

Normal Bir Hücrede Büyüme-Çoğalma Aşamaları

- Büyüme Faktörleri
- Büyüme Faktörü Reseptörleri
- Sinyal İleten Proteinler
- Nükleer Transkripsiyon Faktörleri
- Mitoz Siklusunu Kontrol Eden Genler

Büyüme Faktörleri: Normal bir hücrenin büyümesi ve bölünmesi için büyüme faktörlerine ihtiyaç vardır. Bu faktörler hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerine bağlanırlar.

Büyüme Faktörü Reseptörleri: Bu reseptörler tirozin kinaz aktivitesine sahiptirler. Büyüme faktörünün spesifik reseptörüne bağlanması ile reseptör aktive olur ve bölünme başlatılır.

Sinyal İleten Proteinler: Reseptörün uyarılmasını takiben ikinci haberci olarak bazı proteinler kodlanır. Sinyal iletiminde aracı rol oynayan Ras protoonkogenidir. Daha sonraki aşamada MAP kinaz aktiflenir. İkinci haberciler ile uyarı çekirdeğe iletilir.

Nükleer Transkripsiyon Faktörleri: Çekirdekte bölünme ile ilgili genler uyarılır. Bunlar myc, fos, jun proteinleridir. En sık kullanılan myc protoonkogenidir.

Mitoz Siklusunu Kontrol Eden Genler: Siklin ve Siklin bağımlı kinaz genleri bu kategoridedir. Siklinler mitoz siklusu aşamasında fonksiyon görürler. Mutasyonlarında maligniteler görülür.

Proto-onkogenler tarafından kodlanan genler arasında büyümeyi teşvik edici sinyal proteinleri ve bunların spesifik reseptörleri, sinyal iletim proteinleri, transkripsiyon faktörleri ve apoptotik proteinler vardır. Bir proto-onkogenin iki allelinden birini aktive eden bir mutasyon onu bir onkogene dönüştürür.

Bir sinyal iletim proteini olan Ras'ın aktif formunu kodlayan Ras geni, tanımlanan ilk insan onkogenidir. Hücre çoğalması ve farklılaşmasının uyarılması için gerekli pek çok sinyal yolağında Ras'da meydana gelen tek bir nokta mutasyonu Ras'ın GTPaz aktivitesinin baskılanmamasına neden olur ve protein sürekli aktif halde kalır.

Tümör baskılayıcı genler tarafından kodlanan kontrol noktası proteinleri, büyümeyi inhibe edici sinyal yolaklarının bileşenleri, sinyal yolakları, proapoptotik proteinler, kinaz aktivitelerinin düzenleyicileri ve DNA tamir enzimleri gibi proteinler, hücre döngüsü boyunca doğrudan ya da dolaylı olarak hücre döngüsünü yavaşlatırlar.

Hücre döngüsü ve büyüme inhibisyonu kontrollerinin kaybına neden olan mutasyonlar

Negatif büyüme düzenleyicisi TGF β sinyalinin kaybı, hücre çoğalmasını ve malignite gelişimini teşvik eder.

Siklin D1 kodlayan protoonkogenin aşırı üretilmesi ya da p16 ve Rb'yi kodlayan tümör baskılayıcı genlerin kaybı, G1'in geç fazında kontrol noktasından uygun olmayan ve kontrolsüz geçişe neden olabilir.

Telomerlerin kaybı normal hücre bölünmesinin döngü sayısını kısıtlar

Telomer tekrarlarının tamamen kaybı, DNA tamiri ve apoptozu tetikler. Kanser hücreleri, DNA replikasyonu sırasında kromozomların ksalmasını önleyen ve hücrenin ölmesini engelleyen telomeraz enzimini üretirler. Bu da onların sınırsız sayıda bölünmesine ve apoptozdan kaçmalarına yardımcı olur.

Telomeraz yokluğunda koruyucu p53 cevabına sahip olan hücrelerde tümör oluşumuna direnç gözlenmiştir.