

## فصل ۴

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



• در استهای زنجیره های DNA توالی هایی وجود دارد به نام تلومر، که در طی هر بار تقسیم سلول، قسمت از آن سلسله و کوتاه می شود. سلولهای ما حدوداً بین ۵۰ تا ۸۰ بار قابل تقسیم هستند. در طی تقسیمات منوالی تلومر 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 تلومر 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 مضر - 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.

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

• چه عواملی می توانند سبب گوناگونی ژنوتیپی شوند؟

جهش - کراسینگ اور - لغاح تصادفی گامتها - حالات مختلف استقرار تترادهای در متافاز I - انتخاب گسلنده - خطاهای میوزس مثل جدا شدن و نیز شارش ژنیک پلزمند در جمعیت مقصد تنوع ژنوتیپی ایجاد می کند. ترنسپوزون ها هم آنها

• در آنصورت در این شکل به دلیل تغییر در یکی از آمینو اسیدهای زنجیره‌ی بتا هموگلوبین، این p2 از فرم محلول به فرم نامحلول تبدیل شده و در نتیجه به عتسای گلوبول قرمز فشار منگور در فرم دایسی را ایجاد می‌کنند.

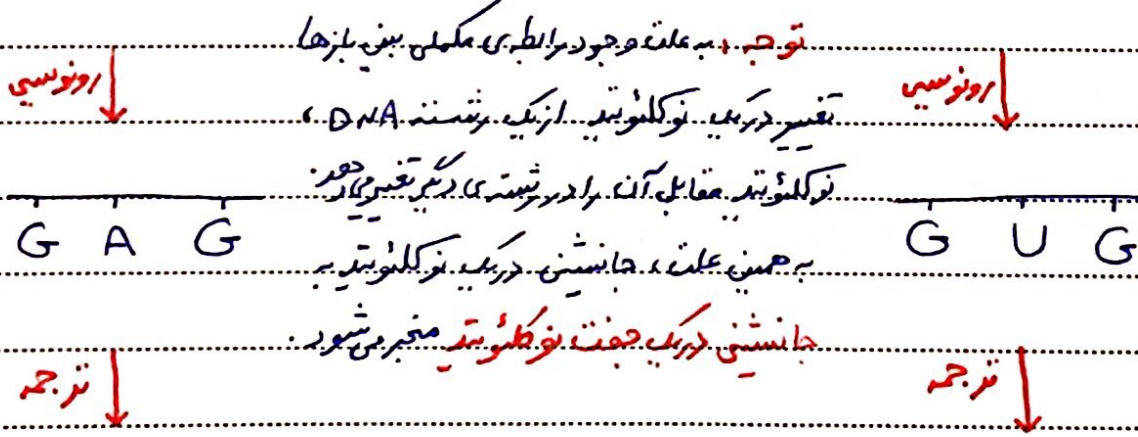
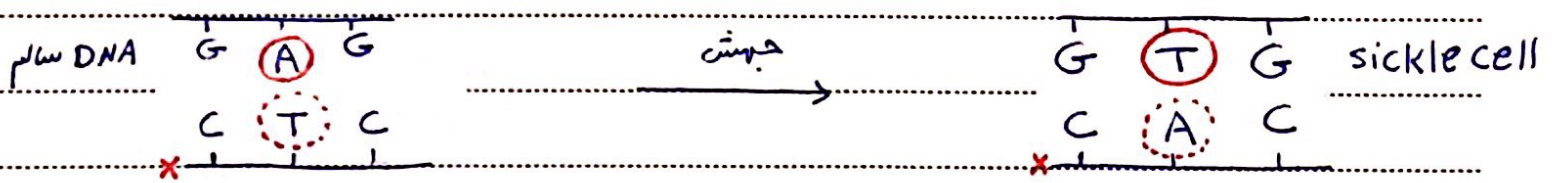
• جهش در ژن HBB: یک نوکلئوتید با باز آلانین T جای خود را با یک نوکلئوتید دیگر با باز آلانین A عوض می‌کنند.

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

• گلوبولین قرمز در این شکل به صورت خوشه‌ای در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند پس به راحتی از موکرای خون جدا می‌شوند و منجر به توقف جریان خون می‌شوند. علت کارایی گلوبول قرمز برای اکثر بیماری‌ها

normal red blood cell ← تقریباً ۱۲۰ روز زنده می‌مانند.

sickle cell ← " " " " " "



GLU  
↓  
NORMAL protein

VAL  
↓  
MUTANT protein

## گفتار ۱

### جهش

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 گلوآمیگه اسپید

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.

انواع جهش

- جهش‌ها می‌توانند میکرو و یا ماکرو باشند.
- 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.



# طبقه بندی جهش

## ۱ اندازه

- 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 مگا بازها یا از DNA گردد

## ۲ اثر بر روی پروتئین (روی کدون ها)

- جهش خاموش: تغییری در یک کدون (معمولاً در موقعیت سوم) که سبب تغییر اسید آمینه نگردد نمی گردد
- جهش بی معنی: تغییر کدون مربوط به یک اسید آمینه به کدون پایان (پایان زودرس  $P^2$  سازمی)
- جهش خنثی: تغییری که منجر به همراه با قرارگیری اسید آمینه دیگری است ولی این اسید آمینه دارای برعکس مشابه اسید آمینه ابتدایی است و فعالیت  $P^2$  را تغییر نمی دهد
- جهش بد معنی: تغییری که در آن کدون برای یک اسید آمینه را عوض می نماید
- این جابجایی سبب تغییر توالت اولیه نیز می شود و فعالیت  $P^2$  را تغییر می دهد
- جهش تغییر جابجایی: تغییری در قالب خواندن به دلیل حذف یا الحاق یک یا چند نوکلئوتید
- ایجاد کدون های بد معنی و بی معنی در فرودست محل جهش می کند

## ۳ اثر بر روی DNA

- جهش های ساختمانی
- جهش جابجایی: همراه با تغییراتی در محتوای نوکلئوتیدین
- جهش های ترنسپوزیشن: جابجایی یک پورین یا پیریمیدین و یا برعکس
- جهش های الحاقی: همراه با اضافه شدن یا الحاق یک یا چند نوکلئوتید

## ۴ اثر بر روی فعالیت ژن

## ۵ مسکنشاد

## ۶ بزرگی اثر فنوتیپی

- تغییر در سرعت جهش: الیها با سرعت های متفاوتی جهش می یابند بعضی موارد در آن توان بر اساس سرعت جهش آن تشخیص داد
- این ژن ها: در ترکیب هورمون ها یا هورمون ها یا یکدیگر تولید فنوتیپ های خاص را می کنند و در هنگام ترکیب با سایر الیها قابل تشخیص می باشند
- جهش یافته ها که بر روی قابلیت حیاتی اثر دارند: زنده ها، نیمه کشنده ها، کشنده ها

## ۷ جهت

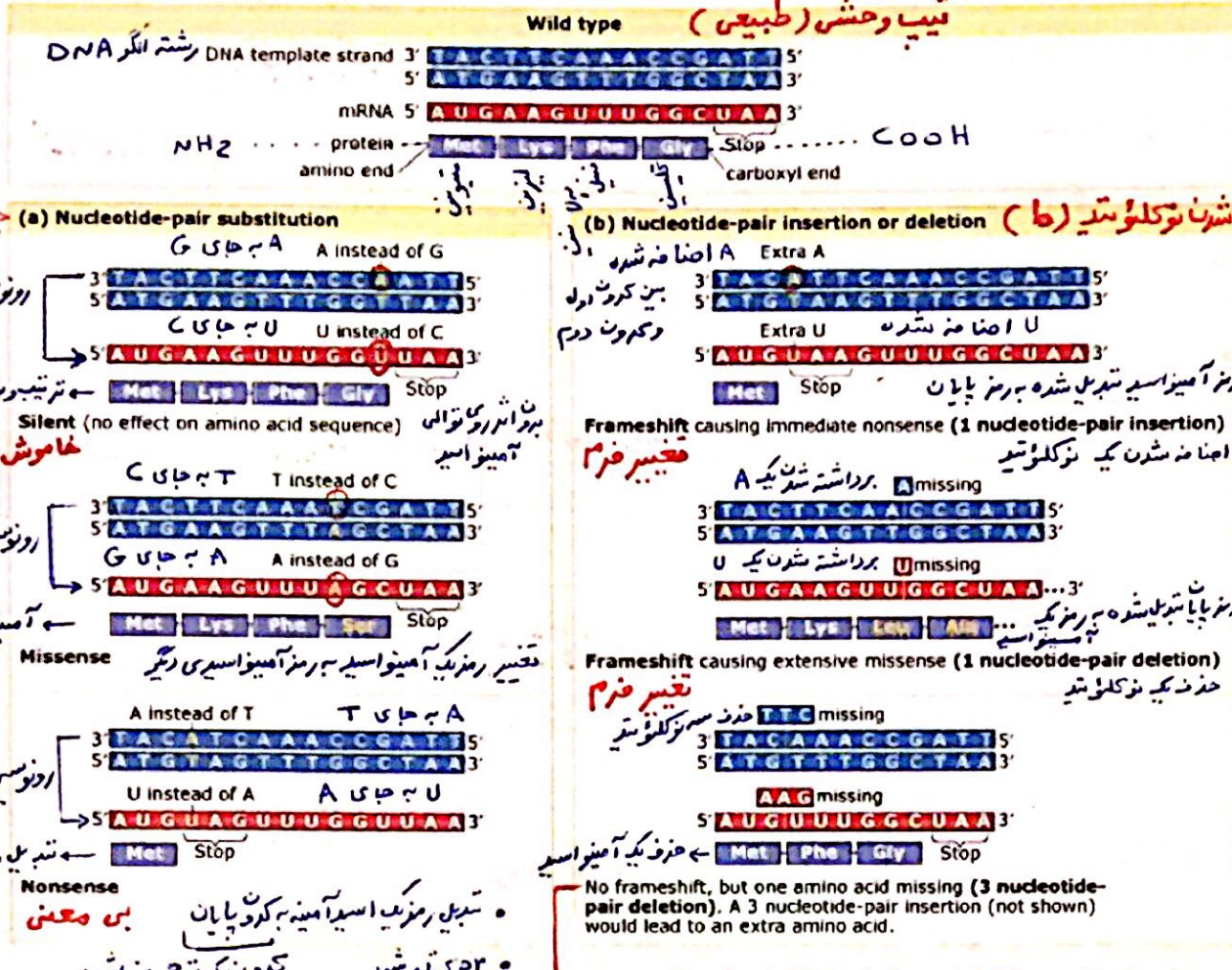
جهش روی جلو، روی عقب، ساپرسور (داخل ژن - بین ژن -)

## ۸ نوع سلول

- در سلول بدنی (به غیر از سلول های جنسی) - منبر برید فنوتیپ جهش یافته در یک قسمتی از موجود زنده می شود (موزاید کاسری) قابل
- جهش سلول زایا (گامته): حاصل آن یک تغییر قابل وراثت است



تیپ وحشی (طبیعی)



جابجایی نوکلئوتید (α)

کم یا اضافه شدن نوکلئوتید (β)

ترتیب و نوع آمینو اسیدها تغییر نکرده  
 پروتئین توانی آمینو اسید  
 تبدیل رمزهای آمینو اسید به رمز آمینو اسیدی دیگر  
 تفسیر رمزهای آمینو اسید به رمز آمینو اسیدی دیگر  
 تبدیل رمز لیزین به رمز پایان  
 بی معنی

کوتاه شدن p2 → رمز آمینو اسید تبدیل شده به رمز پایان  
 اضافه شدن p2 → رمز پایان تبدیل شده به رمز یک  
 حذف یک نوکلئوتید  
 حذف سه نوکلئوتید  
 اضافه شدن یک نوکلئوتید  
 حذف سه نوکلئوتید

From Campbell Biology by Reece et al. © Pearson Education, Inc.

بدون تغییر فرم

شکل ۳. تاثیر جهش بر پروتئین.  
 - اما یک آمینو اسید کم شده است (حذف سه نوکلئوتید در فاصله ی دو کدون سبب حذف یک آمینو اسید شده است).  
 - «در صورت اضافه شدن سه نوکلئوتید (در شکل نشان داده نشده)، یک آمینو اسید به رشته اضافه می گردد.

جهش های اضافه و حذف، انواع دیگر جهش های کوچک اند. در این جهش ها به ترتیب نوکلئوتیدی اضافه می گردد.  
 اضافه یا حذف می شود (شکل ۲). نتیجه این جهش ها چیست؟ می دانیم که رمز دنا به صورت دسته های سه تایی از نوکلئوتیدها خوانده می شود. اگر نوکلئوتیدی اضافه یا حذف شود چه خواهد شد؟ اجازه دهید به این سوال با ذکر مثالی پاسخ دهیم. جمله « این سبب سرخ است » را که با کلمات سه حرفی نوشته شده است، به صورت زیر در نظر بگیرید:  
 « از نا حیسی جهش یافته به بعد تقریباً رمزها به هم می ریزند و ترتیب آمینو اسیدها و نوع p2 محصول تغییر می کند.  
 ای ن / س ی / ب / س / ر / خ / ا / س / ت  
 البته این تغییر در نوکلئوتیدها کاملاً اضافه شده. مضر می باشد یا خیر و اینکه در وسط کدون اگر یک حرف به جایی درون این جمله اضافه شود چگونه خوانده می شود؟ قرار است این جمله را همچنان به صورت کلمات سه حرفی بخوانیم:

ای ن / ر / س ی / ب / س / ر / خ / ا / س / ت

جهش در توالی های خارج از منطقه ی ژن، در نوع p2 محصول تغییری ایجاد نمی کند اما ممکن است در میزان آن خلل وارد کند.

( تاهنجاری عددی )

$۴۵A + xA$  زن داون

$۴۵A + xY$  مرد داون

$۲n = ۴۵$   $۴۴A + x$

$۲n = ۴۷$   $۴۴A + x + Y$

کم یا اضافه شدن تعداد نوکلئوتیدها

تغییر در تعداد کم یا اضافه شدن (موتو لیسیم - تری کارکوی)  $۲n = ۴۷$

تغییر در تعداد کم یا اضافه شدن (موتو لیسیم - تری کارکوی)  $۲n = ۴۷$

تغییر در تعداد کم یا اضافه شدن (موتو لیسیم - تری کارکوی)  $۲n = ۴۷$

کروموزومی

جهش ها

حذف قسمتی از کروموزوم - غالباً باعث مرگ می شود

تغییر در ساختار جهش حذف

تغییر در تعداد از اثر کم شده اند

کروموزومی

واژگونی - قطعه ای از کروموزوم شکسته و وارثگون در جای خود منبشند

تغییر در تعداد اثرات نوزاد

معنا عکس شدن - قطعه ای از کروموزوم شکسته و به قسمتی دیگر از همان کروموزوم و یا به

کروموزوم غیره منتقل می شود (تغییر در تعداد اثرات نوزاد رخ می دهد)

جابجایی - قطعه ای از کروموزوم شکسته و به کروموزوم همگام آن منتقل

می شود در این صورت یکی از همانها از بخش تریا هیچ نسخه ای ندارد و

همای دیگر در نسخه آن اثرات دارد (در سلولهای پلوئید رخ نمی دهد)

جان نشینی نوکلئوتید به جای نوکلئوتید دیگر که منجر به مولود نوری می شود

تبدیل به رمز یک آمینو اسید به رمز دیگر همان آمینو اسید - تغییر در رخ نوزاد

تبدیل به رمز یک آمینو اسید به رمز دیگر همان آمینو اسید - تغییر در رخ نوزاد

تبدیل به رمز یک آمینو اسید به رمز دیگر همان آمینو اسید - تغییر در رخ نوزاد

تبدیل به رمز یک آمینو اسید به رمز دیگر همان آمینو اسید - تغییر در رخ نوزاد

ثرتی (نقطه ای)

کم یا اضافه شدن نوکلئوتید

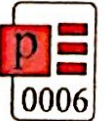
اگر مضمون از ۳ باشد و در مواضع بین کدون ها یک یا چند آمینو اسید از  $۲۲$  تغییر می کنند (کم یا اضافه شدن نوکلئوتید)

نبا باشد سم از نقطه ای جهش یافته به بعد تقریباً ترتیب همی آمینو اسیدها تغییر می کند - تغییر در  $۲۲$  محصول

(تغییر در چارچوب)

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.

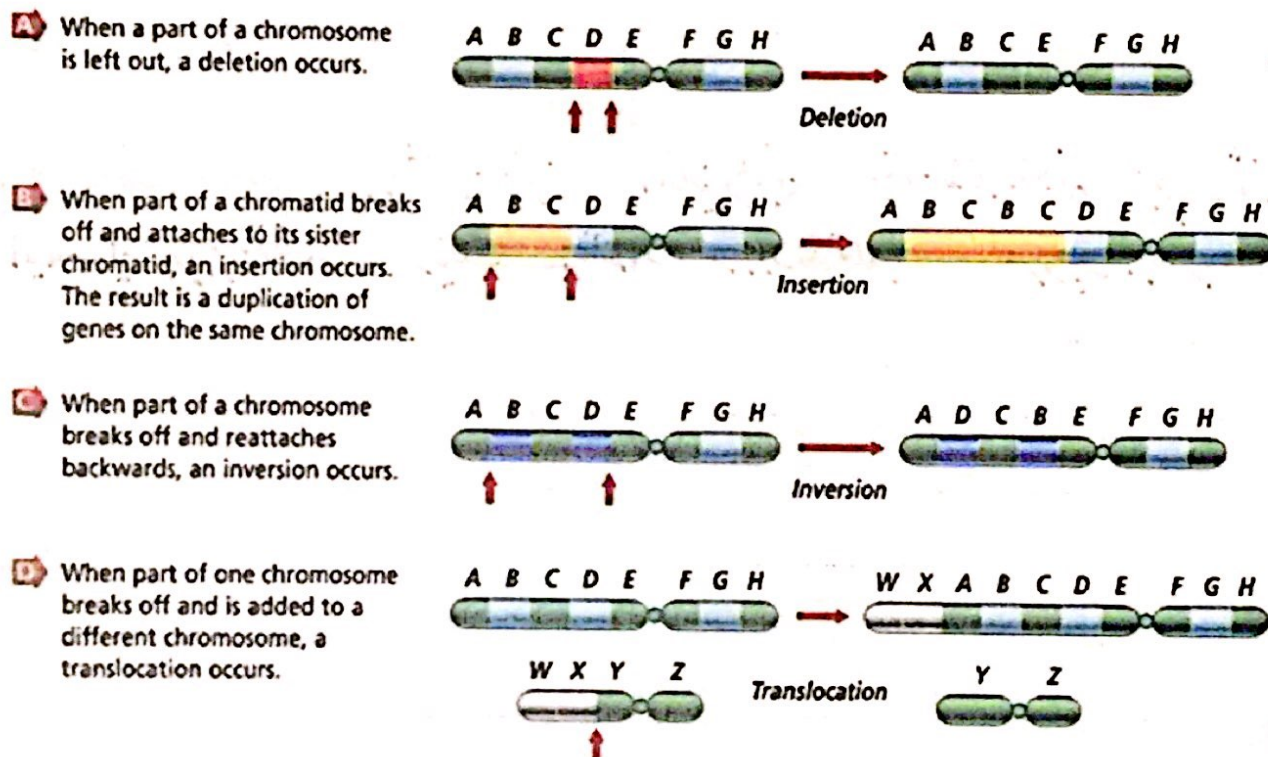
### ناهنجاری‌های کروموزومی



جهش ممکن است در مقیاس وسیع‌تری رخ دهد به گونه‌ای که به ایجاد ناهنجاری‌های کروموزومی منجر شود. زیست‌شناسان با مشاهده کاربوتیپ 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

- ۱. اختلالات کروموزومی
- ۲. جدا شدن (non-disjunction)
- ۳. جابجایی
- ۴. حذف
- ۵. درونایی شدن (مصاعف شدن)
- ۶. واژگونگی
- ۷. اینزوکروموزومها
- ۸. موزاکیسم

بیماریهای کروموزومی و صیغی: اتوزوم رمال، تری زومی، ۲۱ (سنزوم دراون)، سایر تری زومیها، موزوزومی اتوزومال

جنسی: سنزوم، ترنر، کلایین فلتز، سنزوم، ۴۵، سنزوم، ۴۷، ۴۸، ۴۹

بیماریهای صیغی: سندروس (اختلالات تک ژن)، اتوزومال غالب و مغلوب، وابسته به جنس، غالب و مغلوب

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

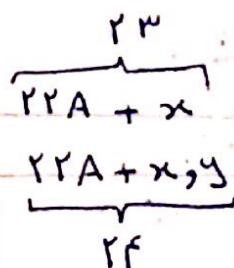
بیماریهای ایمنهیک زرد درین قلب، دیابت، اختلالات مادرزادی قلب، کسری و جگر، از سرطانها

کروموزوم در جای خود تغییر می کند که به آن واژگونی می گویند. جابه جایی، 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 می شود. اگر قسمتی از یک کروموزوم به کروموزوم همتا جابه جا شود، آن گاه در کروموزوم همتا، از آن قسمت دو نسخه دیده می شود. به این جهش، مضاعف شدگی می گویند.

### پیامدهای جهش بر عملکرد



این که 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 می شود. و برابر است با مجموع محتوای ژنتیک هسته ای و سیتوپلاسمی. طبق قرارداد، ژنوم هسته ای را کل محتوای ژنتیک در یک مجموعه



کروموزوم (هابلونید) در نظر می گیرند. ژنوم هسته ای انسان شامل ۲۲ کروموزوم اتوزوم و کروموزوم های جنسی X و Y است. دنا ی میتوکندری ژنوم سیتوپلاسمی را در ژنوم انسان تشکیل می دهد.   
 ← ژنوم هسته ای مرد  $22A + x + y$   
 ← ژنوم هسته ای زن  $22A + x$

بنابراین، ژن ها فقط بخشی از ژنوم اند. ممکن است جهش در توالی های بین ژنی رخ دهد. در این صورت بر توالی محصول ژن، اثری نخواهد گذاشت. اگر جهش در درون ژن رخ دهد، آن گاه 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، آن گاه 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 توالی های تنظیمی ژن رخ می دهد، مثلاً در راه انداز یا افزایشنده. این جهش بر توالی پروتئین اثری نخواهد داشت بلکه بر «مقدار» آن تاثیر می گذارد. جهش در راه انداز یک ژن، ممکن است آن را به راه اندازی قوی تر یا ضعیف تر تبدیل کند و با اثر بر میزان رونویسی از آن، محصول آن را نیز بیش تر یا کم تر کند.

### علت جهش



گرچه سازوکارهای دقیقی برای اطمینان از صحت همانندسازی دنا وجود دارد اما با وجود این ها، گاهی در همانندسازی خطاهایی رخ می دهد که باعث جهش می شوند.

## • 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  
محل می‌گذرد.

۲. جهش‌های خنثی (neutral) : جهش‌های خنثی آنهایی هستند که تأثیرات فنوتیپیک آن‌ها  
نسودمند است و نه مضر و نه مفید است. 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.
- جهش‌ها جدیدی که به سلول‌های جنسی (گامت‌ها) منتقل می‌گردند، به دلیل جانشین شدن  
الل‌ها با الل‌های دیگر، بلافاصله باعث بروز تغییراتی در مجموع الل‌های (خرانه‌ی ژن) یک جمعیت می‌شود.
- در یک دوره طولانی، جهش‌ها برای وقوع فرگشت بسیار مهم است. زیرا جهش منبع اصلی  
تفاوت‌های ژنتیکی است که به عنوان ماده‌ی خام برای انتخاب طبیعی محل می‌گذرد.

## • محل جهش در DNA

• جهش در توالی‌های ساختمانی می‌تواند  $px$  ای که فعالیت زیسته آن کاهش یا منته و یا از بین رفته است. و یا  
 $px$  هایی ساخته می‌شوند که در برای فعالیت زیسته جدیدی هستند. (به مورداً خرد نو مورف می‌گویند)  
مثال: جهش نو مورف در ژن  $px$  که کد کننده  $px$  ها نیتینگستین، منجر به بیان  $px$  ای می‌شود که دارای خواص جدیدی  
هیپرمورف هیپومورف است

• جهش در توالی‌های تنظیمی  
• میزان بیان ژن تغییر کرده و در نتیجه ژن از میزان عادی بیشتر یا کمتر بیان می‌شود.  
• و یا گاه باعث می‌شوند که به طور کلی ژن بیان نشود.  
• 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 دایمر 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 (دایمر 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 جهش‌زاد به زیگوت
- اکتسابی - از محیط کسب می‌شود (مثل سیگار) جهش در سلول‌های دستگاه تنفس - به جز چرخش‌ها پلوتیدی

انتقال جهش به نسل بعد

جهش در سلول‌های جنسی ممکن است به نسل بعد منتقل شود

جهش در سلول‌های غیر جنسی به نسل بعد منتقل نمی‌شود (در خود فرد بروز می‌کند)