

MUTASYON

- Mutasyon; DNA dizilerinde (“genotipte”), meydana gelen kalıtsal değişikliklerdir.
- Mutasyon; gen ürünü olan protein yapısında değişikliğe yada o proteinin hiç yapılmamasına neden olabilir.
- Mutasyon ; hücre veya organizmada kısmi bozukluklara neden olabilir.

- Mutasyona uğramış organizma yada hücreye **MUTANT** denir. Görünüş, fizyolojik işlemler veya davranışlardaki farklılıklar ile yabancı=mutasyona uğramamış organizmalardan ayırt edilirler

Mutasyonlar

- **1. Spontan (kendiliğinden)**
- **2. İndüklenebilir (yapay- yönlendirilmiş)**

Spontan mutasyonlar

- Meydana gelme olasılığı her hücre bölünmesinde 10^{-5} - 10^{-8} dir. Bir nükleotidde bu oran 10^{-7} dir
- DNA replikasyonu sırasında düşük oranlarda purin veya pirimidin bazlarında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanır
- Çoğu DNA tamir mekanizmaları ile kaldırılır.
- Tamir olamayanlar Mutasyonlar olarak ortaya çıkar.
- **Mutasyon DNA tamir mekanizmasındaki yetmezlik sonucudur.**

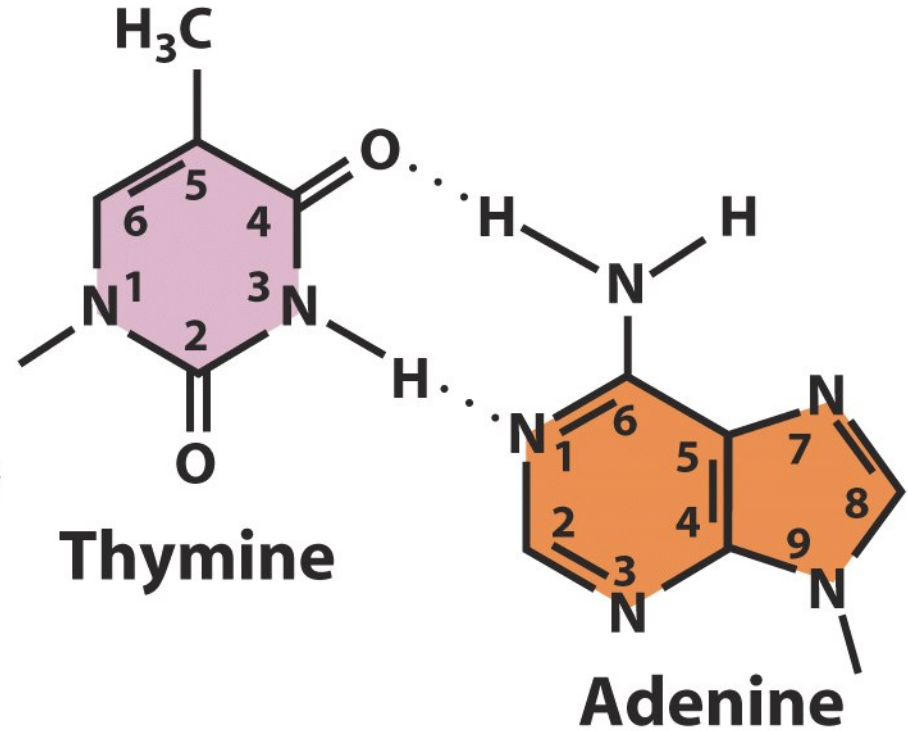
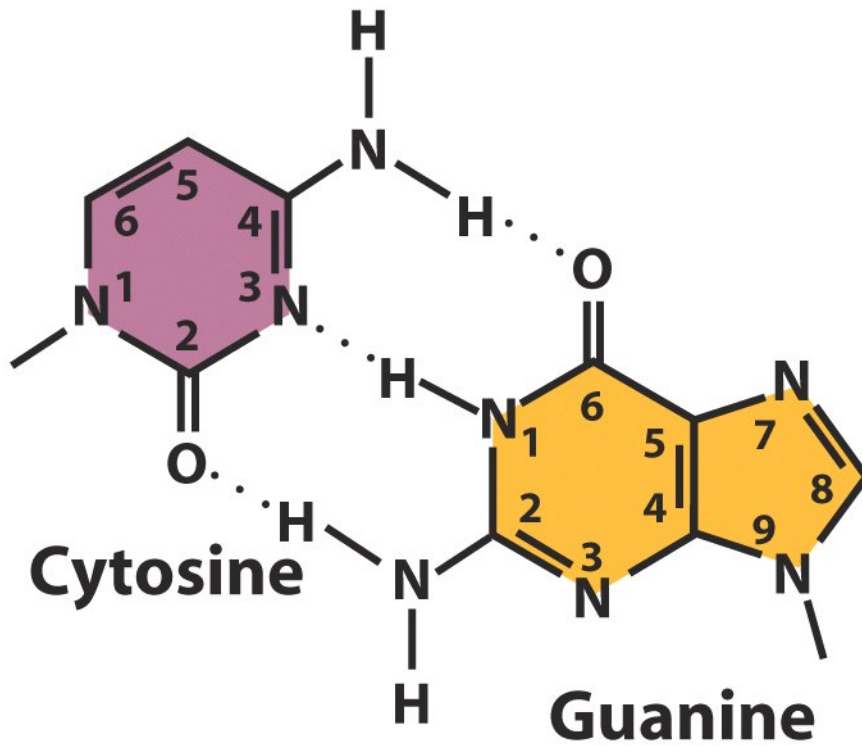
İndüklenebilir mutasyonlar

- Hücre veya organizmanın çevresel koşullardan etkilenmesi sonucu DNA da ortaya çıkan yapısal değişikliklerdir.
- Mutajenlerle mutasyon olasılığı 10^{-2} ye kadar iner

Mutajenler

- **Fiziksel** (U.V ışınlar, İyonizan ışınlar, Manyetik alan, Sıcaklık)
- **Kimyasal** (kanserojen ajanlar örn; aflotoksin-B1, nitröz asidi, Alkilleyici ajanlar)

Bazların normal keto formlarının eşleşmesi



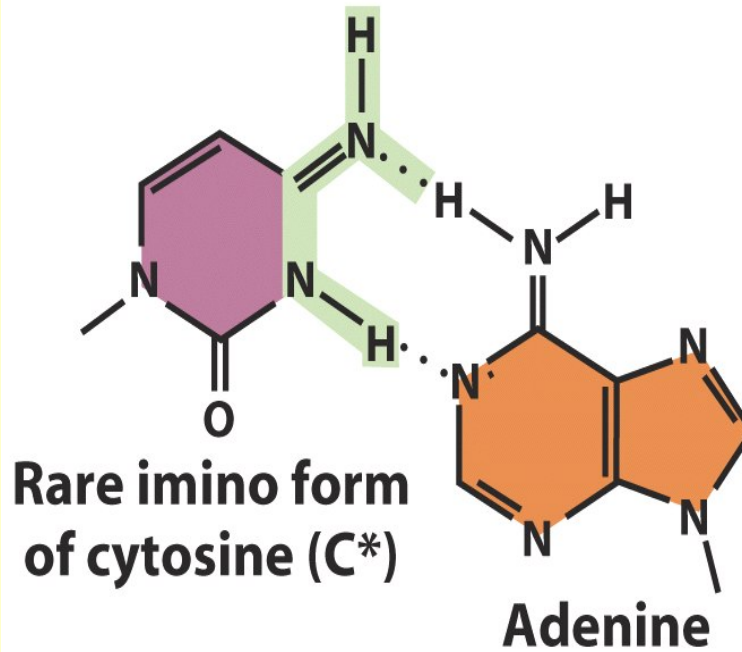
5-Bromo urasil

Bazların yanlış eşleşmesi spontan yada bazlar iyonize olduklarında görülür

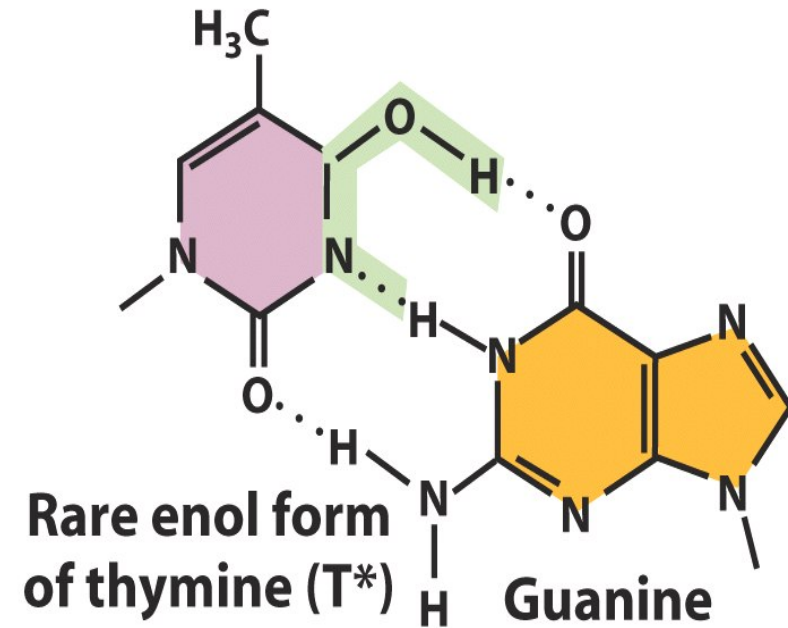
5-bromourasil (5-BU) timin analogudur ve timinde bulunan CH₃ grubu yerine karbon 5. pozisyonunda brom bulunur.

5-BU'nun mutajenik eylemi enol formuna geçme ve iyonizasyondan kaynaklanır. 5-BU'de brom atomu baz eşleşmesi sırasında H bağı oluşturacak pozisyonunda bulunmaz dolayısıyla 5BU timin bazı gibi adenin ile eşleşir ancak brom atomu baz halkasında bulunan elektronların dağılımını önemli ölçüde değiştirir. çünkü 5BU ya enol yada iyonize forma dönüşür: enol ve iyonize form ise guanin ile eşleşir

5BU replikasyon sırasında enolizasyon yada iyonizasyonuna bağlı olarak G.C-A.T yada A.T-G.C transisyonuna neden olur.

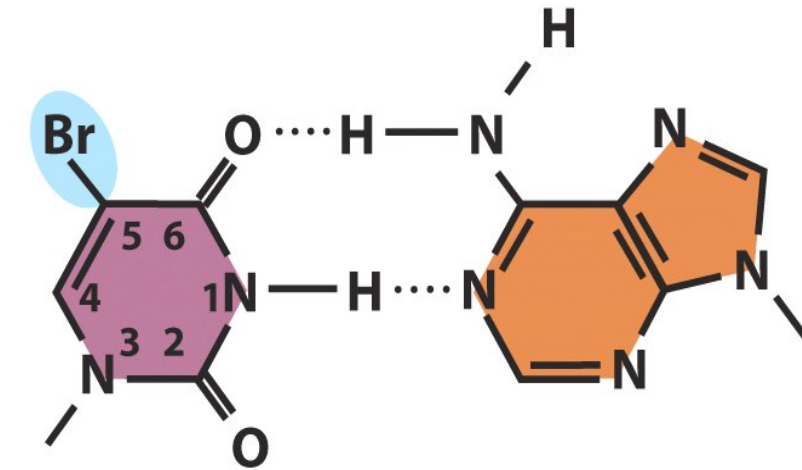


Az rastlanan sitozinin
İmino formu (C*)



Az rastlanan timin
İmino formu (T*)

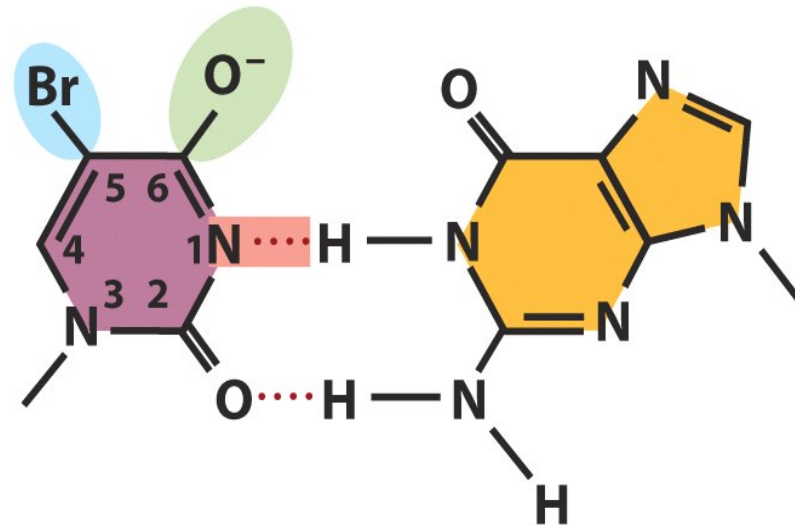
Mismatch ile sonuçlanan az rastlanan baz tautomerik formları



**Common keto
form of 5-BU**

Adenine

(a)



**Rare
ionized form
of 5-BU**

Guanine

(b)

Baz değişimi

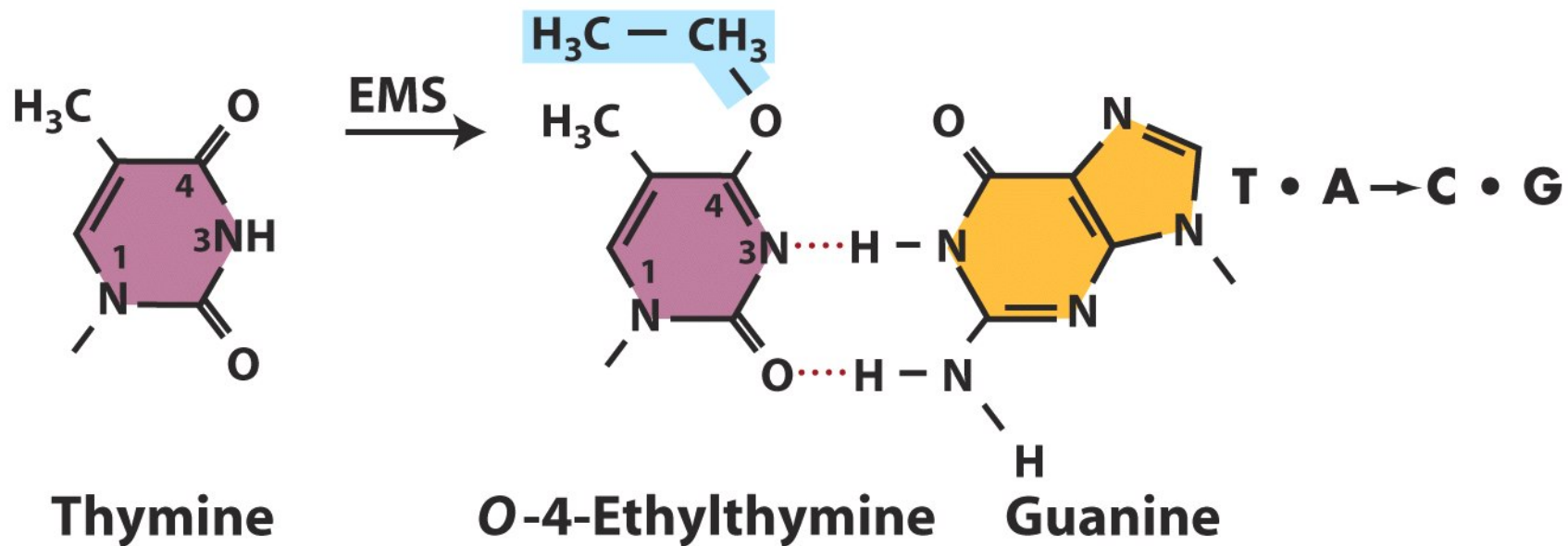
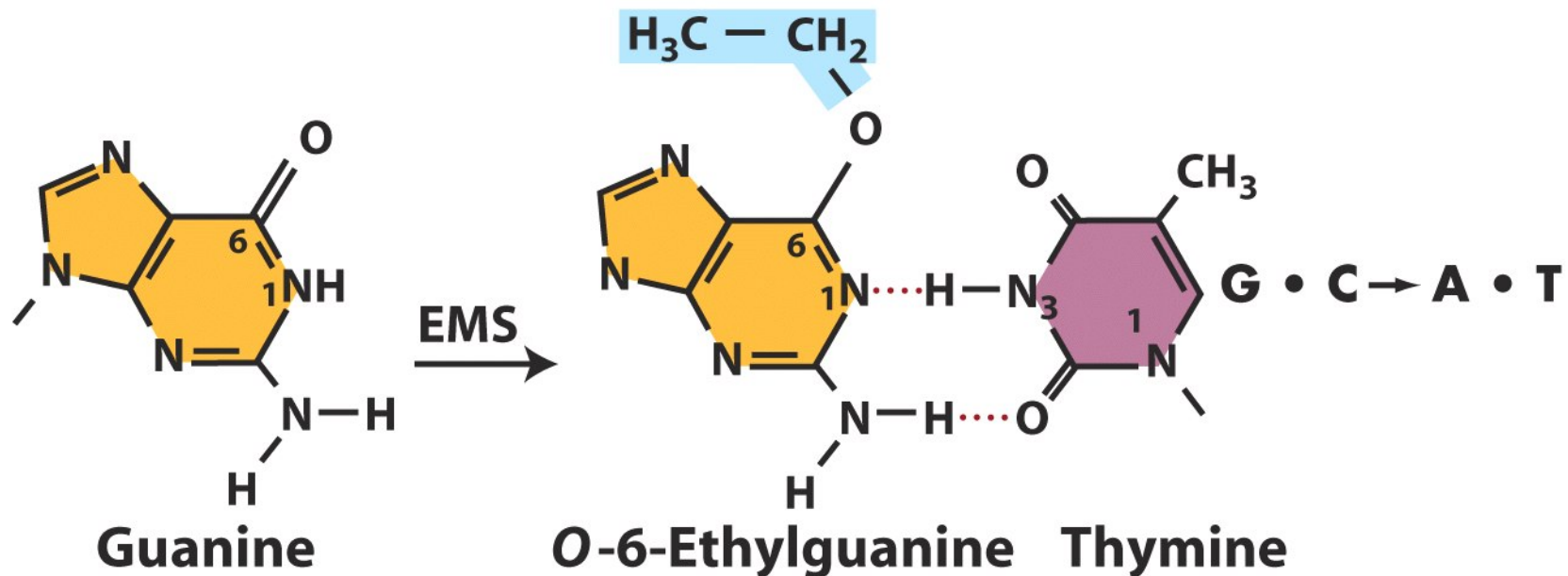
Bazı mutajenler DNA yapısına katılmazlar ancak bazın kendisini değiştirirler ve yanlış eşleşmeye neden olurlar.

Belirli alkile ajanlar bu yolla kullanılır örneğin:

Etilmetansülfonat (EMS)

Nitrozoguanidin (NG)

Bu ajanlar alkil gruplarını (EMS’de etil, NG örneğinde metil) her dört bazın çeşitli pozisyonlarına eklerler. Guaninin 6.pozisyonunda yer alan oksijenine alkil grubu eklendiğinde O-6 alkil guanin meydana gelir bu da önemli mutasyonlardan biridir. Bu alkilasyon zamanla direkt yanlış eşleşmeye neden olur ve bir sonraki replikasyonda G.C-A.T transisyonuna yol açar. Alkile ajanlar DNA sentezi sırasında eklenecek olan bazı da modifiye ederler.



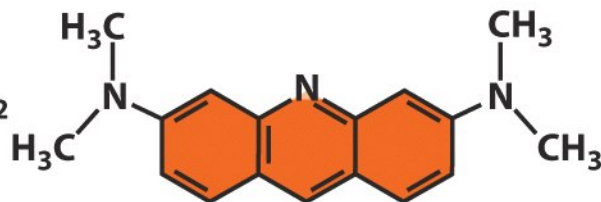
Intercalating ajanlar

- Proflavin
- Akridin oranj
- ICR bileşikleri

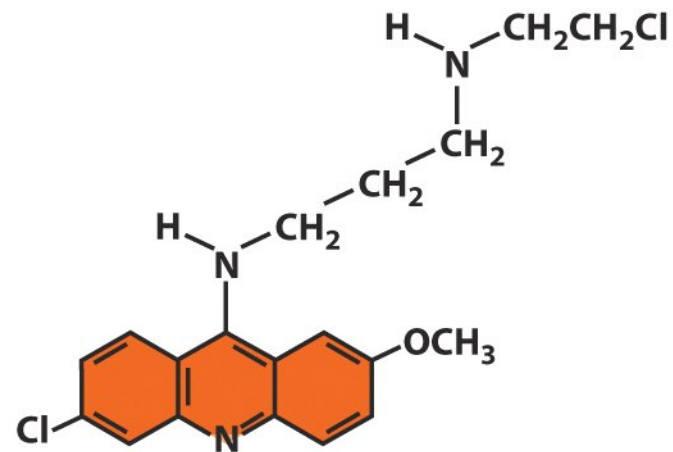
Bu bileşiklerin tamamı düz moleküllerdir ve baz eşleşmesini taklit eder ve DNA da bazlar arasına kayarak interkale olurlar. Bu interkalasyonda tek nükleotid çifti insersiyon yada delesyonlarına neden olurlar.



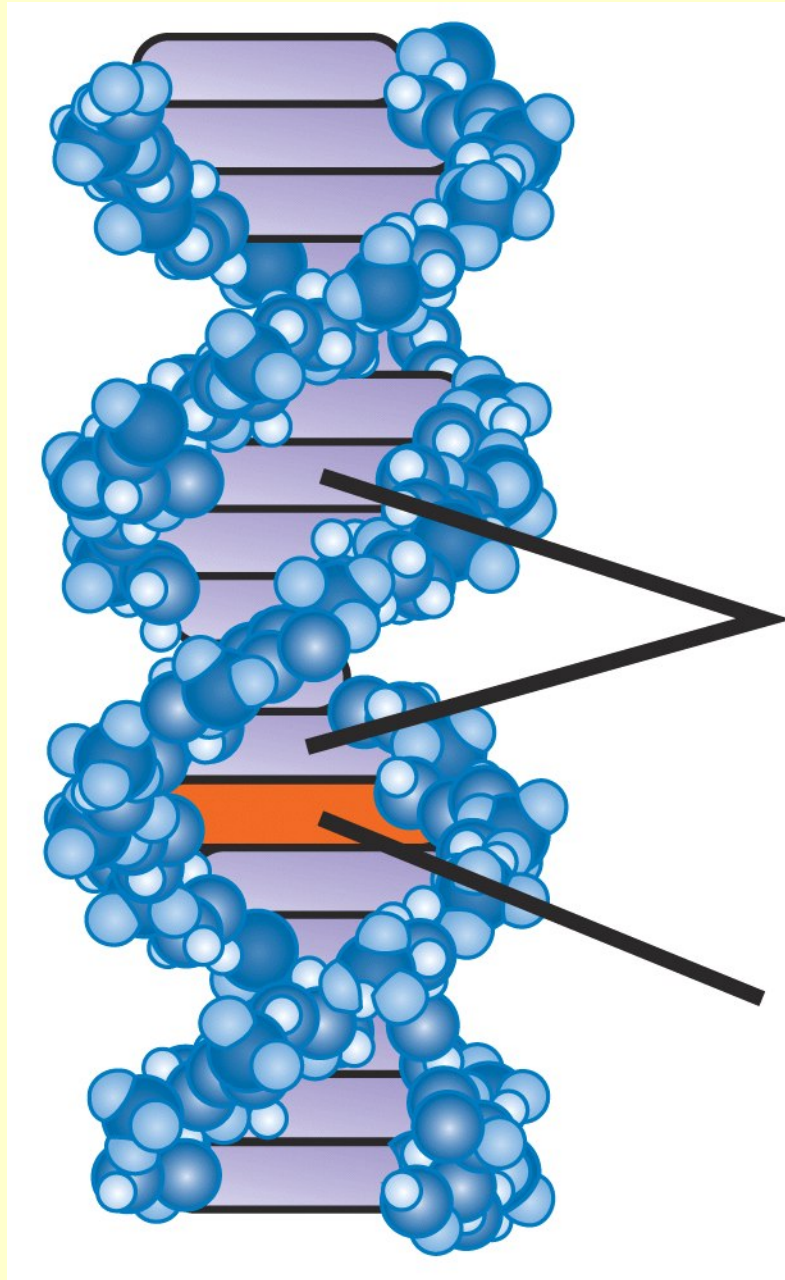
Proflavin



Acridine orange



ICR-191



**Nitrogenous
bases**

**Intercalated
molecule**

Aflatoksin B1 (AspERGillus flavus)

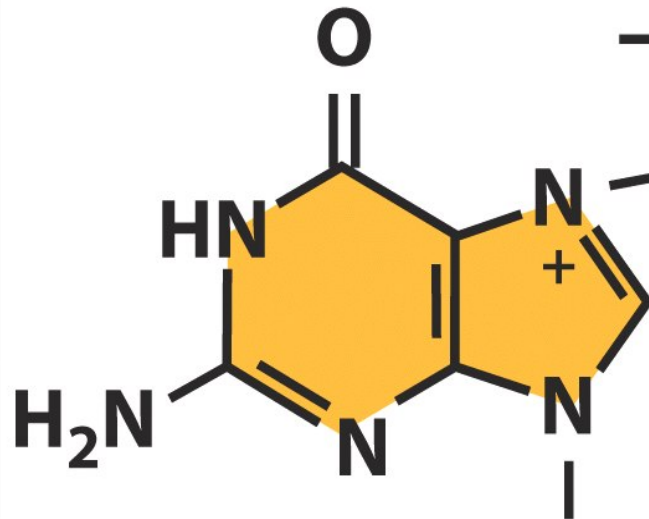
AFB1 güçlü bir karsinojendir ve bir mantarla enfekte fıstıklardan izole edilmiştir.

AFB1 N-7 pozisyonunda guanine tutunur ve baz ile şeker arasındaki bağı koparır baz serbest kalır ve apuridik bölge oluşturur.

SOS bypass sistemi böyle bir hasarın olduğu yerin karşısına adenin ekler

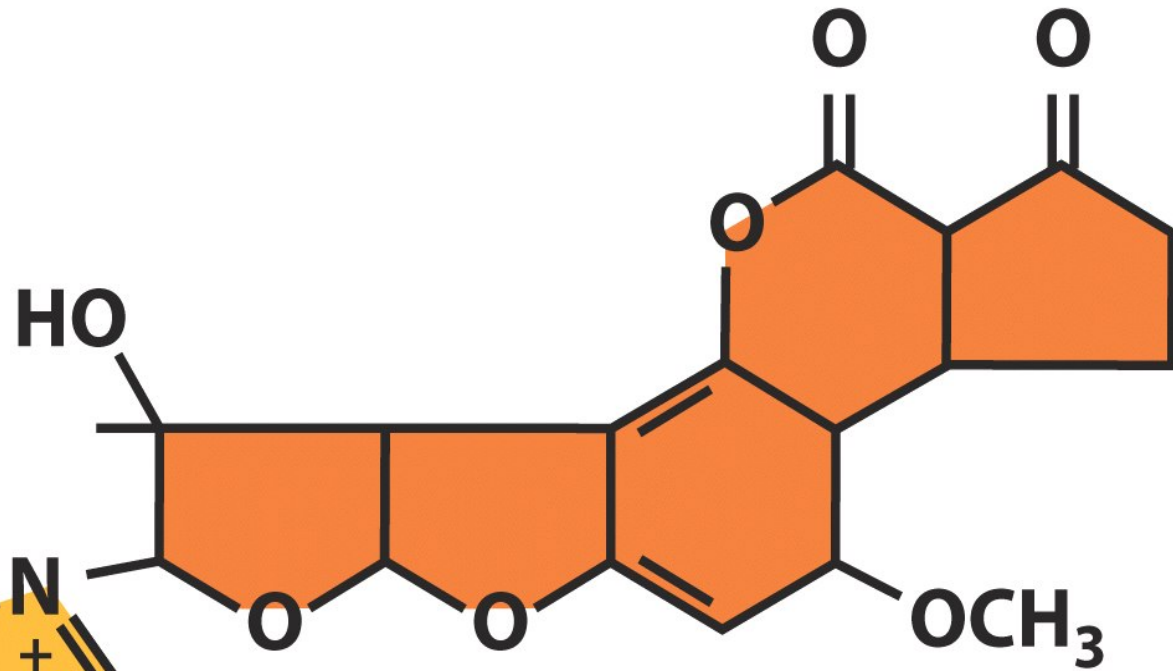
Sonuç G.C-T.A transversiyonudur.

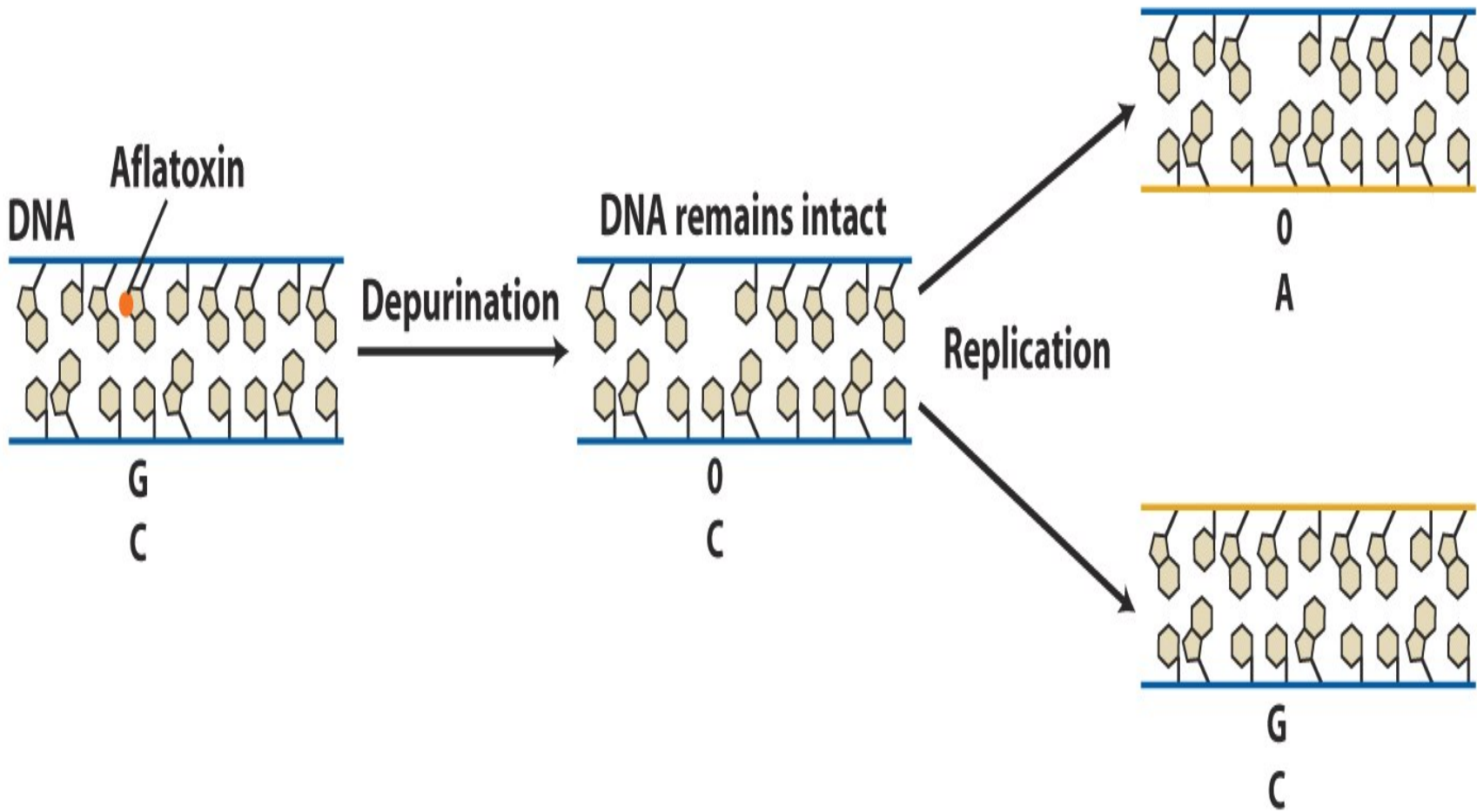
Guanine



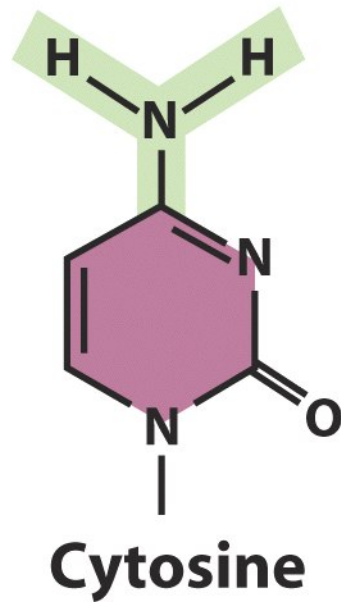
**DNA
backbone**

Aflatoxin B₁

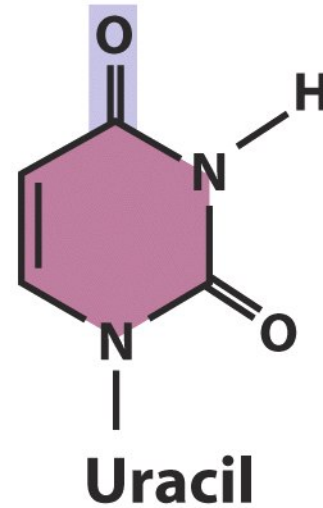




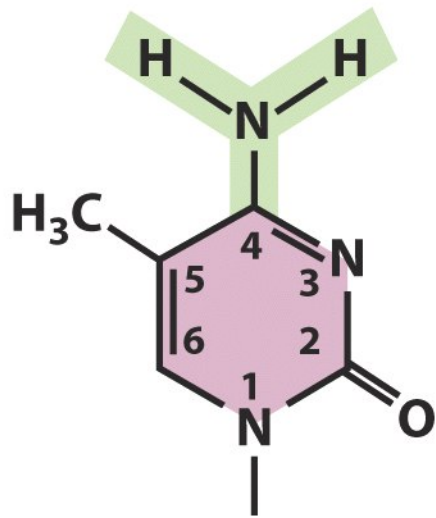
(a)



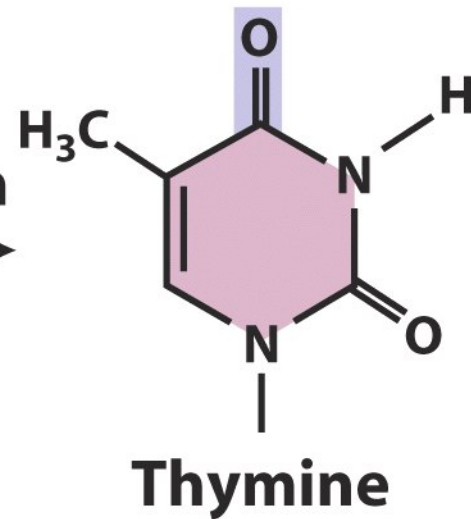
Deamination

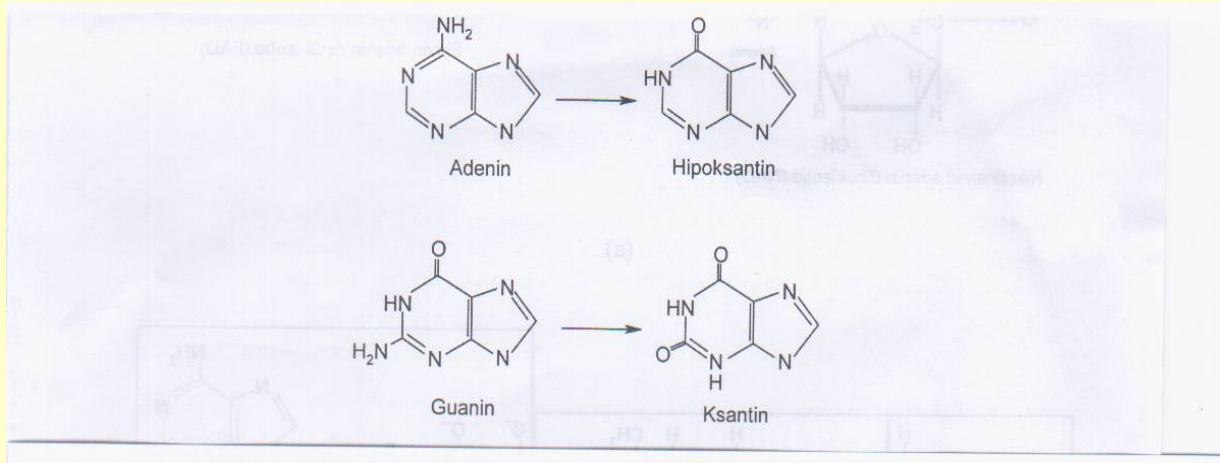
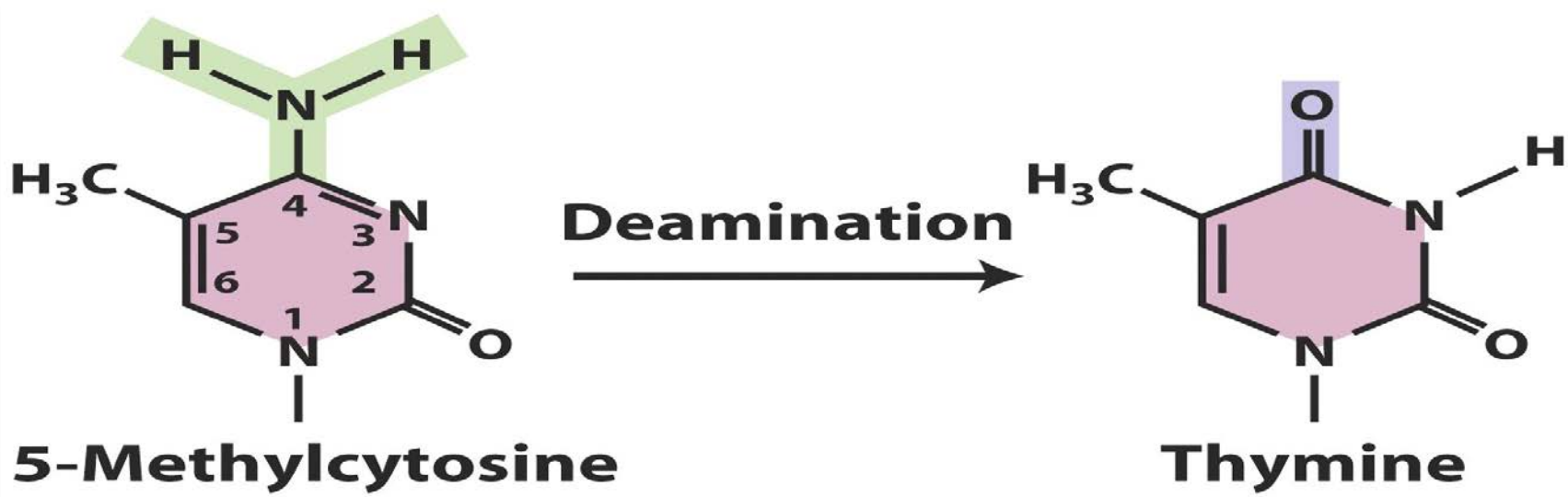


(b)



Deamination





Adeninden.....Hipoksantin
Guaninden.....Ksantin oluşur

BASKILAYICI (SÜPRESÖR) MUTASYONLAR

Bir gende ilk oluşan mutasyondan ayrı bir yerde ortaya çıkan ve ilk mutasyonun etkisini tersine çeviren ikinci mutasyona denir.

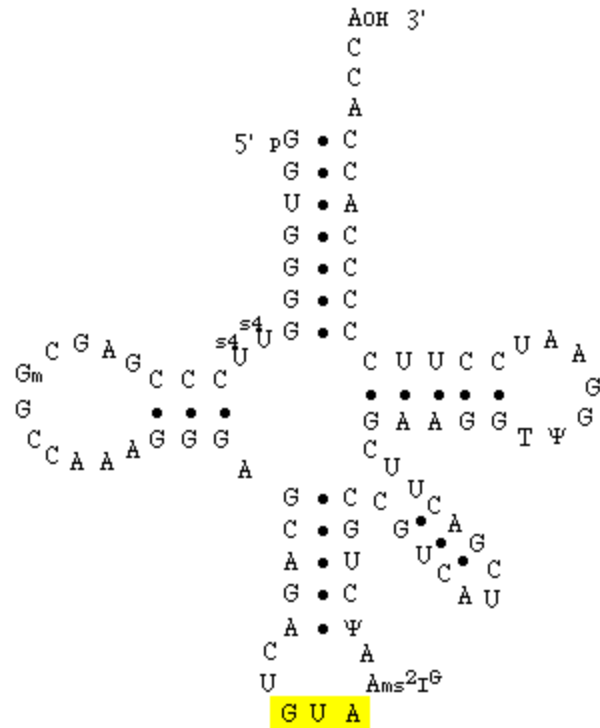
Gen mutasyonlarının değişikliğe uğramış protein ürünleri, normal işlev gören tRNA moleküllerinin varlığında oluşur. Öte yandan, prokaryot ve ökaryot organizmalarda, anormal işlev gören tRNA molekülleri keşfedilmiş olup bunlar da mutasyonlar sonucu meydana gelmiştir. Bu anormal tRNA moleküllerinden bazıları, daha uzakta yer alan çatısal genlerde mutasyonların neden olduğu etkileri bastırabilir. Genel olarak antikodon bölgelerindeki değişiklikler sonucu oluşan bu süpresör tRNA molekülleri yanlış anlamlı mutasyonları, anlamsız mutasyonları ve çerçeve kayması mutasyonlarını süprese edebilir. Öte yandan, süpresör tRNA molekülleri normal bir kodon ile bir gen mutasyonu sonucu oluşan bir kodon arasında ayırım yapamadığından bunların bir hücredeki varlığı genel olarak hücrenin yaşama gücünü azaltır. Örneğin, anlamsız süpresör tRNA molekülleri, arzu edilmediği takdirde bir oku-geç işlemine izin vermek üzere normal sonlandırma işaretlerini bastırabilir. Çerçeve kayma süpresörü tRNA molekülleri, arzu edilmediği takdirde bir çerçeve kayması sağlamak üzere normal bir kodon artı buna bitişik bir kodonun bir yapıtaşını okuyabilir. Oku-geç türü transkripsiyonun görülmesinden ötürü memeli hücrelerinde süpresör tRNA molekülleri var olabilir.

Wobble Hipotezi

Antikodondaki ilk baz (5' $\leftrightarrow$ 3' yönünde okunur) ve kodondaki 3. baz wobble bazıdır. Wobble bazı tRNA'ların birden fazla kodonu tanımlarını sağlar. 61 kodonun translasyonu için minimum 32 tRNA gereklidir

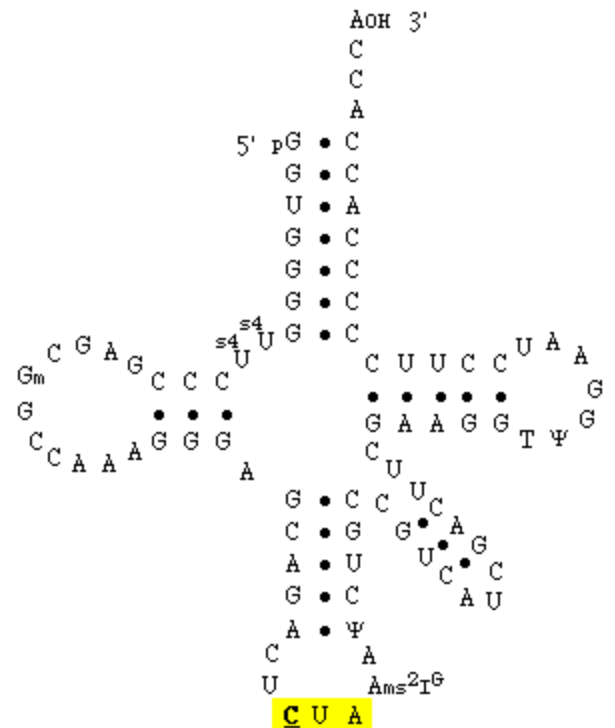
	T	C	A	G
T	TTT Phe F TTC Phe F TTA Leu L TTG Leu L	TCT Ser S TCC Ser S TCA Ser S TCG Ser S	TAT Tyr Y TAC Tyr Y TAA stop * TAG stop *	TGT Cys C TGC Cys C TGA stop * TGG Trp W
C	CTT Leu L CTC Leu L CTA Leu L CTG Leu L	CCT Pro P CCC Pro P CCA Pro P CCG Pro P	CAT His H CAC His H CAA Gln Q CAG Gln Q	CGT Arg R CGC Arg R CGA Arg R CGG Arg R
A	ATT Ile I ATC Ile I ATA Ile I ATG Met M	ACT Thr T ACC Thr T ACA Thr T ACG Thr T	AAT Asn N AAC Asn N AAA Lys K AAG Lys K	AGT Ser S AGC Ser S AGA Arg R AGG Arg R
G	GTT Val V GTC Val V GTA Val V GTG Val V	GCT Ala A GCC Ala A GCA Ala A GCG Ala A	GAT Asp D GAC Asp D GAA Glu E GAG Glu E	GGT Gly G GGC Gly G GGA Gly G GGG Gly G

E. coli tyrT tRNA:
(anticodon shown in yellow box)

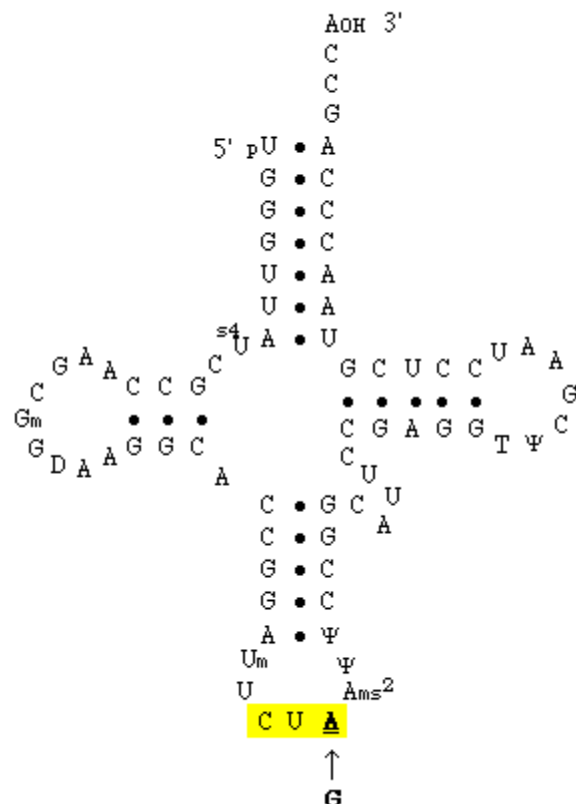
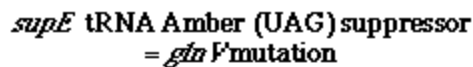
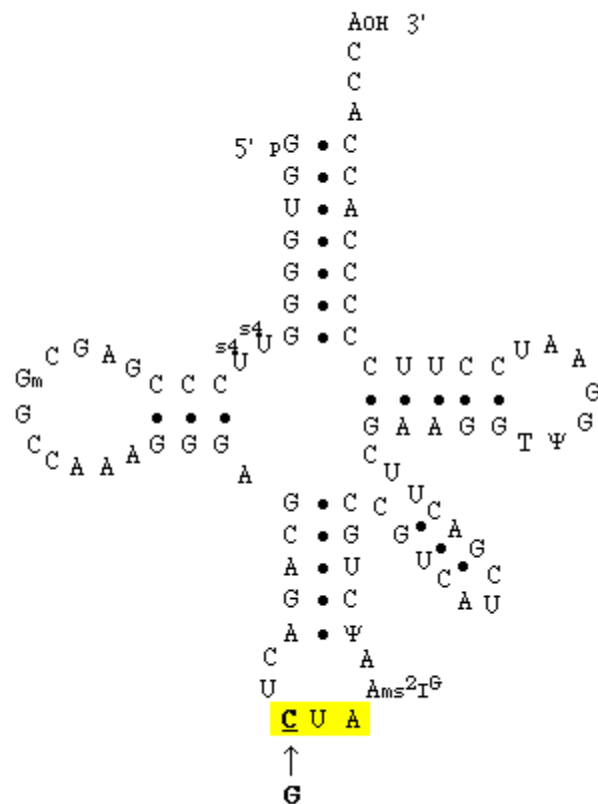
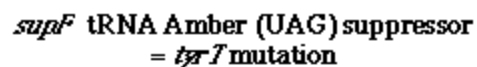


Codon recognized: 3'—CAU—5'

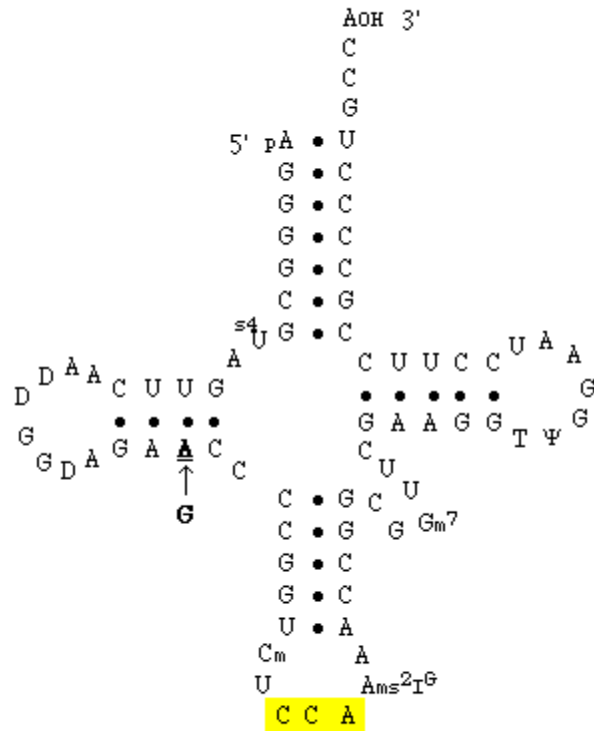
E. coli supF tRNA:
(anticodon shown in yellow box)



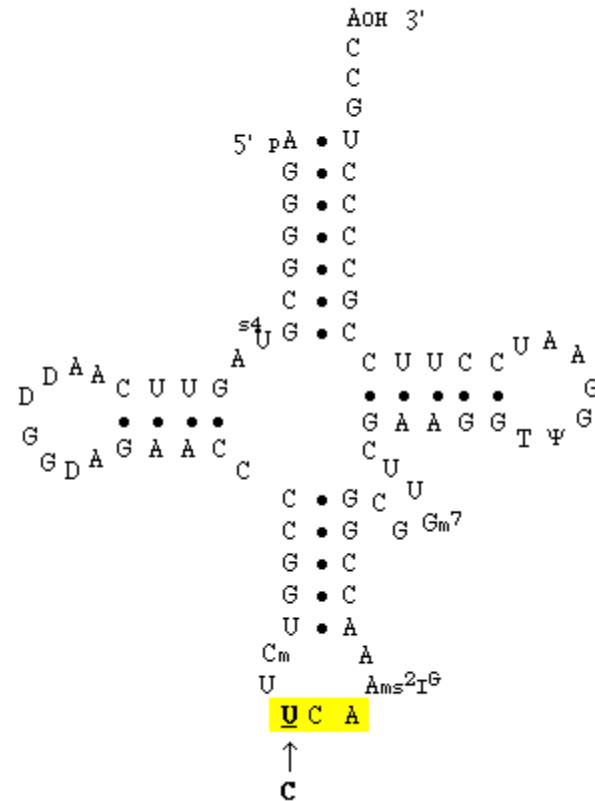
3'—GAU—5'



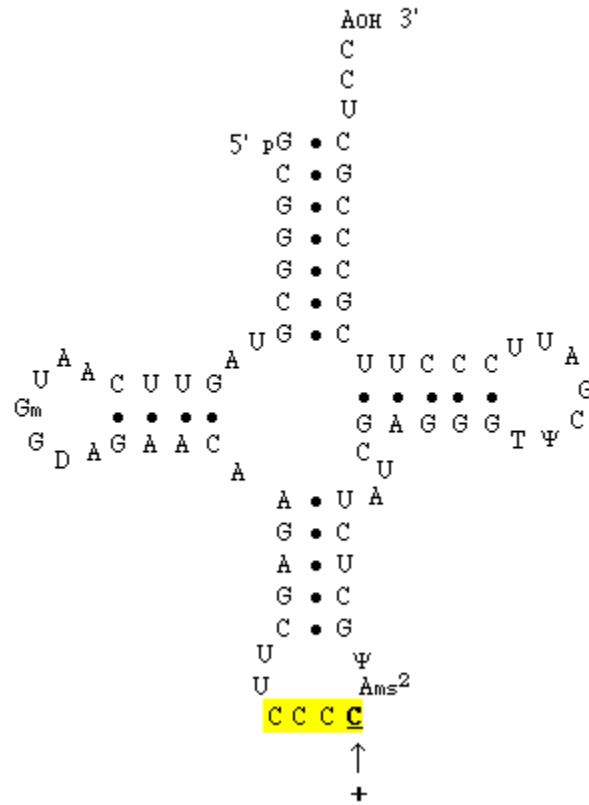
Su9 tRNA opal (UGA) suppressor
= *tp1* mutation



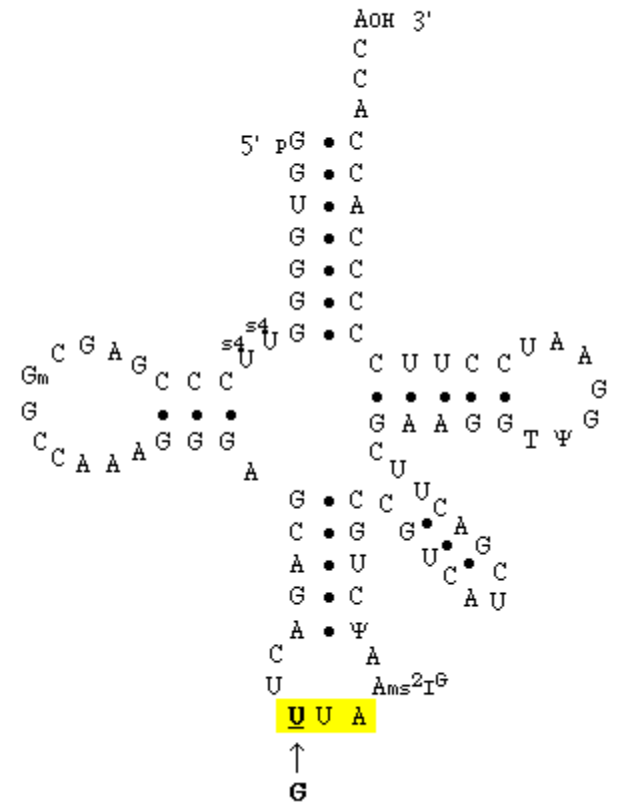
SupU tRNA opal (UGA) suppressor
= *tp1* mutation



sufD tRNA frameshift suppressor
= *glyT* mutation



supC tRNA Ochre (UAA) suppressor
= *tyrT* mutation



Mutasyon Tipleri

1 Gen Mutasyonları

2 Kromozom Mutasyonları (yapı ve sayı değişimi) (büyük ölçekli Mutasyonlar)

Mutasyon Tipleri

1. Gen Mutasyonları

- Tek baz değişimleri
 - ** Yanlış eşleşme
 - ** Anlamsız mutasyon
 - ** Sessiz mutasyon

2. Kromozom Yapı-Sayı Değişikliği Mutasyonları

- ** Nukleotid Katılım veya Çıkarım mutasyonları
- ** Duplikasyonlar
- ** Translokasyonlar

(a)

A	→	C
G	→	T

(b)
Silent
mutation

TGT	...	TGC
	:	
	:	
	:	
Threonin	...	Thre
	:	
	:	
	:	

Missense
mutation

TGT	>	TGG
Threo	>	Serin

Nonsense
mutati on

TGT	>	TGA
Threo	>	Stop

Tek-Baz değişimleri (Nokta Mutasyonları)

- Bir bazın, bir diğeri yer değiştirmesidir
- Eğer bir purin (A veya G) veya bir pirimidin (C veya T) bir diğeri ile yer değiştirirse buna **transisyon** adı verilir.
- Eğer bir purin, bir pirimidin ile yer değiştirirse veya tersi olursa buna **transversiyon** adı verilir

G**A**G

Glutamik asit

G**T**G

Valin

Örneğin *Orak hücre anemisi*

17. Nukleotidte A yerine T geldiğinde hemoglobinin beta zincirindeki gende GAG (glutamik asit) ile GTG (valine).
yer değiştirir

	Thr	Pro	Glu	Glu	beta ^A chain
	...A C T	C C T	G A G	G A G...	beta ^A gene
Codon #	4	5	6	7	
	...A C T	C C T	G T G	G A G...	beta ^S gene
	Thr	Pro	Val	Glu	beta ^S chain

Tek-Baz değişimleri (Nokta Mutasyonları)

- Bazı nukleotid değişimleri anlamsız kodon (**sonlandırıcı=stop kodonlar**) ortaya çıkmasına neden olur
(**UAG,UAA,UGA**)
- Bu kodonlar mRNA'nın o noktalarda translasyonu durdurmasına neden olur ve kısa proteinler (disfonksiyonel proteinler) oluşur.

Tek-Baz değişimleri (Nokta Mutasyonları)

- Örn; *Kistik fibroziste 1609. Nukleotid te oluşan baz değişimi*

CAG ----- **T**AG>UAG

Glutamin ----- **sonlandırıcı kodon**

- oluşan protein 1480 amino asid (a.a) yerine 493 a.a lik bir proteindir ve fonksiyonsuzdur.

Sessiz mutasyon

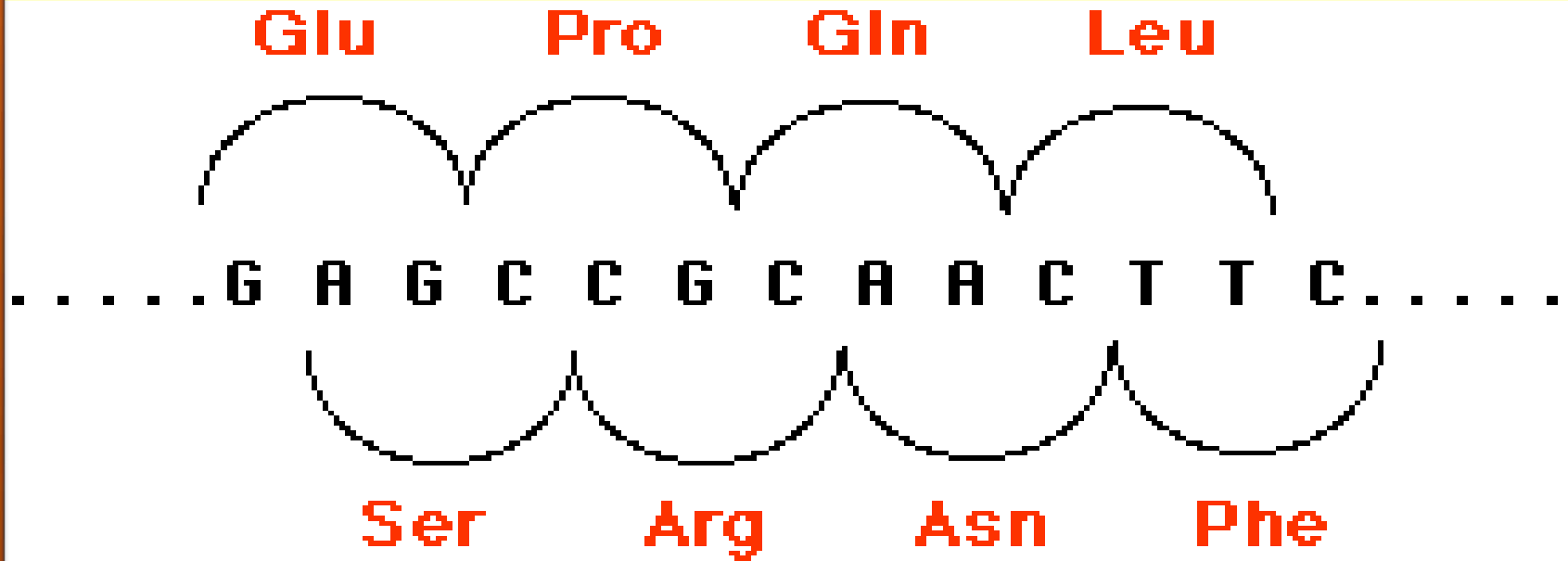
- Bazı a.a ler birden fazla kodona sahiptirler örn:Serin TCT
TCA
TCC
TCG
- Üçüncü baz değişiminde yine serin a.a. i polipeptitde yer alır.

İnsersiyon - Delesyon

Bir genin DNA' sından ekstra bir baz çiftinin veya nukleotid dizisinin eklenmesi İnsersiyon - çıkarılması ise Delesyon adını alır.

Sayı değişikliği birden - binlerce nukleotide kadar değişir.

- İnserisyon ve delesyon translasyon sırasında kodon kaymasına ve farklı okumaya neden olan **Çerçeve Kayması (Frame shift)** na neden olur.



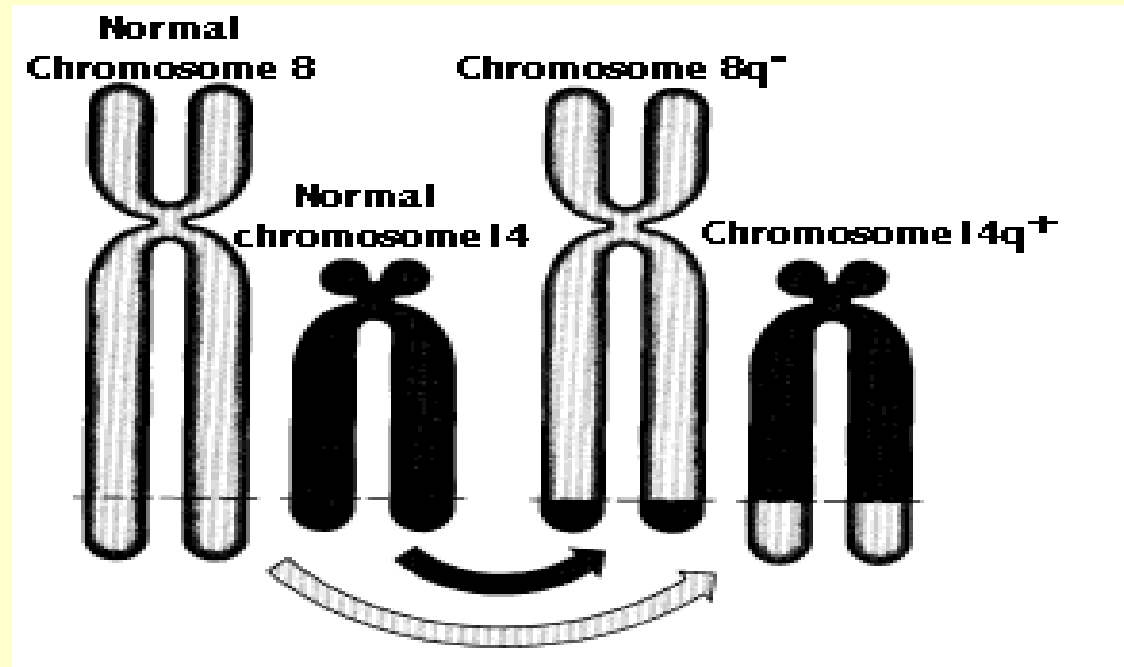
- “**Çerçeve kayması**” bazen yeni bir **sonlandırıcı (=stop) kodon** oluşmasına neden olarak yeni bir **anlamsız mutasyon** oluşur ve fonksiyonel olmayan kısa proteinler üretilir.

Frajl -X Sendromu

- İnsanda X kromozomunun bir lokusunda **CGG tripleti** çok sayılarda tekrarlanır (**CGGCGGCGGCGG,,,,,,,,**) yaklaşık 4000 den fazla
- Bu olay X kromozomunu kırılğan yapar ve mental gerilik ile seyreden ciddi genetik hastalık ortaya çıkar.

Kromozom mutasyonları; translokasyon

- Burkitt lenfoma



Philadelphia kromozomu

Somatik – Germ hücre Mutasyonları

- **Somatik mutasyonlar**

Somatik hücrelerde (örn;Kemik iliği, karaciğer vs) ortaya çıkan mutasyonlar

- * **hücre hasarına,**
- * **kanser hücresi oluşumuna,**
- * **hücre ölümüne**

neden olabilir

Somatik mutasyonlar olduğu hücre ile sınırlıdır ve dölle geçiş yapmaz

- **Germ hücre mutasyonları**

Gametlerde ortaya çıkan mutasyonlardır ve dölden dölle geçiş gösterir

DNA TAMİRİ

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

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

DNA da oluşan hasarlar iki şekilde olabilir

- **Replikasyon sırasında**
- **Çevresel etkilerle**
 - **Fiziksel (UV ışınları veya radyasyon)**
 - **Kimyasal ajanlar**
- Her iki etkiylede ortaya çıkabilecek hatalar DNA nın bazyapısında bir değişim veya yapısında ortaya çıkan bir değişim şeklinde olabilir.

Hasar Tipleri:

1-Tek baz değişimleri;

- Depurinasyon
- Deaminasyon (sitozinin urasile, adeninin hipoksantine dönüşümü)
- Nukleotid kaybı veya kazanımı
- Baz analogları ile yer değişimi

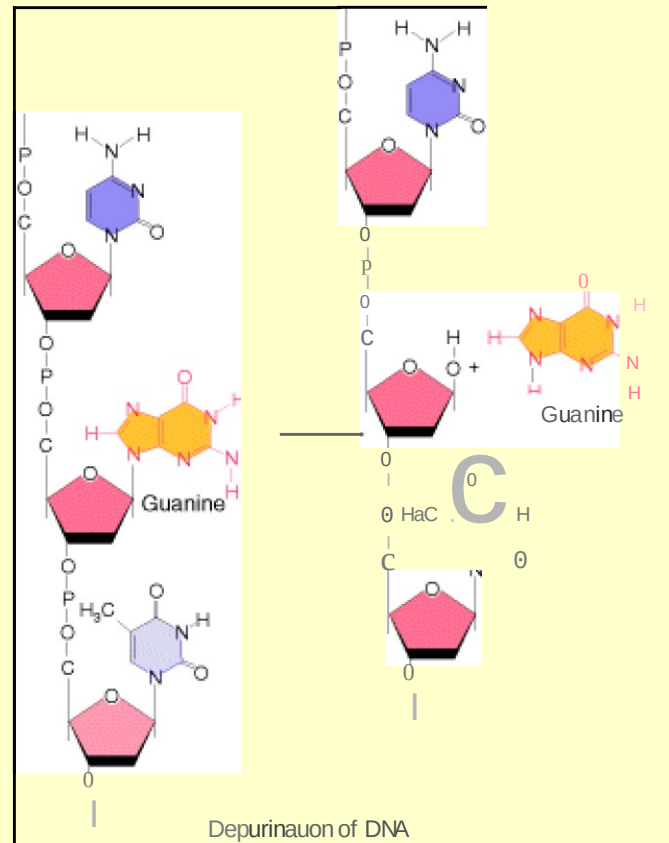
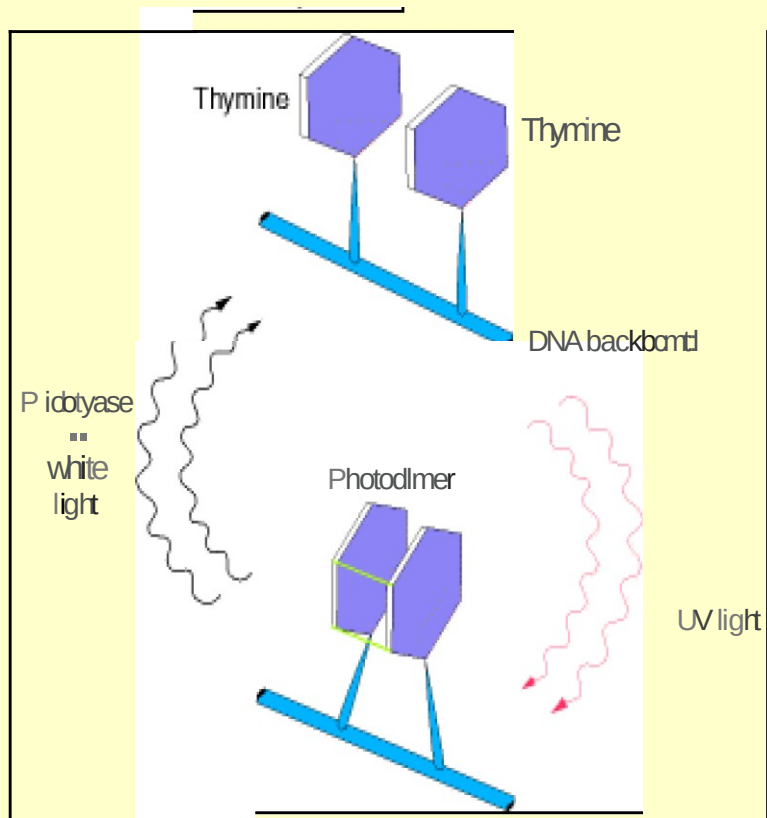
2- İki baz değişimi ;

- Timin-timin dimeri (U.V.etkisi ile)

3 Zincir kırıkları (İyonizan ışınlar , X-ışını, etkisi ile)

4 Zıt bağlantılar kurulması;

- Aynı veya zıt ipliklerdeki bazlar arasında
- DNA ve protein molekülleri arasında (örn:histonlar)



- DNA üzerindeki hasarlı bölgeler 3 mekanizma ile düzeltilir;
 - 1- Hatalı eşleşmenin tamiri ile
 - 2- Baz çıkarımı ile
 - 3- Nukleotid çıkarılması ile

Mekanizma

Hatalı eşleşmenin tamiri

Baz çıkarımı

Nukleotid çıkarımı

Problem

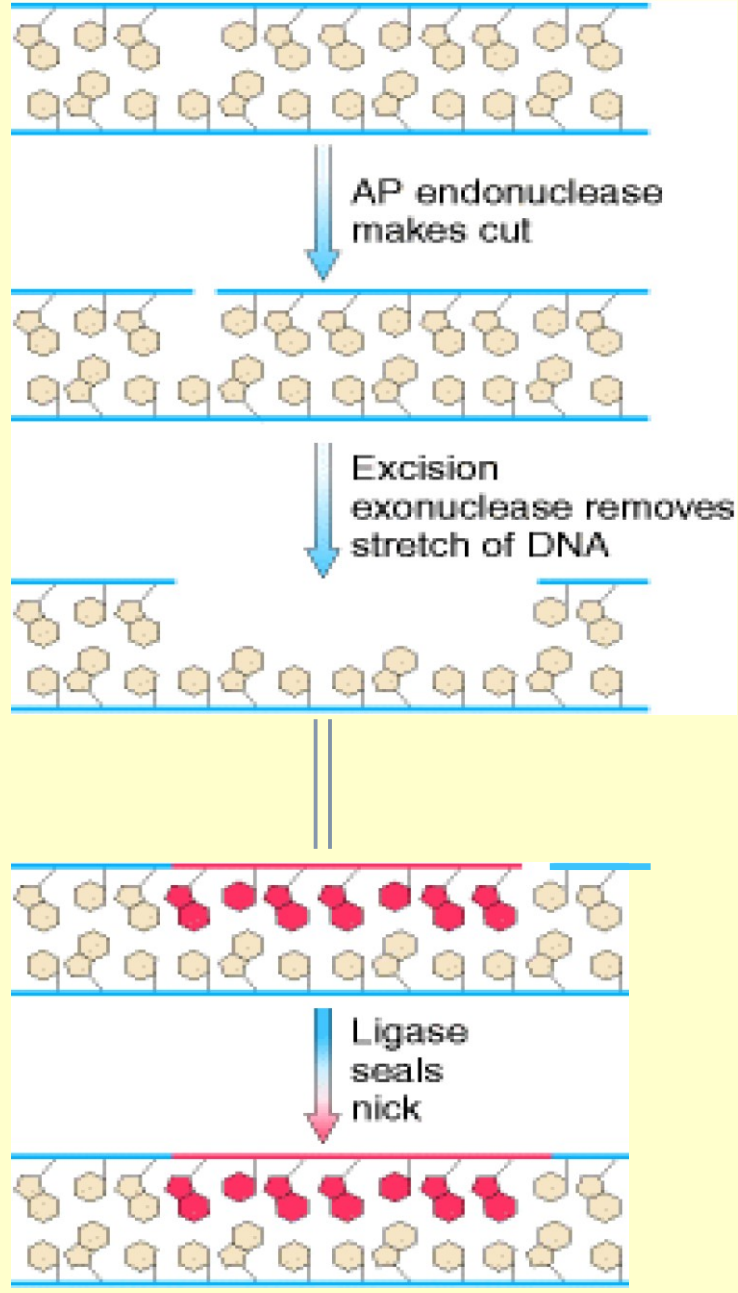
***Kopyalama hatası**
(1,2 veya 5 bazlık hatalı eşleşmeden dolayı DNA da ki hasar)

***Spontan, kimyasal veya radyasyon etkisi** ile tek bazdaki hasar

***Spontan, kimyasal veya radyasyon etkisi** ile bir DNA segmentindeki hasar

DNA tamir mekanizmasında ki (örneğin deaminasyon için) işlem dizisi sırası ile;

- Anormal bazın tanınması ; **N-glikozilaz enzimi** ile
- Apuridik veya aprimidinik **endonukleaz** ile kesim (hatalı bölgenin kesilip atılması)
- **DNA polimeraz beta** ile DNA sentezi (boşluğun doldurulması)
- **Ligaz** ile iki DNA ucunun birleştirilmesi



DNA tamir sendromları

DNA tamir mekanizmasındaki yetersizlik veya eksiklikler insanda önemli kalıtsal hastalıklara yol açar.

Tamir mekanizmasına katılan enzim veya proteinlerin gen defektlerine bağlı olarak insanda **otosomal ressesif** kalıtım gösteren **DNA tamir sendromları** vardır.

- **Xeroderma pigmentosum (XP) ;**

DNA nın UV ışığa aşırı hasasiyetine 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.

Xeroderma pigmentosum



Ataxia telangiectasia (AT) ;

- İyonizan radyasyon (X - ışınları) etisi ile ortaya çıkan DNA hasarının onarılamaması
- Kas kontrol kaybı,immün sistem bozuklukları, kansere yatkınlık (lösemi ve lenfoma gibi).
- Moleküler temelinde anormal DNA sentezi yatar.



Ataxia telangiectasia



Fanconi anemia ;

- UV ve bazı kimyasallar nedeniyle DNA hasarının meydana gelmesi ve eksizyon enzim eksikliği nedeniyle tamir olmaması hastalığın altında yatan nedendir.
- Azalmış kan hücreleri, kalp ve böbrek malformasyonları, deride pigmentleşme, kanser ve kromozom anomalileri klinik bulgularıdır.



Emma ~ Age 8
Fighting:
Fanconi Anemia

Fanconi anemia

