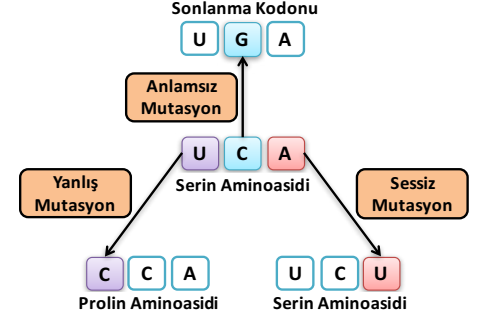


DNA Tamiri - sayfa 65

Mutasyon Sınıflandırma

- ✓ **Transisyon** Mutasyonu:
 - ▶ Pürin → pürin,
 - ▶ Pirimidin → pirimidin değişimi.
- ✓ **Transversiyon** Mutasyonu:
 - ▶ Pürinle → pirimidin değişimi
- ✓ **Sessiz** Mutasyon: **aynı** aminoasit
 - ▶ Serin → Serin
- ✓ **Yanlış** (Missense) Mutasyon: **farklı** aminoasit
 - ▶ Serin → Prolin
- ✓ **Anlamsız** (Nonsense) Mutasyon: **stop**
 - ▶ Serin → stop kodon (UAA, UAG, UGA)
- ✓ **Splicing** Mutasyon;
 - ▶ Splicing noktalarının (**GT-AG**) mutasyonlarında intron bölgeleri kesilip atılamaz, intronik dizi mRNA içerisinde kalır → protein defektif olur.
- ✓ **Çerçeve Kayma** (Frame shift) Mutasyon;
 - ▶ Üçün katı olmayan (1 veya 2) baz silinmesi veya eklenmesi sonucu şifre kaymış şekilde okunur ve mutlaka prematur bir stop kod oluşumuna



DNA Tamiri

Hasar Nedeni

Spontan, Isı, Nitrat
Replikasyon Hatası
UV-B, non-iyonize radyasyon
UV-B, non-iyonize radyasyon
X-ray, **Radyoterapi**, Anti-tömür ajan

Hasar

(G1) Deaminasyon
Yanlış Eşleşme
(G1) Timin Dimeri
(G1) Timin Dimeri
Çift zincir kırıkları

DNA Tamiri & Enzim

DNA Glikozilaz
DNA Adenin Metilaz
ABC Eksinükleaz
DNA Fotoliaz
HR / NHEJ

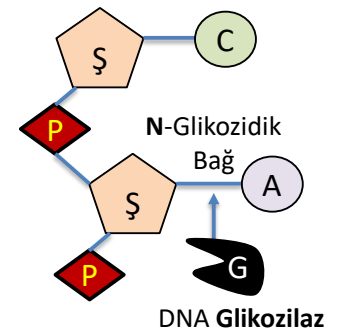
Notlar & Hastalık ilişkisi

MUTYH ilişkili polipozis
Lynch S, Mikrosatellit instabilitesi
Kseroderma Pigmentosum
-
BRCA meme ca, Bloom, Ataksi T., SCID

Baz Kesim Tamiri

- DNA glikozilaz
- DNA Pol I

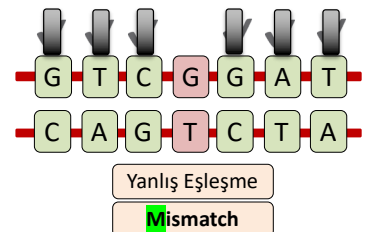
- ✓ **Nitrat** → DNA hasarı (sitozin ve adenin **deaminasyonu**).
 - ▶ Özellikle GIS hücrelerinde
- ✓ Bu hasarı **DNA glikozilazlar** tanır.
- ✓ DNA glikozilaz, **N-glikozid** bağı koparıp **hasarlı baz**'ı uzaklaştırır.
 - ▶ Baz içermeyen (**apürinik veya apirimidinik**) bölge oluşur.
 - ▶ Bu bölge DNA Polimeraz **I** veya **β** ile doldurulur
 - ▶ DNA ligaz ile birleştirilir
- ✓ Defektif baz kesim tamiri → MUTYH-ilgili polipozis (**OR** kalıtım)



Yanlış Eşleşme (Mismatch) Tamiri

- Dam Metilaz
- DNA Pol III

- ✓ DNA sentezinde **yanlış eşleşme** olduğunda aktive olur.
Örn. Guanin, Sitozin ile eşmesi gerekirken Timin gelirse aktive olur.
- ✓ Tamir sisteminde kalıp ve yeni sentezlenmiş zinciri birbirinden ayırtmak için kısa süreliğine **GATC** dizisindeki **Adenin metillenir**
 - ▶ Enzim; **DNA Adenin (Dam) Metilaz**
- ✓ Diğer tamir proteinleri **Metillenmemiş DNA'yı tarar** kalıp zincirdeki bilgiye uygun **DNA Polimeraz III** yeni zinciri sentezler.
- ✓ Mikrosatellit instabilitesi ↑ → Mismatch tamir defekti
 - ▶ Herediter Non Polipozis Koli (Lynch Sendromu)



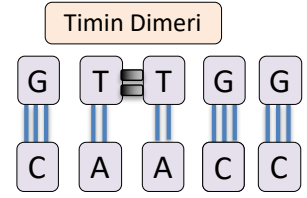
Nükleotid

Kesim Tamiri

- ABC Ekskinükleaz

- DNA Pol I

- ✓ UV-B ışık pirimidin (Timin-Timin) dimerleri hasarına neden olur.
- ✓ ABC ekskinükleaz enzimi bölgeyi tanıır ve **nükleotid kesimi** yapar
 - ➔ Boşluklar **DNA polimeraz I** ile doldurulur.
- ✓ Nükleotid kesim tamirinin bozulduğu hastalıklar;
 - ➔ **Xeroderma pigmentosum** (malign melanom↑, SCC↑)



Direkt

Tamir

- ✓ Pirimidin dimerleri kaldırılır.
- ✓ Enzim; **DNA fotolizaz**.

Çift Zincir

Kırık

Tamiri

- HR

- NHEJ

- ✓ DNA çift zincir kırığı en zararlı hasar tipidir ➔ **kromozom translokasyonu** ve kansere neden olabilir.
 - ➔ Kemoterapötik ajanlar (**doksorubisin**) ve **radoterapi** DNA üzerinde çift zincir kırığına yol açar
- ✓ Çift iplik kırıklarının onarımı, fizyolojik bir süreç olan immunoglobulin gen yeniden düzenlenmesinin bir parçasıdır.

DNA çift zincir kırıkları iki şekilde tamir edilir;

- 1 **Homolog rekombinasyon (HR)**, **BRCA genleri** görev alır, kullanılan substrat **Poli ADP Riboz Polimeraz (PARP)**.
 - ➔ Defekti; Bloom sendromu, **BRCA** gen mutasyonları ile oluşan **meme ve over kanserleri**.
- 2 **Serbest uçların homolog olmayan şekilde bağlanması (NHEJ)**, görev alan proteinler Ku 70-Ku 80
 - ➔ Defekti; SCID, Ataksi telenjiyektazi ve **Fankoni** anemisi

DNA Tamir

Defekti

Hastalıkları

- ✓ **Xeroderma Pigmentosum** (UV radyasyon, timin dimeri, nükleotid eksizyon tamir defekti, deri ca)
- ✓ **Bloom** (kromozom instabilitesi)
- ✓ **Ataksi Telenjiyektazi** (iyonizan radyasyon) (aFP↑, ataksi, ASYE, IgA↓, serebellar atrofi)
- ✓ **Fankoni Anemisi** (DNA çapraz bağ yapan ajanlara karşı hassasiyet) (Çift zincir tamir bozukluğu)
- ✓ **Meme Kanseri** (BRCA1 gen defekti) (Çift zincir tamir bozukluğu)
- ✓ **Hereditör Non-Polipozis Kolon** (Lynch Sendromu) (polip olmadan sağ kolon kanseri)
- ✓ **WerNer** (DNA Helikaz defekti)

sayfa 90

Hiperamonyemi

Toksik

Çünkü

- ✓ Beyinde artan amonyak, a-ketoglutarat ile birleşir ve glutamat oluşur.
- TCA siklusunda kullanılması gereken **a-ketoglutarat tükenir** ➔ **TCA Döngüsü** ↓ ➔ ATP sentezi↓↓↓
- ✓ a-ketoglutarat → glutamat → glutamin dönüşümü↑↑↑.
- ✓ Astrofit içinde **glutamin**↑ (glutamin sentetaz↑), hücre içi osmolarite↑, hücre içine su girer
 - ➔ astrositler şişer, fonksiyonları bozulur ➔ beyin ödemi.

sayfa 104

Hemoglobin Tipleri

CO₂ akciğerlere taşınması:

- 1 Enzim; **karbonik anhidraz** (Zn), CO₂ akciğerden atılır (%70).
- 2 **Karbaminohemoglobin**. **Hb** globin zincirinin **amino** ucuna CO₂ bağlanır ve taşınır (%20)
- 3 Kanda çözünür olarak (%5)

HbA1 ➔ Erişkinde en fazla bulunan (%97-98) Hb.

HbA2 ➔ Erişkinde %1-2 olan Hb.

HbF ➔ HbF yapısında **histidin** → **serin** bulunur. 2,3 BPG serin'e bağlanamaz ve Hb'nin O₂'e afinitesini azaltamaz. O₂ ilgisi HbF > HbA1. Böylelikle fetus anneden O₂ alır

Methemoglobin (HbM) Hemoglobin (Fe²⁺) → Methemoglobin (Fe³⁺) reversibl

- ➔ Methemoglobin, O₂ bağlayamaz ➔ **siyanoz**
- ✓ Methemoglobin → Hemoglobin
 - ➔ Enzim; **NADH-sitokrom b5 redüktaz**