

الطفرات وتنظيم التعبير الجيني

الطفرات

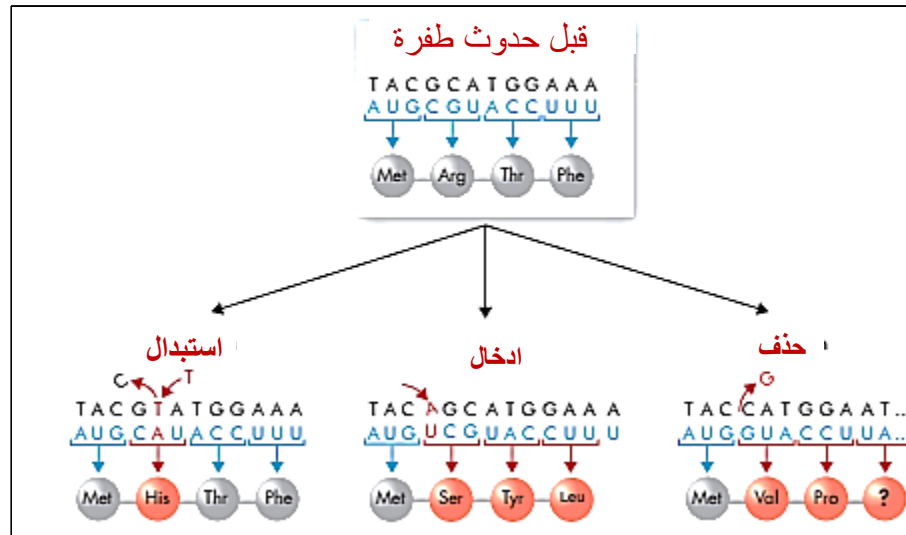
مقدمة :

تسلسل القواعد في جزيء DNA مثل حروف الرسالة المشفرة . كما سنرى ولكن ماذا يحدث إذا تغير عدد قليل من تلك الأحرف بشكل مفاجئ مما يغير الرسالة ؟ هل ما زالت الخلية تفهم الرسالة ؟

أنواع الطفرات

الطفرات هي تغيرات وراثية في المعلومات الجينية أو الوراثة . وتأتي الطفرات في أشكال متنوعة ولكن يمكن تقسيم الطفرات إلى قسمين رئيسيين

- الطفرات التي تنتج تغيرات في جين واحد وتعرف بالطفرات الجينية
- الطفرات التي تنتج تغيرات في الكروموسومات وتعرف بالطفرات الكروموسومية
- يوضح الشكل التالي بعض أنواع الطفرات النقطية التي تحدث في قاعدة واحدة



هذا المخطط يوضح كيف أن التغير في قاعدة واحدة يمكن أن يؤثر في تسلسل الأحماض الأمينية في بروتين

الطفرات الجينية :

- الطفرات التي تتضمن تغير في نيوكليوتيدة أو عدد قليل من النيوكليوتيدات وتعرف بالطفرات النقطية لأنها تحدث في نقطة واحدة من تسلسل DNA .
- تشمل الطفرات النقطية الاستبدال والإدخال (إضافة) والحذف . وتحدث بشكل عام أثناء عملية التضاعف للحمض النووي (في الكتاب يسمى التناسخ)
- إذا تغير جين في خلية فإن هذا التغير يمر إلى كل خلية تتطور من هذه الخلية .

1. الاستبدال : (الطفرة المغلطة أو الحساسة والطفرة الهوائية)

فيها ، تتغير قاعدة إلى قاعدة مختلفة وقد يكون لها تأثير في حمض أميني واحد واحيانا ليس لها تأثير . فمثلا التغير في كودون mRNA من CCC إلى CCA يعطي نفس الحمض الأميني البرولين وهذا يسمى طفرة هوائية أو قد ينتج كودون توقف ولكن عند تغير القاعدة الأولى أي من CCC إلى ACC سوف يستبدل البرولين بحمض الثيرونين (طفرة حساسة)

2. الإدخال والحذف (طفرات انزياح الإطار)

هي طفرات نقطية حيث يتم ادخال أو إزالة قاعدة من تسلسل DNA . تأثير هذه التغيرات قد يكون كارثي . عند إضافة أو حذف قاعدة يستمر قراءة الشفرة بشكل ثلاثي ولكن مع الانحراف في كل كودون لذا تسمى تلك الطفرات " طفرات انزياح الإطار " لإنزياح إطار القراءة للرسالة الوراثية وفيها قد يتبدل كل حمض أميني يلي نقطة الطفرة وهذا قد يبطل البروتين الناتج مما يجعله غير ثابت أو لا يؤدي وظيفته .

الطفرات الكروموسومية



تتضمن الطفرات الكروموسومية التغير في عدد أو تركيب الكروموسومات . وهي تغير مواقع الجينات على الكروموسوم وقد تغير عدد نسخ بعض الجينات .

يوضح الشكل أربعة أنواع من الطفرات الكروموسومية : الحذف والتضاعف والانقلاب ونقل الموقع

1. **الحذف :** هو فقد كروموسوم أو جزء من الكروموسوم

2. **التضاعف :** إنتاج نسخة إضافية للكروموسوم أو جزء من الكروموسوم

3. **الانقلاب :** انعكاس اتجاه أجزاء من الكروموسوم

4. **نقل المكان أو الموقع :** يحدث عندما يكسر جزء من كروموسوم ويتصل بجزء آخر .

5. **التكررات الترادفية :** مثالها متلازمة كروموسوم X الهش حيث يتكرر الجلوتامين حوالي 30 مرة والشخص المصاب يتكرر عنده الجلوتاميك مئات المرات

- يمكن أن تتبدل المادة الوراثية بأحداث طبيعية أو بوسائل صناعية . والطفرات الناتجة قد يكون لها تأثير أو قد لا يكون لها تأثير على الكائن . وبعض الطفرات التي تؤثر في كائنات معينة يمكنها أيضا التأثير في الأنواع أو في النظام البيئي كله .
- كثير من الطفرات تنتج بواسطة أخطاء في العمليات الوراثية فمثلا ، بعض الطفرات النقطية تنتج من أخطاء إثناء تضاعف DNA . وفيها الآلة الخلوية التي تضاعف DNA تدخل قاعدة غير صحيحة في كل 10 مليون قاعدة وهذا قد ينتج بعض التغيرات الصغيرة في الجينات بالتراكم التدريجي عبر الزمن .
- تغير الظروف البيئية قد يزيد معدل الطفرات في بعض البكتيريا . قد يساعد هذا فعليا الكائن لأن الطفرات قد تعطي للبكتيريا صفات جديدة مثل قدرتها على استهلاك مصدر جديد من الغذاء أو مقاومة سموم البيئة .

المطفرات (المغيرات) :

تنشأ بعض الطفرات من مطفرات وهي أما عوامل كيميائية أو عوامل فيزيائية في البيئة .

- **المطفرات الكيميائية :** تشمل المبيدات الحشرية ، التدخين والملوثات البيئية وبعض مركبات النيترو
- **المطفرات الفيزيائية :** تشمل بعض الأشعة الكهرومغناطيسية (أشعة X ، والضوء فوق البنفسجي)

إذا تداخلت تلك المطفرات مع DNA يمكنها إنتاج الطفرات بمعدلات عالية . الخلايا يمكنها أحيانا تصحيح التلف الناتج من المطفرات ولكن عندما لا تستطيع التصحيح فإنها تنتج تغير في تسلسل دائم لقواعد DNA . بعض المركبات تتداخل مع تزاوج القواعد مما يزيد معدل خطأ تضاعف DNA وبعضها قد يكسر أو يؤدي للانقلابات والتي تنتج طفرات كروموسومية

الطفرات الضارة والطفرات المفيدة:

بعض الطفرات لا تغير حتى حمض أميني واحد من خلال تغيير الكودون بينما الأخرى قد تغير البروتين بالكامل أو الكروموسوم بكامله .

تأثيرات الطفرات على الجينات متغيرة جدا بعضها له تأثير قليل أو قد تكون بلا تأثير وبعضها يعطي تأثيرات مفيدة وبعضها يؤثر سلبيا على وظيفة الجين .

ليس كل الطفرات يحدث طبيعيا ؛ وكون الطفرة مفيدة أم ضارة يعتمد ذلك على كيفية التغير في DNA بالنسبة لموقف الكائن

1. التأثيرات الضارة :

بعض الطفرات الضارة هي التي تغير بناء البروتين أو نشاط الجين . مما يؤدي إلى اختلالات وراثية منها بعض السرطانات على سبيل المثال تنتج من طفرات تتسبب في عدم تنظيم نمو الخلايا . مرض خلايا الدم المنجلية هو اختلال وراثي يقترن بتغيرات في شكل كرات الدم الحمراء وينتج من طفرة نقطية في عديد ببتيد الهيموجلوبين من أعراضه الأنيميا (فقر الدم) . وينتج من تغير حمض الجلوتاميك بحمض الفلين



2. التأثيرات المفيدة :

بعض التغيرات تنتج من طفرات تكون لها مميزات للكائن أو الأنواع . الطفرات غالبا تنتج بروتين بوظائف جديدة يستخدمها الكائن حسب تغيرات البيئة . مثلا بعض الطفرات تساعد كثير من الحشرات في مقاومة المبيدات وبعضها يجعل الكائنات الدقيقة تتكيف مع المواد الكيميائية الجديدة في البيئة .

التزاوج الداخلي للنباتات والحيوانات غالبا تنتج طفرات مرغوبة . فمثلا عند فشل انفصال المجموعة الكروموسومية أثناء الانقسام المنصف تنتج الأمشاج كائنات ثلاثية المجموعة الكروموسومية ($3n$) أو رباعية ($4n$) . فيما يعرف بتعدد المجموعات الكروموسومية والنباتات متعددة الكروموسومات غالبا تكون أقو من ثنائية المجموعة الكروموسومية فمثلا الموز ينتج بهذه الطريقة وقد يحدث تعدد المجموعات الكروموسومات طبيعيا في الحمضيات من خلال طفرات تلقائية .

تنظيم التعبير الجيني

تنظيم جين بدائيات النواة

البكتيريا وبعض من بدائيات النواة الأخرى لا تحتاج لنسخ كل جيناتها في نفس الوقت . لكي تحافظ بدائيات النواة على الطاقة ومصادر ها تنظم انشطتها باستخدام فقط الجينات الضرورية لوظيفة ما . فمثلا سيكون اسراف من البكتيريا في انتاج أنزيمات تلزم لعمل جزيء متوفر أصلا في بيئتها . بتنظيم التعبير الجيني تستجيب البكتيريا للتغيرات في بيئتها مثل وجود أو غياب المغذيات .

بروتينات ربط DNA في بدائيات النواة تنظم الجينات بالتحكم في عملية النسخ . بعض من هذه البروتينات التنظيمية تساعد في فتح الجينات بينما الأخرى تغلق الجينات .

كيف يعرف الجين متى يفتح الجين ومتى يغلقه ؟ أحد مفاتيح نسخ الجين في البكتيريا هو نظم الجينات في مشغلات (البرونات) .

المشغل (الأوبرون) : مجموعة من الجينات تنظم معا . عادة الجينات في الأوبرون ترتبط بوظائف في بكتيريا القولون E.coli . الجينات التي تشفر لبروتينات في E.coli يشمل ثلاث جينات يجب أن تفتح أو تعمل معا قبل استخدام البكتيريا سكر اللاكتوز كمصدر للجلوكوز . هذه الجينات الثلاث تسمى مشغل lac .

● مشغل (أوبرون) lac

- تستخدم البكتيريا بشكل طبيعي الجلوكوز كمصدر للغذاء والطاقة . وفي غياب الجلوكوز وتوفر اللاكتوز وهو سكر يتكون من سكر الجلوكوز وسكر الجلاكتوز .
- تقوم البكتيريا بتكوين انزيمات أيض اللاكتوز حتى تكون جلوكوز وجلاكتوز تستفيد منها البكتيريا . هذه الأنزيمات تشفر في جينات على المشغل lac .
- إذا توفر الجلوكوز في الوسط فلا يكون هناك داعي لعمل تلك الجينات .

■ المحفزات والمشغلات promoters and operators :

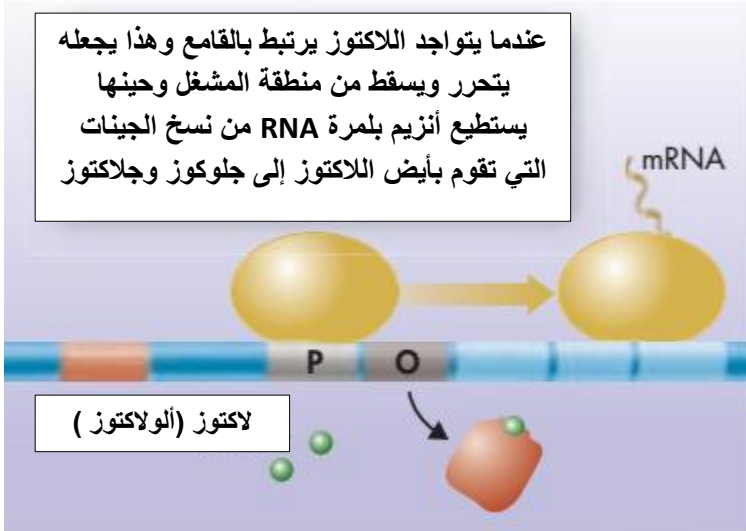
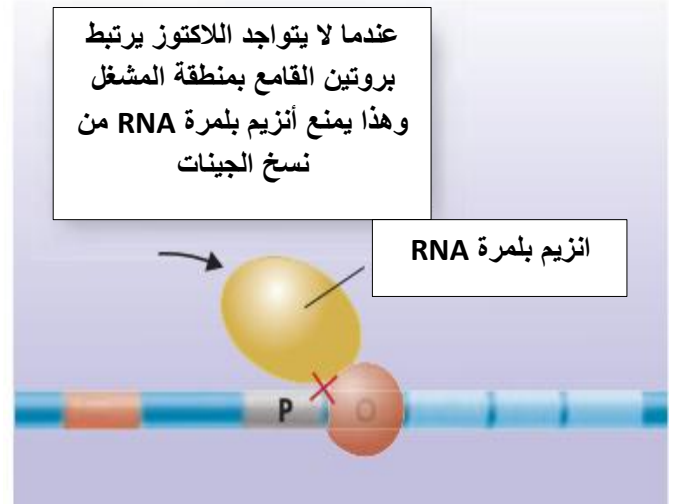
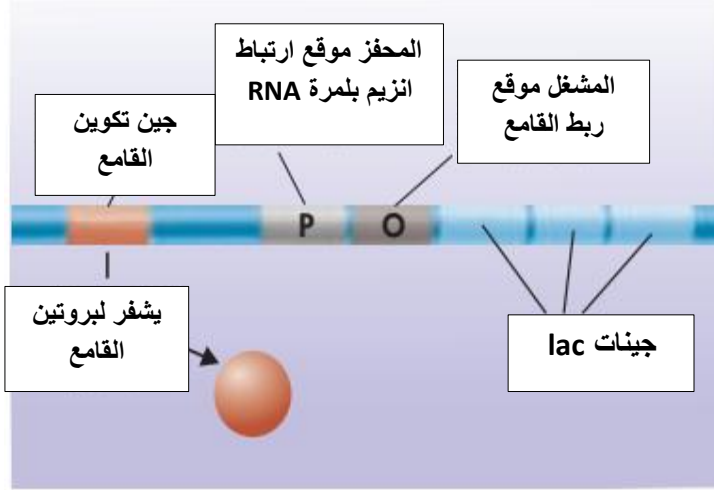
في أحد أطراف الأوبرون يوجد ثلاث جينات ومنطقتين تنظيميتين . المنطقة الأولى المحفز (P) وهو موقع ارتباط أنزيم بلمرة RNA الذي يبدأ النسخ . المنطقة الأخرى تسمى المشغل (O) وهي موقع ارتباط بروتينات ربط DNA وهي جزيئات تعرف بقامع lac التي ترتبط بجزيء DNA لمنع النسخ .

○ قامع lac يغلق النسخ :

عندما يرتبط قاع lac بمنطقة المشغل (O) لا يستطيع أنزيم بلمرة RNA الوصول للجينات المراد نسخها .

○ وجود اللاكتوز لفتح الأوبرون :

يوجد داخل بروتين قاع lac موقع يرتبط به مادة تنتج من اللاكتوز وهذا يغير شكل القاع مما يجعله يسقط من موقع المشغل (O) ومن ثم يعمل أنزيم بلمرة RNA على نسخ الجينات والتي تكون أنزيمات تقوم بهضم اللاكتوز وتحوله إلى جلوكوز وجلالكتوز تستفيد منه البكتيريا كمصدر للغذاء .



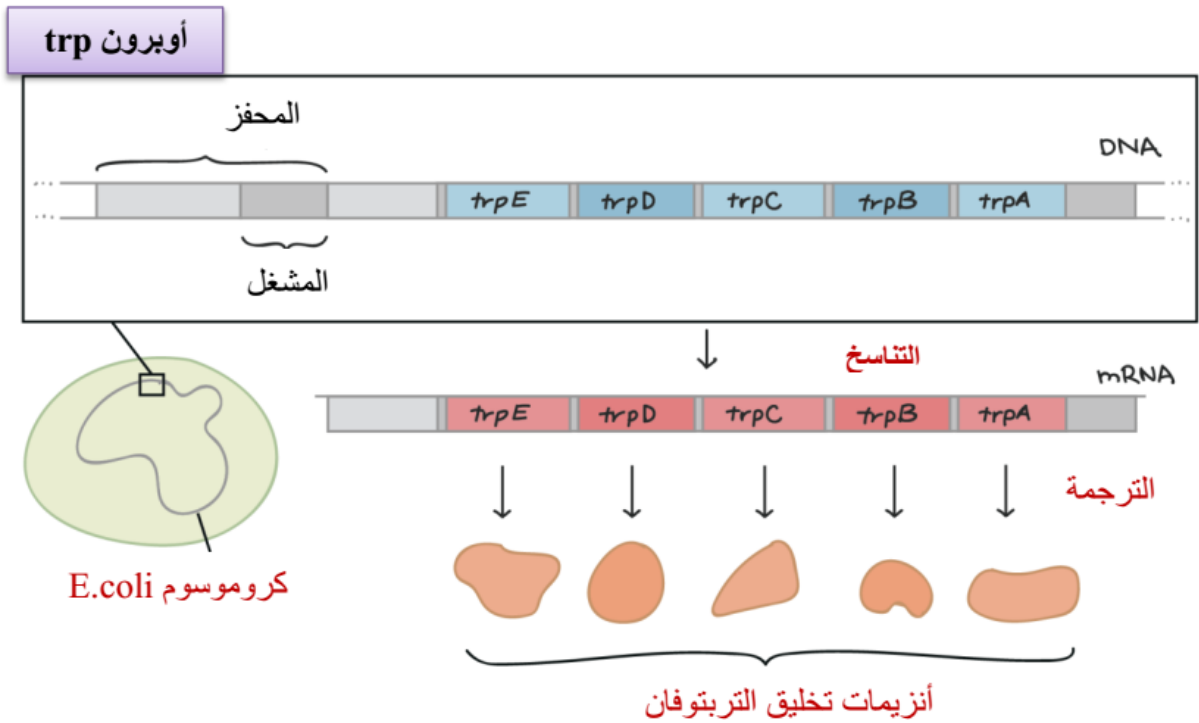
أوبرون trp

أهم النقاط :

- يتواجد في بكتيريا E.coli وهو مجموعة من الجينات التي تشفر لأنزيمات للحمض الأميني التربتوفان .
- يعمل هذا الأوبرون عند تكون مستويات التربتوفان منخفضة ويعطل عندما يكون مستوياته مرتفعة
- ينظم أوبرون trp بالقاع trp والذي يرتبط مع التربتوفان يغلق القاع تعبير الأوبرون
- وينظم تخليق التربتوفان بآلية تزاوج التناسخ والترجمة

● تركيب أوبرون trp

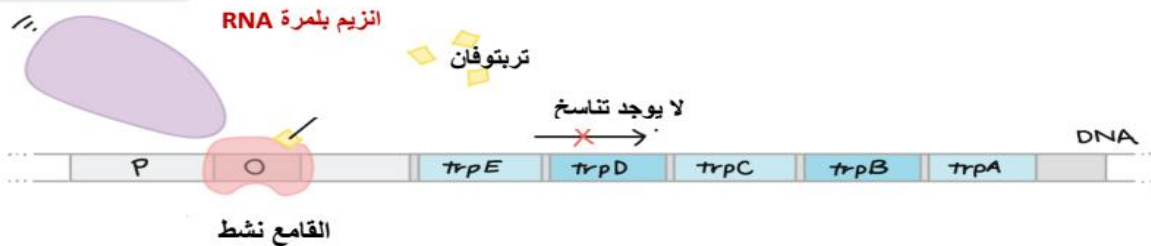
يشمل أوبرون trp خمس جينات التي تشفر لأنزيمات تلزم لتخليق التربتوفان مع تواجد المحفز والمشغل وتتناسخ هذه الجينات إلى mRNA واحد



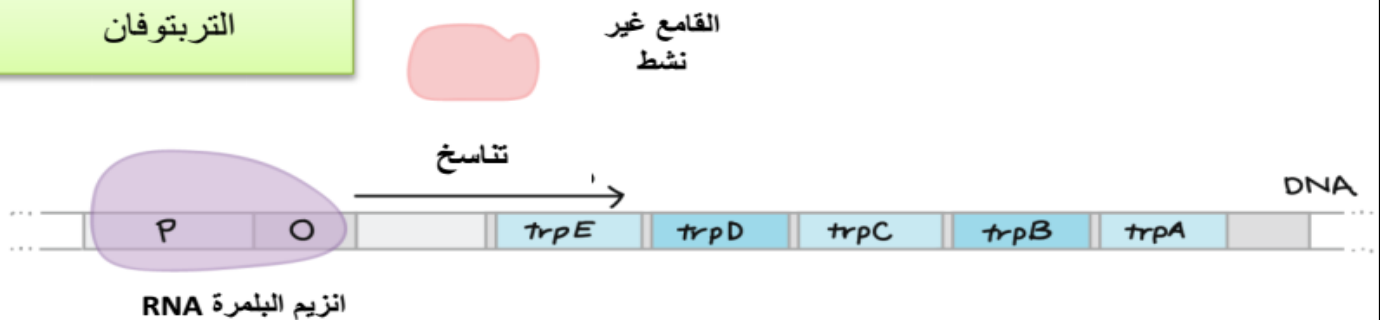
فتح وغلق الأوبرون :

- يتم التنظيم ببروتين يعرف بقامع trp والذي يرتبط مع المشغل وهذا القامع يشفر بجين ليس من ضمن الأوبرون و يرتبط القامع بجزء DNA فقط في وجود التربتوفان
- عندما يرتبط التربتوفان بجزء القامع يغير شكله ويصبح نشط وهذا الجزيء يسمى مرافق قامع

مستوى عالي من
التربتوفان



مستوى منخفض من
التربتوفان

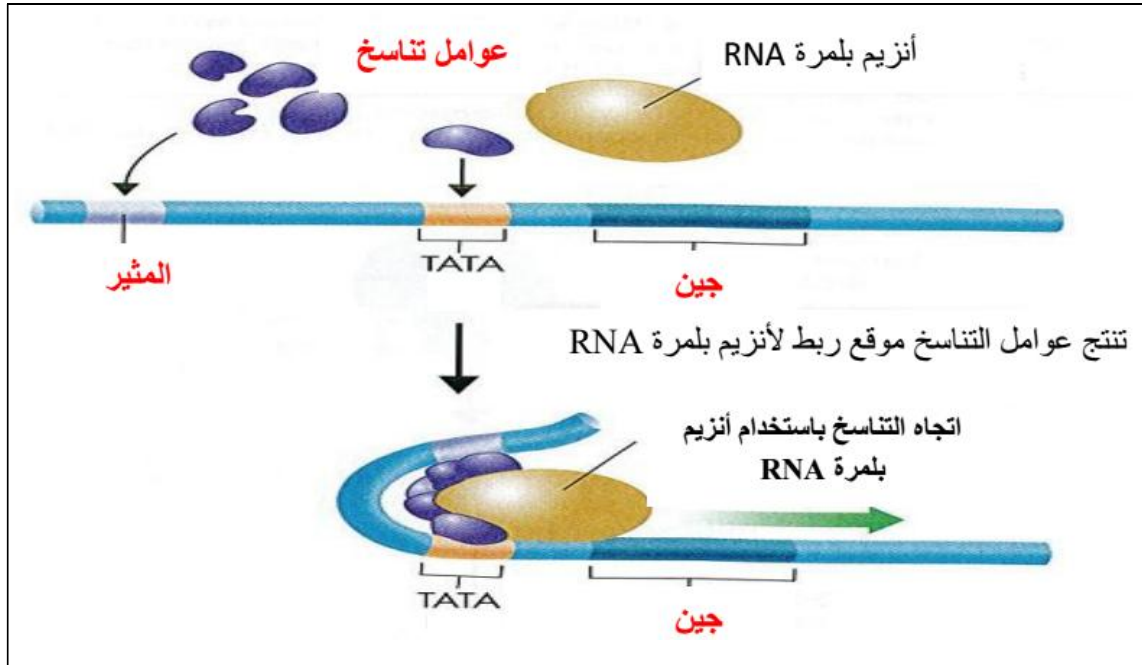


تنظيم جين حقيقيات النواة

المبادئ العامة للتنظيم الجيني في بدائيات النواة تطبق أيضا على حقيقيات النواة مع بعض الاختلافات . معظم جينات حقيقيات النواة تنظم بشكل منفرد وأكثر تعقيدا من نظام قاع lac السابق . يوضح الشكل التالي خصائص عديدة لجين نموذجي في حقيقيات النواة . أحد أهم المناطق التنظيمية في جين حقيقيات النواة صندوق (TATA) وهي منطقة صغيرة من DNA حوالي 25 إلى 30 زوج من القواعد قبل بدء الجين تحتوي التسلسل TATATA أم RATAAA . يربط صندوق TATA بروتين يساعد في وضع أنزيم بلمرة RNA بنقطة تمييز قبل بدء الجين .

عوامل النسخ :

- التعبير الجيني في خلايا حقيقيات النواة يمكن أن تنظم عند عدد من المستويات . أحد أهم تلك المستويات هو مستوى النسخ بواسطة بروتينات ربط DNA كعوامل نسخ .
- بارتباط تسلسل DNA في مناطق التنظيم في جينات حقيقيات النواة . تتحكم عوامل النسخ في تعبير هذه الجينات .
- بعض عوامل النسخ تثير النسخ بفتح الكروماتين المعبأ . بعضها الآخر يساعد في جذب أنزيم بلمرة RNA . وبعضها يغلق جينات معينة . في معظم الحالات عوامل تناسخ متضاعفة يجب أن ترتبط قبل اتصال أنزيم بلمرة RNA بالمنطقة المحفز لبدء النسخ .
- المحفزات : هي مواقع ربط متعددة لعوامل النسخ وكل منها يثير عملية النسخ .
- بعض العوامل تنشط سجلات من الجينات مرة واحدة وتغير نمط التعبير الجيني في الخلية .
- بعض العوامل الأخرى تتكون فقط كاستجابة لإشارات كيميائية مثل بعض الهرمونات مثل الاسترويدات وهي رسائل كيميائية تدخل الخلايا وترتبط ببروتينات مستقبلية هذه المستقبلات تعمل كعوامل نسخ ترتبط بجزيء DNA وهذا يسمح للإشارة الكيميائية بأن تنشط جينات متعددة
- التعبير الجيني في حقيقيات النواة يمكن أن ينظم بعوامل أخرى كثيرة تشمل خروج جزيئات mRNA من النواة وثبات mRNA وحتى تكسير المنتجات البروتينية للجين .

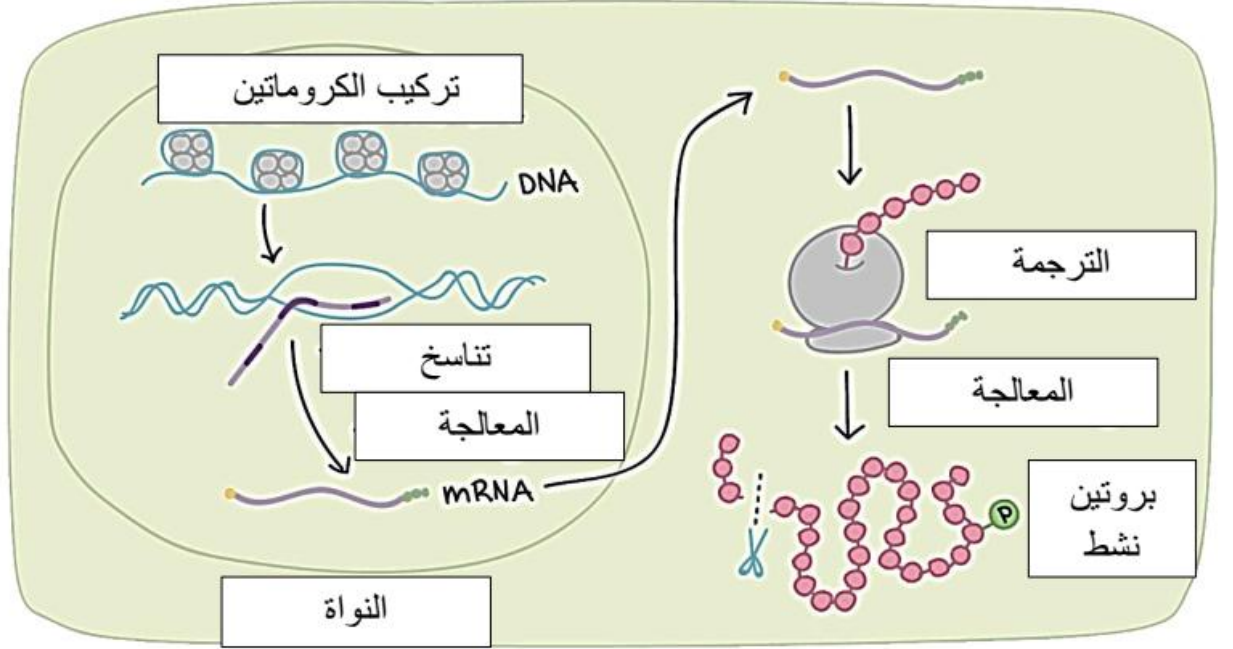


تنظيم التعبير الجيني في حقيقيات النواة عند مراحل متعددة :

هنا سنرى كيف ينظم التعبير الجيني عند مراحل مختلفة بدءاً من مرحلة توفر DNA إلى إنتاج mRNA إلى الترجمة وإنتاج البروتينات .

- **استرخاء الكروماتين** : يمكن تنظيم الكروماتين بحيث يؤدي استرخاء الكروماتين لتوفر الجين اللازم للتناسخ
- **التناسخ** : التناسخ هو مفتاح نقطة التنظيم لكثير من الجينات . وهنا ترتبط مجموعة من بروتينات تسمى عوامل التناسخ بتسلسل معين من DNA داخل أو بالقرب من الجين حيث تحفز أو تقمع تناسخ الجين إلى RNA (mRNA)
- **معالجة RNA** : تشمل عمليات معالجة RNA التهذيب والتغطية الطرفية وإضافة ذيل قواعد الأدينين المتعددة وخروج mRNA من النواة . حيث تنتج جزيئات مختلفة من mRNA الناضج من mRNA الأولي غير المهذب عن طريق عملية التهذيب .

التعبير الجيني في حقيقيات النواة

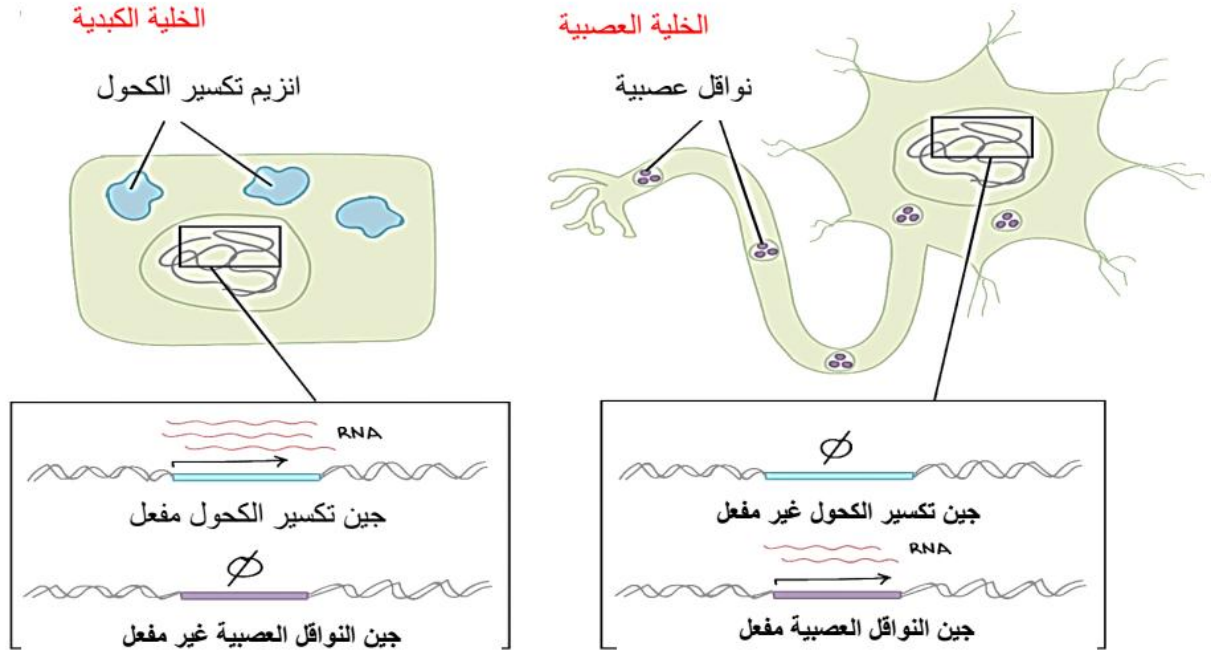


- **ثبات RNA** : تؤثر فترة حياة جزيء mRNA في السيتوسول في أعداد البروتينات التي تصنع منه . ويوجد منظم صغير لجزيئات RNA يسمى miRNAs يرتبط بجزيئات mRNA المستهدفة ويجعلها تنقطع إلى أجزاء
- **الترجمة** : يمكن زيادة أو تثبيط عملية ترجمة mRNA بتنظيم الترجمة فمثلاً أحياناً miRNA تغلق ترجمة mRNA المستهدف .
- **معالجة البروتين** : يخضع البروتين الناتج للعديد من التعديلات مثل التقطيع أو إلحاقه بمجموعات كيميائية . هذه التعديلات يمكن أن تنظم وتؤثر في نشاط البروتين أو سلوكه
- بالرغم من تعدد مراحل تنظيم الجيني السابقة إلا أن نقطة التنظيم الرئيسية لكثير من الجينات هي عملية التناسخ

التنظيم الجيني وتخصص الخلايا :

يعرف التنظيم الجيني بأنه طريقة كيف يتم التحكم في تعبير الجينات المتعددة في الجينوم . فكل نوع من الخلايا تمتلك مجموعة مختلفة من الجينات النشطة بالرغم من أن تقريبا كل الخلايا تحتوي نفس DNA بالضبط . هذه الأنماط المختلفة من التعبير الجيني تجعل الأنواع المختلفة تمتلك مجموعة مختلفة من البروتينات وهذا يجعل كل نوع من الخلايا متخصص في عمله .

مثال : أحد وظائف الكبد نزع المواد السامة مثل الكحول من مجرى الدم . لعمل هذا ، يشفرتعبير جينات خلايا الكبد لأنزيم يكسر الكحول إلى جزيء غير سام . بينما الخلية العصبية لا تنزع تلك السموم لذلك يظل تعبير تلك الجينات فيها معطل أو غير مفعّل نفس الشيء يحدث لخلية الكبد التي لا تستطيع ارسال إشارات باستخدام النواقل العصبية حيث تكون جينات النواقل العصبية فيها معطلة أو غير مفعلة .

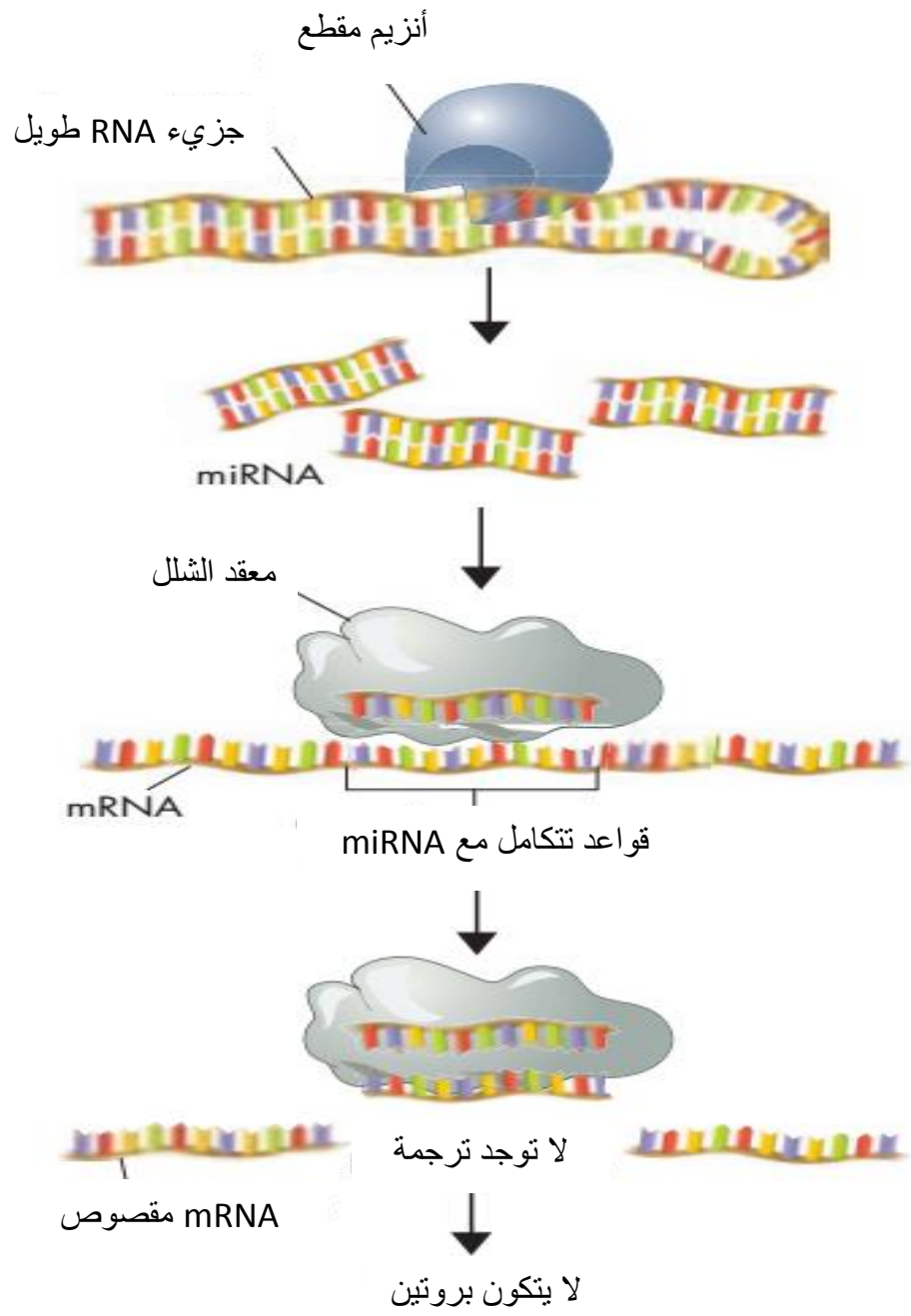


تدخل الحمض النووي الريبوزي RNA

منذ سنين تسأل العلماء لماذا تحتوي الخلايا كثير من قطع RNA الصغيرة التي لا تخص أي مجموعة من أحماض الحمض النووي الريبوزي (mRNA , tRNA , rRNA) . وضحت الاكتشافات الحديثة أن جزيئات RNA الصغيرة تلعب دورا هاما في تنظيم التعبير الجيني حيث تتداخل مع mRNA .

بعد النسخ ، تدخل جزيئات RNA تلتف في شكل شريط مزدوج يشبه شكل بنسة الشعر ويقوم أنزيم يسمى "المقطع" بقطع الحلقات إلى جزيئات RNA دقيقة تسمى (miRNA أو الحمض النووي الريبوزي المتدخل الدقيق) كل قطعة حوالي 20 زوج من القواعد . ثم يتم فصل الشريطين المزدوجين ثم تتصل قطعة من miRNA ببروتينات عنقودية لتكون ما يعرف بمعقد الشلل يرتبط هذا المعقد بأي جزيء mRNA يحتوي تسلسل متكامل مع miRNA ويدمره ويمنع ترجمته .

معقد الشلل هذا يغلق التعبير الجيني الذي يحمله mRNA ويدمره . غلق التعبير الجيني بواسطة معقد الشلل هذا يعرف بتدخل الحمض النووي الريبوزي . الشكل التالي يوضح العملية



● التنظيم الجيني والتمايز والتطور :

كل خلية متخصصة تنتج من نفس خلية البويضة المخصبة . وإثناء التطور الجنيني مجموعات مختلفة من الجينات تنظم بعوامل النسخ (التناسخ) والقوامع . التنظيم الجيني يساعد الخلايا في الخضوع للتمايز وهو أن تصبح الخلايا متخصصة في التركيب والوظيفة . ودراسة تلك الجينات من المناطق المثيرة في علم الأحياء في الوقت الحاضر .

■ الهوم بوكس وجينات هوكس :

أظهرت الدراسات الجزيئية لتلك الجينات أنها تتشارك في تشابه 180 قاعدة من تسلسل DNA وهي تشفر لعوامل نسخ (تناسخ) تنشط جينات أخرى هامة في التطور والتمايز وهي تعبر في مناطق معينة من الجسم وتحدد تواجد أعضاء أو أجزاء معينة مثل الأجنحة والأرجل في ذبابة الفاكهة مثلا .

في ذبابة الفاكهة يوجد مجموعة من الجينات تسمى جينات هوكس تقع متجاورة لبعضها وهي تحدد هوية أجزاء من جسم الذبابة . وتترتب بترتيب تعبيرها من الداخل إلى الخارج . الطفرة في أحد هذه الجينات يمكن أن يغير بالكامل الأعضاء التي تتطور إلى أجزاء خاصة من جسم الذبابة .



اتمنى الاستفادة للجميع

قطعا لا تموت الفكرة

في امان الله

سعد موسى