

## 8 KROMOZOM MUTASYONLARI, KROMOZOM SAYISI VE DÜZENLENMESİNDEKİ VARYASYONLAR

---

Kromozom prokaryotlarda genomu taşıyan çıplak ve genellikle halkasal bir moleküldür. Ökaryotlarda ise proteinlerle kompleks oluşturmuş genetik bilgiyi içeren doğrusal DNA molekülleridir. Yabani tip bir gende meydana gelen mutasyon/mutasyonlar sonucu aynı genin farklı allelleri meydana gelir ve bu alleller fenotipi etkiler. Bu allellerin yeni nesillere geçişi Mendel prensipleriyle ve diğer prensiplerle gerçekleşir. Kromozom seviyesindeki değişiklikler ise çok daha önemli sonuçlara neden olur.

Diploit türlerin bireyleri normalde iki haploit kromozom takımına sahiptir. Bu standart durumdan sapmalar da vardır. Bireysel olarak kromozom sayısındaki varyasyonlar ve kromozom içi veya kromozomlar arasındaki genetik materyalin yeniden düzenlenmesinden kaynaklanan modifikasyonlar bu sapmalara ilave edilebilir. Bu tür genetik değişimleri gen mutasyonlarından ayırmak için **kromozom mutasyonları** veya **kromozom kusurları** terimi kullanılır. Genler gibi Mendel kurallarına göre kalıtılmasa da, kromozom kusurları, tahmin edilebilir mekanizmalarla yavrulara geçer ve çok sayıda ilginç kalıtım ve fenotip örnekleri oluşturur.

Diploit organizmaların genetik varlığı, içerik ve genomdaki konum olarak ince bir şekilde ayarlanmıştır. İçerik veya lokasyondaki küçük değişiklikler bile bazı fenotipik varyasyonlara neden olabilir, daha büyük değişiklikler özellikle hayvan türlerinde (insan dahil) ölümcül sonuçlar oluşturabilir.

### 8.1 Kromozom Sayısındaki Varyasyonlar

---

Kromozom sayısındaki varyasyon bir veya daha fazla kromozomun eklenmesi veya kaybı ile bir veya daha fazla ilave haploit kromozom takımının kazanılması veya kaybedilmesiyle oluşur. Bir organizmanın bir veya daha fazla kromozom (kromozom takımı değil!) kazanması veya kaybetmesiyle **anöploidi** oluşur. **Öploidi** durumunda ise bir organizmada üç veya daha fazla haploit kromozom takımı mevcuttur. İki'den fazla kromozom takımına sahip organizmalar poliploit olarak adlandırılır. Tablo 8.1'de kromozom ve kromozom takımı varyasyonlarında kullanılan terminoloji özetlenmiştir.

#### 8.1.1 Anöploidi

---

Diploit bir organizmanın kromozom kazanması veya kaybetmesi durumudur.  $2n-1$  (monosomi) durumu bir kromozom eksikliğini ifade eder  $2n+1$  durumu trisomi (bir kromozom eklenmesi),  $2n+2$  durumu tetrosomi ve  $2n+3$  durumu pentasomi olarak adlandırılır

Tablo 8.1: Kromozom sayısındaki varyasyonları ifade etmek üzere kullanılan terminoloji

Anöploidi	$2n+$ veya $2n$ kromozom
Monosomi	$2n-1$
Nullisomi	$2n-2^*$
Trisomi	$2n+1$
Tetrasomi, Pentasomi...	$2n+2, 2n+3...$
Öploidi (Euploidi)	$n$ 'in katları
Monoploidi	$n^{**}$
Diploidi	$2n$
Poliploidi	$3n, 4n, 5n...$
Triploidi	$3n$
Tetraploidi, Pentaploidi...	$4n, 5n...$
Otopoliploidi	Aynı genomun katları
Allopoliploidi	Farklı genomun katları

\*Nullisomi durumunda kaybedilen kromozomlardan her ikisi de aynı homolog çiftinin üyeleridir. Yani organizma bir homolog kromozom çiftini kaybetmiştir.

\*\*Monoplidide türün normal bireyleri diploit iken bazı bireyler tek kromozom takımına sahiptirler. Genelde yaygın olmayan bu durum özellikle yaban arıları ve bal arılarının erkeklerinde görülür. Bu bireyler döllenmemiş yumurtadan geliştiklerinden tek bir haploit kromozom takımına sahiptirler.

### 8.1.1.1 Monosomi

Eşey kromozomları monosomileri otozomal monosomilere göre oldukça yaygındır. *Drosophila*'da X0 durumu normal görünüşe sahip ancak steril erkeklerin oluşmasına neden olur. İnsanlarda ise X0 durumu kadınlarda görülür ve Turner sendromunu oluşturur.

Otozomlarda meydana gelecek monosomi özellikle hayvanlarda kolaylıkla tolere edilebilir değildir. *Drosophila*'da "kromozom 4 -" monosomik bireyler nadir de olsa yaşayabilmekte ancak 2.ve 3. kromozomların monosomi durumu öldürücüdür.

Otozomal monosominin öldürücülüğünün nedeni konusunda değişik spekülasyonlar vardır: Bu spekülasyonlardan birine göre, bir kromozomun eksik olduğu durumda diğer kromozom üzerinde tek kopya gen mevcuttur. Eğer bu gen resesif öldürücü ise bu durumda organizma ölecektir. Diğer açıklamaya göre ise erken gelişme evrelerinde genetik bilginin ekspresyonu çok hassas bir şekilde düzenlenir, bu hassasiyetin sağlanabilmesi için duyarlı bir gen ürünü dengesine ihtiyaç vardır. Monosomi de bu duyarlı gen ürünü dengesi sağlanamadığından ölüm gerçekleşir. Böyle sıkı bir dengeye bitkiler aleminde ihtiyaç duyulmadığı anlaşılmaktadır. Çünkü bitkiler arasında monosomik bireyler hayvanlara göre çok daha fazladır.

İnsanlarda doğum sonrası otozomal monosomi bilinmemektedir. Fakat kromozomun bir kısmının kaybedilmesiyle oluşan kısmi monosomi durumu vardır. Bir kromozomun bir parçasının kaybedilmesiyle oluşan bu durum segmental silinme olarak adlandırılır ve insanda cri-du-chat sendromu bu duruma tipik bir örnektir. 46,5p- olarak ifade edilir. Burada 5. kromozomlardan birinin kısa kolu kaybedilmiştir. İlgili bireyde

anatomik bozukluklar, mental gerilik görülür. Anormal glotis ve larinks gelişimi ve kedi miyavlamasına benzer şekilde ağlama tipik belirtilerdir.

### 8.1.1.2 Trisomi

$2n+1$  durumu (trisomi)  $2n-1$  durumundan (monosomi) bir şekilde daha az zararlı etki eder. Birçok trisomik hayvan ve bitki türü yaşayabilmelidir. Eşey kromozomlarındaki trisomi otozomlardakine göre daha yaygındır. *Drosophila*'da 3X:2A oranına sahip dişiler 2X:2A oranına sahip dişilerden daha az yaşama şansına sahiptir. İnsanlarda da fazladan X veya Y kromozomuna sahip bireyler (47, XXY; 47, XYY ve 47, XXX) yaşayabilmelidir. Ancak her iki organizmada da diploit kromozomlara bir otozomun eklenmesi çok ağır etkilere neden olmakta ve genellikle gelişme sırasında ölüme neden olmaktadır.

**Down sendromu (Trisomi 21):** Trisomi 21 (47, 21+) şeklinde tanımlanır ve 21. kromozomun trisomik durumunu ifade eder ve 3/2000 oranında canlı doğumda görülür. Dış fiziksel yapı ve organların gelişmesi bakımından ve mental olarak geridirler. Çoğu doğum sonrası ilk yıl içinde ölürlere, elli yaşlarını çoğunlukla geçemezler. Down sendromu, gametler oluşurken 21. kromozomun ayrılmamasından (nondisjunction) kaynaklanır. Kesin bir sonuç olmamakla birlikte genellikle bu ayrılmamanın yumurta oluşumu sırasında (mayoz-anne) olduğu kabul edilir. Sperm oluşumu sırasında da trisomi 21 oluşma olasılığı mevcuttur. Anne hamilelik yaşıyla Down sendromu oranı arasında bir ilişki vardır.

Anne yaşı	Down sendromu oranı
30	1/1000
40	1/100
45	1/50

Kesinleşmiş olmasa da kadınlarda 35-40 yaş arasındaki artan oranda trisomi 21 oluşum nedeninin ovum yaşıyla ilgili olduğu tahmin edilmektedir. (30-40 yaş arasındaki bir kadında 10-20 yıl daha yaşlı ovumlar mayozu tamamlar!).

İstatistikler üreme yıllarının sonlarında hamile kalan kadınların önemli bir şekilde bu problemle karşılaşacaklarını göstermektedir. Hamileliğin başlarında iki amaç için genetik danışmanlık sağlanır. Birisi, ebeveynlerin çocuklarının Down sendromlu olabileceğini bilmelerini sağlamak ve onları buna hazırlamaktır. İkinci olarak da amniyosentez veya koryonik villus örnekleme gibi tanı yöntemleri tavsiye etmektir. Bu yöntemler uygulanarak sitogenetik analizlerle Down sendromu tanısı yapılır ve bir seçenek olarak kürtajın düşünülmesi önerilir.

Down sendromu kalıtsal değildir, ancak familial Down sendromu da denilen özel bir durumda trisomi 21, 21. kromozomda meydana gelen bir translokasyon ile ortaya çıkmakta ve ilgili ailelerde kalıtılmaktadır.

**Patau sendromu (Trisomi 13):** Trisomi 13 durumudur (47,13+). Bebeğe gelişme bozuklukları vardır. İlk beş ile altıncı haftadan sonra organ gelişme bozuklukları başlar. Ortalama bebeklik yaşları altı aydan azdır. Ebeveyn yaşı normal bebeklere sahip

ebeveylere yüksektir ancak Down sendromundaki kadar yüksek değildir. 32 ebeveyn yaşında Patau sendromu görülmüştür. Her iki ebeveynin etkisi eşittir.

**Edwards sendromu (Trisomi 18):** Trisomi 18 durumudur (47, 18+). Bu bireyler daha küçüktürler ve başları ön-arka yönünde uzamıştır. Diğer bazı anormallikler de mevcuttur. Trisomi 18 bir şekilde trisomi 13'den daha yaygındır ancak hayatta kalma süreleri benzerdir. Ölüm genellikle kalp hastalıkları ve zatiredendir. Ortalama ebeveyn yaşı 35 civarındadır. Sendromun en önemli özelliği %80 kız bebeklerde görülmesidir, görülme sıklığı 1/8000 canlı doğumdur.

### İnsan Anöploidilerinde Hayatta Kalma

Monosomik ve trisomik bireylerin hayatta kalırlılığının sınırlı olması, belirlenenden daha fazla anopoidi şartlarının oluştuğunu gösterir. İstatistik analizler bütün hamileliklerin %15 ila %20'sinin (bazılarına göre daha çoğunun) kendiliğinden düşüklerle sonlandığını göstermektedir. Kendiliğinden düşüklerin %30'unun belli bir tip kromozomal anomali gösterdiği belirlenmiştir. Kromozomal anomalilerin %90'ı doğumdan önce, düşükle sonuçlanmaktadır.

Bu kromozom anomalisine bağlı kendiliğinden düşüklerin çoğu anöploidlerdir. Bunlar arasında en yaygını Turner sendromu denilen 45,X durumudur. İnsanda trisomik düşüklerin de yaygın olduğu bildirilmiştir.  $2n+1$  trisomik durumunun görülmesi aynı zamanda  $2n-1$  monosomisinin de mevcut olduğunu gösterir ancak bu durum trisomi kadar gözlenemez. Bunun nedeninin monosominin daha ağır bir vaka olduğu, monosomik spermilerin döllenmeye katılamadığı veya çok erken evrede embriyonun öldüğü şeklinde açıklanır. Çok sayıda poliploidi ve diğer kromozomal anomaliler de görülmektedir.

Bu gözlemler embriyonik gelişme sırasında genetik bilginin çok hassas bir denge içinde ekspresyonunun gerçekleşebilmesi için tam bir diploit kromozom takımının bulunması gerektiğini göstermektedir. Anöploidlerin çoğunun doğum öncesi ölümü genetik anomalilerin insan popülasyonunda yaygınlaşmasına karşı bir engel olarak iş görmektedir.

### 8.1.2 Poliploidi ve orijini

Poliploidi ikiden fazla haploid kromozom takımının bulunma durumunu ifade eder. Poliploidlerin isimlendirilmesi sahip oldukları kromozom takım sayısı ile ilgilidir. Triploit  $3n$ , tetraploit  $4n$ , pentaploit  $5n$  kromozoma sahiptir. Bu durum (poliploidi) hayvan türlerinde nispeten yaygın değildir, ancak kertenkele, kurbağa ve balıklarda yaygın olarak bilinmektedir. Poliploidi bitki türlerinde daha yaygındır. Karmaşık sayıda kromozom takımlarını nesiller boyunca takip etmek mümkün olabilmektedir. Bunun nedeni tek sayılı kromozom takımına sahip bireylerin genellikle genetik olarak dengeli gametler üretmemesidir. Bu nedenle triploit, pentaploit gibi tek sayılı kromozom takımları eşeyli üreyen türlerde genellikle görülmez.

Poliploidi iki şekilde ortaya çıkabilir:1) Aynı türün haploit kromozom takımının ilavesiyle oluşan poliploidi otopoliploidi olarak adlandırılır. 2) Hibridizasyon (melezleşme) sonucu farklı türlerin kromozom takımlarının bir araya gelmesiyle oluşan poliploidi allopoliploidi olarak adlandırılır.

### 8.1.2.1 Endopoliploidi

Belli bir diploit organizmanın bütün hücrelerinde değil de belli hücrelerinde poliploidi gözlenebilmektedir. Bu olaya **endopoliploidi** denir. Bu durumda replikasyon ve kromozom ayrılması olur ancak çekirdek bölünmez. Endopluidiye neden olan süreç **endomitoz** olarak bilinir.

Omurgalıların karaciğer hücre çekirdekleri (insaninkiler de dâhil)  $4n$ ,  $8n$  veya  $16n$  kromozom takımına sahiptir. Diğer organizmalarda da benzer durumlar vardır. Çiçekli bitkilerin apikal bölgelerinin gövde ve parankima hücreleri çoğu zaman endoploittir. Sivrisinek larvalarının sindirim yüzeyini kaplayan hücreleri  $16n$ 'dir. Su yürüyücüsü *Gerris*'de salgı bezi hücrelerinde her bir kromozomun 1024 ila 2048'e kadar çok sayıda kopyası vardır. Bu hayvanın 22 kromozomu olduğu düşünülürse bir hücre 40 000'in üzerinde kromozom taşımaktadır.

Endopoliploidinin rolü açık olmamakla beraber, gelişmenin belli bir evresinde veya belli organlarda belli gen ürünlerine duyulan ihtiyacın karşılanmasına yönelik olduğu tahmin edilmektedir. Esasında diploit organizmaların genomlarında bazı genler birden fazla kopya olarak bulunurlar. Yine bazı kromozomların belli bölgeleri belli gelişme evrelerinde çoğaltılmakta (DNA olarak) ve ilgili genlerin ürünlerinin arttırılması sağlanmaktadır. Endopluidi durumunda ise, muhtemelen bütün genlerin ürünlerine duyulan aşırı ihtiyaç karşılanmaktadır.

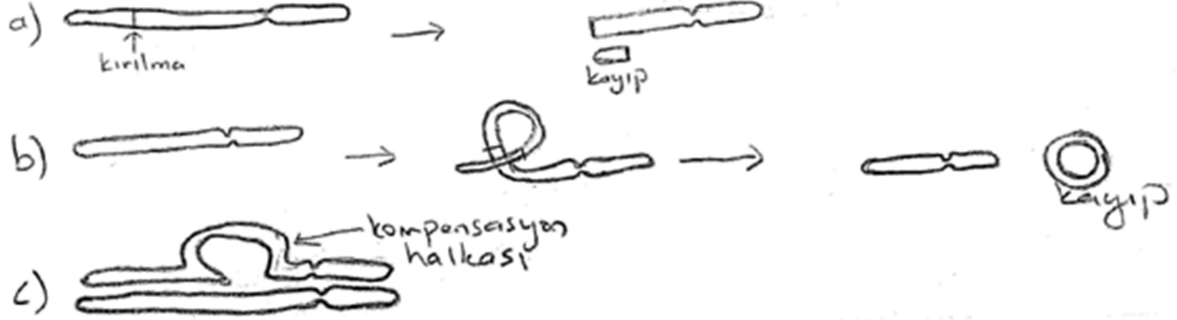
## 8.2 Kromozom Yapısı ve Düzenlenişindeki Varyasyonlar

İkinci tip kromozomal kusurlar bir veya daha fazla kromozomun önemli kısımlarının silinmesi, parça eklenmesi veya yeniden düzenlenmesiyle oluşan yapısal değişiklikleri kapsar. Bu katagoriye delesyonlar, duplikasyonlar ve yeniden düzenlenmeler dâhildir. Yeniden düzenlenmede bir kromozom parçası ya ters döner (inversiyon) ya aynı kromozom üzerinde yer değiştirir (translokasyon) ya da homolog olmayan kromozomlar arasında parça değişimi olur. Bu olaylar meydana gelirken kromozomlar boyunca rasgele kırılmalar olur, bu kırılma bölgeleri yapışkandır. Yapışkan bölgelerden parçalar birbirine bağlanır. Ancak bağlanma telomerlerden (kromozomların uç kısımları) gerçekleşmez. (Telomer bölgelerinin yapışkanlığı engellenmiştir). Bu yapışmalar orijinal bölgelerden olmazsa (parça orijinal yerine bağlanmadıysa) genetik düzenlenmede ve fenotip-te değişiklikler olacaktır. Bu olay eşey hücrelerinde meydana gelmişse nesiller boyu kalıtlanacaktır.

### 8.2.1 Delesyonlar (Silinmeler)

Bir kromozomdan bir parçanın kopup ayrılması delesyon olarak adlandırılır. Delesyon terminal veya interkalar (uçta veya iç kısımlarda) olabilir. İnterkalar bir delesyondan

sonra, mayoz sırasında ilgili iki kromozom eşleştğinde tam kromozomun eşleşemediği bölgede bir halka oluşur, bu halka kayıp halkası veya kompensasyon halkası olarak adlandırılır (Şekil 8.1'e bakınız). Eğer delesyon sonucu çok fazla bilgi kaybolduysa kusur öldürücü olur. Cri-du-chat sendromunda görüldüğü gibi kromozom 5'deki küçük bir kayıp bile büyük etkiye sahip olabilmektedir.

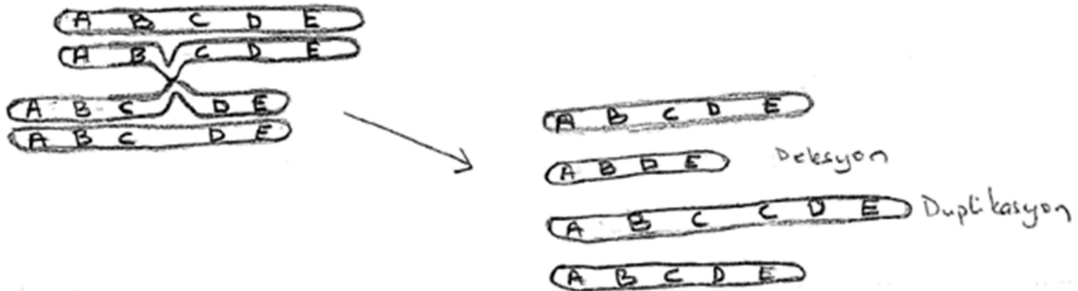


Şekil 8.1: Terminal ve interkalar delesyonlar, ve kompensasyon halkası oluşumu.

### 8.2.2 Duplikasyonlar

Genetik materyalin herhangi bir parçası, yani kromozomun tek bir lokusu veya daha büyük bir parçası genomda birden daha fazla defa temsil ediliyorsa bu olay duplikasyon olarak adlandırılır. Delesyonda olduğu gibi böyle bir kromozom homoloğu ile eşleştğinde bir kompensasyon halkası oluşur. Duplikasyon iki şekilde gerçekleşebilir. Birinci şekilde dengesiz bir crossing over sırasında oluşabilir (Şekil 8.2'ye bakınız). Bu durumda eş kromozomlardan biri ilgili bölgede duplike olurken diğerinin ilgili bölgesi silinir (delesyon). İkinci durumda ise mayoz öncesi replikasyon hataları duplikasyona neden olur.

Bazı hücrelerde bütün genlere ihtiyaç duyulmaz, ancak diğer bazılarında çok daha fazla ihtiyaç duyulur. Buna tipik örnek rRNA genidir. Gelişme ve normal fonksiyon sırasında hücreler çok büyük miktarlarda protein sentezlemek zorundadırlar ve bunun için çok sayıda ribozoma ihtiyaç duyulur. Bu ihtiyaç tek bir RNA geni tarafından karşılanamaz. Bu nedenle çoğu organizmanın genomunda çok sayıda rRNA kodlayan DNA bölgesi vardır. Bu DNA bölgeleri **rDNA** olarak adlandırılır. Bu olay genel olarak gen fazlalığı olarak adlandırılır. *E. coli*'de genomun %0.4'ü rDNA'dır ve bu oran rRNA geninin 5-10 kopyasının mevcut olduğunu gösterir. *Drosophila melanogaster*'de haploit genomun %0.3'ü rDNA'dır ve bu bölgeler 130 rRNA geninden oluşur. Tek bir genin duplikasyonu sadece rRNA genine has olmayıp oldukça yaygın bir durumdur.

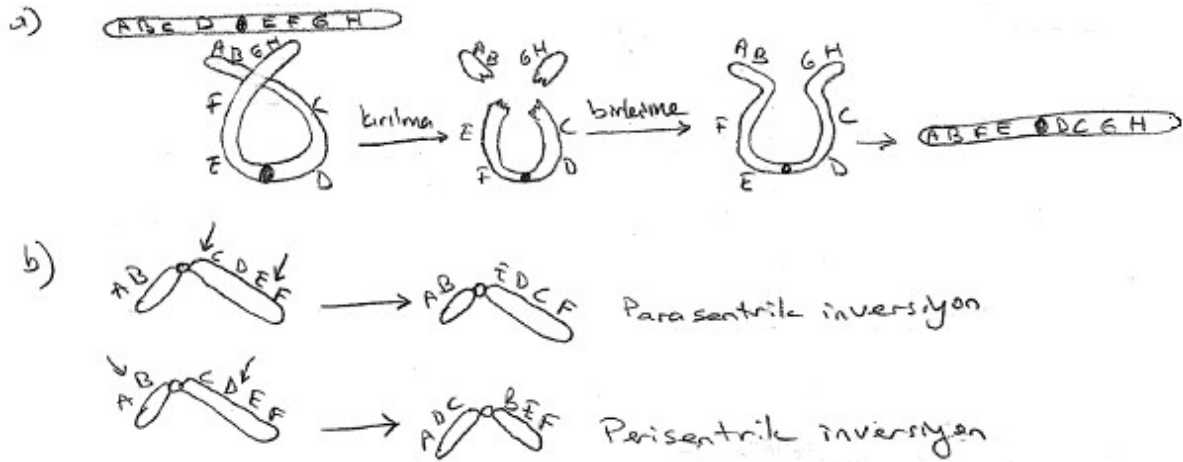


Şekil 8.2: Dengesiz crossing over sonucu duplikasyon ve delesyon oluşumu.

### 8.2.3 İnversiyon (Ters dönme)

İnversiyon bir kromozomun bir parçasının kromozom içinde 180 derece dönmesi olayıdır. Olayda bir genetik bilgi kaybı olmaz, sadece genetik bilginin yeniden düzenlenmesine neden olur. İnversiyonda bir kromozom üzerinde iki kırılma olur, kırılan parça ters dönerek ( $180^\circ$ ) tekrar bağlanır. Kırılan parça uzun veya kısa olabilir; sentromeri taşıyabilir veya taşıyamaz. Eğer sentromer yeniden düzenlenen kromozomun bir parçası değilse inversiyon parasentriktir, eğer ters dönen parça sentromeri de taşıyorsa bu perisentrik bir inversiyondur (Şekil 8.3).

Parasentrik inversiyonda gen sırası değişse de kol uzunluğunda değişiklik olmaz. Perisentrik inversiyonda ise kırılmanın konumuna bağlı olarak kromozom kollarının uzunluğu değişebilir. Bu değişiklik mitoz ve mayozun metafaz evresinde gözlemlenebilir.



Şekil 8.3: a) Perisentrik bir inversiyonun oluşum mekanizması, b) Perisentrik ve parasentrik inversiyonların kromozom kol uzunluğuna etki şekli.

### 8.2.4 Translokasyonlar

Translokasyon bir kromozomun bir parçasının genom içindeki yeni bir yere hareketidir. Bir translokasyon tek bir kromozom üzerinde meydana gelebileceği gibi homolog olmayan kromozomlar arasında da meydana gelebilir. Nonhomolog kromozomlar arasında parça değişimi çift yönlü translokasyon denilen bir yapısal varyasyon tipidir. Kromozom içi translokasyonlarda dört kırık meydana gelirken homolog olmayan kromozomlar arasındaki translokasyonlarda iki kırık oluşur.

İnversiyonlarda olduğu gibi translokasyonlarda da genetik bilgi kaybı ve kazancı olmaz. Translokasyon taşıyan bir bireyin hayatta kalması doğrudan etkilenmez. Bununla beraber çift yönlü translokasyon sonucu oluşan gen pozisyonlarındaki değişimler, mayoz sırasında gametlerin yarısında duplake ve eksik kopyaların oluşmasına neden olur. Bu da dengesiz gametlerin oluşması sonucunu doğurur. Dengesiz gametler genellikle ölümcül sonuçlar doğurur.

İnsanlarda Familial Down sendromunda kromozom 21 kromozom 14'e transloke olmuş durumdadır. Kromozom sayısı 46 olmasına rağmen, kromozom 14'e ekli diğer bir kromozom 21 mevcuttur. Bu durumdaki ebeveynin 46, 21+ durumunun tersine çocuklarında Down sendromu görülme olasılığı vardır.