

من المورثة إلى البروتين (3)

أولاً: اصطناع سلسلة عديد الببتيد

تشمل عملية الترجمة (اصطناع سلسلة عديد الببتيد) إلى ثلاث مراحل (مضاهية لمرحلة انتساخ ال DNA) وهي:

1- مرحلة البدء Initiation.

2- مرحلة التطويل Elongation.

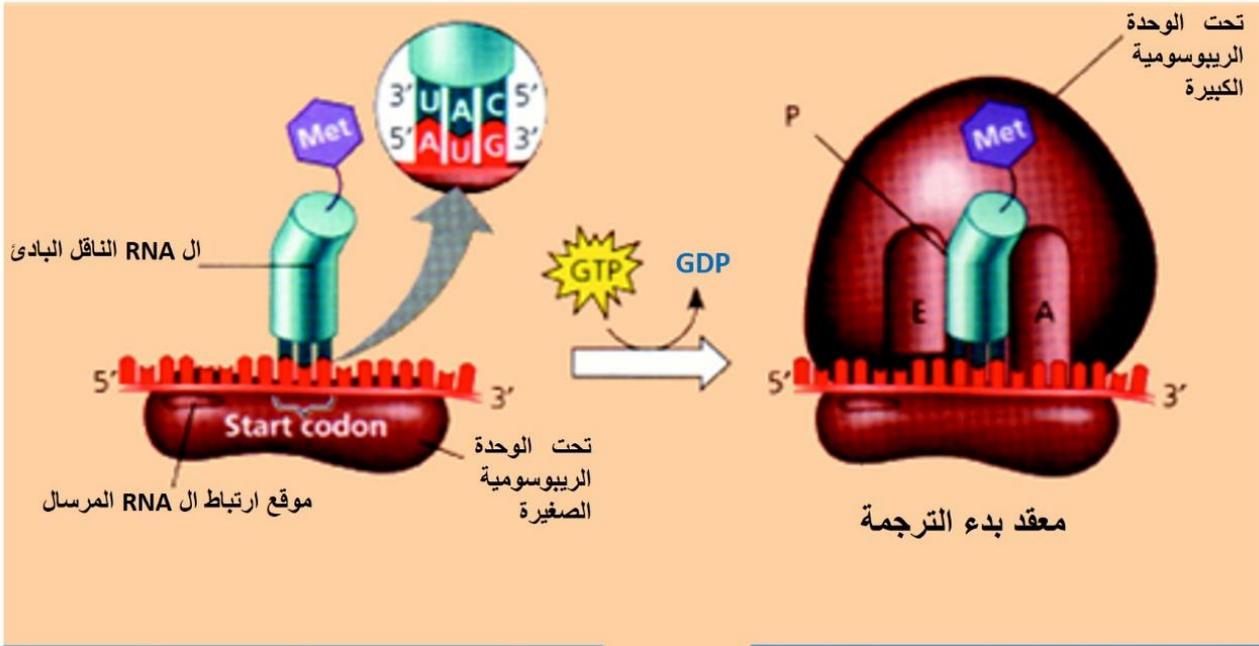
3- مرحلة الإنهاء Termination.

تتطلب المراحل الثلاث عوامل بروتينية تساعد ال RNA المرسل وال RNA الناقل والريبوسومات في عملية الترجمة. ولأسباب محددة فإن الطاقة مطلوبة لبدء السلسلة وللتطويل ويتم توفيرها من حلمة GTP (غوانوزين ثلاثي الفوسفات)، وهي جزيئة قريبة جداً من ATP.

المرحلة الأولى: ترابط الريبوسوم وبدء الترجمة

تجمع مرحلة بدء الترجمة ال RNA المرسل وال RNA الناقل الحامل للحمض الأميني الأول لسلسلة عديد الببتيد وتحت وحدتي الريبوسوم (الشكل 1:7) وفق الخطوات التالية:

- ترتبط تحت الوحدة الريبوسومية الصغيرة بال RNA المرسل والبادئ النوعي ال RNA الناقل، الذي يحمل الحمض الأميني ميثيونين.
- ثم تتحرك تحت الوحدة الصغيرة، نزولياً على طول ال RNA المرسل حتى الوصول إلى شيفرة البدء AUG، والتي تعطي إشارة بدء الترجمة، وهذا هام لأنها توطد إطار قارئ شيفرة ال RNA المرسل.
- ويكون ال RNA الناقل البادئ قد ترابط مع المعقد ومن ثم يتشارك بروابط هيدروجينية مع رامزة البدء.
- إن اتحاد ال RNA المرسل وال RNA الناقل البادئ مع تحت الوحدة الريبوسومية الصغيرة يتبعه ارتكاز تحت الوحدة الريبوسومية الكبيرة، متممة بذلك معقد بدء الترجمة.
- ومن الضروري وجود بروتينات تدعى **عوامل البدء Initiation Factors** لجمع كل هذه المكونات بعضها مع بعض.
- تصرف الخلية طاقة بشكل جزيئة GTP لتشكيل معقد البدء.
- عند اكتمال عملية البدء يتوضع ال RNA الناقل البادئ في الموقع P للريبوسوم، ويصبح الموقع A الفارغ جاهز لاستقبال الأمينوأسيل-tRNA التالي.
- إن عديد الببتيد يصطنع دائماً باتجاه واحد، من الميثيونين البادئ على النهاية الأمينية والتي تدعى أيضاً النهاية N-Terminus N باتجاه الحمض الأميني الأخير على النهاية الكاربوكسيلية وتدعى أيضاً النهاية C-Terminus C (الشكل 1:7).



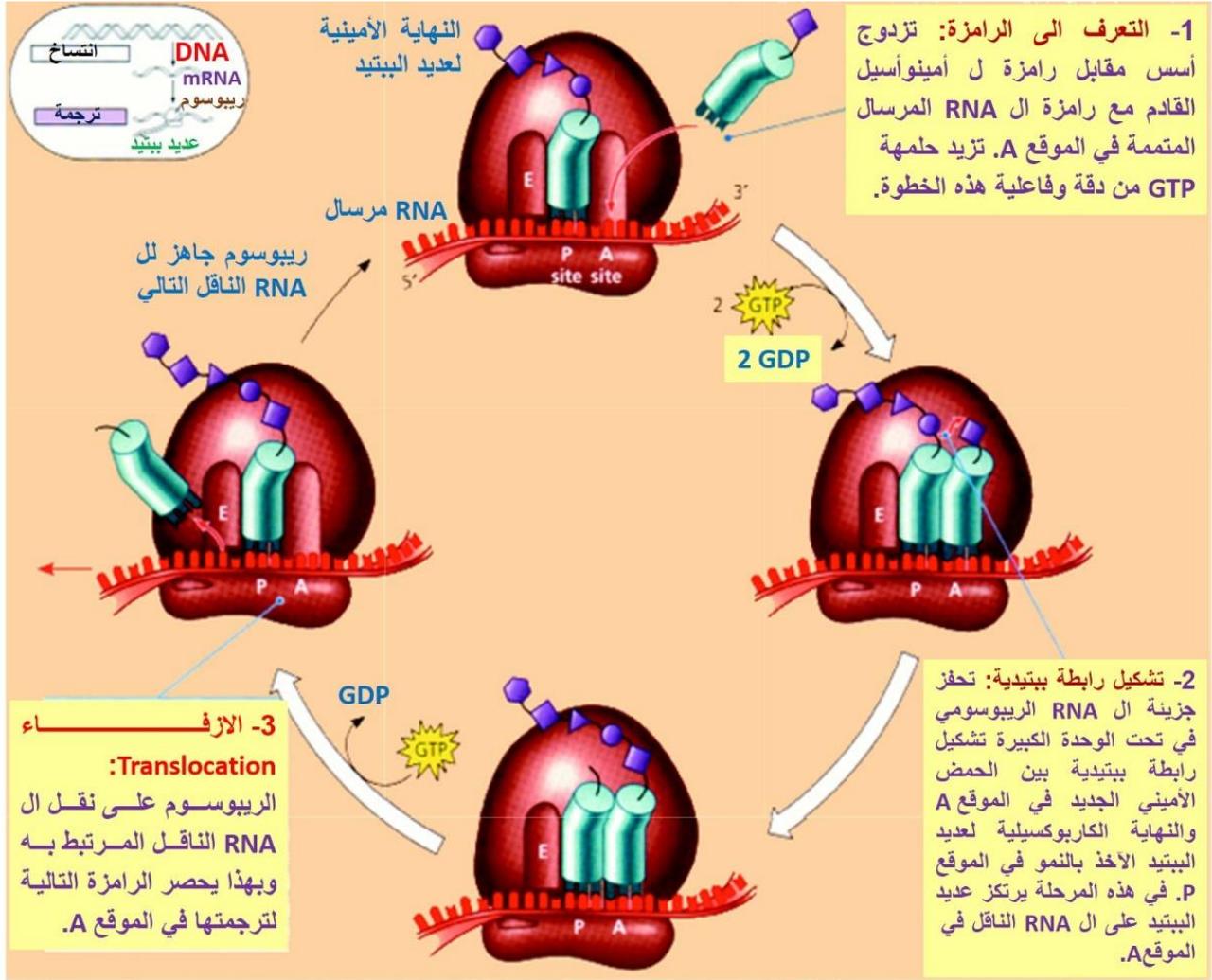
1- ترتبط تحت وحدة ريبوسومية صغيرة بجزيئة RNA مرسال، في خلية بدائيات النوى، يتعرف موقع ارتباط ال RNA المرسال بتحت الوحدة هذه على تتالية نوكلويدية نوعية في ال RNA المرسال متوضعة تماماً أعلى رامزة البدء، وتزدوج قواعد ال RNA الناقل البادئ، ومقابل الرامزة UAC مع رامزة البدء AUG. يحمل هذا ال RNA الناقل الحمض الأميني ميثيونين (Met).

2- يكمل وصول تحت وحدة ريبوسومية كبيرة معقد البدء يتطلب جمع كل مكونات الترجمة بعضها مع بعض البروتينات التي تدعى عوامل البدء (غير ظاهرة في الشكل). يوفر GTP الطاقة اللازمة للتجمع، يتوضع ال RNA الناقل البادئ في الموقع p، يتوفر الموقع A لل RNA الناقل الذي يحمل الحمض الأميني التالي.

الشكل (1:7): بدء الترجمة

المرحلة الثانية: استطالة سلسلة عديد الببتيد

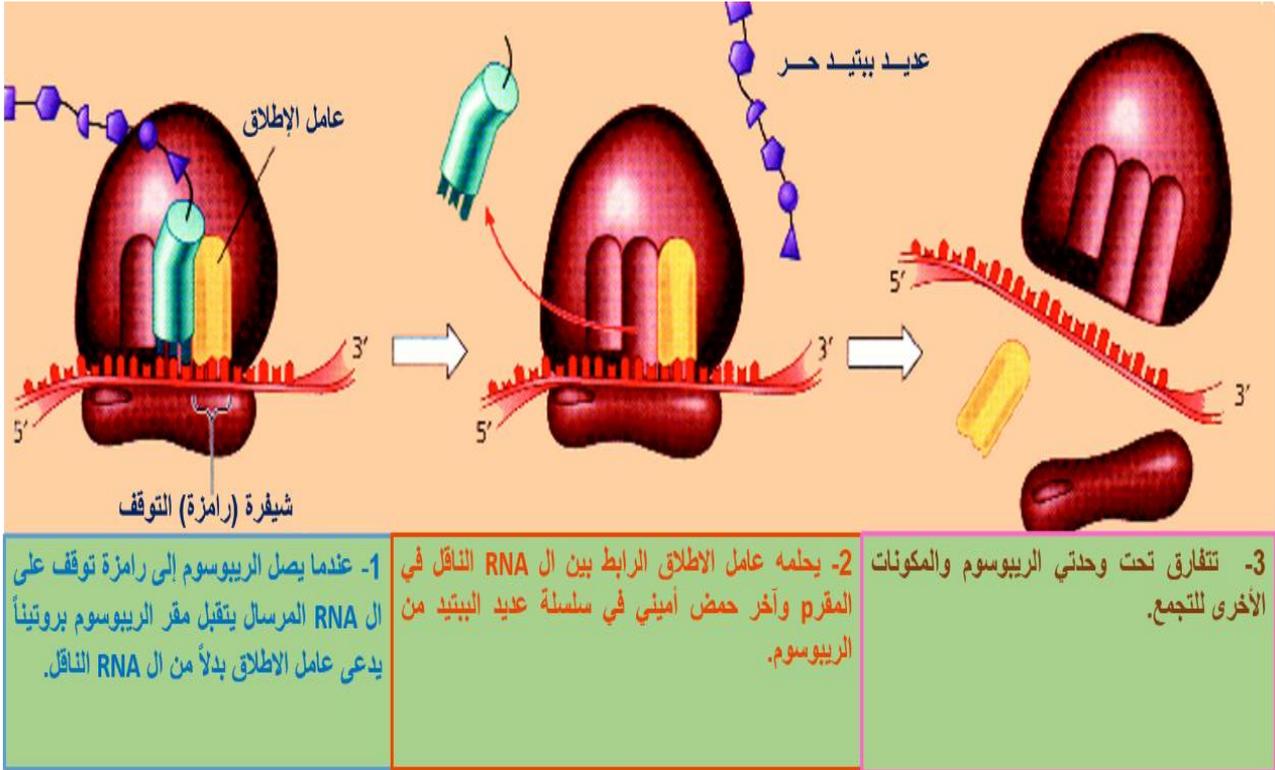
في مرحلة التطويل في الترجمة تضاف الحموض الأمينية واحداً تلو الآخر للحمض الأميني السابق. تتضمن كل إضافة مساهمة عدة بروتينات تدعى عوامل التطويل elongation factors وتحدث في حلقة ثلاثية الخطوات كما في الشكل (2:7). يحدث استهلاك الطاقة في المرحلتين الأولى والثالثة. يتطلب التعرف على الشيفرة حلمة جزئيتين من ال GTP ويتم حلمة جزيئة أخرى من ال GTP للتزويد بالطاقة اللازمة من أجل خطوة الإزفاء (تغيير الموضع) Translocaton. يتحرك ال mRNA عبر الريبوسوم باتجاه واحد فقط، النهاية 5` أولاً، وهي مكافئة لتحرك الريبوسوم (3`→5`) على ال mRNA المرسال. إن النقطة الهامة هي أن الريبوسوم وال mRNA المرسال يتحركان قرب بعضهما البعض بنفس الاتجاه، شيفرة تلو الأخرى. تأخذ دورة التطويل أقل من عشر الثانية في بدائيات النوى وتكرر كلما تمت إضافة حمض أميني إلى السلسلة حتى يكتمل عديد الببتيد.



الشكل (2:7): دورة التطويل في الترجمة. لا تظهر في الشكل البروتينات التي تدعى عوامل التطويل، تلعب حلمهه ال GTP دور هام في عملية التطويل.

المرحلة الثالثة: إنهاء (توقف) الترجمة

إن الإنهاء هو المرحلة الأخيرة في عملية الترجمة (الشكل 3:7). يستمر التطويل حتى تصل رامزة التوقف في ال RNA المرسل إلى الموقع A على الريبوسوم. لا ترمز ثلاثية الأسس UGA.UAA.UAG حموض أمينية ولكنها بدلاً عن ذلك تعمل كإشارة لتوقف الترجمة. وهناك بروتين يدعى **عامل الإطلاق release factor** يرتبط مباشرة بشيفرة التوقف في الموقع A. يسبب عامل الإطلاق إضافة جزيئة ماء بدلاً من حمض أميني إلى سلسلة عديد الببتيد، يحلمه هذا التفاعل عديد الببتيد الكامل من ال RNA الناقل في الموقع P، محرراً عديد الببتيد عبر نفق خروج تحت الوحدة الريبوسومية الكبيرة (الشكل a 9:6). ومن ثم تتجزأ بقايا تجمع الترجمة.

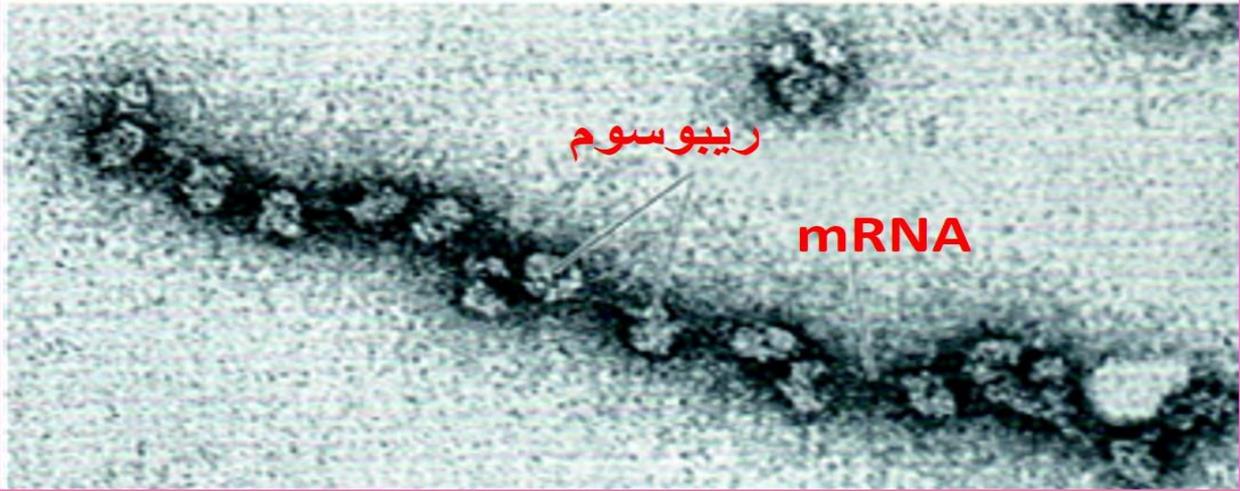
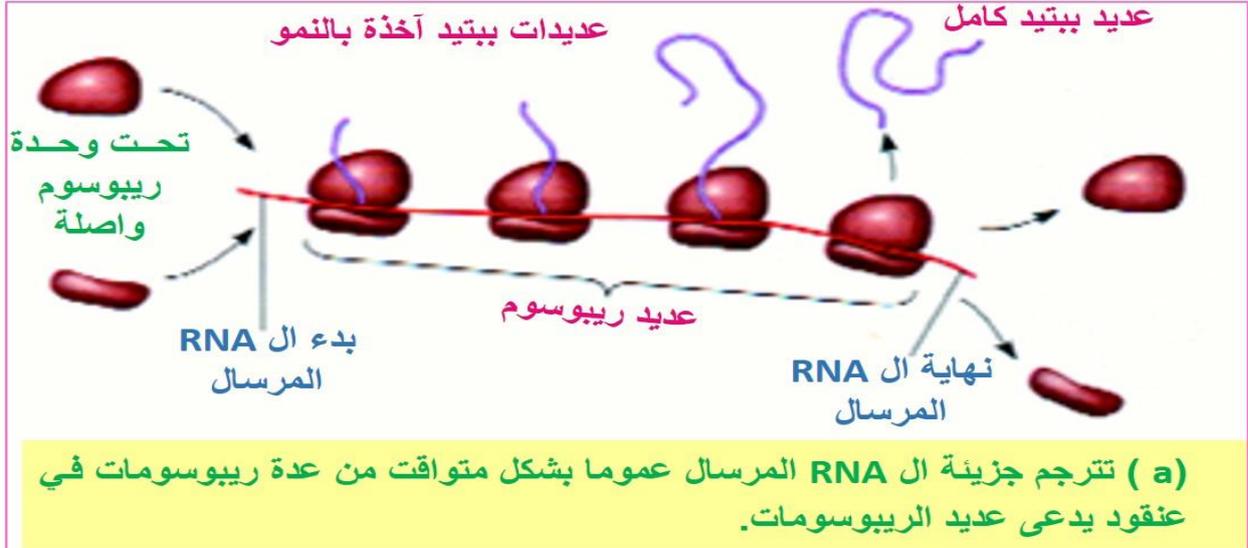


الشكل (3:7): إنهاء الترجمة

ثانياً: عديد الريبوسومات polyribosomes:

يستطيع ريبوسوم واحد ان يصنع عديد ببتيد ذو حجم وسطي في أقل من دقيقة. ولكن نمطياً، يستعمل RNA مرسل وحيد لصنع عدة نسخ من عديد الببتيد في آن واحد وذلك بسبب قدرة عدة ريبوسومات على ترجمة الرسالة من RNA مرسل واحد في نفس الوقت.

وما إن يتحرك الريبوسوم متجاوزاً رامزة البدء، حتى يتمكن ريبوسوم ثاني من الارتكاز على ال RNA المرسل. وهكذا فإن عدد من الريبوسومات قادرة على تشكيل قافلة على طول ال RNA المرسل، تدعى هذه الخيوط من الريبوسومات بعديدات الريبوسومات ويمكن مشاهدتها على المجهر الالكتروني (الشكل 17.20). تتواجد عديدات الريبوسوم في خلايا بدائيات وحقيقات النوى وهي تسمح للخلية بصنع العديد من نسخ الببتيد بسرعة كبيرة.



(b) تظهر هذه الصورة المجهرية عديد ريبوسوم كبير في خلية بدائية النوى (TEM).

الشكل (4:7): عديد الريبوسومات

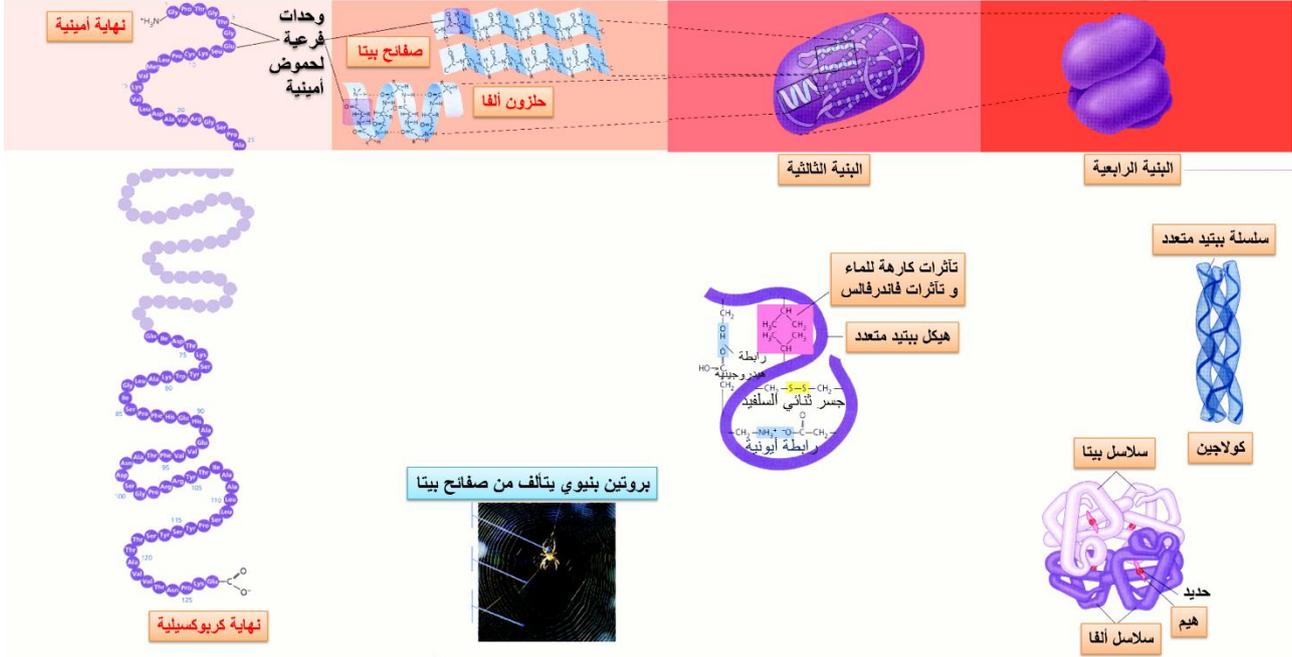
ثالثاً: إتمام وتوجيه البروتين الوظيفي

إن عملية الترجمة غالباً لا تكون كافية لصنع بروتين وظيفي. لذلك تخضع سلاسل عديد الببتيد للتحويل بعد عملية الترجمة وهناك بعض الآليات المستخدمة لتوجيه البروتينات المكتملة إلى مقرات نوعية في الخلية.

• طي البروتين والتحويل التالي للترجمة

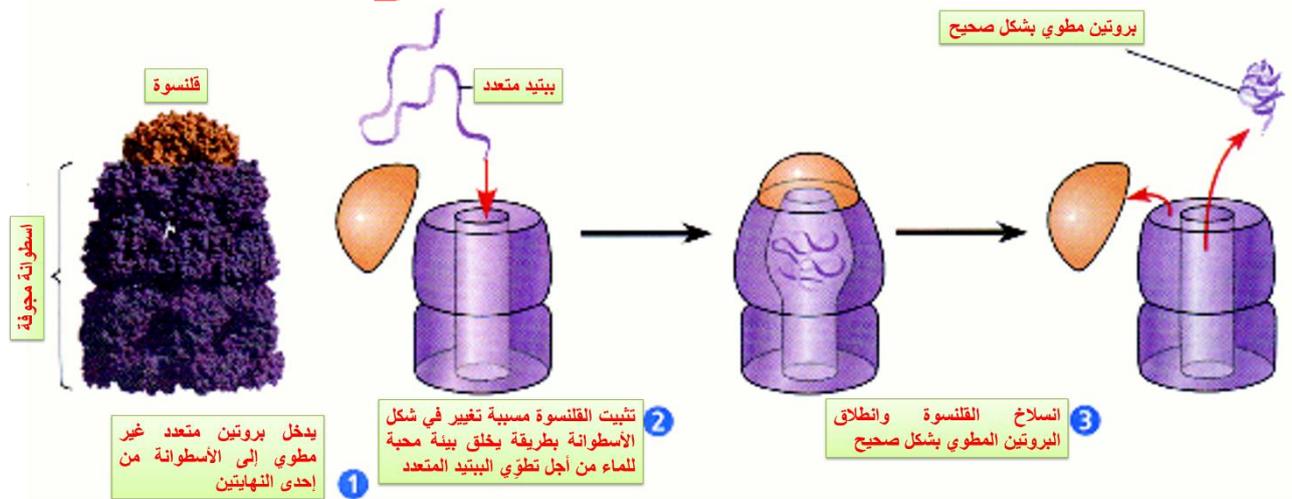
تبدأ سلسلة عديد الببتيد بالانطواء والانطواء تلقائياً أثناء اصطناعها مكونة بروتيناً وظيفياً ذو شكل نوعي: جزيئة ثلاثية الأبعاد ذات بنية ثنائية وثلاثية (الشكل 5:7). تحدد مورثة ما البنية الأولية، وهذه البنية تحدد

بدورها هيئة البروتين، وفي كثير من الحالات يساعد بروتين مرافق يسمى (chaperonin) عديد الببتيد على الطي الصحيح (الشكل 6:7).



الشكل (5:7): مستويات بنية البروتين

يمكن أن يتطلب التحوير التالي لترجمة خطوات إضافية قبل أن يستطيع البروتين البدء بالقيام بعمله المحدد في الخلية. قد تُحوّر بعض الحموض الأمينية كيميائياً بارتباطها ببعض الإضافات مثل السكريات أو الشحوم أو مجموعة فوسفات وغيرها. وقد تنزع أنزيمات معينة حمض أميني أو أكثر من النهاية القائدة (الأمينية) من سلسلة عديد الببتيد، وفي بعض الأحيان تشطر سلسلة عديد ببتيد مفردة أنزيمياً إلى قطعتين أو أكثر.

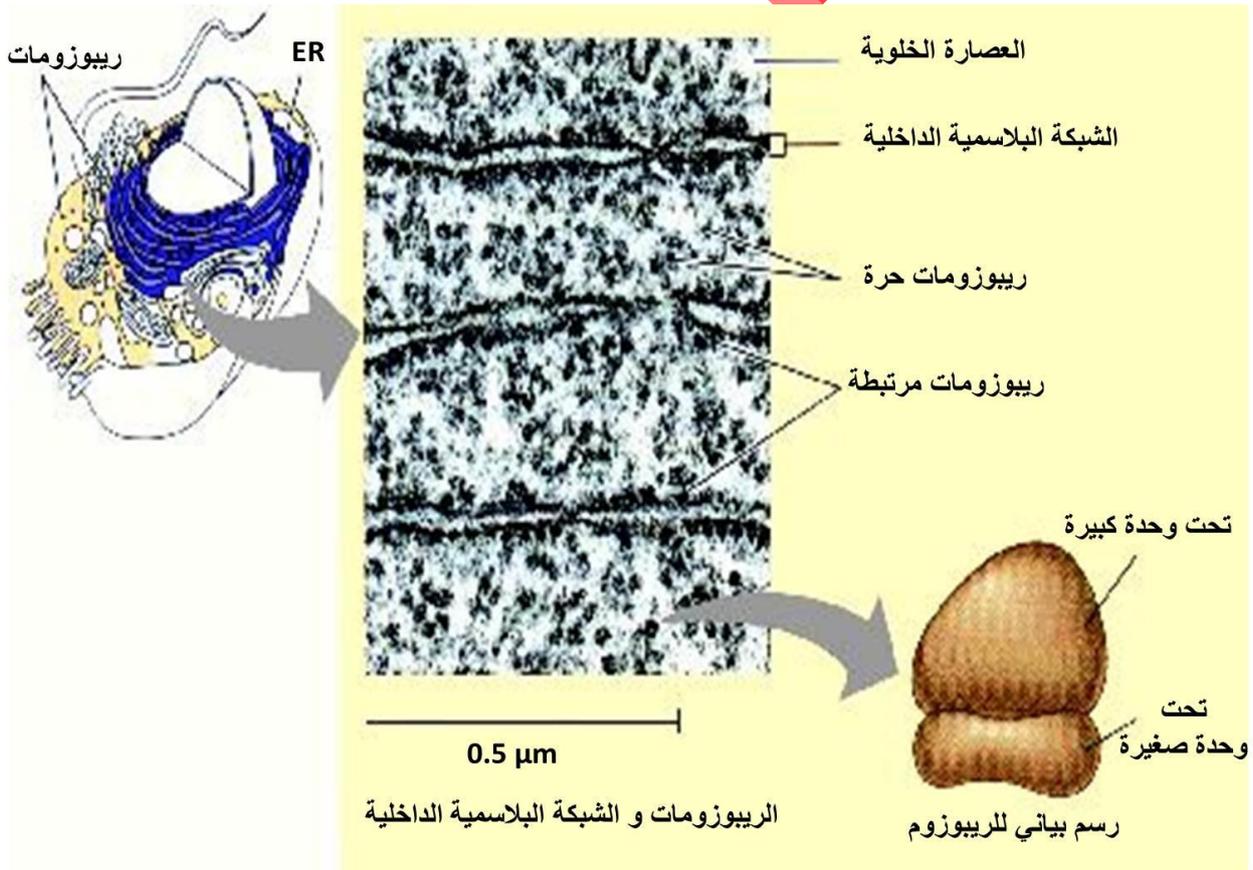


الشكل (6:7): شابرونين قيد الفعل يقدّم مكاناً لإبواء الطيّة المناسبة لببتيدات متعددة حديثة الصنع.

وكمثال، يصطنع البروتين المسمى أنسولين في البدء كسلسلة مفردة من عديد الببتيد ولا يصبح فعالاً إلا بعد اقتطاع جزء مركزي من السلسلة أنزيمياً، بحيث يبقى البروتين مكون من سلسلتي عديد الببتيد مرتبطتان بجسور ثنائية السلفيد. ويمكن في حالات أخرى ضم سلسلتين أو أكثر من عديد ببتيد تم اصطناعهما بشكل مستقل لتكوين تحت وحدات بروتين ذو بنية رباعية.

• توجيه عديد الببتيد (البروتينات) إلى أماكنها الصحيحة بعد تصنيعها:

يوجد في خلايا حقيقيات النوى عضيات ناشطة في اصطناع البروتين هي الريبوسومات ويوجد منها نمطان حرة ومرتبطة (الشكل 7:7). تكون الريبوسومات الحرة معلقة في العصارة الخلوية وتصنع البروتينات التي تنحل في العصارة الخلوية وتقوم بوظيفتها هناك. بينما ترتبط الريبوسومات المرتبطة إلى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية الخشنة، تنتج بروتينات المنظومة الغشائية الداخلية (الغلاف النووي والشبكة السيتوبلاسمية الداخلية. ER. جهاز غولجي، الليزومات، الفجوات) كما تصنع بروتينات تفرز من الخلية كالأنسولين بالإضافة إلى البروتينات الإذخارية. تكون الريبوسومات متماتلة وقادرة على أن تبدل حالتها من حرة إلى مرتبطة.

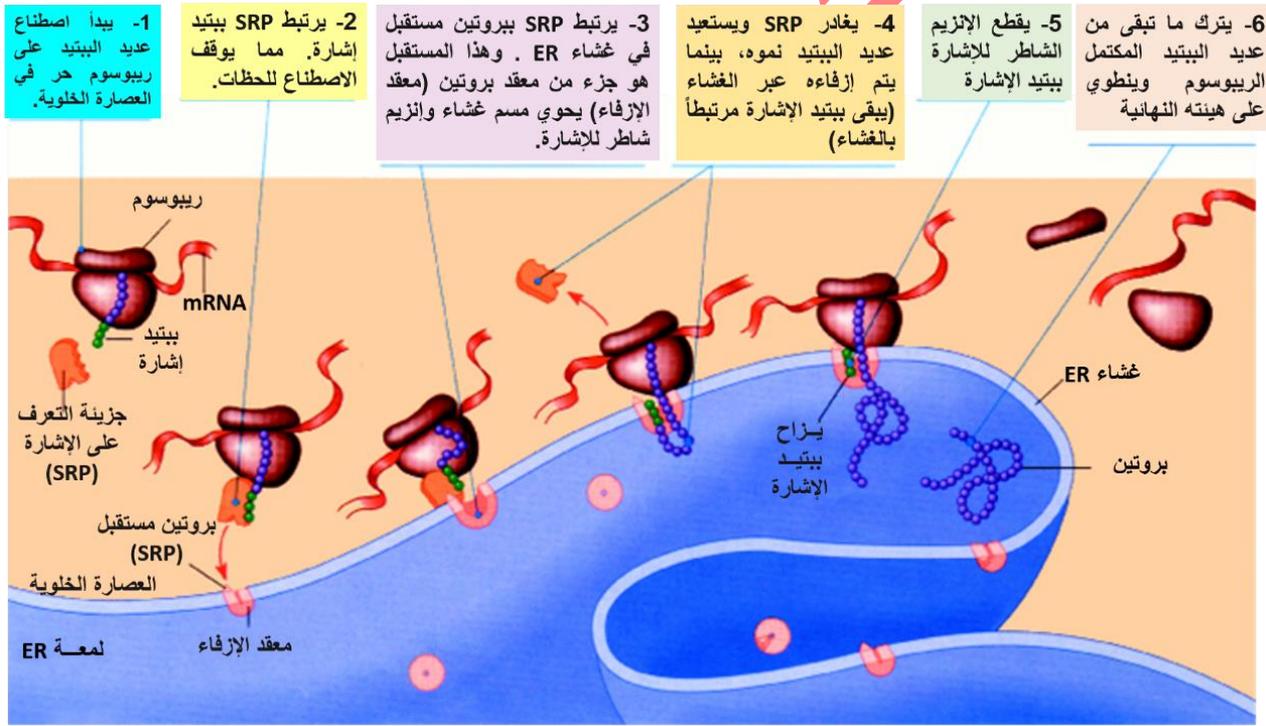


الشكل (7:7): الريبوزومات. صورة بالمجهر الإلكتروني لجزء من خلية معتملة تكمن فيها الريبوزومات، بنمطها الحر (في العصارة الخلوية). و المقيد (في الشبكة البلاسمية الداخلية). يظهر الرسم البياني المبسط للريبوزوم تحت وحدتيه.

كيف يتم توجيه البروتينات إلى أماكن عملها بعد تصنيعها؟

يتم تحديد عديدات الببتيد من البروتينات المخصصة للمنظومة الغشائية الداخلية أو للإفراز عن طريق **ببتيد إشارة (تسلسل إشارة)**، وهو الذي يوجه البروتين إلى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ER **الشكل (8:7)**. يكون ببتيدي الإشارة المؤلف من تتالي حوالي 20 حمض أميني في أو قرب النهاية القائدة لعديد الببتيد. ويتم التعرف عليه عند بزوغه من الريبوسوم من قبل معقد من ال RNA والبروتين ويدعى **جسيم التعرف إلى الإشارة (SRP)**. يعمل هذا الجسيم كمستقبل نوعي في العضيات المستهدفة.

يزحف عديد الببتيد الأخذ بالنمو عبر الغشاء إلى لمعة الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ER عبر مسام بروتيني إذا كان مقدر له أن يكون بروتين إفرازي. يُنزع ببتيدي الإشارة بواسطة أنزيم نوعي يُدعى ببتيدياز الإشارة أما باقي عديد الببتيد المكتمل فيتحرر إلى سائل داخل لمعة الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ER أما إذا كان مقدر له أن يكون بروتين غشائي فيبقى عندها منطماً جزئياً في غشاء الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ER.



الشكل (8:7): آلية الإشارة لتوجيه البروتينات إلى ER. ان عديد الببتيد المخصص للمنظومة الغشائية الداخلية أو للإفراز خارج الخلية: يبدأ ببتيدي إشارة (تسلسل إشاري) سلسلة من حموض أمينية موجهة إلى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ER .

يوجد على الأقل خمس آليات مختلفة ضرورية لتوجيه البروتينات إلى أماكنها الصحيحة في خلايا حقيقيات النوى:

- البروتينات المخصصة للنواة (تحمل تسلسلات التموضع النووي).
- البروتينات المخصصة للجسيمات التأكسدية (تسلسلات استهداف الجسيمات التأكسدية).
- البروتينات المخصصة للمتقدرات (تحتوي تسلسلات الإشارة المتقدرية).
- البروتينات المخصصة للشبكة السيتوبلاسمية الداخلية (تحمل التسلسل الإشاري للشبكة السيتوبلاسمية الداخلية).
- البروتينات المخصصة لغشاء الخلية وأغشية العضيات في الجملة الغشائية الداخلية.

رابعاً: دور ال RNA في الخلية:

يتم التحكم بعملية اصطناع البروتين الخلوية (وتوجيه البروتينات إلى الشبكة السيتوبلاسمية الداخلية ER) من قبل الأنواع المختلفة من ال RNA. التي تضم ال RNA المرسل، ال RNA الناقل، وال RNA الريبوسومي ويُضاف إليها في حقيقات النوى SRP RNA و snRNA (الجدول 1:7). وهناك نوع من ال RNA يدعى ال RNA النووي الصغير (snoRNA) يساعد في معالجة نسخ ال RNA الريبوسومي في النوية وهي عملية ضرورية لتشكيل الريبوسوم. تتراوح الوظائف المتنوعة لجزيئات ال RNA الصغيرة من بنوية إلى معلوماتية إلى تحفيزية وقد كشفت البحوث الحديثة وجود جزيئات صغيرة من RNA مفرد وثنائي السلسلة تلعب دور هام وغير متوقع في تنظيم عمليات التعبير الوراثي التي سيتم تعبيرها، تدعى ال RNA الصغير المتداخل (siRNA) وال RNA المكروي (الصغير جلا المجهري) (miRNA).

تعتمد قدرة ال RNA على تأدية كل هذه الوظائف المختلفة على ثلاث خصائص هي:

- أولاً:** يستطيع ال RNA الارتباط بجزيئات حموض نووية أخرى (ال DNA وال RNA) بروابط هيدروجينية.
- ثانياً:** يستطيع ان يأخذ شكلاً نوعياً ثلاثي الأبعاد وذلك بتشكيل روابط هيدروجينية بين القواعد في الأجزاء المختلفة من سلسلته العديدة النوكليوتيد (كما في ال RNA الناقل الشكل 17.14).
- ثالثاً:** له مجموعات وظيفية تمكنه من العمل كمحفّز (ريبوزيم).

هذه الخصائص الثلاث هي التي تجعل ال RNA متعدد الوظائف. قد يكون ال DNA هو المادة الوراثية في كل الخلايا الحية، ولكن ال RNA هو الأكثر إبداعاً.

الجدول 17.1 أنماط ال RNA في حقيقيات النوى	
الوظائف	نمط ال RNA
يحمل معلومات من ال DNA إلى الريبوسوم تحدد توالي البروتين في حمض أميني	ال RNA المرسل (mRNA)
يخدم كجزيئة في اصطناع البروتين. يترجم شيفرات mRNA إلى حموض أمينية	ال RNA الناقل (tRNA)
يلعب دور تحفيزي وبنوي في الريبوسومات	ال RNA الريبوسومي (rRNA)
تخدم كسلف لل RNA المرسل والريبوسومي أو الناقل قبل معالجتها بالتضفير أو التشطر تعمل بعض انترونات ال RNA كريبوزيم. محفزة بذلك تضفير نفسها.	النسخة الابتدائية
يلعب دور تحفيزي وبنوي في الجسيمات التضفيرية spliceosomes وهي معقدات مؤلفة من بروتين و RNA تضفير سليف ال RNA المرسل	ال RNA النووي الصغير (snRNA)
أحد مكونات جزيئة التعرف إلى الإشارة (SRP). وهو معقد البروتين وال RNA الذي يتعرف على ببتيدات الإشارة لعددات الببتيد التي تستهدف ER.	ال SRP RNA
يساعد على معالجة نسخ سلف rRNA لتشكيل تحت وحدات الريبوسوم في النوية.	ال RNA النووي الصغير (snoRNA)
مكتنفة في تنظيم التعبير الجيني.	ال RNA المتداخل (siRNA) وال RNA المكروي (miRNA)

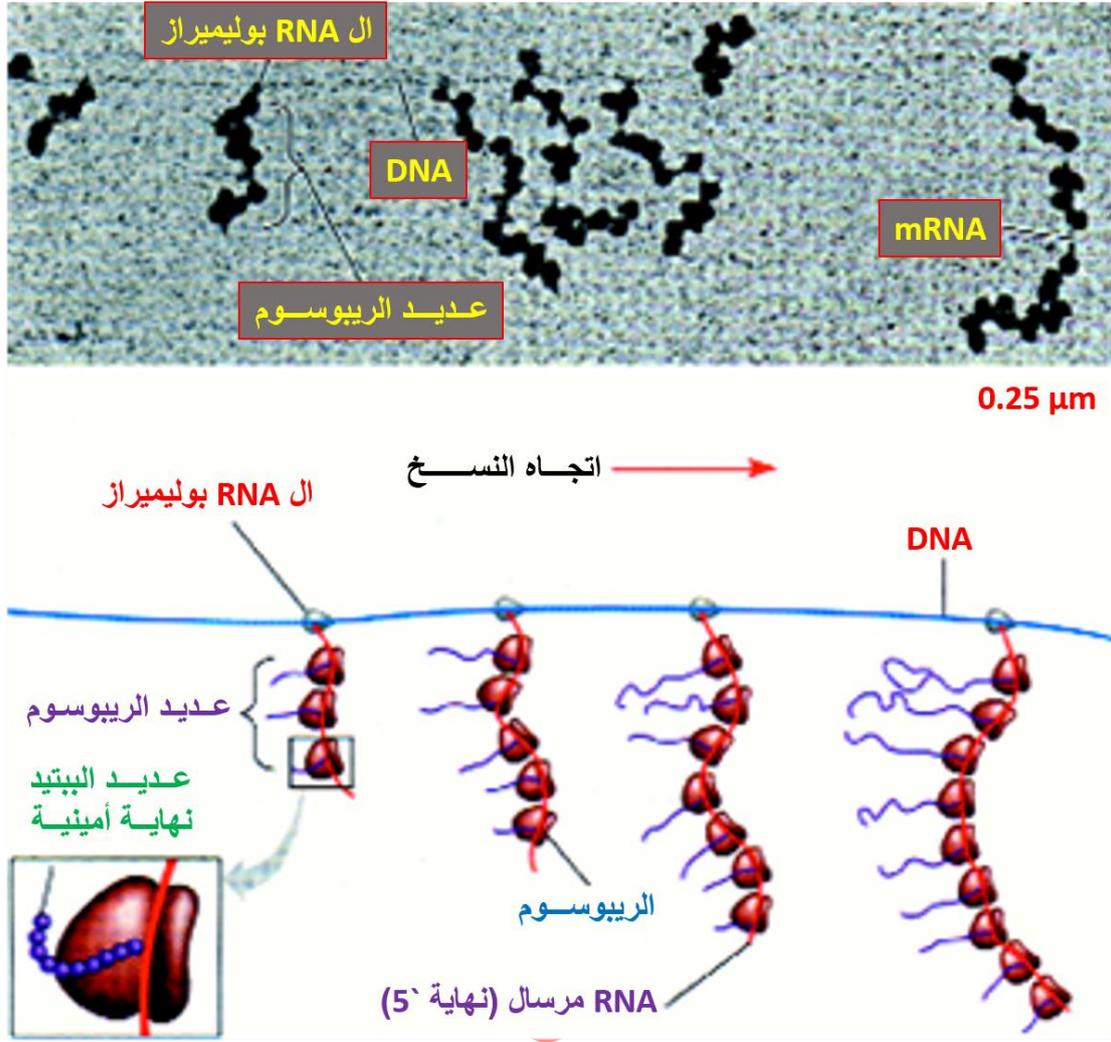
خامساً: مقارنة التعبير الجيني في بدائيات وحقيقيات النوى:

بالرغم من تشابه طرق الانتساخ والترجمة في بدائيات وحقيقيات النوى إلا أننا لاحظنا فروق محددة في الماكنة الخلوية وفي تفاصيل العملية:

- يختلف ال RNA بوليميراز في كل من بدائيات وحقيقيات النوى حيث يعتمد في حقيقيات النوى على طاقم معقد من عوامل الانتساخ.
- ينتهي الانتساخ بشكل مختلف في كل منهما. وهناك أيضاً اختلاف طفيف في حجم ريبوسومات بدائيات وحقيقيات النوى.

ولكن الاختلافات الأهم ينتج من تنظيم الخلية في حيزات:

فبدائيات النوى على عملياتها جارية بشكل خطوط. وفي غياب النواة تستطيع وبشكل متوافق أن تنسخ وترجم نفس المورثة (الشكل 9:7)، ويستطيع البروتين المصنع حديثاً أن ينتشر بسرعة إلى مكان وظيفته. وعلى العكس ففي حقيقيات النوى يفصل الغلاف النووي النسخ عن الترجمة ويقدم حيزاً لمعالجة شاملة لل RNA. إن مرحلة المعالجة هذه تقدم خطوات إضافية يساعد تنظيمها على تنسيق الفعاليات المختلفة لحقيقيات النوى. وأخيراً فلحقيقيات النوى آليات معقدة في استهداف البروتينات إلى العضيات الخلوية المناسبة.



الشكل (9:7): اقتران الانتساخ والترجمة في البكتريا. في خلايا بدائيات النوى يمكن لترجمة ال RNA المرسال أن تبدأ حالما تنفصل النهاية القائدة (5') في جزيئة ال RNA المرسال عن السلسلة القالب من ال DNA. تبدي الصورة المجهرية (TEM) سلسلة من ال DNA الايشيريشية الكولونية ينتسخ بواسطة جزيئات من بوليميراز ال RNA. يرتكز على كل جزيئة RNA بوليميراز سلسلة نامية من ال RNA المرسال تمت ترجمته بواسطة الريبوسومات. لا تظهر في هذه الصورة المجهرية عديدات الببتيد المصنعة حديثاً ولكنها تظهر في الرسم التخطيطي.

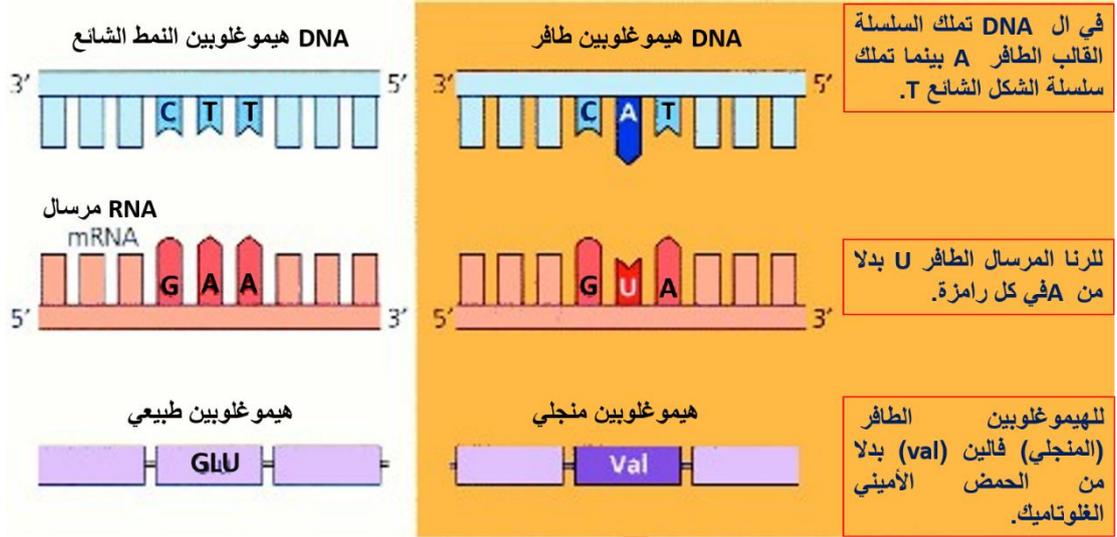
سادساً: الطفرات Mutation

الطفرات النقطية وتأثيرها على بنية ووظيفة البروتين

الطفرات mutation هي تغييرات في المادة الوراثية للخلية أو الفيروس وكذلك إعادة ترتيب الصبغيات التي تؤثر على قطع طويلة من ال DNA. إن الطفرات النقطية هي تبدلات كيميائية في زوج قواعد واحد في مورثة.

إذا حدثت الطفرة في خلية عروسية gamete أو في خلية سينبثق عنها أعراس، يمكن أن تنتقل هذه الطفرة إلى الأتسال في عدة أجيال مستقبلية. وإن كان للطفرة تأثير ضاراً (عكسياً) adverse على النمط الظاهري للكائن الحي دعيت هذه الحالة الطافرة باضطراب وراثي genetic disorder، أو مرضاً وراثياً. فعلى سبيل

المثال، يُعزى داء الكريات المنجلية sickle cell disease إلى طفرة في زوج قواعد مفرد في المورثة المرمزة (المشفرة) لأحد عديدات الببتيد في الخضاب. يقود تبدل نوكليويتيد واحد في سلسلة ال DNA القالب إلى إنتاج بروتين شاذ (الشكل 10:7) عند الأشخاص متماثلي الألائل بالنسبة للأليل الطافر. وتأخذ كريات الدم الحمراء الشكل المنجلي الناجم عن الخضاب المتبدل وهناك أعراضاً عديدة تترافق مع هذا الداء.



الشكل (10:7): الأساس الجزيئية لداء الكريات المنجلية: طفرة نقطية. يختلف الأليل المسبب لداء الكريات المنجلية عن الأليل النظامي (النمط الشائع) بزواج قواعد دناوي مفرد.

أنماط الطفرات النقطية

يمكن تقسيم الطفرات النقطية في مورثة إلى فئتين عامتين:

- 1- الطفرات النقطية بالاستبدال (استبدالات زوج القواعد) substitutions.
- 2- الطفرات النقطية بالإدخال أو الحذف (insertions or deletion) في زوج القواعد.

الاستبدالات Substitutions

استبدال أزواج القواعد هو إحلال نوكليويتيد واحد وشريكه بزواج آخر من النوكليويتيدات. وهناك ثلاثة أنواع من الطفرات الناتجة عن الاستبدالات:

- 1- الطفرات الصامتة Silent mutation: سُميت بهذا الاسم لأن ليس لها تأثير على البروتين المرّمز، وهذا يحدث عندما يكون:

- التغيير في زوج القواعد قد يحول الشيفرة (codon) إلى شيفرة أخرى تُترجم إلى نفس الحمض الأميني. وكمثال إذا حدثت طفرة في الشيفرة 5`-CCG-3` على سلسلة القالب -3` CCA-5` فإن شيفرة ال RNA المرسل والتي كانت GGC ستصبح GGU, وسيتم وضع الحمض الأميني الغليسين في مكانه المناسب في سلسلة البروتين.

- التغيير في زوج القواعد يقود إلى تبديل الحمض الأميني ولكن تأثيره على البروتين قليل. وقد يكون للحمض الأميني الجديد خواص مشابهة للحمض الأميني الذي حل مكانه، أو قد يحدث ذلك في منطقة من البروتين لا يكون تتالي الحموض الأمينية فيها أساسيا لوظيفة البروتين.

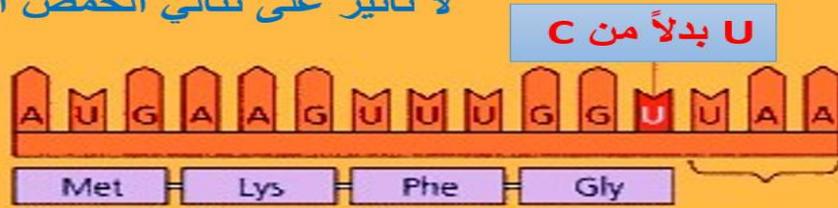
2- الطفرات المغلطة Missense mutation: يكون استبدال زوج القواعد هام ويؤدي إلى تبديل حمض أميني في منطقة حرجة من سلسلة البروتين - كالموضع الفعال لأنزيم - وهذا سيقود إلى تغيير هام في فعالية البروتين. أحيانا يقود هكذا استبدال إلى بروتين جديد ذو قدرات جديدة. ولكن معظم هذه الاستبدالات ضارة وتقود إلى بروتينات عاطلة أو أقل فاعلية وبالتالي إلى اختلال الوظائف الخلوية.

3- الطفرات الهرائية Nonsense mutation: وفيها يحدث تبدل في شيفرة الحمض أميني إلى شيفرة توقف، وتسبب إنهاء الترجمة بشكل مبكر وبذلك يكون عديد ببتيدي الناجم أقصر من عديد الببتيدي المرّمز بالمورثة النظامية (الشكل 11:7) تقود كل الطفرات الهرائية تقريبا إلى إنتاج بروتينات غير وظيفية.



استبدال زوج من الأسس

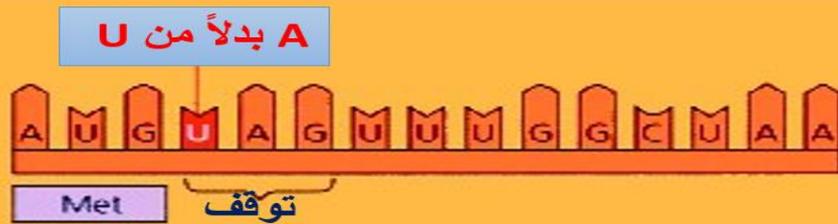
لا تأثير على تتالي الحمض الأميني



مغلطة



هرائية



الشكل (11:7): استبدال زوج القواعد. ان الطفرات هي تبدلات في ال DNA ولكنها ممثلة هنا في ال RNA المرسال ومنجه البروتيني. يمكن لاستبدالات زوج القواعد ان يقود إلى طفرات صامتة، مغلطة او هرائية.

الإدخال والحذف insertion & deletion

إن الإدخال والحذف هي إضافة أو فقد لأزواج نوكلويدية في مورثة ما. ولهذه الطفرات تأثيرات كارثية على البروتين الناتج أكثر مما يحدث في حالات الاستبدال. وبما أن ال RNA المرسل يقرأ كسلسلة من نوكلويدات ثلاثية أثناء الترجمة، فإن إدخال أو حذف نوكلويدات قد يبدل إطار القراءة (التجمع الثلاثي) في الرسائل الوراثية. تدعى هذه الطفرة بطفرة انزياح الإطار Frameshift mutation وتحدث عندما لا يكون عدد النوكلويدات المدخلة أو المحذوفة من مضاعفات ثلاثة (الشكل 12:7). وكل النوكلويدات التالية باتجاه الأسفل للإدخال أو الحذف ستتجمع بشكل غير ملائم في شيفرات وتكون النتيجة معان مغلوطة واسعة تنتهي سريعاً أو لاحقاً بإنهاء مبكر أو هرائي. وما لم يكن انزياح الإطار قريباً جداً من نهاية المورثة فمن المؤكد انه سينتج بروتيناً غير وظيفي.



إدخال أو حذف زوج الأسس

انزياح إطار مسبباً طفرة هرائية فورية.



انزياح إطار مسبباً طفرة مغلطة واسعة.



إدخال أو حذف 3 نوكلويدات: لا يوجد انزياح إطار ولكن هناك حمض أميني إضافي أو مفقود.



الشكل (12:7): الإدخال أو الحذف. للتحديد، فإن المثال في الأسفل ليس عبارة عن طفرة نقطية لأنها تكتنف حذفاً أو إدخالاً في أكثر من نوكلويد

المطفرات Mutagens

يمكن للمطفرات أن تحدث بطرق عدة. إن الأخطاء التي تحدث أثناء انتساخ ال DNA، الإصلاح، والتأشيب يمكن أن تقود إلى استبدال أزواج القواعد. الإدخال أو الحذف، وكذلك إلى طفرات تؤثر على امتدادات طويلة لل DNA. إن الطفرات الناجمة عن هكذا اخطاء تدعى طفرات تلقائية. ومن الصعب حساب معدل حدوث هذه الطفرات. وقد قدرت معدل الطفرات في الإشعيريشية الكولونية وحقيقيات النوى أثناء تنساخ ال DNA بتبديل نوكلويد واحد في كل 10 وكان المعدل متساويا في الاثنين ومرت الطفرات إلى الأجيال التالية من الخلايا. هناك عدد من العوامل الفيزيائية والكيميائية تدعى المطفرات تؤثر في ال DNA بطرق مختلفة وتسبب الطفرات. في العشرينيات من القرن الماضي، اكتشف هيرمان مولر أن الأشعة السينية تسبب تبدلات وراثية في ذباب الفاكهة. واستطاع باستعمال الأشعة أن يصنع دروسوفيل طافرة استعملها في دراساته الجينية. لكنه عرف أيضا أن الأشعة السينية والإشعاعات عالية الطاقة الأخرى تشكل خطر على المادة الوراثية للبشر والكائنات الحية الأخرى.

الإشعاع المطور، هو مطفر فيزيائي، يكتنف الضوء فوق البنفسجي (UV). والذي يمكن ان تسبب تمزيق مثنويات (دايمر) الثايمين في ال DNA. تقع المطفرات الكيميائية في عدة فئات: مضاهيات الأسس base analogs هي مواد كيميائية تشابه قواعد ال DNA النظامية ولكنها تقتزن بشكل غير صحيح أثناء تنساخ ال DNA.

تتداخل بعض المطفرات الكيميائية الأخرى في الانتساخ الصحيح للدنا وذلك بالانغراز فيه وقتل الحلزون المزدوج double helix وتبقى مطفرات أخرى تقود إلى تبدلات كيميائية في القواعد مما يغير قدراتها الافتراضية.

لقد طور الباحثون طرقاً متنوعة لاختبار الفعالية المطفرة للمواد الكيميائية المختلفة. وإن التطبيق الأساسي لهذه الاختبارات هو استعمالها للمسح المبدئي للمواد الكيميائية لاستغراف تلك التي يمكن أن تسبب السرطان. وتبدو هذه المقاربة معقولة لأن معظم المسرطنات careinogene (المواد الكيميائية المسببة للسرطان) مطفرات mutagens وبالعكس فمعظم المطفرات مسرطنات.