

BÖLÜM ON ÜÇ

MUTASYONLAR

Mutasyon, bir canlı grubundaki genetik varyasyonun ilk kaynağıdır. Canlılar âleminin oluşumuna ilişkin evrimci görüşler, tek bir başlangıçtan bütün canlıların neşet ettiğini varsayar. Dindar görüşler ise, her türün ayrı halk edildiğine, insanın da Hz. Âdem'den geldiğine inanır. Hangisi olursa olsun, bir canlı grubunun her üyesinin başlangıçta aynı genetik yapıya sahip olduğunu, dolayısıyla başlangıçta bir genetik varyasyon olmadığını düşünmek mantıklıdır. Oysa sonradan farklılıklar ortaya çıkmıştır. Yeryüzünde bir canlı popülasyonu içinde veya aynı türden popülasyonlar arasında görülen işte bu genetik varyasyonun birincil kaynağı, genetik yapıda meydana gelen ve mutasyon denilen kalıtsal değişiklikler ve rekombinasyondur. Mutasyonla farklı lokuslarda meydana gelen yeni alleller, daha önce ele aldığımız rekombinasyon mekanizmalarıyla ebeveynde olmayan yeni allel kombinasyonları olarak bir araya gelir. Böylece mutasyonla meydana gelen yeni tiplerin sayısı, rekombinasyonlarla daha da artar.

Mutasyonlar, tabiatta kendiliğinden, yani bizim bilmediğimiz etkilerle meydana gelebileceği gibi, laboratuvar şartlarında model organizmalarda suni olarak da meydana getirilebilir. Mutasyon meydana getiren etkenlere **mutagen** adı verilir. **Kendiliğinden (tabii)** olarak meydana gelen **mutasyonlar**, hücre içinde replikasyon esnasında gerçekleşen bazı hatalar yüzünden veya DNA'ya zarar veren bazı doku hasarları yüzünden ortaya çıkar. DNA'nın bu tip hasarlardan en çok etkilendiği iki mekanizma **depurinasyon** (bir pürin bazının kaybı) ve **deaminasyon** (bir sitozinin deaminasyonla urasile dönüşmesi gibi) mekanizmalarıdır. Bunların yanında üçüncü bir mekanizma bazların okside olarak zarar görmesidir. Bir diğer mekanizma yer değiştiren (transposable) elementlerin bir DNA dizisine girmesiyle mutasyon olmasıdır. Tabii mutasyonlar deneysel olarak kullanılan bazı mutagenlerin etkisiyle de ortaya çıkabilir, fakat biz bu mutagenlerin hangileri olduğunu bilemeyiz. **Sun'i mutasyonlar** ise, insan tarafından belirli mutagenlerin uygulanmasıyla uyarılmış mutasyonlardır.

Mutasyonlar, büyüklüklerine göre üçe ayrılır: DNA'daki bir gen bölgesindeki (lokustaki) nükleotid dizilişinde meydana gelen değişikliklere **gen mutasyonları**, kromozom yapısındaki değişikliklere **kromozom mutasyonları**, kromozom sayısındaki değişmelere ise **ploidi** denilir. Bazıları, bir kaç kromozomun sayısındaki değişiklikleri de kromozom mutasyonları kapsamında ele almakta, sayısal değişme genomun tamamında, yani bütün kromozomlarda olmuşsa buna da genom mutasyonu demektedir. Bu kitapta birinci tasnif yaklaşımı benimsenmiştir: Bir kromozomda meydana gelen parça azalması veya artması, bir parçanın ters dönmesi gibi yapısal değişiklikler kromozom mutasyonu olarak ele alınmıştır. Ploidi denilen kromozom sayısındaki değişmeler ise, anöploidi¹ ve

¹ İngilizcedeki Euploidy yerine Türkçede öploidi telaffuzunu yazılışta da kullandık.

öplöidi olarak iki alt başlıkta incelenmiş, bir veya birkaç kromozomun sayısındaki değişimlere **anöplöidi**, genom mutasyonlarına ise **öplöidi** denilmiştir.

Kromozom yapısındaki değişiklikler, muhtelif büyüklüklerdeki nükleotid dizisinin kaybı (delesyon), eklenmesi (duplikasyon), ters dönmesi (inversiyon) veya yer değiştirmesi (translokasyon) şeklinde olabilir. Birkaç nükleotid büyüklüğünden bir intron veya ekzon büyüklüğündeki değişikliklere kadar olan değişimler gen mutasyonu kapsamında, bir genden daha büyük segmentler şeklindeki değişiklikler ise kromozom yapısındaki mutasyon kapsamında ele alınır. Tek veya ardıl birkaç baz çiftindeki değişiklikle ortaya çıkan mutasyonlara genellikle **nokta mutasyonları** denir.

XIII.1- Nokta Mutasyonları:

Biraz önce söylendiği gibi, nokta mutasyonları, tek bir baz çiftindeki değişme veya ardıl birkaç baz çiftinde değişme olarak tanımlanır. Nokta mutasyonları içinde tek baz çiftindeki değişimlere **baz mutasyonları** da denir.

Baz değişimleri bir baz yerine başka bir bazın ikamesi (base substitution: **baz ikamesi**) şeklinde veya bir bazın eksilmesi veya eklenmesi (**indel mutations**) şeklinde olur. İndel mutasyonlar, eğer bir kodon demek olan ardıl üç baz çifti veya katları kadar sayıda baz çiftinin eksilip artması şeklinde olmamışsa okuma çerçevesinde bir kayma olacak demektir. Onun için bunlara frame-shift (çerçeve kayması) mutations denilir. Artan veya eksilen üç ardıl baz çifti tam bir kodon olmayabilir; meselâ birisi bir kodondan ikisi de sonraki kodondan olabilir. Bu durumda bile tam bir çerçeve kayması olmaz; sadece o iki kodonda değişme olur; sonraki kodonlar bozulmaz.

Baz İkamesi

Baz ikamesi iki şekilde olabilir: Adenin yerine guanin veya sitozin yerine timin gelmesi aynı cinsten değişme demektir; pürinden pürine veya pirimidinden pirimidine. Buna **geçiş (transition) mutasyonu** denir. Bunun anlaşılacağı gibi dört şekli vardır:

$A \leftrightarrow G$ veya $C \leftrightarrow T$ şeklinde olabilecek değişimler geçiş mutasyonları olarak bilinir.

Bir de değişen bazın formu da farklı olabilir; buna **değişim (transversion) mutasyonu** denir. Bu durumda bir purin pirimidine veya bir pirimidin pürine dönüşür. Bunun da sekiz şekli mümkündür:

$A \leftrightarrow C$; $A \leftrightarrow T$; $G \leftrightarrow C$ veya $G \leftrightarrow T$

İndel mutasyonlar

Bunlar basit olarak bir baz çiftinin eklenmesi (insert) veya düşmesi (delete) şeklinde olur. Bazen de birden fazla *baz* çiftinin düşmesi veya eklenmesi şeklinde olur ki bu durumda bazı genetik hastalıklar ortaya çıkar. Meselâ insanlarda X kromozomu üzerinde bulunan FMR-1 geninin bir bölgesindeki (CGG) üçlü nükleotid tekrarlarının sayısı normal insanlarda 6 ile 54 arasında ortalama 29'dur. Bu sayı 200 ile 1300 arasında olduğu

zaman kırılğan X kromozomu hastalığı ortaya çıkar. Bu hastalığın fenotipik tezahürü tipik zihni bozukluktur. (Griffith ve ark 2008)

Nokta Mutasyonlarının Moleküler Sonuçları:

Baz ikamesi ne gibi fonksiyonel değişmelere yol açar? Fonksiyonel etkisine göre aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde bir isimlendirme yapılır:

Orijinal kodon dizilişi ve karşılık gelen aminoasit dizilişi aşağıdaki gibi olsun.

A C A A A G A G A G G T orijinal dizi
THR LYS ARG GLY

Üçüncü kodonda üçüncü nükleotidin A'dan C'ye değişmesi aminoasitte bir değişiklik yapmaz her iki kodon da (hem AGA hem de AGC) arginin şifresidir. Buna **sinonim veya sessiz (silent) mutasyon** denir. Dikkat edeceğimiz gibi buradaki yapısal değişiklik bir pürin yerine bir pirimidin şeklinde, yani transversion mutasyonu şeklinde olmuştur. Ama baz değişikliği aminoasit değişikliğine yol açmadığı için bu bir sessiz mutasyondur.

A C A A A G A G C G G T sinonim mutasyon
THR LYS ARG GLY

Aşağıdaki durumda ise bir geçiş mutasyonu söz konusudur. Üçüncü kodonun ikinci nükleotidinde G yerine A gelmiştir. Buradaki yapısal değişiklik bir pürin yerine yine bir pürin gelmesi, yani bir geçiş mutasyonudur. Ama burada kodlanan aminoasit değişmiştir. Bu tip fonksiyon etkisi olan mutasyonlara **yanlış kodlama (missense) mutasyonu** diyoruz. Buradaki yanlış kodlama **konservatiftir**, çünkü arginin (ARG) yerine lizin (LYS) gelmesi polipeptit dizisinde fonksiyonel bir değişikliğe yol açmamaktadır; iki aminoasit de polar bazik aminoasitler grubundadır.

A C A A A G A A A G G T missense konservatif mutasyon
THR LYS LYS GLY

Aşağıdaki yanlış kodlama mutasyonu ise **konservatif olmayan** bir mutasyondur. Çünkü burada ikinci nükleotidin G'den T'ye dönüşmesi, kimya olarak farklı bir aminoasit şifresi demektir; arginin (ARG), apolar bir aminoasit olan izolesine (ILE) dönüşmektedir:

A C A A A G A T A G G T missense konservatif olmayan mutasyon
THR LYS ILE GLY

İnsanlarda birçok hastalık, mutasyonla ortaya çıkan genetik bozukluklardan kaynaklanır. Bunlardan, daha önce ele aldığımız (Bakınız Bahis: IX.1.2) alyuvarlarda orak hücre anemisi, konservatif olmayan yanlış kodlama mutasyonuna tipik bir örnektir. HbS geninin ilgili kodonunda (βglobin zincirinin 6. Aminoasidinde) tek bir nükelotid (GAG→GUG) değişimi, polipeptid zincirinde glutamik asit yerine valin bağlanmasına

yol açmakta, bunun sonucunda da hemoglobinin yapısı değişmekte, oksijen kapasitesi azalmakta ve anemi ortaya çıkmaktadır. Mutant hücreler orak şeklinde olduğu için bu hastalığa orak hücre anemisi denilmektedir (Şekil: XIII.1).

Son olarak aşağıdaki mutasyon **anlamsız (nonsense) mutasyon** olarak adlandırılır. Çünkü ikinci kodonda ilk nükleotidin A'dan T'ye dönüşmesi lizin yerine bir stop kodonu oluşmasına sebep olmuştur; burada polipeptit sentezi daha ilk aminoasitten sonra duracaktır.

A C A T A G A G A G G T Nonsense (Anlamsız) Mutasyon
THR STOP

İndel mutasyonların sonuçları daha etkili görünmektedir. İndel mutasyonların genel sonucu tesadüfi bir stop kodonu oluşmazsa, yanlış kodlama olmasıdır. Aşağıdaki örnek baz eklenmesiyle ortaya çıkan duruma bir örnektir. İkinci kodonun başına bir G nükleotidinin gelmesi, nükleotid dizilişinde bir kaymaya, dolayısıyla sonraki bütün aminoasitlerin değişmesine yol açmaktadır.

A C A G A A G A G A G G T Baz Eklenmesi - Missense mutasyon
THR GLU GLU ARG

Aşağıdaki örnek de baz düşmesinin sonuçlarını göstermektedir. İkinci kodonun başındaki A düşünce bütün okuma çerçevesi kaymakta ve görüldüğü gibi yanlış kodlama ortaya çıkmaktadır.

A C A A G A G A G G T ... Baz düşmesi - Missense Mutasyon
THR ARG GLU VAL

XIII.4- Çalışma Problemleri

XII.1. Gametlerinde 30 kromozom bulunan bir hayvanın sırasıyla; yumurtalarında, çift trisomik hatlarında, nullisomik hatlarında ve monosomik hatlarında bulunan kromozom sayısı aşağıdakilerden hangisidir?

- a)15, 28, 32, 31 b)15, 32, 28, 29 c)15, 32, 28, 31
d)30, 58, 62, 61 e)30, 62, 58, 59

XII.2. Aşağıda verilen moleküllerden mutant tip 1 DNA molekülünde meydana gelen mutasyon tipini belirtiniz.

Yabani tip DNA: 5'...GGG AAA CCC GGG TAA...3'

Mutant tip 1 DNA: 5'...GGG AAG CCC GGG TAA...3'

(AAA:Lys., GGG:Gly., CCC:Pro., UUU:Phe., AAG:Lys.)

- a)Transition-Missense mutasyon
b)Transition-Nötral(Silent) mutasyon
c)Transition-Nonsense mutasyon
d)Transversiyon-Missense mutasyon
e)Transversiyon-Nötral(Silent) mutasyon

- XII.3. Sense eksen dizilişi 5'...AAA GGG ATG TTT AAA CCC TAC TAA...3' gibi olan bir DNA molekülünün 5. Kodonunun 1. Nükleotidinde A→T şeklinde bir mutasyon olursa sentezlenecek olan polipeptid aminoasit sırasının ne olması beklenir?
- XII.4. a)Lys.Gly. b)Lys c)Lys.Gly.Met.Phe.
d)Lys.Gly.Met.Phe.Stop
e)Lys.Gly.Met.Phe.Stop.Pro.Tyr.Stop
- XII.5. Aşağıdakilerden hangisi kromozom mutasyonları arasında yer almaz?
a)Delesyon b)Baz insersiyonu c)İnversiyon d)Translokasyon
e)Duplikasyon
- XII.6. Silent (sessiz) mutasyonun tanımı aşağıdakilerden hangisidir?
a)Bir kodondaki mutasyon sonucu o kodonun stop kodonuna dönüşmesi
b)Bir pürin bazının bir pirimidin bazına dönüşmesi
c)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmesi
d)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmemesi
e)Bir pirimidin bazının başka bir pirimidin bazına dönüşmesi
- XII.7. Aşağıda verilen moleküllerden mutant tip 2 DNA molekülünde meydana gelen mutasyon çeşitleri nelerdir?
Yabani tip DNA: 5'...GCG AAA CAC GTC TAA...3'
Mutant tip 1 DNA: 5'...GCG TAA CAC GTC TAA...3'
Mutant tip 2 DNA: 5'...GCG AAA CAT GTC TAA...3'
a)Transition-Missense mutasyon
b)Transversiyon-Silent mutasyon
c)Transition-Silent mutasyon
d)Transversiyon-Missense mutasyon
e)Transversiyon-Nonsense mutasyon
- XII.8. Yukarıda verilen soruda mutant tip 1'den sentezlenecek olan aminoasit sırası aşağıdakilerden hangisi olabilir?
a)Ala b)Ala.Stop.His.Val.Stop c)Ala.Stop
d)Ala.Lys.His.Val.Stop e)Ala.Lys.His.Val.
- XII.9. Missense (yanlış anlam) mutasyonun tanımı aşağıdakilerden hangisidir?
a)Bir kodondaki mutasyon sonucu o kodonun stop kodonuna dönüşmesi
b)Bir pirimidin bazının başka bir pirimidin bazına dönüşmesi
c)Bir pürin bazının bir pirimidin bazına dönüşmesi
d)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmemesi
e)Bir kodondaki mutasyon sonucu aminoasit karşılığının değişmesi
- XII.10. Yumurta hücresinde 12 kromozomu olan bir canlının sırasıyla somatik hücrelerinde, nullisomik hatlarında, çift monosomik hatlarında ve trisomik hatlarında bulunan kromozom sayısı kaçtır?
a)12, 22, 22, 25 b)24, 22, 25, 22 c)12, 24, 25, 22
d)24, 22, 22, 25 e)24, 25, 22, 25

XII.11. Bir kromozom segmentinin yerinden kopup ters dönerek aynı yere yerleşmesi şeklinde tanımlanan mutasyon çeşidi aşağıdakilerden hangisidir?

- a) Anöploidi b) Nullisomi c) Transition d) İnsersiyon
e) İnversiyon

Kaynaklar

Düzgüneş O. Ve H.R. Ekingen, 1983, Genetik, İkinci Baskı, A.Ü. Ziraat Fakültesi Yayını, Ders Kitabı, Ankara.

Griffiths A.J.F, J.F. Miller, D. T. Suzuki, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, 2000, Introduction to Genetic Analysis, 7th edition, Freeman and Company, USA

Griffiths A.J.F, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, S.B. Carroll, 2008, Introduction to Genetic Analysis, 9th edition, Freeman and Company, USA

Klug W.S and M.R. Cummings, 1997, Concepts of Genetics, 5th edition, Prentice Hall, USA

Russell P.J., 2006, iGenetics A Mendelian Approach, Pearson - Benjamin Cummings,, USA.

Yıldız, M.A., 2010, Basılmamış Genetik Ders Notları, Ankara.