



YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
BÖLÜMÜ

HÜCRE DÖNGÜSÜ VE KONTROLÜ

Doç.Dr. Banu Mansuroğlu
İstanbul

Kaynak:Cooper and Hausman, Hücre Moleküler Yaklaşım.
Çeviri Editörleri Sakızlı ve Atabey, 2006

Moleküler Hücre Biyolojisi, Prof.Dr.Hasan Veysi

- Hücrelerin olasılıkla en temel karakteristik özelliği olan, tüm canlı organizmalar için söylenebileceği gibi, kendi başlarına üremeleridir. Bütün hücreler, hücre bölünme döngüsünün her tamamlanışında, bir ana hücreden iki yavru hücre oluşturmak üzere ikiye bölünerek ürerler. Yeni oluşan bu yavru hücreler de kendi başlarına büyür ve bölünür, böylelikle tek bir ana hücreden ve yavrularından büyüme ve bölünme ile yeni hücreler oluşur. Bu büyüme ve bölünme döngüleri, tek bir bakterinin, agar besi yerinde bir gecelik inkübasyon süresince, milyonlarca yavru hücre içeren bir koloni oluşturmasını mümkün kılar. Daha karmaşık olarak, tek bir döllenmiş yumurta, tekrarlanan büyüme ve bölünme döngüleri sonucunda, insan vücudunu meydana getirecek 10^{14} 'den fazla hücre oluşturur.
- Tüm hücrelerde bölünme, yavruların eksiksiz genoma sahip olmasını sağlamak için, hücre büyümesi ve DNA replikasyonu dikkatle denetlenmelidir. Ökaryot hücrelerde hücre döngüsü süreci, mayalardan memelilere kadar korunmuş olan bir seri protein kinaz tarafından kontrol edilir. Yüksek ökaryotlarda hücre döngüsü mekanizması, hücrelerin, çoğalmasını denetleyen büyüme faktörleri tarafından, organizmanın bir bütün olarak gereksinimleri doğrultusunda hücre bölünmesine imkan vererek düzenlenir. Hücre döngüsü regülasyonundaki bozuklukların, kanser hücrelerinin anormal çoğalmasının başlıca nedeni olması şaşırtıcı değildir. Bu yüzden, hücre döngüsü ve kanser çalışmaları, kanser ile hücre sinyal yollarının incelenmesi arasındaki ilişkiye benzer şekilde, birbirleriyle yakından ilişkilidir.

Hücre Bölünmesi

- ▶ Tek hücreli ve çok hücreli organizmalar büyüme, gelişme ve çoğalmaları hücre bölünmesiyle sağlanır.
- ▶ Prokaryotik ve ökaryotik hücreler, DNA sentezinin koordinasyonu ve DNA'nın eşit olarak yavru hücrelere paylaşılması yönlerinden birbirinden farklılık gösterir.
 - ▶ Mitoz (Mitosis)
 - ▶ Mayoz (Meiosis)

Hücre Döngüsü

- ▶ Bakterilere zıt olarak, ökaryotik hücrelerde DNA sentezi sürekli değildir.
- ▶ Hücre siklusu, hücrenin iki katına çıkması ve bölünmesi olaylarının tümüdür.
- ▶ Bütün hücreler, her bir hücre döngüsünden sonra bir ana hücreden iki yavru oluştururlar.
- ▶ Bu bölünmede; yavruların eksiksiz genoma sahip olmasını sağlamak için, **hücre büyümesi ve DNA replikasyonu** dikkatle denetlenir.
- ▶ Ökaryot hücrelerde hücre döngü süreci mayalardan memelilere kadar korunmuş olup benzer mekanizmalara sahiptir.

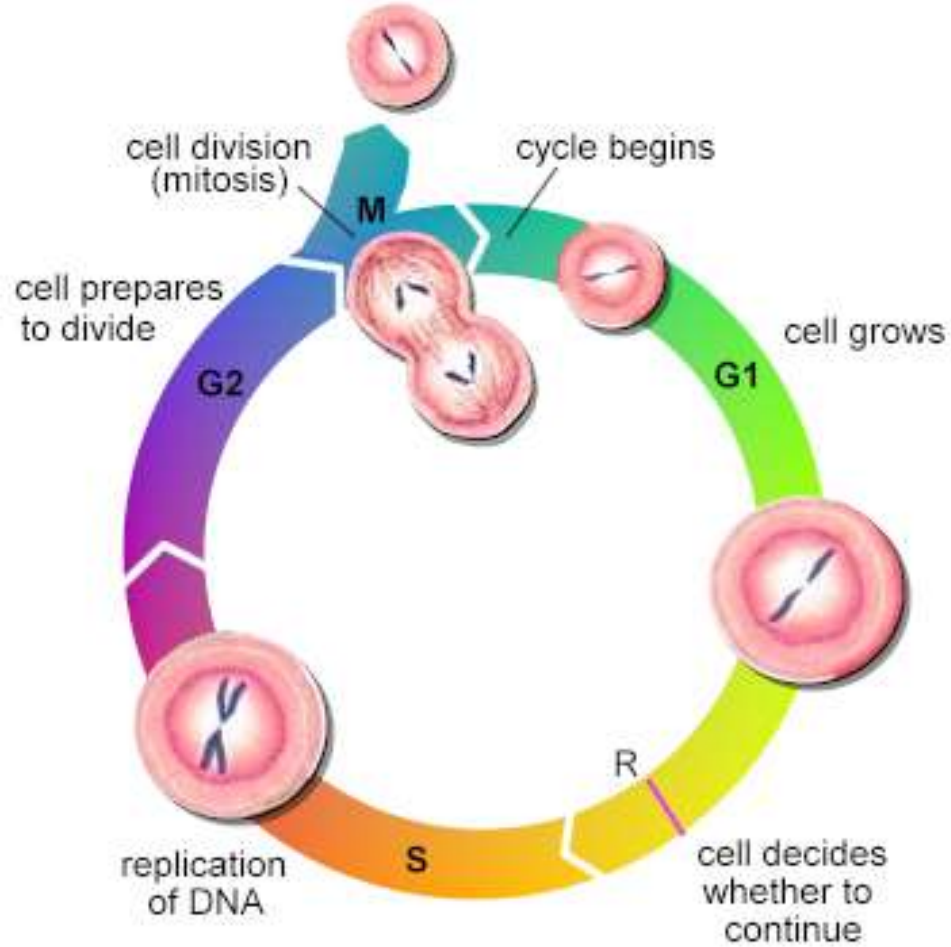
Ökaryot Hücre Döngüsü

- Hücrelerin çoğunda bölünme döngüsü birbiri ile bağlantılı dört süreçten oluşur:
 1. Hücre büyümesi,
 2. DNA replikasyonu
 3. Sayıca iki katına çıkan kromozomların yavru hücrelere dağılması
 4. Hücre bölünmesi.
- **Bakterilerde** hücre büyümesi ve DNA replikasyonu, hücre döngüsünün büyük bölümünde devam eder ve eşleşmiş kromozomlar yavru hücrelere, plazma zarı ile birlikte dağılır. **Ökaryotlarda** ise hücre döngüsü, farklı dört evreden oluşur ve daha karmaşıktır. Hücre büyümesi, her ne kadar, genellikle kesintisiz bir süreç ise de, DNA hücre döngüsünün sadece bir evresinde sentezlenir ve daha sonra kopyalanmış kromozomlar hücre bölünmesi öncesi bir dizi karmaşık olayla yavru çekirdeklerine dağıtılır. Hücre döngüsünün bu basamakları, korunmuş bir denetleyici sistem tarafından kontrol edilir. Bu sistem sadece hücre döngüsünün farklı olaylarını düzenlemekle kalmaz, hücre döngüsünün, hücre çoğalmasını kontrol eden ekstraselüler sinyallerle bağlantısını da sağlar.

Hücre Döngüsünün Evreleri

- Tipik bir ökaryot hücre döngüsü, kültür ortamında yaklaşık her 24 saatte bir bölünen insan hücreleri ile gösterilmiştir. Mikroskopta gözleendiğinde, hücre döngüsü, **mitoz** ve **interfaz** olarak iki temel bölüme ayrılır. Hücre döngüsünün en etkileyici evresi, yavru kromozomların birbirinden ayrıldığı ve hücre bölünmesi (sitokinez) ile sonlanan mitoz(çekirdek bölünmesi) evresidir. Ancak, mitoz ve sitokinez sadece bir saat sürer, hücre döngüsünün %95'i interfazda (mitozlar arası dönem) geçer. Interfaz sırasında kromozomlar yoğunluğunu kaybeder ve nükleus içine yayılırlar ve nükleus morfolojik olarak homojen görünür. Moleküler düzeyde ise interfaz, hücre büyümesi ve DNA replikasyonunun gerçekleştiği, bölünmeye hazırlık aralığıdır.
- Hücre, interfaz süresince sabit hızda büyür ve bölünen hücrelerin çoğu bir mitozdan diğerine hacim olarak iki katına çıkar. Bunun aksine, DNA interfazın sadece bir bölümünde sentezlenir.

Ökaryotik Hücre Döngüsü

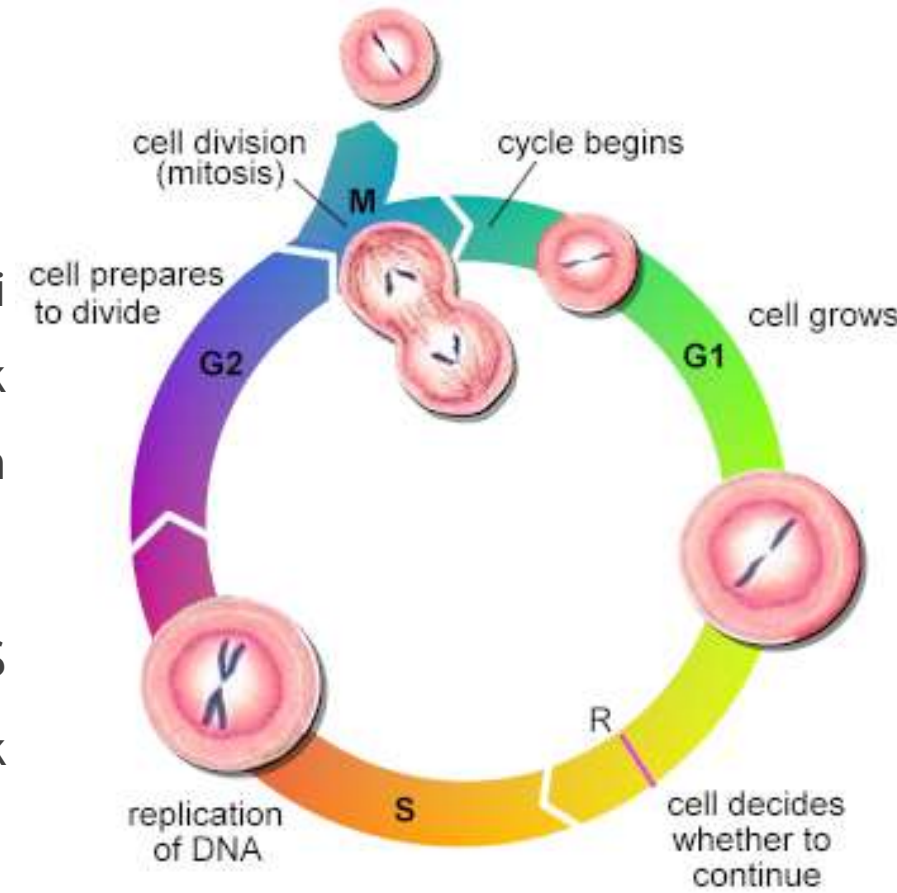


Hücrelerin çoğunda bölünme döngüsü birbiri ile bağlantılı 4 süreçten oluşur;

- Hücre büyümesi
- DNA replikasyonu
- İki katına çıkan kromozomların yavru hücrelere dağılması
- Hücrenin 2'ye bölünmesi

Hücre Döngüsünün Evreleri

- Döngünün **M evresi** genellikle sitokinez ile devam eden mitozdur.
- Bu evreyi mitoz ile DNA replikasyonunun başlaması arasındaki süreci oluşturan **G1 evresi (ilk aralık)** izler. Hücre, G1 boyunca metabolik olarak aktiftir ve DNA'sını kopyalamaksızın sürekli büyür. Hücre için gerekli RNA ve proteinler sentezlenir. DNA için sentez hazırlığı yapılır.
- G1 evresini, DNA replikasyonunun yer aldığı **S (sentez) evresi** izler. S evresinde, RNA sentezi devam ederken protein miktarı en yüksek düzeye ulaşır. DNA sentezi yapılarak DNA miktarı iki katına çıkar.
- DNA sentezinin tamamlanmasını, hücre büyümesinin devam ettiği ve mitozu hazırlık için proteinlerin sentezlendiği **G2 evresi (ikinci aralık)** izler.
- Dokulardaki birçok bölünmeyen hücre, S evresinden hemen önce yeteri kadar büyümemişlerse hücre döngüsünü durdururlar. Bu evreye de G0 evresi denir.



- Omurgalılara ait örnekler, serum olmaksızın, standart kültür ortamına alındıklarında, gerekli tüm besin temin edilse bile yine de belirli bir noktadan ileriye gidemedikleri ve G0 da kaldıkları görülmüştür. Bu nokta **R noktası (Restriction point)** olarak adlandırılmıştır. Yapılan analizlerde ortama o omurgalı canlıya ait serum ilave edilince, hücrelerin bölündüğü görülmüştür.
- Böylece serumda, hücre bölünmesi ile ilgili oldukça özel proteinlerin bulunduğu gösterilmiştir. Bu proteinler serumda oldukça düşük konsantrasyonda bulunurlar. Bu proteinlerden bazıları hücre bölünmesini uyarırlar ki bunlara **Büyüme Faktörleri (Growth Factors)** adı verilir.

Tablo 11.1. Bazı büyüme faktörleri ve aktiviteleri

Faktör	Kompozisyon	Aktivitesi
Platelet-derived Growth Factor (PDGF)	AA,AB veya BB A zinciri 125 aa B zinciri 160 aa	Bağ doku ve nöroglia hücrelerinin çoğalmasını uyarır
Epidermal Growth Factor (EGF)	53 aa	Birçok hücre tipinin çoğalmasını uyarır
Insulin like Growth Factor I (IGF-I)	70 aa	PDGF ve EGF ile birlikte çalışır, yağ hücreleri ve bağ doku hücrelerinin çoğalmasını uyarırlar
Insulin like Growth Factor II (IGF-II)	73 aa	
Transforming Growth Factor β (TGF- β)	Her biri 112 aa ihtiva eden 2 zincir	Diğer büyüme faktörlerine karşı birçok hücrenin cevabını güçlendirir veya inhibe eder. Hücre tipine bağlı olarak hücrelerin farklılaşmasını düzenler
Fibroblast Growth Factor (FGF)	Asidik 140 aa Bazik 146 aa	Fibroblast, endotel hücreleri ve myeloblastların çoğalmasını uyarır
Interleukin-2	153 aa	T lenfositlerinin çoğalmasını uyarır
Nerve Growth Factor (NGF)	Her biri 112 aa ihtiva eden 2 zincir	Bazı duyu ve merkezi sinir sistemi nöronlarının hayatta kalma süresini uzatır
Hemopoietic Cell Growth Faktörler	Bak Tablo 10.2	

Tablo 11.2. Kan hücrelerinin oluşumunu etkileyen koloni stimule edici faktörler (CSF).

Faktör	Hedef Hücreler	Koloni Üreten Hücreler
Eritropoietin	CFC-E	Böbrek hücreleri
Interleukin-3	Pluripotent stem hücre, Bir çok progenitör hücre, Bir çok farklılaşmış hücre	T lenfositleri, Epitel hücreleri
Granulosit/Makrofaj CSF (GM-CSF)	GM progenitör hücreler	T lenfositleri, Endotel hücreleri, Fibroblastlar
Granulosit CSF (G-CSF)	GM progenitör hücreler ve nötrofiller	Makrofajlar, Fibroblastlar
Makrofaj CSF (M-CSF)	GM progenitör hücreler ve makrofajlar	Fibroblastlar, Makrofajlar, Endotel hücreleri,

- Farklı hücre tiplerinde bu hücre döngüsü evrelerinin süreleri önemli oranda değişir. Toplam döngü süresi 24 saat olan ve hızlı çoğalan tipik bir insan hücresi için,

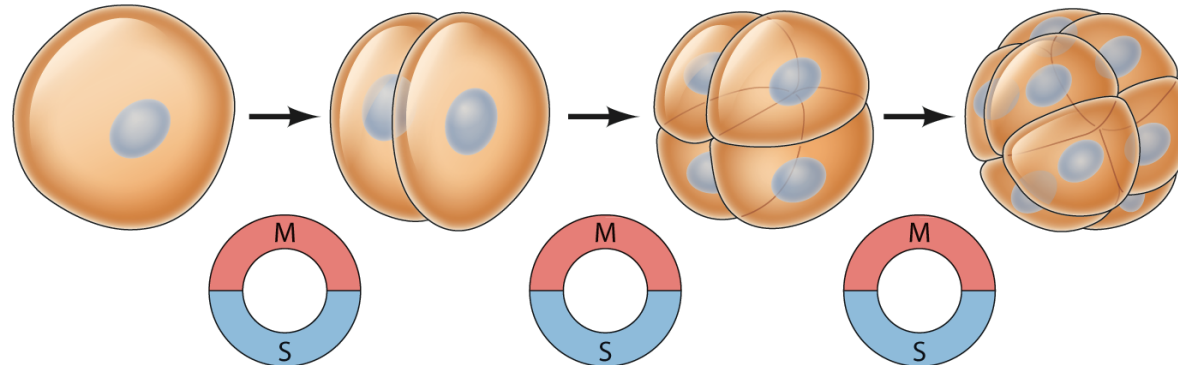
G_1 evresi 11 saat,

S evresi 8 saat,

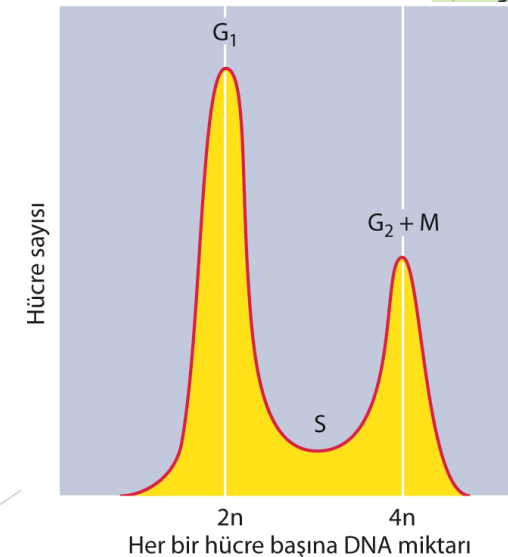
G_2 evresi 4 saat

M 1 saat civarındadır.

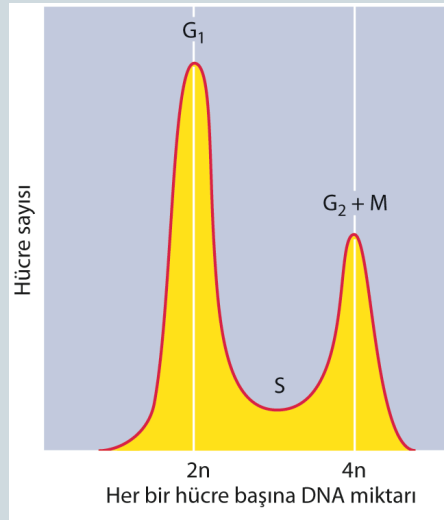
- Diğer hücre tipleri ise çok daha hızlı bölünebilir. Örneğin; tomurcuklanan mayalar, hücre döngüsünü sadece 90 dakikada tamamlar. Hücre döngüleri, yumurta döllenmesinin hemen ardından erken embriyo hücrelerinde daha da kısadır (30 dakika veya daha az). Hücre büyümesi gerçekleşmeden devam eden erken embriyonik hücre döngüleri, yumurta sitoplazmasını hızla daha küçük hücrelere böler. DNA replikasyonunun M evresi ile dönüşümlü çok kısa S evrelerinde gerçekleştiği embriyonik hücre döngülerinde G_1 veya G_2 evreleri yoktur.



► Embriyonik hücrelerin hızla çoğalmasına karşın, erişkin hayvanlarda bazı hücrelerin (örn., sinir hücreleri) bölünmesi tümüyle durmuştur ve diğer bir çok hücre de, sadece, yaralanma ya da hücre ölümü sonucu kaybedilen hücrelerin yenilenmesi gerektiğinde, nadiren bölünürler. Bunlara örnek olarak, deri fibroblastları ve karaciğer gibi bazı iç organ hücreleri verilebilir. Bu hücreler G_1 'den çıkarak hücre döngüsünde G_0 olarak adlandırılan, sessiz (quiescent) evreye girerler. G_0 evresinde, hücreler metabolik olarak aktiftirler. Uygun ekstraselüler sinyaller tarafından uyarılmadıkları sürece çoğalmazlar. G_0 evresinde durdurulmuş olan bazı hücreler, belirli ekstraselüler sinyaller tarafından uyarıldıklarında tekrar hücre döngüsüne girebilirler. Bunun aksine, erişkin hayvanlardaki farklılaşmış çoğu hücreyi de içeren diğer hücre tipleri, hücre döngüsünden kalıcı olarak çıkarlar ve tekrar çoğalmaya başlamaları mümkün değildir.



Hücre döngüsü analizi, farklı evrelerdeki hücrelerin belirlenmesini gerektirir. Mitotik hücreler mikroskopik olarak ayırt edilebilseler de, döngünün diğer evrelerindeki (G_1 , S ve G_2) hücreler biyokimyasal kriterlerle saptanmalıdırlar. Genellikle, hücre döngüsünün farklı evrelerindeki hücreler DNA içeriklerine göre ayırt edilebilirler. Örneğin; G_1 'deki hayvan hücreleri diploiddir (her kromozomun iki kopyasını içerirler), DNA içerikleri $2n$ 'dir (n , genomun haploid DNA içeriğini temsil eder). S evresinde replikasyon, hücrenin DNA içeriğini $2n$ 'den $4n$ 'ye çıkarır, yani S'deki hücreler $2n$ ile $4n$ arasında DNA içeriğine sahiptir. G_2 ve M'deki hücrelerde DNA içeriği $4n$ olarak kalır, sitokinezden sonra ise $2n$ 'ye iner. Hücrenin DNA içeriği, hücrelerin DNA'ya bağlanan floresan boya ile inkübasyonu sonrası akış sitometresi veya floresans ile aktive olan hücre ayırıcı (FACS) kullanılarak, floresans yoğunluğunun ölçülmesi ile belirlenir. Bu analizler sonucunda, hücrelerin G_1 , S ve G_2/M evrelerinden hangisinde olduğu tespit edilir.



M evresi

- ▶ Mitozun gerçekleştiği evredir.
- ▶ Tek bir hücreden iki yavru hücrenin oluştuğu **SİTOKİNEZ** ile son bulur.

G1 Evresi

- ▶ G1 en uzun evredir.
- ▶ Sitokinezden sonra yeni doğan hücre boyutu normal hücre boyutunun yarısı kadardır.
- ▶ Bu nedenle G1 aşamasındaki hücre optimal boyuta ulaşana kadar sürekli büyür.
- ▶ Bu aşamadan sonra hücre ya S evresine devam edip bölünme yoluna gider ya da G0 evresine girer.

G0 evresi

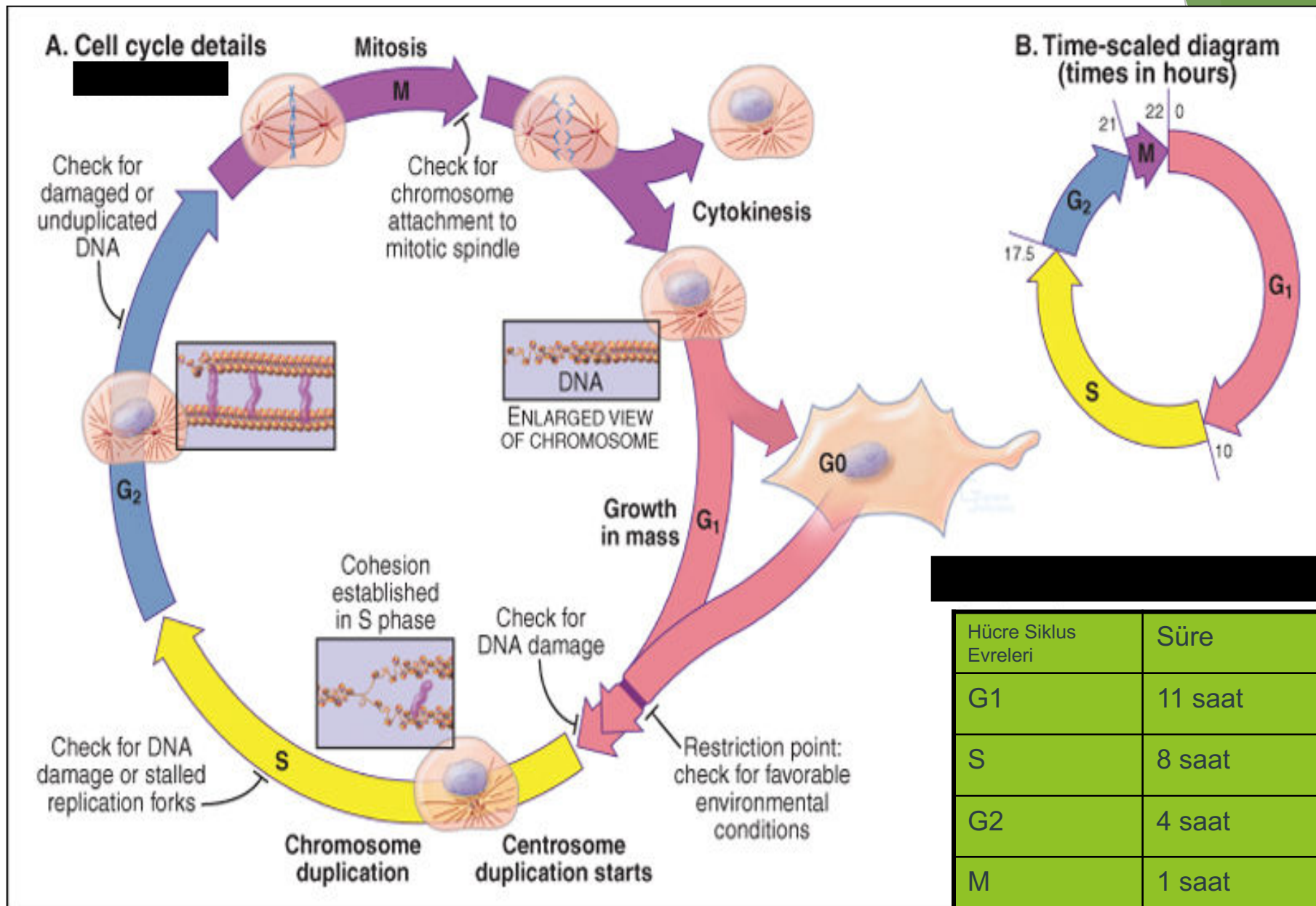
- Birçok memeli hücresi fonksiyonel olarak farklılaşmıştır ve daha fazla bölünmez. Bu hücreler G0 aşamasında bulunurlar.
- Bu aşamada hücreler protein sentezi ve sekresyonu yaparlar, fonksiyoneldirler.
- G0 aşaması kalıcı değildir, uygun sinyaller alındığında S fazına geçip bölünebilirler.

S evresi

- ▶ DNA replikasyonu ile tüm DNA'nın iki katına çıktığı aşamadır.
- ▶ Bu aşamada oluşan DNA molekülleri kardeş kromatitler olarak adlandırılır ve her biri **kohezin** adı verilen proteinlere bağlanır.

G2 evresi

- ▶ Mitoz için anahtar öneme sahip enzimler sentezlenir.
- ▶ Ayrıca tamamlanmamış veya yanlış DNA sentezini kontrol edilerek hatalı DNA'nın mitoz girişini önlenir.

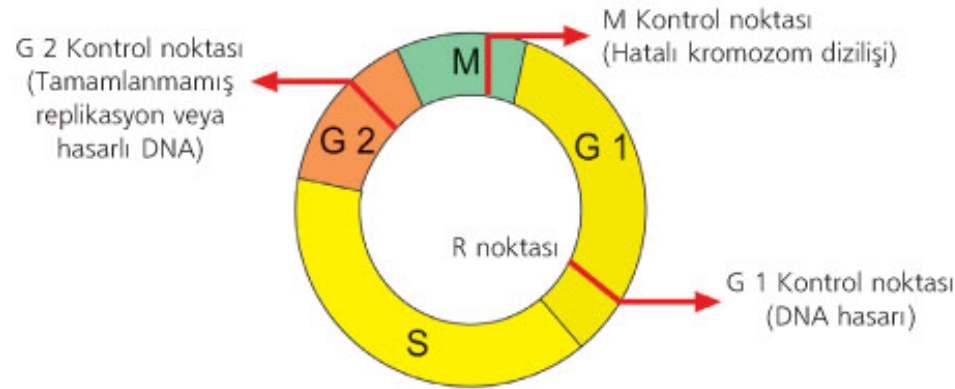


Hücre Döngüsünün Kontrol Noktaları

Hücre döngüsünün farklı evreleri arasındaki koordinasyon bir **Kontrol Noktası Sistemi** tarafından sağlanır.

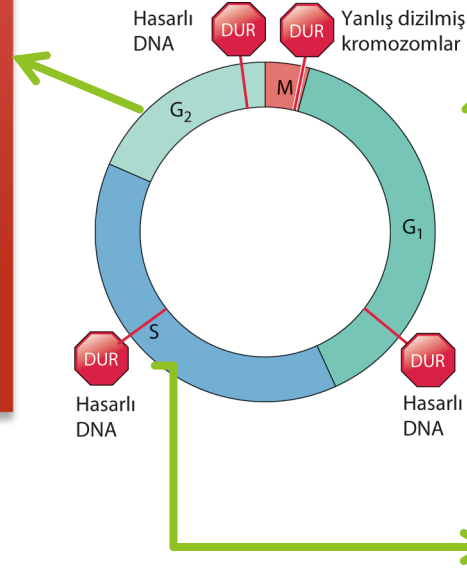
Hücre döngüsü kontrol noktalarının görevi, tamamlanmamış veya hasarlı kromozomların replikasyonunu engellemek ve bunların yavru hücrelere geçişini önlemektir.

Hücre döngüsü boyunca belirlenmiş 3 kontrol noktası vardır.



Şekil 11.4. Hücre döngüsündeki kontrol noktaları

G₂ kontrol noktasının işletilmesiyle genom tamamıyla replike olmadan veya hasara uğramış DNA tamir edilmeden M evresine geçiş engellenir. Ancak bundan sonra G₂'deki inhibisyon ortadan kalkar ve hücre mitozu geçerek, tümüyle replike olmuş kromozomları yavru hücrelere dağıtır

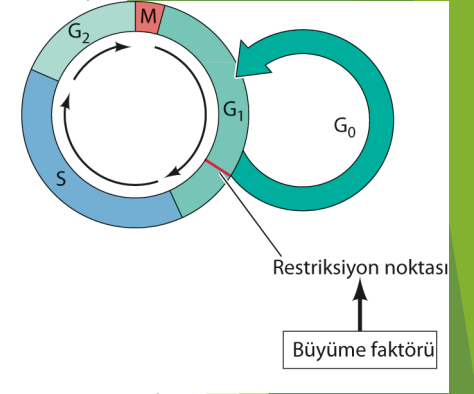


G₁ kontrol noktasında duraklama, hasarlı DNA'nın, S evresine girmeden onarılabilmesine olanak sağlar ve DNA'nın hasarlı olarak kopyalanmasını engeller

S evresi kontrol noktası, DNA'nın bütünlüğünü sürekli denetleyerek hasarlı DNA'nın onarılmadan kopyalanmasını engellediği gibi aynı zamanda kalite kontrol işleviyle DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkabilen, yanlış bazların eklenmesi veya DNA segmentlerinin eksik kopyalanması gibi hataların tamir edilmesini sağlar.

- Genomun bütünlüğünü koruyan, diğer bir önemli hücre döngüsü kontrol noktası da, mitozun sonlarında yer alır.
- **İğ kontrol noktası** olarak bilinen bu kontrol noktası, kromozom setinin yavru hücrelere tam ve doğru dağıtılması için kromozomların, mitotik iğ üzerindeki dizilimini gözlemler.
- İğ üzerinde bir ya da daha fazla kromozomun uygun yerleşmemesi, kromozomlar yavru nükleuslara dağılımından önce, metafazda duraklatılmasına neden olur.
- İğ kontrol noktası, kromozomların her bir yavru hücreye dağılmak üzere tümüyle organize olmadan ayrılmamalarını sağlar.

- Hayvan hücrelerinin çoğalması da, benzer şekilde, hücre döngüsünün G_1 , evresinde denetlenir.
- Özellikle, hayvan hücrelerinde G_1 'in sonlarında, **restriksiyon noktası** olarak adlandırılan ve mayalardaki START'a benzer işlev gören bir karar noktası bulunur. Ancak, mayaların aksine, hayvan hücrelerinin döngüsü, besin olanaklarıyla değil, hücre çoğalmasını uyaran ekstraselüler büyüme faktörleri tarafından düzenlenir.



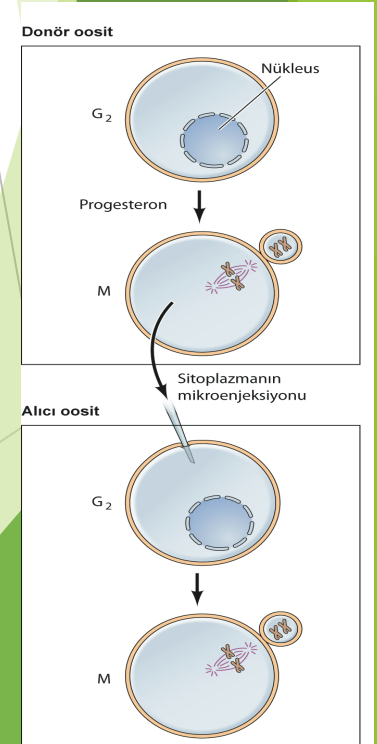
- Uygun büyüme faktörlerinin varlığında, hücre restriksiyon noktasından geçerek S evresine girer. Hücre restriksiyon noktasından bir kere geçtikten sonra, büyüme faktörü uyarısı olmasa dahi, S evresine ve hücre döngüsünün kalan kısmına ilerlemek zorundadır. Diğer taraftan, eğer G_1 'de uygun büyüme faktörleri yoksa hücre döngüsü restriksiyon noktasında durur. Bu şekilde duraklatılmış hücreler, hücre döngüsünde G_0 olarak adlandırılan durağan evreye girerler ve çok uzun süreler çoğalmadan kalabilirler. G_0 hücrelerinin büyümesi durmuş ve protein sentez hızı azalmış olsa da, metabolik olarak aktiftirler.
- Çoğu hayvan hücresi uygun ekstraselüler sinyallerle uyarılmadıkları sürece G_0 'da kalırlar. Örneğin; deri fibroblastları, yaralanma sonucu onarım gerektiğinde bölünme için uyarılınca kadar G_0 evresinde tutulurlar. Bu hücrelerin çoğalması, trombositlerce salgılanan ve yaralanmış dokuya komşu fibroblastların çoğalmasını uyaran, platelet kökenli büyüme faktörü tarafından tetiklenir.

Hücre Döngüsü İlerlemesinin Düzenleyicileri

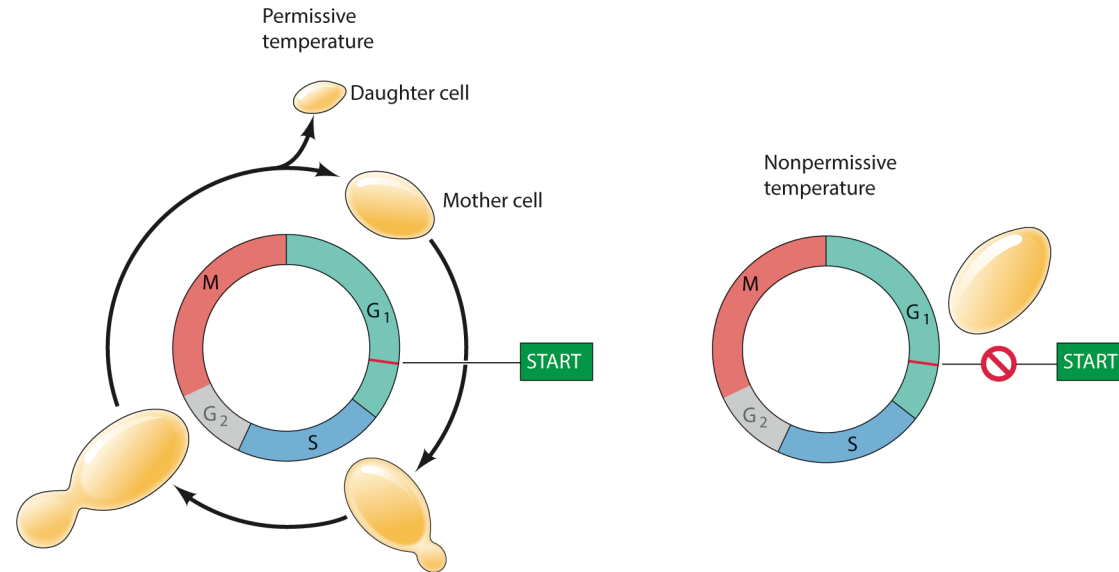
Hücre döngüsünün düzenlenmesi ile ilgili şu anki bilgilerimiz, maya, deniz kestanesi, kurbağa ve memeliler gibi, geniş yelpazedeki organizmalar üzerinde yapılan deneylerden elde edilen verilerin ilişkilendirilmesiyle oluşturulmuştur. Bütün bu çalışmalar, tüm ökaryotların hücre döngülerinin, korunmuş bir seri protein kinaz tarafından kontrol edildiğini göstermektedir ve bu protein kinazlar temel hücre döngüsü geçişlerinden sorumludur.

Protein Kinazlar ve Hücre Döngüsünün Düzenlenmesi

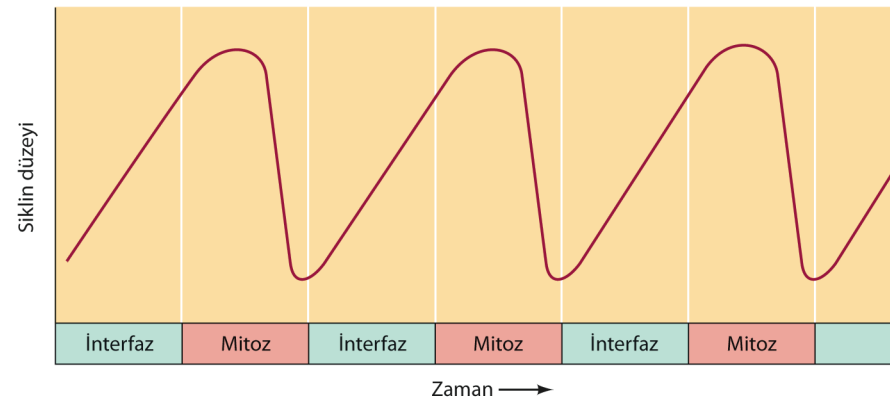
- Hücre döngüsü düzenlenmesinden sorumlu anahtar moleküllerin belirlenmesinde üç farklı deneysel yaklaşımdan yararlanılmıştır.
- 1. Bu yaklaşımlardan ilki, kurbağa oositleri ile yapılan çalışmalarla başlamıştır .Bu oositler, mayozun M evresine girişleri hormonla tetikleninceye kadar, hücre döngüsünün G₂ evresinde duraklatılırlar. Birbirinden bağımsız iki araştırmacı grubu (Yoshio Masui ve Clement Markert; Dennis Smith ve Robert Ecker), 1971'de hormonla uyarılmış oositlerden alınan sitoplazmanın mikroyenjeksiyonla, G₂'de duran oositlere verilmesinin, bu yumurtaların M evresine girişini uyardığını buldular. Yani, hormon uygulanmış oositlerde var olan bir sitoplazmik faktör, hormon uygulanmamış oositlerde G₂'den M'ye geçişi uyarıyordu. Oositlerin mayoza geçişi genellikle yumurta olgunlaşması olarak kabul edildiğinden, bu **sitoplazmik faktör olgunlaşmayı ilerleten faktör (MPF)** olarak adlandırıldı. Ancak, daha sonraki çalışmalar, MPF aktivitesinin oositlerin mayoza girişiyle sınırlı olmadığını gösterdi. Aksine, MPF somatik hücrelerde de bulunur ve hücrelerin, mitotik döngünün M evresine girişini uyarır. Oositlere özgün olmak yerine, MPF'nin, G₂'den M'ye geçişte genel düzenleyici olarak davrandığı görülmektedir.



2. Hücre döngüsü düzenlenmesinin anlaşılması için ikinci yaklaşım, 1970'lerin başlarında Lee Hartwell ve çalışma arkadaşlarının öncülüğünü yaptığı, mayaların genetik analiziydi. Tomurcuklanan maya *Saccharomyces cerevisiae* ile çalışan bu araştırmacılar, hücre döngüsü bozuk olan, sıcaklığa duyarlı mutantlar tanımladılar. Bu mutantların (*cdc* olarak adlandırılırlar) ana karakteristikleri, hücre döngüsünün belirli noktalarında büyümelerinin durmasıydı. Örneğin; *cdc28* olarak isimlendirilen önemli bir mutant, START noktasında hücre döngüsünün duraklamasına sebep olur ki, bu da Cdc28 proteininin G_1 'deki kritik düzenleyici noktadan geçişte gerekli olduğunu göstermektedir. Benzer hücre döngüsü mutantları, Paul Nurse ve arkadaşları tarafından *Schizosaccharomyces pombe* (bölünen maya)'de izole edildi. Bu mutantlardan *cdc2*, *S. pombe* hücre döngüsünü hem G_1 'de, hem de temel düzenleyici nokta olan G_2 'den M'ye geçişte durdurur. Daha sonraki çalışmalar, *S. cerevisiae* *cdc28* ve *S. pombe* *cdc2*'nin işlevsel olarak homolog genler olduğunu ve her iki maya türünde de, hem START noktasından geçişte, hem de mitozaya girişte gerekli olduklarını gösterdi. Daha sonraki çalışmalar *cdc2* ve *cdc28* genlerinin bir protein kinaz enzimini kodladığını göstererek, protein fosforillenmesinin hücre döngüsünün kontrolündeki önemine dair ilk kanıtları oluşturmuştur. Bunlara ek olarak, insanlarda ve diğer ökaryotlarda benzer genler tanımlanmıştır. Mayalarda *cdc2* ve *cdc28* genleri tarafından kodlanan protein kinazın tüm ökaryotlarda korunmuş bir hücre döngüsü düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. Bu kinaz Cdk1 olarak adlandırılmıştır.



3. MPF'nin bulunması ve maya genetiği ile aynı noktada birleşen üçüncü araştırma dizisi, denizkestanesi erken embriyolarındaki protein sentezi çalışmalarından doğmuştur. Döllenmeyi takiben bu embriyolar bir seri hızlı hücre bölünmesine uğrarlar. Beklenmedik şekilde, protein sentezi inhibitörleri ile yapılan çalışmalar, bu embriyonik hücre döngülerinin M evresine girebilmek için yeni protein sentezine ihtiyaç duyduklarını gösterdi. Tim Hunt ve çalışma arkadaşları 1983'de, denizkestanesi ve deniz tarağı embriyolarında periyodik olarak biriken ve parçalanan iki protein tanımladılar. Bu proteinler interfaz boyunca birikip, daha sonra her mitozun sonuna doğru hızla parçalanırlar. Hunt, bu proteinleri siklinler (iki protein, siklin A ve siklin B olarak adlandırılmışlardır.) olarak isimlendirdi ve bunların periyodik birikim ve yıkılımlarının, M evresine giriş ve çıkışı kontrol ederek mitozu tetikleme fonksiyonlarının olabileceğini ileri sürdü. Joan Ruderman ve çalışma arkadaşları 1986 yılında, kurbağa oositlerine siklin A mikro enjeksiyonunun G₂'den M'ye geçişi tetiklemek için yeterli olduğunu göstererek siklinlerin bu basamaktaki doğrudan rolünü tanımladılar.



Hücre Döngüsünün Kontrolü

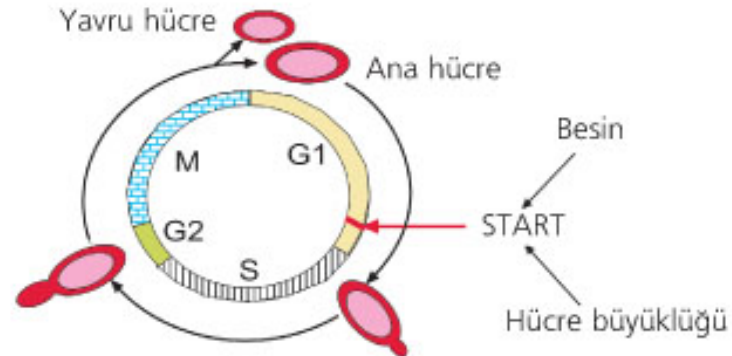
The Cell Cycle and the Checkpoints



- Hücrelerin bölünme döngüsünde ilerlemesi, **içsel sinyaller** kadar çevreden gelen hücre **dışı sinyallerle de** kontrol edilir.
- Hücre siklusunun çeşitli evrelerinde kontrol noktaları yer alır.

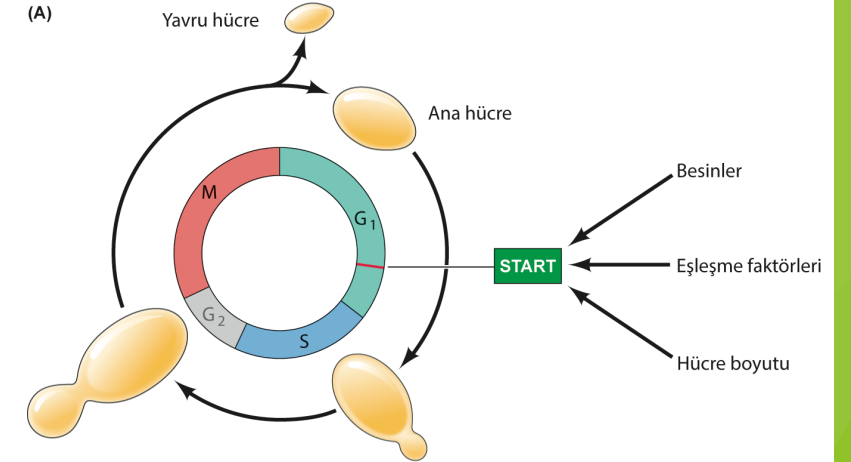
G1 EVRESİNDEKİ KONTROL NOKTASI

- Birçok hücre tipinde en önemli düzenleyici noktalardan birisi G1'in sonlarında bulunur ve G1'den S fazına geçişi kontrol eder.
- Mayalarda **START** olarak bilinen bu kontrol noktası ile hayvan hücrelerinde **Restriksiyon Noktası** benzer işlevi görür.
- Bu kontrol noktaları mayalarda besin varlığına göre denetlenirken hayvan hücrelerinde hücre dışı büyüme faktörleri tarafından denetlenir.

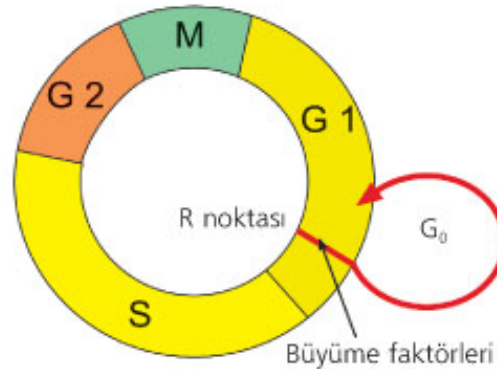


Şekil 11.2. *Saccharomyces cerevisiae*'nin hücre döngüsü ve START noktası.

START, ekstraselüler sinyallerle denetlenen bir karar noktası olmanın yanı sıra, hücre büyümesinin, DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi ile koordine edildiği noktadır. Bu denetimin önemi özellikle, hücre bölünmesinin farklı büyüklüklerde yavru oluşturduğu tomurcuklanan mayalarda çok belirgindir: Büyük bir ana ve küçük bir yavru hücre. Maya hücrelerinin sabit büyüklüğü koruyabilmesi için, tekrar bölünmeden önce yavru hücrenin, büyük ana hücreden daha fazla büyümesi gereklidir. Bu yüzden, hücre büyümesini diğer hücre döngüsü olayları ile ayarlamak için, hücre büyüklüğünün gözlenmesi gereklidir. Bu kontrol, START noktasını geçebilmek için her hücrenin minimum büyüklüğe ulaşmasını gerektiren bir kontrol mekanizması ile sağlanır. Sonuç olarak, küçük yavru hücre G_1 'de ana hücreye göre daha uzun süre kalır ve daha fazla büyür.

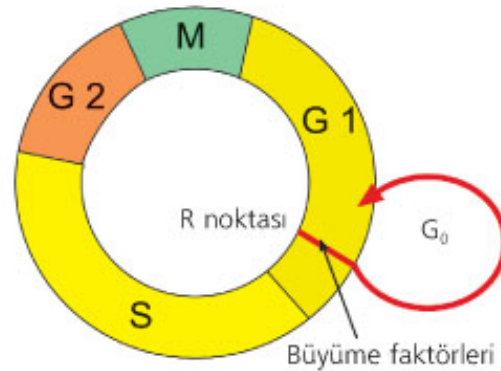


- Bu kontrol noktalarını bir kez geçen hücre büyüme faktörü uyarısı olmasa dahi S evresine ve hücre döngüsünün kalan kısmına geçmek zorundadır.
- Eğer bu kontrol noktasını geçemezse bu noktada duraklatılmış hücreler hücre döngüsünün G0 olarak bilinen durağan evresine girerler ve çok uzun süre çoğalmadan kalabilirler.
- G0 aşamasında hücre büyümesi durmuş ve protein sentez hızı azalmıştır, ancak hücreler metabolik olarak aktiftirler.
- Çoğu hayvan hücresi uygun hücre dışı sinyaller tarafından uyarılmadığı sürece G0 aşamasında kalırlar.



Şekil 11.3. Hayvanlarda, büyüme faktörleri tarafından hücre döngüsünün düzenlenmesi.

- Bir çok hayvan hücresinin çoğalması da benzer olarak hücre döngüsünün G1 evresinde düzenlenir. G1 evresindeki bu karar verme noktası, hayvanlarda **R noktası (Restriction Point)** olarak adlandırılır.
- Mayalara zıt olarak, hayvan hücrelerinin hücre döngüsünü tamamlamaları öncelikle besin maddelerinin kullanılabilmesinden ziyade **ekstraselüler growth faktörleri** tarafından düzenlenir. Uygun faktörlerin varlığında, hücreler R noktasını geçerek S evresine girerler. Buna karşılık uygun faktörler G1 evresinde kullanılamazsa olaylar R noktasında durur. Bu şekilde G1 de kalan ve hücre döngüsüne devam edemeyen hücreler hücre döngüsünün **Go evresi**ndeki hücreler olarak adlandırılır.

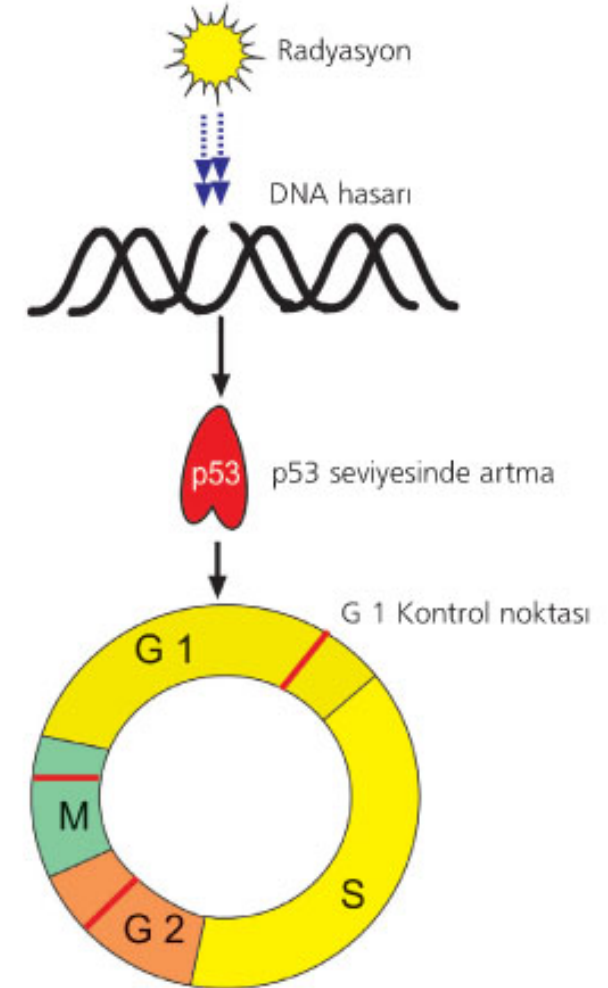


Şekil 11.3. Hayvanlarda, büyüme faktörleri tarafından hücre döngüsünün düzenlenmesi.

- ▶ G0 hücreleri her ne kadar büyümelerini durdurmuşlarsa da yinede metabolik aktiviteye sahiptir ve oldukça azalmış olsa da protein sentezi yaparlar.
- ▶ G0 evresinde olan bir çok hayvan hücresi, uygun growth faktörler veya diğer ekstraselüler sinyallerle tekrar çoğalabilir hale geçebilirler.
- ▶ Örneğin: Deri fibroblastları normalde G0 evresinde bekler, deride bir yara açılacak olursa, gelen uyarı sayesinde yeniden bölünmeye başlar. Bu hücrelerin çoğalması pıhtılaşma sırasında kan platelletlerinden salınan **platelled-derived growth faktör** tarafından uyarılır.

G1 EVRESİNDEKİ KONTROL NOKTASI

- DNA da oluşan bir hasar, hücre döngüsünü G1 kontrol noktasında durdurur.
- G1 kontrol noktasından bekleme, hücre S evresine girmeden önce hasarlı DNA'nın tamir edilmesine fırsat sağlar.
- Memeli hücrelerinde G1 kontrol noktasında beklemede p53 olarak adlandırılan bir proteinin faaliyeti etkili olur.
- DNA hasan olduğu zaman, bu hasar hızlıca p53 üretimini artırır. Bu artan p53 seviyesi de hücrenin G1 evresinde kalarak S evresine geçmesini önleyen sinyalleri oluşturur.



Şekil 11.5. Radyasyon hasarı sonucu p53 seviyesinin artarak hücre döngüsünü G1 kontrol noktasında durdurması.

S EVRESİNDEKİ KONTROL NOKTASI

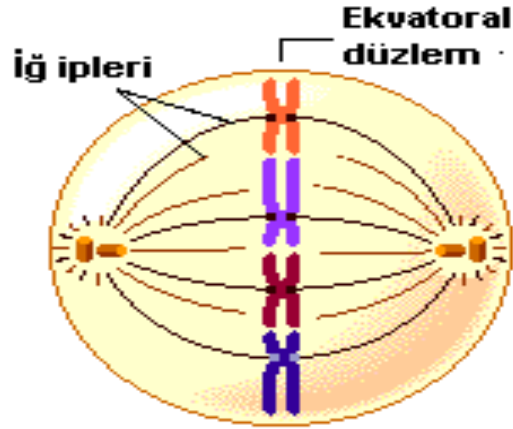
- ▶ S fazında replike olmuş DNA'nın tekrar replikasyonunun engellenmesi gerekmektedir.
- ▶ Her bir hücre döngüsü için DNA replikasyonunu bir defayla sınırlandıran moleküler mekanizma, **MCM proteinleri** olarak adlandırılan ve başlangıç noktasına replikasyon kompleksi (ORC) ile birlikte bağlanan bir protein ailesinin varlığını gerektirir.

G2 EVRESİNDEKİ KONTROL NOKTASI

- ▶ Hücre döngüsünün G2 aşamasında bulunan kontrol noktası, DNA sentezinin tamamlanması ya da replikasyonu ile ilgili hücre döngüsünü ayarlar.
- ▶ G2'deki kontrol noktası, replike olmamış veya hasarlı DNA'yı algılar ve döngüyü duraklatacak sinyal oluşturur.
- ▶ G2 noktasında duran hücre S aşamasından M yani mitozaya geçemez.
- ▶ Hücre genomunu tamamen ve hasarsız olarak replike edinceye kadar G2'de kalır.
- ▶ Genomun replikasyonu hasarsız bir şekilde tamamlanınca G2'deki inhibisyon ortadan kalkar ve hücre mitozaya geçerek replike olmuş kromozomları yavru hücrelere dağıtır.
- ▶ Hasarlı DNA sadece G2 aşamasında değil G1 ve S aşamalarında da kontrol edilir.
- ▶ G1 aşamasında hasarlı DNA'nın S evresine girmeden onarılabilmesini sağlar.
- ▶ S'deki kontrol noktası DNA'daki bütünlüğü sürekli izler ve hasarlı DNA'nın replike olmadan onarılmasını sağlar.

M EVRESİNDEKİ KONTROL NOKTASI

- Diğer bir kontrol noktası mitoz sonuna doğru ortaya çıkan **M kontrol noktası**dir M kontrol noktası kromozomların mitotik iğcik üzerinde düzenli bir şekilde yer almalarını kontrol eder.
- Bu sayede bölünen kromozom yavru hücrelere tam bir kromozom seti halinde geçerler. Mitotik iğcik üzerinde yer alan kromozomla biri veya birkaçı eksilirse kontrol noktası mitozun metafaz evresinde kalmasını sağlar ve böylece kromozomların eksik olarak yavru hücrelere geçmelerini önler.



NASIL?

- ▶ G1, S ve G2 kontrol noktalarındaki hücre döngüsünün durması, hasar görmüş ya da replike olmamış DNA'ya bağlanan protein kompleksler ile tetiklenir.
- ▶ Bu protein kompleksleri DNA hasarını algılar ve hücre döngüsünü durdurup DNA onarımını veya programlanmış durumlarda hücre ölümünü (apoptoz) aktive eder.
- ▶ Algılayıcı proteinlerin doğrudan hedefleri **ATM ve ATR** olarak simgelenen, birbiriyle ilintili iki **protein kinaz**dır ve bunlar DNA hasarına cevaben aktifleşirler.
- ▶ Bu proteinler ilk olarak, ataxia telangiectasia hastalığından sorumlu olan ATM kodlayan gendeki mutasyonlarla tanımlanmıştır. Bu hastalık, sinir ve immün sistem hataları oluşturduğu gibi, etkilenmiş bireylerde kanser sıklığı da yüksektir. ATR daha sonra ATM'nin yakın akrabası olarak tanımlanmıştır.
- ▶ Bir kez aktifleşen, ATM ve ATR sırasıyla Chk2 ve Chk1 kinazları fosfatlayarak aktive ederler. Bu kez de Chk1 ve Chk2, hücre döngüsünü düzenleyen sistemin bileşenlerini fosfatlayarak, hücre döngüsünü duraksatırlar.

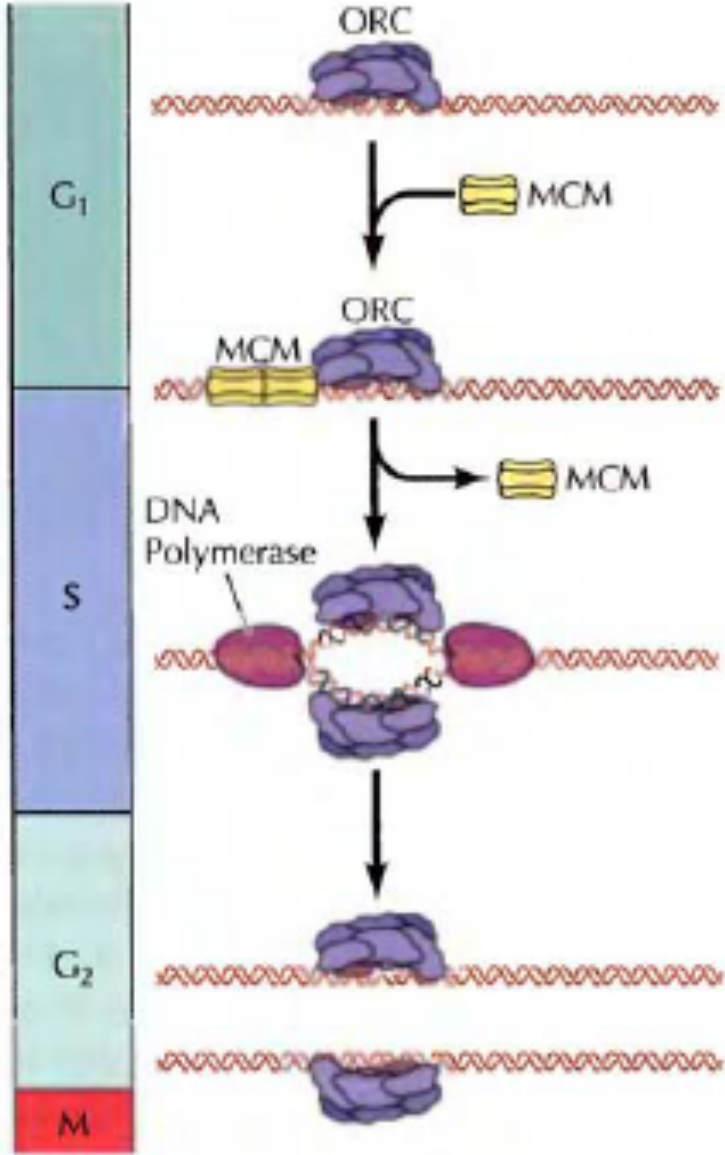
- ▶ Memeli hücrelerinde G1 noktasındaki duraksama Chk2 ve ATM tarafından fosforillenen p53 proteininin etkisi ile gerçekleşir.
- ▶ DNA hasarı olduğunda, bu fosforillenme ile yıkımdan korunan p53 proteininin miktarında hızlı bir artış olur.
- ▶ p53 bir transkripsiyon faktörüdür ve ekspresyonunun artışı ile hücre döngüsünü duraksatacak hedef uyarılmasına yol açar. İnsan kanserlerinde p53'ü kodlayan gen sıklıkla mutasyona uğramış durumdadır. Bu mutasyonlarla p53 işlev kaybı, hasarlı DNA'ya yanıt olarak G1 de duraksamayı engeller ve hasarlı DNA replike olarak onarılmadan yavru hücrelere geçer.
- ▶ Hasarlı DNA'ların kalıtımı, mutasyon sıklığında artışa ve genel bir genom kararsızlığına neden olur, bu da kanser gelişimine katkıda bulunur.
- ▶ P53 genindeki mutasyonlar insan kanserlerinde en yaygın genetik değişikliktir.
- ▶ Bu durum, hücre döngüsü düzenlenmesinin çok hücreli organizmaların hayatında ne kadar kritik bir öneme sahip olduğunun göstergesidir.

- Genomun bütünlüğünü koruyan, diğer bir önemli hücre döngüsü kontrol noktası da, mitozun sonlarında yer alır.
- İğ kontrol noktası olarak bilinen bu kontrol noktası, kromozom setinin yavru hücrelere tam ve doğru dağıtılması için kromozomların, mitotik iğ üzerindeki dizilimini gözlemler.
- Örneğin, iğ üzerinde bir ya da daha fazla kromozomun uygun yerleşmemesi, kromozomların yavru nükleuslara dağılımından önce, metafazda duraklatılmasına neden olur. İğ kontrol noktası, kromozomların her bir yavru hücreye dağılmak üzere tümüyle organize olmadan, ayrılmamalarını sağlar.

DNA Replikasyonunun, Hücre Döngüsü Başına Bir Kereyle Sınırlanması

- ▶ G2 kontrol noktası, S'nin tamamlanmadan mitozun başlamasını engeller, böylece, tamamen replike olmamış DNA'ların yavru hücrelere dağılamamasını sağlar.
- ▶ Hücre döngüsü başına genomun bir kez replike olmasının sağlanması da en az bu kadar önemlidir. Yani, DNA, S evresinde replike olduğunda, hücre mitozu tamamlayıp hücre döngüsü bitinceye kadar, kontrol mekanizmaları DNA replikasyonunun yeniden tetiklenmesine engel olmalıdır.
- ▶ Memeli hücrelerinin DNA'larını kopyalamak için kullandıkları binlerce orijinin (başlangıç noktası) her birinde replikasyonun çok dikkatle denetlenmesi ve hücre döngüsünün S evresinde genom segmentlerinin sadece tek bir defa kopyalanmasının sağlanması gerekir.

- Her bir hücre döngüsü için DNA replikasyonunu bir defayla sınırlayan moleküler mekanizma **MCM proteinleri** olarak adlandırılan ve başlangıç noktasına, **replikasyon kompleksi (ORC)** ile birlikte bağlanan, bir protein ailesinin etkinliğini gerektirir.
- MCM proteinleri, kopyalamanın başlamasına izin veren yetki faktörleri olarak davranırlar. DNA'ya bağlanmaları hücre döngüsü sırasında, G1'de bağlanabilecek şekilde düzenlenmiştir ve DNA replikasyonunun, sadece hücre S evresine girdiğinde izin verir.
- Başlama gerçekleşince, MCM proteinleri orijinden ayrılır, böylece hücre mitozdan geçip bir sonraki hücre döngüsünün G1, evresine girene kadar kopyalanma tekrar başlatılmaz.
- Hücre döngüsü ilerlemesini düzenleyen protein kinazlar, henüz tamamen anlaşılamamış bir mekanizmayla, hücre döngüsünün S, G2 ve M evrelerinde MCM proteinlerinin DNA'ya bağlanmasına engel olurlar.

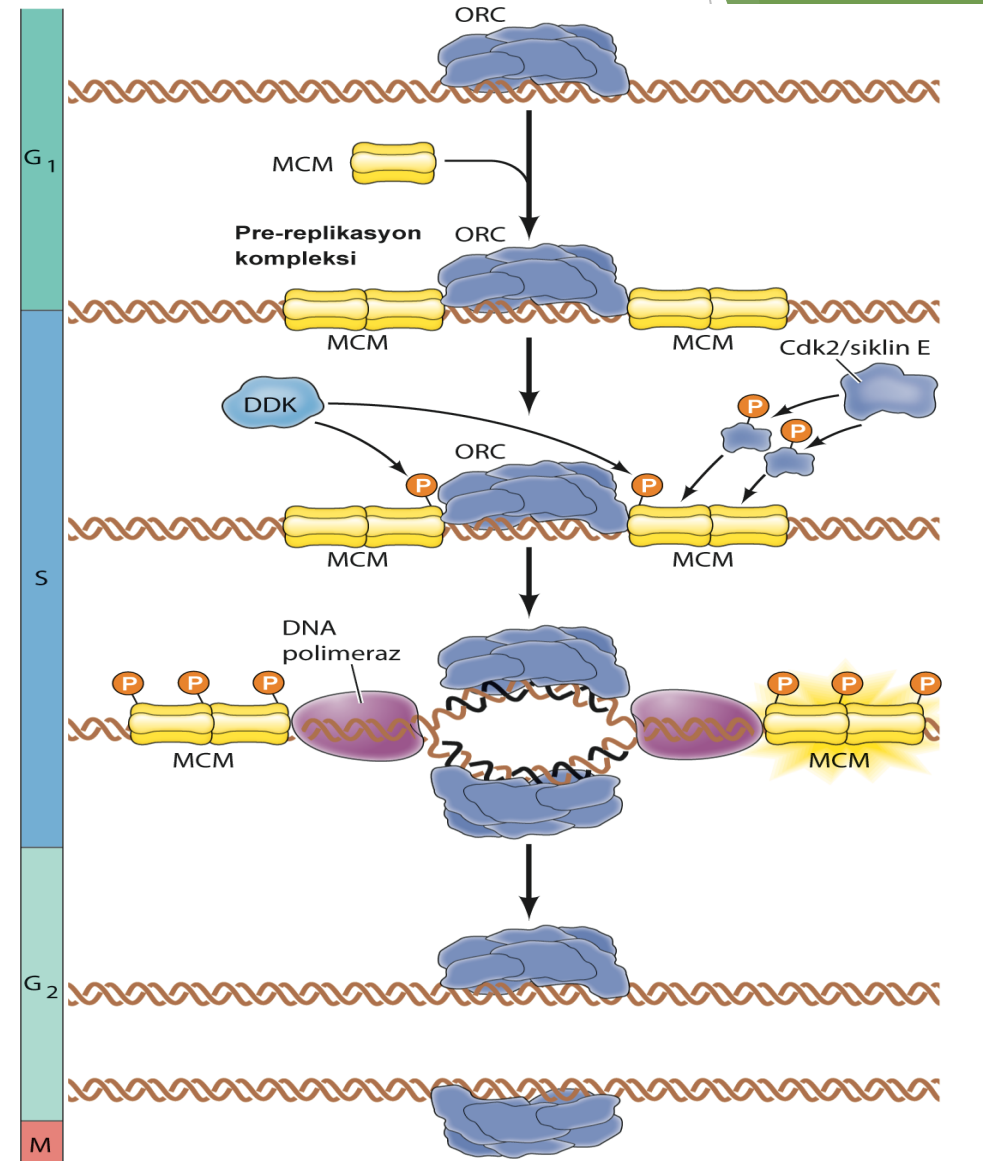


DNA replikasyonunun sınırlanması

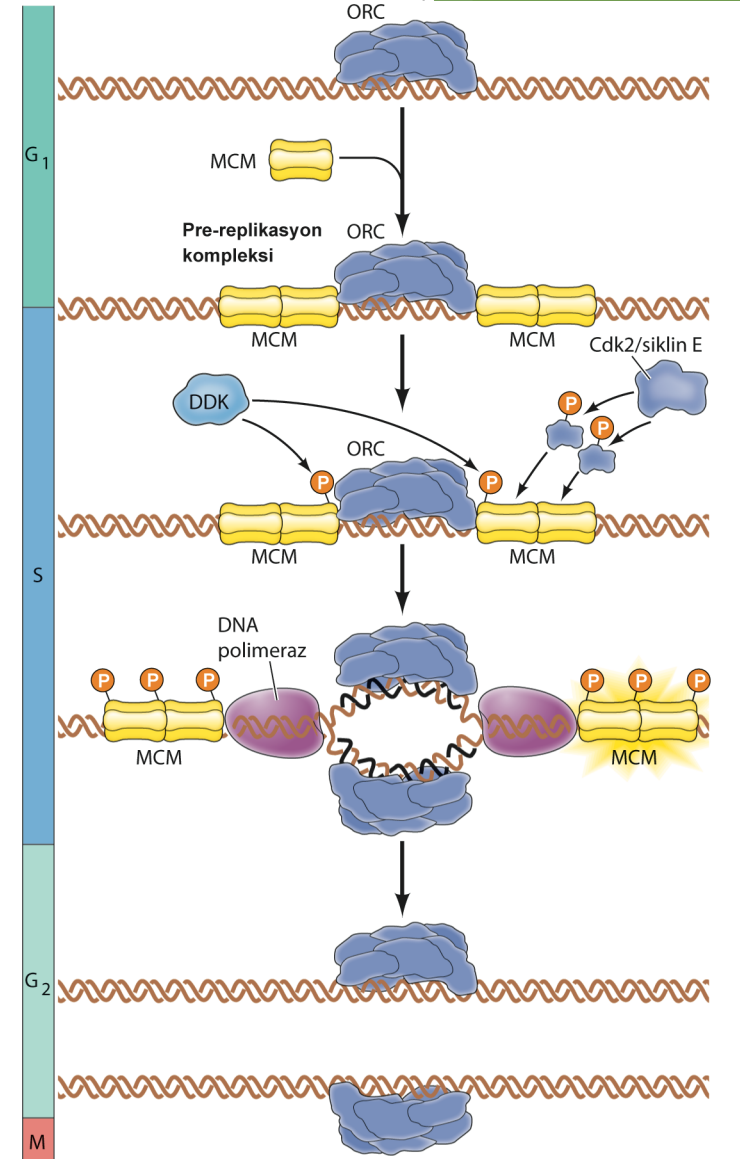
ORC (orijin replikasyon kompleksi) ile birlikte replikasyon orijinine bağlanan ve DNA replikasyonunun başlaması için gerekli olan MCM proteinleri, DNA replikasyonunun her hücre döngüsünde bir kez gerçekleşmesini sağlar.

MCM proteinleri DNA'ya sadece G₁'de bağlanabilir ve S evresinde DNA replikasyonu başladıktan sonra MCM proteinleri ayrılır ve böylece, mitoz sonlanıncaya kadar replikasyon başlayamaz.

- MCM helikaz proteinleri, G_1 evresinde orijin tanıma kompleksi (ORC) proteinleri ile birlikte replikasyon orijinlerine tutunurlar.
- G_1 evresi boyunca pre-replikasyon kompleksi olarak inaktif kalırlar ve ancak hücreler S evresine girdiklerinde aktive olurlar.
- MCM'in S evresinde aktive olmasının nedeni, Cdk2/siklin E'nin pre-replikasyon kompleksine bağlanan çeşitli aktive edici proteinleri fosforile etmesi sonucudur.
- Cdk2 siklin E'nin aktivasyonu APC/C übikitin ligazın inhibisyonuna neden olur.



- APC/C'nin inhibisyonu, MCM proteinlerini doğrudan fosforile eden ikinci bir protein kinazın, DDK, aktivasyonuna neden olur.
- MCM helikazı aktive olması DNA replikasyonunun başlamasına ve MCM proteinlerinin replikasyon çatalı ile orijinden uzaklaştırılmasına neden olur.
- Cdk'lerin S, G₂ ve M evreleri boyunca yüksek aktiviteye sahip olmaları, MCM proteinlerinin replikasyon orijinlerine yeniden bağlanmalarını engeller.
- Dolayısıyla, pre-replikasyon kompleksleri ancak G₁ 'de, Cdk aktivitesi düşükken yeniden oluşabilirler.
- Bu nedenle, bir orijin S evresinde aktif hale gelirse, hücre mitoz bölünmeyi tamamlayıp bir sonraki hücre döngüsünün G₁ evresine girmedikçe, yeniden replikasyonu başlatamaz.



Hücre Döngüsü Gelişiminin Düzenleyicileri

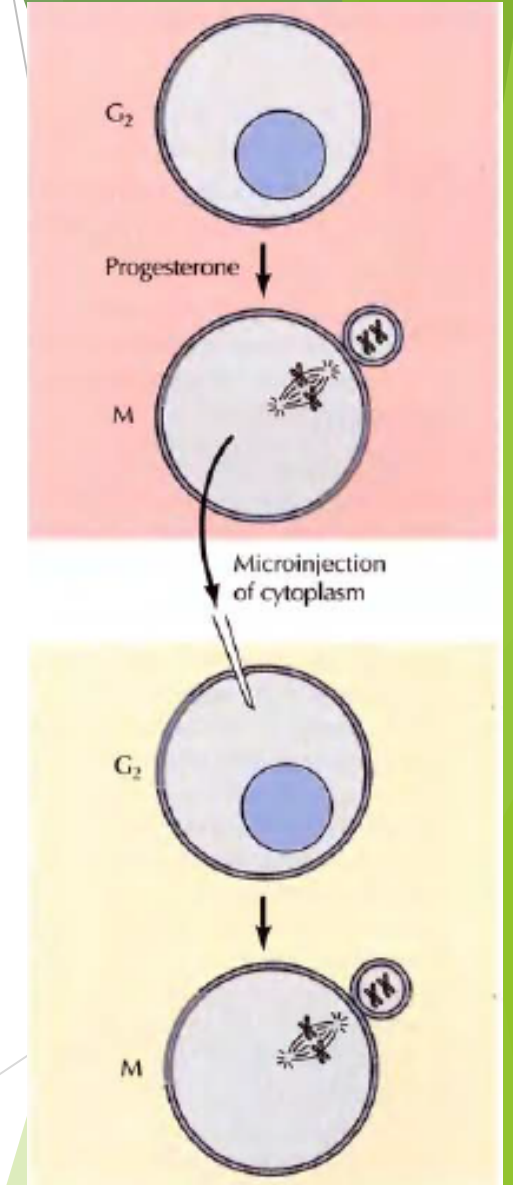
- ▶ Günümüz hücre biyolojisinde en heyecan verici gelişmelerden biri, ökaryot hücrelerin bölünme döngüsünde ilerlemesini kontrol eden moleküler mekanizmaların anlaşılma başlanmasıdır.
- ▶ Hücre döngüsünün düzenlenmesi ile ilgili şu anki bilgilerimiz; maya, deniz kestanesi, kurbağa ve memeliler gibi, geniş yelpazedeki organizmalar üzerinde yapılan deneylerden elde edilen verilerin ilişkilendirilmesiyle oluşturulmuştur.
- ▶ Bütün bu çalışmalar tüm ökaryotların hücre döngülerinin korunmuş bir seri protein kinaz tarafından kontrol edildiğini göstermektedir ve bu protein kinazlar temel hücre döngüsü geçişlerinden sorumludur.

MPF: Cdc2 ve Siklin Dimeri

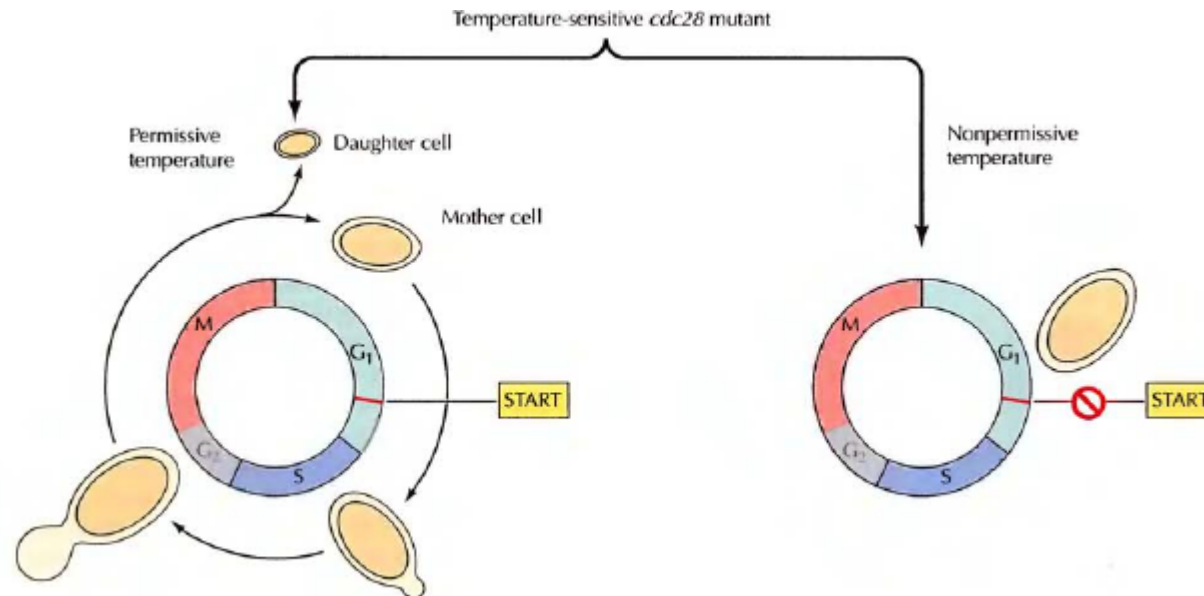
- Hücre döngüsü düzenlenmesinden sorumlu anahtar moleküllerin belirlenmesinde üç farklı deneysel yaklaşımdan yararlanılmıştır.
- Bu yaklaşımlarda ilki, kurbağa oositleri ile yapılan çalışmalarla başlamıştır. Bu oositler, mayozun M evresine girişleri hormonla tetikleyinceye kadar, hücre döngüsünün G2 evresinde duraklatılırlar.

► MPF'nın tanımlanması

Kurbağa oositleri hücre döngüsünün G2 evresinde durduruldu ve mayozun M evresine giriş, progesteron hormonlarıyla uyarıldı. Burada şematikle edilmiş olan deneyde G2'de durdurulmuş olan oositlere G2'den M'ye geçmiş olan hücrelerin sitoplazması mikroyenjeksiyonla aktarıldı. Sitoplazmanın bu şekilde aktarılması hormon uyarımı olmadan G2, M geçişini indükledi ve böylece, mayozun M evresine girişi uyarmak için sitoplazmadaki bir faktörün (MPF) yeterli olduğu gösterildi.



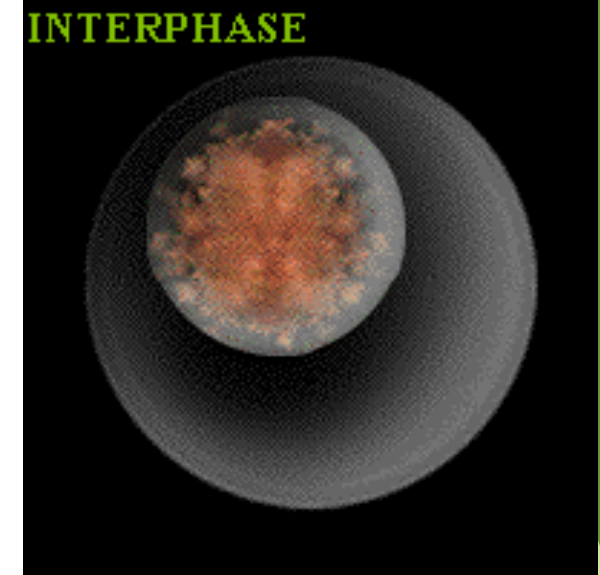
- Hücre döngüsü düzenlenmesinin anlaşılması için 1970'lerin başlarında Lee Hartwell ve çalışma arkadaşlarının öncülüğünü yaptığı, mayaların genetik analiziydi.
- Tomurcuklanan *Saccharomyces cerevisia* ile çalışan bu araştırmacılar, hücre döngüsü bozuk olan, sıcaklığa-duyarlı mutantları tanımladılar.
- Bu mutantların ana karakteristikleri, hücre döngüsünün belirli noktalarında büyümelerinin durmasıydı.
- Örneğin, *cdc28* mutant, START noktasında hücre döngüsünün duraklamasına sebep olur ki, bu da Cdc28 proteininin G1'deki kritik düzenleyici noktadan geçişte gerekli olduğunu göstermektedir.



MİTOZ BÖLÜNME

MİTOZ BÖLÜNME

- ▶ Somatik hücreden iki yavru hücre oluşur.
- ▶ Oluşan yavru hücreler hem birbirleri ile hem de ana hücreyle identiktir.
- ▶ G2 evresinin tamamlayan hücre M evresine yani mitoz bölünmeye geçer.
- ▶ Mitozun 4 dönemi vardır;
 1. Profaz
 2. Metafaz
 3. Anafaz
 4. Telofaz

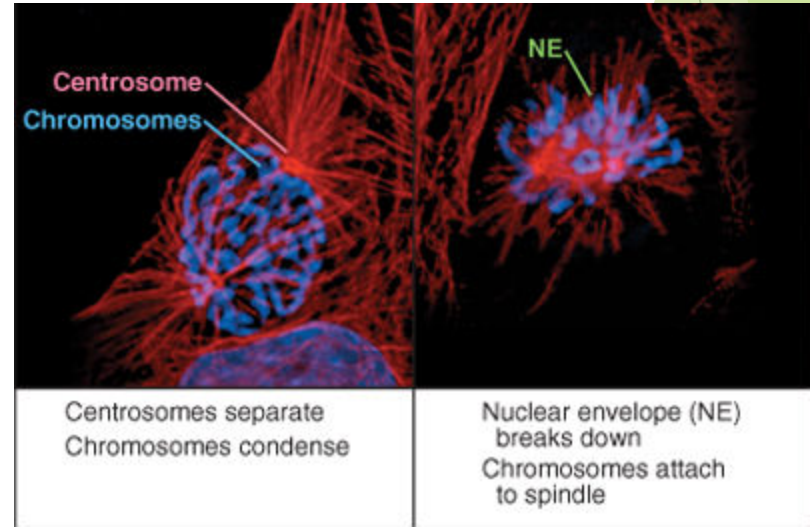


Profaz

- ▶ Profaz kromozomların yoğunlaşmasıyla başlar.
 - ▶ Yeni replike olmuş DNA molekülleri S ve G2 boyunca birbirlerine dolanmış durumdadır ve kromozom yoğunlaşması sürecinde ayrılırlar.
- ▶ Yoğunlaşan kardeş kromatidler sentromer bölgesinde bir arada tutulur.
 - ▶ Sentromer iç mikrotübüllerinin bağlanma bölgesi olan kinetokoru oluşturmak üzere proteinlerin bağlandıkları bir DNA dizisidir.
- ▶ Kromozom yoğunlaşması dışında mitotik iğın oluşmasını sağlayan sitoplazmik değişiklikler de profaz aşamasında başlar.

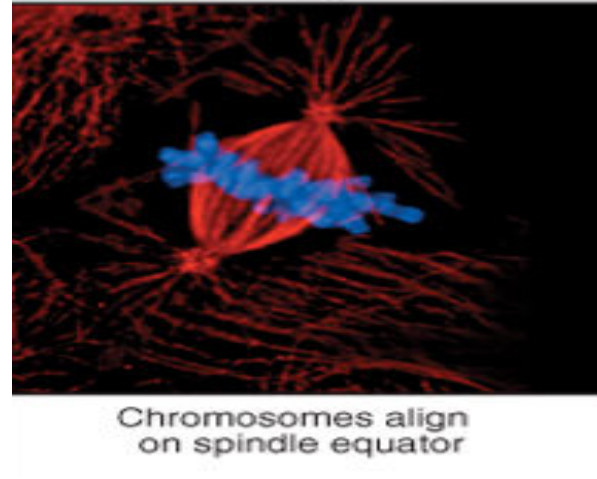
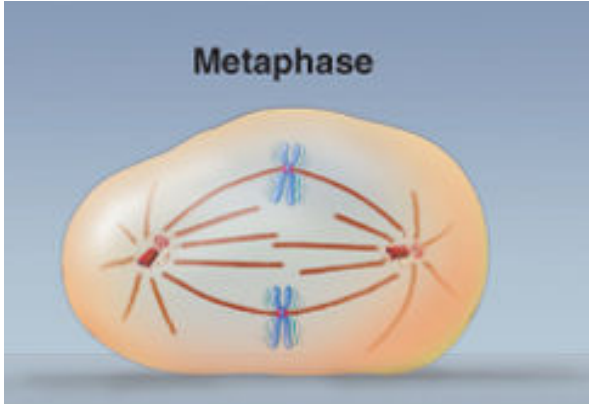
Profaz-prometafaz

- Sentrozomlar birbirinden ayrılır ve nükleusun zıt yanlarına hareket etmeye başlar.
- Aralarında iğ iplikleri oluşmaya başlar.
- Profazın sonuna doğru iğ iplikleri ile kromozomlar arasında bağlantı kurulur.
- Sentrozomlardan hücre zarına uzanan iğ iplikleri de oluşur ve çekirdek zarı eriyerek kaybolur, kromozomlar sitoplazma içerisine dağılır.
- Son olarak iğın merkezindeki kromozomlar metafaz yörüngesine dizilinceye kadar ileri geri yer değiştirirler. Bu evrede hücre metafaza ulaşmış olur.



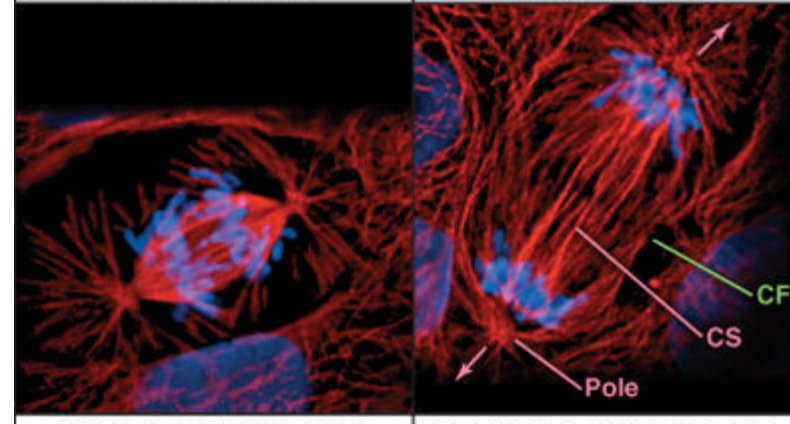
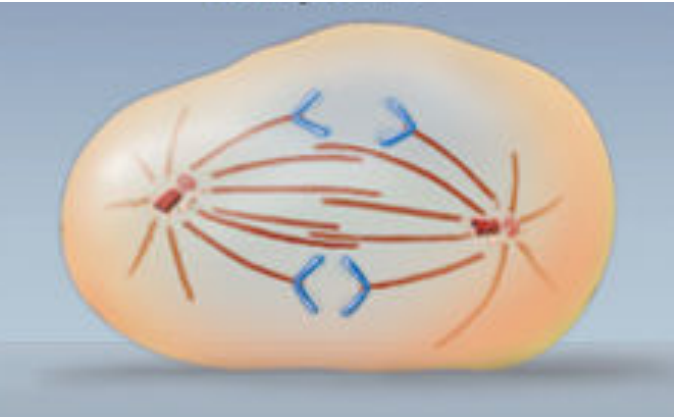
Metafaz

- Metafaz aşamasında kromozomlar sentromer bölgelerinden iğ ipliklerine bağlanırlar ve hücrenin merkez bölgesi olan ekvatoryal bölgede yerlerini alırlar.
- Küçük kromozomlar içe doğru büyük kromozomlar çevresel olarak ve hiçbir kromozom birbirine değmeyecek şekilde yerleşirler.
- Sentromerlerin çift olarak fonksiyona geçmesi ile metafaz biter ve anafaz başlar



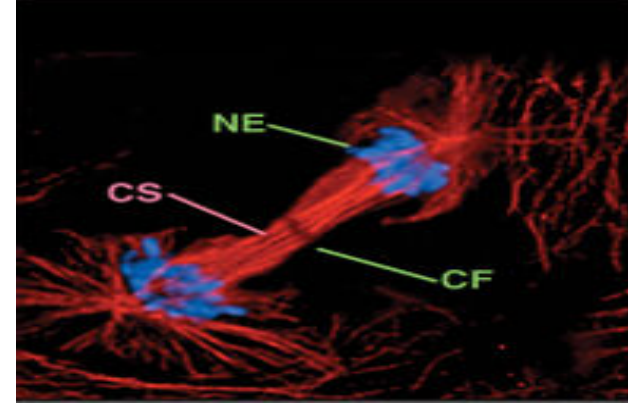
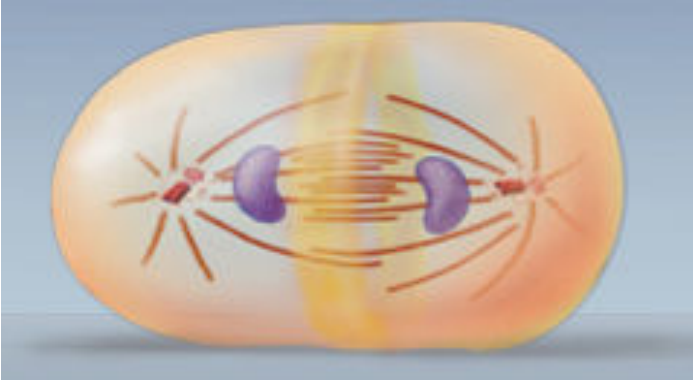
Anafaz

- ▶ Anafaz aşamasında iki kromatit birbirinden ayrılır ve karşılıklı kutuplara göç etmek üzere hareket ederler.
- ▶ Kromozomların kutuplara çekilmesi sırasında sitoplazmik dinein proteinleri mikrotüpçüklerin + uçlarının birbirlerini itmesinde ve kromozomların kutuplara taşınmasında rol oynar.
- ▶ Kardeş kromatitlerin kutuplara göç etmesi ile anafaz sonuçlanır ve telofaz başlar.
 - ▶ Bitki hücrelerinde sentrozom bulunmadığı için kromozomların taşınması sitoplazma hareketleriyle ve sitoplazma kökenli iğ ipliklerinin yardımıyla olur.



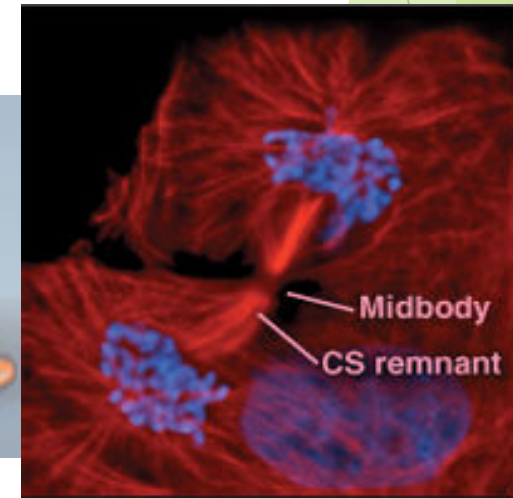
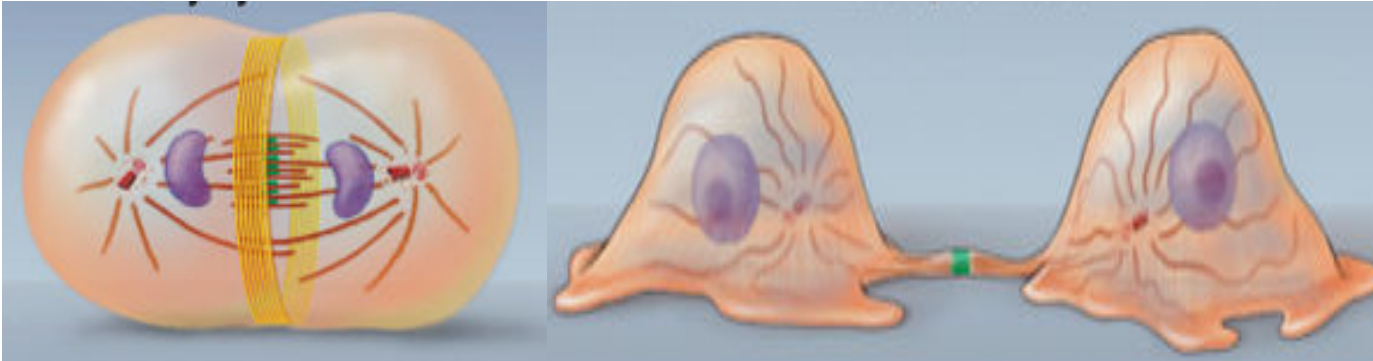
Telofaz

- Bu aşamada kromozomların spiralleşmesi yavaş yavaş çözülür. Kromozomlar yoğunluklarını kaybeder ve tekrar kromatin yumakları gelişir.
- Çekirdek kılıfı parçalar haline dönüşür ve bu parçalar birleşerek yavru çekirdeğin kılıfını oluştururlar.
- Sonuç olarak nükleoluslar meydana gelir.



Sitokinez

- Hayvan hücrelerinde ekvatoryal bölgede hücre zarı küçük bir girinti halinde içe bükülerek boğumlanır.
- Bu girinti kenarlarından ortaya doğru gittikçe büyür ve hücreyi ikiye ayırana kadar devam eder. Böylece 2 yeni hücre meydana gelir.
- Metafaz ve anafazda çok yoğun olan sitoplazma telofazda viskozitesini kaybetmeye başlar.
- Sitokinez sırasında sitoplazmadaki organellerin hepsi yavru hücrelere düzgünce dağıtılır.



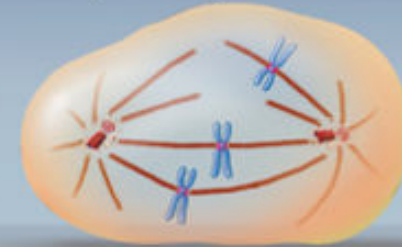
Prophase



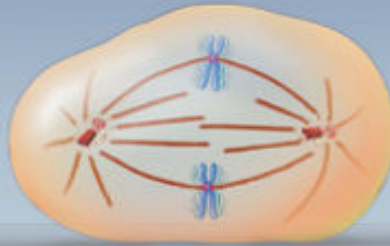
Early prometaphase



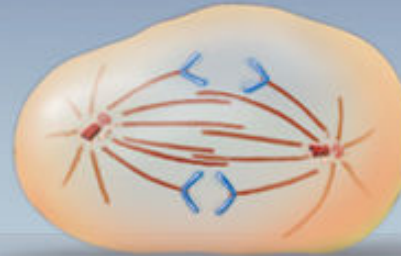
Late prometaphase



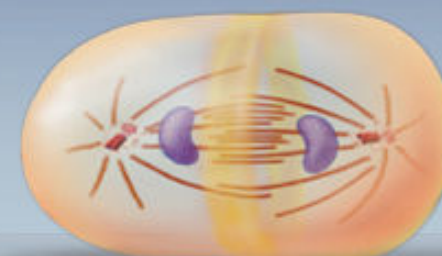
Metaphase



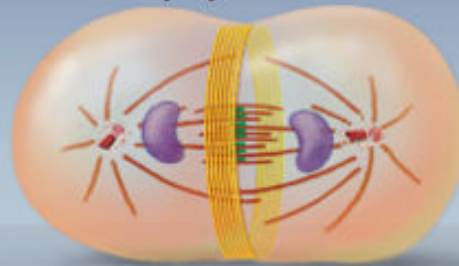
Anaphase



Telophase

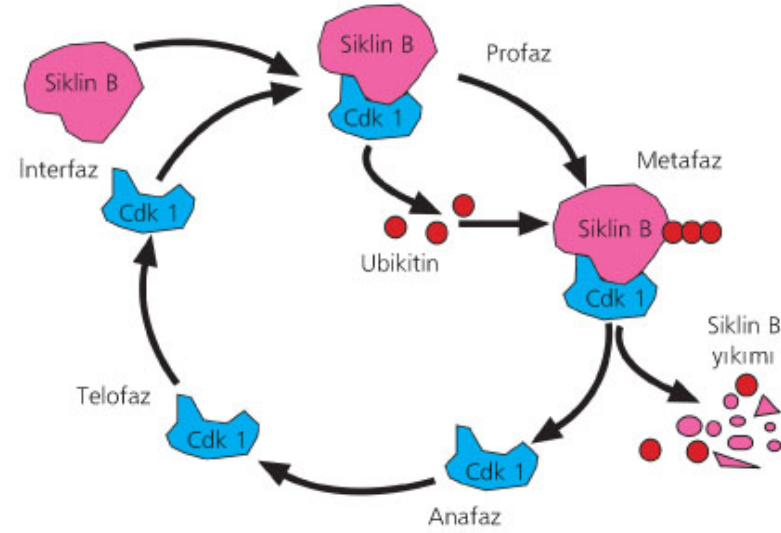


Early cytokinesis

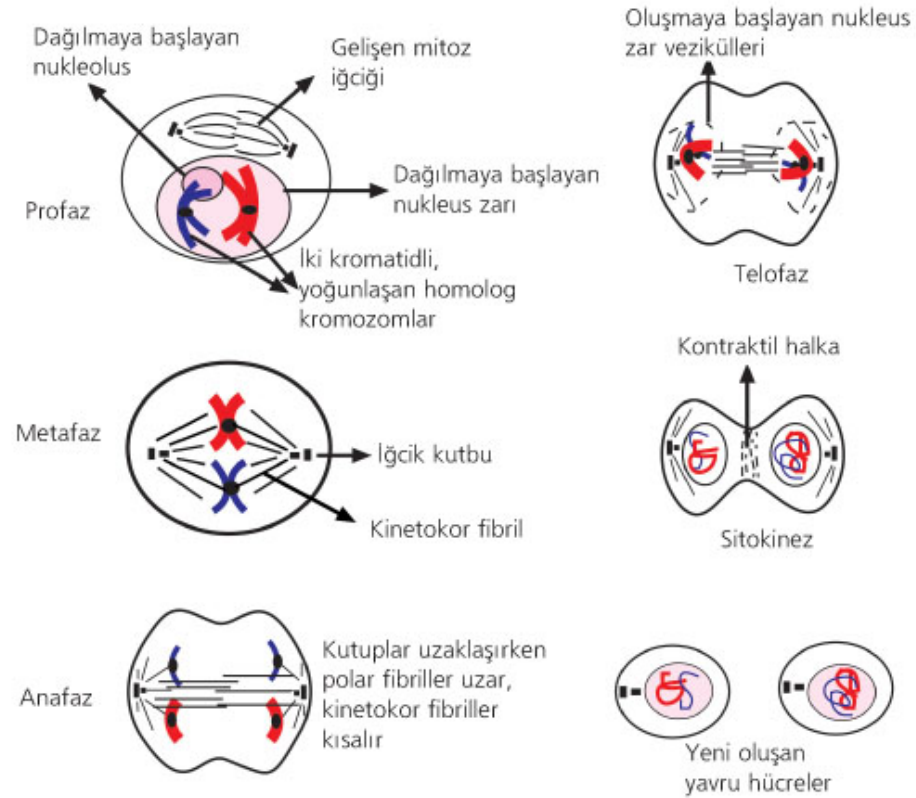


Late cytokinesis





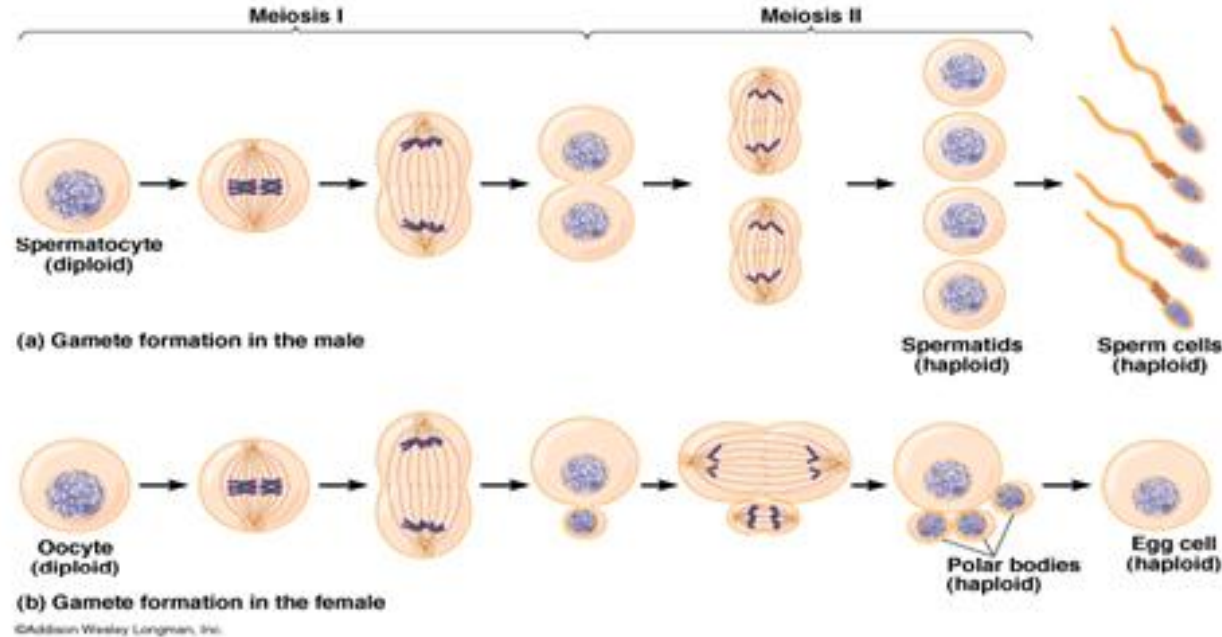
Şekil 11.15. Hücre bölünmesi sırasında siklin sentez ve yıkımı.



Şekil 11.16. Bir hayvan hücresinde mitoz bölünme evreleri.

MAYOZ

- Mayoz bölünme eşeyli üreyen hayvanların eşey hücrelerini oluştururken meydana gelir.
- Hücrede kromozom sayısının yarıya indirgenmesi amacıyla yapılan bölünmedir.
- Mayoz bölünmenin amacı gerçekte bir çoğalma değil, aksine eşeysel rekombinasyonları ve bunun sonucunda biyolojik çeşitliliği meydana getirmektir.



MAYOZ

▶ I. MAYOZ

- ▶ 1. Profaz
- ▶ 1. Metafaz
- ▶ 1. Anafaz
- ▶ 1. Telofaz

▶ II. MAYOZ

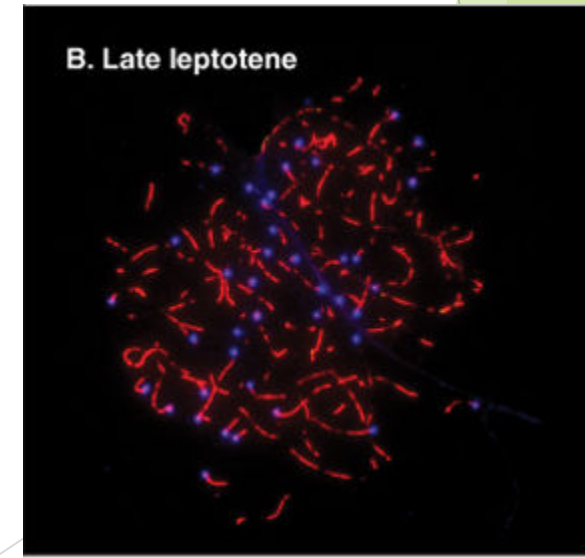
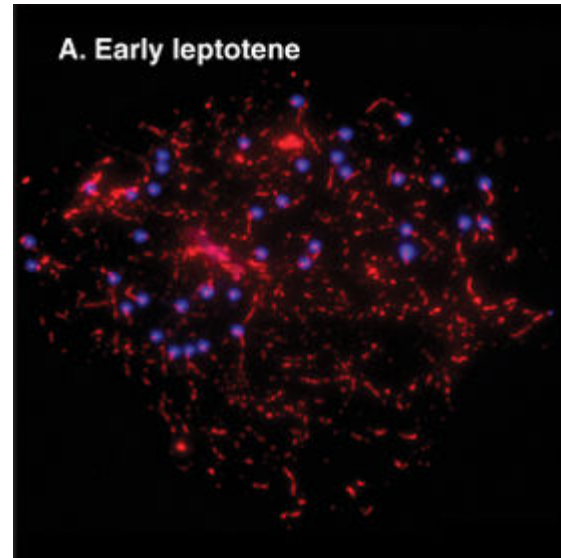
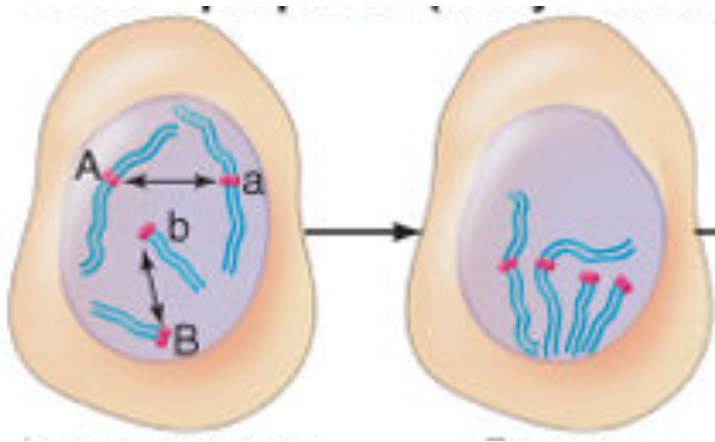
- ▶ 2. Profaz
- ▶ 2. Metafaz
- ▶ 2. Anafaz
- ▶ 2. Telofaz

Profaz-1

- ▶ Mayoz profazı mitozunkinden oldukça karmaşıktır ve kendi içinde 5 alt safhaya ayrılır
 - ▶ Leptoten
 - ▶ Zigoten
 - ▶ Pakiten
 - ▶ Diploten
 - ▶ Diyakinez

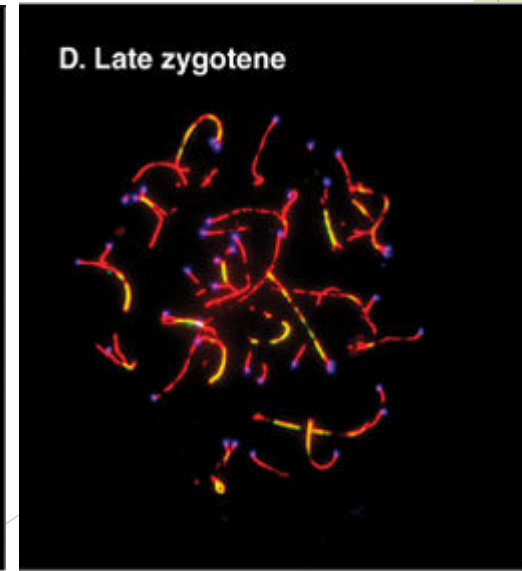
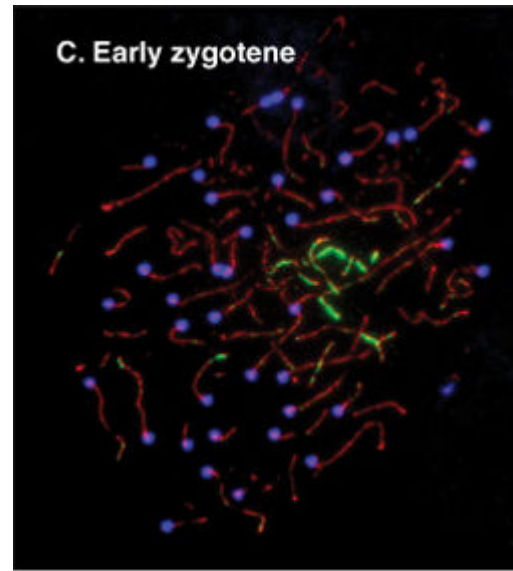
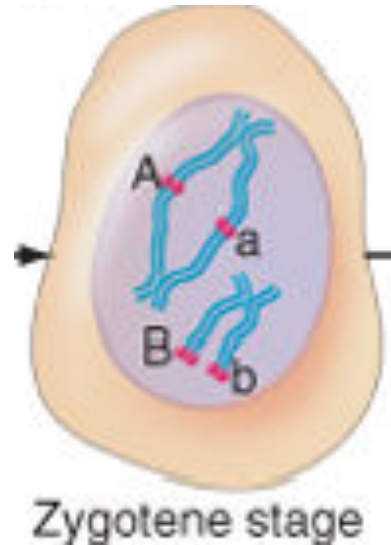
Leptoten

- Kromozomlar çekirdek içinde ince ve uzun iplikler halinde belirir.
- Kromatitler boyunca yoğunlaşma sonucu kronomer olarak adlandırılan şişlikler oluşur.
- Kromozomların yoğunlaşması artarak daha kalın ve kısa bir hal alırlar.



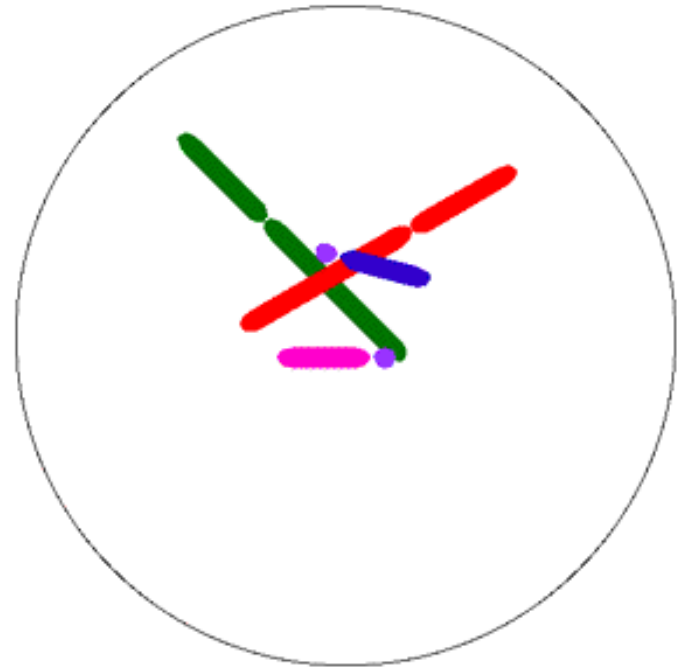
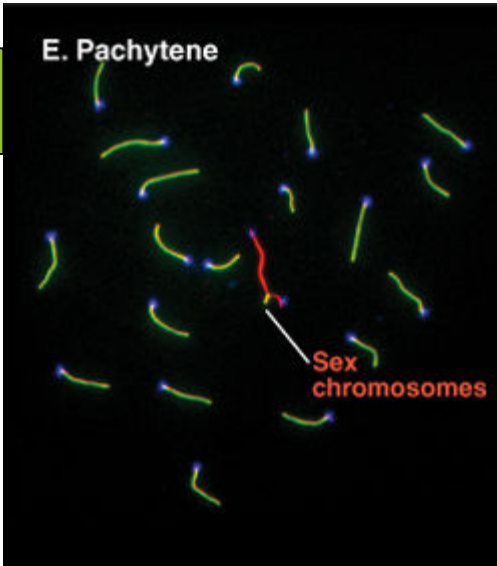
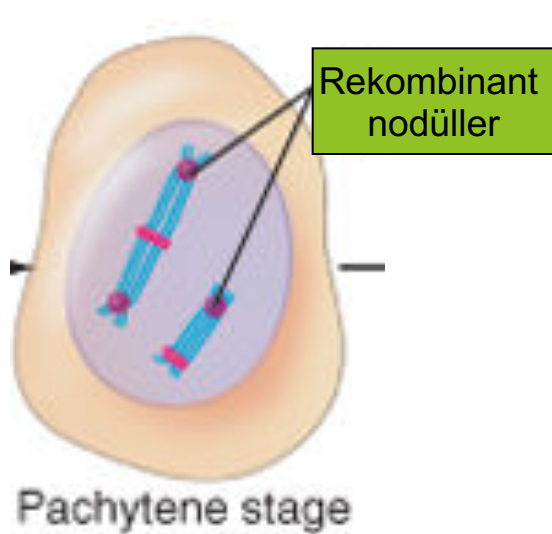
Zigoten

- Homolog kromozomlardaki bu protein eksenler birbirine enine protein köprülerle bağlanarak çok sağlam synaptonemal kompleksleri oluştururlar.
- Yapısında 4 kromotid bulunan bu komplekslere tetrad bu olaya da sinapsis denir. birinci profazın bu evresine ise Zigoten adı verilir.



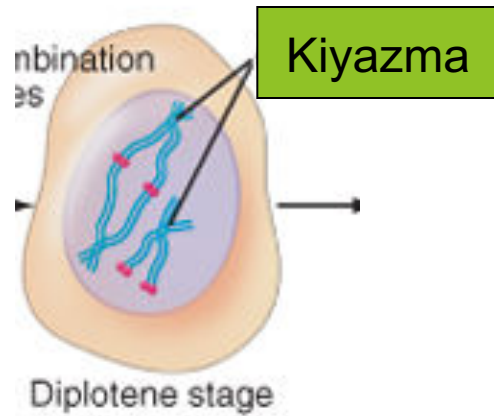
Pakiten

- ▶ Homologlar çift olduktan sonra başlar.
- ▶ Kromozomlar çift halinde kalmaya devam ederler ve kısalıp kalınlaşırlar. (1/4, 1/6 kısalma)
- ▶ Pakiten çiftlerine bivalent denir.
- ▶ Ayrıca bu safhada crossing-over olayı meydana gelir.

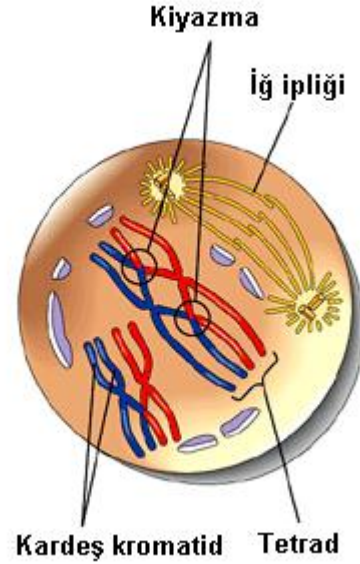


Diploten

- Çift kromozomlar arasında mesafe artar ve sinaptonemal kompleks erir.
- 4 kromatitten 2'si arasındaki temas devam eder.
- Bu temas yerlerine kiyazma denir.



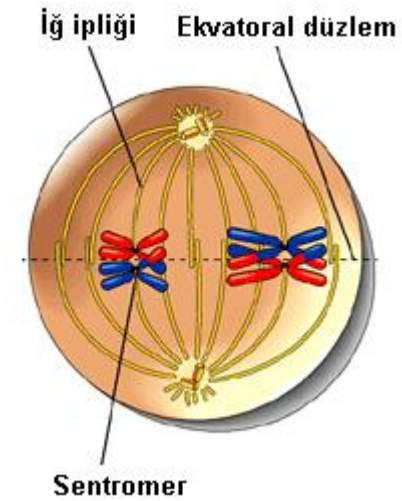
Diyakinez



- Bu safhada kromozomlar tekrar yoğunlaşır ve kısalmış halde olurlar.
- Tetrat çekirdek içinde düzgün bir dağılma gösterir.
- Diyakinez ilerledikçe kiyazma kromozom kollarının ucuna doğru ilerler.
- Buna sonlanma (terminalizasyon) denir.
- Böylece çiftler birbirine uçtan temas halinde kalır ve çekirdek kılıfının parçalanması ile diyakinez biter.

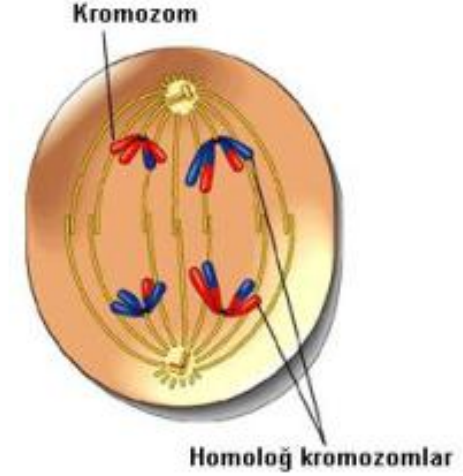
Birinci Metafaz

- Nükleus kılıfı parçalanması ile metafaz başlar.
- Sentriyol ve aster çekirdeğin karşılıklı kutuplarına ilerler.
- İğ iplikleri oluşur ve tetratlar ekvatoryal düzlemde toplanırlar.
- Tetratın 4 sentromeri vardır ve her homologda iki kromatite ait olan iki sentromer bulunur. Ve her homologun iki sentromeri birinci metafazda bir birim olarak hareket eder.



Birinci Anafaz

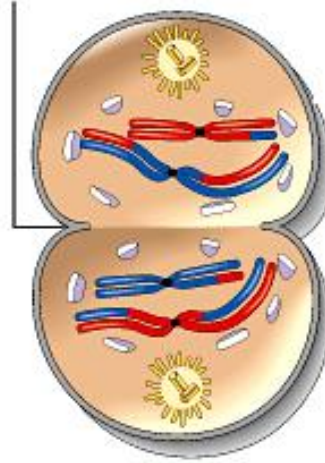
- Anne ve babadan gelen homologlar birbirinden ayrılır ve her biri için karşılıklı kutuplarına giderler.
- Birinci anafaz tamamlandığında her kutupta her homolog çiftin bir kromozomu yani bivalentin biri bulunur ki buna diyat denir.
- DNA miktarı $2n$ 'dir.



Birinci Telofaz

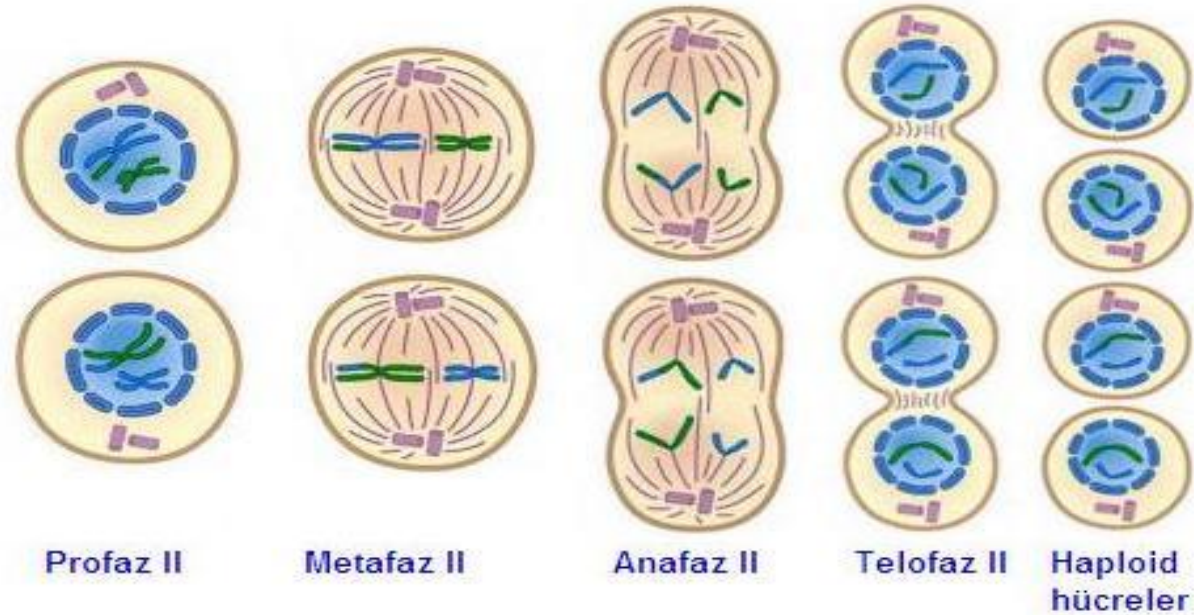
- Her bir homologun kutuplara varması ile birinci telofaz başlar.
- Birçok organizmada birinci telofaz ile ikinci interfaz arasında farklılıklar olur.
- Bazı organizmalarda kısa bir süre için çekirdek kılıfı belirir.
- Bazen de kromozomların kutuplarda toplanması ve iğın kaybolmasından sonra hücre hemen ikinci mayoza geçer.

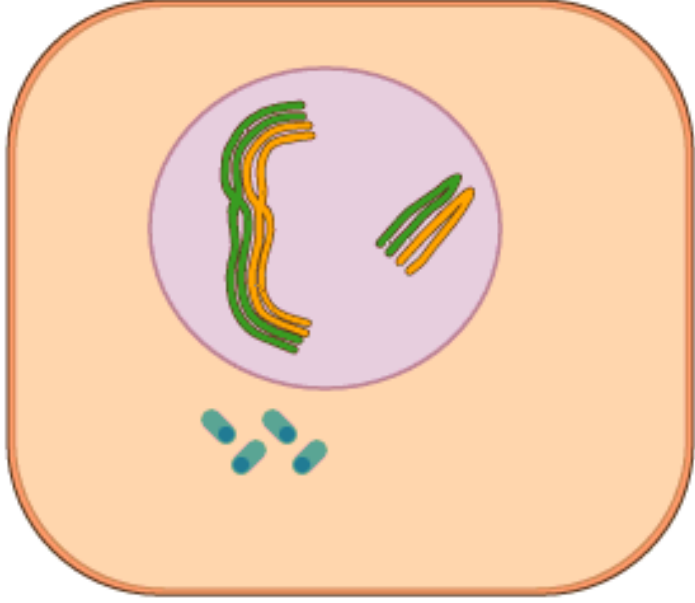
Sitokinez



İkinci MAYOZ

- İkinci mayoz bölünme prensip olarak mitoz bölünmenin aynısıdır. Sadece iki fark vardır;
 - Birinci ve ikinci mayoz bölünmeleri arasında kromozom duplikasyonu olmaz
 - Kromozomlar haploid sayıdadır.





- Genellikle kromozomlar doğrudan ikinci metafaza geçerler.
- Normalde iki bölünme arasında nükleolus gözükmez. İğ oluşur.
- Kromozomlar ekvatoryal düzlemde dizilir.
- İki kromatidin her biri bir kutba dönük yerleşir.
- İkinci anafaz tamamlanınca her kutupta haploid sayıda yavru kromozom bulunur.
- İkinci telofazda çekirdek kılıfı oluşur ve kromozomlar belirsizleşir
- G2 fazındaki DNA miktarının $1/4$ üne sahip olan bu haploid hücrelerden gamet oluşur.



interfaz



profaz 1



metafaz 1



anafaz 1



telofaz 1



interfaz 2



profaz 2



metafaz 2

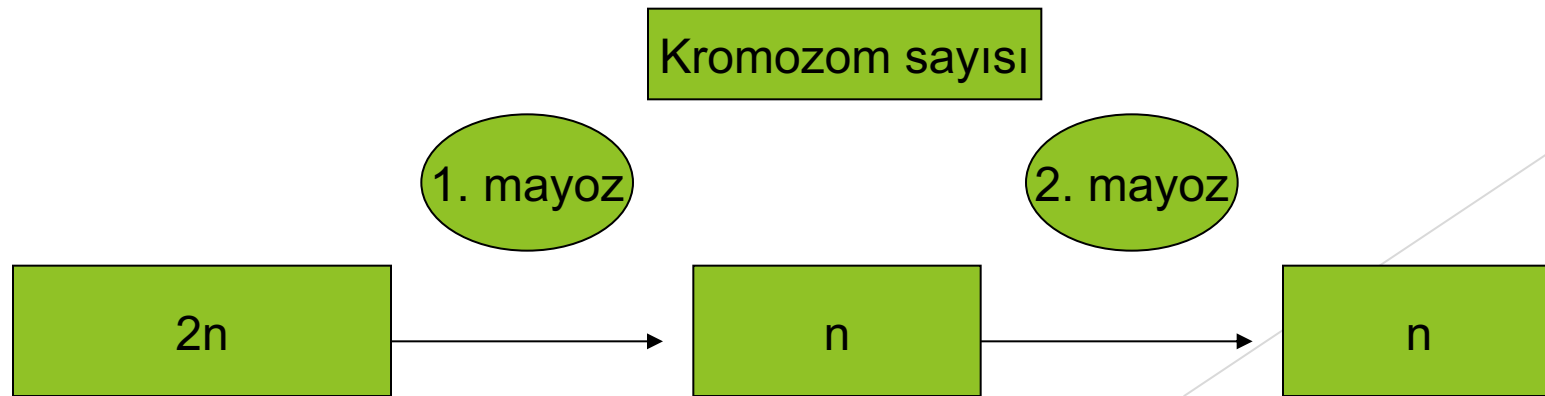
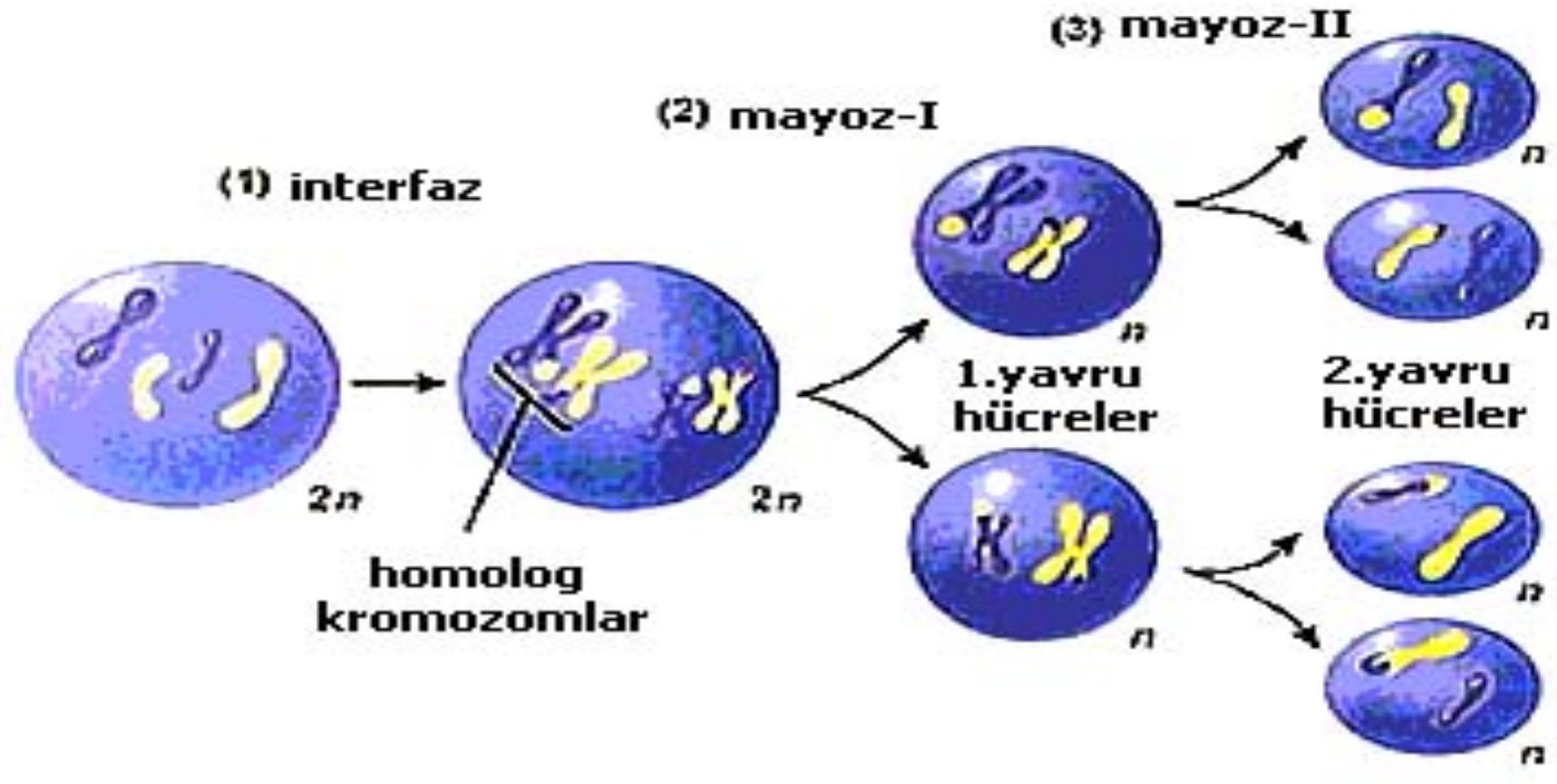


anafaz 2



telofaz 2





APOPTOZİS

APOPTOZİS

- Apoptozis, organizmanın normal işleyişi esnasında görülen ve düzenli olarak sürmesi gereken bir tür hücre ölüm şeklidir.

**Apoptozis Yunanca
“Dökülen yapraklar”
(Kerr ve ark, 1972)**



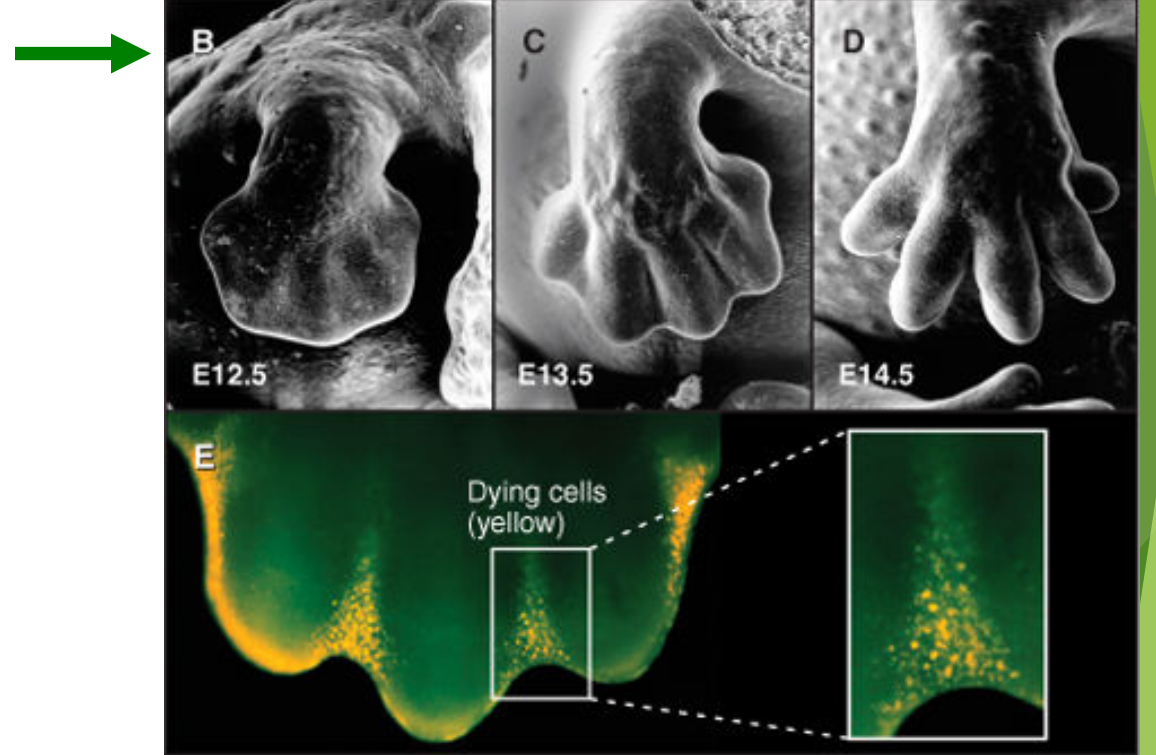
- ▶ Normal fizyolojik koşullar altında meydana gelen bir hücre ölüm modelidir.
 - ▶ Ökaryotik organizmadaki hücreler doğarlar, belirli bir süre yaşarlar ve sonra ölürlər.
 - ▶ Yaşam süresi, hücre tipine göre değişmektedir.
 - ▶ Örneğin, barsak hücreleri 3-5 günlük, derinin epidermal hücreleri 20-25 günlük bir yaşam süresi sonunda ölmektedirler.
- ▶ Programlıdır
- ▶ Adaptif özel bir mekanizmadır
- ▶ Aktif bir süreçtir
- ▶ ATP gerektiren olaylar zinciridir

APOPTOZİS STİMLANLARI

- ▶ **Dış stimuluslar** ultraviyole ilaçlar hormonlar lizozomal sitotoksik ajanlar
- ▶ **İç stimuluslar** transkripsiyonel regülatörler serbest O₂ redikallerinin yol açtığı DNA hasarı

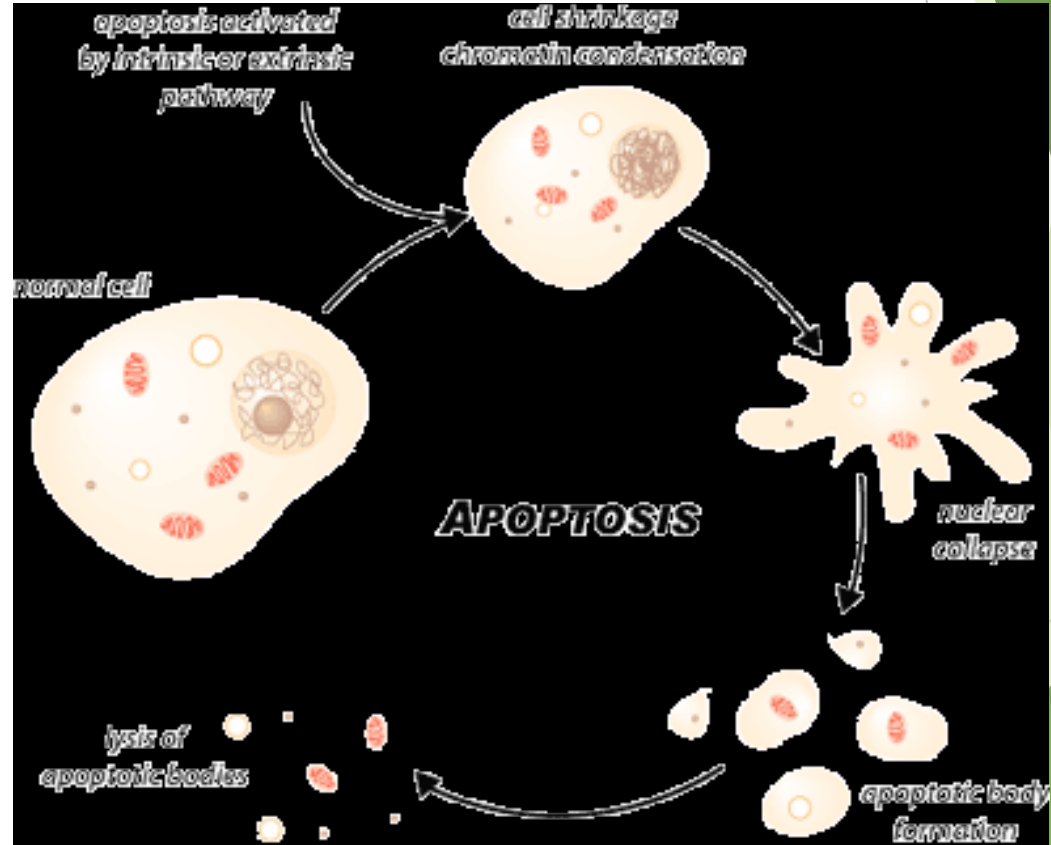
Apoptozis örnekleri;

- Embriyogenik gelişim
- Doku homeostazının sağlanması- Hasarlanmış hücrelerin uzaklaştırılması
- Yaşlanma
- İmmün tolerans (self-tolerance)
- Hormon ve büyüme faktörleri ile hücre canlılığının düzenlenmesi



Morfolojik olarak;

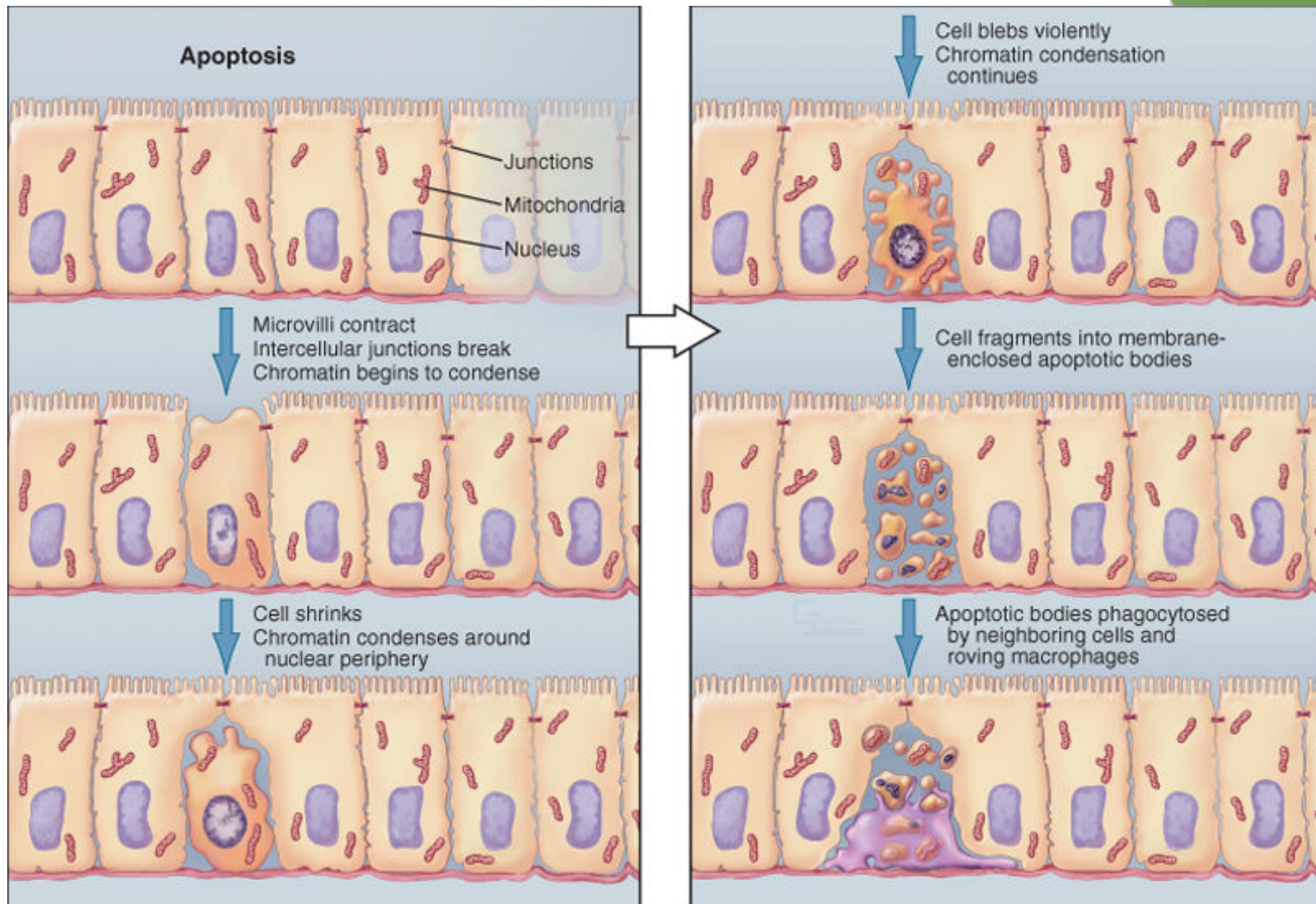
- Hücrelerde büzülme
- Kromatin kondensasyonu
- Sitoplazmik bleblerin oluşması
- Apoptotik cisimlerin oluşması
- Fagositoz



- ▶ Apoptozis tek bir hücrede, büzülme ve çevre hücrelerle olan temasın kaybolması ile karakterizedir.
- ▶ Hücresel büzüşmenin nedeni, Na, K, Cl taşıyıcı sisteminin durması nedeniyle hücre içi ve dışı arasındaki sıvı hareketinin olmamasıdır.
- ▶ Apoptotik uyarım alan hücre, hacminin yarısına düşer, çevre ile olan bağlantılarını keser ve mikrovillusları kaybolur.

- ▶ Plazma ve çekirdek kondansasyonunu takiben kromatinin kümelenmesi şekillenir.
- ▶ Kromatindeki değişikliklerin balamasının hemen öncesinde sitozolik Ca^{++} düzeyinde önemli bir artı olmaktadır.
- ▶ Hücrenin parçalanmasıyla nükleer materyal içeren zarla çevrili "apoptotik cisimcikler" oluşur.
- ▶ İki katlı lipid tabakada fosfolipit asimetrisi, hücre zarının bir özelliğidir.

- ▶ Fosfolipidler, yani iç tabakada bulunan fosfatidilserin (PS) ve fosfatidiletanolamin (PE) ve dış tabakada bulunan fosfatidilkolin (PC) asimetrik olarak dağılmışlardır.
- ▶ Apoptotik cisimcikler, sitokin salgılanmasını ve inflamasyon oluşumunu uyarmaksızın, makrofajlar ya da komşu hücreler tarafından fagositte edilirler.
- ▶ Apoptoz 30-60 dakika gibi bir sürede tamamlanır



Apoptosis