

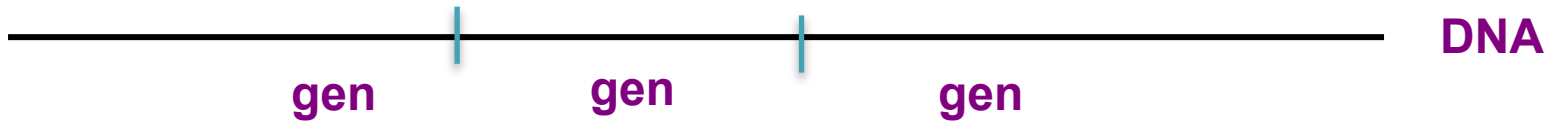


PROTEİN BİYOSENTEZİ ve REGÜLASYONU

Yrd.Doç.Dr. Filiz Bakar Ateş

- Nükleik asitler genetik bilginin depolanması ve ekspresyonu için gereklidir.

1. DNA (deoksiribonükleik asit)
2. RNA (ribonükleik asit)



Genom

Kromozom

DNA

Gen

Insan genomunda 3 milyar baz çifti bulunmaktadır.

DNA

- Ökaryotik hücre çekirdeklerinin kromozomlarında,
- Mitokondrilerde
- Bitkilerin kloroplastlarında bulunur.

Prokaryot Hücreler !!!

Prokaryot hücrelerde (çekirdek -)

- ✓ Tek bir kromozom bulunur
- ✓ Plazmidler (kromozom yapısında olmayan sitoplazmik DNA'lar)

Döllenmiş bir yumurtadaki DNA !!!

- Organizmanın gelişimini yönlendirecek bilgiyi kodlar
- Milyonlarca özelleşmiş hücre sentezi

DNA neden önemli ???

- Organizmanın yaşamını sürdürebilmesi için;
- Hücreler kendilerine düşen görevleri gerçekleştirir
- Her hücre bölünüşünde DNA tam olarak replike olmalı ve bölünen hücre özelliğine göre, seçici olarak belirli bilginin ifade edilmesi sağlanmalıdır.

DNA'nın Yapısı

DNA'nın Yapısı

- Polideoksiribonükleotit
- 3'-5'-fosfodiester bağı ile kovalan bağı monodeoksirübonüklotitler
- Çift sarmal yapıda (Tek sarmal içeren birkaç virüs hariç)
- Çift heliks

- Ökaryotiklerde DNA, çeşitli proteinlerle ilişkili olarak çekirdekte bulunur (nükleoproteinler)
- Prokaryotlarda; nükleoid

1. 3'-5' fosfodiester bağları

- Fosfodiester bağı, bir nükleotidin deoksipentozuna ait 5'-hidroksil grubunu, diğer nükleotidin deoksipentozuna ait 3'-hidroksil grubuna bir fosfat grubu aracılığı ile bağlar.
- Dallanmış bir zincir oluşturur
- Zincirin uçlarındaki nükleotitler, zincirin 5' ve 3' uçlarını oluştururlar.
- DNA'nın omurgası: Deoksiriboz-fosfat iskeleti

Fosfodiester bağlarının hidrolizi

- a) Kimyasal hidroliz
- b) Enzimler ile : Nükleazlar
 - Ribonükleaz
 - Deoksiribonükleaz

Endonükleazlar (zincirin iç ve orta kısımlarındaki nükleotitleri ayırır)

Eksonükleazlar (zincirin baş ve sonundaki nükleotitleri ayırır)

2. Çift Heliks

- Zincirler antiparalel
- **Hidrofilik** deoksiriboz-fosfat ana iskeleti dış kısımda, hidrofobik bazlar iç kısımda, heliks eksenine dik (B formu)
- İki sarmalın oluşumu sırasında geniş ve dar oluklar
- Aktinomisin D (antikanser), DNA heliksinin minör oluđuna yerleřerek sitotoksik etkili, DNA-RNA sentezi inhibisyonu

➤ Bazların Eşleşmesi

- DNA çift heliksindeki bir nükleotit zinciri, daima diğer zincirin karşıtı ve komplementeridir !!!
- Hidrojen bağları ve bazlar arasındaki hidrofobik etkileşimler çift heliks yapının dayanıklılığını sağlar.

➤ Heliks Yapıda DNA Sarmalının Birbirinden Ayrılması

- Bazlar arasındaki H bağlarının bozulması ile DNA sarmalı ayrılır
- ✓ DNA çözeltisinin pH'sı değiştirilirse (bazların iyonizasyonu)
- ✓ Isının artırılması
- Fosfodiester bağları, pH ve ısı değişikliklerine dayanıklıdır.

➤ **Lineer ve Sirküler DNA Molekülleri**

- Bir ökaryot nükleusundaki her kromozom, histon ve non-histon proteinler ile kompleks oluşturmuş, uzun, lineer bir dsDNA molekülü içerir.
- Ökaryotlar, mitokondrilerinde ve bitkiler kloroplastlarında kapalı, sirküler DNA içerirler.

- Prokaryotik bir organizma, tipik olarak tek, iki iplikli, supercoiled, sirküler kromozoma sahiptir.
- Her bir prokaryotik kromozom, DNA'nın nükleoid şeklinde yoğunlaşmasını sağlayan non-histon proteinlerle ilişkilidir.
- Bu tek büyük ve halkasal DNA'ya ek olarak, bakterilerin çoğunda, küçük, halkasal, ekstrakromozomal DNA bölgeleri bulunur :
PLAZMİD'ler

Plazmidler !!!

- Plazmid DNA genetik bilgi taşır
- Kromozomal bölünme ile eş zamanlı replike olabildiği gibi, gerektiğinde kendi başına da replikasyona uğrayabilir
- Bakterilerin antibiyotiklere direnç göstermeleri, taşıdıkları genler ile sağlanır
- Bu antibiyotik direnç genlerinin ifadesi olarak sentezlenen proteinler antibiyotiğin etki etmesini engeller
- Plazmitler, ayrıca, genetik bilginin bir bakteriden diğerine transferini hızlandırır
- Rekombinant DNA teknolojisi !!!

DNA SENTEZİ

- DNA çift heliksini oluşturan sarmallar birbirinden ayrıldıklarında, her biri yeni sentezlenecek DNA için kalıp vazifesi görür.
- Sarmallar komplementerdir.
- DNA'nın iki sarmalının karşısına komplementer sarmalların oluşmasına "semikonservatif replikasyon" denir.

DNA Sentezi

- E.coli, tek hücreli bir prokaryottur.
- DNA sentezi ilk kez bu bakteri üzerinde tanımlanmıştır.
- Polimeraz enzimleri !!!!

1. Komplementer DNA Sarmallarının Birbirinden Ayrılması

- DNA'nın replike olabilmesi için önce çift zincirin, en azından sarmalın küçük bir bölümünün açılması gerekir.
- Neden??
- Polimerazlar tek zincirli DNA'yı kalıp olarak kabul ederler.

1. Komplementer DNA Sarmallarının Birbirinden Ayrılması

- Prokaryotik organizmalarda DNA replikasyonu, tek ve belirli bir nükleotid dizisinde başlar
- Replikasyon orijini
- Ökaryotlarda, replikasyon, DNA heliksi boyunca birçok orijinden başlar...
- Neden ???
- Ökaryotik DNA mol. leri uzun... replikasyon hızı !!!
- Genellikle AT baz çifti gibi kısa nükleotid dizilerinden oluşan bölgeler
- Orijinler genelde AT baz dizisi içerdiklerinden, bunlara "Konsensus dizisi" denir.

2. Replikasyon atalı Oluşumu

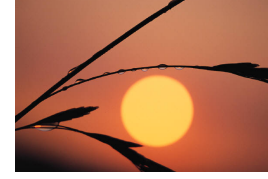
- 2 sarmal ters yönde dönerek açılırken, V Şeklinde bir yapı oluşur.
- Replikasyon atalı
- Aktif sentez replikasyon atalında olur
- Replikasyon ilerledikçe, replikasyon çatalı da ilerler
- Çift sarmallı DNA'nın replikasyonu da çift yönlüdür.

DNA sarmalının ayrılması için gerekli proteinler

Replikasyonun başlaması için, orijin/replikasyon çatalının belirli bir grup protein tarafından tanınması gerekir. Bu proteinler, orijin/replikasyon çatalına oturarak "öncül kompleks (prepriming complex)" oluştururlar.

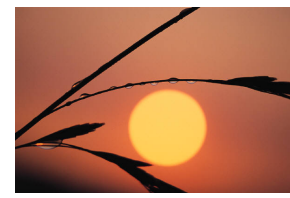
- ✓ DnaA protein
- ✓ DNA helikazlar
- ✓ Tek sarmallı DNA bağlayan proteinler (TSB)
(Single stranded DNA binding protein SSB)

DnaA Proteini



- AT baz çiftlerince zengin replikasyon orijini bölgesine 20-50 DnaA proteini bağlanır.
- **ATP gerekli !!**
- Çift sarmallı DNA sarmalları birbirinden ayrılarak tek sarmallı bölgeler meydana gelir.

DNA Helikaz Enzimleri



- Tek sarmallı DNA'ya replikasyon çatalının yakınında bir yerden bağlanır ve komşu çift sarmallı bölgeye doğru hareket ederler.
- Sarmalları birbirinden ayrılması için zorlar ve heliks ters yönde açılmaya başlar.
- Helikaz aktivitesi **ATP gerektirir !!**
- Sarmallar bir kez ayrılınca, hemen TSB proteinleri bağlanır ve heliksin tekrar oluşmasını önler.
- E.coli'nin temel helicazı DnaB'dir. DNA'ya bağlanması için DnaC gereklidir.

Tek sarmallı DNA bağlayan proteinler (TSB)

- Heliks oluşumunu önleyen proteinler
- Sadece tek sarmallı DNA'ya bağlanır
- Bağlanmaları **kooperatiftir** !!!
- TSB proteinleri enzim değildir, tek sarmallı yapının sürdürülmesini sağlar, çift sarmal oluşumunu önlerler.
- Replikasyon bölgesinde, 2 DNA zincirini ayrı tutarken, aynı zamanda tek zincirin kalıp olarak kullanılmasını sağlarlar
- Tek zincirli DNA'yı nükleazların etkisinden korurlar.



3. "Supercoiling" sorunu !!!

- Çift heliksi oluşturan sarmal birbirinden ayrıldıkça, pozitif süperkoiller (kivrılmalar) üst üste birikir.
- Pozitif süperkoiller, DNA heliksinin orjinal heliksle aynı yönde dönmesi sonucu oluşur.
- Bunların birikmesi, çift heliksin geri dönerek açılmasını zorlaştırır.

**Süperkoil birikimini önleyen ve çift heliks
üzerinde destek noktaları oluşturan enzimler**



DNA Topoizomerazlar

DNA Tip I Topoizomerazlar

- Çift heliksi oluşturan sarmallardan birini geri dönüşümlü olarak koparırlar
- Hem **nükleaz** (zincir koparan) hem de **ligaz** (zincir bağlayan) aktiviteleri vardır.
- Aktiviteleri için enerjiye ihtiyaçları yok...
- Kopardıkları fosfodiester bağlarından çıkan enerjiyi kullanırlar.
- Zincirin bağlanmasında da bu enerjiyi kullanırlar.

DNA Tip I Topoizomerazlar

- E.coli de negatif superkoilleri açarlar (gevşemiş DNA heliks kıvrımlarına kıyasla daha az kıvrım içeren DNA)
- Ökaryotik hücrelerde, hem negatif, hem de pozitif süperkoilleri (gevşemiş DNA heliks kıvrımlarına kıyasla daha çok kıvrım içeren) açarlar.

DNA Tip II Topoizomerazlar

- DNA helikse sıkıca bağlanır ve her iki sarmalı geçici olarak koparırlar.
- Hem (-) hem (+) süperkoiller açılarak DNA heliksi rahatlar.

DNA Tip II Topoizomerazlar

- Prokaryot ve ökaryotlar için gereklidir !!!!!
- Kromozomal replikasyonu takiben birbirine kitlenen ve karışan DNA moleküllerinin ayrılmasını sağlarlar.

DNA Giraz

- Bakteri (E.coli) ve bitkilerde bulunan bir Tip 2 topoizomerez !!!!!
- İstirahatteki (relaxed) halkasal DNA'ya negatif süperkoilleri sokar.
- Neden ????
- Daha sonra gerçekleşecek DNA replikasyonunu kolaylaştırır.
- Pozitif süperkoillerin nötralizasyonu !

* Kinolonlar

- Bakteriyel DNA giraz, kinolonlar denen bir grup antimikrobiyal ajanın özel hedefidir...
- Etopozid adlı antikanser ajan, insan topoizomerez II'yi hedef almaktadır.

- Süperkoilleri açan DNA Tip II topoizomerazlar ATP'ye ihtiyaç duymazlar...
- Fakat; prokaryotik DNA giraz'ın aktivitesi için enerjiye ihtiyacı vardır.

4. DNA Replikasyonunun Yönü

DNA Polimeraz enzimleri...

- DNA polimerazlar, kalıp DNA daki nükleotit dizilerini 3'-5' yönünde okur.
- Buna komplementer yeni DNA zincirini 5'-3' yönünde sentezler.
- ✓ Çift sarmallı DNA heliksinde bir sarmala karşı sentezlenecek yeni zincir 5'-3' yönünde olacakken, diğeri 3'-5' yönünde olacaktır.
- ✓ DNA polimerazlar 3'-5' yönünde sentez yapamaz !!!!

4. DNA Replikasyonunun Yönü

1. **Lider Zincir:** İlerleyen replikasyon çatlı ile birlikte 5'-3' yönünde sentezlenen zincirdir. Kesiksiz olarak sentezlenir.
2. **Kesikli Zincir:** Replikasyon çatalının tersi yönünde sentezlenen zincirdir. Sentezi, kesikli olarak kısa DNA parçaları halinde gerçekleşir.

"Okazaki parçaları"

- ✓ Bu parçalar, sonuçta birleştirilir ve kesiksiz zincir oluşturulur.

RNA Primeri

- DNA polimerazların, kalıp DNA zincirinden replikasyonu başlatabilmeleri için bir **PRİMER** gereklidir.
- Primer, kalıp DNA'nın başındaki nükleotid dizisine komplementer olarak, ribonükleotidlerden oluşmuş RNA parçasıdır.
- Kısa olan primer zincir, kalıp DNA ile sarmal oluşturur
- Primerin ' ucundaki OH serbesttir
- DNA polimeraz, bu serbest OH grubuna, kalıp DNA'daki nükleotide komplementer olan deoksiribonükleotidi takar.

- Primaz: Özgün bir RNA polimeraz
- 10 nükleotitlik, kalıp DNA'ya antiparalel ve komplementer RNA parçaları sentezler
- Lider zincirde tek bir primer, kesikli zincirde her okazaki parçasının başında primer sentezi
- Substrat olarak, 5'-ribonükleozit trifosfatları kullanır... Her 3'-5' fosfodiester bağı oluşumunda bir pirofosfat açığa çıkar.

Primosom

- Kesikli zincirde, RNA primer sentezi başlamadan önce, bazı proteinlerin toplanması ile bir pre-primer kompleks oluşur.
- Bu kompleks, DNA'nın tek zincirine bağlanarak, tek sarmallı DNA'ya bağlanan proteinleri oradan uzaklaştırır.
- Bu protein kompleksi ile birlikte olan primaz'a primozom denir.
- Primozomlar, okazaki parçalarının sentezini 5'-3' yönünde başlatır.
- Kalıp DNA üzerinde RNA primer sentezini başlatan özgün nükleotit dizilerini tanır ve bir sonraki okazaki parçası için yeni primerin sentezlenmesini sağlar.

5. Zincir uzaması

- Ökaryotik ve prokaryotik DNA Polimeraz enzimleri
- Zincirin 3' ucuna her defasında kalıp zincirdekine komplementer bir deoksiribonükleotid takarlar...

DNA Polimeraz III

- DNA zincirinin uzamasından esas sorumlu olan enzimdir.
- Primerin 3' OH ucunu başlangıç kabul eder ve kalıp zincire göre dNTP leri zincire ekler.
- Bu sırada P_{Pi} molekülleri oluşur.
- Yeni zincir 5'-3' yönünde sentezlenir.

DNA Polimeraz III

- Bu rx ların yapıtaşları dNTP'lerdir.
- DNA zincirinin sentezlenebilmesi için 4 dNTP'nin de bulunması gerekli !!!!
- dATP, dGTP, dTTP, dCTP

Yeni Sentezlenen DNA'nın Kontrolü (Proofreading)

- DNA replikasyonu en az hata ile gerçekleşmelidir !!!
- Replikasyon hataları ölümcül mutasyonlara neden olabilir...
- Kontrol mekanizmaları...
- DNA polimeraz III'ün 5'-3' aktivitesi (zincir uzaması) ek olarak, 3'-5' ekzonükleaz aktivitesi vardır.
- Replikasyonun doğruluğunu sağlar.

RNA Primerin Eksizyonu ve DNA'nın Yerleřtirilmesi

- DNA polimeraz III, bir RNA primer dizisine gelinceye kadar DNA sentezine devam eder.
- Sonrasında, RNA primer buradan çıkarılır ve oluşan boşluk **DNA polimeraz I** ile kapatılır.

5'-3' Ekzonükleaz Aktivitesi

- DNA polimeraz III
 - a) 5'-3' polimeraz aktivitesi
 - b) 3'-5' ekzonükleaz aktivitesi

DNA Polimeraz I (bunlara ek olarak)

5'-3' ekzonükleaz aktivitesi: Böylece RNA primer uzaklaştırılabilir.

DNA Polimeraz I

- ✓ DNA polimeraz III tarafından sentezlenen yeni DNA'nın 3' ucu ile buna komşu olan primerin 5' ucu arasındaki boşluğu belirler.
- ✓ 5'-3' yönünde RNA nükleotitlerini hidroliz ile ayırmaya başlar
- ✓ RNA'dan uzaklaşan nükleotitlerin yerine uygun nükleotitleri takar. (5'-3' polimeraz aktivitesi ile)
- ✓ Ayrıca, DNA sentezlendikçe, yeni zincirdeki nükleotitlerin doğruluğunu 3'-5' ekzonükleaz aktivitesi ile kontrol eder.

- DNA polimeraz I
- 5'-3' ve 3'-5' yönünde ekzonükleaz aktivitesi var

- DNA polimeraz III
- Sadece 3'-5' yönünde ekzonükleaz aktivitesi var

- 5'-3' ekzonükleaz aktivitesi ile DNA bölgesinden bir seferinde yaklaşık 10 nükleotit uzaklaştırılabilir.
- **DNA onarımında önemli !!!**

DNA Ligaz

- DNA polimeraz III tarafından sentezlenen DNA zincirindeki 5' fosfat grubu ile, DNA polimeraz I tarafından oluşturulan 3' OH grubu arasındaki son fosfodiester bağı, DNA ligaz enziminin katalizi ile oluşur.
- DNA'nın bu iki parçasının birleşmesi için ATP gereklidir...
- İnsanlarda, ATP'nin AMP+PPi parçalanmasından elde edilir.

Ökaryotik DNA Replikasyonu

- Prokaryotlara çok benzerdir.
- Farkları:
 - Prokaryotlarda tek bir replikasyon orijini varken, ökaryotlarda multipl
 - Ökaryotik “single stranded DNA binding proteins” (TTB)
 - Ökaryotik ATP-bağımlı Dna helikazlar
 - RNA primerleri, DNA polimeraz yerine, RNaz H ve FEN I tarafından ayrılır.

Ökaryotik Hücre Siklusu

- Ökaryotik DNA replikasyonu ve hücre bölünmesini koordine eden olaylar “hücre siklusu”
- Fazlar
 - G1 (Gap 1): replikasyon öncesi periyot
 - S (syntesis): DNA replikasyonu gerçekleşir
 - G2 (Gap 2): Mitoz öncesi
 - M (mitosis): Mitoz gerçekleşir
- G0 fazı: olgunlaşmış / bölünmesi durmuş hücrelerin fazıdır. Hücreler tekrar aktive olarak G1 fazına geçebilir.

Ökaryotik Hücre Siklusu

- Hücre siklusu “checkpoint”ler ile kontrol edilir
- Siklinler ve Siklin-bağımlı kinazlar (Cdk)

Ökaryotik DNA Polimerazlar

- Moleküler ağırlık, hücresel lokasyon, inhibitörlere, ve etki ettikleri substratlara duyarlılıklarına göre en az 5 çeşit ökaryotik DNA polimeraz tanımlanmıştır.

Ökaryotik DNA Polimerazlar

➤ Pol α

-Çok altüniteli bir enzim

Primaz aktivitesi var (hem kesiksiz, hem de okazaki fragmentleri üzerinde)

Primaz alt ünitesi pol α 5'-3' polimeraz aktivitesi ile uzatılan kısa RNA primerleri sentezler.

➤ Pol ϵ ve pol δ

-Pol ϵ 'nun kesintisiz (leading) DNA ipliğini, pol δ 'nın ise okazaki fragmentini sentezler,

3'-5' ekzonükleaz aktivitesi ile proofreading

➤ Pol β

-DNA onarımında “gap filling” (primerleri çıkarıp bu bölgelerin onarımını yapar)

➤ Pol γ

-Mitokondriyal DNA replikasyonunu gerçekleştirir

Telomerler

- Lineer kromozomların uçlarında lokalize noncoding (kodlamayan) DNA ve protein kompleksleri
- Kromozomun yapısal bütünlüğünü korur (nükleaz ataklarından korur, dsDNA'daki kodlamaya göre onarıma izin verir)
- İnsanlarda, telomerik DNA kodlamayan heksamerik AG3T2 sekansının binlerce tekrarından oluşur.
- Bu tek zincirli bölgenin, kendi üstüne katlanmalar yaptığı ve loop yapısı oluşturduğu düşünülmektedir.

Telomer Kısılması

- Ökaryotik hücrelerde, kesikli ipliğin (lagging strand) 5' ucundaki RNA primeri ayrıldığında, burayı dolduracak bir foröül yoktur. Bu nedenle her başarılı hücre bölünmesi sonrasında, telomerler bir miktar kısılır.
- Belli bir kısalığa geldiğinde, hücre "senescense" denen evreye girer ve çoğalma durur.
- Eşey hücreleri, kök hücre ve kanser hücrelerinde bu durum "telomeraz" denen proteinler ile çözülmüştür ve bu hücreler telomerik uzunlukları korunduğundan sürekli bölünürler

Ökaryotik DNA'nın Organizasyonu

- Normal insan hücrelerinde 46 kromozom
- Total DNA uzunluğu 1 m
- DNA, özgün işlevleri olan çok sayıda protein ile ilişkili
- Histon adlı bazı proteinler ile sıkıca bağlanarak "nükleozomlar" oluşturulur

Histonlar ve Nükleozomların Oluşumu

- 5 çeşit histon proteini: H1, H2A, H2B, H3, H4

Histonlar ve Nükleozomların Oluşumu

- Histonlar;

-Arginin ve Lizin içeriği zengin, bu nedenle fizyolojik pH'da (+) yüklüdür.

-(+) yüklü olduklarından, (-) yüklü DNA ile **iyonik bağ** kurarlar Mg^{+2} gibi (+) yüklü iyonlarla beraber DNA'nın fosfat gruplarından gelen (-) yükü nötralize etmeye çalışırlar.

Nükleozomlar

- Her nükleozomun orta kısmında, H2A, H2B, H3, H4 (2'şer adet) bulunur.
- Bu proteinlerin etrafına DNA çift heliksi yaklaşık 2 kez sarılmıştır.

Polinükleozomların Oluşumu

- 2 nükleozom arasında yaklaşık 50 nükleotid içeren "bağlayıcı DNA" parçası
- Bu parçalarla birbirine bağlanan nükleozomlar "polinükleozom (nükleoflaman)" yapısı oluşturur.
- Bu yapı bir kıvrım gibi gözükür ve "30 nm fiber" denir.
- Bu ipliksi yapılar, başka nükleer proteinlerle de birleşir ve klasik kromozom yapısı oluşur.

H1 Histon

- Doku ve cinse göre özgünlük gösteren farklı H1 proteinler
- Nükleozomların daha yoğun yapılar halinde paketlenmesini sağlar.

DNA replikasyonu sırasında nükleozomlar ???

- Replikasyon olabilmesi için, yoğun yapıdaki kromatinin gevşemesi gerekir.
- Bu sırada nükleozomların yeri değişse de, nükleozom etrafına sarılmış olan DNA histonlardan tam olarak ayrılmaz.
- Bu histonlar, DNA sarmallarından birine gevşek olarak bağlı şekilde kalırlar.
- DNA sentezi sırasında, yeni histonlar da sentezlenir ve yeni sentezlenen histonlar, yeni DNA iplikçığı ile ilişki kurarlar.
- Böylece, ebeveyn hücredeki histon oktamerleri korunmuş olur.

DNA Onarımı

- Çeşitli kimyasallar (nitroz asit vb) ya da radyasyon (UV ışığı gibi) gibi nedenlerle DNA sentezinde hatalar olabilir.
 - UV ışığı : pirimidin dimerleri
 - Yüksek enerjili iyonize radyasyon: Çift iplik kırıkları
 - Yanlış baz eşleşmesi vb.

DNA Onarımı

A. Yanlış Eşleşme Onarımı (Metil odaklı)

- E.coli ve ökaryotlarda **Mut proteinleri** hatayı tanır.
- Yaklaşık 1000 nükleotitte bir GATC sekansları bulunur.
- Kalıp zincirde bu sekanstaki A metillenmiştir.
- Diğerleri yeni iplikçik
- Ekzonükleaz yanlış nükleotidi (çevredeki birkaçı ile birlikte) çıkarır.
- DNA pol III, I, DNA ligaz

Yanlış eşleşme onarımı (Mismatch repair)

- Bu mutasyon nedeni ile insanlarda "nonpolipozis kolorektal karsinoma" oluşmakta.
- CRC'lerin yalnızca %5'i.

B. UV ışığın yaptığı hasarın onarımı

- UV ışığına maruziyet, art arda gelen pirimidinlerin (genellikle timinler) birleşerek "pirimidin dimerleri" oluşturmasına neden olur.
- UV-spesifik endonükleaz enzimi dimeri tanıır ve çıkarır.
- Karşı zincir kalıp olarak kullanılarak DNA pol ve DNA ligazlar ile boşluk doldurulur.

UV radyasyonu ve Kanser

- Direkt güneş ışığına maruz kalan kişilerin cilt hücrelerinde pirimidin dimerleri oluşabilir.
- Kseroderma pigmentosum, genetik bir hastalık,
- Hücreler hasarlı DNA'yı onaramazlar
- UV-spesifik endonükleazlar eksiktir
- Cilt kanserleri gelişir.

C. Baz deęişikliklerinin düzeltilmesi (Base excision repair)

- DNA'daki bazlar değişime uğrayabilir.
 - a) Kendilięinden (Sitozin yavaş bir şekilde amino grubunu kaybedip urasile dönüşebilir)
 - b) Deaminasyon veya alkilasyon ajanlarının etkisiyle (hücre içinde oluşan nitroz asit, deaminasyona yol açan potent bir bileşiktir. C, A ve G deki amino gruplarını uzaklaştırır.)
 - c) Spontan kayıplar (gün içinde yaklaşık 10.000 pürin bazı spontan olarak kayba uğrar).

C. Baz deęişikliklerinin düzeltilmesi

1. Anormal bazların uzaklaştırılması

- Normalde DNA'da bulunmaması gereken bazlar varsa, ya da sonradan oluşmuşsa, bunlara "anormal baz" denir.

Örneęin, Sitozinin deaminasyonu ile oluşan urasil ya da DNA sentezi sırasında yanlışlıkla dTTP yerine dUTP katılması

C. Baz deęişikliklerinin düzeltilmesi

1. Anormal bazların uzaklaştırılması

- Anormal bazlar özğün glikozilazlar ile tanınır.
- Sarmalın deoksiriboz fosfat ana iskeletinden hidrolizle ayrılır.
- Böylece **apirimidinik / apürinik bölge (AP Bölgesi)** oluşur.
- Özğün AP-endonükleazlar bu bölgeyi tanır.
- "**Deoksiriboz fosfat liyaz**" baz içermeyen şeker-fosfat rezüdüsünü çıkarır
- Kalan kısım DNA pol ve DNA ligaz ile doldururlur

D. Çift Zincir Kırıkları

- Yüksek enerjili radyasyon ya da oksidatif serbest radikaller, DNA'da çift zincir kırıklarına neden olabilir.
- Bu hasar, bahsedilen diğer onarım mekanizmaları ile giderilemez.
- İki temel mekanizma
 1. Nonhomolog sonları-birleştirme onarımı (nonhomologous end-joining repair)
 - İki DNA fragmenti çeşitli proteinlerle biraraya getirilip bağlanır.
 - Bir miktar DNA kaybı olur.
 - Hataya meyilli ve mutajeniktir
 - sistemdeki defektler sonucu kanser ve immün yetersizlik sendromları gelişebilir
 2. Homolog Rekombinasyon Onarımı
 - Mayoz sırasında homolog kromozomlar arasındaki genetik rekombinasyonu gerçekleştiren enzimleri kullanır
 - Homolog DNA'yı kalıp olarak kullandığından, hata yüzdesi çok daha düşüktür.

Kaynaklar

- Lippincott's Biochemistry, 5th Edition
- Harper's Illustrated Biochemistry, 28th Edition