



27 ULUSAL
ÇOCUK
NÖROLOJİSİ
KONGRESİ
29 Nisan - 3 Mayıs 2026
Concorde Luxury Resort & Convention & Spa - KKTC

Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği



DOMİNANT NEGATİF ETKİ MEKANİZMASI

Dr. Dilek ÇAVUŞOĞLU
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Çocuk Nöroloji BD
02.05.2026, KKTC



Dominant Negatif Mekanizma Nedir?

Dominant negatif varyantlar, **mutasyonlu proteinin** normal (vahşi tip) proteinin fonksiyonuna aktif olarak müdahale ettiği bir patojenik mekanizmadır.

- Genellikle **toksik bir şekilde** gerçekleşir.
- Fonksiyonel protein seviyesi, beklenen %50'nin altına düşer.
- Mutasyonlu protein, sağlıklı alelden gelen ürünü de "etkisiz hale getirir".

Agregasyon ve Sekestrasyon

Dominant negatif etkinin en yaygın hücresel mekanizmalarından biridir.

01 Agregat Oluşumu

Mutasyonlu proteinler hücre içinde hatalı katlanarak **toksik kümeler (agregatlar)** oluşturur.

02 Sekestrasyon

Bu agregatlar, sağlıklı (yabanıl tip) proteinleri de yapılarına katarak onları **hapseder (sekestrasyon)**.

03 Fonksiyon Kaybı

Sonuç olarak, hücredeki aktif protein seviyesi tek bir sağlıklı alelden beklenen **%50'nin altına** düşer.

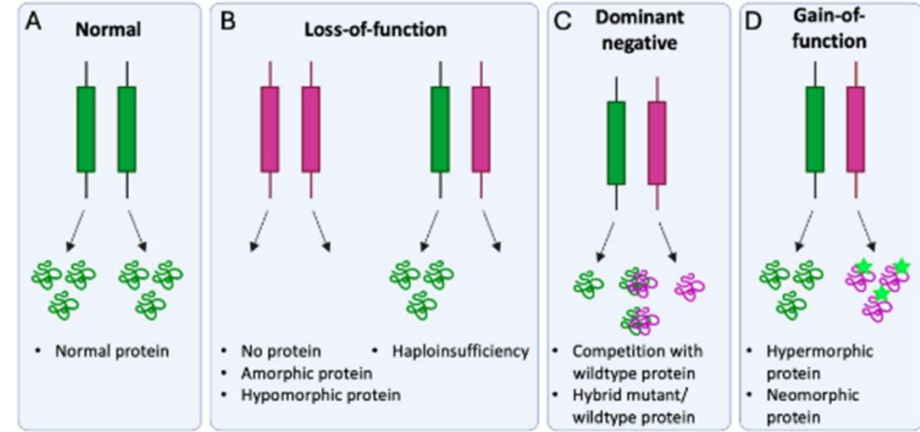
"Mutasyonlu protein sadece kendi işlevini kaybetmekle kalmaz, sağlıklı olanı da işlevsiz hale getirir."

Homodimerler ve Multimerik Yapılar

Dominant negatif mekanizmalar, iki veya daha fazla protein monomerinin bir araya gelerek fonksiyonel bir birim oluşturduğu yapılarda yaygındır.

Kritik Etki: Tek bir hatalı (mutant) monomer, tüm kompleksin montajını veya işlevini bozabilir.

Figure 4. Schematic overview of the molecular disease mechanism and effect at protein level for a (A) wildtype gene, (B) gene with loss-of-function variant, (C) gene with dominant negative variant, and (D) gene with gain-of-function variant. Wildtype allele/protein indicated in green; pathogenic allele/protein indicated in purple. Green stars indicate the altered protein.



2. Temel Moleküler Mekanizmaların Karşılaştırılması

Mekanizma	Tanım	Protein Yapısı Üzerindeki Etkisi
Loss-of-Function (LOF)	İşlev kaybı; proteinin tamamen veya kısmen çalışmamasıdır.	Genellikle protein stabilitesini şiddetli şekilde bozar.
Gain-of-Function (GOF)	İşlev kazanımı; proteinin yeni veya aşırı bir özellik edinmesidir.	Protein yapısı üzerinde genellikle hafif etkileri vardır.
Dominant Negatif (DN)	"Zehirleme" etkisi; mutant proteinin sağlam proteinle etkileşime girip onu bozmasıdır.	Protein stabilitesini korur ancak etkileşim yüzeylerini etkiler.

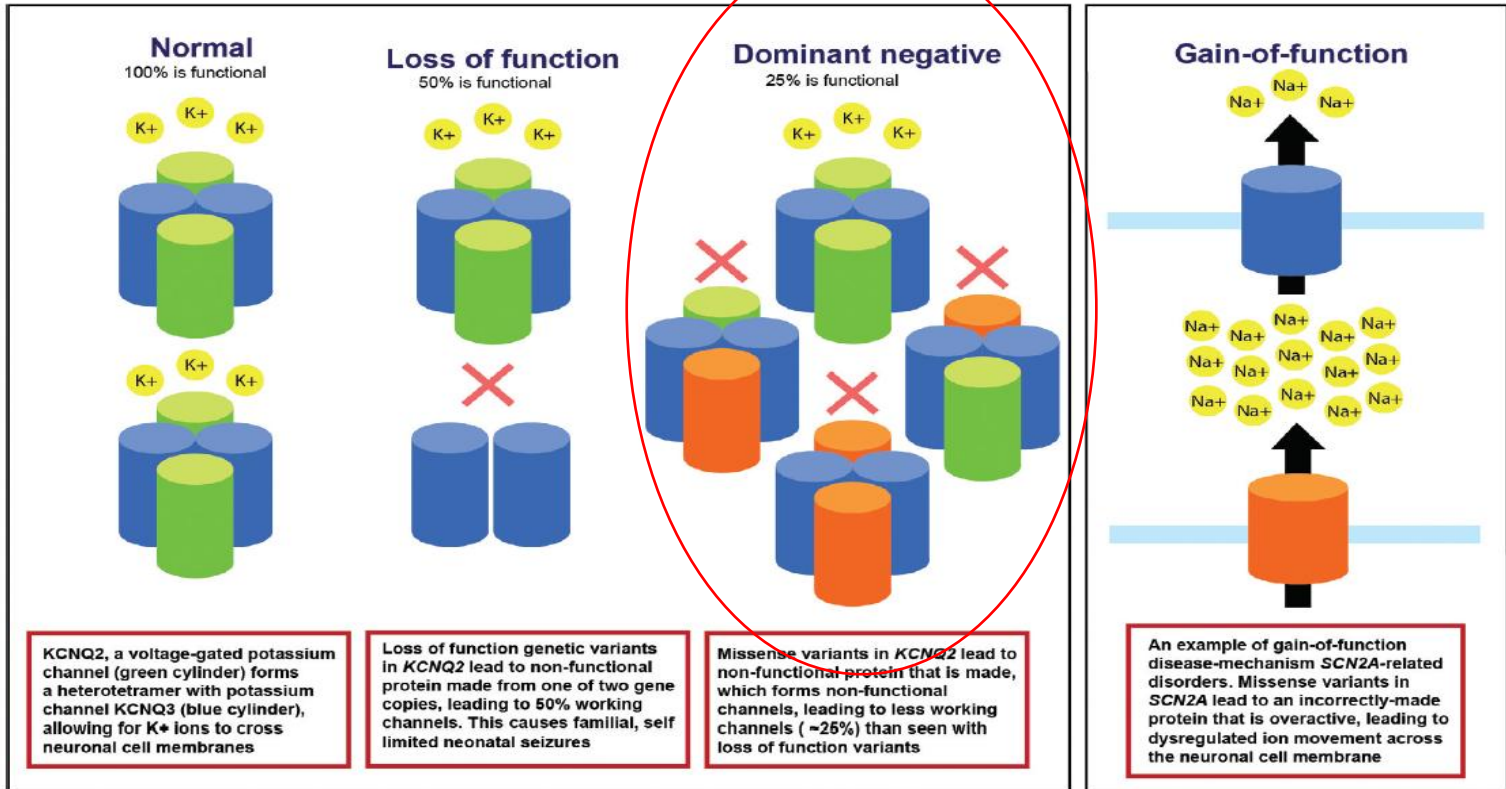
3. Homomerik Kompleksler ve "Zehirleme" Etkisi

Dominant negatif etki en yaygın olarak **homomerik kompleksler** oluşturan proteinlerde gözlemlenir. Bu yapılar, aynı protein alt birimlerinin bir araya gelmesiyle oluşur.

Mutant bir alt birim, bu kompleksin içine dahil olduğunda tüm yapının fonksiyonel bütünlüğünü bozar. Bu durum sıklıkla "**kompleksin zehirlenmesi**" (poisoning of the assembly) olarak tanımlanır.

Mekanizmanın İşleyişi

- Proteinin katlanması bozulmadığı için mutant birim komplekse girebilir.
- İşlevsel olarak kusurlu olan mutant birim, tüm kompleksi etkisiz hale getirir.
- Sonuç olarak, hücredeki toplam fonksiyonel protein miktarı dramatik şekilde azalır.



4. Protein Arayüzlerinin Kritik Rolü

Araştırma bulguları, mutasyonların protein üzerindeki konumlarının rastgele olmadığını ve hastalık mekanizmasına göre **spesifik bölgelerde** yoğunlaştığını göstermektedir.

Loss-of-Function (LOF) mutasyonları genellikle proteinin iç çekirdek kısmında yer alarak yapısal stabiliteyi bozarken, DN mutasyonları farklı bir yol izler.

Konumsal Dağılım Farkları

DN Mutasyonları: Protein Arayüzleri (Interfaces)

LOF Mutasyonları: Protein İç Çekirdeği (Core)

GOF Mutasyonları: Yüzey ve Fonksiyonel Bölgeler

"DN mutasyonları, protein arayüzlerinde yüksek oranda zenginleşmiştir. Bu durum, mutant proteinlerin fiziksel etkileşim yeteneğini koruduğunu gösterir."

Bu konumsal tercih, mutant proteinin komplekslere dahil olmasına izin verirken, kompleksin işlevsel yüzeyini bozarak **dominant negatif** etkiyi tetikler.

5. Protein Stabilitesi ve Yapısal Korunma

DN mutasyonlarının en belirgin özelliklerinden biri, **protein stabilitesi ($\Delta\Delta G$)** üzerindeki etkisinin LOF (işlev kaybı) mutasyonlarına kıyasla çok daha hafif olmasıdır.

Mutant proteinin katlanma yeteneğini koruması, DN etkisinin oluşabilmesi için bir **ön koşuldur**. Proteinin üç boyutlu yapısı bozulmadan kalmalıdır.

Neden Yapısal Korunma Şart?

Eğer mutasyon proteinin yapısını tamamen bozsaydı (LOF), protein hücre tarafından kalite kontrol mekanizmalarıyla yıkılacaktı.

Yıkılan bir protein, yabancı tip proteinle etkileşime giremez ve "zehirleme" etkisini gerçekleştiremezdi.

6. Üç Boyutlu (3D) Uzaysal Kümelenme Eğilimi

DN ve GOF (işlev kazanımı) mutasyonları, proteinin üç boyutlu yapısı üzerinde belirli bölgelerde **kümelenme (clustering)** eğilimi gösterir.

Bu durum, mutasyonların proteinin rastgele noktalarında değil, belirli fonksiyonel bölgelerde veya etkileşim yüzeylerinde toplandığını kanıtlar.

Metrik	DN Mutasyonlarındaki Durum
EDC (Extent of Disease Clustering)	DN mutasyonları yüksek EDC değerlerine sahiptir; yani belirgin şekilde kümelenirler.
Arayüz Zenginleşmesi	DN mutasyonları etkileşim yüzeylerinde LOF mutasyonlarına göre çok daha yoğundur.

7. Hesaplamalı Tahmin Araçlarının Sınırları

Mevcut biyoinformatik araçlar (**PolyPhen-2, SIFT, CADD** vb.), DN mutasyonlarını doğru tahmin etmekte sıklıkla başarısız olmaktadır.

Bu araçların çoğu, mutasyonun **protein stabilitesini** ne kadar bozduğuna odaklanır. DN mutasyonları yapısal olarak "hafif" görüldüğü için yanıltıcı sonuçlar verebilirler.

Klinik Risk Faktörü

- DN mutasyonları genellikle "zararsız" (benign) olarak yanlış sınıflandırılır.
- Genetik tanıda DN mekanizması ile işleyen hastalıkların gözden kaçmasına neden olabilir.
- Tahmin algoritmaları moleküler etkileşim ağlarını yeterince dikkate almamaktadır.

9. DN ve Haployetersizlik Arasındaki Klinik Farklar

Haployetersizlik (Haploinsufficiency): Bir genin tek kopyasının normal işlev için yetmemesi durumudur. Hücrede genellikle %50 protein aktivitesi mevcuttur.

Dominant Negatif: Mutant proteinin varlığı, toplam aktiviteyi %50'nin de altına düşürür. Bu durum, klinik tablonun çok daha ağır seyretmesine neden olur.

Fonksiyonel Aktivite Karşılaştırması

Yabani Tip (Normal)	%100
Haployetersizlik	%50
Dominant Negatif	< %50 (Örn: %10-25)

** DN mutasyonları, sağlam alelden gelen proteini de bozduğu için biyolojik etkisi çok daha yıkıcıdır.*

DNE ve Protein Yapısı

Yapısal Özellikler



DN varyantları, Fonksiyon Kaybı (LOF) varyantlarına kıyasla protein yapısı üzerinde daha **hafif etkilere** sahiptir.



Bu varyantlar genellikle proteinlerin birbirine bağlandığı **arayüzeylerde (interfaces)** kümelenme eğilimi gösterir.

Patojenite Tahmini



3D uzaydaki bu kümelenme eğilimi, DN varyantlarının patojenitesini tahmin eden bilgisayarlı araçlar için kritik bir veridir.



Yapısal bütünlüğün korunması, mutant proteinin vahşi tip proteinle etkileşime girmeye devam etmesini sağlar.

Homodimerik Reseptörlerde DNE Örnekleri

LBD Eksikliği

Ligand Bağlanma Bölgesi (LBD) olmayan mutant reseptörler, ligandı bağlayamaz.

Ancak bu mutantlar, vahşi tip reseptörlerle dimerleşerek onları işlevsiz bırakır ve sinyal iletimini engeller.

Ligand konsantrasyonu düşükse, bu tip DNE etkisi daha zayıf hissedilebilir.

Aktivasyon Bölgesi Eksikliği

Sitoplazmik veya nükleer aktivasyon alanı eksik olan mutantlar, ligand bağlansa dahi sinyal iletemez.

Vahşi tip birimlerle oluşturulan karma dimerler, katalitik aktiviteyi veya DNA bağlanmasını gerçekleştirmez.

Bu durum, dominant negatif etkinin en klasik ve güçlü örneklerinden biridir.

Kotranslasyonel Montaj (Cotranslational Assembly)



Translasyon

Protein alt birimlerinin ribozomda sentezlenmeye başlaması.



Eşzamanlı Birleşme

Sentez henüz tamamlanmadan alt birimlerin bir araya gelmesi.



Kompleks Oluşumu

Fonksiyonel makromoleküler yapıların sentez aşamasında kurulması.

İnsan proteomundaki proteinlerin yaklaşık **%20**'sinin kotranslasyonel olarak birleştiği tespit edilmiştir. Bu mekanizma, **Dominant Negatif Etki**'nin ortaya çıkma olasılığını doğrudan etkiler.

Cis-Montaj ve DNE Tamponlaması

Cis-Montaj Nedir?

Aynı allelden (aynı mRNA molekülünden) sentezlenen monomerlerin, henüz sentez aşamasındayken bir araya gelerek kompleks oluşturmalarıdır.

Temel İlke: Vahşi tip ve mutant monomerlerin fiziksel olarak ayrılması.

Tamponlama Etkisi



Vahşi tip ve mutant birimlerin karışma ihtimalini azaltır.



Kompleksler ya tamamen vahşi tip ya da tamamen mutant olur.



Heterozigotlarda normal fonksiyonun korunmasını sağlar.

Bu mekanizma, potansiyel dominant negatif varyantların etkisini "tamponlayarak" hastalığın ortaya çıkmasını engeller.

AD vs AR Hastalıklar ve Montaj İlişkisi

Hastalık Türü	Kotranslasyonel Montaj Olasılığı	DNE Duyarlılığı
Otozomal Dominant (AD)	~%25	Yüksek (Zehirleyici Etki)
Otozomal Resesif (AR)	~%36	Düşük (Tamponlanmış)

Temel Bulgu: Badonyi ve Marsh (2023) tarafından yapılan araştırma, AD hastalıklarla ilişkili proteinlerin kotranslasyonel montaj yapma olasılığının anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum, bu proteinlerin mutant birimlerin "zehirleyici" etkisine (DNE) daha açık olduğunu kanıtlamaktadır.

Protein Bolluğunun Etkisi

Bolluk ve Montaj

Protein miktarı (abundance), kotranslasyonel montaj sürecini doğrudan etkileyen bir faktördür.

Yüksek bolluğa sahip proteinlerde, translasyon sırasında alt birimlerin bir araya gelme olasılığı artar.

Tamponlama Gücü

Bolluk arttıkça, cis-montaj yoluyla sağlanan "tamponlama etkisi" daha belirgin hale gelir.

Bu durum, yüksek miktarda üretilen proteinlerin DNE'ye karşı daha dirençli olmasını sağlar.

AD ve AR proteinleri arasında genel bolluk farkı olmasa da, yüksek bolluk grubunda AD proteinlerinin kotranslasyonel montaj oranları belirgin şekilde daha düşüktür. Bu, AD hastalıklarının neden yüksek bolluklu proteinlerde bile görülebildiğini açıklar.

Dominant Negatif Örnekleri

COL6A1 / COL6A2 / COL6A3

DNM2, ACTA1, LMNA, DES, FLNC, RYR1,
TUBA1A / TUBB2B / TUBB3

NM hastalıklar ile ilişkili



KCNQ2, KCNQ3
SCN1A, SCN8A
KCNA2, CACNA1A
CACNA1E

Kanalopati



STXBP1
DNM1
SNAP25

Sinaptik İletim

MECP2
TCF4
SOX5

Transkripsiyon faktörleri ve regülör

GABRG2
GRIN2A
GRIN2B
COL4A1
COL4A2

Diğer

TUBA1A
ACTB
ACTG1

Sitokeleton

Örnek:

7 yaş erkek olgu

Yakınma ve öykü:

- İlk kez 3 aylıkken başlayan kol ve bacaklarda fokal klonik nöbetler
- 1.5-2 yaşlarından itibaren jeneralizasyon gösteren fokal başlangıçlı motor nöbetler
- Bazı nöbetlerden sonra Todd paralizi tanımlanıyor
- Çoklu ilaç tedavisine parsiyel yanıt
- PB, LEV, VPA
- 5 yaşında iken EEG'de ESES , PMP tedavisi sonrası parsiyel yanıt, fokal nöbetler azalarak devam etti

Örnek:

7 y, E

Doğum öyküsü

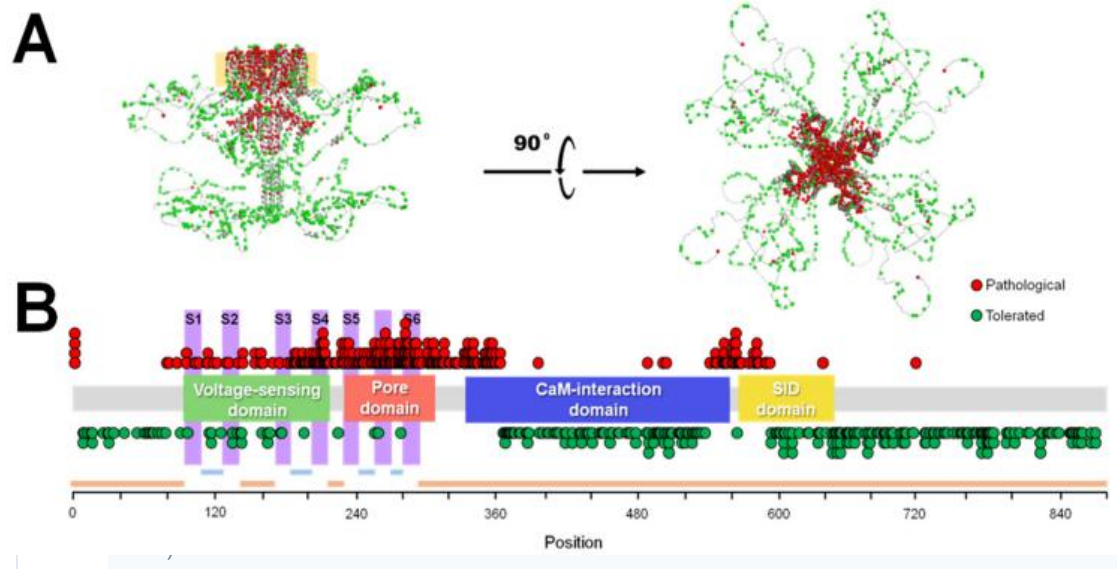
- 36 GH, C/S
- Doğum sonrası MAS nedeniyle YDYB yatışı
- Anne 24 yaş sağlıklı
- Baba 47 yaş sağlıklı
- Akrabalık yok
- Ailede epilepsi yok

Örnek:

7 y, E

- ☐ Fizik bakı:
- ☐ Sistemik bakı: Olağan
- ☐ Davranış ve algı sorunları
- ☐ DGGT tüm alanlarda %30 üzerinde gerilik
- ☐ Özel eğitim alıyor
- ☐ Metabolik tetkikleri normal
- ☐ Kır MRG: İlimli ventrikülomegali dışında normal
- ☐ Son EEG Sağda egemen bilateral frontosantral fokal deşarjlar
- ☐ VPA ile son kontrolde nöbetsiz

Örnek: KCNQ2 Varyantı



Gen	Varyant	AA	Kalıtım	ACMG
KCNQ2 ENST00000359125.6	c.55 A>C	p.K19Q	Heterozigot	Olası patojenik

KCNQ2 Varyantı

Phenotypes by Genetic Mechanism				
	Neonatal-Onset Developmental & Epileptic Encephalopathy	Self-Limited Familial Neonatal Epilepsy	Intellectual Disability Autism Spectrum Disorder Epilepsy	Neonatal Encephalopathy with Non-Epileptic Myoclonus; Infantile Spasms
KCNQ2	Dominant Negative Missense (<i>De Novo</i>)	Protein-Truncating Variants, or Loss-of-Function Missense (Dominantly Inherited)	Gain-of-Function Missense (<i>De Novo</i>)	Gain-of-Function Missense (<i>De Novo</i>)
KCNQ3	Biallelic Protein-Truncating, or Biallelic Missense (Recessively Inherited)	Dominant Negative Missense (Dominantly Inherited)	Gain-of-Function Missense (<i>De Novo</i>)	

KCNQ2

Özellik	Haployetersizlik olan KCNQ2 olgusu (Mutasyon ilk ekzonlarda)	Dominant negatif KCNQ2 varyantlı hasta (Mutasyon son ekzonlarda)
mRNA	Yıkılır (NMD)	Stabil (NMD kaçıışı)
Protein	Yok	Kısalmış
Etki	%50 doz	Aktif bozucu
Klinik	Hafif	Ağır
Tedavi yanıtı	İyi	Zor

NMD (Nonsense-mediated decay):Anlamsız Kodon Aracılı Yıkım

Özet ve Sonuç



DNE Mekanizması

Dominant negatif etki, mutant bir proteinin normal proteinin işlevini "zehirleyerek" bozmasıdır. Genellikle multimerik yapılarda görülür. En sık KCNQ2, KCNQ3..



Tamponlama Etkisi

Kotranslasyonel montaj (özellikle cis-montaj), vahşi tip ve mutant birimlerin karışmasını engelleyerek DNE'ye karşı doğal bir koruma sağlar.



AD Hastalık İlişkisi

Otozomal Dominant hastalıklarla ilişkili proteinlerin kotranslasyonel montaj yapma olasılığı daha düşüktür, bu da onları DNE'ye açık hale getirir.



Klinik Önem

Bu mekanizmaların anlaşılması, genetik varyantların patojenitesini tahmin etmede ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri geliştirmede kritiktir.



*Çocuklar!
Sizler hepiniz,
geleceğin bir gülü,
yıldızı ve ikbal
ışığınız.”*

K. Atatürk