

Hücre Döngüsü

Prof. Dr. Bektaş TEPE

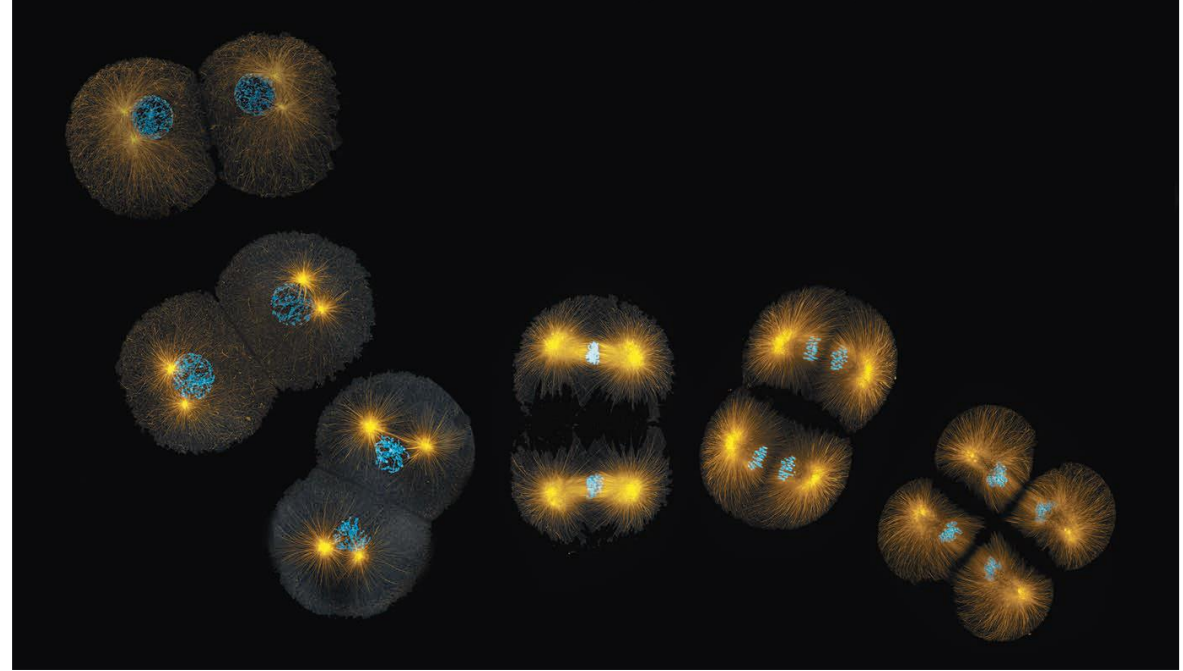
Genel Biyoloji

Bölüm 12



Hücre Bölünmesinin Yaşamsal Rolü

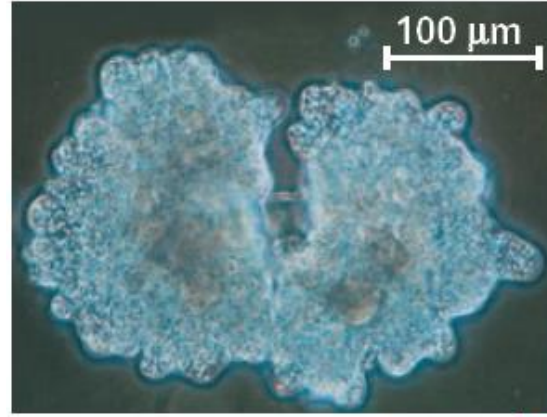
- Canlıları cansızlardan ayıran en temel özellik, kendi benzerlerini üretebilme yetenekleridir.
- Tüm biyolojik işlevler gibi üreme de hücresel temellere dayanır.
- ***Rudolf Virchow'un 1855'te özetlediği gibi:*** “Her hücre, başka bir hücreden gelir.”
- Yaşamın sürekliliği, hücrelerin bölünerek çoğalmasına dayanır.





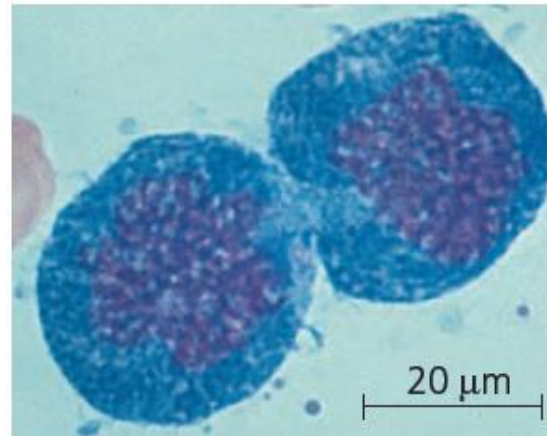
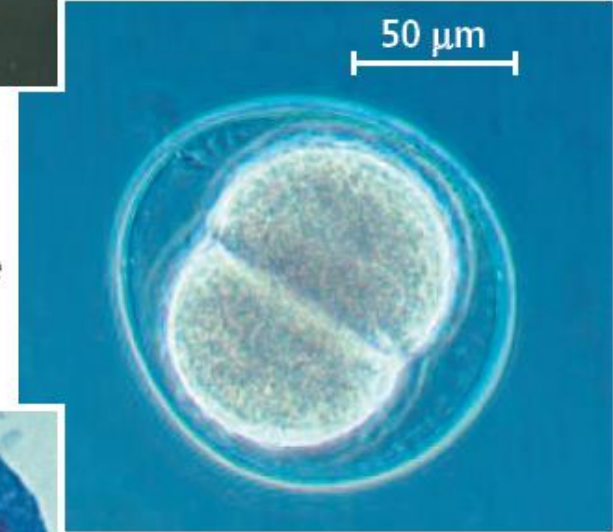
Hücre Bölünmesinin Farklı Canlılardaki Görevleri

- Prokaryotlarda hücre bölünmesi doğrudan yeni bir bireyin oluşması demektir.
- Tek hücreli ökaryotlarda da (örneğin amip) her bölünme yeni bir organizma üretir (a).
- Çok hücreli canlılarda ise bölünme, döllenmiş yumurtadan gelişimi başlatır (b).
- Yetişkin organizmalarda ise yenilenme ve onarım süreçlerinde görev alır (c).



- ▶ **(a) Asexual reproduction.** An amoeba, a single-celled eukaryote, is dividing into two cells. Each new cell will be an individual organism (LM).

- ▶ **(b) Growth and development.** This micrograph shows a sand dollar embryo shortly after the fertilized egg divided, forming two cells (LM).



- ▶ **(c) Tissue renewal.** These dividing bone marrow cells will give rise to new blood cells (LM).





Hücre Döngüsü: Yaşamdan Yaşama Geçiş

- Hücre bölünmesi, hücre döngüsünün bir parçasıdır; bu döngü, bir hücrenin oluşumundan kendi bölünmesine kadar olan süreci kapsar.
- Hücre döngüsünde temel amaç, genetik bilginin eksiksiz biçimde aktarılmasıdır.
- “Kardeş hücre” terimi cinsiyet içermez; yalnızca kalıtsal ilişkiyi ifade eder.
- Hücre döngüsünün bozulması kanser gibi hastalıklarla ilişkilidir; bu nedenle aktif bir araştırma alanıdır.



Genetik Bilginin Eksiksiz Aktarımı

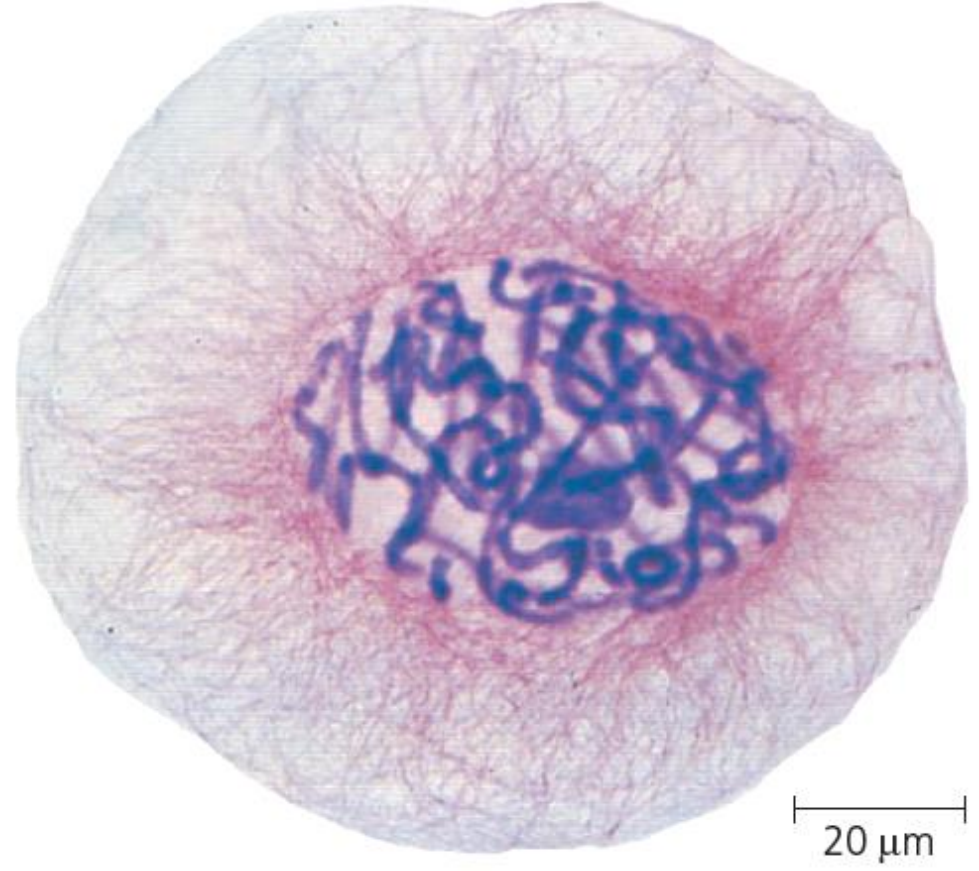
- Hücre bölünmesi sadece fiziksel bir bölünme değil, karmaşık bir genetik aktarım sürecidir.
- Hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda, bölünme genetik materyalin kopyalanıp ikiye ayrılmasıyla gerçekleşir.
- Eşeysiz bölünme dışında kalan tek istisna, sperm ve yumurtayı oluşturan özel bölünme türü olan mayozdur.
- Bu süreçte DNA'nın eksiksiz aktarılması büyük bir doğrulukla sağlanır.





Genetik Materyalin Hücresel Organizasyonu

- Hücrenin DNA'sı, yani genetik bilgisi, genom olarak adlandırılır.
- Prokaryot genomları genellikle tek bir DNA molekülünden oluşurken, ökaryotlarda bu sayı çok daha fazladır.
- İnsan hücresinde yaklaşık 2 metre uzunluğundaki DNA, bölünmeden önce kopyalanır ve eşit şekilde paylaşılır.
- Bu karmaşık işlem, DNA'nın kromozom adı verilen yapılara paketlenmesiyle kolaylaştırılır.





Kromozomlar ve Kromatin Yapısı

- Her ökaryotik kromozom, çok uzun bir DNA molekülü ile onu destekleyen birçok proteinden oluşur.
- DNA üzerindeki genler, kalıtsal bilgiyi taşıyan birimlerdir.
- Proteinler, kromozomun yapısını korur ve genlerin işleyişini düzenler.
- DNA ve proteinlerden oluşan bu bütünsel yapıya kromatin denir.

İZLE



Türlere Göre Kromozom Sayıları

- Her türün hücre çekirdeğinde kendine özgü sayıda kromozom bulunur.
- İnsan vücut hücreleri (somatik hücreler) 46 kromozom içerir; her ebeveynden 23'er tane.
- Üreme hücreleri (gametler) ise 23 kromozom taşır.
- ***Türler arasında kromozom sayıları büyük farklılıklar gösterebilir:*** örneğin kirpi 90, şempanze 48 kromozoma sahiptir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr

İZLE



Bölünmeyen Hücrede Kromatin Yapısı

- Hücre bölünmediği zaman, kromozomlar uzun ve ince kromatin iplikleri şeklindedir.
- DNA kendini eşlerken bile bu ipliksi yapı korunur.
- Ancak hücre bölünmesine geçildiğinde kromatin iplikleri yoğun şekilde kıvrılıp katlanır.
- Bu yoğunlaşma sonucunda kromozomlar kısalır ve ışık mikroskobuyla görülebilir hâle gelir.

Bi Dünya Biyoloji

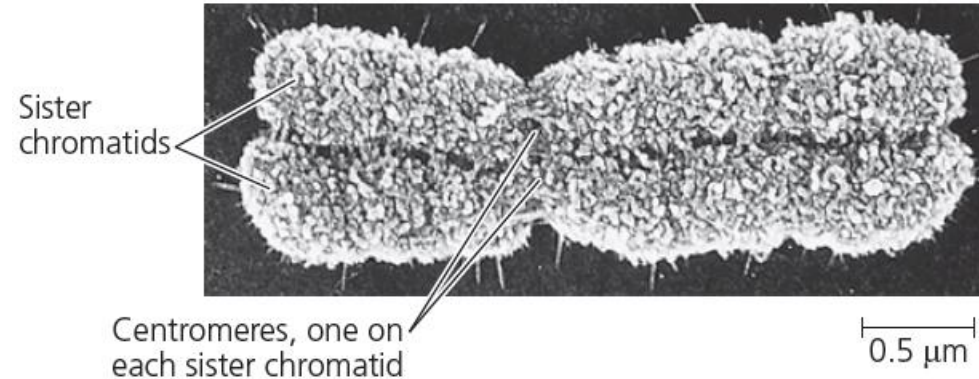


Bektaş Tepe
gezimania_tr



Kardeş Kromatitlerin Yapısı

- DNA eşlendikten sonra, her kromozom iki kardeş kromatitten oluşur.
- Kardeş kromatitler, orijinal kromozomun kopyaları olup birbirine kohezin adı verilen proteinlerle bağlanır.
- Her kromatitte sentromer adı verilen ve kromatitlerin sıkıca birleştiği özel bir bölge bulunur.
- Sentromer çevresindeki DNA'ya bağlanan proteinler, kromozoma dar bir “bel” görünümü kazandırır.





Sentromer ve Kromatit Kolları

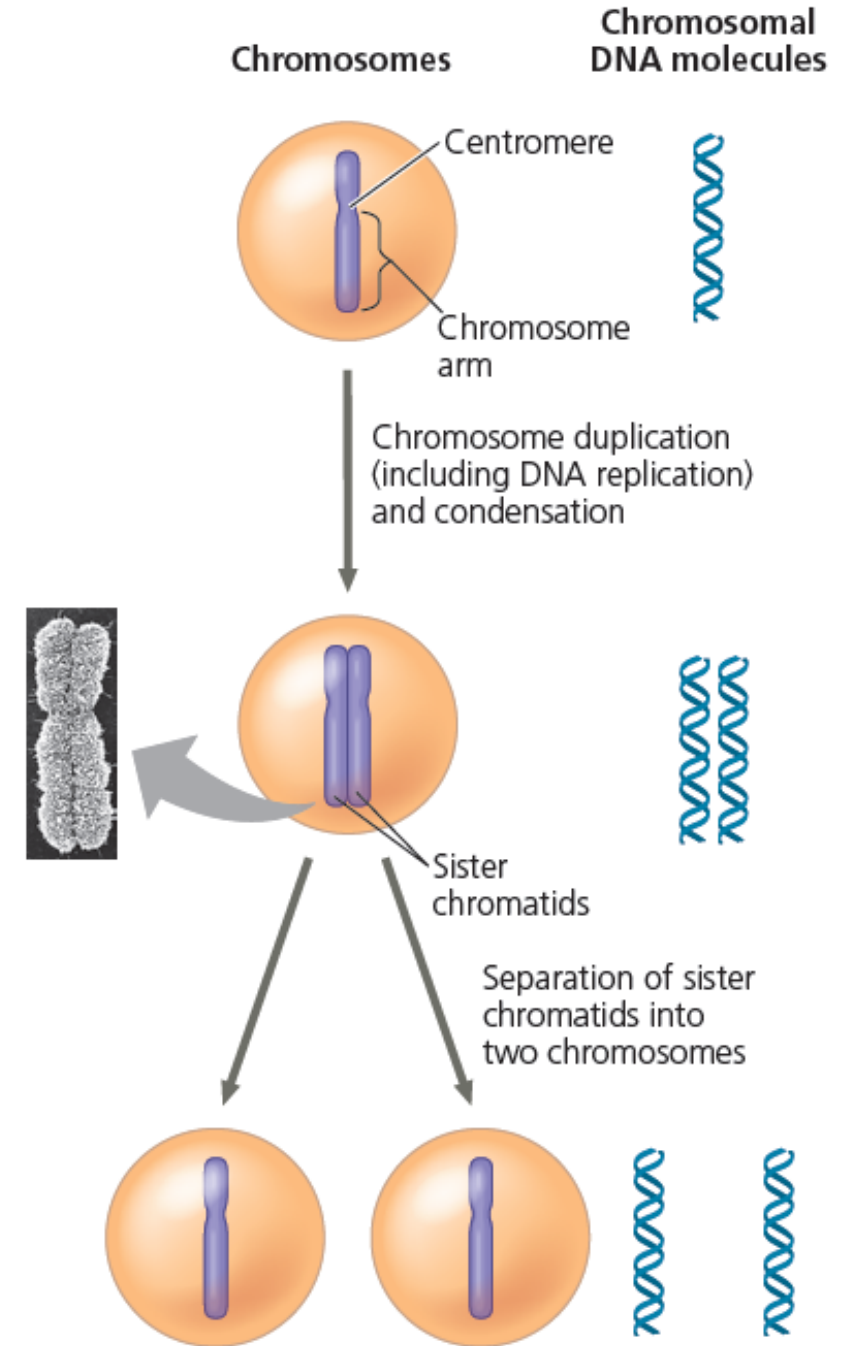
- Sentromer, kromozom DNA'sında tekrar eden dizilerden oluşan özel bir yapıdır.
- Her sentromerin iki yanında yer alan kromatit parçalarına kromatit kolu denir.
- Eşlenmemiş bir kromozomda da bir sentromer ve iki kol bulunur.
- Sentromer, kardeş kromatitlerin ayrılmasında kritik rol oynar.





Kromatitlerin Ayrılması ve Yeni Kromozomlar

- Hücre bölünmesinin ilerleyen aşamalarında, kardeş kromatitler birbirinden ayrılır.
- Her biri artık ayrı birer kromozom olarak yeni oluşan çekirdeklere dağılır.
- Bu ayrılma, bölünme sırasında kromozom sayısının geçici olarak iki katına çıkmasına neden olur.
- Sonuçta, her yeni çekirdek, ana hücreyle aynı kromozom setine sahip olur.



İZLE



Mitoz ve Sitokinez ile Yeni Hücre Oluşumu

- Mitoz, çekirdekteki genetik materyalin bölünmesi sürecidir.
- Mitozu hemen ardından sitokinez, yani sitoplazmanın bölünmesi izler.
- Bu süreç sonunda, genetik olarak özdeş iki yeni hücre oluşur.
- Bu mekanizma sayesinde vücutta hasar gören hücreler yenilenir.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



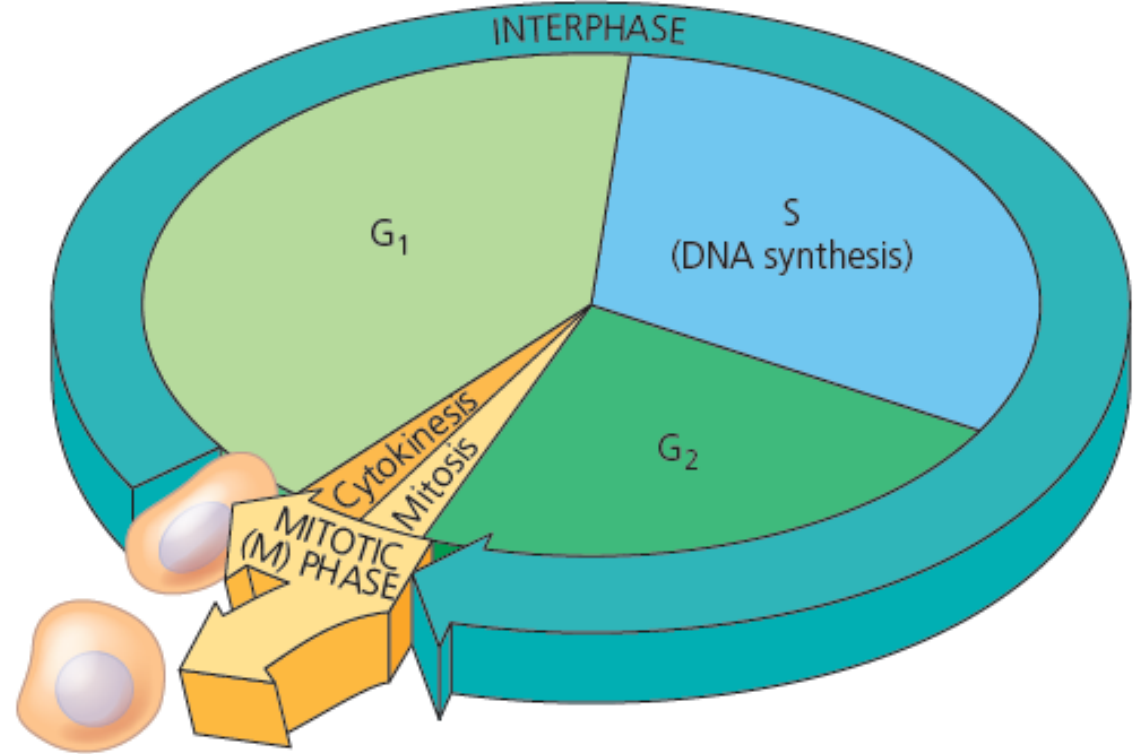
Mitoz ve Eşey Hücrelerinin Oluşumu

- Vücuttaki 200 trilyon somatik hücre, döllenmiş yumurtadan mitoz ve sitokinez ile türetilmiştir.
- Eşey hücreleri (yumurta ve sperm) ise mayoz adlı farklı bir bölünmeyle oluşur.
- Mayoz, kromozom sayısını yarıya indirerek 46'dan 23'e düşürür.
- Döllenme, iki eşey hücrelerini birleştirerek kromozom sayısını tekrar 46'ya çıkarır.



Hücre Döngüsü ve Mitozun Yeri

- Mitoz, hücre döngüsünün yalnızca kısa bir kısmını oluşturur.
- Hücre döngüsünün %90'lık büyük kısmı interfaz olarak adlandırılır.
- **İnterfaz, üç bölümden oluşur:** G_1 (birinci boşluk), S (sentetik evre) ve G_2 (ikinci boşluk).
- Hücre bu evrelerde büyür, organellerini üretir ve DNA'sını eşler.





İnterfazın Süresi ve İşlevi

- G_1 evresi hücreden hücreye değişmekle birlikte genellikle 5–6 saat sürer.
- S evresi boyunca DNA eşlenir ve bu evre 10–12 saat sürebilir.
- G_2 evresi, bölünmeye hazırlık sürecidir ve genellikle 4–6 saat sürer.
- Mitoz ise genellikle bir saatten daha kısa süren en kısa evredir.



G_0 Evresi ve Bölünmeyen Hücreler

- Bazı hücreler bölünme yeteneğini kaybeder ve G_0 evresine girer.
- G_0 evresindeki hücreler organizma içinde kendi işlevlerini yerine getirir.
- Örneğin, pankreas hücreleri sindirim enzimleri üretmeye devam eder.
- Bu hücreler, ihtiyaç olmadıkça hücre döngüsüne tekrar girmezler.





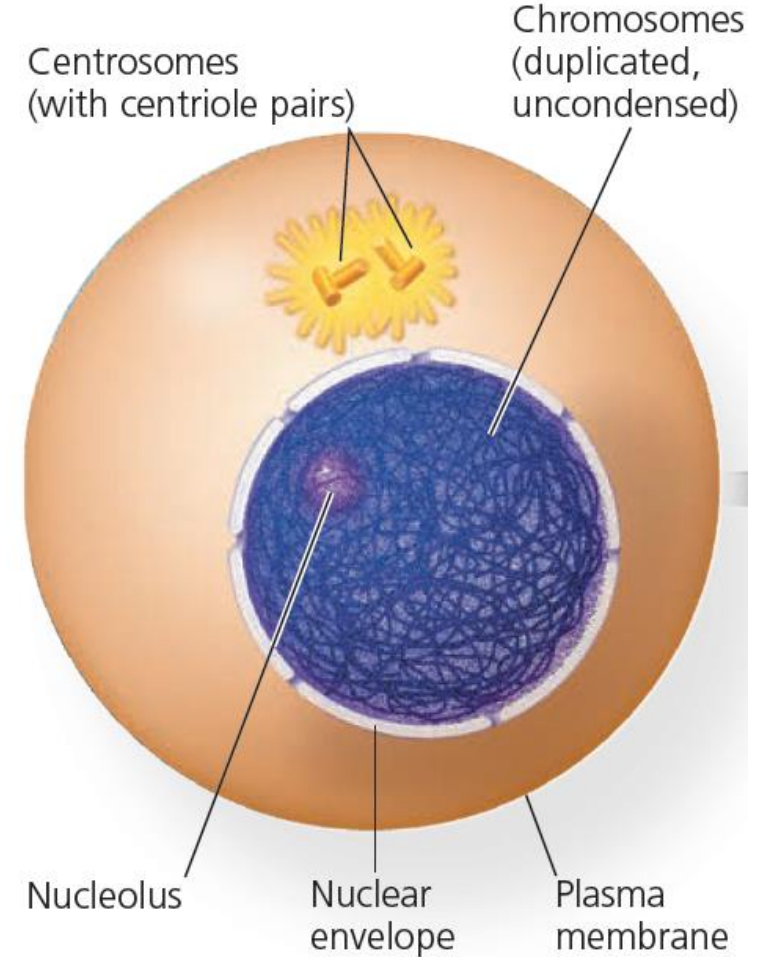
Mitozun Evreleri

- ***Mitoz, beş temel evreye ayrılır:*** Profaz, Prometafaz, Metafaz, Anafaz ve Telofaz.
- Bu evreler, kromozomların hazırlanması, dizilmesi ve ayrılması süreçlerini kapsar.
- Mitozun son evreleriyle birlikte sitokinez başlar ve tamamlanır.



Mitozun Hazırlık Aşaması: İnterfaz

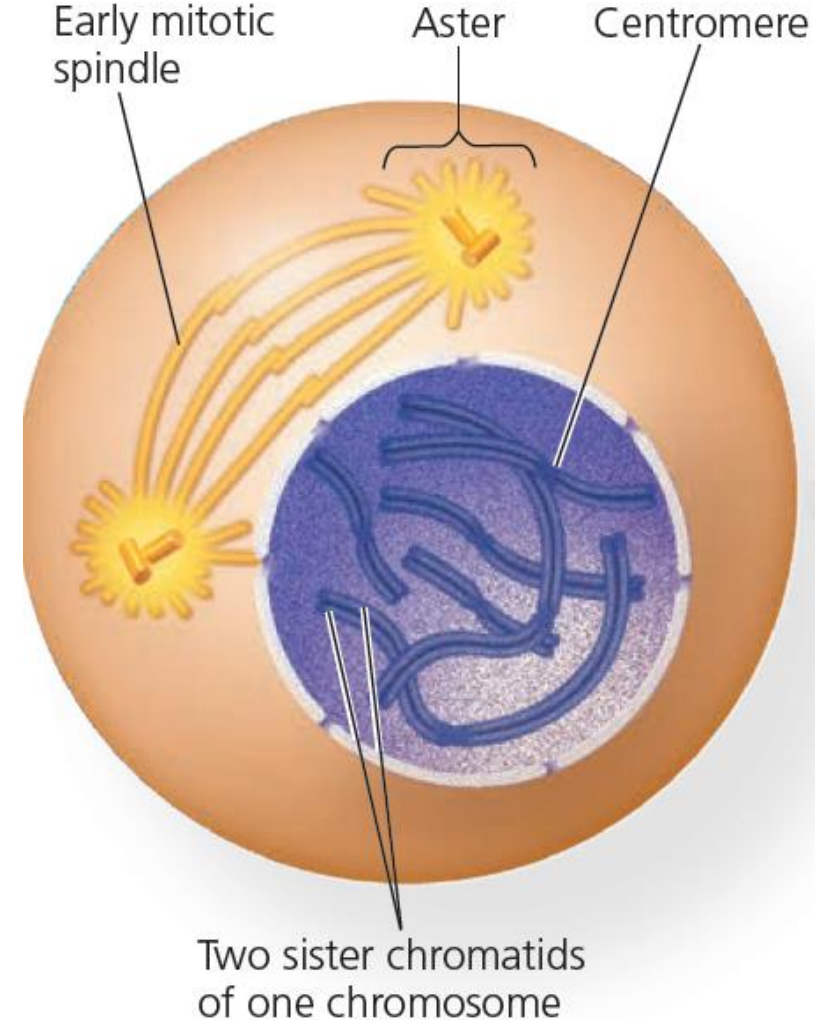
- Çekirdek zarı, çekirdeği tamamen çevreler.
- Çekirdek içinde bir ya da birden fazla çekirdekçik (nükleolus) bulunur.
- Tek bir sentrozomun çoğalmasıyla iki sentrozom oluşmuştur; her biri iki sentriyol içerir.
- S evresinde eşlenmiş olan kromozomlar henüz yoğunlaşmadıkları için mikroskopla ayrı ayrı seçilemez.





Mitozun İlk Evresi: Profaz

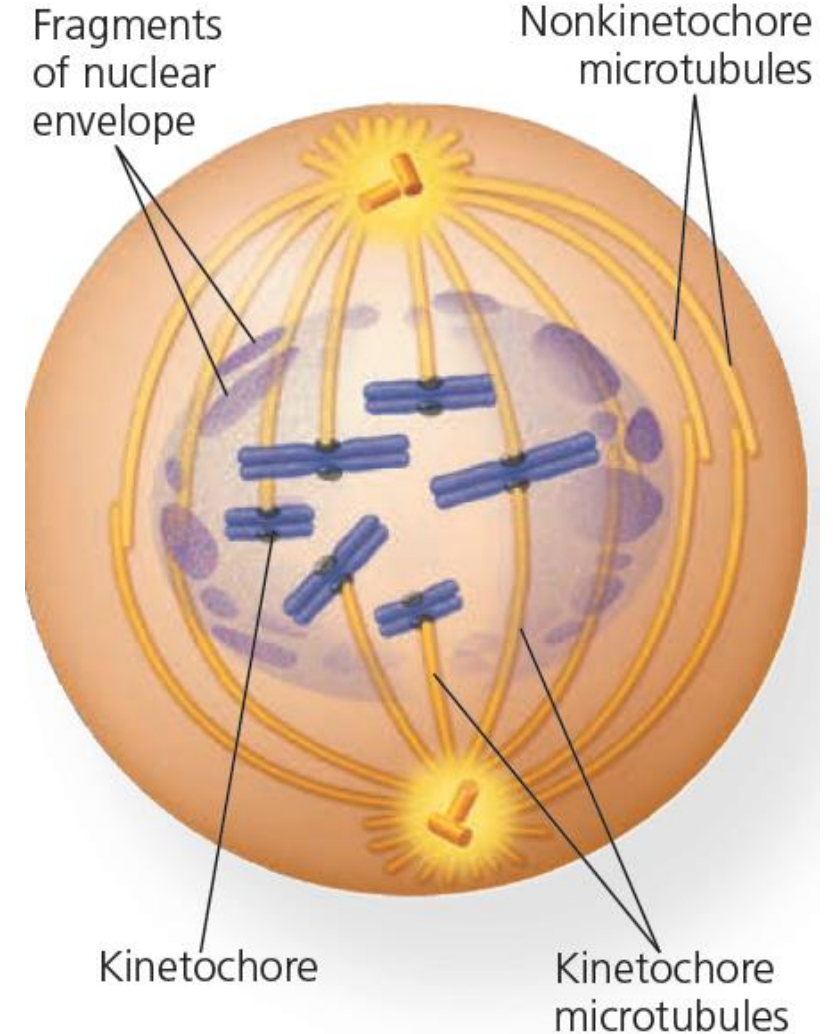
- Kromatin iplikleri sıkılaşıarak ışık mikroskopunda seçilebilen kromozomlara dönüşür.
- Çekirdekçikler kaybolur.
- Her bir kromozom, sentromer bölgesinden bağlı iki özdeş kardeş kromatitten oluşur.
- Mitotik iğ iplikleri oluşmaya başlar; sentrozomlardan çıkan kısa mikrotübül dizileri olan asterler görünür.
- Sentrozomlar, aralarındaki mikrotübüllerin uzamasıyla zıt kutuplara doğru uzaklaşır.





Zarın Kaybolduğu Geçiş: Prometafaz

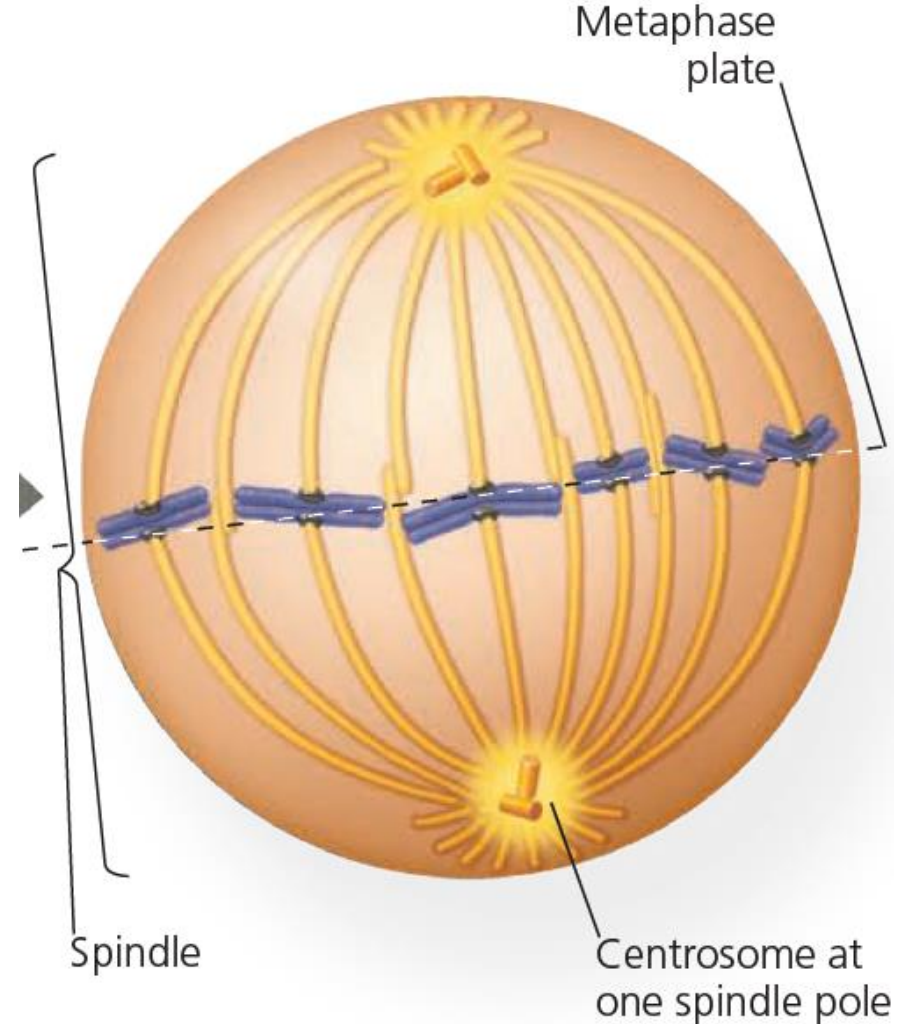
- Çekirdek zarı parçalanır ve iç iplikleri çekirdek bölgesine ulaşabilir hale gelir.
- Kromozomlar daha da yoğunlaşır.
- Her kromatitte, sentromere bağlı özel bir protein yapısı olan kinetokor oluşur.
- Bazı mikrotübüller bu kinetokorlara tutunarak kromozomları ileri geri hareket ettirir.
- Diğer mikrotübüller karşı kutuptan gelenlerle etkileşerek hücrenin uzamasını sağlar.





Kromozomların Dizilişi: Metafaz

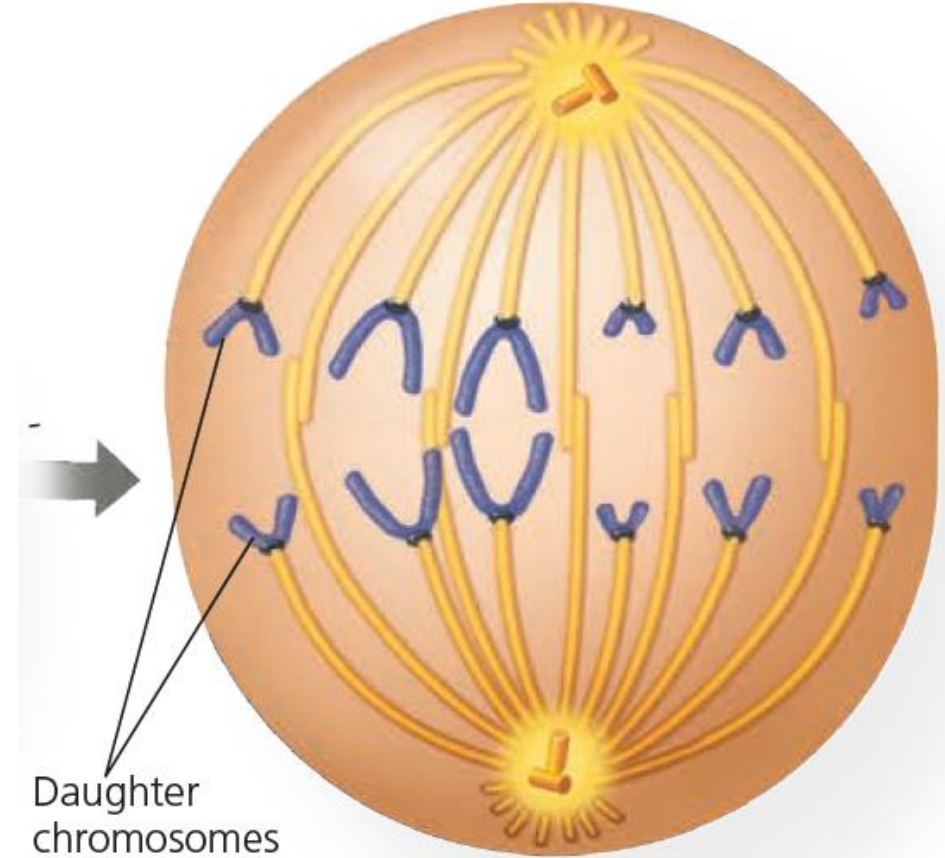
- Sentrozomlar artık hücrenin zıt kutuplarına yerleşmiştir.
- Kromozomlar, metafaz plağı adı verilen hayali bir düzlem üzerine dizilir.
- Her bir kromozomun iki kardeş kromatidi, zıt kutuplardan gelen kinetokor mikrotübüllerine bağlıdır.





Kardeşlerin Ayrılığı: Anafaz

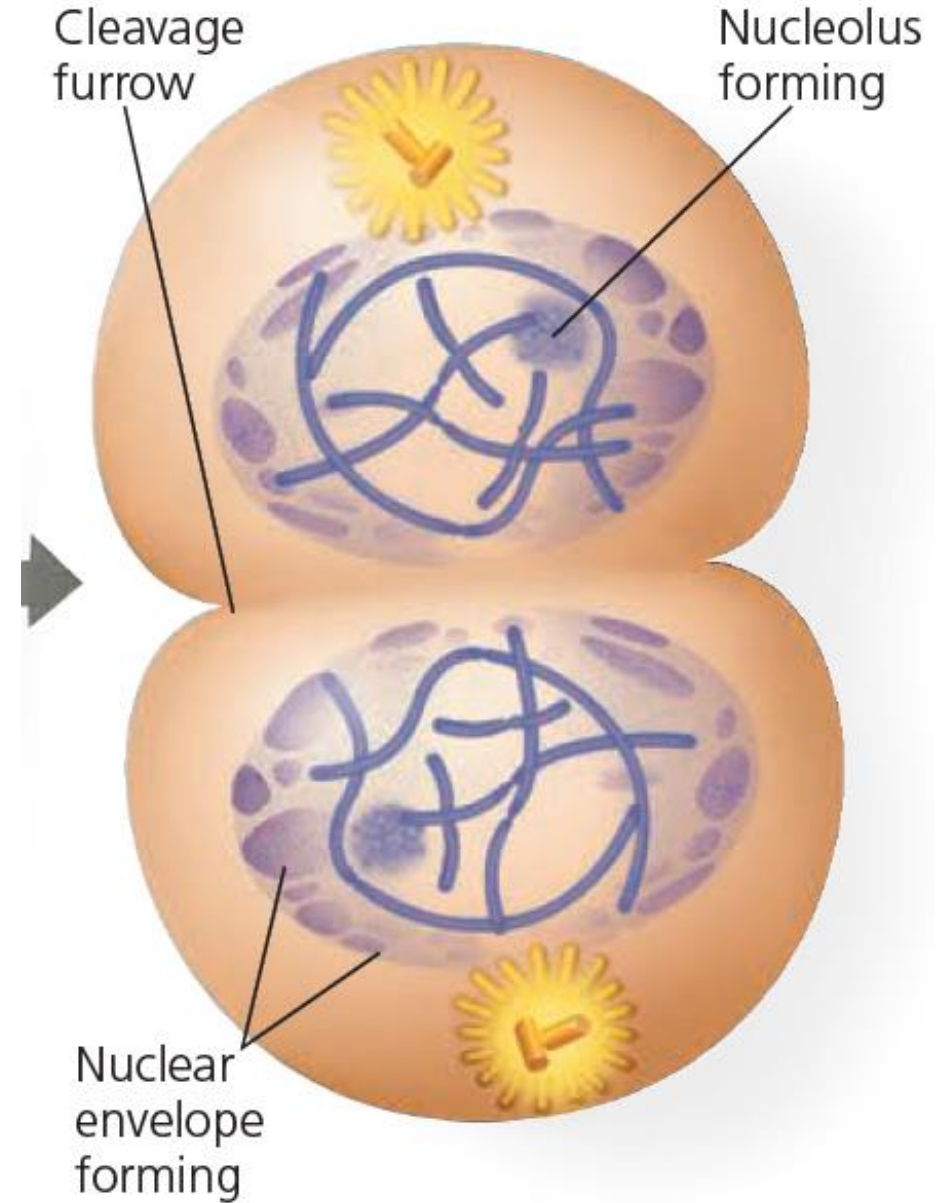
- Anafaz, mitozun en kısa evresidir ve genellikle sadece birkaç dakika sürer.
- Kohezin proteinlerinin kesilmesiyle kardeş kromatitler aniden birbirinden ayrılır ve bağımsız kromozomlara dönüşür.
- Yeni oluşan kromozomlar, kinetokor mikrotübüllerinin kısalmasıyla hücrenin zıt uçlarına doğru çekilir.
- Non-kinetokor mikrotübüllerin uzamasıyla hücre daha da uzar.
- Anafaz sonunda hücrenin her iki ucunda eşit ve eksiksiz kromozom takımları bulunur.





Yeni Çekirdeklerin Oluşumu: Telofaz

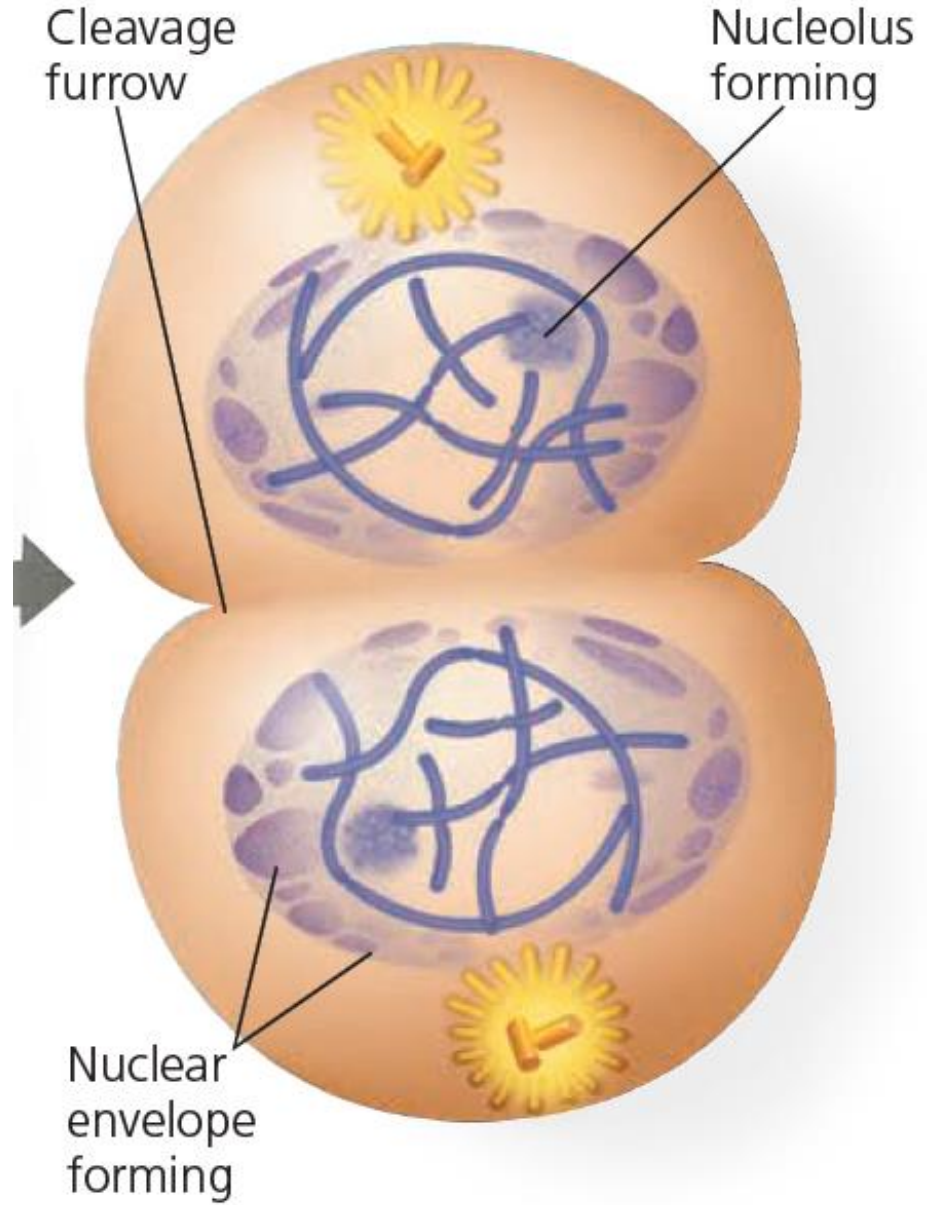
- Hücre içinde iki yeni çekirdek oluşur; çekirdek zarları, önceki zarın parçaları ve endomembran sisteminden türeyerek şekillenir.
- Çekirdekçikler yeniden oluşur.
- Kromozomlar çözülerek yeniden kromatin haline gelir.
- Kalan iğ iplikleri parçalanır ve mitoz tamamlanmış olur.





Hücrenin Fiziksel Olarak İkiye Ayrılması: Sitokinez

- Sitoplazma bölünmesi, genellikle telofazın sonlarına doğru başlar ve kısa sürede tamamlanır.
- Hayvan hücrelerinde bu olay, hücreyi ikiye ayıran bir boğumlanma ile gerçekleşir.
- Sitokinez tamamlandığında iki özdeş yavru hücre ortaya çıkar.





Mitotik İğ'in Oluşumu ve Yapısı

- Mitotik iğ, profaz evresinde sitoplazmada oluşmaya başlar.
- Bu yapı, mikrotübül ve ona eşlik eden proteinlerden oluşan liflerden meydana gelir.
- Sitoplazmadaki diğer mikrotübüller kısmen ayrışarak iğ'in yapımında kullanılır.
- Mikrotübüller, tubulin alt birimleri eklenerek uzar veya alt birim kaybıyla kısalır.

İZLE



Hayvan Hücrelerinde Sentrozom ve Sentriyoller

- Hayvan hücrelerinde iğ mikrotübülleri, sentrozomdan organize edilir.
- Sentrozom, hücre döngüsü boyunca mikrotübül organizasyon merkezidir.
- Sentrozomun merkezinde yer alan sentriyoller mitoz için gerekli değildir.
- Bitki hücrelerinde sentriyol bulunmaz ama mitotik iğ yine de oluşur.

Bi Dünya Biyoloji



Bektaş Tepe
gezimania_tr



İğ Kutuplarının Oluşumu ve Aster Yapısı

- İnterfazda tek olan sentrozom, mitoz öncesi çoğalarak iki sentrozom oluşturur.
- Profaz ve prometafazda bu iki sentrozom hücrenin zıt uçlarına doğru hareket eder.
- Her bir sentrozomdan kısa mikrotübüllerin oluşturduğu bir "aster" yapısı çıkar.
- Mitotik iğ; sentrozomlar, iğ mikrotübülleri ve asterlerden oluşur.





Kinetokorların Görevi ve Mikrotübül Etkileşimi

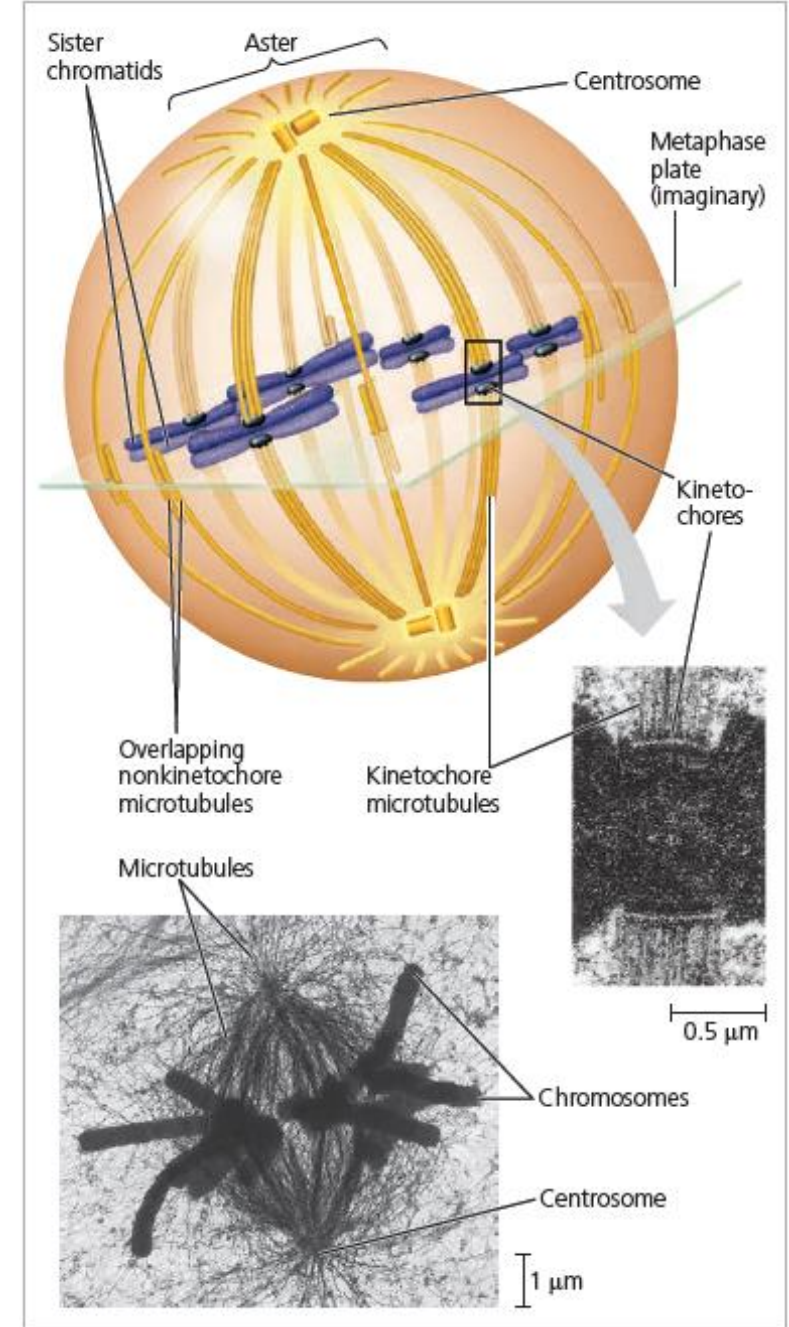
- Her kardeş kromatit, sentromer bölgesindeki özel proteinlerden oluşan bir kinetokora sahiptir.
- Prometafazda bazı iğ mikrotübülleri bu kinetokorlara bağlanır.
- Kromozom, ilk bağlandığı mikrotübül kaynağına doğru hareket eder.
- Zıt kutuplardan gelen mikrotübüller de bağlanınca kromozom ortada dengelenir.





Metafaz Plakası ve Mikrotübül Organizasyonu

- Metafazda kromozomların sentromerleri hücrenin ortasında sıralanır.
- Bu hayali düzleme metafaz plağı denir.
- Kinetokora bağlanmamış mikrotübüller uzar ve karşı kutuptan gelenlerle etkileşir.
- Aster mikrotübülleri ise plazma zarına kadar uzanır; iş bu evrede tamamlanır.



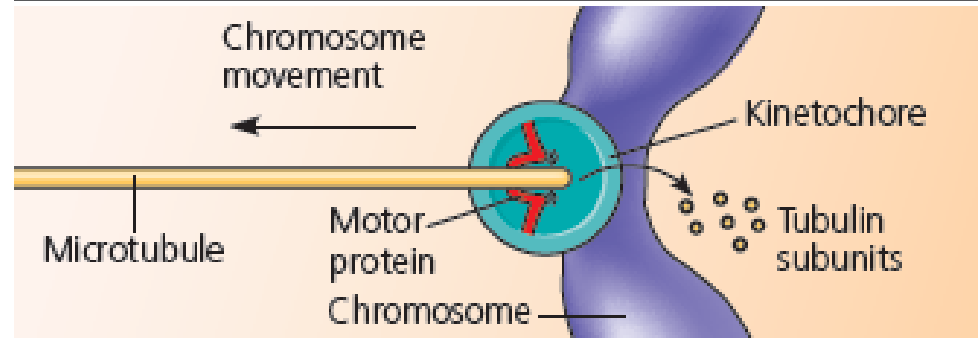
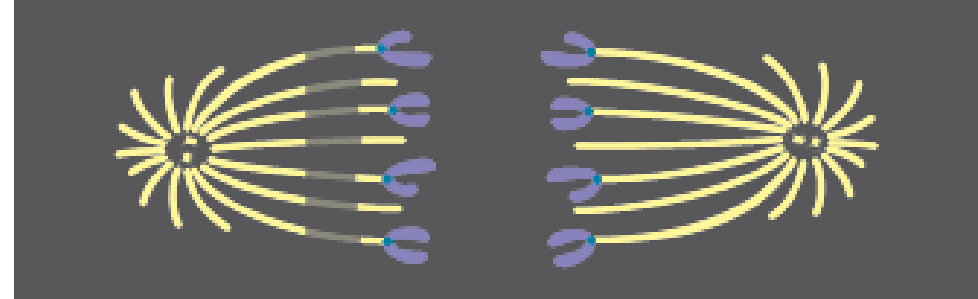
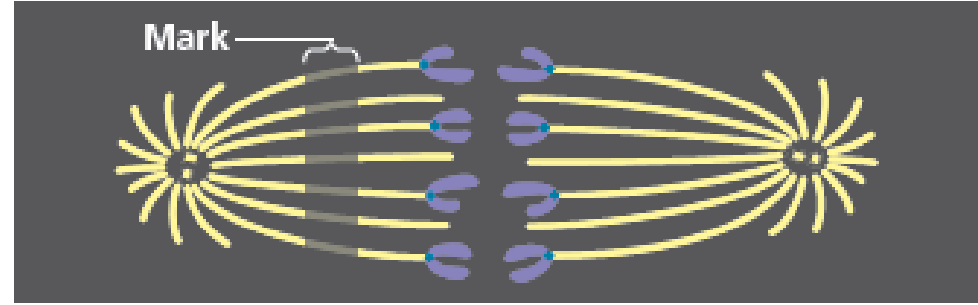
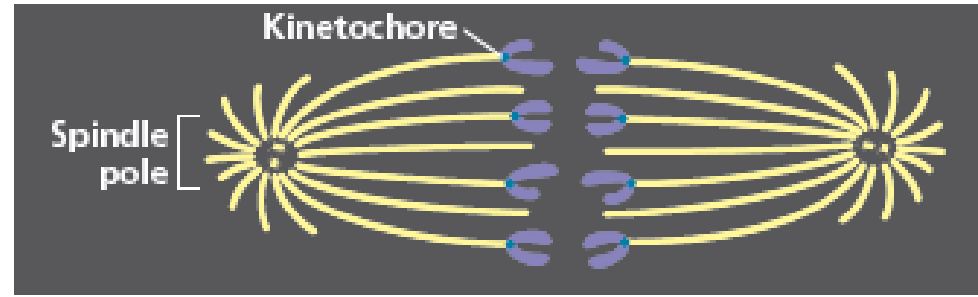
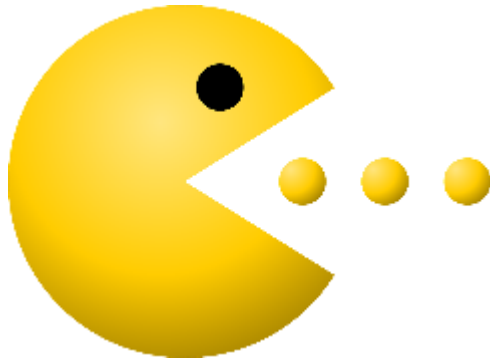


Anafazda Kromozomların Ayrılması

- Anafaz, kardeş kromatitleri bir arada tutan kohezinlerin kesilmesiyle başlar.
- Kromatitler ayrıldıktan sonra artık bağımsız birer kromozomdur.
- Her kromozom, hücrenin zıt uçlarına doğru hareket eder.
- Bu süreçte kinetokor mikrotübülleri kısalır ve kromozomları çeker.

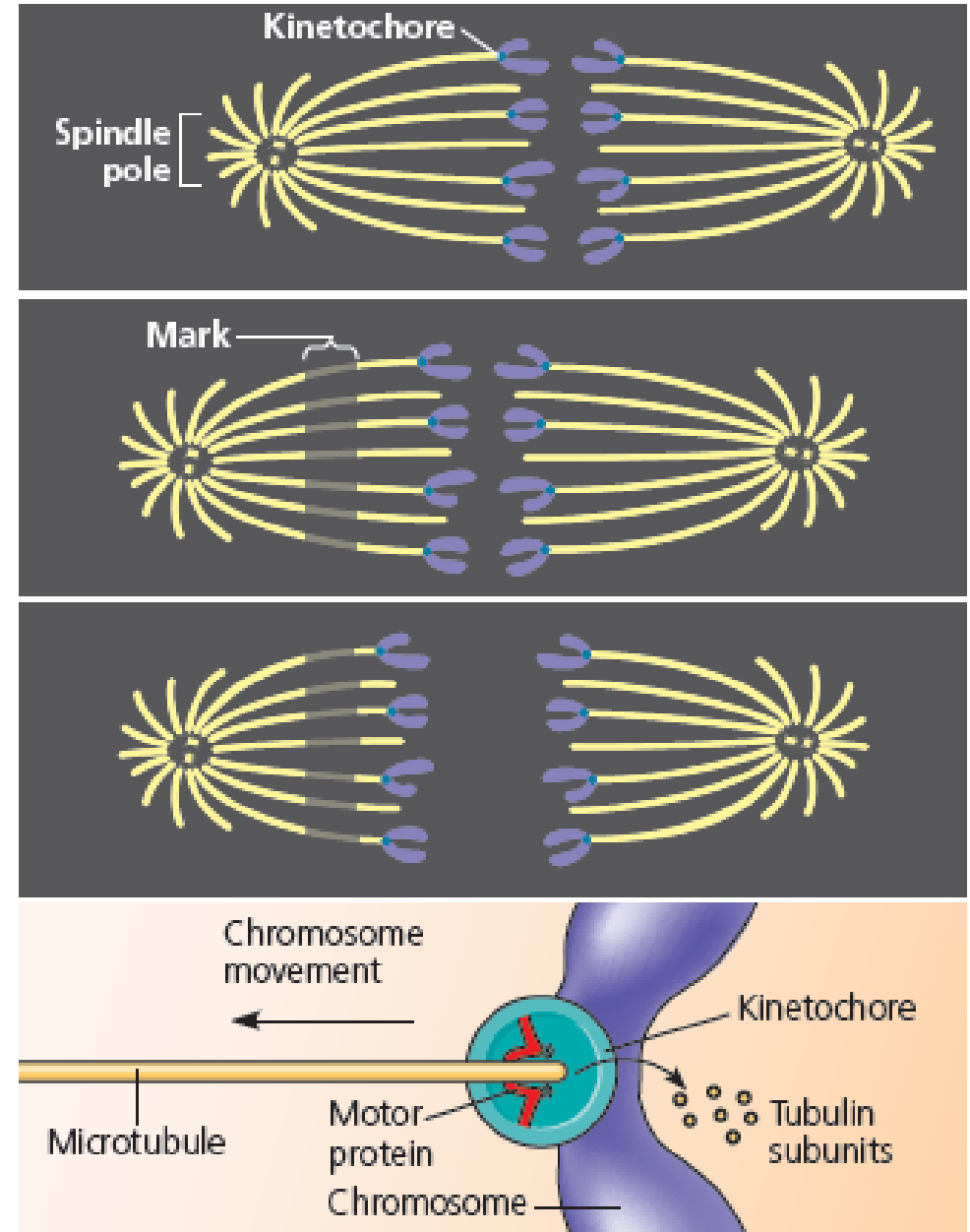
Kinetokor Mikrotübüllerinin Hareket Mekanizması

- Kinetokorlar üzerindeki motor proteinler mikrotübüller boyunca “yürüyerek” kromozomları taşır.
- Mikrotübül uçları, motor protein geçtikten sonra depolimerize olur.
- Bu mekanizma, “Pac-man” benzetmesiyle açıklanır.
- Bazı hücrelerde ise kromozomlar kutuplardan motor proteinlerce “çekilir”.



İki Farklı Taşıma Mekanizması

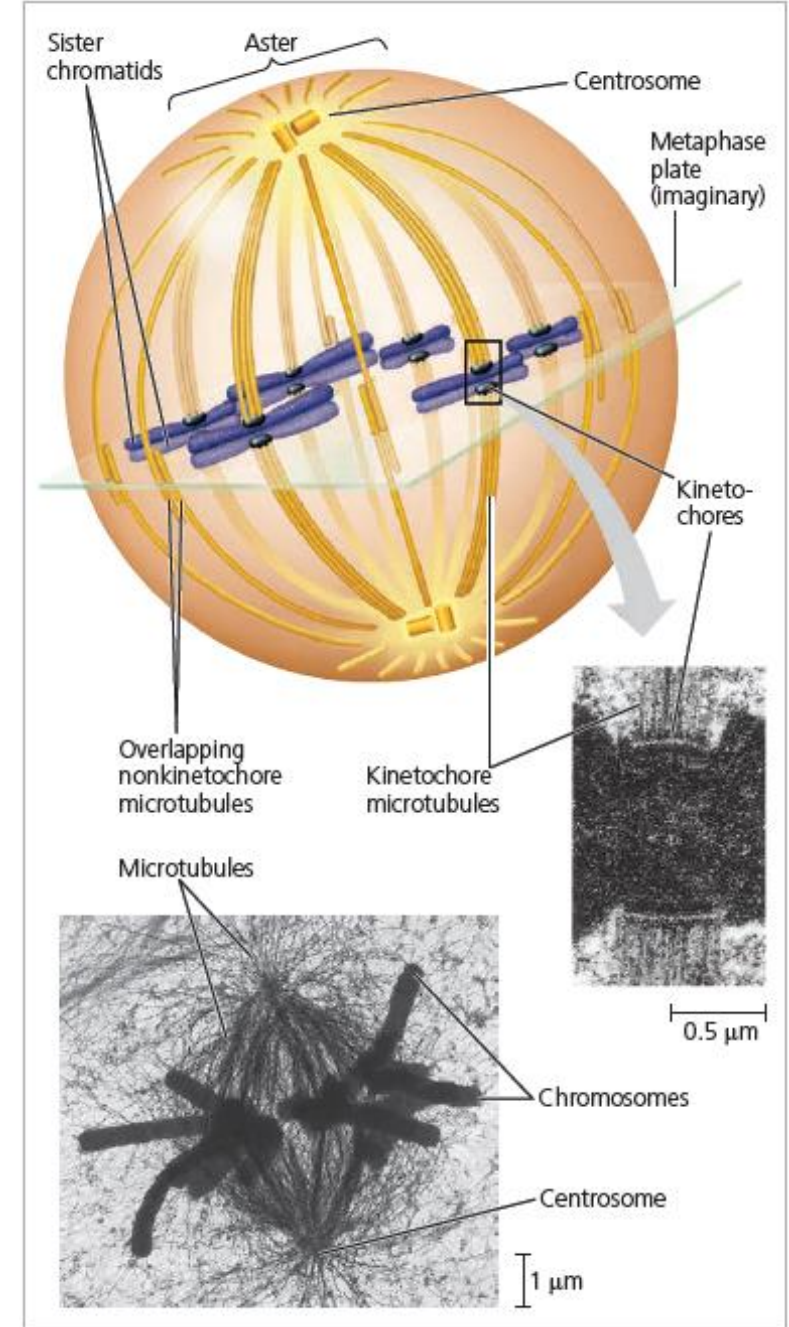
- Hem kinetokor ucundan yürüyen hem de kutuptan çekilen taşıma biçimleri birlikte işler.
- Hangi mekanizmanın baskın olduğu, hücre tipine göre değişebilir.
- Bu çeşitlilik, hücre bölünmesinin çok yönlü kontrolünü sağlar.
- Her iki mekanizmada da mikrotübül kısalması görülür.





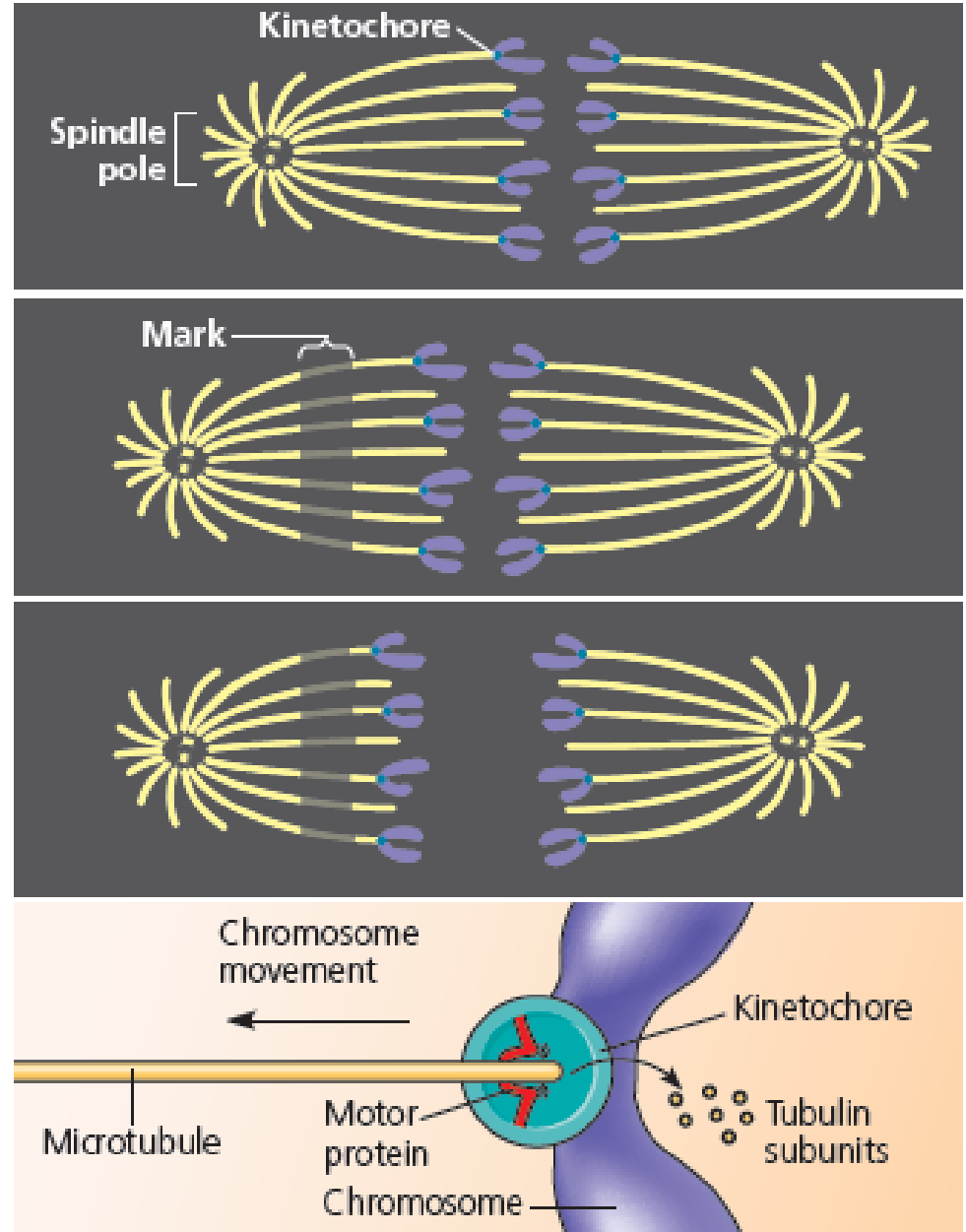
Anafazda Hücrenin Uzaması ve Mikrotübül Dinamiği

- Anafazda, kinetokora bağlı olmayan mikrotübüller hücreyi uzatır.
- Zıt kutuplardan gelen bu mikrotübüller metafazda birbiriyle örtüşür.
- Motor proteinler, mikrotübülleri birbirinden uzaklaştırarak hücreyi uzatır.
- Aynı zamanda mikrotübüller uzar ve örtüşme devam eder.



Telofaz ve Sitokinez

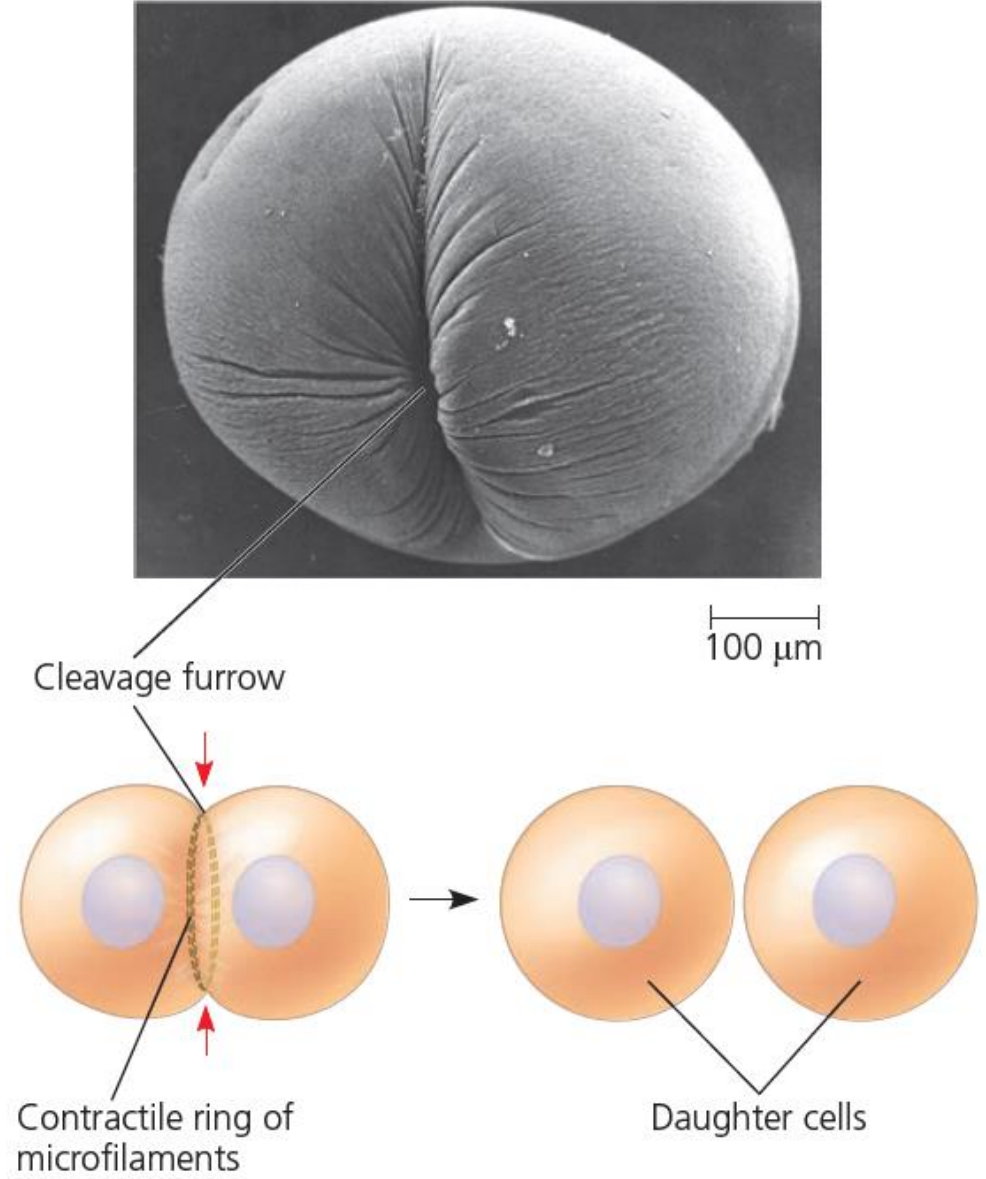
- Anafaz sonunda, kromozom grupları hücrenin iki ucuna ulaşır.
- Telofaz evresinde yeni çekirdekler yeniden oluşur.
- Sitokinez genellikle anafaz veya telofazda başlar.
- Mikrotübüller, bu süreçte depolimerizasyonla ayrışır ve mitotik iğ çözünür.





Hayvan Hücrelerinde Sitokinez: Bölünmenin İlk Adımı

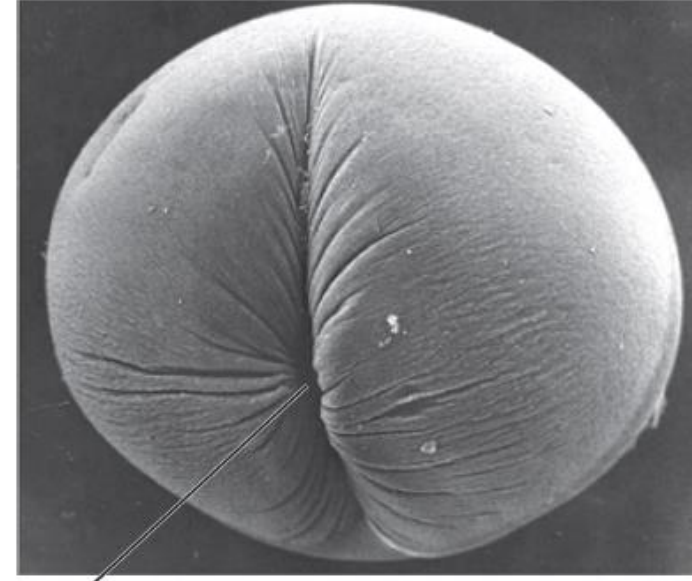
- Hayvan hücrelerinde sitokinez, “boğumlanma” olarak adlandırılan bir süreçle gerçekleşir.
- Boğumlanmanın ilk belirtisi, eski metafaz plağına yakın bölgede yüzeyde oluşan sığ bir oluğun ortaya çıkmasıdır.
- Bu oluğun sitoplazma tarafında, aktin mikrofilamentlerinden ve miyozin proteinlerinden oluşan kasılabilir bir halka bulunur.
- Aktin ve miyozin etkileşimi bu halkanın kasılmasına neden olur; süreç, ip çekiliyormuş gibi hücreyi ikiye ayırır.



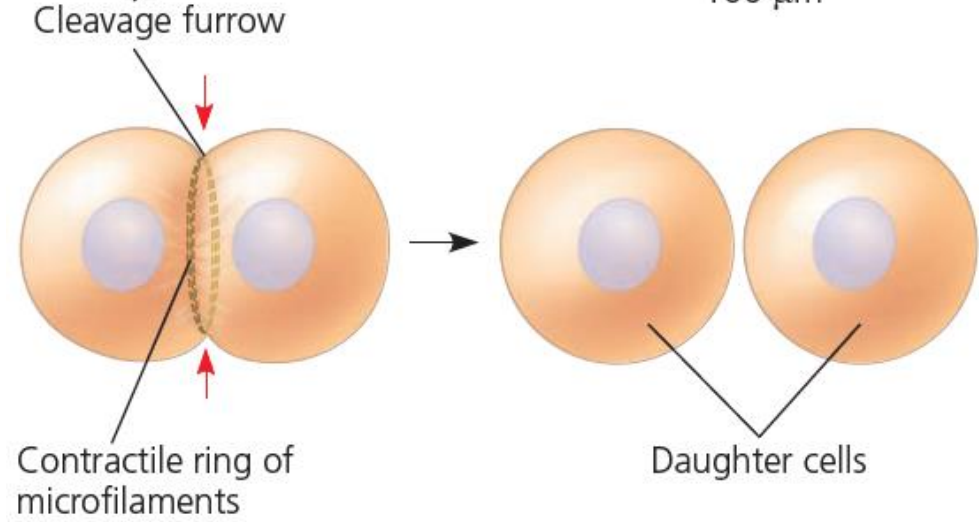


Sitokinez Sonucu Oluşan Yeni Hücreler

- Kasılma halkası derinleştikçe, hücre zarı içe doğru çekilir ve hücre ikiye bölünür.
- Sonuçta, her biri kendi çekirdeğine ve sitoplazmasına sahip iki bağımsız hücre oluşur.
- Organeller ve diğer hücresel yapılar da iki hücre arasında paylaşılmış olur.
- Bu süreç, hücrenin fiziksel olarak ayrılmasını sağlayan son aşamadır.

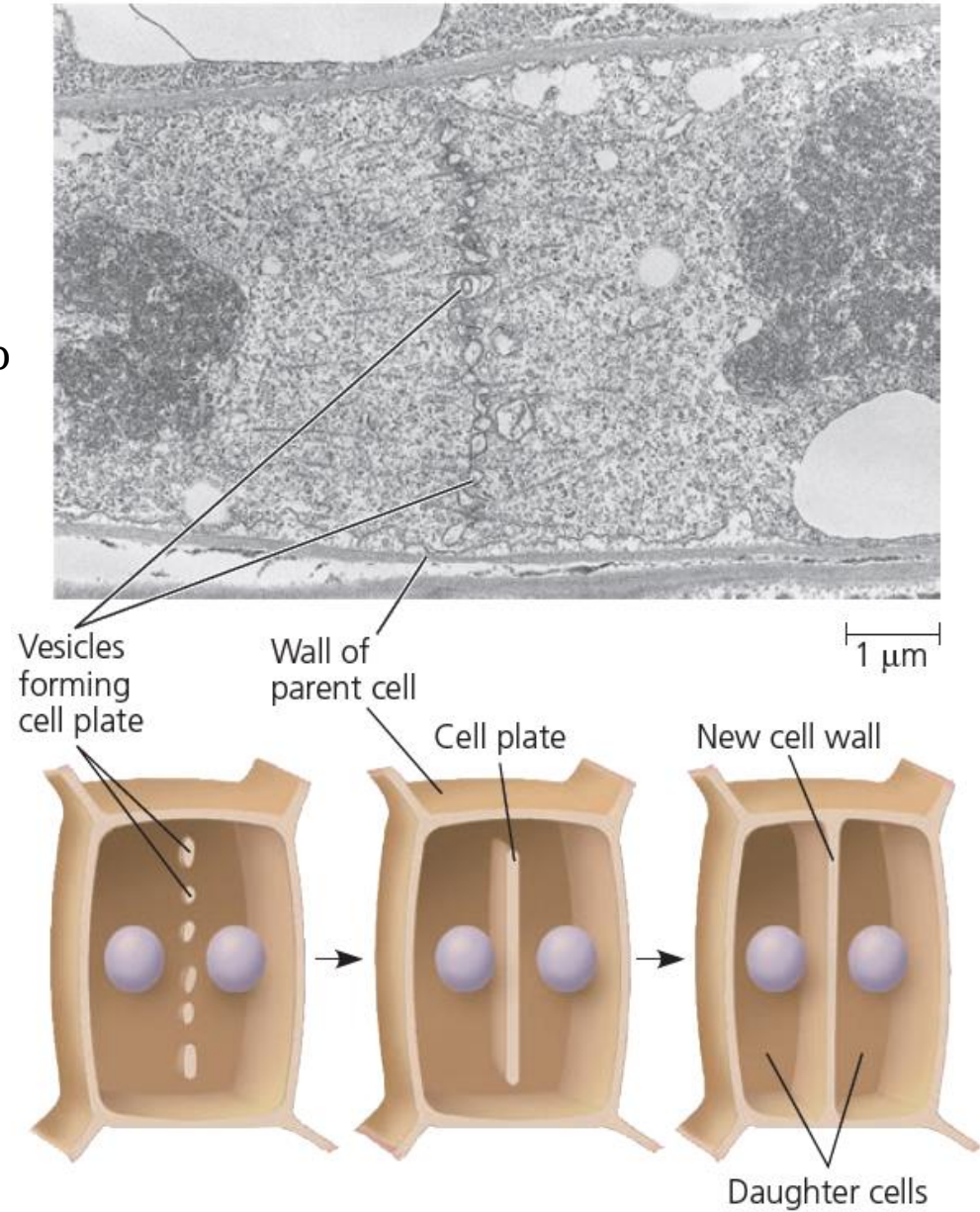


100 μm



Bitki Hücrelerinde Sitokinez: Hücre Plağının Rolü

- Bitki hücreleri sert hücre duvarlarına sahip oldukları için sitokinez farklı şekilde gerçekleşir.
- Telofaz sırasında, Golgi aygıtından türeyen veziküller mikrotübüller boyunca hücrenin ortasına taşınır ve burada birleşerek hücre plağını oluşturur.
- Veziküllerle taşınan hücre duvarı materyalleri bu plak içinde birikir.
- Hücre plağı genişledikçe çevresindeki zar, plazma zarıyla kaynaşarak iki ayrı hücre oluşturur.





Yeni Hücre Duvarının Oluşumu ve Mikrografların İncelenmesi

- Hücre plağının içeriği zamanla iki hücre arasında yeni bir hücre duvarına dönüşür.
- Her yeni hücre, kendine ait bir plazma zarına sahip olur.





Yeni Hücre Duvarının Oluşumu ve Mikrografların İncelenmesi

- Aşağıdaki şekil, bitki hücrelerinde gerçekleşen mitoz ve sitokinez sürecini mikrograflar üzerinden inceleme imkânı sunar.
- Bu görsel, sitokinezin bitki hücrelerinde nasıl gerçekleştiğini adım adım gözlemlemeyi sağlar.





Prokaryotlarda Hücre Bölünmesi: İkiye Bölünme (Binary Fission)

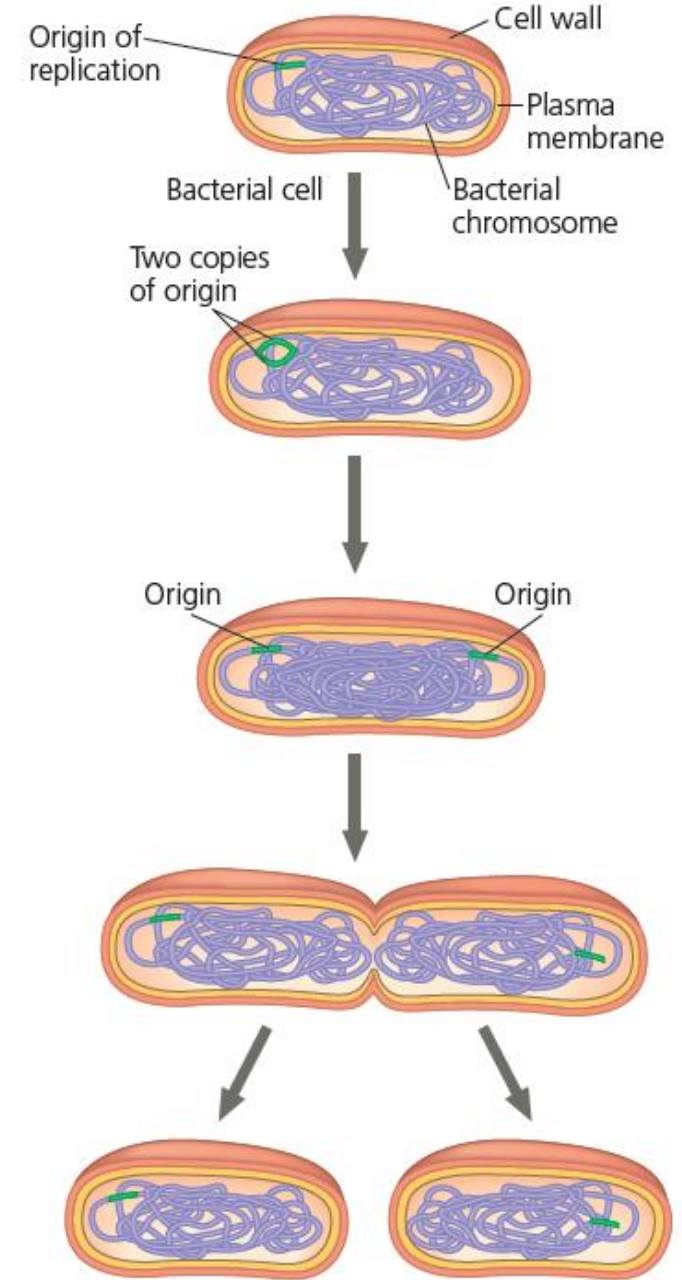
- Prokaryotlar, hücre hacimlerini yaklaşık iki katına çıkardıktan sonra ikiye bölünerek çoğalırlar.
- Bu sürece “ikili bölünme (binary fission)” adı verilir ve tek hücreli ökaryotlarda da görülür.
- Ökaryotlarda mitoz yer alırken, prokaryotlarda bu süreç mitoz içermez.
- Bakterilerde genetik bilgi, tek bir dairesel DNA molekülünde taşınır.





Bakteriyel DNA'nın Replikasyonu ve Hareketi

- Bakteri kromozomu, hücre içine sığabilmek için yoğun biçimde kıvrılmış ve paketlenmiştir.
- DNA çoğalması, “replikasyon orijini” denen özel bir noktadan başlar.
- Replikasyon ilerledikçe, iki orijinden biri hücrenin diğer ucuna doğru hareket eder.
- Hücre uzarken, DNA'nın kopyalanması tamamlanır ve bölünme gerçekleşir.





Bakterilerde Sitokinez ve Proteinlerin Rolü

- Replikasyon tamamlandığında, özel proteinler hücre zarını içeri doğru çeker ve ikiye ayırır.
- Her bir yavru hücre, eksiksiz bir genom taşır.
- Modern tekniklerle, replikasyon orijinleri floresanla işaretlenerek hareketleri doğrudan gözlemlenebilir.
- Bu süreçte görev alan bazı proteinler, ökaryotlardaki aktin ve tübüline benzer işlevler görür.



Mitozun Kökenine Dair Bir Hipotez

- Prokaryotlar, ökaryotlardan en az bir milyar yıl önce Dünya’da ortaya çıkmıştır.
- Bu bilgi, mitozun daha basit prokaryotik hücre bölünmesi mekanizmalarından evrilmiş olabileceğini düşündürmektedir.
- Bakteriyel bölünmede görev alan bazı proteinlerin, mitozdaki ökaryotik proteinlerle benzer olması bu hipotezi destekler.
- Bu benzerlikler, evrimsel bir sürekliliğin ipuçlarını taşır.



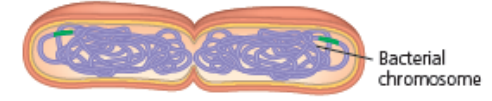
Mitozun Evrimsel Süreci

- Ökaryotlar gelişirken, çekirdek zarı ve büyük genomlar gibi yeni yapılar ortaya çıkmıştır.
- Bakterilerde gözlenen ikili bölünme (binary fission), bu süreçte mitozun temelini oluşturmuştur.
- Günümüzde farklı canlı gruplarında hücre bölünmesine dair varyasyonlar gözlenir.
- Bu varyantlar, mitozun evrimsel geçmişine ışık tutabilecek ara aşamaların izlerini taşıyabilir.

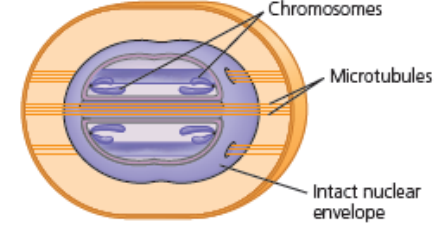


Evrimsel İzler Taşıyan Özel Örnekler

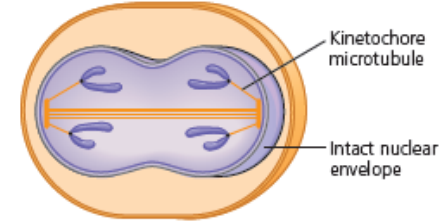
- Dinoflagellatlar, diatomlar ve bazı mayalar, olağandışı nükleer bölünme biçimleri sergiler.
- Bu organizmalarda çekirdek zarı mitoz boyunca bozulmadan kalır.
- Bu durum, erken evrimsel döneme ait mekanizmaların günümüzde de varlığını sürdürdüğünü düşündürür.
- Yandaki şekil, bu ilginç bölünme biçimlerine sahip canlıları örneklemektedir.



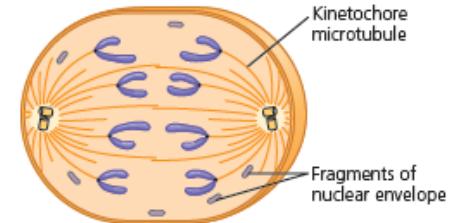
(a) **Bacteria.** During binary fission in bacteria, the origins of the daughter chromosomes move to opposite ends of the cell. The mechanism involves polymerization of actin-like molecules, and possibly proteins that may anchor the daughter chromosomes to specific sites on the plasma membrane.



(b) **Dinoflagellates.** In unicellular protists called dinoflagellates, the chromosomes attach to the nuclear envelope, which remains intact during cell division. Microtubules pass through the nucleus inside cytoplasmic tunnels, reinforcing the spatial orientation of the nucleus, which then divides in a process reminiscent of bacterial binary fission.



(c) **Diatoms and some yeasts.** In these two other groups of unicellular eukaryotes, the nuclear envelope also remains intact during cell division. In these organisms, the microtubules form a spindle *within* the nucleus. Microtubules separate the chromosomes, and the nucleus splits into two daughter nuclei.



(d) **Most eukaryotes.** In most other eukaryotes, including plants and animals, the spindle forms outside the nucleus, and the nuclear envelope breaks down during mitosis. Microtubules separate the chromosomes, and two nuclear envelopes then form.



Kısıtlı Verilerle Kurulan Bir Hipotez

- Geçmişte yaşamış türlerin hücre bölünmesi doğrudan gözlemlenememektedir.
- Bu nedenle, evrimsel mitoz hipotezi yalnızca günümüzde yaşayan türlere dayanır.
- Kaybolmuş türlerdeki olası ara mekanizmalar bu hipoteze dahil edilememektedir.
- Hipotez, eldeki sınırlı verilerle inşa edilmiştir.





Hücre Döngüsünün Önemi

- Bitki ve hayvan dokularında hücre bölünmesinin zamanlaması ve hızı, normal büyüme ve onarım için kritiktir.
- Hücre bölünme sıklığı, hücre tipine bağlı olarak değişiklik gösterir.
- Örneğin, deri hücreleri sürekli bölünürken, karaciğer hücreleri gerektiğinde bölünür.
- Sinir ve kas hücreleri gibi özelleşmiş hücreler ise olgunlaştıktan sonra genellikle bölünmez.



Hücre Döngüsünün Moleküler Düzeyde Kontrolü

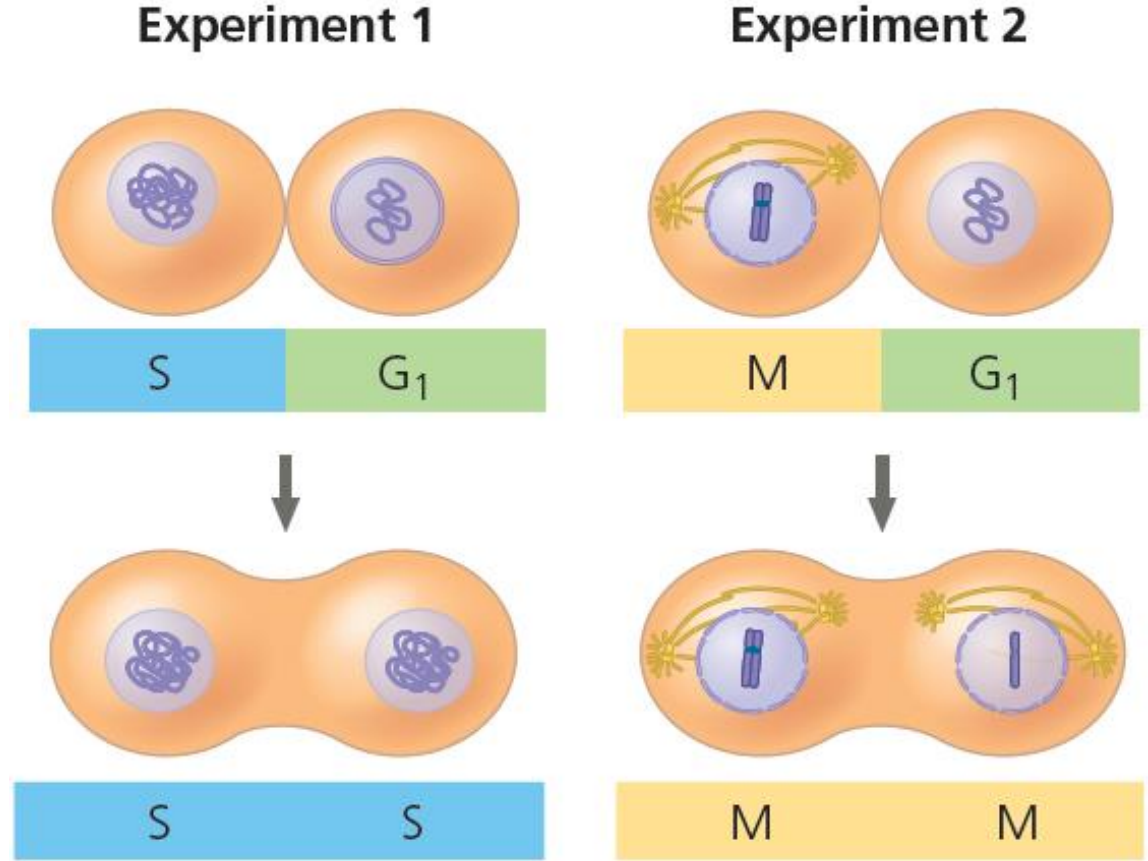
- Hücre döngüsündeki bu farklılıklar, moleküler düzeydeki düzenleyici mekanizmalardan kaynaklanır.
- Bu mekanizmaların anlaşılması, sadece normal hücre yaşamını değil, kanser hücrelerinin nasıl kontrolden çıktığını da anlamamıza yardımcı olur.
- Hücre döngüsü, belirli sinyallerin etkisiyle düzenlenir ve bu sinyaller hücrenin bölünüp bölünmeyeceğine karar verir.
- Bu sistemin bozulması hastalıklara yol açabilir.





Hücre Döngüsünü Sinyaller Yönlendirir

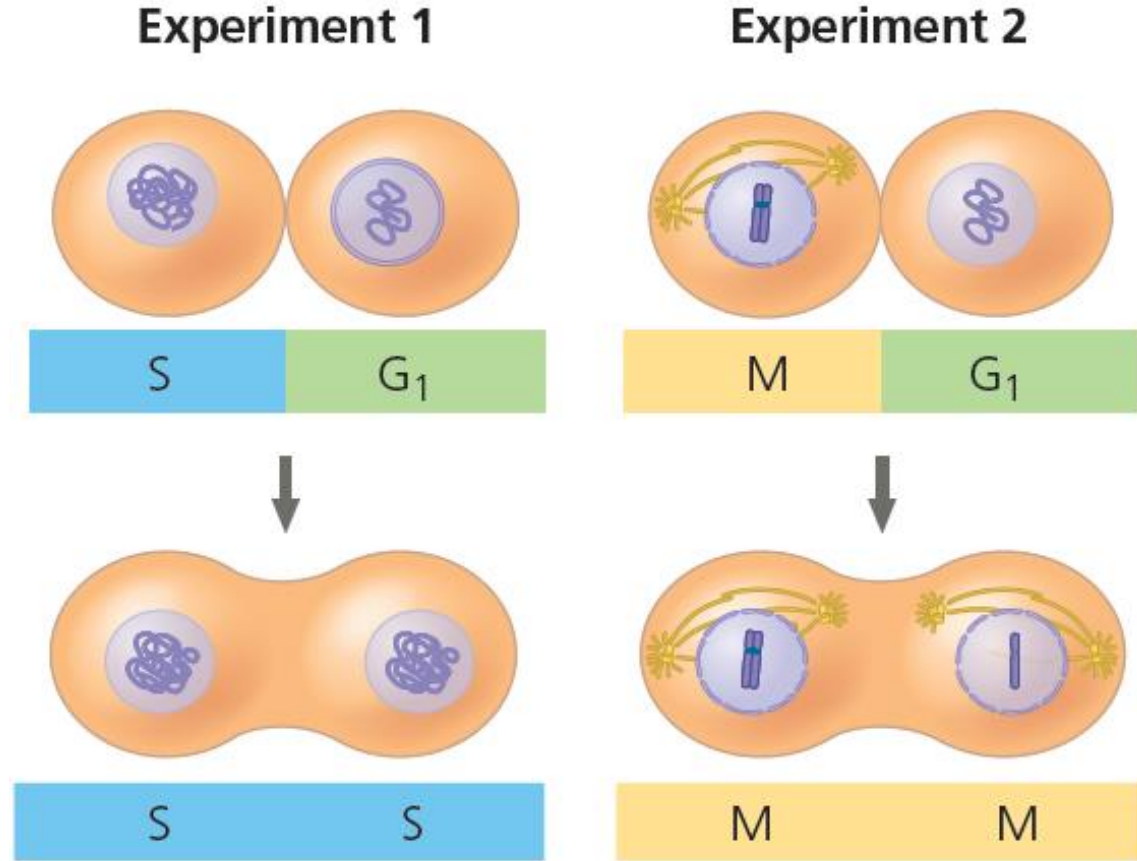
- 1970’li yıllarda yapılan deneyler, hücre döngüsünün sitoplazmada bulunan özel sinyal molekülleri tarafından kontrol edildiğini ortaya koydu.
- Bu deneylerde, hücre döngüsünün farklı evrelerindeki iki hücre kaynaştırılarak tek bir hücre oluşturuldu.
- Eğer hücrelerden biri S evresindeyse, G_1 evresindeki çekirdek de S evresine geçiş yaptı.
- Bu sonuç, sitoplazmadaki moleküllerin etkili olduğunu göstermektedir.





Mitozun Tetiklenmesi Deneysel Olarak Gözlemlendi

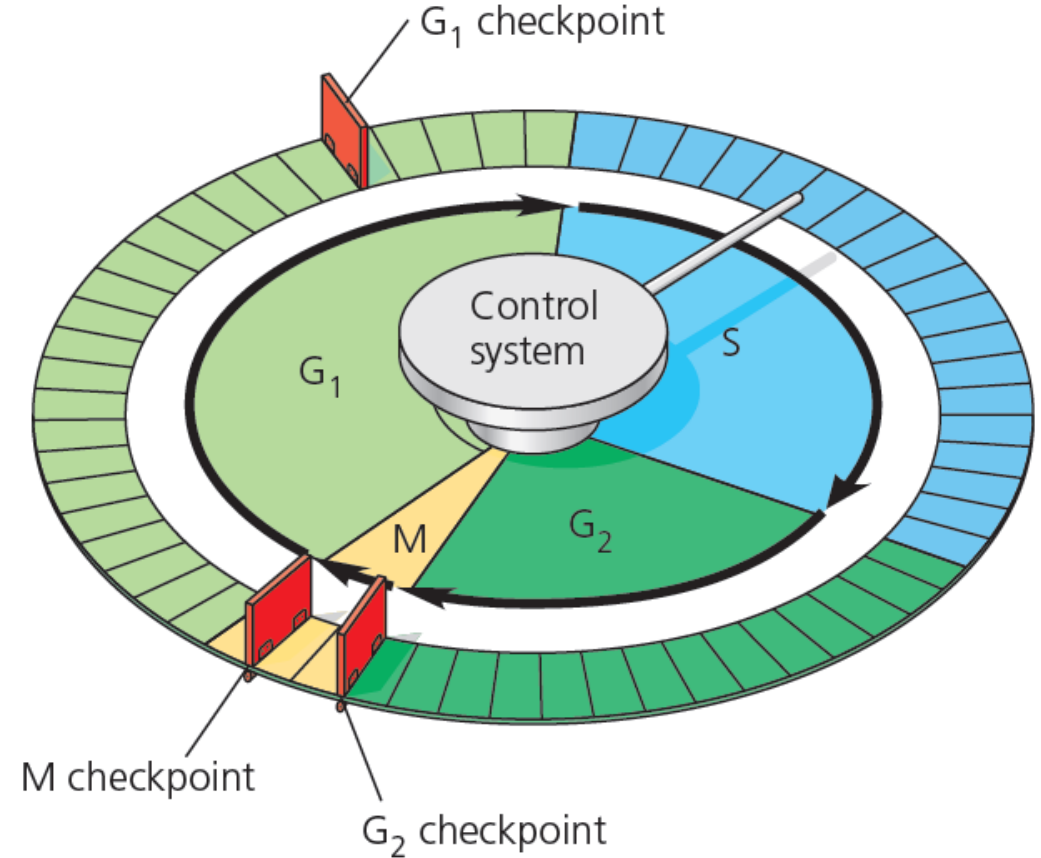
- M evresindeki bir hücre, G_1 evresindeki başka bir hücreyle kaynaştırıldığında, ikinci hücrenin çekirdeği de mitoz girer.
- Bu gözlem, mitozun sitoplazmik sinyallerle başlatıldığını kanıtlar.
- Deney, kromatin yoğunlaşması ve iğ ipliklerinin oluşması gibi mitozun tipik özelliklerini ortaya çıkarmıştır.
- Yandaki şekil, bu önemli deneyin ayrıntılarını göstermektedir.





Hücre Döngüsü Kontrol Sistemi

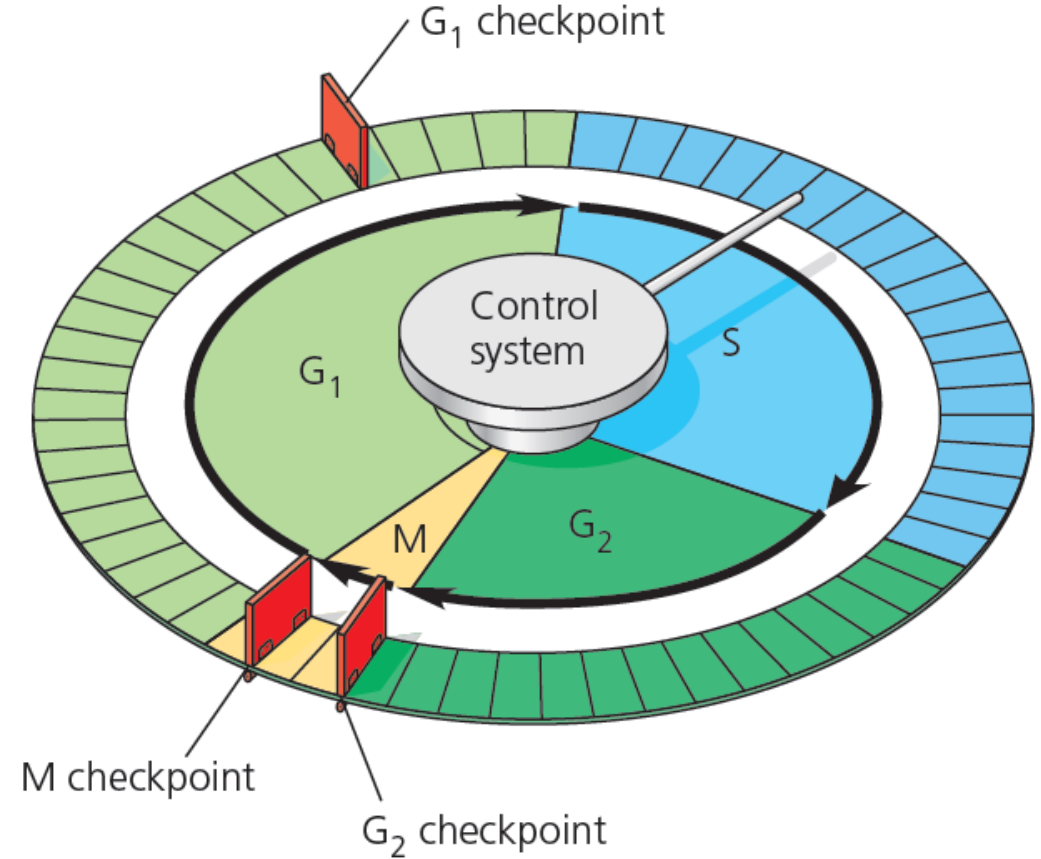
- Hücre döngüsünü yöneten bu sinyal ağına “hücre döngüsü kontrol sistemi” adı verilir.
- Bu sistem, döngüdeki temel olayları tetikleyen ve koordine eden moleküllerden oluşur.
- Hücre döngüsü kontrol sistemi, bir çamaşır makinesinin zamanlayıcısına benzetilebilir.
- Bu sistem, hem hücre içinden hem de dış çevreden gelen sinyallere yanıt verir.





Kontrol Noktaları Hücreyi Yönlendirir

- Hücre döngüsünde “kontrol noktaları”, hücrenin ilerleyip ilerlemeyeceğini belirleyen sinyal merkezleridir.
- Bu kontrol noktalarında hücre, durdurulur veya devam etmesi sağlanır.
- En kritik kontrol noktaları G_1 , G_2 ve M evrelerinde bulunur.
- Yandaki şekilde bu kontrol noktaları kırmızı kapılarla gösterilmiştir.





Hücre Döngüsünde İleri ve Geri Adımlar

- Hücre döngüsü kontrol sistemi, bir saat gibi işler, bu saat durdurulabilir ya da hızlandırılabilir.
- İçsel sensörler, örneğin DNA hasarı algılayan mekanizmalar, bu saati durdurabilir.
- Dışsal sinyaller ise hücreyi bölünmeye teşvik edebilir veya baskılayabilir.
- Bu şekilde hücre döngüsü çevresel ve hücre içi faktörlerle dinamik bir şekilde düzenlenir.





Hücre Döngüsünü Düzenleyen Moleküler Saat

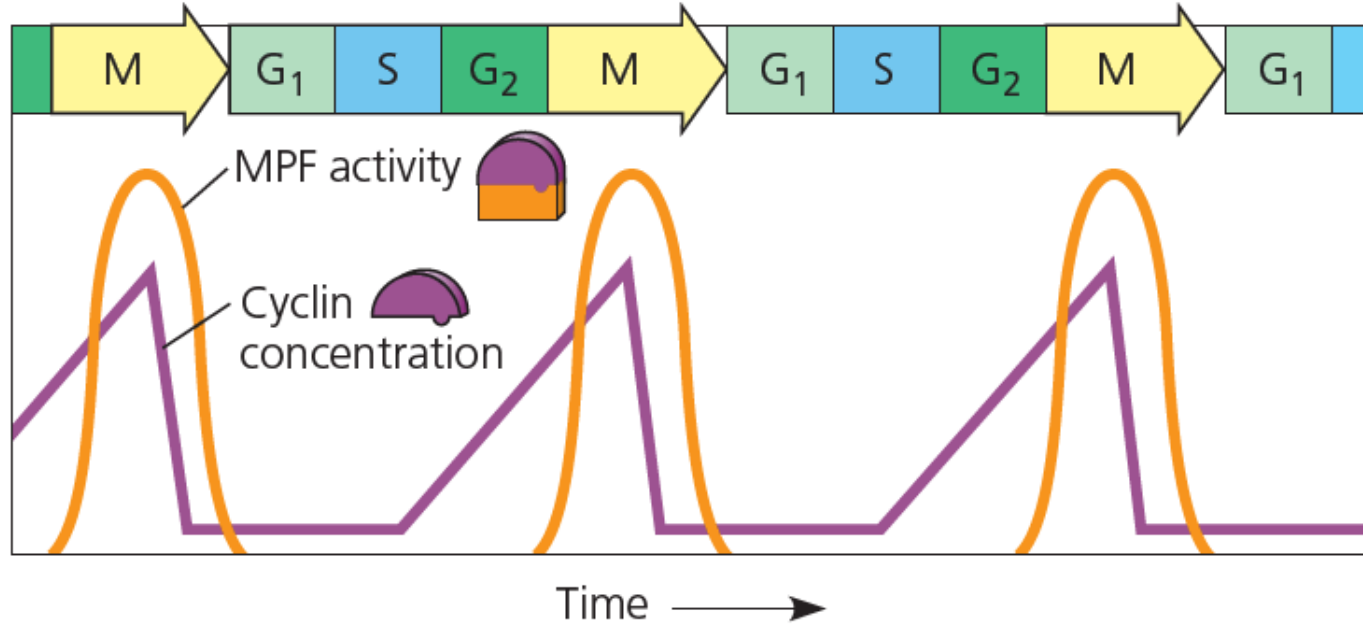
- Hücre döngüsündeki olaylar, bazı moleküllerin miktar ve etkinliklerindeki ritmik değişimlerle düzenlenir.
- ***Bu moleküller başlıca iki tiptir:*** protein kinazlar ve siklinler.
- Protein kinazlar, başka proteinleri fosforilasyon yoluyla aktifleştirir ya da etkisizleştirir.
- Hücre döngüsünde görevli birçok kinaz, hücrede sabit miktarda bulunsa da çoğu zaman inaktiftir.





Siklinler ve Cdk'ler: Etkinlik Birlikteliği

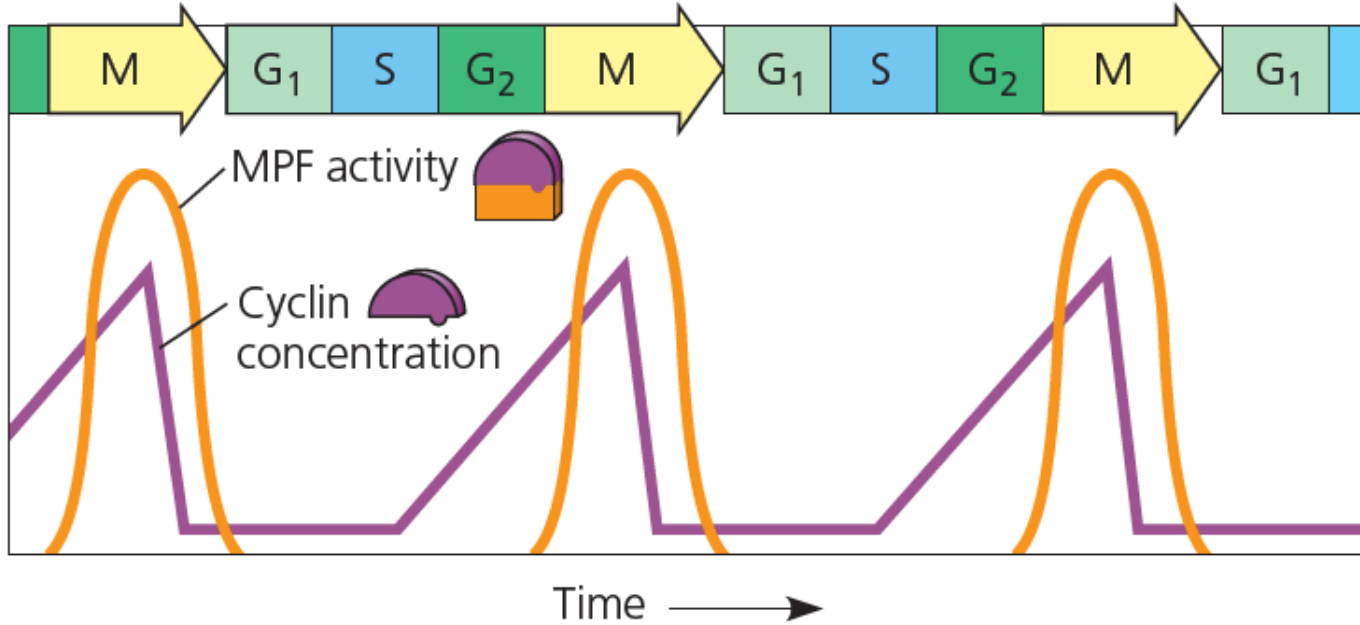
- Bir kinazın aktif hale gelmesi için siklin adı verilen bir proteine bağlanması gerekir.
- Bu nedenle bu kinazlara “sikline-bağımlı kinazlar” ya da kısaca Cdk (Cyclin-dependent kinase) denir.





Siklinler ve Cdk'ler: Etkinlik Birlikteliği

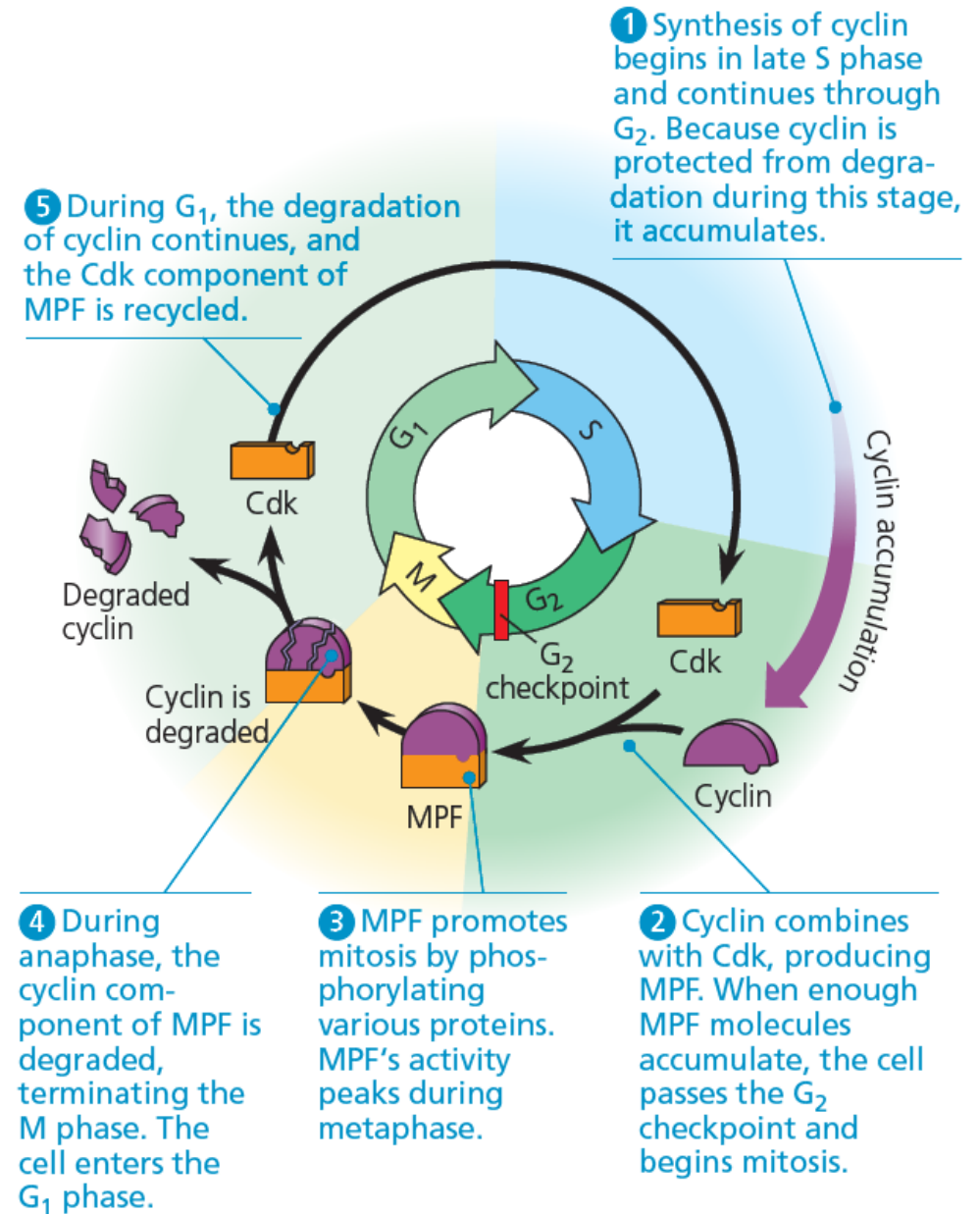
- Cdk'lerin etkinliği, bağlı oldukları siklinin konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak artar ya da azalır.
- Aşağıda, MPF'nin etkinliği ile siklin seviyesinin nasıl paralel seyrettiği gösterilmiştir.





MPF: M Fazını Başlatan Güç

- MPF (Maturation-Promoting Factor), hücrenin G₂ kontrol noktasını geçerek M fazına geçmesini sağlar.
- G₂ fazında biriken siklinler, Cdk ile birleşerek aktif MPF kompleksini oluşturur.
- Aktif MPF, çeşitli proteinleri fosforile ederek mitozu başlatır.
- Örneğin, MPF nükleer zarın parçalanmasını ve kromozomların yoğunlaşmasını tetikler.





MPF'nin Kendi Kendini Durdurması

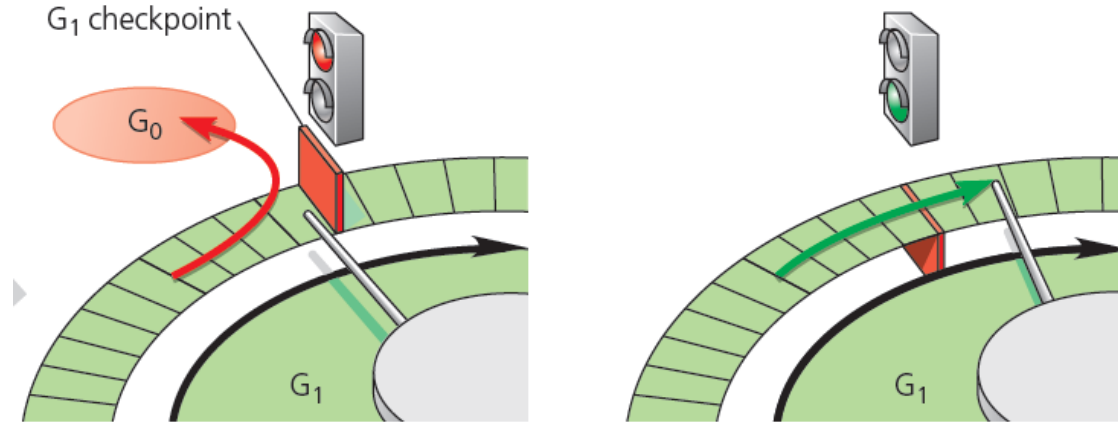
- Anafaz sırasında, MPF kendi siklin bileşeninin yıkımını başlatarak kendini devre dışı bırakır.
- MPF'nin Cdk kısmı ise hücrede kalır ancak yeni siklin sentezlenene dek inaktiftir.
- Bu mekanizma, hücre döngüsünün düzgün ve sıralı ilerlemesini sağlar.
- MPF'nin aktivite döngüsü, hücre döngüsünün genel kontrolünde kritik rol oynar.





Cdk Komplekslerinin Kontrol Noktalarındaki Rolü

- Farklı siklin-Cdk kompleksleri, hücre döngüsünün tüm aşamalarını denetler.
- MPF, G_2 kontrol noktasını geçişte görev alırken, G_1 kontrol noktası da siklin-Cdk'lar tarafından düzenlenir.



In the absence of a go-ahead signal, a cell exits the cell cycle and enters G_0 , a nondividing state.

(a) G_1 checkpoint

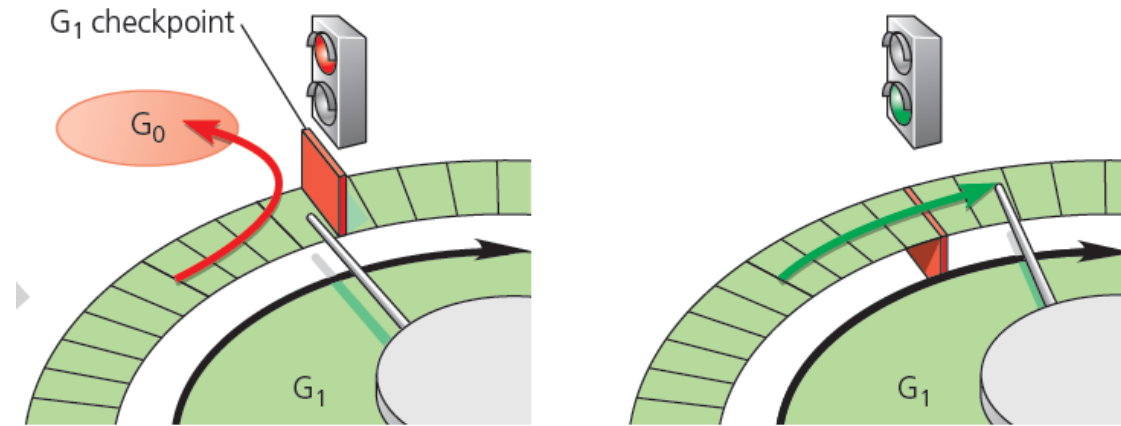
If a cell receives a go-ahead signal, the cell continues on in the cell cycle.





Cdk Komplekslerinin Kontrol Noktalarındaki Rolü

- G_1 noktasında yeterli sinyal alınmazsa hücre döngüden çıkar ve G_0 evresine girer.
- Hayvan hücrelerinde G_1 kontrolü en kritik duraklardan biridir.



In the absence of a go-ahead signal, a cell exits the cell cycle and enters G_0 , a nondividing state.

(a) G_1 checkpoint

If a cell receives a go-ahead signal, the cell continues on in the cell cycle.





G₀ Evresi: Hücresel Dinlenme Hali

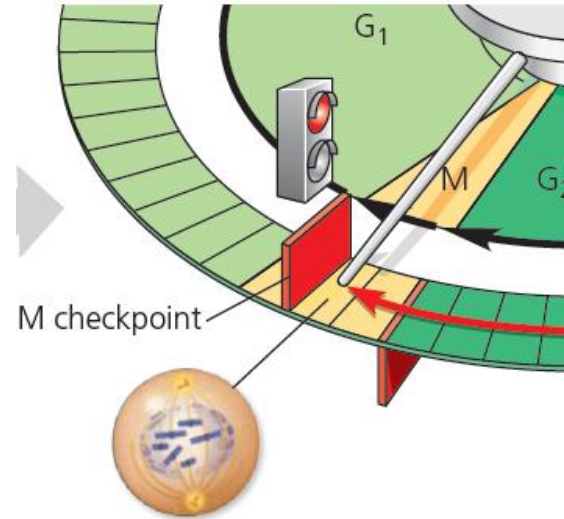
- G₀ evresi, hücrelerin bölünmeyi bıraktığı bir dinlenme durumudur.
- Sinir ve kas hücreleri gibi bazı hücreler kalıcı olarak bu evrede kalır.
- Karaciğer hücreleri gibi bazıları ise uygun dış sinyallerle yeniden döngüye alınabilir.
- Bu sinyaller genellikle büyüme faktörleri gibi moleküllerden gelir.





M Kontrol Noktası ve Kardeş Kromatitlerin Ayrılması

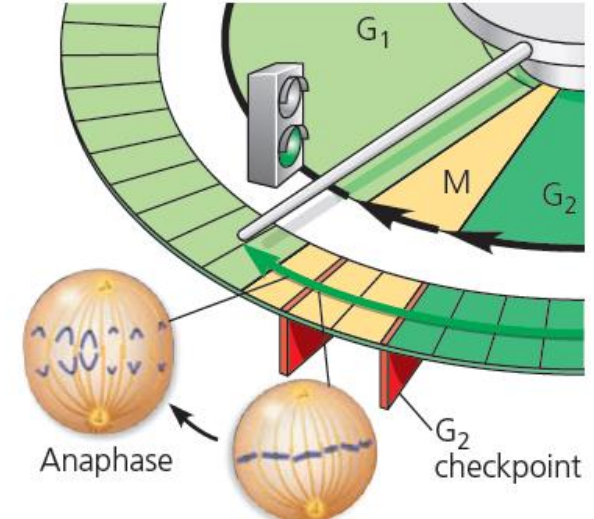
- M kontrol noktası, kardeş kromatitlerin doğru şekilde ayrılmasını güvence altına alır.
- Metafaz plakasında kromozomlar düzgün hizalanmazsa anafaz başlatılmaz.
- Uygun hizalanma gerçekleşince, bir protein kompleksi aktive olur ve separaz enzimi çalışmaya başlar.
- Separaz, kromatitleri bir arada tutan kohezinleri keserek ayrılımlarını sağlar.



Prometaphase

A cell in mitosis receives a stop signal when any of its chromosomes are not attached to spindle fibers.

(b) M checkpoint



Metaphase

When all chromosomes are attached to spindle fibers from both poles, a go-ahead signal allows the cell to proceed into anaphase.





Diğer Kontrol Noktaları: S Fazı ve Telofaz Arası

- S fazında, DNA hasarı tespit edilirse hücre döngüsü durdurulur.
- 2014'te anafaz ile telofaz arasında bir kontrol noktası daha olduğu gösterilmiştir.
- Bu nokta, sitokinez başlamadan önce kromozomların düzgün ayrıldığını garanti eder.
- Böylece hücrelerin yanlış kromozom sayısıyla bölünmesi engellenir.





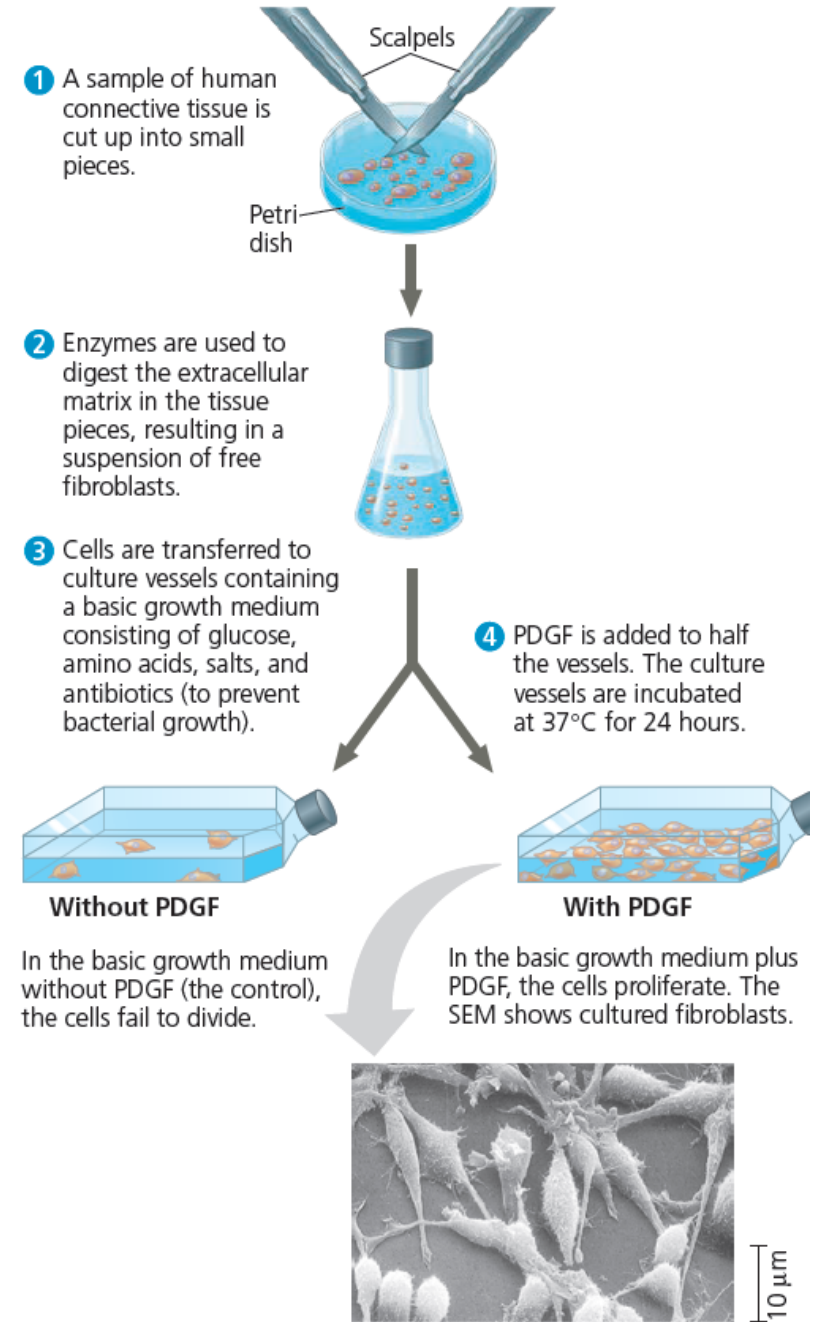
Dış Sinyaller: Hücre Bölünmesinde Rol Oynayan Faktörler

- Hücreler, dış ortamdan gelen kimyasal ve fiziksel sinyallerle de bölünme kararı alır.
- Örneğin, ortamda gerekli besinler yoksa hücre döngüsü ilerlemez.
- Çoğu memeli hücresi, ancak uygun büyüme faktörleri varlığında bölünür.
- Büyüme faktörleri, bazı hücreler tarafından salgılanan ve diğerlerini bölünmeye teşvik eden proteinlerdir.



Örnek Bir Büyüme Faktörü: PDGF

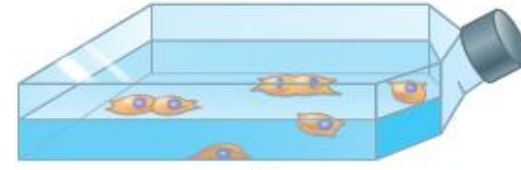
- PDGF, kan pulcukları (platelet) tarafından üretilen bir büyüme faktörüdür.
- Yanda gösterilen deneyde, PDGF'nin fibroblast hücrelerinin bölünmesini sağladığı görülmüştür.
- PDGF reseptörleri, hücre zarındaki reseptör tirozin kinazlardır.
- Bu reseptörlere bağlanan PDGF, G_1 kontrol noktasının geçilmesini sağlayan bir sinyal yolunu başlatır.



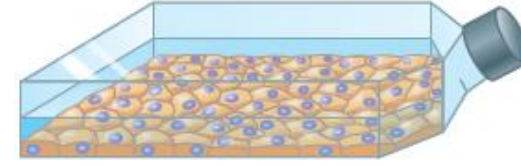


Fiziksel Faktörler: Yoğunluğa Bağlı İnhibisyon ve Tutunma Zorunluluğu

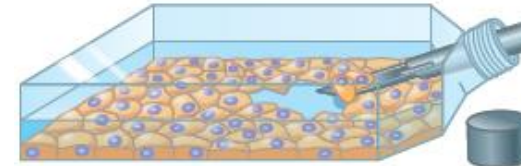
- Hücreler, çevresel yoğunluk arttığında bölünmeyi durdurur; bu olaya yoğunluğa bağlı inhibisyon denir.
- Kültürde hücreler, birbirlerine temas ettiklerinde bölünmeyi keser.
- Hücre yüzey proteinlerinin etkileşimi, döngüye devamı durduran sinyaller üretir.
- Bu mekanizma, aşırı hücre büyümesini önler.



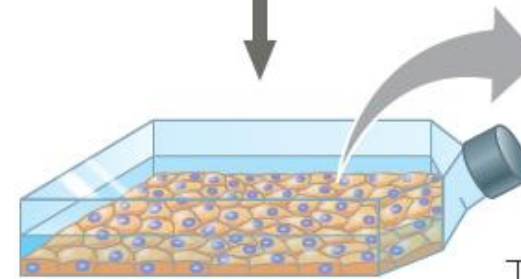
Cells anchor to dish surface and divide (anchorage dependence).



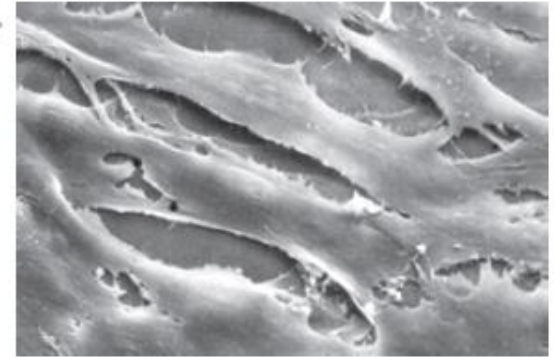
When cells have formed a complete single layer, they stop dividing (density-dependent inhibition).



If some cells are scraped away, the remaining cells divide to fill the gap and then stop once they contact each other (density-dependent inhibition).



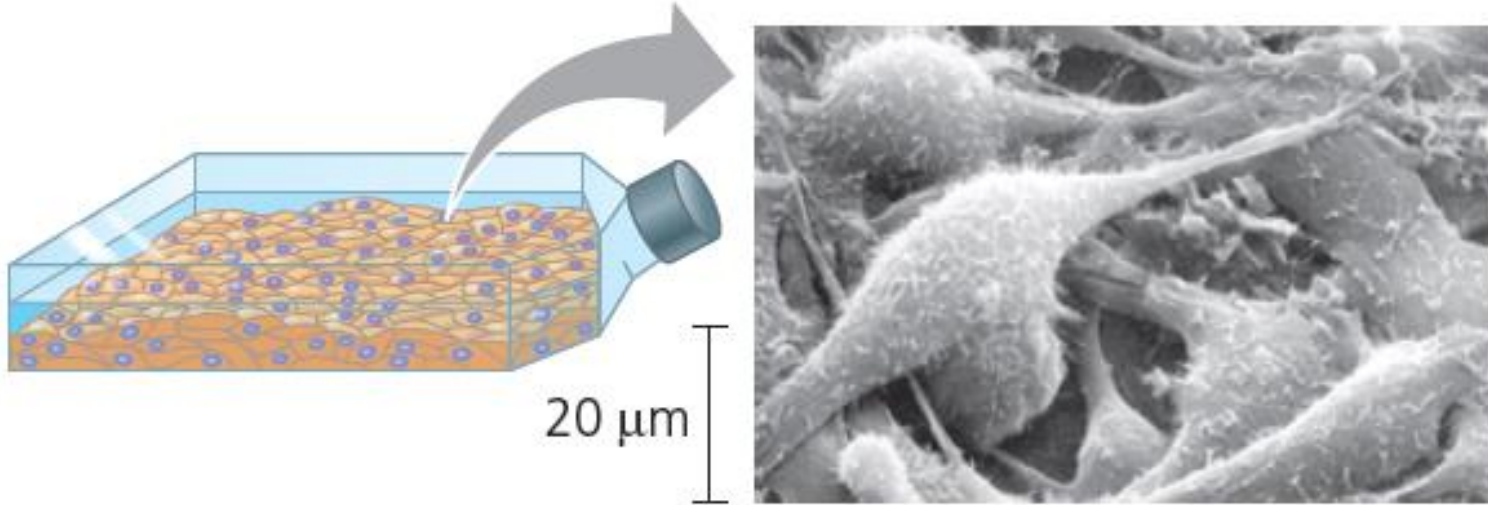
20 µm





Tutunma (Anchorage) Zorunluluğu ve Kanser Hücreleri

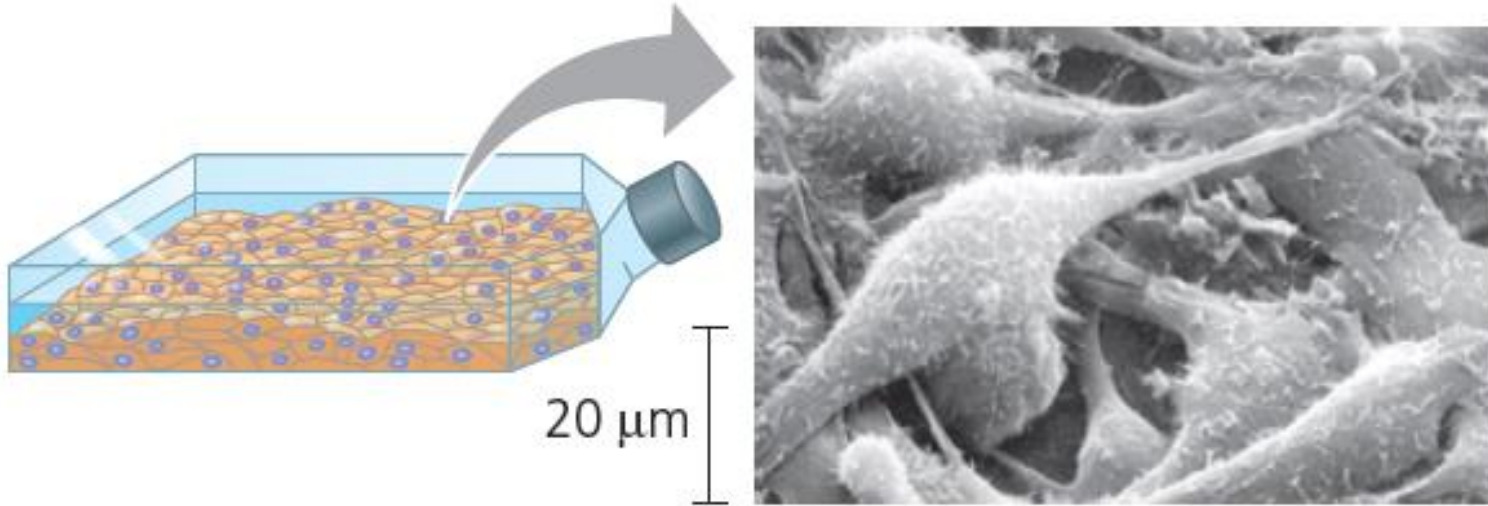
- Hayvan hücreleri, bölünebilmek için bir yüzeye tutunmuş olmalıdır; bu duruma tutunma zorunluluğu denir.
- Bu bağlanma, hücre zarındaki proteinler ve hücre iskeleti öğeleriyle hücre döngüsüne iletilir.





Tutunma (Anchorage) Zorunluluğu ve Kanser Hücreleri

- Tutunma zorunluluğu ve yoğunluğa bağlı inhibisyon, dokulardaki hücre sayısını kontrol altında tutar.
- Kanser hücreleri ise bu iki özelliği göstermez, bu da kontrolsüz büyümelerine neden olur.





Kanser Hücrelerinde Hücre Döngüsü Kontrolünün Kaybı

- Kanser hücreleri, normal hücre döngüsü sinyallerine karşı duyarsızdır.
- Büyüme faktörleri tükendiğinde bile bölünmeye devam ederler.
- Bunun nedeni, büyüme faktörlerine ihtiyaç duymamaları ya da sinyal iletim yollarında bozulmalar olabilir.
- Bu bozuklukların temelinde çoğunlukla genetik değişiklikler yatmaktadır.



Bozulmuş Hücre Döngüsü ve Anormal Davranışlar

- Kanser hücreleri, normal kontrol noktalarında değil, rastgele noktalarda bölünmeyi durdurur.
- Sürekli besin sağlandığında kültürde sınırsız bölünme yeteneği kazanırlar.
- HeLa hücreleri, bu duruma çarpıcı bir örnek olarak 1951'den beri kültürde çoğalmaktadır.
- Normal hücreler ise 20–50 bölünmeden sonra yaşlanarak ölür.





Apoptozdan Kaçış ve Transformasyon Süreci

- Kanser hücreleri, DNA hasarı gibi durumlarda hücre ölümünü tetikleyen mekanizmalardan kaçır.
- Hücre kültüründe sınırsız bölünebilme özelliği kazanan hücrelere transforme hücreler denir.
- Bu süreç, hücrelerin kanser benzeri davranışlar göstermeye başlamasına neden olur.



İZLE



Tümör Oluşumu ve İmmün Sistemden Kaçış

- Kanser, genellikle tek bir hücrenin dönüşümüyle başlar.
- Bu hücre, yüzey proteinlerinin değişmesiyle bağışıklık sistemi tarafından fark edilebilir.
- Ancak bazı hücreler bağışıklık sisteminden kaçarak çoğalır ve tümör oluşturur.

Bi Dünya Biyoloji

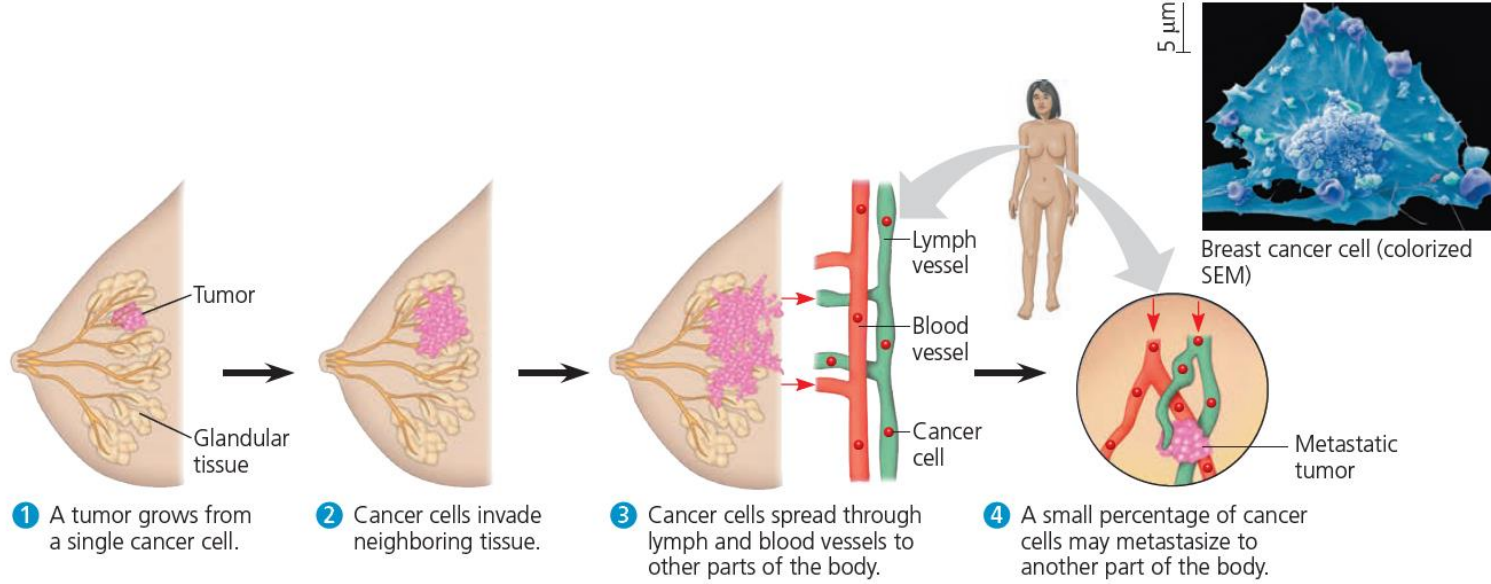


Bektaş Tepe
gezimania_tr



İyi Huylu ve Kötü Huylu Tümörler

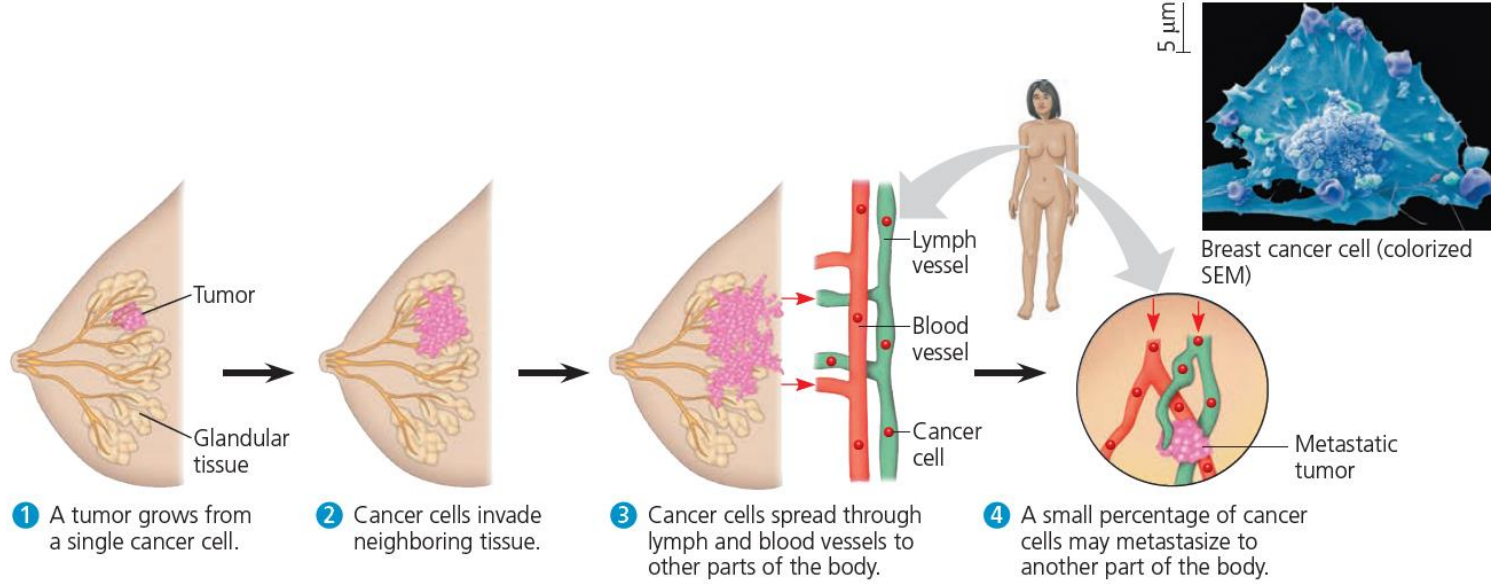
- Eğer anormal hücreler yayılma yeteneği kazanmamışsa tümör iyi huylu (benign) kabul edilir.
- İyi huylu tümörler genellikle ciddi sorunlara yol açmaz ve cerrahiyle alınabilir.





İyi Huylu ve Kötü Huylu Tümörler

- Kötü huylu (malign) tümörler ise yayılabilir, organ fonksiyonlarını bozabilir.
- Kötü huylu tümör hücrelerine bazen transforme hücreler de denir.





Kanser Hücrelerinde Hücresel ve Metabolik Değişimler

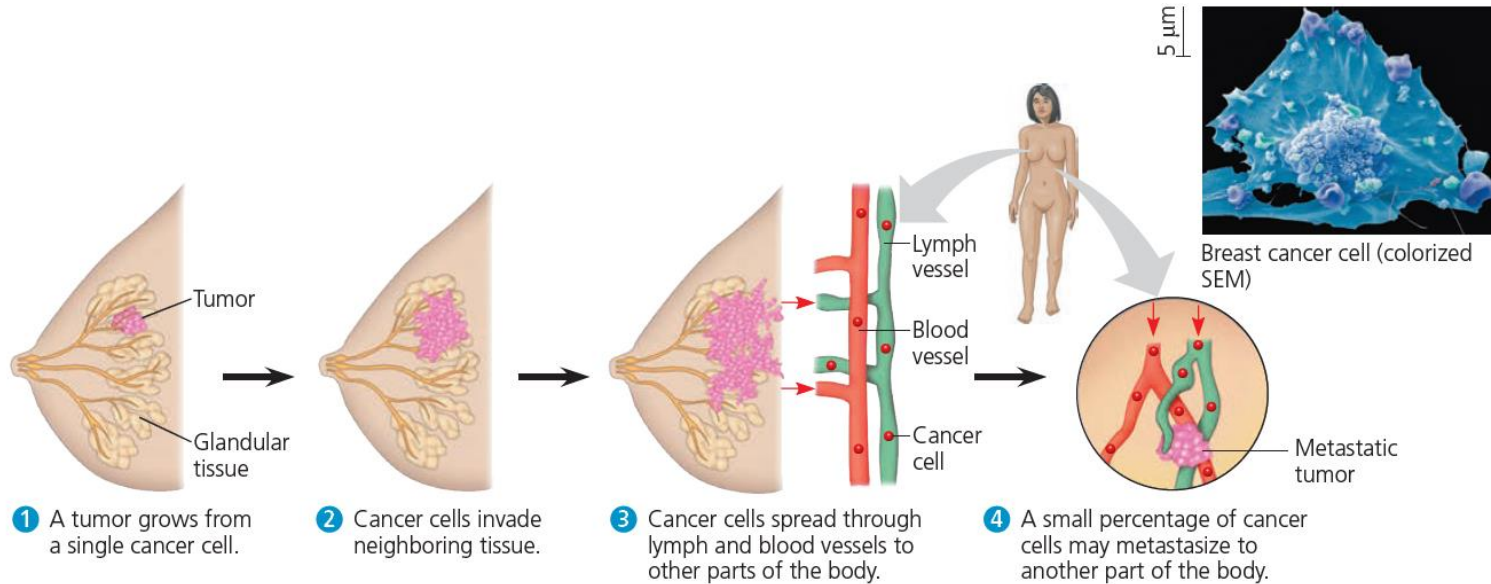
- Kötü huylu hücrelerde kromozom sayısı değişiklikleri görülebilir.
- Bu hücreler genellikle normal işlevlerini kaybeder ve metabolizmaları değişir.
- Hücre yüzeyindeki bozukluklar, komşu hücrelere olan bağlantılarını kaybetmelerine yol açar.
- Bu sayede çevre dokulara sızabilir ve yeni kan damarlarının oluşumunu tetikleyebilirler.





Metastaz ve Kanserin Yayılması

- Tümörden kopan bazı hücreler kan veya lenf damarlarıyla vücuda yayılabilir.
- Yeni bölgelerde çoğalarak ikincil tümörler oluşturabilirler.
- Bu sürece metastaz denir.





Radyasyon ve Kemoterapi ile Kanser Tedavisi

- Yerel tümörler, DNA hasarı oluşturan yüksek enerjili radyasyonla tedavi edilebilir.
- Kanser hücreleri, DNA hasarını onaramadıkları için radyasyona daha duyarlıdır.
- Yayılmış tümörlerde ise kemoterapi kullanılır.
- Kemoterapik ilaçlar, aktif olarak bölünen hücreleri hedef alır.





Kemoterapinin Mekanizması ve Yan Etkileri

- Örneğin, Taxol adlı ilaç mikrotübül polimerizasyonunu engelleyerek mitozu durdurur.
- Bu ilaçlar, sık bölünen normal hücreleri de etkileyerek yan etkilere neden olur.
- Mide hücrelerinin etkilenmesi bulantıya, saç kökü hücrelerinin etkilenmesi saç dökülmesine neden olabilir.
- Bağışıklık hücrelerinin etkilenmesi enfeksiyona yatkınlığı artırır.





Kanser Araştırmalarında Yeni Yaklaşımlar

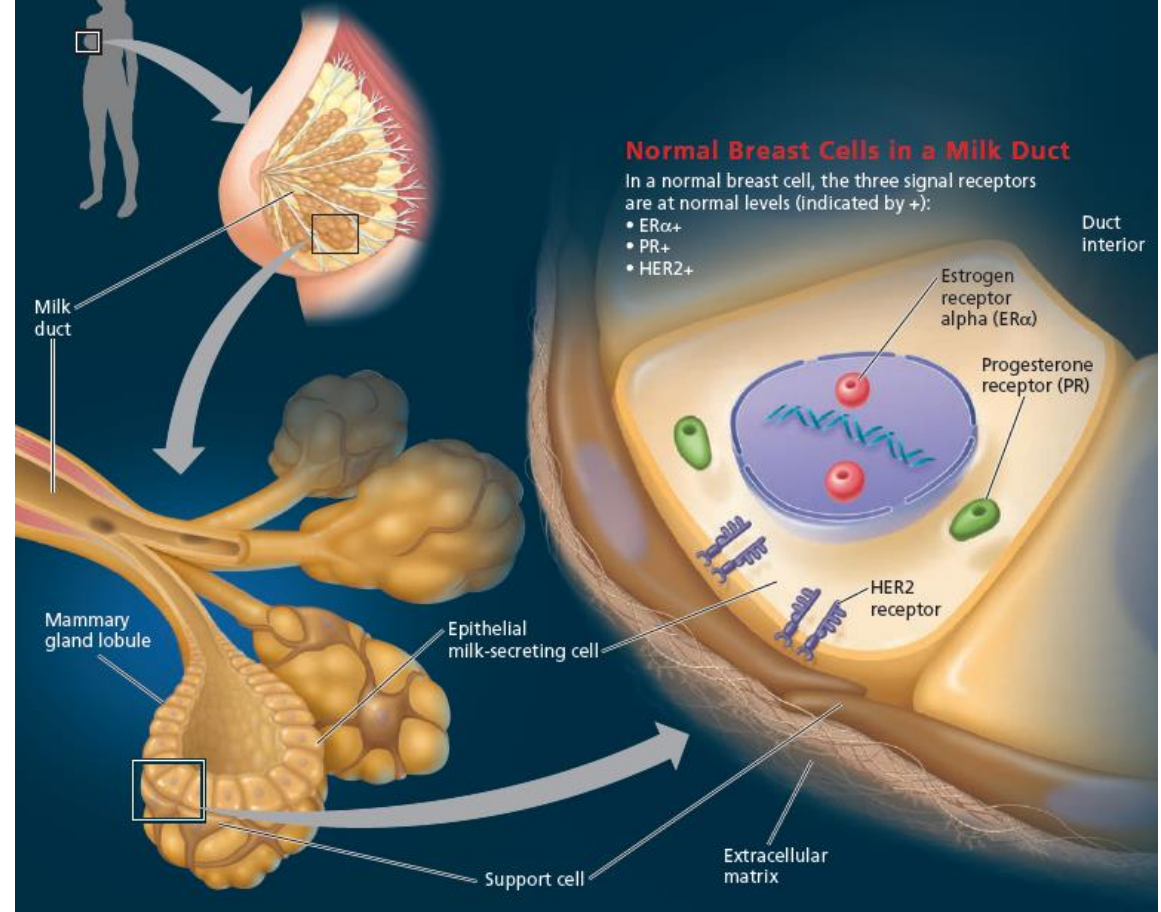
- Hücre sinyal yolları üzerine yapılan araştırmalar, kanserin moleküler temellerini aydınlatmıştır.
- Tümörlerin DNA dizisinin hızlıca belirlenebilmesi, kişiselleştirilmiş tedavilerin yolunu açmıştır.
- Tedaviler artık hastaya ve tümörün genetik yapısına göre özel olarak geliştirilmektedir.





Meme Kanserinde Hedefe Yönelik Tedaviler

- Bazı meme kanserlerinde HER2 reseptörü normalden fazla bulunur.
- Bazılarında ise östrojen reseptörü (ER) sayısı artmıştır.
- HER2 için Herceptin, ER için ise tamoksifen adlı ilaçlar kullanılır.
- Bu ilaçlar, doğru hastalarda kullanıldığında tedavi başarısını artırır ve tekrarlama oranlarını düşürür.



Teşekkür ederim

Prof. Dr. Bektaş TEPE

