# Genetics

**Subject :** Mutations part 1

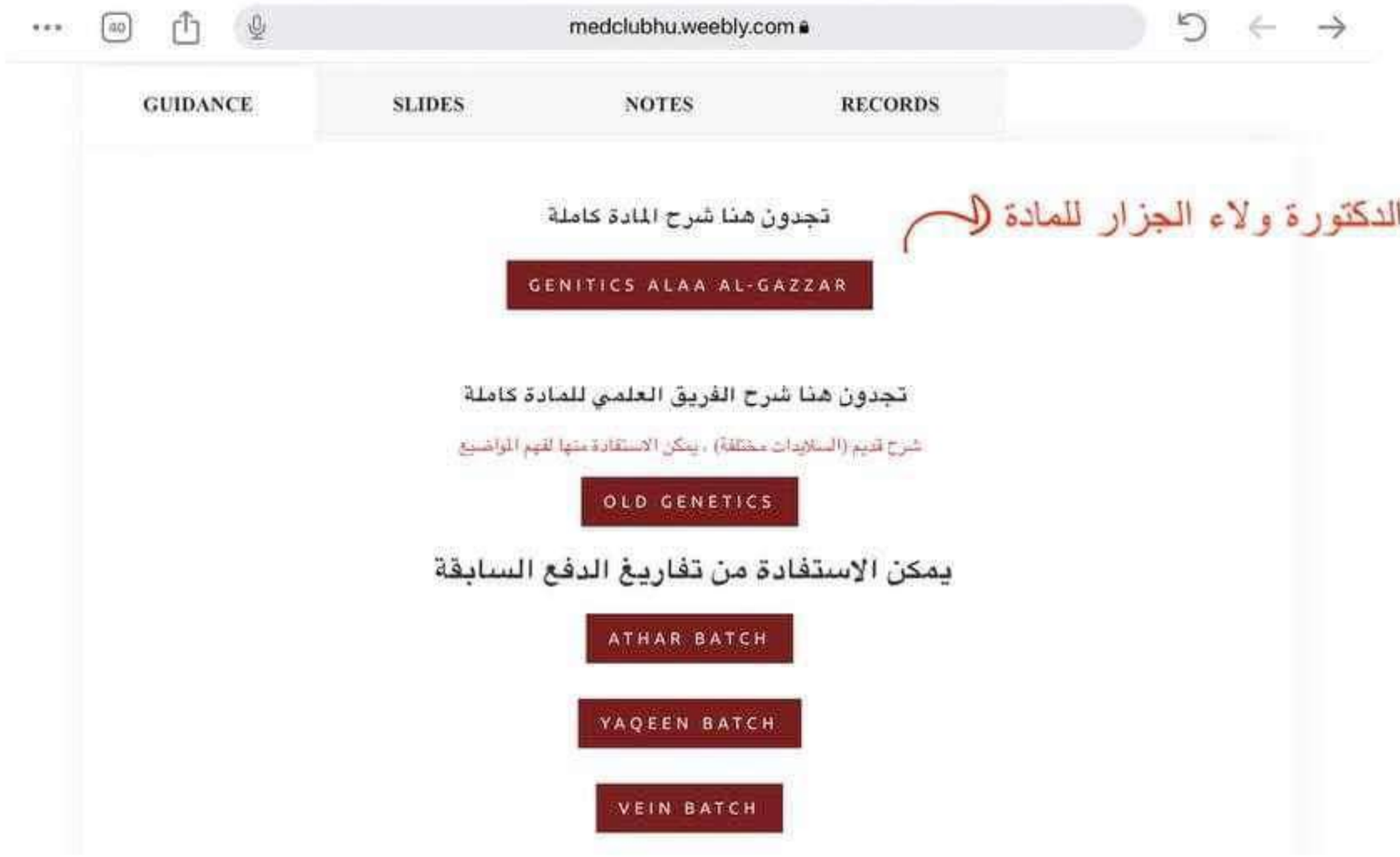
**Lec no :** 18

**Done By :** Noor Zamel

وَقُل رَّبِّ زِدْنِي عِلْمًا

للوصول الى guidance الجينيتكسو تفاريغ المادة كاملة :

تجدون في guidance مادة الجينتكس على موقع النادي :




شرح الدكتورة ولاء الجزار للمادة

كل اعمال الفريق العلمي تنشر على قناة التيليغرام

بهاي المحاضره بنحتاج يكون عنا شوية bases من المحاضرات الماضيه و حتى من المحاضرة الاولى بس ما تقلقو ذكرتكم فيهم بالسلايدات و ضفتلكم باخر ٤ سلايدات تذكير من التوجيهي 🧠 لانه الموضوع نفسه بالزبط بس في شوية اشياء زياده او بتختلف لهيك بنصحكم تسمعو المحاضره وبعدين تقرأو سلايدات مادة التوجيهي حيساعدوكم واكيد استئنوا او انطبوا اللي ما انذكر

خلصنا بالمحاضرة الماضيه عملية ال translation وانتجنا البروتين تبعنا

بهاي المحاضره رح نناقش ال mutations على مستوى ال DNA

وليس ال mRNA

# Mutations

Dr. Walaa Bayoumie El Gazzar
Nebras M

# Definitions

- Mutations: Permanent changes in a DNA sequence.
- Mutagen: Physical agent or a chemical reagent that causes mutation.
- Mutagenesis: Process of producing a mutation. It may be spontaneous or induced.

معنى mutations هوه طفرات وبتصير عند تغيير ال sequence تبع ال DNA ويعتبر permanent لانه بس يصير كل اشي رح يصير من replication /translation وغيره حيصير بناءً ع هاي الطفره

ال mutagenesis هيه العمليه اللي بتصير فيها الطفره و ممن تكون عفويه بمعنى ما في اشي حفزها او induced يعني نتيجه لمحفز سواء مؤثر خارجي فيزيائي او كيميائي و بسمي المؤثر ب

Mutagen

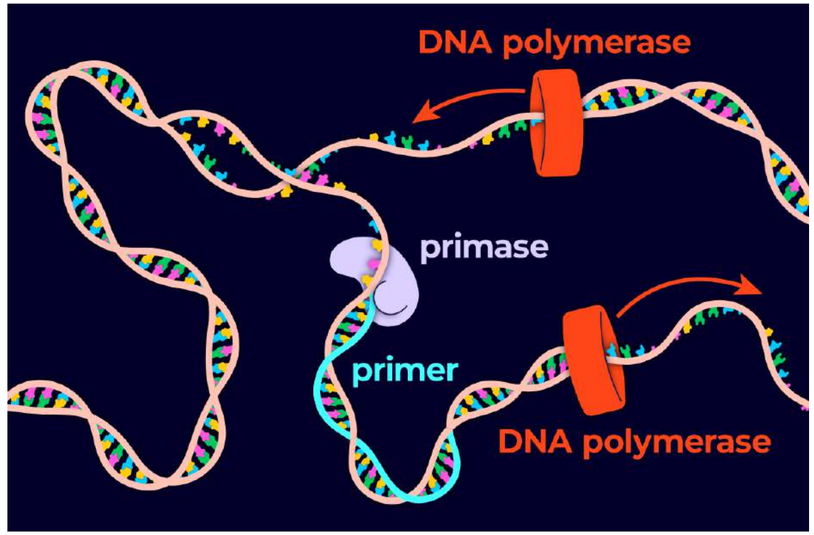
اسباب الطفرات

# Causes of mutations

## 1. DNA polymerase errors:

Despite of the high degree of fidelity of DNA polymerases, some mutations could occur **during DNA replication** because not all the replication errors or damage are detected and repaired by proofreading.

أخطاء بتصير خلال عملية الـ replecation




اولاً DNA polymerase errors وزي ما بنعرف انه ال DNA polymerase بالاضافه لو ظيفته بالبناء عنده ميزة ال proofreading يعني بصحح اي خطأ بال DNA بعد ما يبنيه مثل ما حكينا قبل...طيب لو صار بهاد الانزيم اي error شو حيصير ؟ رح ينتج عن هاد ال error اخطاء وما رح يكون في وقت للتصحيح ( يعني بنى ال DNA بس ما لحق يصحح )

# Causes of mutations

## 2. Spontaneous changes

DNA undergoes spontaneous changes that lead to mutations if they are not repaired.

تاني سبب لل طفرات ال spontaneous changes وهيه اللي حكينا عنها عفوية بمعنى انه مافي مؤثر خارجي ادّى لهاي الطفرة ولا تصير حيكون عنا طريقين: اما رح يتم تصحيحها عن طريق ال proofreading واما ما بتصحح وبتصير طفرة

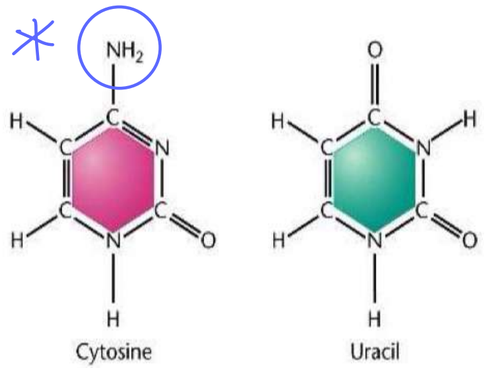
طيب كيف رح تصير هاي الطفرة بمعنى شو السبب العفوي اللي بده يخليها تصير ← سببين ( Depurination G/A / Deamination C → U )

# Spontaneous changes

## a) Deamination of cytosine to uracil.

If this is not repaired before replication, adenine pairs with the template strand containing uracil (adenine replaces guanine), this explains why DNA contains thymine but not uracil.

If DNA contains uracil in its structure, this type of mutation will not be detected and will not be corrected which will produce serious mutations.




اول طريقه هيه Deamination of cytosine to uracil شو يعني ؟

الU و ال C كتير بشبهو بعض والفرق بينهم بس وجود ال NH2

ومن هاد الحكي بنستنتج انه اذا شلنا ال NH2 من ال C تتحول ل U وعند هاي النقطه اما رح تتصحح عن طريق ال proofreading

واما ما بتتصحح طيب شو حينتج عن هاي الطفره اذا ما تصححت ؟

بكل بساطه نعتبر انه احنا كان عنا ال sequence هاد ( GGG GCA ) وصار اراله الل NH2 اللي عند ال C و تحولت ل U رح يصير ( GGG GUA ) وال U حترتبط مع A مع انه كان المفروض يكون بدالها C وترتبط ب G فبنوصل بالاخر لتغير بالكودون و طفره

بس بدنا نعرف انه الجسم بالعادة بالاحظ هاي الطفره وبعدلها يعني مش بسهولة بتصير وهاد برجعنا لفكرة انه كل اشي اله سبب

ف عدم وجود ال U بال DNA من البداية كان سببه انه هيه بتشبه ال C و ممكن تيجي بداله فلو كانت بشكل طبيعي بال DNA تبعنا الانزيم ما رح يفرق اي U اللي اجت بدل ال C و اي U اللي اصلاً فيه فاختصرنا الطريق ومنعناها بالمره انه تكون فيه بحيث اول ما نشوفها رح نعرف انها طفره ونبدلها

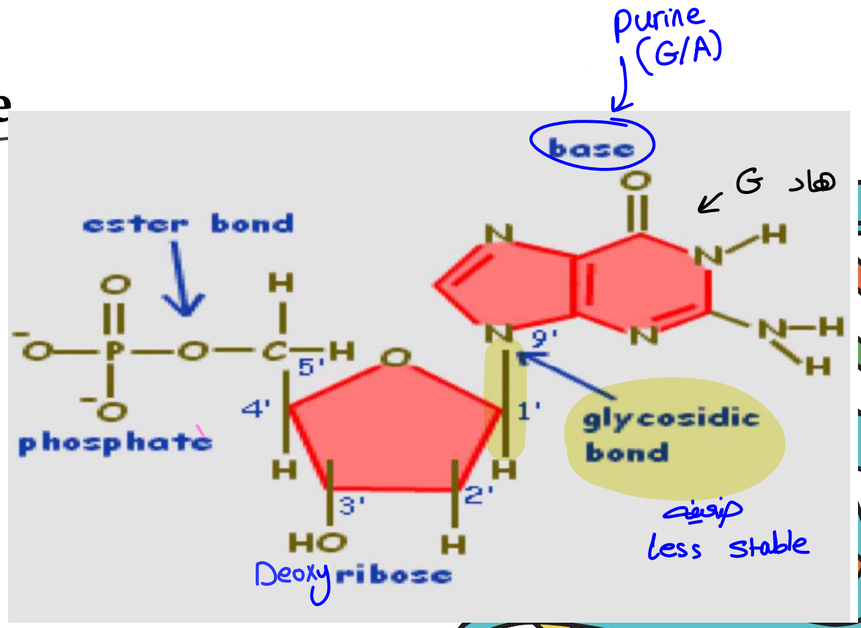
# Spontaneous changes

تاني طريقة ممكن يصير فيها طفرة " عفوية " ال Spontaneous
depurination وبكل بساطة المقصد فيها انه ال DNA يفقد ال purins اللي
همه (G,A) وبنخسر اما ال G او ال A مش التنين
طيب ليه بصير هيك
الرابطه اللي بتربط ال G او ال A مع ال suger phosphate backbone
مش كتير stable على عكس ال pyrmidins
ف ممكن تنكسر هاي الرابطه وينحط بدالهم bases تانيين

## b) Spontaneous depurination.

Purines are less stable under normal cellular condition than pyrimidines.

The glycosidic bonds that link **purines** to **the sugar phosphate backbone** of DNA are often broken, **if these purines are not replaced before replication**, any base may be added to complement the missing base during replication.



هلا رح نناقش ال external factors و سمينا المؤثر ب mutagen
اللي ممكن يسببولنا الطفره ورح نبلش بال chemicals

# Chemical mutagens

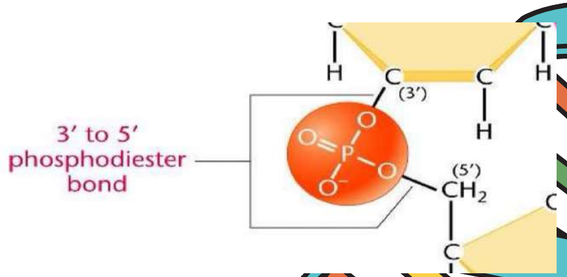
Many chemicals alter DNA bases or the structure of DNA

1. **Nitrous acid** ($HNO_2$ deaminating compound) can promote the change of *guanine to xanthine; *adenine to hypoxanthine and *cytosine to uracil.
2. Alkylating agents such as **dimethyl sulfate**
   - can cause methylation of guanine (7 ب Nitrogen) into 7 methyl guanine
   - can disrupt phosphodiester bond resulting in strand break
   - can interact covalently with both strands, creating intrastrand bridges.

اول واحد هوه ال Nitrous acid و بيعمل deamination بحيث لما يشيل ال amine group رح يحول ال

هاد Nitrous acid موجود بالاطعمة المعرف عنها بالمسرطنه متل اللحوم المدخنه او اسماك معينه بحيث انه بهاي الاطعمه في مواد ممكن نعتبرها حافظه زي ال sodium nitrate ولما يفوت ع المعده رح يتحول ل nitrous acid وهيك هاي المواد بتأذي الطفرات في ال DNA

ال phosphodiester bond هيه الرابطه اللي بتربط ال 2sugers في c3 من السكر الاول و c5 بالسكر التاني



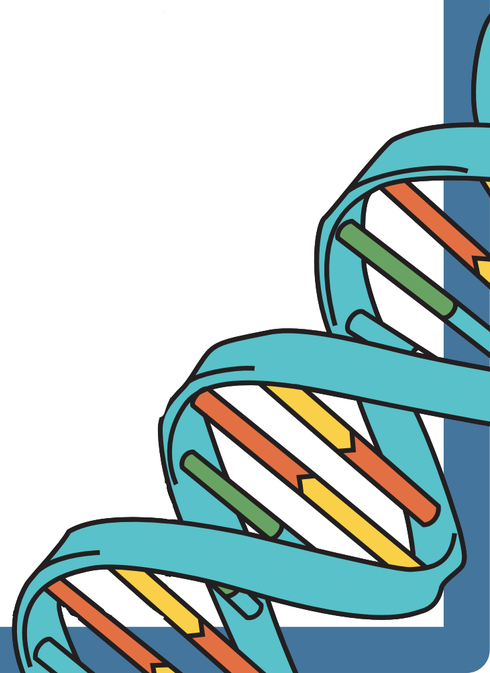

تاني مؤثر كيميائي هوه اضافة alkyl agent وابسط مثال عليه ال dimethyl sulfate بحيث انه لو ضفناه ممكن يأذي لهدول الأشياء وفي كمان alkyl agent تاني اللي هوه ال CH3

يعني بيعمل روابط بين ال bases اللي جنب بعض ع نفس ال DNA strand وليس اللي قبال بعض

# Chemical mutagens - Cancer

- Alkylation is the transfer of an **alkyl group** from one molecule to another.
- Alkylation of DNA is used in chemotherapy to damage the DNA of cancer cells.
- An alkylating antineoplastic agent is an alkylating agent used in cancer treatment that attaches an alkyl group ($C_nH_{2n+1}$) to DNA.
- The alkyl group is attached to the guanine base of DNA, at the number 7 nitrogen atom of the purine ring.

ال alkylation بنقدر نستعمله في ال cancer حتى اتخلص منه وفعلاً هوه يستعمل في ال chemotherapy و يسمى ب alkylating antineoplastic agent و شغله بكون انه بضيف alkyl group ع ال Guanine و هاي ضيفته (CnH2n+1) اللي هوه CH3



# Chemical mutagens - Cancer

- Since cancer cells, in general, proliferate faster and with less error-correcting than healthy cells, **cancer cells are more sensitive to DNA damage** - such as being alkylated.

- Alkylating agents are used to treat several cancers. However, they are also toxic to normal cells (cytotoxic) particularly cells that divide frequently, such as those in the gastrointestinal tract, bone marrow, testicles and ovaries, which can cause loss of fertility.

مهم نعرف انه ال cancer cells بتكاثر و كتير بسرعه موزي الخلايا الطبيعيه بتاكدو و بتصحح الاخطاء

وال caner بما انها بتكاثر بسرعه ما بتعطي وقت لتصحيح اي خطأ بصير وهاد الاشي منيح لإلنا لانه بيعني انه ال DNA تبع ال cancer cell الو فرصه اكبر يصيرله damage ف مثلاً لو عملنا لل DNA تبعه alkylation ممكن ما يتصلح و يتصحح وبالتالي نقضي عليه .....بس استنو شوي

ما في اي علاج ما الو side effect وال chemotherapy تحديداً الو كتير اعراض جانبيه بتاثر ع الخلايا الطبيعيه بالجسم

بالتالي ال alkylating agent رح يأثر ع الخلايا الطبيعيه و تحديداً الخلايا اللي بتكاثر بسرعه واسمهم fast proliferating healthy cells زي خلايا ال GIT او ال bone marrow او ال testicles and ovaries اللي ممكن يسبب loss of fertility

نوع تاني من ال induced damage اللي هوه الradiation

# Radiation damage

- Ultraviolet including sun light (UV) and X-ray irradiation are also effective means of producing mutations. ← ال radiation اله كتير مصادر مثل

- Radiation energy absorbed by DNA induces formation of ionized forms of bases.

- These ionized forms can not pair with the normal complementary base partner. Instead, they form atypical base pairing as the formation of dimers between adjacent pyrimidine bases e.g. thymidine dimer.

ليه ممكن يأذوا الطفرات ؟
لانه الطاقه اللي بتطلع من الاشعاع رح
يمتصها ال DNA ويصيرله ionization
بالتالي ال bases صارت ionized وهاد
باري لتغير الرابطه وحتى اماكن الروابط

مثالنا ع ال Radiation damage

# Classification of mutation types

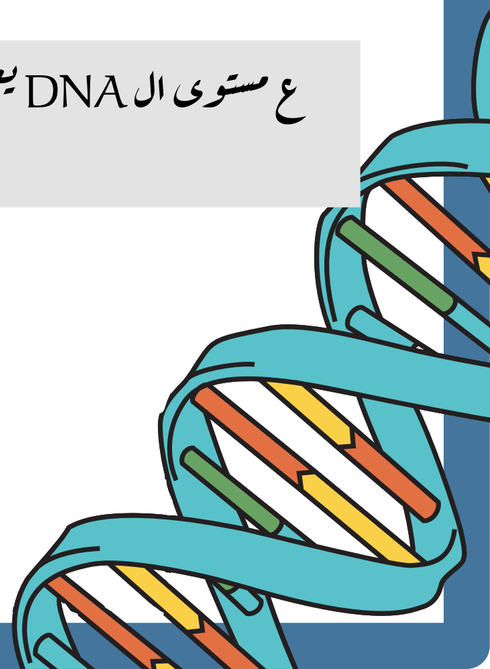
خلصنا من اسباب الطفرات وهلا رح نحكي عن انواع الطفرات

**Mutations in the structure of genes can be classified as:**

1. **Large scale mutations** in chromosomal structure
2. **Small scale mutations** affecting a small gene in one or a few nucleotides

بصير و ع مستوى الكروموسوم يعني بتغير شكل الكروموسوم سواء ال long و ال short arm وبرضه ال centromere ورح نتعمق فيها

ع مستوى ال DNA يعني عم يتغير و ال nucleotides وهاي رح نتعمق فيها

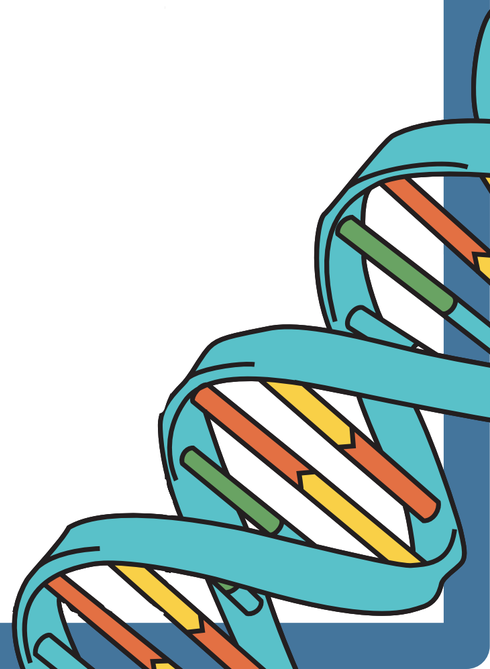


- بتقدرو من هون تبلشو تقرأوا مادة التوجيهي وتقارنوا مع المكتوب

# Types of Small-scale mutations

عنا طفرتين ع مستوى ال DNA

- Point mutations ⟶ أكثر نوع شائع
- Addition or deletion of nucleotides



# Point mutations

Point من أسمها

The most common type of mutations. Mutation occurs due to change in a **single** base.

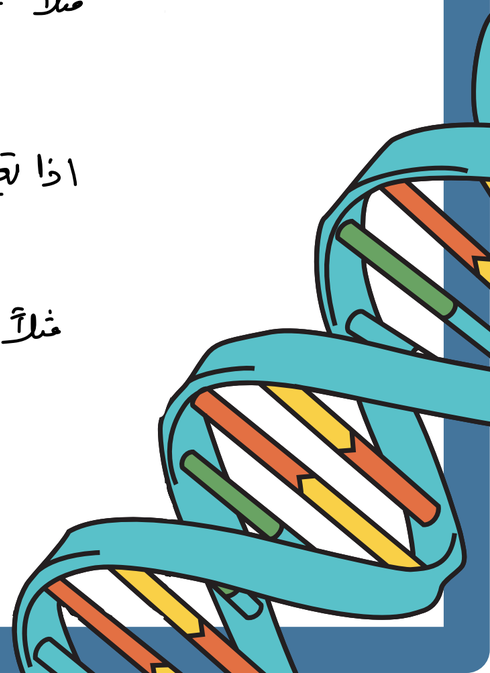
* اما بنحكي عن ال point mutation إنها Transition أو Transversion :-

❖**Transition** a purine is changed into another purine or a pyrimidine is changed into another pyrimidine.

→ Purine إلى Purine لما يتغير النيوكليوتيد
أو
Pyrmidine إلى Pyrmidine
مثلاً
T ← C / A ← G

❖**Transversion** a purine is replaced by a pyrimidine, or a pyrimidine is replaced by a purine.

→ Purine إلى Pyrmidine اذا تغير من
أو العكس
مثلاً
G ← C



# Effects of point mutations:

تأثير هاي الطفره
- Missense مختلفة التعبير
- Nonsense غير معبرة
- Silent صامتة

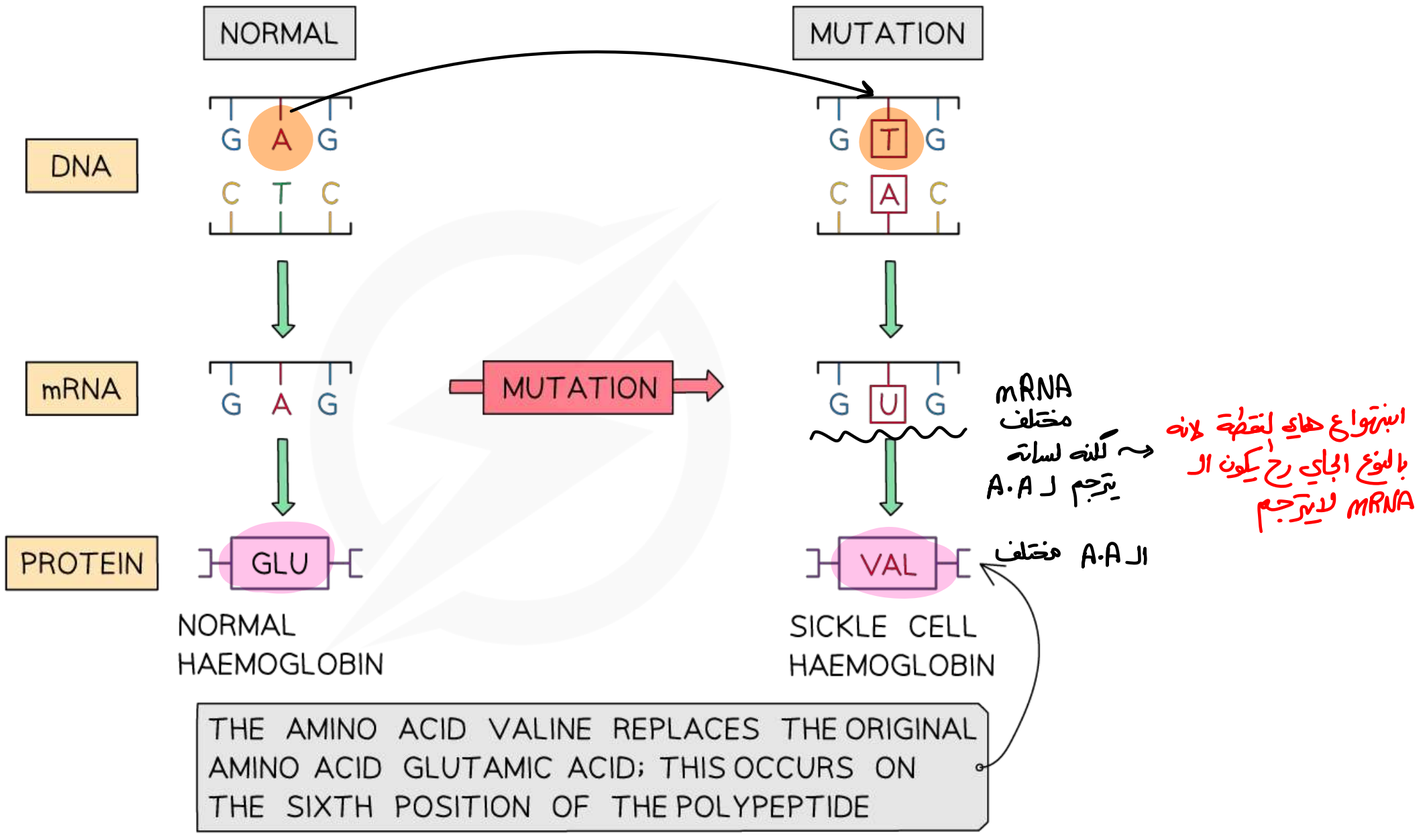
❖**Missense mutation** occurs if the resulting codon codes for a different amino acid and this leads to abnormal protein as in sickle cell anemia.

- Hemoglobin S (HbS )/sickle cell hemoglobin:
  Genetic disease caused by replacement of glutamic acid in the 6th position of beta chain by valine.

ال missense بتصير لما يكون عنا مثلاً 3 bases
ع يعطولنا كودون ونفترض إنهم CAU ونعتبر
إنه بيرمز لل leu وتغير ل AAU وهاد
نفترض انه برمز ال Glu هون صار عنا تغير
ب Base اللي هوه أول Base من
A ← C (وبسمي التغير – Transversion
لانه غيرنا من Pyrimidine إلى Purine)
وبهيك الـ protein chain اللي أنتجت عنا
بدل Glu صارت leu

وأكبر مثال ع هاي الطفرة

وين بصير ؟ جال Beta chain
كيف ؟ بالسلايد الجاي



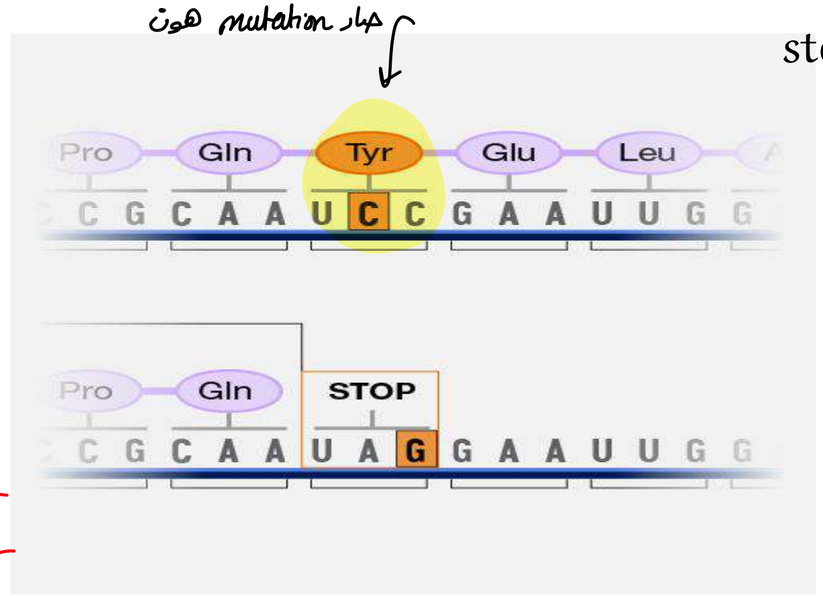

ابنتواع هاي لنقطة لانه بالنوع الجاي رح يكون الـ mRNA لـ بيترجم

Copyright © Save My Exams. All Rights Reserved

# Nonsense mutation ⟶

حكينا عنهم بمحاضرة ال genetic code وحكينا عن ال stop codon

هون بصير تغير بالكودون بحيث انه بصير بدل ما يرمز ل A.A معين برمز ل stop codon




الطفرة بتصير ع مستوى ال DNA لكن هون بالرسمة عنا mRNA حتى نقدر نلاحظ ال Stop Codon

- Will result in stop codon with premature termination of the translated polypeptide which is usually nonfunctional e.g. thalassemia's.

مثال عليه الثلاسيميا

* Because it was Cut Short

كان المفروض إنه يضل مكمل بس وقف

# Silent mutation ⇒ الناس اللي بتصير عندهم هيك بنجة لإنه فعلياً هيك ماح تأثر وكإنه ماصارت

This occurs if the **resulting codon** still **codes for the same amino acid** due to degeneracy of the code.

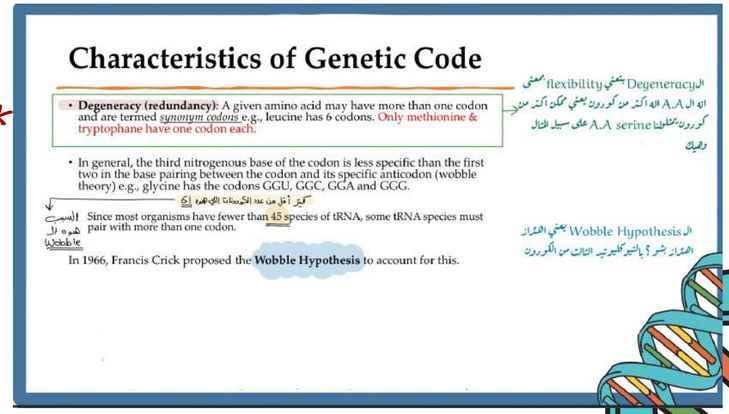
If the mutation affects nonessential DNA or if it has a negligible effect on the function of a gene, it is known as a **silent mutation**.

A gene mutation that causes **no detectable change** in the biological characteristics of the gene product.

* الدكتورة حكت لوسألتنا بالامتحان أي واحد من الطفرات مابيعمل اي مشاكل ع مستوى الجسم ع ج بجاوب الSilent Mutation

هايبنتج اي مشاكل من هاي الطفرة وبسمي ال effect بتعبر negligible effect

هاي الحالة من الطفرات تنطبق ع ال degeneracy اللي هية من ال Charateristics of genetic Code ال



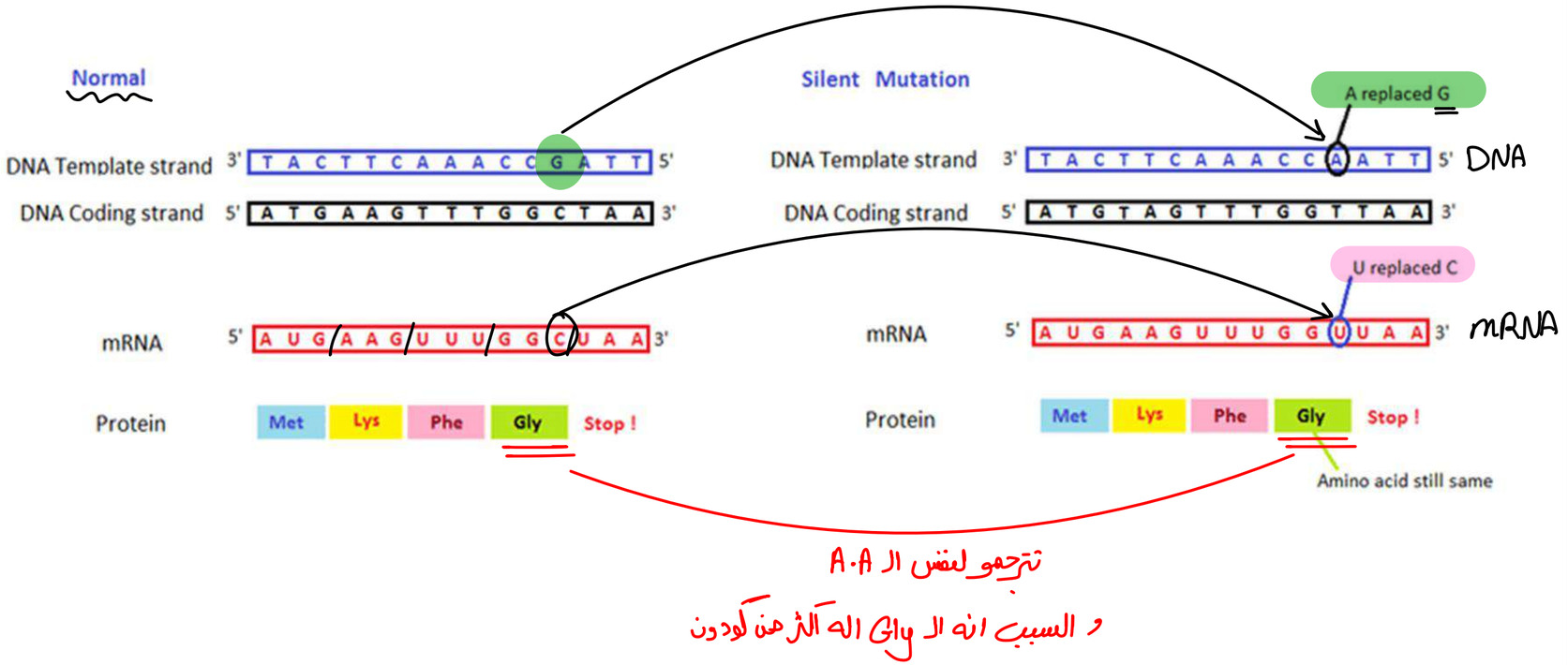
## Characteristics of Genetic Code

- **Degeneracy (redundancy):** A given amino acid may have more than one codon and are termed *synonym codons* e.g., leucine has 6 codons. Only methionine & tryptophane have one codon each.

- In general, the third nitrogenous base of the codon is less specific than the first two in the base pairing between the codon and its specific anticodon (wobble theory) e.g., glycine has the codons GGU, GGC, GGA and GGG.

Since most organisms have fewer than 45 species of tRNA, some tRNA species must pair with more than one codon.

In 1966, Francis Crick proposed the **Wobble Hypothesis** to account for this.




تترجمو لنفس الـ A.A

و السبب انه الـ Gly الـ اكثر من كودون

الحذف والإضافة

# Addition or deletion of nucleotides

إسم الـ mutation اللي بيصير الـ Addition or deletion

- **Addition** or **deletion** of **one** or **two nucleotides**: this results in a **frame shift mutation**, leading to a change in all codons after the addition or deletion.
  - This usually results in the production of a non-functional gene product.

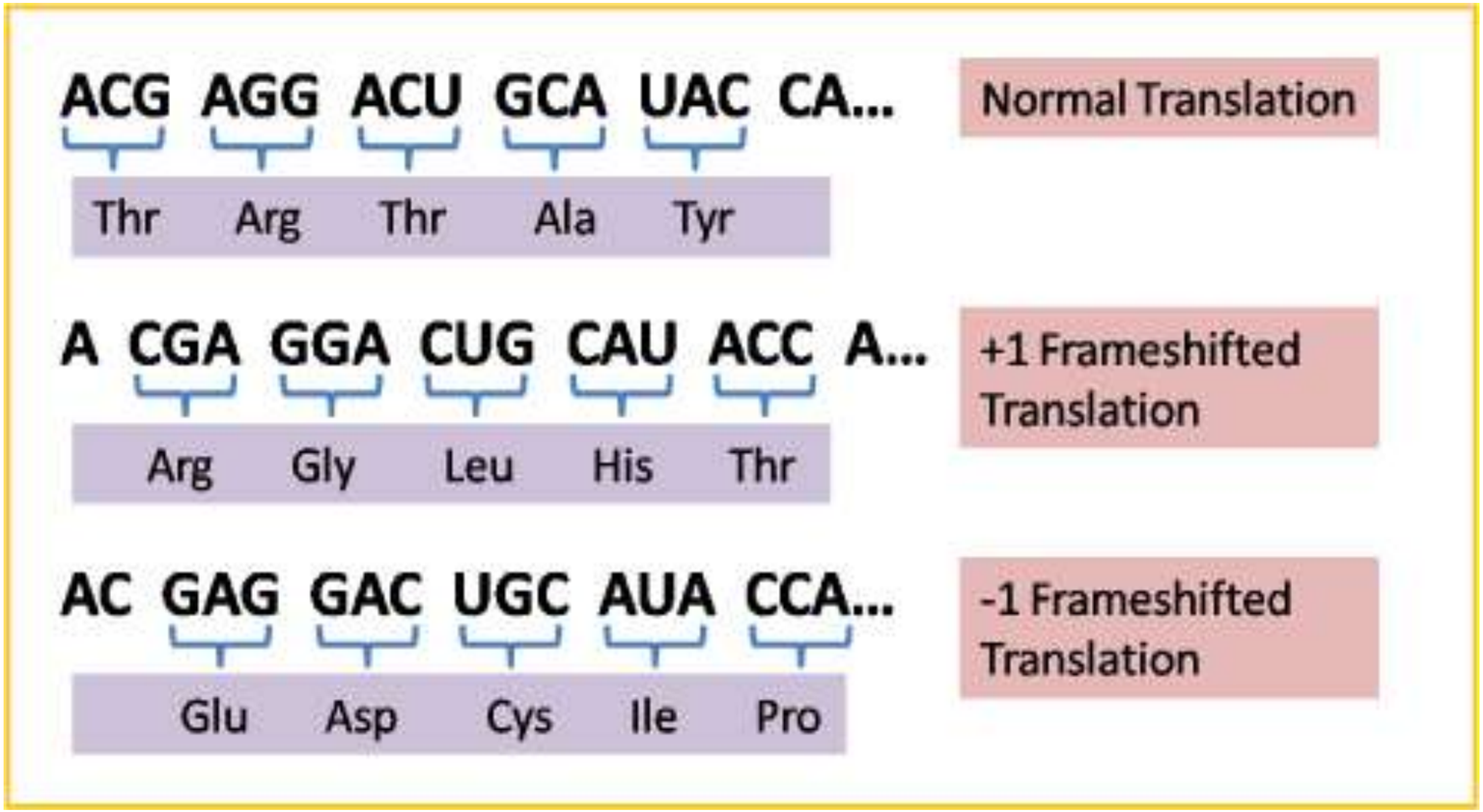
⟹ إضافة أو نقصان بنيوكليوتيد واحد أو اثنين بس هيك اللي بيجلونا Fram Shift mutation

- Addition or deletion of **3 nucleotides**: this leads to **addition** or **deletion** of **one amino acid** to the peptide chain.
  - **The reading frame is not changed**. Such mutation is less severe than the frame shift mutation.

مع إنه Less Severe بس رح يعمل طفرة

⟹ إذا ضفنا ٣ نيوكليوتيدات هاد يعني انه ضفنا كودون بس ما عملنا Shift بالتالي ما رح يأثر على تركيبة الأحماض الكودونات ونقصان نفس الاشي

(ومع نعرف انه المقصود بالإضافة ونقصان ٣ وإيجاد هيك مفرقين)



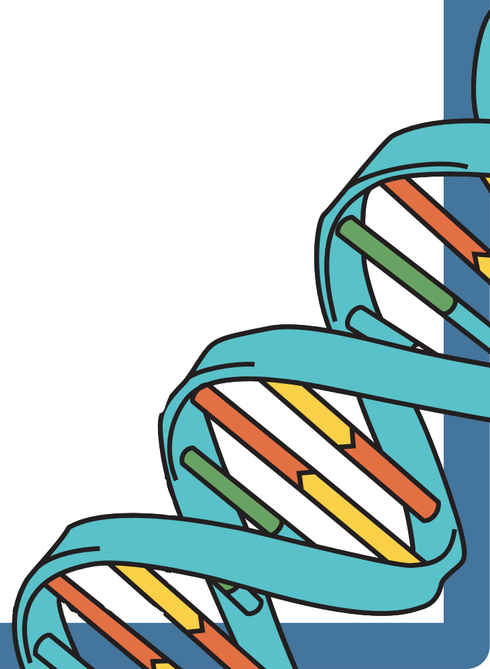

Addition

Deletion

# Types of Large-scale mutations

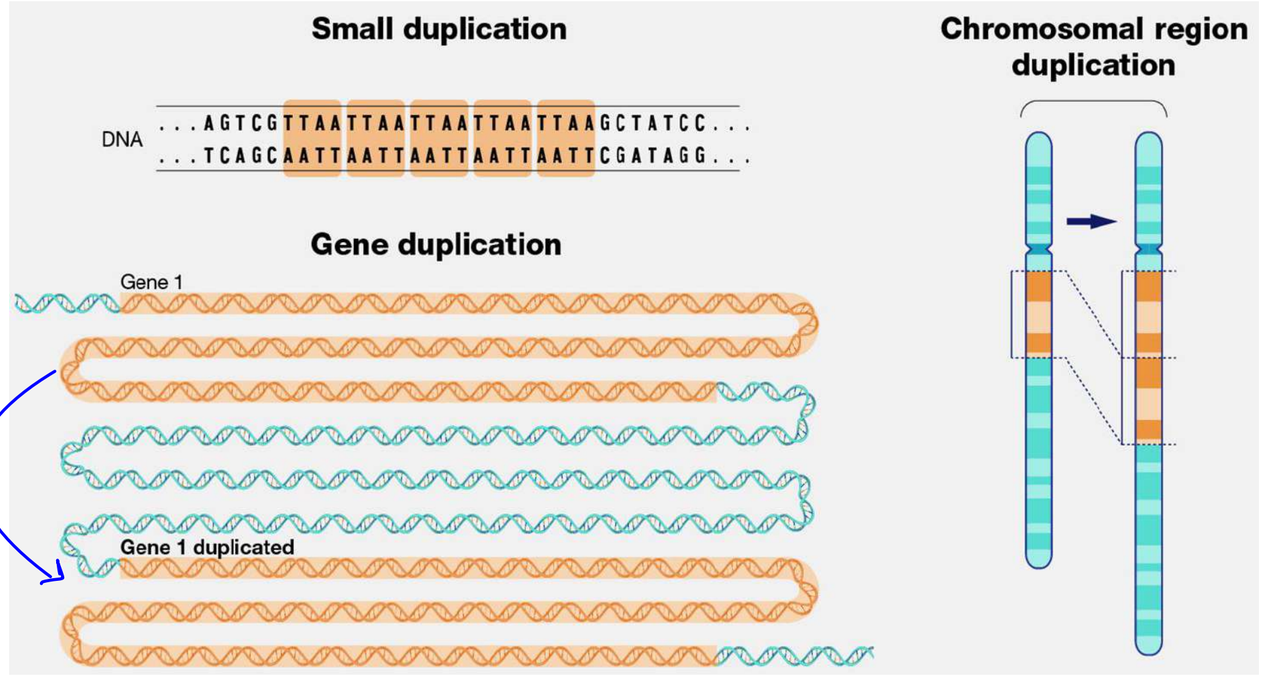
* مش المفروض ندرق فيهم بس بشكل عام

- Chromosomal **duplications**
- Chromosomal **deletions**
- Chromosomal **inversions**
- Chromosomal **translocations**



# Chromosomal duplication

A portion of the chromosome is duplicated, resulting in extra genetic material. ⟹ إضافة

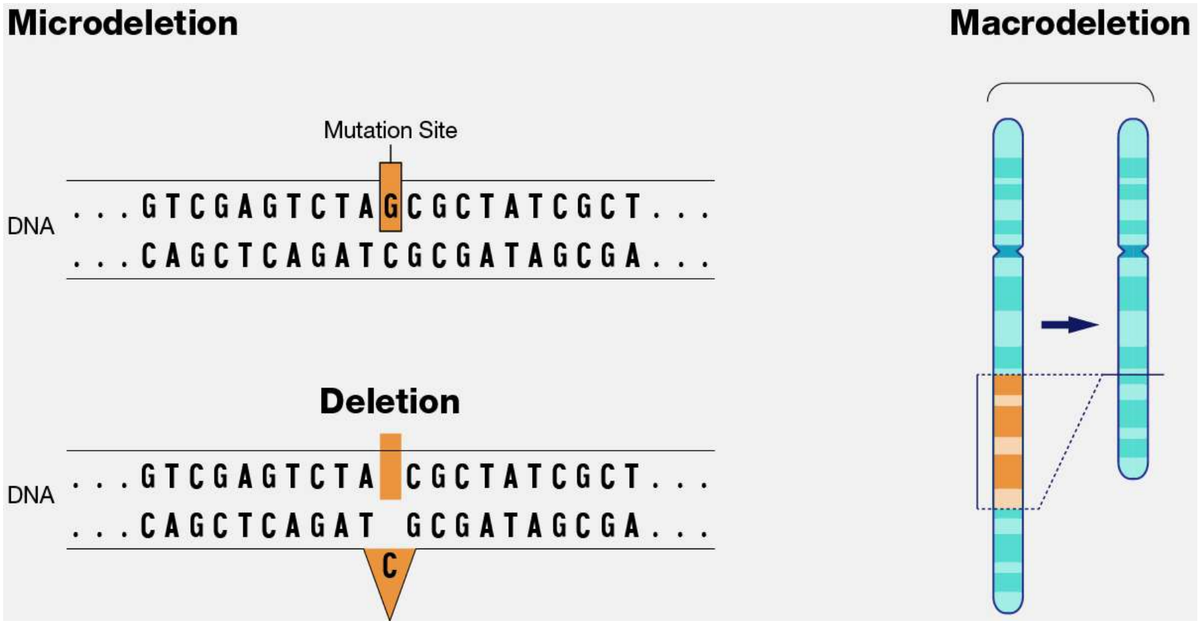



Genetic Material تعني ال
Duplication في حالة

# Chromosomal deletions

حذف

A portion of the ~~chromosome is missing or deleted~~




* هاي لازم تصير على مستوى كبير من ال DNA عشان تبين

# Chromosomal inversions

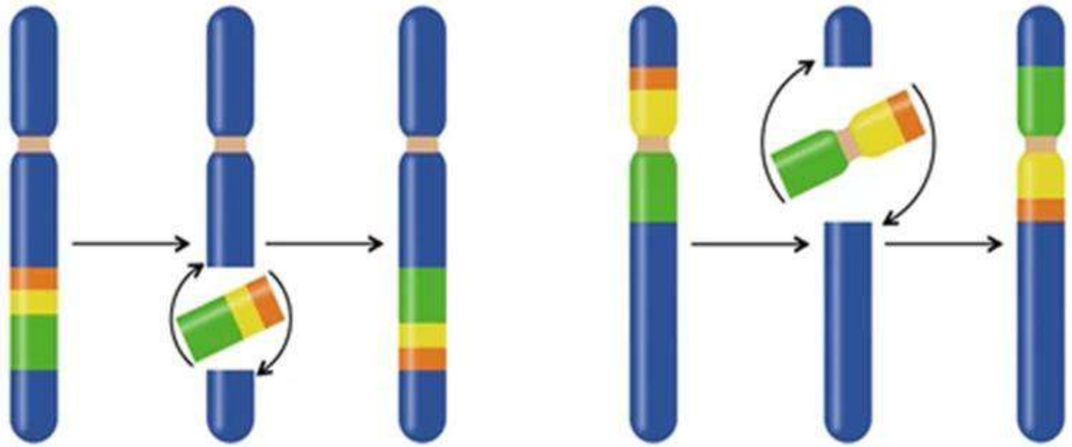
جزء من الكروموسوم ح ينفصل وينقلب ويرجع يرتبط

- A portion of the chromosome has broken off, turned upside down, and reattached, therefore the genetic material is inverted.

أنواعه

PARACENTRIC INVERSION ← ع مستوى ال Long arm

PERICENTRIC INVERSION → ع مستوى ال Centromere

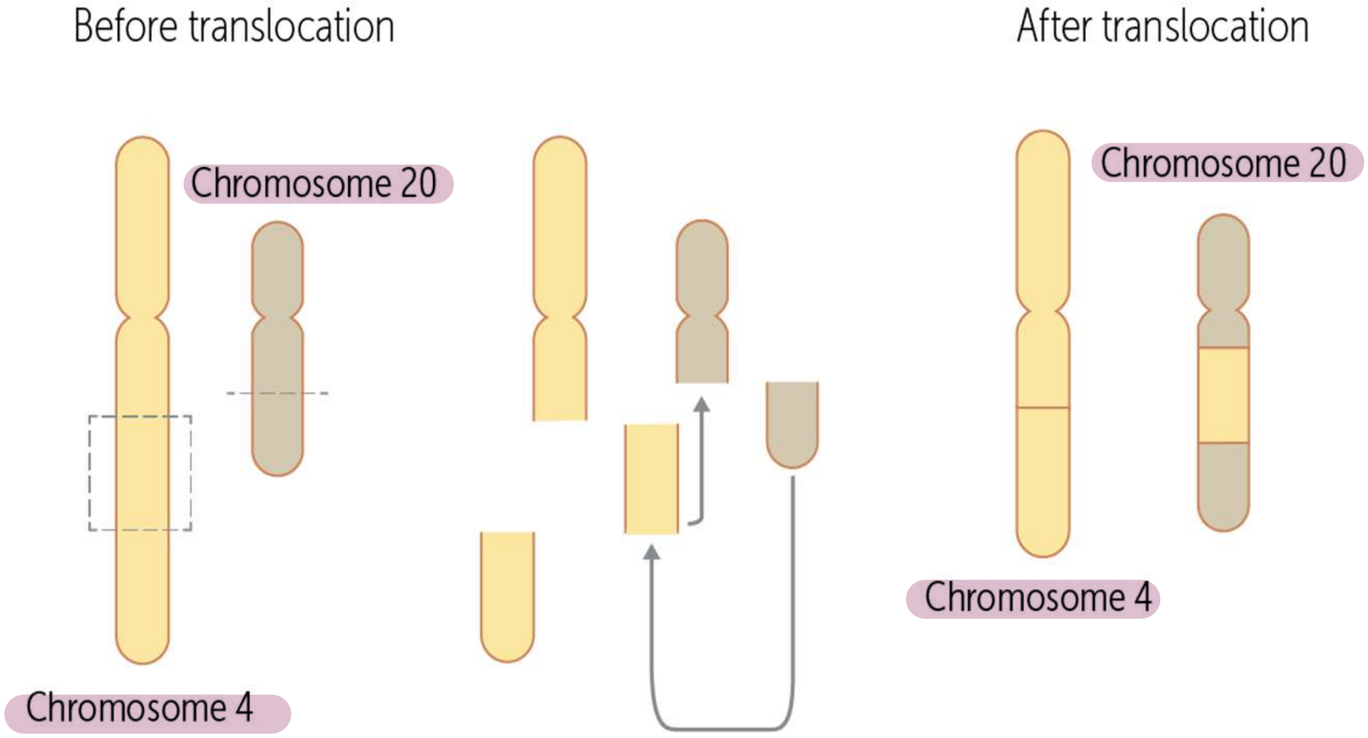


Chromosomal mutations الكلمة حكت انه ال حاج تتسأل لنا عنهم

# Chromosomal translocations

لبقدر نحكي إنو زي مبدأ الـ inversions بس الفرق انه بال inversions قطعة من نفس الكروموسوم انفصلت قلبت وربطت آما هون قطعة من كروموسوم ربطت مع كروموسوم تاني

- A portion of one chromosome is transferred to another chromosome.



النادي الطبي

تذكير من مادة التوجيهي :-

## * أنواع الطفرات :-

**٢- حسب العامل المسبب لها :**

أ) تلقائية : تحدث نتيجة لاخطاء اثناء تضاعف DNA ← Spontaneous (اللي بصيرلها عفوية)

ب) طفرات مستحثة : تحدث نتيجة تعرض خلايا الكائن الحي لعوامل منها : ← inducable

* عوامل فيزيائية مثل الاشعة السينية ( X-rays) واشعة جاما واشعة الشمس التي تحوي الاشعة فوق البنفسجية والتي قد تُحدث طفرات في حال التعرض لها مددا طويلة جدا مسببة سرطان الجلد .( كيف يحدث سرطان الجلد؟؟)

* عوامل كيميائية مثل الياف الاسبست والمواد الموجوده في دخان السجائر والدهانات وبعض الملوثات مثل الرصاص والكاديوم والغازات المنبعثه من عوادم السيارات والمصانع والمبيدات الحشرية والفطرية .

**٣- حسب التصنيف العام :**

أ) جينية والتي تقسم الى : موضعية او ازاحة . ← Small Scale ع مستوى ال DNA
Point mutation ↑ Addition or dektion ↑

ب) كروموسومية والتي تقسم الى : تغير في تركيب الكروموسوم او التغير في عدد الكروموسومات . ← Larg Scale ع مستوى شكل الكروموسوم

النادي الطبي

1

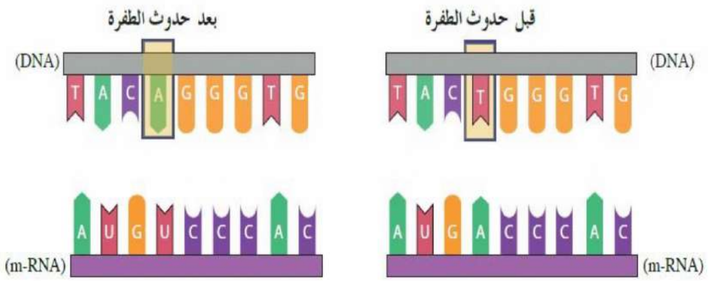
- **الطفرات الجينية** ← Small Scale

– تنتج هذه الطفرات من التغير في تسلسل القواعد النتروجينية على مستوى الجين . وهي نوعان :
nucleotides

**أ) الطفرة الموضعية** ← point

Single base

تحدث في موقع محدد من الجين . وذلك باستبدال زوج او بضعة ~~أزواج~~ من القواعد النتروجينية في جزئ DNA وهو ما يؤدي الى **تغير كودون او بضعة كودونات في جزئ m-RNA المنسوخ**

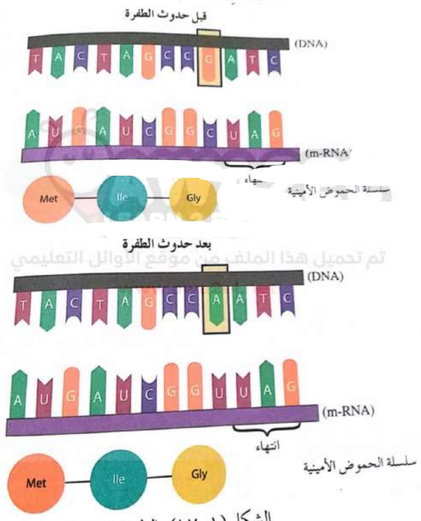



الشكل (١–١٦): الطفرة الموضعية.

2

– النتائج المحتملة للطفرة الموضعيه :

١– تغير كودون الى كودون اخر يُترجم الى الحمض الامينى **نفسه** عند بناء البروتين **فلا يطرأ تغير** على البروتين الناتج وتسمى الطفرة فى هذه الحالة **الطفرة الصامتة** .



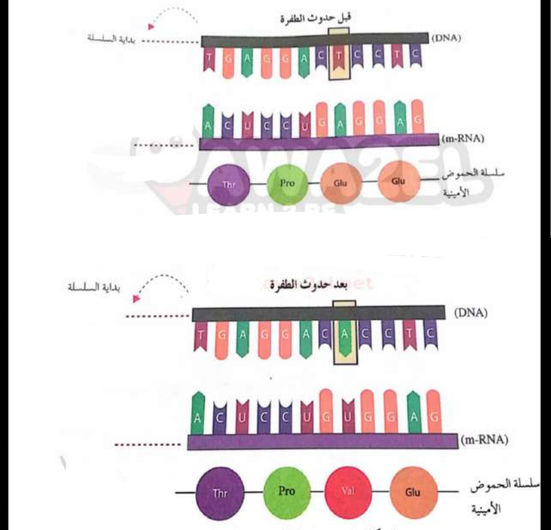

الشكل (١–١٧): الطفرة الصامتة.

3

– تغير كودون الى كودون اخر يُترجم الى حمض **امينى جديد يختلف** عن الحمض الامينى للكودون الاصلى .

مثال على هذا التغير : الطفرة التى تسبب الاصابة بمرض الانيميا المنجلية والتى تسمى **الطفرة مخطئة التعبير** لانها تسبب خطأ فى التعبير الجينى .

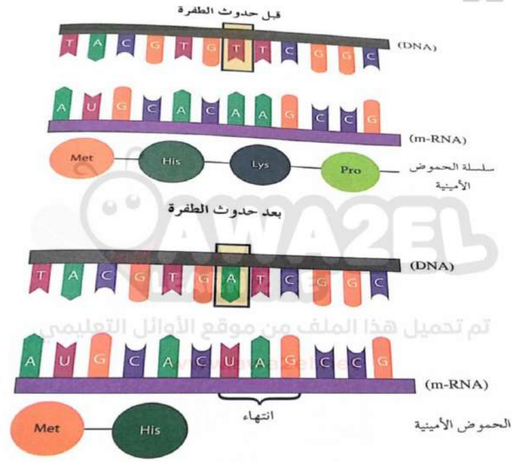
Missense




الشكل (١–١٨): الطفرة مخطئة التعبير

4

٣– تغير كودون الى كودون **وقف الترجمه** فتُنتج الخلية بروتينا غير مكتمل ( ناقصا ) **(علل)** / لفقدانه مجموعة من الحموض الامينية الداخلة فى تركيبه وتسمى الطفرة فى هذه الحالة **الطفرة غير المعبرة** لانها تحول دون حدوث تعبير جينى كامل ( سبب التسمية ) .




الشكل (١–١٩): الطفرة غير المُعبّرة.

اذن انواع الطفرة الموضعية :

١– الطفرة الصامتة ٢– الطفرة مخطئة التعبير ٣– الطفرة غير المعبرة .

تم تحميل هذا الملف من موقع الأوائل التعليمي

النادي الطبي

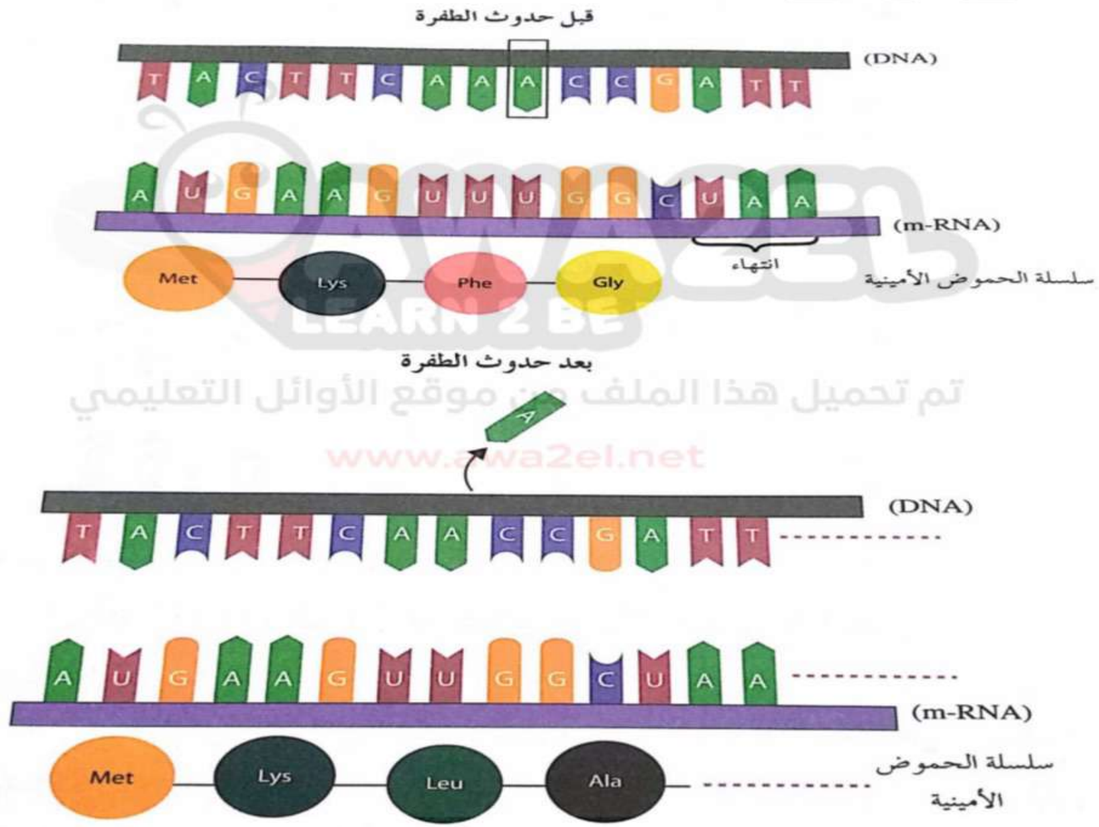
## ب) طفرة الازاحة : Addition or deletion

تحدث اما **باضافة** زوج او عدة ازواج من القواعد النتروجينية الى الجين **واما بحذف** زوج او عدة ازواج من القواعد النتروجينية من الجين **وبذلك تحدث ازاحة** للكودونات في جزئ m–RNA المنسوخ .

### – النتائج المحتملة لطفرة الازاحة :

١– حدوث **تغير كبير** في الكودونات وهو ما يتسبب **تغيرا في سلسلة البروتين الناتج** .

أو تغير صغير اذا اضفنا او حذفنا ٣ نيوكليوتيدات




الشكل (١–٢٠): طفرة إزاحة تُسبِّب تغيُّرًا في سلسلة البروتين.

تم تحميل هذا الملف من موقع الأوائل التعليمي
www.awa2el.net

النادي الطبي

*** الطفرات الكروموسومية :**

– تنتج هذه الطفرات من التغير في **تركيب** الكروموسومات او **اعدادها** في الخلية . ***وتقسم الى*** :

**أ) الطفرات الناتجة من تغير في تركيب الكروموسوم :**

تنشأ هذه الطفرات نتيجة التغير في بنية الكروموسوم او تركيبه ، **وانواعها :**

**طفرة الحذف / طفرة التكرار / طفرة تبديل الموقع / طفرة القلب .**

Chromosomal deletion

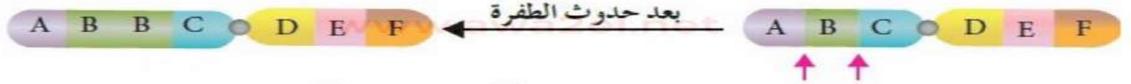
١ – **طفرة الحذف** : تحدث طفرة الحذف عند **ازالة** جزء من الكروموسوم والتحام القطع المتبقية من الكروموسوم معا مسببة **نقصا** في طول الكروموسوم وهو ما يؤدي الى حدوث نقص في عدد الجينات التي يحملها .

صار أقصر الكروموسوم

Chromosomal Duplication

٢ – **طفرة التكرار** : تحدث عندما **ينقطع** جزء من الكروموسوم ويرتبط بالكروموسوم ***المماثل له*** فيصبح لدى الكروموسوم المماثل جزء مكرر **اضافي** لاحد اجزائه .

صار أطول الكروموسوم

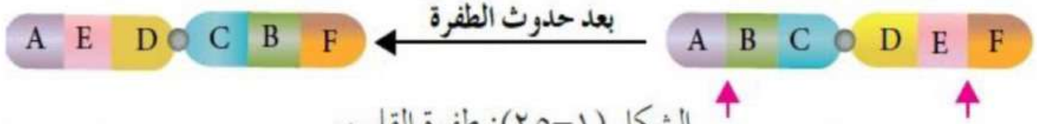



translocations

٣ – **طفرة تبديل الموقع** : تحدث عند قطع جزء طرفي من الكروموسوم ثم انتقاله الى كروموسوم اخر ***غير مماثل له*** وهو ما يؤدي الى **تبديل مواقع الجينات** على الكروموسومات غير المتماثله .

inVersions

٤ – **طفرة القلب** : تحدث عند **انفصال** قطعة من الكروموسوم ثم ارتباطها مرة اخرى **بصورة مقلوبة من الجهة المعاكسة لجهة انفصالها** وهو ما يؤدي الى عكس ترتيب الجينات في هذا الجزء من الكروموسوم .




الشكل (١–٢٥): طفرة القلب.