الطفرة mutation

تعرف الطفرة بأنها تغير مفاجئ وثابت في الصفات الوراثية للكائن الحي، والذي يحتفظ به خلال عملية إعادة تركيبه أو تضاعفه، على ألا يكون هذا التغير في التركيب الوراثي ناتجا عن اتحادات وراثية أو انتقال الحامض النووي منقوص الأكسيجين (DNA) من خلية إلى أخرى. وتعرف اصغر وحدة وراثية قابلة للتطفير بـ muton.

تحدث الطفرة نتيجة تغير في ترتيب القواعد النيتروجينية بالفقد أو الاضافة أو الإستبدال، مما يؤدي إلى تغير في تركيب المورثة وبالتالي تغيير في تكوين البروتين الذي تشفره، فينتج عنه تغيرفي الصفات. قد تكون الطفرات (Spontaneous mutation) وهي التي تحدث طبيعيا بدون سبب معلوم أما الطفرات المستحدثة (Induced mutation) التي تحدث نتيجة التعرض لعوامل مطفرة مثل الأشعة أو الحرارة أوبعض المواد الكيميائية التي تتفاعل مع المادة الوراثية.

أنواع الطفرات الوراثية:

. الطفرة النقطية (Point mutation):

الطفرة النقطية هي التي تنتج عن تغير قاعدة أو زوج واحد من النيوكليوتيدات وقد تتكرر عدة مرات ضمن نفس المورثة في خيط DNA (2). وتتمثل الطفرة النقطية في الاستبدال أو الحذف أو الإضافة.

1. طفرات استبدال قاعدة (Base substitution) :

تحدث هذه الطفرات عندما تستبدل قاعدة نيتروجينية في سلسلة DNA بأخرى بحيث يحدث تزاوج خاطئ بين النيوكليوتيدات ويكون هذا الاستبدال متكافئا(Transition) أو غير متكافئ (Transversion).

الاستبدال المتكافئ Transition الانتقال:

إذ يتم استبدال قاعدة نيتروجينية بيورينية أو بيريميدية بقاعدة أخرى مكافئة لها كميائيا حيث تبقى نسبة أنماط القواعد (بيورينية وبيريميدية) ثابتة داخل خيط DNA

A.T G.C G.C A.T T.A C.G

الاستبدال غيرالمتكافئ التحول Transversion :

وفيه تستبدل قاعدة بيورين بقاعدة بيريميدين أو العكس، مما يؤدي إلى إختلال في نسبة أنماط القواعد داخل .

- Pogeria من الامثلة عن الطفرة النقطية و تنتج عن استبدال لقاعدة DNAواحدة, مما أدى إلى استبدال GبـA وظهور المرض , الجين المسؤول هو جين LMNA الموجود على كروموسوم 1 .
- Sickle cell anemia : استبدال الثايمين بالادنين فيستبدل الحامض الاميني بالفالين بالغلوتامين ويقع الجين المسؤول عنه على كروموسوم 11 .

frameshift mutation- الطفرة بالحذف أو الإضافة

- تتم هذه الطفرة بحذف نيوكليوتيد من DNA – أو إضافته - .. مما يؤدي إلى تغيير الأحماض الامينية من النيوكليوتيد المحذوف أو المضاف و حتى نهاية الشريط المنسوخ
- وضرر هذا النوع من الطفرات يكمن في أنها تحدث تغييرا مستمرا في شفرة الـRNA المنسوخ ... كما نعلم أن شفرة الـ RNA يتم تقسيمها على شكل ثلاثيات كل ثلاثية معنية بحمض أميني محدد فعند إضافة أو حذف نيوكليوتيد ستنجرف جميعها كي تعطي بروتين مختلف كليا .

Frameshift mutation

طفرة بالحذف

ACG AGG ACU GCA UAC CA... — Normal Translation

Thr Arg Thr Ala Tyr

A CGA GGA CUG CAU ACC A... — +1 Frameshifted Translation

Arg Gly Leu His Thr

AC GAG GAC UGC AUA CCA... — -1 Frameshifted Translation

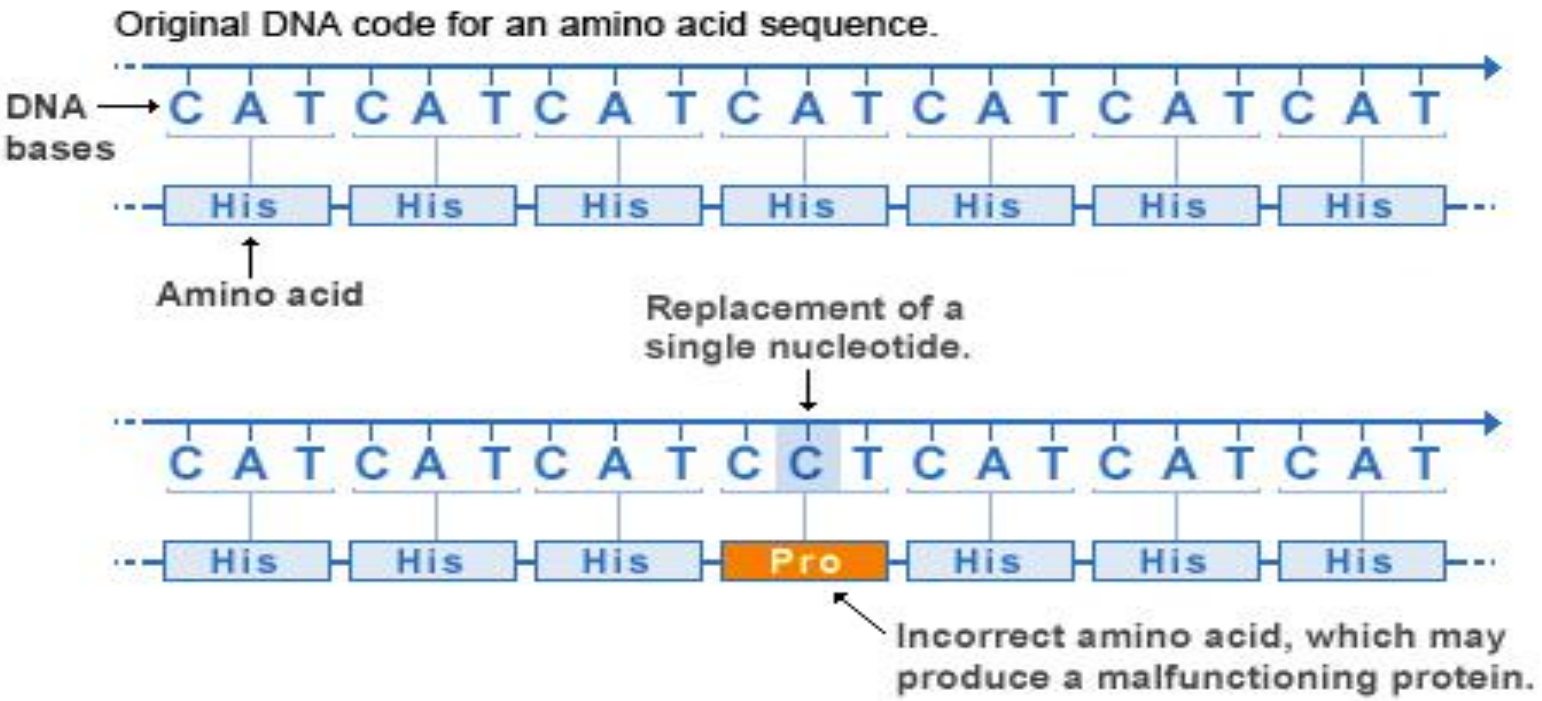
Glu Asp Cys Ile Pro

الطفرات على اساس تأثيرها على البروتين الناتج:

- **الطفرة التبديلية المؤثرة Missense mutation**
- التبديل يغير في الثلاثية المسؤولة عن حامض اميني معين فيستبدل بحامض اخر هذه الطفرة أحدثت تبديل حمض إلى حمض أخر مختلف عنه كيميائيا مما يؤدي إلى تغيير البروتين الواجب تصنيعه

- DNA: 5' - AAC AGC CTG CTT ACG GCT CTC - 3'
  3' - TTG TCG GAC GAA TGC CGA GAG - 5'
  mRNA: 5' - AAC AGC CUG CUU ACG GCU CUC - 3' Protein: Asn Ser Leu Leu Thr Ala Leu

Missense mutation



U.S. National Library of Medicine

الطفرة التبديلية المحايدة Neutral Mutation

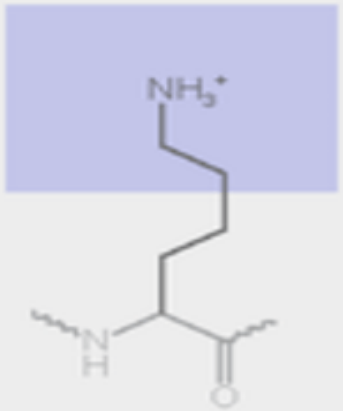
- في هذه الحالة نرى انه طرأ تبديل في سلسلة الـ DNA نتج عنه تبديل حمض الغلايسين بحمض الالانين ... هذا التبديل لن ينتج عنه تأثيرات كبيرة كما حدث في الحالة السابقة .. لأن حمض الالانين لا يختلف كيميائيا بقدر يؤدي إلى إحداث فرق كبير في البروتين الناتج .. فكلا الحمضين غير قطبيين و هذا ما يجعل هذه الطفرة غير مؤثرة
- عندما درس العلماء هذا النوع من الطفرات ذهلوا بسبب لأن إمكانية حدوثها كانت أعلى مما توقعوا و هي من أكثر الطفرات انتشارا .

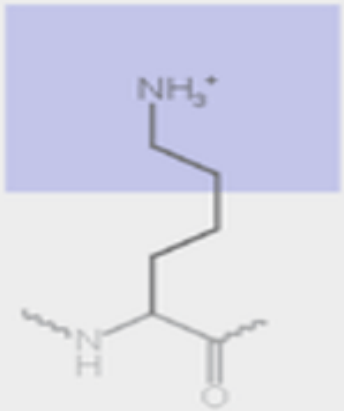
TAC	GTG	ATA	CGA	AAG	TAG	ACT
AUG	CAC	UAU	GCU	UUC	AUC	UGA
Met	his	Tyr	Ala	Phe	Ile	-

الطفرة التبديلية الصامتة Silent mutations

يتم تغيير نيوكليوتيد يعطي شفرة ثلاثية أخرى تعطي نفس الحمض الاميني

DNA level	TTC	TTT
mRNA level	AAG	AAA
protein level	Lys	Lys



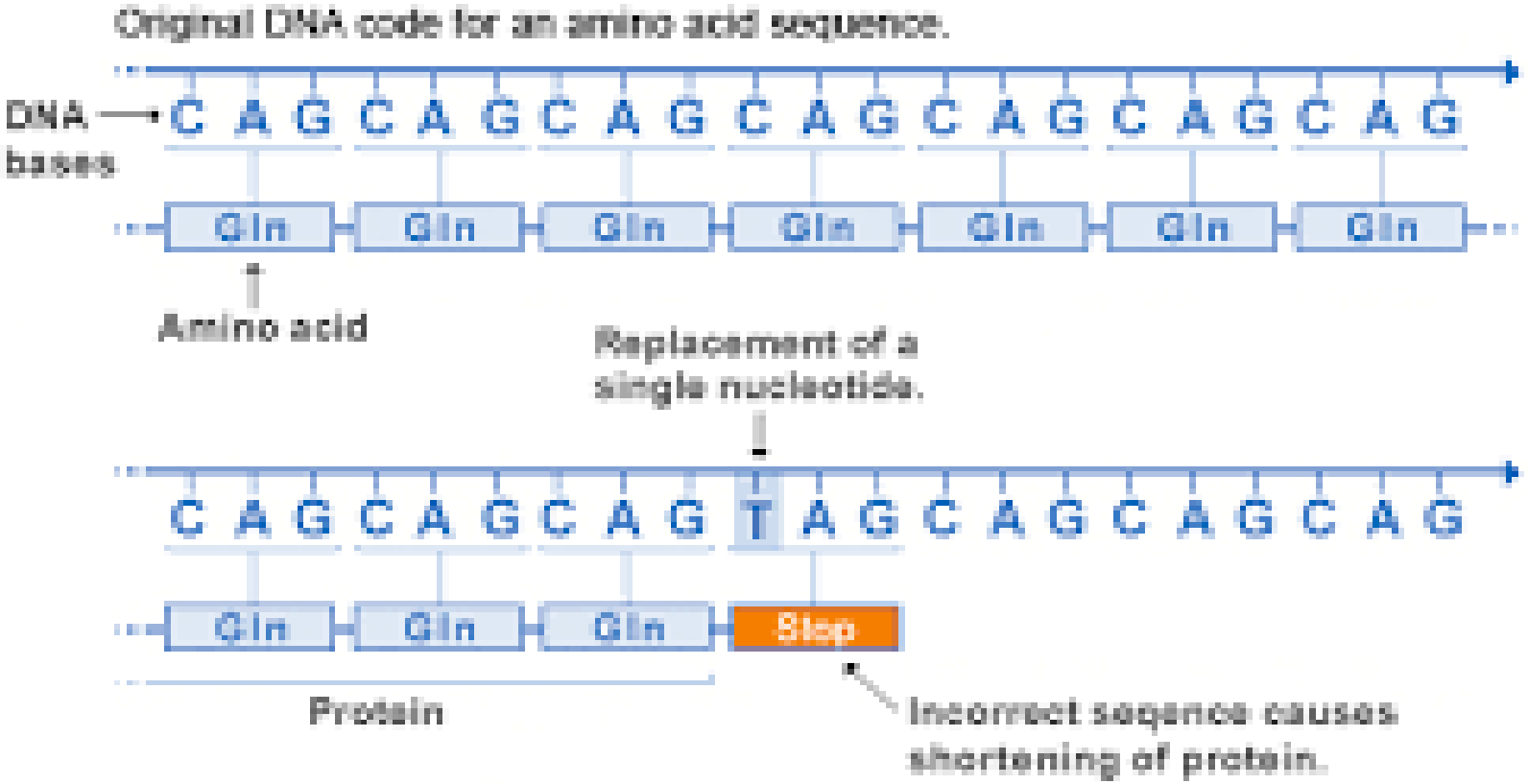


الطفرة التبديلية المثبطة Nonsense mutations

ينتج لدينا بروتين مثبَط لا وظيفة له

ناجم عن تغييرات في سلسلة DNA مؤدية الى نسخ ال mRNA منها محولة ايها الى شفرة توقف

Nonsense mutation



U.S. National Library of Medicine

الطفرات المفيدة:

- ثمار العنب دون بذور
- سلالة أنكون للأغنام: وهي أغنام ذات أرجلٍ قصيرة يصعب عليها تسلق الجدران في الحظيرة.
- إنتاج أنواع مفيدة من البكتريا لإنتاج عقاقير طبية
- Apolipoprotein A milanoوتختصر بـ Apo-AIM ، وهي طفرةٌ تصيب الإنسان، تزيل الكولسترول من الجسم بشكل أساسي، وتزيل كل الترسبات الموجودة في الشرايين، وتعمل كمضادٍ للأكسدة، وهو ما يفيد الإنسان كثيراً، وبالتالي فإن هذه الطفرة تزيدة العمر الأفتراضي للإنسان؛ لأنها تقلل نسبة إصابته بالتجلطات في الشرايين، وتقلل كثيراً نسبة الإصابة بالنوبات القلبية.
- طفرة زيادة كثافة العظامIncreased bone density ؛ وهي طفرةٌ تصيب الإنسان وتزيد كثافة العظام بشكلٍ ملحوظ، وبالتالي تقلل كثيراً نسبة الإصابة بمرض هشاشة العظام، وتعطي الإنسان قوةً وتحملاً للأعمال الشاقة.
- طفرة مقاومة الملاريا Malaria resistance هي طفرة تصيب بروتين الهيموغلوبين في الدم HbS ، وتغير شكل خلايا الدم الحمراء لتحولها إلى منجلية الشكل، وهذا يعمل على مقاومة جسم الإنسان لمرض الملاريا الذي يسببه البعوض.
- رؤية تيتراكروم tetrachrome vision هي طفرة تكسب مصابيها قدرة عالية على الرؤية؛ أي أنها تجعلهم قادرين على رؤية الكثير من الألوان التي لا يستطيع الإنسان العادي رؤيتها، وبإمكان المصاب الرؤية مثل الطيور والسلاحف، ومن المصابين بهذه الطفرة الرسامة المشهورة كونسيتا أنتيكو

الطفرات الضارة

- متلازمة مارفان: وهي متلازمة تسبب مشاكل في الجهازين الحركي والدوري، وتصيب بشكلٍ رئيسيٍ الأنسجة الضامة.
- طفرة عدم تكون القزحية في العين المعروفة بالأنيريديا: وهي طفرة ضارة تمنع الشخص من التحرك تحت أشعة الشمس، لأنها تحدث ضرراً كبيراً في الشبكية، وذلك لعدم وجود قزحية تقلل نسبة الأشعة الداخلة إلى العين.
- بوروفيريا: وهي ألمٌ يصيب البطن بشكلٍ حادٍ، وأحيانا يسبب مشاكل في الجهاز العصبي.

تقسيم الطفرات على اساس تأثيرها على المظهر :

- الطفرات المميتة
تسبب موت الكائن الحي الذي يحتويها في أي مرحلة من مراحل النمو.
- الطفرات الشكلية
طفرات تؤدي إلى تغير اللون او الشكل او الحجم.
- الطفرات الفسيولوجية
تؤدي إلى تغيرات في الوظيفة كالتغيرات في معدل نمو الفرد او في مقدرته على مقاومة ظروف بيئته كالحرارة والمنبهات الكيمياوية وغيرها.
- الطفرات الكيميائية
تؤثر على قابلية الكائن الحي لانتاج مادة ايضية مثل نيوكليوتيدة او سكر او حامض اميني.
- الطفرات الشرطية
التي يظهر تأثيرها على الكائن في حالة وضع الكائن تحت ظروف نمو معينة وليس غيرها كالطفرات الشرطية الحساسة للحرارة التي تؤثر على نمو الكائن في درجة حرارة معينة وليس غيرها.

السموم الجينية Genotoxin

- هي مواد سامة تسبب ضررا بالمادة الوراثية وهذا المصطلح يشمل اي مادة يكون لها تأثير على الDNA .
- A - العوامل المطفرة Mutagen : هي المواد التي ترفع من معدل التغيرات الوراثية مؤدية الى تكوين الطفرات ويسمى الكائن الذي تحصل فيه الطفرة بالـmutant ويقابله الطراز البري wild type وبهذه الحالة تكون المواد المطفرة هي genotoxin .

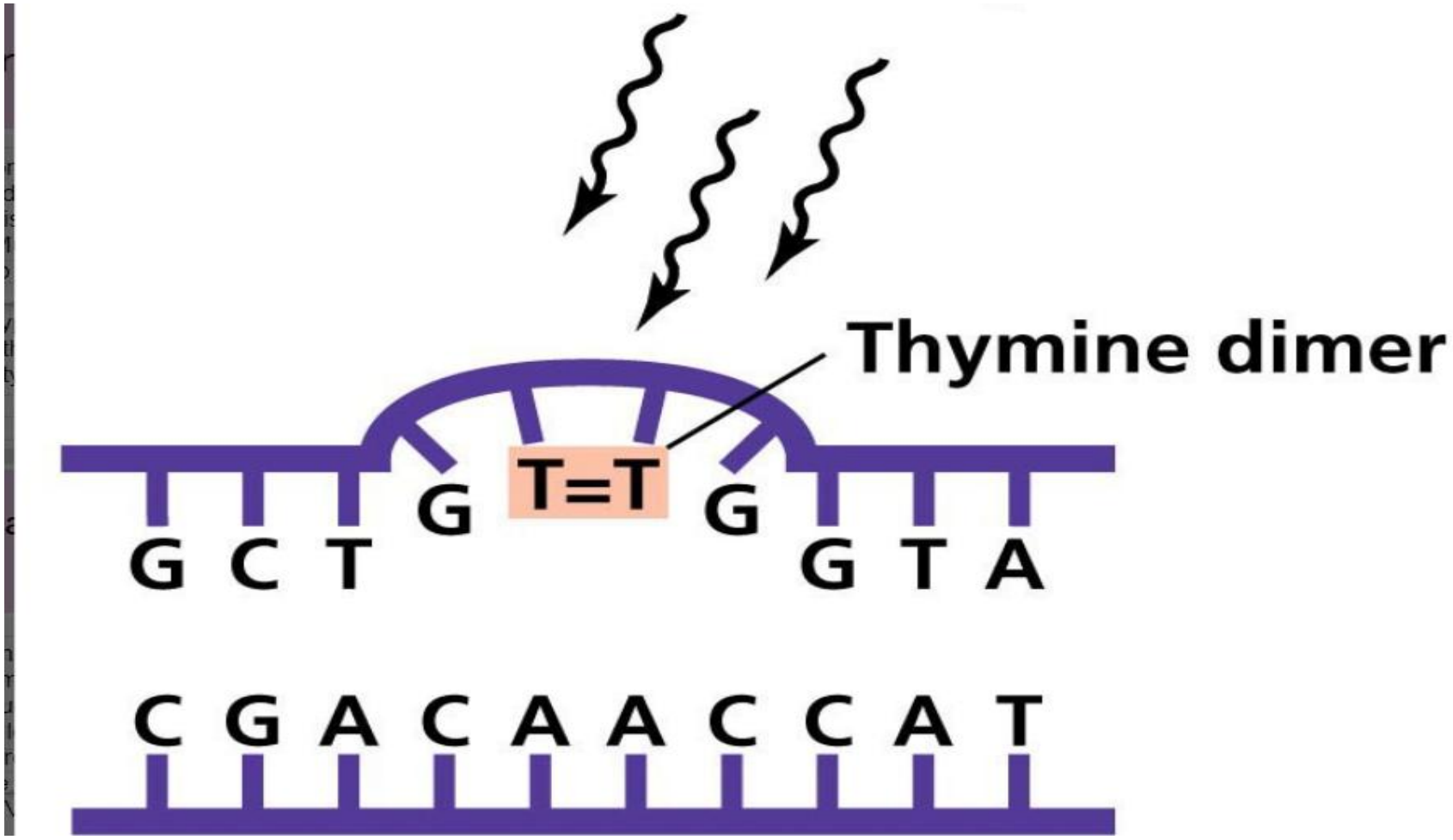
1- العوامل الفيزيائية

أ- الاشعاعات المؤينةIonizing Radiations

تؤثر الاشعاعات المؤينة على بعض جزيئات الـ DNAوتؤدي إلى تغير في بناءها الكيمياوي. مثل الفا وبيتا وكاما.

- تعمل الاشعة فوق البنفسجية، الحرارة على انتاج دايمرات Dimers) ارتباط بين جزيئات الثايمين لنفس الشريط (المتجاورة)) وبالتالي لانستطيع قواعد الثايمين تكوين اواصر هيدروجينية مع الادنين وبالتالي يختل ترتيب او تنظيم الخيط الحلزوني. وتكون على ثلاثة انواع : UVA , UVC مسؤولة عن الشيخوخة في البشرة من خلال تحطيم الكولاجين وتعتبر UVA من اخطر الانواع لانها تسبب الطفرات في الجلد بدون اعطاء مؤشرات كاحمرار الجلد وحروق البشرة .
- اما UVB فتسبب كاحمرار الجلد وحروق البشرة وتسبب الطفرات ايضا .

UV light



Chemical Agents المواد الكيميائية

- هناك العديد من المواد الكيمياوية لها القدرة على احداث طفرات وراثية او تغيرات كروموسومية
1- Alkylating agents كغاز الخردل و ethylnitrosourea
2- Deamination agents حامض النتروز HNO2
- 3- Hydroxylating agents هيدروكسيل الامين NH2OH agents .
-

4- Base analoges مواد كيمياوية لها صيغة تركيبية تشبه بعض القواعد النتروجينية تدعى مشابهات القواعد أن هذه المواد تختلف عن القواعد النتروجينية الاعتيادية كونها تستطيع أن تزيد من احتمال حصول اخطاء تزاوجية في حالة توفرها في الخلية اثناء مرحلة التضاعف (تكرار الـ DNA)قد تؤدي إلى حصول تغيرات كروموسومية ومن اهم المشابهات القواعد-:
-5بروموبوراسيل 5 (5DU)bromodeoxyuracil-الذي يشبه الثايمين Thymine و2- امينوبيورين 2 - aminopurin .
4- Intercalating agents مثل Ethidium bromide , proflavin, acridine orange , . تستطيع ان تدخل بين القواعد النيتروجينية مسببة لها ضررا كبيرا في الوظيفة اذ تسبب طفرة من نوع insertion or deletion - frameshift mutation

- المعادن metals مثل arsenic و chromium و iron و nickel تؤثر على تضاعف الـDNA في حين nickel يؤثر على عمليتي , DNA hypermethalationو histone acetylation . اما cobalt و cadmium و arsenic تؤثر على اصلاح الـDNA repair و المتمثلة بـ DNA mismatch repair و base excision و nucleotide excision repair

- B - المواد المسرطنة Carcinogens
المواد المسرطنة carcinogens هي مواد تؤدي إلى تحويل الخلايا الاعتيادية إلى خلايا الاورام الخبيثة malignantبحيث تنقسم بصورة غير مسيطر عليها وتمتلك القابلية على الانتشار وتوليد سلالات خلوية في اجزاء غير مناسبة من الجسم metastasis وهي ممكن ان تكون سموم جينية في حال اذا كانت تؤثر على المادة الوراثية اما اذا لم تؤثر على الـDNA فلا تكون Genotoxin , وتسمى عملية تكوين السرطان بـcarcinogenesis .
- مراحل تطور السرطان : هي :
- Intiation
- Promotion
- Progression
- Metastasis
- B - Teratogen
- المادة التي تسبب تشوه الاجنة وتسبب اضرار للجهاز التناسلي والغدد الصم و هي ممكن ان تكون مادة كيميائية او فيزيائية او بايولوجية فاذا كان تأثيرها على المادة الوراثية فتكون Genotoxin .او لاتؤثر على المادة الوراثية فتكون بهذه الحالة غير سامة للجينات.
-
- C- Clastogen هي مواد تسبب تكسر للكروموسومات و بالتالي اضافة او فقدان او اعادة ترتيب قطع الكروموسومات .