

# ÖZEL TOKSİK ETKİLER

KİMYASAL MUTAJENEZİS, KARSİNOJENEZİS, TERATOJENEZİS

KAYNAKLAR:

1. Toksikoloji, Prof. Dr. Nevin VURAL
2. Casarett and Doll's Toxicology. The Basic Science of Poisons.

## KİMYASAL MUTAJENEZİS

**Mutasyon:** Bazı etkenlerin hücre çekirdeğindeki genetik materyalde neden olduğu değişikliklerdir. İki gruba ayrılır:


1. Kendiliğinden oluşan (spontan) mutasyonlar,
2. Mutajenlerin neden olduğu mutasyon.

**Mutajen:** Mutasyon oluşturan etkenlerdir. Bunlar çeşitli kimyasal maddeler ve fiziksel etkenler (elektromanyetik radyasyon: x-ışınları ve gama ışınları, ve ultraviyole-UV ışığı) dir.

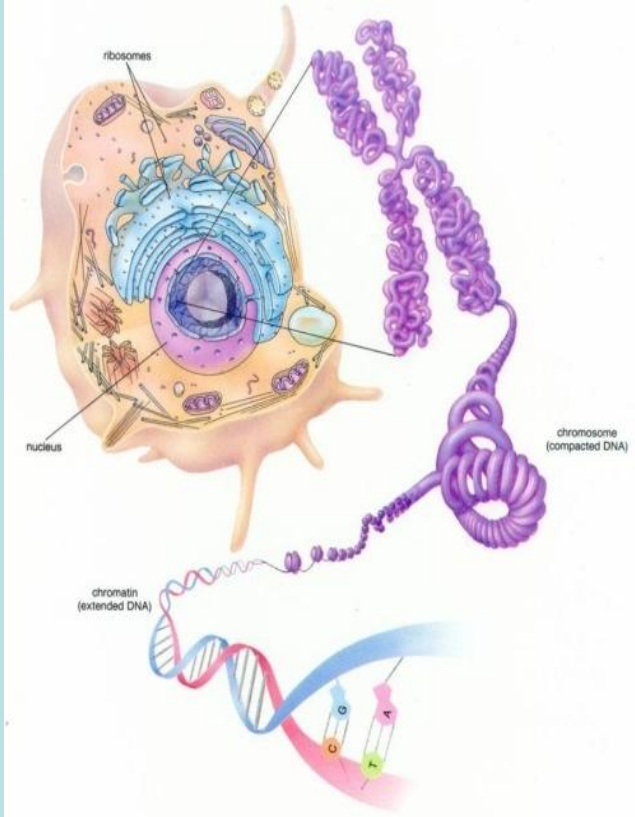
**Mutant:** Mutasyon sonucu oluşan yapıdır. Mutantlar, DNA, gen, hücre, birey olabilir.

Mutajenik etkiye genotoksik etkide denilebilir. Çünkü gerek genler gerekse kromozom üzerine toksik etki söz konusudur.

**Mutasyonlar her zaman zararlı mıdır?**

: Mutasyonun her zaman zararlı olmadığı akılda tutulmalıdır. Çünkü aynı zamanda çevreye uyum sağlayan bir gelişmeye de teşkil eder.

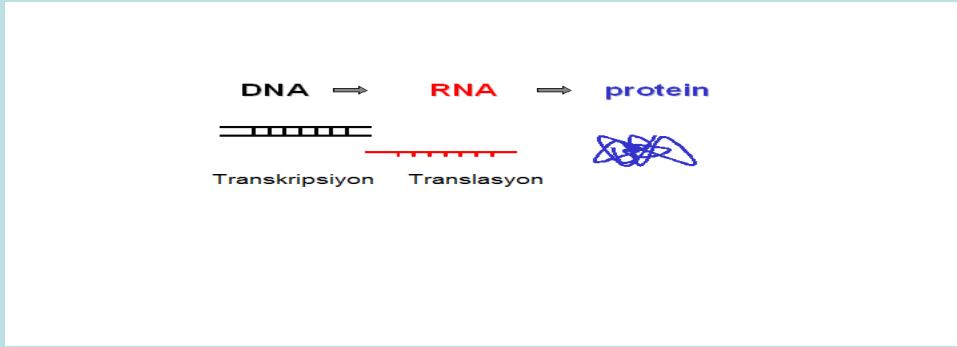
: Mutasyon terimi hem genlerdeki hemde kromozomlardaki değişiklikleri kapsamaktadır.



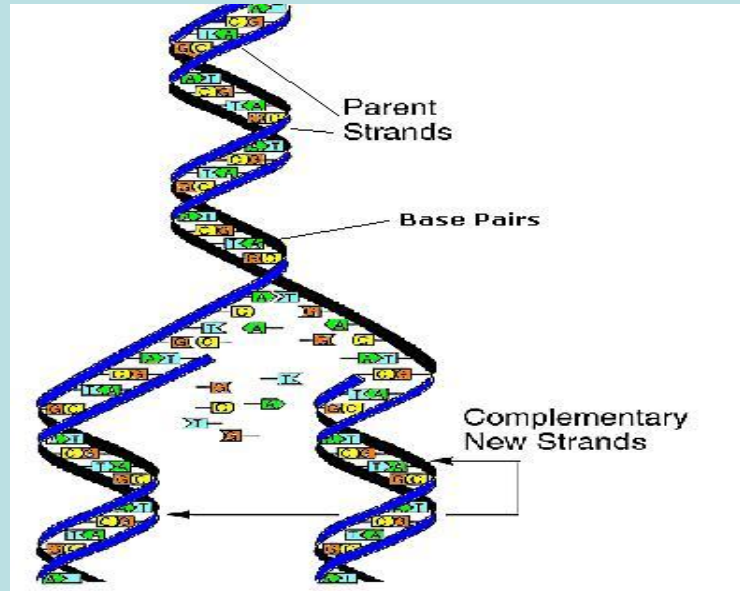
Genetik materyal hücrede çekirdek içinde yer alır.  
Hücrelerimizde 23 çift kromozom bulunur.  
Kromozomlar DNA'dan oluşur.  
DNA'mız 3 milyar baz çiftinden oluşmuştur.  
DNA bazlarını A, C, G, T bazları oluşturur.  
Genomumuzdaki gen sayısı 20-25 bin civarındadır.  
Protein kodlayan DNA kısmındaki her üçlü baz bir kodonu oluşturur.  
Her kodon ribozomda bir aminoasiti kodlar.  
Aminoasitlerin birleşmesi ile proteinler oluşur.  
Proteinler ise bizlerin yapıtaşı olup bütün yaşamsal fonksiyonlarımızı yürüten moleküllerdir.

DNA hücre içinde birçok fonksiyonu kontrol eder. Bunu hücre içinde hangi enzimlerin-proteinlerin sentezleneceğini belirleyerek gerçekleştirir.

DNA → RNA → Protein



DNA'nın diğere önemli bir görevinde hücre üremesini-  
çoğalmasını-bölünmesini sağlamasıdır.



## Mutasyonların sınıflandırması:

**Somatik mutasyon:** Üreme hücreleri dışındaki hücrelerde meydana gelen mutasyondur.

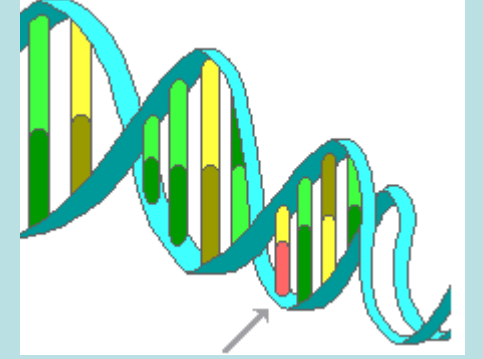
**Kalıtsal mutasyon:** Gamet hücrelerinde oluşan mutasyondur.

Mutasyonların oluş şekillerine göre sınıflandırması:

### 1. Nokta mutasyonlar (mikrolezyonlar):

DNA bazlarındaki tek baz çiftinde oluşan değişimdir.

Mutasyonun en basit türünü oluşturur.



### 2. Kromozomal mutasyonlar (makrolezyonlar):

a) Sayısal değişiklikler (Anöploidi)

b) Yapısal değişiklikler (Klastojenik)



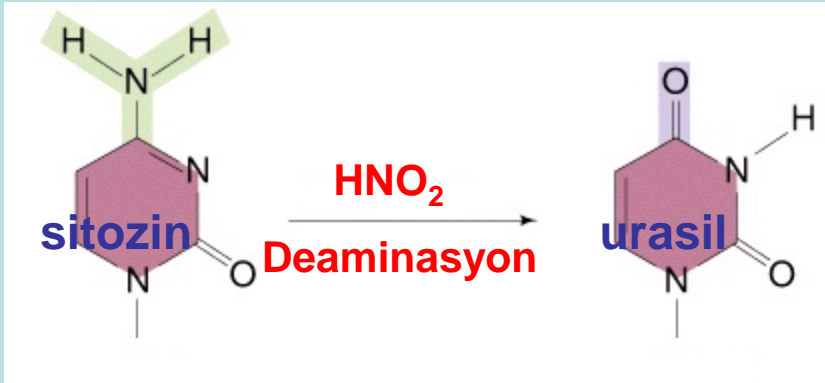
## **1. Nokta mutasyonlar (mikrolezyonlar):**

- a) Kimyasal değişmeler (modifikasyon):** Kimyasal bir mutajenin etkisi ile bir bazın bir başka baza çevrilmesidir.
- b) DNA molekülünde baz analoglarının yer alması (süstitüsyon):**
- c) Alkillendirici maddelerle alkilasyon (katılma):**
- d) Çerçeve kayması (baz eklenmesi veya eksilmesi):**

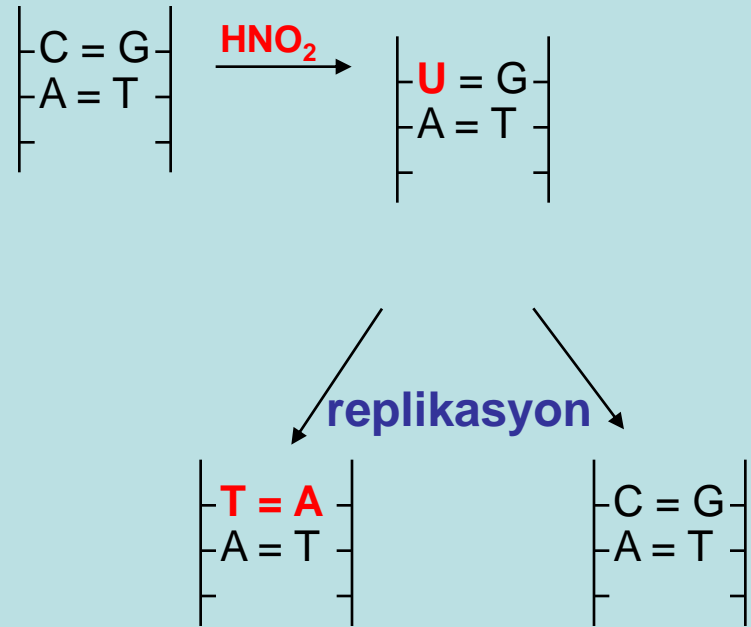
## 1. Kimyasal maddelerle oluşan nokta mutasyonlar (mikrolezyonlar):

a) **Kimyasal değişmeler (modifikasyon):** Kimyasal bir mutajenin etkisi ile bir bazın bir başka baza çevrilmesidir.

**Örnek:** Nitrözasiit ( $\text{HNO}_2$ )



1. **C:G  $\rightarrow$  T:A**





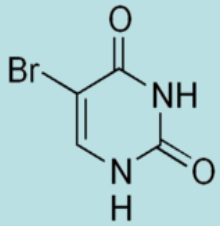
2. A:T → G:C



**Hidroksil amin (NH<sub>2</sub>OH):** Seçici olarak C üzerine etki ederek sitozin oksim oluşmasına neden olur.

**b) DNA molekülünde baz analoglarının yer alması (süstitüsyon):**

**Örnek: 5-Bromourasil, 5-Florourasil, 2-Aminopurin, 6-merkaptopurin**

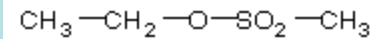


**T:A → C:G**

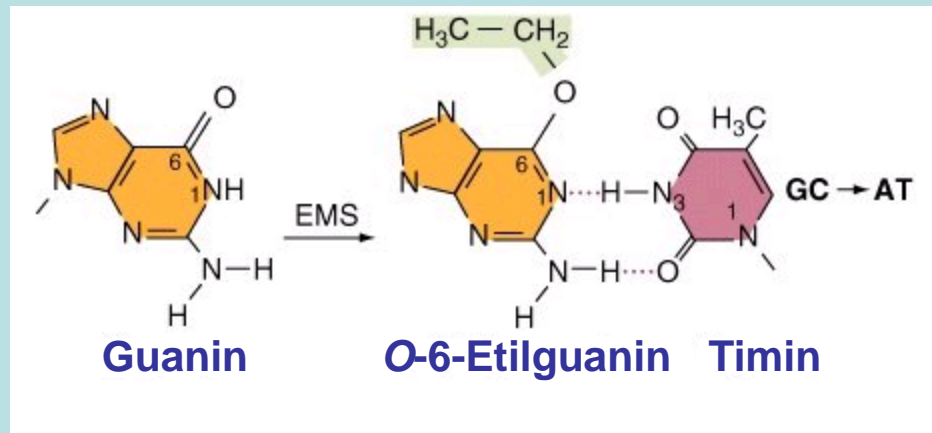
### c) Alkillendirici maddelerle alkilasyon (katılma):

Örnek: Hardal gazı (mustard gaz-diklorodietilsülfür), dialkil sülfatlar, Epoksitler, laktonlar, N-metil-N-nitrozoüre, N-metil-N-nitro-N-nitrozoguanidin, Etilmetansülfonat (EMS), metiletilsülfonat, etilnitrozoüre, dimetilnitrozamin, 1,2-dimetilhidrazin.

Etilmetansülfonat (EMS):



GC → AT



**d) ereve kayması (baz eklenmesi veya eksilmesi):**

**Örnek: 9-aminoakridin, proflavin.**

# DNA onarım

## İnsanlardaki DNA Onarım Mekanizmaları:

1. Baz kesip-çıkarma onarımı,
2. Nükleotid kesip çıkarma onarımı,
3. Yanlış eşleşme onarımı,
4. Çift zincir kırık onarımı

- Metiltransferaz
- fotoonarım

## **2. Kromozomal mutasyonlar (makrolezyonlar):** Yapısal ve sayısal değişiklikler.

**a) Yapısal değişiklikler:** Kromozomlarda katılma, eksilme veya yer değiştirme sonucu oluşabilir. Işık mikroskobu ile görülebilen bu lezyonlara klastojenezis, bozukluklara neden olanlarada klastojen denir.

**rnek:** Bloom sendromu, Fanconi anemi

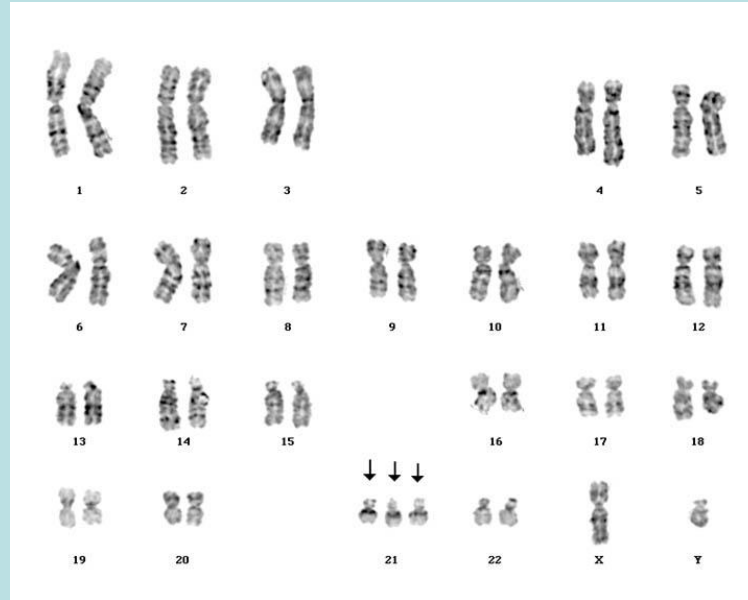
Neden olanlar: Çeşitli alkilleyici ilaçlar, iyoizasyon radyasyon, bleomisin.

## 2. Kromozomal mutasyonlar (makrolezyonlar):

### b) Sayısal değişiklikler (Anöploidi):

#### Örnek 1: Down sendromu (mongolizm): 47, +21

Annenin yada babanın mayoz esnasında homolog kromozomlarında ayrılma olmaması ile oluşan hata sonucu meydana gelir. Çeşitli anomaliler ve zeka geriliği belirgindir.

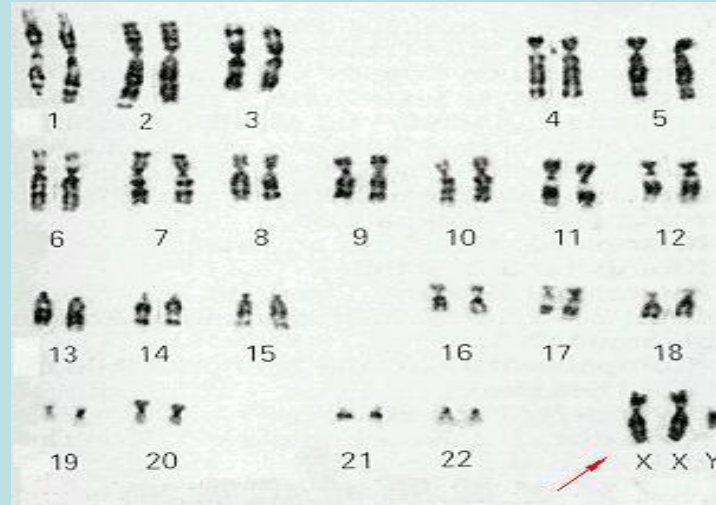


## 2. Kromozomal mutasyonlar (makrolezyonlar):

### b) Sayısal değişiklikler (Anöploidi):

**Örnek 2:** Klinefelter sendromu: XXY (47)

Erkek görünümüne rağmen üreme organlarında küçüklük, memelerde küçük gelişme ve kısırlık.





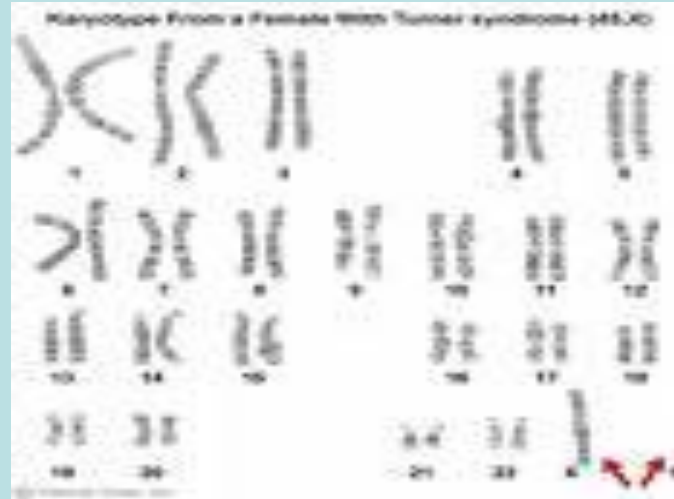
## 2. Kromozomal mutasyonlar (makrolezyonlar):

b) Sayısal değişiklikler (Anöploidi): Mitoz bölünme hatalarından kaynaklanmaktadır.

**Örnek 3:** Turner sendromu: X0 (45)

Kadında dış cinsiyet organları ve memelerde gelişme noksanlığı, amenore, boy kısalığı.

Neden olanlar: Kolşisin ve türevleri, Vinka alkaloidleri (vinkristin, vinblastin)



## Mutajen saptama testleri:

1. Gen mutasyon testleri,
2. Kromozom testleri,
3. Primer DNA hasarı,
4. Morfolojik dönüşümler.

**AMES test:** Mutajenezis için duyarlı ve özgül olmaları nedeni ile *Salmonella typhimurium* bakteri suşları kullanılır. Baz çifti süstitüsyonları ve çerçeve kayması mutasyonları saptanabilir.

# KİMYASAL KARSİNOJENEZİS

**Kanser:** Hücrelerin yeterli farklılığa uğramaksızın kontrolsüz ve hızla bölünmeleri, çoğalmaları ile oluşan hastalıktır.

**Etkenler:** Kimyasal maddeler, fiziksel etkenler, virüsler.

**Oluşumu:** Çok basamaklı ve oldukça karışık bir prosestir. Oluşumunda aşağıdaki basamaklar yer almaktadır:

1. Başlama basamağı:
2. Gelişme ve ilerleme basamağı:

**Oluşumu:** Çok basamaklı ve oldukça karışık bir prosestir. Oluşumunda aşağıdaki basamaklar yer almaktadır:

### **1. Başlama basamağı:**

- Kimyasal madde DNA ile irrevesibl etkileşerek kalıcı bir bozukluk oluşturur.
- Etkenin kendisi veya metaboliti elektrofilik özelliktedir.
- Bu özellikteki madde DNA dahil hücredeki makromoleküllerin nükleofilik bölgeleri ile kovalan bağ oluştururlar.
- Bu dönem kısa bir sürede tamamlanır.
- Kanseri oluşumu için böyle bir etki gereklidir, fakat ortamda mutlaka bir geliştiricininde olması gerekir.

### **2. Gelişme ve ilerleme basamağı:**

## **2. Gelişme ve ilerleme basamağı:**

- **Bu dönemi oluşturan maddeler genellikle sitotoksik maddelerdir.**
- **Bu dönemin tamamlanması uzun bir zaman (aylar-yıllar) alır.**
- **Ortamda devamlı bulunması gerekir. Yani olay reversibldir.**
- **Promoterlar adıda verilen geliştirici maddelerin kendileri karsinojen değildir. Genel olarak elektrofil maddeler değildir.**
- **Örnek: forbol esterleri, kroton yağı.**

## Sınıflandırılmaları:

1. Genotoksik karsinojenler: direk hücre DNA'sı ile etkilşen maddelerdir.
2. Epigenetik karsinojenler: genotoksik etkisi olmadığı halde karsinojenik etkiye sahip maddelerdir.

### 1. Genotoksik karsinojenler:

- a) Direk etkili olanlar,
- b) Prokarsinojenler,
- c) İnorganik karsinojenler