

## Farmasötik Toksikoloji 2015 – 2016

### Nükleik asitler ile etkileşim

Prof.Dr. Gül ÖZHAN

#### Hedef moleküller

- Proteinler
  - Yapısal proteinler
  - Enzimler
  - Taşıyıcı proteinler
  - Reseptörler
- Koenzimler
- Lipitler
- **Nükleik asitler**

2

#### III. Nükleik asitler



Hücre ölümü

Özel toksik etkiler

Mutajenik (Genotoksik) Etki

Karsinojenik Etki

Teratojenik Etki

3

#### MUTAJENİK (GENOTOKSİK) ETKİ

**Mutasyon:** DNA molekülündeki kalıcı değişiklik.

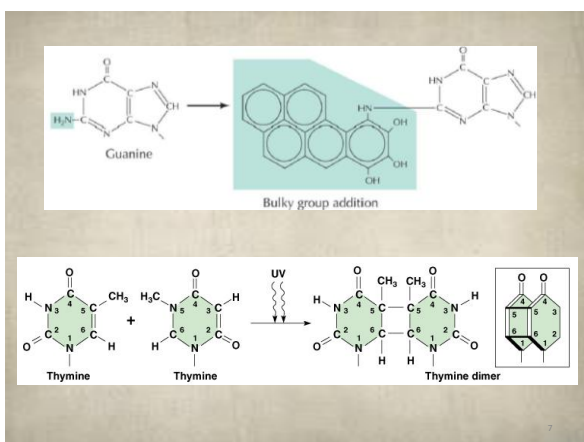
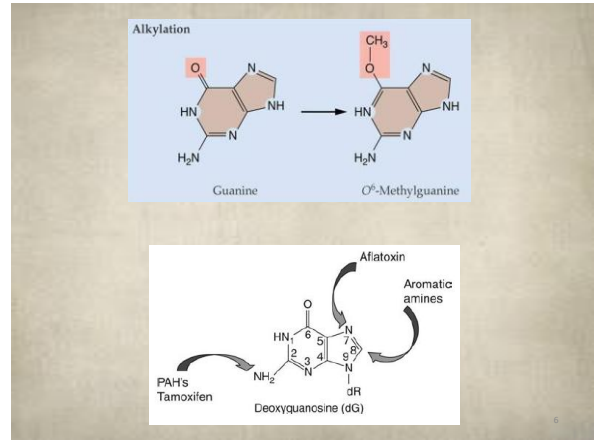
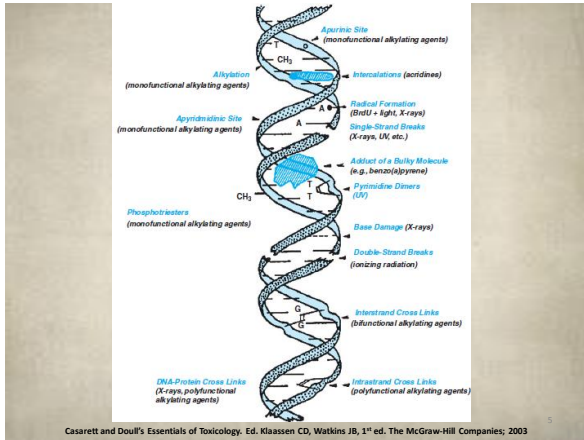
- Spontan (kendiliğinden) mutasyonlar
- Yapay (fiziksel, kimyasal, biyolojik etkenlerle) mutasyonlar

**Mutajen:** Mutasyona neden olan madde.

Mutajenlerin çoğu aynı zamanda karsinojendir.

Teratojenik etkinin ana sebeplerindendir.

4



Somatik hücrelerdeki mutasyon sonraki nesillere geçmez, kansere zemin hazırlar.

Gamet hücrelerindeki mutasyon sonraki nesillere ulaşabilir.

DNA hasarı hücrenin ölümüne sebep olabilir. Ya da hücre mutasyona rağmen çoğalmaya devam eder.

DNA hasarı - Onarım mekanizması

## Mutasyon tipleri

Mikro lezyonlar (Nokta mutasyonlar)

Makro lezyonlar (Kromozomal mutasyonlar)

## Mikrolezyonlar (Nokta mutasyonları)

Baz çifti değişimi

A → G                      A → C  
C → T                      G → T

Kalıp kayması

DNA molekülünde nükleotid sırasına bir baz çiftinin dahil olması veya çıkması - Nükleotid sırasının (genetik şifrenin) bozulması

ACA **Δ**AG AGU CCA UCA  
threonine lysine serine provaline serine

ACA AGA GUC CAU CA...  
threonine lysine valine histidine

..TTA GGG GAC GCG CAT TAA..  
..AAT CCC CTG CGC GTA ATT..

Baz değişimi  
G:C → T:A

..TTA GGG GAC GCG CAT GAA..  
..AAT CCC CTG CGC GTA CTT..

..TTA GGG GGA CGC GCA TGA A..  
..AAT CCC CTT GCG CGT ACT T..

+ G/C

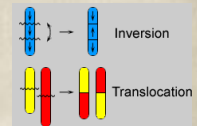
Kalıp kayması

## Makro lezyonlar (Kromozomal mutasyonlar)

### Kromozomlarda kırılmalar

Meydana gelen parçaların diğer zincire kaynaması

Örn: Fanconi anemisi



### Kromozomların yavru hücreler arasında eşit olmayan bölüşümü

Hücredeki kromozom sayısının normale göre artması veya azalması

Örn: Down sendromu – 21.kromozom 3 adet

### Onarım sistemleri

Protein hasar onarımı  
NADPH bağlı redüktantlar ile  
proteolitik degradasyon ile ...

Lipid hasar onarımı  
GSH ile ....

### DNA hasar onarımı

Doğrudan onarım  
Kesip çıkarma (baz veya nükleotid) onarımı  
Rekombinasyon onarımı ...

13

### Mutajenlere örnekler:

#### Bazların yapısını ve eşleşme özelliklerini değiştirenler

Alkileyici ajanlar

N-Nitroso bileşikleri

Alkil sülfatlar

Epoksitler

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)

Vinil klorür

Formaldehit

Aflatoksin B<sub>1</sub>

Oksitleyici ajanlar

Serbest radikaller

Lipit peroksitler

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Akrilamid

#### Kalıp kaymasına sebep olanlar

Akridin boyaları

Flavin

14

### Mutajenite testleri

- 1) Gen mutasyon testleri
- 2) Kromozomal testler
- 3) İn vivo memeli mutajenite testleri

15

### 1) Gen mutasyon testleri

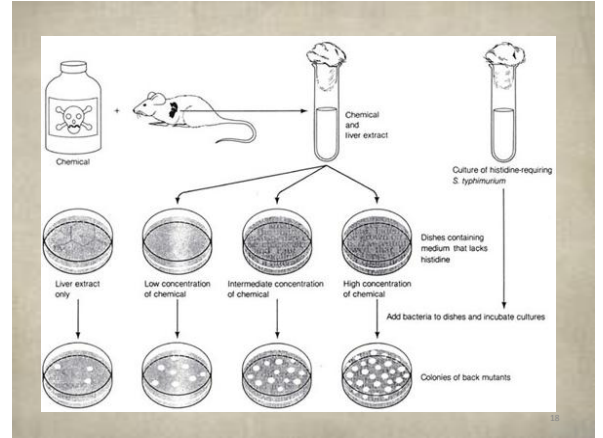
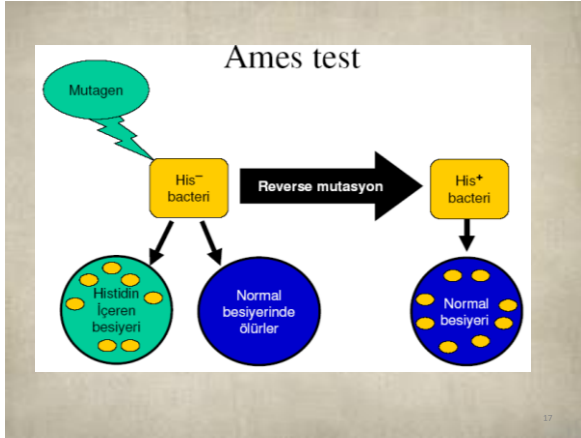
#### AMES Testi

Kısa süreli bir test

Kullanılan organizma virulansı azaltılmış *Salmonella typhymurium*'un çeşitli mutant suşları

Esası: Mutant suşlar üreyebilmek için besi yerinde histidine gereksinim duyarlar. Ancak ortamda mutajen bir madde olduğunda suşlar mutasyona uğrayarak (ters mutasyon!) besi yerinde histidin olmadan da üreyebilme yeteneğini kazanırlar.

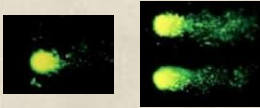
16



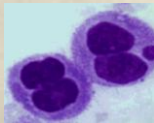
## 2) Kromozomal testler

Kromozomlardaki değişmeler sonucu oluşan genetik lezyonların mikroskopta izlenmesi

### Comet Assay



### Mikronukleus testi



19

## KARSİNOJENİK ETKİ

- Kanser vücuttaki hücrelerin kontrolsüz ve hızlı bir şekilde bölünmeleri ve tümör oluşumuyla kendini gösteren patolojik bir durum .
- Kansere sebep kimyasal maddeye karsinojen denir.
- Kimyasal maddeler  
UV-ışınları, X-ışınları  
Bazı virusler (Hepatit B ve C, Epstein Barr, Papilloma virusu)

20

- En önemli faktör genotoksik hasar.
- Kolon kanserlerinin %70'inde  
Meme kanserlerinin %30-50'sinde  
Akciğer kanserlerinin %50'sinde  
Küçük hücreli akciğer kanserlerinin %100'ünde  
tümör supresör geninde (p53) nokta mutasyonu saptanmış.

21

Kimyasal karsinogenez gelişiminde 3 dönem;

#### I- Başlatma

Kimyasalın DNA'da yaptığı değişiklik  
Geliştiricilerle karşılaşınca kadar sessiz

#### II- Geliştirme

Başlama evresindeki hücre geliştirici ile çoğalır – tümör oluşumu

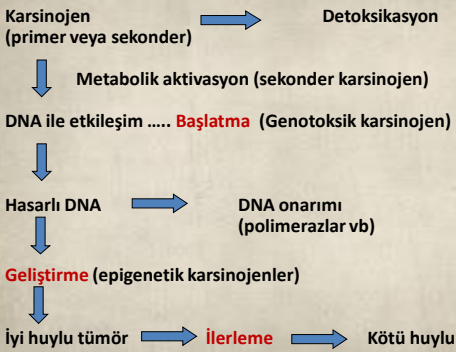
#### III- İlerleme

İyi huylu tümörün kötü huylu tümöre dönüşmesi

Bazı kimyasallar doza bağımlı olarak üç etkiyi bir arada gösterirler.  
Örn; PAH'lar

22

### KİMYASAL KARŞİNOJENEZ



23

1.	K.....	0
2.	K...K...K...K.....	T
3.	K.....P.....P.....P.....P.....	T
4.	P.....P.....P.....P.....P.....P.....K.....	0
5.	P.....P.....P.....P.....P.....P.....K.....	0
6.	K.....P.....P.....P.....P.....	0
7.	K.....P.....P.....P.....P.....P.....T	

K= Karsinojen P= Promoter ( Geliştirici) T= Tümör  
(sıçan derisi modelinde)

24

Kimyasal Karsinojenler "etki mekanizmaları"na göre 2 gruba ayrılır

**Genotoksik Karsinojenler** DNA'da hasar oluştururlar.

- Primer karsinojenler
- Sekonder karsinojenler
- İnorganik karsinojenler

**Epijenetik Karsinojenler** Genotoksik etkileri yoktur.

- Hormon modifikasyonu
- İmmünsüpresör etki gibi mekanizmalar rol oynar.

25

**Genotoksik Karsinojenler**

**Primer karsinojenler (doğrudan etkili olanlar)**

- Alkilleyici ajanlar (dimetilsülfat)
- Aktif halojen bileşikleri
- Nitrozamidler

**Sekonder karsinojenler (biyoaktivasyon sonucu etkili olanlar)**

- PAH'lar
- Aflatoksin B1
- Nitrozaminler

**İnorganik karsinojenler**

- Kadmiyum, Nikel, Arsenik, Krom
- Asbest

26

**Epijenetik Karsinojenler**

- Hormon modifikasyonu (östradiol, dietilstilbesterol ...)
- İmmünsüpresör etki (azatioprin, siklosporin A ...)
- Histon modifikasyonu (metaller, aromatik aminler, BPA ...)
- Peroxisom çoğalması (klofibrat, ftalatlar ...)
- Sitotoksik etki (hidroksi toluenler ...)
- Tümör geliştirici etki (fenobarbital, sakarin, TCDD, DDT ...)
- Fiziksel etki (asbest ...)

27

Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı **Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC)** tarafından insandaki karsinojenik etki risklerine göre kimyasaları 5 gruba ayırmıştır:

- > **Grup 1. İnsanda karsinojenik etkililer**  
İnsanlarda kanser oluşturdıklarına ait yeterli delil bulunan etkenler.
- > **Grup 2A. İnsanda karsinojenik etki olasılığı bulunanlar**  
İnsandaki karsinojenik etkileri konusunda sınırlı delil ve deney hayvanlarındaki karsinojenik etkileri konusunda yeterli delil bulunan etkenler .
- > **Grup 2B. İnsanda muhtemelen karsinojenik etkili olanlar**  
İnsandaki karsinojenik etkileri konusunda sınırlı delil ve deney hayvanlarındaki karsinojenik etkileri konusunda yeterli delil bulunmayan etkenler.
- > **Grup 3. İnsandaki karsinojenik etkileri yönünden sınıflandırılabilir olmayanlar**  
Hiçbir gruba girmeyen etkenler.
- > **Grup 4. İnsanda karsinojenik etkisi olmayanlar**  
İnsanda ve deney hayvanlarında karsinojenik etkileri yönünden delil bulunmayan etkenler.

28