

## MUTASYONLAR VE TAMİR MEKANİZMALARI

**Mutasyon:** Genomik yapıda meydana gelen değişikliklerin tümüne denir ve farklı yollarla oluşurlar

### 1. Baz değişimleri (nokta mutasyonları)

Transisyon: pirimidin→pirimidin yada pürin→pürin yer değişikliğidir.

Transversiyon: pürin↔pirimidin yer değişikliğidir.

**a) Silent (Sessiz) mutasyon:** DNA üçlü (triplet) kodonunda bir nokta mutasyona rağmen kodondan sentezlenen amino asit değişmez.

Ör: TTA → TTG (Transisyonel silent mutasyon)  
lösün lösün

**b) Missense (Kayıp) Mutasyon:** DNA üçlü (triplet) kodonunda bir nokta mutasyon sonrasında kodondan sentezlenen aminoasit değişir.

Ör: GCA → GAA (Transversiyonel missens mutasyon)  
alanin glutamik asit

1 4 7 10 13 16 19  
ATG GGA GCT CTA TTA ACC TAA  
met gly ala leu leu thr stop

ATG GGA GCT CTA TTT ACC TAA  
met gly ala leu phe thr stop

**c) Nonsense Mutasyon:** Üçlü (triplet) kodonda meydana gelen bir nokta mutasyon sonrasında kodon STOP kodon oluşturur.

Ör: TTA → TGA (Transversiyonel nonsense mutasyon)  
alanin STOP

ATG GGA GCT CTA TTA ACC TAA  
met gly ala leu leu thr stop

▼ Non-sens

ATG GGA GCT CTA TGA ACC TAA  
met gly ala leu Stop

▼ tRNA supressör

ATG GGA GCT CTA TGA ACC TAA  
met gly ala leu trp thr stop

### 2. İnsersiyon

### 3. Delesyon

Frame -Shift (çerçeve kayması)

1 4 7 10 13 16 19  
ATG GG↓A GCT CTA TTA ACC TAA  
met gly ala leu leu thr stop

ATG GGG AGC TCT ATT AAC CTA ATT TGA  
met gly ser ser ile asn leu ile stop

**Mutasyonların ortaya çıktıkları DNA bölgelerine göre; ETKİLERİ FARKLI OLUR!!!**

- 1-Regülatör mutasyonları
- 2- Promotor mutasyonları
- 3- Yapısal gen mutasyonları
- 4- Operatör mutasyonları
- 6- Enhancer bölge mutasyonları
- 7- Silencer bölge mutasyonları olarak ayrılabilir.

### **GEN DÜZEYİNDE GÖRÜLEN MUTASYONLARIN PROTEİN ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ**

<u>Mutasyonun gendeki yerleşimi</u>	<u>Gen fonksiyonu üzerindeki etkisi</u>
Çok geni kapsayan delesyon	Bileşik ve kompleks gen sendromları
Toplam gen delesyonu	İşlevsiz gen, protein sentezi olmaz
Toplam ekson kaybı	Unstabil ve işlevsiz protein sentezi
Ekson içi delesyonu	Polipeptid zincirinde çerçeve kayması yada a.a kaybı
intron mutasyonları	Genellikle polimorfik özellik taşır
Splice bölge mutasyonu	Splicing mekanizmasını etkiler, translasyon olmaz
Promotor bölge mutasyonu	Gen ifade düzeyini değiştirir yada engeller
Stop kodon mutasyonu	Kısa ve işlevsiz protein sentezi
PoliA sinyal bölge mutasyonu	Olgunlaşmamış mRNA nedeniyle protein sentezi olmaz yada kısa ömürlü olgun mRNA nedeniyle protein seviyesinde azalma

### **ORGANİZMA DÜZEYİNDE ETKİLİ MUTASYONLAR**

Organizmada meydana gelebilecek herhangi bir mutasyon, fonksiyonel bir proteinin sentezini ilgilendiriyor ve organizma söz konusu mutant proteinin farklı sentezlenmesi yada sentezlenmemesini tolere edemiyor ve bu durum organizmanın ölümü ile sonuçlanıyorsa bu mutasyonlara "LETAL" mutasyonlar adı verilir.

#### **Letal Mutasyonlar:**

##### **1- Oksotrofik (Auxotrophic) Mutasyonlar:**

Mutasyon, temel bir aa gibi esansiyel bir metabolitin biyosentezini ilgilendiriyor ve bu metabolitin yokluğunda hücre yaşamını sürdürüremiyorsa **Oksotrofik (Auxotrophic) Mutasyonlar** denir. Bu mutasyonlarda, ilgili metabolit dışarıdan verilirse mutasyon etkisi ortadan kaldırılır ve organizma yaşamına devam eder.

##### **2- Protrofik Mutasyonlar:**

Dışarıdan ilgili metabolit temin edilse dahi mutajenik etkisi ortadan kaldırılamayan letal mutasyonlara denir.

##### **3- Regülatör (düzenleyici) Mutasyonlar**

##### **4- Revers (ters) Mutasyonlar**

- 4.1- Geri
- 4.2- İkinci revers
- 4.3- Amber (Supressör tRNA)

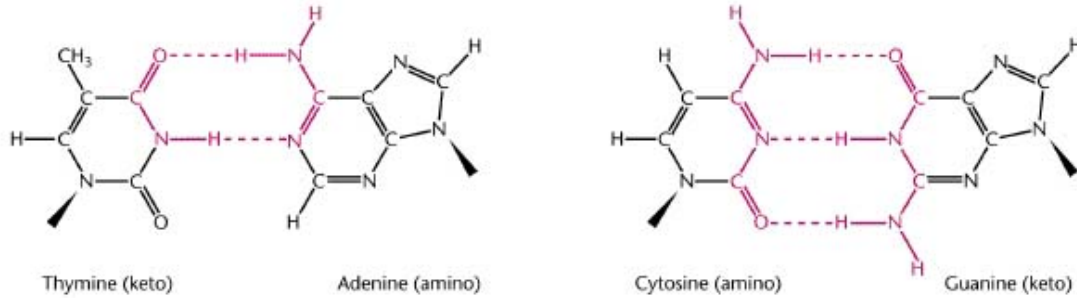
## Mutasyon oluşum mekanizmaları

- \* Tautomerik Değişimler
- \* Baz analogları
- \* Alkilleyici ajanlar
- \* Apürinik bölgeler ve diğer lezyonlar
- \* Ultraviyole radyasyonu ve Timin dimerleri
- \*Yüksek enerjili radyasyon hücrelere girer ve mutasyon oluşumunu uyarır

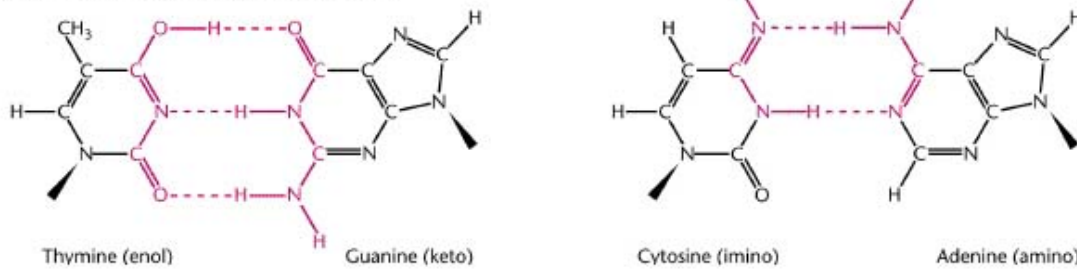
### 1. Tautomerik Değişimler

- DNA'daki bazlar, atom pozisyonları ve atomlar arası bağlardaki değişiklikleri nedeniyle farklı izomerlerden biri olarak ortaya çıkabilir (**tautomer**). DNA'daki pürin ve pirimidinler tautomerik formlarda, yani azotlu bir bazın her birinin, molekülde sadece tek bir protonun kayması ile farklılık gösteren, yapısal izomerler olarak adlandırılan alternatif kimyasal formları halinde bulunabilirler.
- Bu tür bir kayma molekülün bağ özelliğinin değiştireceğinden, tautomerik kaymalar baz çifti değişimlerine veya mutasyonlara yol açar.
- Bazlar normalde amino ve keto formları arasındaki hidrojen bağlanmalarla eşleşirler. Ancak ender olarak protonların kayması ya da iyonizasyonlar nedeniyle (tautomerik kayma) imino ve enol formları da oluşabilir.
- Hatalı eşleşmeler, bir sonraki sentezde her bir baz diğeriyle normal eşleşme yaptığında DNA'da kalıcı bir değişiklik (transisyon ya da transversiyon mutasyonu) oluşmaktadır.
- Sentez sırasında DNA'daki ilmik oluşumlarının düzeltilmemesi eksilme, artma (dublikasyon) ve çerçeve kaymalarıyla sonuçlanabilir.
- Eksilme ve artmalar çoğunlukla kısa tekrarlanmış dizilerin bulunduğu bölgelerde gerçekleşmekte, ayrıca rekombinasyon mekanizmalarıyla da oluşabilmektedir.

(a) Standard base-pairing arrangements

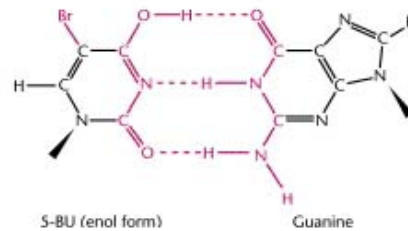
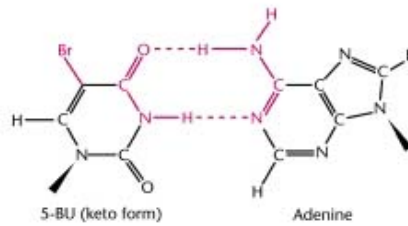


(b) Anomalous base-pairing arrangements



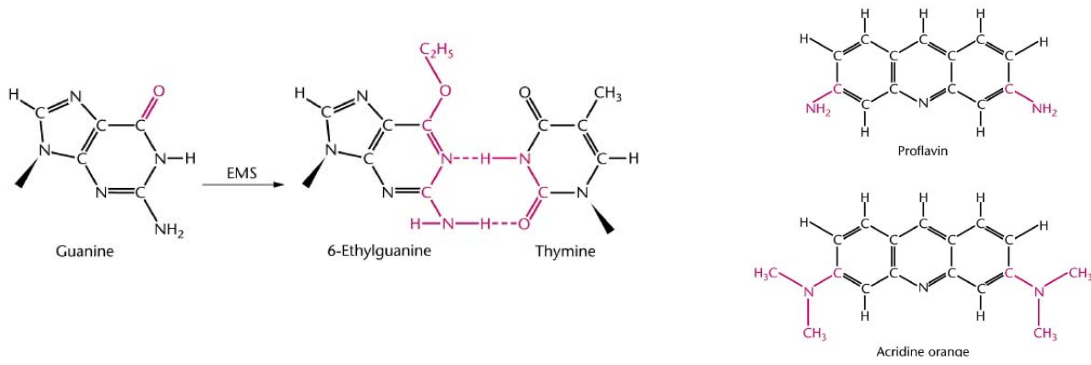
## 2. Baz analogları

- Nükleik asit biyosentezi sırasında, pürin ve pirimidinler yerine geçebilen **moleküllere baz analogları** denir ve bunlar genellikle mutajenik kimyasallardır.
- Örn. Urasilin bir türevidir olan 5-bromourasil (5-BU), timin analogu olarak davranır ve pirimidin halkasının 5 numaralı pozisyonunda halojenlenir.
- Metil grubu yerine Br atomunun bulunması, tautomerik bir kaymanın gerçekleşme olasılığını artırır. Eğer 5-BU timin yerine DNA'ya girerse ve enol formuna formuna neden olursa bir tautomerik kayma olursa, 5-BU ile eşleşir. Bir replikasyon döngüsünden sonra,  $A=T \rightarrow G \equiv C$  şeklinde bir transisyon oluşur.
- **5-BU'nun** DNA'da bulunması, molekülün mutajenik olan UV ışığının karşı duyarlılığını da artırır.
- Diğer mutajenik baz analogu 2-amino pürin (2-AP), adenin analogu, T ile eşleşmeye yatkınlığına ek olarak **A=T'den G≡C'ye transisyonlara** yol açar.
- 2-AP gibi transisyon mutasyonlarını uyardaki özgüllük nedeniyle baz analogları, yabancı nükleotid dizilerine geri dönüşümü (reversiyon) uyarda da kullanılabilirler. Bu değişiklik tersinir (reverse) mutasyon olarak adlandırılır. Bu süreç, çok düşük sıklıkla olmakla beraber spontan olarak da oluşabilir.



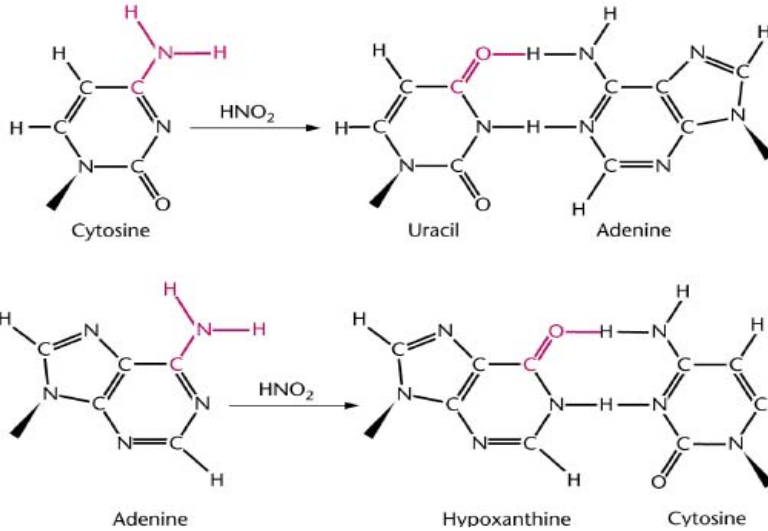
## 3. Alkilleiyici ajanlar

- Nükleotitlerdeki amino ve keto gruplarına  $CH_3-$  veya  $CH_3-CH_2-$  gibi bir alkil grubu eklerler.
- **Etilmetan sülfonat (EMS)**, G'de 6 nolu T'de ise 4 nolu pozisyonundaki keto gruplarını alkiler.
- **Akridin boyaları** adını alan kimyasal mutajenler de çerçeve kayması mutasyonlarına neden olur. Proflavin ve akridin sarısı gibi akridin boyaları, yaklaşık bir azotlu baz çifti boyutlarındadır ve normal DNA'nın pürin ve pirimidinleri arasına sıkışarak girme veya interkalasyon yapımlarıyla bilinirler. DNA sarmalında genişlemeler oluşturarak delesyon ve insersiyonlara neden olurlar.



#### 4. Apürinik bölgeler ve diğer lezyonlar

- Bu tip mutasyonlar sağlıklı çift-sarmal DNA molekülündeki azotlu bazlardan birinin spontan olarak kaybedilmesiyle ilgilidir.
- Pürin halkasının 9-N'unu d-riboz 1'-C'una bağlayan glikozidik bağın kırılmasıyla oluşan bu bölgelere apürinik bölgeler (AP bölgeler) denir. AP bölgede bir azotlu bazın yokluğu transkripsiyon ve translasyonda genetik kodu değiştirir.
- Deaminasyonda ise A ve C'deki bir amino grubu keto grubuna dönüştürülmektedir. HNO<sub>2</sub> (nitroz asit) deaminasyon yoluyla C→U ve A→hipoksantine dönüşüne neden olur.



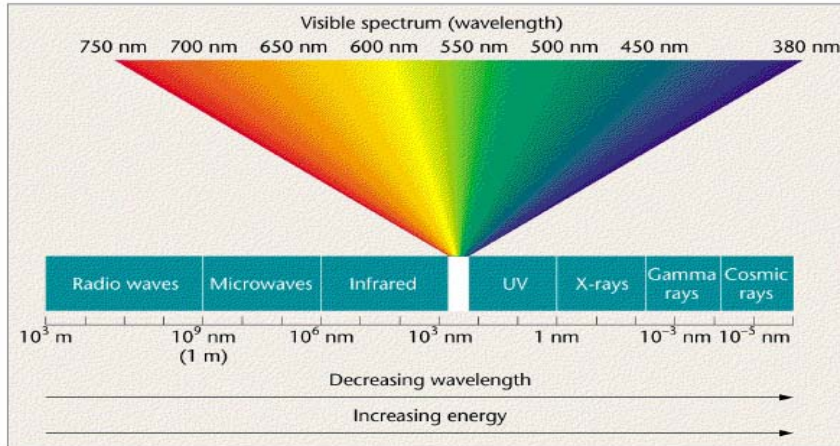
#### 5. Ultraviyole radyasyonu ve Timin dimerleri

- Pürin ve pirimidinler U.V radyasyonunu yaklaşık 260 nm dalga boyunda max olarak absorbe ederler.
- UV etkisi özellikle iki timin bazı arasında olduğu pirimidinler üzerinedir. Dimerler DNA konformasyonunu bozar ve normal replikasyonu durdurur

#### 6. Yüksek enerjili radyasyon hücrelere girer ve mutasyon oluşumunu uyarır

- Elektromanyetik spektrum içinde enerji, dalga boyuyla ters orantılı olarak değişir.
- X ışınları, gama ışınları ve kozmik ışınlar UV ışınlarından daha kısa dalga boylarına sahiptirler ve bu nedenle enerjileri daha yüksektir.

- Bu ışınlar dokuların derinliklerine kadar girebilirler ve karşılaştıkları moleküllerin iyonizasyonuna neden olurlar.



- Özellikle X ışınlarının mutajenik olduğu 1920'lerden beri bilinmektedir.
- X-ışınları hücreye girdikçe radyasyonun karşılaştığı moleküllerin atomlarından elektronlar atılır. Böylece, kararlı (stabil) moleküller ve atomlar serbest radikallere, reaktif iyonlara dönüştürülür. Bu iyonlar çeşitli kimyasal reaksiyonları başlatabilir. Bu reaksiyonlar ise doğrudan yada dolaylı olarak genetik materyali etkiler ve pürin ve pirimidinleri değiştirerek nokta mutasyonları oluşturur.
- İyonize radyasyon fosfodiester bağlarını da kırarak kromozomların bütünlüğünü bozar ve çeşitli bozukluklar oluşturur.

### MUTASYONA KARŞI GELİŞTİRİLEN MEKANİZMALAR

Ökaryotik hücreler kendileri için zararlı, "LETAL" etki-etkilere sahip mutasyonlara mutajenlere iki mekanizmayla yanıt verirler.

#### I-Mutasyon önleyici mekanizmalar

- a- Genomda Junk DNA'nın tutulumu (%98)
- b- Mutajenlere karşı detoksifikasyon mekanizması
- c- Büyük intron yapılarını içeren split gen yapısı geliştirilmesi

#### II-Mutasyon giderici mekanizmalar

- a-Revers mutasyonlar
- b-Supressör tRNA mutasyonu
- c-DNA Repair (DNA tamiri)
- d- Silent mutasyon mekanizması
- e- Resessif allel sistemi