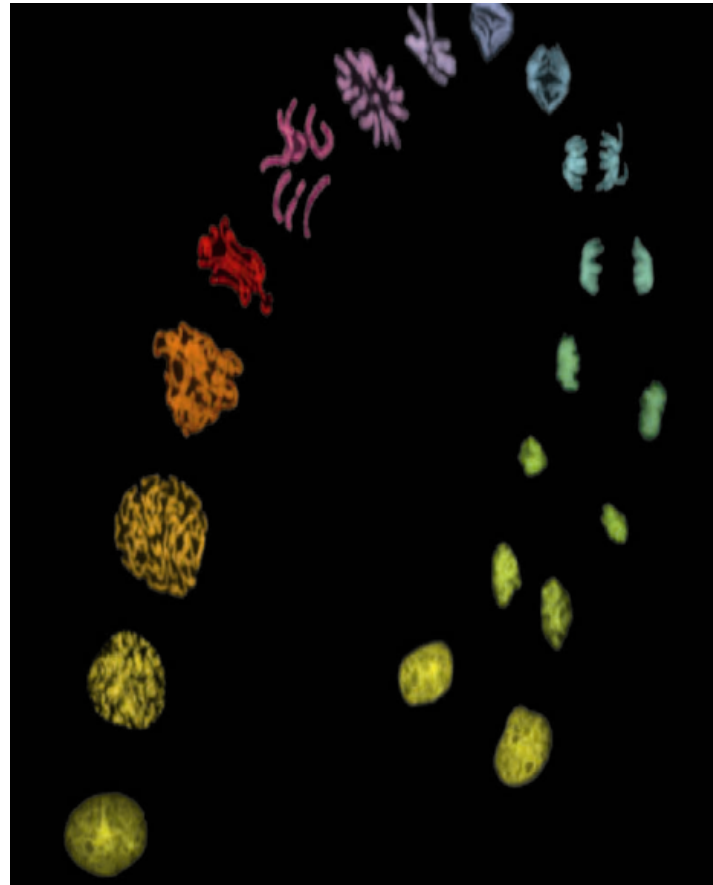

HÜCRE DÖNGÜSÜ

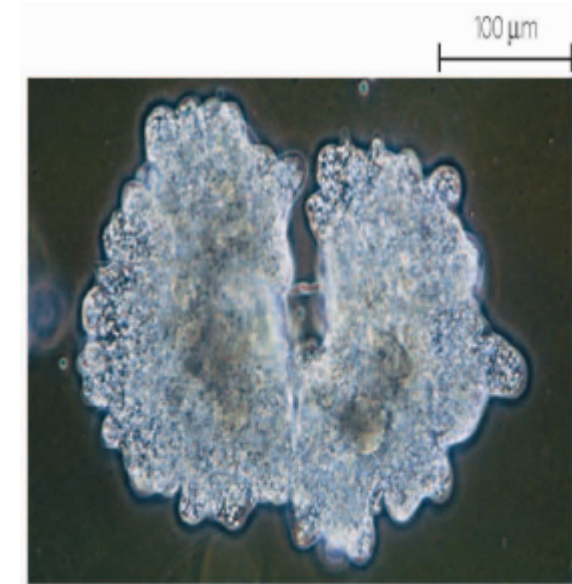


Hücre bölünmesinin asal görevleri

- Hücre döngüsünü ya da hücre bölünmesini incelemeden önce, hücre çoğalmasının organizmaların yaşamında ne gibi roller oynadığını gözden geçirmek gerekmektedir.
- Hücre bölünmesinin asal görevlerini; üreme, büyüme ve gelişme ve doku yenilenmesi olarak ifade etmek mümkündür.

Üreme görevi

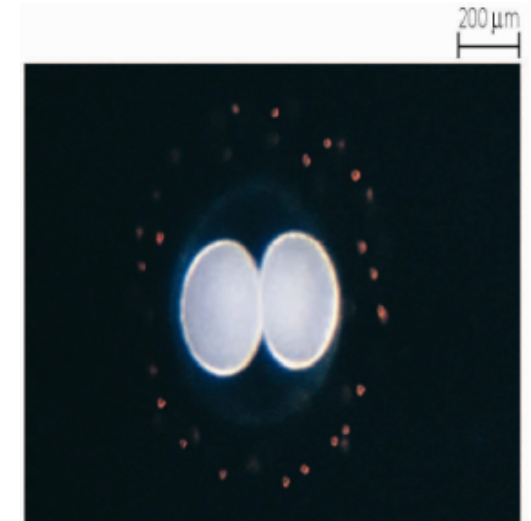
- Tek hücreli bir organizma olan *Amoeba*, iki yavru hücre oluşturmak üzere bölündüğü zaman, bu hücre bölünmesi organizmanın tümünü çoğaltmış olur.



(a) Üreme. Tek-hücreli bir ökaryot olan *Amoeba* her biri bağımsız bir organizma olan iki hücre oluşturmak üzere bölünür.

Büyüme ve gelişme görevi

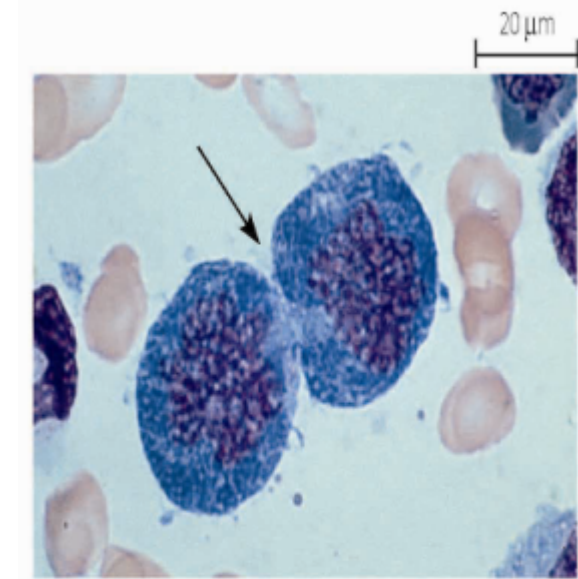
- Daha büyük ölçekteki hücre bölünmesi, bazı çok hücreli organizmalardan yeni nesiller oluşturur.
- Çelikleme ile üretilen bitkiler böyledir.
- Eşeyli üreyen organizmalardaki hücre bölünmesi ise, tek bir hücreden başlayarak tüm bir organizmayı oluşturur.



(b) **Büyüme ve gelişme.** Bu karanlık-alan mikrografi döllenmiş yumurtanın iki hücre oluşturmak üzere bölünmesinden kısa bir süre sonra çekilmiş olup, bir ekinoderm embriyosunu göstermektedir.

Doku yenilenmesi görevi

- Organizma tümüyle büyüdükten sonra hücre bölünmesi görevi, yenilenme ve tamir amacıyla devam eder.
- Normal ömrünü tamamlayarak ya da kesik ve yaralanma sonucunda ölen hücrelerin yenileriyle yer değiştirmesi bu yolla mümkün olur.
- Kemik iliği hücreleri sürekli bölünerek yeni kan hücreleri yaparlar.



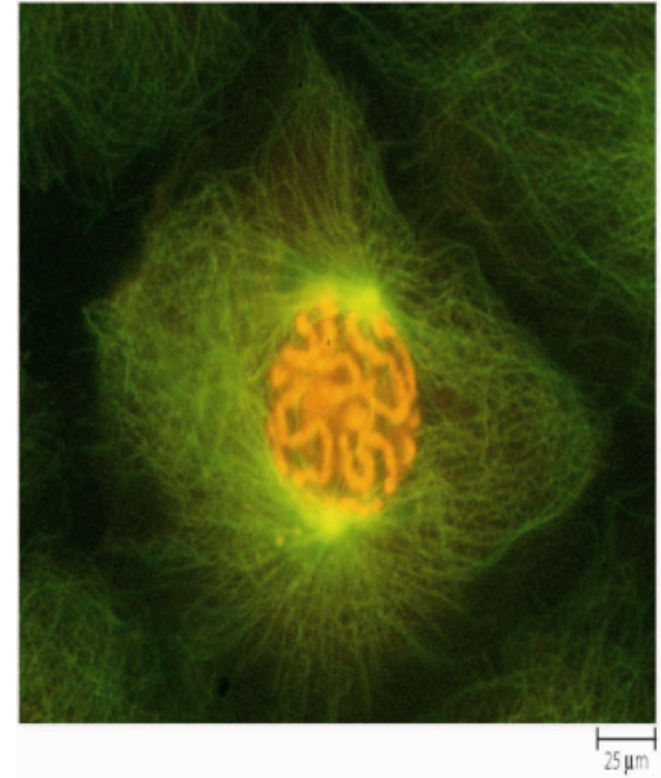
(c) Doku yenilenmesi. Bölünen kemik iliği hücreleri yeni kan hücrelerine kaynaklık ederler.

Genom nedir?

- Bir hücrenin genetik bilgisini içeren DNA'ya genom denir.
- Prokaryotik genom genellikle tek ve uzun bir DNA iken, ökaryotik genomlar genellikle çok sayıda DNA molekülünden oluşur.
- Ökaryotik hücre DNA'sının toplam uzunluğu çok fazladır.
- İnsan hücresi DNA'sı yaklaşık 3 m boyundadır.
- Bu uzunluk, hücre çapının 300.000 mislidir.

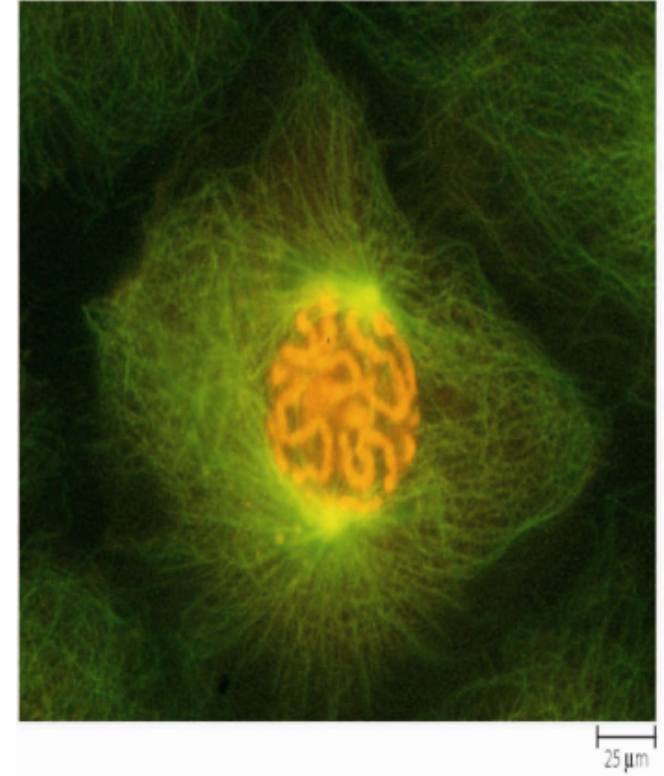
Kromozom nedir?

- DNA moleküllerinin paketlenmiş formlarına kromozom adı verilir.
- Bu kadar büyük miktardaki DNA'nın replikasyonu ve yavru hücrelere dağıtılması, kromozomlar halinde paketlenmiş olmasından dolayı mümkündür.



Kromozom nedir?

- Her ökaryotik tür kendine özgü kromozom sayısına sahiptir.
- İnsan somatik hücreleri 46 kromozom içerirken, gamet hücreleri için bu sayı 23' tür.



Gen nedir?

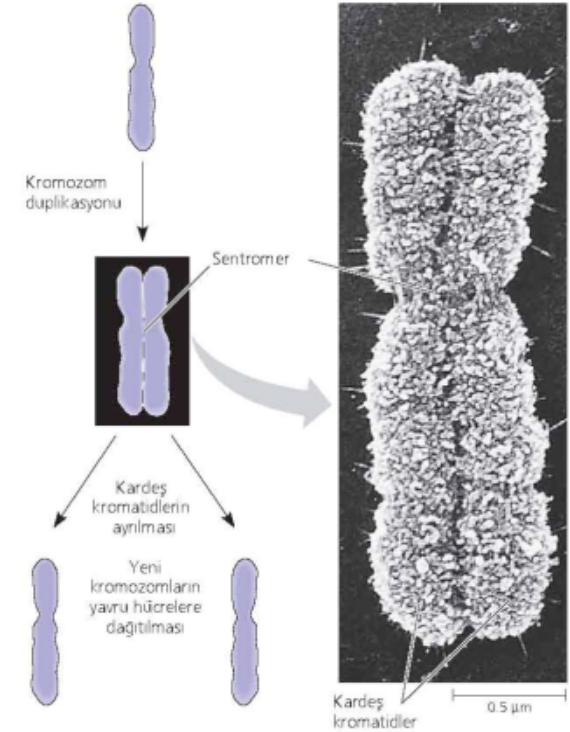
- Her ökaryotik kromozom, bir tane çok uzun ve doğrusal bir DNA molekülüne sahiptir.
- Bu DNA üzerinde, her biri özgül bir proteinin sentezinden sorumlu olan yüzlerce ya da binlerce gen bulunur.
- Genler, bir organizmanın kalıtımla kazandığı özellikleri belirleyen birimlerdir.

Kromatin nedir?

- DNA molekölü, çeşitli proteinlerle bir arada bulunur.
- Bu proteinler, kromozom yapısının devamlılığının sağlanması ve gen aktivitesinin kontrolüne yardım eder.
- Bu DNA-protein kompleksine kromatin adı verilir.
- Kromatinler, ince-uzun bir iplik halinde organize olmuştur.
- Bölünmeye hazırlanan bir hücrenin kromatinleri kısalıp kalınlaşarak kromozom halini alır.

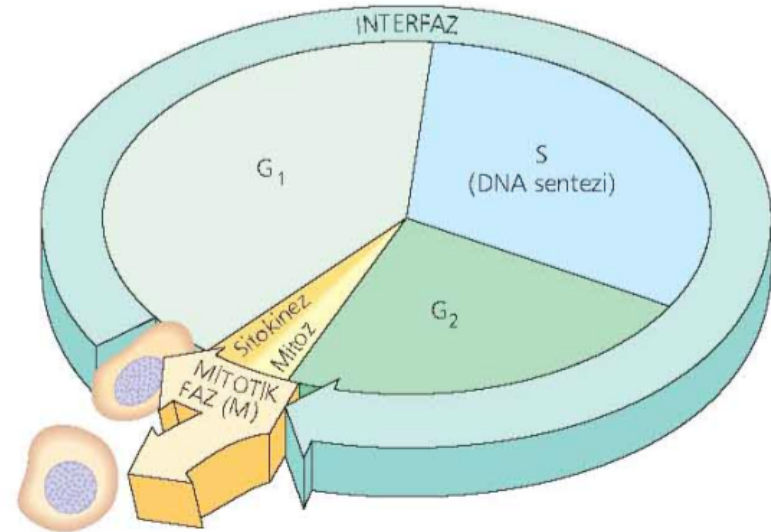
Kardeş kromatid nedir?

- Kendini eşlemiş her kromozom iki tane kardeş kromatid içerir.
- Kromozomlardaki DNA molekülünün özdeş kopyalarını içeren iki kromatid başlangıçta proteinler aracılığı ile boylu boyunca birbirlerine tutunmuş halindedir.
- Yoğunlaşmış haldeki kromozomun sentromer adı verilen dar bir bölgesi vardır.



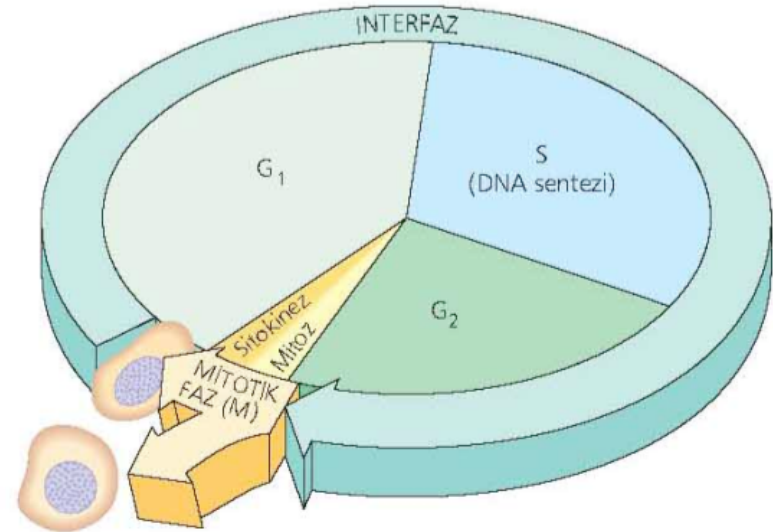
Mitotik döngünün aşamaları

- Mitoz, huce döngüsünün sadece bir kısmını kapsar.
- Huce döngüsünü mitotik (M) faz ve interfaz olmak üzere iki ana evreye ayırmak mümkündür.



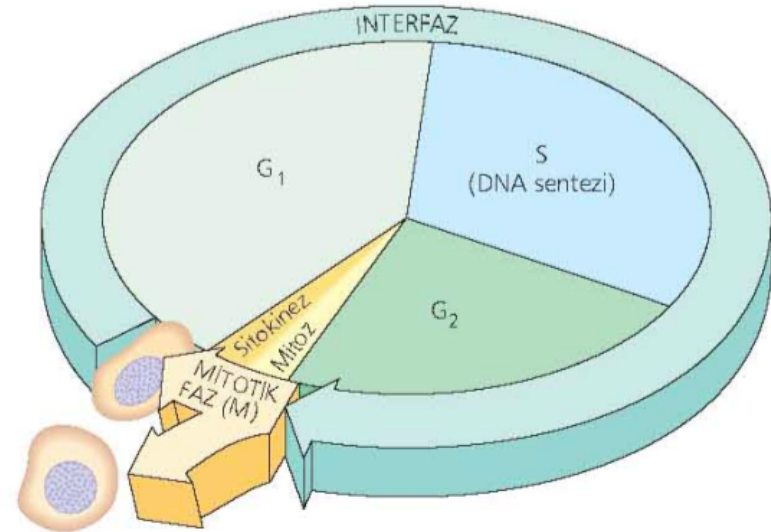
Mitotik (M) faz

- Hem mitozu hem de sitokinezi kapsar ve genellikle hücre döngüsünün en kısa parçasıdır.



İnterfaz

- Bu evre, döngünün yaklaşık % 90'ını kapsar.
- Bu evrede hücre büyür ve bölünme için kromozomlarını kopyalar.
- İnterfaz; G₁ fazı (birinci ara), S fazı ve G₂ fazı (ikinci ara) olmak üzere üç alt faza ayrılır.



Alt fazlarda gerçekleşen olaylar

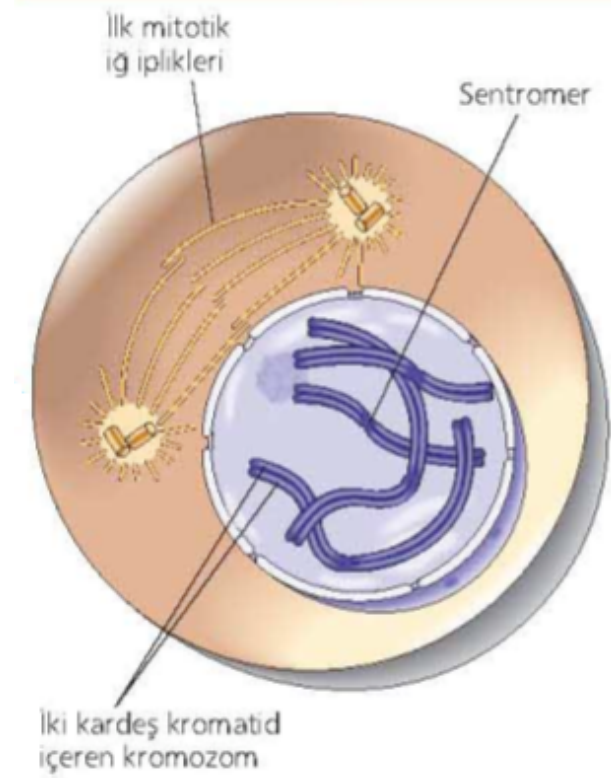
- Bu üç alt faz sırasında hücre, proteinlerini ve sitoplazmik organellerini çoğaltarak büyür.
- Alt fazlarda gerçekleşen olaylar şöyle özetlenebilir:
 - G₁ fazı: Hücre büyür.
 - S fazı: Kromozomlar kendilerini eşler.
 - G₂ fazı: Hücre bölünmesi için hazırlıklar tamamlanır.

Mitozun evreleri

- Mitoz dinamikleri süreklilik taşıyan değişikliklerdir.
- Ancak açıklamada kolaylık olması amacı ile mitozu beş alt faza ayırarak gelenek olmuştur.
 - Profaz
 - Prometafaz
 - Metafaz
 - Anafaz
 - Telofaz

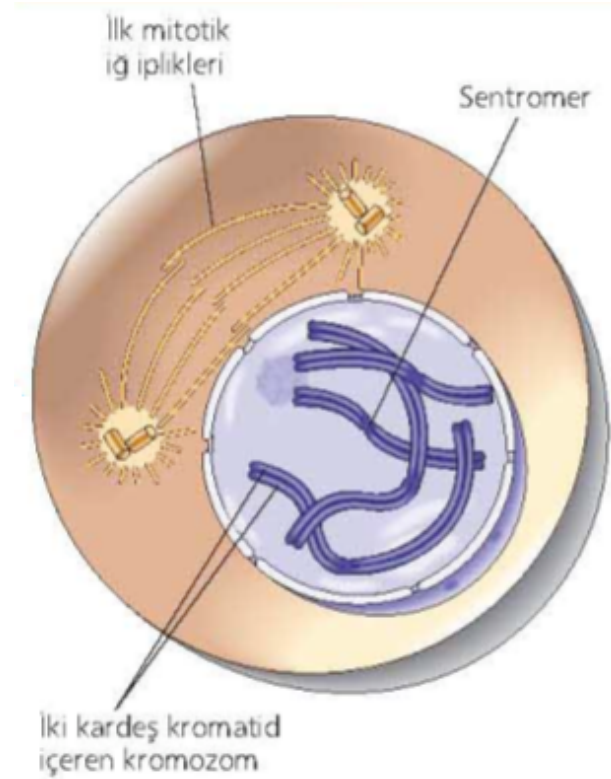
Profaz

- Kromatin iplikleri kısalıp kalınlaşarak kromozomlar halinde yoğunlaşır.
- ekirdekikler kaybolur.



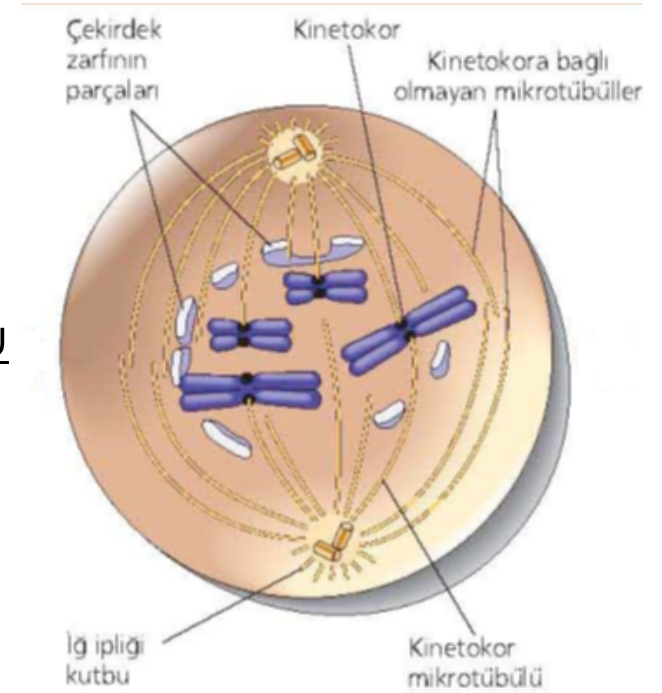
Profaz

- Kromozomlar daha önce kendilerini eşlemiş olduğu için (S fazı) özdeş iki kardeş kromatid halinde görülürler.
- Mitotik iğ iplikleri oluşmaya başlar.
- Sentrozomlar birbirinden uzaklaşırken, mikrotübül demetlerinin boyu da uzar.



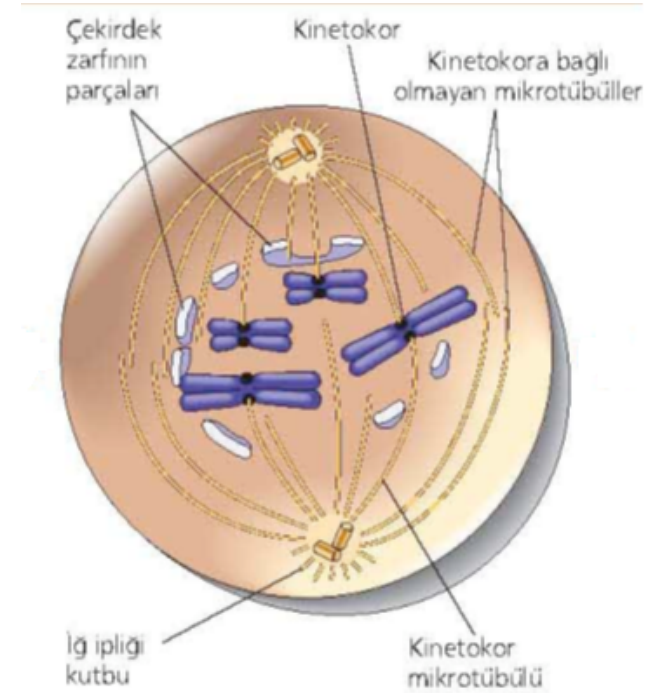
Prometafaz

- Çekirdek zarı parçalanır.
- İğ iplikleri kromozomlarla etkileşir.
- Mikrotübül demetleri kutuplardan başlayarak hücrenin ortasına doğru uzanır.



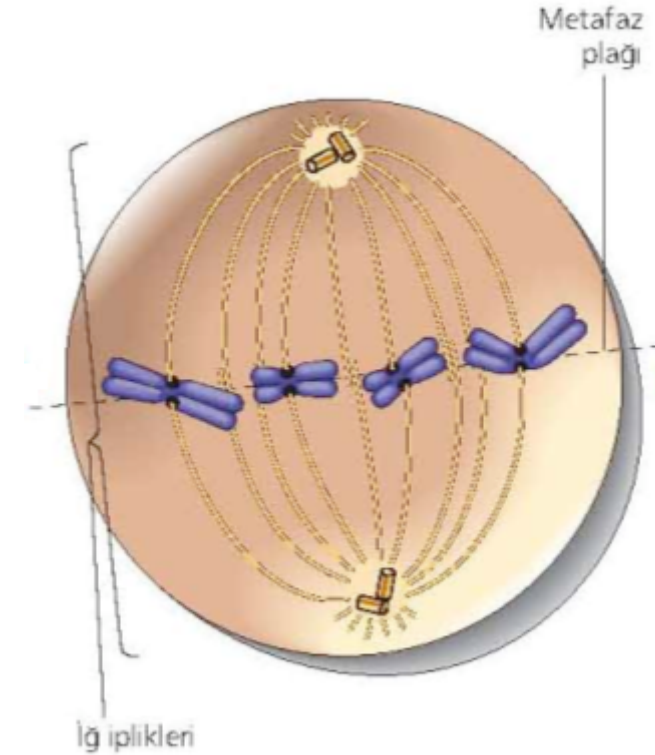
Prometafaz

- Kardeş kromatidler, kinetokor adı verilen bir yapıya sahiptir.
- Kinetokorlar, sentromer bölgelerinde yer alır.
- Mikrotübüller, kinetokorlara tutunarak onların titrek hareketlerine başlamalarına neden olurlar.



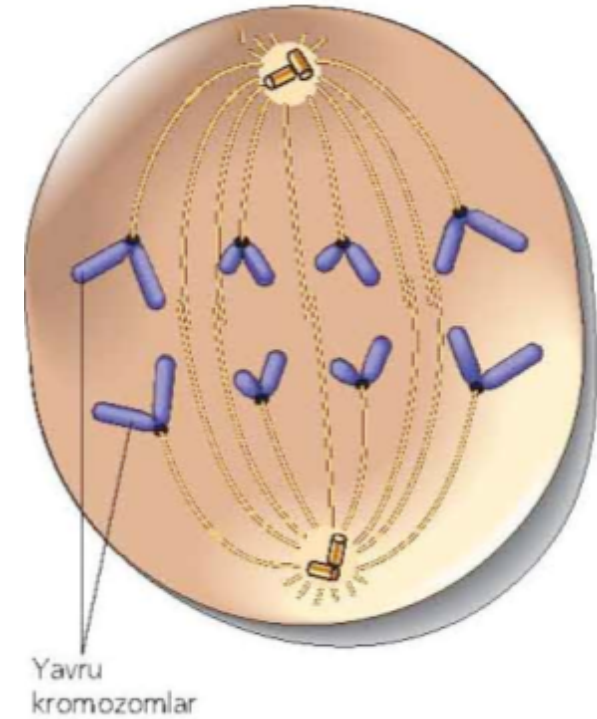
Metafaz

- Kromozomlar metafaz plağı denilen bir düzlemde sıralanır.
- Kromozomların sentromerleri metafaz plağı üzerindedir.
- Her kromozomun kardeş kromatidlerinin kinetokorları, zıt kutuplardan gelen mikrotübüllere tutunmuştur.



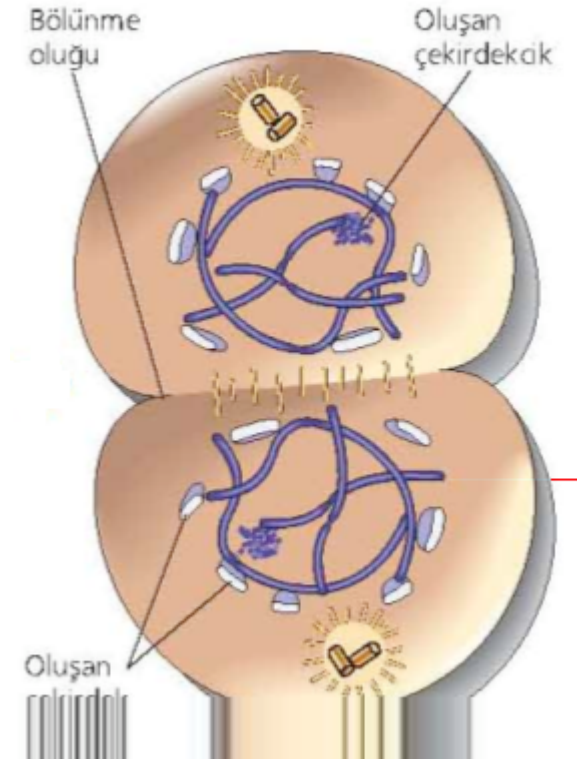
Anafaz

- Kardeş kromatidler birbirinden kurtulur ve anafaz başlar.
- Daha önce birbirlerine bağlı haldeki kardeş kromatidler şimdi artık kromozom olarak anılır.
- Kromozomlar zıt kutuplara doğru hareket etmeye başlar.
- Bu evre sonunda her iki kutupta eşit sayıda tam bir kromozom seti bulunur.



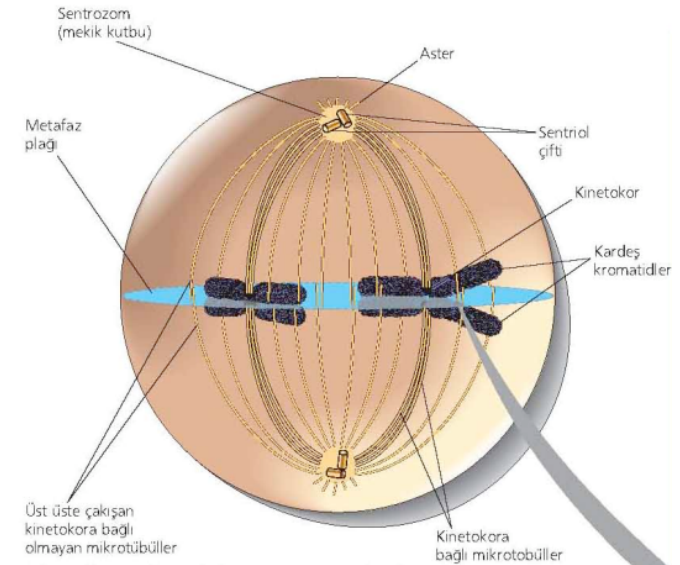
Telofaz ve Sitokinez

- Zıt kutuplarda yeni çekirdekler oluşur.
- Atasal hücrenin çekirdek zarı parçalarından ve iç zar sisteminin diğer kısımlarından yeni çekirdek zarları oluşur.
- Kromozomlar tekrar kromatin ipliklerine dönüşür.
- Çekirdek bölünmesinin tamamlanmasının ardından bölünme oluğu yardımıyla sitoplazma bölünmesi gerçekleşir.



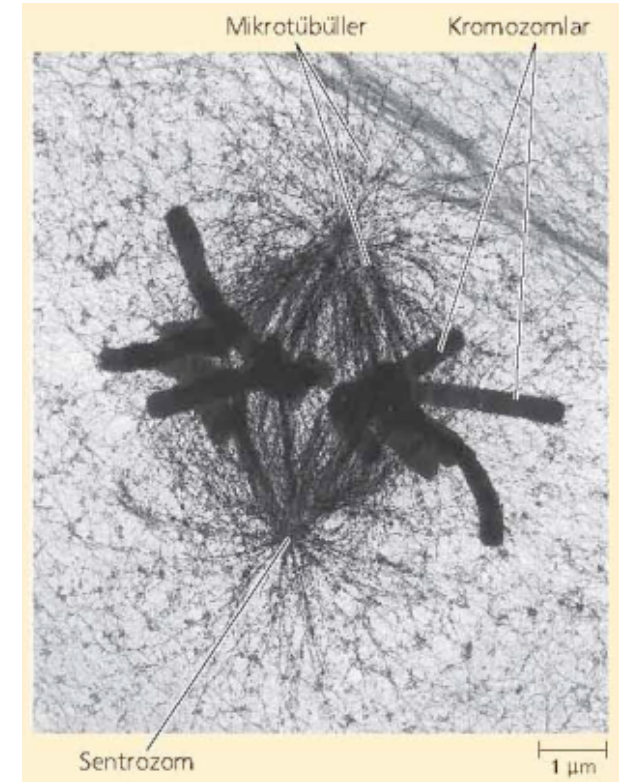
Mitotik iğ iplikleri

- Mitozdaki birçok olay bu yapılar sayesinde gerçekleştirilir.
- Profaz sırasında sitoplazma içinde oluşmaya başlarlar.
- Mitoz bölünme sırasında hücre iskeletinin mikrotübülleri çözülerek iğ iplikleri için gerekli ham maddeyi sağlar.
- Tubulin alt birimlerinin eklenmesiyle ip ipliklerinin boyları da uzar.



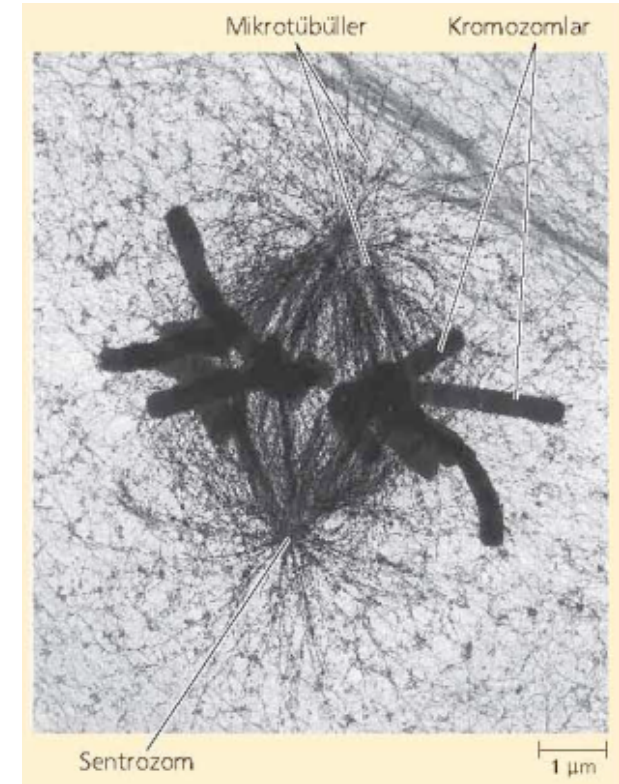
İğ ipliklerinin oluşturulması

- Bu yapılar, sentrozom adı verilen zarla çevrili olmayan organellerden köken alır.
- Sentrozomlar bu nedenle mikrotübül organize edici merkezler adını da alırlar.



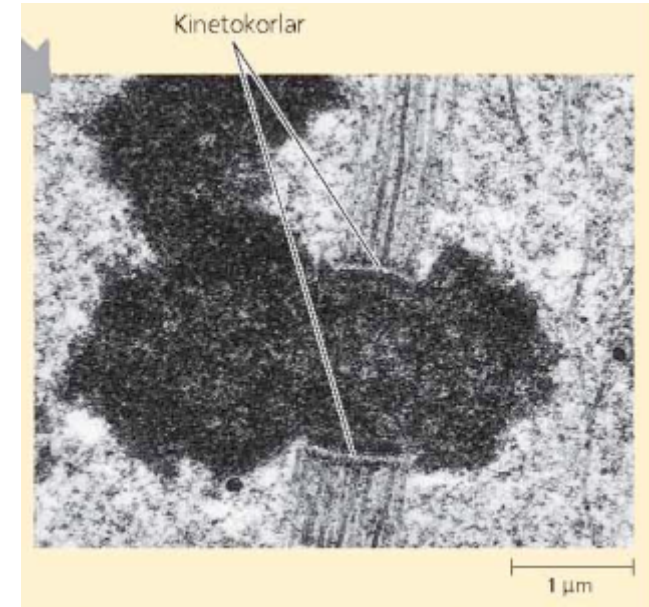
İğ ipliklerinin oluşturulması

- Hayvan hücrelerinde sentrozomun çevresinde bir çift sentriol bulunur.
- Sentrozomlar bölünme sırasında zorunlu olmayan yapılardır.
- Zira bitki hücrelerinde sentrozom bulunmamasına karşılık bölünme devam eder.



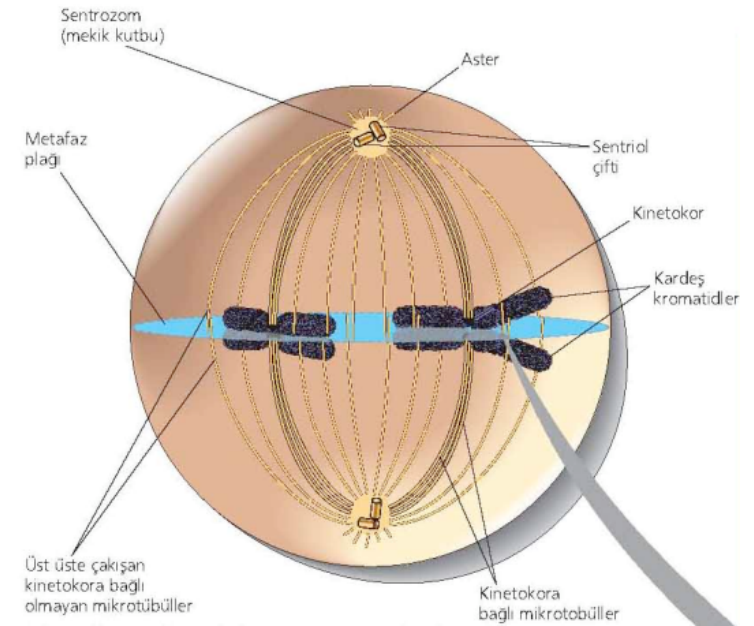
Kinetokorlar

- Kromozomlardaki her iki kromatid birer tane kinetokora sahiptir.
- Bu yapı, proteinler ve sentromerdeki kromozomal DNA'nın özgül kısımlarından oluşur.
- Bu yapılar hücrenin zıt kutuplarından çıkan mikrotübüllerin tutunduğu kısımlardır.



Metafaz plağı

- Bölünmenin metafaz evresinde mikrotübül-kromozom eşleşmesinin tamamı gerçekleşmiştir.
- Bu aşamada eşleşmiş kromozomlar iki kutbun orta noktasında bulunan bir düzlem üzerinde sıralanırlar.
- Bu düzleme metafaz plağı adı verilir.

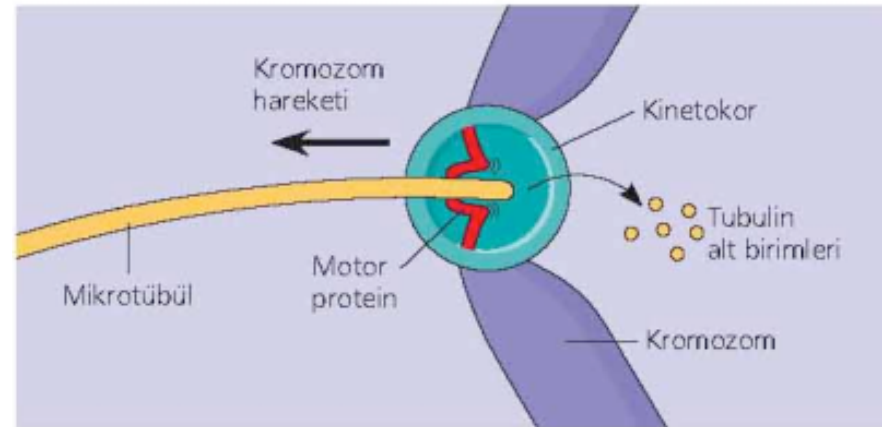


Anafazın başlama mekanizması

- Anafaz, her kromozomun kardeş kromatidlerini bir arada tutan proteinler inaktive edilir edilmez başlar.
- Kromatidler, artık olgun kromozomlar olarak zıt kutuplara doğru hareket ederler.
- Peki bu hareket esnasında mikrotübüller nasıl iş görürler?

Mikrotübül işlevinin mekanizması

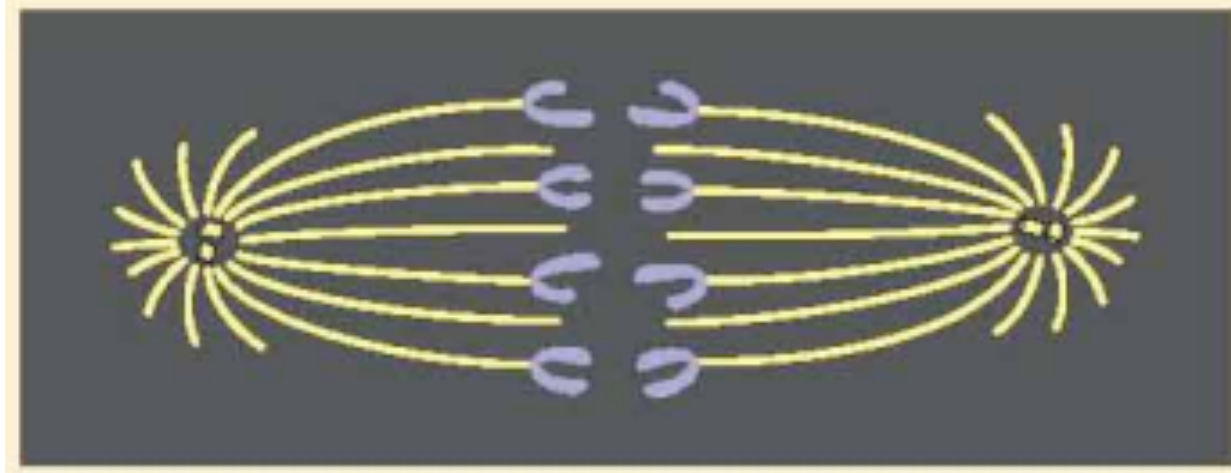
- DeneySEL kanıtlar, kinetokorlarda bazı motor proteinlerin bulunduğunu ve bu proteinlerin kromozomu kendine bağlı mikrotübül boyunca en yakın kutba doğru yürüttüğünü ileri süren hipotezi desteklemektedir.



(a) Hipotez. Bu modelde, mikrotübül kinetokor tarafındaki ucundan depolimerize olur. Böylece tubulin alt birimleri ortaya çıkar. Kromozom mikrotübül boyunca yol alır.

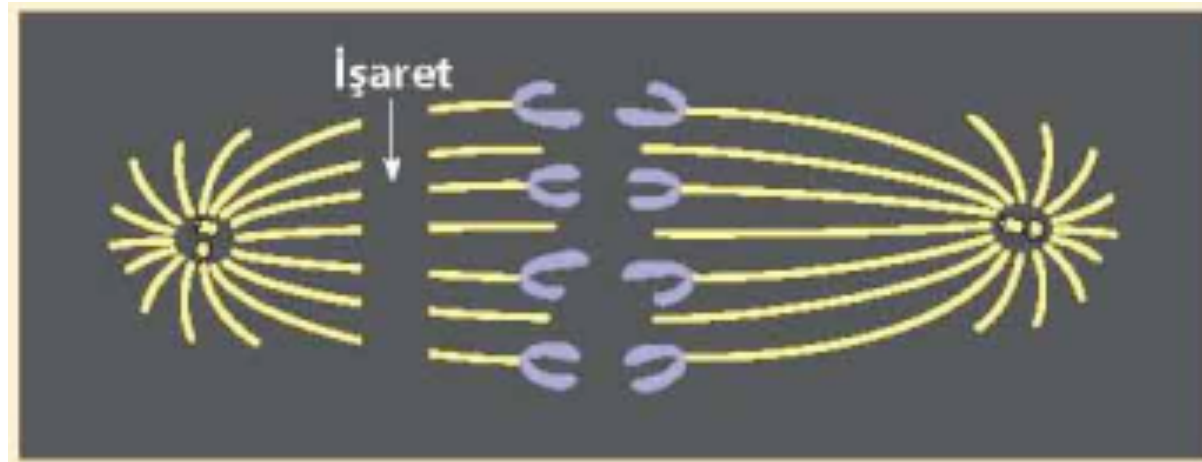
Hipotezi destekleyen deney

- Bölünen hücrenin mikrotübülleri mikroskop altında ışıyan floresan bir boya (sarı) ile işaretlenmiştir.



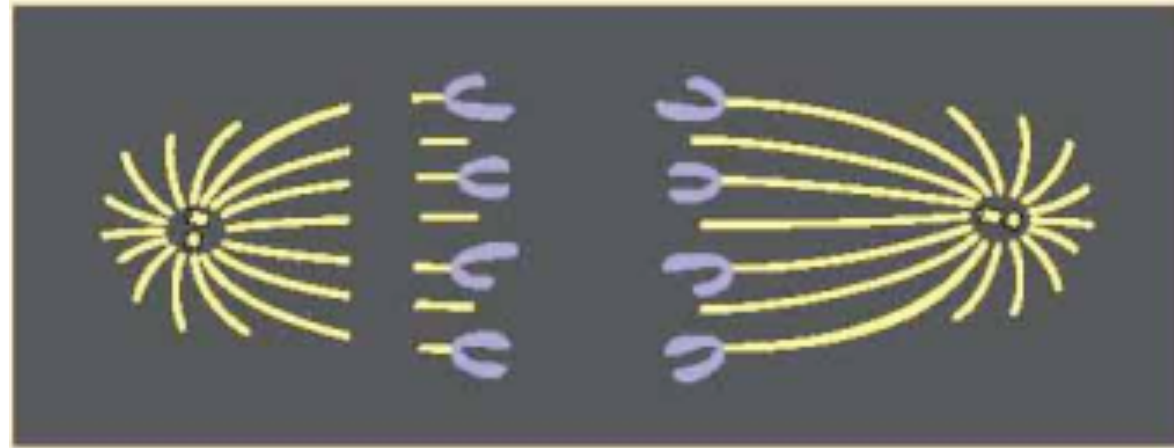
Hipotezi destekleyen deney

- Mekiğin kutuplarından birisi ile kromozomlardan eşit uzaklıktaki bir kısımda floresan boyanın lazerle yok edilmesiyle, kinetokor mikrotübülleri işaretlenir.



Hipotezi destekleyen deney

- Kromozomların kutuplara doğru hareket etmesiyle kinetokor tarafındaki lazerle işaretlenmiş mikrotübül parçalarının boyları kısalırken, sentrozom tarafındaki mikrotübüllerin boyları aynı uzunlukta kalır.

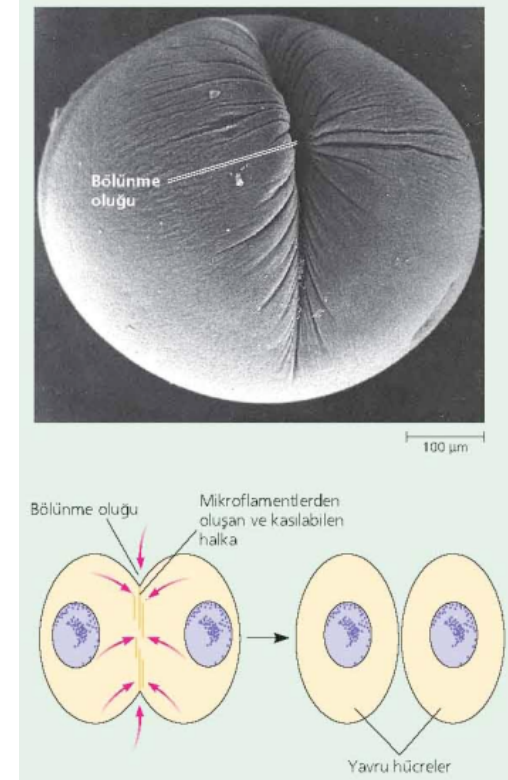


Sitoplazma bölünmesi (Sitokinez)

- Sahip oldukları bazı yapısal farklılıklardan dolayı hayvan ve bitki hücrelerinde sitokinez farklı mekanizmalarla gerçekleşir.
- Bu olay hayvan hücrelerinde bölünme oluğu, bitki hücrelerinde ise hücre plağı oluşumuyla gerçekleşir.

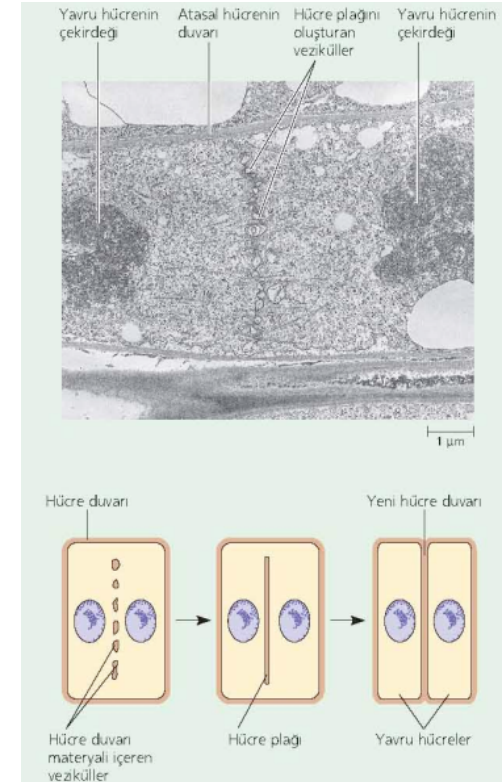
Hayvan hücrelerinde sitokinez

- İlk olarak metafaz düzlemine yakın bir yerde çok derin olmayan bir oluk meydana gelir.
- Bu oluğun sitoplazmaya bakan tarafında aktin ve miyozin mikrofilamentlerinin oluşturduğu kasılgan bir halka vardır.
- Bu oluk, iki hücre tamamen birbirinden ayrılana kadar derinleşir.

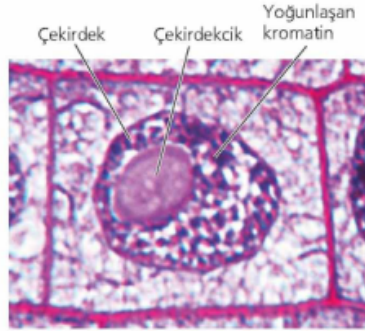


Bitki hücrelerinde sitokinez

- Telofaz sırasında Golgi'den kaynaklanan veziküller, mikrotübüller boyunca ilerleyerek hücrenin ortasında bir hücre plağı oluştururlar.
- Vezikül içindeki hücre duvarı materyalleri hücre plağında biriktirilir.
- Hücre plağı, bunun çevresindeki zarın plazma zarı ile kaynaşmasına kadar genişler.



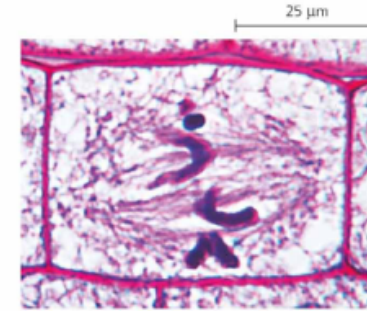
Bölünen bir bitki hücresine ait mikrograflar



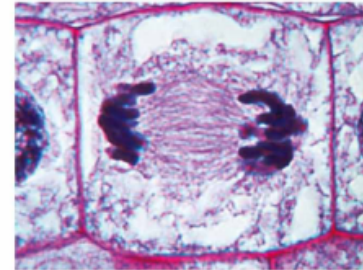
(a) Profaz. Kromatin yoğunlaşmaktadır. Çekirdekcik halen açıkça görülmekte birlikte, kısa süre sonra kaybolmaya başlayacaktır. Mikrografta henüz görülmemekle birlikte, mitotik iğ iplikleri oluşmaya başlamışlardır.



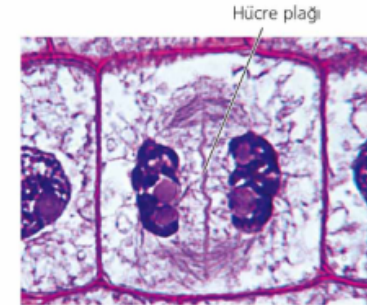
(b) Prometafaz. Kromozomlar ayırt edilmeye başlamışlardır. Her kromozom birbirinin özdeşi olan iki kardeş kromatidden oluşmakta ve bunlar uzunlamasına birbirlerine tutunmuş halde bulunmaktadır. Prometafazın daha sonraki aşamasında çekirdek zarfı parçalanacak ve iğ ipliklerinin mikrotübülleri kromozomların kinetokorlarına bağlanacaktır.



(c) Metafaz. İğ ipliklerinin oluşumu tamamlanmış olup, kromozomlar kinetokorlarından mikrotübüllere tutunmuş halde metafaz plağına yerleşmişlerdir.



(d) Anafaz. Her kromozomun kromatidleri birbirlerinden ayrılmış olup, yavru kromozomlar hücrenin kutuplarına doğru çekilmektedirler. Bu hareket kinetokora bağlı mikrotübüllerin boylarının kısalmasıyla gerçekleşir.



(e) Telofaz. Yavru çekirdekler oluşmaktadır. Bu arada sitokinez başlamıştır. Sitoplazmayı ikiye bölecek olan hücre plağı atasal hücrenin çevresine doğru büyümektedir.

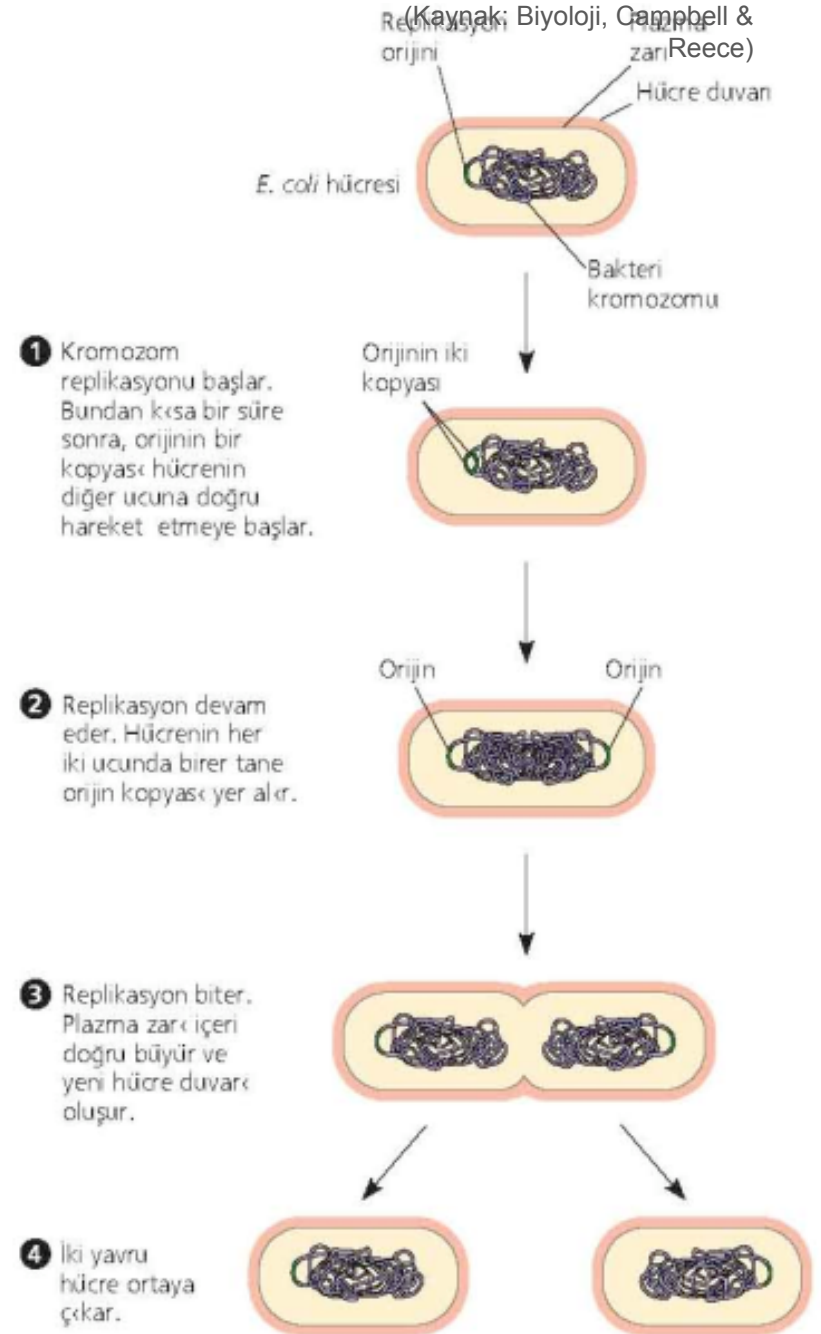
ŞEKİL 12.9 Bitki hücresindeki mitoz. Işık mikroskobu ile elde edilen bu görüntüler soğan kökünde mitoz geçiren hücreleri göstermektedir.

Mitoz nasıl evrimleşmiştir?

- Dünya üzerinde ökaryotlardan önce, milyarlarca yıl boyunca prokaryotlar yaşadığına göre, mitozun, daha basit bakterilerdeki hücre çoğalması mekanizmalarından kaynaklandığını varsayabiliriz.
- O halde öncelikle bakteriyel hücre bölünmesini incelemek yerinde olacaktır.

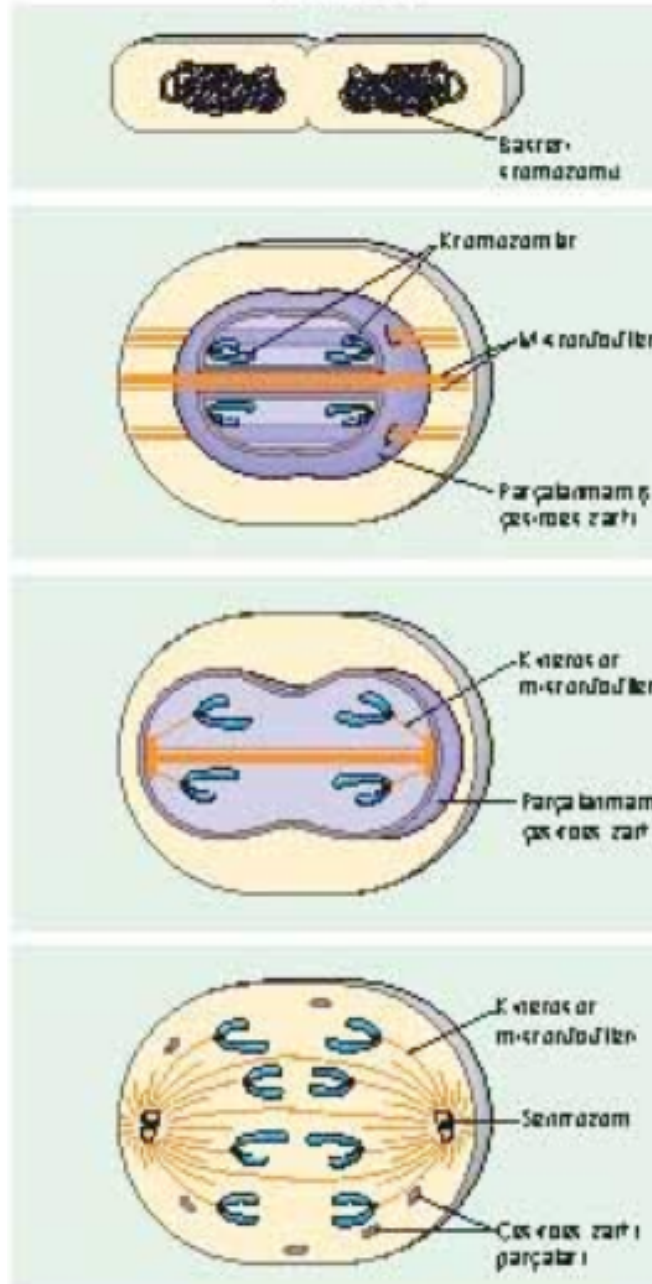
Mitoz nasıl evrimleşmiştir?

- Bakteriyel hücre bölünmesine ait diyagram yanda verilmiştir.



hipotetik dizi

(Kaynak: Biyoloji, Campbell & Reece)



Prokaryotlar

Dinoflagellatlar

Diatomeler

Ökaryotlar

Hücre döngüsündeki farklılıklar

- Hücre bölünmesinin sıklığı hücre tipine göre değişir.
- Deri hücreleri yaşam süresi boyunca sık sık bölünürler.
- Ancak karaciğer hücreleri, bölünme yetenekleri saklı kalmak kaydıyla yara tamir etmek için bu kapasitelerini kullanırlar.

Hücre döngüsündeki farklılıklar

- Olgunlaşmış sinir ya da kas hücreleri ise yetişkin bir insanda hiç bölünmezler.
- Bu düzenlenme mekanizmaları, kanser hücrelerinin kontrolden nasıl kaçtıklarının anlaşılması için de önem taşımaktadır.

Hücre döngüsünün moleküler kontrol mekanizması

- 1970'li yıllarda yapılan çalışmalar, ilgi çekici bir hipotezi ortaya çıkarmıştır.
- Bu hipoteze göre hücre döngüsü, sitoplazmada mevcut bazı kimyasal sinyaller tarafından yürütülür.
- Yapılan deneylerde bu hipotezi destekleyen güçlü kanıtlar elde edilmiştir.

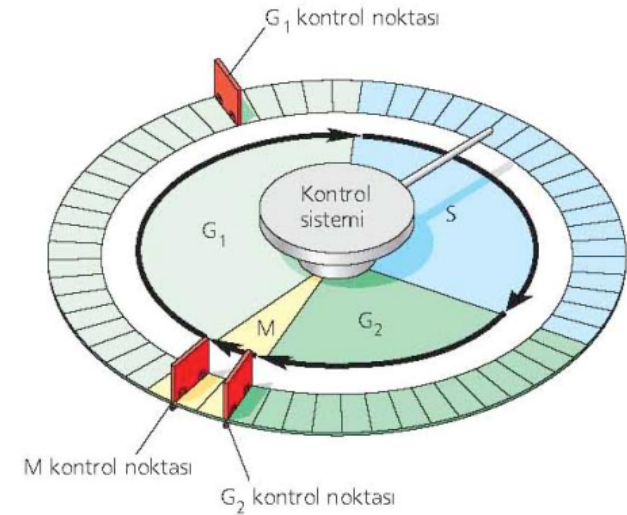
Memeli hücre kültürleri ile yapılan deneyler

- Hücre döngüsünün farklı fazlarındaki iki hücre, iki çekirdekli tek bir hücre oluşturacak şekilde birbirleriyle kaynaştırılmıştır.
- Eğer hücrelerden birisi M diğeri de G₁ fazında ise, G₁ fazındaki çekirdek, M fazındaki hücre sitoplazmasında bulunan kimyasallar tarafından uyarılarak hemen M fazına girer.



Hücre döngüsünün kontrol noktaları

- Kontrol noktaları, dur ve devam et sinyallerinin döngüyü düzenlediği noktalardır.
- Bu sinyaller, ulaşılan noktaya kadar tamamlanmış olan süreçlerin doğru gerçekleşip gerçekleşmediğini denetler.
- Temel kontrol noktaları G₁, G₂ ve M fazlarında bulunur.



G₁ kontrol noktasının önemi

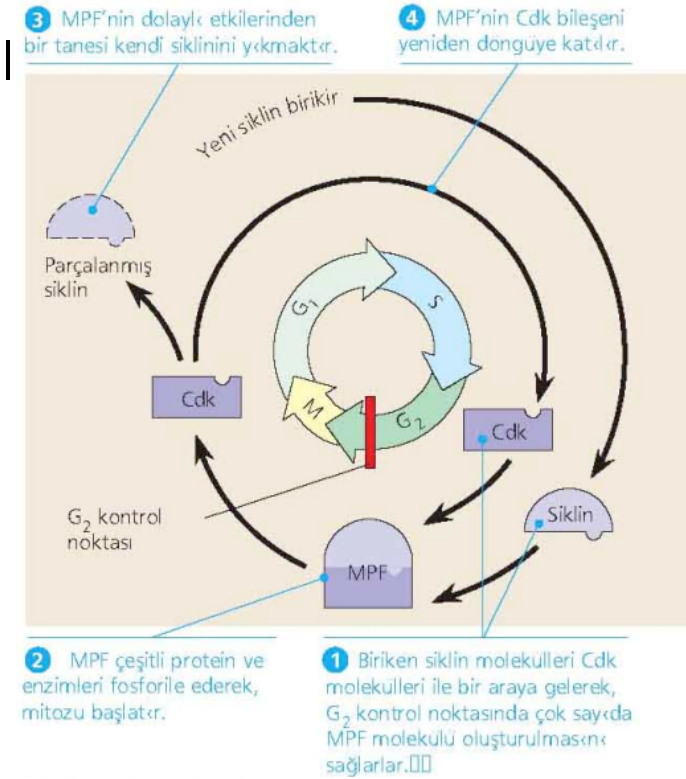
- Birçok hücre için en önemli kontrol noktasıdır.
- Bu noktadan başarıyla geçen hücre genellikle döngüyü tamamlar ve bölünür.
- Bu noktayı geçemeyen hücreler ise G₀ fazına girer (bölünememe durumu).

G₁ kontrol noktasının önemi

- İnsan vücudundaki sinir ve kas hücreleri G₀ fazındadır.
- Karaciğer hücreleri ise yaralanma sırasında büyüme faktörlerinden aldıkları sinyaller ile döngüye geri dönebilirler.

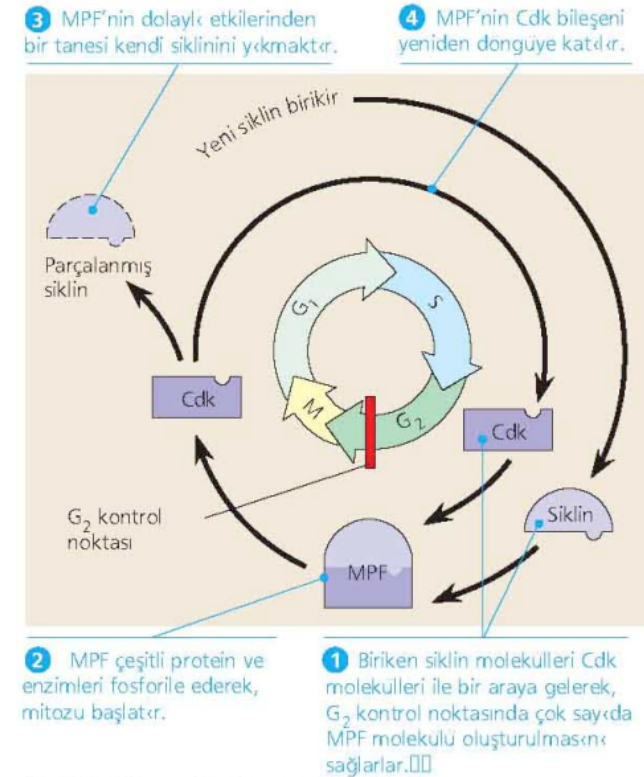
Sikline-bağımlı kinazlar (Cdk'lar)

- Hücre döngüsü basamakları, özel protein kinazların aktiviteleri ile ayarlanır.
- Bu enzimlere sikline-bağımlı kinazlar (Cdk'lar) adı verilir.



Sikline-bağımlı kinazlar (Cdk'lar)

- Cdk'lar, yalnızca ortamda siklin bulunması durumunda aktiftirler.
- Burada gösterilen Cdk-siklin kompleksi MPF olarak adlandırılır ve mitozu tetiklemek üzere G₂ kontrol noktasını etkiler.



Diğer kontrol mekanizmaları

- Yapılan araştırmalarda, sikline-bağımlı kinazların haricinde diğer bazı sinyallerin de hücre sel döngüyü kontrol ettiği tespit edilmiştir.
 - Hücre içi sinyaller: Kinetokorlardan gelen mesajlar
 - Hücre dışı sinyaller: Büyüme faktörleri

Kinetokorlardan gelen mesajlar

- M fazındaki kontrol noktası, tüm kromozomların iğ ipliklerine uygun biçimde tutunmalarını kontrol ettikten sonra anafazı başlatır.
- Böylelikle yavru hücrelere eksik ya da fazla kromozom gitmemesi garanti edilir.

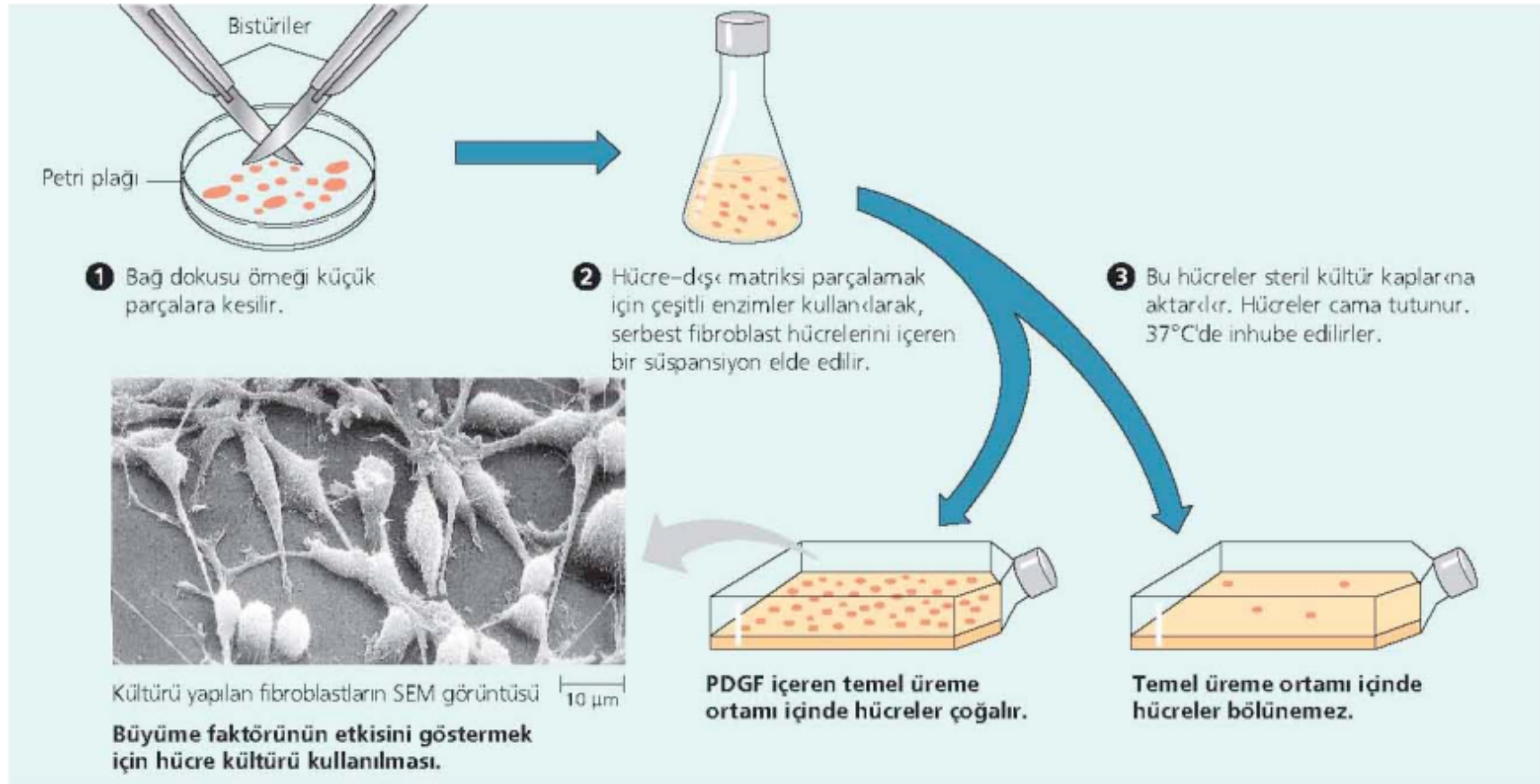
Kinetokorlardan gelen mesajlar

- Araştırcılar, anafazı geciktiren bu sinyalin, mikrotübüllere tutunmamış kinetokorlardan kaynaklandığını bulmuşlardır.
- Bütün kinetokorlar iğ ipliklerine tutunduktan sonra "dur" sinyali ortandan kalkar.

Büyüme faktörleri

- Belirli vücut hücreleri tarafından diğeri hücreleri bölünmeye sevk etmek üzere salınan bir proteindir.
- Burada plateletten kaynaklanan büyüme faktörü örnek olarak ele alınacaktır (Platelet Derived Growth Factor, PDGF).
- Bu büyüme faktörü platelet adı verilen kan hücreleri tarafından yapılır.

PDGF'nin kültürdeki hücreler üzerine etkisi

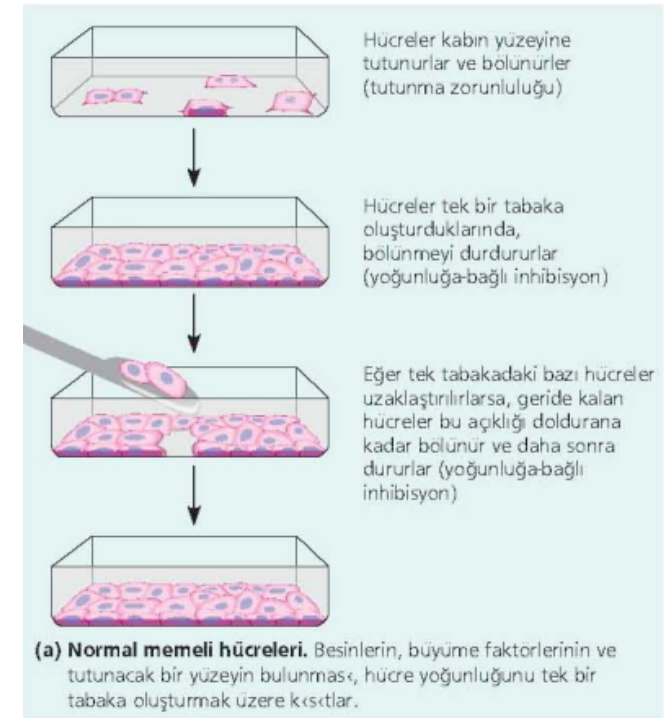


PDGF'nin kültürdeki hücreler üzerine etkisi

- PDGF yalnızca kültürdeki hücreleri değil vücuttaki fibroblastları da bölünmek üzere uyarır.
- Yaralanma durumunda platelet hücreleri çevrelerine PDGF salarlar.
- Bunun sonucunda fibroblastlar çok miktarda bölünerek yaranın iyileşmesine yardımcı olur.

Yoğunluğa bağlı inhibisyon ve tutunma zorunluluğu

- Kalabalıklaşan hücrelerin bölünmeyi durdurmaları olayına yoğunluğa bağlı inhibisyon adı verilir.
- Hayvan hücreleri ayrıca bölünmek için kültür kabının yüzeyi ya da dokudaki hücre dışı matriks gibi bir yere tutunmak zorundadır.
- Kanser hücreleri ne yoğunluğa bağlı inhibisyon ne de tutunma zorunluluğu göstermezler.



Kanserli hücreler

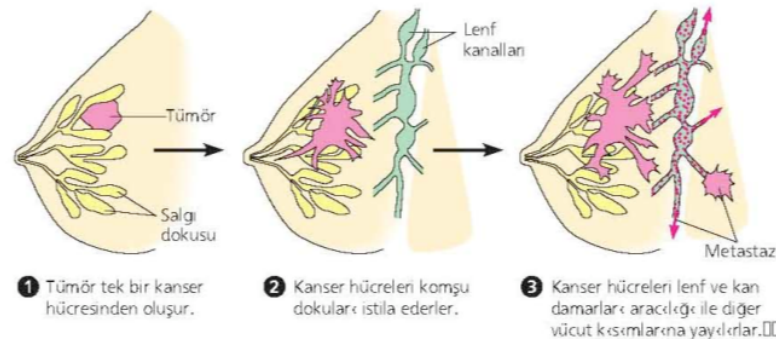
- Kanser hücrelerinin başı boş davranışlarını açıklayan en mantıklı hipotez, onların büyüme ve bölünmek için büyüme faktörlerine gereksinim duymadıklarıdır.
- Bu hücreler ya büyüme faktörlerini kendileri yapmakta ya da büyüme faktörü sinyalini taşıyan haberleşme mekanizmasında anormallik taşımaktadırlar.
- Kanser hücreleri ayrıca, normal kontrol noktalarında değil, gelişigüzel noktalarda bölünmeyi durdururlar.

Kanser hücreleri ölümsüzdür (He-La hücre hattı)

- Kültürdeki kanser hücreleri beslendikleri sürece sonsuz sayıda bölünebilirler.
- Buna ait en çarpıcı örnek 1951 yılından bu yana kültürde üretilen He-La hücre hattıdır.
- Bu hücreler Henrietta Lack adlı bir kadından alınan tümör hücreleridir.
- Normal memeli hücreleri yaşlanıp ölmeden önce yalnızca 20-50 kez bölünebilirler.

Kanser gelişimi

- Kanser, herhangi bir dokudaki tek bir hücrenin transformasyona uğraması ile başlar.
- Bu hücre yok edilmekten kurtulursa tümör oluşturmak üzere çoğalır.
- Anormal hücreler başlangıç noktalarında kalırsa iyi huylu (benign) tümör adını alır.



Kanser gelişimi

- Ancak bir ya da birkaç organın işlevini bozacak şekilde istilacı olurlarsa kötü huylu (malignant) tümör adı alırlar.
- Kanser hücrelerinin başlangıç bölgesinden uzaktaki yerlere yayılması metastaz olarak bilinir.

