

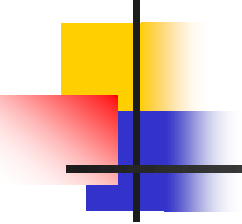


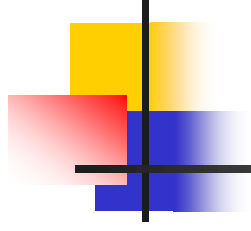
MUTASYON



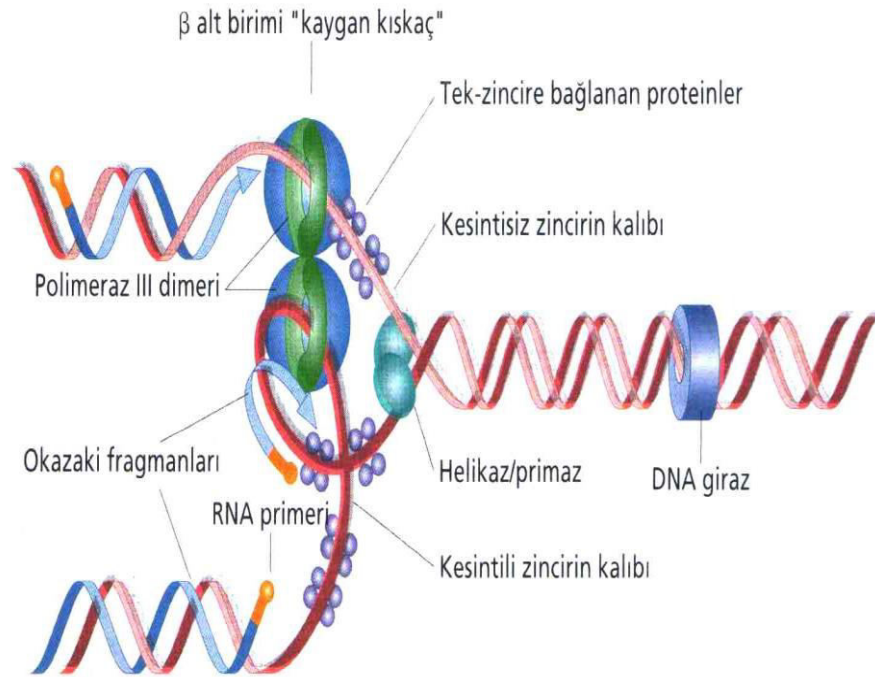
Mutasyonlar***

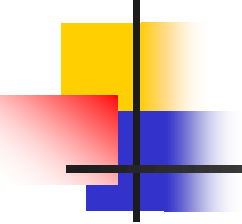
- Mutasyon: DNA' da meydana gelen kalıcı değişikliklerdir.
 - DNA polimerazın hataları
 - Çevresel ajanlar (örn: kimyasal mutajenler, radyasyon)

- 
-
- DNA molekülünün yapısında meydana gelen bir değişiklik, şifrelerinde değişikliğe yol açacağından hatalı protein üretilmesine çeşitli mutasyonların, farklı fenotiplerin veya hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur.



- Replikasyon hataları DNA yeni oluşan çift sarmalın hangi zincirinde hata olduğunu tanıyan tamir enzimleri tarafından düzeltilir.
- DNA replikasyonu hatasız olmalıdır.
- Hata sonucu oluşan mutasyonlar sonucu yaşam sona erebilirdi.
- **DNA polimeraz enzimi çift sarmal DNA'yı oluşturur.**
- Yeni zincir sentezlenirken, **10 milyon baz çiftinde bir yanlış bir nükleotid yerleşir.**
- **Tamir sonucu DNA replikasyon hatalarının %99,99'u düzelir.***



- 
-
- Çevresel kimyasal mutajenlerin etkisi,
 - UV veya iyonize edici radyasyon,
 - DNA'nın sonradan zarar görmesi durumunda tamir edilmesi daha zordur.
 - Kalıcı mutasyonlara neden olurlar.



Mutasyonlar***

- DNA dizisi değişir ve düzeltilmeden kalırsa mutasyonlar bir hücre içerisinde çok sayıda birikir.
 - **Somatik mutasyonlar***
 - **Germline mutasyonlar***

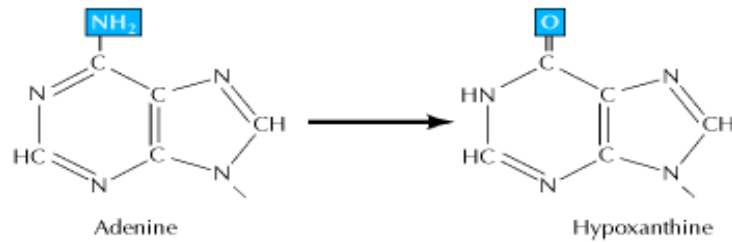
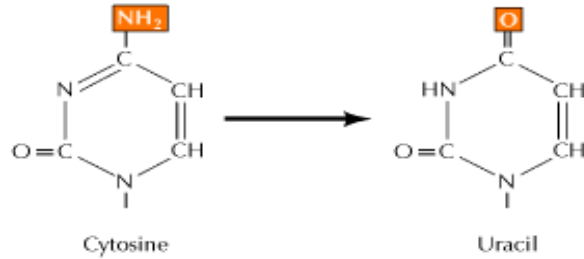


Mutasyonlar***

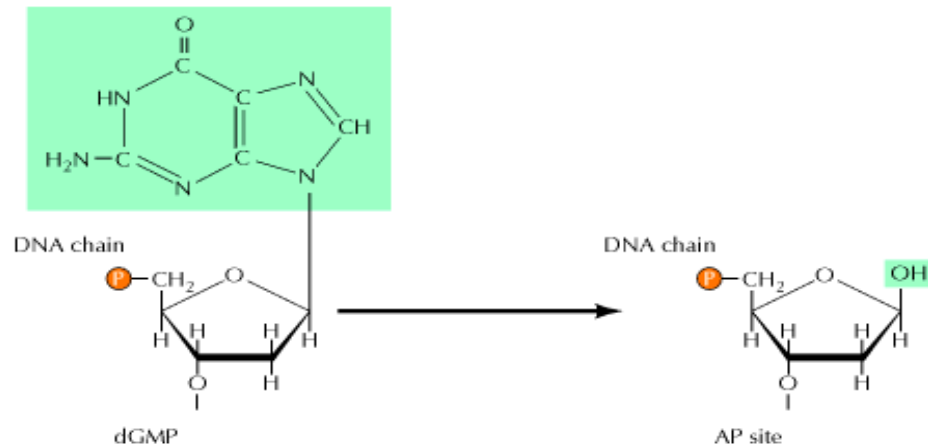
- **Spontan;*** Mutasyonlar kendiliğinden meydana gelebilirler. Genlerin azotlu bazlarının yapıları normal kimyasal süreçlerle ilgili olarak değişime uğrayabilirler.
- **İndüklenmiş;*** Uyarılmış mutasyonlar ise çevresel bir etki sonucu ortaya çıkarlar.

Spontan mutasyonlar*

(A) Deamination

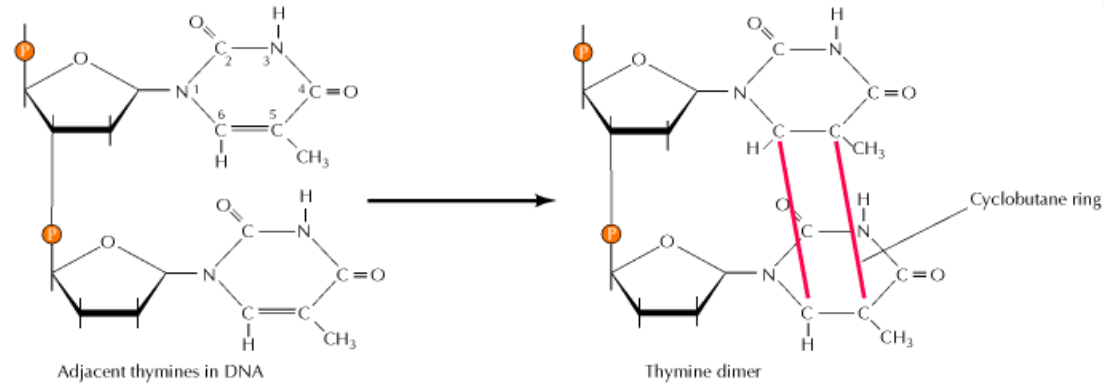


(B) Depurination

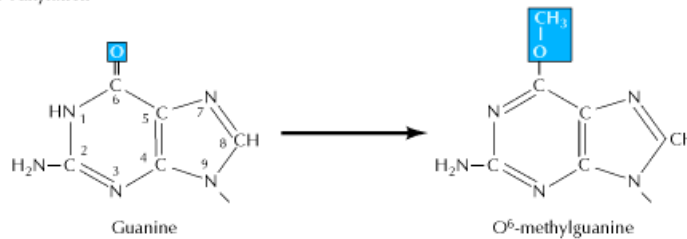


İndüklenmiş Mutasyonlar*

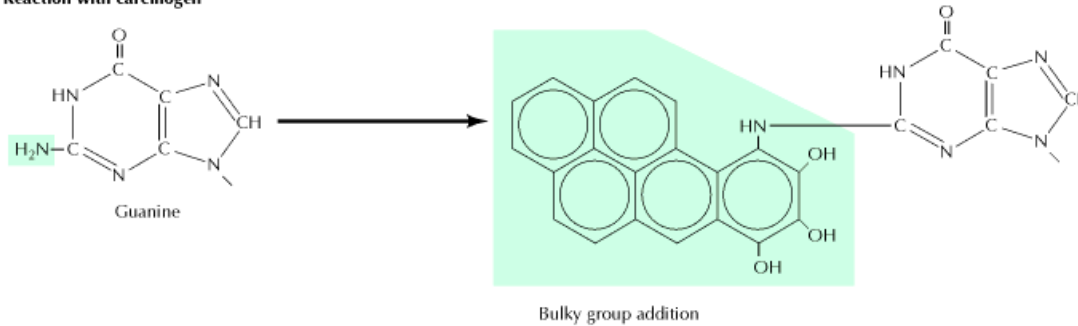
(A) Exposure to UV light



(B) Alkylation



(C) Reaction with carcinogen





Mutasyonlar****

1- Gen Mutasyonları

2-Kromozom Mutasyonları

Gen mutasyonları

- Genlerin içindeki değişikliklerdir. İnsersiyonlar, delesyonlar vb.
- Nüklear veya mitokondriyal genom üzerinde bulunan genlerdeki mutasyonlar, tek veya çok sayıda nükleotid farklılığı

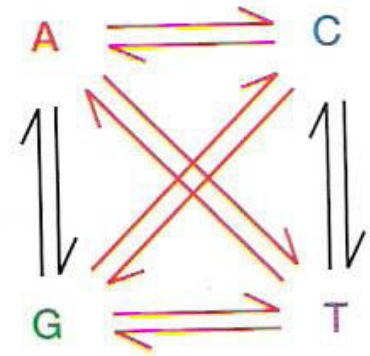


Baz Değişimleri

■ **Transisyon** :

Purin → Purin

Pirimidin → Pirimidin



■ **Transversiyon** : Purin ↔ Pirimidin



1- Sessiz (silent) mutasyon

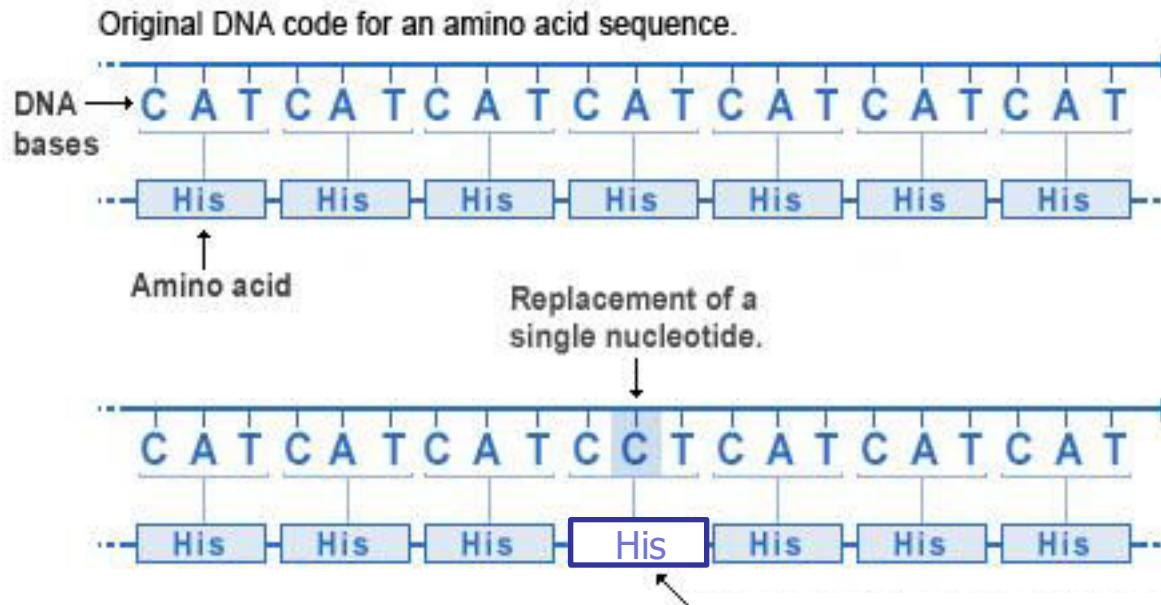
- Gendeki bir mutasyon bir polipeptidin aminoasit dizisini değiştirmeyebilir veya değiştirse bile proteinin fonksiyonunda bir değişikliğe neden olmayabilir.

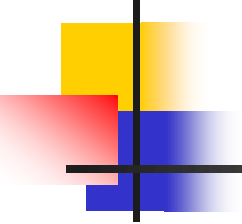
Sessiz (silent) mutasyon: lösin → lösin

Nötr mutasyon: lösin → lösin benzeri



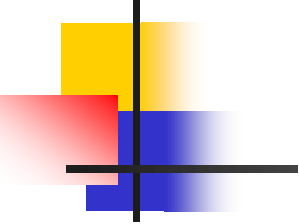
Silent Mutation



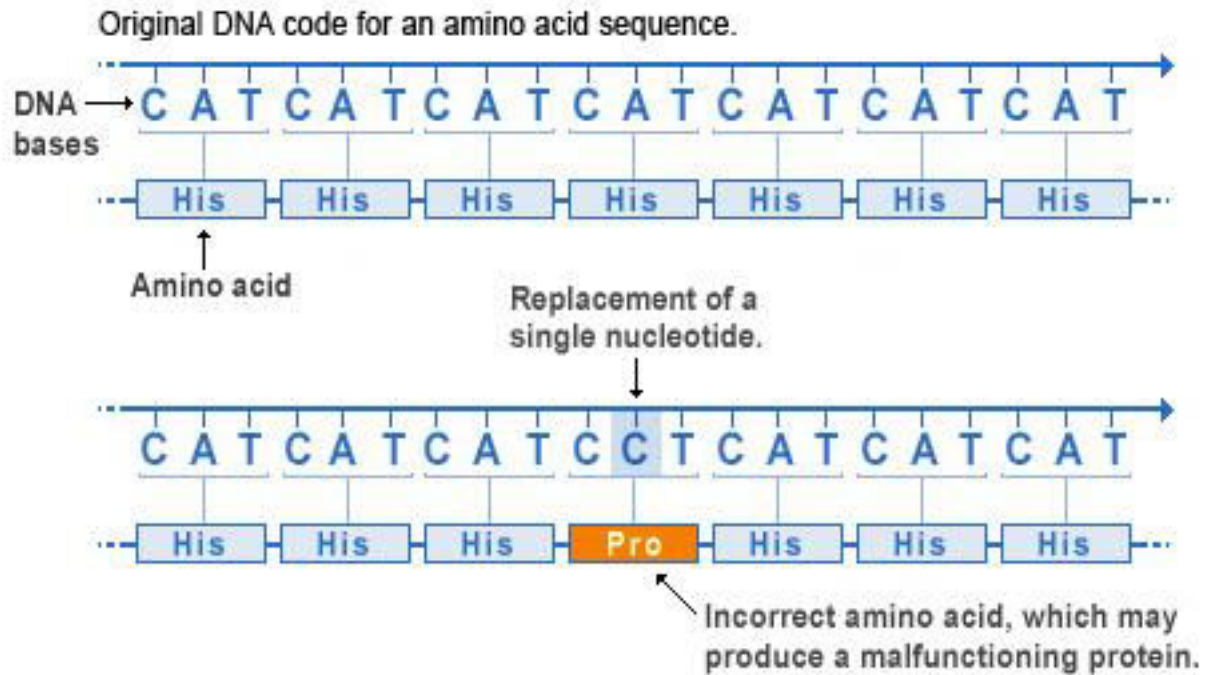


2- Missense mutasyon (Yanlış anlamlı)

- DNA dizisindeki bir tek nükleotid substitüsyonu (nokta mutasyonu) üçlü baz kodundan birini değiştirerek farklı bir amino asit oluşmasına neden olur.
- Missense mutasyon: glutamik asit → lösin



Missense mutation



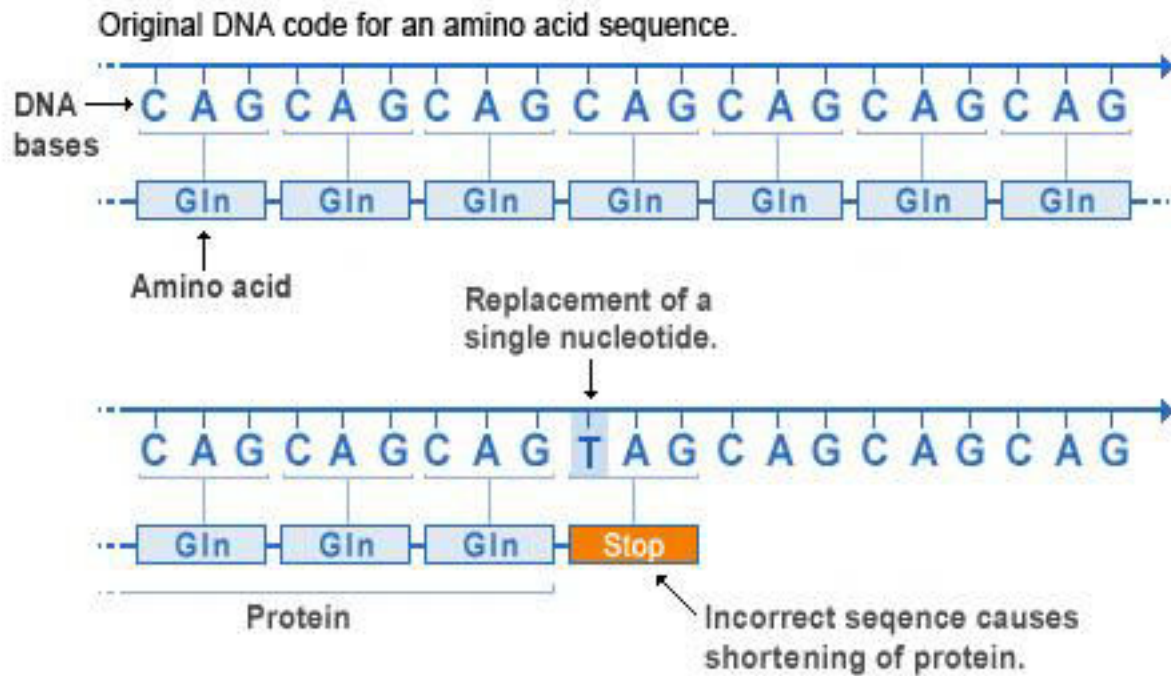


3- Nonsense mutasyon (Anlamsız): →STOP

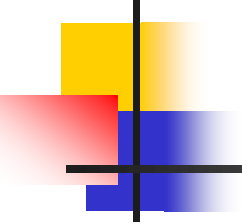
Zincir sonlandıran mutasyonlar

- DNA dizi üzerinde bir nokta mutasyonu sonucunda normal bir kodonun stop kodonu ile değişmesi nonsense mutasyonları
- mRNA translasyonu terminasyon kodonunun olduğu yerde durur. Bunun sonucunda stabil olmayan küçük bir mRNA ortaya çıkar ve translasyon hiç olmaz.
- Stabil bir mRNA oluşsa bile protein stabil olmayabilir.

Nonsense mutation

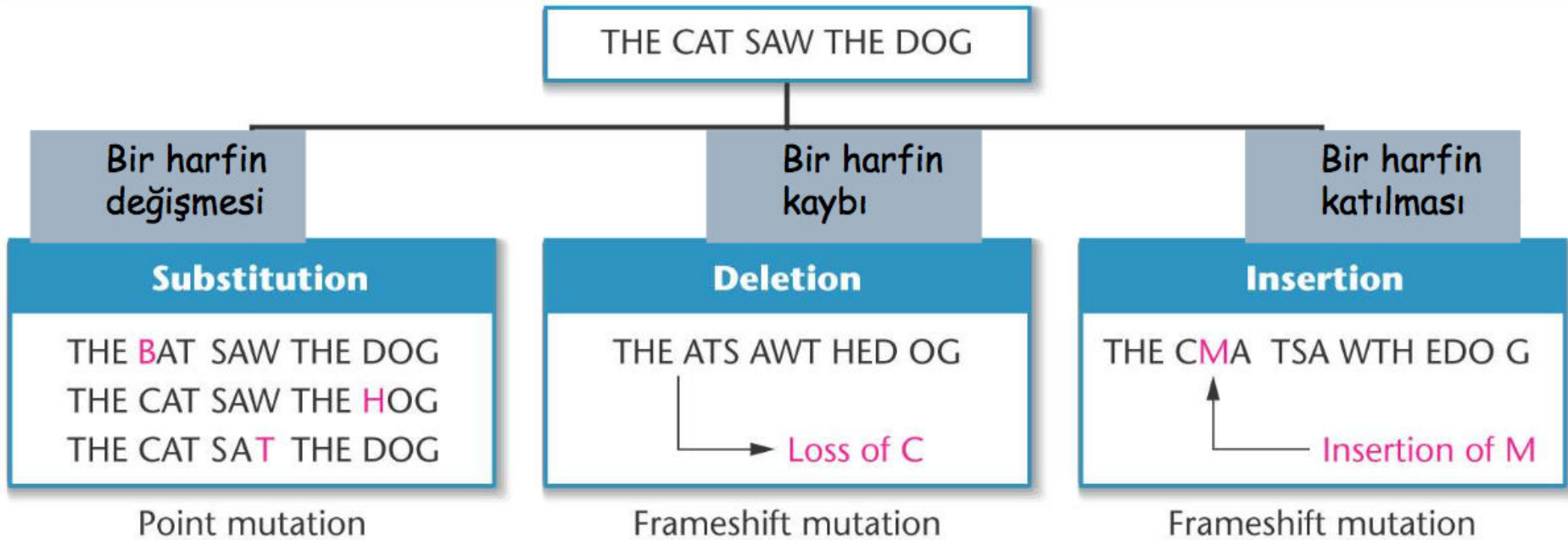


U.S. National Library of Medicine

- 
-
- Eğer bir mutasyon germ hücrelerine ait DNA üzerinde ise mutasyon gelecek nesillere aktarılabilir.
 - Somatik mutasyon ise tesadüfen sadece belli dokuların belli hücrelerindeki DNA'lar üzerinde olur.
 - Somatik mutasyonlar gelecek nesillere taşınmaz.

Nokta ve çerçeve kayması mutasyonlarına analogi olarak üç-harfli kelimelerden oluşan bir cümlede, bir harfin insersiyonu (katılması), delesyonu (eksilmesi) ve yer değiştirmesinin (substitüsyonunun) etkisi.

Nokta Mutasyonların Etkileri

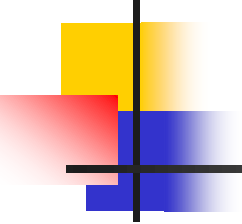


Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

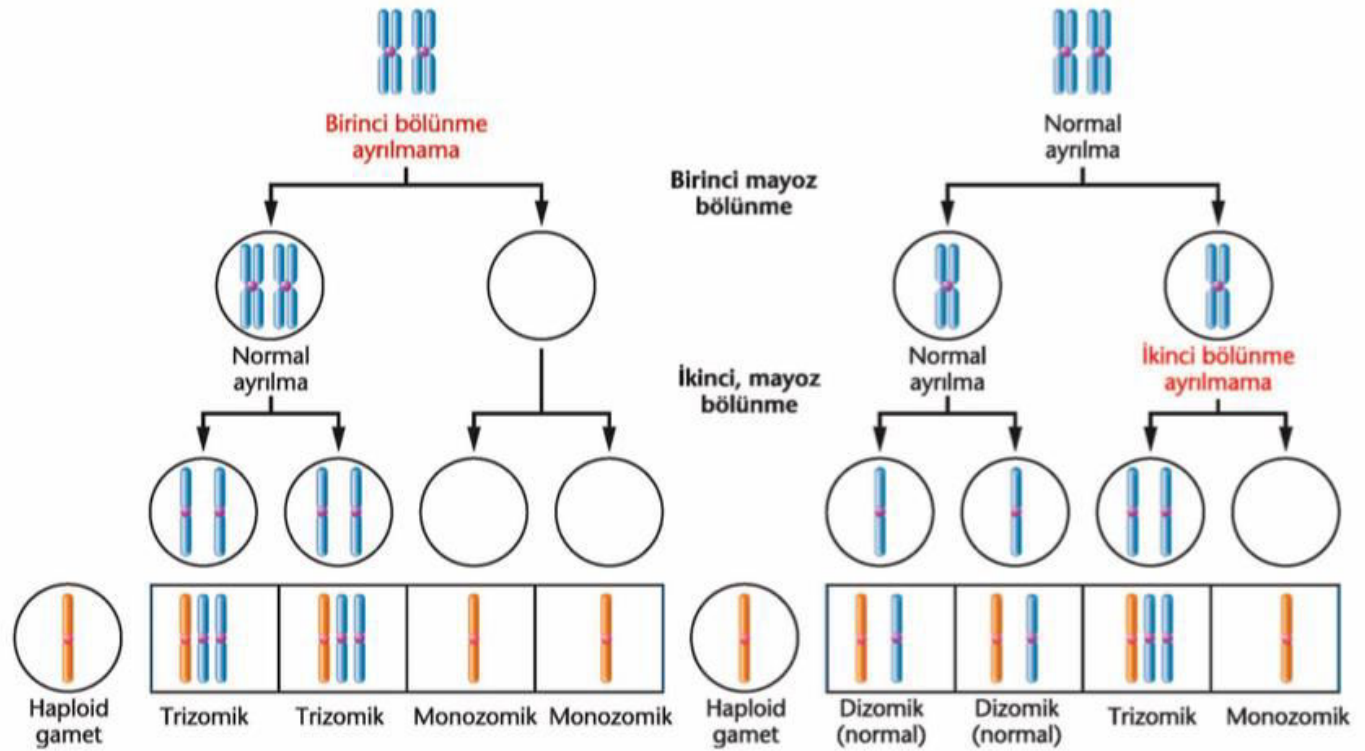
Kedi köpeği gördü
Yarasa köpeği gördü
Kedi domuzu gördü

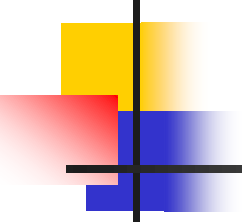
Kromozom mutasyonları

- Kromozomların yapısındaki değişiklikler. Örneğin, delesyon, inversiyon, translokasyon, insersiyon.
- Spontan olarak oluşabilirler. Mayoz veya mitoz bölünmeler sırasında transloke olmuş olan kromozomların anormal segregasyonlarından (ayrılamamalarından) dolayı da oluşabilirler.

- 
-
- Bu tip kromozomal bozukluklar, gametlerin üretimi sonucu oluşan rasgele bir hatadan kaynaklanır.
 - Ayrılmama (non-disjunction), kromozomların veya kromatidlerin ayrılamaması ve bölünme esnasında zıt kutuplara hareket edememesidir.

Kromozom Sayısındaki Değişiklikler, Kromozomların Ayrılmaması (nondisjuntion) Sonucu Ortaya Çıkar



- 
-
- **Anöploid**i durumunda, organizma tam bir kromozom takımı değil, bir veya birden fazla kromozom kazanır ya da kaybeder.
 - Diploid genomdan tek kromozom kaybına **monozomi** denir. Bir kromozom katılımı ise **trizomidir**. (47,XX+21; 47, XXY; 45,X)
 - İki'den fazla kromozom takımının bulunması durumunda **poliploidi** terimi kullanılır. (92,XXYY; 69,XXY)



6.1.1. Poliploidi

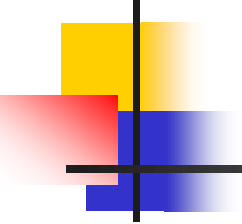
Hücrelerdeki kromozom sayısının (haploid sayının) tam katı kadar artmasıdır.

- **Haploidi ($n = 23$)** : Eşey hücrelerindeki temel kromozom sayısıdır.
- **Diploidi ($2n = 46$)** : Fertilizasyon sonucu insan hücrelerinde ulaşılan kromozom sayısıdır.
- **Triploidi ($3n = 69$)** : Temel kromozom sayısının üç katı artmasıdır.
- **Tetraploidi ($4n = 92$)** : Temel kromozom sayısının dört katı artmasıdır.



6.1.3. Anöplöidi

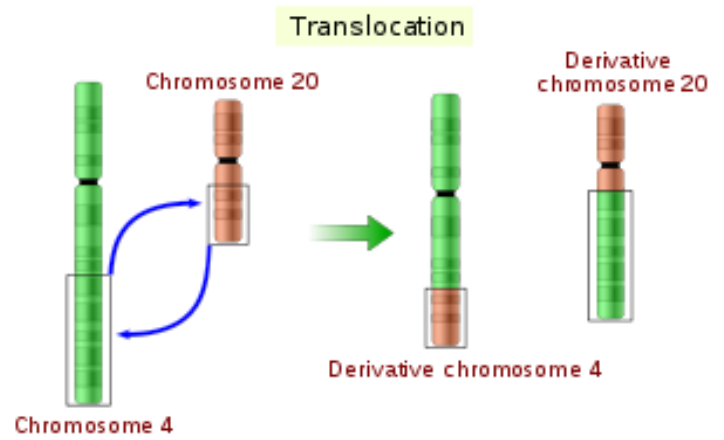
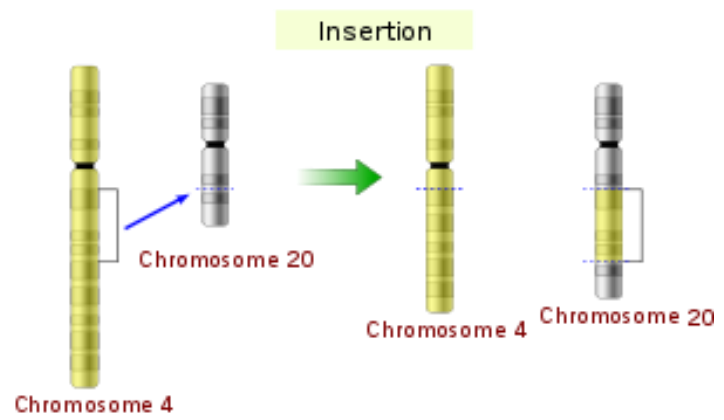
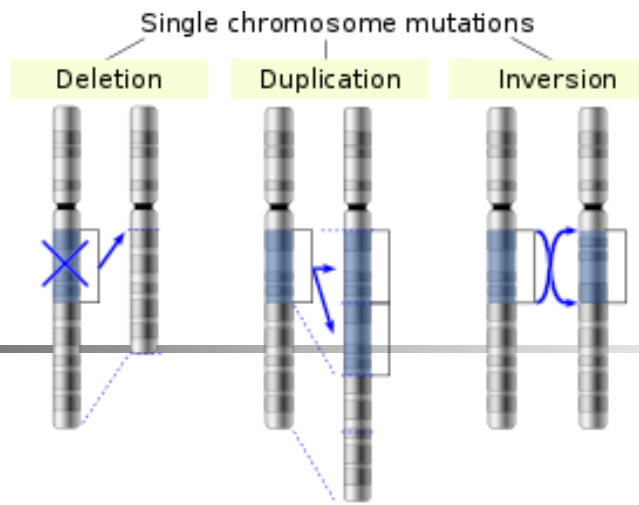
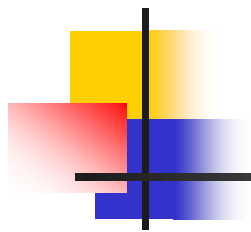
Temel kromozom sayısının katları kadar olmayan artma ya da eksilmelere **anöplöidi** denir. **Anöplöidi** poliploidiye göre daha sık ortaya çıkar ve kromozomal anomalilerin büyük bir bölümünde gözlenen bir düzensizliktir.

- 
-
- Eşey kromozomlarının fazla ($47,XXY$) ya da eksik olması ($45,X$) normal fenotipi etkileyerek Klinefelter Sendromu ve Turner Sendromu olarak bilinen hastalıklara neden olur.
 - İnsanlarda ekstra X kromozomuna sahip kadınlara (örneğin $48,XXXX$) ve ekstra Y kromozomu içeren erkeklere de rastlanmaktadır ($47,XYY$).



Kromozom Mutasyonları

- **Delesyon:** Kromozomun bir kısmının kaybıyla sonuçlanır.
- **Duplikasyon:** Belirli bir kromozom bölgesinin 2 katına çıkması olarak tanımlanır. Mayoz bölünme sırasında anormal dağılımdan kaynaklanır.
- **İnversiyon:** Herhangi bir kromozom bölgesinde oluşan 2 kırık nedeniyle serbest kalan kromozom parçasının ters dönerek yapışması olarak tanımlanır.
- **Translokasyon:** Kromozomlar arasında kırılan parçaların yer değişimini tanımlayan mutasyon türüdür.





Trizomi 21 (Down sendromu)



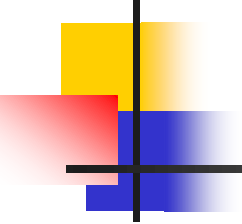
47XXY; Klinefelter sendromu

- 
-
- **ÖDEV: Polimorfizm nedir???**

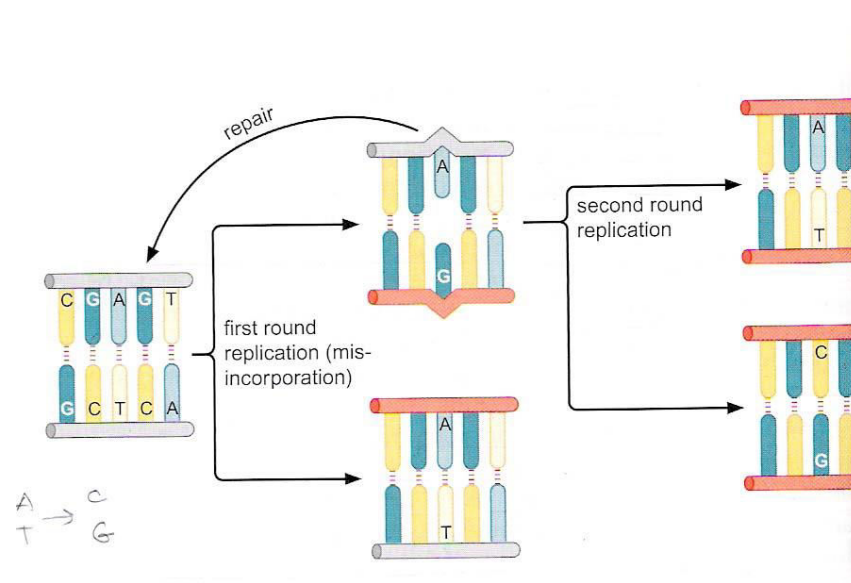


DNA TAMİRİ***

- DNA'daki mutasyonlar replikasyon öncesi, sonrası ve esnasında meydana gelmekle birlikte genelde DNA mutasyonlardan en korunmasız olduğu replikasyon esnasında etkilenir.
- **Mutasyonlar spontan olarak veya kimyasal ve radyasyon gibi çeşitli kimyasal değişikliklerin etkisiyle de meydana gelebilir.**
- Canlılar genetik materyalinin bütünlüğünü muhafaza edebilmek için hasar önleme ve buna rağmen oluşan DNA hasarlarını ortadan kaldırmak için tamir mekanizmaları geliştirmek zorunda kalmışlardır.

- 
-
- DNA molekülünün içerdiği bilginin değişmeden aktarımı-devamlılığı için, replikasyon sırasında veya çevresel faktörler ile DNA da oluşan hatalar bir seri enzim tarafından düzeltilir.

- Nedeni ne olursa olsun DNA ' da meydana gelen değişimlerin mutlaka tamir edilmesi gerekmektedir.
- Bu nedenle hücreler çeşitli DNA onarım mekanizmalarına sahiptir.





DNA Onarım Mekanizmaları***

- **Prokaryot ve ökaryotlarda benzer olan başlıca 4 tip onarım sistemi vardır;**
- 1. Baz kesip çıkarma onarımı
- 2. Nükleotid kesip çıkarma onarımı
- 3. Yanlış eşleşme onarımı (mismatch onarım)
- 4. Direkt onarım



Enzimler / Proteinler

Hasarın Tipi

1-Baz Kesip Çıkarma Onarımı

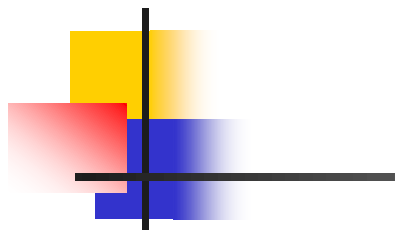
DNA glikozilazlar
AP endonükleazlar
DNA polimeraz I
DNA ligaz

Anormal bazlar (urasil, hipoksantin, ksantin):
alkalilendirilmiş bazlar; pirimidin dimerleri

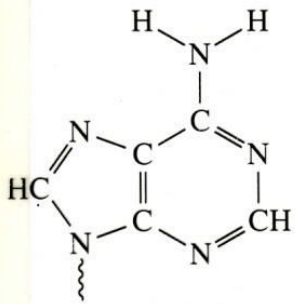
2-Nükleotid Kesip Çıkarma Onarımı

UvrABC endonükleaz
(veya ABC excinuclease)
DNA Helikaz
DNA polimeraz I
DNA ligaz

Yapısal değişikliklere neden olan DNA
hasarları (örnek: pirimidin dimerleri)



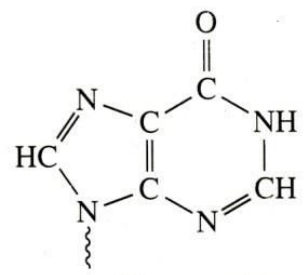
DNA bases



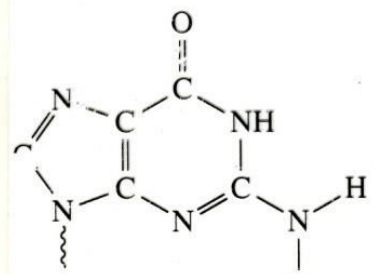
Adenine

hydrolytic deamination

Deaminated DNA bases

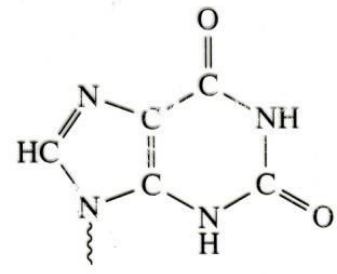


Hypoxanthine

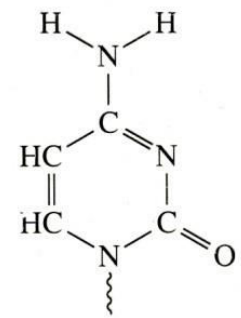


Guanine

hydrolytic deamination

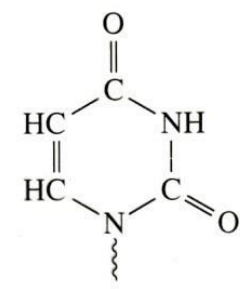


Xanthine



Cytosine

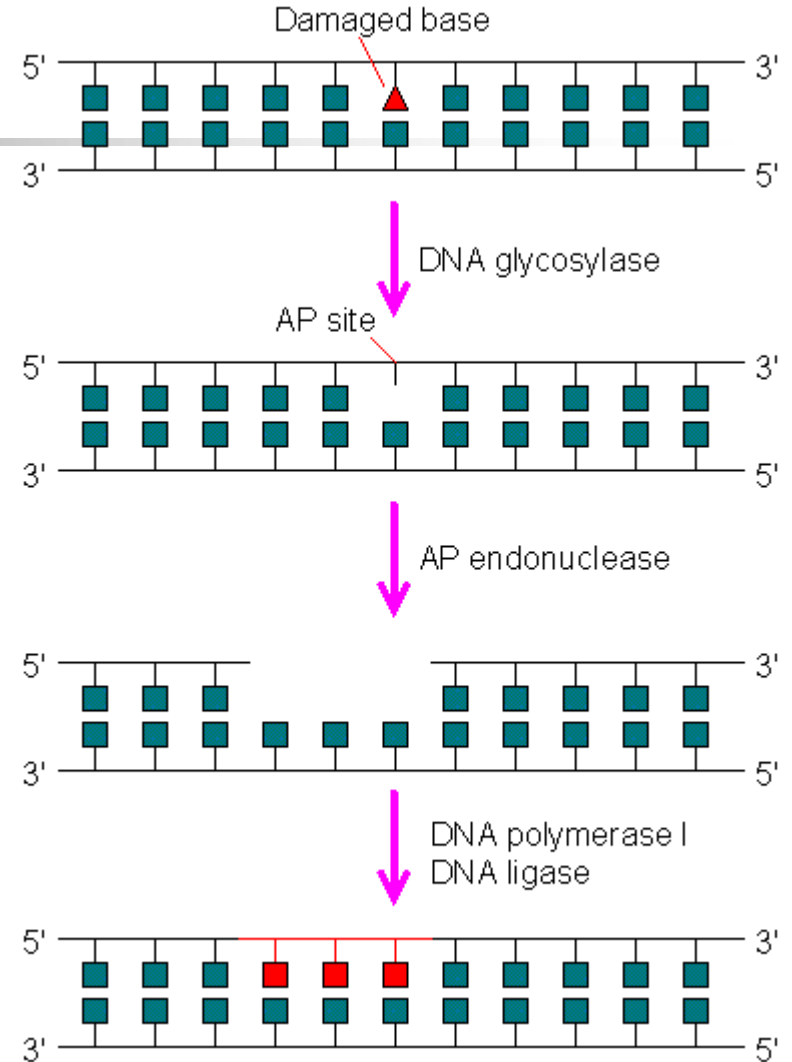
hydrolytic deamination

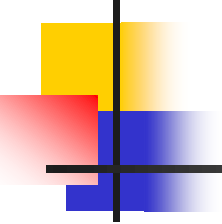


Uracil

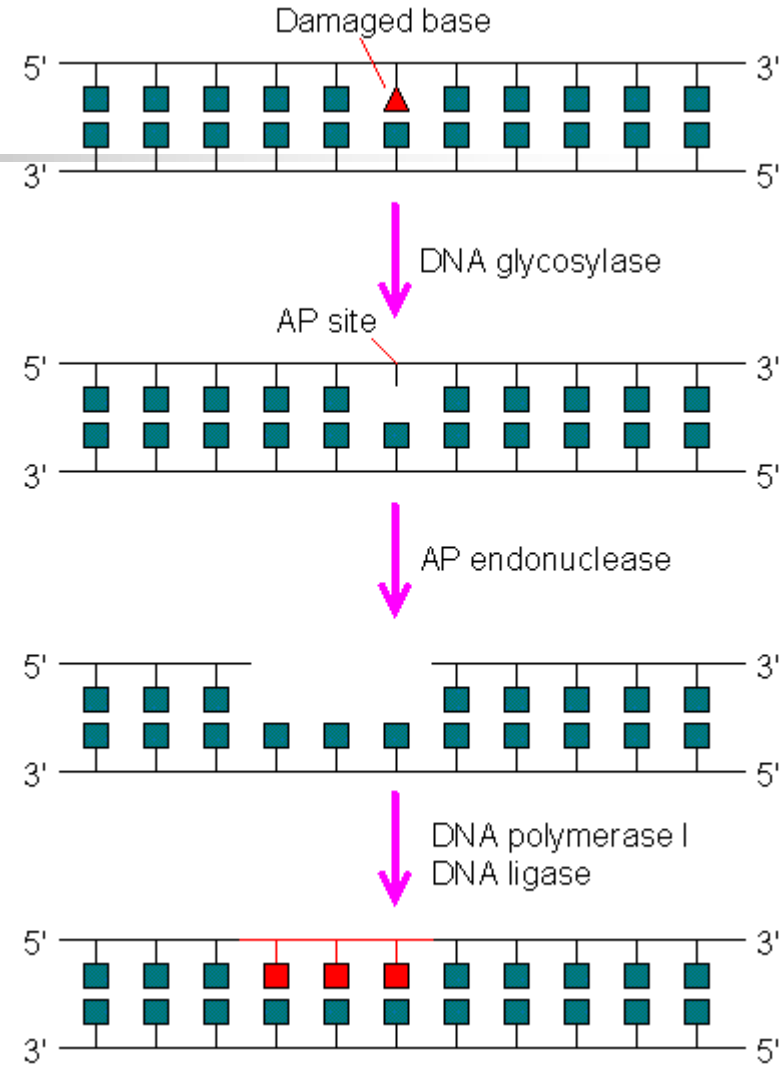
1-Baz Kesip Çıkarma Onarımı

- Baz değişimi veya kaybıyla ilgili hasarların düzeltilmesinde ilk olarak **anormal bazlar**, **glikozilazlar** tarafından özel olarak **tanınarak** deoksiriboz-fosfat iskeletinden N-glikozidik bağını yıkarak **hidrolitik** olarak **uzaklaştırılırlar**.





- Pürin veya pirimidini uzaklaştırılmış apürinik/apirimidinik (AP) olarak tanımlanan bir bölge oluşur.
- AP endonüklezlar, AP bölgesini 5' tarafından veya 3' tarafından (AP endonükleazın türüne göre değişir) keserler.
- AP bölgeyi kapsayan DNA parçası uzaklaştırılıp DNA polimeraz I tarafından boşluk doldurulur.
- Kırık, DNA ligaz ile bağlanır.





Enzimler / Proteinler

Hasarın Tipi

1-Baz Kesip Çıkarma Onarımı

DNA glikozilazlar
AP endonükleazlar
DNA polimeraz I
DNA ligaz

Anormal bazlar (urasil, hipoksantin, ksantin):
alkalilendirilmiş bazlar; pirimidin dimerleri

2-Nükleotid Kesip Çıkarma Onarımı

UvrABC endonükleaz
(veya ABC excinuclease)
DNA Helikaz
DNA polimeraz I
DNA ligaz

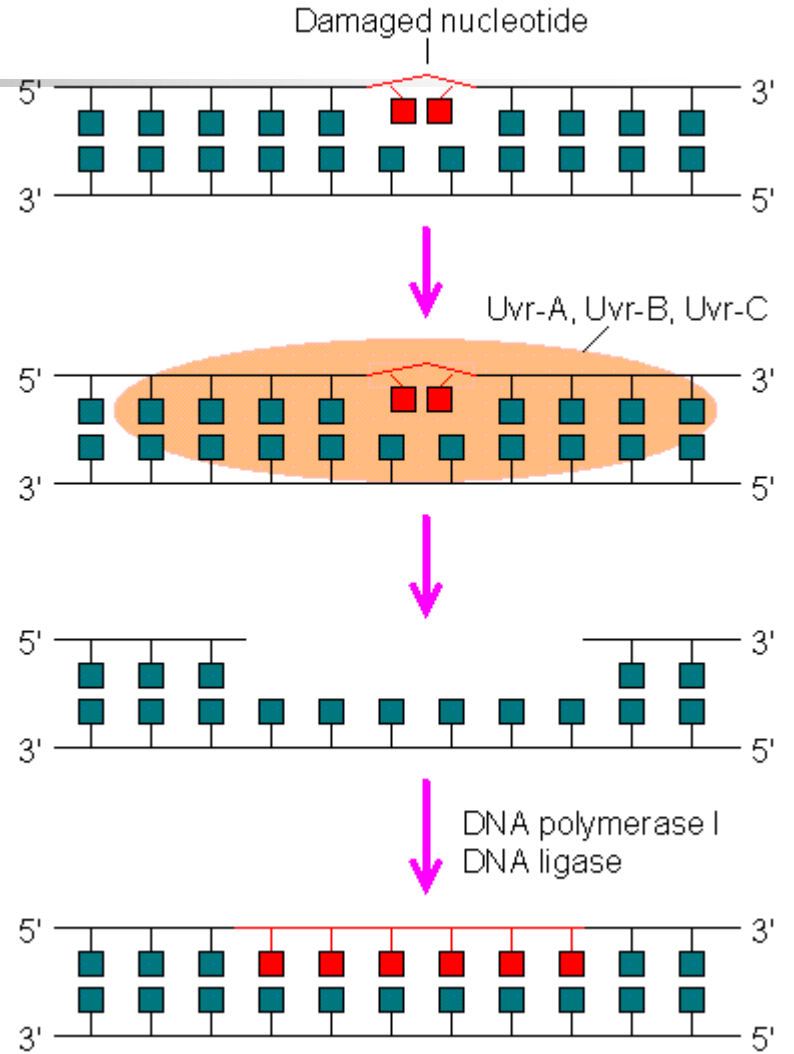
Yapısal değişikliklere neden olan DNA
hasarları (örnek: pirimidin dimerleri)



Nükleotid Kesip Çıkarma Onarımı

- Güneş ışınlarının etkisinde kalan bir hücrede komşu primidinlerin, kovalent bağlanmaları ile oluşan timin dimerleri DNA polimerazların çalışmalarını ve DNA zincirinin replikasyonunu önler.
- DNA heliks yapısında bozulmalara yol açan hasarlar genellikle nükleotid kesip çıkarma sistemleri ile tamir edilir.

- UvrA-UvrB-UvrC kompleksi DNA üzerinde hasarlı bölgeye yakın bir yere bağlanır ve helikaz aktivitesi gösterir.
- DNA kıvrımın açarak ilerleyen bu kompleks hasarlı bazların bulunduğu yere gelince UvrA proteini kompleksten ayrılır. UvrA proteini ayrılınca UvrC proteini ve UvrB proteini, hasarlı DNA kompleksine bağlanır.
- UvrC proteininin komplekse bağlanmasıyla hasarlı bazların 3' ve 5' yönlerinde birer kırık oluşur.
- Hasarlı kısım helikazla ayrılır.
- Boşluk DNA polimeraz I tarafından doldurulur ve DNA ligazla zincir bağlanır.



Xeroderma pigmentosum (XP)

- DNA'nın UV ışığa aşırı hassasiyetine bağlı olarak gelişen bir genetik temelli deri hastalığıdır.
- Kişilerde güneşe aşırı hassasiyet, UV den etkilenen bölgelerde çeşitli deri kanserlerinin oluşumuna yatkınlık gözlenir.
- Moleküler mekanizmasında, UV ile hasarlanan DNA'nın onarılamaması, bozuk eksizyon (kesip-çıkarma) enzimi veya bozuk helikaz enzimi olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 29.28
Kseroderma pigmentozumlu
bir hasta.

Enzimler / Proteinler

Hasarın Tipi

3-Yanlış Eşleşme Onarımı

Mut proteinler

Helikazlar

Ekzonükleazlar

DNA polimeraz III

DNA ligaz

Yeni sentezlenen kollarda yanlış eşleşmiş bazlar.

4-Direkt Onarım

DNA fotoliyazlar

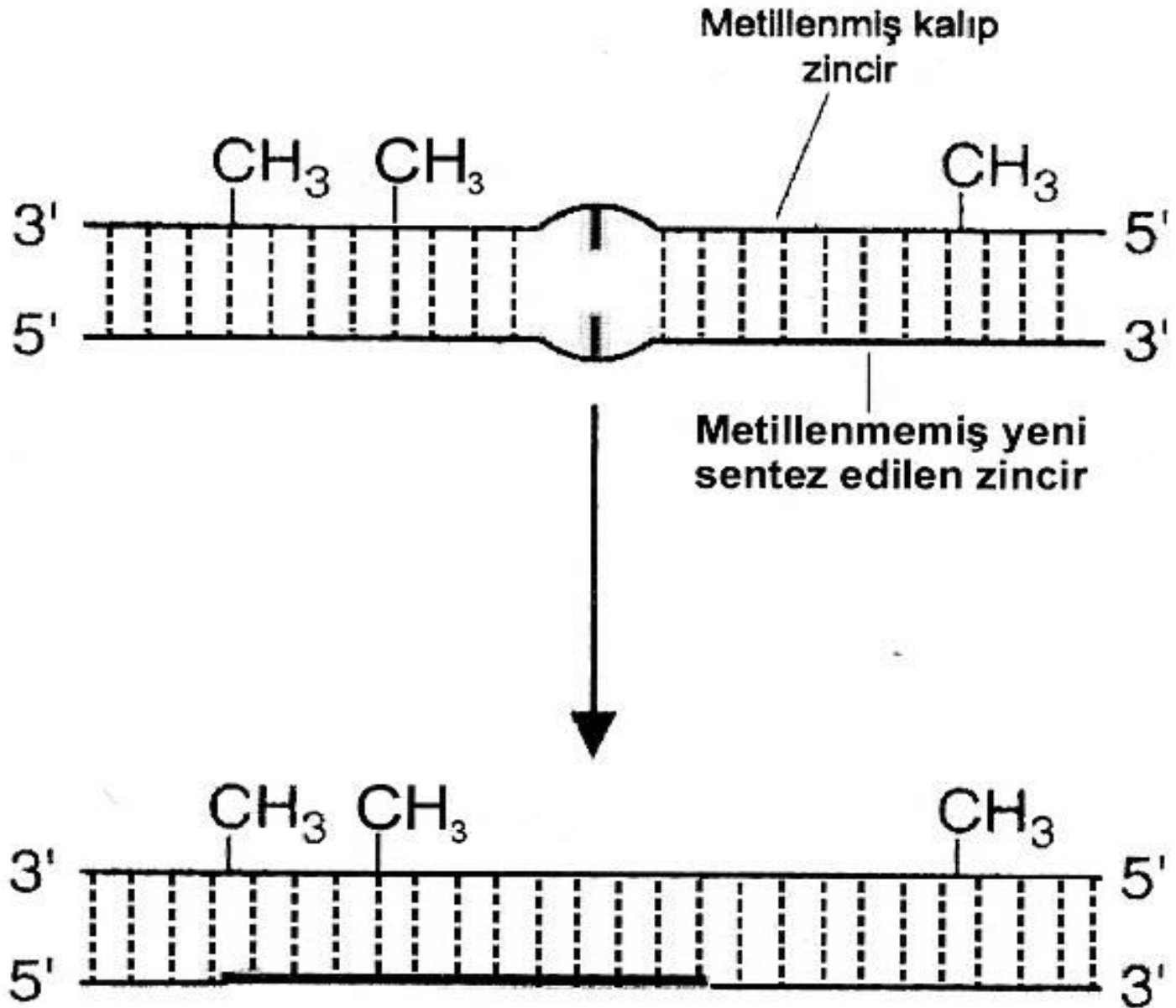
O⁶-Metilguanin-DNA
metitransferaz

Pirimidin dimerleri, O⁶-Metilguanin

3-Yanlış Eşleşme Onarımı

- Yeni sentezlenen DNA kollarında yanlış eşleşme olması.
- Tamiri **YANLIş EŞLEŞME ONARIMI** ile olur.
- Yanlış eşleşme daima kalıp zincirdeki bilgi baz alınarak tamir edilir.
- Onarım sisteminin, eski zincir ile yeni sentezlenen zinciri ayırd edebilmesi gerekir.
- Ayırım eski zincir üzerinde bulunan fakat yeni sentezlenmiş zincirde henüz bulunmayan **metil grupları** aracılığı ile olur.
- **Dam metilaz**, 5' GATC dizisindeki adenini N⁶ pozisyonunda metiller.
- MutS*, MutH* ve MutL* proteinleri anahtar role sahiptirler.

Yanlış Eşleşme Onarımı



Enzimler / Proteinler

Hasarın Tipi

3-Yanlış Eşleşme Onarımı

Mut proteinler

Helikazlar

Ekzonükleazlar

DNA polimeraz III

DNA ligaz

Yeni sentezlenen kollarda yanlış eşleşmiş bazlar.

4-Direkt Onarım

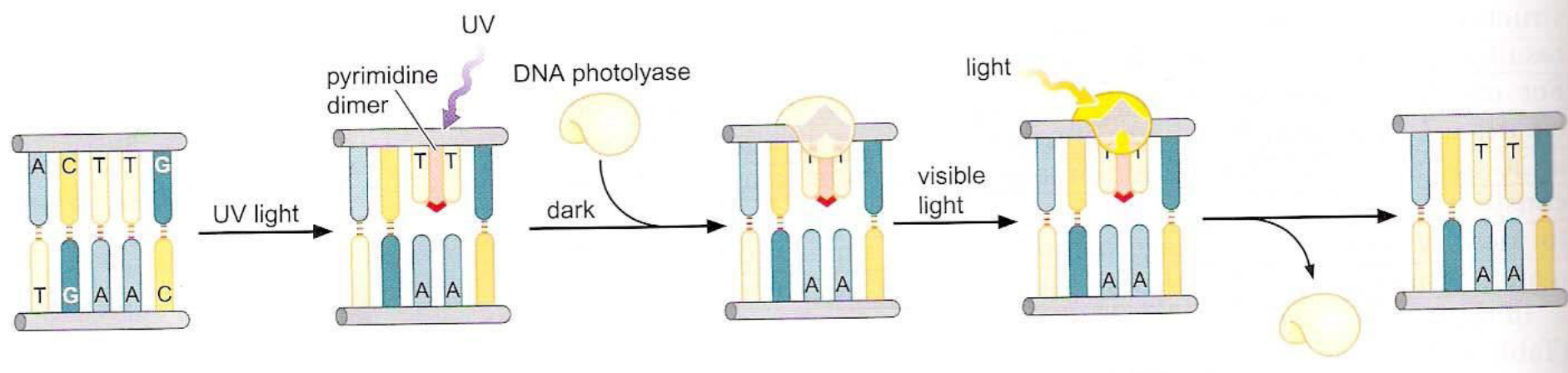
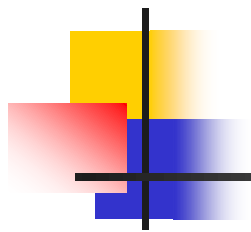
DNA fotoliyazlar

O⁶-Metilguanin-DNA
metitransferaz

Pirimidin dimerleri, O⁶-Metilguanin

4-Direkt Onarım

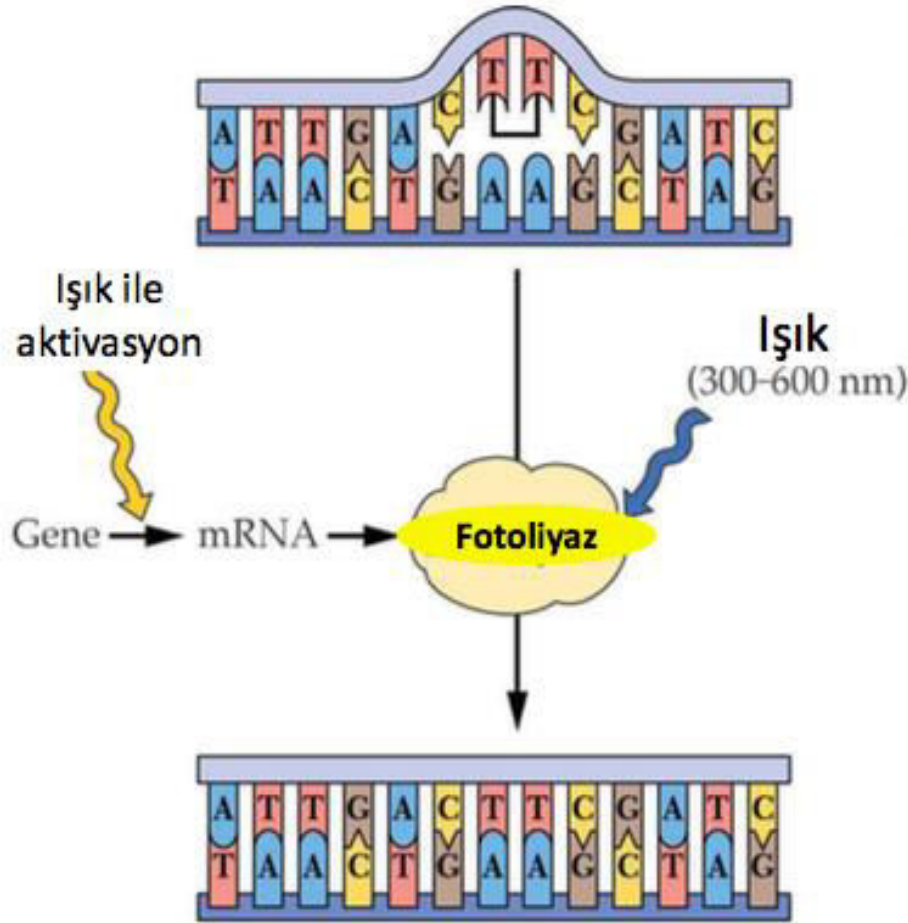
- DNA zinciri üzerinde timin dimerleri ve alkilenmiş bazların oluşması.
- Tamiri DİREKT ONARIM ile olur.
- Direkt onarım mekanizmalarında hasar, zinciri kırmadan hasarlı bölge uzaklaştırılmaktadır. Sadece timin dimerleri ve alkilenmiş bazlar direk olarak onarılabilmektedir.



Direkt Onarım Mekanizmaları

- Bu onarım yolu timin dimerleri ve alkilenmiş bazlar için geçerlidir.
- Zincir kırılmadan hasar onarılır.
 - Fotoreaktivasyon
 - DNA alkilasyonun onarımı
 - Basit tek zincir kırıklarının onarımı

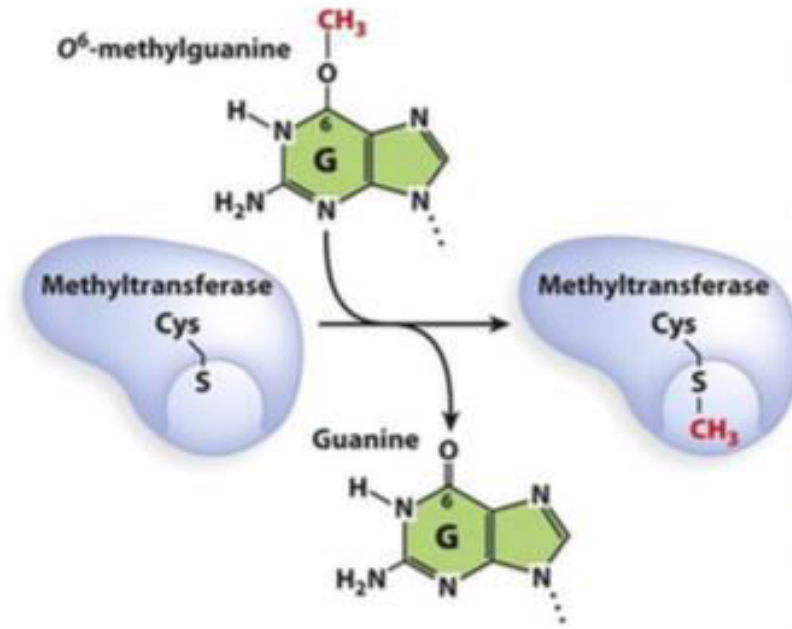
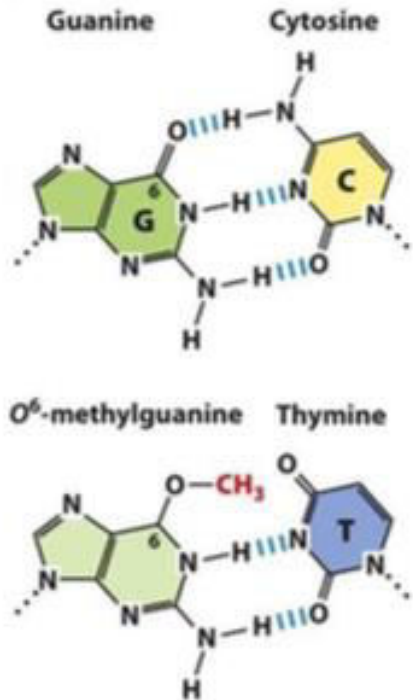
Fotoreaktivasyon



- DNA üzerinde hasara uğramış baz, çıkarılmadan eski haline getirilir.
- Timin dimerleri, prokaryot ve ökaryotlarda (insan haricinde) bulunan **fotoliyaz** enzimi katalizi ile monomerlerine çevrilir.
- UV ışığın(100-400 nm) etkisi ile meydana gelen mutasyonları içeren hücreler, mavi spektrum (300–600 nm) içeren görünür ışığa maruz bırakıldıklarında, geriye dönüşüm yapıp düzelir. Bu olaya **fotoreaktivasyon** denir.

DNA alkilasyonu onarımı

- Alkilleyici ajanlar varlığında oluşan O⁶-metil guanin, yüksek oranda mutajeniktir.
- Sitozin yerine timin ile eşleşen bu hasarlı baz, G-C baz çiftinin A-T baz çiftine dönüşmesine yol açar.
- O⁶-metil guaninin direkt onarımı **DNA metiltransferaz** enzimi tarafından yapılır.



Bu enzim guanine bağlı metil grubunu kendi yapısındaki sistein kalıntısına transfer ederek normal guanin oluşumunu sağlar. Enzim inaktif hale geçer. Transkripsiyonel aktivatör olarak görev yapar. Tamir enzimlerinin gen ekspresyonunu artırır.

Basit Tek Zincir Kırıklarının Onarımı

X-ışını ya da peroksitlerin neden olduğu basit kırıklar DNA ligaz enzimi ile hemen tamir edilmektedir.

DNA ligaz; enerji gerektiren bir reaksiyon ile fosfodiester bağının kırıldığı durumlarda oluşan 'Nick' bölgelerini onarır, 5' fosfat grubu ile 3'OH grubu arasındaki fosfodiester bağını oluşturur.



Kaynaklar

- Genetik Kavramlar - William S Klug - Michael R Cummings - Prof.Dr.Cihan Öner, Palme Yayınevi
- Lewin's GENES XI 11th Edition by Jocelyn E. Krebs, Elliott S. Goldstein, Stephen T. Kilpatrick
- Molecular Biology of The Gene. James D. Watson , Tania A. Baker , Stephen P. Bell , Alexander Gann , Michael Levine
- Robert B. Jackson, Peter V. Minorsky, Steven A. Wasserman, Urry Michael L. Cain, Lisa A. Urry, Jane B. Reece. Cambell Biyoloji, Çeviri Editörleri: Ertunç Gündüz, İsmail Türkan, Palme yayınları