

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 değişlik.

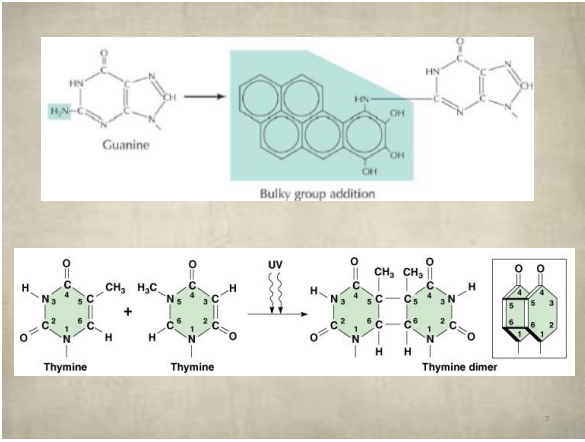
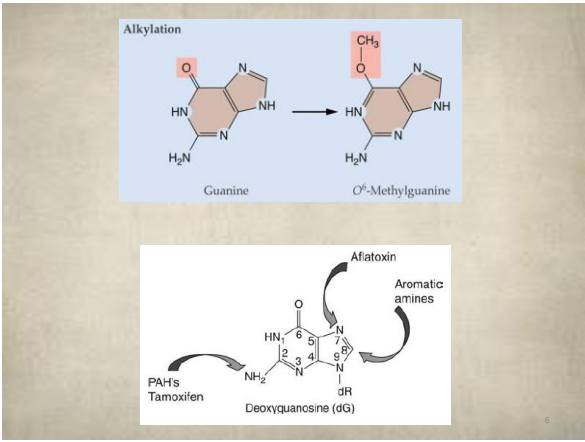
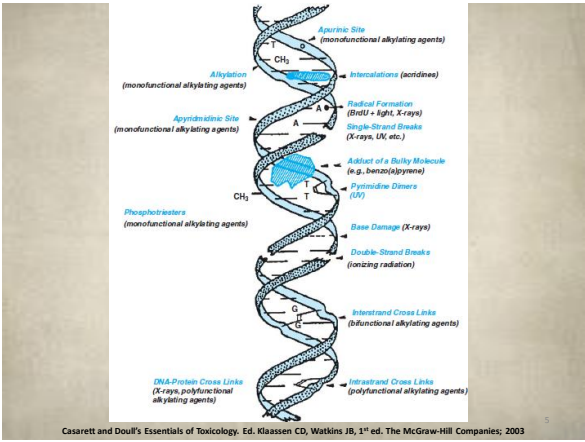
- Spontan (kendiliğinden) mutasyonlar
- Yapay (fiziksel, kimyasal, biyolojik etkenlerle) mutasyonlar

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 **A**AG AGU CCA UCA
threonine lysine serine provaline serine
ACA AGA GUC CAU CA...
threonine lysine valine histidine

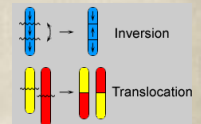
..TTA GGG GAC GCG CAT TAA..
..AAT CCC CTG CGC GTA ATT..
↑ Baz değişimi
G:C → T:A
..TTA GGG GAC GCG CAT GAA..
..AAT CCC CTG CGC GTA CTT..
↓
..TTA GGG GGA GCG GCA TGA A..
..AAT CCC CTT GCG CGT ACT T..
+ G/C
Kalıp kayması

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

Alkilleyici ajanlar

N-Nitroso bileşikler

Alkil sülfatlar

Epoksitler

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)

Vinil klorür

Formaldehit

Aflatoksin B₁

Oksitleyici ajanlar

Serbest radikaller

Lipit peroksitler

H₂O₂

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

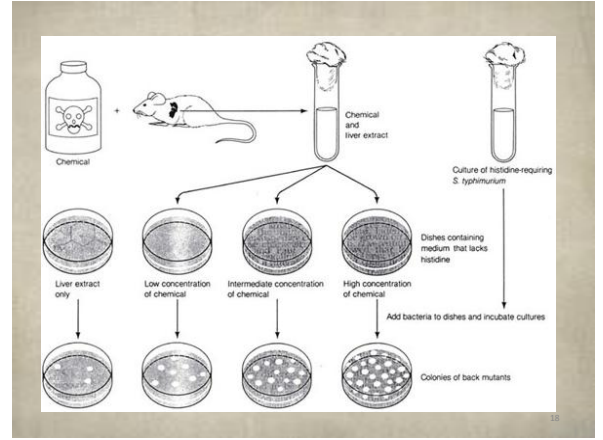
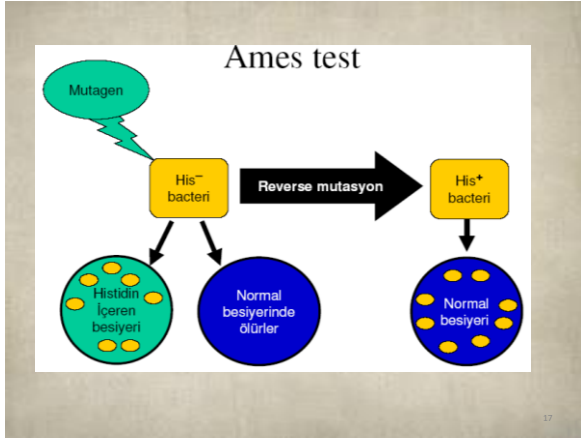
AMES Testi

Kısa süreli bir test

Kullanılan organizma virulansı azaltılmış *Salmonella typhimurium*'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.

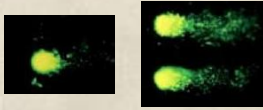
16



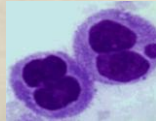
2) Kromozomal testler

Kromozomlardaki değişimler sonucu oluşan genetik lezyonların mikroskopta izlenmesi

Comet Assay



Mikronukleus testi



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)

- 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 karşılaşmaya kadar sessiz

II-Geliştirme

Başlama evresindeki hücre geliştirici ile çoğalır – tümör oluşumu

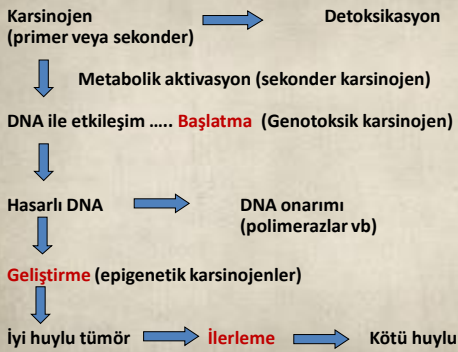
III- İlerleme

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.....P.....	0
7.	K.....P.....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 oluşturlar.

- Primer karsinojenler
- Sekonder karsinojenler
- İnorganik karsinojenler

Epigenetik 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 bileşikler
- Nitrozamidler

Sekonder karsinojenler (biyoaktivasyon sonucu etkili olanlar)

- PAH'lar
- Aflatoksin B1
- Nitrozaminler

İnorganik karsinojenler

- Kadmiyum, Nikel, Arsenik, Krom
- Asbest

26

Epigenetik Karsinojenler

- Hormon modifikasyonu (östradiol, dietilstilbesterol ...)
- İmmünsüpresör etki (azatioprin, siklosporin A ...)
- Histon modifikasyonu (metaller, aromatik aminler, BPA ...)
- Peroksisom 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