

HÜCRE BİYOLOJİSİ

Bölüm 1

TARİHÇE

1.1 Hücre Biyolojisi

- Canlıların incelenmesi morfoloji, görev ve davranış bakımından farklı dört milyon civarında canlı olduğunu göstermektedir.
- Bunlar çeşitli bakteriler, mantarlar, bir hücreliler, bitkiler ve hayvanlardır.
- Bu canlılar hücre seviyesinde incelendikleri zaman temel bir organizasyon plânı gösterdikleri anlaşılır.
- Hücre canlı organizmaların morfolojik ve fizyolojik bir birimidir.
- Fakat hücre hakkındaki bu kavram oldukça yenidir.

19. yüzyılın sonuna doğru (1830-1880) bu kavram geliştirilerek kabul edilmiş ve hücreyi inceleyen bir bilim dalı olan **Sitoloji (Hücre Bilimi), Biyoloji (Hayat Bilimleri)**' nin yeni ve ayrı bir dalı olarak gelişmeye başlamıştır.

Sitoloji;

- Yunanca *kytos*, Latince *cella* : hücre, boşluk
- *logos* : bilgi, nutuk kelimelerinden oluşmuştur.

Son yıllarda sürekli olarak gelişen teknik imkânlar bu bilim dalına yeni görüşler getirmiştir ve böylece bu dalın adı da **Hücre Biyolojisi** olarak değiştirilmiştir.

Hücre Biyolojisi kavramı Sitoloji' den daha geniş bir kavram olup hücre morfolojisi dışında molekül seviyesinde hücrenin incelenmesi ile ilgili diğer konuları da içine almaktadır.

Hücre Biyolojisinin tarihsel gelişimi

Eski Yunan medeniyetinde bile, ARISTOTLE (M.Ö. 384-322) gibi filozoflar canlıların tekrarlanan birkaç elemandan yapılmış olduğunu söylüyorlardı.

Fakat, o zaman bu tekrarlanan yapılar canlıların makroskobik yapılarıdır (Y. *makros*: büyük; *skopein*: bakmak). Bunlar bitkiler için **yaprak, çiçek** gibi elemanlar, hayvanlar için de **segment, organ** gibi yapılardı.

Bu yapıları oluşturan hücreler o yıllarda bilinmiyordu, teknik imkânlar elverişli değildi, mikroskop yoktu (Y. *mikros*: küçük; *skopein*: bakmak).

Organizmalarda hücrenin keşfi mikroskobun icadına bağlı kalmıştır.

Önce optik mercekler geliştirilmiş, sonra bu mercekler bir araya getirilerek ilk önce basit mikroskoplar, daha sonra da bileşik mikroskoplar meydana getirilmiştir.

1.2 Mikroskobun İlk Kullanılışı

Mikroskobun ilk defa ne zaman icat edildiğini tam olarak tespit etmek güçtür. Küçük cisimlerin incelenmesini kolaylaştırmak amacı ile büyüteç olarak merceklerin kullanılmasına Euclid (M.Ö. 590) zamanında bile rastlanır.

Gözlük ilk defa, 1285' de, İtalya'da icat edilmiştir. On altıncı yüzyılın sonunda, iki Hollandalı gözlükçü olan Jansenn kardeşler basit bir mikroskop yapmıştır (1590).

Bu araç, yapıldığı tespit edilen ilk mikroskop olup içine iki konveks mercek yerleştirilmiş bir tüp şeklindedir ve bununla küçük objeler büyütülmeye çalışılmıştır.

Daha sonra bu araç geliştirilmiştir. Anatomik çalışmalarda mikroskop ilk defa 1625' de Stelluti tarafından kullanılmıştır.

Hücre Biyolojisi'nde ilk önemli buluş bir İngiliz bilim adamı olan Robert Hooke tarafından yapılmıştır.

Hooke,
geliştirdiği
mikroskoplara bir
mantar
parçasından aldığı
ince kesitleri
inceleyerek
gördüklerini,
1665' de
Micrographia adlı
eserinde resimli
olarak
yayınlamıştır.



Robert Hooke'un mikroskobu

HOOKE, mantar parçasında birtakım odacıklar görmüş ve bunlara **hücre** (Y. *kytos*: boşluk) adını vermiştir.

Bu hücreler, mantar kesitlerinde duvarlar arasında kalmış boş odacıklar halinde, diğer bir ağaç kesitinde ise içi sıvı dolu boşluklar halinde anlatılmıştır.

Canlı maddenin hücreler halinde organize olduğunu anlatan bu ilk tanımlama Sitoloji'nin başlangıcı olarak kabul edilir.

Böylece **Hücre** adı ilk defa kullanılmış olup zamanımıza kadar da değişmeden muhafaza edilmiştir.

Kısa bir süre sonra hayvan ve bitkilere ait mikroskobik yapılar açıklanmaya başlamıştır.

Hooke' un görüşü diğer bir İngiliz bilgini olan Nehemiah Grew tarafından başka bitkilerle yapılan araştırmalarla doğrulanmıştır.

Hooke ve Grew bir tütün iki ucuna birer mercek yerleştirerek elde ettikleri mikroskopları kullanmıştır. Bu mikroskoplar yaklaşık olarak 30 defa büyötmekte idi. Bunlara **bileşik mikroskop** denir.

Aynı yıllarda Hollandalı bir bilim adamı olan Antony von Leeuwenhoek (1632-1723) spermler, kan hücreleri ve protozoonlar üzerindeki gözlemlerini, 1674'den itibaren 200 kadar makalede yayınlamıştır.

Leeuwenhoek ayrıca tek tek serbest hücreleri göstermiştir.

Bu araştırıcının kullandığı mikroskop iki metal parça arasına yerleştirilmiş bir mercekten oluşan basit bir mikroskoptu.

Araştırıcının kendi atölyesinde geliştirdiği bu aletin büyüklüğü 15 cm kadar olup, büyütme gücü Hooke 'un ve Grew 'inkinden daha fazlaydı.

Mercek



15 cm

Leeuwenhoek'un Mikroskobu

1.3 Mikroskobun Geliştirilmesi

Bundan sonra yüz yıl kadar süren bir sessizlik devri gelir.

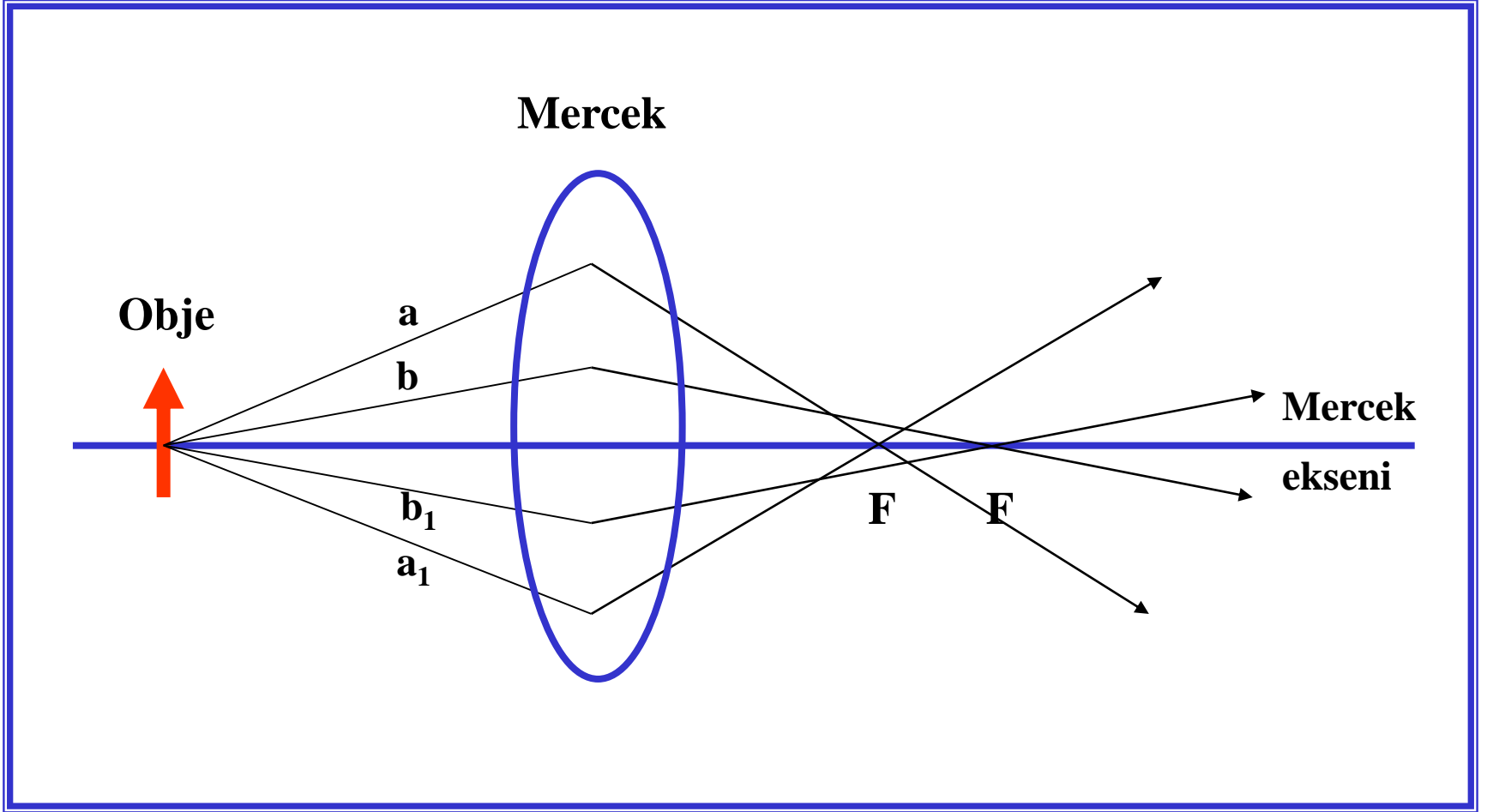
Muhtemelen mikroskopların yetersiz oluşu bunun sebebidir.

O zamanın mikroskoplarında kullanılan ve **kromatik mercekler** denen mercekler görüntünün çevresinde farklı renk halkaları meydana getirerek görüntüyü bozuyordu.

Ayrıca merceğin küreselliğinden gelen bir kusur da objenin bir noktasından gelen ışınların, eksene yakın olarak veya çevresel olarak merceği geçişine göre, farklı noktalarda fokus yapmasıydı

Bu da görüntüyü bulandırır ve bir noktanın bir disk olarak görünmesine sebep olur. Böylece hücrenin çekirdek gibi büyük bir organeli bile bu iki kusurla bulanık ve ayrıntısız görülür.

LEEUVENHOEK' un çizimlerdeki başarısı, bizzat kendisi tarafından yontulmuş olan merceklerdeki yontma maharetine ve gözlerinin çok kuvvetli oluşuna dayandırılmaktadır.



Mercek küreselliğinden oluşan kusurlar. Objenin bir noktasından çıkan ışınlar, mercek eksenine yakın veya uzak olarak merceği geçtiklerine göre, farklı foküs (F) noktalarında birleşirler. Bu da görüntüyü bozar.

On dokuzuncu yüzyılın başlarında, 1830'larda, hem kromatik hem küresel kusurları ortadan kaldıracak şekilde mercek kombinasyonları geliştirilip kullanılarak bir mikron kadar küçük objelerin bile görülebilmesi sağlanmıştır.

Mikroskopta incelenecek yapıları, sadece ince kesitlerini alarak doğrudan görebilmek mümkün değildir. Objelerin, önce tespit edilmesi, bazı kimyasal muamelelerden geçirilmesi ve parafin gibi bir gömme ortamı içinde bloklanması gerekmektedir.

Sonra bu bloklardan alınan ince kesitler boyanır ve incelenir.

Bu amaçla çeşitli tespit sıvıları, blok maddeleri, boyalar araştırılmış ve bu tekniklerin geliştirilmesi ile, 1880' lerde, ışık mikroskobu gelişmesinin hemen hemen doruğuna ulaşmıştır. Artık 0.2 mikron çapındaki objelerin bile görülmesi mümkün hale gelmiştir.

1.4 HÜCRE TEORİSİ

Ondokuzuncu yüzyılın başına kadar bitki ve hayvan hücrelerinin aynı mikroskobik yapıda olduğu araştırmacıların gözünden kaçmıştır.

Çünkü, bitki hücrelerinin mikroskopla görülebilen bir duvarı vardır ve Hooke ile Grew'in gözlemlerine göre, hücreler bu duvarlarla sınırlanmış canlı madde birimleridir.

Hayvan hücrelerinin böyle duvarları ve sınırları görülmediği için bir yapı benzerliği bulunamamıştır.

HOOKE, bitki hücrelerinin duvarlarını hücrenin kendisi olarak kabul etmiş, bu duvarlar arasında kalan esas hücre içeriği o zaman gözden kaçmıştır.

On dokuzuncu yüzyılın başında organların kas, kemik, kıkırdak gibi doku adı verilen yapılardan oluştuğu biliniyordu. Fakat dokuların hücrelerden oluştuğu henüz açıklanmamıştı.

Fransa' da, Dutrochet (1776-1847) bitki ve hayvan dokularını karşılaştırmalı olarak incelemeye başlamış ve bu dokuların birtakım yapıştırma kuvvetleriyle birarada tutulan küçük hücrelerden oluştuğunu yazmıştır.

Bu açıklama Hooke'un yayınından 150 yıl kadar sonradır.

Robert Brown (1773-1858) bitki hücrelerini incelerken, hücre içinde daha yoğun yuvarlak bir kısım bulunduğunu gözleyerek buna **çekirdek** (nükleus, *L. nucleus*) adını vermiştir (1831).

Brown, daha sonra, bu gözlemini genelleştirerek, 1833 yılında, bütün bitki hücrelerinde bir çekirdek bulunduğunu bildirmiştir.

Böylece araştırmacıların dikkati hücre duvarından hücrenin iç yapısına çekilmiştir.

Hücrenin sıvı içeriği 1830' lara kadar canlı organizmanın esas maddesi olarak tanınmış ve J.E. Purkinje tarafından buna, 1840' da, **protoplâzma** adı verilmiştir (Y. *protos*: birinci; *plasma*: şekil).

İlk defa 1838' de, Alman botanikçisi, M. Schleiden bütün bitki dokularının hücrelerden yapıldığını söyleyerek **Hücre Teorisi**' ni kurmuştur.

Hücre Teorisi Biyoloji'de yapılmış genelleştirmelerin en geniş ve en temel olanlarından biridir.

1839'da, T. Schwann'ın (1810-1882) kıkırdak dokusunu inceleyerek, zamanın en önemli bilim adamı olan Schleiden 'in etkisi altında, hayvan dokularının da hücrelerden yapıldığını söylemesi üzerine Schleiden 'in görüşü kuvvetlenmiştir.

Schleiden' in hücre çoğalmasında çekirdeğin merkez rolünü oynadığını söylemesi Schwann tarafından da kabul edilmiş ve çekirdekli hücrenin canlı maddenin yapısal birimi olduğu görüşü genelleştirilmiştir.

Schwann' a göre, canlı organizmalar bir veya daha çok sayıda çekirdekli hücreden oluşur ve hücre canlı organizmanın görevsel bir birimidir.

Bilim tarihi yazarları hücre teorisinin kurucusu olarak bu iki bilim adamını birlikte gösterirler. Teori tam ifadesi ile şöyledir:

"Hücreler organizmalardır; hem hayvanlar, hem bitkiler bu organizmaların belirli kanunlar altında bir arada toplanması ile teşekkül eder".

Hücre teorisi bir hücreli canlıları da içine alacak şekilde genişletilmiş ve protozoonların bir tek hücreden oluşan canlılar olduğu kabul edilmiştir.

Haeckel buna dayanarak hayvanlar âlemini ilk defa olarak **Protozoa (Bir hücreliler)** ve **Metazoa (Çok hücreliler)** olmak üzere ikiye bölmüştür.

1.5 Hücresinin Çeşitli Kısımlarının Öğrenilmesi

Schleiden' in ve Schwann'ın, o tarihlerde yeni hücrelerin meydana gelişi üzerine ileri sürmüş oldukları fikirler tam doğru sayılamaz.

Schleiden hücre çoğalmasında ilk safha olarak protoplazmada granüllerden çekirdeğin teşekkül ettiğini söylemiştir.

Schwann güçlü bir şekilde Schleiden' in fikrini savunmuştur.

Kendisinin zamanın büyük bir bilim adamı oluşu bu görüşlerinin uzun bir zaman geçerli olmasını mümkün kılmıştır.

Fakat H.von Mohl, Schleiden ' in hiç hücre bölünmesi görmediğine dikkati çekmiştir. Bunun üzerine yapılan araştırmalar Schleiden' i ve Schwann'ı doğrulamamış, hücrelerin bölünerek çoğaldığı gösterilmiştir.

K. Von Nageli, 1846' da, bitkiler üzerindeki kendi gözlemlerini bu bilgilerle birleştirerek bütün bitki hücrelerinin doğrudan doğruya bir hücrenin ikiye bölünmesiyle meydana geldiğini bildirmiştir.

Mohl de, hücre duvarının bölünmede önemli bir yapı olduğunu kabul etmiş, fakat yine de Schleiden 'in çekirdeğin protoplâzmik granüllerden oluştuğu görüşüne katılmıştır.

Bu arada, hayvan hücreleri için de benzer gözlemler yapılmaktadır. R. Remak, 1841' de, embriyonik kan hücrelerinin iki eşit oğul hücreye bölündüğünü anlatarak **direkt hücre bölünmesi**'ni veya **amitoz bölünme**'yi açıklamaya çalışmıştır.

K.E. von Baer ve R.A. von Kölliker, ilk defa 1841-1844 yıllarında, organizma içinde **sperm** ve **yumurta**'nın geliştiğini ve döllenmiş yumurtanın yüzeyinde meydana gelen çöküntünün bir hücre bölünmesi olayı olduğunu söylemişlerdir.

R. Virchow, 1855' de, insan dokularında hücrelerin büyümelerini dikkatle inceleyerek yeni hücrelerin ancak kendileri gibi olan başka hücrelerin bölünmesiyle meydana geldiğini ispat etmiştir.

Virchow bunu Lâtince olarak "*Omnis cellulae e cellula*" yani "Hücreler hücrelerden oluşur" şeklinde ifade etmiş ve bu söz Biyoloji tarihinde önemli bir deyiş olarak kalmıştır.

Hücrenin duvarları içinde kalan ve pelte koyuluğunda olan canlı madde araştırılırken, 1835' de, Dujardin ilkel organizmaları canlı olarak incelemiş ve **sarcode** adını verdiği yarı sıvı, homojen elâstik bir maddenin hücre içeriğini oluşturduğunu söylemiştir.

Dujardin, Mohl, Purkinje ve Schulze, 1835-1839 yıllarında, daha önce kullanılmış olan **protoplâzma** terimini benimsemişlerdir. Dujardin bütün hayatsal olayların protoplâzma tarafından yapıldığını açıklamıştır.

Böylece 19.yüzyıl araştışıcıları, canlılığın, protoplâzmanın bir özelliği olduğunu söylemişlerdir. Hücre, protoplâzma, çekirdek gibi kavramlar geliştikten sonra Sitoloji hızla gelişmiştir.

Wagner 1832' de, **nükleolus**'u, Schneider ve Flemming 1880' de, hayvan hücrelerinde ve Straussburger bitki hücrelerinde **indirekt hücre bölünmesi**'ni yani **mitoz**'u göstermişlerdir.

Kalıtımda çekirdeğin rolü 1870' lere kadar anlaşılmamıştır. Hayvan yumurtasında döllemeden sonra ve gelişmeye başlamadan hemen önce iki çekirdek bulunduğunun ve bunların birleştiğinin gözlenmesi çekirdeğin önemini ortaya koymuş ve bu konu Sitoloji' nin en ilgi çeken konusu haline gelmiştir.

Hertwig 1875' de, bu iki çekirdekten birinin yumurta hücresine ait olduğunu, ikincisinin dölleme sırasında sperm tarafından verildiğini göstermiştir.

Strassburger 1877' de, aynı gözlemi bitkilerde yapmıştır. O zamana kadar çekirdeğin bölünme sırasında eridiği ve oğul hücrelerde yeniden olduğu kabul edilmekteydi.

Yine aynı yıllarda, Flemming, bitki ve hayvan dokularında, mitoz adını verdiği bölünmeyi büyük bir doğrulukla çizerek çekirdeğin uzun ipliklere değiştiğini, bu ipliklerin çift olduğunu ve bunların ayrılarak oğul hücrelere geçtiğini göstermiştir.

Schleicher 1877' de, indirekt hücre bölünmesine **karyokinez** demiştir.

Waldeyer, 1890'da, çekirdekte teşekkül eden ve oğul hücrelere eşit sayıda dağılan bu ipliklere **kromozom** adını vermiştir (*Y. choroma*: renk; *soma*: vücut).

Hertwig, Flemming ve diğer araştırmacılar bölünme sırasında ortaya çıkan kromozomların sayılarının sabitliğini ve mitozun bu sayıyı muhafaza etmek için önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Her ne kadar kromozomlar bölünmeyen hücrede gözüküyor iseler de, mitozun başlangıcında, son bölünmede görüldüğü dizilişin aynı olarak yeniden gözükteğü, Rabl tarafından, 1885' de, gösterilmiştir.

Belçikalı sitolog von Beneden 1883' de, yalnız bir çift kromozom kapsayan *Ascaris*' de eşey hücreleri olan **gamet**'lerin teşekkülünü ve dölleme kromozomların davranışlarını incelemiş ve yumurta ile spermin her birinin iki kromozomundan birini **zigot**'a verdiğini göstermiştir.

Bu çalışma gametlerin birleşmesinden bir süre önce kromozom sayısının somatik değerinin yarısına indirildiğini göstermiştir.

Weismann tarafından, 1880' lerde, teorik olarak ileri sürülmüş olan **redüksiyon (indirgeme) bölünmesi**, Hertwig ve Boveri tarafından keşfedilerek hayvanlarda spermler ve yumurtalar teşekkül ederken son bölünmelerde kromozom sayılarının yarıya indirildiği gösterilmiş ve böylece **haploid** ve **diploid** kromozom sayıları açıklanmıştır.

Farmer ve Moore redüksiyon mekanizmasının ayrıntılarını vererek olaya **mayoz** (Y. *meioun*: küçülmek) adını vermişlerdir. Daha sonra mayozun eşeyli olarak üreyen bitki ve hayvanlarda yapıldığı kabul edilmiştir.

HIS tarafından, 1870' de, **mikrotom** adı verilen (Y. *mikros*: küçük; *tomein* : kesmek) ve canlı dokularından ince kesitler alınmasını sağlayan araç geliştirilmiş ve bu araç Sitoloji' nin ve Histoloji'nin gelişmesinde çok yardımcı olmuştur.

Von Beneden ve Boveri, 1879' da, **sentrozom**'u, Altmann ve Benda, 1890' da, **mitokondri**'yi ve Golgi 1898'de, **Golgi cihazı**'nı keşfetmiştir.

Schulze 1861' de, **Hücre Teorisi**'ni geliştirmiştir.

Hertwig 1892' de "Die Zelle und Das Gewebe" adlı eseri yayınlamış ve **Protoplâzma Teorisi** adını verdiği teoriyi kurmuştur.

Protoplazma teorisine göre "**Canlıların yani çok hücreli hayvan ve bitkilerle bir hücrelilerin ve bakterilerin, sınırlandırılmış bir protoplâzma kitlesi içinde bir veya birkaç çekirdek kapsayan bir veya birkaç hücreden yapıldığı ve böylece hücrenin morfolojik ve fizyolojik bir birlik teşkil ettiği**" ileri sürülüyordu.

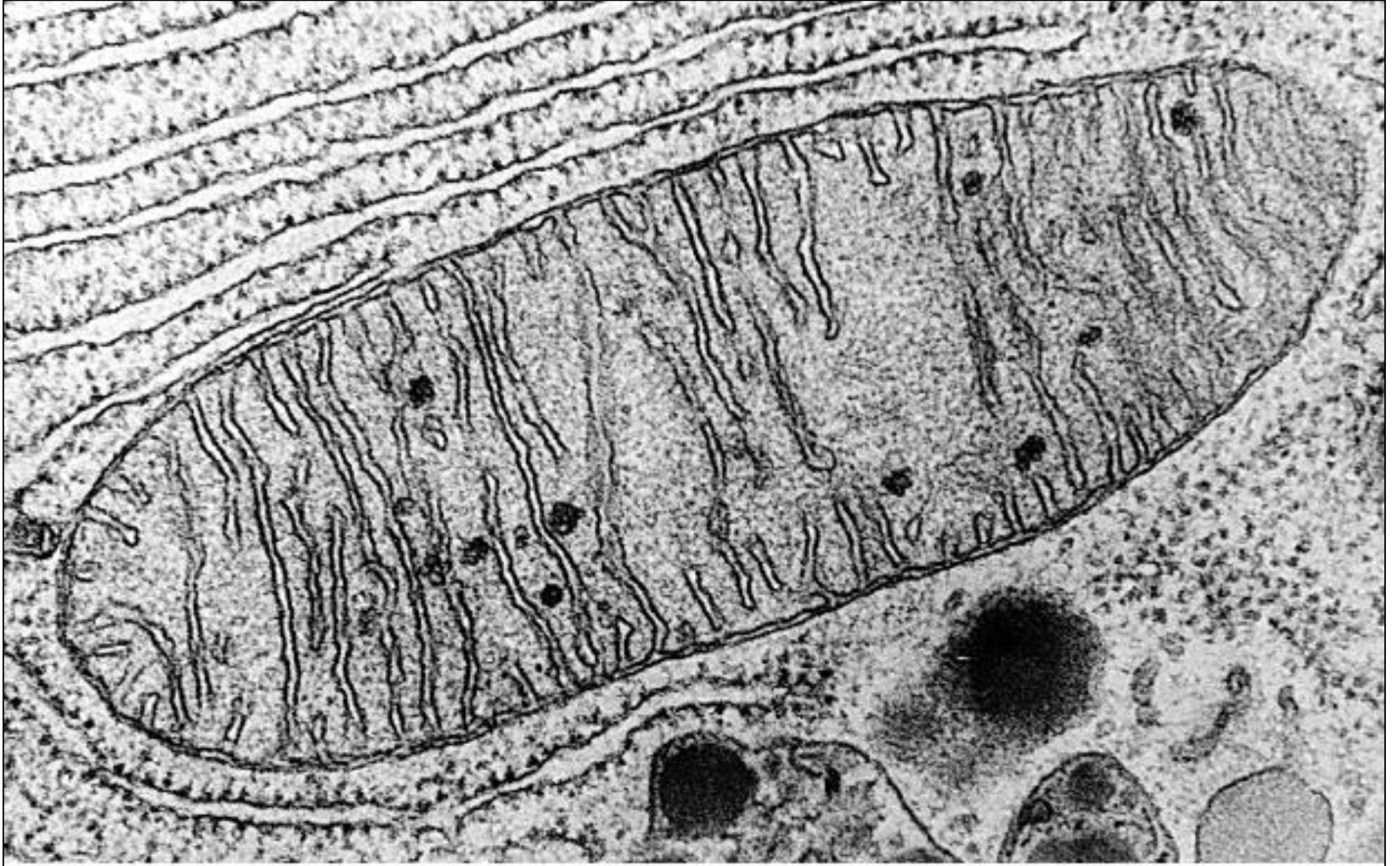
Daha sonra çekirdek dışında kalan protoplâzma kitlesini çekirdek içindeki protoplâzmadan yani **karyoplâzma**'dan ayırmak için buna **sitoplâzma** adı verilmiştir.

Sitolojik bilginin gelişmesine başlıca iki alandaki çalışmalar yardımcı olmuştur.

Bunların birincisi incelemelerde kullanılan optik aletlerin gittikçe artan ayırma gücüne sahip olmalarıdır. Özellikle **elektron mikroskopu** ayırma gücü 1.2 A° aralıklı noktaları gösterecek şekilde geliştirilmiş mükemmel bir araçtır.



**Geçirmeli
elektron
mikroskobu
(TEM)**



© K. Porter, D. Fawcett/Visuals Unlimited

Geçirmeli elektron mikroskobunda (TEM) bir mitokondri

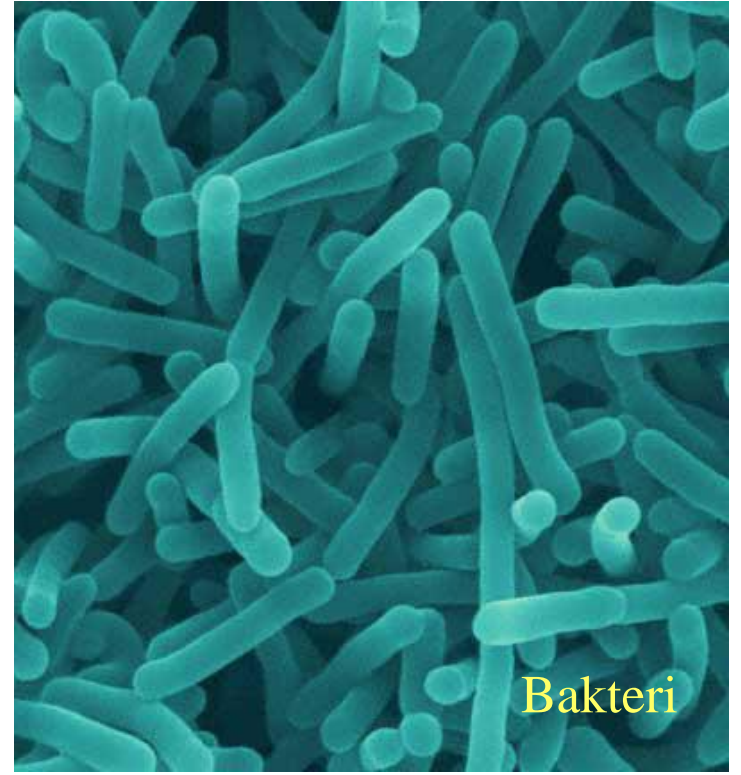


Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

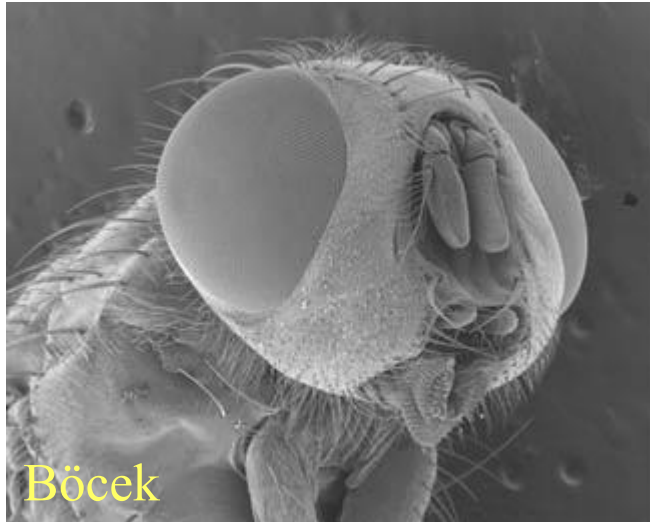


Foraminifer

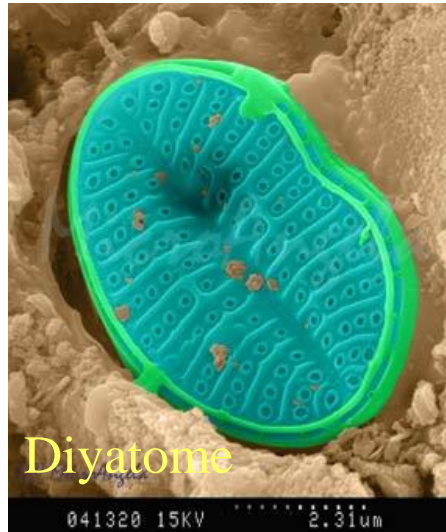
Taramalı
elektron
mikroskopunda
çeşitli
görüntüler



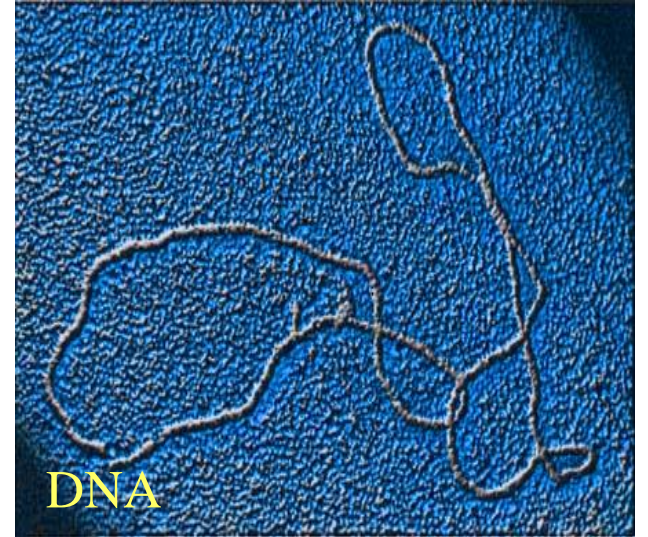
Bakteri



Böcek



Diyatome



DNA

Son yıllarda kalın kesitlerde hücreyi incelemek için **yüksek voltaj elektron mikroskopları** da geliştirilmiştir.

Ayrıca **X-ışınları difraksiyonu (saptırması)** tekniği geliştirilerek canlı yapının molekül organizasyonu üzerinde bilgiler elde edilmeye başlanmıştır.

Petran ve arkadaşlarının 1968 de keşfettikleri fakat ancak 1988 de yaygın olarak kullanıma sunulan **konfokal mikroskopu** ile hücre içinde flöresan boyalarla boyanmış değişik protein yapıların lazer ışınları kullanılarak görüntülenmesini sağlanmıştır.

Herbert Boyer 1970 de restriksiyon endonükleazı buldu. Gunter Blobel 1971 de salgı proteinlerinin sentez ve salgılanması ile ilgili olarak **Sinyal Hipotezi**'ni ileri sürdü.

Richard Roberts ve Philip Sharp 1977 de split genleri, intron ve ekzonları tanımladı.

Ribozimler (katalitik RNA veya RNA enzimi) 1981 de Sidney Altman ve Tom Cech tarafından açıklandı.

Kary Mullis 1985 de Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile gen çoğaltılmasını sağladı.

İçine farklı gen aşılanmış ilk transgenik domates 1994 de Calgen tarafından üretildi.

Ian Wilmut'un 1996 da ilk memeli hücre klonlaması ile koyun Dolly dünyaya geldi.

Hastalıkların tedavisinde büyük yararlar sağlayacağı ve geleceği konusunda büyük ümitler beslenen çok potansiyelli kök hücre kültürü 1998 de J.Thompson ve J.Gearhart tarafından yapıldı.

Sitolojinin gelişimine ilgili bilim dallarında, özellikle **biyokimya, genetik, fizyoloji** alanındaki gelişmeler de katkıda bulunmuştur.

Fiziksel ve kimyasal metotların hücre incelenmesinde kullanılması bu alanları birbirine yaklaştırmış ve **hücre genetiği, hücre fizyolojisi ve hücre kimyası** dallarının gelişmesine yol açmıştır.

Bütün bunların sonucu olarak hücreye ve hücrenin moleküler yapısına dayanan diğer bir bilim dalı olan **Moleküler Biyoloji** gelişmiştir. Bugün **Biyoteknoloji** adı altında geniş bir alan da bilimsel çalışmalara açık bulunmaktadır.

Son yılların hücre biyolojisindeki önemli gelişmelerinden biri de **İnsan Genom Projesi**'dir.

Proje resmi olarak 1990 yılında başlamış ve 13 yılda 2003 de tamamlanmıştır.

İnsan genom dizisi ve analizi 2001 ve 2003 de Nature ve Science dergilerinde yayınlandı.

İnsan Genom Projesinin ilk yıllarında *Saccharomyces cerevisiae* (maya) ve *Escherichia coli* gibi diğer canlı gruplarının genleri izole edildi ve nükleotit dizileri tayin edildi.

İlk olarak 22 numaralı insan kromozomunun gen dizisi 1999 da açıklandı. Bundan sonra değişik tarihlerde diğer kromozomların dizilerinin tamamlandığı açıklandı.

Bireysel yayınlar halen devam etmektedir.

Proje başlangıçta ABD desteğiyle başlamış, fakat daha sonra İngiltere, Japonya, Fransa, Almanya, Çin ve diğer ülkelerin katılımıyla tamamlanmıştır.

Elde edilen verilerin değerlendirilmesi ise daha yıllarca devam edecektir.

1.6 Hücree Genetiği (Sitogenetik)

On dokuzuncu yüzyılın ortalarında hücre bölünmesinin organizmaların çoğalmasında temel bir olay olduğu kabul edildikten sonra hücre, kalıtım ve evolusyon kavramları birbirine yaklaşmıştır.

Weismann' ın, 1883' de, kalıtsal karakterlerin taşınma mekanizmasını açıklarken ileri sürdüğu eşeyssel hücrelerin plâzmasının dölden döle geçtiği hakkındaki teorisi von Beneden, Strassburger, Boveri, Flemming ve diğerlerinin eşey hücreleri üzerindeki gözlemleriyle desteklenmiştir.

Hertwig' in hayvanlarda döllenme olduğunu söylemesi ve 1879' da, Fol tarafından bu olayın gözlenmesi ile çekirdeğin kalıtım için fiziksel bir taşıyıcı olduğu teorisi ortaya atılmıştır.

Hayvanlarda döllenmenin keşfinden sonra Roux, kromozomlardan oluşan ve çekirdeğin esas maddesi olan **kromatin**'in iplik şeklinde olduğunu söylemiş, Weismann da kalıtsal birimlerin kromozomlar üzerinde düzenli bir şekilde dizildiğini ileri sürmüştür.

Kalıtımın temel kanunları, 1865' de, Mendel tarafından açıklandığı zaman eşey hücrelerinde meydana gelen olaylar henüz yeterince bilinmiyordu. Bu sebeple Mendel'e fazla önem verilmemişti.

Fakat sitolojik çalışmaların ilerlemesinden sonra, ancak 1901'de, Correns, Tschermack ve de Vries adlı botanikçiler, ayrı ayrı, **Mendel Kanunları'nı** keşfetmişlerdir.

Kromozomların vücut hücrelerinde çift olarak, diploid sayıda, eşey hücrelerinde ise tek olarak, haploid sayıda olduğu ve eşey hücrelerinde yapılan mayoz bölünmesinin kalıtsal olayla ilgisi bulunduğu öğrenilmiştir.

Mc Clung, 1902' de, eşey tayininin özel kromozomlarla ilgili olduğunu söylemiştir.

Cannon, Wilson ve Sutton 1902 ve 1903'de, genler ve kromozomların davranışları arasındaki ilişkiyi açıklamışlardır.

Nihayet Boveri ve Baltzer tarafından kalıtımda **Kromozom Teorisi** kurulmuştur.

Morgan ve arkadaşları **gen** adını verdikleri kalıtsal birimlerin kromozomlar üzerinde yerleştiğini söylemişlerdir.

. Ted Painter 1933 de politen kromozomları tanımladı. George Beadle ve Ed Tatum 1930 larda “Bir gen Bir enzim” hipotezini ileri sürdüler. Bu çalışmalar biyolojinin yeni bir dalının gelişmesini sağlamış ve Bateson buna, 1906' da, **Genetik** adını vermiştir.

Bu dal, daha başlangıcından itibaren, Sitoloji ile sıkı bir yakınlıkta olmuş ve 1916' da, Bridges' in *Drosophila*' da beyaz göz rengi geni ile X kromozomu arasındaki kalıtsal bağı göstermesi Genetik'le Sitoloji'yi iyice birbirine yaklaştırmıştır.

Böylece **Sitogenetik (Hücre Genetiği)** alanının kurulmuştur.

Son yıllarda genetik çalışmalarının biyokimyaya bağlılığı ve genetiğin moleküler bir seviyeye ulaşması **Biyokimyasal Genetik** ve **Moleküler Genetik** alanlarının ortaya çıkmasına yol açmıştır.

1.7 Hücre Fizyolojisi (Sitofizyoloji)

Sitolojik bilgiler, tespit edilmiş ve boyanmış hücreler ve dokular üzerinde yapılan gözlemlere dayanıyordu. Böylece protoplzmanın fizikokimyasal yapısına ait teoriler ortaya atılıyordu.

Fisher ve Hardy tespit edilmiş hücredeki görülen bazı yapıların tespit maddeleriyle meydana gelmiş yapay yapılar olduğunu göstererek canlı hücre ile çalışmaların başlamasına yol açmışlardır.

Canlı hücre içinde sitoplâzma hareketi (sikloz), amboid hareket, sil ve kamçı hareketi, kas kasılması hücre seviyesinde incelenmiştir.

19.yy sonunda, teorik olarak varlığı kabul edilen hücre zarının lipoit bir tabaka olduğu Overton tarafından ileri srlmştir.

Michaelis maddelerin geçişini incelemek için zar modelleri yapmış ve mitokondrileri canlı olarak boyamıştır. Ehrlich 1881' de, metilen mavisi ile canlı boyama tekniğini geliştirmiştir.

19.yy ortasında, Du Bois ve Reymond sinir hücreleri incelemek ve aksiyon potansiyelini ölçmek için fizyolojik teknikler geliştirmiştir.

Harrison (1909) *in vitro* olarak embriyo sinir hücrelerinin büyüyüp farklılaştığını göstermesiyle **doku kültürü** tekniği önem kazandı.

Canlı hücrenin yapısı ve davranışı bu metotla incelenmeye başlanmıştır ve bu çalışmalarda **faz kontrast mikroskopu** ve **mikrosinematografi** tekniklerinden de yararlanılmıştır.

Mikromanupilasyon geliştirilmiş, Schouten ve Barber mikropipet kullanarak, bir bakteriyi diğerinden ayırıp kültür yapmıştır.

1911' den sonra, hücre içinde operasyonlar yapılmaya başlanmış ve hücrenin çeşitli kısımları kesilip çıkarılarak hücrenin viskozitesi, hidrojen yoğunluğu gibi fizikokimyasal özellikleri incelenmiştir.

Böylece Hücre Fizyolojisi hücre zarında aktif taşıma, hücrenin büyümesi, beslenmesi, uyarılması, kasılması, salgılaması, çevre değişikliğine cevabı gibi faaliyetlerin incelendiği bir alan olmuştur.

1.8 Hücre Kimyası (Sitokimya)

Fizikokimya ve kimyanın metotlarının canlı organizmaların incelenmesinde kullanılmaya başlaması da 18 ve 19. yy dadır. Bu çalışmalar **Sitokimya** dalının kurulmasını sağlamıştır.

İlk defa Priestley 1772' de, bitkilerin oksijen çıkardığını söylemiş ve yine bu sırada, Lavoisier, solunumun, kömürün yanmasına çok benzer bir olay olduğunu söylemiştir. Fakat o zaman bu buluşların üzerinde durulmamış, cansız objelerin incelenmesinde kullanılan tekniklerin canlılara uygulanabileceği kabul edilmemiş, organik maddelerin sentezlenebileceği düşünülmemiştir.

Hücre teorisinin kurulmasına yol açan çalışmaların yapıldığı sıralarda, 1828' de, Wöhler üreyi sentezlemiştir. Bundan sonra, organik ve inorganik dünyalarda aynı maddelerin bulunabileceği ve hepsinde aynı fiziksel ve kimyasal kanunların hâkim olduğu görülmüştür.

19.yy başlarında katalizör maddelerin varlığı keşfedilmiş ve 1836' da, Berzelius, canlı bitki ve hayvanlarda binlerce katalitik olayın meydana geldiğini ve bu olaylarda, bazı ham maddelerden, çok sayıda başka kimyasal bileşiklerin teşekkül ettiğini yazmıştır.

Daha sonra, alkol fermentasyonu incelenirken, bunun doğruluğu anlaşılmıştır.

Pasteur 1850' lerde, **fermentasyon**'u incelemiş ve ancak bazı mikroorganizmaların varlığında, şekerden alkol fermentasyonu yapıldığını bulmuştur.

H.Buchner ve E.Buchner (1897), bira mayası hücrelerinden özütledikleri maddeyi muhafaza için özüte şeker eklediklerinde şekerin süratle fermente olduğunu görmüşler ve canlı sistemlerde bulunan protein yapısındaki katalizörleri anlatarak bu maddelere Yunanca "bira mayası içinde" anlamına gelen **enzim** adını vermişlerdir.

19.yy sonuna doğru, Fischer, canlı organizmalardaki birçok maddeyi parçalamış, özütlemiş ve yeniden sentezleyerek yağlar, proteinler ve şekerlerin kimyasal tanımlanmasındaki esasları yerleştirmiştir.

Fischer ve Hofmeister 1902'de, ayrı ayrı yapmış oldukları çalışmalarında, proteinlerin **peptit bağları** ile birbirine bağlı olan amino asitlerinden oluştuğunu keşfetmişlerdir.

Eski buluşların en önemlilerinden birisi bu asrın başında Wieland (1903), Warburg (1908) ve Keilin' in (1934) çalışmalarıyla başlayan hücresel oksidasyon tipleri ve mekanizmasıdır.

Sitoloji ile Biyokimya'yı birleştiren ilk çalışmalar, 1860' larda, hücrede temel bir görevi olan ve kalıtımda rol oynayan çekirdek üzerinde yapılmıştır.

Miescher, çekirdeğin kimyasını merak ederek bol miktarda lökosit çekirdeğini izole etmiş ve bunlardan asit özellikte, bol fosfor kapsayan bir madde ayırmıştır.

Miescher 1871' de, bu maddeyi, **nüklein** adı altında bilim dünyasına bildirmiş, daha sonra alabalık spermlerinin çekirdeğinden de benzer bir madde özütleyerek buna da **nükleik asit** adını vermiştir.

Ayrıca nükleik aside bağlı olarak azotlu bir maddenin var olduğunu bulmuş, buna da **protamin** demiştir.

Flemming nükleik asitle kromatinin aynı maddeler olması gerektiğini ileri sürmüştür.

Altmann, 1889' da, nükleik asitleri incelemiş ve içinde **pürin** ve **pirimidin** bazları ile pentoz şekerlerinin bulunduğunu söylemiştir.

Daha sonra iki tip nükleik asit tespit edilmiş ve birinin hayvan hücrelerinin çekirdeğinde, diğerinin bitki hücrelerinin çekirdeğinde bulunduğu zannedilmiştir.

Feulgen 1914'de kendi adı ile anılan **Feulgen reaksiyonu** ile bu asitlerden hayvansal tipinin yalnız **fuksin asiti** ile kırmızı boyanarak pozitif reaksiyon verdiğini göstermiş ve sonra bu işlemi bitki hücrelerine uyguladığında, bitki hücre çekirdeklerinde de pozitif reaksiyon verdiğini görerek buna **deoksiribonükleik asit (DNA)** adını vermiştir.

Daha sonra bu asidin bütün çekirdeklerde bulunduğu anlaşılmıştır.

İkinci tip nükleik asite **ribonükleik asit (RNA)** adı verilmiş ve bunun da bütün hücrelerde bulunduğu, fakat hem çekirdekte hem de sitoplâzmadada olduğu anlaşılmıştır.

Feulgen reaksiyonununun 1920 ve 1930' larda yaygın bir şekilde kullanılması ile DNA' nın kromozomlarda bulunduğu öğrenilmiş ve 1940 ve 1950' lerde kalıtımla bağı açıklanmıştır. Sonraki yıllarda DNA'nın çekirdek dışında da bulunduğu gösterilmiştir

Başlangıçta sitologlar hücrenin morfolojisi ile ilgilenirken biyokimyasal yönden hücre üzerinde fazla durmamışlar, aynı şekilde, biyokimyacılar da hücre yapısı ile ilgilenmemişlerdir.

Ancak 1934' de, Bensley ve Hoerr, çok sayıda mitokondriyi hücreden ayırmışlar, kimyasal ve fizikokimyasal metotlarla analizini yapmışlardır.

Hogeboom, Claude ve birçok araştırmacının, mitokondrinin hücrenin oksidasyon merkezi olduğunu açıklamaları büyük bir başarı olmuştur.

Daha sonra radyoaktif maddelerin kullanılması ile hücre metabolizmasını incelemek mümkün olmuştur.

Mikrokimyasal ve ultramikrokimyasal analiz tekniklerinin gelişmesi tek bir hücrenin, hatta bir hücrenin çeşitli kısımlarının izole edilip kimyasal olarak incelenmesini mümkün kılmıştır.

Bu arada geliştirilen elektron mikroskobu, yüksek ayırma gücü sayesinde, hücre fraksiyonlarına giren çeşitli yapıların görülebilmesini sağlamıştır.

Kimyasal analizler sitofotometri ile yapılarak tek bir hücrenin kısımları içinde bile nükleik asitlerin ve proteinlerin yerlerinin tespiti mümkün olabilmektedir.

Sitokimyayı hücrenin ultrastrüktürü ile birleştiren diğer bir teknik enzim reaksiyonlarının elektron mikroskobu ile izlenebilmesidir. Böylece hücre içinde enzimlerin yerleri tespit edilebilmektedir. Bu çalışmalarda, **otoradyografi tekniği** ile radyoaktif maddelerin hücre yapılarındaki yerleri izlenebilmektedir.

Bugün artık hücrenin yapısı ile kimyasının ayrılmayacak şekilde birbirine bağlı olduğu ortaya çıkmış bulunmaktadır.

1.9 Ültrastrüktür ve Moleküler Biyoloji

Hücrenin **ültrastrüktür**'ü (L. *ultra* : üstünde; *structura* : inşa etme) yani **submikroskopik organizasyonu** (L. *sub*: altında; Y. *mikros*: küçük; *skopein*: bakmak) son derece önemlidir. Çünkü göreve bağlı, fizikokimyasal her çeşit transformasyon hücrenin molekül yapısı içinde ve molekül seviyesinde yapılmaktadır.

Bu transformasyon olaylarını anlamak için hücrenin ültrastrüktürünü tanımak gereklidir. Protein molekülündeki amino asit dizilişi ve polipeptit zincirinin üç boyutlu düzenlenmesi belli bir biyolojik özellikle doğrudan ilgilidir.

Farklı enzimlerdeki aktif grupların incelenmesi, DNA molekül modeli, makromoleküllerin stereokimyası biyolojik açıdan çok önemlidir. Moleküler biyoloji alanı genetik, biyokimya ve moleküler hastalıkların tespitinde önemli bilgiler sağlar.

1.10 Gen Mühendisliği ve Biyoteknoloji

Moleküler Biyoloji alanındaki gelişmeler sonucu **Genetik**

Mühendisliği ya da **Gen Mühendisliği** denilen yeni bir bilim dalı ortaya çıkmıştır.

Gen mühendisliği uygulamalarının biyolojideki önemi türler arasındaki engelin aşılmasıdır. Bu yeni tekniklerin uygulanması ile, örneğin bir bakteriye, o bakteriye ait olmayan yeni bir özellik kazandırılabilir.

İnsan, hayvan ve bitki **gen** veya **genleri** bakteriye taşınabilir. Bu amaçla virüsler, bakteriyofajlar veya bakteri **plâzmidleri** gibi küçük DNA parçacıkları kullanılmaktadır.

Bu işlemin yapılışında yabancı DNA, *in vitro* çalışmalarla önce taşıyıcı vektöre meselâ bir plâzmidde takılır. Bu işleme **hibrid DNA yapımı** veya **klonlama** denir.

Hibrid molekül Ca^{2+} tuzları varlığında bakteriye sızdırılır. Bu işleme **transformasyon** denir.

Klonlanan geni taşıyan plâzmidin bir bakteri hücreesindeki kopya sayısı özel bir uygulamayla 300'e ulaşabilir.

Büyütülen kültürdeki bakteri sayısı 10^9 bakteri/ml = 10^{12} bakteri/lt olduğu düşünülürse, bir litre bakteri kültüründe mevcut bulunan klonlanmış gen kopyasının 300×10^{12} (üç yüz trilyon) olduğu anlaşılır.

Klonlanan gen bir insan geni olduğu takdirde insanda sadece iki kopyası bulunan bu genin bir litrelik hacim içinde 300×10^{12} (üçyüz trilyon) kopyası olacaktır.

Bu örnek dikkate alındığında biyoteknoloji uygulamalarının insanlığa sağlayabileceği yararı anlamak zor olmayacaktır.

Genlerin klonlanmasında kullanılan enzimlerden en önemlileri **restriksiyon enzimleri** denilen **endonükleaz enzimleri** ile **ligaz** enzimidir.

Restriksiyon enzimleri DNA üzerinde özel nükleotid dizilerini tanıyıp kesebilme özelliğine sahiptirler. Ligaz enzimi ise H bağları ile birarada tutulan iki DNA zincirini birleştirici bir özelliğe sahiptir.

Bugüne kadar yapılan genetik mühendisliği çalışmalarında en çok kullanılan bakteri *Escherichia coli'* dir. Bunun en önemli sebebi, bu bakterinin moleküler biyolojisinin çok iyi bilinmesidir.

Yukarıda özet olarak verilen genetik mühendisliği uygulamalarının tıbbî, ziraî ve endüstri alanında biyolojik maddelerin üretilmesi amacıyla kullanılmasına **biyoteknoloji** denmektedir.