

# ביולוגיה 1

## הגנום האאוקריוטי ומוטציות

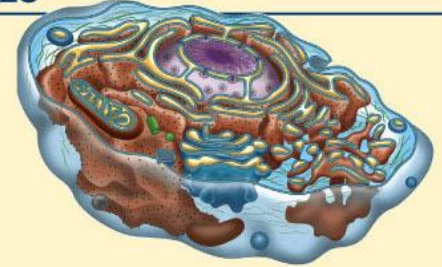
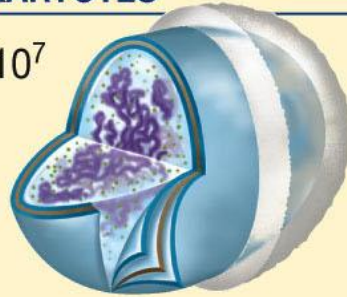
דר' אורנה עטאר

היחידה לנוער שוחר מדע

# המאפיינים של הגנום האאוקריוטי

## A Comparison of Prokaryotic and Eukaryotic Genes and Genomes

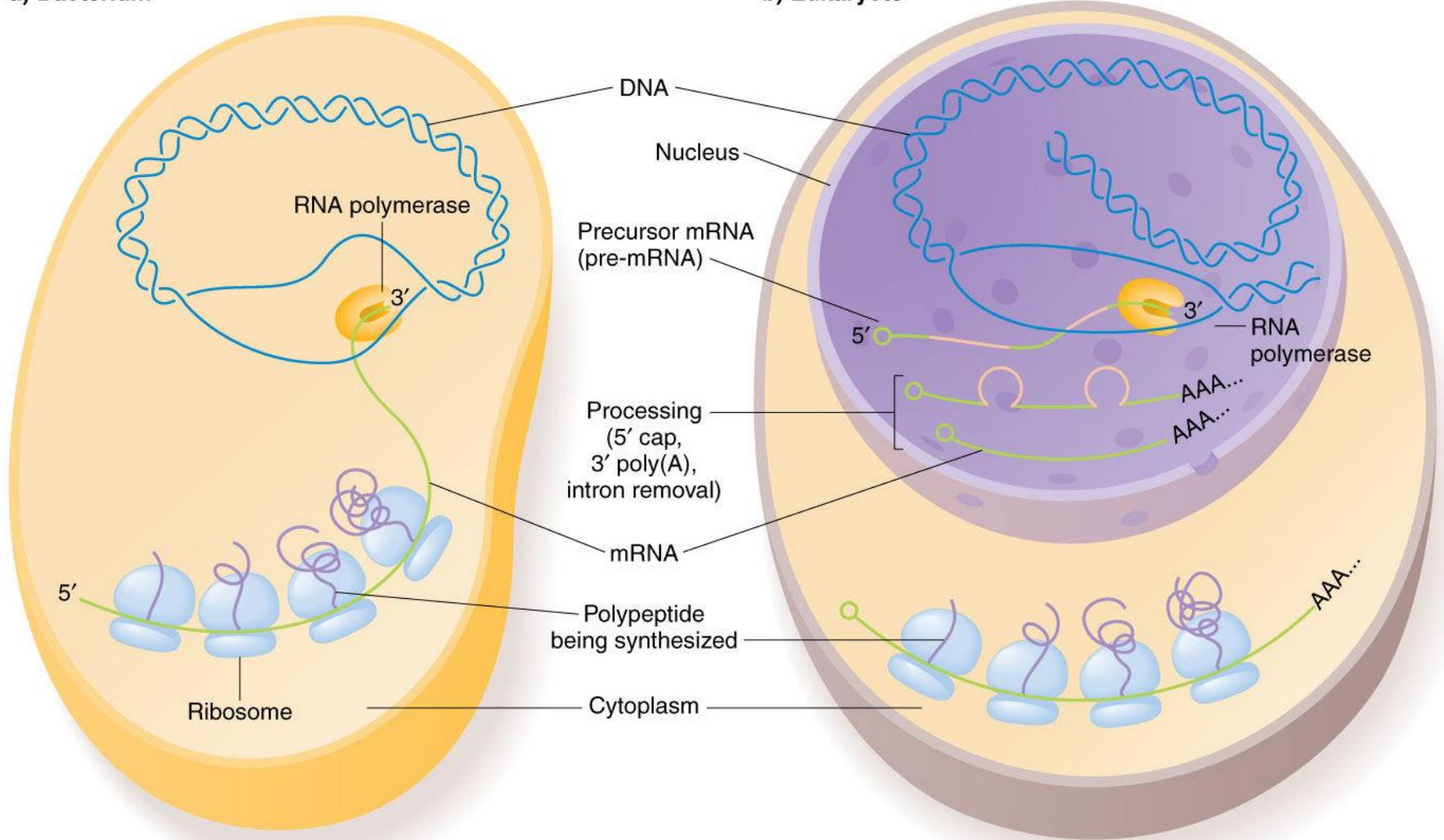
CHARACTERISTIC	PROKARYOTES	EUKARYOTES
Genome size (base pairs)	$10^4$ – $10^7$	$10^8$ – $10^{11}$
Repeated sequences	Few	Many
Noncoding DNA within coding sequences	Rare	Common
Transcription and translation separated in cell	No	Yes
DNA segregated within a nucleus	No	Yes
DNA bound to proteins	Some	Extensive
Promoters	Yes	Yes
Enhancers/silencers	Rare	Common
Capping and tailing of mRNA	No	Yes
RNA splicing required (spliceosomes)	Rare	Common
Number of chromosomes in genome	One	Many



# המאפיינים של הגנום האוקריוטי

a) Bacterium

b) Eukaryote



# ה-pre-mRNA עובר שני שינויים נוספים בקצוות ה' 5' וה' 3' שלו:

- קצה 5':

הוספה של guanosine triphosphate (G-cap) אשר משתתף בקישור של התעתיק הבוגר לריבוזום.

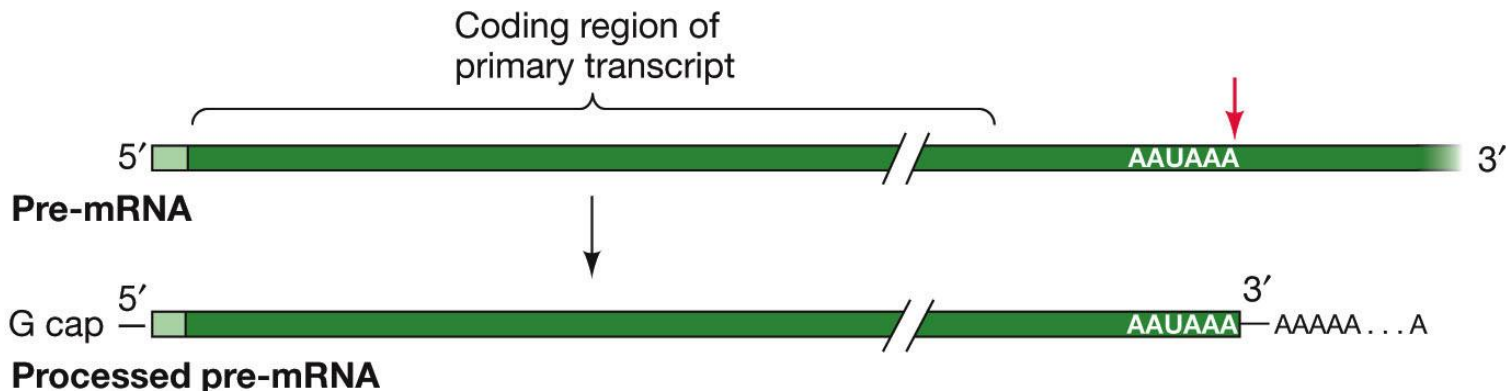
הכיפה מגינה מפני עיכול ה-RNA ע"י אנזימים הקרויים ribonucleases אשר מוזרקים על ידי וירוסים.

- קצה 3':

מוסף זנב ארוך של poly-A. זהו זנב שאורכו 100-300 נוקלאוטידים.

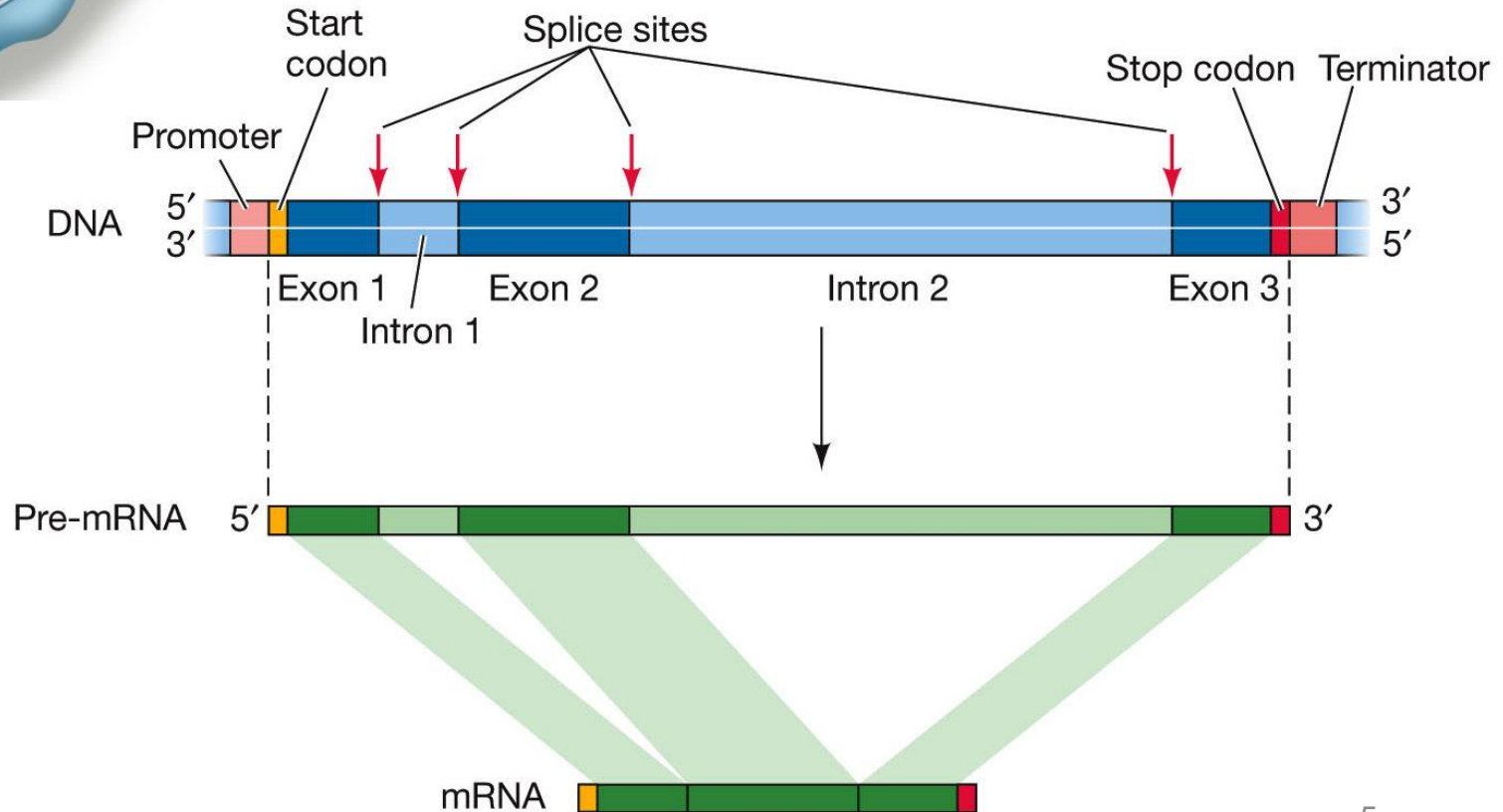
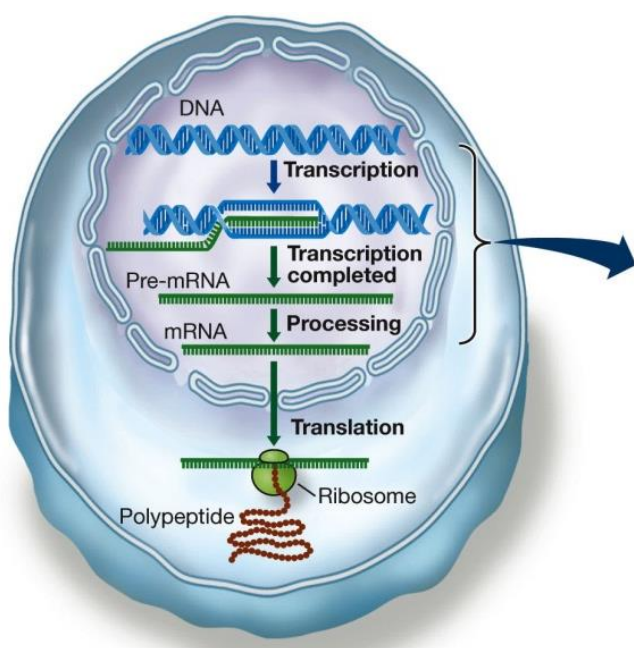
מסייע לכוון ההסעה של mRNA הבוגר מהגרעין לציטוזול

אורכו של הזנב קובע את זמן החיים של מולקולת mRNA בוגרת



# המאפיינים של הגנום האאוקריוטי

גנים המקודדים לחלבונים מכילים רצפים שאינם מקודדים – אינטרונים (introns)  
האזורים המקודדים קרויים אקסונים - exon

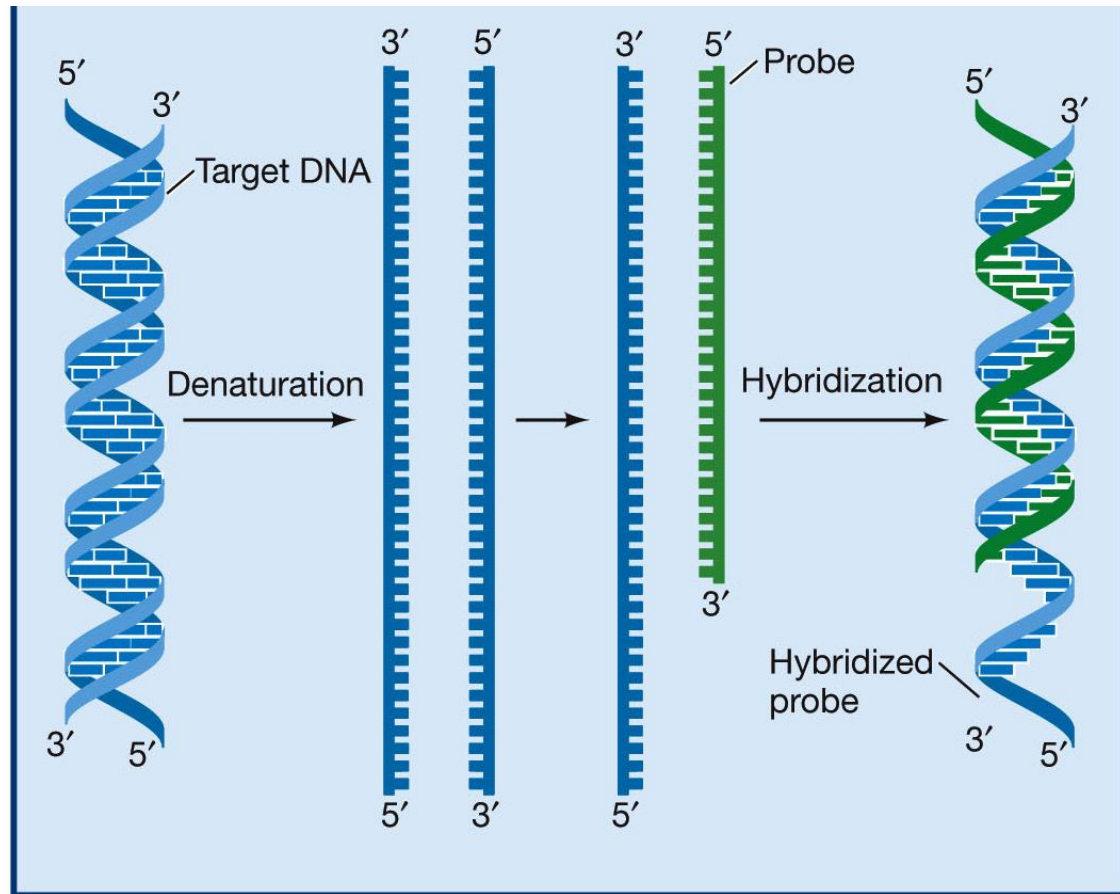




# המאפיינים של הגנום האאוקריוטי

כיצד התגלו האינטרונים? על ידי היברידיזציה של mRNA בוגר (מסומן רדיואקטיבית) עם DNA המכיל את רצף הגן הכולל

אינטרונים



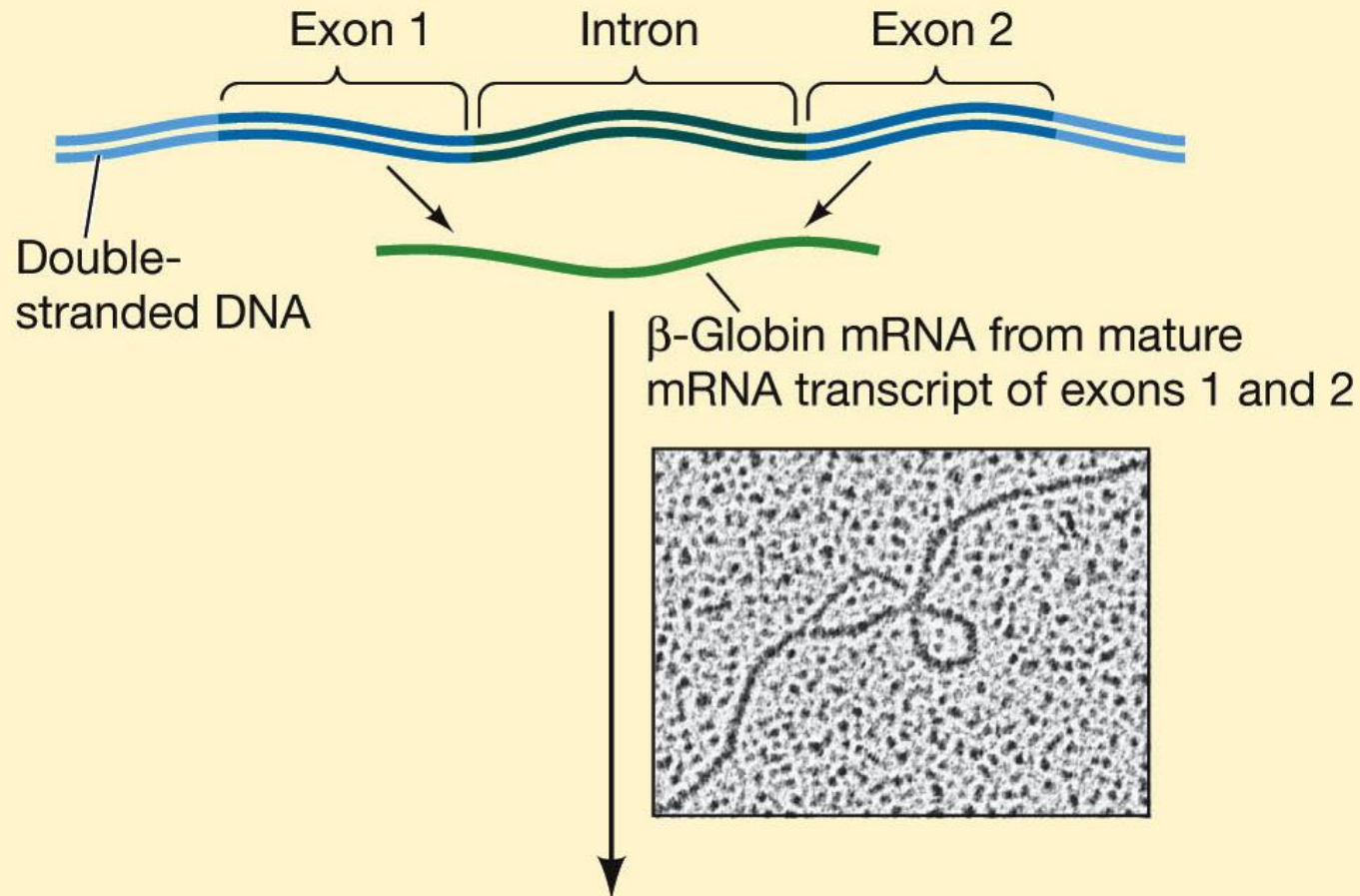
מקור האינטרונים?  
לא ידוע.  
תאוריות:  
"intron early"  
"Intron late"

תפקיד  
האינטרונים?  
לא ידוע.  
תאוריות:  
"שומרי מקום"  
"גנים שהתנוונו"

# המאפיינים של הגנום האאוקריוטי

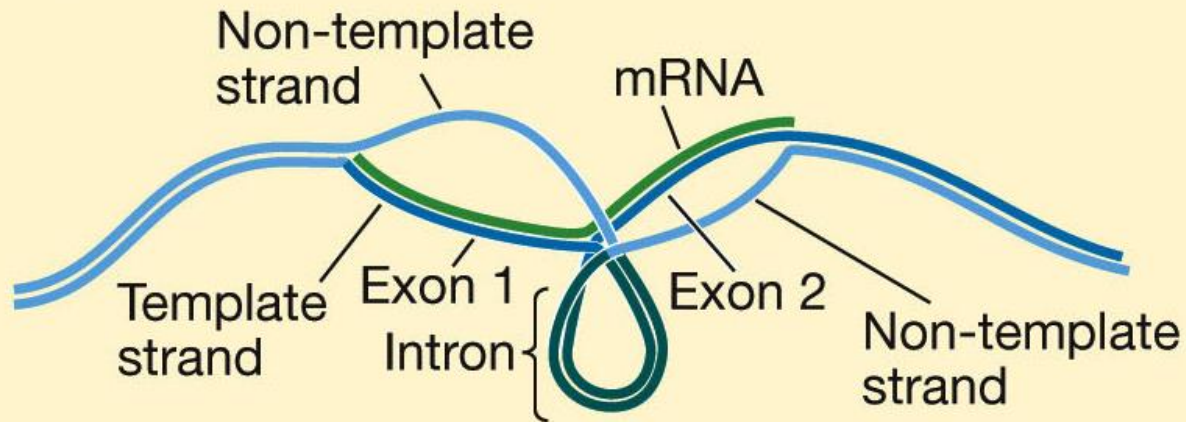
**HYPOTHESIS:** Some regions within the coding sequence of a gene do not end up in its mRNA.

## METHOD

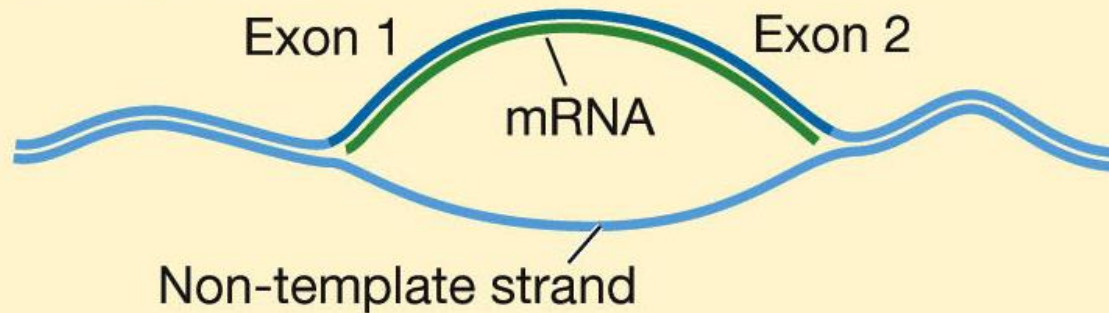


## RESULTS

### Intron present:



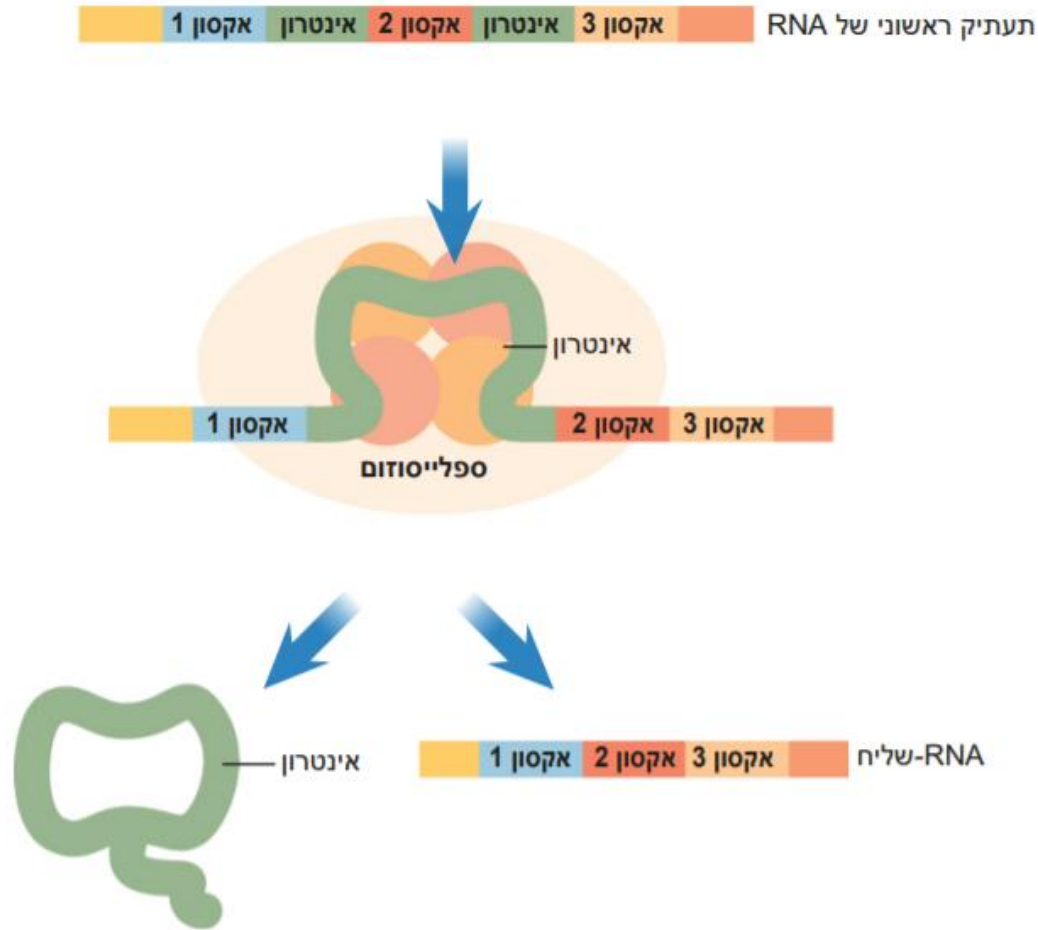
### No intron present:



**CONCLUSION:** The DNA contains noncoding regions within the genes that are not present in the mature mRNA.



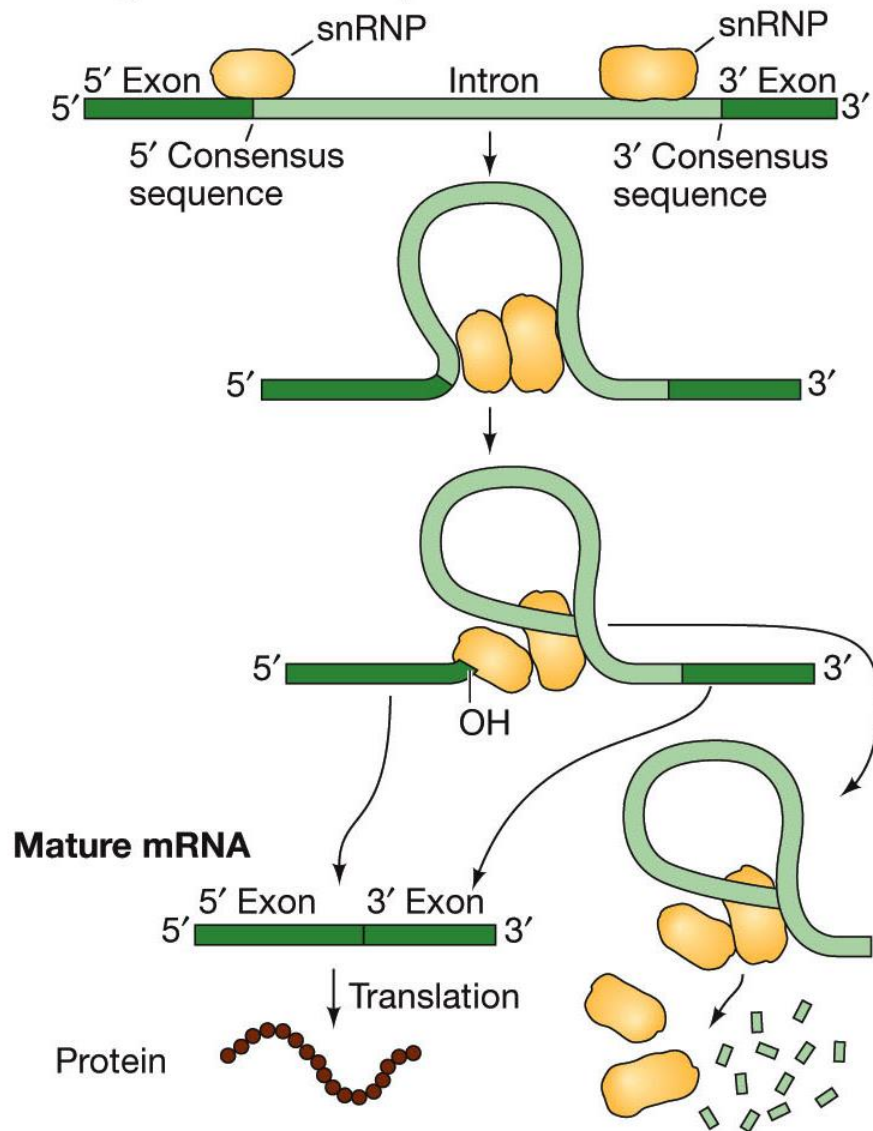
# תהליך השחבור-splicing



איור א-25: חיתוך וסילוק אינטרונים בתהליך השחבור

# תהליך השחבור החלופי – alternative splicing

Primary mRNA transcript



- אינטרונים מפריעים לרצף הגן אך לא משבשים אותו

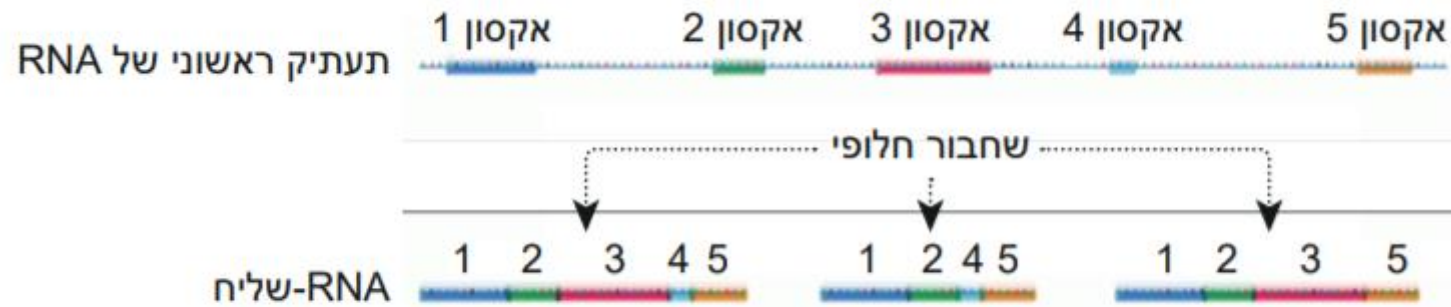
- בשחבור RNA (RNA splicing) האינטרונים נחתכים החוצה והאקסונים מחוברים אחד לשני

- בין כל אקסון לאינטרון ישנו רצף קונצנסוס שמסמן לאנזימים היכן לחתוך

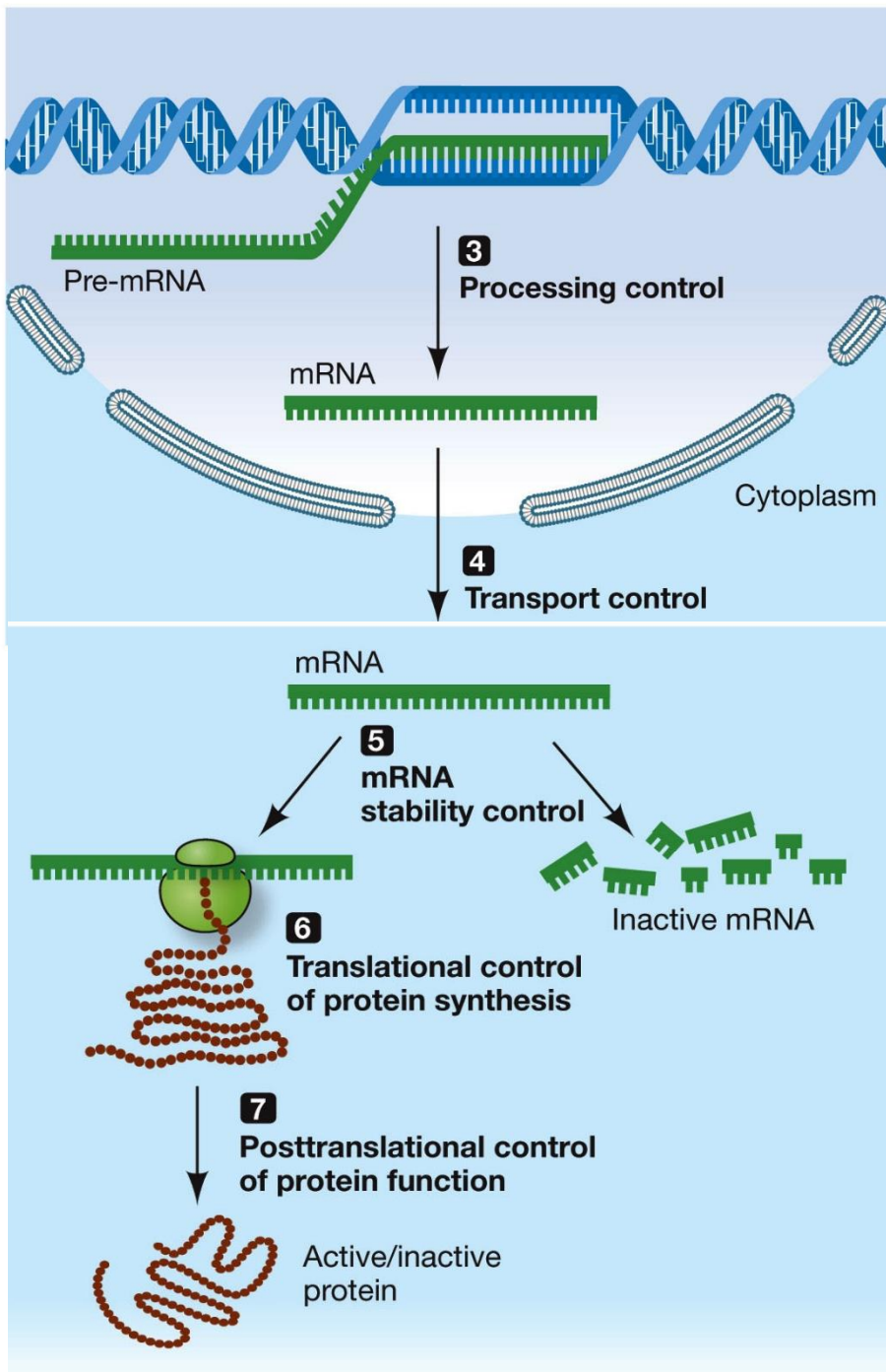
- בסיוע של אנרגיה מ ATP, חלבונים המשתתפים בתהליך יוצרים קומפלקס פעיל הקרוי **spliceosome**
- הקומפלקס חותך את האינטרונים ומאחה את האקסונים

- מקום תחילת החיתוך נקבע על ידי שינוי ה AUG הראשון. באופן כזה, גן אחד יכול ליצור יותר מחלבון אחד<sup>10</sup>

# תהליך השחבור החלופי – alternative splicing



איור א-26: שלוש מולקולות RNA-שליח שונות המתקבלות משחבור חלופי של גן אחד



התעתיק הבוגר עובר דרך הנקבים בגרעין  
אל הציטוזול

ביטוי גנים חייב להיות מבוקר בדיוק רב  
מאוד

מספר דרכים מאפשרים בקרה זו:

שעתוק

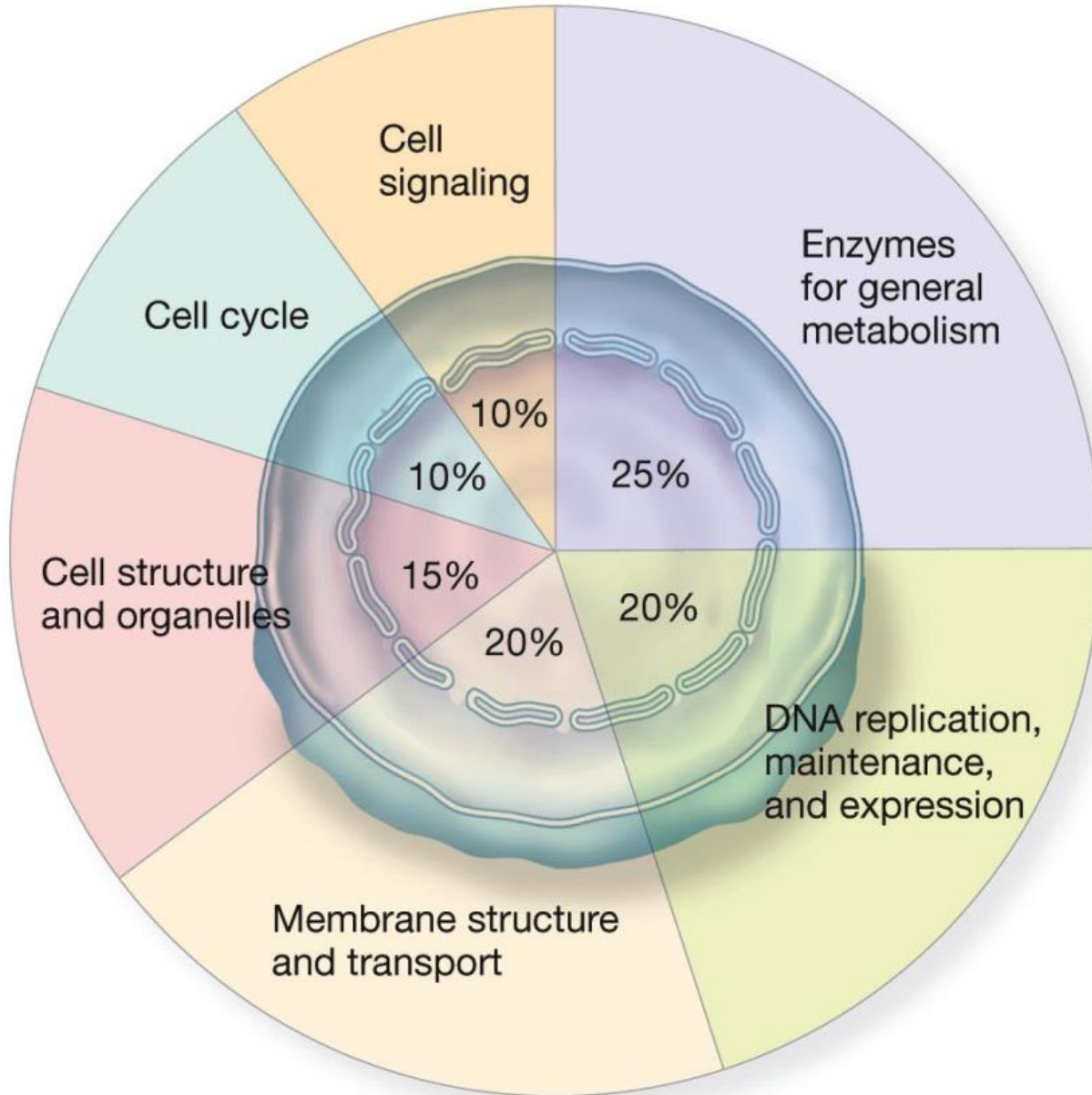
יציבות ה mRNA

יציבות החלבון

הפעלה או אי הפעלה של חלבון

יציבות החלבון

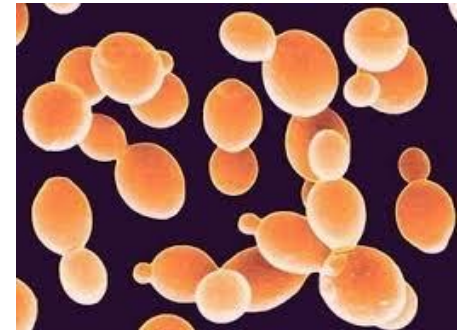
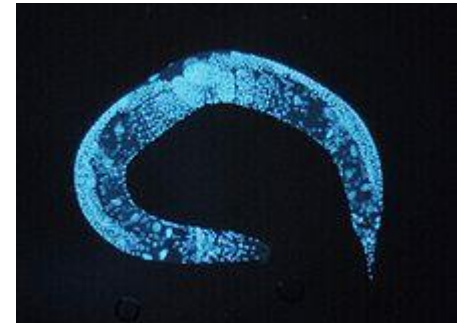
# ביטוי חלבונים שונים בתא האאוקריוטי





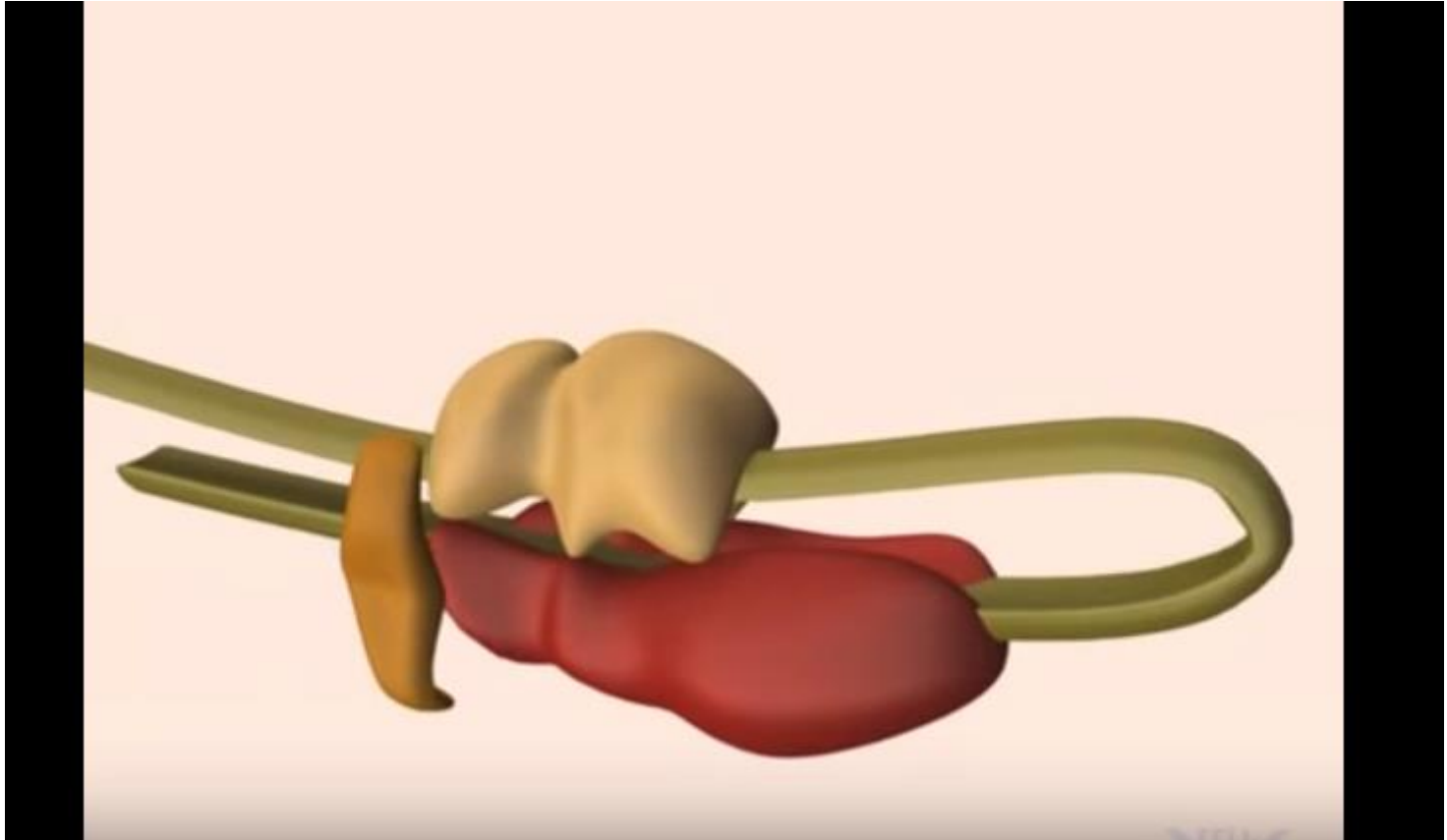
מיהם אורגניזם המודל המייצג רבדים שונים בעולם האוקריוטי?

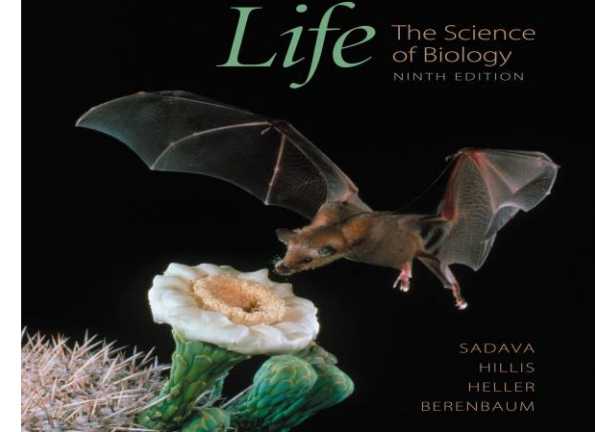
חד תאיים: שמרים *Saccharomyces cerevisiae*  
רב תאיים: תולעים *Caenorhabditis elegans* (התפתחות)  
זבוב הפירות *Drosophila melanogaster* (גנטיקה)  
צמחים *Arabidopsis thaliana*  
עכברים *Mus musculus*



## צפייה מומלצת

<https://www.youtube.com/watch?v=DoSRu15VtdM&t=3s>





# ביולוגיה 1

## מוטציות והשפעתן על פעילות חלבונים בתא

דר' אורנה עטאר  
היחידה לנוער שוחר מדע

# מהן מוטציות והיכן הן מתרחשות?

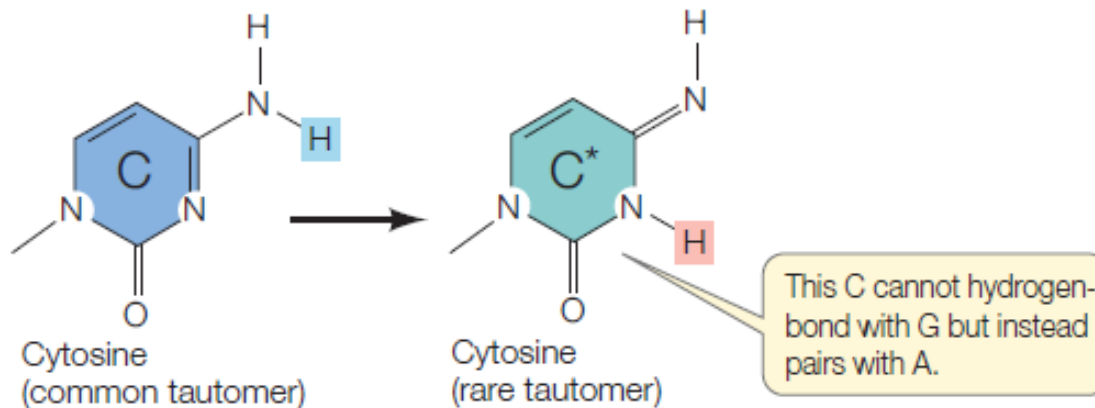
- מוטציה היא שינוי ברצף הנוקלאוטידים ב DNA

אנו מבחינים בין מוטציות ספונטניות ומוטציות מושרות.

מוטציות מתרחשות לרוב באופן ספונטני בטבע. אחת למיליון בסיסים במקרה של DNA פולימראז. להלן מספר מנגנונים:

- זיווג טאוטומרים – לכל בסיס יש בסיס דומה שנקרא טאוטומר אשר יוצר זיווג לא מתאים.
- ריאקציות כימיות עלולות לגרום לשינוי בסיס (כמו דאמיניזציה בציטוזין)
- טעויות הכפלה (של DNA פולימראז)
- אי הפרדה במיטוזה/במיוזה

(A) A spontaneous mutation

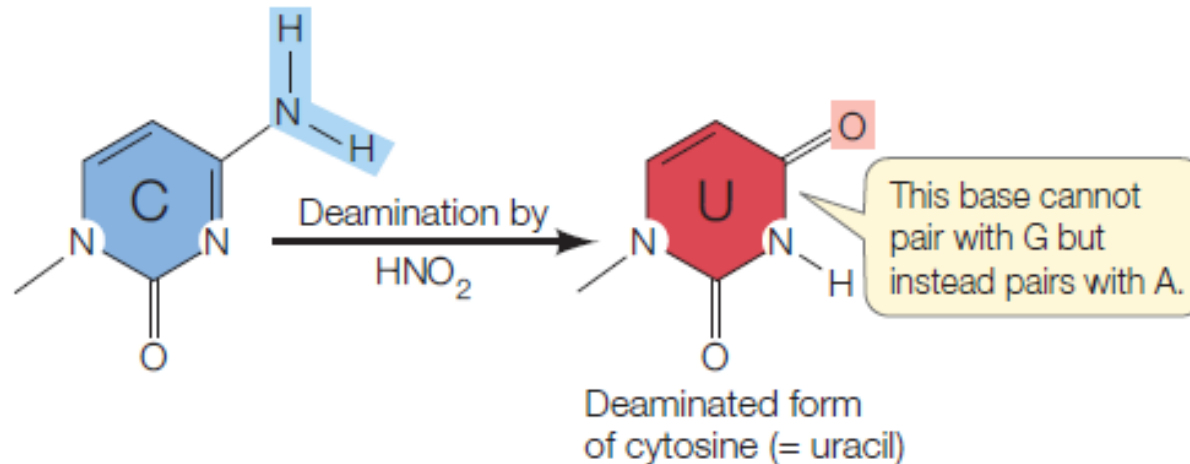


## מהן מוטציות והיכן הן מתרחשות?

ישנם מוטגנים (חומרים מחוץ לתא) אשר **משרים מוטציות** כלומר, גורמות להן להופיע בתדירות רבה הרבה יותר:

- חומצות חנקתיות עלולות לגרום להחלפת בסיסים
- כימיקלים אשר עלולים לגרום למוטציות (בנזופירן בסיגריות – משנה את הבסיס גאונין ע"י הוספת קבוצה כימית גדולה שכלל אינה מאפשרת זיווג בסיסים).
- קרינה - מייננת וקרינת UV מהשמש

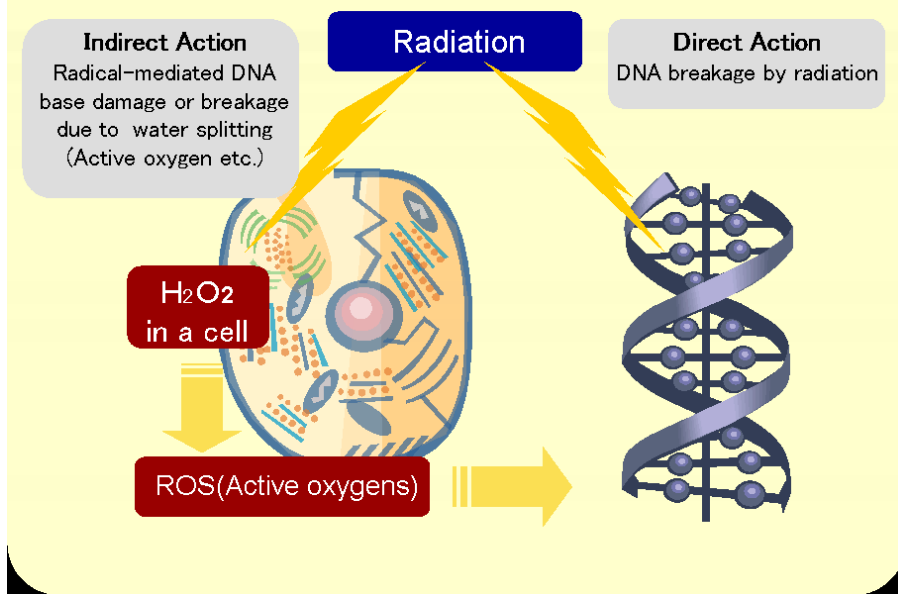
(B) An induced mutation





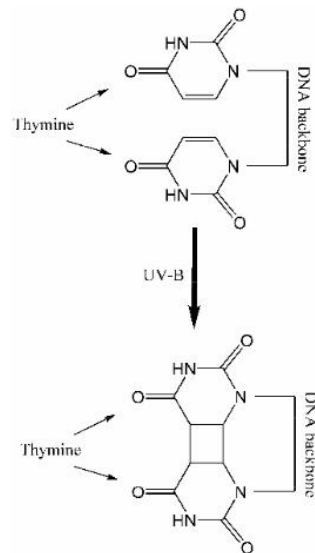
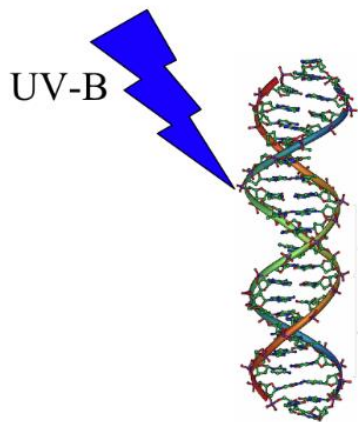
# קרינה מייננת וקרינת UV

## Action pathways of radiation on DNA



קרינה מייננת עלולים לפגוע בצורה ישירה ב-DNA או ליצור רדיקלים חופשיים הפוגעים ב-DNA ועקב כך לעליה בתדירות המוטציות.

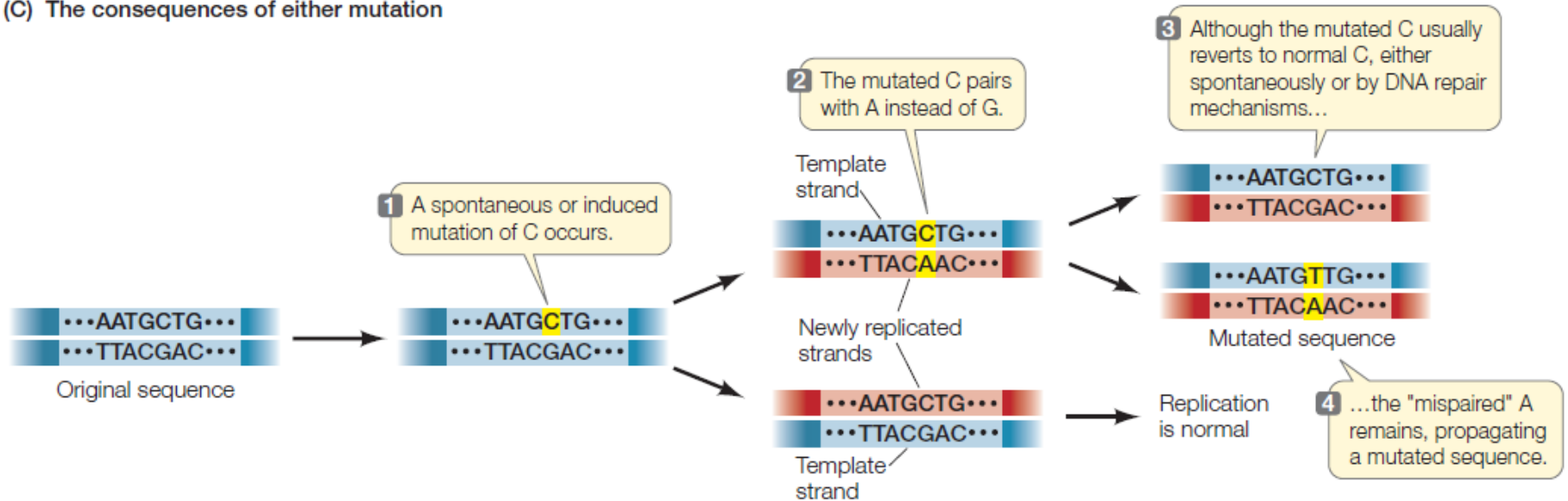
## direct DNA-damage



קרינת UV נבלעת על ידי טימין. כתוצאה מכך הוא יוצר קשר קוולנטי עם שכניו. קשרים כאלה עלולים לפגוע בתהליך הרפליקציה

# מהן מוטציות והיכן הן מתרחשות?

## (C) The consequences of either mutation



# מהן מוטציות והיכן הן מתרחשות?

**מוטציות סומאטיות (somatic mutations):** מתרחשות בתאים בוגרים באורגניזם. אלה אינן עוברות בתורשה

**מוטציות בתאי מין (germ line mutations):** מתרחשות בתאים המייצרים תאי מין. מוטציות אלה עוברות ברוב בתורשה

## שני סוגי מוטציות:

- **נקודתיות (point mutations):** נובעות מהחלפה/הוספה/החסרה של בסיס.
- **כרומוזומליות (chromosomal aberrations):** שינויים בחלק מכרומוזום.

# השפעת מוטציה על הפנוטיפ

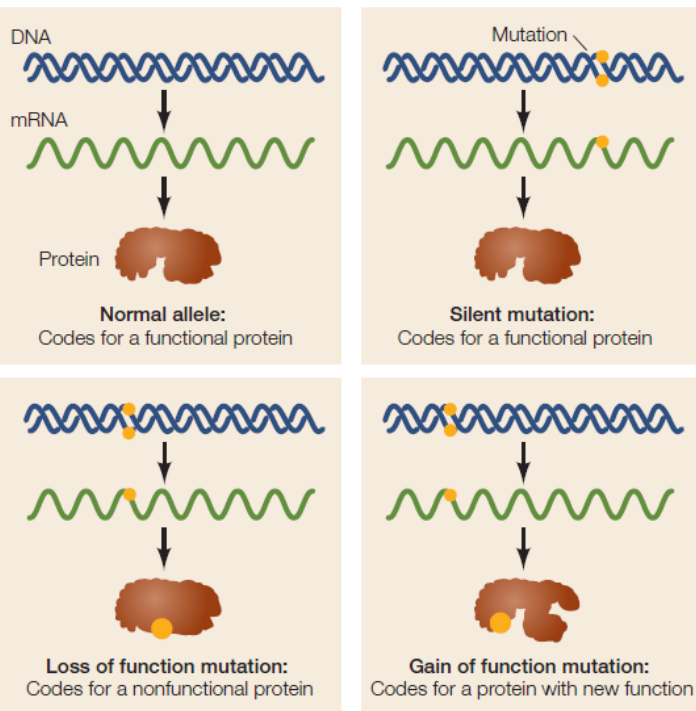
**מוטציה שקטה** – אינה משפיעה על הפנוטיפ.

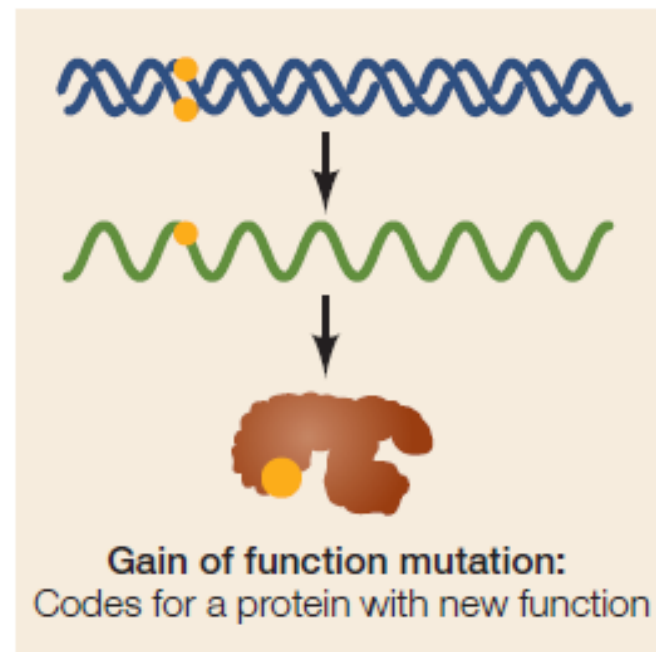
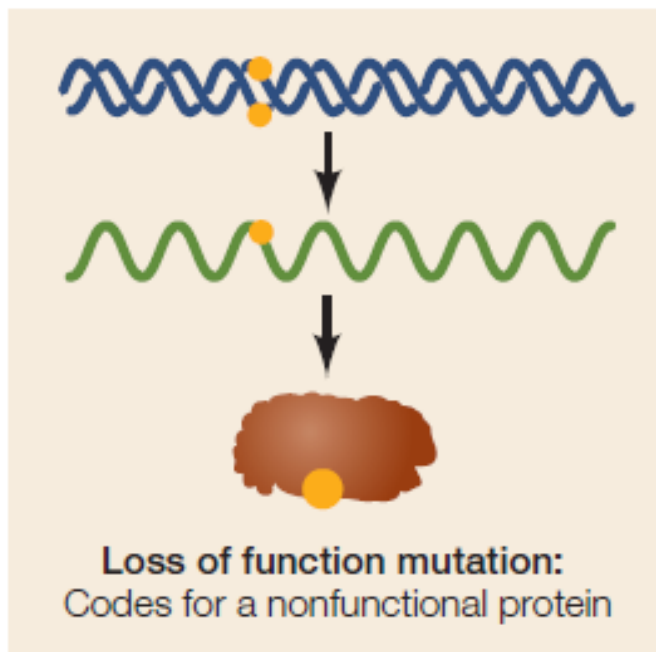
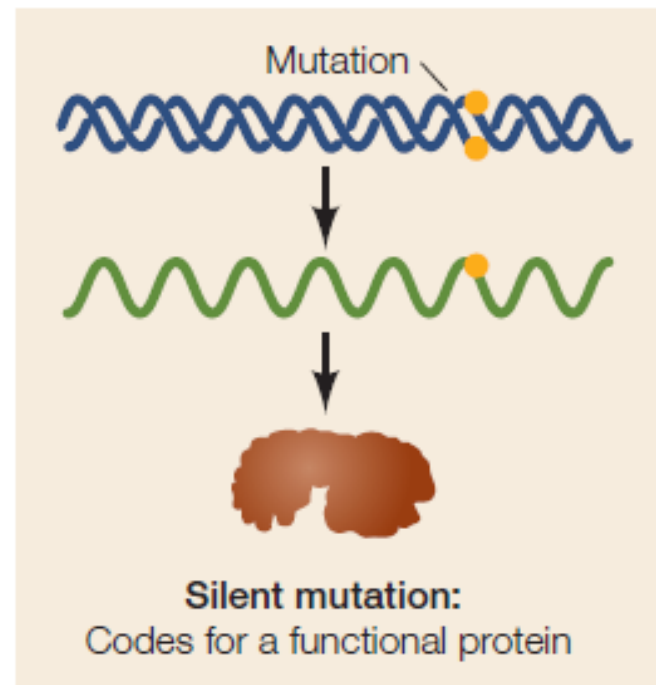
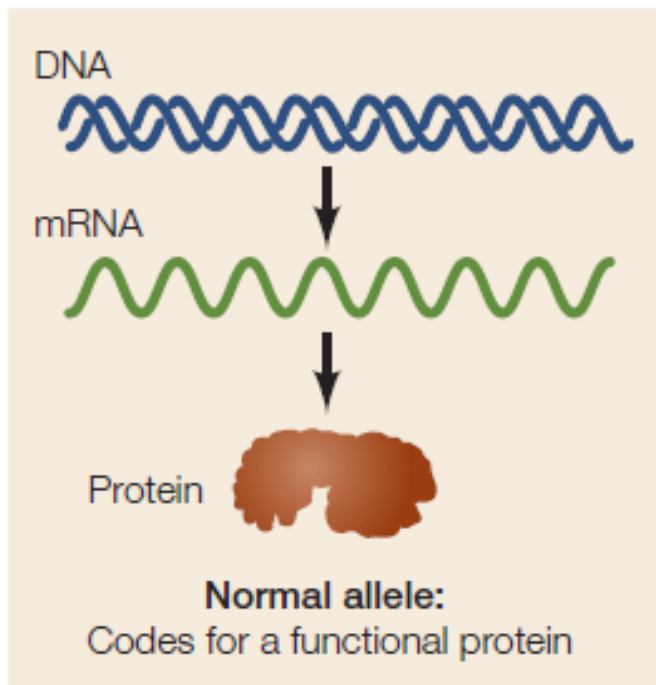
**מוטציה הגורמת לאיבוד תפקוד (loss of function) של החלבון** – מוטציות הגורמות לחלבון לאבד את הפונקציונליות שלו. לרוב הורשה רצסיבית.

**מוטציה הגורמת לתכונה חדשה של החלבון (gain of function)** – מוטציות הגורמות לחלבון לקבל תפקיד חדש. לרוב הורשה דומיננטית.

**מוטציה מותנית (conditional)** – מתקבלת רק בתנאים מסויימים

(טמפרטורה)









# מוטציות נקודתיות

- מוטציות נקודתיות בטבע הן תוצאה של טעות בשכפול למרות תהליך של בקרת הקריאה (proofreading)
- מוטציות מושרות גם על ידי גורמי סביבה, כמו מזהמים מסוימים, קרינה וכו'.

## מוטציות נקודתיות מתחלקות ל:

- מוטציות silent
- מוטציות missense
- מוטציות nonsense
- מוטציות frame shift

	Point mutations				
	No mutation	Silent	Nonsense	Missense	
				conservative	non-conservative
DNA level	TTC	TTT	ATC	TCC	TGC
mRNA level	AAG	AAA	UAG	AGG	ACG
protein level	Lys	Lys	STOP	Arg	Thr

basic   
polar 

## Silent mutation

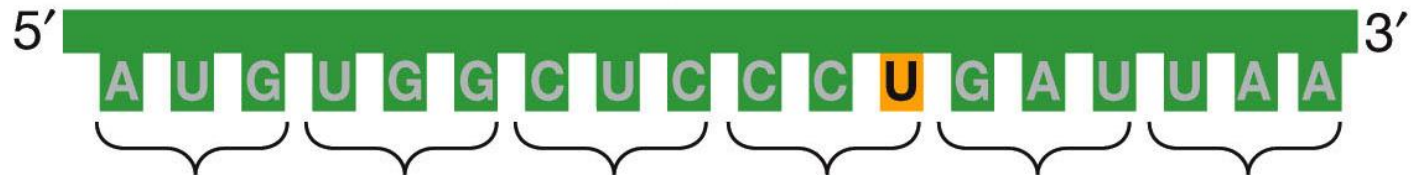
Mutation at position 12 in DNA: A instead of C

DNA  
template  
strand



Transcription

mRNA



Translation

Polypeptide

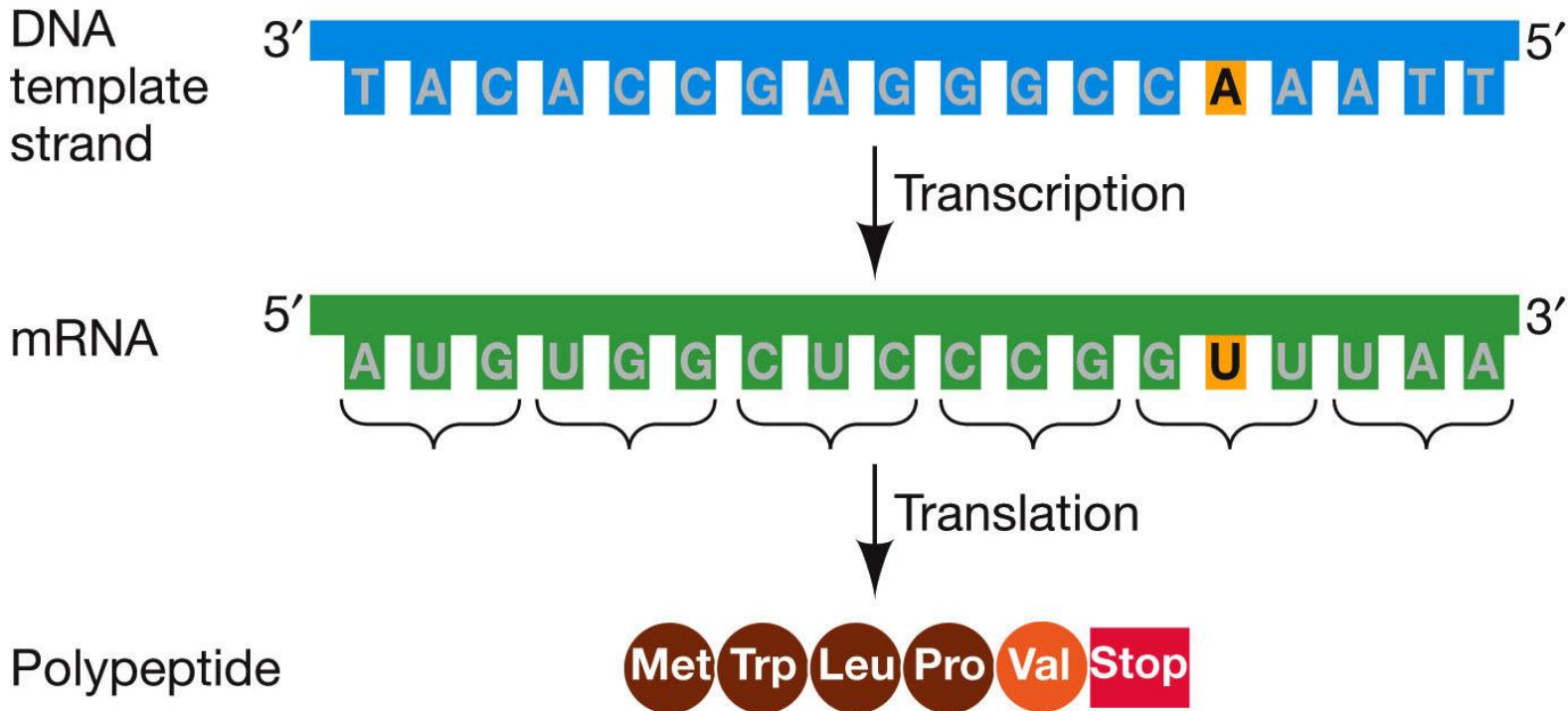


**Result:** No change in amino acid sequence

	U	C	A	G	
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U
	Phe	Ser	Tyr	Cys	C
	Leu	Ser	STOP	STOP	A
	Leu	Ser	STOP	Trp	G
C	Leu	Pro	His	Arg	U
	Leu	Pro	His	Arg	C
	Leu	Pro	Gln	Arg	A
	Leu	Pro	Gln	Arg	G
A	Ile	Thr	Asn	Ser	U
	Ile	Thr	Asn	Ser	C
	Ile	Thr	Lys	Arg	A
	Met	Thr	Lys	Arg	G
G	Val	Ala	Asp	Gly	U
	Val	Ala	Asp	Gly	C
	Val	Ala	Glu	Gly	A
	Val	Ala	Glu	Gly	G

# Missense mutations: base substitution results in amino acid substitution.

Mutation at position 14 in DNA: A instead of T



**Result:** Amino acid change at position 5: Val instead of Asp

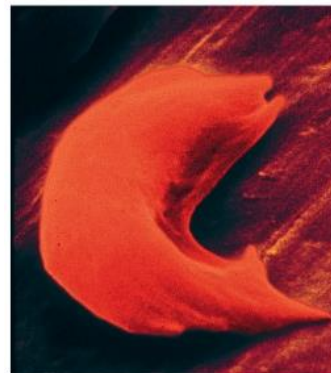
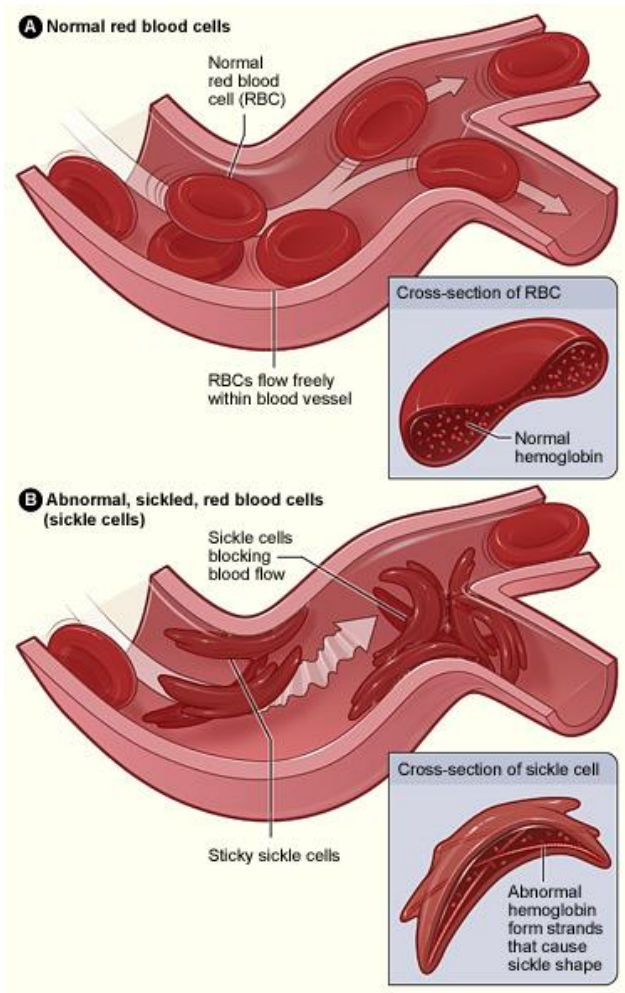
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

# דוגמא למחלה בגלל מוטציה נקודתית מסוג missense

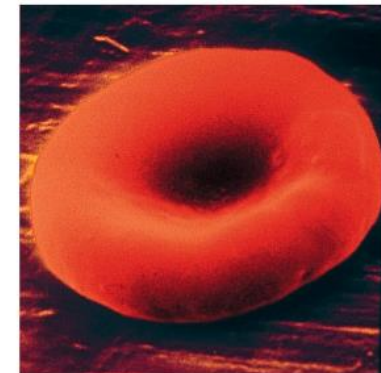
## אנמיה חרמשית

מוטציה בגן המקודד ל  $\beta$ -globin, בשינוי של חומצה אמינית אחת (valine  $\leftarrow$  glutamic acid) מוטציה רצסיבית. סימפטומים: כשל כלייתי, כאבי בטן, שיתוק, שיגרון, דלקת ריאות, מחלות לב, טחול מוגדל נפוץ ב: אפריקה, דרום ומרכז אמריקה, מזרח התיכון, הודו.

עמידות בפני מלריה: החולשה היחסית של התאים המוטנטים גורמת להפרעה במעברו של טפיל המלריה במחזור הדם.



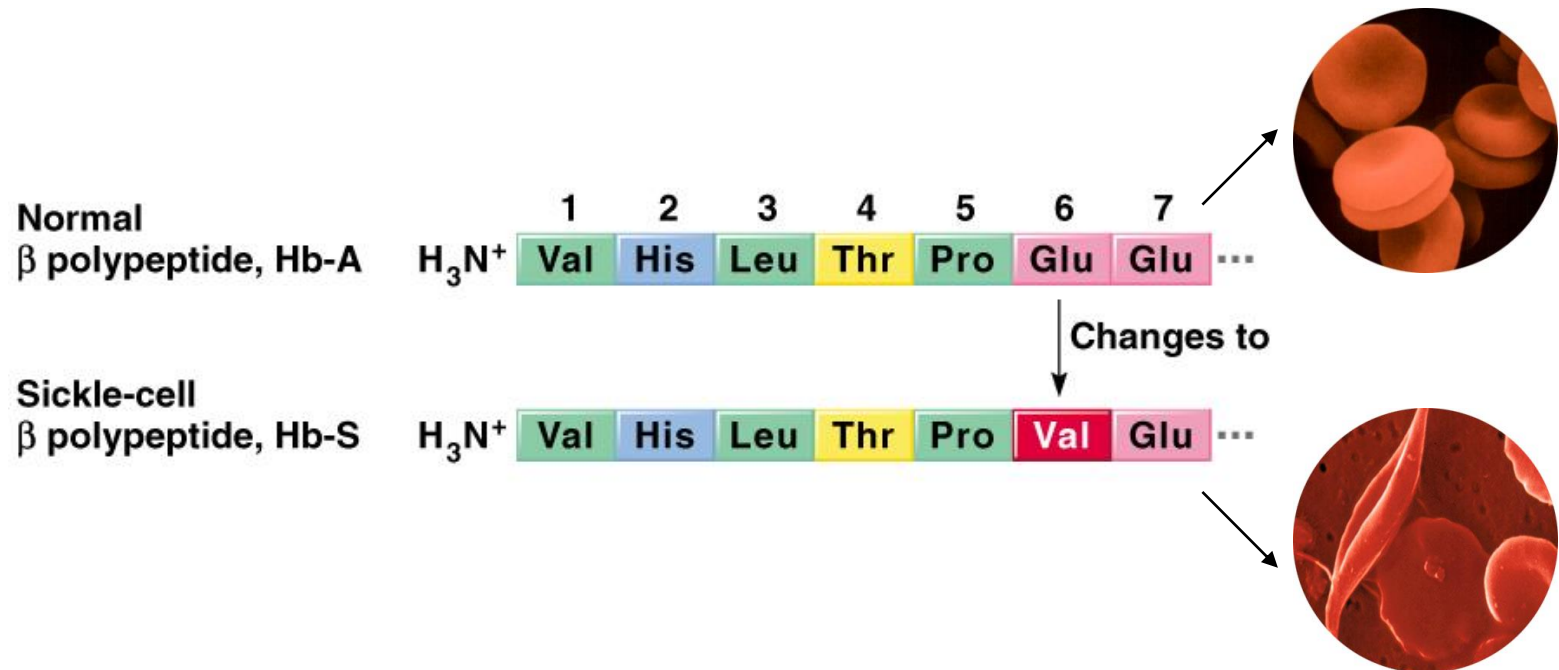
Sickle-cell phenotype



Normal phenotype

# אנמיה חרמשית - מוטציה בנוקלאוטיד אחד

שינוי של נוקלאוטיד אחד (G<sup>T</sup>G for G<sup>A</sup>G) בגן גורמת להחלפת חמ' אמינית גלוטאמית בואלין.

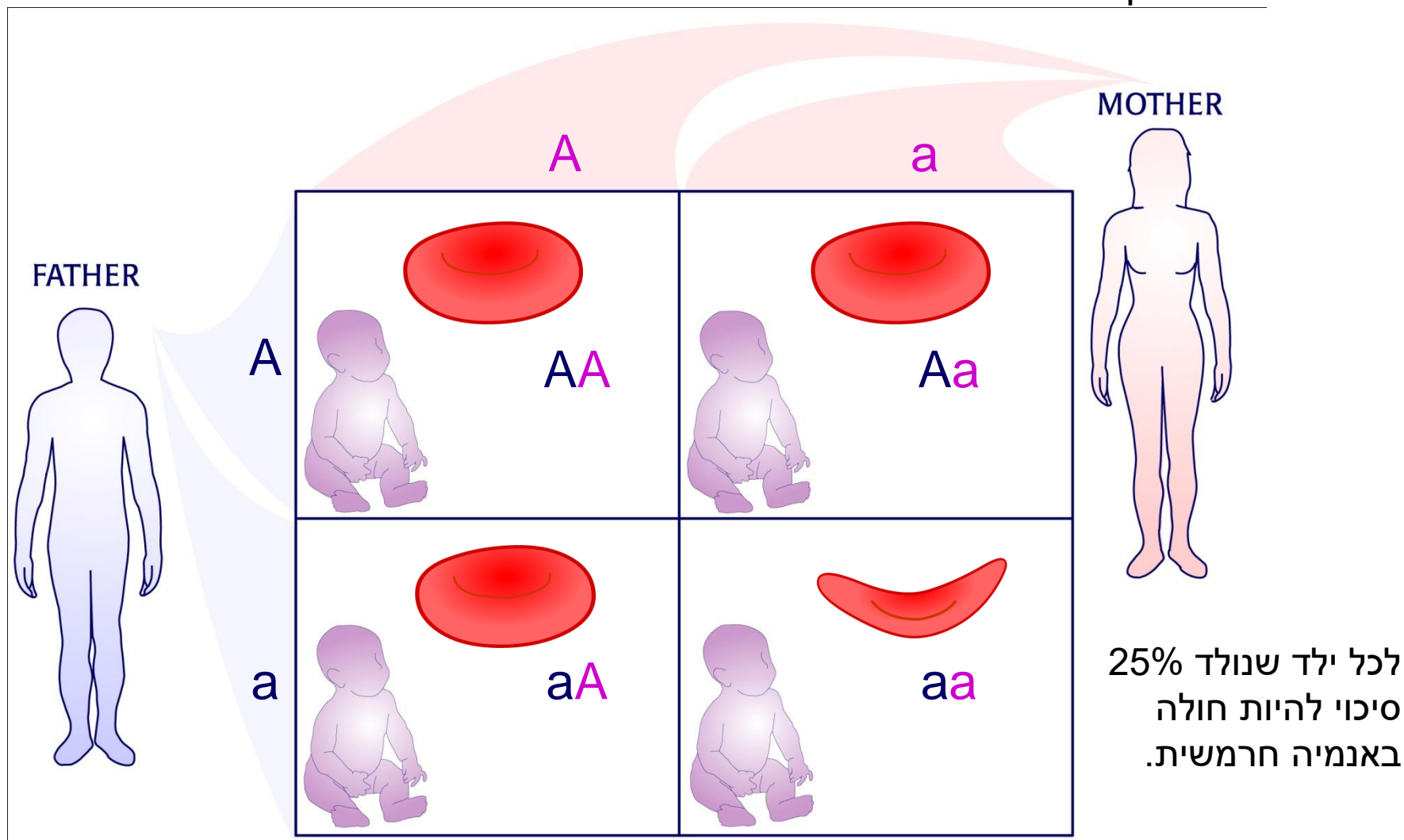


Glutamate (Glu), a negatively charged amino acid, is replaced by valine (Val), which has no charge.



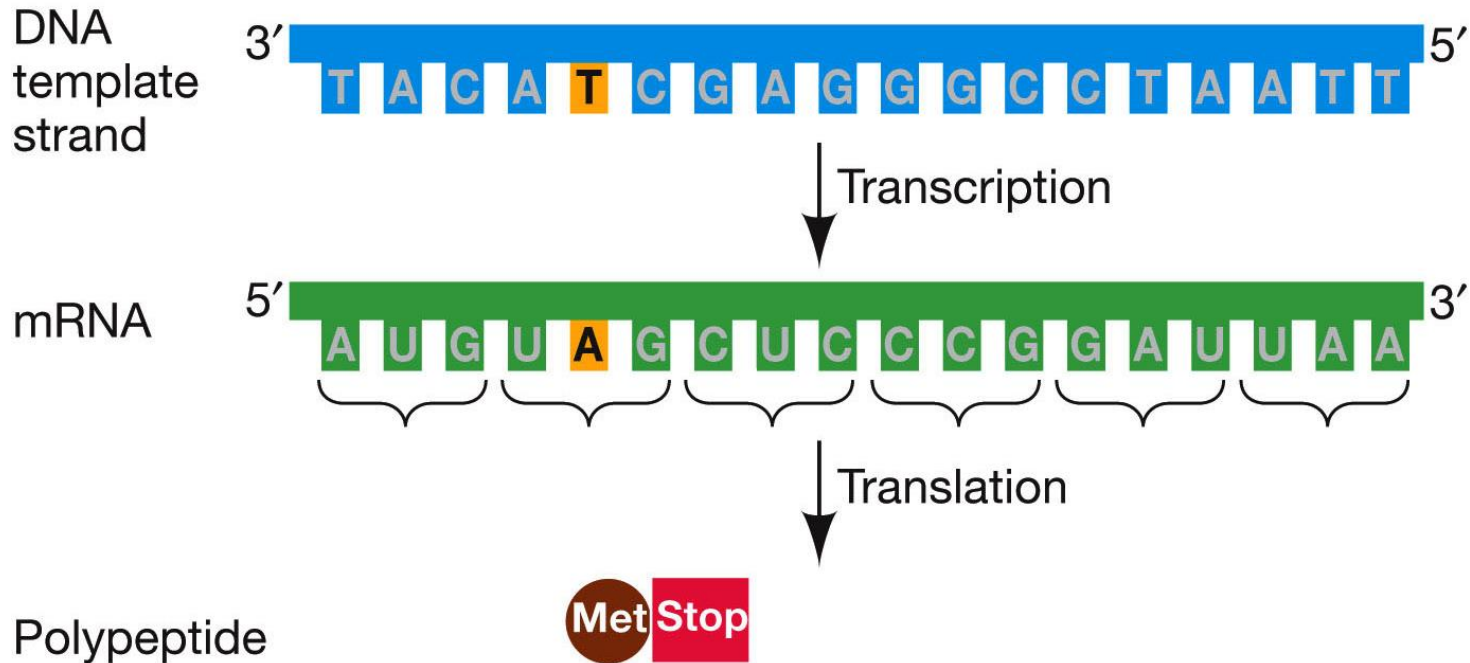
# איך אנמיה חרמשית עוברת בתורשה?

כל הורה תורם גן אחד.



## Nonsense mutations: base substitution results in a stop codon.

Mutation at position 5 in DNA: T instead of C



**Result:** Only one amino acid translated; no protein made

## Frame-shift mutations: single bases inserted or deleted—usually leads to nonfunctional proteins.

Mutation by insertion of T between bases 6 and 7 in DNA

DNA template strand 3' T A C A C C G A G G G C C T A A T T 5'

DNA template strand 3' T A C A C C T G A G G G C C T A A T T 5'

Transcription

mRNA 5' A U G U G G A C U C C C G G A U U A A 3'

Translation

Polypeptide

Met Trp Thr Pro Gly Leu

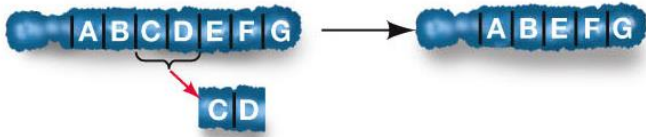
**Result:** All amino acids changed beyond the insertion



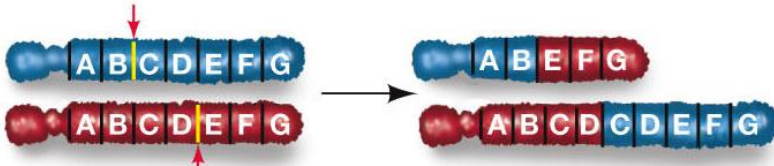
**Metaphase chromosomes**

# מוטציות כרומוזמליות

**חסר (deletion)** – חסר של אזור בכרומוזום. לרוב תוצאות חמורות.



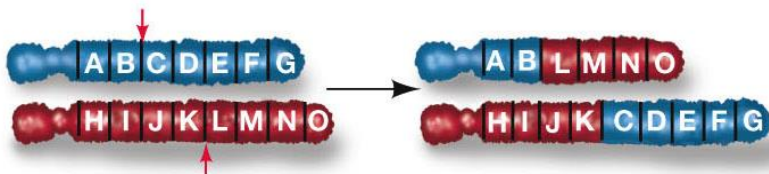
**הכפלה (duplication)** – כאשר כרומוזומים הומולוגים "נשברים" באזורים שונים והחיבור נעשה עם כרומוזום אחר.



**היפוך (inversion)** – אזור שהתנתק וחובר אך עבר היפוך.



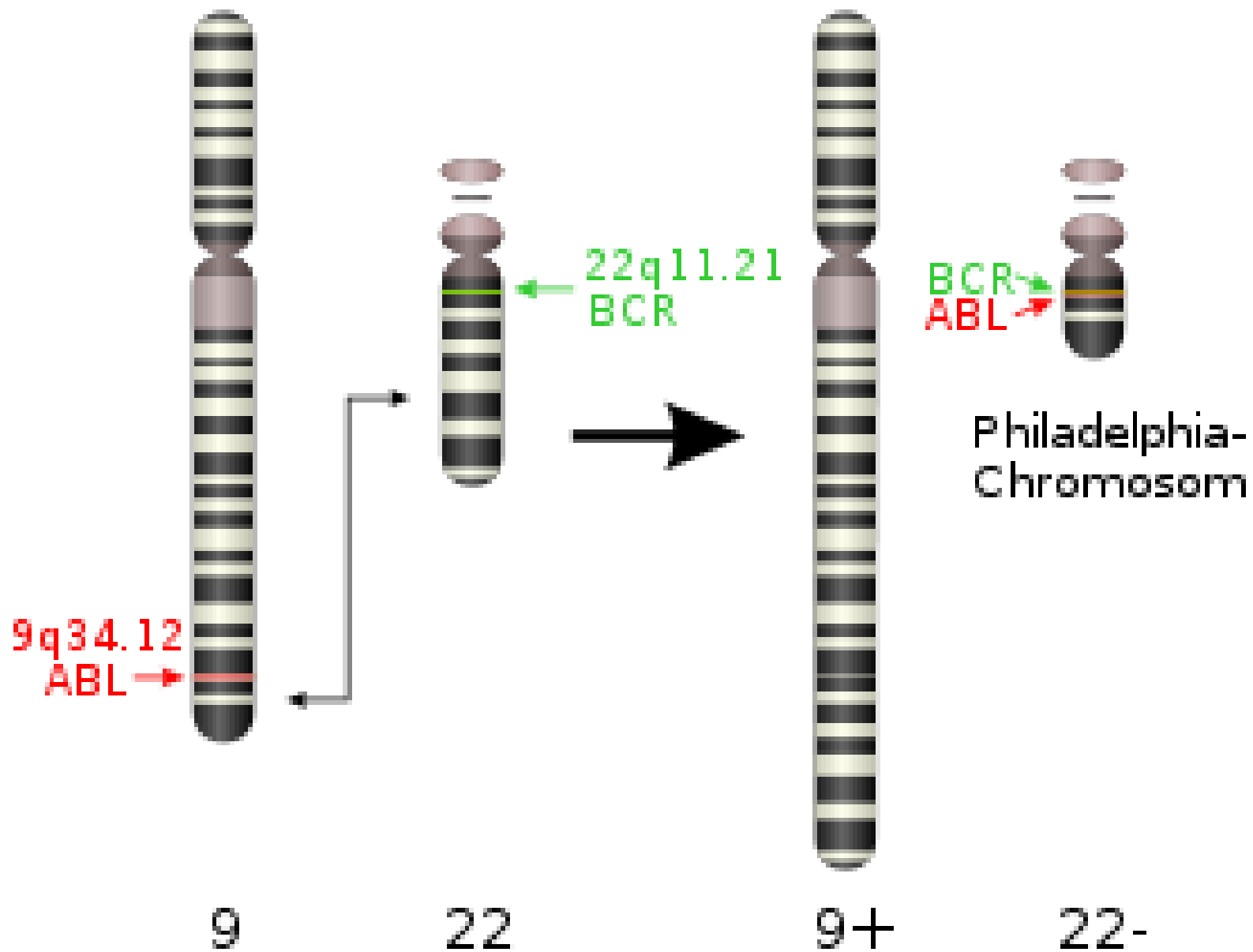
**טרנסלוקציה (translocation)** – אזור שלם בכרומוזום עובר לכרומוזום אחר. יכול לגרום לחסרים או הכפלות. יהיו בעיות במיזוג בגלל שאין אפשרות לזווג כרומוזומים.



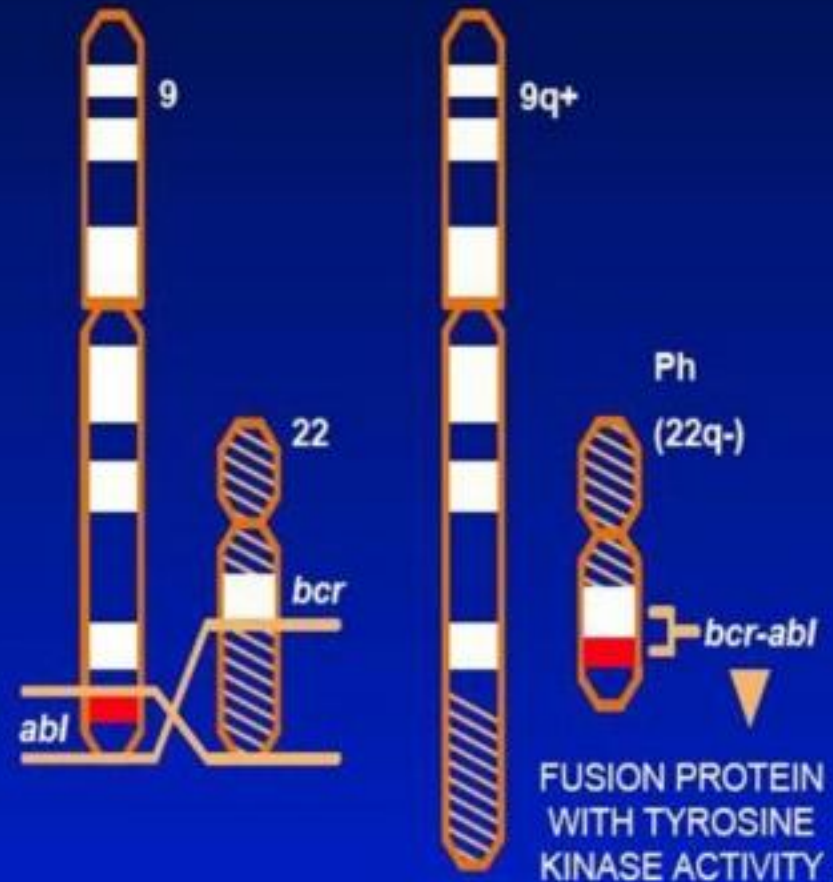
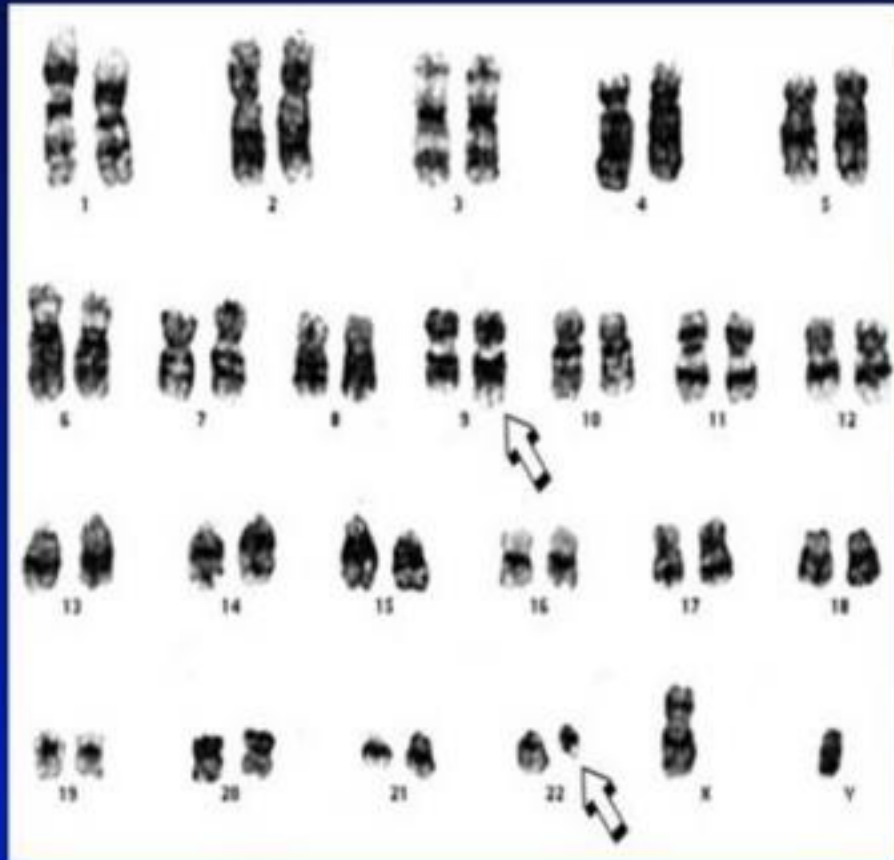
# כרומוזום פילדלפיה

- פגם כרומוזומלי מסוים הקשור ללוקמיה מיאלואידית כרונית (CML)
- הפגם הוא תוצאה של טרנסלוקציה בין כרומוזום 9 ו-22 המסומנת:  $t(9;22)(q34;q11)$
- הגורם למחלה: הטרנסלוקציה גורמת לאיחוי בין שני גנים **BCR- ABL** היוצרים יחדיו טירוזין קינאז שגורם לשיגשוג תאי הלוקמיה.





# CML: Linked to a Single Molecular Abnormality



The Philadelphia (Ph) Chromosome: t(9;22) Translocation

# יתרונות למוטציות?

## למוטציות יתרונות רבים:

- מספקים חומרים חדשים לאבולוציה
- מוטציה עלולה להזיק, אך גם להועיל בכך שתיתן יתרון לאורגניזם
- במקרים מסוימים, מוטציה עשויה לסייע בהתאמת האורגניזם לסביבתו

