

# DNA REPLİKASYONU, DNA HASARLARI VE ONARIMI

Uzay GÖRMÜŞ

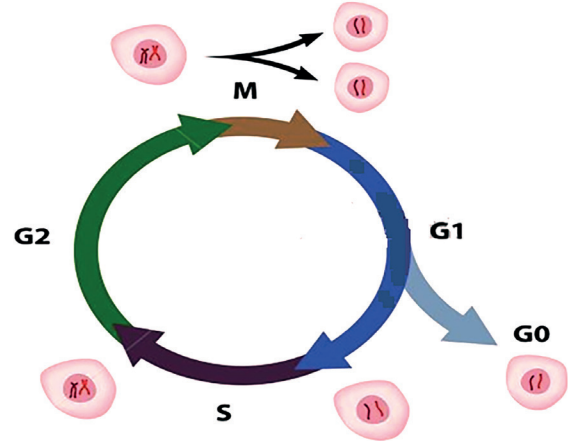
## 24.1. DNA Replikasyonu ve Onarımı

Watson ve Crick'in 1953 yılında DNA yapısını açıklamalarından günümüze kadar DNA ile ilgili bilgilerimiz giderek artmıştır. DNA'nın kalıtım materyali olarak nasıl aktarılabildiği, bu aktarımın neden bu kadar önemli olduğu, ne tür yaşamsal şifreleri taşıdığı büyük oranda bilinmekle beraber henüz tam olarak çözülemeyen, bu nedenle de kontrol edilemeyen yönleri de halen mevcuttur. DNA, protein ve RNA şifrelerini taşır ve bunlar aracılığıyla bütün diğer yapısal ve fonksiyonel makromoleküllerin yapısını ve işleyişini düzenler. Her ne kadar DNA'nın taşıdığı genetik bilgi mümkün olduğunca korunuyor olsa da dizilişinde ve yapısında özellikle hücre bölünmesinin sık olduğu durumlarda çeşitli sebeplerle değişiklikler meydana gelebilmektedir. Bu kadar önemli bir molekülün taşıdığı bilgilerin korunması da, yeni hücrelere aktarımı da çok önemlidir; bu nedenle hücrelerde DNA yapısındaki olası hasarları önleyen ve dizilişinde olabilecek hataları düzelten farklı onarım sistemleri bulunmaktadır. Bütün bu sistemlere daha detaylı değinmeden önce mekanizmaları daha iyi anlayabilmek için öncelikle DNA'nın yeni hücrelere aktarılacak üzere kendini eşlemesinden yani DNA replikasyonundan bahsetmek gerekir.

## 24.2. DNA Replikasyonu: DNA'nın Kendini Eşlemesi

Prokaryot ve ökaryot hücrelerin yaşamlarını sürdürebilmeleri ve çoğalabilmeleri için bölünmeleri gerekir. Bölünme için her hücrenin DNA'sı öncelikle kendini kopyalar. DNA'nın kendini kopyalama işlemine "replikasyon" adı verilir. Bölünmeye uğrayacak olan ata hücre, kendisinden oluşacak hücrelere

kendi DNA dizisini birebir aktarır. Bu replikasyon işleminin gerçekleşmesiyle hücre bölünmesi son bulmaz. Önce replikasyon gerçekleşir, bu arada hücrenin geri kalan içeriği de artırılarak hücreler arasında paylaşılır; bu şekilde mitoz bölünme sonrasında birbirine eş hücreler meydana gelir. Replikasyon, hücre bölünmesi esnasında gerçekleşen hücre döngüsü sürecinin S evresinde meydana gelir (Şekil 24.1).



**Şekil 24.1.** Hücre döngüsünün aşamaları. Hücre döngüsü (hücre siklusu)  $G_0$ ,  $G_1$ , S,  $G_2$ , M evrelerinden meydana gelir.  $G_1$  evresinde RNA ve protein sentezi gibi süreçler aktif durumdadır; iki hücre arasında içeriğin paylaşılması amacıyla başlangıçtaki hücre içi materyalin artırıldığı süreçtir. S evresinde DNA replikasyonu gerçekleşir, böylece hücre içi kalıtım materyali iki katına çıkmış olur.  $G_2$  evresi mitoz ve mayoz bölünme için hücrenin ikiye bölünmesine hazırlık aşamasıdır. M evresinde ise mitoz bölünme tamamlanır; bu evrenin sonunda artık iki eş hücre mevcuttur.  $G_0$  evresi ise bölünmeyi tamamlamış hücrelerin dinlendiği süreçtir. Bölünmeyen hücreler bu evrede bölünme konusunda dinlenme sürecindedir; yani bölünme işlemi sürecinde olmayan bütün hücrelerin bu evrede olduğu kabul edilir.

## 24.7. Kaynaklar

- Altaha R, Liang X, Yu JJ, Reed E. Excision repair cross complementing-group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med* 2004; 14: 959-970.
- Altieri F, Grillo C, Maceroni M & Chichiarelli S. DNA Damage and Repair: From Molecular Mechanisms to Health Implications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(5): 891-937.
- Araujo SJ, Tirode F, Coin F, Pospiech H, Syvaaja JE, Stucki M, Hubscher U, Egly J.M. & Wood R.D. Nucleotide excision repair of DNA with recombinant human proteins: definition of the minimal set of factors, active forms of TFIIH, and modulation by CAK. *Genes Dev* 2000; 14: 349-359.
- 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(942): 510-7.
- Ataian Y. & Krebs J. Five Repair Pathways in One Context: Chromatin Modification during DNA Repair. *Biochem Cell Biol* 2006; 84: 490-504.
- Basso D, Navaglia F, Fogar P, Zambon CF, Greco E, Schiavon S, Fasolo M, Stranges A, Falda A, Padoan A, Fadi E, Pedrazzoli, S. & Plebani M. DNA repair pathways and mitochondrial DNA mutations in gastrointestinal carcinogenesis. *Clin Chim Acta* 2007; 381:50-55.
- Chappell G, Pogribny IP, Guyton KZ, Rusyn I. Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: A systematic literature review. *Mutat Res* 2016; 768: 27-45.
- Chen CJ & Chen DS. Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. *Hepatology* 2002; 36: 1046-1049.
- Christmann M, Tomicic MT, Roos, WP & Kaina B. Mechanisms of Human DNA Repair: An Update. *Toxicology* 2003; 193: 3-34.
- Cromie GA, Connelly JC. & Leach DR. Recombination at double-strand breaks and DNA ends: conserved mechanisms from phage to humans. *Mol Cell* 2001; 8: 1163-1174.
- Egglar AL, Inman RB & Cox MM. The Rad51-dependent Pairing of Long DNA Substrates is Stabilized by Replication Protein A. *J Biol Chem* 2002; 277: 39280-39288.
- Falck J, Petrini JH, Williams BR, Lukas J. & Bartek J. The DNA Damagedependent Intra-S Phase Checkpoint is Regulated by Parallel Pathways. *Nat Genet* 2002; 30: 290-294.
- Fleck O & Nielsen O. DNA Repair. *J Cell Sci* 2004; 117: 515-517.
- Genovese C, Trani D, Caputi M & Claudio PP. Cell Cycle Control and Beyond: Emerging Roles for the Retinoblastoma Gene Family. *Oncogene* 2006; 25: 5201-5209.
- Genschel J, Bazemore LR & Modrich P. Human exonuclease I is required for 5' and 3' mismatch repair. *J Biol Chem* 2002; 277: 13302-13311.
- Hirao A, Kong YY, Matsuoka S, Wakeham A, Ruland J, Yoshida, H, Liu D, Elledge SJ & Mak TW. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science* 2000; 287: 1824-1827.
- Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374.
- Ishikawa K, Ishii H & Saito T. DNA Damage-Dependent Cell Cycle Checkpoints and Genomic Stability. *DNA and Cell Biology* 2006; 25(7): 406-411.
- Izumi T, Wiederhold LR, Roy G, Roy R, Jaiswal A, Bhakat KK, Mitra S. & Hazra TK. Mammalian DNA base excision repair proteins: their interactions and role in repair of oxidative DNA damage. *Toxicology* 2003; 193: 43-65.
- Jascur T & Boland CL. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Int J Cancer* 2006; 119: 2030-2035.
- Johnson RE, Washington MT, Prakash S & Prakash L. Fidelity of human DNA polymerase. *J Biol Chem* 2000; 275: 7447-7450.
- Kunkel TA & Erie DA. DNA mismatch repair. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 681-710.
- Kusumoto R, Masutani C, Sugawara K, Iwai S, Araki M, Uchida A, Mizukoshi T & Hanaoka F. Diversity of the Damage Recognition Step in the Global Genomic Nucleotide Excision Repair in vitro. *Mutat Res* 200; 485: 219-227.
- Lazzaro F, Giannattasio M, Puddu F, Granata M, Pellicoli A, Plevani P & MuziFalconi M. Checkpoint Mechanisms at the Intersection between DNA Damage and Repair. *DNA Repair* 2009; 81: 055-1067.
- Lim DS, Kim ST, Xu B, Maser RS, Lin J, Petrini JH & Kastan MB. ATM phosphorylates p95/nbs1 in an S-phase checkpoint pathway. *Nature* 2000; 404: 613- 17.
- Loeb LA & Harris CC. Advances in chemical carcinogenesis: A historical review and prospective. *Cancer Res* 2008; 68: 6863-72.

- Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med (Berl)*. 1996 Jun;74(6):297-312. Review. Erratum in: *J Mol Med* 1997 Jan;75(1):67-8.
- Ma Q, Baldwin KT, Renzelli AJ, McDaniel A & Dong L. TCDD-inducible poly (ADP-ribose) polymerase: a novel response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 499–506.
- Mailand N, Falck J, Lukas C, Syljuasen RG, Welcker M, Bartek J & Lukas J. Rapid destruction of human Cdc25A in response to DNA damage. *Science* 2000; 288: 1425–1429.
- Maya R, Balass M, Kim ST, Shkedy D, Leal JF, Shifman O, Moas M, Buschmann T, Ronai Z, Shiloh Y, Kastan MB, Katzir E & Oren M. ATM-dependent phosphorylation of Mdm2 on serine 395: role in p53 activation by DNA damage. *Genes Dev* 2001; 15: 1067–1077.
- Muñoz MJ, Nieto Moreno N, Giono LE, Cambindo Botto AE, Dujardin G, Bastianello G, Lavore S, Torres-Méndez A, Menck CFM, Blencowe BJ, Irimia M, Foiani M, Kornbliht AR. Cell ReMajor Roles for Pyrimidine Dimers, Nucleotide Excision Repair, and ATR in the Alternative Splicing Response to UV Irradiation.p 2017; 18(12): 2868-2879.
- Nahas SA & Gatti RA. DNA double strand break repair defects, primary immunodeficiency disorders, and 'radiosensitivity'. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(6): 510-6.
- Nakanishi M, Shimada M & Niida H. Genetic Instability in Cancer Cells by Impaired Cell Cycle Checkpoints. *Cancer Sci* 2006; 97(10): 984–989.
- Paz-Elizur T, Sevilya Z, Leitner-Dagan Y, Elinger D, Roisman L & Livneh Z. DNA repair of oxidative DNA damage in human carcinogenesis Potential application for cancer risk assessment and prevention. *Cancer Lett* July 2003; 18: 266 (1) 60–72.
- Poirier MC. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 630-637.
- Reinhardt HC & Yaffe MB. Kinases that Control the Cell Cycle in Response to DNA Damage: Chk1, Chk2, and MK2. *Current Opin Cell Biol* 2009; 21: 245–255.
- Sarasin A & Strydom A. New Insights for Understanding the Transcription-coupled Repair Pathway. *DNA Repair* 2007; 6: 265–269.
- Slupphaug G, Kavli B & Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat Res* 2003; 531(1-2) 231-51.
- Sung JS. & Demple B. Roles of base excision repair subpathways in correcting oxidized abasic sites in DNA. *FEBS J* 2006; 273: 1620–1629.
- Tabatabaie T, Floyd RA. Susceptibility of glutathione peroxidase and glutathione reductase to oxidative damage and the protective effect of spin trapping agents. *Arch Biochem Biophys*. 1994 Oct;314(1):112-9.
- Yazdi PT, Wang Y, Zhao S, Patel N, Lee E.Y. & Qin. J. SMC1 is a downstream effector in the ATM/NBS1 branch of the human S-phase checkpoint. *Genes Dev* 2002; 16: 571–582.
- Yokoi M, Masutani C, Maekawa T, Sugawara K, Ohkuma Y & Hanaoka F. The Xeroderma Pigmentosum Group C Protein Complex XPC–HR23B Plays an Important Role in the Recruitment of Transcription Factor IIH to Damaged DNA. *J Biol Chem* 2000; 275: 9870–9875.
- Zhang YJ. Interactions of chemical carcinogens and genetic variation in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2010; 2(3): 94–102.
- Zhao S, Weng YC, Yuan SS, Lin YT, Hsu HC, Lin SC, Gerbino E, Song MHZ, Dzienicka MZ, Gatti RA, Shay JW, Ziv Y, Shiloh Y & Lee EY. Functional link between ataxiatelangiectasia and Nijmegen breakage syndrome gene products. *Nature* 2000; 405:473–7.