



Genetik Mutasyonlar

Doç.Dr. Zühal KILIÇ-KURT

İnsan Genom Projesi (1990-2003)



- İnsan DNA'sının *tüm dizisinin ortaya çıkartılması ve haritalanması* amaçlanmıştır.
- «Gen-ome» -ome → tümü/tamamı
- Tam bir insan gen haritasına sahip olmak, 24 kromozom üzerindeki yaklaşık 50000 genin lokalizasyonunu, birinin diğerine olan pozisyonunu ve aralarındaki uzaklığı bilmektir.
- İnsan genom projesi; hastalık tanısı, genetik danışma ve genetik hastalıklardan sorumlu genleri tanımlamak açısından çok önemlidir.
- Amerika, Birleşik Krallık, Japonya, Almanya, Fransa, Çin'in katıldığı bir projedir



İnsan Genom Projesi (1990-2003)



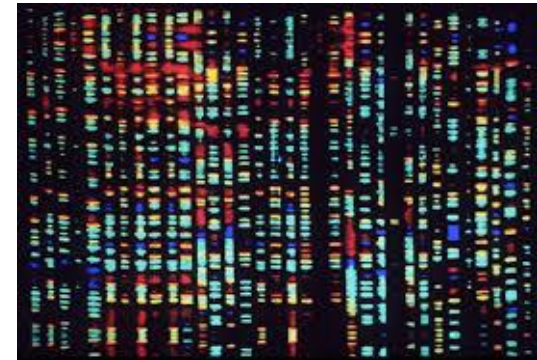
- İnsandaki genlerin: yapısını, düzenlenmesini, varyasyonlarını (farklılıklarını), varyasyonların hastalıklarla ilişkisini anlamayı kolaylaştırmıştır.



İnsan Genom Projesi (1990-2003)



- Sürenin sonunda insan genomunun gen içeren bölgelerinin %99'u %99.99 doğrulukla dizilenmiştir.
- Yaklaşık 3 milyar baz çifti
- Yaklaşık 20.500 insan geni saptandı.
(Tahmin 50.000-140.000 arasıydı)



Genetik Çeşitliliğin Kaynağı Nedir?

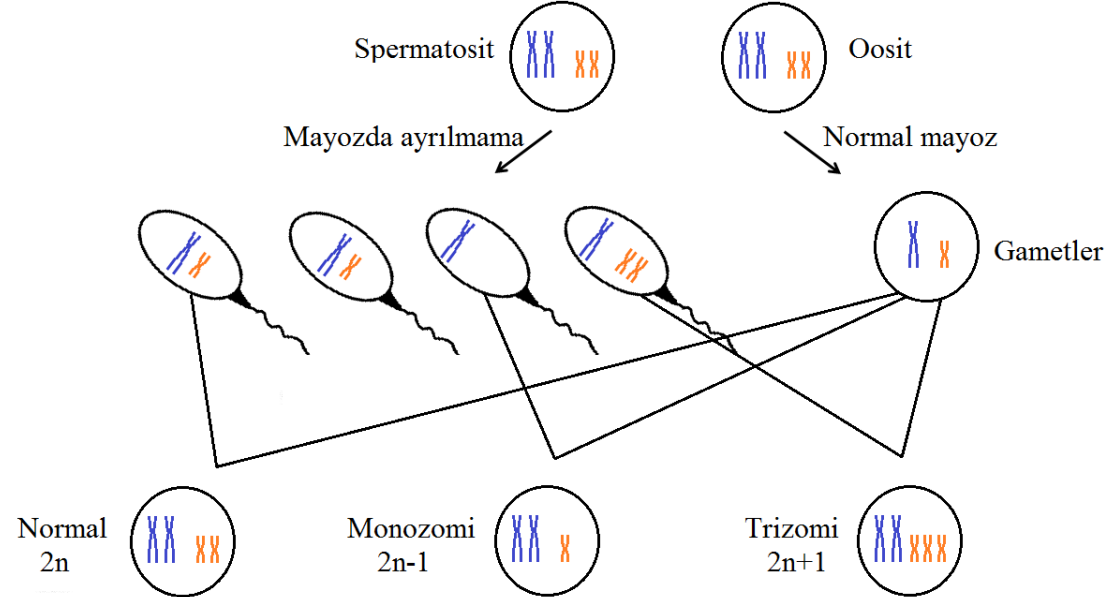
- Genetik çeşitliliğin kaynağı mutasyonlardır:

Mutasyon, DNA'nın nükleotid dizilerindeki veya düzenlenmesindeki değişiklikler olarak tanımlanır. Üç ana sınıfa ayrılırlar:

1. Genom mutasyonları: Hücrede kromozom sayılarını etkileyen mutasyonlardır (anöploidi).
2. Kromozomal mutasyonlar: Tek tek kromozomların yapılarını değiştiren mutasyonlardır.
2. Gen mutasyonları: Her bir genin değişimine neden olan mutasyonlardır.

Genom mutasyonları-Anöploidiler

- Kırk altı dışındaki herhangi bir kromozom sayısındaki kromozom sayısına heteroploid adı verilir.
- Haploid kromozom sayısının (n) tam katlarına öploid denir ve diğer kromozom sayılarına anöploid denir.
- Anaplöidi insan kromozom bozuklukları arasında en sık görülen ve klinik olarak en önemli tipi olup teşhis edilen tüm gebeliklerin en az %3-4'ünde bulunur.
- Anöploid hastaların tümünde ya trizomi (belli bir kromozomun iki yerine üç adet bulunması), veya daha nadiren monozomi (belli bir kromozomun tek bir temsilcisi bulunması) vardır.



Genom mutasyonları-Anöploidiler

❖ Canlı doğan bebeklerde en sık görülen trizomi tipi Down sendromlu hastaların %95'inde görülen kromozom yapısı olan **trizomi 21'dir** (47, XX veya XY, +21).

21. kromozomun mayotik ayrılmamasından kaynaklanır.

• Cinsiyet kromozom anomalilerine örnek olarak:

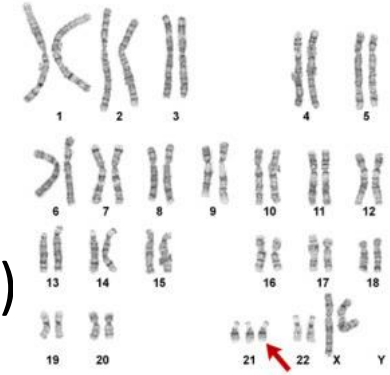
❖ X kromozomunun monozomisi **Turner sendromu** (45, X)

❖ **Klinefelter sendromu** (47, XXY; 48, XXXY, %50'sinde neden:

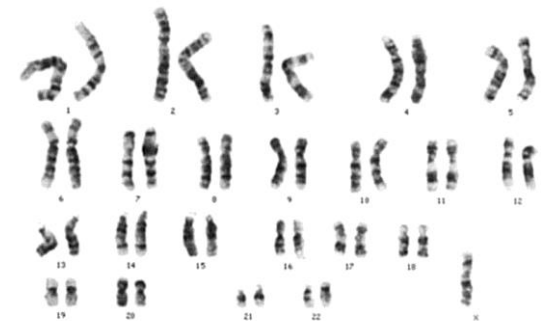
paternal mayoz I'de hata; diğer %50'sinde ise maternal mayoz I ve mayoz II'de hata)

❖ **47, XYY sendromu** (nedeni:paternal mayoz II'de ayrılamama)

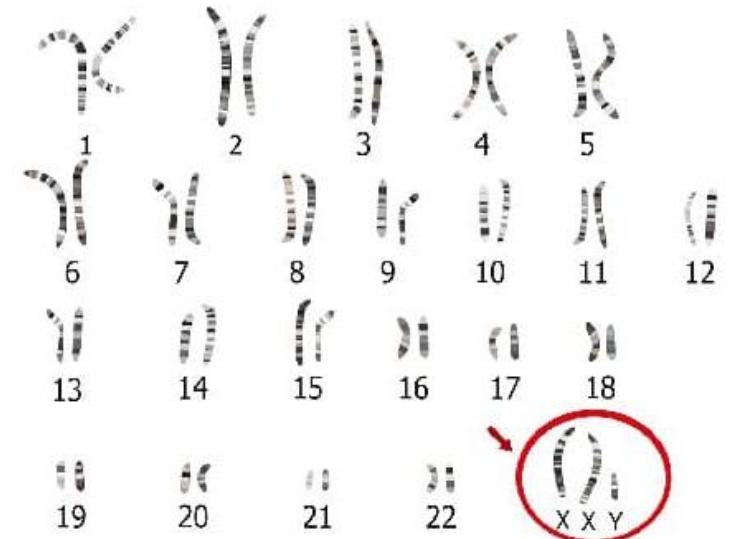
Down Sendromu'nda Kromozomlar



Turner sendromunda kromozomlar



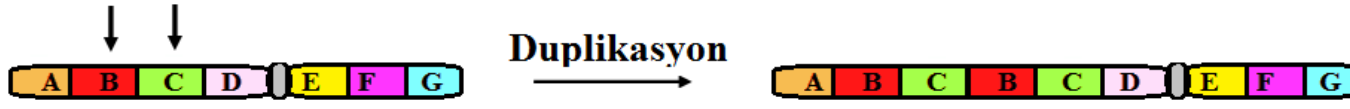
Klinefelter sendromunda kromozomlar



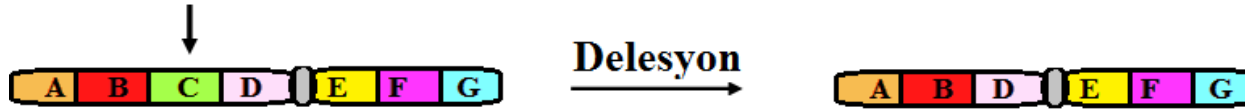
Kromozomal mutasyonlar

Kromozomal hatalar olarak da bilinir.

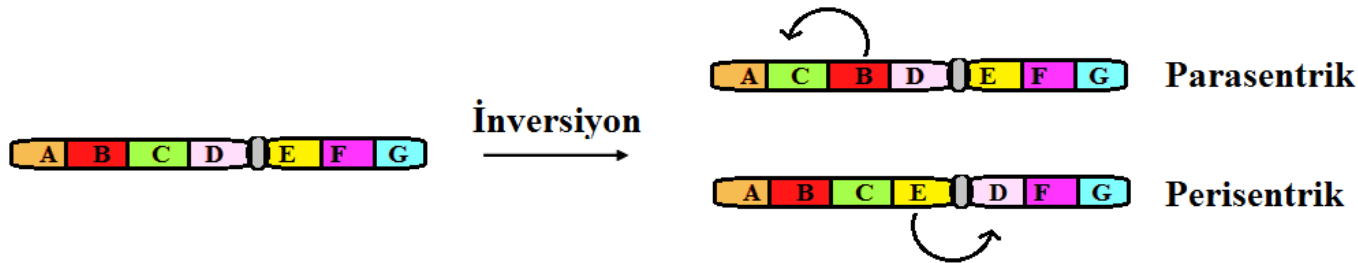
i) Duplikasyon: Kromozomda bir parçanın tekrarlanarak eklenmesidir. Bu mutasyon çoklu gen ailelerinin oluşumda önemli bir rol oynamaktadır. Örn: hemoglobin gen ailesi



ii) Delesyon: Kromozomun bir parçasının eksilmesi ile sonuçlanmaktadır.

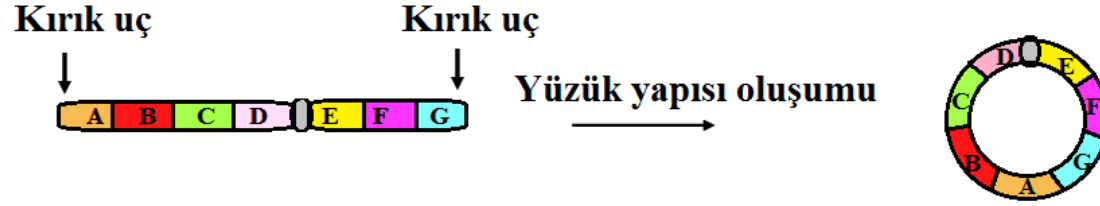


iii) İnverson: Herhangi bir kromozom bölgesinde oluşan iki kırık nedeniyle serbest kalan kromozom parçasının ters dönerek yapışmasıdır.

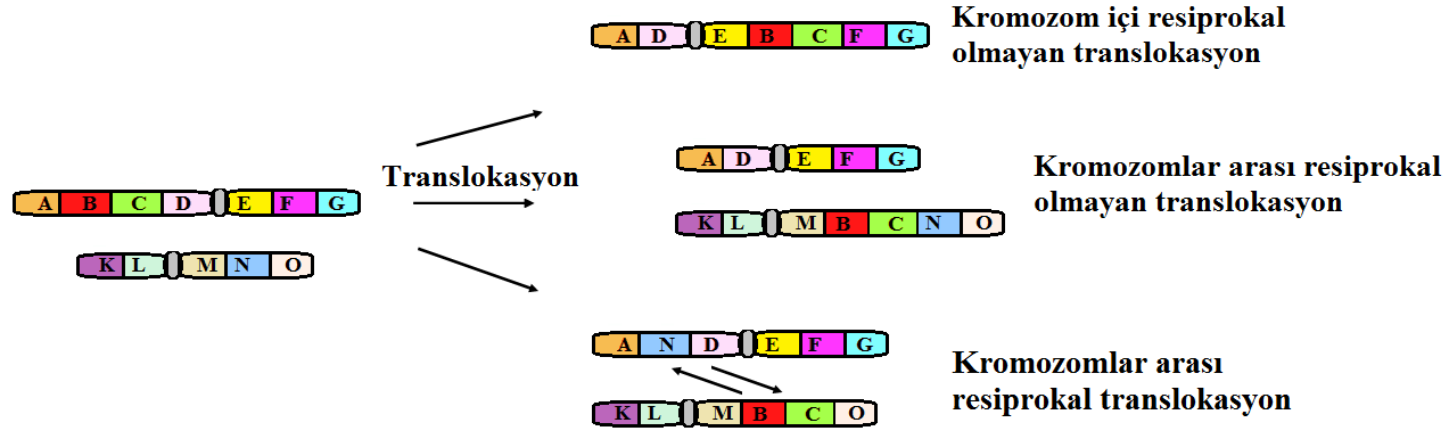


Kromozomal mutasyonlar

iv. Yüzük yapısı oluşumu (ring formasyon): Kromozomun telomer kısımlarında meydana gelen kırılmalar sonucunda yapışkan uçlar oluşması ve kolların birbirine bağlanması sonucu meydana gelmektedir



v. Translokasyon (Yerdeğiştirme): Bir kromozom içinde ya da homolog olmayan kromozomlar arasında kırılan parçaların karşılıklı olarak değişimini ifade etmektedir.



Otozomal Delesyon Sendromları

- **Kedi ağlaması (cri du chat) sendromu**

5.Kromozomun kısa kolundaki büyük bir delesyon sebep olur. Hasta bebekler ağladıklarında kedi miyavlamasına benzer ses çıkarırlar.

- **Wolf-Hirschhorn sendromu (4p-)**

Wolf-Hirschhorn sendromu bir bitişik gen sendromu olup, 4. kromozomun 4p16.3 bölgesindeki hemizigot delesyondan kaynaklanmaktadır.

- **Williams-Beuren Sendromu (7q11.2)**

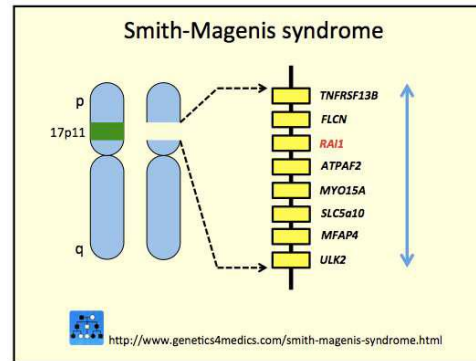
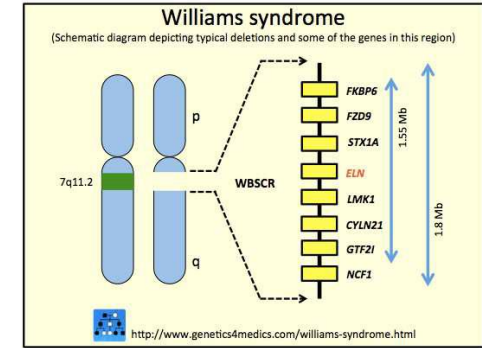
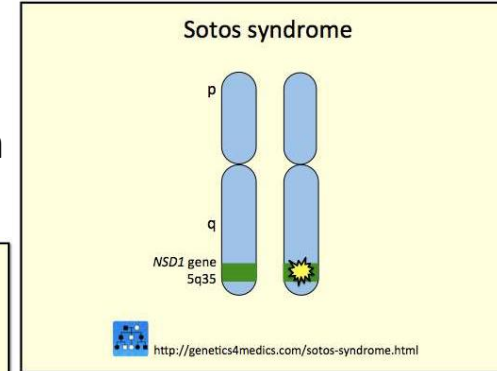
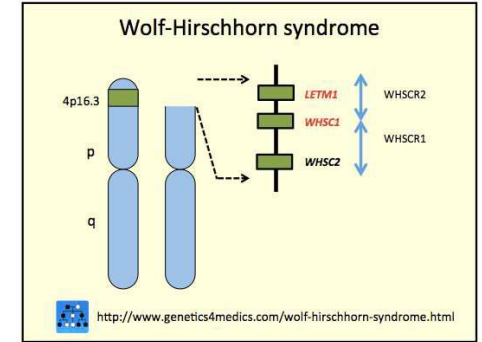
7. kromozomun 7q11.23 bölgesinde (bu bölge yaklaşık 28 gen içerir) bulunan ~1.6 Mb'lık mikrobelesyonlardan kaynaklanmaktadır.

- **SOTOS Sendromu (Del 5q35)**

NSD1 geninde (kromozomun 5q35 bölgesinde transkripsiyon Düzenlemesinde görev alan histon metiltransferaz'ı kodlayan) bulunan mutasyonlar ve delesyonlar vakaların %75'inden sorumludur.

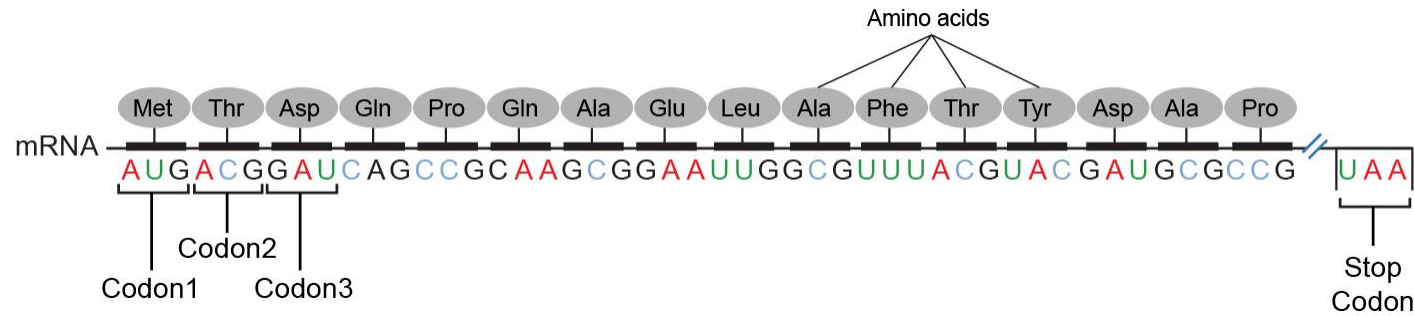
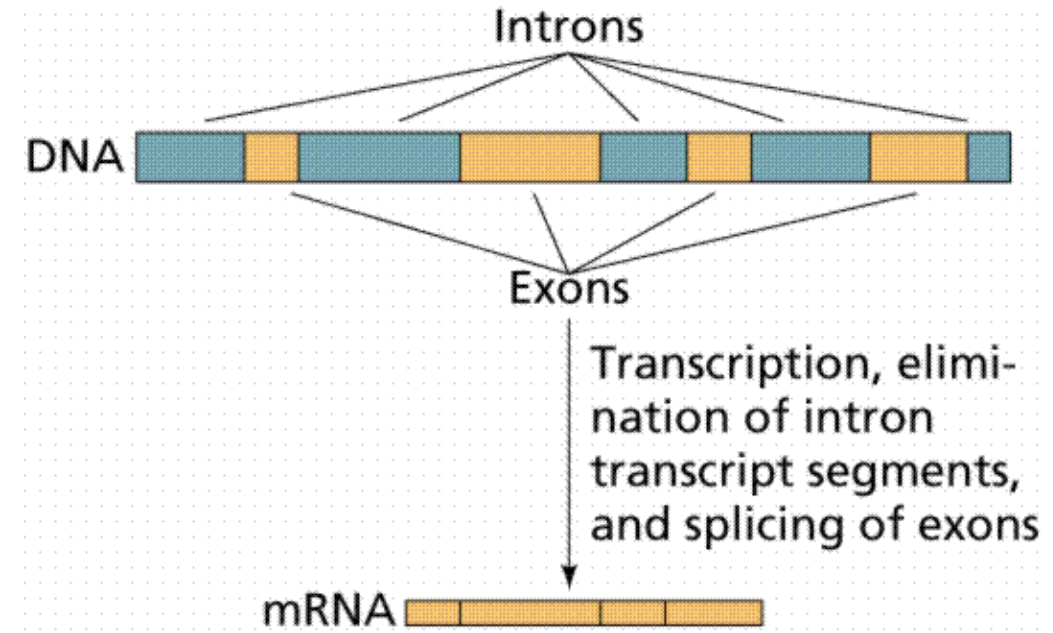
- **Smith – Magenis sendromu (Del 17p11.2)**

RAI1 geninde oluşan delesyon veya Mutasyonların neredeyse hepsi de novo oluşmaktadır.



Gen Mutasyonları

- Gen; bir polipeptid veya fonksiyonel bir RNA molekülü gibi bir ürünün sentezini belirleyen DNA dizisidir.
- Ekzonlar, protein kodlayıcı bölgede yer alan ve protein üründe aminoasit dizisini belirleyen gen bölgeleridir.
- Protein kodlayıcı diziler kesintisiz değildir, araya kodlayıcı olmayan «intron» denilen diziler girer.
- İnsan genomunda çoğu gen en azından bir veya birkaç introna sahipken çok az sayıda genin hiç intronu yoktur
- Çoğu gende intron dizilerinin uzunluğu genin toplam uzunluğunun büyük kısmını oluşturur. Genler, boyutuna ve intron/ekzon oranına göre değişirler.
- Yüksek oranda eksprese olan genler genellikle kısa intronlara sahiptir.
- Genetik şifre üçlü yapıya sahiptir. Üç nükleotidin her bir kombinasyonu bir şifre sözcüğü oluşturur. Protein sentezi için gerekli bilgiyi taşıyan mRNA da bir amino asidi temsil eden bu üçlü yapıya kodon denir.



Gen Mutasyonları

- Gen mutasyonları, DNA'da depolanan kimyasal bilgideki değişim sonucu ortaya çıkar.
- **Yer Değişim Mutasyonları:** Baz çifti yer değişim mutasyonları, bir nükleotidin diğer bir nükleotide değişimi şeklinde görülmektedir.
- Protein kodlayan genlerdeki yer değişim mutasyonları proteini oluşturan amino asit dizilimindeki etkilerine göre de sınıflandırılabilirler:

Yer Değişim Mutasyonları:

a) Sessiz mutasyon: Yine aynı amino asit üretimi ile sonuçlanır.

b) Nötral mutasyon: Aynı kimyasal özelliklere sahip farklı bir amino asit üretilmesine bağlı olarak yine aynı etkiye sahip protein üretilir.

c) Yanlış anlam (missense) mutasyonu: Farklı aminoasitlerin kodlanmasına neden olup söz konusu proteini ve fonksiyonunu değiştirir.

Yabanıl tip	TGT	GTT	<u>AAC</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	UUG	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Lösin</u>	Prolin	amino asit dizisi
Yanlış anlam mut.	TGT	GTT	<u>AGC</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	UCG	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Serin</u>	Prolin	amino asit dizisi

Yabanıl tip	TGT	GTT	<u>GAA</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	CUU	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Lösin</u>	Prolin	amino asit dizisi
Sessiz mutasyon	TGT	GTT	<u>GAT</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	CUA	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Lösin</u>	Prolin	amino asit dizisi

Yabanıl tip	TGT	GTT	<u>GAA</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	CUU	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Lösin</u>	Prolin	amino asit dizisi
Nötral mut.	TGT	GTT	<u>CAA</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	GUU	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Valin</u>	Prolin	amino asit dizisi

Gen Mutasyonları

d) Anlamsız (nonsense) Mutasyon: Normalde bir amino asidi ifade eden kodon, bitirme koduna dönüşür.

Yabanıl tip	TGT	GTT	<u>AAC</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	UUG	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Lösin</u>	Prolin	amino asit dizisi
Anlamsız mut.	TGT	GTT	<u>ATC</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	UAG	-	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Dur</u>	-	amino asit dizisi

Çerçeve Kayması Mutasyonu:

DNA'dan RNA'ya aktarılan ve bir amino asidi ifade eden 3'lü okuma çerçevesinde değişiklik olur.

Yabanıl tip	TGT	GTT	<u>AAC</u>	GGA	kalıp DNA	
	ACA	CAA	UUG	CCU	mRNA	
	Sistein	Valin	<u>Lösin</u>	Prolin	amino asit dizisi	
1baz İneriyonu	TGT	GTT	<u>TAA</u>	CGG	A	kalıp DNA
	ACA	CAA	<u>AUU</u>	GCC	U	mRNA
	Sistein	Valin	<u>İzolösin Alanin ?..</u>			amino asit dizisi

Yabanıl tip	TGT	GTT	<u>AAC</u>	GGA	kalıp DNA
	ACA	CAA	UUG	CCU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Lösin</u>	Prolin	amino asit dizisi
1 baz delesyon	TGT	GTT	<u>(-A)ACG</u>	GA	kalıp DNA
	ACA	CAA	<u>(-U)TGC</u>	CU	mRNA
	Sistein	Valin	<u>Serin</u>	?	amino asit dizisi

Tek gen hastalıkları

- Tek gen hastalıkları, tek bir gende meydana gelen mutasyon veya malformasyon sonucu oluşan hastalıklardır.
- Bugüne kadar yaklaşık 4000'e yakın tek gen hastalığı tanımlanmıştır. Otozomal dominant, otozomal resesif, X kromozomuna bağlı dominant ve resesif Y kromozomuna bağlı ve mitokondrial kalıtımla geçiş gösterebilirler.
- Ülkemizde Akdeniz anemisi, beta-talasemi gibi otozomal resesif geçiş gösteren türde hastalıkların daha embriyo aşamasında (preimplantasyon tanı) tanılarının yapılması büyük önem arz etmektedir.

OTOZOMAL RESESSİF

- Kistik fibrozis (various mutations)
- **Tay Sachs hastalığı - talassaemi**
- Orak hürelı anemi
- Rh grubu tayini
- **Spinal müsküler atrofi**
- **Adrenogenital sendrom**
- Konjental adrenal hiperplazi
- Epidermolizis bülloza
- Gaucher hastalığı
- Fanconi anemisi
- HLA uyumu
- l tekrar hastalıkları
- **Frajile X Miyotonik distrofi**
- Huntington hastalığı

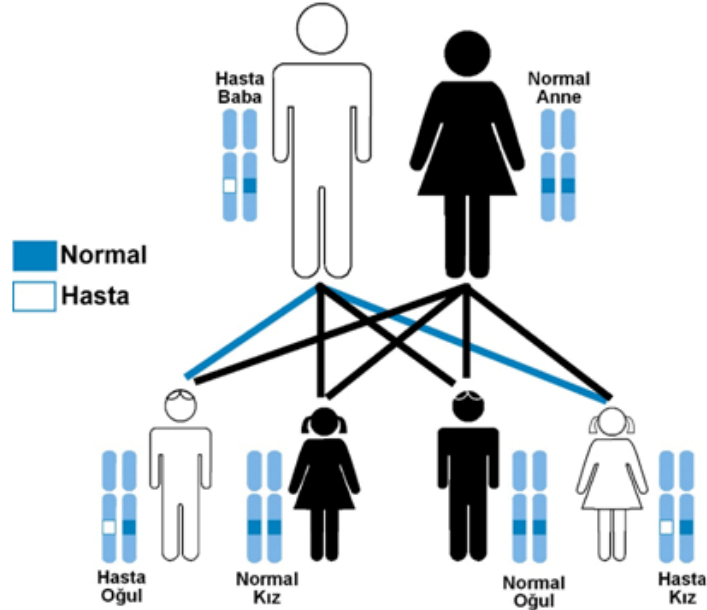
OTOZOMAL DOMİNANT

- **Akondroplazi**
- Marfan sendromu
- Charcot-Marie Tooth hastalığı (type 1A)
- Crouzons sendromu NF2
- Osteogenesis impeerfekta I and IV
- Stickler sendromu
- Tuberoz skleroz
- Familyal adenomatöz polypoziis koli
- Li Fraumeni sendromu
- Retinoblastoma

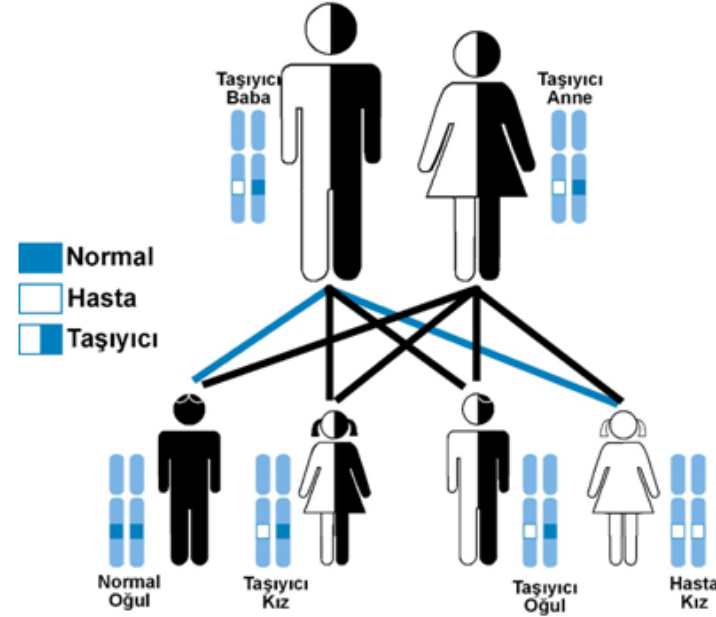
X'e bağlı

- Lesch Nyhan sendromu
- **Duchenne kas distrofisi**
- Charcot-Marie Tooth hastalığı Retinitis pigmentoza
- Ornitin Transkarbamilaz
- **Hemofili**
- Agammaglobulinemi
- Alport sendromu
- Hunter sendromu MPSII
- Oro-facial-digital sendrom tip I

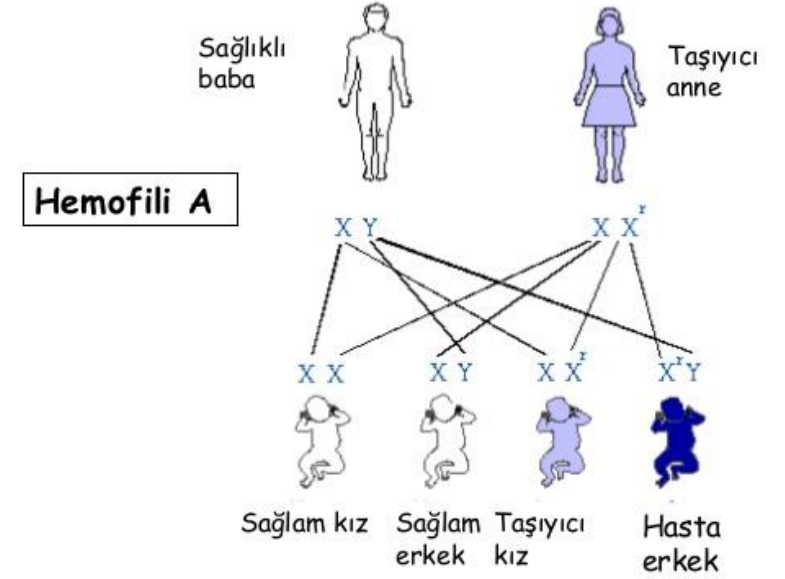
Otozomal Dominant Genetik çaprazlama



Otozomal Resesif Genetik çaprazlama



X'e bağlı resesif kalıtım



Genom mutasyonları

- Mayoz ve mitoz bölünme esnasında kromozomların ayrılma hatalarından dolayı ortaya çıkar.
- En sık görülen mutasyon tipidir.
- Kanser hücrelerinde sık görülmektedir.

Kromozom mutasyonları

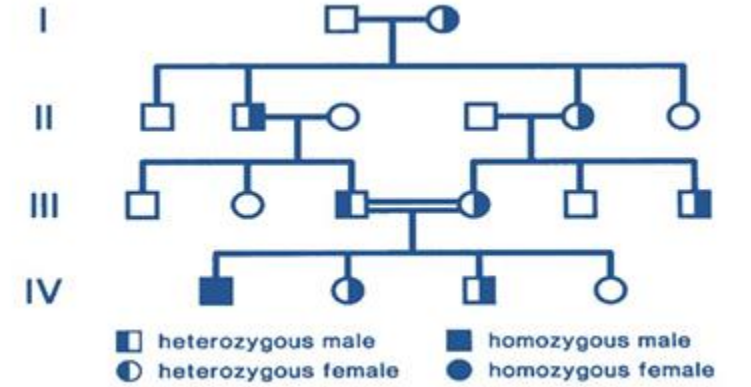
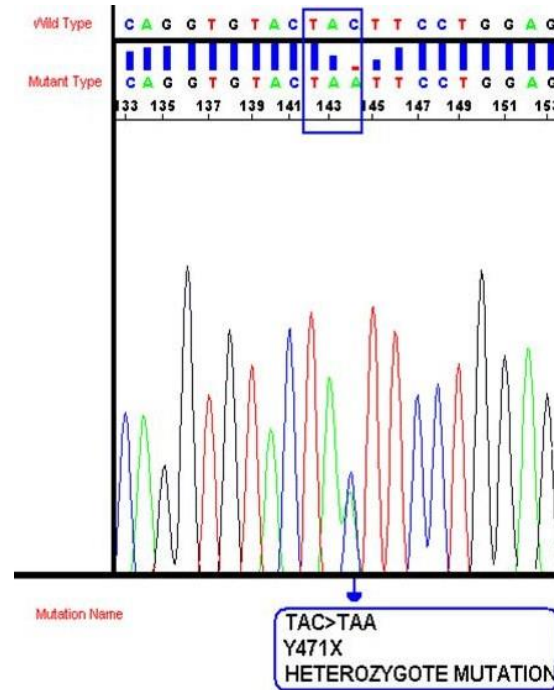
- Kromozomların sadece bir kısmını içeren duplikasyonlar, delesyonlar, inversiyonlar ve translokasyonlardır.
- Ya kendiliğinden ya da mayoz sırasında translokasyona uğrayan kromozomların anormal ayrımı nedeniyle olur.
- Kanser hücrelerinde sık görülmektedir.

Gen mutasyonları

- DNA dizilerindeki değişikliktir.
- Baz çifti yer değişimi, insersiyon ve delesyon şeklinde görülür.
- Hatalar ya DNA replikasyonu sırasında ya da harap olan DNA'nın tamirinin yapılamamasından kaynaklanmaktadır.

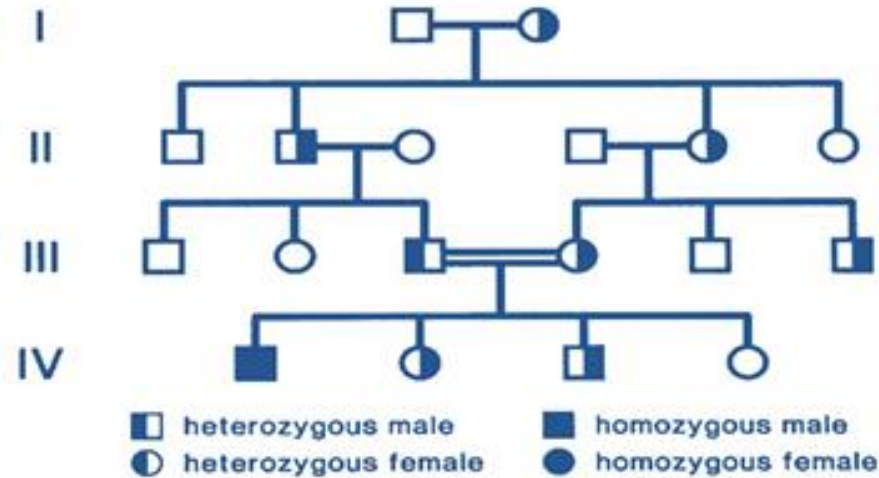
Genetiğin Alt Alanlarından Bazıları

1. Aktarım genetiği
2. Sitogenetik
3. Moleküler genetik
4. Populasyon genetiği



Aktarım Genetiği

- Birkaç nesil boyunca özelliklerin ebeveynlerden yavru bireylere aktarımı incelenir.
- Bu alanda ilk önemli deneme Gregor Mendel tarafından gerçekleştirilmiştir.
- İnsanlarda, analizde soy ağacı analizleri kullanılır.



Sitogenetik

- Kromozomların yapı ve kalıtlarının çalışılması ve analizidir.
- Sitogenetik'te canlı ve bölünebilen çekirdekli hücrelere ihtiyaç vardır.
- Bu nedenle hücreler alındıktan belli süre içerisinde laboratuvara ulaşmak durumundadır.

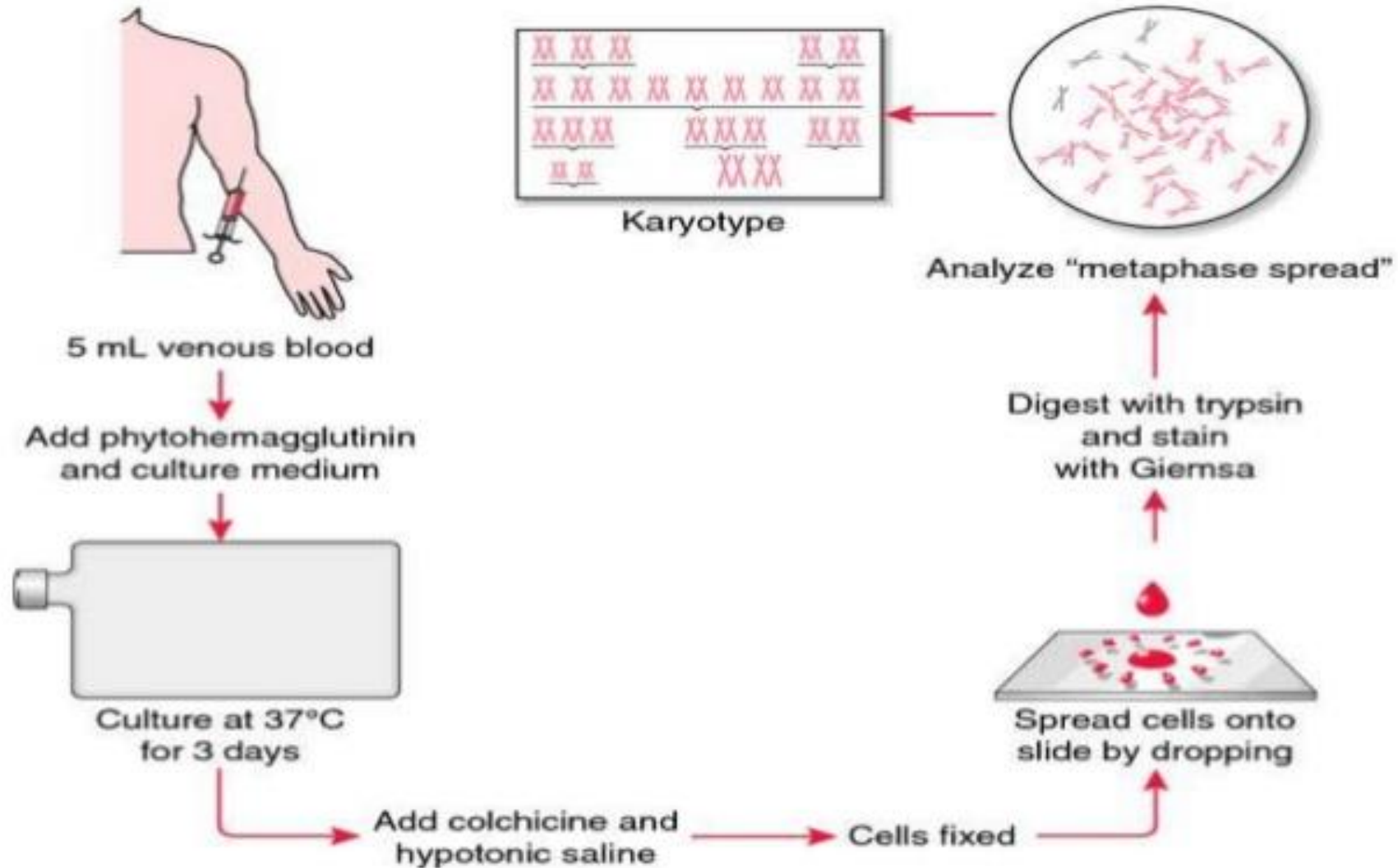


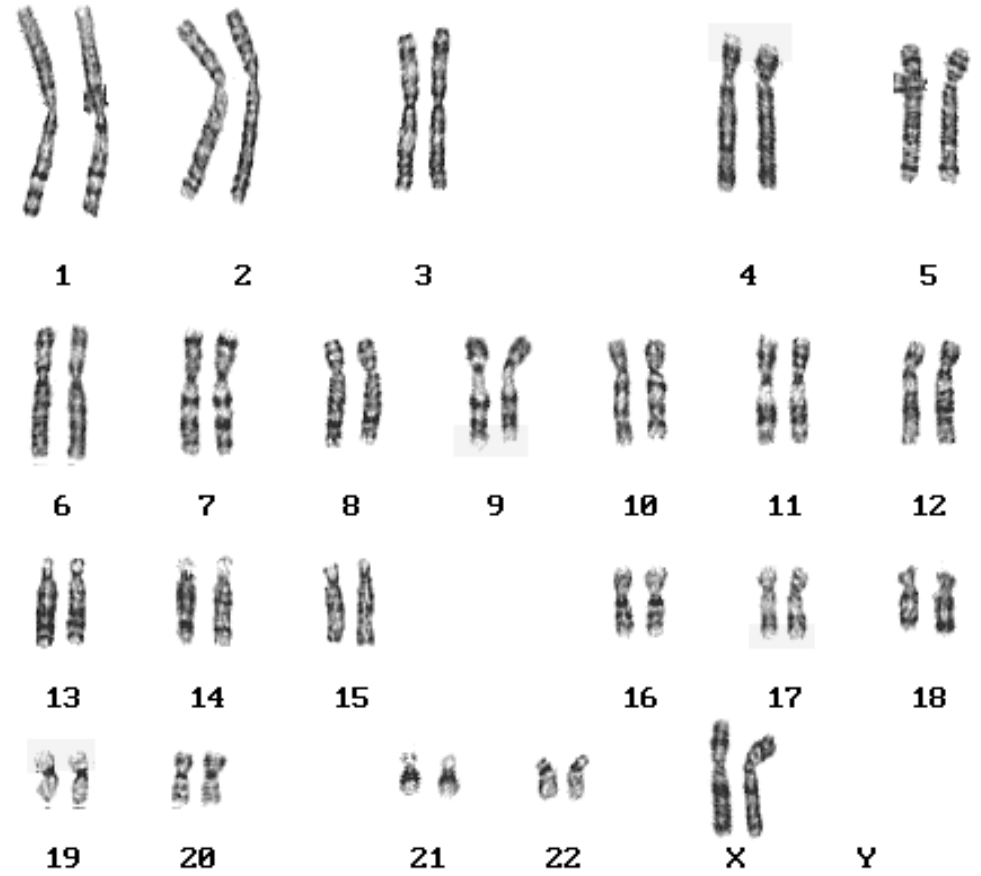
Sitogenetik

- Materyal ulaştıktan sonra hücre kültürü yapılarak hücrelerin laboratuvar Őartlarında çoğalabileceği kültür Őartlarını oluşturmak gerekmektedir.
- Her bir hücre grubu için farklı prosedürlere bulunmektedir.



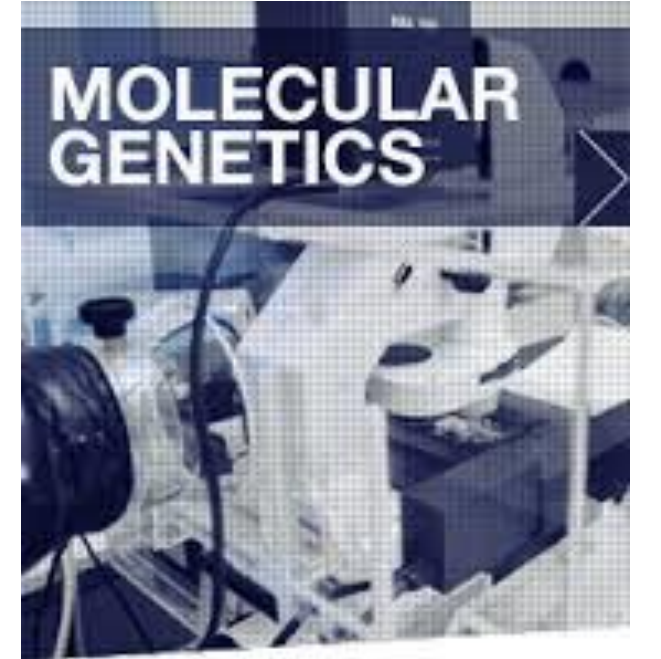
Procedure of karyotyping



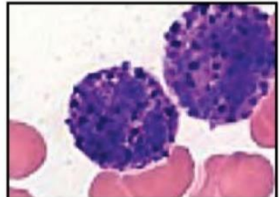


Moleküler Genetik

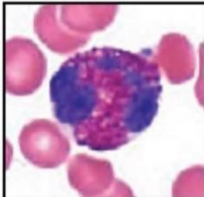
- Genlerin yapılarını ve fonksiyonlarını moleküler düzeyde inceler.
- DNA ve RNA ile çalışılır.



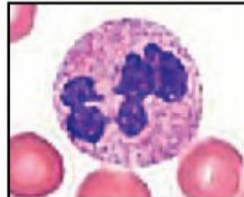
Key



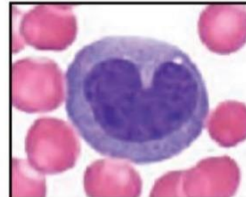
Basophil



Eosinophil



Neutrophil



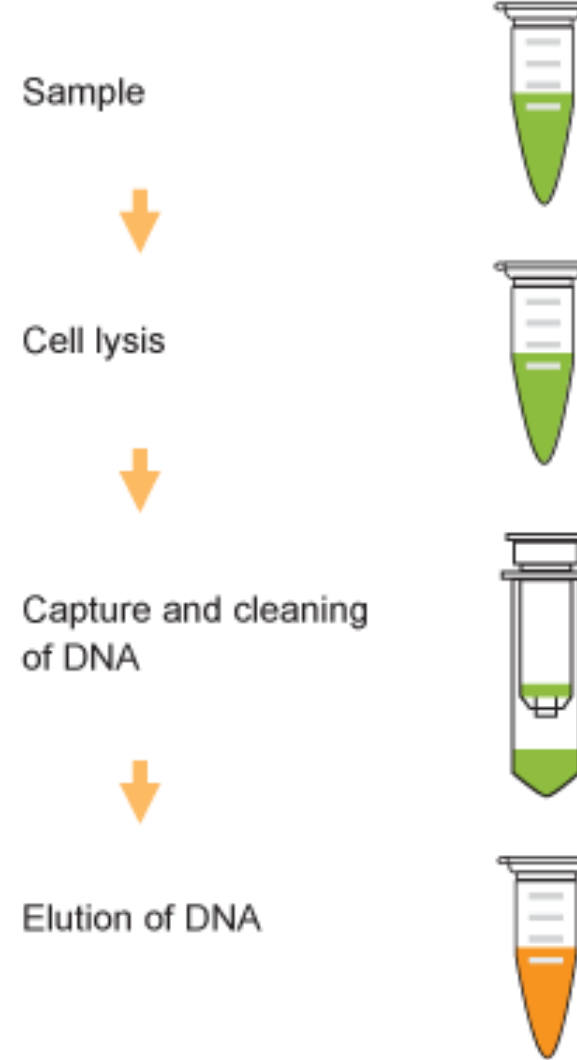
Monocyte



Lymphocyte

Moleküler Genetik

- DNA eldesinin temel prensibi hücre zarı, çekirdek zarının yıkılması, ortamdaki moleküllerin ve özellikle proteinlerin ve RNA'ların uzaklaştırılması esasına dayanır.



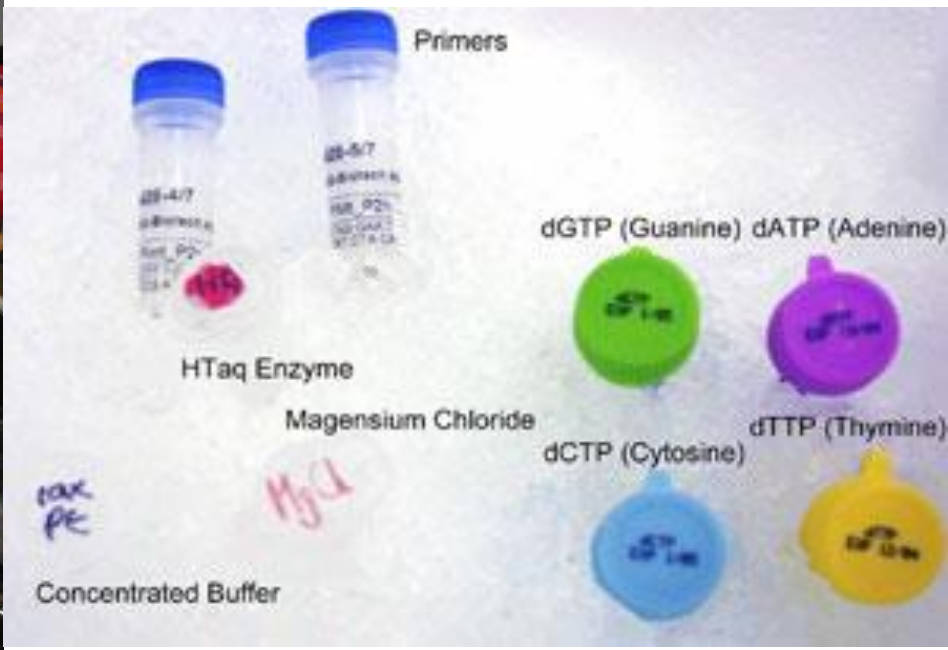
Moleküler Genetik Analiz

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

- İzole edilen materyalde spesifik bölge/bölgeler çoğaltılır (PCR)
- İlgili bir dizinin bir kaç saat içinde milyonlarca kopyasını oluşturmak mümkündür.



PCR Cycles	Target Copies
1	2
2	4
3	8
4	16
5	32
6	64
7	128
8	256
9	512
10	1024
15	32,768
20	1,048,576
25	33,554,432
30	1,073,741,842



A PCR required ingredients



B



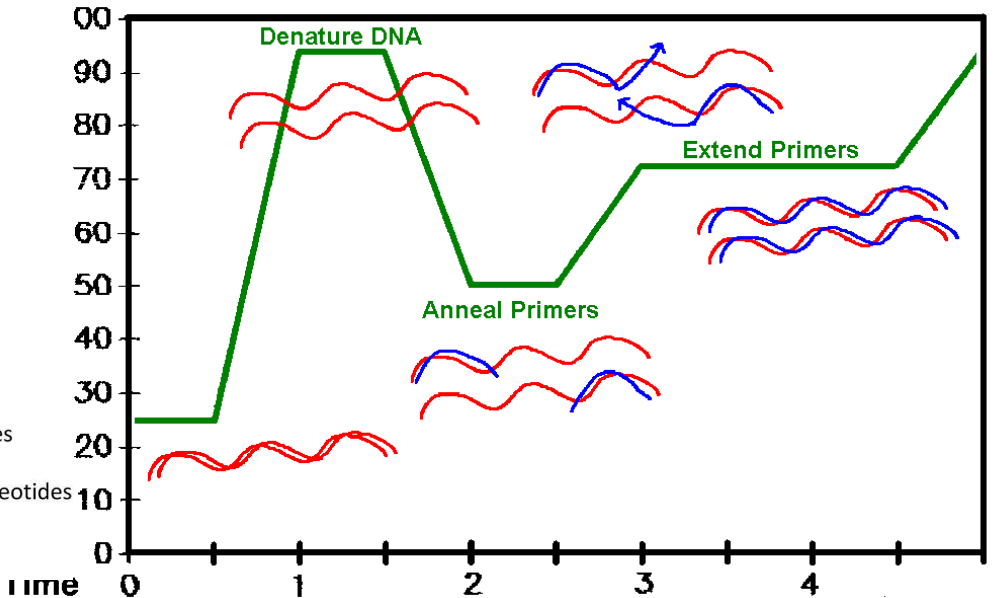
Temperature Cycling for PCR

1 cycle ← 95°C Denaturation for 5 minutes

30-35 cycles { 95°C Denaturation for 1 minute
55°C Primer annealing for 1 minutes
72°C Extension for 1min/1000 nucleotides

1 cycle ← 72°C Final extension for 5 minutes

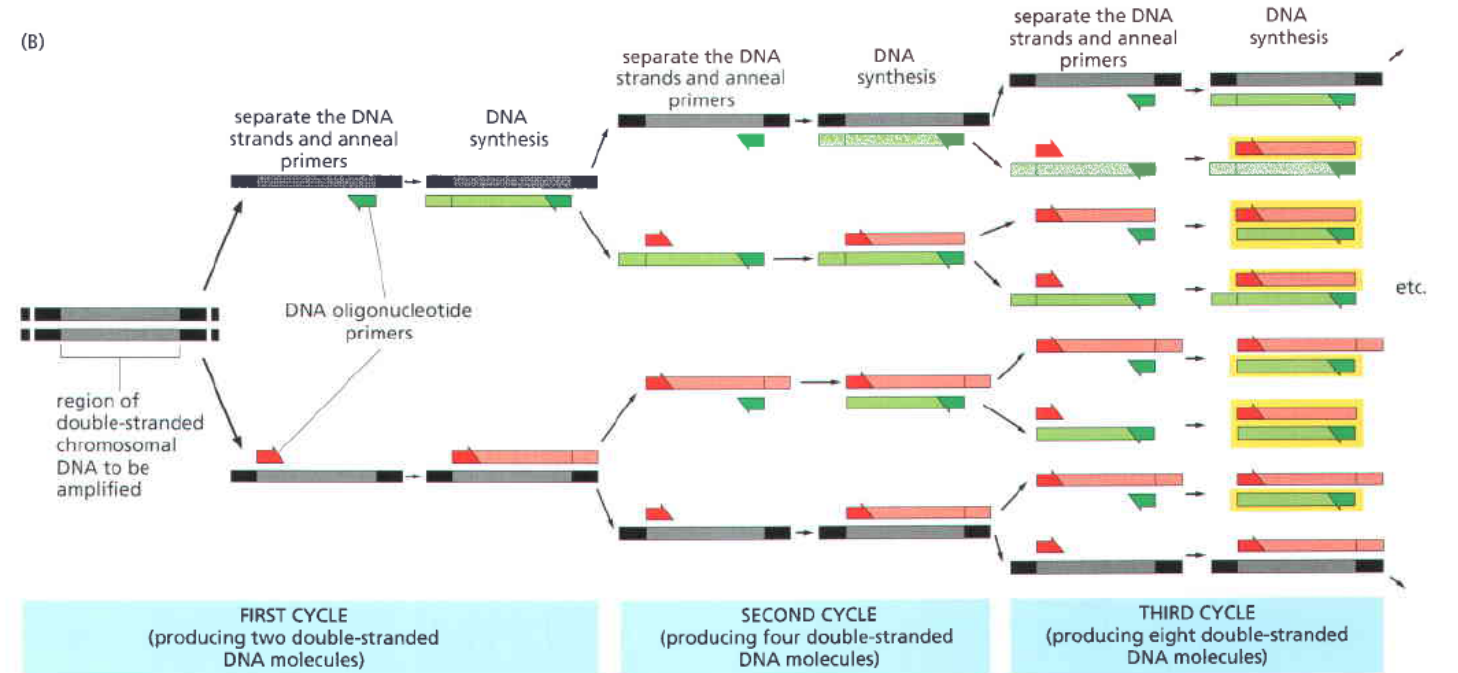
Thermocycler (Techno Inc.)

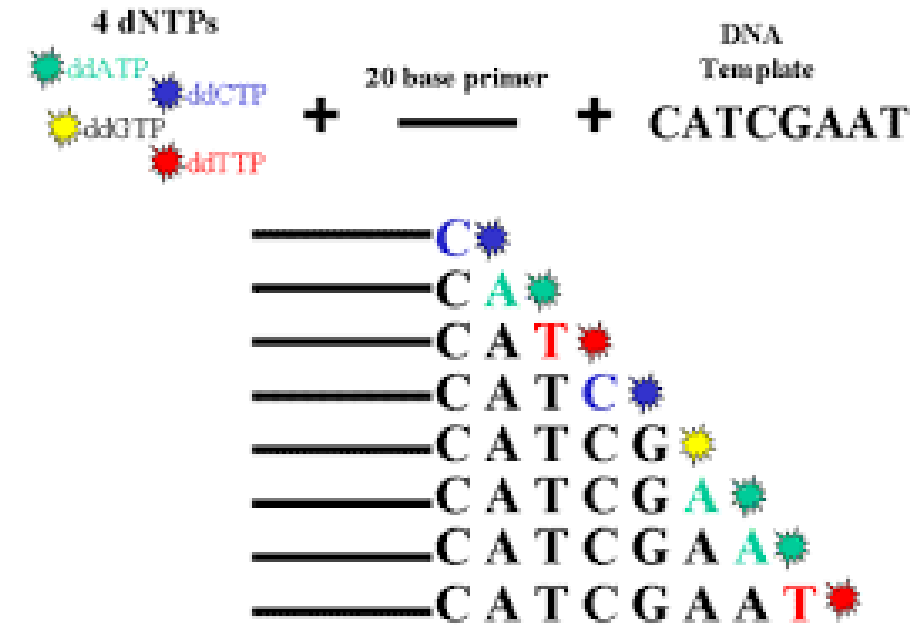
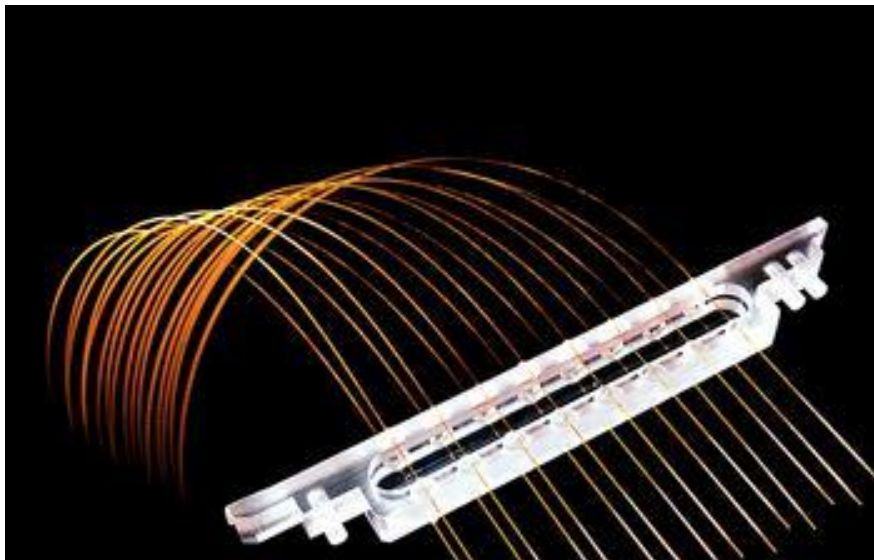
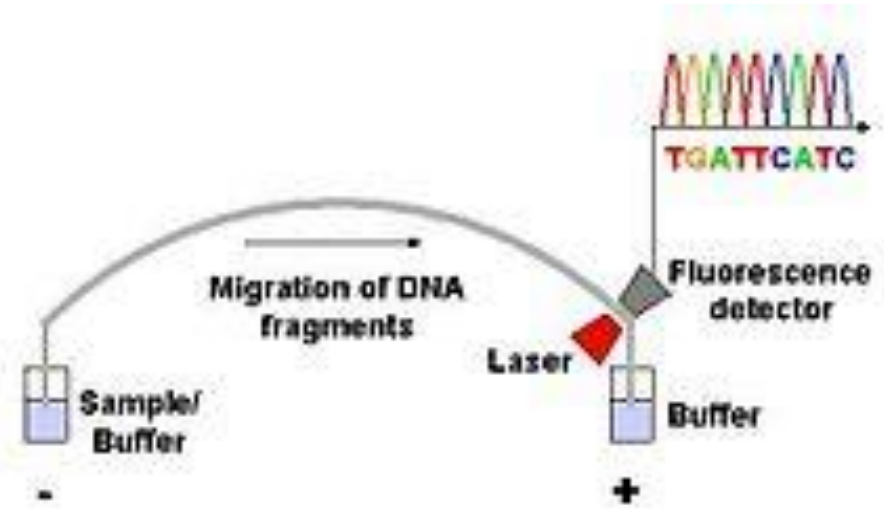
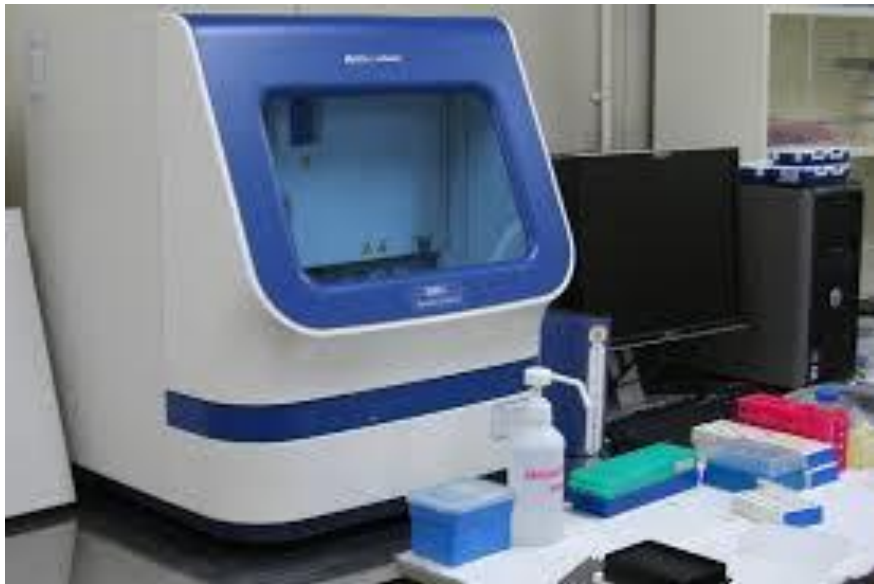


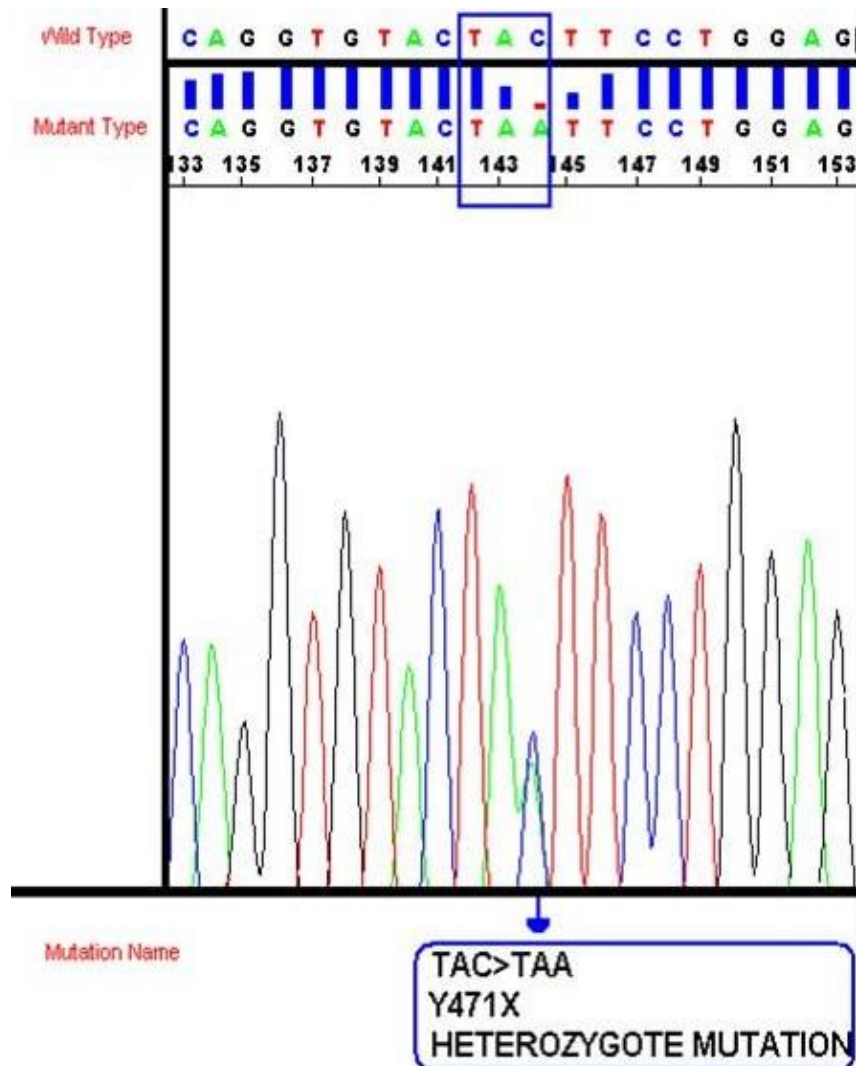
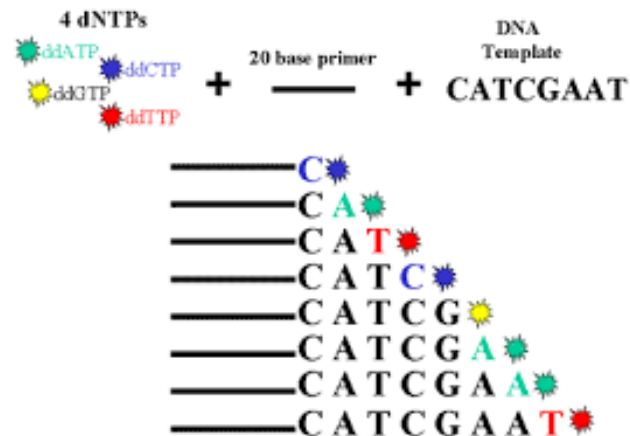
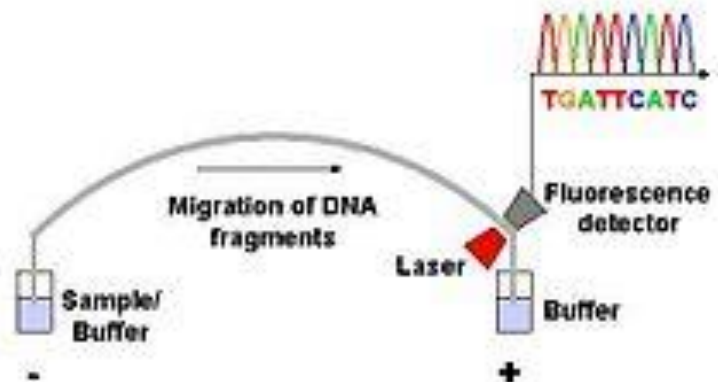
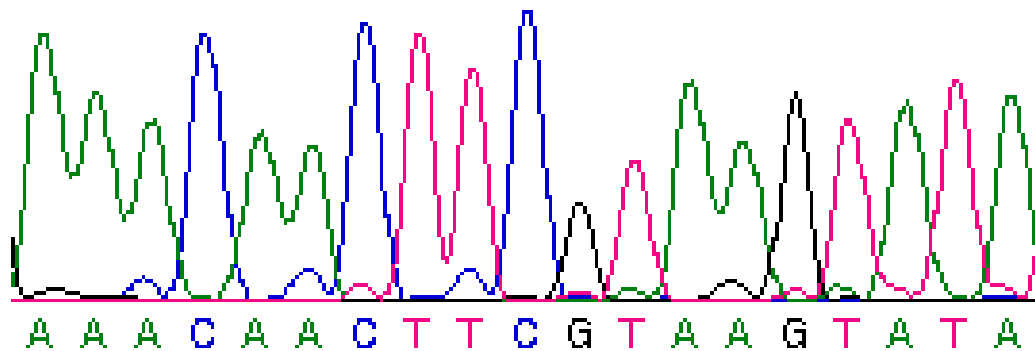
Moleküler Genetik Analiz

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

- PCR; 2 primer tarafından hedeflenen dizinin çift zincirinin denaturasyonu,
 - primerlerin bağlanması,
 - DNA polimeraz ile replikasyonunu
- içeren döngünün defalarca tekrarlanması ile çok sayıda kopyanın ortaya konulmasıdır.







Moleküler Genetik

Bu noktadan hareketle;

- Genlerin tanımlandığı
- İzole edildiği
- Klonlandığı
- Dizisinin saptandığı

DNA biyoteknolojisi alanı oluşturulmuştur.



Popülasyon Genetiği

Bu alanda araştırmacılar;

- Populasyonlarda niçin belirli genetik varyasyonlar korunur?
- Bazı varyasyonlar neden zamanla sona erer?
- Varyasyonların kaybolma nedenleri ve mekanizmaları nelerdir?

sorularına cevap bulmaya çalışırlar.



Popülasyon Genetiği

- Bu bilgiler evrim sürecinin anlaşılmasına katkı sağlar.
- Gelecek nesillerdeki gen frekanslarını tahmin etmemize de yardımcı olur.

Table 17-1 Frequencies of Genotypes for Alleles at MN Blood Group Locus in Various Human Populations

Population	Genotype			Allele frequencies	
	M/M	M/N	N/N	p(M)	q(N)
Eskimo	0.835	0.156	0.009	0.913	0.087
Australian Aborigine	0.024	0.304	0.672	0.176	0.824
Egyptian	0.278	0.489	0.233	0.523	0.477
German	0.297	0.507	0.196	0.550	0.450
Chinese	0.332	0.486	0.182	0.575	0.425
Nigerian	0.301	0.495	0.204	0.548	0.452

Source: W. C. Boyd, *Genetics and the Races of Man*. D. C. Heath, 1950.