

15- RADYASYONUN NÜKLEİK ASİTLER VE PROTEİNLERE ETKİLERİ

- İyonlaştırıcı radyasyonların biyomoleküllere örneğin nükleik asitler ve proteinlere olan etkisi hakkında yeterli bilgi yoktur. Ancak, nükleik asitlerden DNA'nın radyasyon hasarları açısından RNA'ya oranla daha önemli olduğu, yapılan deneylerle ortaya çıkarılmıştır. Radyasyonun biyomoleküllerin yapısı, fonksiyonu ve sentezlenmeleri açısından ne gibi etkileri olduğu bu bölümde incelenecektir.

15. 1- Radyasyonun DNA Molekölüne Etkileri

- Radyasyonun DNA'ya etkisinin doza, zamana ve hücrenin siklus durumuna bağlı olarak etkili olduğu yapılan araştırmalarla belirlenmiştir. Radyasyon DNA'da birçok yönden hasar bırakmaktadır (şekil 20). Bu hasarların en önemlileri; zincir kırılmaları, baz hasarları ve kayıpları, denatürasyon bölgelerinin oluşması ve çapraz bağlanmalardır. Bu hasarlar birbirini takip eden olaylar zinciri şeklinde dir. Örneğin zincir kırılmaları baz kayıpları veya lokal denatürasyonlara neden olur.

- UV ışınlar nedeniyle DNA oluşan dimerler (ör: timin dimerleri) endonükleaz enzimiyle kesilerek onarılabilir. Kesilen kısımda yeni iplik sentezi başlar. Karşıdaki etkilenmemiş iplik kalıp görevi yapar. Hasarlı DNA bölümü başka bir eksonükleaz ile kesilip çoğaltılır. Yeni oluşan iplik bir DNA ligaz ile eski ipliğe bağlanır (Lüleci vd., 2000).

- DNA molekülüne radyasyonun etkisi Gray (Gy) gibi yüksek dozlarla olur. En önemli hasar zincir kırılmalarıdır. Zincirler, tek zincir kırılmaları ve çift zincir kırılmaları şeklinde hasar görür. Tek zincir kırılmaları, DNA molekülünün zincirlerinden bir tanesinde, şeker-fosfat iskeletinde kopmalar şeklindedir. Bu kırılmalar daha çok düşük iyonizasyon yapan radyasyonlar nedeniyle olur. Çift zincir kırılmaları tek zincir kırılmasına göre daha az rastlanan olaydır ve iki şekilde olur. Bunlardan birincisi tek bir enerji transferi olayı ile meydana gelen kırılmadır. Yüksek iyonizasyon yoğunluğuna sahip radyasyonlar tarafından meydana gelir. İkincisi ise iki zincir kırılmasının birbirine çok yakın ve karşılıklı bölgelerde oluşması şeklindedir.

- Radyasyon, DNA parçalanmaları şeklinde de etki gösterebilir. Bunun sonucunda birçok küçük molekül ortaya çıkar ve bu küçük moleküller rastgele birleşerek DNA 'dan oluşan agregasyonlar yapabilir.
- Radyasyon DNA'da baz hasarları ve baz kayıplarına neden olmaktadır. Pirimidin bazları (Timin, Sitozin, Urasil) pürin bazlarına (Adenin ve Guanin) oranla iki kat daha duyarlıdır. Bunlardan Timin en duyarlı bazdır.

- Pirimidinler OH^- radikali ile reaksiyona girerek pirimidin- OH^- radikalini oluşturur. Bu kompleks Oksijenle reaksiyona girer ve pirimidin-hidroksi-hiperoksit kompleksi meydana gelmesi sonucu tipik bir baz hasarı oluşur. Pürinlerde de aynı şekilde peroksidasyon olayları meydana gelir.

- DNA'da radyasyon sonucu meydana gelen önemli bir hasar ise şeker yapısında meydana gelen değişikliktir. Bu değişiklik N-glikozit bağının hidrolizi sonucu olur. Buna bağlı olarak nükleotit zincirinde kırılmalar meydana gelir. Bu kırılmalar Hidrojen bağlarının kopmasıyla meydana gelmektedir.

- DNA molekülündeki çapraz bağlanmalar da önemli hasarlardan biridir. Bu bağlanmalar DNA'nın aynı zincirinde veya zincirler arasında meydana gelebileceği gibi, DNA-protein çapraz bağlanmaları şeklinde de olabilir.

- Yukarıda bahsedilen hasarlar, dolaylı yoldan DNA'nın fonksiyonlarının aksamasına neden olur. Örneğin kırılmalar ve kopmalar nedeniyle virüs DNA'sında olduğu gibi DNA enfekte etme özelliğini veya transformasyon yeteneğini kaybeder. Eğer bu hasarlar tamir edilmez ise hücre ölümü meydana gelir. Bilindiği gibi transformasyon olayında genetik bilgiler taşınmakta ve aktarılmaktadır. Genetik bilgi aktarılmadığı zaman hücrede fonksiyon yapacak protein sentezlenememektedir ve dolayısıyla hücre ölümü gerçekleşmektedir.

- Radyasyon DNA sentezinin inhibisyonuna (engellenmesine) neden olmaktadır. DNA nükleotid zincirindeki kırılmalar, baz kayıpları gibi hasarlar DNA sentezinin başlamasının gecikmesine, hücrelerin S (sentez) fazına geçişlerinin yavaşlamasına ya da DNA sentezinin azalmasına neden olduğu bilinmektedir. DNA sentezinin başlaması hızlı bölünen hücrelerde yavaş bölünen hücrelere göre radyasyona karşı çok daha duyarlıdır.

- S fazında yapılan ışınlamalar DNA sentezini inhibe etmektedir. G_1 Fazında bazı hücrelerde inhibisyon görülürken bazılarında görülmez. Eğer hücre G_1 fazında radyasyondan etkileniyorsa, bu etki S fazına göre daha düşük dozlarda olmaktadır. DNA sentezinin inhibisyonunda iki etki dikkati çekmektedir.

- Normalde sentez safhasında DNA sentezi yapılamaktadır. Hücrenin radyasyon alması sonucu G_1 ve G_2 fazlarında da DNA sentezlenmektedir. Bu sentez, S fazındaki senteze göre daha yavaş olmaktadır ve hasarın onarılması amacıyla yapılır.

15. 2- RADYASYONUN RNA MOLEKÜLÜNE ETKİLERİ

- Ökaryotik canlılarda mRNA (DNA' daki bilgileri taşıyan), tRNA(sitoplazmadaki uygun amino asit kodonunu taşıyan) ve rRNA (ribozomlarda bulunan) olmak üzere üç tip RNA vardır. Radyasyonun etkisiyle bu moleküllerin yapısında değişikliklerin olduğu bildirilmiştir (Dertinger ve Jung, 1970).

- Örneğin bakterilerde 100 Gy ve üstündeki dozlarda, enzimlerin oluşumunda azalmalar ortaya çıkmıştır. Ancak bu etkinin mRNA molekülünde oluşan hasardan değil, transkripsiyon sürecinde meydana gelen bir değişikliğe bağlı olduğu bildirilmiştir. Elektronlar ile tRNA ışınlandırılmış ve tRNA'nın amino asitleri bağlama özelliğinin dozla paralel olarak azaldığı gözlenmiştir.

- Protein sentezinde görev alan ribozomlarında tek enerji transferi nedeniyle fonksiyonlarını kaybettiği tespit edilmiştir.
- RNA sentezine radyasyonun etkisi ile ilgili alışmalar DNA senteziyle ilgili çalışmalardan azdır. Yapılan alışmalar RNA tipleriyle ayrı ayrı değil, total olarak yapılmıştır. Genel olarak, total RNA sentezinin DNA sentezine oranla daha dirençli olduğu saptanmıştır. Ancak bu durum kesin değildir ve canlı türüne, radyasyon dozuna göre farklılık göstermektedir.

- Radyasyonun RNA sentezini artırdığı yönünde çalışmalar da mevcuttur (Dertinger ve Jung, 1970).

15. 3- RADYASYONUN PROTEİN VE ENZİMLERE ETKİLERİ

- Hücreyi oluşturan en önemli biyomoleküllerden birisi de proteinlerdir. Hem yapısal hem de fonksiyonel özelliklere sahip moleküllerdir. Bunun yanı sıra biyokimyasal ve metabolik reaksiyonları katalizleyen enzimlerde proteinden meydana gelmiştir. Bunlarla ilgili pek çok araştırma mevcuttur.

- Yapılan alışmalar sonucunda polipeptid zincirinde kırılmalar nedeniyle moleküler ağırlık kayıpları, eriyebilirlik oranında meydana gelen değişiklikler, sekonder ve tersiyer yapı bozuklukları ile amino asitlerde bozukluklar saptanmıştır. Bunlara bağlı olarak enzimlerin yapısı ve fonksiyonlarında da hasarlar tespit edilmiştir (Özalpan A, 2001).

- Bazı çalışmalarda, X ışınlarının etkisi ile memeli hücrelerindeki bazı enzimlerin aktivitelerinin arttığı, bazılarının da azaldığı ve bazılarının aktivitesinde hiçbir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Özalpan A., 2001).
- Timidin kinaz ve DNA polimeraz, DNA sentezi için önemli enzimlerdir. Araştırmacılar özellikle bu enzimlerle ilgili çalışmalar yapmıştır. Çalışmalar sonucunda enzimlerin oluşumu sırasında radyasyona karşı çok duyarlı oldukları, buna karşılık sentezlerinin tamamlanması halinde bu duyarlılığın kaybolduğu saptanmıştır.

- Monoaminooksidaz (MAO) enziminin aynı canlının farklı organlarında radyasyona karşı farklı fonksiyon gösterdiği bildirilmiştir (Özalpan A., 2001). Çalışmada 20 Gy ışınlamadan üç gün sonra fare karaciğerindeki MAO aktivitesinin % 70 oranında azaldığı, böbrek, kalp ve beyindeki enzim aktivitelerinde ise hiçbir değişikliğin olmadığı saptanmıştır.

- Bazı enzim aktivitelerinin örneğin, asit fosfataz ve alkalin fosfataz enzim aktivitelerinin çoğu hücrelerde ışınlamadan sonra arttığı tespit edilmiştir.
- Sıcaklığın yükselmesine paralel olarak biyomoleküllerde hasarın arttığı açıklanmıştır. Sıcaklığın artırılması sonucu, tripsin enziminde aktivite kaybı artışı ile serbest radikal miktarında artışın paralel olduğu gözlenmiştir (Dertinger ve Jung, 1970). Bu sonuçlar, sıcaklığın enzimlerin inaktif duruma geçmelerinde, serbest radikallerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir