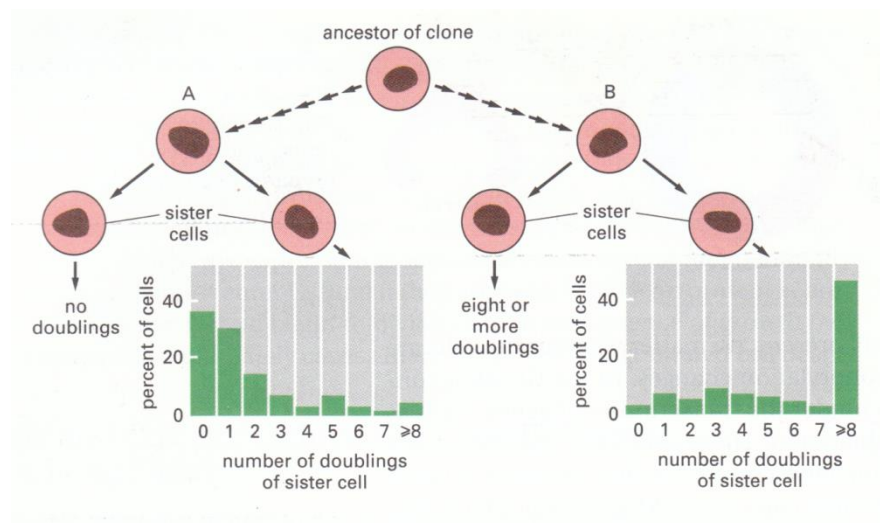


YAŞLANMA BİYOLOJİSİ

Prof. Dr. Fulya Tekşen

Hücre yaşlanması

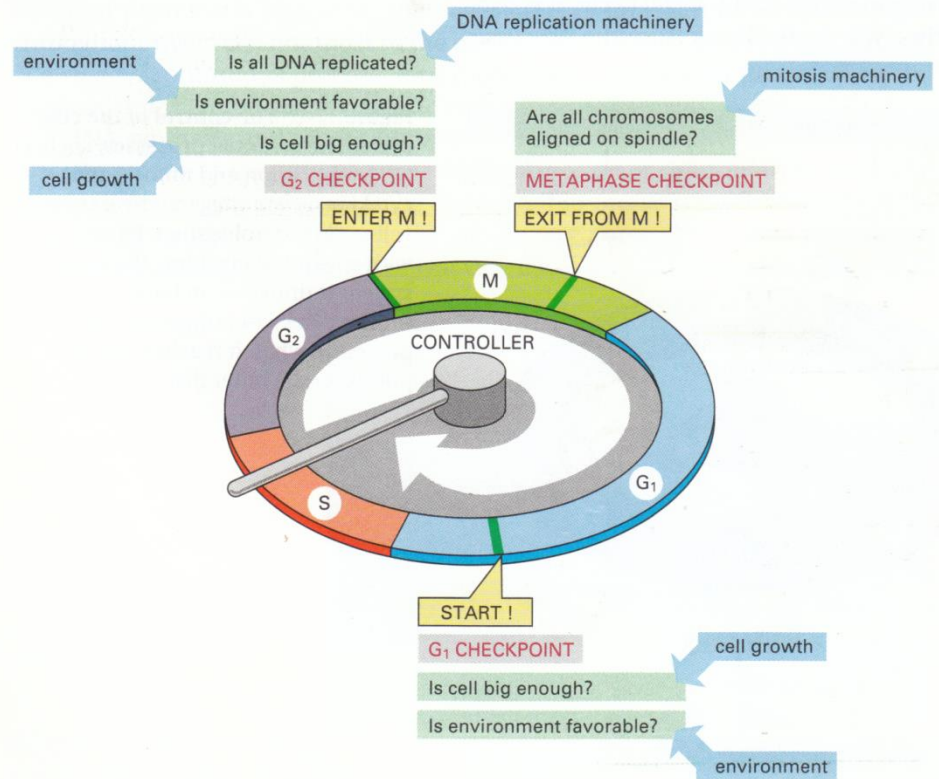
- Yüksek canlılardaki Hücre proliferasyonu hücrenin çevresine olduğu kadar, hücrenin yaşam süresine de bağlıdır. Hücre içi kontrol mekanizmaları ile yönlendirilen bu olguya en iyi örnek hücre bölünmesi üzerine hücre yaşlanmasının gösterdiği etkidir.

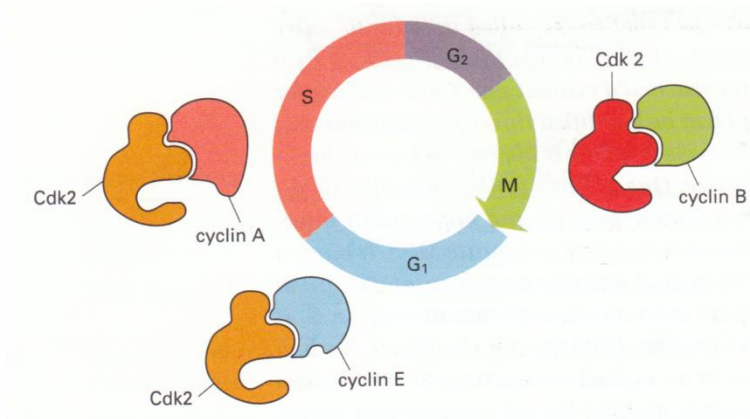


Hücre Kültüründe;

Normal İnsan fetus fibroblastı.....50 Bölünme
40 yaşındaki bireyden alınan hücre.. 40 Bölünme
80 yaşındaki bireyden alınan hücre..30 Bölünme
den sonra önce yavaşlar ve durur, hücre bir daha
hiç çıkamayacağı Go fazına girer.

Yaşam süresi daha az olan canlılarda da kültürde
daha az bölünme sayısı ile bölünme durur, bu
olay HÜCRE YAŞLANMASI dır.



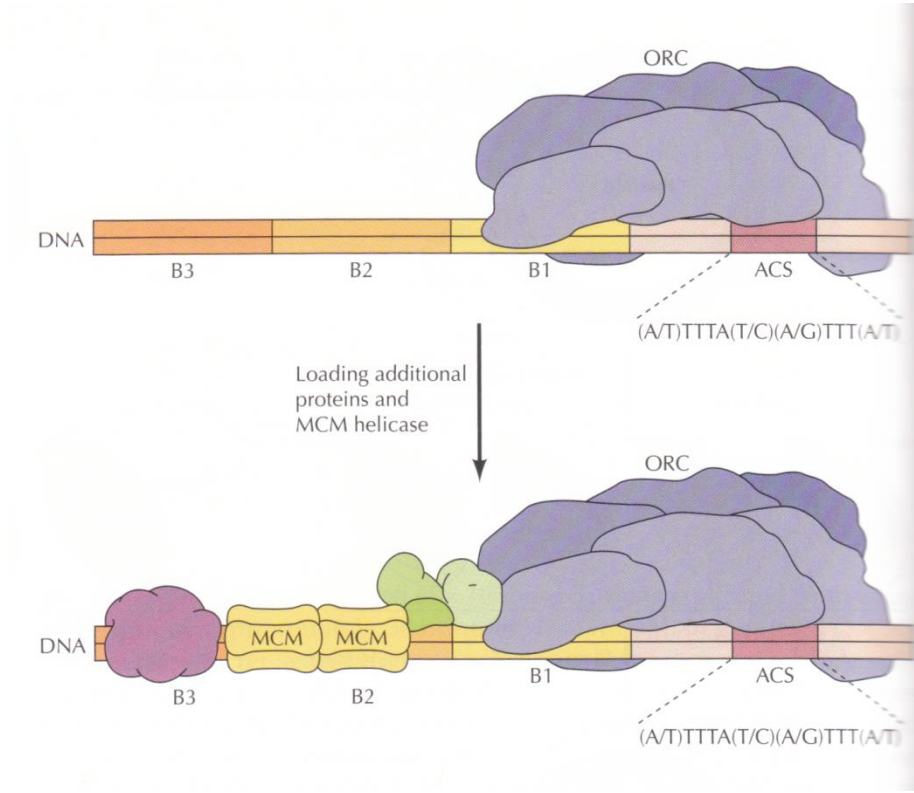


G0 fazı

- G1 evresi içerisinde bir alt evreyi oluşturmaktadır.
- Bazı Hücreler hücre siklusuna devam etmeye hazır olmadıkları zaman bu evreye girerler.
- Saatlerce, günlerce veya yıllarca bu evrede kalabilirler.

Hücre Yaşlanması;

- Mekanizması tam olarak anlaşılamamış olan bir olgudur.
- Olguyu açıklamak üzere bazı teoriler öne sürülmektedir;
- Zararlı rastgele mutasyonların birikmesi
- Tümör büyümesini sınırlamak suretiyle kansere karşı bir korunma mekanizması olması.



Hücre yaşlanması çalışmaları;

- En iyi hücre kültüründe gözlenmektedir.
- Gözlem sırasında; en azından bazı hücrelerin yaşlanmasının ortamda bulunan büyüme faktörleri ile direkt korelasyonu olduğunu göstermiştir.
- Bir başka ifade ile; hücrelerin proliferatif potansiyelleri de hücrenin çevresi tarafından kontrol edilebilmektedir.

İNCELEME YAPMAK İÇİN;

- Differensiasyon ile sonlanan kısa programlı hücre bölünmeleri ile embriyonik gelişmel oldukça benzerdir ancak 50 kez bölünme daha sonra bölünmenin durmasını anlamak kolay olmamaktadır.
- AYNİ KLON İÇERİSİNDE YAŞLILIĞIN NE ZAMAN ORTAYA ÇIKABİLECEĞİ ÖNGÖRÜLEBİLMEKLE BİRLİKTE HER BAĞIMSIZ HÜCRE İÇİN AYNİ ZAMAN GEÇERLİ OLMAYABİLMEKTEDİR.

AYNI KLON İÇERİSİNDE;

- İdentik fibroblastlar
 - Standart kültür koşullarında
-
- BAZI HÜCRELER ÇOK SAYIDA BÖLÜNÜR
DİĞERLERİ ise
 - AZ SAYIDA

Bağımsız hücreler;

- Rastgele olarak değişime uğrarlar
- ve
- BÖLÜNME DURUR.
- Kültürdeki hücrelerin tümü proliferere olduktan sonra popülasyondaki bölünme durur.

Farklılıkları açıklamak üzere öne sürülen bir öngörü;

- Kromozomların uç kısımlarında bulunan ÖZEL TEKRARLAYAN DNA SEKANSLARI (DİZİNLER) olan TELOMER dir.
- Tekrarlar, organizmaya göre farklılık göstermekte olup yaklaşık 100 ila 1000 arasında değişmektedir.

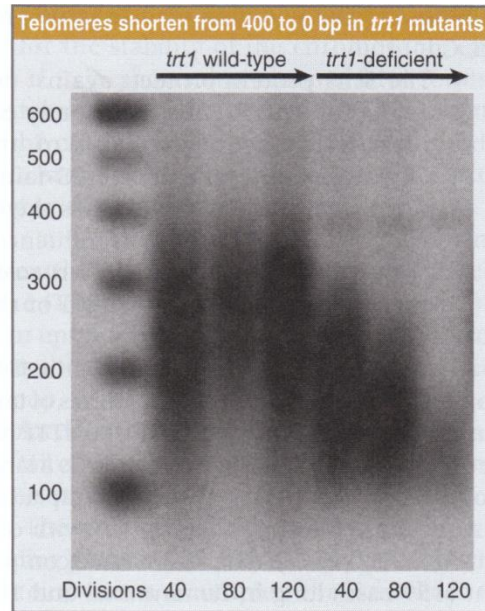


FIGURE 28.33 Telomere length is maintained at ~350 bp in wild-type yeast, but a mutant in the *trt1* gene coding for the RNA component of telomerase rapidly shortens its telomeres to zero length. Reproduced with permission from Nakamura, T. M., et al. 1997. *Science*. 277: 955–958. © 1997 AAAS. Photo courtesy of Thomas R. Cech and Toru Nakamura, University of Colorado.

Tüm telomerler,

- Genel olarak , sekansı belirten form;
- $C_n (A/T)_m$

$n > 1$

$m = 1-4$

ile ifade edilmektedir.

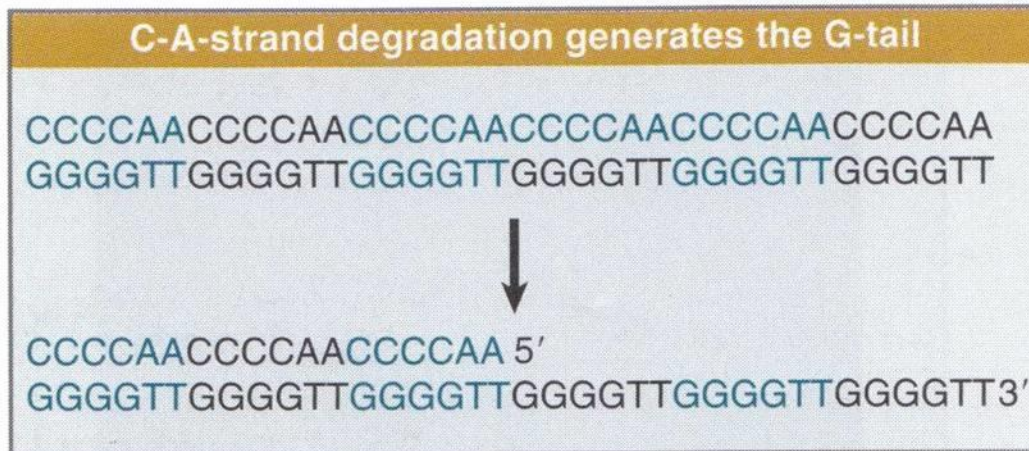


FIGURE 28.27 A typical telomere has a simple repeating structure with a G-T-rich strand that extends beyond the C-A-rich strand. The G-tail is generated by a limited degradation of the C-A-rich strand.

Telomerik sekansların;

- Aşağı ve yüksek ökaryotlarda bulunması bu dizinlerin üniversal olduğunu göstermektedir.
- Tipik bir Telomerik sekans 2 kriteri karşılamalıdır;
 - 1- Kromozomun ucunda yer almalıdır.
 - 2- Bir linear (doğrusal) molekül üzerinde dayanıklılığı sağlamalıdır.

Telomerik sekansın bir başka özelliği de;

- G-T bazlarınca zengin olan iplikçiğin uzamasıdır. Bu da muhtemelen C-A iplikciğinin degradasyonu ile ortaya çıkmaktadır.
- Guanin bazları birbirleri ile biraya gelme kapasitesine sahiptirler ve böylece farklı bir yapı oluştururlar.
- Telomerler de kromozomların uç kısımlarını stabil hale getirmektedir.

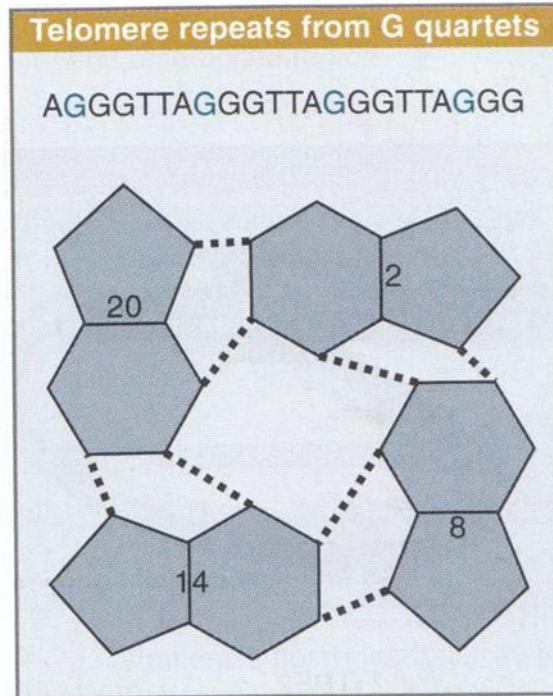


FIGURE 28.28 The crystal structure of a short repeating sequence from the human telomere forms three stacked G quartets. The top quartet contains the first G from each repeating unit. This is stacked above quartets that contains the second G (G3, G9, G15, G21) and the third G (G4, G10, G16, G22).

TRF 2 Proteini;

3' tekrarlayan G+T iPLİKÇİĞİNİN BİR İLMEK
OLUŞTURMASINI KATALİZLER.

TELOMERAZ ENZİMİ

- C-A iplikçığının uzamasını katalizler.

TELOMERLER

- Son differensiye formunu almış olan hücrelerde

YA DA

- Telomerazın MUTASYON a uğradığı hücrelerde, her hücre bölünmesi sonrasında kısalır ve yaşlı hücrelerden oluşan kültür sonlanır.

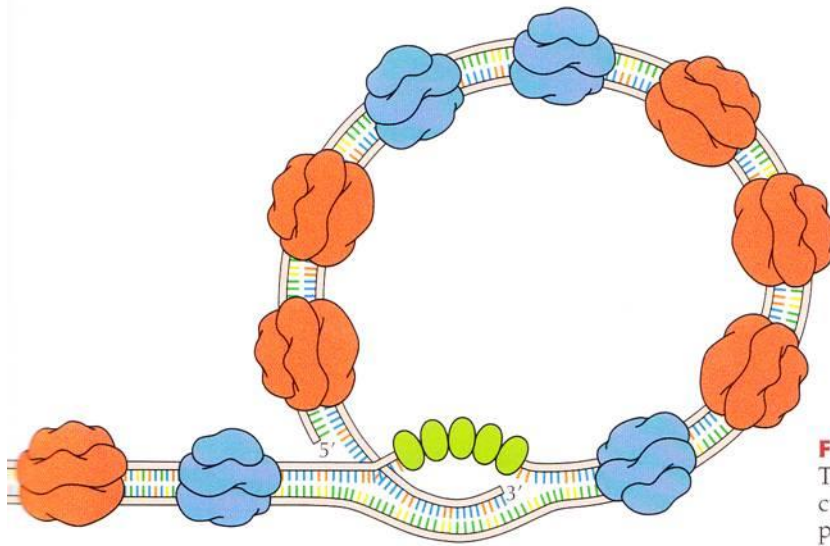


FIGURE 5.22 Structure of a telomere
Telomere DNA loops back on itself to form a circular structure and associates with a number of proteins that protect the ends of chromosomes.

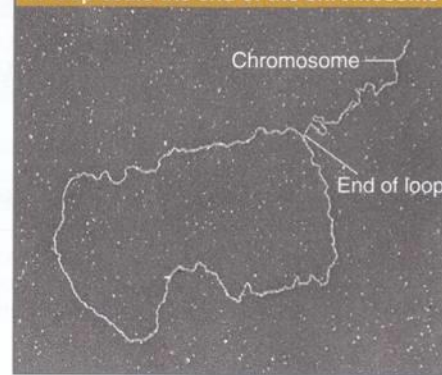


FIGURE 28.29 A loop forms at the end of chromosomal DNA. Photo courtesy of Jack Griffith, University of North Carolina at Chapel Hill.

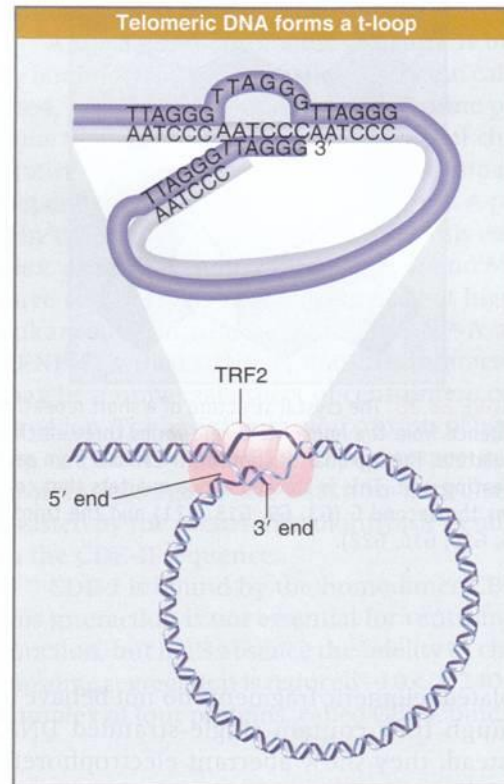


FIGURE 28.30 The 3' single-stranded end of the telomere (TTAGGG)_n displaces the homologous repeats from duplex DNA to form a t-loop. The reaction is catalyzed by TRF2.

Çok hücreli canlılarda;

- Hücre ölümü ve hücre proliferasyonu yaşam boyu dengelenmektedir.

Sonuç olarak örneğin;

Nematodlardan *C.elegansta* sadece 959 hücre bulunurken insanlarda bu sayı 1014 dür.

Hücreler;

- Öngörülemeyen travmatik nedenler ile (Ör. Toksik kimyasallara maruz kalma) Ölebileceği gibi,
- Normal fizyolojik olgu olan programlı hücre ölümü ile canlılıkları son bulmaktadır.
- Bu proses, hem embriyonik gelişmede, hem de erişkin dokularda kilit rol oynamaktadır.

Hücre ölümü;

- Hücre yenilenmesi ile dengelenmelidir, birçok doku da kaybolan hücrenin yerine yenisini oluşturma kapasitesine sahip KÖK HÜCRELER içermektedir.

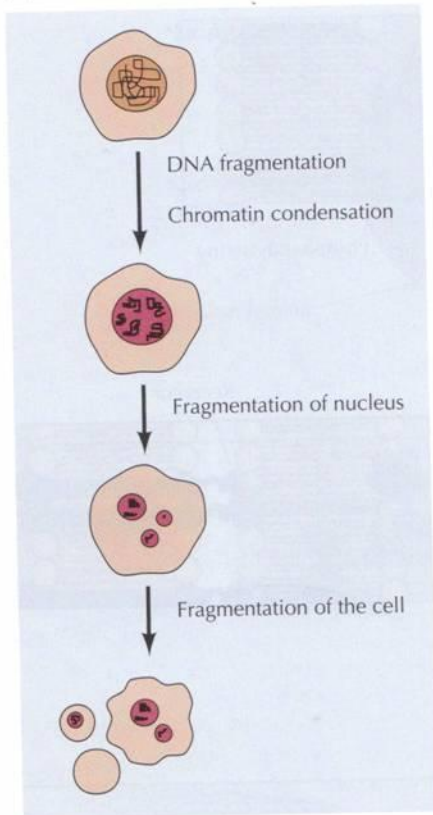
Hücre ölümü anomalileri;

- - Kanser
- - Otoimmün HASTALIKLAR
- Nörodejeneratif düzensizlikler
- (Alzheimer, Parkinson gibi)
- gibi hastalıklarda görülmektedir.

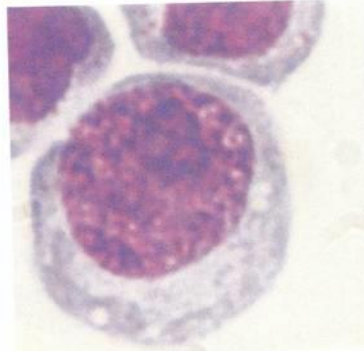
Programlı hücre ölümü-APOPTOZİS

- 1972 DE TANIMLANMIŞTIR.
- Kelime anlamı Yunanca dır ve ağaçların veya çiçeğin yapraklarını dökmesi anlamına gelir.
Bir seri farklı hücre değişiklikleri ile karakterizedir.
- Apopitoz sırasında,
- Kromozomal DNA genellikle nükleozomlar rasai bağlantının kopması sonucunda parçalanır.
- Kromatin kondanse olur ve sonra nukleus küçük parçalara ayrılır
- Son olarak hücrenin kendi büzülür ve membranla çevrili APOPTOTİK CİSİMLER adı verilen parçalara ayrılır.

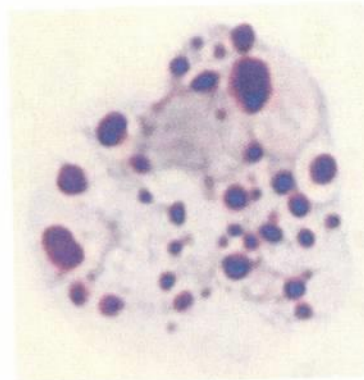
(A)



(B)



Normal



Apoptotic

(C) Hours after induction of Apoptosis

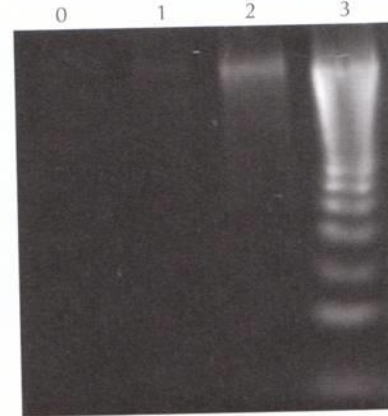


FIGURE 17.1 Apoptosis (A) Diagrammatic representation of the events of apoptosis. (B) Light micrographs of normal and apoptotic human leukemia cells illustrating chromatin condensation and nuclear fragmentation. (C) Gel electrophoresis of DNA from apoptotic cells, showing its degradation to fragments corresponding to multiples of 200 base pairs (the size of nucleosomes) at 1–4 hours following induction of apoptosis. (B, courtesy of D. R. Green/La Jolla Institute for Allergy and Immunology; C, courtesy of Ken Adams, Boston University.)

Apopitotik hücreler ve hücre parçacıkları;

- MAKROFAJLAR ve KOMŞU HÜCRELER tarafından tanınır ve fagositte edilir.

BÖYLECE

Hızlı ve ETKİN bir biçimde DOKULARDAN UZAKLAŞTIRILIR.....

OYSA;

- Akut yaralanmalar sonucu ölen hücreler, şişer ve patlar. Böylece içeriklerini de ekstraselüler aralığa bırakırlar ve enflamasyona neden olurlar.
- Apoptotik hücrenin uzaklaştırılmasında hücre yüzeyinde yer alan fosfatidilserin moleküllerinin de yer aldığı sinyaller rol oynamaktadır.

Programlı hücre bölünmesi;

- Hücre dönüşümü olan dokularda hücre sayısını sabit tutmakla yükümlüdür.
- Ör. İnsanlarda Kan dokuda günde 5×10^{11} hücre uzaklaştırılarak kemik iliğinden yapılanlar ile denge sağlanmaktadır.
- Hücre korunmasında; hasarlı veya zararlı olma potansiyali taşıyan hücreleri uzaklaştırmak suretiyle görev alır.

Ör. Virüsler

Mutasyona uğramış hücreler

- Gelişim sırasında istenmeyen hücreleri uzaklaştırır.

Ör. Parmaklar arasındaki dokunun eliminasyonu

- Memeli sinir sisteminde önemli rol oynar
- %50 oranında fazla oluşturulan nöronların fonksiyon görmeyenleri bu yol ile uzaklaştırılır.
- Dokularda hücrelerarası assosiasyonların oluşturulmasında rol oynar.

DOLLY NEDEN ERKEN ÖLDÜ?

- İnsan embriyonik kök hücrelerinin 1998 de izolasyonu ve erişkin memeli nukleusunun (SOMATİK HÜCRE NÜKLEER TRANSFERİ) klonlanmış bir canlıya dönüşebildiği gösterilmiş ve 1997 de DOLLY KLONLANMIŞTIR.

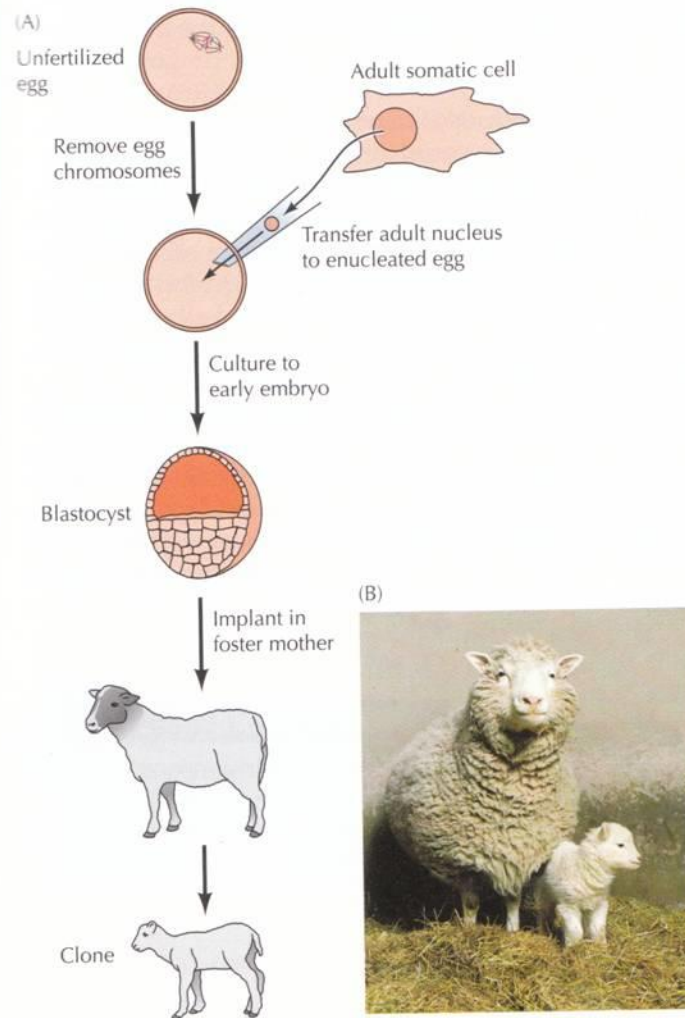


FIGURE 17.24 Cloning by somatic cell nuclear transfer (A) The nucleus of an adult somatic cell is transferred to an unfertilized egg from which the normal egg chromosomes have been removed (an enucleated egg). The egg is then cultured to an early embryo and transferred to a foster mother, who then gives birth to a clone of the donor of the adult nucleus. (B) Dolly (the adult sheep, left) was the first cloned mammal. She is shown with her lamb, Bonnie, who was produced by normal reproduction. (Photograph by Roddy Field; courtesy of T. Wakayama and R. Yanagimachi.)