MUTASYONLAR

PROF. DR. SERKAN YILMAZ

KROMOZOMAL DÜZENSİZLİKLER

- Kalıtım materyali olan genler, genellikle, DNA replikasyonu sırasında eksiksiz bir şekilde kopyalanır ve gelecek nesillere tam ve doğru olarak aktarılır.

- Ancak, çeşitli nedenlerle genetik madde gerek kantitatif *(nicel)* ve gerekse kalitatif (*nitel)* olarak değişime uğrayabilir.

- Bir organizmanın genomunda ortaya çıkan bu nadir ve çoğunlukla da ani olan değişimler **spontan** (kendiliğinden) olabileceği gibi, bazı **mutajenik** etkenler tarafından da başlatılabilir.

- Hangi nedenle olursa olsun, bir organizmanın genomunda meydana gelen ve kalıtsal olan değişimler **mutasyon** olarak isimlendirilir.

- İnsanlar ve belirli bir germ hattına sahip diğer organizmalarda, yalnızca germ (üreme) hücrelerindeki mutasyonlar kalıtsaldır (**germinal mutasyonlar**) ve gelecek nesillere aktarılıp orada etkisini gösterme potansiyeline sahiptir.

- Somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonlar (**somatik mutasyonlar**) ise sadece meydana geldikleri bireyde ve orijinal mutant hücrelerden oluşmuş hücre klonu içerisinde etkindirler.

- **MUTASYONLARIN SINIFLANDIRILMASI**
- Mutasyonlar;
  - Büyüklüğüne göre: nokta (gen) veya kromozomal
  - Etkilenen doku tipine göre (meydana geldiği yere): somatik ya da germinal
  - Yönüne: ileri ya da geri
  - Sonuçlarına göre

- Oluşumlarına göre: kendiliğinden ya da uyarılmış
- İfade ya da etkisine
- Sağ kalımına göre letal olarak sınıflandırılabilir.

KROMOZOM MUTASYONLARI

Kromozom mutasyonları, **kromozom sayısı mutasyonları** (bir ya da daha fazla kromozomun kazanılması yada kaybedilmesi) ve **kromozom yapısı mutasyonları** (kromozom kırılmalarının sonucu olarak kromozomların yeniden düzenlenmesi, kromozoma bir parçanın eklenmesi yada bir parçanın eksilmesi) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenir.

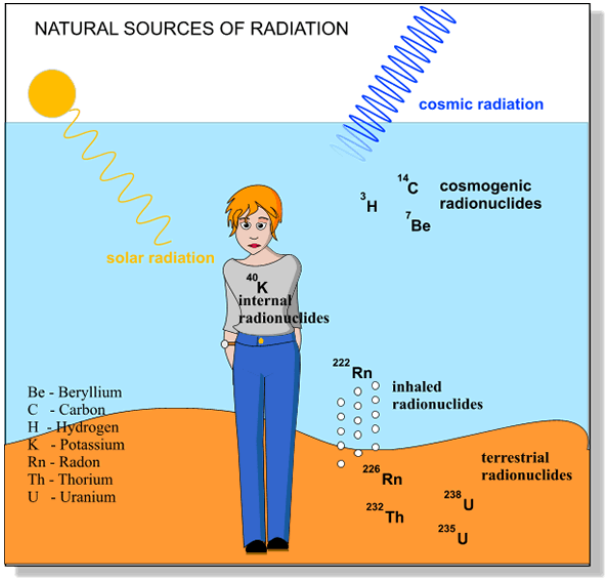
- Canlı doğumların % 0,6’sı ve kendiliğinden oluşan düşüklerin % 50 kadarı kendiliğinden oluşan kromozom düzensizlikleri içermektedir.

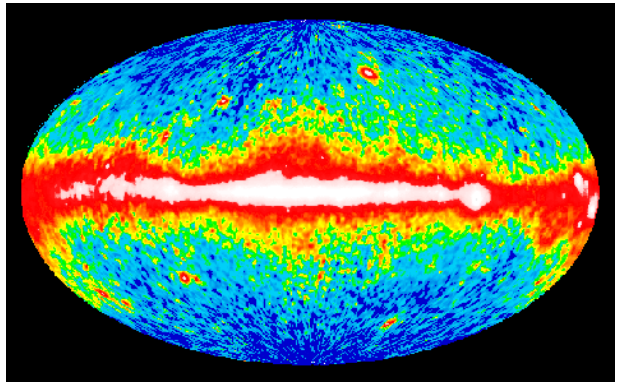
KROMOZOM YAPISI MUTASYONLARI

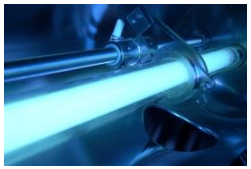
- Kromozomun yapısında değişiklik meydana getiren mutasyonlardır.

- Kromozom yapısı mutasyonları kendiliğinden meydana geldiği gibi X-ışınları, UV ışınlar, gamma ışınları, çeşitli kimyasal maddeler vs. ile de yapay olarak meydana gelebilir.

- X ışını ve gama ışını gibi iyonize radyasyonlar, bilinen tüm yapısal kromozom düzensizliklerini oluşturabilir.

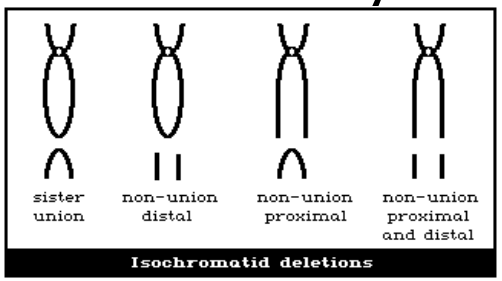






- Bu etkenlerden herhangi biriyle karşı karşıya kalmış olan hücrelerde kromozom enine olarak bir veya daha fazla noktadan kopar.

- Kopmalar genellikle kromozomların iki kromatitli oldukları halde, tek iplik halinde görüldükleri interfaz ya da erken profaz evrelerinde meydana gelir.



- Bu durumda iki kromatitde de kopma olur ve daha sonra serbest kalan uçlar birleşir. Bu olaya **sister union (S.U.)** denir.

- Metafaz evrelerinde meydana gelen kopmalarda ise genellikle kardeş kromatitlerden birinde bir kopma görülür.

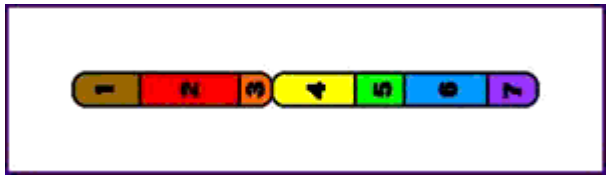
- Bir somatik doku hücresinde, her hangi bir zamanda DNA moleküllerinde kırılma ve yeniden birleşmeyle oluşabilir.

- Bunlar fenotipik etkisini yalnızca bir kişinin bir tek hücre ya da hücre grubunda gösterebilir.

- Gonadlarda (eşey hücre öncülerinde ya da eşey hücrelerinde) oluşan kromozomal düzenlenimler ise çocukları ve sonraki tüm kuşakları etkiler.

- Kırılma ve yeniden birleşmeler, kendiliğinden ya da X veya gama ışınları gibi yüksek enerjili ışınların etkisiyle oluşabildiği gibi genellikle genomda tekrarlayan DNA bölgelerinde eşit olmayan krossing-over sonucu da oluşabilmektedir.

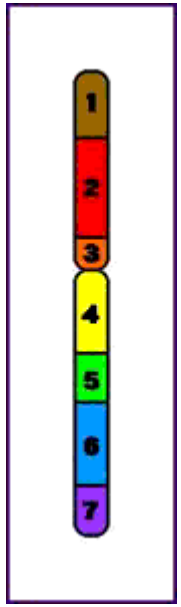
- ***DELESYON (EKSİLME)***
- Delesyon, bir kromozom parçasının kaybıyla sonuçlanan değişikliktir ve bir kromozomun kendi üzerinde kıvrılıp bir ilmek meydana getirmesiyle oluşur.



- Bir kromozom parçasının kaybı söz konusudur. Eksilme, uçtan kopma ya da aradan ayrılma şeklinde olabilir.

- Örneğin; ABCDEFG → ABCEFG (D bölgesi eksilmiştir)

  veya ABCDE (F ve G bölgesi eksilmiştir)

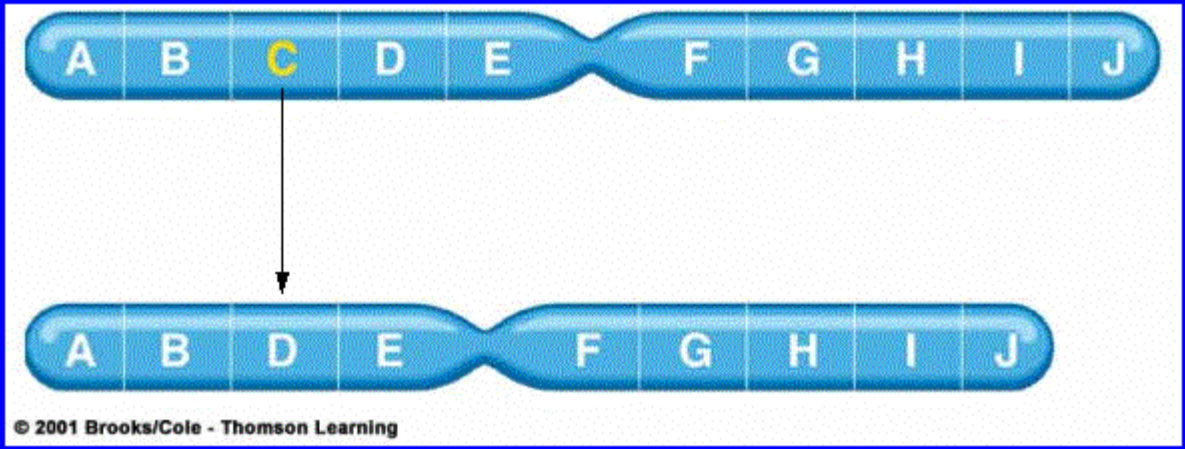


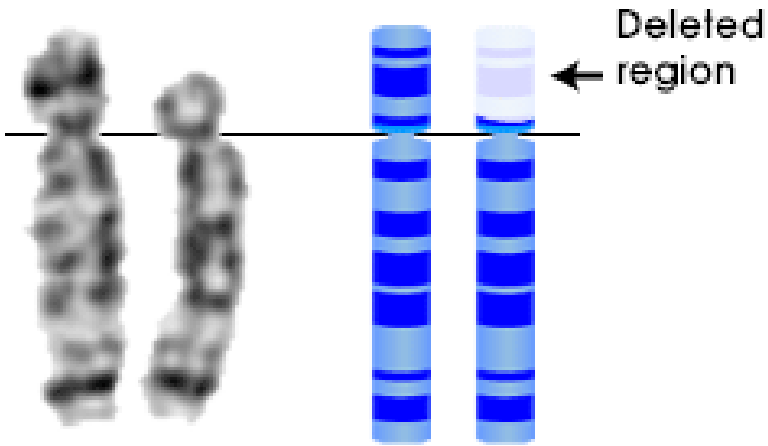
- Kromozomun ucundan bir parça koparsa bu olaya **defisiyens** ya da **terminal delesyon,** aradan bir parça koparsa bu olaya da **delesyon** ya da **interkalar delesyon** adı verilir.

- Her iki halde de sentromer olmayan kısımlar hücrede görev yapamaz ve kaybolurlar. Sentromerli olan kromozomlara **sentrik kromozomlar,** sentromersiz olanlara da **asentrik kromozomlar** denir.

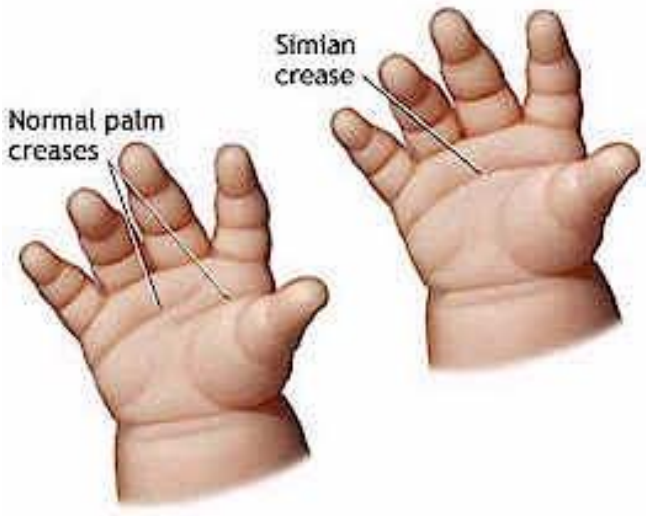
Deletion

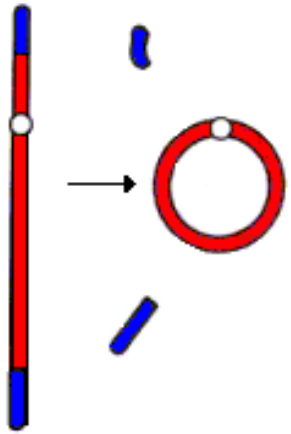
- Loss of some segment of a chromosome
- Most are lethal or cause serious disorder

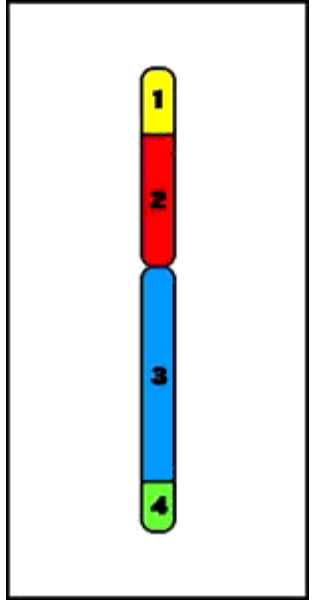




Cri-du-chat Chromosome 5 pair



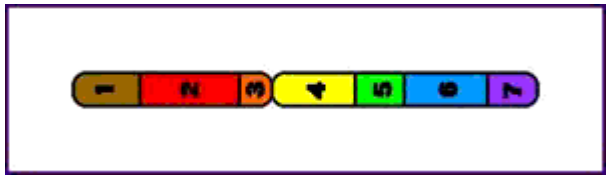




- ***İNVERSİYON (TERS DÖNME)***

- Kromozomun bir bölgesinin 180º derece dönerek yeniden kromozoma yapışmasıyla oluşur.

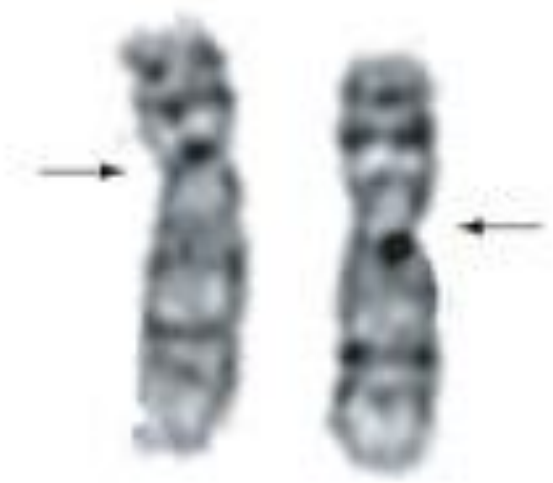
- Ters dönmenin yeni düzenlenimi, DNA'daki eksilme ve artmalardan farklı olarak genellikle genom miktarında dengesizlik oluşturmaz ve fenotipik anormallik göstermezler.



- Ancak bazı olgularda kırılma bir gen içinde olursa genin bir kısmı bulunduğu özgün dizilimden ayrılır.

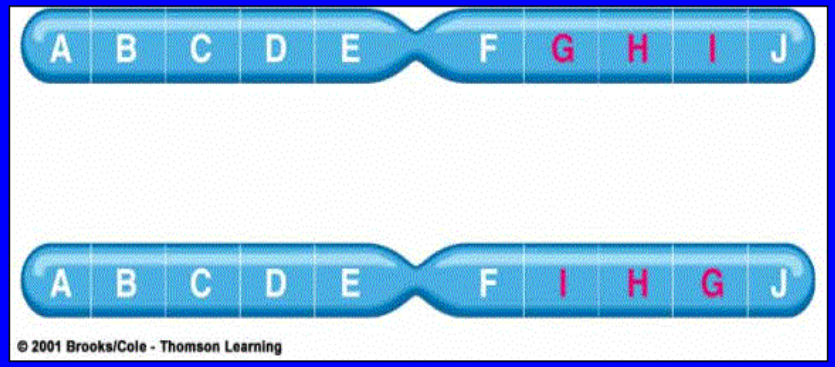
- Bazı olgularda ise ters dönme, kırılma ve yeniden birleşmeyle hibrit genler oluşabilir.

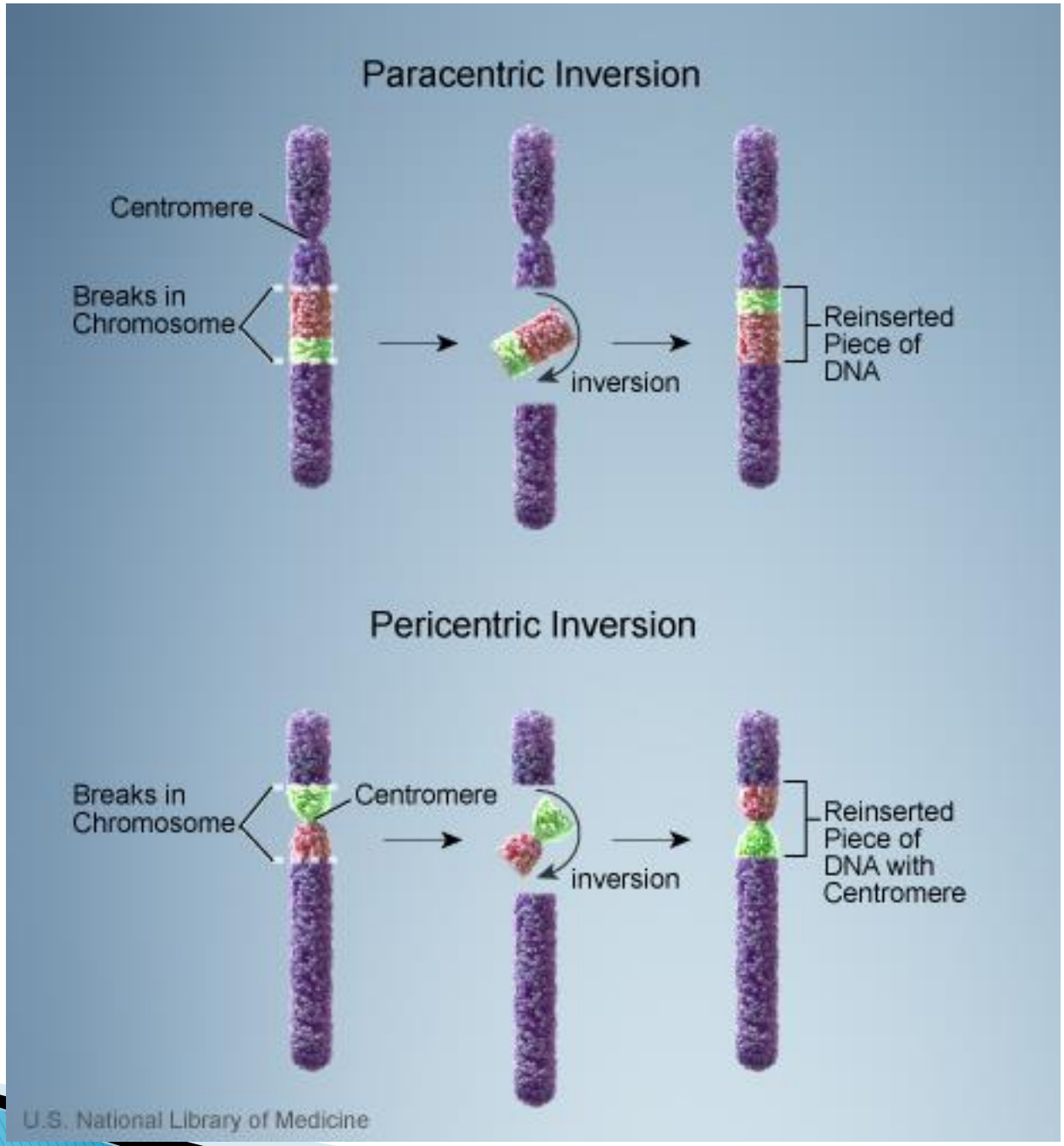
- DNA’ da bu tip düzensizlikler sentromerin dışında (parasentrik) ya da sentromeri de içine alacak şekilde (perisentrik) oluşabilir.



Inversion

A linear stretch of DNA is reversed within the chromosome




Paracentric Inversion
Centromere
Breaks in Chromosome
inversion
Reinserted Piece of DNA
Pericentric Inversion
Breaks in Chromosome
Centromere
inversion
Reinserted Piece of DNA with Centromere
U.S. National Library of Medicine

- ***DUBLİKASYON (ARTMA)***

- Bir kromozomun belli bir kısmındaki genleri iki veya daha fazla ihtiva etmesi demektir.

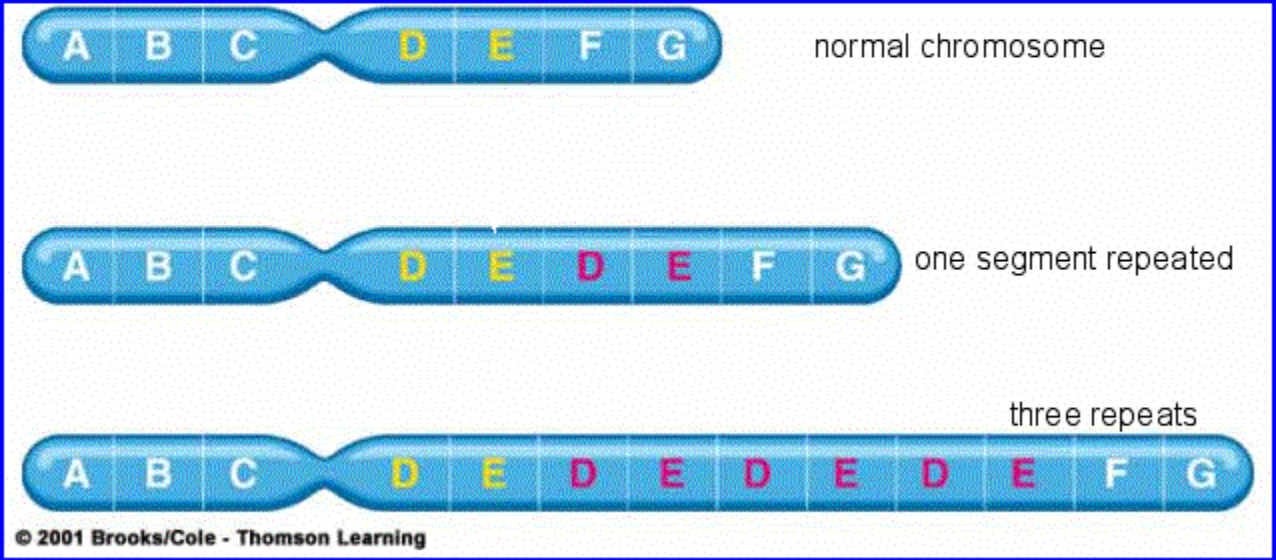
- Kromozomda aynı bölgenin iki kopya olacak şekilde bulunmasıdır. Artan bölgeler yan yana (aynı yönde, örneğin A B C ***B C*** D E F, ya da ters konumda A B C ***C B*** D E F), daha uzakta ya da başka bir kromozom üzerinde olabilir.

- Bu tip çoğalmalar, mayoz da eş kromozomlar arasında eşit olmayan krossing-over ile oluşabilir. Ayrıca eş kromozomun birinden diğerine katılma ya da çok ender olarak sentezlenen bir bölgenin aynı bölgeye girmesi sonucu oluşabilir.

- Gen dublikasyonu, yeni genlerin oluşmasına olanak sağlamaktadır. Örneğin, protein aileleri ortak bir ata genden gelmektedir. Aileler genlerdeki dublikasyon ve sonrasında mutasyonlarla gelişir ve oluşurlar.

- Duplikasyonlar genellikle letal olmayıp, çoğunlukla fenotipler üzerinde önemli değişikliklere yol açarlar. İnversiyonda olduğu gibi burada da genlerin pozisyon etkisi görülmektedir. Bu olayda, delesyonun aksine bir parça çoğalması vardır.

Duplication



Rett sendromu

- ***TRANSLOKASYON (YER DEĞİŞTİRME)***

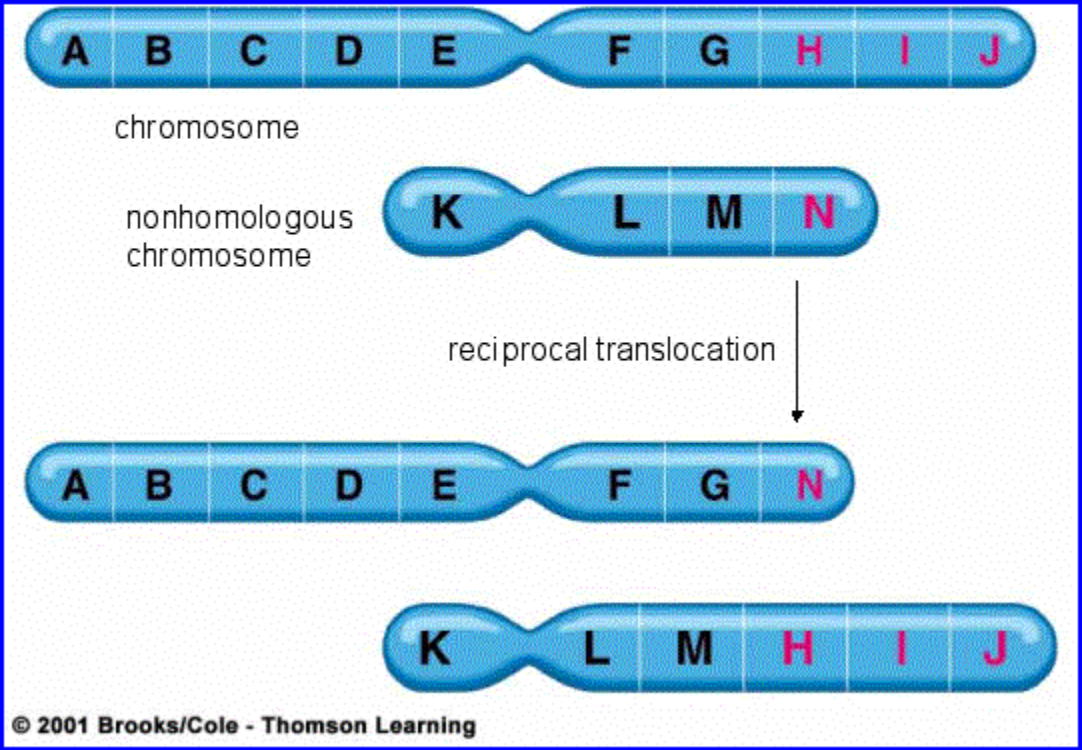
- Eş olmayan iki kromozom arasında en az bir kırılmayla kromozomal parçaların karşılıklı yer değiştirmesidir.

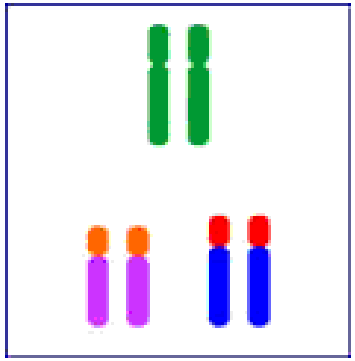
- Değişikliğe karşın genetik madde kaybı yoktur, genom dengelidir. Bu, en yaygın şeklidir **(resiprokal translokasyon).** Bağlantıyla yeni gen dizilimleri oluşur. Kromozomların sentromer pozisyonları, küçük (p) ve büyük (q) kol uzunlukları değişir. Boyları farklı, türev kromozomlar oluşur.

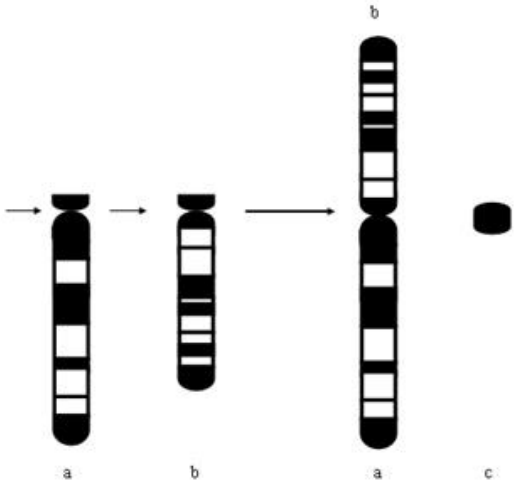
- Translokasyonlar çoğunlukla fertilitenin azalmasıyla sonuçlanır. Yer değiştirmeyle oluşan yeni-düzenlenmiş kromozomlar her zaman heterozigot durumda taşınırlar.

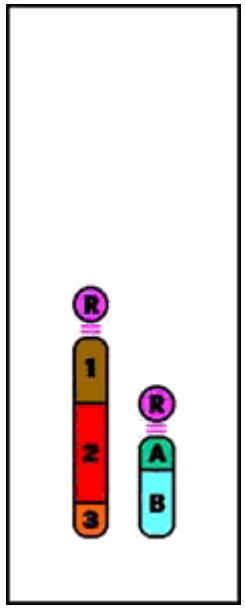
- Normal ya da türev kromozomun çocuğa geçme olasılığı % 50' dir. Oluşan dengesizlik çocukta fenotipe yansıyabilir.

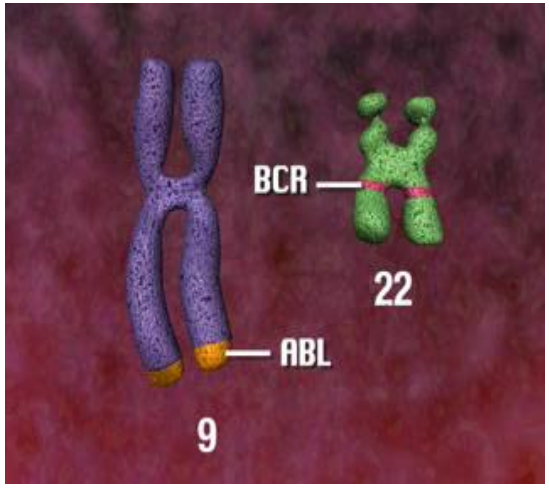
Translocation

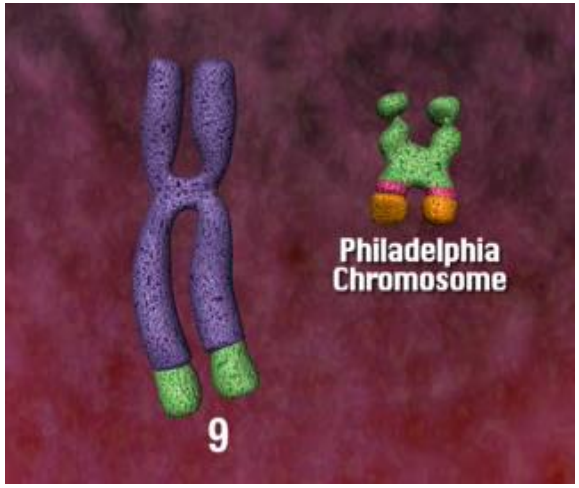


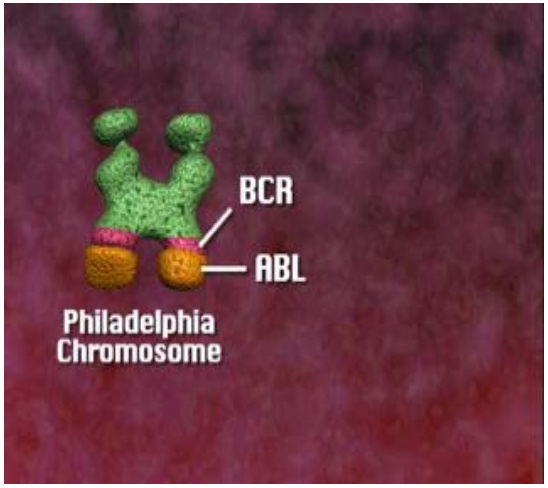



b
a
b
a
c


R
1
2
3
R
A
B


BCR
22
ABL
9


Philadelphia
Chromosome
9


BCR
ABL
Philadelphia
Chromosome

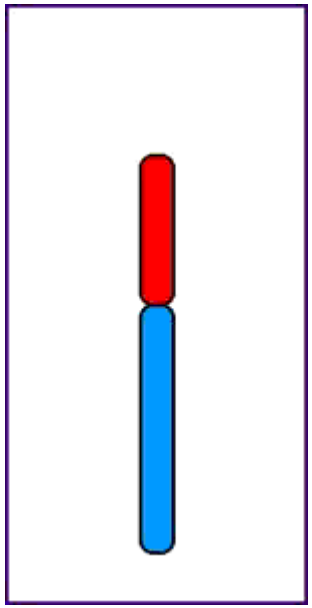
- ***İZOKROMOZOM***

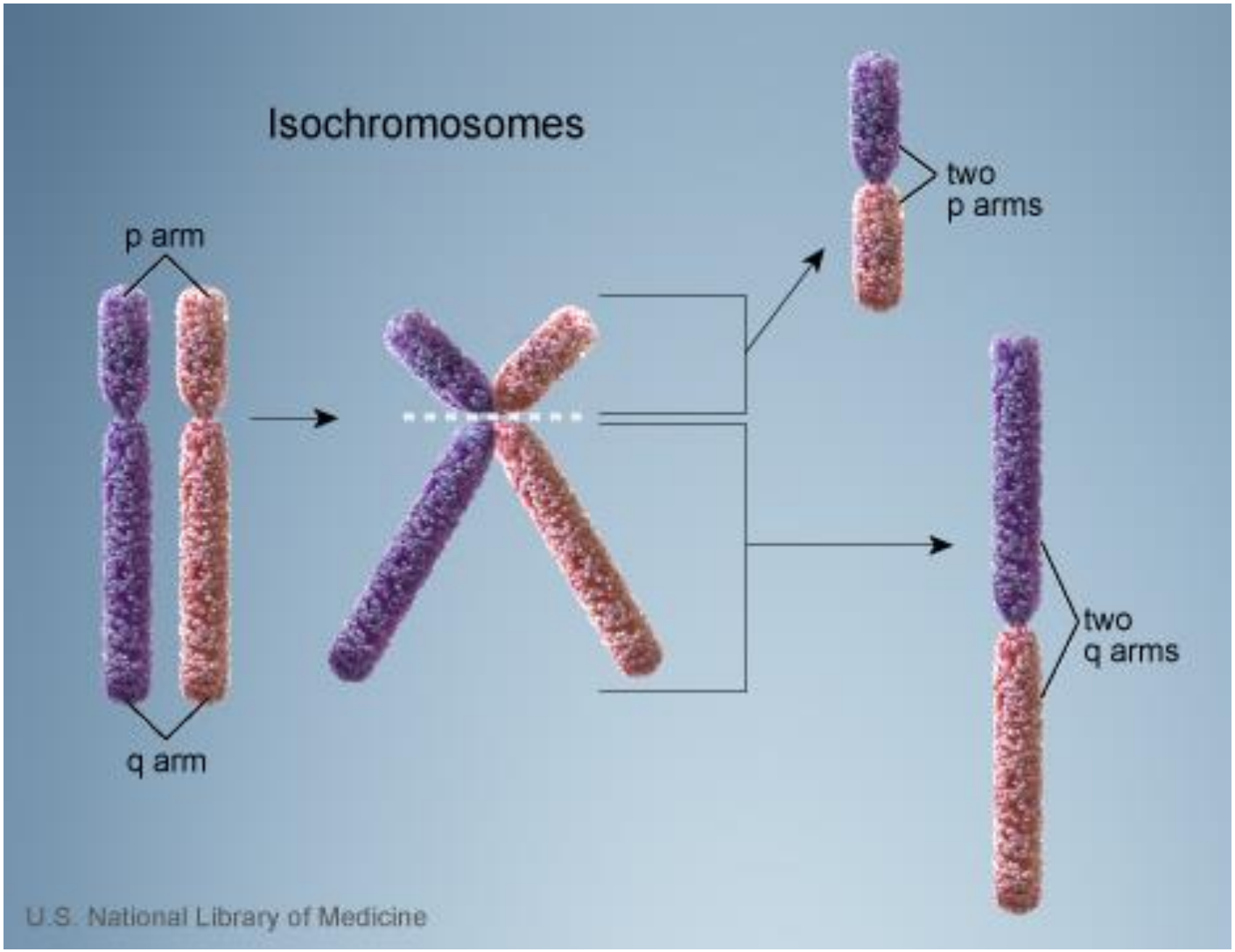
- Metafaz sonunda herhangi bir kromozomun, kısa ve uzun kolları ile birlikte, simetrik olarak bölüneceği yerde, sentromer bölgesinde asimetrik biçimde bölünmesi sonucunda oluşur.

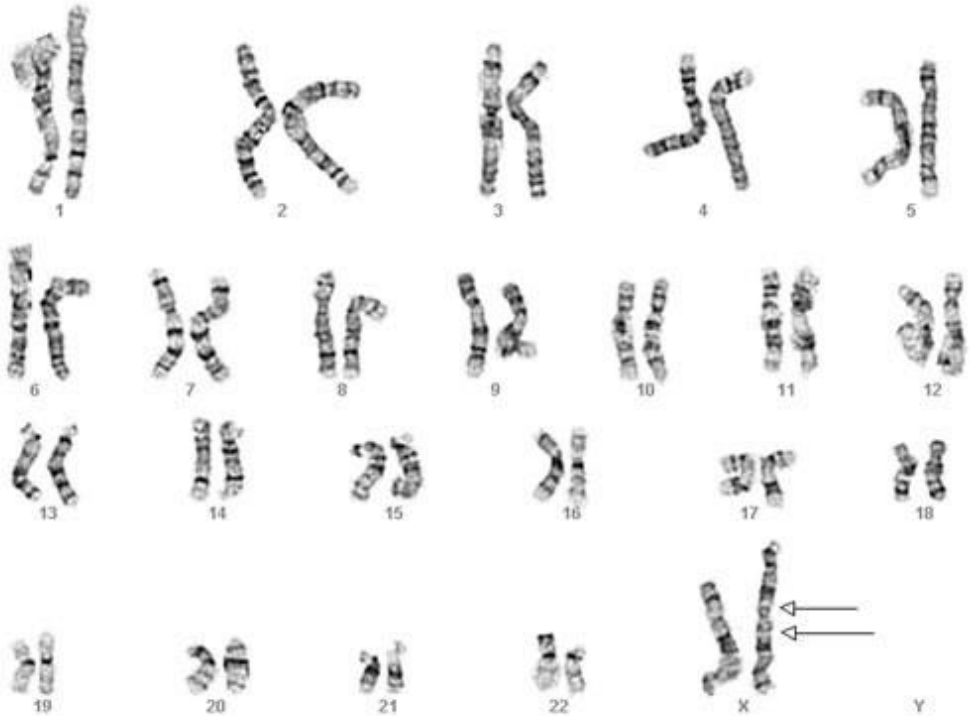
- Böylece, kutuplardan birine sadece kısa koldaki kromatidler giderken (izokromozom p), diğerine de sadece uzun koldaki kromatidler taşınır (izokromozom q).

- İp de, uzun koldaki genler hiç bulunmazlarken, kısa koldaki genler çifterli halde bulunurlar.

- qi için de bunun tersi söz konusudur. Böylece bir izokromozom, hem delesyon, hem de dublikasyon gösterir.




Isochromosomes
p arm
q arm
two
p arms
two
q arms
U.S. National Library of Medicine



46,X,i(X)(q10)

KROMOZOM SAYISI MUTASYONLARI

- Organizmaların kromozom sayıları cinsden cinse hatta türden türe değişkenlik gösterir ama her tür için sabittir.

- Ökaryotların çoğu diploiddir, somatik hücrelerindeki takım kromozom sayısının kendiliğinden veya dış etkenlerin etkisiyle değiştiği sık görülen bir olaydır.

- Eşeyli üreme gösteren canlılarda gametlerin ihtiva ettiği kromozomlara bir takım veya genom adı verilir.

- Örneğin, insanlarda bu sayı 23’ tür. Genomların sayısı “n” ile gösterilir, yani haploit’ tir.

- Somatik hücreler gametlerin iki misli kromozom ihtiva ettiklerinden, onların kromozom sayısı da 2n’ dir, yani diploit’ tir.

- Canlılarda diploit kromozom sayısının sık sık değiştiği saptanmıştır.

- ***ÖPLOİDİ***

- Kromozom takımı sayısındaki değişmelerdir. Bir takımdaki kromozomlarının hepsinin birden sayısının tam katlar şeklinde artması veya o kromozom takımının organizmada tek bir defa bulunması olayıdır.

- Öploidi'nin **monoploidi** ve **poliploidi** olmak üzere iki tipi vardır.

- ***Monoploidi***: Nadiren bazı hayvan ve bitkilerin hücreleri sadece bir takım, yani “n” sayıda kromozom ihtiva ederler. Bu olaya **monoploidi** (haploit kromozomlu) adı verilir.

- Örneğin, bal arılarında erkekler monoploit, dişiler ise diploit’ tir.

- Çünkü bal arılarında erkek bireyler döllenmemiş yumurtaların gelişmesiyle meydana gelirler.

- Monoploit bireyler tamamiyle diploit bireylere benzerler fakat onlardan daha küçüktürler.

- Ayrıca bu tip bireylerde yalnız bir takım kromozom ve dolayısıyla gen çiftlerinden yalnız biri bulunduğundan hemi-zigotturlar ve resesif genler de etkilerini gösterir.

- Mayoz sırasında bu kromozomlar düzensiz bir şekilde kutuplara çekileceğinden meydana gelen gametler dengesiz gen dağılımı nedeniyle steril olmaktadırlar.

- ***Poliploidi***: Poliploid terimi, taşıdığı kromozom takımı sayısı, diploid durumundakinden fazla olan organizmaları ifade eder.

- Dolayısıyla poliploidler 3n, 4n, 5n ve daha yüksek sayıda kromozom içerirler. Buna bağlı olarak da bu bireyler triploid, tetraploid, pentaploid ve benzeri isimler alırlar.

- İnsanlar ve hayvanlar arasında poliploidiye oldukça az rastlanılır. Hayvanlarda poliploidi XY eşey mekanizmasının işleyişini aksattığı için çok sınırlıdır.

- Buna karşılık poliploidi bitkiler arasında oldukça yaygındır.

- Poliploid bitkiler tarımda oldukça çok kullanılmaktadır. Kültüre alınmış birçok bitki, örneğin, elma, muz, arpa, buğday, kahve, pamuk, patates, tütün ve şeker kamışı poliploiddir.

- Poliploidi olayı hemen hemen bitkilere özgü bir olaydır. Gerçekte, çiçekli bitkilerin yaklaşık üçte birinin poliploid olduğu tahmin edilmektedir.

- ***Otopoliploidi:*** Kromozom sayısı artışının aynı tür içerisinde gerçekleşmesi olayıdır.
- Örneğin, eğer bir diploit bireyin genomu AA ise, otopoliploid bireyler, 3A (AAA), 4A (AAAA), 5A (AAAAA), 6A (AAAAAA) şeklinde olurlar.

- ***Allopoliploidi:*** Bir poliploidinin kromozom takımlarının farklı türlerden gelen kromozomlarla arttırılmasıdır.

- Eğer AA ve BB genomlarını taşıyan iki birey çaprazlanırsa, AB genomunu taşıyan bir zigot, dolayısıyla diploid bir birey meydana gelir.

- Bu zigotun kromozom sayısı 2, 3, 4 katına çıkarılırsa, 2AB(AABB), 3AB(AAABBB), 4AB(AAAABBBB) gibi alloploit bireyler ortaya çıkar.

- Allopoliploidi, hayvanlarda türler arası çaprazlamanın çok az olması nedeniyle oldukça sınırlıdır.

- Bu tip melezlemelerde ortaya çıkan gelişim bozuklukları bireyin yaşama şansını önemli ölçüde engellemektedir.

- Bazı melezlemelerde F_1 bireyleri (katır gibi) güçlü ve başarılı olsalar bile, kromozom sayılarını iki katına çıkaracak kadar varlıklarını sürdüremezler.

- Buna karşılık bazı kertenkeleler, balık ve semenderlerde görülen polipliodler, genellikle partenogenetik olarak çoğalırlar.

- ***ANÖPLOİDİ***

- Bir organizmadaki kromozomların takımlar halinde artması yerine, birer birer artması ya da azalması söz konusudur. Bu olay mayoz ve mitozdaki anormallikler sonucu ortaya çıkar.

- Anöploit bir birey, anöploit gametlerin yani normal haploit sayıdan daha fazla ya da daha eksik kromozom içeren gametlerin, birleşmesiyle meydana gelen bir zigotun ürünüdür

- Anöploit gametler, Anafaz-I' de bir bivalentteki kromozomların birbirlerinden ayrılmayarak aynı kutba gitmesi yani, non-disjunction olayı sonucunda oluşurlar.

- Bu gametlerin birinde kromozom sayısı n+1, diğerinde ise n-1 şeklindedir.

- **Tablo 1:** Canlı Doğumla Sonuçlanan İnsan Anöploidileri

Kromozom Anormalliği	**Sendromu**	**Hesaplanan Frekansı**
Trizomi 21	Down Sendromu	1/7000 doğum
Trizomi 18	Edward Sendromu	1/4000 doğum
Trizomi 13	Patau Sendromu	1/5000 doğum
47,XXX	Üçlü-X Sendromu	1/1000 dişi doğum
47,XXY	Klinefelter Sendromu	1/1000 erkek doğum
47,XYY	-	1/1000 erkek doğum
45,XO	Turner Sendromu	1/500 dişi doğum

- Anöploidi; Monosomi, Nullisomi ve Polisomi olmak üzere üç tipte olabilir.

- ***Monosomi***: Diploit bir bireydeki tek bir kromozomun eksik olması olayıdır. Böyle bir birey, non-disjunction dolayısıyla bir kromozomu eksik olan bir gametin (n-1), normal bir gametle birleşmesi sonucunda meydana gelir.

- İnsanlarda otozomlara ilişkin monosomi daima öldürücüdür ve düşüklere yol açar.

- Monosomik bireyler genellikle yaşamazlar. İnsanlarda görülen **Turner Sendromu**, X kromozomunun eksik olduğu bir monosomik durumdur.

- Turner sendromlu bireyler genelde dişi görünümündedirler; ancak, boyları kısa, boyunları omuzlarına doğru genişlemiş, ensede saç çizgisi aşağıya inmiş ve zekâ düzeyleri de düşüktür.

- Turner sendromlu kişiler eşey kromatini bakımından negatiftirler; dolayısıyla onların bir tane X kromozomu vardır. Karyotipleri 45, XO şeklindedir. Genel olarak Turner sendromlu bireyler sterildir.

- ***Nullisomi***: Bir canlıda bir kromozomun, homologu ile beraber eksik olması olayıdır. Böyle diploit bireyler 2n-2 ile gösterilir. Nullisomik bireyler, ayrılmama olayı sonucu, tesadüfen aynı çeşit kromozomunu kaybetmiş olan iki gametin birleşmesiyle meydana gelirler.

- ***Polisomi:*** Bir takımda bulunan kromozomlardan birinin veya birkaçının sayısını yükseltmesi olayıdır. Bunun da Trisomi, Tetrasomi, Hiperploidi ve Hipoploidi gibi çeşitleri vardır.

- **a) Trisomi:** Trisomi' de diploit bir bireyde kromozomlardan bir tanesi daha fazladır, yani 2n+1 şeklindedir. İnsandaki trisomik bireyler n+1=24 ve n=23 kromozomlu gametlerin birleşmesiyle meydana gelirler. Bu tip bireylerde kromozom sayısı 47' dir.

- Ortalama olarak, doğan her 1000 erkek çocuktan 1 tanesi **Klinefelter sendromludur**.

- Klinefelter sendromlu bireyler genellikle erkek fenotipindedirler. Dış genital organları normal görünümdedir.

- Fakat testisler normalden küçük, sperm üretimi genellikle yok, zekâ gelişimleri geridir.

- Kolları normalden uzun, azda olsa bir göğüs gelişiminin yanı sıra sesleri normal bir erkeğinkine göre incedir.

- Bu tür bireyler eşey kromatini bakımından pozitif olup karyotipleri 47, XXY şeklindedir

- **Üçlü-X sendromu,** ilk kez 1959 yılında 3 tane X kromozomuna sahip (47,XXX) bir birey rapor edilmiştir. Bu kişi fenotip bakımından belirgin bir dişi olmakla beraber, 22 yaşına ulaştığı halde iç ve dış genital organlarının normalin çok altında bir gelişim gösterdiği, göğüslerinin ise hiç gelişmediği gözlenmiştir. Zeka düzeyi de normalin çok altındadır.

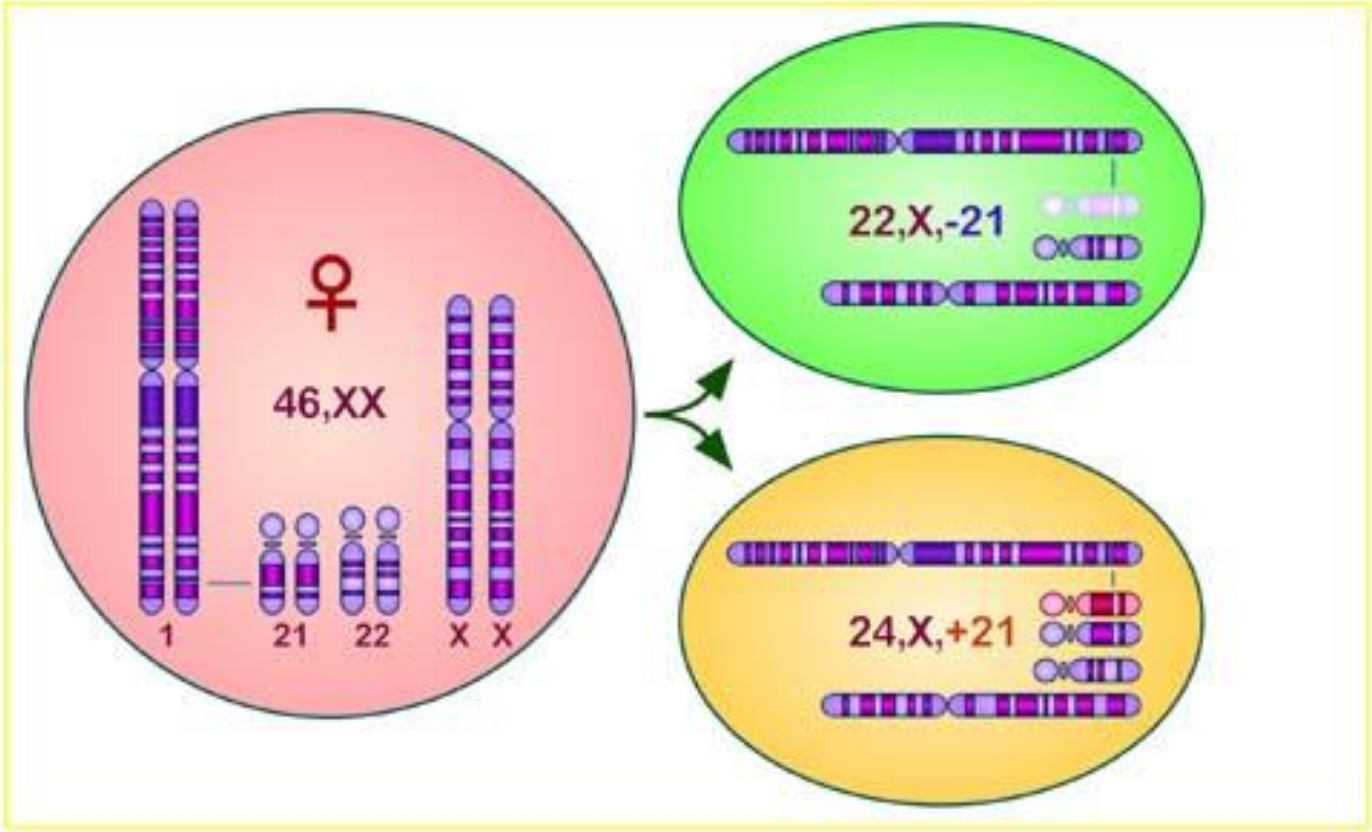
- İnsanlarda 21 nolu kromozomdan üç tane bulunması sonucunda **Down Sendromu** ortaya çıkar. Bu sendromun canlı doğan bebekler arasında görülme olasılığı 3/2.000' dir.

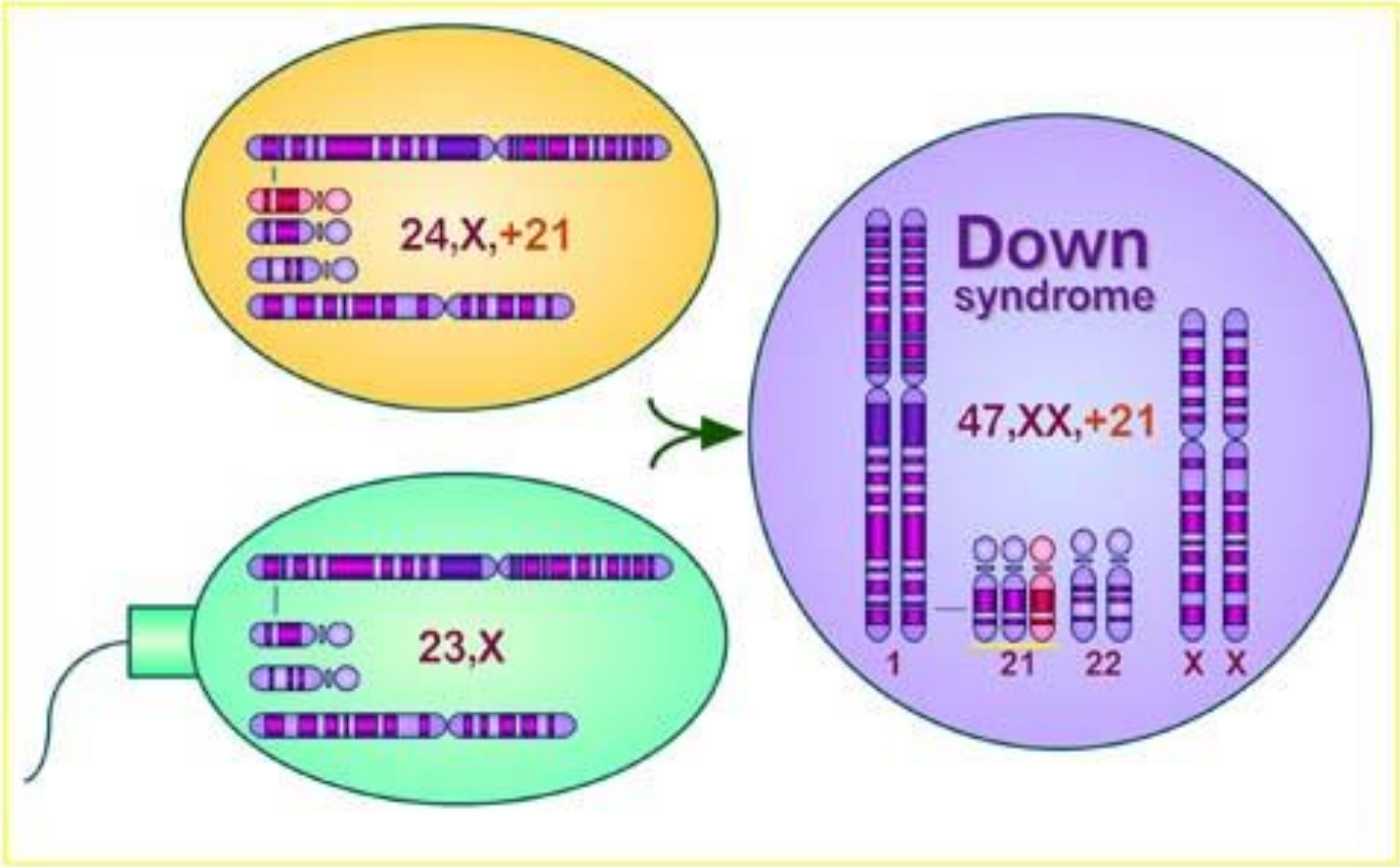
- Yalnız yaşlı bayanların dünyaya getirdikleri çocuklarda bu oran 1/50’ ye kadar yükselebilmektedir. Çünkü ayrılmayan X kromozomu genellikle anadan gelmekte ve 40 yaşın üzerindeki kadınlarda kromozomların ayrılmaları daha düzensiz olmaktadır.

- İnsanlarda görülen **Patau Sendromu** 13. kromozomunda trisomi ile meydana gelir. Bu sendromu gösteren çocuklarda da çok sayıda yapısal kusur bulunmaktadır. Kalp ve diğer organlardaki bozukluklar nedeniyle genellikle doğumdan birkaç saat veya gün sonra ölürler.

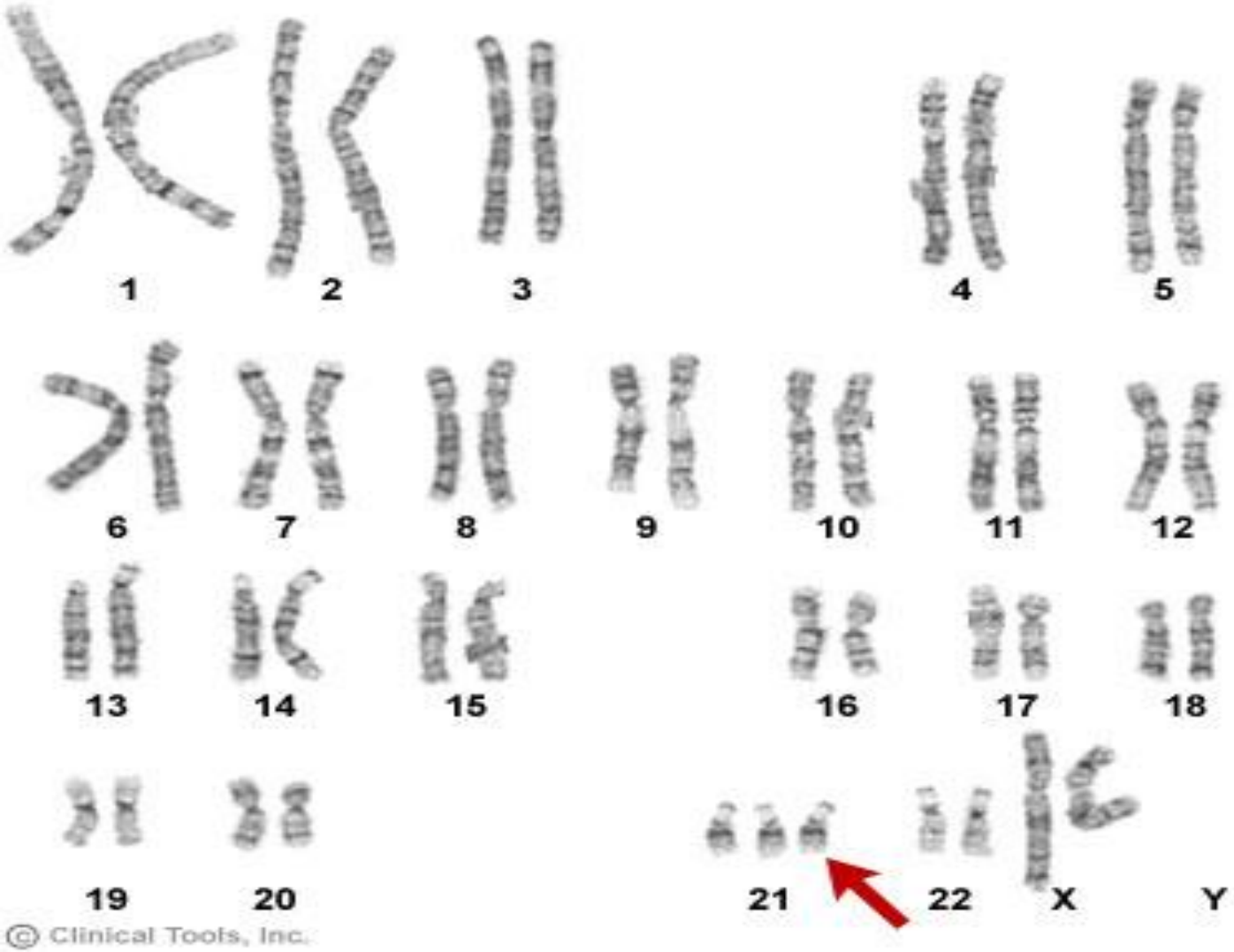
- **Edward Sendromu** ise 18. kromozomun trisomisiyle meydana gelir. Çok sayıda yapısal bozukluk görülür. Genellikle doğumdan 3-4 ay sonra ölürler. Birkaç yıl yaşayabilenlerde yüksek derecede zekâ geriliği bulunur.

- Ayrıca insanlarda, 8, 9, 20 ve 22. kromozomların trisomik durumda bulunmasıyla meydana gelen sendromlar da görülmektedir.

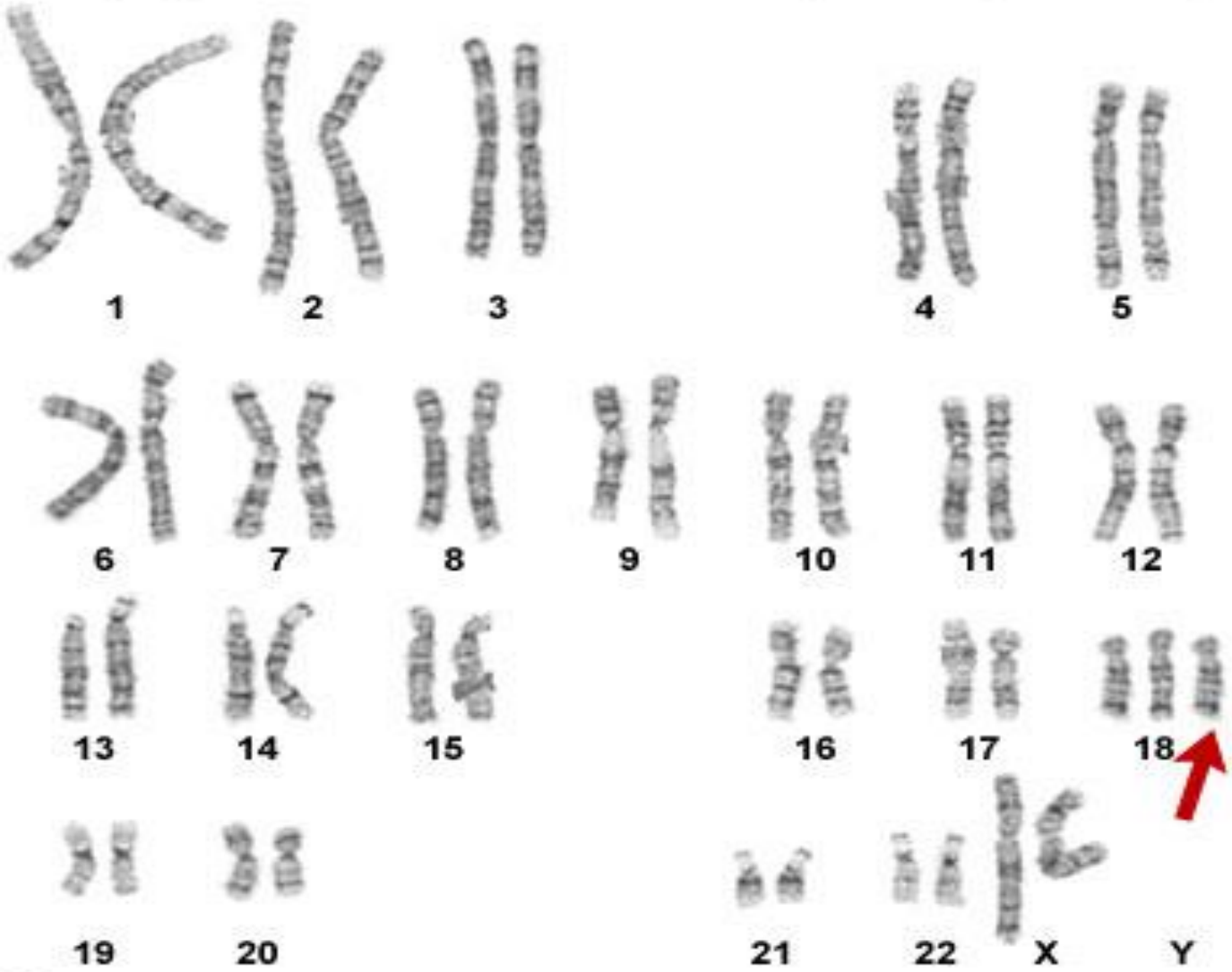



24,X,+21
23,X
Down
syndrome
47,XX,+21
1
21
22
X
X

Karyotype from a female with Down syndrome (47,XX,+21)

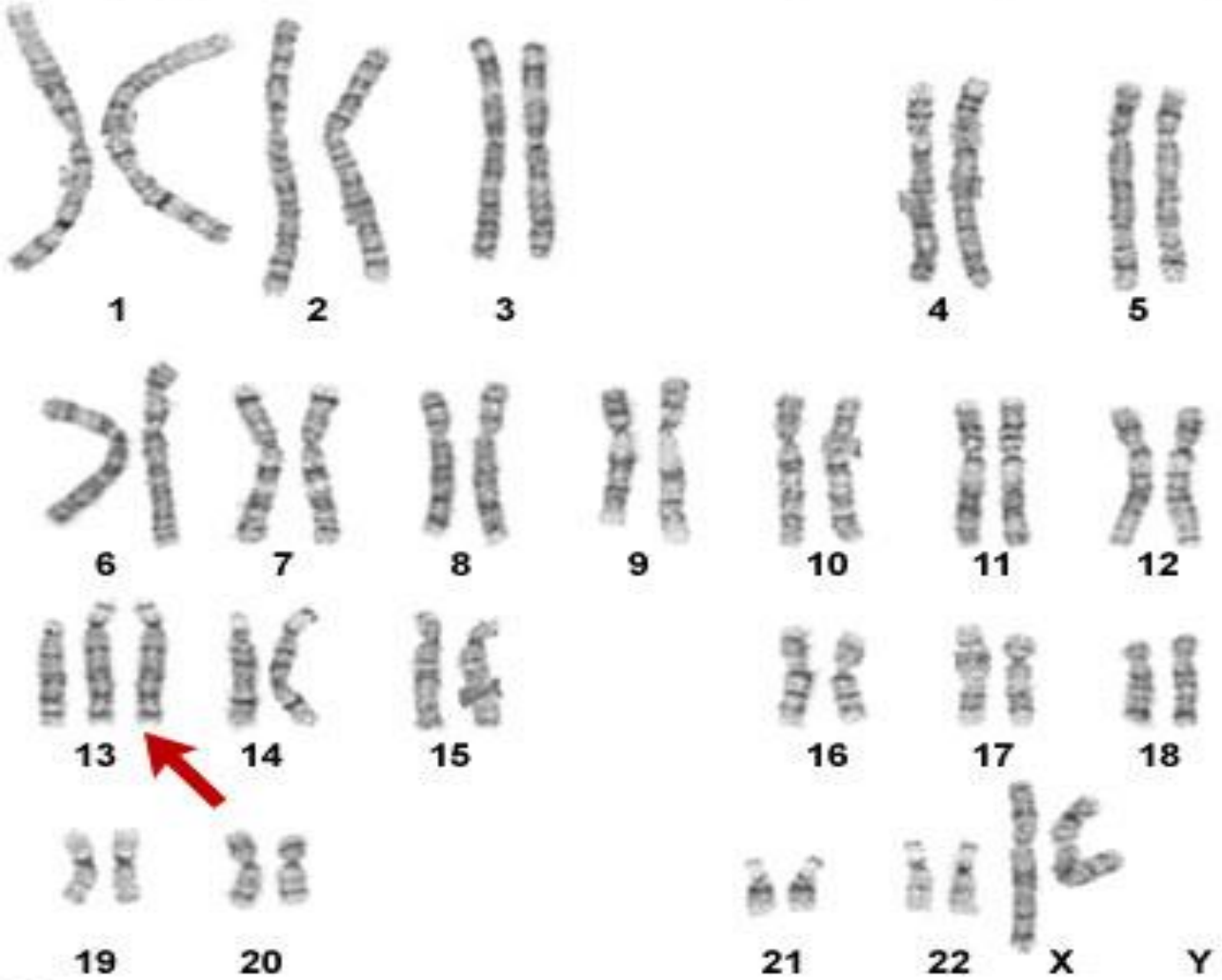


Karyotype from a female with Edwards syndrome (47,XX,+18)



© Clinical Tools, Inc.

Karyotype from a female with Patau syndrome (47,XX,+13)



© Clinical Tools, Inc.

- **b) Tetrasomi:** Tetrasomi' de diploit bir bireydeki kromozomlardan bir tanesi 4 defa bulunur. Böyle bireylerde 2n+2 formülü ile gösterilir.

- **c) Hiperploidi:** Polisomi olayının yüksek katsayılı poliploitlerde görülen bir şeklidir. Burada, yüksek katsayılı poliploitlerde, bir takımdaki kromozomlardan yalnız bir tanesi diğerlerinden fazladır. Örneğin, 4n+1, 5n+1 gibi.

- **d) Hipoploidi:** Hipoploidi de ise yüksek katsayılı poliploitlerde bir takımdaki kromozomlardan yalnız bir tanesi diğerlerine nazaran daha azdır. Örneğin, 4n-1, 5n-1 gibi. Hipoploit bireyler de Hiperploit bireylerde olduğu gibi normal faaliyet gösterirler. Hipoploidi' nin birey üzerine önemli bir olumsuz etkisi yoktur.