان

از نویسندگان کتاب معروف و معتبر:

Human Chromosome Atlas: Introduction to diagnostics of structural aberrations, Springer  
2017

شماره نظام پزشکی: آ-۳۱۴۳

**پیاده سازی متن و درج پاورقی ها**

آرش ابطحی

## مقدمه

طبق مقاله جدیدی که در اوایل سال ۲۰۲۲ که در ژورنال معتبر نیچر چاپ شده تصادفی بودن جهش‌ها (۱) به چالش اساسی کشیده شده است و نشان می‌دهد که این جهش‌ها بر خلاف تصور کلاسیک از تکامل (۲) (یا به اصطلاح «چرخش هدفدار») به صورت بی‌جهت نیستند.

مطالعات و شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد جهش‌ها در طول تکامل تصادفی نیستند. تصادفی بودن جهش‌ها که به عنوان یک قلب موتوری تکامل در کنار دیگر فاکتورها مانند نو ترکیبی ژنتیکی (۳) - رانش ژنتیکی (۴) - انتخاب طبیعی (۵) و جداسازی (۶) عمل می‌کند، یکی از اصلی‌ترین و شاید مهم‌ترین نقش‌ها را برای بقای اصلح (۷) در تئوری داروینی داشته و مکانیسم انتخاب طبیعی را توضیح می‌دهد.

البته اینکه جهش‌ها بعنوان مثال در انسان تصادفی نیستند و مکانیسم‌های بسیار پیشرفته و طراحی شده‌ای وجود دارد را از قبل میدانستیم؛ بعنوان مثال:

I: تعداد زیاد کدون‌ها (۸) (۶۴ عدد) نسبت به اسید آمینه‌ها (۹) (۲۰ عدد) باعث شده که هر اسید آمینه در صورت جهش ژنی و تغییر کدون، کمتر موجب تغییر سنتز پروتئین بشود چون برای هر آمینه اسید چند کدون وجود دارد.

II: مناطق کدوینگ شده ژنومی انسان (نه مناطق کدوینگ شده میتوکندری‌ها) که حدوداً ۱/۵ درصد کل ژنوم را تشکیل می‌دهد در یک منطقه گسترده ۲۵ درصد جایگزین شده و خود این ۲۵ درصد هم در کل ژنوم پخش شده هست. این پراکندگی مناطق کدوینگ شده ژنومی و عدم تجمع آنها در یکجا بشدت از وقوع این جهش‌ها به صورت احتمالاتی جلوگیری می‌کند و اکثر جهش در خارج از مناطق کدوینگ شده اتفاق می‌افتد.

III: سیستم‌های رگولاتوری نان-کدوینگ (۱۰) شده بسیاری در ژنوم وجود دارد که در تنظیم و ارگانیزیشن و هدایت و تنظیم کارکرد و خوانش ژنها و همچنین در سرکوب و هدایت جهش‌ها در مناطق مخصوص دخالت دارد.

یکی از این سیستم‌ها که در سطح مولکولار وجود دارد یک نوع snRNA (۱۱) می‌باشد بنام piRNA (۱۲) که در بیضه‌ها و بخصوص در هسته سیتوپلاسم اسپرم‌ها به تعداد زیاد بیان میشوند و در سرکوب و برش عناصر جابجا شونده [یا سازه‌های جابجا شونده] (۱۳) که باعث ایجاد جهش و تغییر ژنوم میشود دخالت دارند.

IV: مناطق بسیار شکننده در ژنوم انسانی بنام فراژیل سایتس (۱۳) وجود دارد که به صورت هدایت شده و معنی دار در این مناطق جهش‌های کروموزومی اتفاق می‌افتد که اکثراً مطلق این مناطق کدوینگ شده نیستند.

و علاوه بر موارد فوق وجود جهش های اپی ژنتیک (۱۵) که یک همبستگی (۱۶) عاملی (۱۷)(۱۸) بین جهش های اپی ژنتیک و اثر آن بر چرخش معنی دار تکامل وجود دارد که بسیاری از مطالعات جدید نشان می دهد بر خلاف تصور کلاسیک ما خیلی از این جهش ها می توانند به صورت پایدار از نسلی به نسل دیگر به صورت ارثی منتقل شوند.

نگاه بنیادین ما در مورد جهش های اپی ژنتیک در حال کامل شدن هست و تغییرات ژنومی موجودات زنده به صورت بسیار پیچیده و طراحی شده که متأثر از محیط اطراف هست موجب سازش و تغییر و بوجود آمدن صفات جدید (تغییرات مثبت و منفی) در موجودات میشود، و شاید موتور اصلی طراحی شده چرخش جهت دار در کره زمین باشد که یک طراحی بسیار هوشمند (۱۹) را در مسیر تکامل بشر نشان بدهد.

از طرفی خود اپی ژنتیک هم یک همبستگی علی دارد بین محیط و خوانش ژن ها و این اپی ژنتیک از بیرون باعث میشود خوانش ژن ها فرق کند و اگر بخاطر اپی ژنتیک جهشی اتفاق بیافتد جهش های معنی دار هستند (۲۱). همچنین جهش هایی که از طریق اپی ژنتیک اتفاق می افتند، هم مفید و هم مضر می توانند باشند ولی کاملاً طراحی شده عمل میکنند یعنی تغییرات مثبت و منفی بیرون اثرات مثبت منفی روی خوانش ژن ها و یا پروتئین های هیستونی (۲۲) متصل به DNA را می توانند اعمال بکنند.

## متن

مشخصات مقاله:

(Mutation bias reflects natural selection in Arabidopsis thaliana)

Nature

(Published: 12 January 2022)

لینک مقاله:

[www.nature.com/articles/s41586-021-04269-6](http://www.nature.com/articles/s41586-021-04269-6)

خبر مقاله در لایو ساینس:

New study provides first evidence of non-random mutations in DNA

By Harry Baker published January 14, 2022

This goes against one of the key assumptions of the theory of evolution.

لینک خبر:

[www.livescience.com/non-random-dna-mutations](http://www.livescience.com/non-random-dna-mutations)

این مقاله کار چندین سال فعالیت گروهی بین مؤسسه ماکس پلانک آلمان (۲۳) و دانشگاه کالیفرنیا (۲۴) آمریکا می‌باشد (۲۵) که بر روی گیاهی به نام «رشادی گوش موشی (۲۶)» انجام شده است. این گیاه کوچک دو لبه ای اولین گیاهی می‌باشد که در پروژه ژنوم انسان کامل توالی یابی شده است و حوالی صد و سی و پنج میلیون جفت باز داشته و بیست و هفت هزار و ششصد ژن کدینگ شده و شش هزار و پانصد ژن غیر کدینگ شده دارد. این گیاه پنج کروموزوم داشته و مشابه موش در میان جانوران یک مدل ارگانیسمی محبوب شناخته شده در آزمایشات و مطالعات است که به آن موش گیاهی نیز می‌گویند.

در این همکاری بین دانشگاه کالیفرنیا و مؤسسه ماکس پلانک آلمان که به مدت سه سال طول کشید در واقع چهارصد نوع خط پرورشی از این گیاه انتخاب شده و جهش های دی نوو (۲۷) مورد بررسی قرار گرفته است. البته این گیاهان چون در آزمایشگاه پرورش پیدا کردند حتی گیاهانی هم که جهش های مضر زیاد داشتند و قاعدتاً در طبیعت باید از بین میرفتند این اتفاق برایشان نیافتاده و تمام گیاهان رشد داده شدند و عبارتی دیگر این گیاهان در معرض انتخاب طبیعی نبودند و شانس ادامه حیات را داشتند. جهش ها را هم در حالت ژرمالین (۲۸) (بذرهای های گیاهی) و هم در حالت سوماتیک (۲۹) (ساقه و برگ و دیگر قسمت های گیاه) در طول حیات گیاهان بررسی کردند. نتایج اصلی مقاله بدین صورت میباشد:

۱. فرکانس جهش ها (۳۰) در داخل ژن هایی که کدینگ شده (۳۱) هستند حدود ۵۰ درصد از مناطق غیر کدینگ شده کمتر هستند [بهرتی دیگر میزان جهش هایی که در مناطق کدینگ شده اتفاق افتاده نسبت به مناطقی که کدینگ نشده بود (۳۲) پنجاه درصد کمتر هست].

۲. فرکانس جهش ها در مناطق بسیار مهم ژن های ضروری (۳۳) (که برای بقا و حیات گیاه بسیار مهم است) حدود ۷۵ درصد از مناطق غیر کدینگ شده کمتر بود. این مهم یعنی ژنهایی که بسیار مهم هستند و در معرض انتخاب طبیعی برای بقای گیاه ضروری هستند بشدت محافظت میشوند.

با وجود مطالعات فراوان گذشته که سخن از جهش های تصادفی در تئوری داروینی میزدند این مطالعه که حاصل سه سال کار و بررسی بیش از یک میلیون جهش و آنالیز آنها میباشد یک چالش بزرگ برای این است که تکامل فرآیندی کور (۳۴) باشد و این مطالعه تیشه به ریشه تئوری نئوداروینیسم (۳۵) هست که از کور بودن جهش ها و تصادفی بودنشان سخن میگوید. کل جهش هایی که اتفاق می افتند بدون جهت (۳۶) و کور و بی هدف نیستند و یک چالش برای جهش های تصادفی در تئوری تکامل میباشد (۳۷) (۳۸).

این یافته ها رسماً این تفکر اساسی در نئوداروینیسم را که:

الف) جهش ها بر اساس انتخاب طبیعی اتفاق می افتد را به چالش میکشد و نشان میدهد که جهش ها تقریباً برنامه ریزی شده است و بستگی به نوع ژن ها و عملکردشان دارد. هرچقدر نقش آنها به اصطلاح حیاتی برای موجود زنده می باشد به همان میزان تقریباً از جهش ها در امان می مانند. این گروه بیش از ۵۴ بافت مختلف را در گیاه برای بیان ژنها بررسی کردند. ژنهایی که در بافت های مختلف بیان میشوند و اهمیت برای گیاه داشتند به همان شدت از جهش ها محافظت میشوند. یعنی اینطور نیست که اول جهش اتفاق بیافتد بعداً انتخاب طبیعی صورت بگیرد! بلکه در ژنهای اساسی بشدت از جهش ها جلوگیری میشود و بیشتر جهش ها در مناطق تنظیمی (۳۹) اتفاق می افتد که متأثر از محیط است و موجود زنده با توجه به محیط و متأثر از آن به صورت برنامه ریزی شده مسیر

جهش‌ها را تنظیم میکند که میتواند به ضرر یا به نفع موجود باشد تا با محیط سازگارتر (۴۰) شود و ادامه حیات دهد.

ب) علت اساسی در توزیع نامتعادل جهش‌ها در مناطق مختلف ژنومی به خاطر متفاوت بودن عملکرد سیستم ترمیمی DNA (۴۱) در قسمت‌های مختلف آن است.

از یک طرف مناطقی که ژنهای حیاتی دارند در صورت وجود آمدن جهش‌ها سریع و راحت ترمیم میشوند و از طرفی مناطق غیر کدوینگ شده تنظیمی جهش-دوست بوده و از طریق تأثیر محیط (اپی ژنتیک) با متیلاسیون (۴۲) گروه‌های سیتوزین (۴۳) CpG (۴۴) و یا پروتئین‌های هیستونی (۴۵) و یا از طریق فاکتورهای رونویسی (۴۶) مانع مکانیسم پیچیده آنزیم‌های ترمیمی شده و شانس جهش‌ها را افزایش میدهند و یا با دخالت موجب تغییر تنظیم خوانش ژنها در همه جای ژنوم میشوند! فی الواقع در مناطق تنظیم کننده جهش‌های بیشتری اتفاق می‌افتد تا شانس اینکه موجود از طریق سیستم تنظیم شده اپی ژنتیک بیشتر با محیط بیرون خود سازگاری داشته باشد بیشتر بشود (۴۷). مکانیسم آن را هم چنین توضیح میدهند که مارکر پروتئین‌های (۴۸) بخصوصی هست که ژنهایی که بیشتر بیان (۴۹) میشوند (ژنهای بسیار حیاتی که در بیشتر بافت‌ها بیان میشوند) را شناسایی و لیبیل (۵۰) میکنند. از طرفی هم باعث وصل شدن آنزیم‌هایی که ترمیم DNA را به عهده دارند شده و باعث کاهش شدید جهش‌ها میشوند. در واقع جهش‌های اتفاق افتاده را در این ژنهای مهم بشدت کاهش میدهند.

نتیجه‌ای که گرفته میشود این است که خود سیستم سلولی موجودات آینده تکامل و مسیر آن را تعیین میکنند.

## سخن آخر:

این مقاله بسیار معتبر و دقیق که سه سال روی آن کار شده و کمر تصادفی بودن جهش‌ها را می‌شکند اهمیت بسیار زیادی در مقوله طراحی بودن تکامل با تاثیر از اپی ژنتیک یا بطور کل محیط دارد. بدین ترتیب اپی ژنتیک هم می‌تواند در بیان ژنها دخالت بکند و هم موجب جهش‌های اپی ژنتیک گردد که می‌تواند به صورت موقت یا پایدار از نسلی به نسل دیگر به ارث برسد.

همچنین طبق این مقاله با توجه به اثر اپی ژنتیک در سیستم ترمیمی DNA خود سلول، به صورت ناهماهنگ در قسمت‌های مختلف ژنوم هم از ژنهای مهم حفاظت میکند و نیز با اجازه دادن به افزایش جهش‌ها در مناطق تنظیمی می‌تواند باعث افزایش سازگاری جاندار با محیط بشود. در واقع مسئله جهش‌ها و آینده تکامل جاندار را همان خود سلول‌ها و موجود زنده کاملاً طراحی شده با توجه به محیط اطراف تنظیم میکند (۵۱) نه اینکه به صورت اتفاقی جهش‌ها به وقوع بپیوندند و توسط انتخاب طبیعی، انتخاب اصلح صورت گیرد!!.

البته این مقاله نقطه عطف تأییدی بر دانسته‌های قبلی ما که جهش‌ها تصادفی و کور و بی هدف (۵۲) نیست می‌باشد. فرضیه (۵۲) ما با شواهد قوی و مستدل نشان دهنده این مسئله می‌باشد که جهش‌ها در این چرخش هوشمند تکامل طراحی شده هستند و این نتیجه گیری منطقی ما از مطالعات گذشته و این مقاله است (البته در خود این مقاله فقط تصادفی بودن جهش‌ها در تئوری نئوداروینیسم به چالشی بزرگ کشانده شده و مسئله طراحی بودن تکامل مطرح نشده است)؛ چنانچه در همین مقاله منتشر شده در نیچر می‌خوانیم:

We conclude that epigenome-associated mutation bias reduces the occurrence of deleterious mutations in Arabidopsis, **challenging** the prevailing paradigm that mutation is a **directionless** force in **evolution**.

1. Random Mutations
- 2 . Evolution
- 3 . Genetic recombination: Recombination is a process by which pieces of DNA are broken and recombined to produce new combinations of alleles. This recombination process creates genetic diversity at the level of genes that reflects differences in the DNA sequences of different organisms.
4. Genetic drift: Genetic drift describes random fluctuations in the numbers of gene variants in a population. Genetic drift takes place when the occurrence of variant forms of a gene, called alleles, increases and decreases by chance over time. These variations in the presence of alleles are measured as changes in allele frequencies.
- 5 . Natural selection: Natural selection is a mechanism of evolution. Organisms that are more adapted to their environment are more likely to survive and pass on the genes that aided their success. This process causes species to change and diverge over time.
- 6 . Isolation: Reproductive isolation and Gametic isolation. Isolation means that organisms of the same species are separated, and happens when there is something between the organisms that they can't cross. Organisms become isolated as a result of environmental change. The cause of isolation can be gradual, like when mountains or deserts form, or continents split apart.
7. Survival of the fittest
- 8 . Codon: A codon is a DNA or RNA sequence of three nucleotides (a trinucleotide) that forms a unit of genomic information encoding a particular amino acid or signaling the termination of protein synthesis (stop signals). There are 64 different codons: 61 specify amino acids and 3 are used as stop signals.
9. Amino acid: Amino acids are molecules that combine to form proteins. Amino acids and proteins are the building blocks of life. When proteins are digested or broken down, amino acids are left. The human body uses amino acids to make proteins to help the body: Break down food.
10. Non-coding regulatory elements
11. Small nuclear RNAs (snRNAs) are critical components of the spliceosome that catalyze the splicing of pre-mRNA. snRNAs are each complexed with many proteins to form RNA-protein complexes, termed as small nuclear ribonucleoproteins (snRNPs), in the cell nucleus. [www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.652129/full](http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2021.652129/full)
12. Piwi-interacting RNA (piRNA) is the largest class of small non-coding RNA molecules expressed in animal cells.
13. Transposable elements (TEs), also known as "jumping genes" or transposons, are sequences of DNA that move (or jump) from one location in the genome to another. Maize



geneticist Barbara McClintock discovered TEs in the 1940s, and for decades thereafter, most scientists dismissed transposons as useless or "junk" DNA.

[www.nature.com/scitable/topicpage/transposons-or-jumping-genes-not-junk-dna-1211/](http://www.nature.com/scitable/topicpage/transposons-or-jumping-genes-not-junk-dna-1211/)

14. Fragile sites: Chromosomal fragile sites are specific loci that preferentially exhibit gaps and breaks on metaphase chromosomes following partial inhibition of DNA synthesis.

بیشتر شکستگی های کروموزوم ها (Chromosome breakage) در این نواحی وجود داشته و هدایت میشوند.

15. Epigenetic

16. Correlation

17. Causal

18. A correlation is a statistical indicator of the relationship between variables. Causation means that changes in one variable brings about changes in the other; there is a cause-and-effect relationship between variables. The two variables are correlated with each other, and there's also a causal link between them.

19. Intelligent Design

20. Mobile Genetic Elements

۲۱. ما در ترمینالوژی ژنتیک "جهش معنی دار" نداریم. یک توضیح برای اتفاق ها و اثرات اپی ژنتیک هست که یک کورولیشن کاوزال (همبستگی علی) با ایجاد جهش ها در موجودات در مسیر مشخصی دارد. میتوان این اصطلاح را نام برد:

Mutation Bias:

[https://www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347\(19\)30030-8](https://www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347(19)30030-8)

22. Histone: A histone is a protein that provides structural support for a chromosome. Each chromosome contains a long molecule of DNA, which must fit into the cell nucleus. To do that, the DNA wraps around complexes of histone proteins, giving the chromosome a more compact shape.

23. Department of Molecular Biology, Max Planck Institute for Biology Tübingen, Tübingen, Germany.

24. Department of Plant Sciences, University of California Davis, Davis, CA, USA.

۲۵. لیست کامل Authors and Affiliations این مقاله:

<https://www.nature.com/articles/s41586-021-04269-6#author-information>

26. Arabidopsis thaliana: Arabidopsis thaliana is a small flowering plant that is widely used as a model organism in plant biology. Arabidopsis is a member of the mustard (Brassicaceae) family, which includes cultivated species such as cabbage and radish.

27. DNMs: De novo mutations (DNMs), or mutations that appear in an individual despite not being seen in their parents. Germline de novo mutations are genetic changes in the individual caused by mutagenesis occurring in parental gametes during oogenesis and spermatogenesis. Here, the term "de novo" should not be confused with the term "novel mutation." Despite the

fact that DNMs in the context of a trio (father, mother, and child) are novel mutations, they may be common, rare, or novel variants in the general population.

[www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1902766117](http://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1902766117)

[www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00315/full](http://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2018.00315/full)

28. Germline

29. Somatic

30. Mutation rates

31. Protein-coding genes

32. Non-coding genes

33. Essential genes

34. Blind Evolution

35. Neo-Darwinism

36. Directionless

37 . From the Nature article: Finally, we find that genes subject to stronger purifying selection have a lower mutation rate. We conclude that epigenome-associated mutation bias<sup>2</sup> reduces the occurrence of deleterious mutations in Arabidopsis, challenging the prevailing paradigm that mutation is a directionless force in evolution.

۳۸ . چنانچه جهش های تصادفی موتور اصلی گونه زایی در تنوری هایی همچون نژوداروینیسیم (یا سنتز مدرن) و گسترش سنتز (EES) و پست مدرن سنتز هست.

39. Regulatory regions

40. Adaptation

41. DNA repair system

42. Methylation: A chemical reaction in the body in which a small molecule called a methyl group gets added to DNA, proteins, or other molecules. DNA methylation is a biological process by which methyl groups are added to the DNA molecule.

43. Cytosine: Symbol C or Cyt, is one of the four nucleobases found in DNA and RNA, along with adenine, guanine, and thymine (uracil in RNA).

44. The CpG sites or CG sites are regions of DNA where a cytosine nucleotide is followed by a guanine nucleotide in the linear sequence of bases along its 5' → 3' direction. CpG sites occur with high frequency in genomic regions called CpG islands (or CG islands).

46. Transcription (biology)

47. Adaptive Mutation Bias:

Critics of standard evolutionary theory have argued that mutational bias is an alternative evolutionary process or cause that can increase organismal adaptation independently of natural selection.

[www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347\(19\)30030-8](http://www.cell.com/trends/ecology-evolution/fulltext/S0169-5347(19)30030-8)

Adaptive mutation, also called directed mutation or directed mutagenesis is a controversial evolutionary theory. It posits that mutations, or genetic changes, are much less random and more purposeful than traditional evolution, implying that organisms can respond to environmental stresses by orthogenetically directing mutations to certain genes or areas of the genome.

[en.wikipedia.org/wiki/Adaptive\\_mutation](http://en.wikipedia.org/wiki/Adaptive_mutation)

Adaptive mutation is defined as a process that, during nonlethal selections, produces mutations that relieve the selective pressure whether or not other, nonselected mutations are also produced.

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11084622/](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11084622/)

Adaptive' mutation denotes a collection of stress responses that include the induction of spontaneous mutation mechanisms in slowly growing or non-growing cells. In adaptive mutation, some of the mutations generated enable these cells to grow.

[www.nature.com/articles/35080556](http://www.nature.com/articles/35080556)

48. Protein Marker or Protein Ladder

49. Gene expression

50. Label

51. From the Nature article: With independent genomic mutation datasets, including from the largest Arabidopsis mutation accumulation experiment conducted to date, we demonstrate that epigenomic and physical features explain over 90% of variance in the genome-wide pattern of mutation bias surrounding genes.

52. Directionless

53. Hypotheses