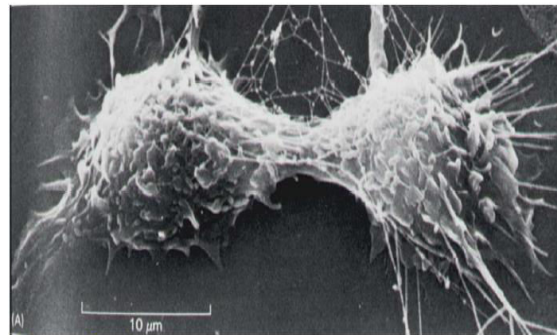


Hücre Siklusu- Hücre Bölünmesi

THE EUKARYOTIC CELL CYCLE



Homo Sapiens



S. pombe



S. cerevisiae

Hücreler neden bölünür?

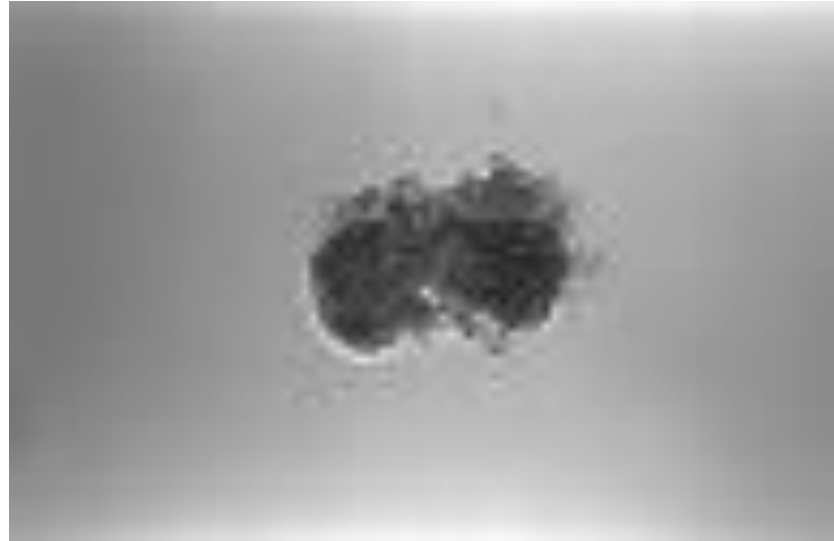
☛ Büyüme



☛ Tamir/Yenilenme



☛ Üreme



• Canlı organizmaların temel özelliklerinden biri **büyümedir.**

• Hücre düzeyinde büyümeyi daima bölünme takip eder.

• Hücre büyümesi ve bölünmesi **Hücre Siklusu** (2 mitoz bölünme arası geçen olaylardır) olarak adlandırılır ve sıkı kontrol altındadır.

Hücre Bölünmesi

- Hücre bölünmesi, ebeveynlerden gelen hücrelerin iki veya daha fazla yavru hücreye bölünme işlemidir. Hücre bölünmesi hücre döngüsünün büyük bir kısmında oluşur.

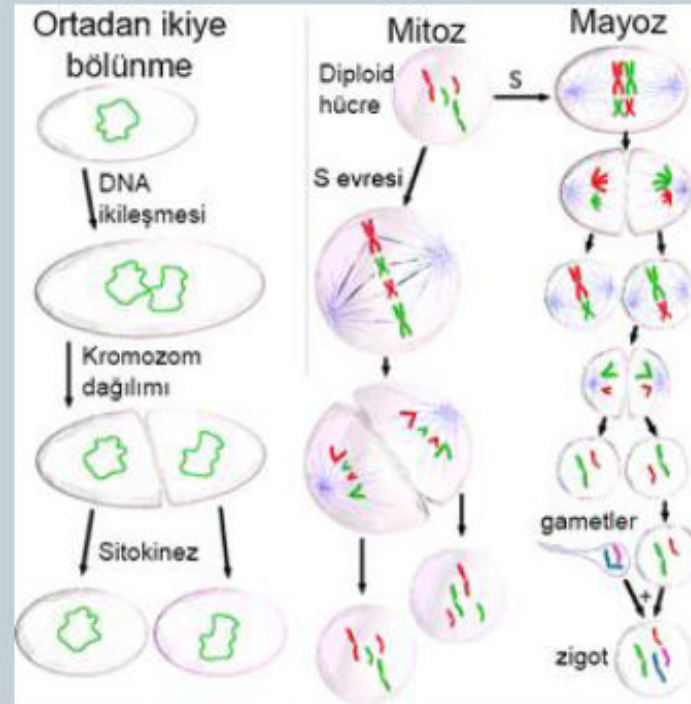
- Canlılar dünyasında,

Amitoz (Amitozis).

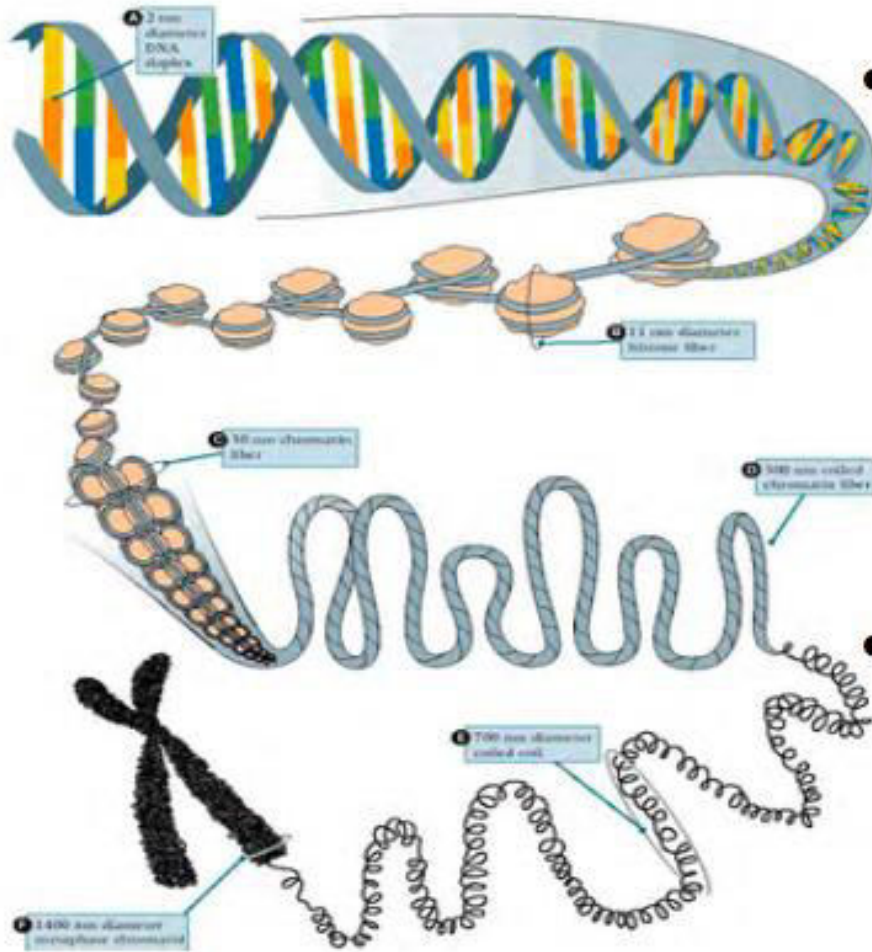
Mitoz (Mitozis)

Mayoz, redüksiyon (Meiosis)

olmak üzere üç farklı tip bölünme vardır. Tek hücreli canlılarda bölünme genellikle amitoz, çok hücrelilerde ise mitoz ve mayoz ile görülür.



Kromozom nedir?

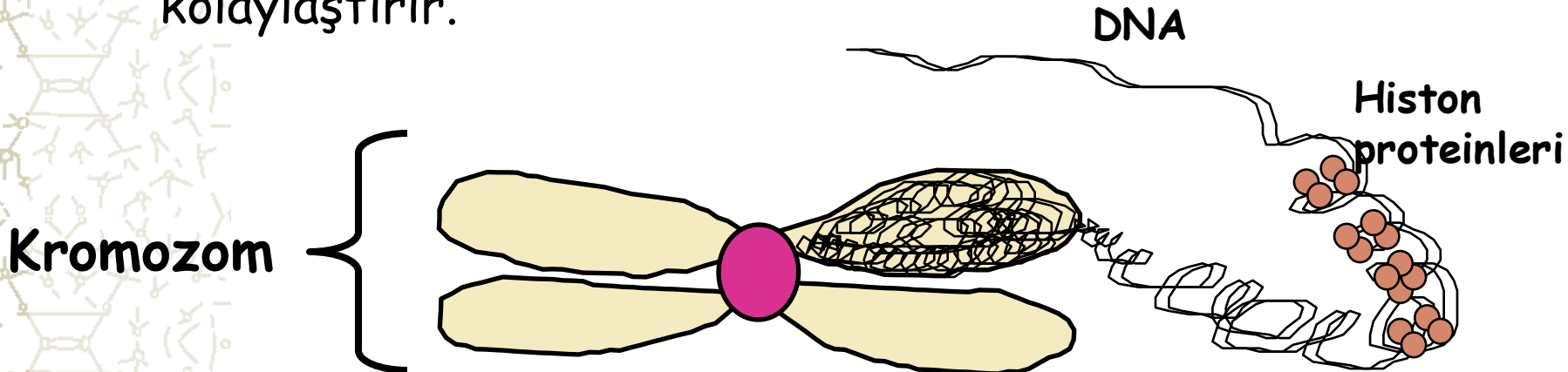


- Hücrenin genetik materyalini bir dizi paketleme işleminden geçirdikten sonra oluşturduğu en sıkı genetik yapıdır.
- Kromozom oluşumundaki amaç replike olmuş genetik materyalin oluşacak iki yavruya eşit dağıtılmasıdır.

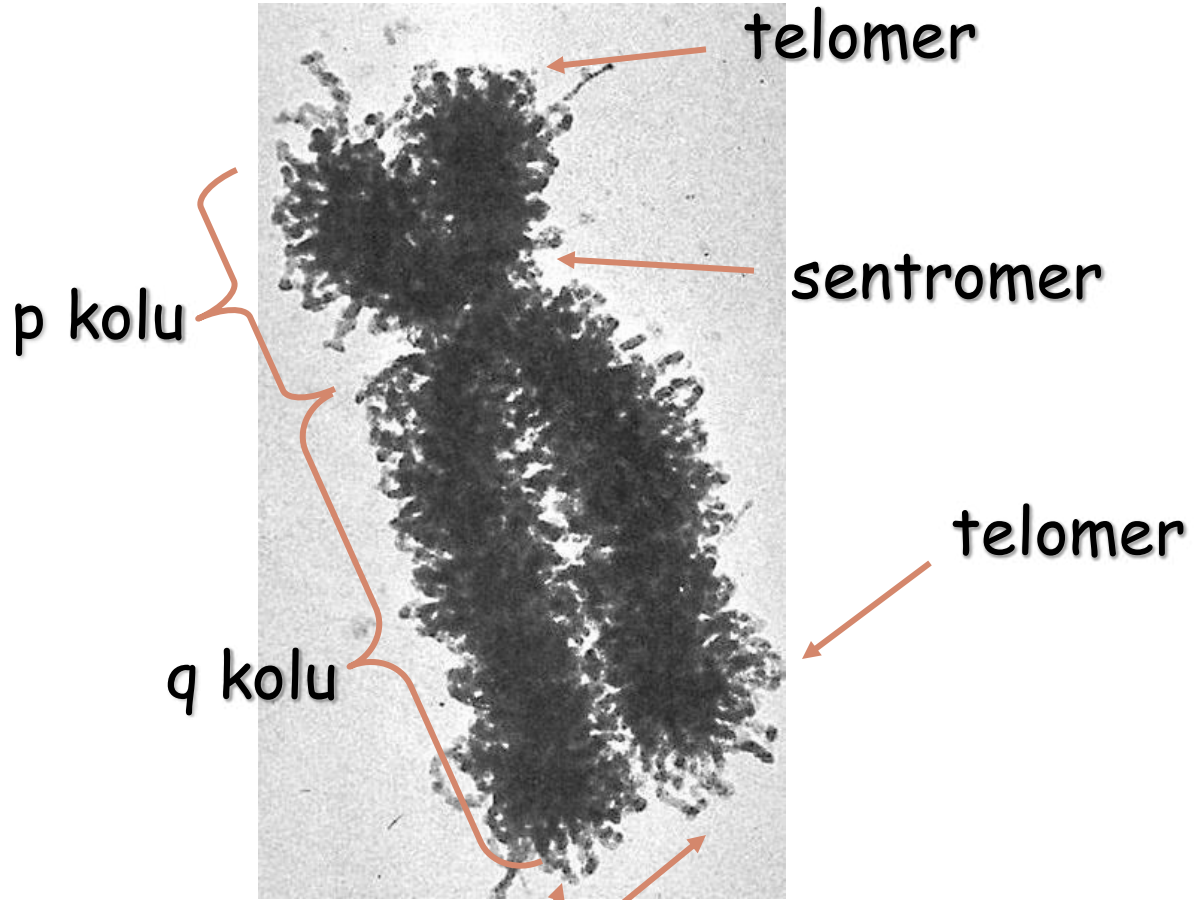


KROMOZOM: DNA ve ilişkili proteinlerinin oluşturduğu birim.

1. Kromozom DNA' nın kompakt formudur ve hücre içine kolayca sığar.
2. DNA' nın kromozom şeklinde paketlenmesi DNA' yı korur.
3. **Sadece kromozom şeklinde paketlenmiş DNA yavru hücrelere etkili bir şekilde aktarılabilir.**
4. Bu organizasyon gen ekspresyonu ve rekombinasyonu kolaylaştırır.



Kromozomlar*



Kardeş kromatidler

Hücre Bölünmesi

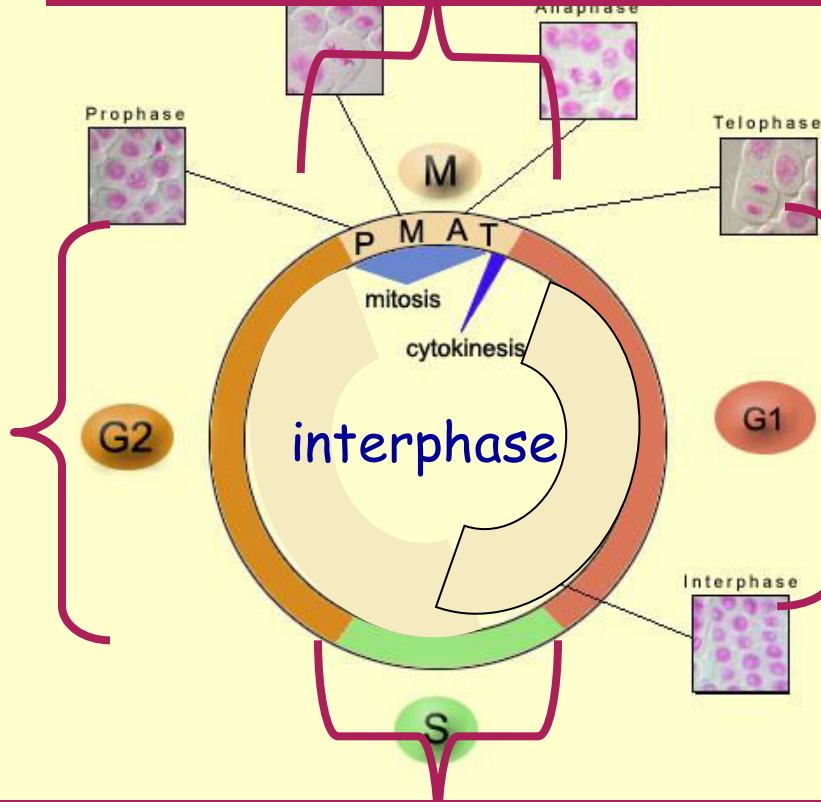
• Hücre bölünmesi 2 tiptedir.

- **Mitoz:** Diploid somatik hücrelerde genetik özdeşlik
- **Mayoz:** Haploid germ hücrelerini meydana getirir.

Hücrenin Yaşam Döngüsü

Hücre bölünmesi - Mitoz -

1 saat



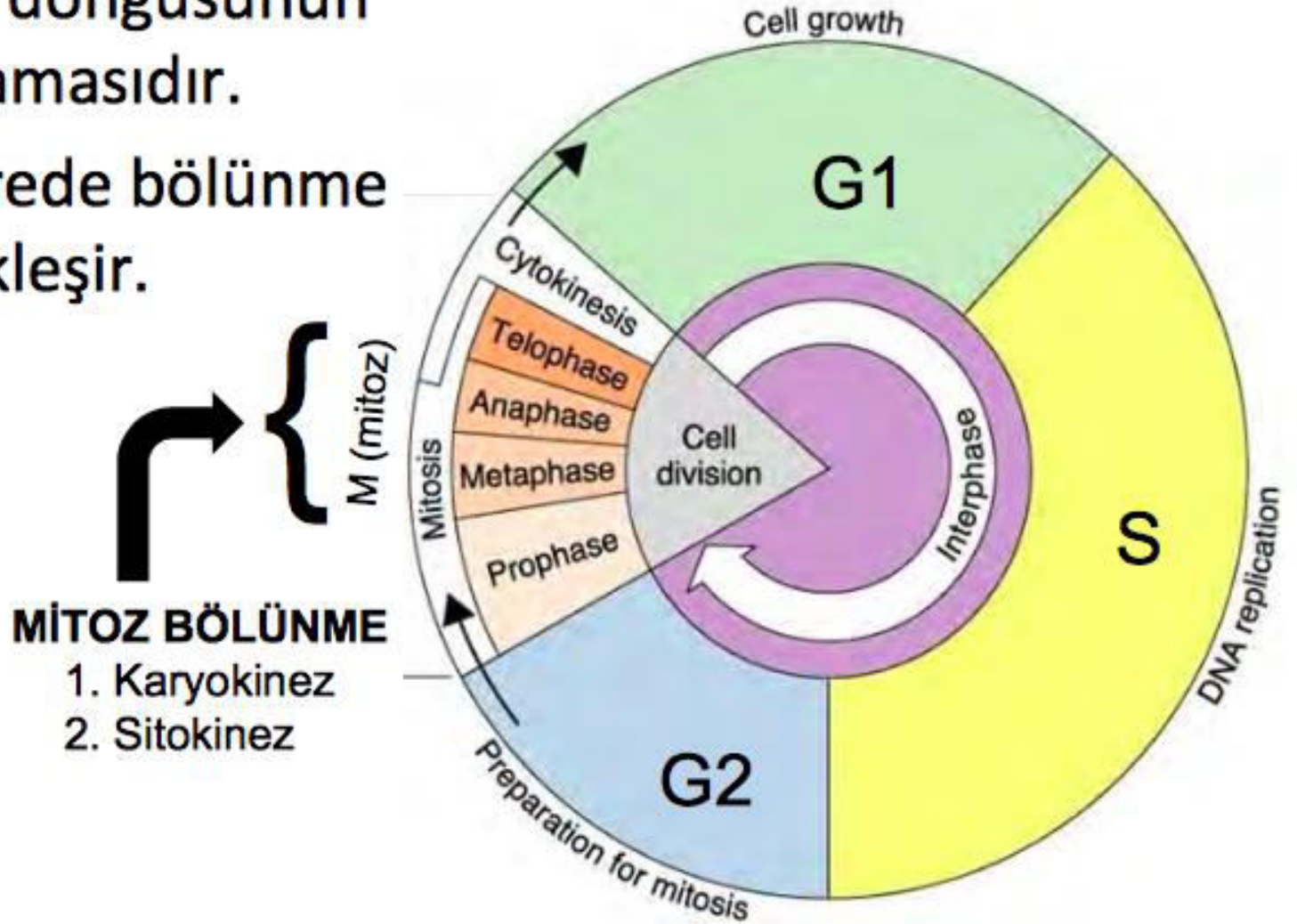
İkinci büyüme
fazı - 4
saat


Birinci büyüme
fazı, 11 saat

Sentez fazı - DNA kopyalanır - 8
saat

Mitoz Hücre Bölünmesi

- Hücre döngüsünün bir aşamasıdır.
- Bu evrede bölünme gerçekleşir.





• Mitoz ve sitokinez sadece 1 saat sürer, hücre döngüsünün %95 ' i **interfazda** geçer.

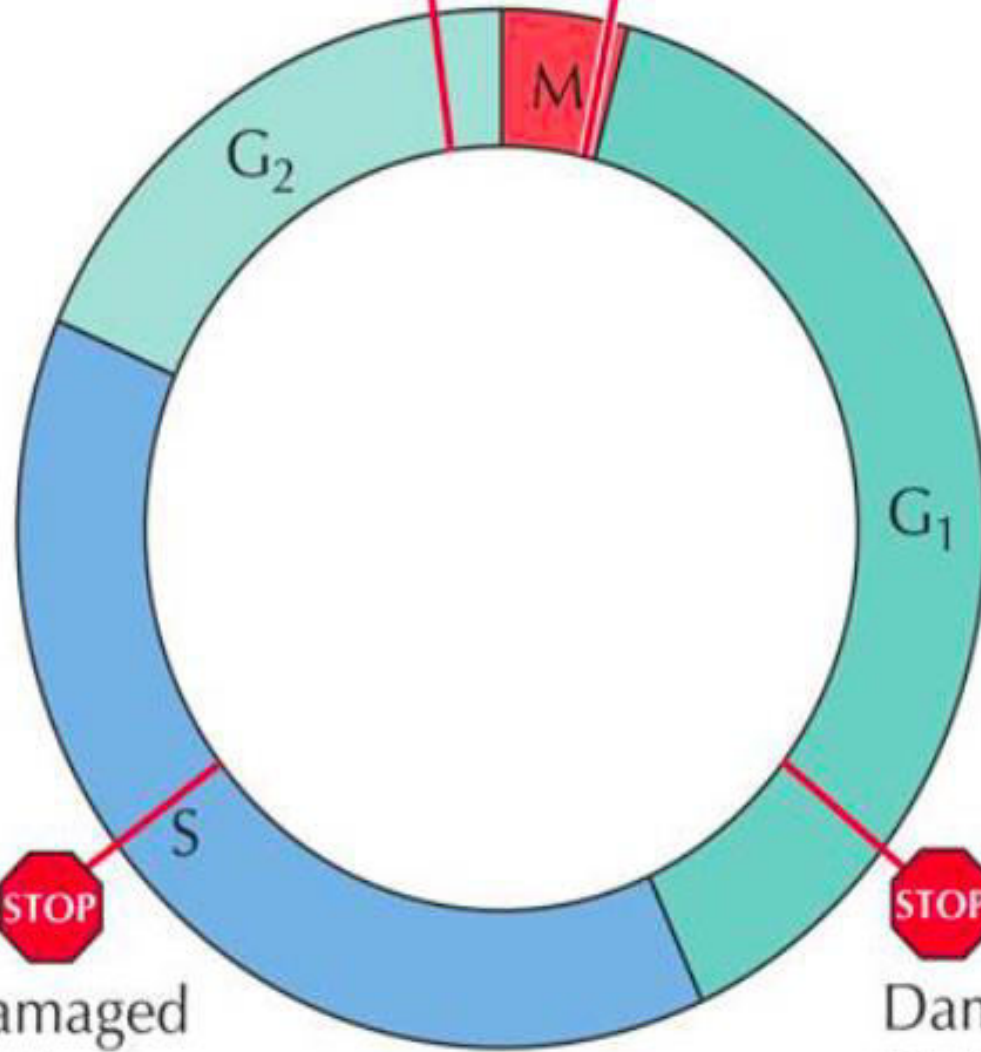
G1 - Evresi*

- Zaman olarak çok değişkendir (6-12 saat).
- Esas major kontrol buradadır***.
- **Hücre bölünmeye devam edecek mi etmeyecek mi buna karar verilir.**
- Bölünme için şartlar uygun değilse siklus geciktirilir ve hücre **GO'** a girer.
- Burada hücreler çevreden gelen sinyallere göre cevap oluştururlar.

Unreplicated or
damaged DNA



Chromosome
misalignment



Damaged
DNA

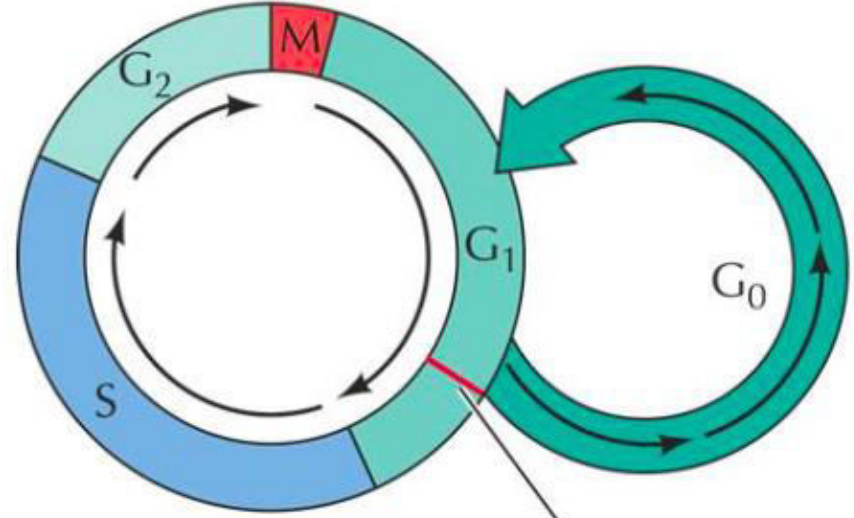
Damaged
DNA

G1 KONTROL NOKTASI

1. Hücre çevresini kontrol eder:

- *besin
- *hormon
- *büyüme faktörleri vb. yeterlimi?

2. DNA replikasyonu için karar verir.



Replikasyonun başlaması için karar verilen geç G1 evresindeki özel kontrol bölgesine “**restriksiyon noktası**” denir.

*G₀ evresine dönüş yok. Döngü tamamlanır.

Restriction point

Growth factors

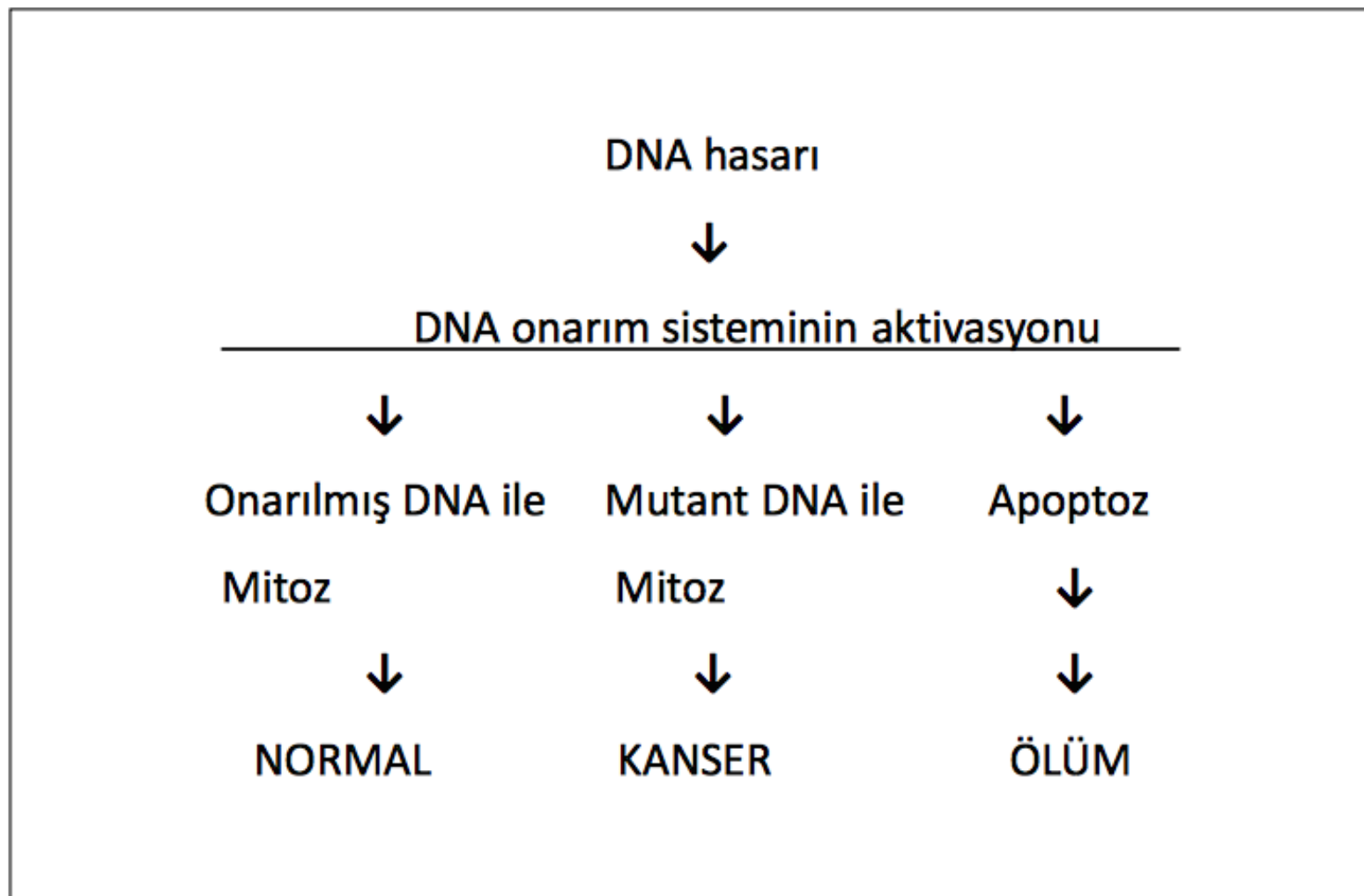
THE CELL, Third Edition, Figure 14.8 ASM Press and Sinauer Associates
© 2003 All rights reserved

Hücre bölünmenin olmadığı uzun sessiz G₀ evresine;

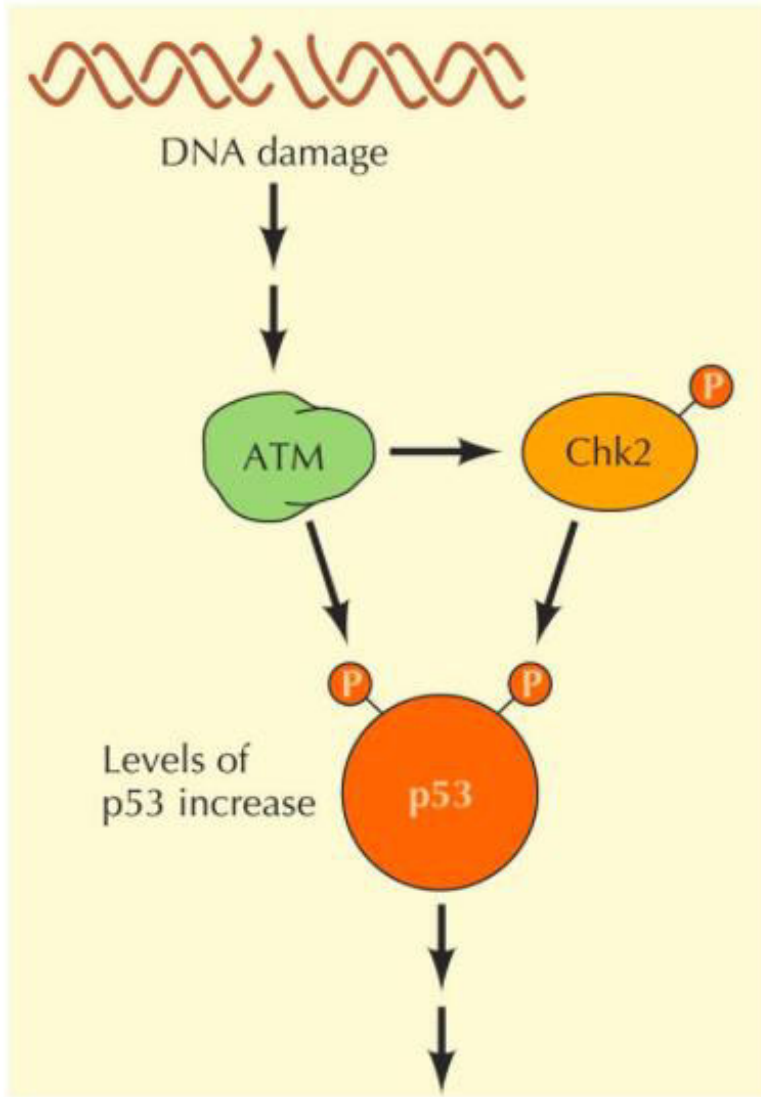
*uygun olmayan koşullar

*büyümeyi engelleyici sinyal varlığında girer.

Bazı koşullar ya da sinyaller ise hücrenin G0 yerine apoptoza girmesini tetikler. DNA hasarı apoptoza tetikleyen bir sinyal olabilir.

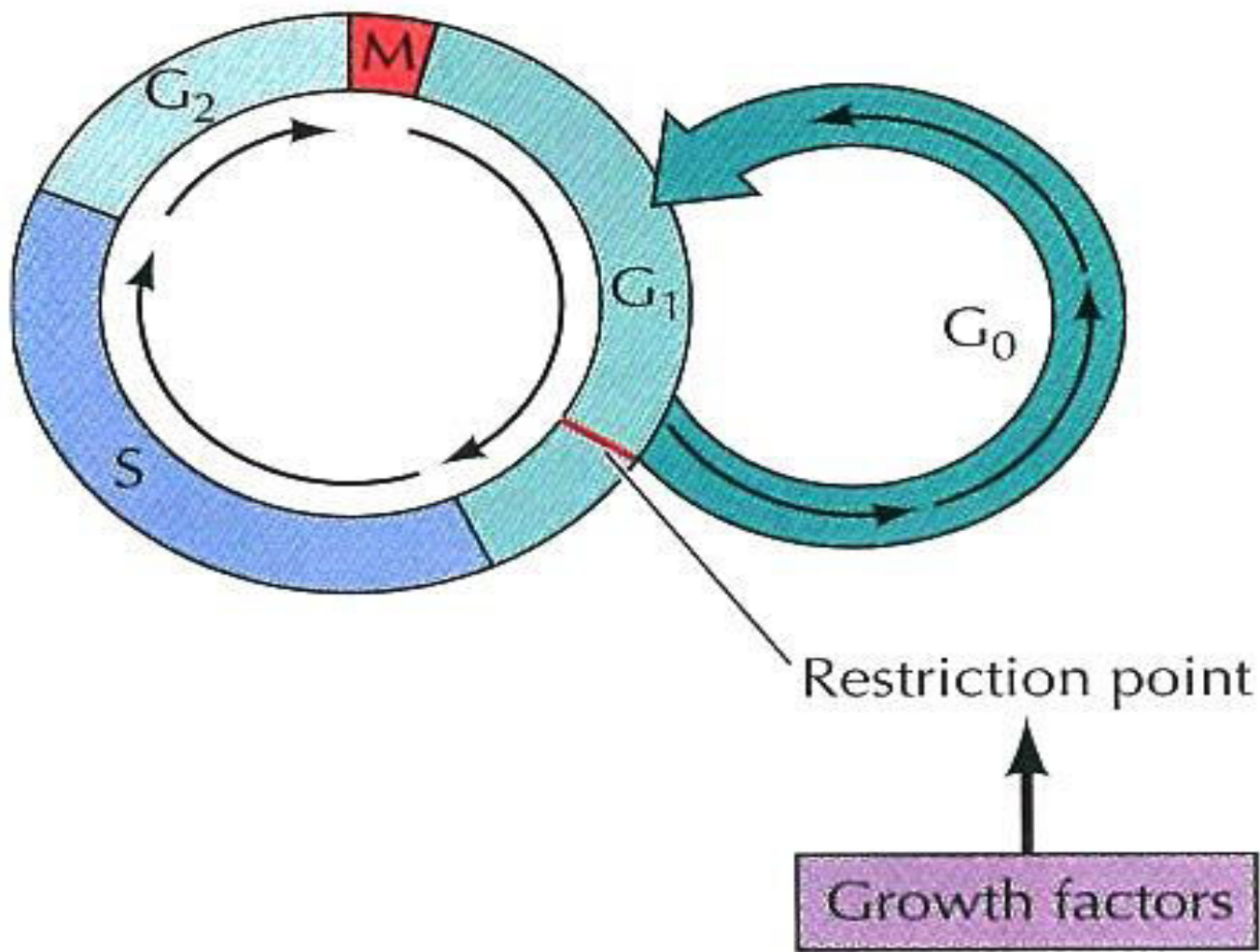


G1 duraklamasında p53'ün rolü



S -Evresi

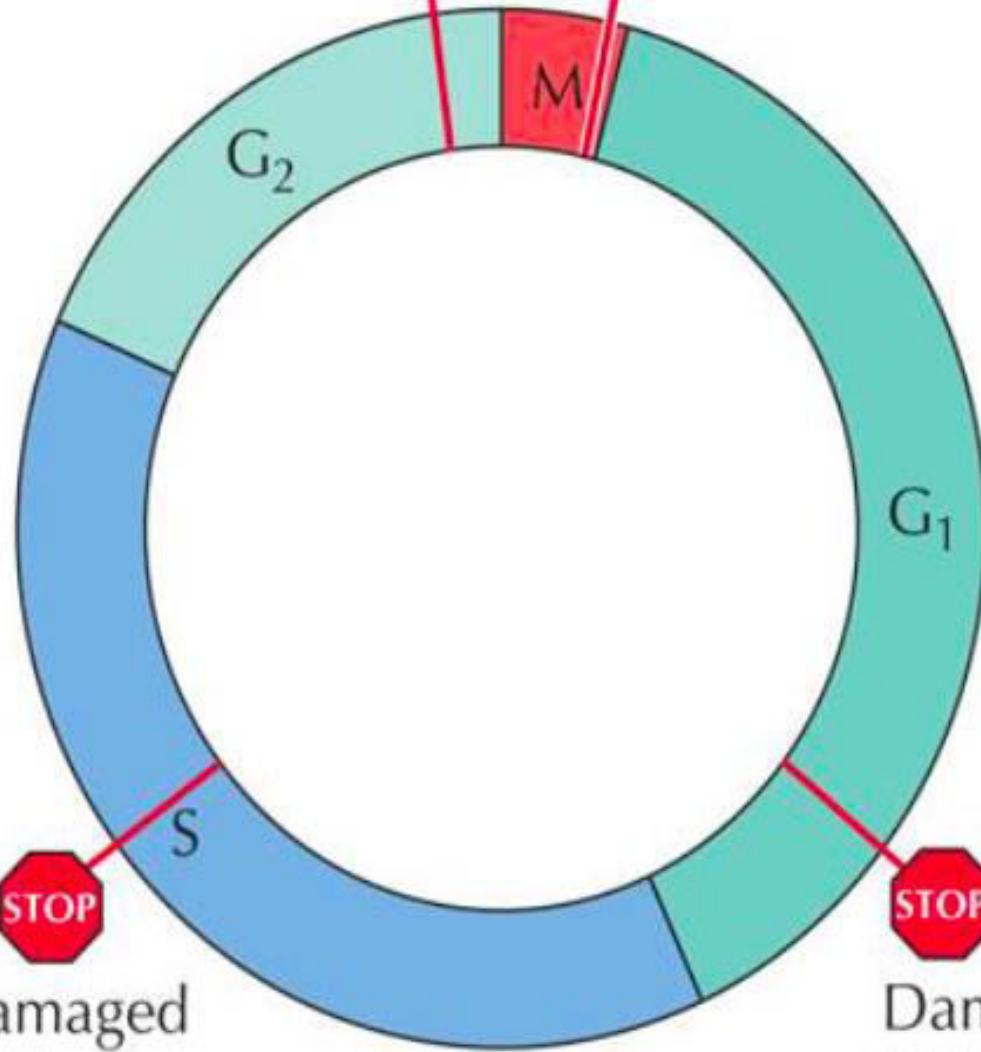
- ✚ 6-8 saat sürer.
- ✚ Yeni kromozomların oluşumu için gerekli olan **DNA polimeraz ve diğer replikasyon enzimleri** aktiftir.
- ✚ Çok sayıda replikasyon noktası aktif olur.
- ✚ Sonuçta **DNA replikasyonu** gerçekleşir.



Unreplicated or
damaged DNA



Chromosome
misalignment

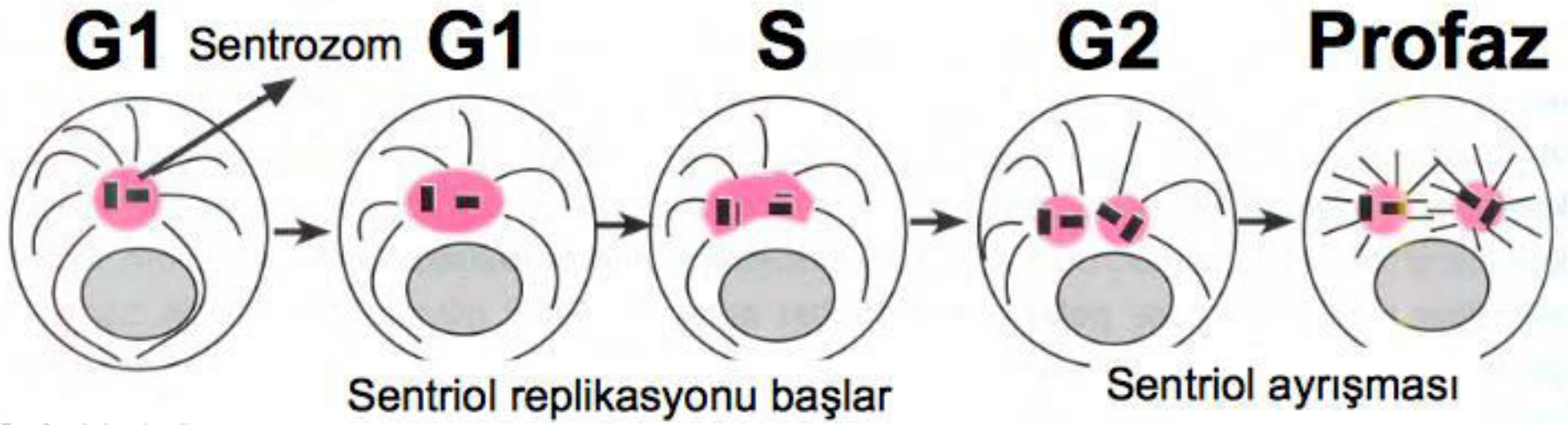
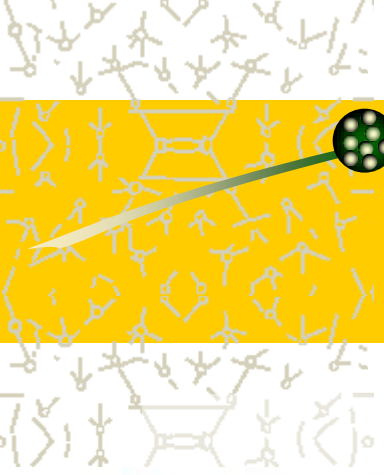


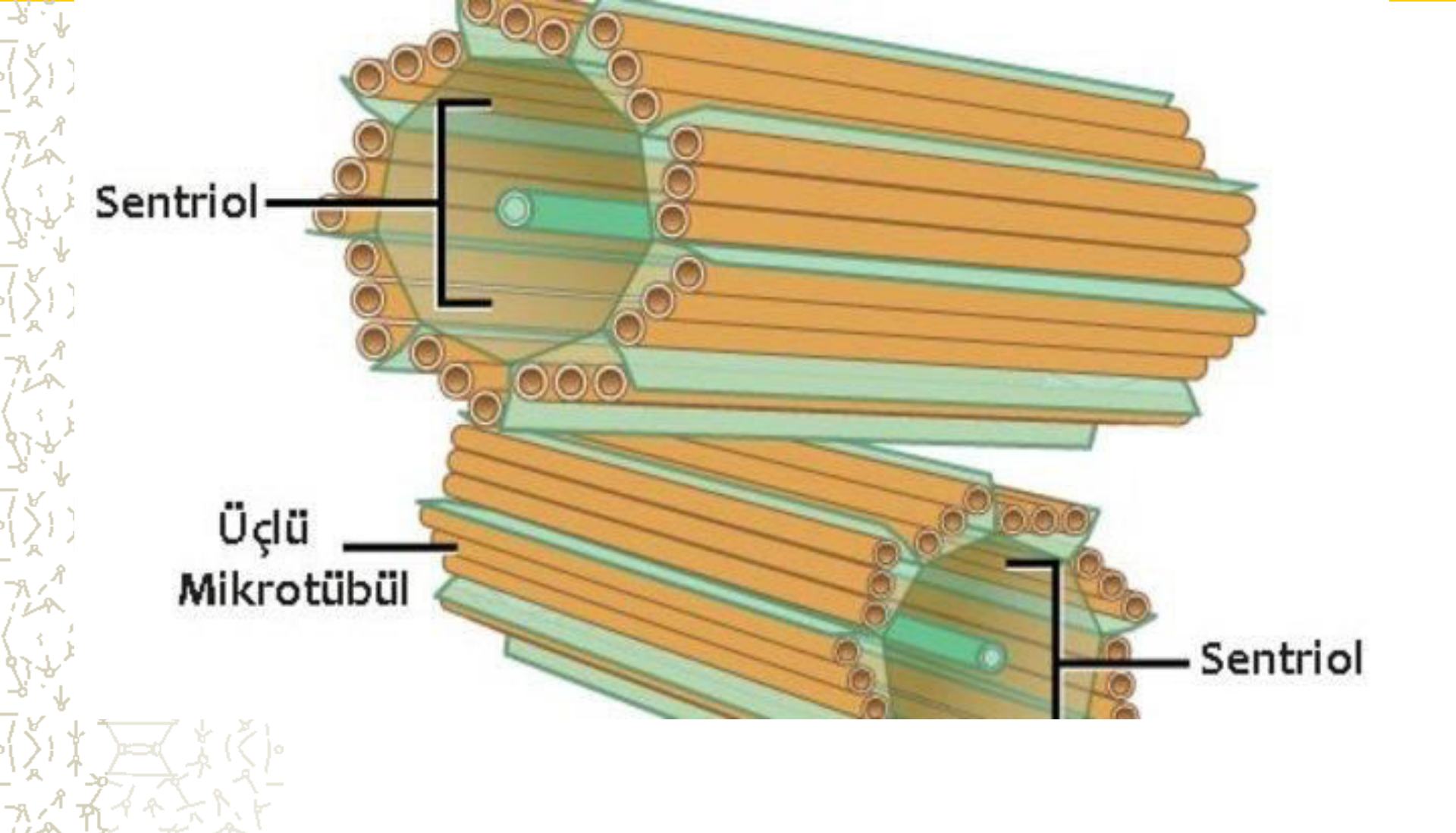
Damaged
DNA

Damaged
DNA

G2 - Evresi

- Kromozom kondensasyonu ve mitoz için hazırlık aşamasıdır.
- Mitozu aktive edecek proteinler birikir.
- Mitotik iplikler için sentrozom duplikasyonu en önde gelen sentezdir.
- DNA sentezi durur, RNA ve protein sentezi devam eder.
- 3-4 saat sürer.



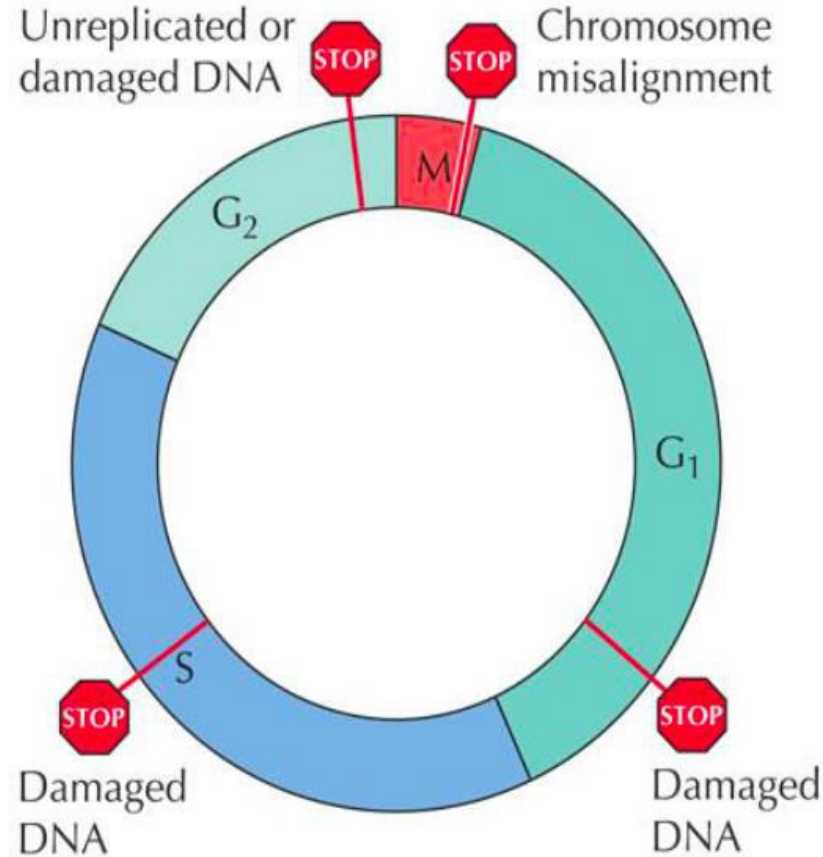


Sentriol

Üçlü
Mikrotübül

Sentriol

Hücre döngüsünün farklı evrelerinde düzenlenme, bir seri kontrol noktası ile sağlanır.



Hücre Döngüsünün Kontrol Noktaları



***G1 kontrol noktası:

- Hücre yeterince büyüdü mü?
- Çevre uygun mu?
- Hasar var mı?



• ***S kontrol noktası:

- Hasar var mı?



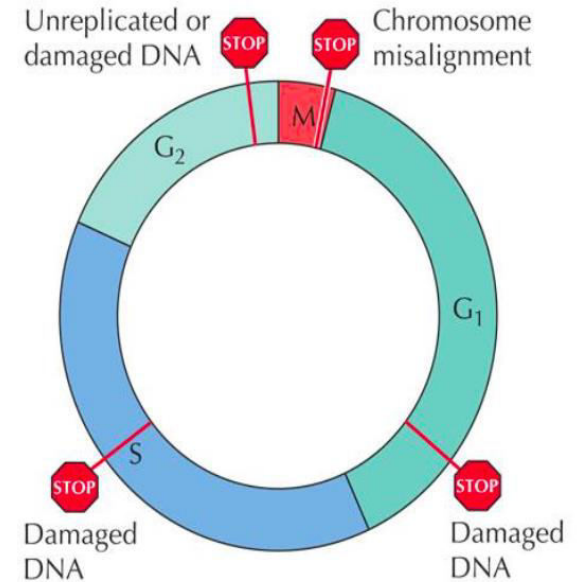
***G2 kontrol noktası:

- Bütün DNA replike oldu mu?
- Çevre uygun mu?
- Hücre yeterince büyüdü mü?
- Hasar var mı?



***M kontrol noktası:

- Bütün kromozomlar ipliklere bağlandı mı?



****Hücre siklusunda 2 tip gen grubunun rolü vardır:

- ✿ ** Onkogenler (Her 2, ras, c-myc vb)
- ✿ **Tümör baskılayıcı genler p53** ve Rb** (Retinoblastoma geni)
- ✿ *Onkogenler, kanser gelişimini doğrudan ve dolaylı olarak etkileyen gen grubudur.
- ✿ *Tümör baskılayıcı genler ise kanser gelişimini baskılar.

1. G₁ kontrol noktasında DNA'nın hasarı kontrol edilir. Bu noktada hasarın onarılması ile ilgili hücreye zaman tanınır.

2. p53 geni işlevini kaybederse hücre büyümesinin kontrolü ortadan kalkar ve DNA tamiri olmadan hücre siklusu kontrolsüz devam eder.

3. Normal hücrelerde DNA hasarı olduğunda, p53 genomik kararlılığı sağlar ve hücre siklusunu G₁'de inhibe eder ve hücreye tamir için zaman kazandırır.

4. Hasar tamir edilemiyorsa hücre apoptozise gider

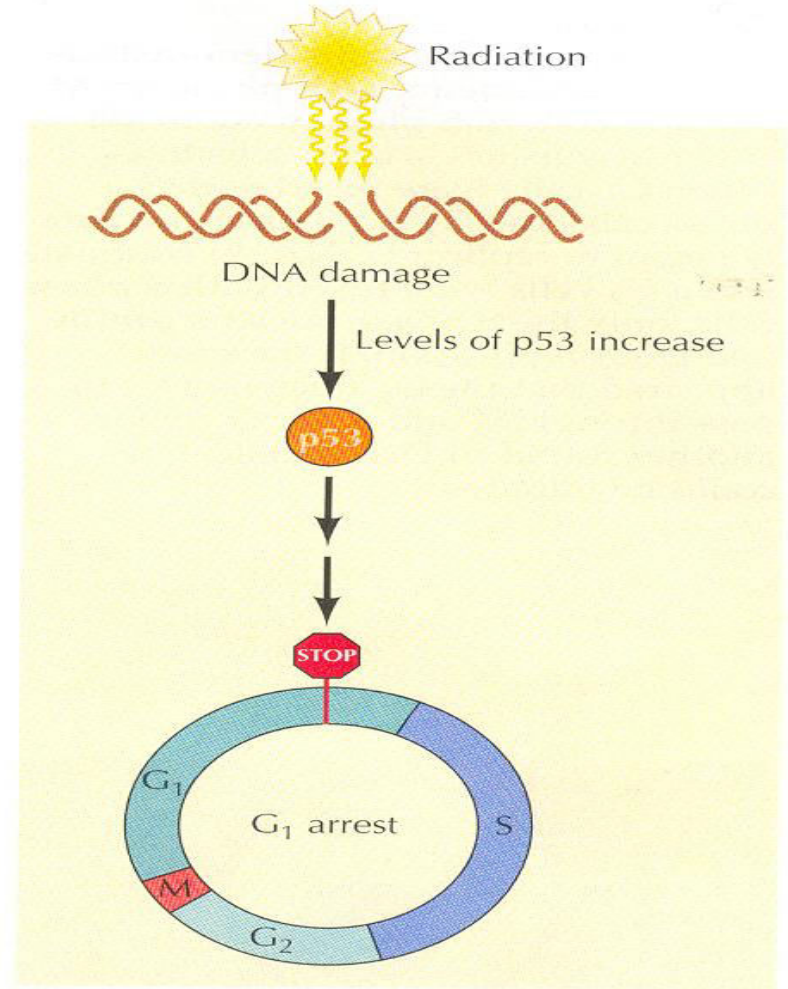
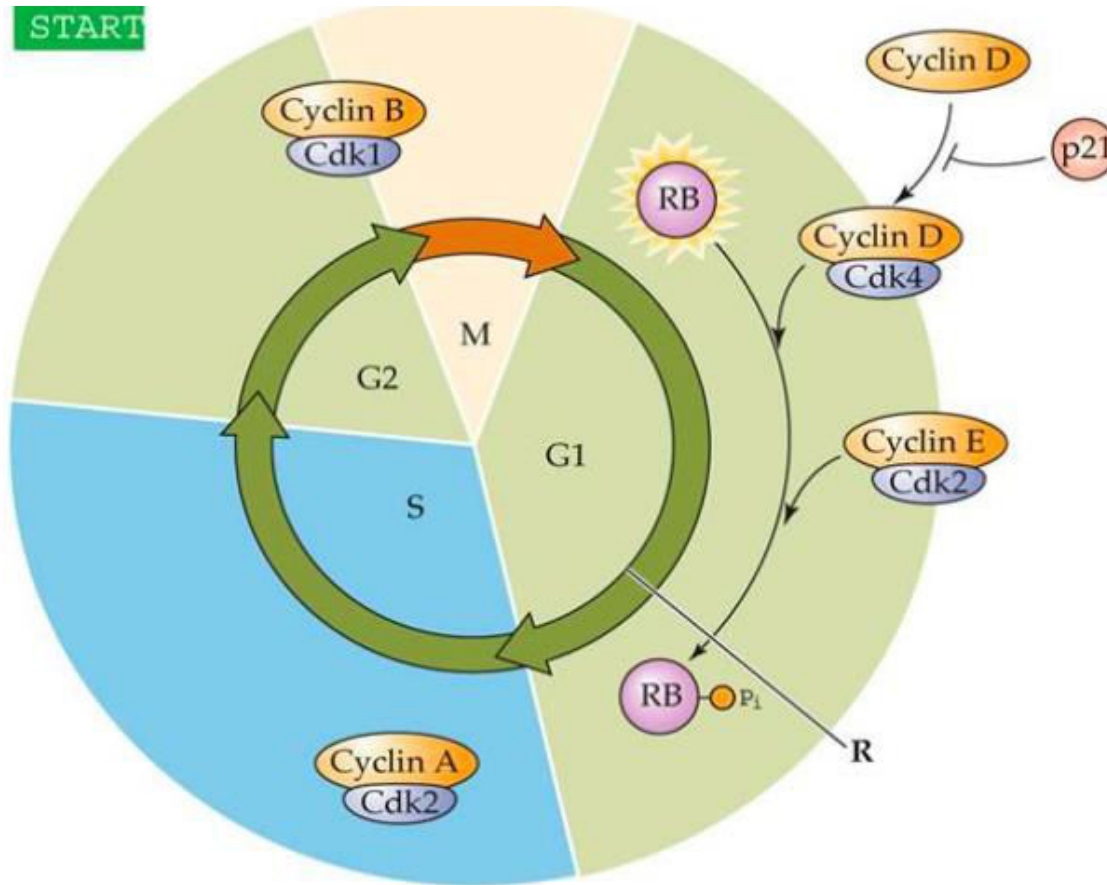


Figure 14.9
Role of p53 in G₁ arrest induced by DNA damage DNA damage, such as that resulting from irradiation, leads to rapid increases in p53 levels. The protein p53 then signals cell cycle arrest at the G₁ checkpoint.

A- Retinoblastoma Gen (Rb-gen): Bulunan ilk TSG'dir. Rb gen E2F transkripsiyon faktörüne bağlanarak hücre siklusunun devamında rol oynayan farklı genlerin transkripsiyonlarının aktivasyonunu engeller.



HÜCRE SIKLUSUNDA KONTROL***

1. Siklinler*
2. Siklin-bağımlı kinazlar (CDKs)*
3. CDK İnhibitörleri (CDKIs)*

Siklinler ve Siklin bağımlı kinazlar

- Ökaryotik hücrelerin hücre siklusunun kontrolünde **siklinler ve siklin bağımlı protein kinazlar (Cdk)***** görev almaktadır.
- Kinazlar kontrol noktalarından geçişte önemli rol oynarlar.

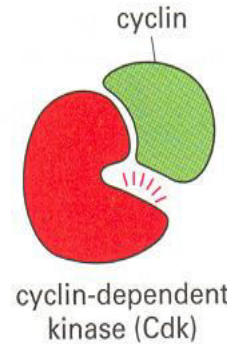


Figure 17-15 Two key components of the cell-cycle control system. A complex of cyclin with Cdk acts as a protein kinase to trigger specific cell-cycle events. Without cyclin, Cdk is inactive.

Hücre döngüsünün düzenleyicileri

- Bu protein kinazlar hücre döngüsünün evrelerine geçişleri tetiklemektedirler.
- Siklinlerin fonksiyonları CDK'ları aktive etmektedir.
- CDK'lar da siklinlerle bağlandıktan sonra fosforilasyonla aktive olur.

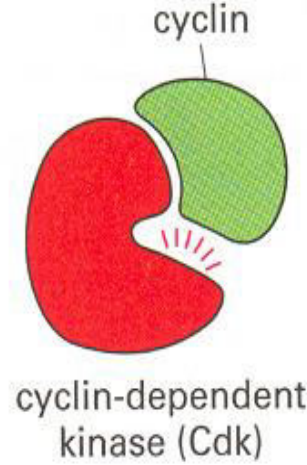
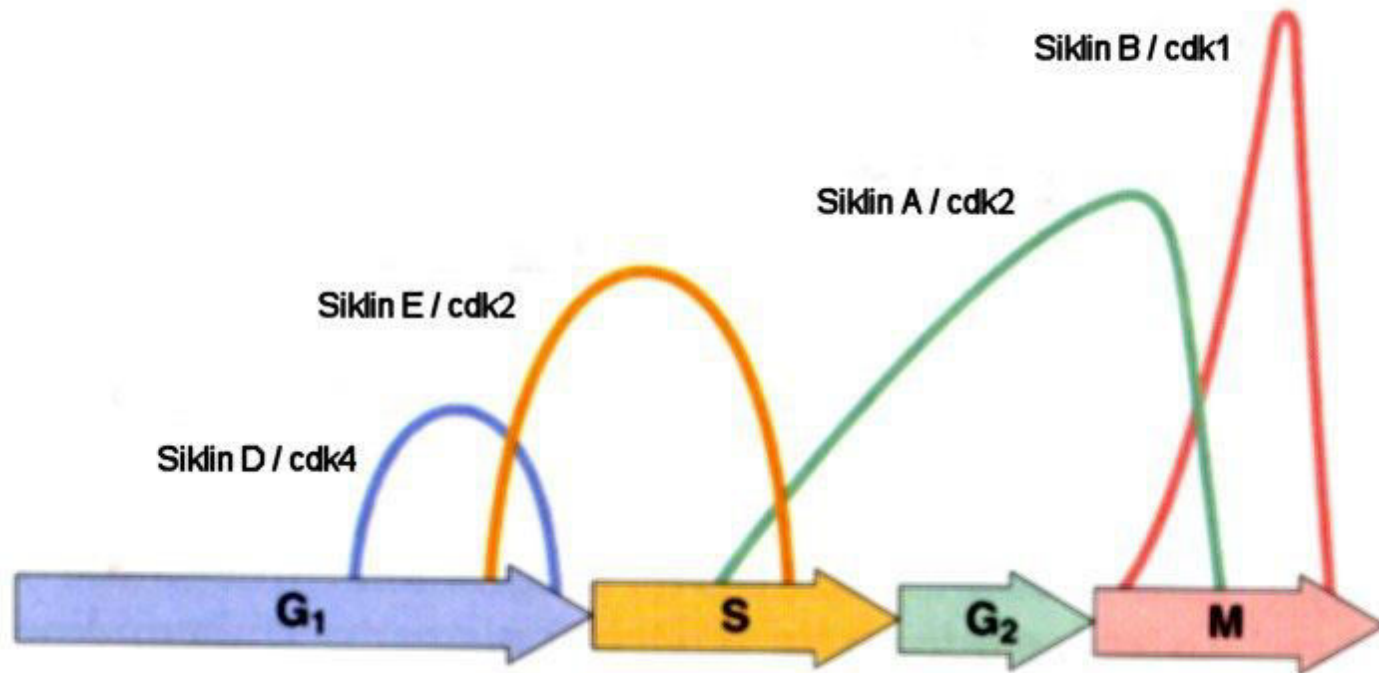


Figure 17-15 Two key components of the cell-cycle control system. A complex of cyclin with Cdk acts as a protein kinase to trigger specific cell-cycle events. Without cyclin, Cdk is inactive.

Hücre siklusunun siklin-Cdk kompleksleri



Maturation promoting factor (MPF) (Mitozu başlatıcı faktör)

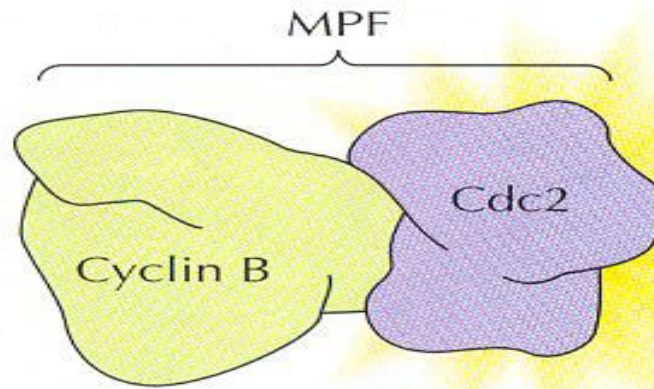


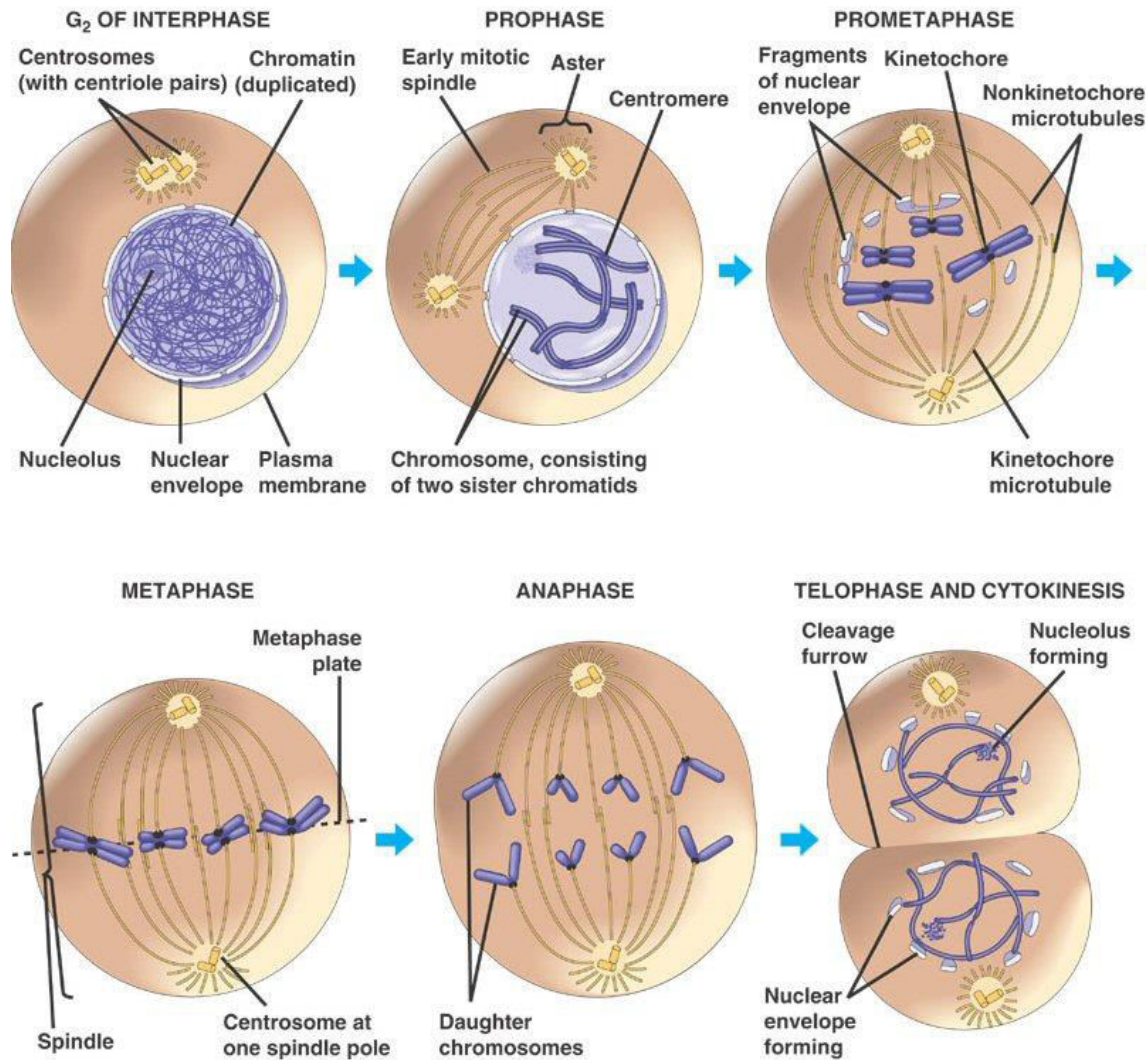
Figure 14.14
Structure of MPF MPF is a dimer consisting of cyclin B and the Cdc2 protein kinase.

- MPF sitoplazmik bir faktördür ve mitotik siklusun M fazına girişine neden olmaktadır. G2' den M' e geçişte MPF **genel bir regülatör** olarak görev yapar.

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CKI)

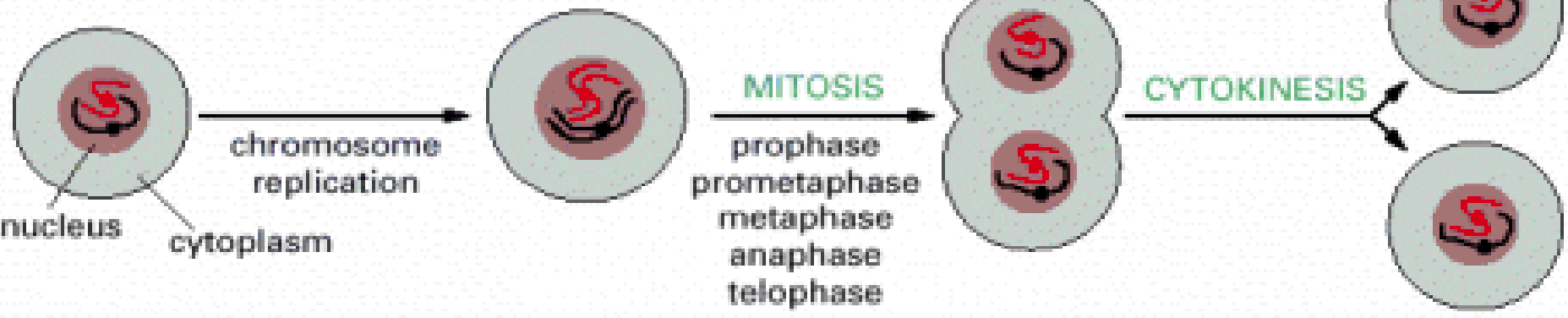
- Hücre siklus inhibitör proteinleri (CKI) cdk aktivitesini kontrol eder. Bu proteinler siklin-cdk kompleksi oluşumunu inhibe eder.
- CKI'lar (p15, p16, p18, p19, p21, p27, p57) hücre siklusunu frenlediklerinden tümör baskılayıcı genlere de adaydır.

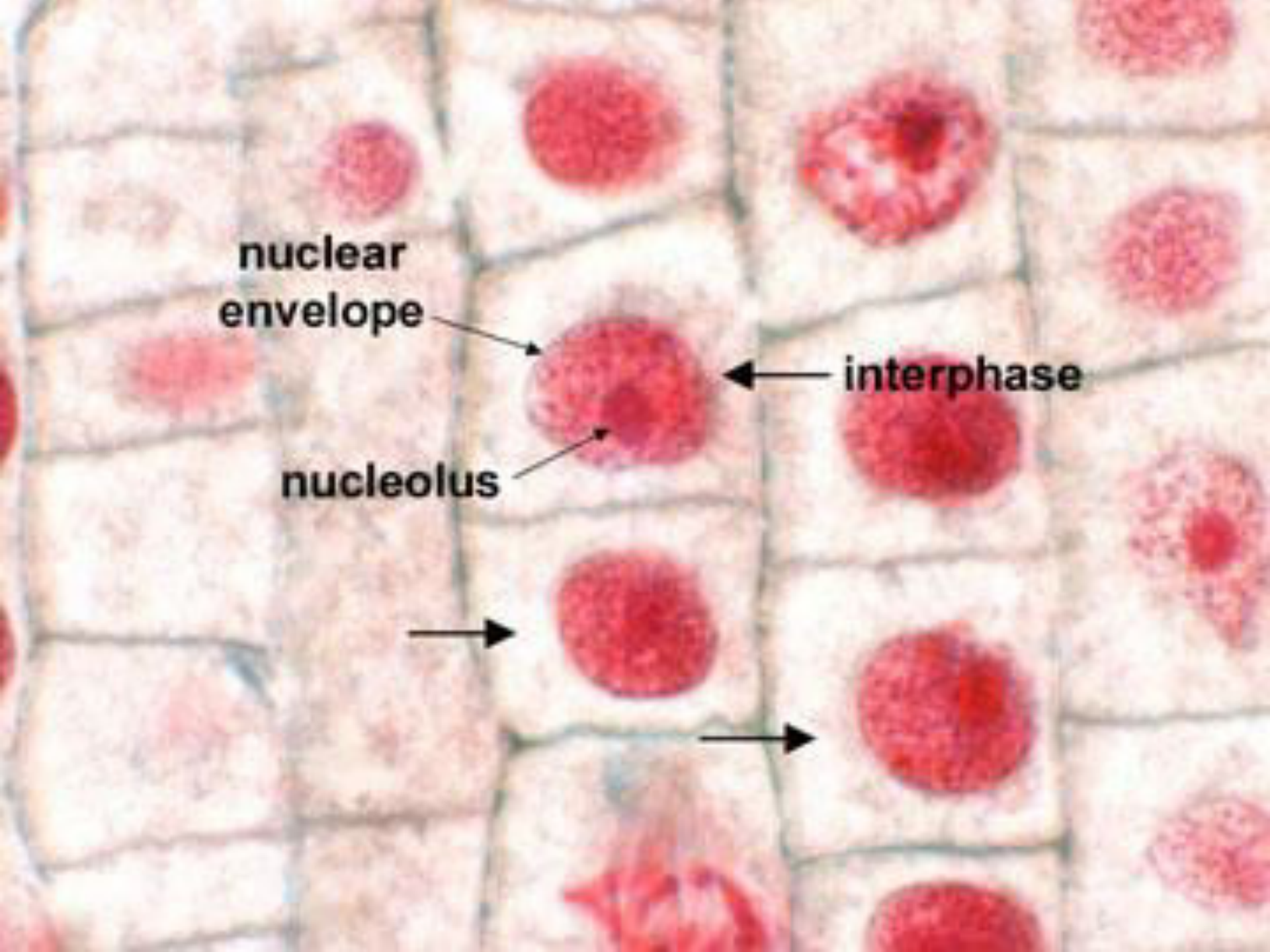
M Evresi Olayları





interphase

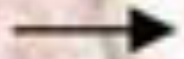




nuclear envelope

nucleolus

interphase



Mitoz

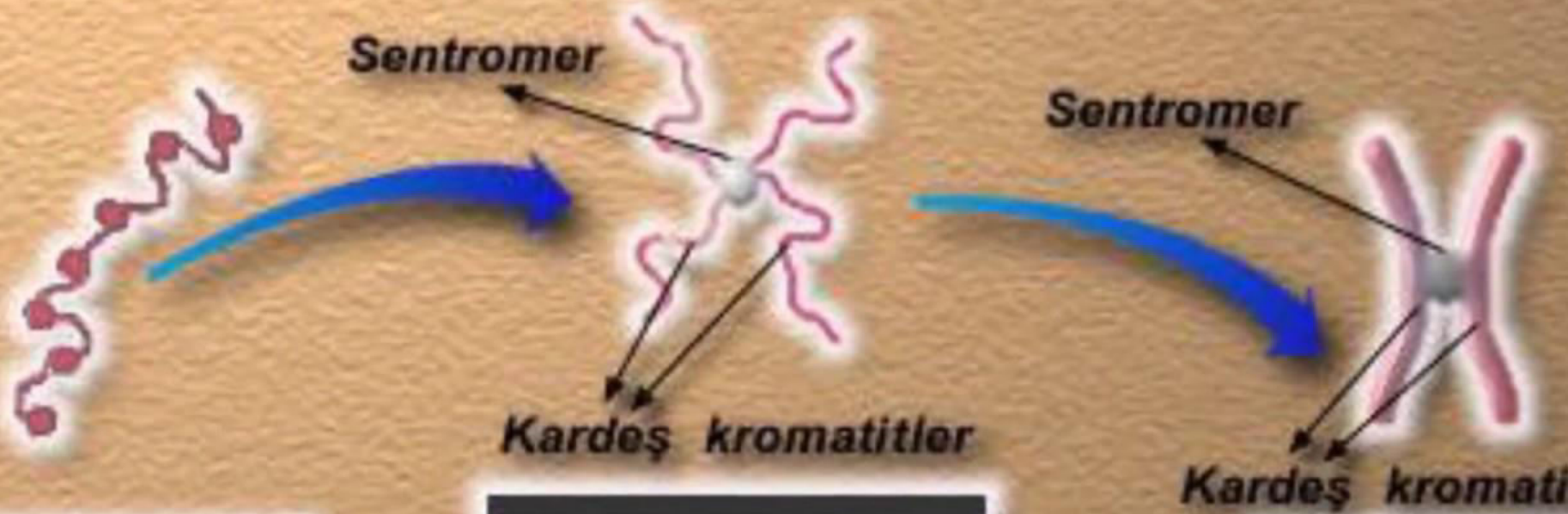
- ✦ Yunanca ipliklenme demektir.
- ✦ Bir hücrenin kendisi ile aynı özellikleri taşıyan 2 yavru hücreye bölünmesidir.
- ✦ Somatik hücre bölünmesi sırasında profaz, metafaz, anafaz ve telofaz evrelerini kapsayan çekirdek bölünmesidir.

M - Evresi

PROFAZ - METAFAZ - ANAFAZ -
TELOFAZ

PROFAZ

- o Çekirdek zarı yıkılmaya başlar ve giderek kaybolur.
- o Nükleolus kaybolur.
- o İnterfaz sırasındaki dağılmış kromatin yoğunlaşmaya başlar.
- o Böylelikle kromozomlar görünür hale gelicektir.



**Eşlenmemiş
kromatin ipliği**

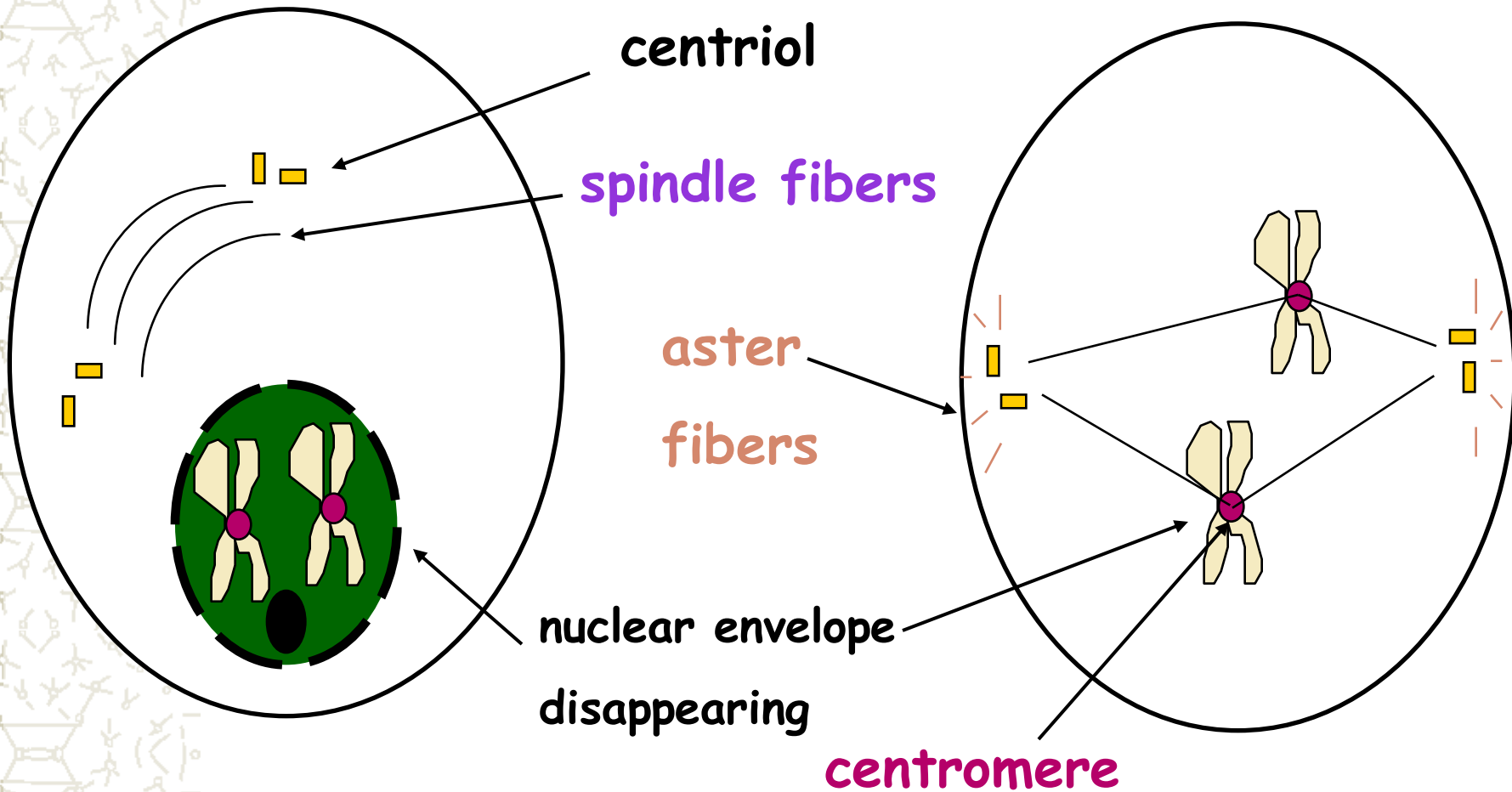
**Kendini eşlemiş
iki kromatitli
kromatin ipliği**

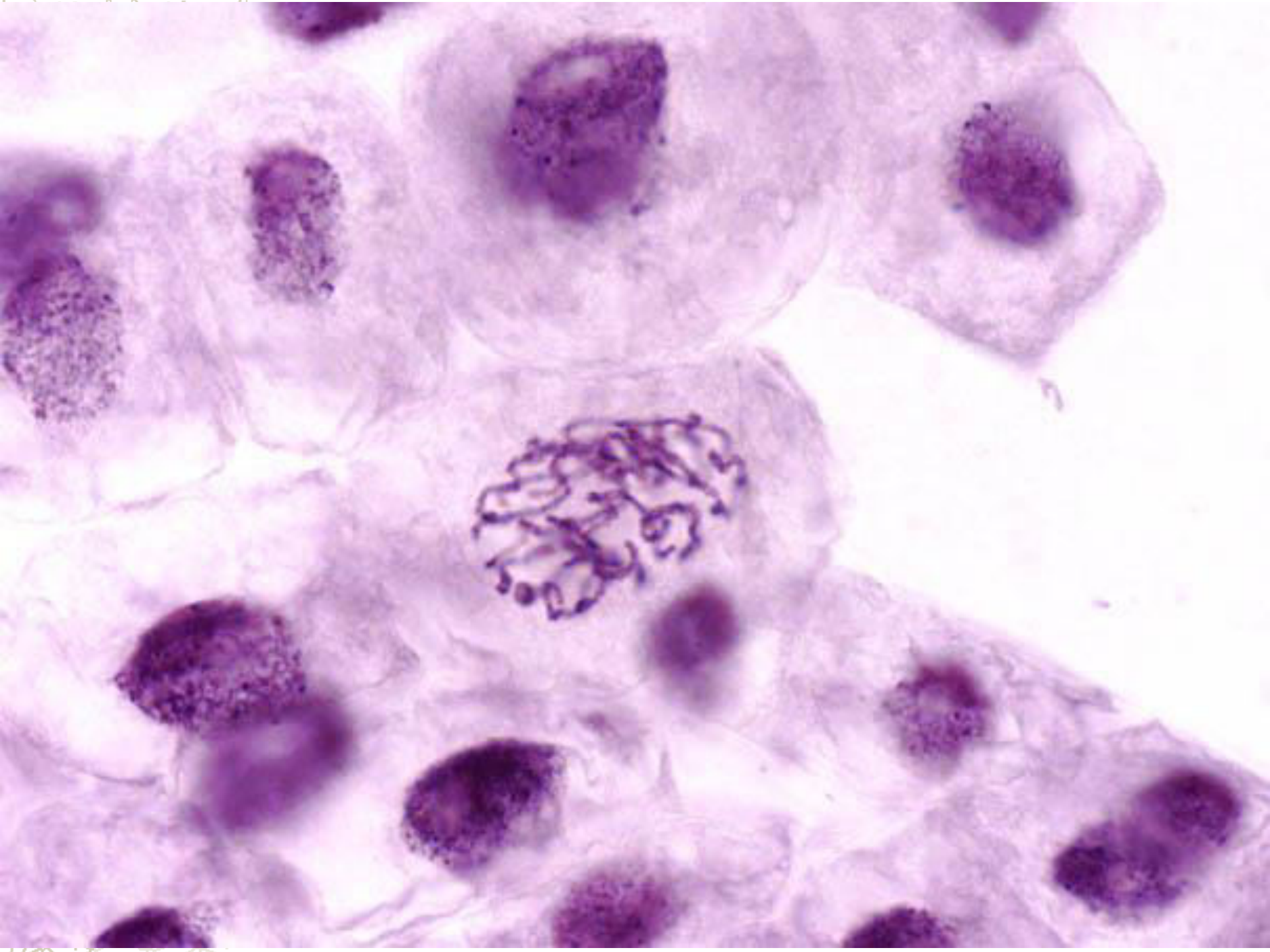
Kromozom



Erken profaz

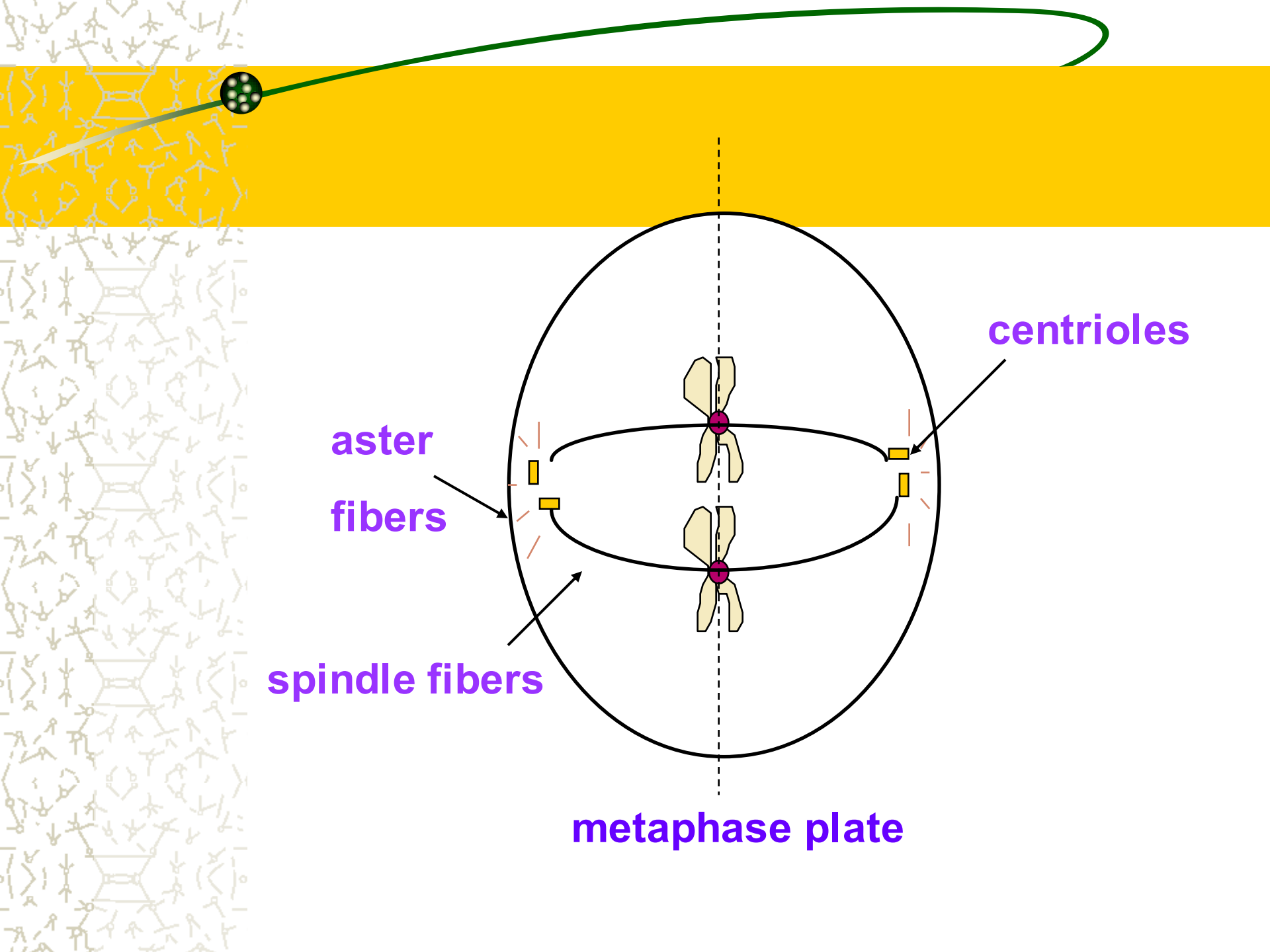
Geç profaz





METAFAZ

- o Her bir kromozom kendi sentromerik bölgesini terk edip, hücrenin ekvatoryal düzlemine doğru hareket eder.



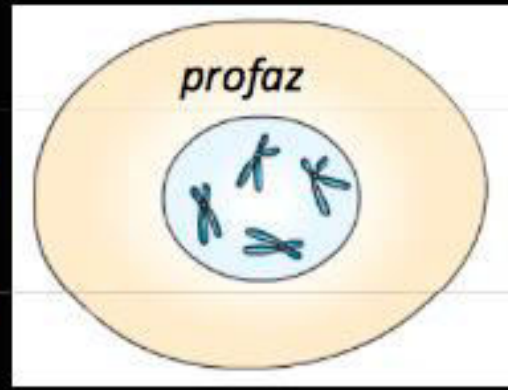
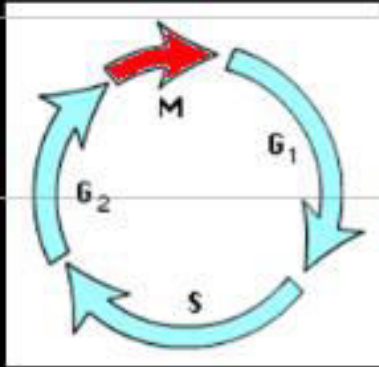
centrioles

**aster
fibers**

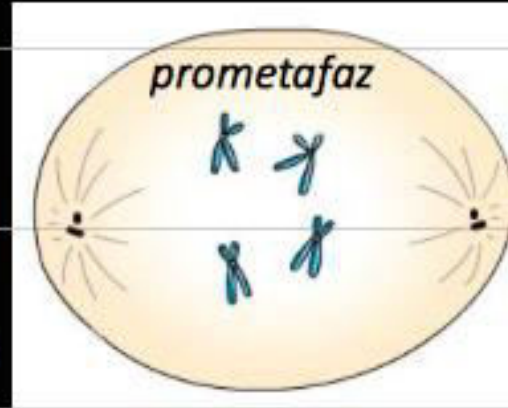
spindle fibers

metaphase plate



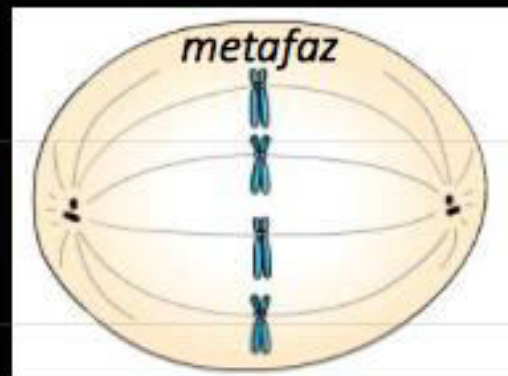


Kromozomlar paketlenir



Sentrozomlar çiftlenir ve karşı kutuplara göç eder

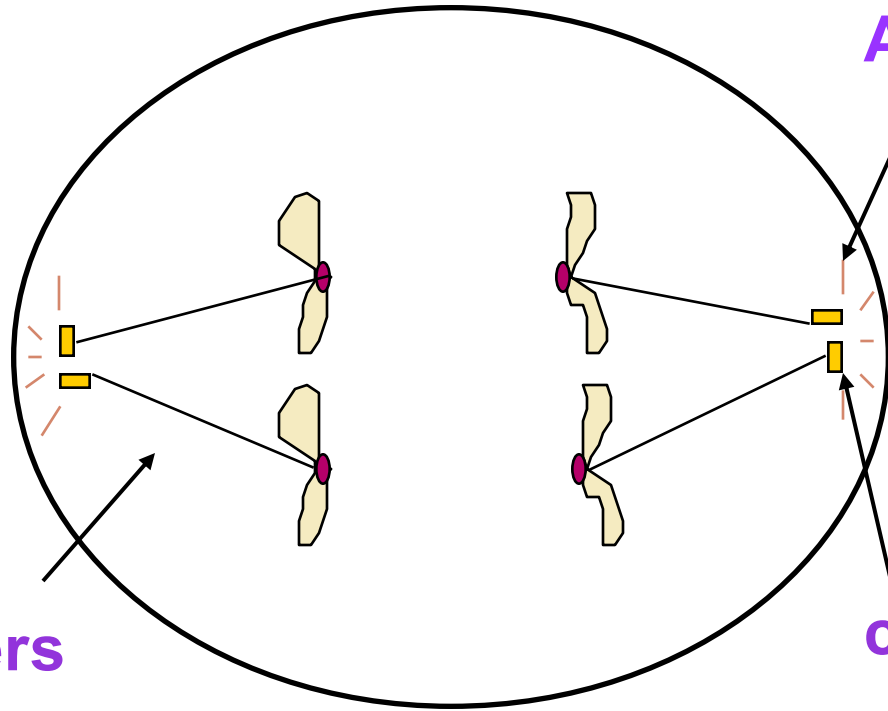
Mekik ortaya çıkar



Anafaz Uyarıcı Kompleks (APC) aktive olur

ANAFAZ

- o Mitozun en kısa evresidir.
- o Her bir çift kromozomal yapıdaki kardeş kromatidler birbirinden ayrılırlar ve hücrenin zıt uçlarına doğru göç ederler.

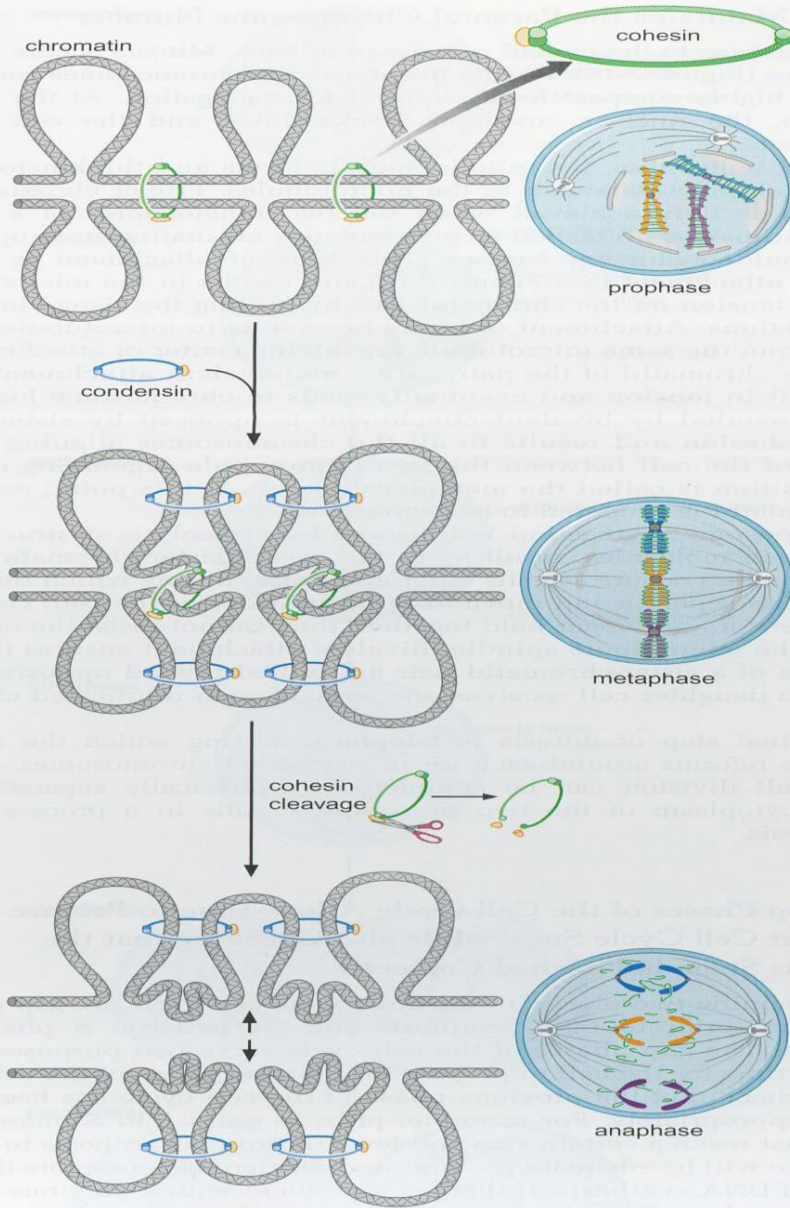


Aster fibers

centrioles

spindle fibers





☀ KOHEZİN*

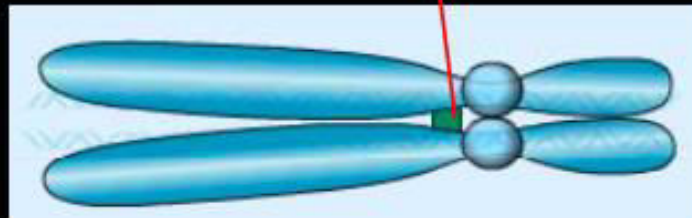
Kromozom çiftlerini normalde birarada tutan zamksı protein kompleksleridir.



Kardeş kromatitler birbirine kohezin olarak adlandırılan çoklu protein kompleksleri tarafından sentromerlerinden tutunmuşlardır. Kohezin komplekslerini oluşturan proteinler arasında SMC protein ailesi vardır. Kardeş kromatitler arasındaki kohezyonda önemlidirler. Kohezin molekülleri geç G1 de kromozomlarla ilişkilidir.



Kohezin

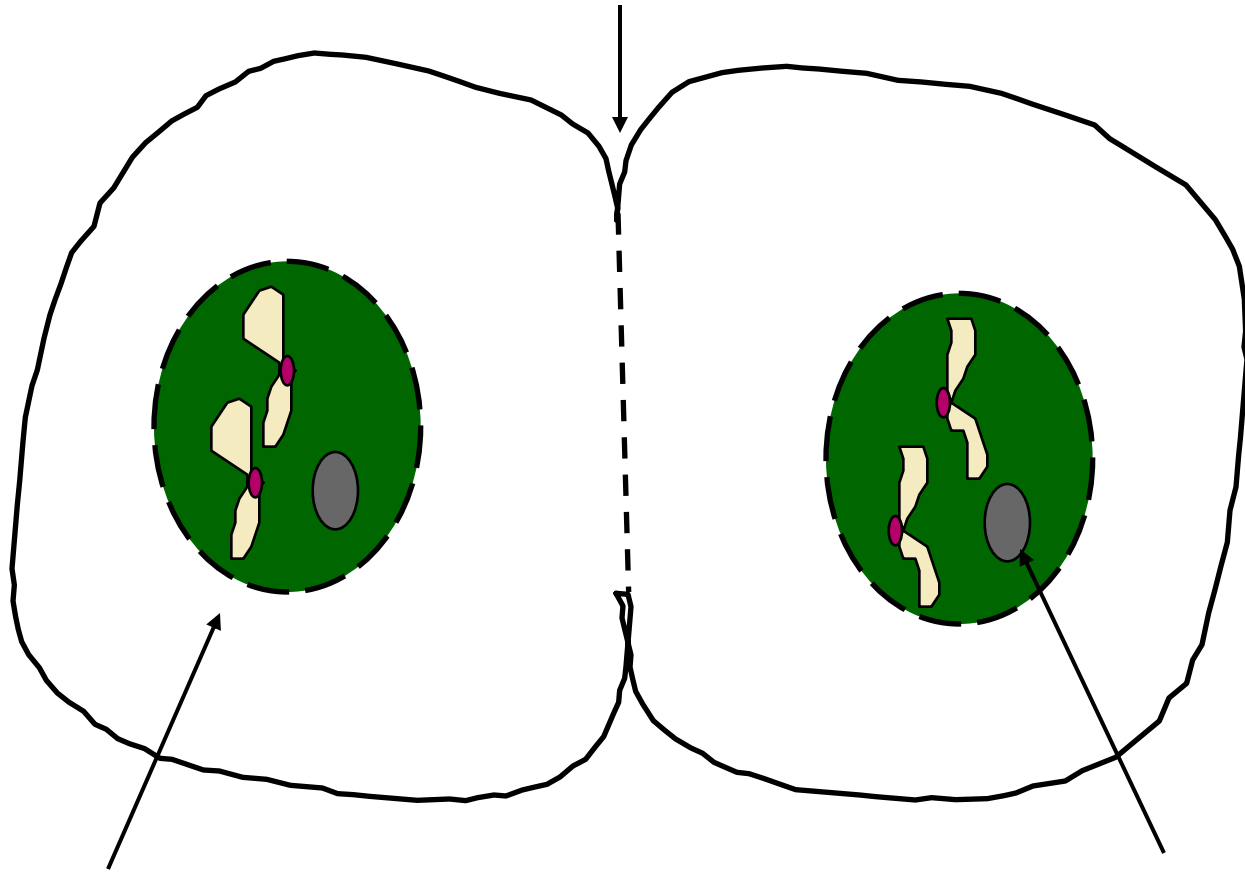


Ve iki kardeş kromatid oluşur

TELOFAZ

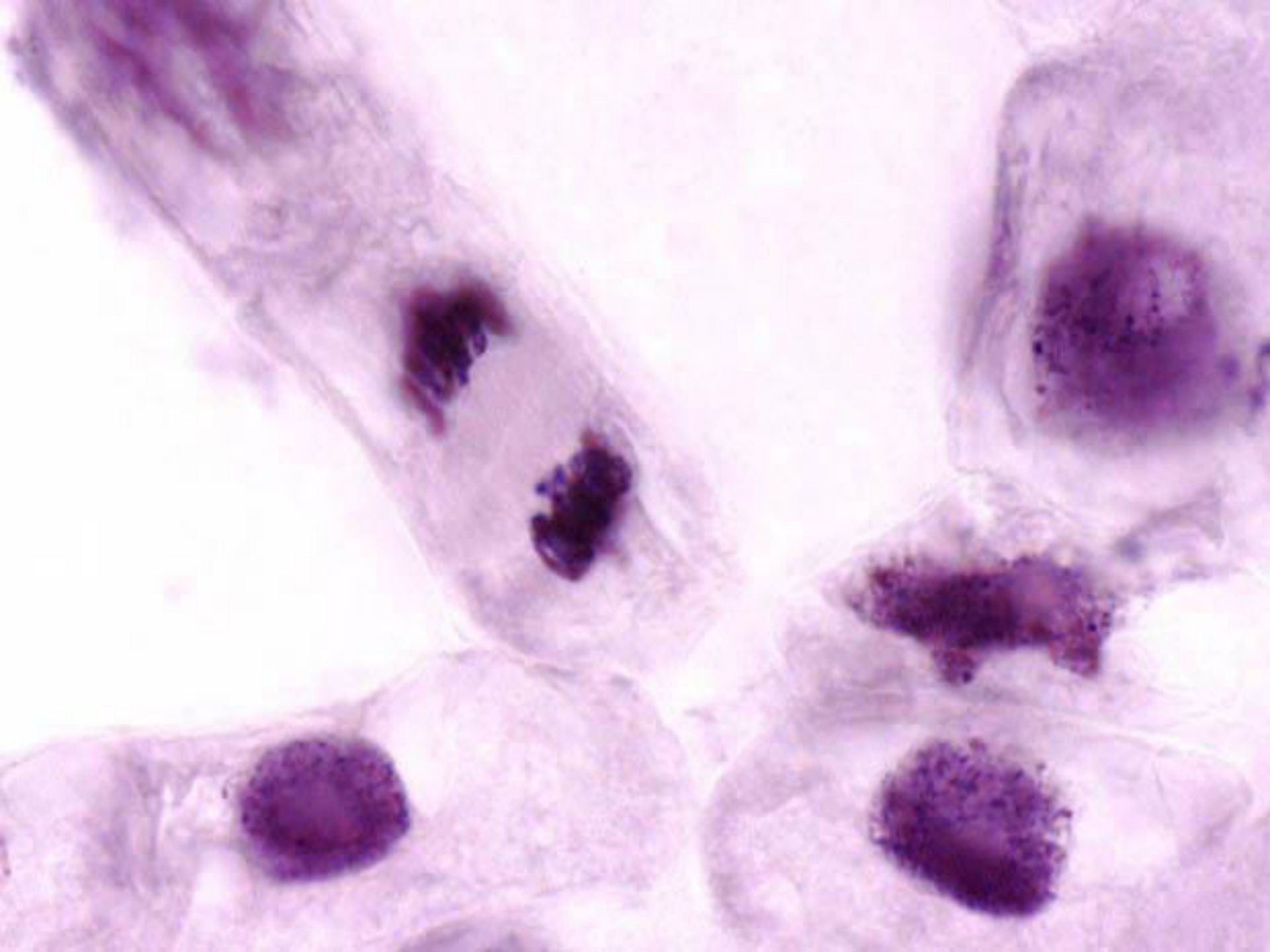
- o Mitozun son evresidir.
- o Bu evrede en önemli olay sitoplazmanın bölünmesi anlamına gelen **SİTOKİNEZDİR.*****
- o Buradaki olaylar profaz aşamasındaki olayların tersidir.

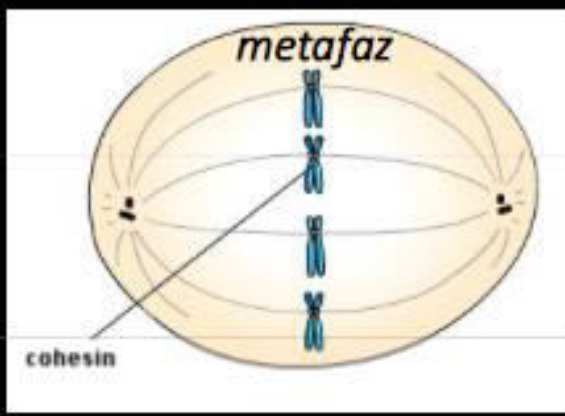
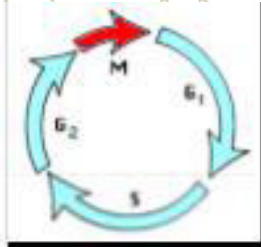
cytokinesis



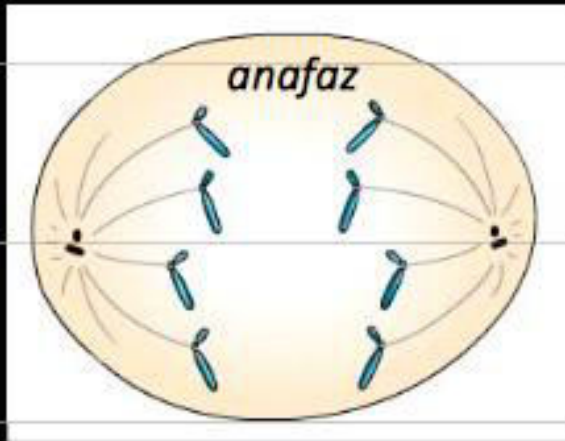
nuclear membrane reforming

nucleolus reappears

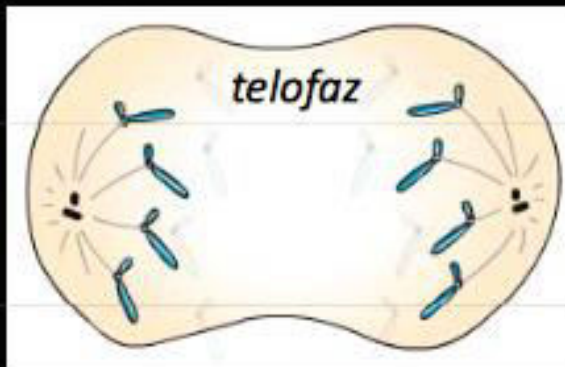




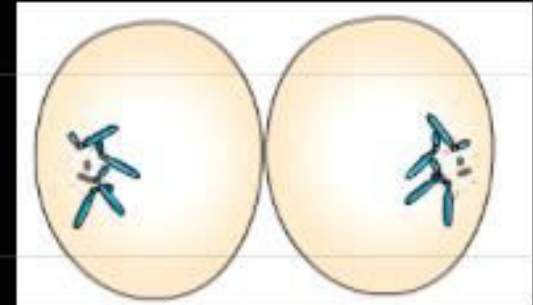
Aktif APC, kohezin düzenleyicilerini parçalar



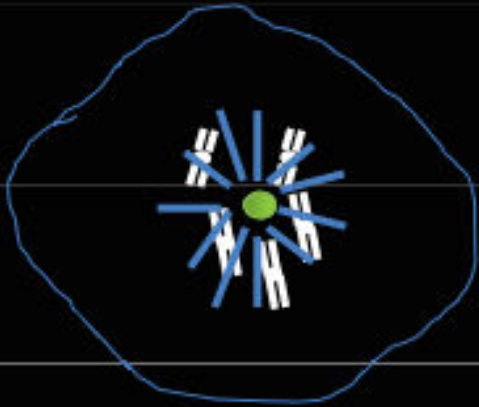
Kardeş kromatidler birbirinden ayrılır



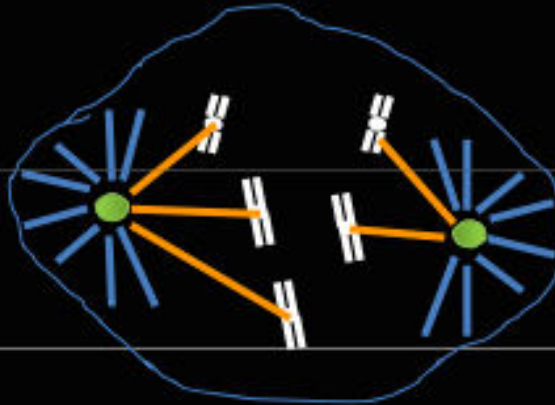
APC, M-CDK kompleksini de parçalayarak mitozun sona ermesini sağlar



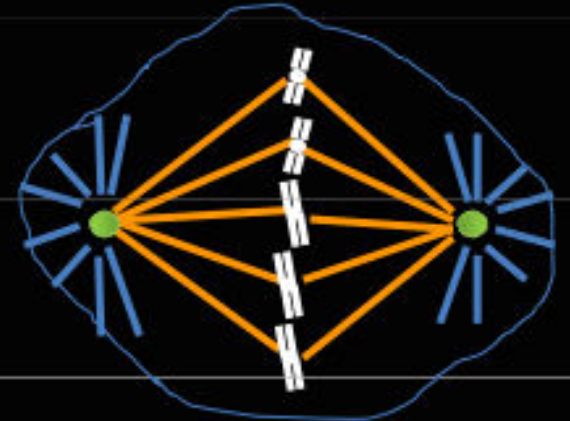
PROFAZ



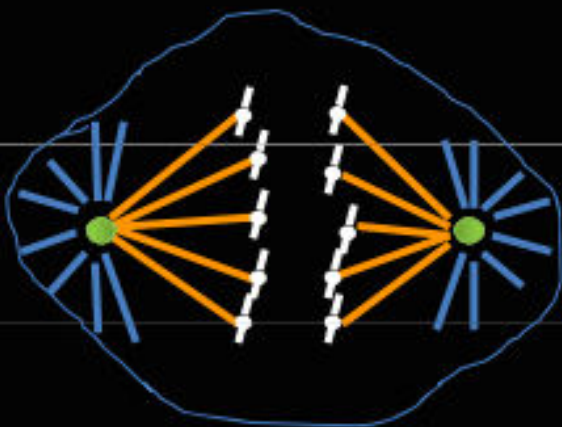
PROMETAFAZ



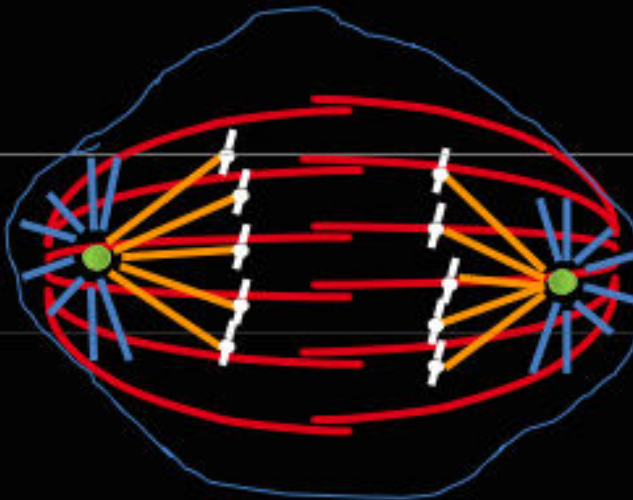
METAFAZ



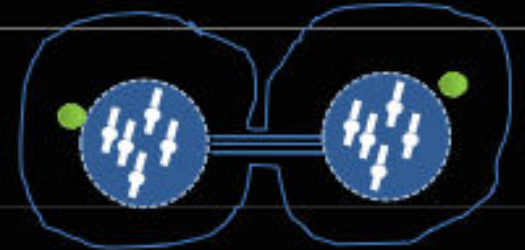
ANAFAZ-A



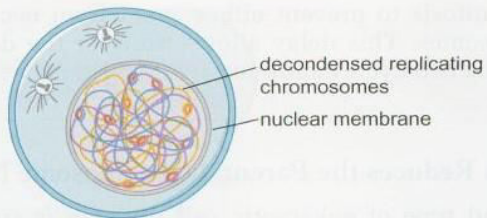
ANAFAZ-B



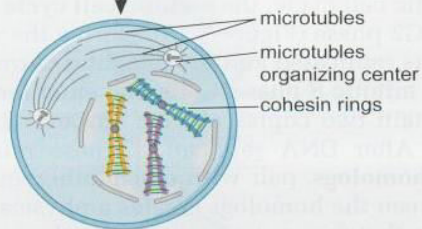
TELOFAZ



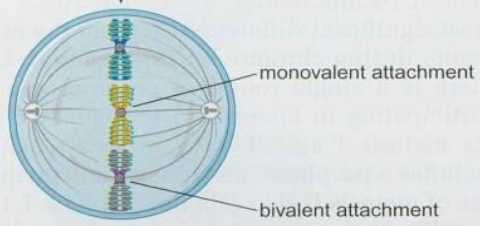
interphase



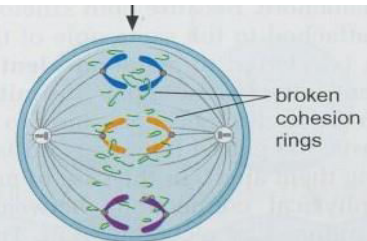
prophase



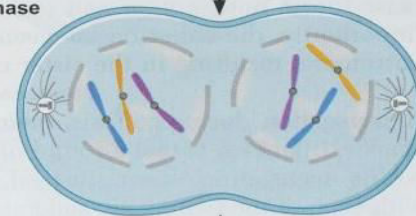
metaphase



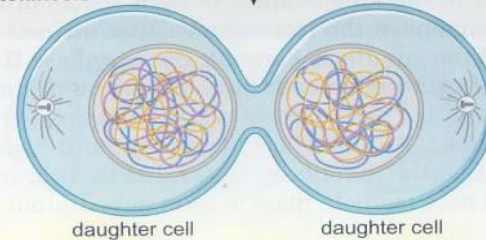
anaphase



telophase



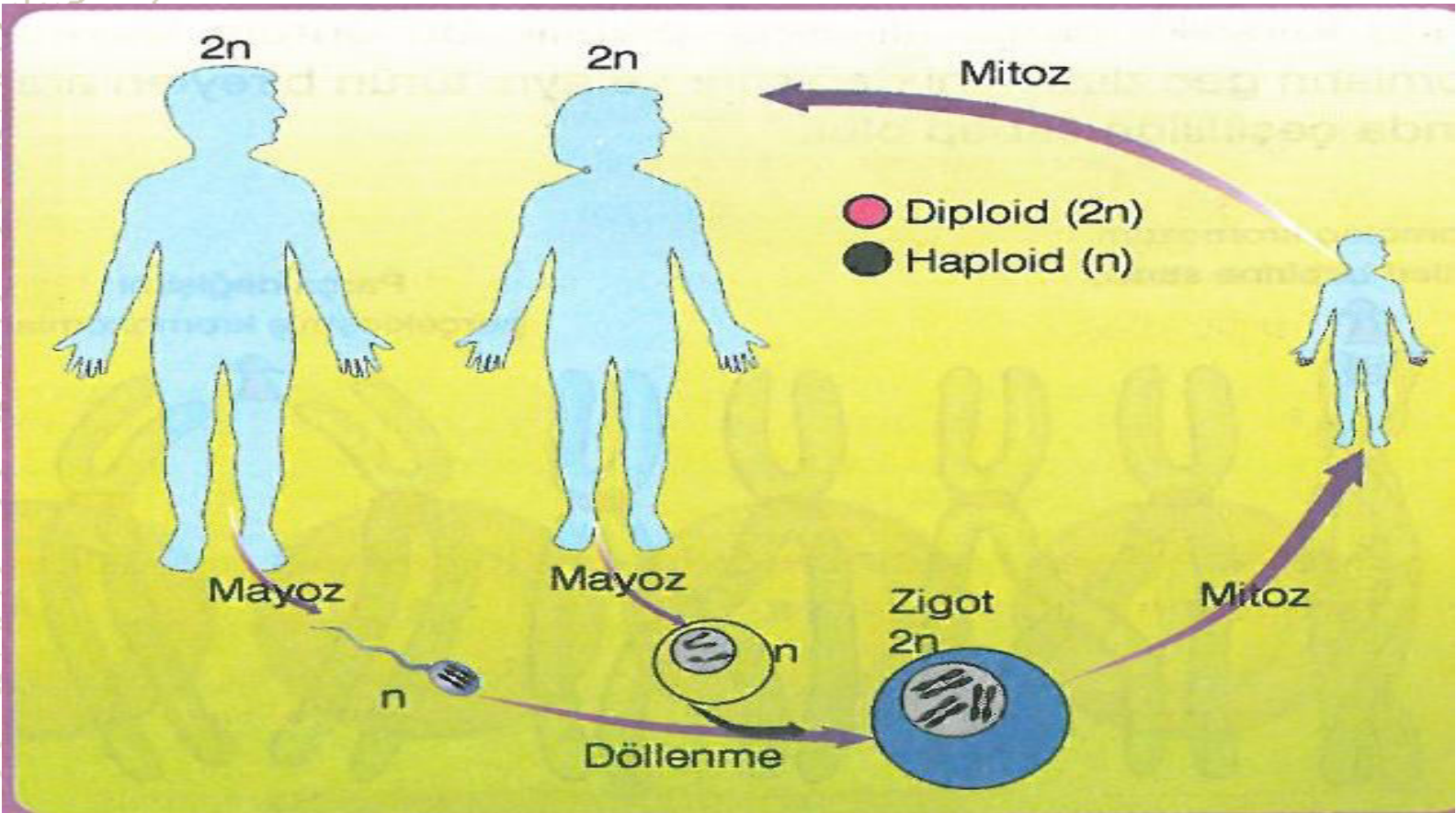
cytokinesis




MAYOZ BÖLÜNME

- Mayoz bölünme bitki, insan ve hayvanlarda üreme hücrelerinin (sperm, yumurta ve polen) oluşturulmasını sağlar.
- **Canlıların üreme organlarında üreme ana hücreleri bulunur. $2n$ sayıda kromozom içeren bu hücreler, mayoz bölünme geçirerek n sayıda kromozom içeren üreme hücrelerini oluşturur.**

Mayoz Bölünme



Eşeyli üremenin temelinde mayoz bölünme ve döllenme bulunur. Mayoz bölünme ile türlerdeki kromozom sayısı artmadan sabit tutulur.



•İnsan hücreleri 46 kromozom taşıdığına göre hem anneden hem babadan 46+46 kromozom olmak üzere 92 kromozom olacaktı. Buda insandan farklı bir canlı oluşmasına sebep olacaktı.

•Bu durumda 92 kromozomun 46 kromozoma düşmesi gerekir. İşte kromozomların yarıya inmesini sağlayan hücre bölünmesine **mayoz bölünme** denir.

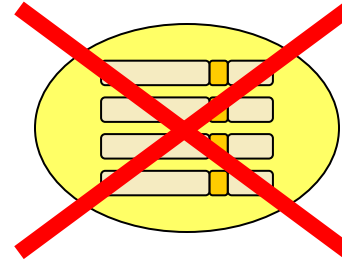
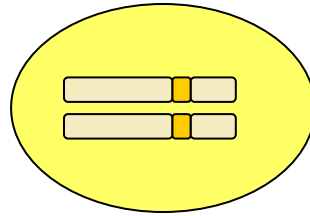
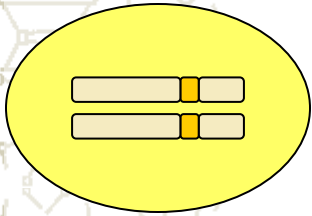
Mayoz

Gametleri oluşturan bir bölünmedir

Anne

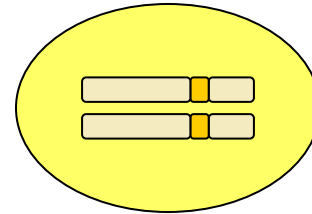
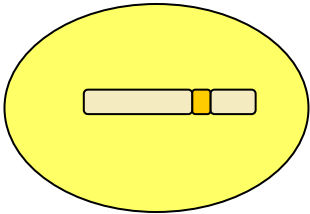
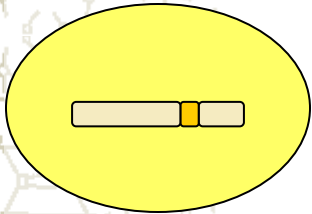
Baba

Çocuk



Çok fazla

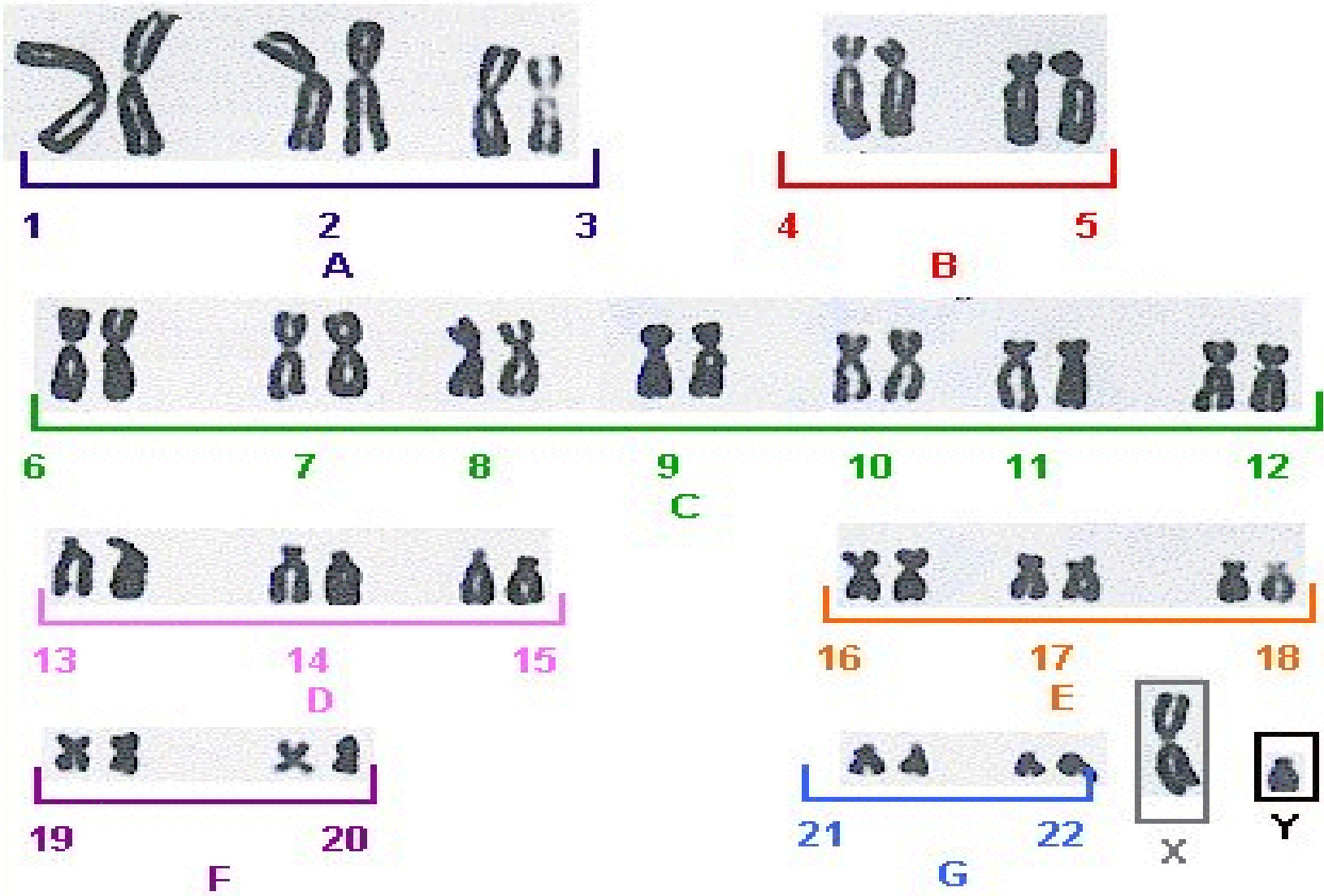
Mayozda genetik bilgi yarıya iner.



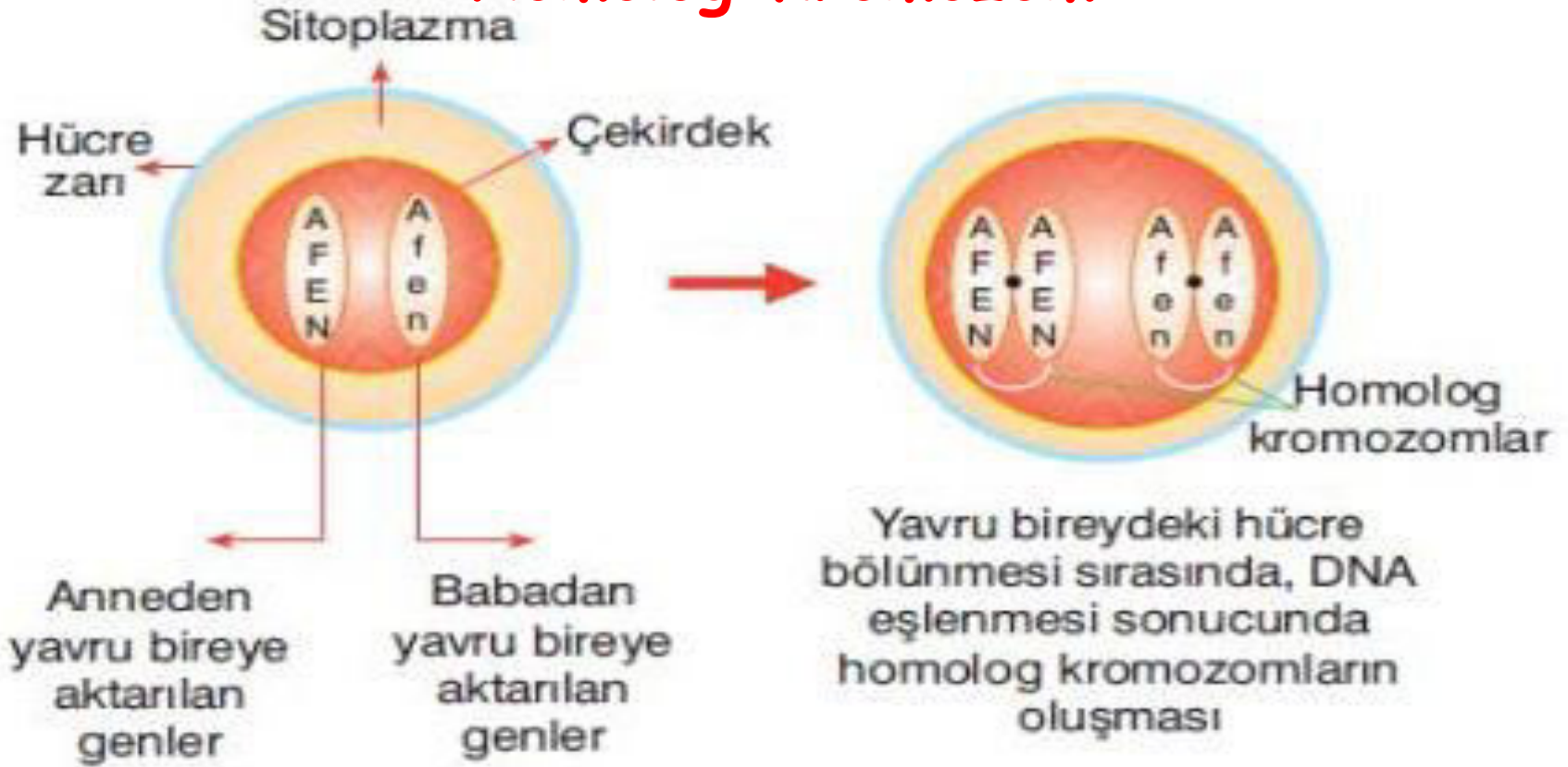
Homolog Kromozom

- Kromozomların üzerinde DNA'nın görev birimi olan genler bulunur.
- Anne ve babaya ait kalıtsal özellikler genlerle yavru bireye aktarılır.
- Bu nedenle bireyin saç rengi, boy uzunluğu, göz rengi gibi her bir özelliğiyle ilgili genler hem anneden hem de babadan ayrı ayrı kromozomlarla yavru bireye aktarılır.
- Bir bireyde; karşılıklı olarak aynı özelliğe ait genleri taşıyan, biri anneden diğeri babadan gelen, genellikle aynı şekil ve büyüklükteki kromozom çiftlerine **homolog kromozom**** denir.

KROMOZOMLAR



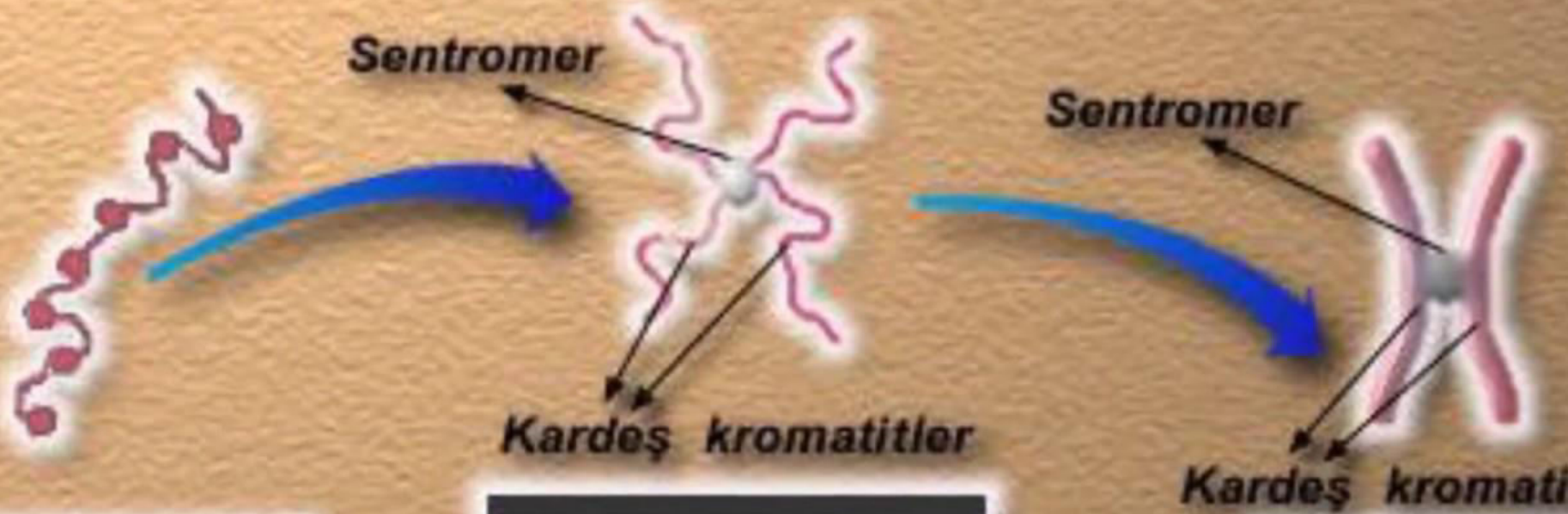
Homolog Kromozom



Homolog kromozom çiftleri

Homolog kromozomlar üzerinde aynı özelliğe ait genler bulunur. Fakat genlerin aynı olma şartı yoktur.

Örneğin; yavru bireye saç rengiyle ilgili anne bireyden siyah saç geni (E) geçebilirken, baba bireyden ise sarı saç geni (e) geçebilir.



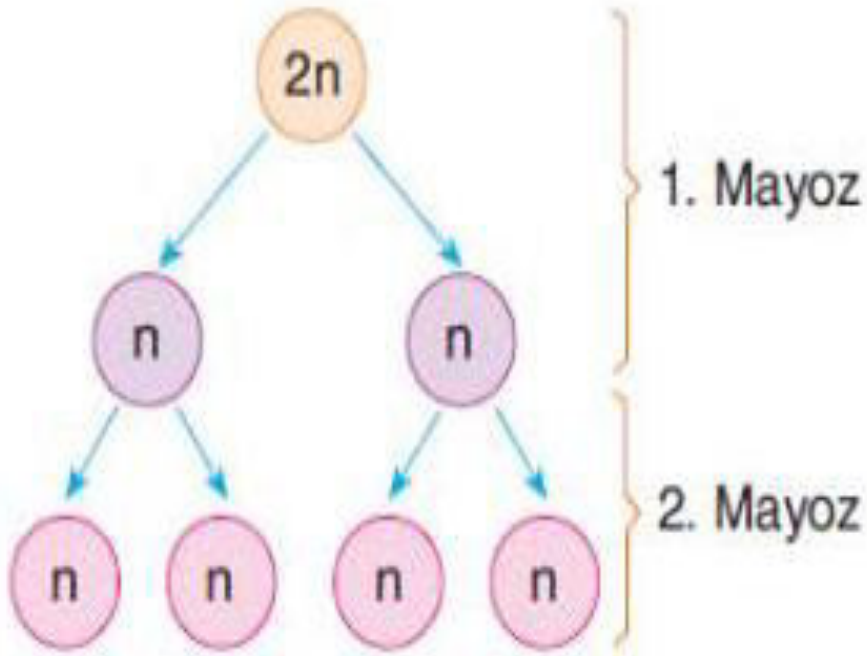
**Eşlenmemiş
kromatin ipliği**

**Kendini eşlemiş
iki kromatitli
kromatin ipliği**

Kromozom



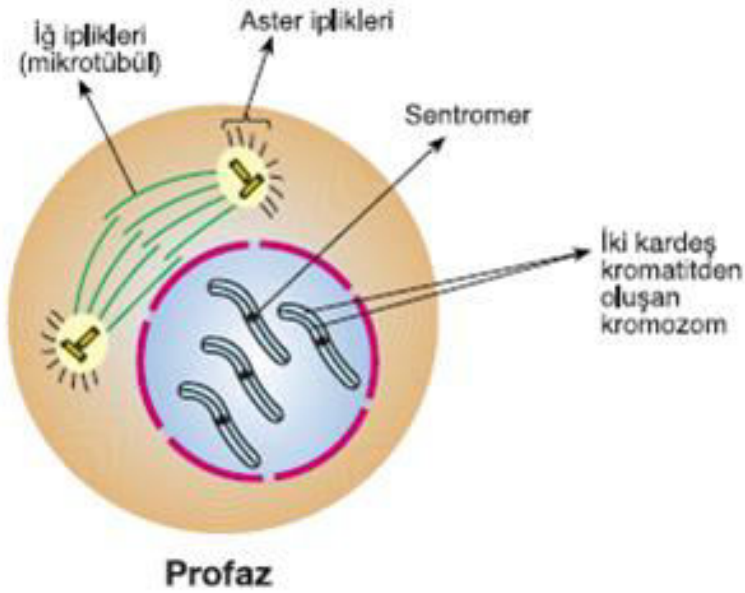
Mayoz Bölünmenin Evreleri



- Mayoz bölünme 1. mayoz ve 2. mayoz olmak üzere iki aşamada gerçekleşir.
- 1. mayoz sonunda $2n$ kromozumlu bir hücreden n kromozumlu iki hücre oluşur.
- 2. mayozun sonunda ise n kromozumlu dört hücre oluşur.
- Bu bölünmeler birbirini takip eden evrelerden meydana gelir.

MAYOZ 1

Profaz Evresi



- Hücre bölünme için gerekli olan büyüklüğe ulaşmıştır. DNA kopyalanır ve kromozom oluşumu başlar.

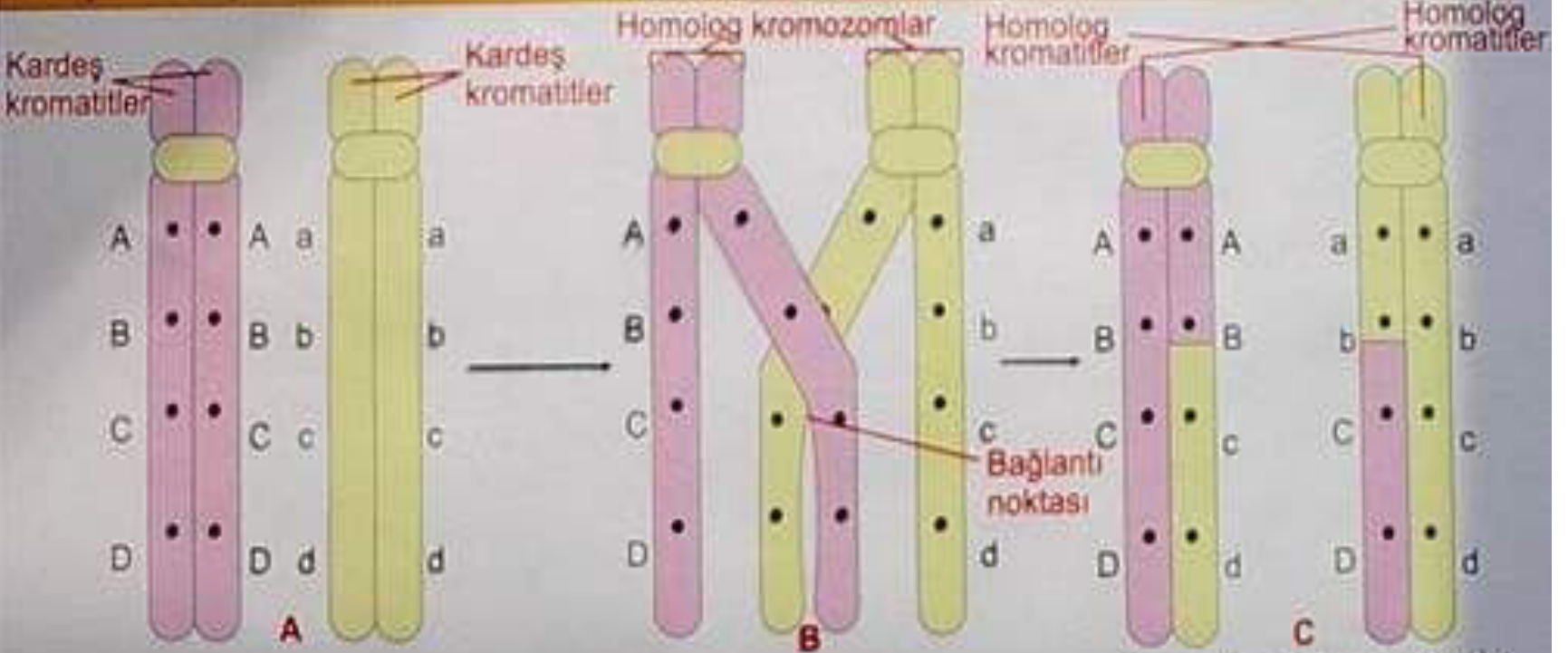
*Kromozomların oluşumları tamamlanır.

*Homolog kromozomlar yan yana dizilerek birbiri üzerine kıvrılır.

*Kromozomların karşılıklı bölgeleri arasında parça değişimiyle gen alışverişi gerçekleştirilir.**

Parça değişiminden dolayı, oluşan yavru hücreler ana hücreden farklı yapıya sahip olurlar. Bu farklılık ise tür içerisinde canlı çeşitliliğini ortaya koyar. Aynı türün canlılarının kalıtsal yapıları farklı olabilir.

PARÇA DEğİŞİMİ (CROSSING-OVER)



Her biri iki kromatitten oluşan homolog kromozomlar arasında kalıtsal madde alışverişi meydana gelir.

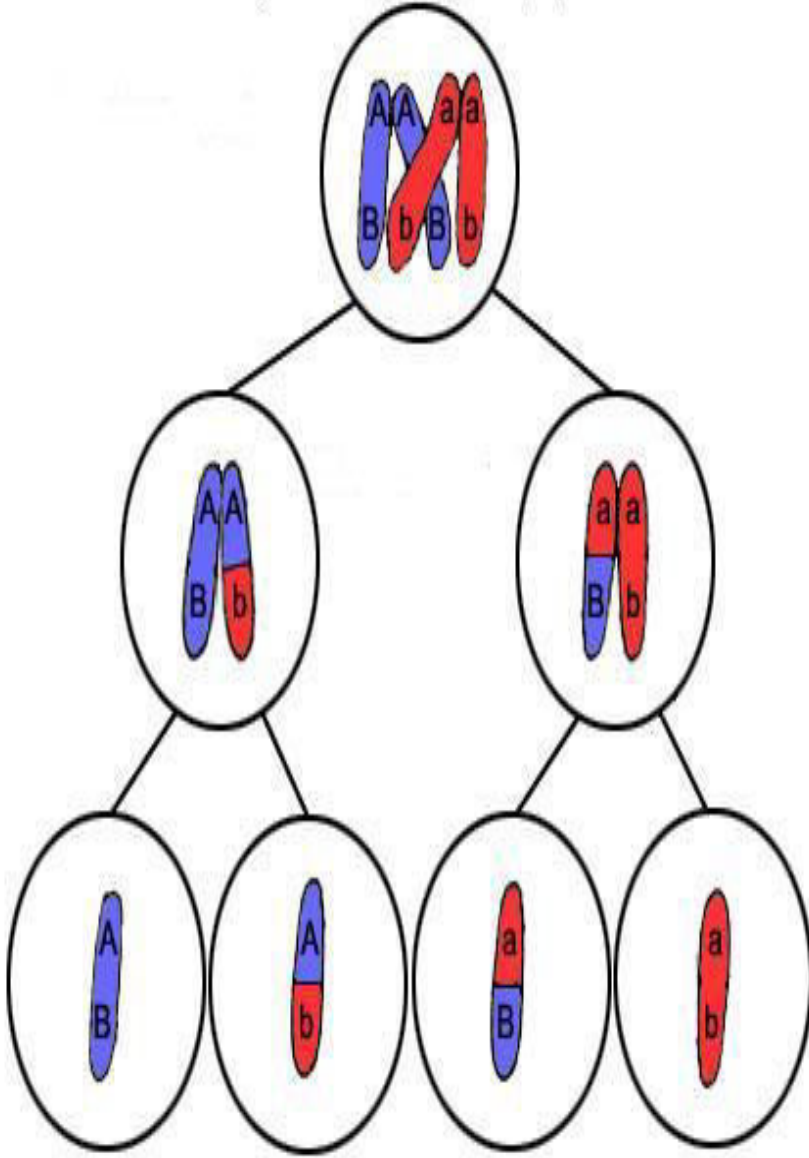
Bu kalıtsal madde alışveriŐine parça değişimi (crossing-over), iki homolog kromatitin birbirini kesen kısmına da kıyazma denir.

Çaprazlama olan noktalarda kopmalar meydana gelerek parça deęiŐtirilir. Parça değişimi kardeş kromatitler arasında oluşmaz.

Profaz 5 safhada gerçekleşir:

- **LEPTOPEN:** Kromozomlar, ince uzun iplikler halinde belirir.
 - Kromotitler henüz belirgin değildir.
- **ZİGOTEN:** Homolog kromozomlar yan yana gelir ve birbirlerine sarılırlar. Bu olaya **sinapsis** denir. Bu şekilde eşleşen iki kromozomun meydana getirdiği yeni ifte de "bivalent" denir.
- *****PAKİTEN:** Kromozomlar kısalıp kalınlaşır.
 - Her kromozomda iki kromotit belirgin duruma geçer.
 - Buna göre her bivalentte 4 kromotit bulunur.
 - Kardeş olmayan kromotitlerden ikisinde kırılmalar olabilir ve kırılan parçalar birbiriyle yer değişimi yapabilir. Bu parça değişimi olayına **krossing-over** denir.
- **DİPLOTEN:** Homolog kromozomları bir arada tutmaya çalışan g zayıflar.
 - Böylece kromozomlar birbirinden ayrılmaya başlar. Fakat bağlantı noktalarını korurlar.
- **DİAKİNEZ:**
 - Kromozomların kısalıp kalınlaşması daha da ilerler. Homolog kromozomların birbirini itmeleri sonucunda, kiyazmalar sentromerlerden uçlara doğru kayar. Bu olaya terminolizasyon denir. Çekirdek zarı ve çekirdekçik erir.

crossing over during synapsis of prophase I



- ✨ Bu safhada homolog kromozomlar yan yana gelerek **kiazma*** denen bölgelerden bir birine bağlanır.
- ✨ Bu bağlanma olayına **sinapsis*** denir.
- ✨ Bağlanmayla oluşan bu 4 kromatitli yapıya **tetrat*** denir.
- ✨ Tetrat oluştuktan sonra homolog kromozomların kardeş olmayan kromatitleri arasında karşılıklı parça değişimi olur. Bu olaya **krossing-over*** denir.
- ✨ Bu olaydan sonra sinaps çözülür, homolog kromozom çiftleri ayrılır ve bölünmeye devam edilir.
- ✨ Her mayozda tetrat ve sinaps kesin oluşur ama krossing-over her zaman oluşmayabilir.

Metafaz Evresi



- Parça değişiminden sonra kromozomlar, hücrenin ortasına dizilir.

Anafaz Evresi



- Homolog kromozom çiftleri birbirlerinden ayrılarak karşılıklı kutuplara doğru hareket ederler. Bu evre(homolog kromozomların ayrılması); hücrelerdeki kromozom sayısının yarıya inmesini sağlar.

Telofaz Evresi

- Çekirdek bölünmesi tamamlanır.
- Sitoplazma bölünmesi başlar.



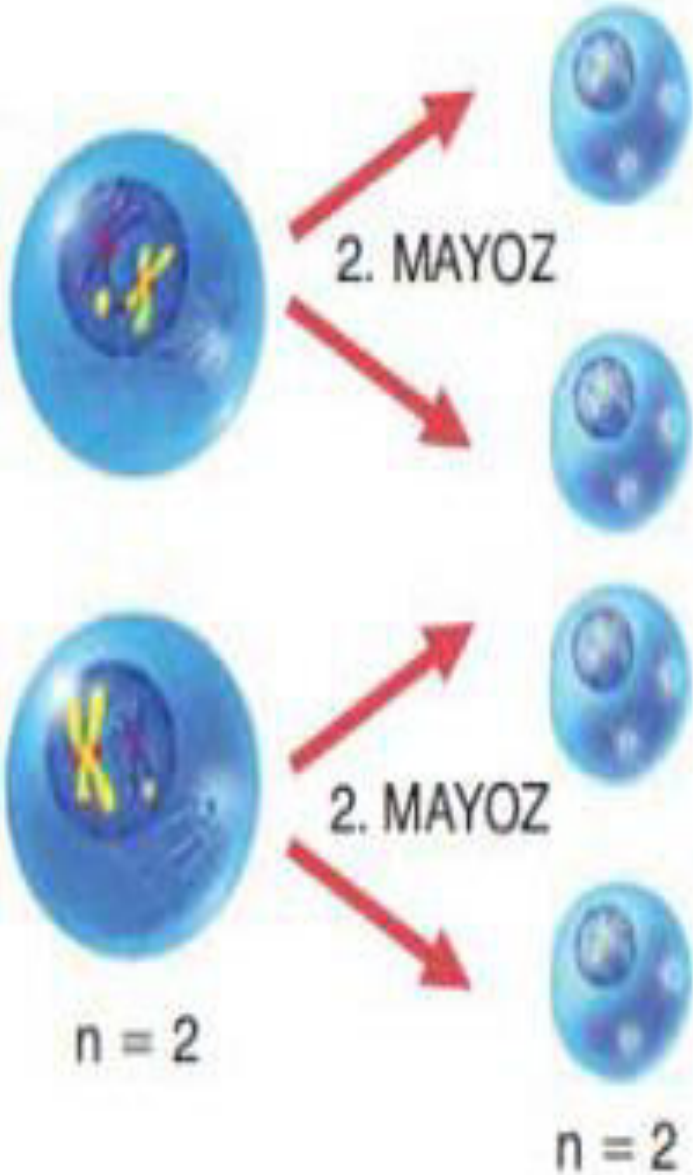
$2n = 4$



$n = 2$

- Birinci sitoplazma bölünmesinde hücre ortadan boğumlanır ve $2n$ kromozomlu bir hücreden n kromozomlu iki hücre oluşumu tamamlanır.

MAYOZ 2

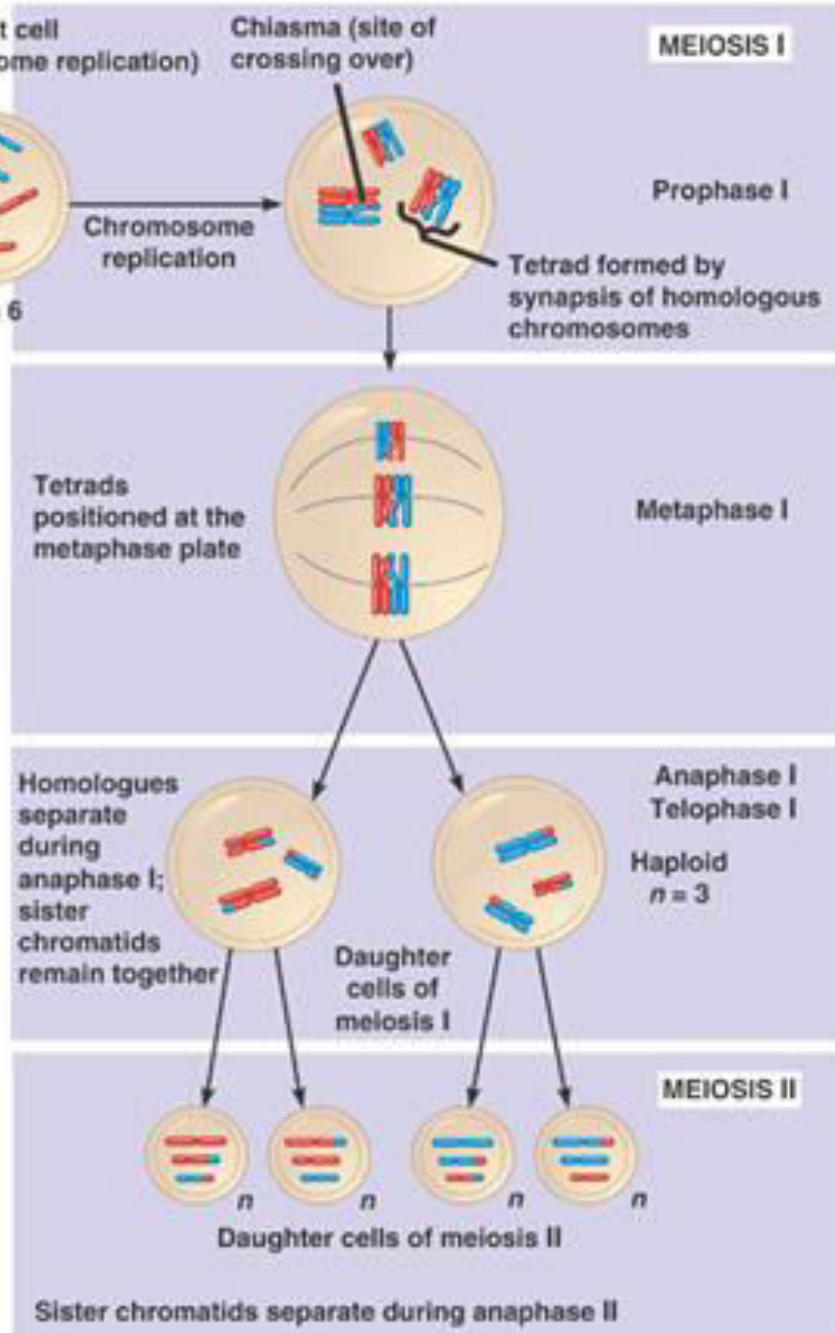
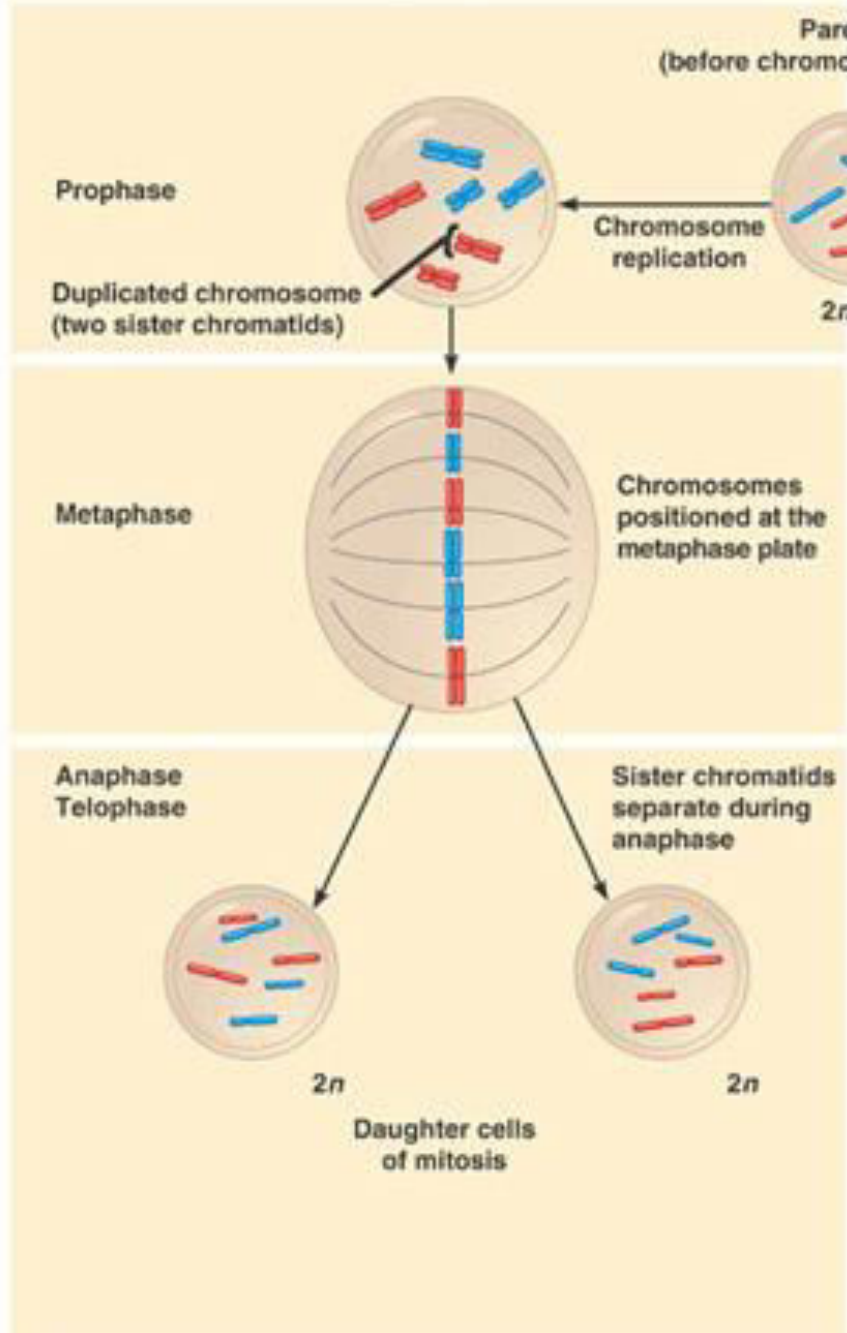


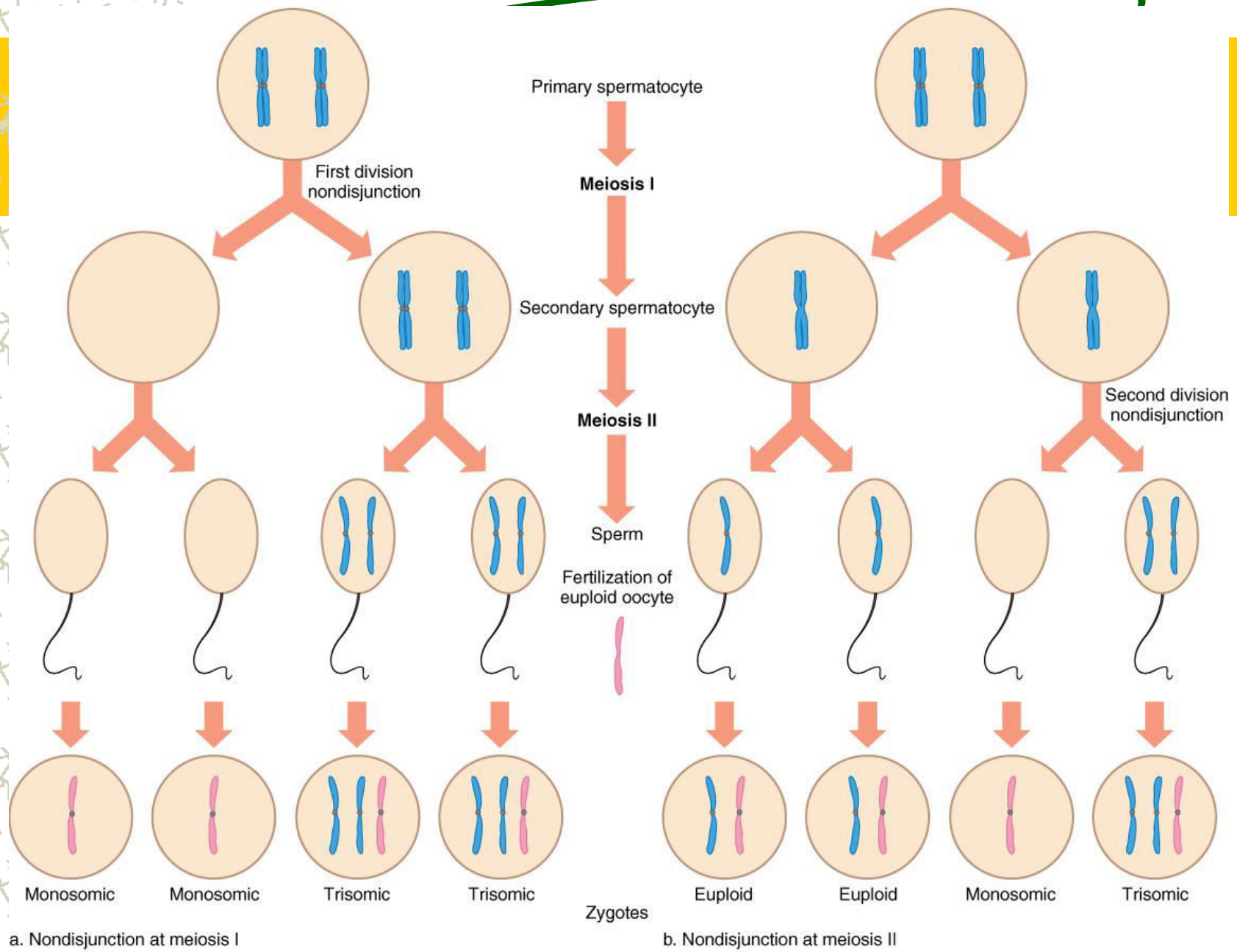
- 2. mayoz, mitoz bölünmeyle benzer şekilde gerçekleşir.
- Kromozom sayısı n olan iki hücre, tekrar bölünerek n sayıda kromozom bulunduran dört üreme hücresini oluşturur.

NOT: 2. mayoz bölünmenin başlangıcında, mitoz bölünmeden farklı olarak DNA eşlenmesi gerçekleşmez.

MITOSIS

MEIOSIS





a. Nondisjunction at meiosis I

b. Nondisjunction at meiosis II

MİTOZ	MAYOZ
Vücut hücrelerinde görülür.	Eşeyli üreme yapan bitki ve hayvan üreme hücrelerinde görülür.
n ve 2n kromozomlu hücrelerde görülür.	Sadece 2n kromozomlu hücrelerde görülür.
Sonunda 2 hücre meydana gelir.	Sonunda 4 hücre meydana gelir.
Kromozom sayısı değişmez.	Kromozom sayısı yarıya iner.
Oluşan hücrelerin kalıtsal yapısı ana hücre ile aynıdır.	Oluşan hücrelerin kalıtsal yapısı ana hücreden farklıdır.
Mitoz bölünmede gen değişimi yoktur.	Mayoz bölünmede gen değişimi vardır.
Oluşan hücreler tekrar mitoz geçirebilir.	Oluşan hücreler tekrar mayoz geçiremez.
Bölünme sırasında sitoplazma ve çekirdek bölünmesi bir kez gerçekleşir.	Çekirdek ve sitoplazma bölünmesi iki kez görülür.

ÖDEV*****

*Eşeysiz üreme nasıl gerçekleşir?

**Kaç şekilde gerçekleşir?

***Hangi canlılar eşeysiz üreme yapar?