

Gen Mutasyonu, DNA Onarımı ve Transpozisyon

DNA moleküllerinin bilgiyi depolama, replikasyon, transkripsiyon ve translasyon etme becerileri genetik fonksiyonlarının temelini oluşturur.

Fakat DNA'nın hatalar yapması da aynı oranda önemlidir.

DNA dizilerindeki değişikliklerden kaynaklanan varyasyonlar olmaksızın ne bir fenotipik çeşitlenme, ne çevresel değişikliklere uyum, ne de evrim olurdu.

Gen mutasyonları çoğu yeni allelin kaynağı ve popülasyonlardaki genetik çeşitlenmenin kaynağıdır.

MUTASYONLAR ÇEŞİTLİ ŞEKİLLERDE SINIFLANDIRILIR

Mutasyon, DNA dizisindeki bir değişiklik olarak tanımlanabilir.

Bir DNA molekülünün herhangi bir yerindeki herhangi bir baz-çifti değişikliği, mutasyon olarak değerlendirilebilir.

Mutasyon, tek bir baz çifti yer değişiminden, bir delesyondan ya da bir veya daha fazla baz çiftinin insersiyonundan oluşabilir ya da bir kromozomun yapısında önemli değişimi içerebilir.

Mutasyonlar, protein kodlayan bir genin bölgeleri içinde ya da genin nasıl ifade edileceğini etkileyen gen dışı bölgelerde olabilir ya da olmayabilir.

Bu nedenle mutasyonlar, fenotipte tanımlanabilir bir değişikliğe yol açabilir ya da açmayabilirler.

Mutasyonun bir organizmanın karakteristiklerini değiştirme derecesi mutasyonun nerede olduğuna ve mutasyonun geni ne oranda değiştirdiğinin derecesine bağlıdır.

Mutasyonlar somatik hücrelerde ya da germ hücrelerinde olabilir.

Germ hücrelerinde olanlar kalıtılabilir, genetik hastalıklar kadar genetik çeşitliliğin ve evrimin de temelini oluştururlar.

Somatik hücrelerde olanlar, yerel hücre ölümüne, hücresel fonksiyon değişikliğine ya da tümör oluşumuna yol açabilir.

Spontan (kendiliğinden), Uyarılmış ve Adaptif (uyumsal) Mutasyonlar

Tüm mutasyonlar ya spontan ya da uyarılmış mutasyonlardır.

Spontan mutasyonlar doğal olarak oluşan mutasyonlardır.

Onların oluşumuyla hiçbir etken ilişkilendirilmış değildir ve genellikle genlerin nükleotid dizilerindeki rastgele değişiklikler olarak kabul edilirler.

Bu tür mutasyonların çoğu organizmada azotlu bazların yapısını değiştiren normal biyolojik ya da kimyasal işlemlerle ilişkillendirilir.

Spontan mutasyonlar, sıklıkla, enzimatik DNA eşleşmesi (replikasyon) işlemi sırasında oluşur.

Genetik şifrelemede bir hata oluştuğunda, bu durum kodlanan proteinin Aa kompozisyonuna yansıyabilir.

Eğer Aa değişikliği bir proteinin yapısal ya da biyokimyasal aktivitesi için önemli ise fenotipik bir değişikliğe yol açabilir.

Spontan mutasyonların aksine, herhangi bir dışsal faktörün etkisi sonucu oluşan mutasyonlara ise **uyarılmış mutasyonlar** denir.

Uyarılmış mutasyonlar doğal ya da yapay ajanlar sonucu oluşabilir.

rneğini kozmik ve mineral kaynaklardan salınan radyasyon ve güneşten gelen UV radyasyonu, organizmaların çoğunun maruz kaldığı enerji kaynaklarıdır ve bu enerjiler uyarılmış mutasyonlara neden olabilmektedir.

Adaptif/uyumsal mutasyon algılaması, tartışmalı olan ve organizmaların belirli bir çevresel baskıya uyum sağlamak için gen mutasyonunun doğasını «seçebildiği» ya da «yönlendirebildiği» düşüncesi etrafında dönmektedir.

1943'te Salvador Luria ve Max Delbrück, mutasyonların adaptif değil, fakat spontan olarak oluştuğuna dair ilk doğrudan kanıtı sunmuşlardır (Luria-Delbrück fluctuation test-Luria-Delbrück oynama testi).

Mutasyonun Yerine Göre Sınıflandırılması

Mutasyonlar oluştukları hücre tipi ya da kromozomal bölgelere göre sınıflandırılabilirler.

Somatik Mutasyonlar; vücutta germ hücreleri dışında herhangi bir hücrede olabilirler.

Germ Mutasyonları; gametlerde oluşur.

Otozomal mutasyonlar; otozomlar üzerinde yer alan genlerde oluşurken,

X'e bağlı mutasyonlar; X kromozomu üzerinde bulunan genlerde oluşur.

Somatik hücrelerde olan mutasyonlar gelecek nesillere aktarılmazlar.

Diploid bir organizmanın somatik bir hücresinde bir **otozomal resesif mutasyon** oluştuğunda, tanımlanabilir bir fenotipe yol açma olasılığı azdır.

Bu tür mutasyonların çoğunun ifadesinin yabancı allel tarafından maskelenmesi olasıdır.

Somatik mutasyonlar, eğer erkeklerde, X'e bağlı ya da dominant iseler, bu tür mutasyonlar büyük olasılıkla erken ifade edileceklerinden, daha büyük bir, etki yapacaklardır.

Benzer şekilde, dominant ya da X'e bağlı somatik mutasyonlar gelişimin erken evrelerinde, farklılaşmamış hücrelerin bir çok farklılaşmış organ ve dokuya dönüşeceği dönemde oluşursa etkileri daha dikkat çekici olacaktır.

Yetişkin dokularında oluşan mutasyonlar genellikle mutasyon geçirmemiş ve normal işlev yapan binlerce kez binlerce sayıda hücrenin etkisiyle maskelenecektir.

Germline'in bir bölümü olarak gametlerdeki mutasyonlar yeni nesillere aktarıldıklarından çok daha önemlidirler.

Onların yeni neslin tüm hücrelerinde ifade potansiyelleri bulunur.

Otozomal dominant mutantlar ilk jenerasyonda fenotipik olarak görülecektir.

Homogametik dişilerin gametlerinde oluşan **X'e bağlı resesif mutasyonlar**, etkilenmiş X kromozomunu alan hemizigot erkeklerde ifade edilebilir.

Bu durumda ancak erkek çocuğun etkilenmiş X kromozomunu alması durumunda olacaktır.

Heterozigotluk nedeniyle, erkek veya dişilerin herhangi birinin gametlerinde oluşan bir otozomal resesif mutasyon, oluşan allel popülasyonda yayılana kadar nesiller boyunca dikkat çekmeden aktarılabilir.

Bazı durumlarda, resesif mutant bir allel, heterozigot ya da hemizigot durumda iken tanımlanabilen bir fenotipe yol açabilir.

Bu durum, **haployetmezlik** olarak bilinen, yabancı allelin gen ürününün fonksiyonunu yerine getirecek kadar, yeterli düzeyde sentezlenememesi durumunda olur.

Bazı insan hastalıkları, transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerde haployetmezlik sonucu oluşur.

Moleküler Değişiklik Tipine Göre Sınıflandırma

Gen mutasyonları genellikle, mutasyonu oluşturan nukleotit değişikliklerine göre sınıflandırılırlar.

Bir DNA molekülünde bir baz çiftinin diğer bir baz çiftine dönüşümü **baz yer değiştirme** ya da **nokta mutasyonu** olarak adlandırılır.

THE CAT SAW THE DOG

Change of
one letter

Substitution

THE **B**AT SAW THE DOG
THE CAT SAW THE **H**OG
THE CAT SA**T** THE DOG

Point mutation

Loss of
one letter

Deletion

THE ATS AWT HED OG

Loss of C

Frameshift mutation

Gain of
one letter

Insertion

THE C**M**A TSA WTH EDO G

Insertion of M

Frameshift mutation

Bir genin protein kodlayan kısmındaki bir tripleteki bir nükleotidin değişmesi, protein ürününde farklı bir Aa'i kodlayan yeni bir tripletin oluşumuna yol açabilir.

Eğer bu durum gerçekleşirse, mutasyon **yanlış anlamlı mutasyon (missense mutation)** olarak bilinir.

2. olası sonuçta, triplet bir durdurucu/stop kodonuna dönüşecek, protein sentezinin/translasyonunun sonlanması sonucunu doğuracaktır.

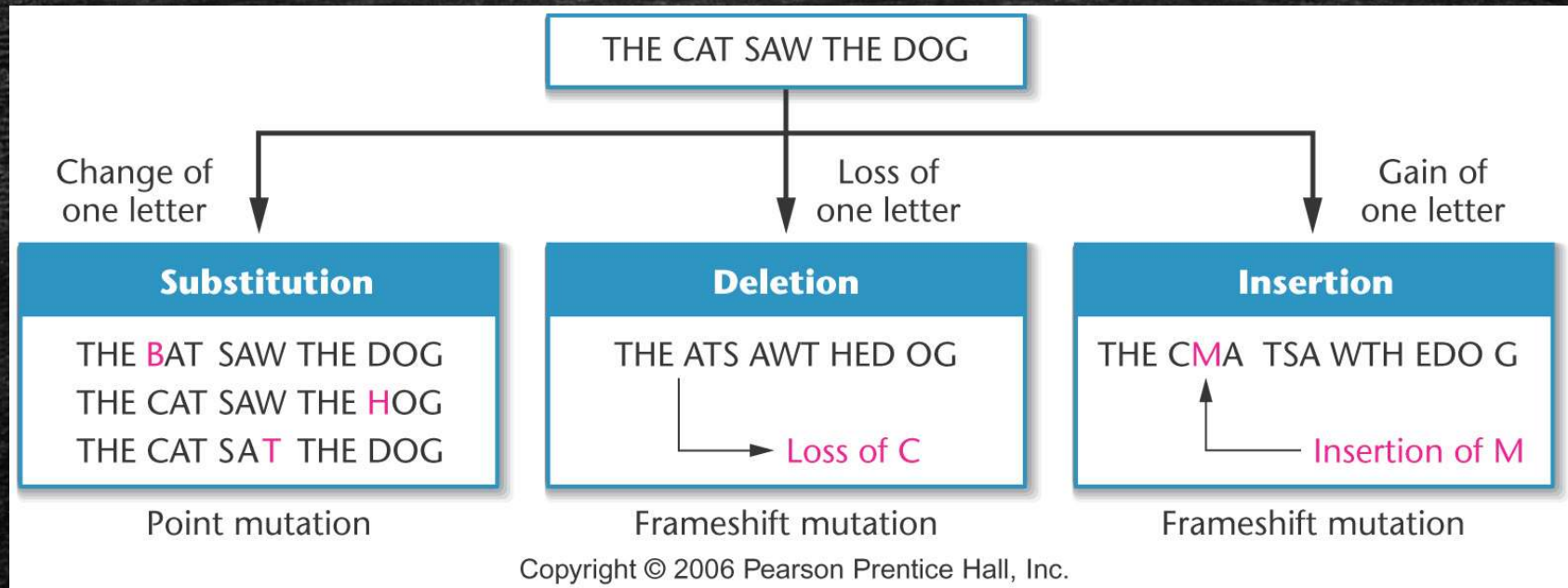
Bu durum **anlamsız/nonsense mutasyon** olarak bilinir.

Eğer nokta mutasyonu bir kodonu değiştirir fakat proteinin o pozisyonunda bir Aa değişikliğine yol açmazsa bu durum **sessiz/silent mutasyon** olarak değerlendirilir.

Eğer bir pirimidin bir pirimidinle yer değiştirir veya bir pürin diğer bir pürinle yer değiştirirse, bir **transisyon (geçiş)** olmuştur.

Eğer bir pürin ve pirimidin karşılıklı yer değiştirirse bir **transversiyon (değişim)** olmuştur.

Diğer bir tip değişim, gen içinde herhangi bir noktaya bir ya da daha fazla nükleotidin girmesi (insersiyon) veya çıkmasıdır (delesyon).



Bu örnekler **çerçeve kayması mutasyonları** olarak adlandırılır.

Çünkü translasyon sırasında üçlü okuma çerçevesi değişmiştir.

Fenotipik Etkilerine Göre Sınıflandırma

Yerleşim yerleri ve tiplerine göre mutasyonlar, sessiz mutasyonlardan dominant öldürücülere kadar geniş bir fenotipik etki gösterebilir.

Bir **işlev kaybı mutasyonu**, gen ürününün işlevini yok eden bir mutasyondur.

Nokta mutasyonundan genin tamamının kaybına kadar herhangi bir mutasyon, işlev kaybına neden olabilir.

Bu mutasyonlar aynı zamanda **null (yokluk)** ya da **knockout (nakavt)** olarak da bilinirler.

İşlev kaybı mutasyonunun baskın ya da çekinik olması olasıdır.

Baskın işlev kaybı bir mutasyon, bozuk bir proteinin aynı organizmada bulunan normal gen ürününe bağlanması ya da işlevini inhibe etmesiyle oluşabilir.

İşlev kazancı (gain of function) mutasyonu, gen ürününün yeni bir işlev kazanmasına yol açar.

Bu durum, yeni işlevi yürüten proteinin Aa dizisinde bir değişiklik, ya da genin düzenleyici bölgesindeki bir mutasyondan dolayı genin anormal derecede; yer, ya da zamanda ifade edilmesine yol açabilir.

En kolay gözlenen mutasyonlar, **morfolojik bir özelliği etkileyen** mutasyonlardır.

Görülebilir mutasyonlar olarak da bilinen bu mutasyonlar, normal ya da «yabanıl tip» (wild-type) fenotipi değiştirebilmeleri özellikleriyle tanımlanırlar.

Mutasyonların 2. geniş kategorisi; **besinsel (nutrisyonel) veya biyokimyasal mutasyonları** kapsar.

Bakteri ve mantarlarda tipik bir besinsel mutasyon, bir Aa veya vitamini sentezlemedeki yetersizliktir.

İnsanlarda orak hücre anemisi ve hemofili, biyokimyasal mutasyon örnekleridir.

Üçüncü kategoride; bir organizmanın davranış kalıplarını etkileyen mutasyonlar yer alır.

Örneğin, hayvanların günlük ritimleri veya eşleşme davranışlarını değiştirebilir.

Davranış mutasyonlarının primer hedeflerinin belirlenmesi genellikle zordur.

Örneğin, meyva sineğinin eşleşme davranışı eğer kanatlarını çırpamazsa bundan etkilenir.

Bununla beraber, bozukluk, uçuş kasında, kaslara giden sinirlerde, kanat hareketlerini başlatan sinir uyarılarının oluştuğu beyinde olabilir.

Diğer bir mutasyon biçimi de genlerin regülasyonunu etkileyebilir.

Genetik regülasyon hakkındaki bilgilerimiz bu tür **düzenleyici mutasyonların**, gen anlatımını etkilediğini göstermektedir.

Bir mutasyonun organizmanın yaşamı için mutlak gerekli olan bir süreci engellemesi de olasıdır.

Bu durumda mutasyon **letal (öldürücü) mutasyon** olarak tanımlanır.

Örneğin, bir Aa sentezleme yeteneğini kaybetmiş mutant bir bakteri, o Aa'nin olmadığı bir ortama konulduğunda büyümeyi durduracak ve sonuçta ölecektir.

Örneğin, Tay-Sach ve Huntington hastalıkları, insanların hayat döngülerinin farklı noktalarında ölüme yol açan mutasyonlar nedeniyle oluşurlar.

Mutasyonların diğer ilginç bir özelliği, onların ifade edilmesinin organizmanın yaşadığı çevreye bağımlı olduğu durumdur.

Bu tür mutasyonlara **koşullu (şarta bağlı) mutasyonlar** olarak adlandırılır.

Çünkü organizmanın genomunda mutasyon olabilir, fakat onun varlığı ancak bazı koşullar altında fark edilebilir.

Koşullu mutasyonların en iyi örneklerini, birçok organizmada bulunmuş olan **sıcaklığa duyarlı mutasyonlar** oluşturur.

Bazı tolere edici sıcaklıklarda, mutant gen ürünü normal olarak çalışır, fakat «kısıtlayıcı» sıcaklıklarda fonksiyonel becerisini kaybeder.

Spontan Mutasyonlar Replikasyon Hatalarından ve Baz Modifikasyonlarından Oluşur

DNA Replikasyon Hataları: DNA replikasyon işlemi mükemmel değildir.

Arada sırada, DNA'nın replike olan zincirinde DNA polimeraz yanlış nukleotitleri yerleştirebilir.

DNA polimeraz bu replikasyon hatalarının çoğunu yapılarında bulunan 3'-5' yönünde çalışan eksonukleazlarını kullanarak düzeltebilmelerine karşın, yanlış girmiş nukleotitler replikasyondan sonra kalabilirler.

Eğer bu hatalar DNA onarım mekanizmalarınca tanınıp onarılmazsa, mutasyona yol açabilirler.

Bazların **tautomer** diye bilinen birkaç formda bulunabilmeleri de DNA replikasyonu sırasında yanlış eşleşmeyi arttırır.

Replikasyon Kayması

Nokta mutasyonlarına ek olarak, DNA replikasyonu küçük insersiyon ve delesyonlara neden olabilir.

Bu mutasyonlar, replikasyon sırasında DNA kalıbının bir zincirinin ilmik oluşturup ayrıldığı zaman ya da DNA polimerazın kayıp, yeniden başlangıç noktasına döndüğü zamanda oluşur.

Eğer, replikasyon esnasında kalıp zincirde bir ilmik oluşursa, DNA polimeraz ilmekteki nukleotitleri göremez ve yeni zincirde küçük bir delesyon oluşur.

Eğer, DNA polimeraz kalıp zincirde bulunmayan nukleotitleri tekrar yerleştirirse yeni sentezlenen zincirde eşleşmeyen ilmik oluşturacak şekilde bir ya da daha fazla sayıda nukleotitin insersiyonu oluşur.

İnsersiyon ya da delesyonlar çerçeve kayması mutasyonlarına ya da gen ürününde Aa'in eklenme ya da çıkarılmalarına yol açar.

Replikasyon kayması DNA'da herhangi bir yerde olabilir, fakat tekrarlayan dizilere sahip bölgeleri tercih ediyor gibi görünmektedir.

Tekrarlayan diziler DNA mutasyonu için sıcak noktalardır.

Tautomerik Kaymalar

1953'de Watson ve Crick, DNA'nın moleküler yapısını tanıttıktan hemen sonra bu yapının genetik getirilerini tartışan bir makale yayımladılar.

DNA'daki pürin ve pirimidinlerin **tautomerik** formlarda, yani azotlu bir bazın her birinin, molekülde sadece tek bir protonun kayması farklılık gösteren yapısal izomerleri olarak adlandırılan alternatif kimyasal formları bulunabileceğini gördüler.

Biyolojik bir öneme sahip olan tautomerler, sitozin ve adenin amino-imino formları ile timin ve guaninin keto-enol formlarını içerir.

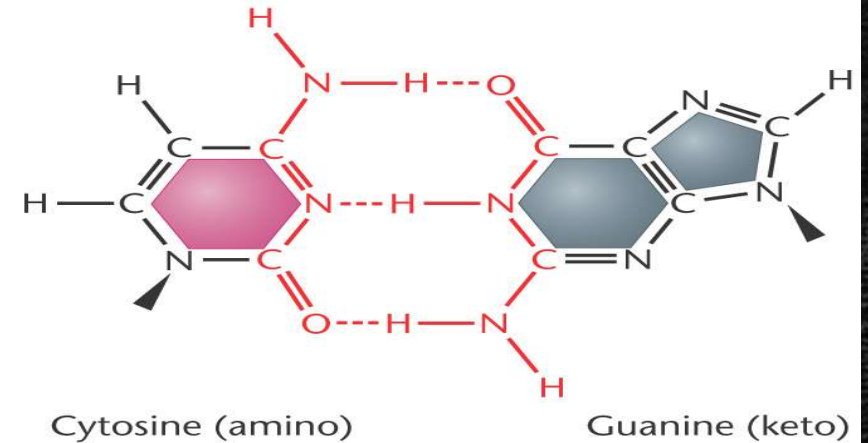
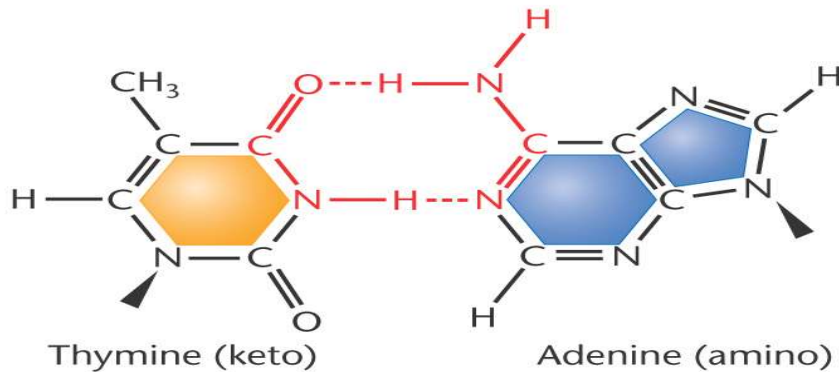
Bu kaymalar molekülün bağ özelliğini değiştireceğinden Watson ve Crick, **tautomerik kaymaların** baz çifti değişimlerine veya mutasyonlara yol açabileceğini ileri sürdüler.

Azotlu bazların en kararlı tautomerleri, DNA'nın çift sarmal modelinin temelini oluşturan standart baz eşleşmelerinde rol alırlar.

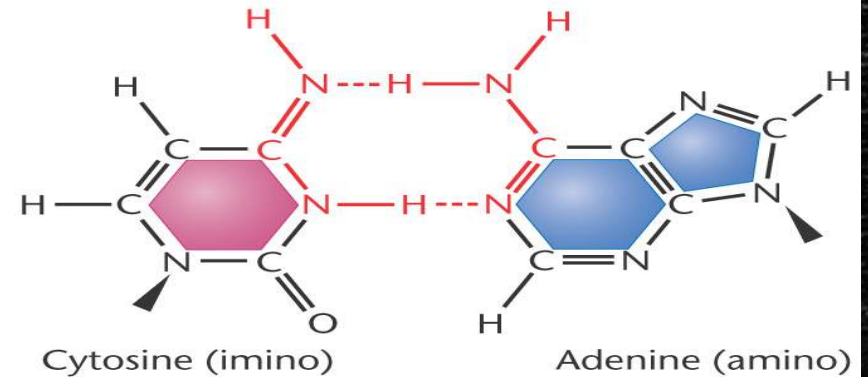
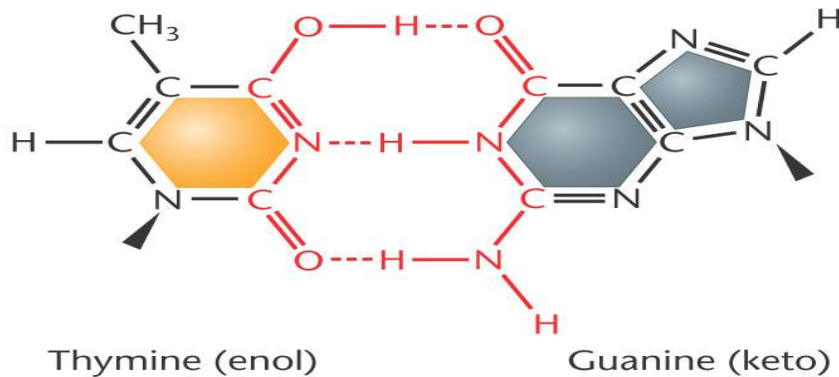
Daha az sıklıkla oluşan geçici tautomerler komplementer olmayan bazlara H bağı kurabilme özelliğindedirler.

Bununla beraber, eşleşme her zaman bir pürin ile bir pirimidin arasındadır.

(a) Standard base-pairing arrangements



(b) Anomalous base-pairing arrangements



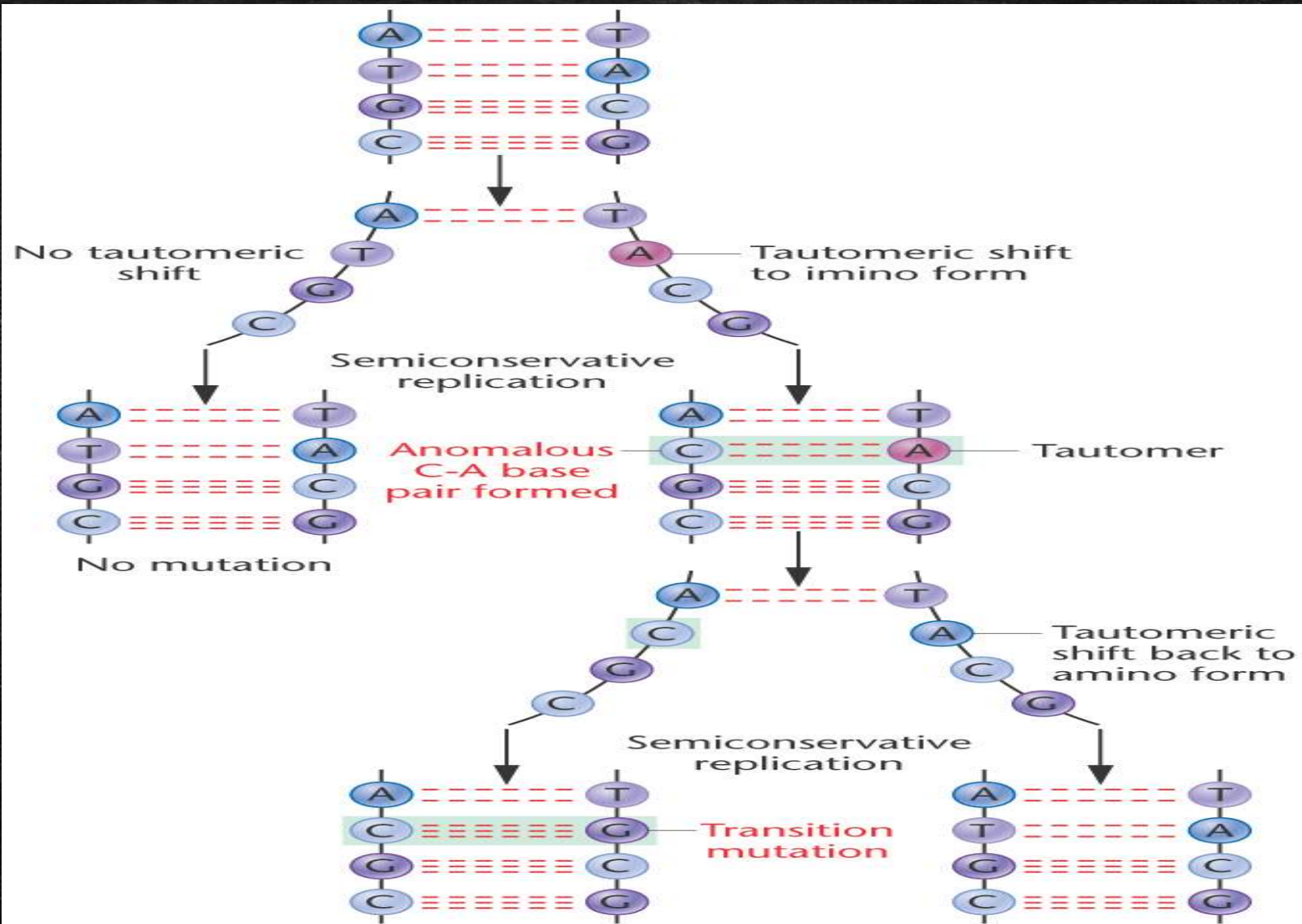
Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Diğer eşleşmelerin yanısıra anormal T=G ve C=A çiftleri de oluşabilir.

Mutasyona yol açan bu etki, DNA replikasyonu sırasında kalıp zincir çiftleri üzerindeki nadir bir tautomerin komplementer olmayan bir baz ile eşleşmesi durumunda oluşur.

Sonraki replikasyon esnasında, baz çiftinin «mismatched» üyeleri ayrılır ve her biri kendisinin normal komplementer bazı için kalıp haline gelir.

Sonuç bir nokta mutasyonudur.



Depürinasyon ve Deaminasyon

Spontan mutasyonların en yaygın nedenlerinden bazılarını DNA baz hasarları oluşturur.

Depürinasyon, çift sarmal DNA molekülü bütünlüğü içindeki azotlu bazlardan birinin kaybolmasını içerir.

Sıklıkla bu tür bir durum, pürinleri ya guanin ya da adenin içerir.

Bu bazlar, eğer, pürin halkasının 9. pozisyonu ile deoksiribozun 1' C'nunu bağlayan glikozidik bağ kırılırsa kaybolurlar.

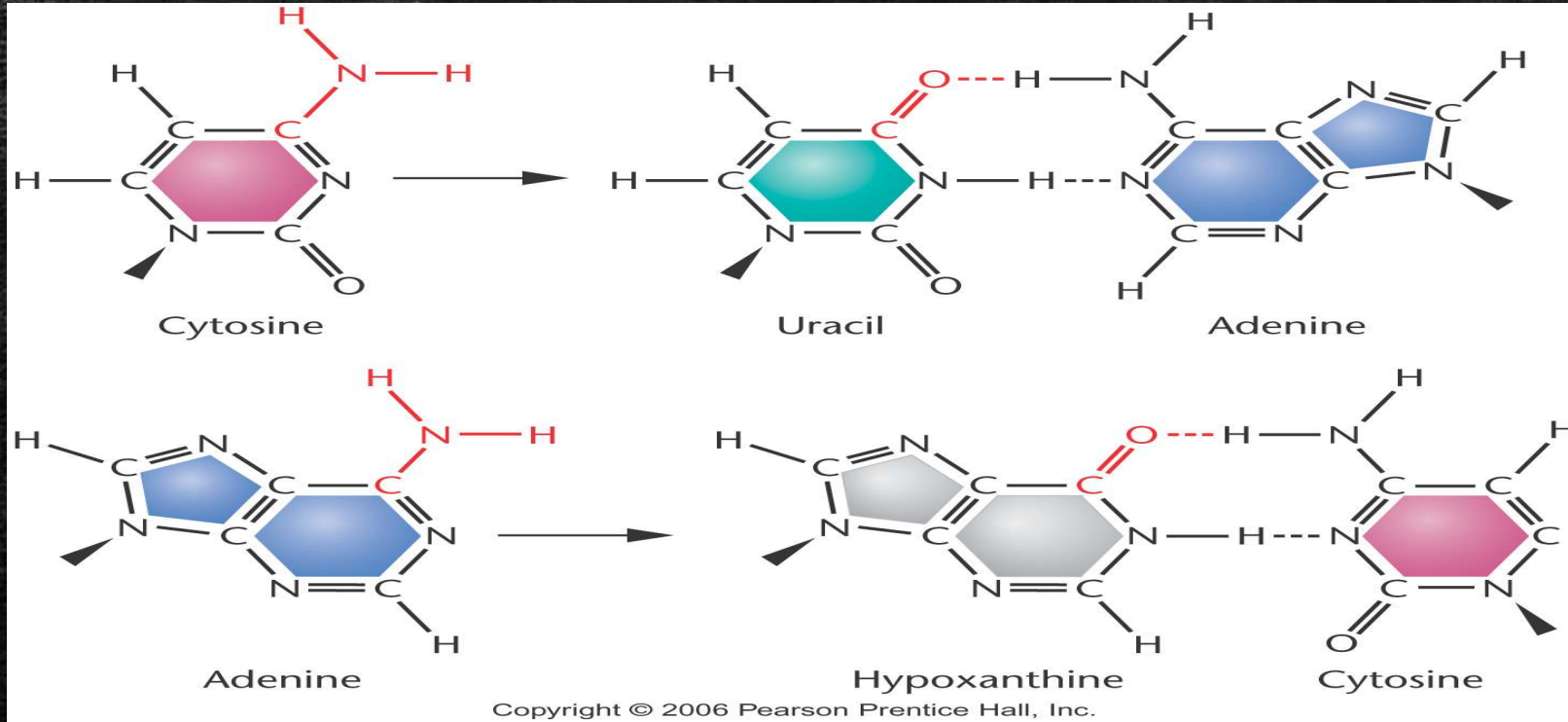
Bu durum, DNA'nın bir zincirinde bir **apürinik (AP)** bölge oluşumuna yol açar.

Genetikçiler, kültürdeki memeli hücrelerinin DNA'sında, günlük olarak bu tür spontan lezyonlardan binlercesinin oluştuğunu tahmin etmektedirler.

Eğer AP bölgesi onarılmazsa, DNA replikasyonu esnasında o pozisyonda kalıp rolü oynayacak hiçbir baz bulunmayacaktır.

Sonuç olarak, DNA polimeraz bu bölgede bir nükleotidi rastgele yerleştirebilir.

Deaminasyon sırasında, adenin ve sitozindeki bir amino grubu keto grubuna dönüşmektedir.



Bu iki olayda, sitozin urasile ve adenin hipoksantine dönüştürülür.

Bu değişikliklerin en önemli etkisi replikasyon sırasında her iki molekülün baz eşleşme özelliklerinin değişmesidir.

Örneğin, C normalde G ile eşleşir.

A ile eşleşen U'e dönüştükten sonra, orijinal $G \equiv C$ çifti $A = U$ çiftine ve daha sonra, bir replikasyon döngüsünden sonra bir $A = T$ çiftine dönüşür.

Adenin deamine edildiğinde, oluşan hipoksantin normalde sitozinle eşleştiğinden, orijinal bir $A = T$ çifti bir $G \equiv C$ çiftine dönüşür.

Deaminasyon, spontan olarak ya da nitroz asit (HNO_2) gibi kimyasal mutajenlerle karşılaşma sonucu oluşabilir.

Oksidatif Hasar

DNA, normal hücresel fonksiyonlarının yan ürünlerince de hasar görebilir.

Bu yan ürünler içinde normal oksijenli solunum sırasında oluşan reaktif oksijen türleri bulunur.

Örneğin, hücresel metabolizma sırasında süperoksitler ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikalleri ($\cdot OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşurlar ve DNA'nın bütünlüğü için sürekli tehdittirler.

Trasnspozonlar

Yer değiştirebilen genetik elementler hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda spontan mutasyon ajanlarıdır.

Uyarılmış Mutasyonlar Radyasyon Kimyasalların Neden Olduğu DNA Hasarlarından Oluşur

Dünya'daki tüm hücreler, DNA'da hasar yapma ve mutasyona neden olma potansiyeline sahip ajanlar (**mutajenler**) bolluğu ile karşı karşıyadır.

Mantar toksinleri, kozmik ışınlar ve UV gibi bu ajanların bazıları çevremizin doğal bileşenleridir.

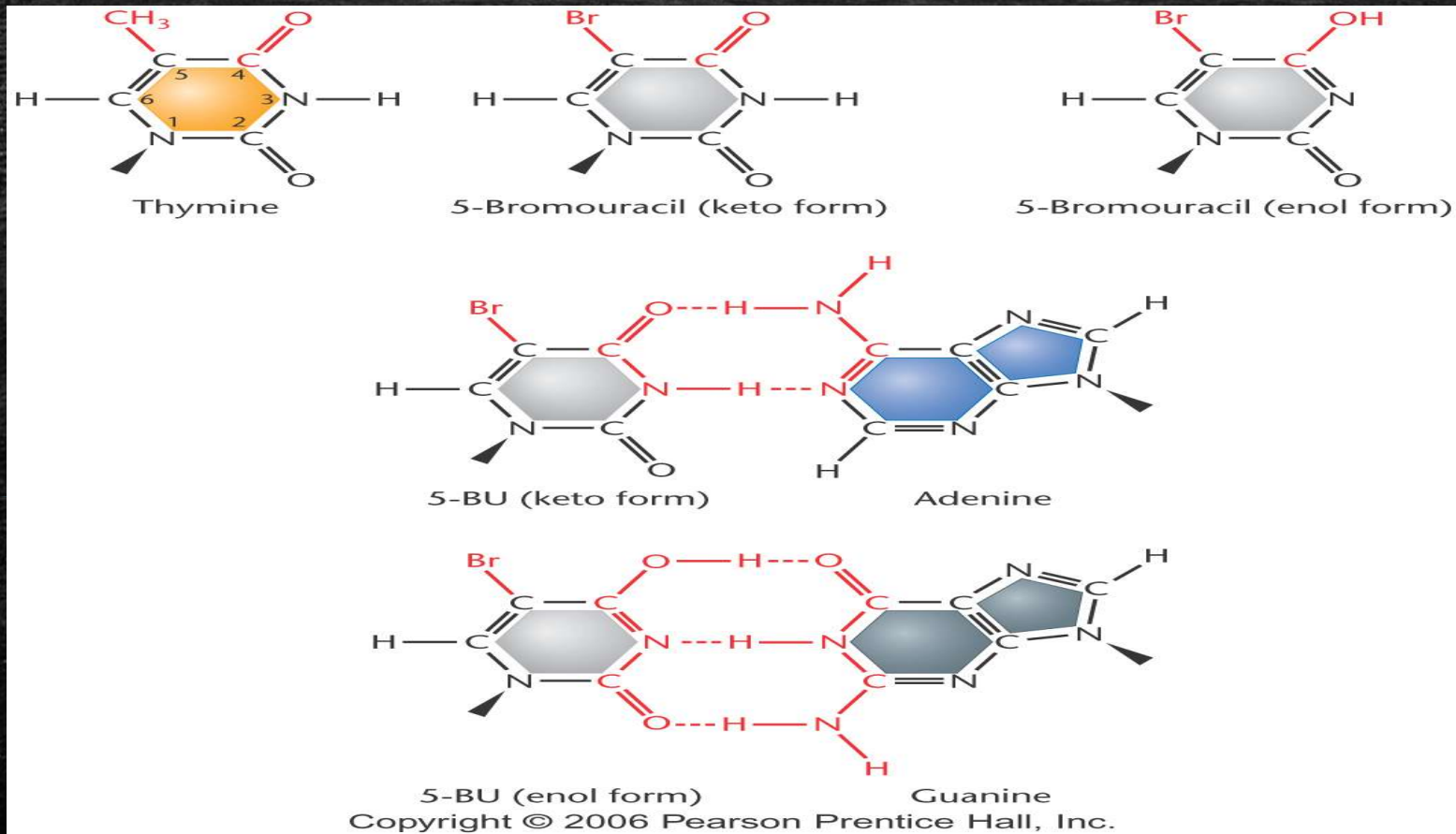
Bazı endüstriyel kirleticiler, tıbbi X ışınları ve sigara dumanındaki kimyasalların da dahil olduğu diğerleri, doğal olmayan ya da modern dünyamıza insan tarafından yapılan katkılar olarak değerlendirilebilir.

Baz Analogları

Bu mutajenik kimyasallar nükleik asit biyosentezi sırasında, pürin ve pirimidinlerin yerine geçebilirler.

Örneğin, urasil'in bir türevi olan **5-bromourasil (5-UB)**, timin analogu olarak davranır ve pirimidin halkasının 5 numaralı pozisyonunda halojenlenir.

Eğer, 5-BU, deoksiriboza kimyasal olarak bağlanırsa, nukleozid analogu **bromodeoksiuridin (BrdU)** oluşur.

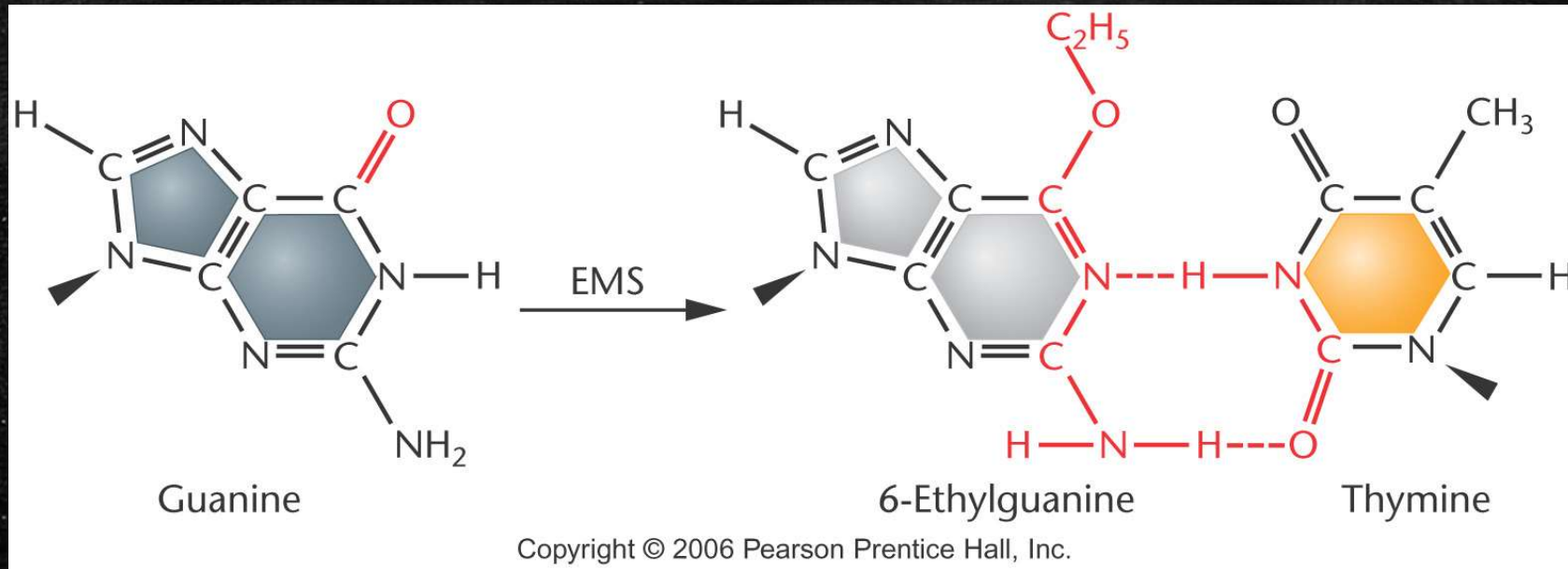


Alkilleyici Ajanlar

1. Dünya Savaşı'nda keşfedilen kükürt içeren hardal gazları, kimyasal savaş araştırmalarında tanımlanan ilk kimyasal gruplardan bazılarıydı.

Hardal gazları alkilleyici ajanlardır; nükleotidlerdeki amino veya keto gruplarına CH_3 veya CH_3CH_2 gibi bir alkil grubu eklerler.

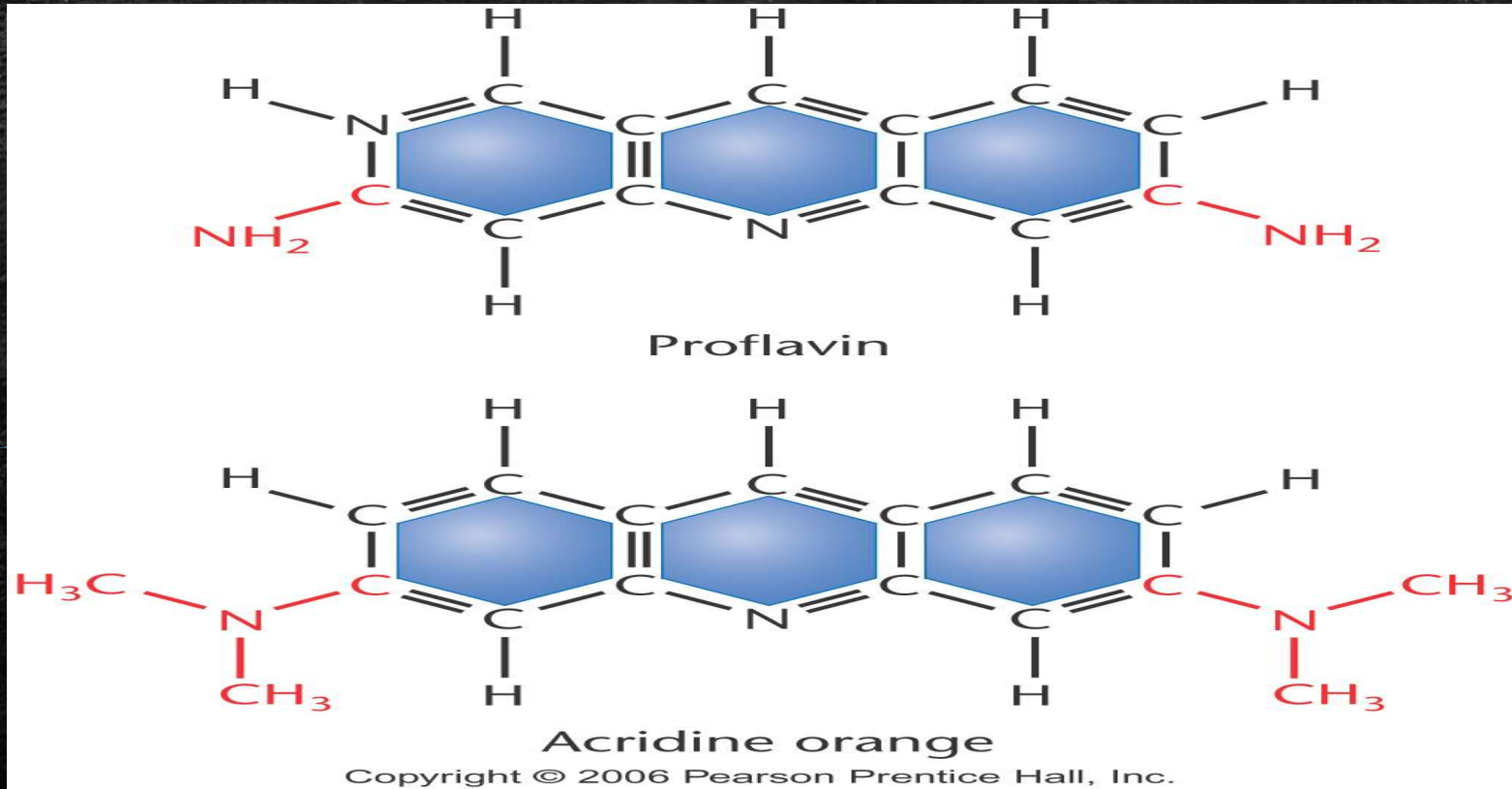
Örneğin, etilmetan sulfonat (EMS), guaninin 6 numaralı ve timinin 4 numaralı pozisyonundaki keto gruplarını alkilerler



Akridin Boyaları ve Çerçeve Kayması Mutasyonları

Akridin boyaları adını alan kimyasal mutajenler çerçeve kayması mutasyonlarına neden olurlar.

En çok çalışılmış akridin mutajeni olan **profilavin** ve **akridin sarısı** (oranj)'dır.

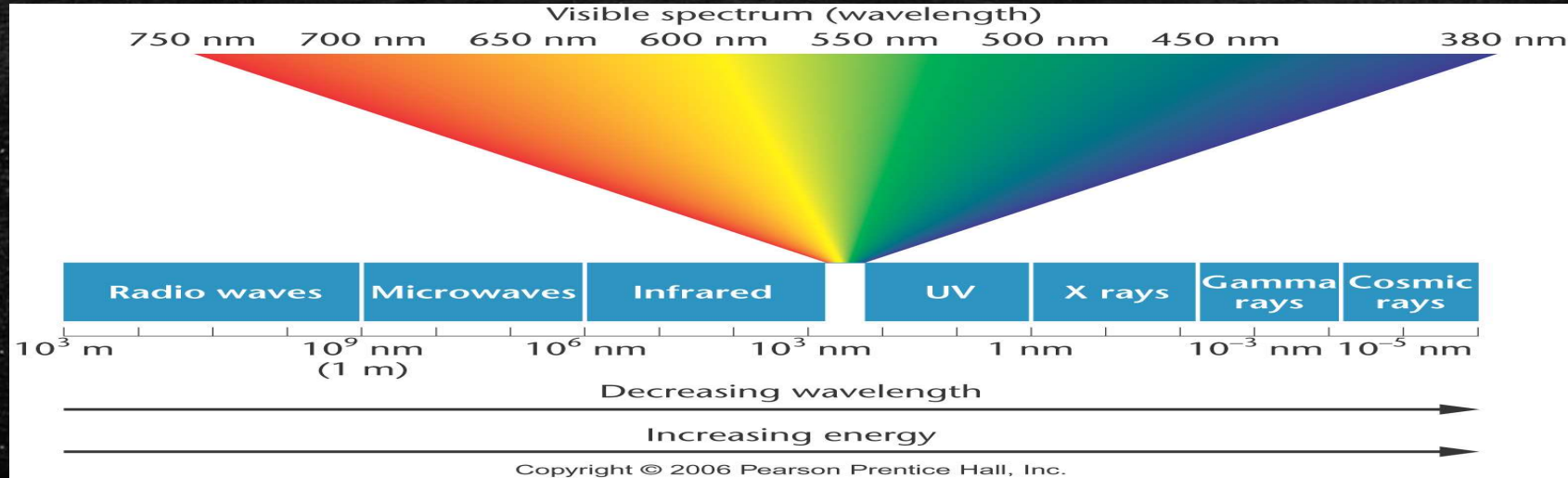


Yaklaşık olarak bir azotlu baz çifti boyutlarında olan akridin boyaları, bütün DNA'nın pürin ve pirimidinleri arasına sıkışarak girer veya «interkale» (intercalate) yaparlar.

Interkalasyon, DNA sarmalında genişlemeler oluşturarak delesyon ve eklemelere neden olur ve çerçeve kayması mutasyonları meydana gelir.

UV Işınları ve Timin Dimerleri

Dünya'daki tüm enerji, çeşitli dalga boylarında bir seri elektromanyetik bileşenlerden oluşur.



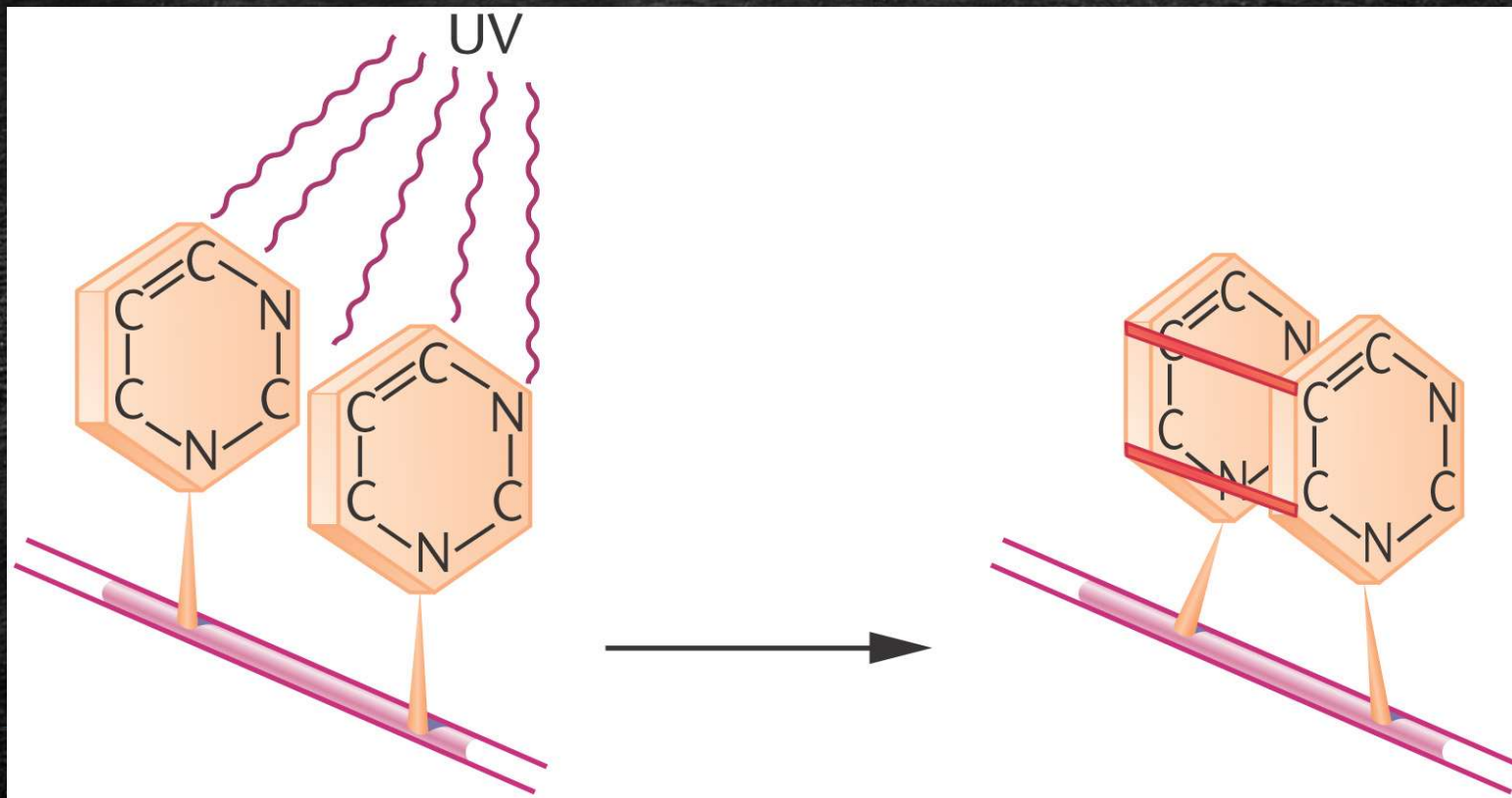
Elektromanyetik spektrum olarak tanımlanan, çeşitli bileşenlerle ilişkili olan enerji; dalga boyu ile ters ilişkili olarak değişkenlik gösterir.

Görünen ışığı da içeren ve ondan daha uzun dalga boyu olan her şey organik moleküllerin çoğu ile etkileştiğinde iyi huyludur (benign).

Buna karşın, daha kısa dalgaboylu olan her şey, daha fazla enerji taşıdığından, canlı dokuları da içine alacak şekilde organik moleküller üzerinde bozucu bir etkiye sahiptir.

1934'de *Drosophila* yumurtaları ile yapılan çalışmaların bir sonucu olarak, UV radyasyonunun mutajenik olduğu keşfedilmiştir.

UV radyasyonunun esas etkisi özellikle 2 timin bazını ilgilendiren pirimidin dimerleridir.



Dimer formed between adjacent thymidine residues along a DNA strand

Copyright © 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.