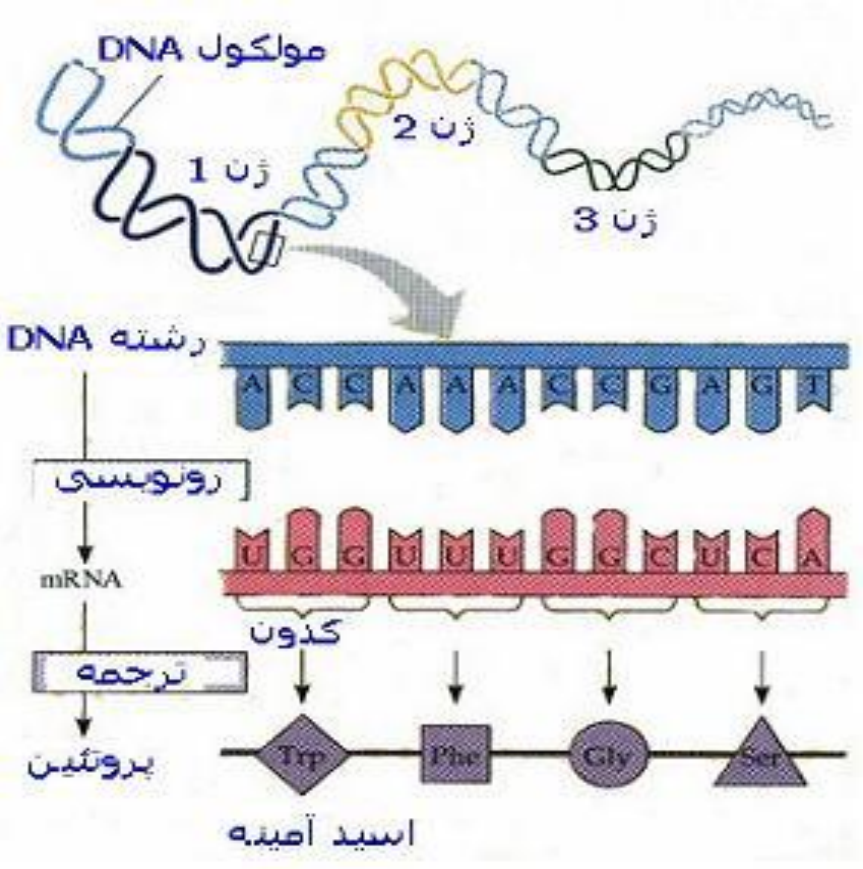
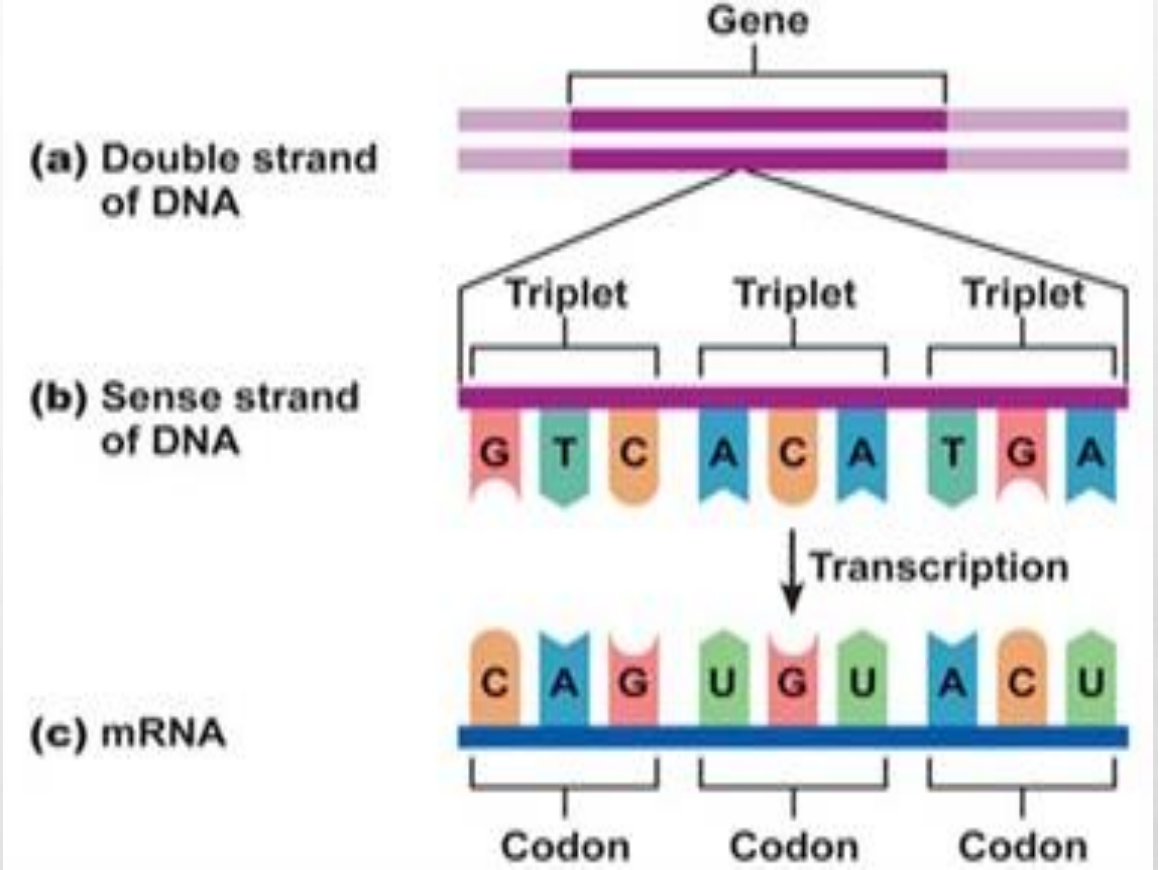
Faranak Mavandadnejad
Pharmaceutical Biotechnology
Autumn 1398


DNA مولکول
ژن 1
ژن 2
ژن 3
DNA رشته
رونویسی
mRNA
ترجمه
پروتئین
کدون
Trp
Phe
Gly
Ser
اسید آمینه


Gene
(a) Double strand of DNA
(b) Sense strand of DNA
(c) mRNA
Triplet
Triplet
Triplet
G T C A C A T G A
Transcription
C A G U G U A C U
Codon
Codon
Codon

جهش(Mutation)

فرآیندی است که موجب تغییر مجموعه توارثی سلول و نهایتاٌ پیدایش یک موجود زنده با ویژگیهای جدید ژنتیکی می گردد.

یک تغییرِ ژنتیکیِ است که صفاتِ زیستی بعضی از افرادِ یک گونه را تغییر می‌دهد.
واژه موتاسیون یا جهش اولین بار در سال ۱۶۵۰ میلادی در مورد بروز و ظهور تغییرات ساختمانی مشهود در موجودات زنده بکار برده شد .

جهش و تغییرات ژنتیک

در هر یک از فعالیتهای سلولی نظیر فرایندهای همانند سازی رو نویسی ترجمه ترکیب مجدد یا نو ترکیبی کروموزوم ها و بروز و ظهور اطلاعات ژنتیکی احتمال خطا و اشتباه وجود دارد.

علاوه بر تمام این پیش بینی های حفاظتی , در کنار فرآیندهای اصلی حیات نظیر همانند سازی , رونویسی و ... سیستم هائی در درون موجود به وجود آمده اند که کارشان شناسائی و آگاهی فوری و سریع از خطاهای داخلی , یا اثرات عوامل خارجی و اقدام فوری و مناسب برای جبران خطا و یا مقابله یا تهدیدات و ترمیم و تعمیر ضایعات و آسیبهای حاصله است .
اما علی رغم این تمهیدات ظریف و دقیق و گسترده در سطح ماکرو ومیکرو , ساختار ژنتیکی و به تبع آن فینوتیپی موجودات زنده طی میلیونها سال دستخوش تغییرات زیادی شده است .
برخی از این تغییرات چنان محدود و جزئی هستند که در همان سطح ژنوتیپ با قی می مانند و اگر چه از نسلی به نسل دیگر منتقل می گردند اما بروز خارجی یا فینوتیپی پیدا نمی کنند . گاهی هم ممکن است در چندین نسل بعد بروز و ظهور خارجی پیدا کنند .

ژن ها از ترتیب قرار گیری چهار نوکلئوتید مولکول های سازنده DNA آدنین ,تیمین گوانین و سیتوزین در توالی مولکول DNA ساخته می شوند. در واقع ترتیب خاصی از قرار گیری این چهار مولکول را یک ژن می نامند.

هر ژن همانند یک دفترچه راهنما ترتیب قرارگیری کد های خاصی را در خود حفظ و نگهداری می کند که سلول با استفاده از این کد ها می تواند پروتئین های مورد نیاز خود را بسازد.

یک جهش ژنی تغییری دائمی و ماندگار در توالی و ترتیب کدهای DNAای است که ژن را می‌سازد، به طوری که آن توالی با آنچه که در سایر افراد یافت می‌شود فرق می‌کند.

جهش‌ها اندازه‌های مختلف دارند، می‌توانند بر هر جایی از یک ژن اثر بگذارند.

این تغییرات می توانند از یک نوکلئوتید منفرد در DNAجفت باز تا یک قطعه بزرگ از یک کروموزوم که شامل چندین ژن است را تحت تاثیر قرار دهد.

حال آنکه پاره ای دیگر از این تغییرات سبب تغییر در برخی از صفات و ویژگیهای فینوتیپی در جهت تطابق بهتر با محیط و پیدایش انواع سویه ها و گونه های جدید در یک موجود شده و در مواردی هم در دراز مدت موجب بروز نوع یا گونه جدیدی می شوند. اما اکثر این تغییرات به قدری حساس و شدیداند که مفید به حال موجود نیستند و سبب تطابق بهتر آن با محیط زیست نشده و منجر به مرگش می شوند.

❖ جهش‌های ژنی به دو روش قابل رده بندی هستند

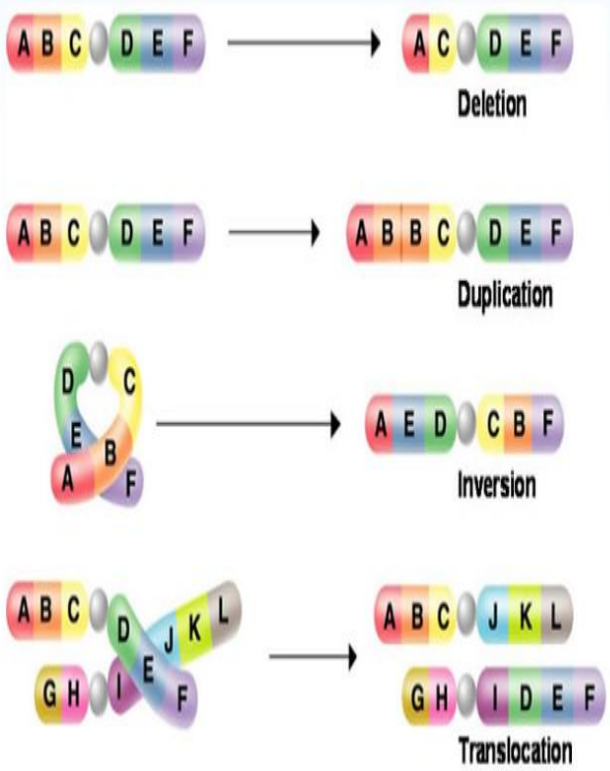
جهش‌های ارثی که از یک والد به ارث می‌رسند و در سراسر عمر فرد در تمامی سلول‌های بدن او حضور دارند. این جهش‌ها همچنین جهش‌های ژرم لاین نیز خوانده می‌شوند زیرا در سلول‌های اسپرم و تخمک، که ژرم سل نیز نامیده می‌شوند حضور دارند. وقتی یک تخمک و یک اسپرم ادغام شدند، سلول تخمِ لقاح یافته‌ی حاصل، جهشی داشته باشد، فرزند حاصل از رشد این تخمک DNAرا از هر دو والد دریافت می‌کند. اگر این DNA آن جهش را در تک تک سلول‌هایش خواهد داشت.

جهش‌های اکتسابی (یا سوماتیک) که گاهی در طول زندگی افراد رخ می‌دهد و تنها در سلول‌های خاصی حضور دارند، نه در تمامی سلول‌های بدن. این تغییرات می‌توانند توسط فاکتورهای زیست محیطی نظیر تابش از روی خودش رخ دهد یعنی طی DNAفرابنفش خورشید ایجاد شوند یا اگر خطایی در زمان همانند سازی تقسیم سلولی بوجود آید.

جهش‌های اکتسابی در سلول‌های سوماتیک یا پیکری (سلول‌هایی غیر از اسپرم و تخمک) به نسل بعدی منتقل نمی شوند.

انواع جهش های ژنتیکی

الف) جهش های کروموزومی

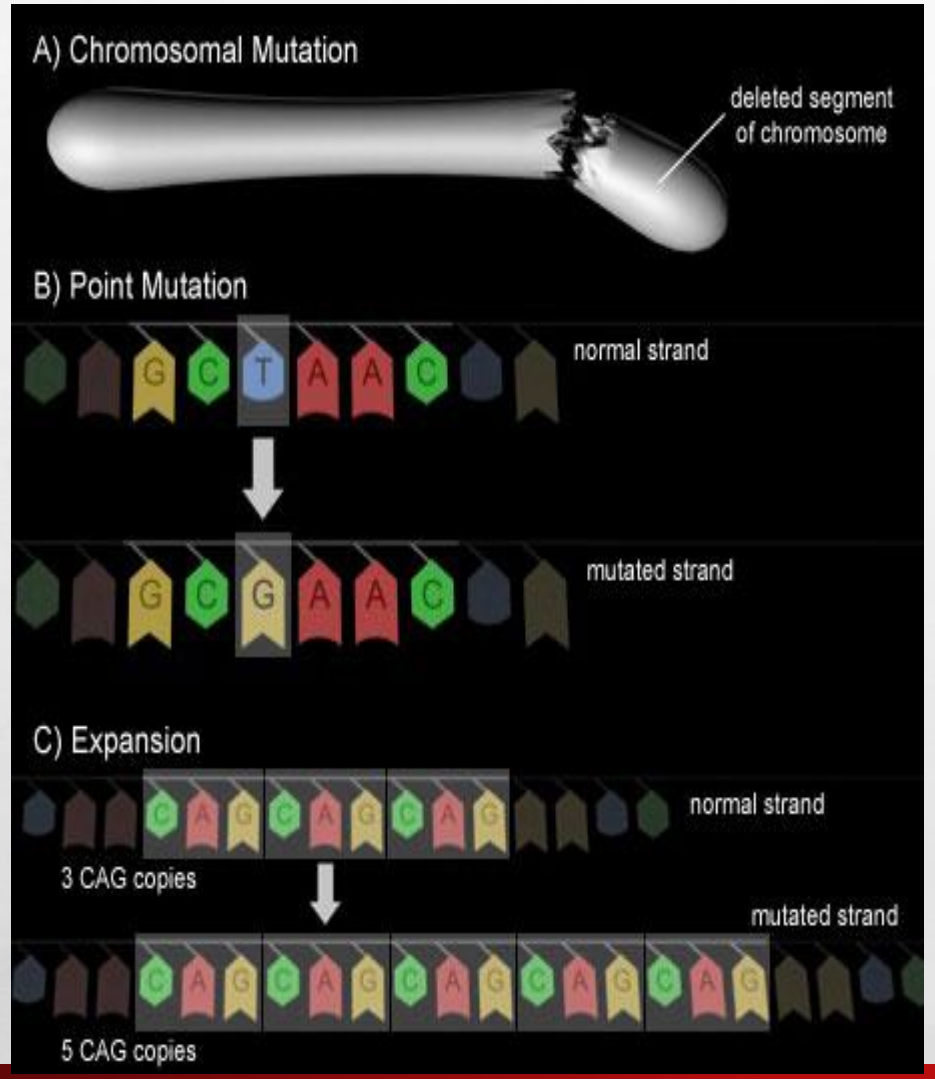


۱- حذف : قطعه ای از کروموزوم بر اثر شکسته شدن کروموزوم ، کاملا از آن جدا می شود.

۲- مضاعف شدن : قطعه ای از کروموزوم بر اثر شکسته شدن جدا شده و به کروموزوم همتا متصل می شود.بنابرااین کروموزوم همتا از بعضی از ژن ها دو نسخه دارد.

۳- واژگونی : قطعه ای از کروموزوم بر اثر شکسته شدن جدا شده و در جهت معکوس به جای اول خود متصل می شود

۴- جابجایی : قطعه ای که بر اثر شکسته شدن جدا شده است به کروموزوم های غیر همتا متصل می شود.



ب) جهش ژنی (جهش های نقطه ای) :

یک یا چند نوکلئوتید ژن را روی یک کروموزوم تغییر کند شامل انواع زیر است:

۱-جانشینی :یک نوکلئوتید ژن با نوکلئوتید نوع دیگری عوض شود.(ترانزیسیون و ترانسورژن)

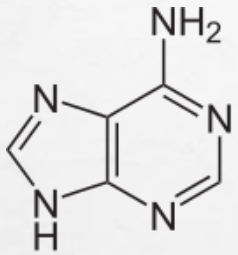
۲-تغییر چارچوب : بر اثر تغییر قالب خواندن رمز ها تغییر می یابد و شامل دو نوع زیر ااست :

افزایش : یک یا چند نوکلئوتید به ژن اضافه گردد.

کاهش: یک یا چند نوکلئوتید ژن حذف شده و کاهش یابد.

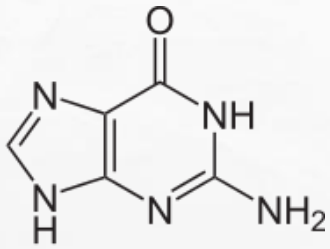
افزایش و کاهش نوکلئوتیدها رمزهای سه حرفی DNAرا به هم می ریزد.

نکته : به طور کلی جهش های نقطه ای ممکن است باعث عدم تولید پروتئین مورد نظر یا تغییر پروتئین از لحاظ ترتیب ، تعداد و یا نوع اسیدهای آمینه سازنده آن گردد که این خود باعث تغییر عملکرد پروتئین گردد.

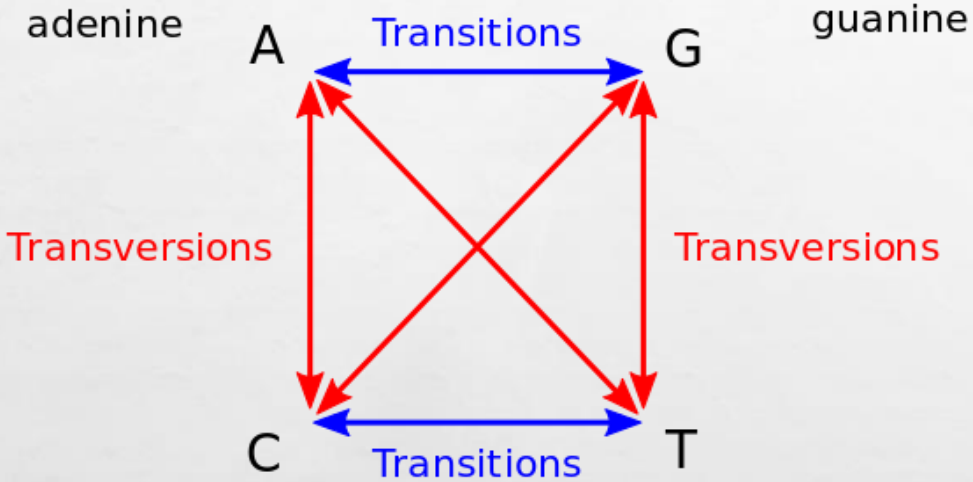


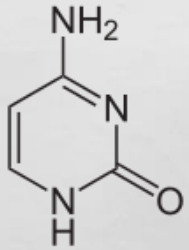
adenine

purines



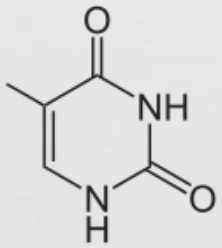
guanine



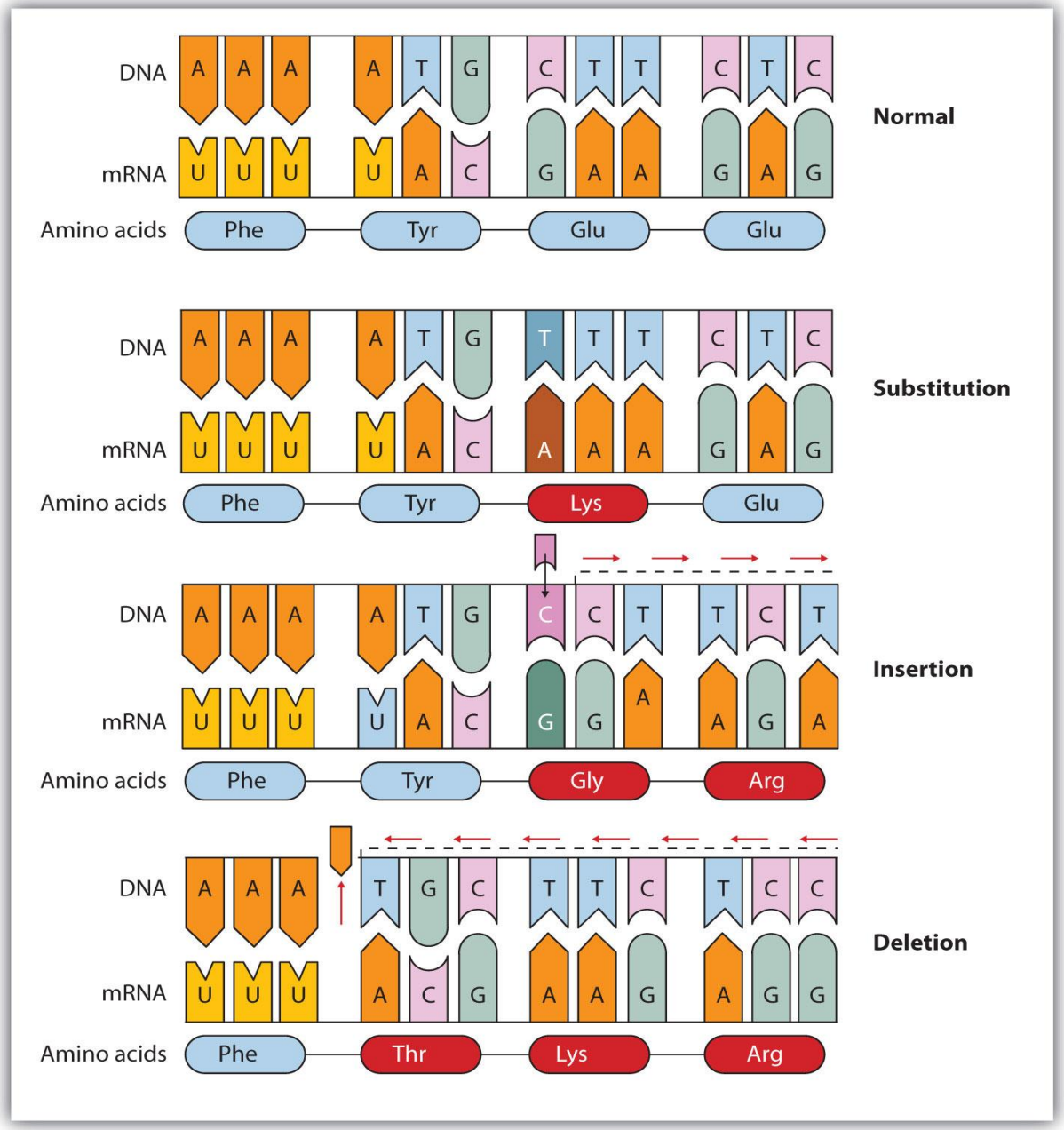


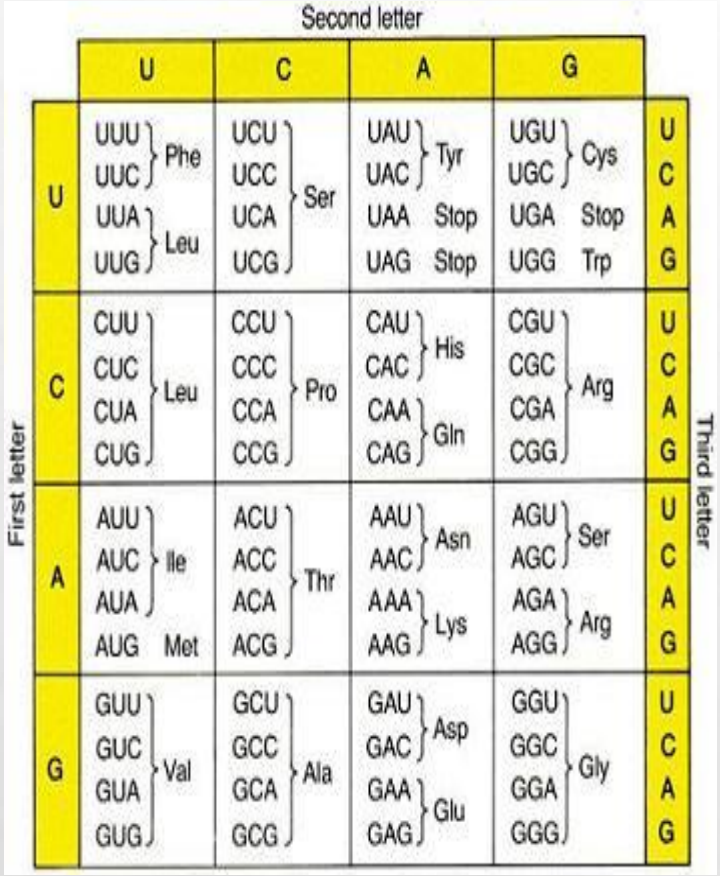
cytosine

pyrimidines



thymine





موتاسیون های misssense:

هر گاه در اثر موتاسیون کدون یک اسید آمینه به کدون اسید آمینه دیگری تغییر کند به آن موتاسیون missenseمی گویند.

گاهی جانشینی ها در بیان ژن تاثیر ندارند مثلا کدون UGUاگر به UGCتغییر کند چون هر دو مربوط به آمینواسید سیستئین می باشند جهش تاثیری در بیان ژن نخواهد داشت.

موتاسیون nonsense هرگاه کدون یک اسید آمینه به کدون پایان تبدیل شود.

موتاسیون بی معنی اغلب رشته های پلی پپتید ناقص تولید می کند:

با تبدیل یک کدون معمولی به کدون خاتمه بیوسنتز رشته پلی پپتید خاتمه می یابد.
اندازه پلی پپتید تولید شده بسته به موقعیت کدون خاتمه در ژن دارد .
موتاسیون هائی که در ابتدای ژن بوجود می آید رشته های کوتاه تولید می کنند در حالیکه موتاسیون هائی که در انتهای ژن بوجود می آیند رشته های تقریباً سالمی را می سازند .

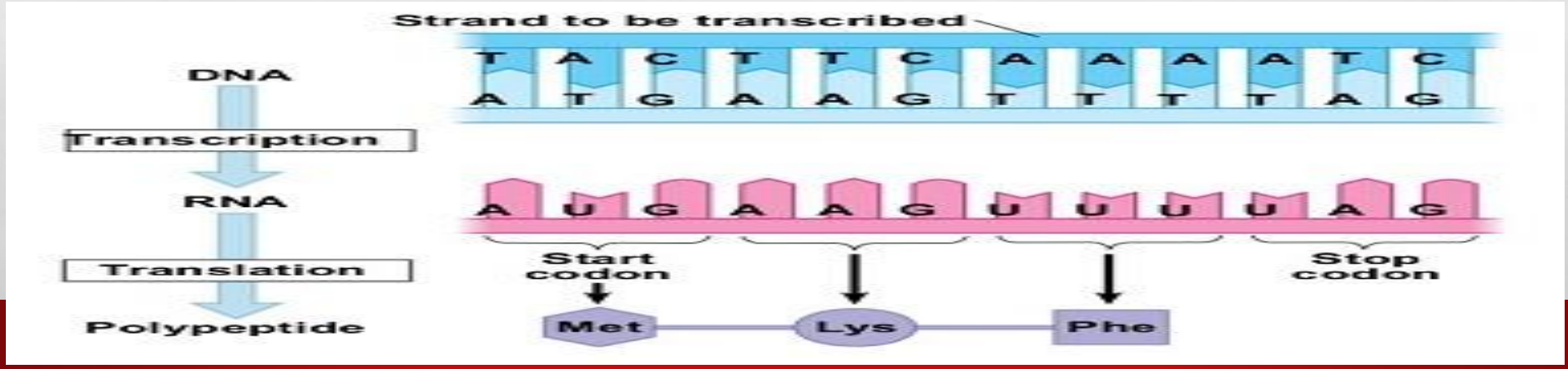
جهش در رمزهای خاتمه :

ممکن است بعضی اوقات رمز خاتمه یک ژن در اثر موتاسیون تبدیل به رمز یک اسید آمینه شود و قسمتی از نوکلئوتیدها که به طور معمول در انتهای ´۳ قرار می گیرد و بیان نمی شود در اثر موتاسیون رمز خاتمه , بیان شده و رشته پروتئین طویل تری تولید گردد.

اولین نمونه موتاسیون فوق در ژن زنجیره آلفای هموگلوبین انسان شناسائی شده است.

رشته آلفای هموگلوبین ۱۴۱ اسید آمینه دارد و با رمز UAAبیوسنتز زنجیره خاتمه می یابد .

اما با قرار گرفتن Cبه جای Uدر رمز خاتمه , UAAاسید آمینه گلوتامین به عنوان اسیدآمینه شماره ۱۴۲ قرار گرفته و بیوسنتز رشته ادامه می یابد و رشته ای ساخته می شود که ۱۷۲ اسید آمینه دارد .



جهش های محدود ممکن است به یکی از اشکال گوناگون زیر همراه با اثرات و پیامدهای متفاوت صورت پذیرد :

۱- جهش های جایگزینی : در این نوع جهش ها در زنجیره اسید نوکلئیک ژنتیک یک باز عالی جانشین باز عالی دیگری شده است به این نوع تغییرات جهش های جانشینی نیز گفته می شود .

اگر چنانچه باز عالی جانشین شده با باز اصلی از یک گروه شیمیائی باشند , یعنی یک پورین جای پورین دیگر را گرفته باشد و یا یک پیریمیدین جایگزین پیریمیدین اولیه شده باشد این نوع تغییر را جهش انتقالی می گویند . اگر چنانچه باز عالی جایگزین شده باز اولیه از یک گروه شیمیائی نباشند یعنی یک باز پورین جایگزین یک باز پیریمیدین یا بالعکس شده باشد این جایگزینی را جهش متقاطع خوانده اند.

۲-جهش های افزایشی : در این نوع تغییرات یک یا چند نوکلئوتید (اعم از پورین یا پیریمیدین) به زنجیره اسید نوکلئیک ژنتیک افزوده شده است .به این نوع تغییرات جهش های الحاقی نیز گفته اند.

۳-جهش های حذفی یا نقصانی : در این نوع تغییرات , بر خلاف تغییرات گروه دوم یک یا چند نوکلئوتید از زنجیره اسید نوکلئیک حذف شده است.

۴-جهش های جابجائی : در این نوع تغییرات یک یا چند نوکلئوتید از جای اصلی خود در زنجیره اسید نوکلئیک به جای دیگری در زنجیره نقل مکان کرده است.

جهش‌ها را بسته به این که چه تأثیری بر فنوتیپ موجود زنده وارد می‌کنند، به سه دسته تقسیم نمود:

1.جهش‌های مضر (detrimental) به جهش‌هایی گفته می‌شود که شایستگیِ فرد را کاهش می‌دهند. جهش‌های مضر غالباً از جمعیت حذف می‌شوند زیرا انتخاب طبیعی علیهِ افرادِ واجدِ این گونه جهش‌ها عمل می‌کند. البته جهش نادرست باعث مضر شدن آن می‌شود.

2.جهش‌های خنثی (neutral) جهش‌های خنثی آنهایی هستند که تأثیراتِ فنوتیپیکِ آن‌ها نه سودمند است و نه مضر و معمولاً توسط انتخابِ طبیعی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند.

3.جهش‌های مفید :(beneficial)جهش‌های سودمند آنهایی هستند که آلل‌های حاصله به دلیلِ اینکه سازگاری فردِ حاملِ جهش را افزایش می‌دهند، باقی می‌مانند. نهایتاً این جهش‌ها تمایل دارند که در جمعیت تثبیت شوند. طی فرایند تثبیت، یک آلل جایگزینِ آللِ دیگری می‌شود.

علل جهش

آندوژن Endogenous

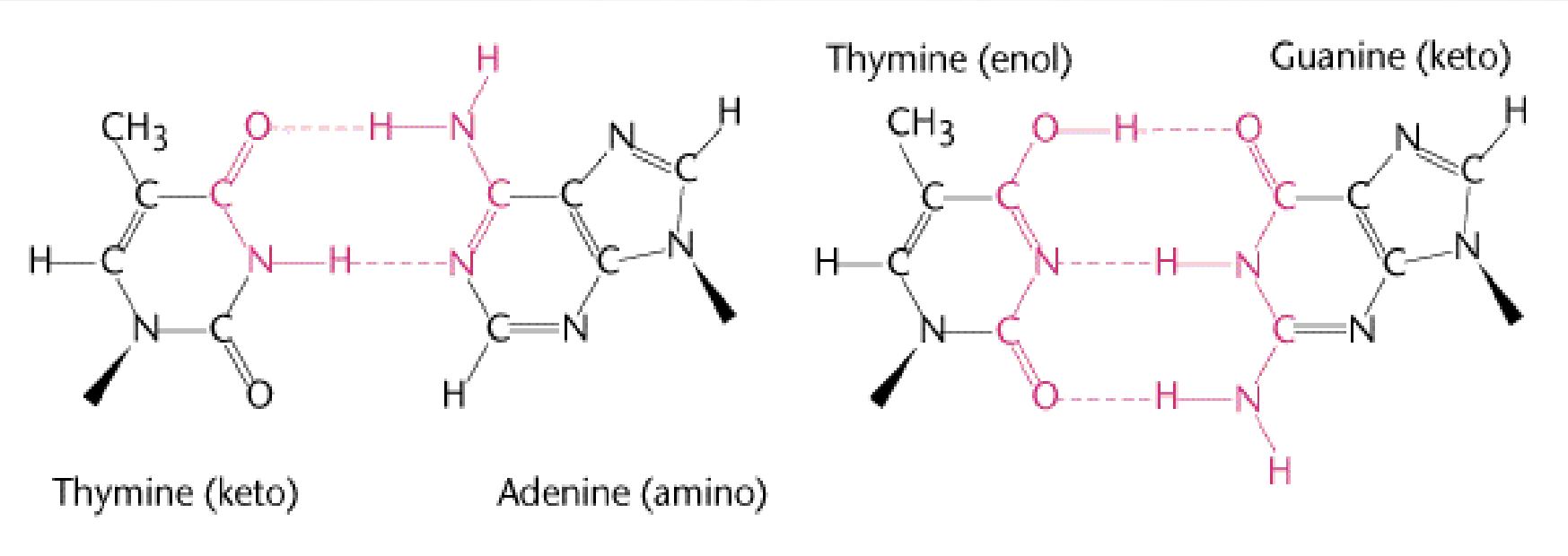
اکثرآسیب های وارد به DNAبصورت آندوژن روی می دهند. یعنی دراثرخطاهای ناشی ازمتابولیسم DNAطی مراحل مختلف همانند سازی، نوترکیبی و..... رخ می دهند.

اگزوژن.Exogenous

آسیب های DNAدر اثر شرایط معمول زندگی ما روی می دهند مثلا جهش ها ممکن است در اثر تابش های طبیعی خورشید یا مصرف غذاهای کباب شده روی آتش یا استنشاق دود وآلاینده های هواایجاد شوند.
جهش های اگزوژن ممکن است در اثر انواع عوامل ایجاد شوند.
مثلا ممکن است **در اثر مواد شیمیایی که به آنها جهش زا (موتاژن) می گویند باشد**.
دسته ی از این مواد شیمیایی سرطان زا هستند به آنها سرطان زا (**carcinogen**) هم گفته می شود.

گاز شیمیایی خردل که درجنگهااستفاده می شوند نیز از عوامل شیمیایی جهش زای خطرناک است.

بازهای آلی دارای اشکال توتومری هستند که تنها یکی از اشکال فوق پایدارتر است.
تا سال ۱۹۵۳ تصور بر این بود که موقعیت اتم های هیدروژن موجود در بازهای پورین و پیریمیدین ثابت نبوده، دائماً از اتمی به اتم دیگر منتقل می شوند. ولی امروزه می دانیم که با آنکه چنین نقل و انتقالاتی وجود دارد (این نقل و انتقالات اتم های هیدروژن به نام شیفت توتومری خوانده می شود) معهذا آنها جایگاههای ترجیحی خاصی دارند، به عبارت دیگر به اتم های خاصی متصل باقی می مانند.



عوامل جهش زا به دو دسته عوامل شیمیایی و عوامل فیزیکی تقسیم میشوند.

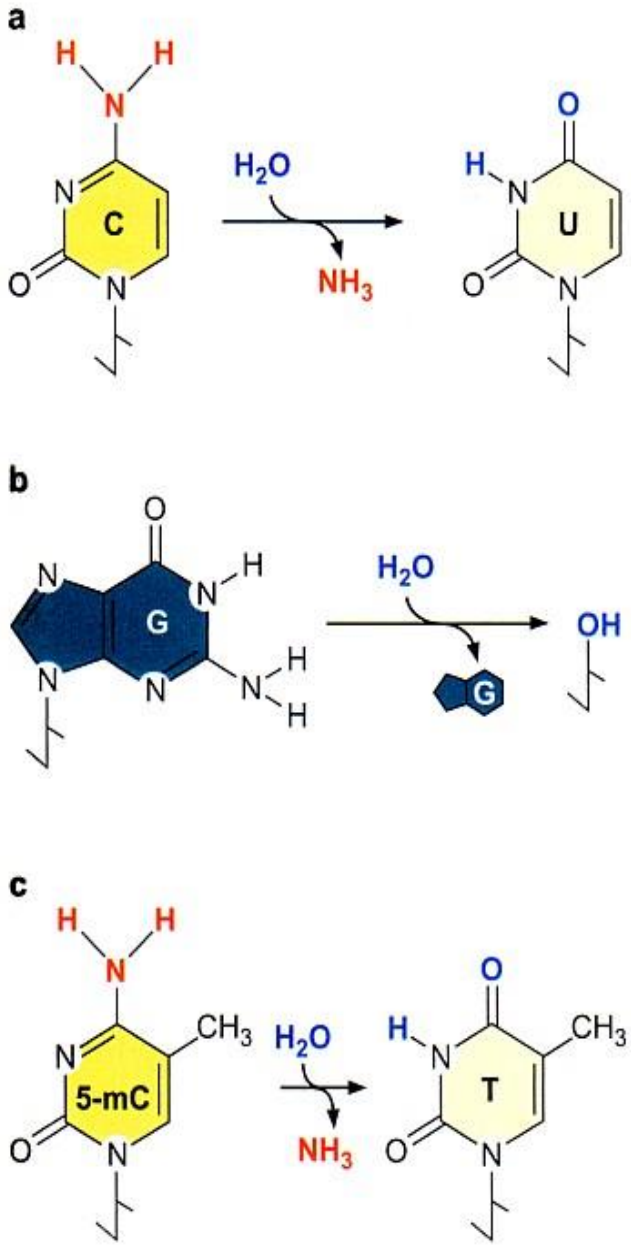
۱- عوامل جهش زای شیمیایی

معمولا ترکیبات شیمیایی نظیر مواد آلکیلات کننده،آنالوگ های بازی و برخی مواد دیگر که حداقل دارای یکی از سه معیار زیر می باشند جهش زا محسوب می شوند.

الف) با مولکول DNAواکنش شیمیایی ایجاد کند.

ب) در جریان متابولیسم سلولی به ماده یا موادی مبدل گردند که بتوانند با DNA واکنش شیمیایی ایجاد کنند.

ج) نقش یکی از باز های عادی DNAیا شبه بازها را ایفا کنند، به طوریکه که در فرایند همانند سازی توسط DNA پلی مرازبه جای باز اصلی قرار گرفته و در زنجیره DNA ادغام گردند.



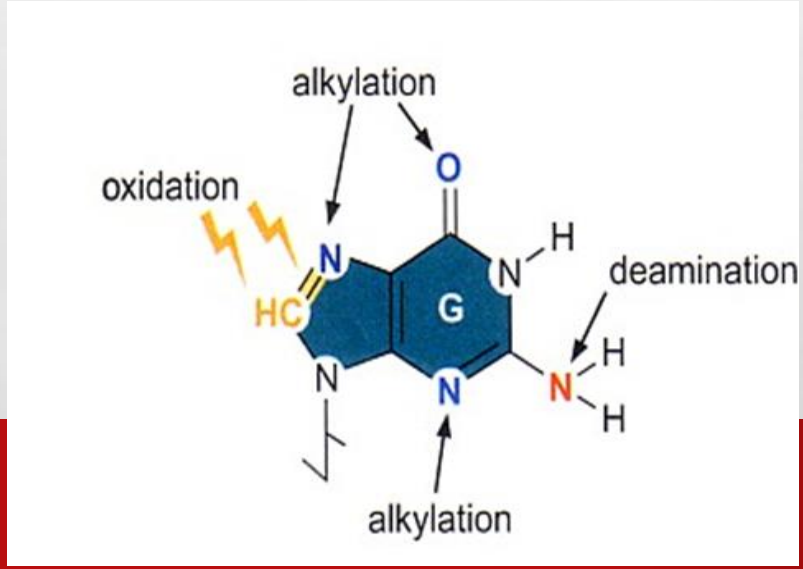
انواع تغییرات بازها:

1. **اکسیداسیون:**

اکسیژن باعث ایجاد رادیکال آزاد می شود. این اکسیداسیون می تواند براثر پرتوهای یونیزان ، عوامل شیمیایی و براثر متابولیسم طبیعی سلول باشد . اگر براثر این امور بازها اکسید شوند این امر سبب Mis pairingمی شود مثلا oxo G به جای C با Aجفت می شود.

2. **آلکیلاسیون** :در اثر آلکیلاسیون یک گروه متیل یا اتیل به بازهای DNAانتقال می یابد.

3. **هیدرولیز:** آسیب دیگری که به بازها می رسد هیدرولیز است . هیدرولیز می تواند سبب کنده شدن‌گروه آمین و اتصال اکسیژن شود که به آن Oxidative deaminationگفته می شود.



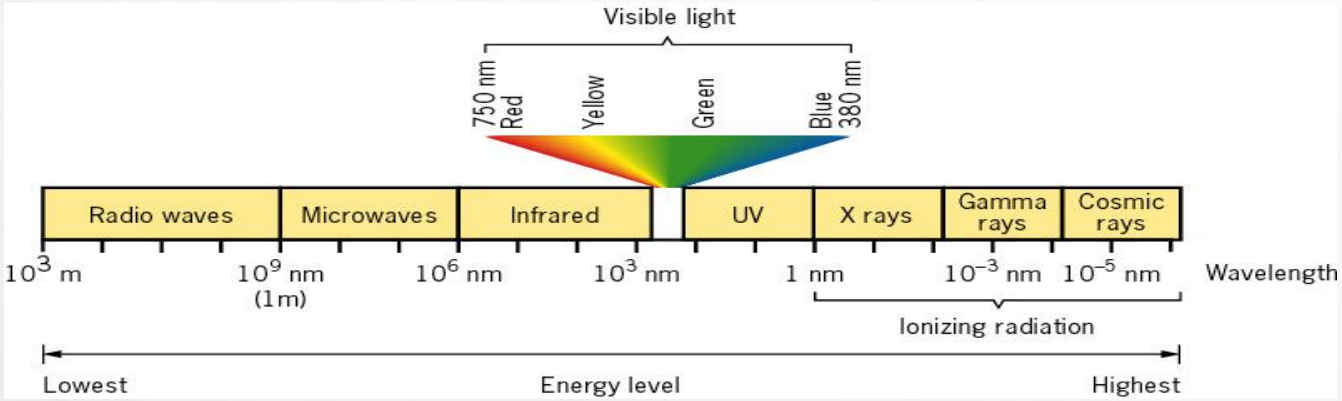
شبه بازها

ترکیبات شیمیایی هستند که فرمول شیمیایی آنها شباعت بسیار زیادی با بازهای آلی دارند و در شرایطی خاص می توانند به جای بازهای اصلی در ساختمان اسید نوکلئیک به کار گرفته شوند.آنالوگ های بازی آدنین و تیمین از مهمترین شبه بازها هستند.

۵-برومو اوراسیل و ۵-برومودی اکسی اوریدین از شبیه باز تیمین می باشند. تمایل انول بیشتر بوده با گوانین متصل می شود.

آمینوپورین مثالی از آنالوگ بازی آدنین می باشد.

فرم ایمینو آن رایج بوده با سیتوزین متصل می گردد.

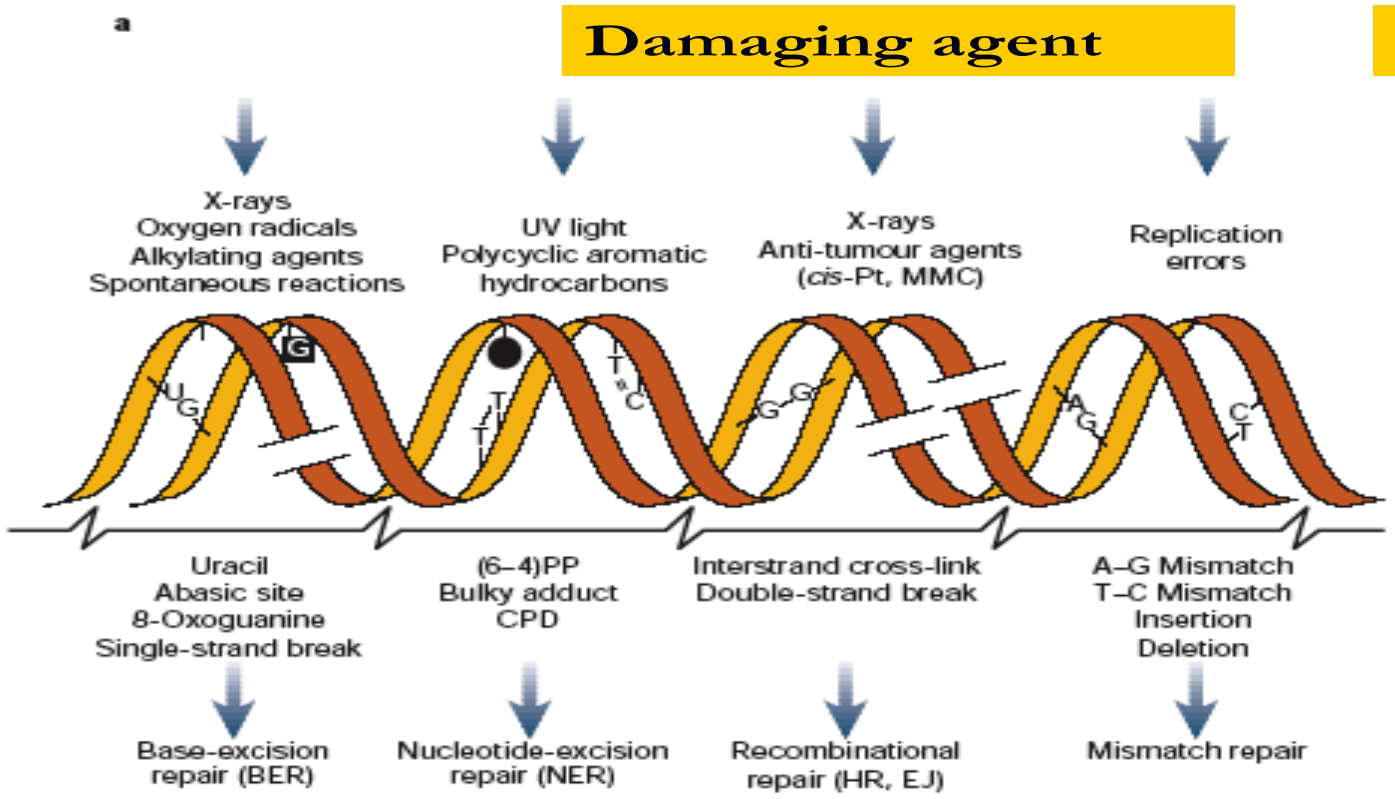


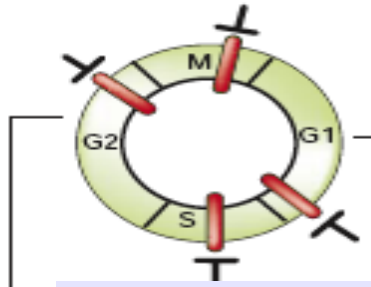
۲- جهش زاهای فیزیکی

اشعه ماوراء بنفش باعث می گردد دو باز پیریمیدینی مجاور هم در یک رشته DNAبهم متصل شده و دایمر تشکیل دهند.غالبا دایمر هایی که تشکیل می گردند از نوع تیمین دایمر می باشند.تشکیل دایمر باعث ایجاد برآمدگی در DNAمی شود.این پدیده جفت شدن دو رشته DNAرا بر هم زده و نهایتا موجب اختلال در همانند سازی DNAمی گردد. از آنجا که در هنگام همانند سازی مشخص نمی شود چه بازی در مقابل دایمرها قرار گیرد، لذا بازها تصادفی وارد و ادغام میشوند و جهش رخ می دهد.اشعه ماوراء بنفش همچنین می تواند موجب هیدرولیز بازها شود.

گرما سبب از بین بردن پیوند گلیکوزیدی و کمبود باز آلی می شود.
ویروس ها
اشعه ایکس

DNA Damage, Repair, and Consequences





Repair of UV induced pyrimidine dimers.

Through photo reactivation or light repair, UV light induced thymine (other pyrimidines) dimmers are reverted directly to the original form by exposure to near-UV light in the wavelength range from 320 to 370 nm. Photo reactivation occurs when an enzyme called photolyase is activated by a photon of light and splits the dimmers apart. strains with mutations in the phr gene are defective in light repair. **Photolyase** has been found in bacteria and in simple eukaryotes but not in humans.

Repair of alkylation damage

Alkylating agents transfer alkyl groups (usually methyl or ethyl groups) onto the bases. In *E. coli* this alkylation damage is repaired by an enzyme called O^6 methylguanine methyl transferase. This enzyme removes methyl groups from guanine, thereby changing the base back to its original form. Similar specific systems exist to repair alkylated thymines. Mutations of the genes encoding this repair enzymes results in a much higher rate of spontaneous mutation.

Base excision repair (BER)

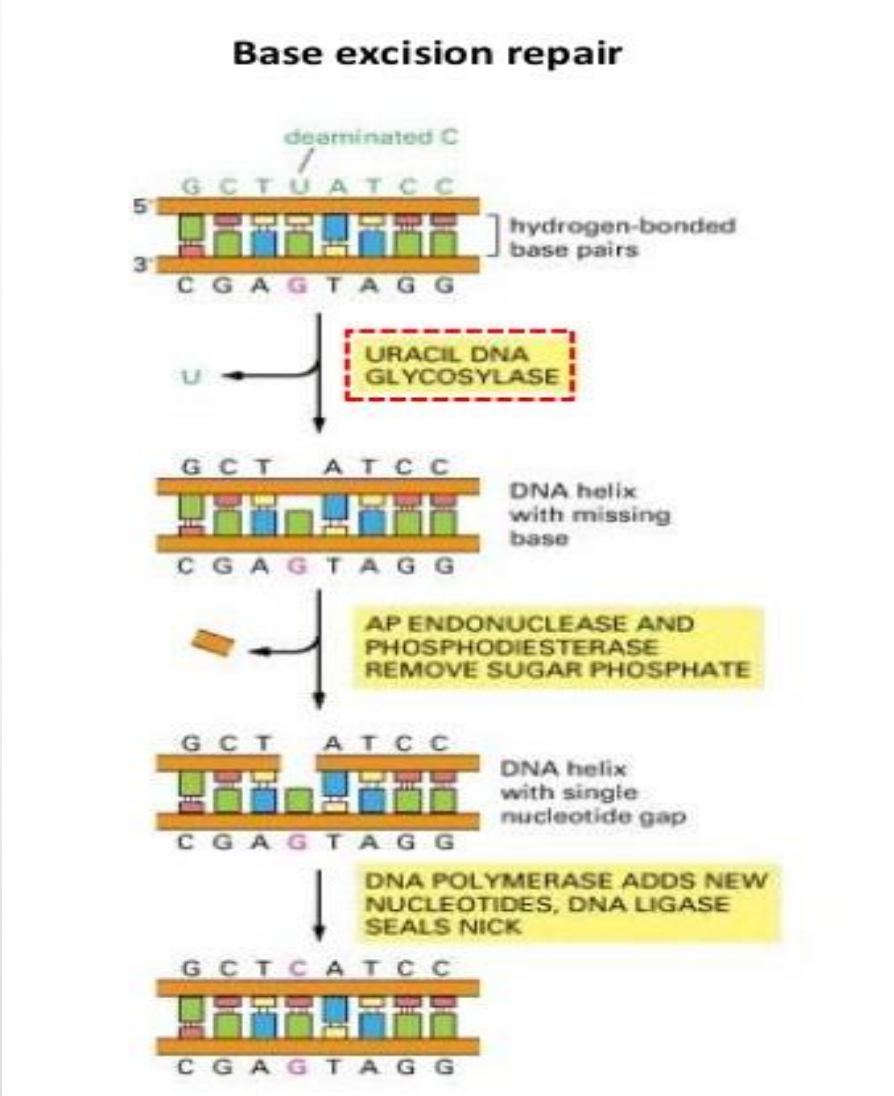
damaged single bases or nucleotide are most commonly repaired by removing the base or the nucleotide involved and then inserting the correct base or nucleotide. In base excision repair, repair glycosylases enzyme removes the damaged base from the DNA by cleaving the bond between base and deoxyribose sugars.

These enzymes remove a single nitrogenous base to create an apurinic or apyrimidinic site (AP site).

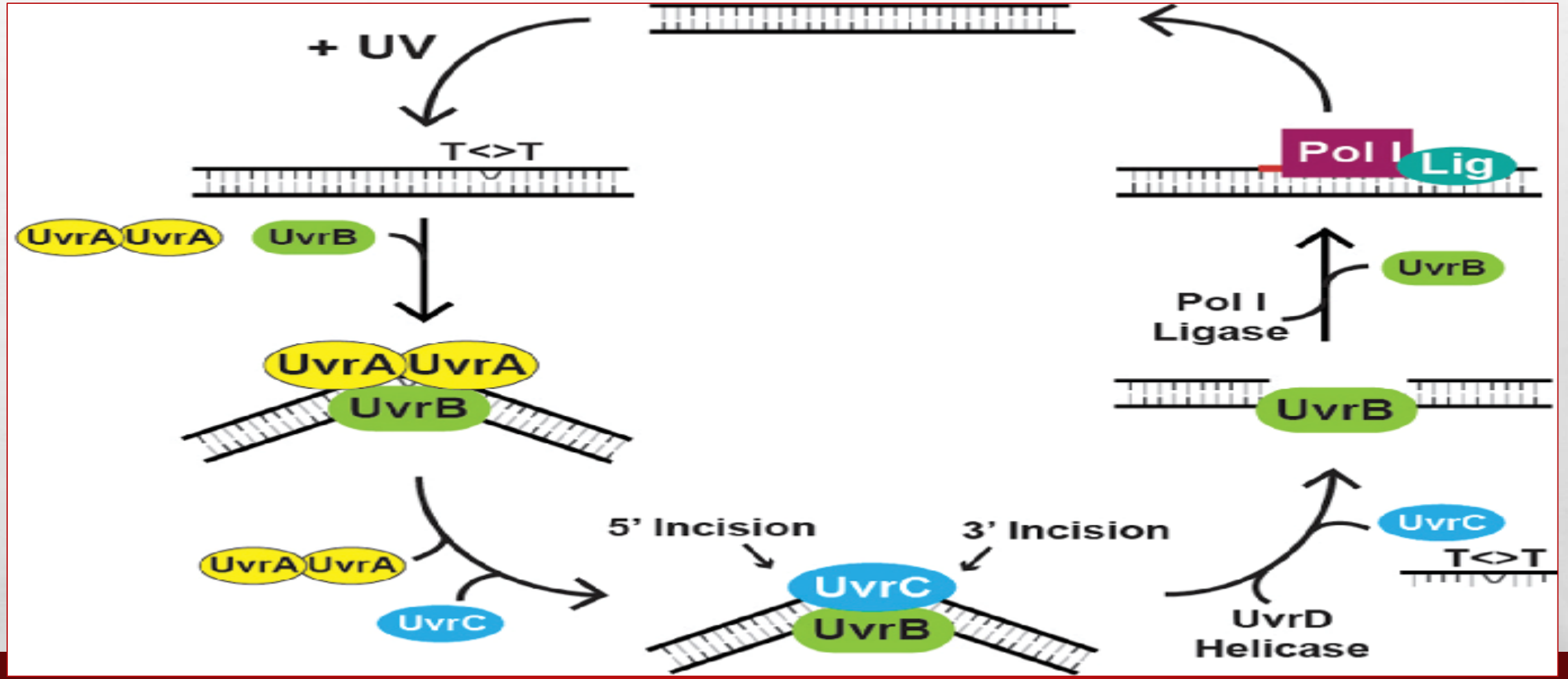
Enzymes called AP endonucleases nick the damaged DNA backbone at the AP site.

DNA polymerase then removes the damaged region using its 5' to 3' exonuclease activity and correctly synthesizes the new strand using the complementary strand as a template.

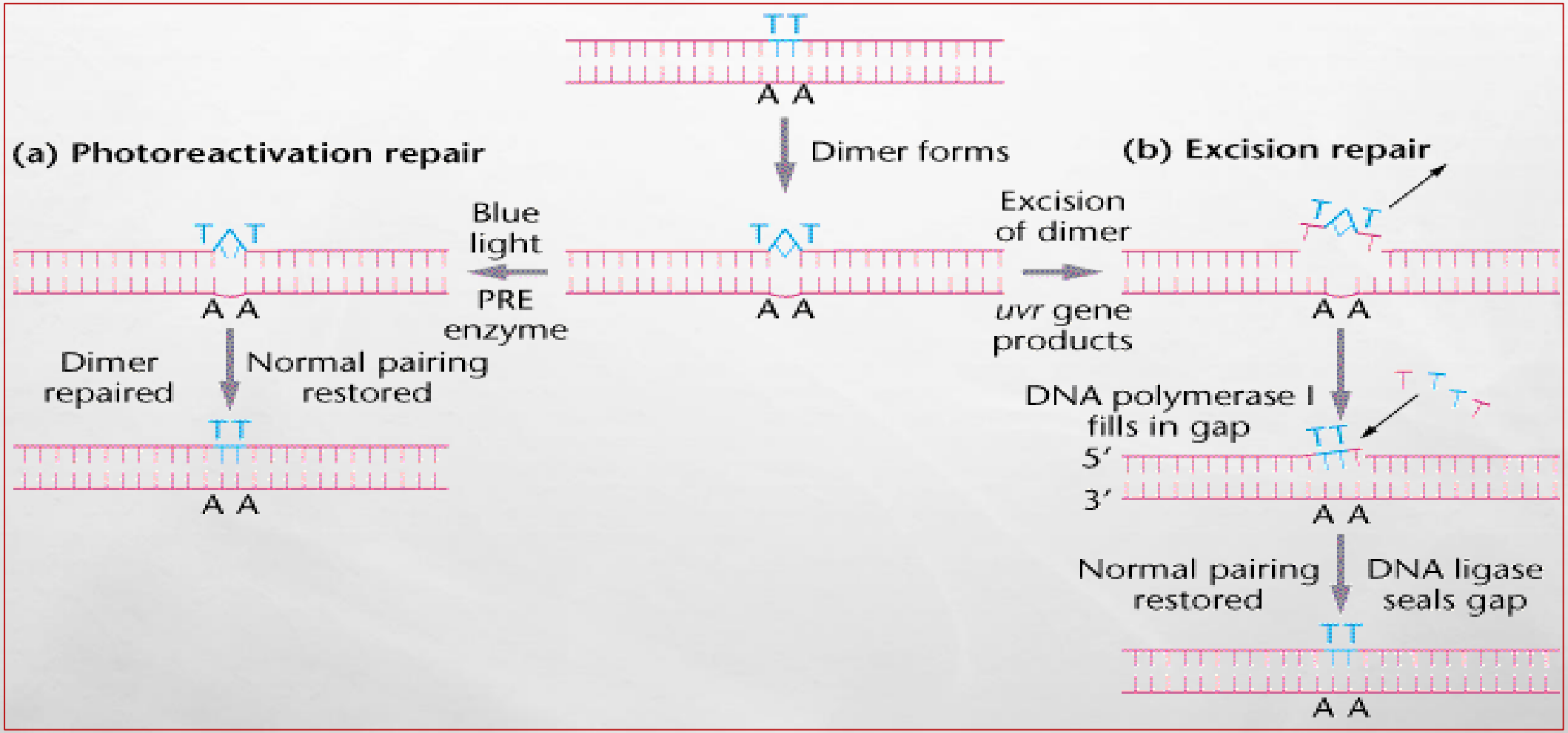
The gap is then sealed by enzyme DNA ligase.



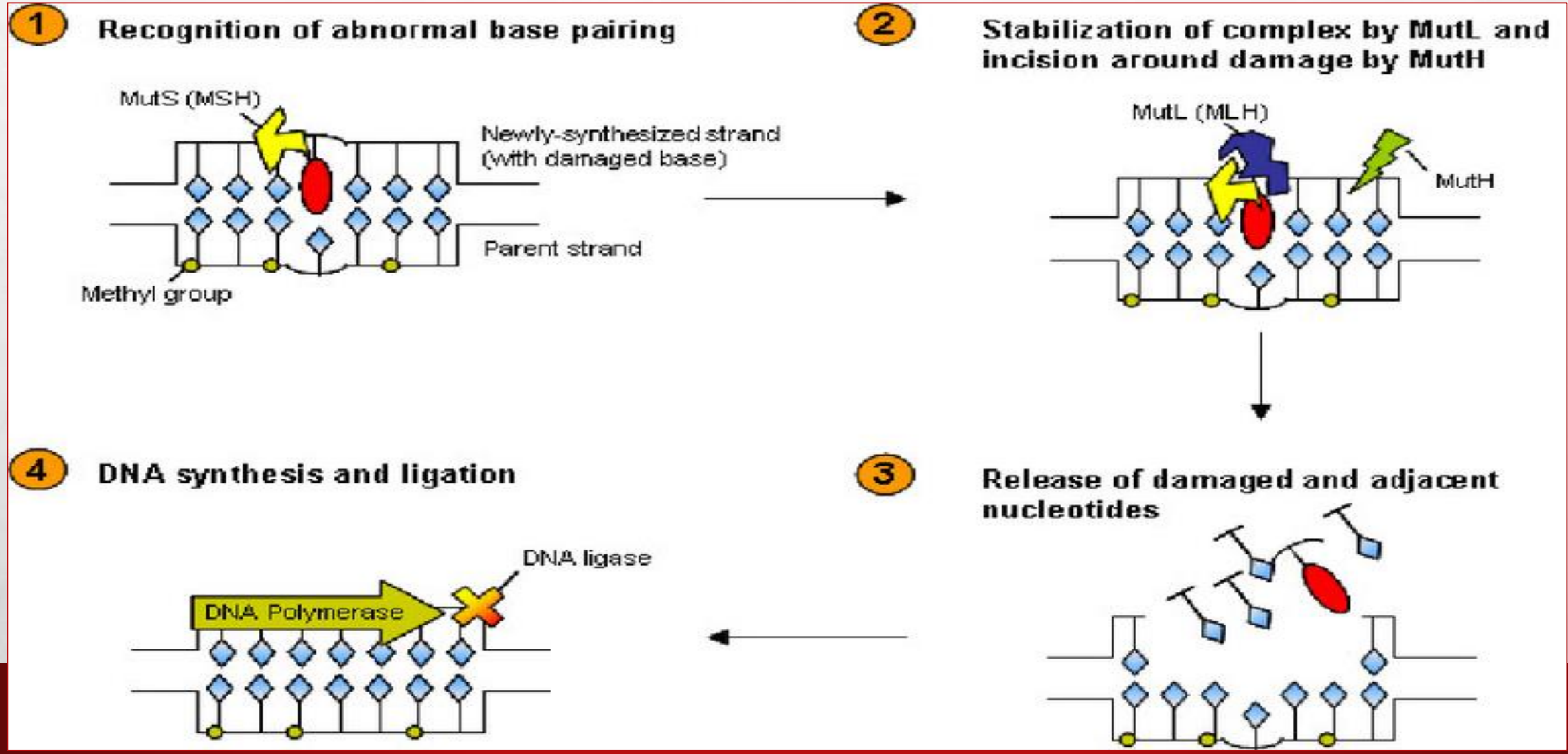
Uvr ABC endonuclease



1.wo UvrA proteins form a dimer and they both have ATPase/GTPase activity.
2.The UvrA dimer binds with a UvrB dimer and forms a complex that is able to detect DNA damage. The UvrA dimer functions as the unit responsible for the detection of DNA damage, probably through a mechanism of detecting distortions in the DNA double helix.
3.Upon binding of the $UvrA_2B_2$ complex to a putative damaged site, the DNA wraps around UvrB
4.The UvrA dimer leaves and a UvrC protein comes in and binds to the UvrB and, hence, forms a new UvrBC complex.
5.UvrC is responsible for cleaving the nucleotides either side of the DNA damage. It cleaves a phosphodiester bond four nucleotides downstream of the DNA damage, and cleaves a phosphodiester bond eight nucleotides upstream of the DNA damage and creates a twelve nucleotide excised segment.
6.DNA helicase II (sometimes called UvrD) then comes in and removes the excised segment by removing the base pairing. The UvrB still remains in place even though UvrC has disassociated at this stage, as UvrB may be involved to prevent the reannealing of the excised DNA.
7.DNA polymerase I comes in and fills in the correct nucleotides sequence, kicking off UvrB in the process, and the last phosphodiester bond is completed by DNA ligase.


TT
A A
Dimer forms
(a) Photoreactivation repair
(b) Excision repair
Blue light
PRE enzyme
Excision of dimer
uvr gene products
Dimer repaired
Normal pairing restored
DNA polymerase I fills in gap
5′
3′
Normal pairing restored
DNA ligase seals gap

Mismatch repair systems



where there is a will
there is a way...