

DNA Hasarı ve Onarım Mekanizmaları

DNA Damage and Repair Mechanisms

Ece Onur*

Berrin Tuğrul**

Ferda Bozyiğit*

*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa

**Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Genom, DNA hasarına neden olan sayısız farklı etkene maruz kalır. Hasar kaynakları ekzojen veya endojen olabilir. Yaşayan organizmalar, genetik materyallerini bu etkenlerin oluşturduğu hasarlara karşı korumak amacıyla DNA onarım mekanizmasına sahiptirler. Hücre DNA hasarlarına karşı farklı metabolik yollar ile cevap verir. DNA hasarı ve onarım mekanizmalarındaki bozukluklar ile kanser, yaşlanma ve birçok genetik hastalık arasında nedensel bir ilişkinin varlığı birçok deneysel ve epidemiyolojik veri ile gösterilmiştir. DNA onarım mekanizması, genomik kararlılığın korunması ve hücrenin yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan moleküler biyolojik mekanizmalardan birisidir.

Anahtar Sözcükler: DNA hasarı, DNA onarım mekanizmaları, iyonize radyasyon

ABSTRACT

Genome is consistently exposed to many factors leading to DNA damage. These damaging factors may be exogenous or endogenous. Living organisms possess DNA repair mechanisms in order to protect their genetic material from these injuries. Once a damage occurs, the cell responds to it with different metabolic pathways. Many experimental and epidemiological studies displayed clues about the casual relationship between DNA damage and repair systems, and cancer, aging and various genetic disease. DNA repair systems are essential biological mechanisms for the cell to survive and to maintain its genomic stability.

Key Words: DNA damage, DNA repair mechanisms, Ionizing radiation (IR)

DNA HASARI VE ONARIM MEKANİZMALARININ ÖNEMİ

Farklı DNA hasarlarına neden olan ultraviyole, X-ışınları, kimyasal bileşikler gibi çevresel ajanlar, insan genomik DNA'sının bütünlüğünü sürekli tehdit etmektedir. Çift ve tek zincir kırıkları, insersiyon ve delesyonlar, abazik alanlar ve DNA-protein çapraz bağ oluşması DNA hasarlarına örnek olarak verilebilir (1,2). DNA hasarı sadece dış faktörlerden kaynaklanmaz. DNA replikasyonu ve

rekombinasyonu gibi olaylar sırasında, hücre- sel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen serbest radikaller gibi endojen ajanlar da DNA hasarına neden olmaktadır (3,4). DNA onarımı, hücre ölümünü, mutasyonu, replikasyon hatalarını, DNA hasarının devamlılığını ve genomik kararsızlığı azaltan bütün işlemlerde devreye girmektedir. Bu işlemlerde herhangi bir anormallik kanser, yaşlanma ve birçok genetik hastalığa yol açabilmektedir (5) (Şekil 1). Bu yüzden genomdaki



Şekil 1. DNA hasarı ve sonuçları (3).

hasar ve onarım konusundaki araştırmalar, yalnız yaşlanma değil birçok genetik hastalığın moleküler mekanizmasının anlaşılmasına da yardımcı olmaktadır (6,7).

Bu derlemede DNA hasar ve onarım mekanizmaları güncel bilgiler ışığında temel düzeyde tartışılmıştır.

DNA HASARI VE SONUÇLARI

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde ekzojen veya endojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır (1) (Şekil 2).

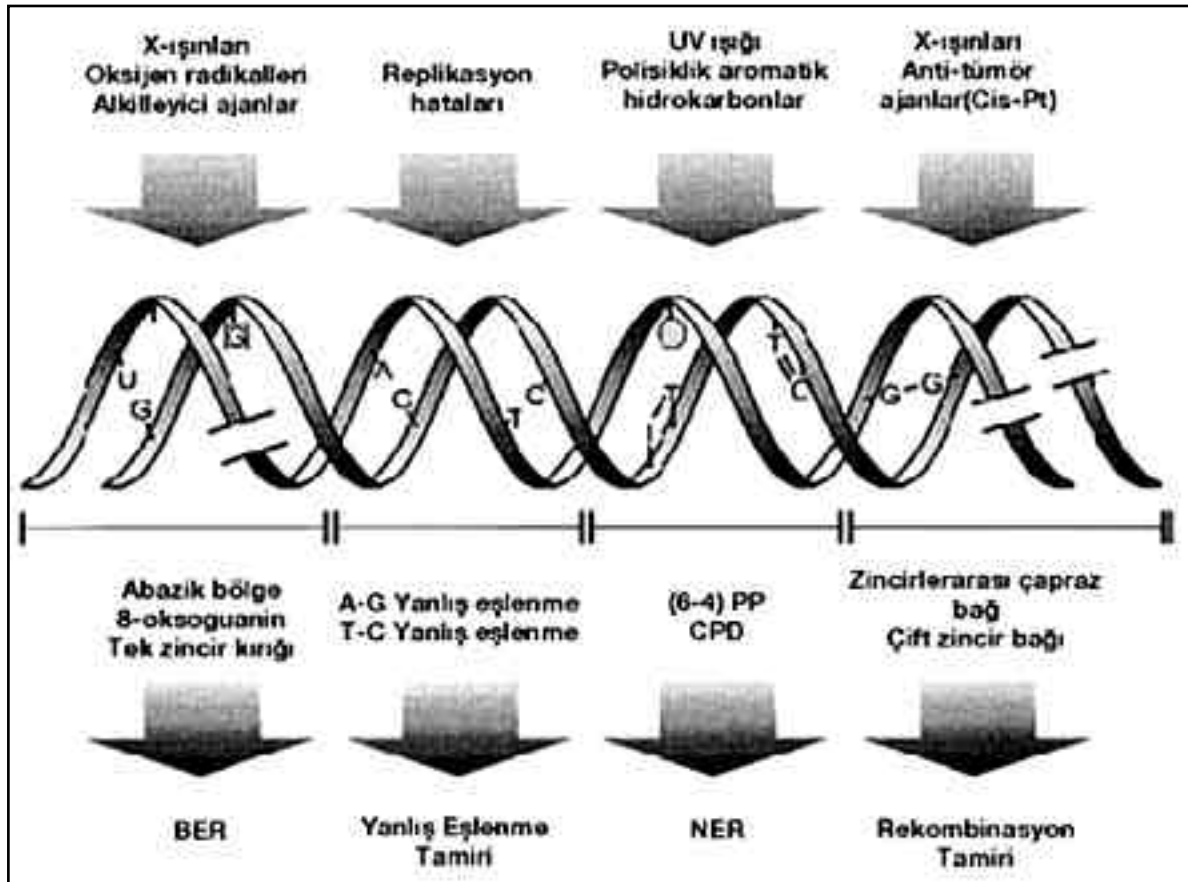
DNA HASARINA NEDEN OLAN ETKENLER

A. Endojen (spontan) Etkenler

1. Yanlış eşleşmeler, insersiyon/delesyonlar
2. Kimyasal değişiklikler: deaminasyon, metilasyon
3. Baz kayıpları: depurinasyon/depirimidinasyon
4. Oksidatif Hasar: 100.000 /hücre/gün
5. Replikasyon hataları

Deamine bir bazın onarılamaması durumunda nokta mutasyonları görülebilir.

DNA'dan her gün yaklaşık 5000 purin bazı (adenin ve guanin) glikozil bağları hidrolize



Şekil 2. DNA'da hasar oluşturan ajanlar, hasar tipleri ve tamir mekanizmaları (6).

olduğu için kaybolur. Bu olaya depurinizasyon adı verilir. Benzer şekilde DNA dizisinde sitozinin urasile deaminasyonu günde yaklaşık 100 baz çiftini etkiler.

Endojen etkenlerle oluşan hasar onarılmaz ise somatik mutasyonlar ortaya çıkar (3,8).

B. Ekzojen (çevresel) Etkenler

1. Kimyasal ajanlar: aflotoksin, benzopren, kemoterapi ilaçları, alkilleyici ajanlar, vinil klorid, mustard gazları v.b
2. Fiziksel ajanlar: UV radyasyon, iyonize radyasyon v.b

Benzopren kanserojen olmadığı halde hücre içinde okside olduğunda kanserojenik hale gelir. Ardından, DNA'da guanin gruplarına bağlanarak G-C bağlantısının arasına girer ve heliks yapısında bozulmalara neden olur. Ultraviyole ışığının neden olduğu hasarlar (siklobütan ve 6-4 ışın ürünü pirimidin dimerleri) daha çok deri kanseri riski ile bağlantılıdır. Mutajenik olan UV ışını, pirimidinlerin kovalent olarak bağlandığı dimer formlarının oluşmasına neden olur. TT dimer en sık oluşandır. Timin dimerleri, DNA konformasyonunu ve DNA polimerazın aktivitesini bozarak replikasyonu durdurur (3,9). Sisplatin ve alkilleyici ajanlar gibi kemoterapötik ilaçlar DNA'da çift zincir kırıklarına ve zincir içi çapraz bağların oluşumuna neden olmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) neden olduğu 100'den fazla oksidatif DNA hasarı tanımlanmıştır. Bu hasarların biyolojik önemi henüz açıklık kazanmamakla birlikte 8-hidroksideoksiganin'in (8-OH-Gua) mutasyona neden olduğu bilinmektedir (10). Bu yapı adeninle baz çifti oluşturabilme yeteneğine sahip olduğu için oldukça mutajeniktir ve replikasyon sırasında adeninle baz çifti oluşturur. G:C yerine insan kanserlerinde en çok görülen mutasyon olan T:A transversiyonuna yol açar (3,11).

DNA hasarı hücrede, hasarla başa çıkabilecek veya bunu gerçekleştiremiyorsa programlı hücre ölümünü sağlayacak bir çok hücre

olayı tetikler. Hücre, DNA hasarlarına karşı farklı metabolik yollar ile cevap verir. Ağır DNA hasarları hücrenin apoptoz yolunu aktive ederek hücreyi ölüme götürür ya da hasar DNA onarım mekanizmaları ile onarılabilir. Dinamik bir yapıya sahip olan DNA molekülü, onarılabilen tek biyomolekül olması bakımından önemlidir (12,13). DNA hasarı replikasyon sırasında onarılamazsa mutasyona ve sonuç olarak genomik kararsızlığa neden olur. DNA'da birçok özgün değişimi içine alan genomik kararsızlık, hem kanserin hem de yaşlanmanın önemli bir belirtisidir (14).

DNA onarım sisteminde yaklaşık 130 gen rol oynar. Bu genlerin kodladığı proteinler onarım mekanizmalarında görev alırlar. Örneğin radyasyonun neden olduğu DNA hasarına karşı protein kinazlar ATM/ATR (ataxi-telenjipektazi mutasyonu/ Rad3-ilişkili) ve p53 sinyal yolu devreye girmektedir (13). DNA onarım mekanizmaları genomik stabilitenin devamını sağlayan sistemlerdir (15).

DNA hasarının yol açtığı yanıtlar

Hücrede DNA hasarı oluştuğunda dört önemli yanıt oluşur;

1. Hasarlı DNA'nın çıkarılarak DNA çift zincirinin doğru bir şekilde yeniden yapılandırılması (DNA onarımı),
2. DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu ile hücre döngüsünün ilerlemesinin engellenmesi, bu şekilde hasarlı genetik materyalin onarımına imkan sağlanması ve hasarlı kromozomların genetik geçişinin önlenmesi,
3. Hücredeki gen transkripsiyon düzeylerinin hücrenin yararına olacak şekilde değişmesi (transkripsiyonel cevap),
4. Ciddi olarak hasar görmüş hücrelerin elenmesi (programlı hücre ölümü, apoptoz)

Bu yanıtlardan herhangi birinin işlev görmemesi hücre düzeyinde genomik kararsızlıkla, organizma düzeyinde ise genetik hastalıklar, kanser veya yaşlanma ile sonuçlanır (1,13,16).

DNA ONARIM MEKANİZMALARI

DNA onarım hataları, genomik kararsızlıkla karakterize sendromlara ve kanser insidansında artışa yol açtığından, DNA onarımının nasıl gerçekleştiğinin bilinmesi klinik kullanım açısından önem kazanmaktadır.

DNA onarım genleri iki alt gruba ayrılabilir:

- a) DNA onarımında sinyal iletimi ve onarımın düzenlenmesi ile ilgili genler,
- b) Hatalı eşleşme onarımı, baz ve nükleotid çıkarma onarımı ile ilgili genler (7,17,18).

Bu genlerin yer aldığı onarım mekanizmaları başlıca beş grupta incelenebilir.

1. Direkt onarım ya da hasarın geri döndürülmesi

- a) Fotoreaktivasyon
- b) O-6-metilguanin onarımı
- c) Basit tek zincir kırıklarının ligasyonu

2. Eksizyon (kesip-çıkarma) onarımı

- a) Baz eksizyon onarımı (BER) (base excision repair)
- b) Nükleotid eksizyon onarımı (NER) (nucleotide excision repair)
- c) Mismatch (yanlış eşleşme) eksizyon onarımı (MER)

3. Rekombinasyonel Onarım

4. SOS Onarımı

5. DNA Çift Zincir Kırıklarının Onarımı

- a) Serbest Uçların Homolog Olmayan Bağlanması (NHEJ)
- b) Homolog Rekombinasyon (HR)

Bu beş onarım mekanizması ile ilgili güncel veriler şu şekilde özetlenebilir.

1. Direkt Onarım ya da hasarın geri döndürülmesi

a) Fotoreaktivasyon

Hasarın geri döndürülmesi onarım için en kolay yol gibi görünmesine karşın çoğu durumda termodinamik ve kinetik nedenlerden dolayı pek mümkün değildir. Bazı durumlarda enzim

aracılığı (Fotoliyaz ve O-6-Metil-DNA-alkiltransferaz) ile gerçekleşen tek adımlı reaksiyonlar ile hasar onarılır. Siklobütan pirimidin dimerleri (CPDs), fotoliyaz enzimi tarafından ayrılarak hasar giderilir. Reaksiyona fotoreaktivasyon denir (5). UV ile oluşan pirimidin dimerlerine spesifiktir. Sadece pirimidin dimerlerini kırdıklarından hata olasılığı yoktur (3,19).

b) O-6-metilguanin onarımı

O-6-metilguanin, alkilleyici ajanlar varlığında oluşur ve yüksek oranda mutajeniktir. O-6-metilguanin-DNA metil transferaz enzimi, DNA'daki yanlış metillenmiş bazların CH₃ gruplarını kendi sistein rezidülerine transfer ederek normal guanin oluşumunu sağlar. Bunu yaparken enzim de geri dönüşümsüz olarak baskılanmış olur ve işlev dışı kalır. Bu onarımda enzimin özgünlüğü kadar sayısı da önem kazanmaktadır.

c) Basit tek zincir kırıklarının ligasyonu

X-ray ya da peroksidler gibi bazı ajanlar DNA zincirinde basit kırıklara neden olabilmektedir.

Bir zincirde meydana gelen basit kırıklar DNA ligaz enzimi ile hemen onarılmaktadır. Enzim enerji gerektiren bir reaksiyon ile 5' fosfat grubu ile 3'OH grubu arasındaki fosfodiester bağı oluşturarak onarımı gerçekleştirir (3,18,19).

2. Eksizyon (kesip-çıkarma) Onarımı

Bu onarım tüm prokaryot ve ökaryot organizmalarda bulunan en önemli onarım sistemi olup 3 temel basamak içerir (3). Eksizyon onarım mekanizmasında DNA'daki hasarlı bazın oligonükleotid parçaları çıkartılıp bu bölgenin doğru bazlarla doldurulması ve oluşan çentiğin ligasyonla kapatılması ana prensiptir (1).

1. Hasar veya hata tanınır ve enzimatik olarak bir nükleaz tarafından kesip çıkarılır.
2. DNA polimeraz oluşan boşlukları doldurur.
3. DNA ligaz son bağı kurar ve boşluk tamamen kapanır (13,15).

a) Baz eksizyon onarımı (BER) (base excision repair)

DNA hasarının doğrudan geri döndürülmesinde, bazlardaki her kimyasal değişiklik kendine özgü bir onarım mekanizması gerektirir. Ancak, hücreler birçok kimyasal hasar tipini düzeltebilecek genel bir onarım mekanizmasına ihtiyaç duyarlar. Bu da eksizyon onarımıdır.

Yanlış yerleştirilen ve hasarlı bazları uzaklaştırmak için kullanılan onarım mekanizmasıdır (5,20,21).

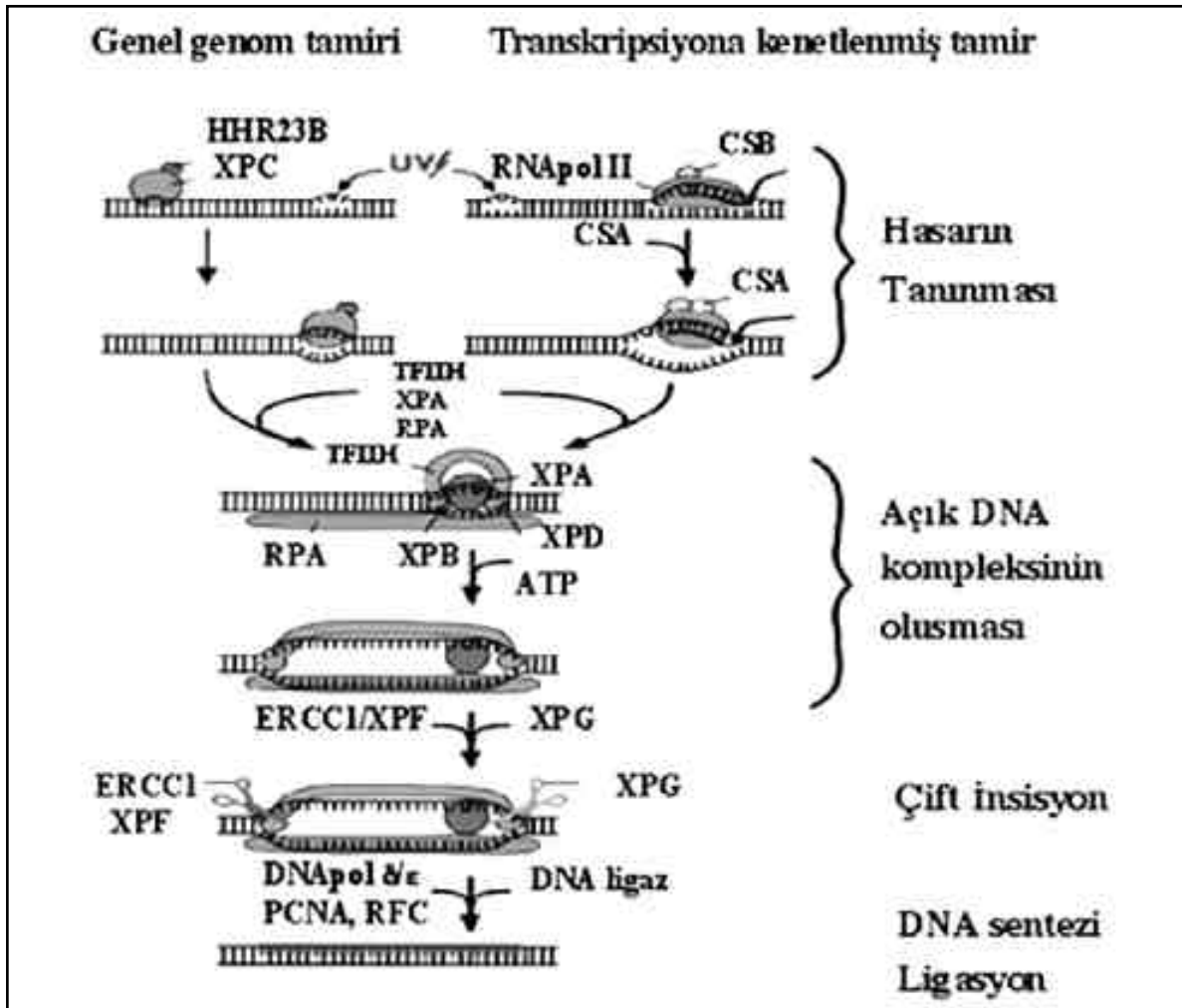
b) Nükleotid eksizyon onarımı (NER) (nucleotide excision repair)

DNA bazları üzerinde büyük eklentiler oluşturan birçok farklı hasarı tanıyabilen bir onarım

mekanizmasıdır (22). Bu mekanizmanın mikoplazmadan memelilere kadar geniş bir yelpazedeki organizmalar tarafından kullanıldığı belirlenmiştir. Birçok DNA hasarının özellikle de heliks distorsiyonuna neden olanların onarımında etkindir. İnsanlarda güneşten gelen UV ışığının karsinojenik etkilerine (dimerler) ve sisplatin, 4-nitrokuinolin oksid gibi etkenlerle reaksiyon sonucu oluşan büyük eklentili hasarlara karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır.

NER mekanizmasının işleyişi (Şekil 3);

1. Hasarın tanınması
2. Protein kompleksinin hasarlı bölgeye bağlanması
3. ~24-32 nükleotid uzunluğunda bir fragment



Şekil 3. Nükleotid eksizyon genel genom tamir mekanizması (6).

içinde bırakacak şekilde lezyonun her iki tarafından hasarlı zincirin kesilmesi (insizyon)

4. Hasarı içeren oligonükleotidin uzaklaştırılması (degradasyon)
5. DNA sarmalı üzerinde meydana gelen boşluğun DNA polimeraz tarafından doldurulması (polimerizasyon)
6. Ligasyon

aşamalarından oluşmaktadır (5).

Başarılı bir NER prosesi için 30'dan fazla protein gerekmektedir. NER yolağında lezyonların genel özelliği DNA kimyasının modifikasyonu ve DNA çift sarmalının helikal distorsiyonudur (13,23,24). Nükleotid eksizyon onarım mekanizmalarının genom bütünlüğünü koruyucu ve hayatın devamlılığını sağlayan işlevleri, nükleotid eksizyon onarım proteinlerinden herhangi birini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan, nadir görülen, otozomal resesif geçişli üç sendromla anlaşılabilir (1). Bu sendromlar Xeroderma pigmentosum / XP, Cockayne syndrome / CS, Trichothiodystrophy / TTD olarak isimlendirilmiştir (13,16). DSB (double strand break) tamirinde aktif olarak devreye giren üç NER kompleksi XPC/HR23B, XPA/RPA ve ERCC1/XPF olarak adlandırılmaktadır (9,13,25). Bu bireylerde güneşe duyarlılık, bazı organ dokularında erken yaşlanma, nörolojik bozukluklar ve genellikle UV kaynaklı cilt kanseri insidansında artış gözlenir (5,6,26).

c) Yanlış eşleşme (Mismatch) eksizyon onarımı (MER)

Bu onarım mekanizması, DNA replikasyonu esnasında meydana gelen ve çift sarmalda anormal boyutlara neden olan, normal bazların hatalı eşleşmesi şeklindeki hataları düzeltir (5). DNA replikasyonu doğruluğunun en son sorumlusudur (3,27,28). MER sistemi küçük tek zincir DNA halkalarının ve yanlış eşleşmenin replikasyon sonrası tamirinden sorumludur (13). MER işleyişinde MSH2-MSH3 ve MSH2-MSH6 gibi iki farklı heterodimerik kompleksi içeren çeşitli proteinler yer almak-

tadır. Hatalı eşleşme onarım mekanizması genlerinde mutasyon olan bireylerin kalıtsal nonpolipozal kolon kanserine (HPNCC) yatkın oldukları tespit edilmiştir (5,29).

3. Rekombinasyon Onarım

DNA'ların zarar görmüş parçasının değiştirilmesinde kalıp olarak kullanılacak tamamlayıcı ipliğin bulunmadığı durumda kullanılan, ve replikasyondan sonra aktif olan bir onarım mekanizmasıdır. Timin dimeri gibi bir lezyonu içeren DNA replike olurken DNA polimeraz önce lezyonda duraklar ve yeni sentezlenen zincir boyunca bir boşluk bırakarak lezyonun üzerinden atlar. Bu boşluğa bir yanıt olarak RecA proteini rekombinasyonel bir değiş-tokuş işlemi ile başlangıçta hasarsız komplementer dizide bulunan bir segmenti bu boşluğa sokup onu tamamlar. Bu işlem "verici" zincirde bir boşluk bırakır. Bu boşluk daha sonra doldurulur (3) (Şekil 4).

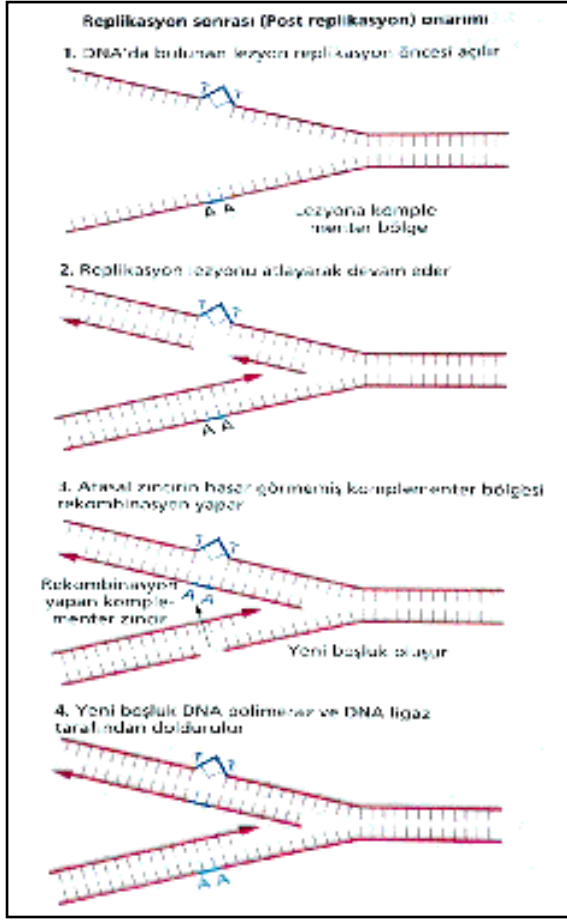
4. SOS Onarımı

DNA hasarının yüksek oranda olduğu ve diğer onarım mekanizmalarının başarılı olamadığı durumlarda devreye giren acil cevap sistemidir. Hücrelerde çok ciddi DNA zararlarına karşı acil yanıt olarak DNA onarım enzimlerinin sayısının artmasıdır. DNA sentezi sırasında, bir lezyonun üzerinden atlamak yerine, sistem, DNA polimerazın lezyon karşısında replikasyonu devam ettirmesini sağlar. Fakat replikasyonun doğruluğundan fedakarlık edilir. Bu nedenle hataya meyilli sistem de denir (3,18,19).

5. DNA Çift-Zincir Kırığı Onarımı

DNA çift zincir kırığının kaynakları arasında iyonize radyasyon, topoizomeraz inhibitörleri (etoposid, adriamisin) ve V(D)J rekombinasyonu sayılabilir.

DNA çift zincir kırıkları (DSB), DNA hasarının en yıkıcı şeklidir. Onarılmazsa kromozomların kırılmasına ve hücre ölümüne varan sonuçlar doğurabilir. Yanlış onarırsa kromozom translokasyonuna ve kansere sebep olur.



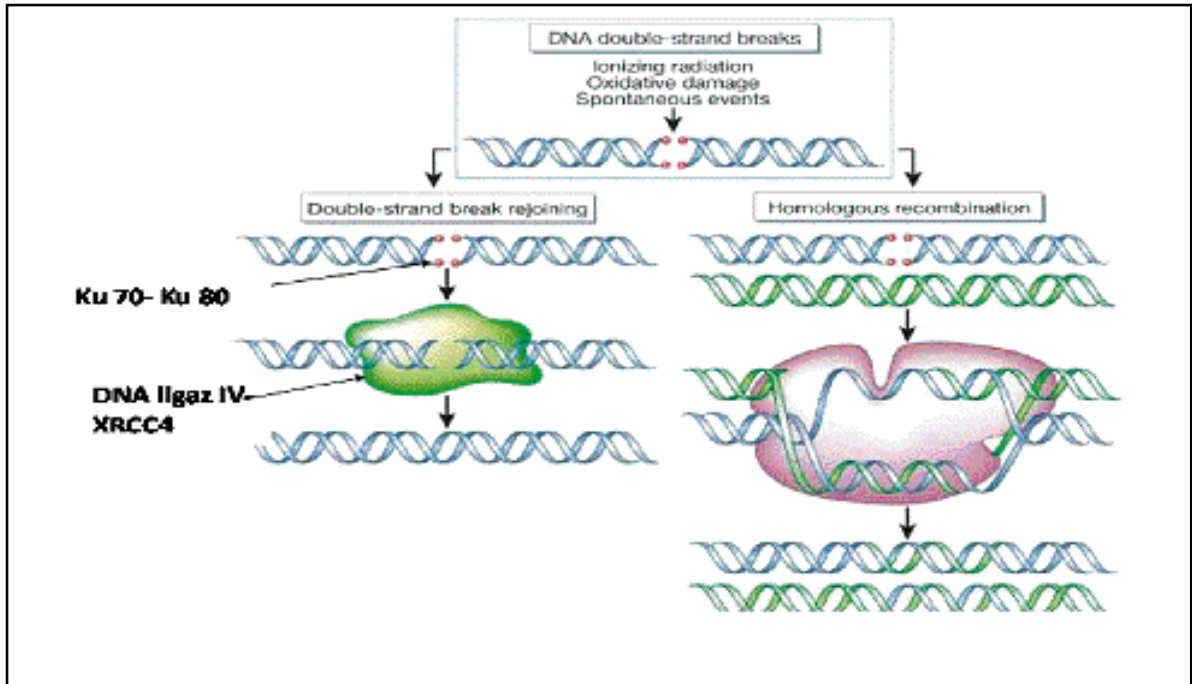
Şekil 4. Replikasyon sonrası onarım (3).

DSBs'ye neden olan en önemli eksojen ajan iyonize radyasyondur (5).

NER ve MER proteinleri DSB onarımını 3 aşamada etkiler. 1. NER ve MER proteinleri HR/NHEJ işleyişini fiziksel olarak kolaylaştırır. 2. DNA zinciri ve çeşitli küçük DNA yapı değişikliklerini hatırlama yeteneği, primer hasar oluşumunda NER ve MER onarımına katkıda bulunur. 3. Çeşitli NER ve MER proteinleri primer hasarın reorganizasyonu ve hücre siklusu kontrol noktalarının induksiyonu arasındaki sinyal iletiminde önemli rol oynamaktadır (13,30,31).

a) Serbest Uçların Homolog Olmayan Bağlanması (NHEJ)

Ku 70-Ku 80 (DNA-bağımlı protein kinaz katalitik subunit) kompleksleri DNA kırık uçlarına bağlanırlar. DNA bağımlı protein kinaz aktive olarak diğer proteinlerin hasar bölgesine gelmelerini sağlar. Bu protein komplekslerinin formasyonu DNA ligaz IV-XRCC4 kompleksinin kırık uçları bağlamasını sağlar (13) (Şekil 5). Bu işleyiş homolog bir kromozomdan faydalanmaksızın DNA uçlarının bağlanmasının biyokimyasal bir yoludur. Çünkü



Şekil 5. Serbest uçların homolog olmayan bağlanması (NHEJ) (3).

kırk DNA uçları bağlanabilir durumda olmayabilir ve bu yol bazen genetik bilgide kayıba neden olur. Homolog olmayan uç bağlanmasındaki hatalar iyonize radyasyon duyarlılığına ve immün yetersizliğe neden olur. X ışınları ve peroksidler gibi bazı kimyasallar DNA omurgasında kırıklara yol açar. Tek zincirdeki basit kırıklar DNA ligaz tarafından onarılır. Ancak, DNA ligaz, sadece, 5'-fosfat ve 3'-hidroksil gruplarına sahip uçları birleştirebilir (5) (Şekil 5).

Ayrıca NHEJ onarım yolundaki hataların Burkitt lenfoma, KML (Philadelphia kromozomu) gibi kanserlerle ilişkili translokasyonlara da neden olduğu gösterilmiştir (3,32).

b) Homolog Rekombinasyon (HR)

DNA çift zincir kırıkları, genetik bilgi korunarak, homolog DNA ile rekombinasyon aracılığıyla onarılabilir. Mayalarda bu yol çift zincir kırığı onarımında baskın olarak kullanılır.

İnsanda homolog olmayan uç bağlanması ile eşit önemdedir (5,34). Homolog rekombinasyonda görev alan BRCA1 ve BRCA2 genlerinde olan mutasyonlar ile meme ve over kanserleri arasında ilişki bulunmuştur (3,18).

DNA HASARI VE ONARIM BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

DNA onarımındaki hatalar genetik kararsızlığa neden olurlar. Kanserlerin büyük bir kısmının onarılamamış DNA hasarından kaynaklandığı bilinmektedir. Onarım sistemindeki bozukluklar da bu işlemlerde yer alan enzimlerdeki mutasyonlar gibi kanserin kalıtsal türleriyle ilişkilidir. Örneğin, kalıtsal non-polipozal kolorektal kanser, hatalı eşleşmenin onarımındaki bozukluktan, kolorektal kanser ise baz çıkarma onarımındaki bir bozukluktan kaynaklanır. Meme kanseri, iyonize radyasyona maruz kalma ile ilişkilidir. Malign prostat kanserli hücrelerde, DNA onarım genlerinin ekspresyonu ile fonksiyonu arasındaki farklılığın varlığı, prostat tümörü gelişiminde, hatalı DNA onarımının rolü olduğunu düşündürmek-

tedir. DNA metilasyonu, prostat kanseri başlangıcında genetik bir faktör olarak kritik rol oynar (5).

DNA onarım mekanizmaları arasında nükleotid eksizyon onarımı bilinen en genel ve etkili onarım mekanizmasıdır. Nükleotid eksizyon onarım mekanizmasının yeterince işlev görememesi yaşlanma, kanser oluşumu, çeşitli kalıtsal ve nörodejeneratif bozukluklar ile sonuçlanır (1,33).

Nükleotid eksizyon onarım mekanizmalarının genom bütünlüğünü koruyucu ve hayatın devamlılığını sağlayıcı işlevleri, nükleotid eksizyon onarım proteinlerinden herhangi birini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşan, ender görülen ve resesif olarak kalıtılan üç farklı hastalığa neden olmaktadır: Kseroderma pigmentosum (XP), Cockayne Sendromu (CS) ve Trikotiyodistrofi (TTD). Cockayne Sendromu, XP ve TTD fenotiplerinin en belirgin ortak özelliği ultraviyole ışığına olan aşırı duyarlılıktır ancak, XP hastalarından farklı olarak, CS ve TTD hastalarında deri tümörleri gelişmez (1).

SONUÇ

Genomik DNA'da ekzojen ve endojen etkenler sonucunda hasar meydana gelebilmektedir. Çeşitli DNA onarım mekanizmaları DNA'da meydana gelen hasarın tipine uygun olarak devreye girmekte ve hasar tamirinin gerçekleştirilmesi sonucu genomik kararlılık korunmakta ve hücre yaşamını sürdürebilmektedir. DNA onarım mekanizmalarından sorumlu olan gen ve proteinlerdeki değişikliklerin kanser, yaşlanma ve bazı genetik hastalıklarla ilişkisi bulunmaktadır. Önemli bir moleküler biyolojik mekanizma olan DNA onarım mekanizması ile ilişkili gen ve proteinlere yönelik yapılacak yeni çalışmalardan elde edilecek bilgiler doğrultusunda kanser oluşumu, yaşlanma süreci ve bazı genetik hastalıkların meydana gelmesi ile ilgili klinik açıdan kullanılacak çözümler sunulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid Eksizyon Onarımı ve Kansere. *Türk Biyokimya Dergisi* 2007; 32 (3): 104-11.
2. Martin LJ. DNA Damage and Repair: Relevance to Mechanisms of Neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67(5): 377-87.
3. Yetişmiş MR. DNA Onarım Mekanizmaları. Bitirme Tezi. Celal Bayar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü. Danışman: Yard. Doç. Dr. Erdal Balcan.
4. Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Ünsal-Kaçmaz K, Linn S. Molecular mechanisms of Mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 39-85.
5. Debeleş Bütüner B, Kantarcı G. Mutasyon, DNA Hasarı, Onarım Mekanizmaları, ve Kansere İlişkisi. *J Fac Pharm* 2006; 35 (2): 149-70.
6. Müftüoğlu M. DNA Tamiri ve Erken Yaşlanma Sendromları. *Türk J Biochem* 2005; 28 (1): 20-4.
7. Griffiths A, Wessler S, Lewontin R, Gelbart W, Suzuki D, Miller J. Introduction to Genetic Analysis. 8th Edition, Chapter 14: Mutation 2005, W.H. Freeman & Company.
8. Duguid JR, Eble JN, Wilson TM, Kelley MR. Differential cellular and subcellular expression of the human multifunctional apurinic/aprimidinic endonuclease (APE/ref-1) DNA repair enzyme. *Cancer Res* 1995; 55: 6097-102. (PubMed: 8521399).
9. Arlett, CF, Plowman PN, Rogers PB, Parris CN, Abbaszadeh F, Green MH, McMillan TJ, Bush C, Foray N, Lehmann AR. Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol* 2006; 79: 510-7.
10. Balajee AS, Bohr VA. Genomic heterogeneity of nucleotide excision repair. *Gene* 2000; 250: 15-30.
11. Verjat T, Dhenaut A, Radicella JP, Araneda S. Detection of 8-oxoG DNA glycosylase activity and OGG1 transcripts in the rat CNS. *Mutat Res* 2000; 460: 127-38. (PubMed: 10882853).
12. Friedberg EC. DNA Repair, s:1-2. Freeman WH and Company, New York, 1984.
13. Zhang Y, Rohde LH, Wu H. Involvement of Nucleotide Excision and Mismatch Repair Mechanisms Current Genomics, 2009, Vol. 10, No. 4.
14. Bohr VA. DNA repair fine structure and its relations to genomic instability. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2885-92.
15. Slupphaug G, Kavli B, Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat Res* 2003; 531: 231-51.
16. Norbury CJ, Hickson ID. Cellular responses to DNA damage. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 367-401.
17. Tu Y, Tornaletti S, Pfeifer GP. DNA repair domains within a human gene: Selective repair of sequences near the transcription initiation site. *EMBO J* 1996; 15: 675-83. (PubMed: 8599951).
18. William S. Klug, Micheal R. Cummings. Genetik Kavramlar. Altıncı Baskıdan Türkçe Çeviri. Palme Yayıncılık. Ankara, 2002, 477-481.
19. Geoffrey M. Cooper, Robert E. Hausman. Hücre Moleküler Yaklaşım. Türkçe çeviri. Üçüncü Baskı. İzmir Tıp Kitabevi, İzmir, 2006, 192-230.
20. Hedge ML, Hazra TK, Mitra S. Early steps in the DNA base excision/single-strand interruption repair pathway in mammalian cells. *Cell Res* 2008; 18: 27-47.
21. Karahalil B, Hogue BA, de Souza-Pinto NC, Bohr VA. Base excision repair capacity in mitochondria and nuclei: Tissue-specific variations. *FASEB J* 2002; 16: 1895-902.
22. Hanawalt PC. Subpathways of nucleotide excision repair and their regulation. *Oncogene* 2002; 21: 8949-56.
23. Tapia A, Auriol J, Forget D, Enzlin JH, Scharer OD, Coin F, Coulombe B, Egly JM. Ordered conformational changes in damaged DNA induced by nucleotide excision repair factors. *J Biol Chem* 2004; 279: 19074-83.
24. Riedl T, Hanaoka F, Egly JM. The comings and goings of nucleotide excision repair factors on damaged DNA. *EMBO J* 2003; 22: 5293-303.
25. Fouteri M, Mullenders LH. Transcription-coupled nucleotide excision repair in mammalian cells: molecular mechanisms and biological effects. *Cell Res* 2008; 18: 73-84.
26. Vodicka P, Stetina R, Polakova V, et al. Association of DNA repair polymorphisms with DNA repair functional outcomes in healthy human subjects. *Carcinogenesis* 2007; 28: 657-64.
27. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008; 18: 85-98.
28. Peltomaki P. DNA mismatch repair and cancer. *Mutat Res* 2001; 488: 77-85.
29. Li GM. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Res* 2008; 18: 85-98.
30. Ahmad A, Robinson AR, Duensing A, van Drunen E, Beverloo HB, Weisberg DB, Hasty P, Hoeijmakers JH, Niedernhofer LJ. ERCC1-XPF endonuclease facilitates DNA doublestrand break repair. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 5082-92.
31. Zhang Y, Rohde LH, Emami K, Hammond D, Casey R, Mehta SK, Jeevarajan AS, Pierson DL, Wu H. Suppressed expression of non-DSB repair genes inhibits gamma-radiation induced cytogenetic repair and cell cycle arrest. *DNA Repair (Amst)* 2008; 7: 1835-45.

Onur E. ve ark.

32. Hazra TK, Das A, Das S, et al. Oxidative DNA damage repair in mammalian cells: A new perspective. *DNA Repair* 2007; 6: 470-80.
33. Imam SZ, Karahalil B, Hogue BA, et al. Mitochondrial and nuclear DNA-repair capacity of various brain regions in mouse is altered in an age-dependent manner. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1129-36.
34. Li X, Heyer WD. Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Res* 2008; 18: 99-113.

Yazışma adresi:

Dr. Ece Onur
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa
Tel. : 0 533 282 64 99
E-posta : ece.onur@bayar.edu.tr
