Hücre

Prof. Dr. Özgür Çınar

1

Histology

- Histo (doku) + -logy (çalışma, bilim)
- 17. yy da Marcelo Malpighi mikroskobunu yapar ve gözlemlere başlar. Alveol ve kapiller
- Marcello Malpighi (10 March 1628 – 29 November 1694) was an Italian biologist and physician, who is referred to as the "Father of microscopical anatomy, histology, physiology and embryology". (wikipedia)

2

Mayıs 2017
Milano

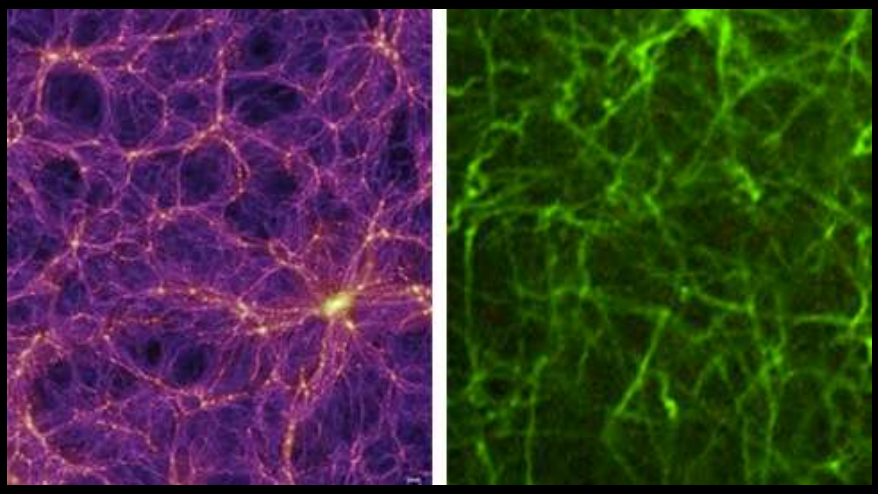
3

- 19. yy'da histoloji kendi başına bir akademik disiplin kabul edildi.
- 1906 yılı Nobel, Fizyoloji veya Tıp Ödülü, Camillo Golgi ve Santiago Ramon Cajal'a verildi.

  Sinir sisteminin yapısının aydınlatılmasına ilişkin çalışmaları nedeniyle…

4

Ne resimleri?



5

Neden, neden, neden!!!

- Neden varız?
- Neden canlılar çoğalır?
  - Bir bakteri neden bölünür?
  - Bir insan neden çocuk yapar?
- Neden buradasınız?
- Neden yaşamak istersiniz?

6

"Neden"i anlamak için "Nasıl"ı anlamaya çalışırız.

7

Dersle İlgili Kaynak Önerileri

- Histology: A Text and Atlas, Ross and Pawlina
- Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology, Kierszenbaum A.L
- Color Atlas and Text of Histology, Gartner LP
- Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, Mescher A
- Molecular Biology of the Cell, Alberts B
- The Cell: A Molecular Approach, Cooper GM
- *Anatomy & Physiology: The Unity of Form and Function, Saladin KS*

8

Hücre çıplak gözle görünür mü?

A. Evet görünür.
B. Hayır görünmez.
C. Bazen görünür.
D. Hücrenin keyfine göre değişir.
E. Sadece mavi gözlülere görünür.

9

Bir mikroskobunun ayırım gücü ne kadardır?

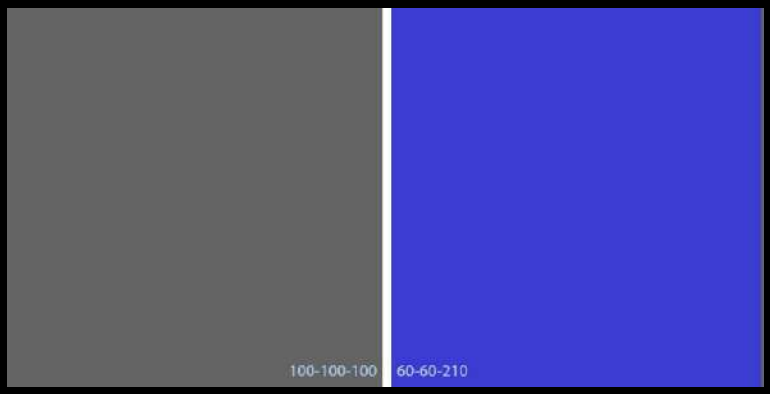
$r = 0{,}61\lambda / NA$

$(NA = n. \sin \alpha)$

$r_{göz}$	= 100 µm	= 100.000 nm	- Oosit
$r_{ım}$	= 0,22 µm	= 220 nm	- Küçük bir mitokondriyon
r_{em}	= 2 nm	= 2 nm	- Hücre zarının bir katmanı

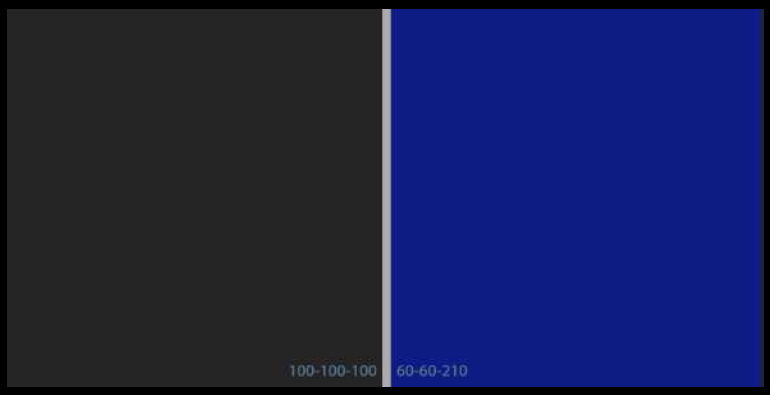
10

Mikroskopta görmeyi neler etkiler?



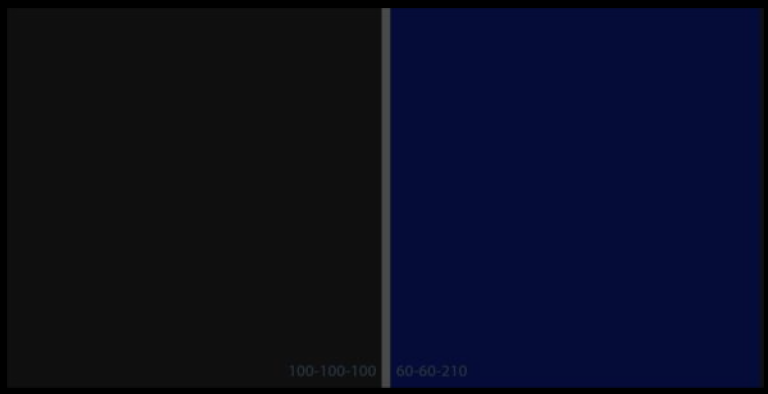
11

Mikroskopta görmeyi neler etkiler?

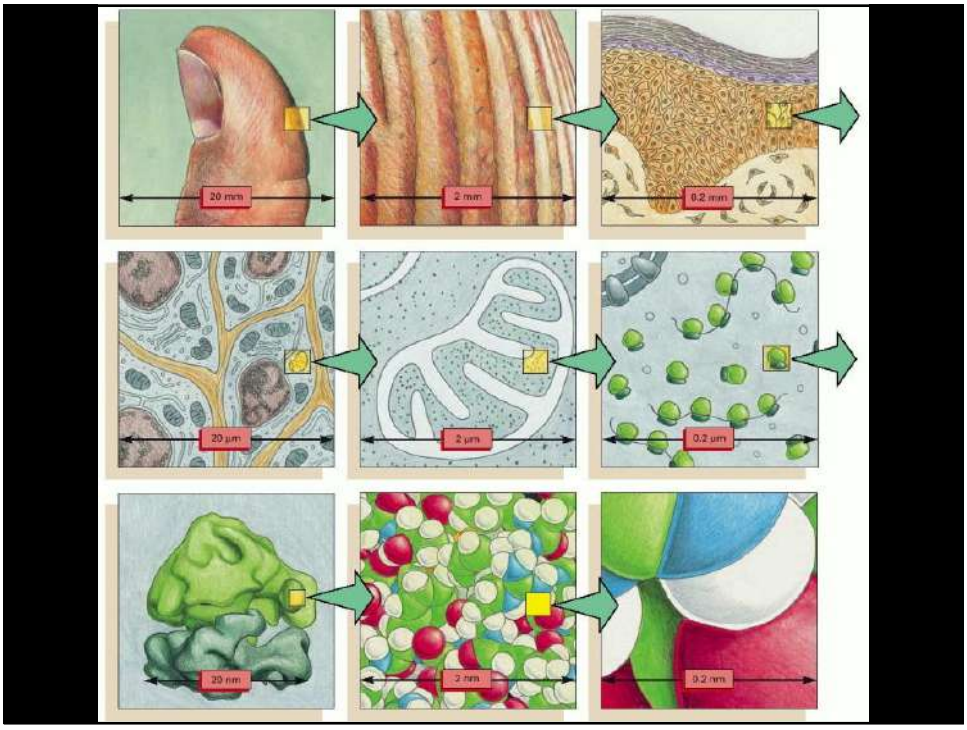


12

Mikroskopta görmeyi neler etkiler?

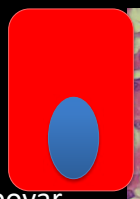


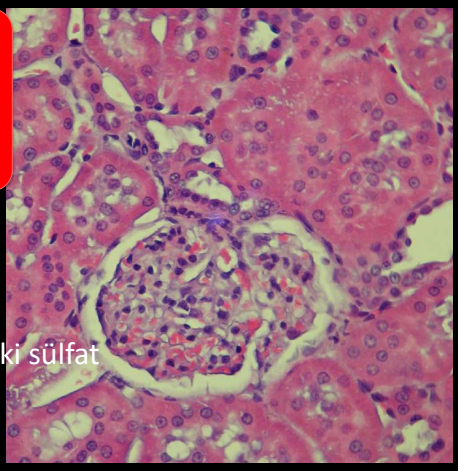
13



14

Temel boyanma prensibini hatırlayalım!!!





Asit boya:
- Negatif yüklüdür.
- Katyonik bölgeleri boyar.

Baz boya:
- Pozitif yüklüdür.
- Anyonik bölgeleri boyar.
- DNA, RNAdaki fosfat, GAGdaki sülfat

BAZİK BOYALAR	ASİDİK BOYALAR
Metil yeşili	Asit fuksin
Metilen mavisi	Anilin Mavisi
Pironin G	Eozin
Toluidin Mavisi	Orange G

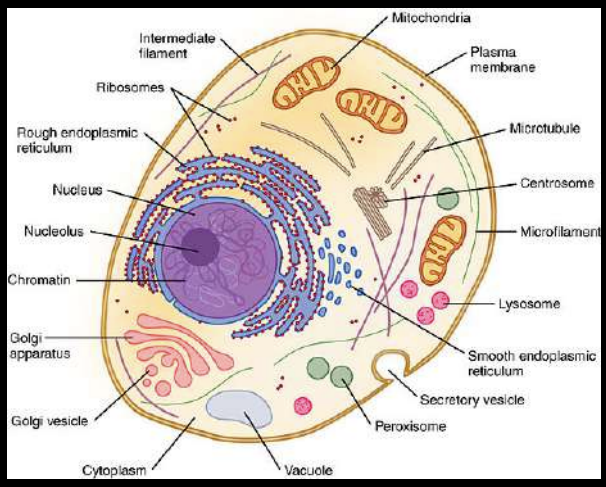
15

Hücre (Cell)

- Cella = Küçük oda, odacık
- A. Leeuwenhoek; mikroskobu yapar
- Robert Hooke; 1665, Micrographia kitabında cella,
- Rudolf Virchow; hücre bölünmesi

16

Bir hücreye baktığımızda hangi bölümleri izlenir?



17

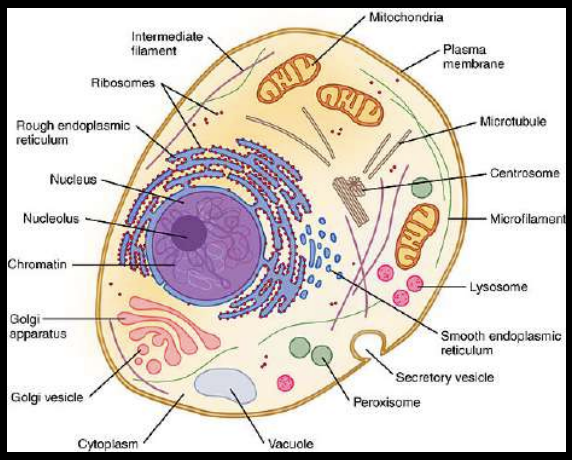
Sitoplazma, Protoplazma (Hücre plazması!!!)

- Hücreyi sınırlayan zarın içinde kalan
- İçinde organeller ve çekirdek bulunan
- Su, iyonlar, proteinler ve diğer moleküllerden oluşmuş yapıya protoplazma (sitoplazma) denir.

- Protoplazma = Sitoplazma + Nükleoplazma
- Sitosol = Sitoplazmanın su bölümü

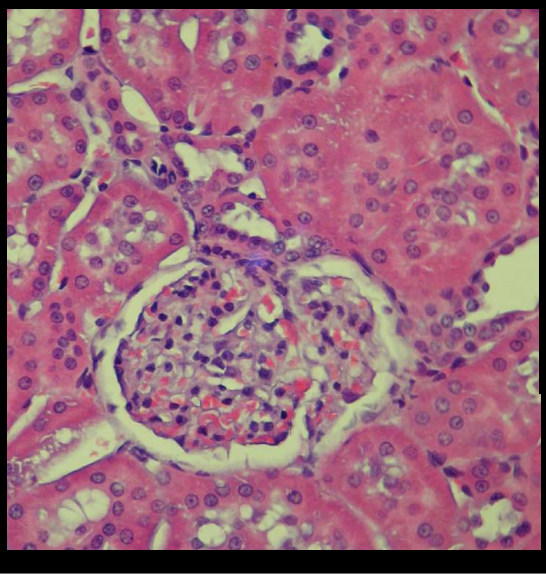
18

Hücre Zarı (Cell Membrane, Plasmalemma)



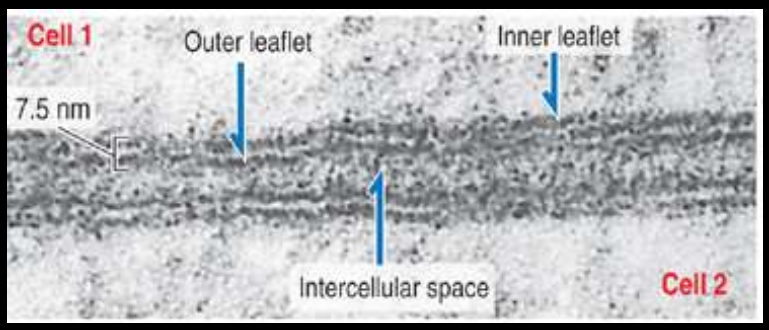
19

Hücre zarı ışık mikroskobunda görünür mü?



20

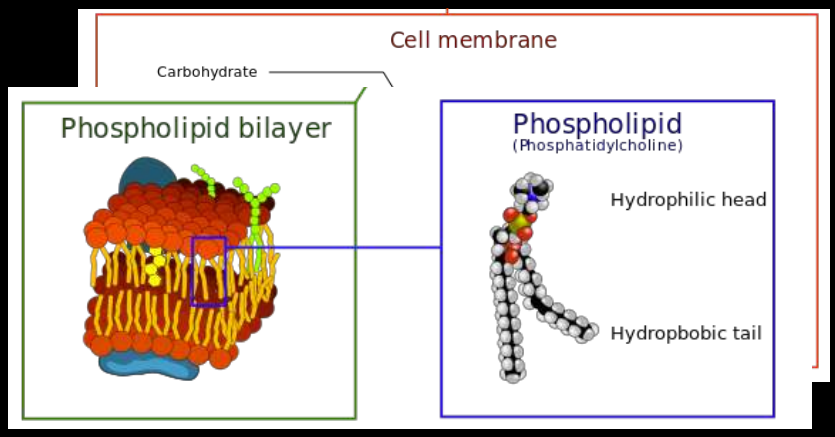
O zaman elektron mikroskobu



Kaynak: Kierszenbaum Histology

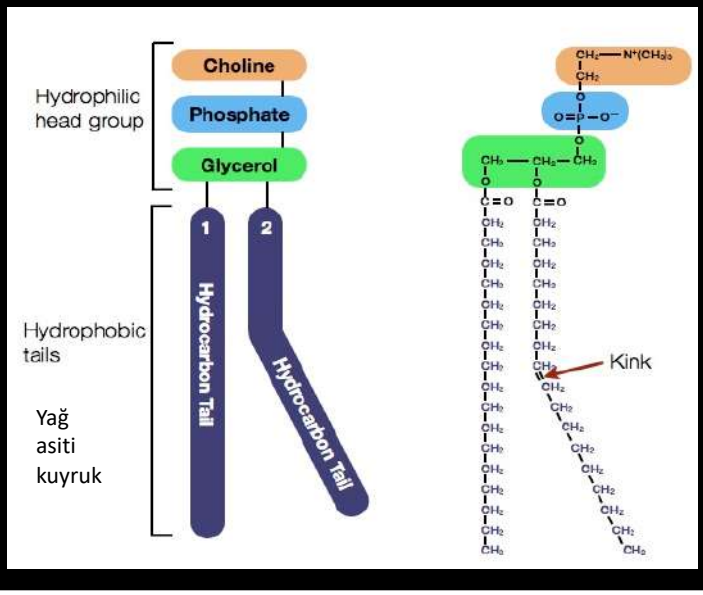
21

Hücre zarı: fosfolipid bilayer
EM de trilaminer olarak izlenir



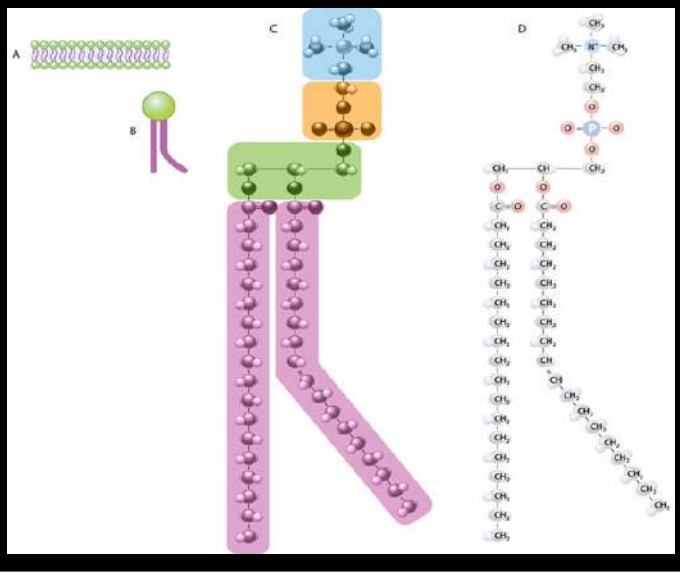
22

Fosfolipid molekülleri hücre zarını yapar



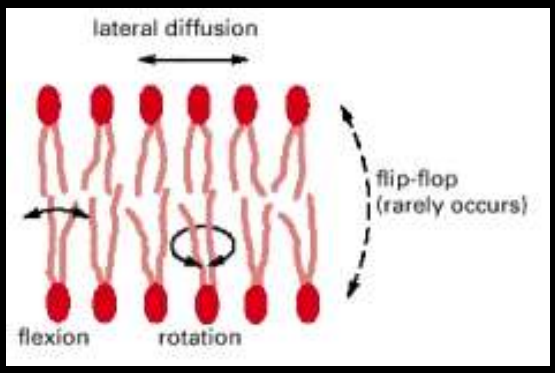
23

Yağ asitlerinde genelde metilenler (CH_2) tek bağ ile birbirlerine bağlanır.



24

Fosfolipid molekülleri hareketi pek sever



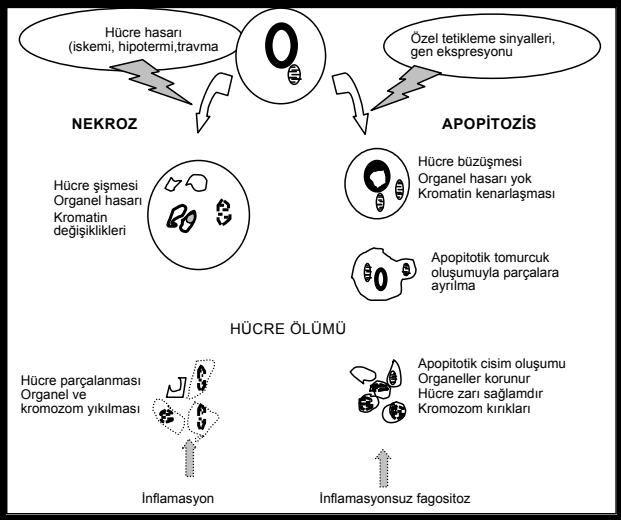
25

Hücre zarı fosfolipidleri

- Fosfotidil etanolamin
- Fosfotidil kolin → Zardaki en çok
- Fosfotidil serin → Apopitozda eksternalize olur
- Fosfotidil inositol
- Sfingomyelin

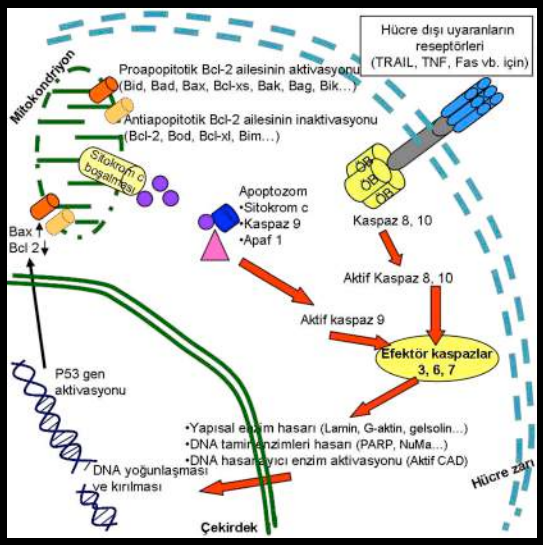
26

Apopitoz



27

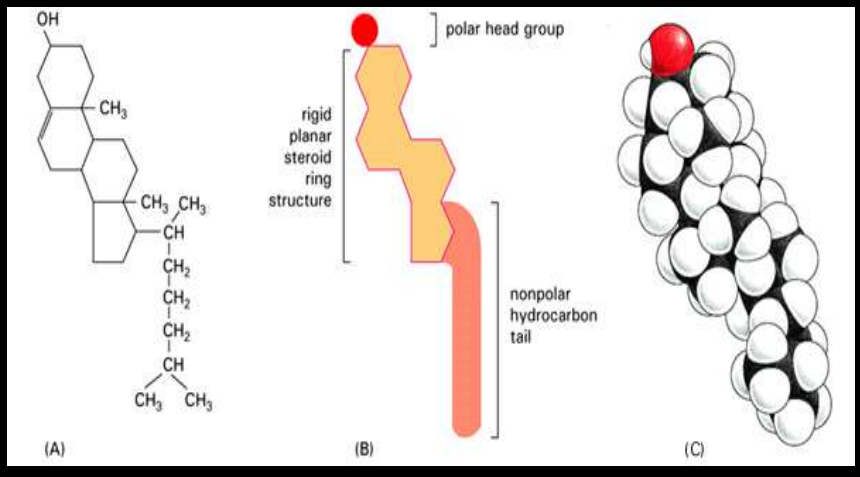
Apopitoz



28

29

Kolesterol



30

Zarın akışkanlığını ne belirler?

- Ortamın sıcaklığı
- Zarda bulunan kolesterol moleküllerinin miktarı
- Zar fosfolipidlerindeki yağ asitlerinin doygunluğu
- Zar fosfolipidlerindeki yağ asitlerinin uzunluğu

31

32

Membran proteini/lipidi oranı zarlar arasında farklılıklar gösterir.

33

Hücreyi dıştan ne örter?

- Hücre örtüsü (Cell Coat)
- Görevi nedir?

34

Raft (sal)

Yolcu

Raft

Akışkan sıvı

35

Lipid Raft

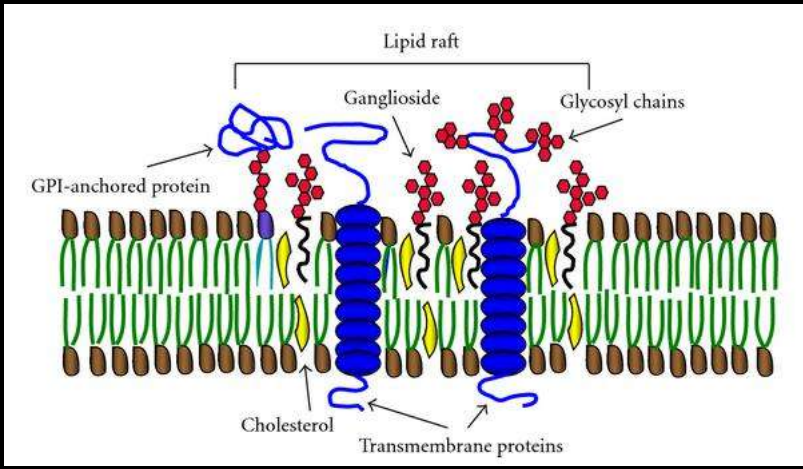
Protein

Lipid raft

Hücre zarı

36

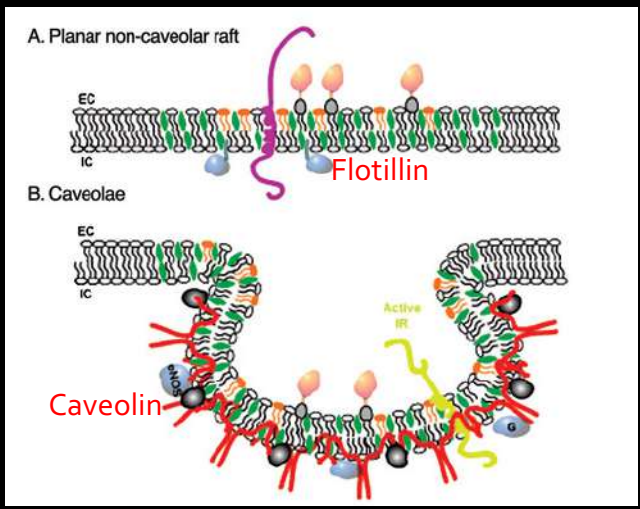
Lipid Raft



Glikolipoproteinlerden (**glikosfingolipid**) ve **kolesterol**den zengin, içinde reseptör proteinleri bulunan bölgeleridir.

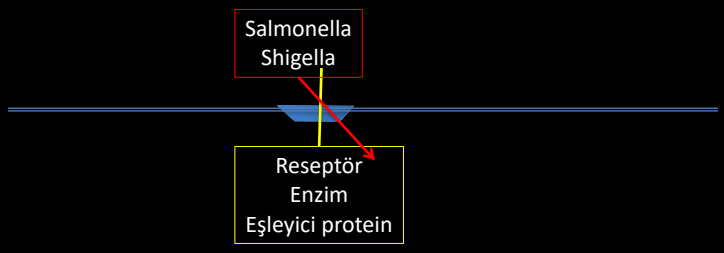
37

İki tür lipid raft izlenir.



38

Lipid raft



39

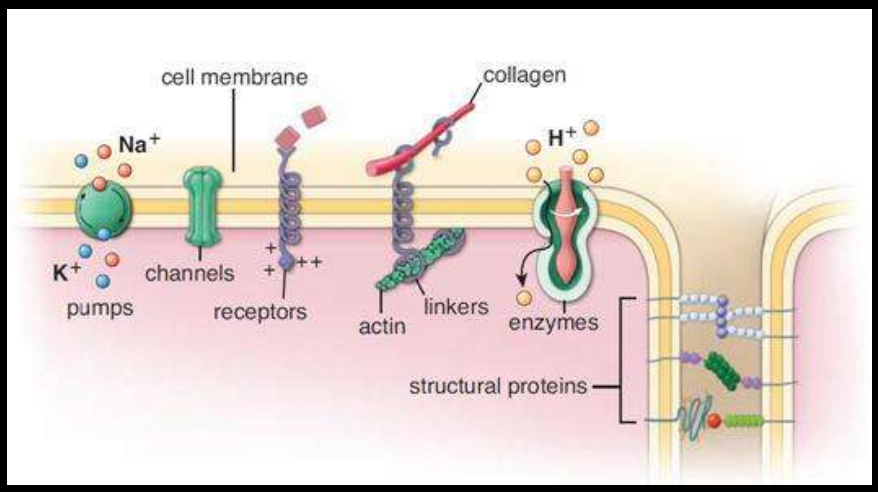
Modifiye sıvı mozaik modeli

FFFFPFFKFPFFFKFFKFPF
FFKFPFFKFPFFFKFFKFPFFF

Asimetrik FaPriKa

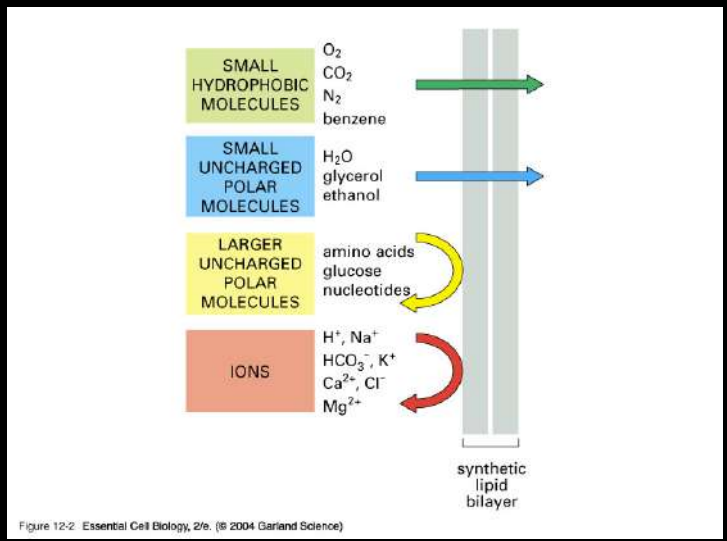
40

Hücre zarında bulunan proteinlerin görevleri



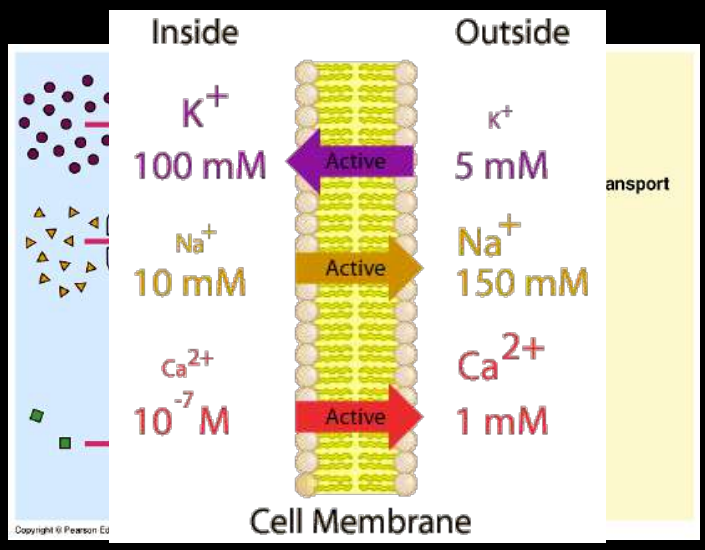
41

Hücre zarı seçici geçirgen bir bariyerdir.



42

Seçici geçirgen hücre zarı

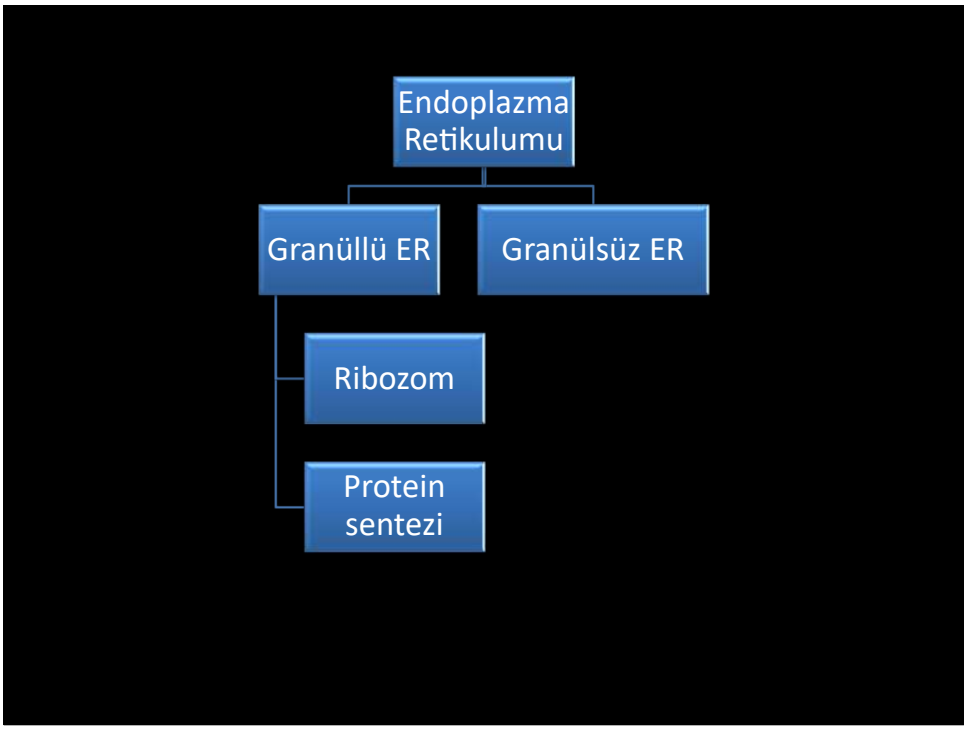


43

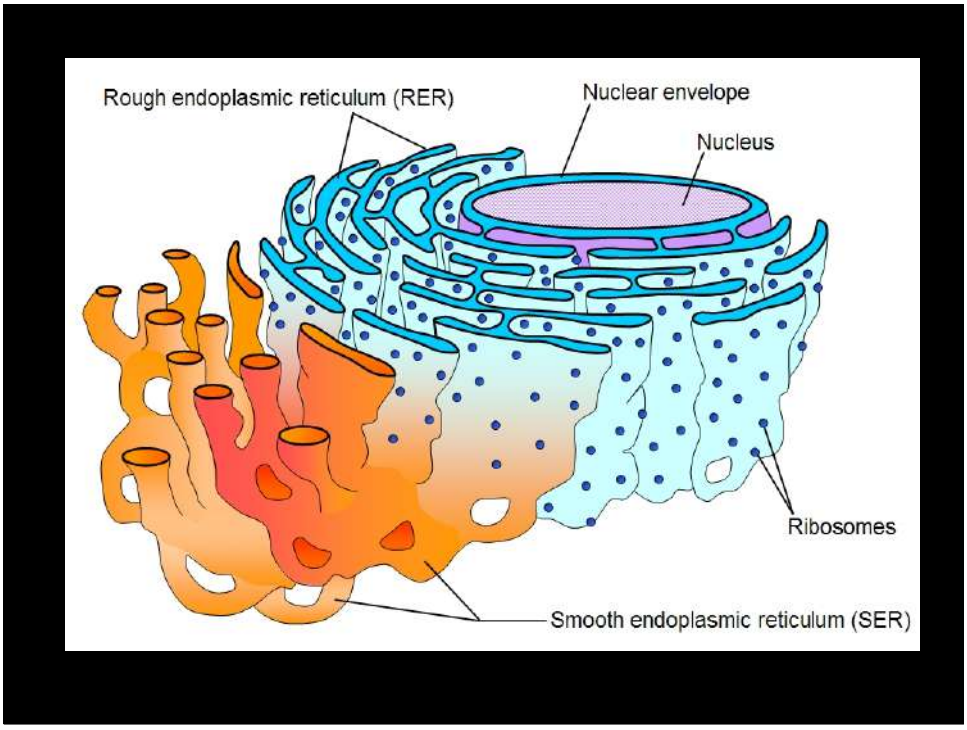
Hücre zarı sadece hücreyi değil pek çok organeli de çevreler.

- Çekirdek
- Granüllü Endoplazmik Retikulum
- Golgi
- Granülsüz Endoplazmik Retikulum
- Mitokondriyon
- Peroksizom
- Lizozom
- Endozom

44


Endoplazma Retikulumu
Granüllü ER
Granülsüz ER
Ribozom
Protein sentezi

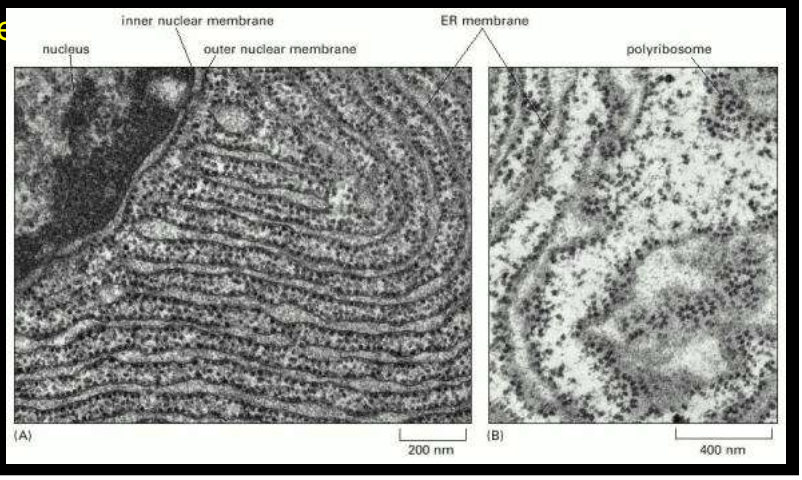
45


Rough endoplasmic reticulum (RER)
Nuclear envelope
Nucleus
Ribosomes
Smooth endoplasmic reticulum (SER)

46

Granüllü Endoplazma Retikulumu

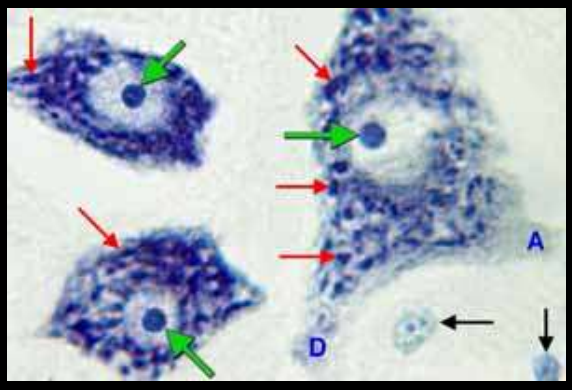
- Ribozom
- Prote



47

Granüllü Endoplazma Retikulumu

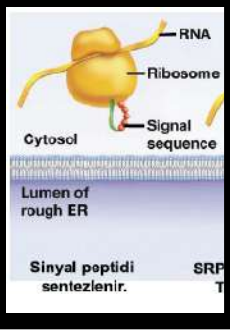
- Bazofilik görünüm (Ergasitoplazma)
- Nissl cismi



48

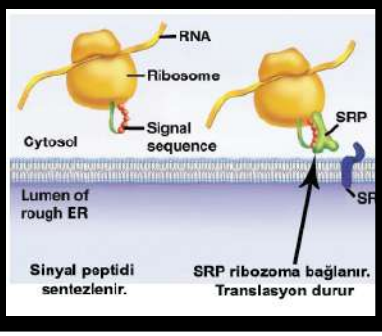
GER'de protein sentezi

- GER membranına yakın ribozom protein sentezine başlar.
- Sentezlenen proteinin ilk kısmına sinyal peptidi (lider sekans) denir.



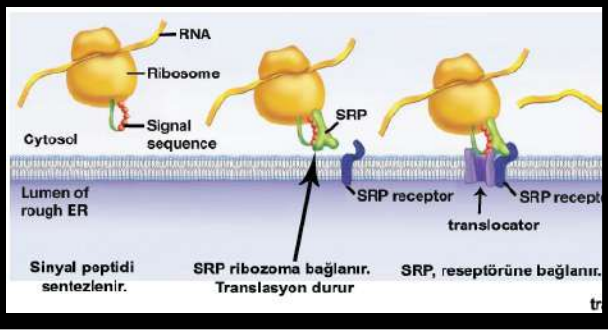
49

- Sinyal peptidi sentezini izleyerek **sinyal tanıma partikülü (SRP) gelip ribozoma bağlanarak translasyon işlemini durdurur**.



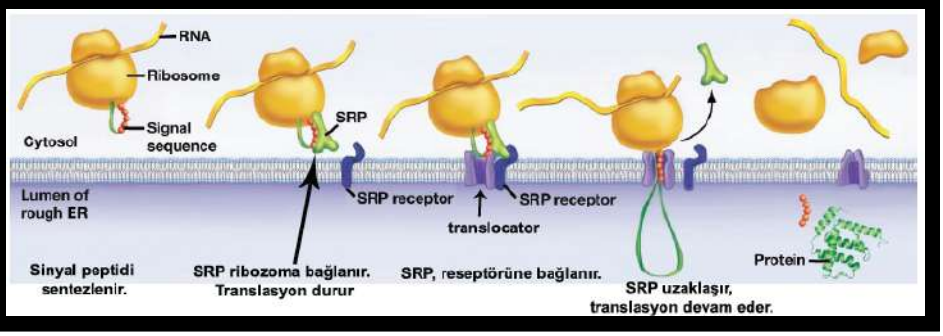
50

- GER membranındaki SRP reseptörüne, SRPnin bağlanmasıyla GER yüzeyine ribozom yerleşir.
- Bağlanma sonrası GERdeki **translocon adlı porların translocator** adlı proteinleri SRPyi uzaklaştırır.



51

- GER lümeni içinde **sinyal peptidaz** aracılığıyla sinyal peptidi kesilerek uzaklaştırılır ve protein sentezi GER lümeni içine doğru devam eder.



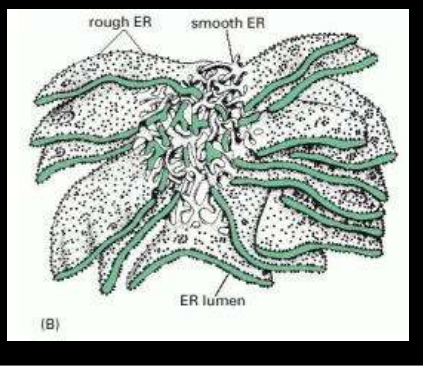
52

Granülsüz Endoplazma Retikulumu (Smooth ER, SER)

53

Granülsüz Endoplazma Retikulumu

- Granüllü – granülsüz dönüşümü dinamiktir.
  - GERde sentezlenen protein veziküllerinin çıkış yeri SER şeklindedir.



54

Granülsüz Endoplazma Retikulumu

- Fosfolipid sentezler.
  - Organellerin membranlarını yapar.
- Steroid sentezler
  - Hormon yapar.

55

Hepatositte SER

- Lipoprotein üretimi
  - Kanda lipidleri taşır.
- Detoksifikasyon
  - Suda çözünür hale getirir.
  - Sitokrom P450

56

Granülsüz Endoplazmik Retikulum

- Glikoneogenez

Glikoz 6 fosfat $\xrightarrow{\text{Glikoz 6 fosfataz}}$ Glikoz

57

Granülsüz Endoplazmik Retikulum

- Kasta sarkoplazmik retikulum
- Görevi biten organellerin kaldırılması
- Mitokondriyon bölünmesi

58

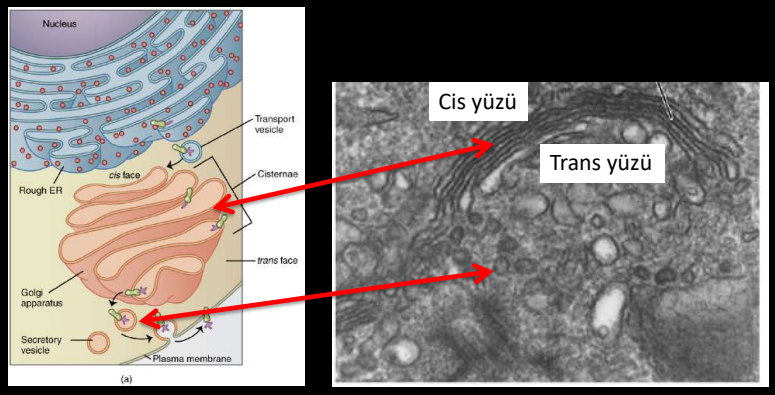
Golgi Aygıtı (Complex, Apparatus, Body)

- Camillo Golgi
  - Osmiyum çöktürülmüş nöronlarda perinükleer yapılar
- Ergasitoplazma (gER bölgeleri) etrafındaki soluk boyanma Golgi aygıtını düşündürür.
- Ağır metaller (ör. Gümüş) çöktürülerek izlenebilir.

59

Golgi Aygıtı (devam - 1)

- E.M.de zarlı kese ve sisternalar şeklinde izlenir.
- Polarizedir, gER'e yakın **cis**, uzak **trans** yüzü



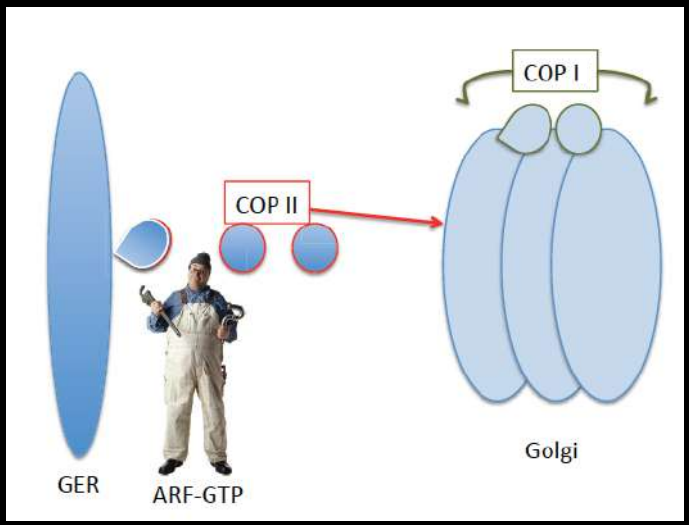
60

Golgi Aygıtı (devam - 2)

- Post-translasyonel modifikasyon yapar.
- Protein sınıflaması ve paketlemesi yapar.
- M-6-P işaretlemesi yapılır.
- Sfingomyelin ve glikosfingolipid sentezi

61

GER – Golgi arası taşımada COP'lar görev alır

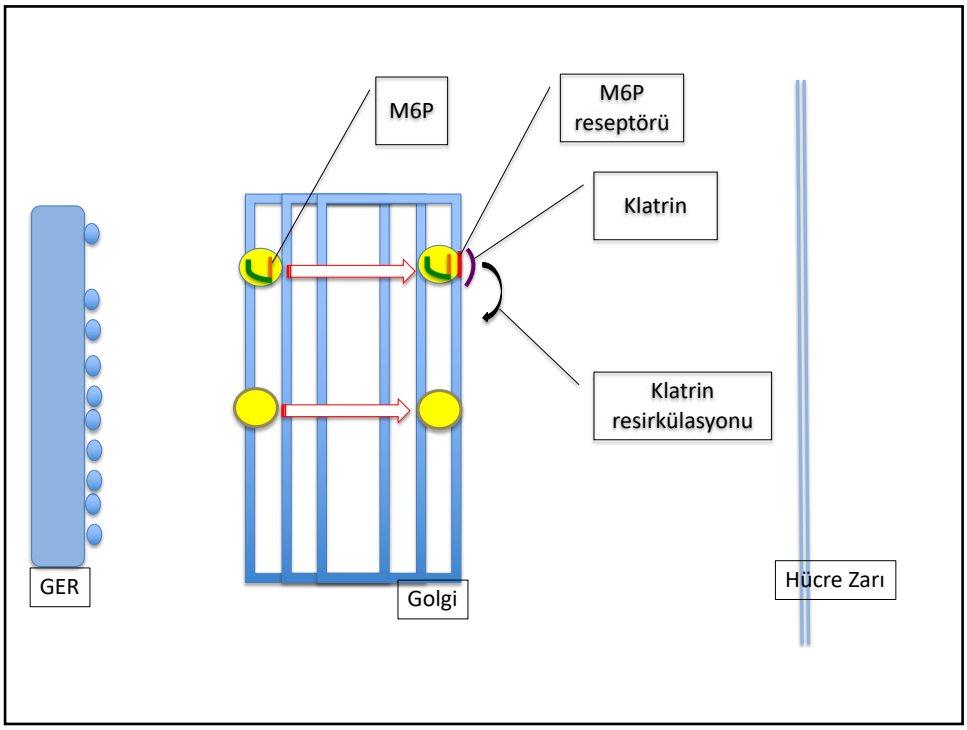


Brefeldin A

(-)

ARF (ADP Ribosylation Factor): GTP-binding protein

62

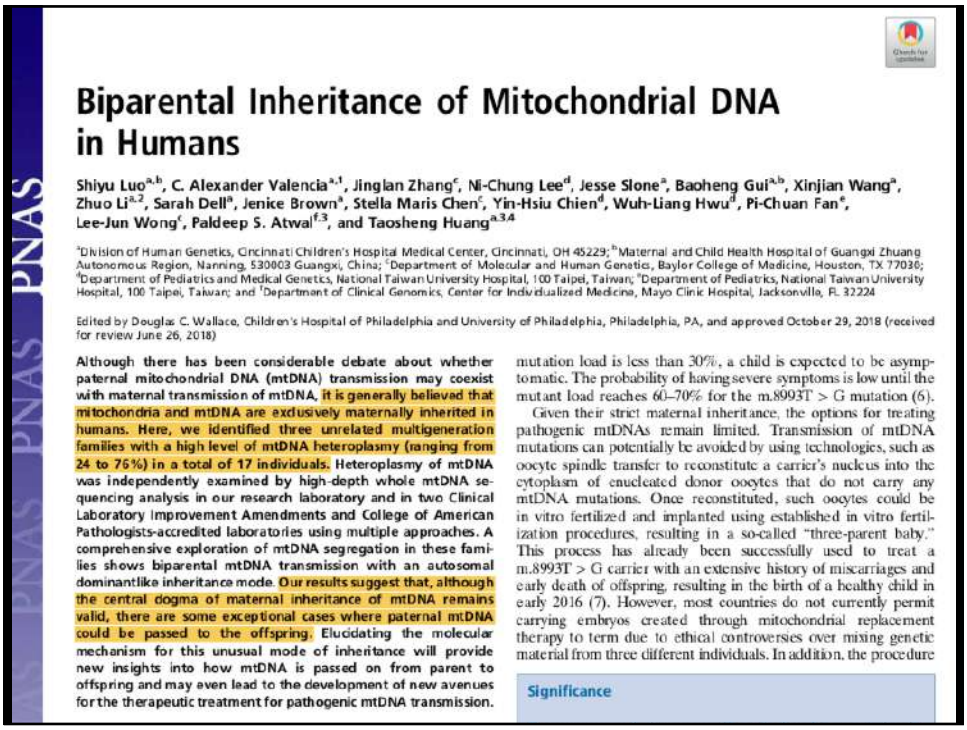


63

Mitokondriyon (mitos + chondros)

- 1840, Richard Altman, Bioblast
- 1898, Carl Benda, İplik + tanecik/granül
- 0,4 – 0,8 x 4 – 8 um
- Kendi kendine yeter
- Kalıtımı anneden
- Sirküler DNA'ya sahiptir

64



Biparental Inheritance of Mitochondrial DNA in Humans

Shiyu Luo[a,b], C. Alexander Valencia[a,1], Jinglan Zhang[c], Ni-Chung Lee[d], Jesse Slone[a], Baoheng Gui[a,b], Xinjian Wang[a], Zhuo Li[a,2], Sarah Dell[a], Jenice Brown[a], Stella Maris Chen[c], Yin-Hsiu Chien[d], Wuh-Liang Hwu[d], Pi-Chuan Fan[e], Lee-Jun Wong[c], Paldeep S. Atwal[f,3], and Taosheng Huang[a,3,4]

[a]Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH 45229; [b]Maternal and Child Health Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, 530003 Guangxi, China; [c]Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX 77030; [d]Department of Pediatrics and Medical Genetics, National Taiwan University Hospital, 100 Taipei, Taiwan; [e]Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, 100 Taipei, Taiwan; and [f]Department of Clinical Genomics, Center for Individualized Medicine, Mayo Clinic Hospital, Jacksonville, FL 32224

Edited by Douglas C. Wallace, Children's Hospital of Philadelphia and University of Philadelphia, Philadelphia, PA, and approved October 29, 2018 (received for review June 26, 2018)

Although there has been considerable debate about whether paternal mitochondrial DNA (mtDNA) transmission may coexist with maternal transmission of mtDNA, it is generally believed that mitochondria and mtDNA are exclusively maternally inherited in humans. Here, we identified three unrelated multigeneration families with a high level of mtDNA heteroplasmy (ranging from 24 to 76%) in a total of 17 individuals. Heteroplasmy of mtDNA was independently examined by high-depth whole mtDNA sequencing analysis in our research laboratory and in two Clinical Laboratory Improvement Amendments and College of American Pathologists-accredited laboratories using multiple approaches. A comprehensive exploration of mtDNA segregation in these families shows biparental mtDNA transmission with an autosomal dominantlike inheritance mode. Our results suggest that, although the central dogma of maternal inheritance of mtDNA remains valid, there are some exceptional cases where paternal mtDNA could be passed to the offspring. Elucidating the molecular mechanism for this unusual mode of inheritance will provide new insights into how mtDNA is passed on from parent to offspring and may even lead to the development of new avenues for the therapeutic treatment for pathogenic mtDNA transmission.

mutation load is less than 30%, a child is expected to be asymptomatic. The probability of having severe symptoms is low until the mutant load reaches 60–70% for the m.8993T > G mutation (6).

Given their strict maternal inheritance, the options for treating pathogenic mtDNAs remain limited. Transmission of mtDNA mutations can potentially be avoided by using technologies, such as oocyte spindle transfer to reconstitute a carrier's nucleus into the cytoplasm of enucleated donor oocytes that do not carry any mtDNA mutations. Once reconstituted, such oocytes could be in vitro fertilized and implanted using established in vitro fertilization procedures, resulting in a so-called "three-parent baby." This process has already been successfully used to treat a m.8993T > G carrier with an extensive history of miscarriages and early death of offspring, resulting in the birth of a healthy child in early 2016 (7). However, most countries do not currently permit carrying embryos created through mitochondrial replacement therapy to term due to ethical controversies over mixing genetic material from three different individuals. In addition, the procedure

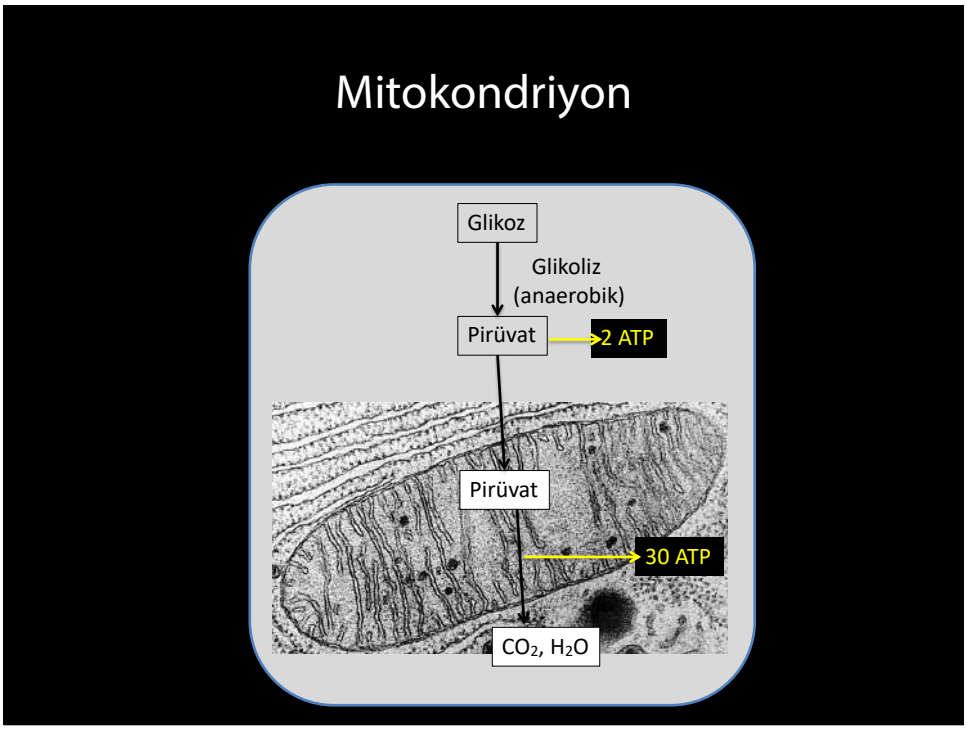
Significance

65

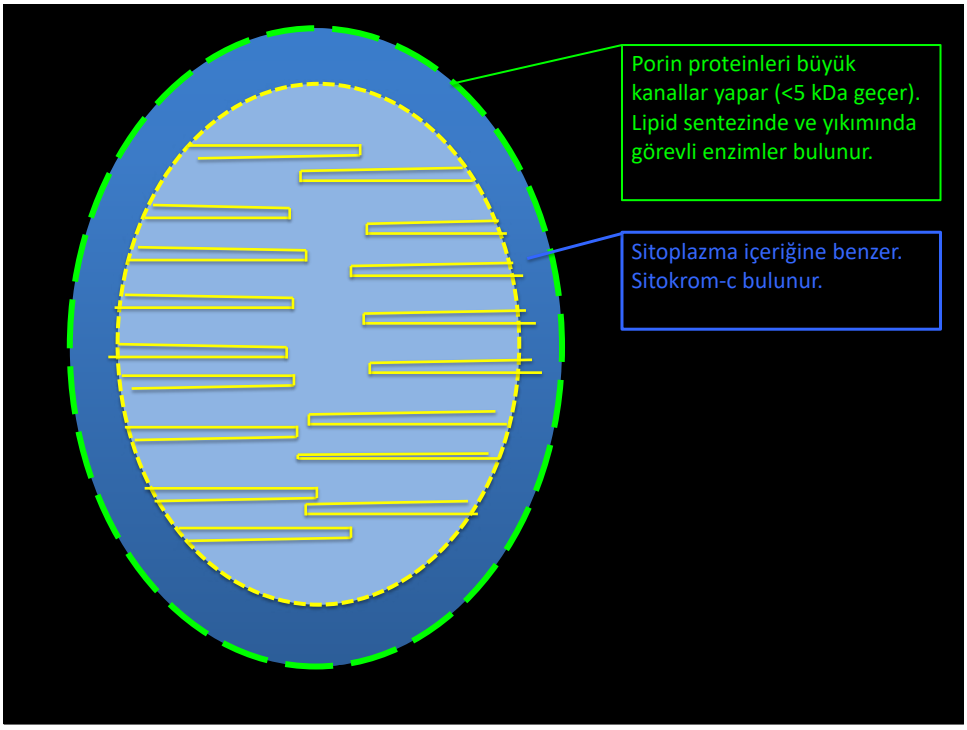
Mitokondriyon

- Eritrositlerde ve terminal keratinositlerde izlenmez.
- Proksimal tübül, Parietal Hücre, Oksintik hücre
- Fonksiyona göre yerleşim gösterir.
- Fiksasyon: Potasyum bikromat, Osmiyum tetroksit
- Boya:
  - Vital: Janus green B
  - Demirli hematoksilin
  - Asidofilik

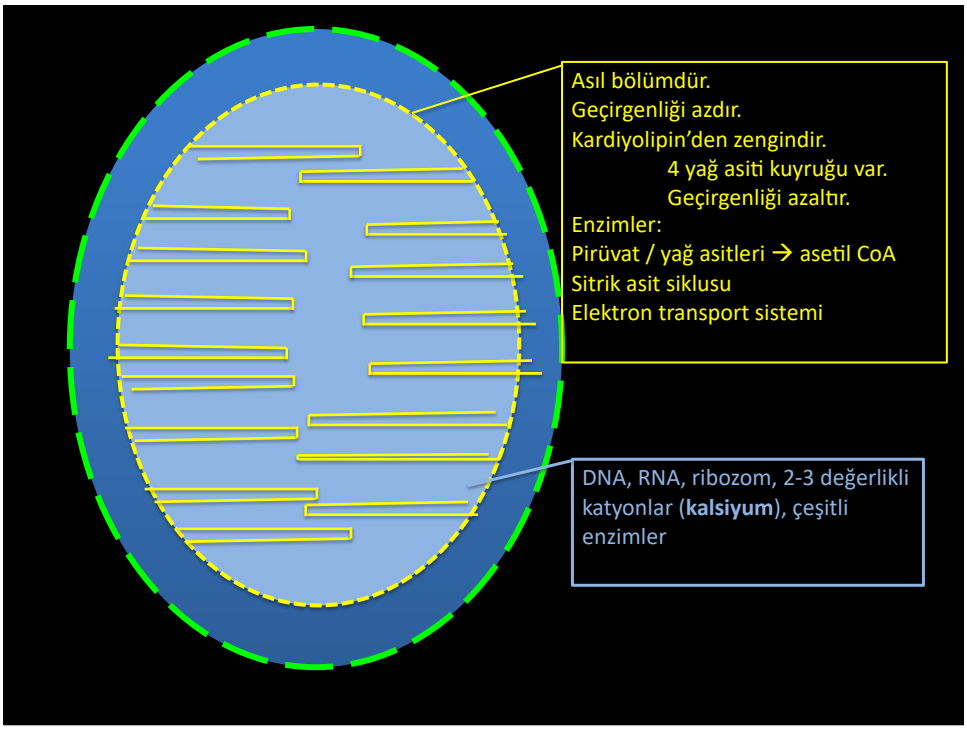
66


Mitokondriyon
Glikoz
Glikoliz
(anaerobik)
Pirüvat
2 ATP
Pirüvat
30 ATP
CO_2, H_2O

67


Porin proteinleri büyük kanallar yapar (<5 kDa geçer). Lipid sentezinde ve yıkımında görevli enzimler bulunur.
Sitoplazma içeriğine benzer. Sitokrom-c bulunur.

68



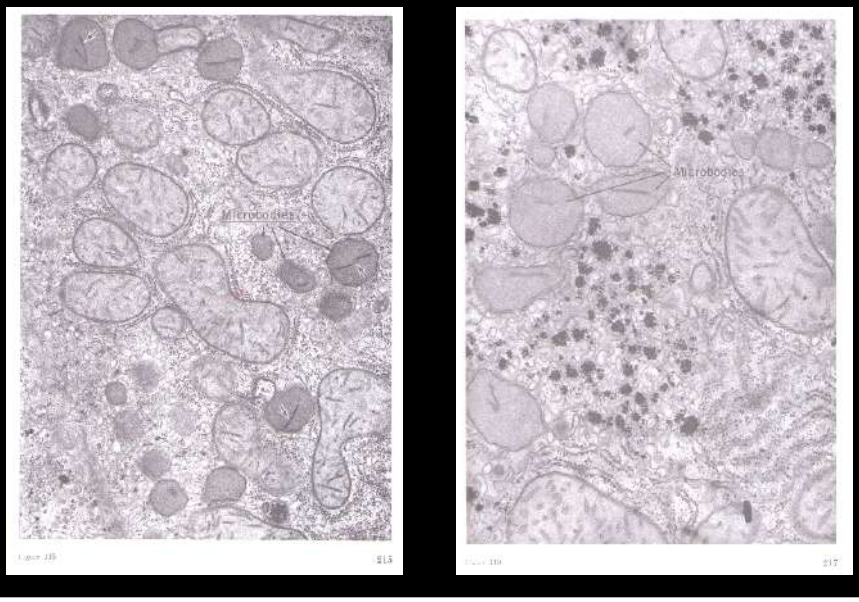
69

Peroksizom (microbody, mikrocisim)

- Küçük, tek membranla çevrili, içinde enzimler içeren organellerdir.
- DNA'daki yaklaşık 85 gen bölgesi tarafından peroksizomal proteinler kodlanır.
  - Bu proteinlerin çoğu enzimdir.
  - Yapısal proteinleri peroksin'lerdir.
- Peroksizomlar bölünerek çoğalabilirler.

70

Peroksizom (microbody, mikrocisim)



71

Peroksizomlar en az 50 tür farklı enzim içerirler.

- Uzun zincirli yağ asitlerinin beta oksidasyonunda görev alırlar.
- Bu sırada hidrojen peroksit (H_2O_2) de oluşur.
- H_2O_2'yi yıkan enzimler (katalaz) de içerir.
- Oksidaz enzimleriyle oksidasyon reaksiyonlarında görev alır (ürik asit, a.a., yağ asiti, pürin, metanol).

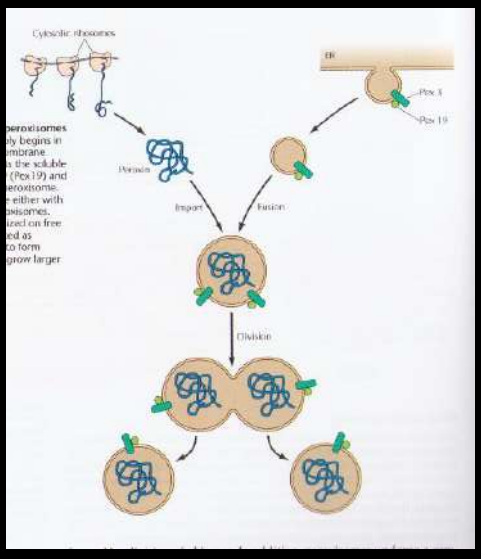
72

Peroksizomlar lipidlerin ve lizin a.a.nin biyosentezinde de görev alır.

- Kolesterol sentezler.
- Hepatositlerde kolesterolden safra asitleri sentezler.
- Plazmalojen (bir tür fosfolipid) sentezler.
  - Beyin ve kalp hücrelerinin membranındaki önemli bir fosfolipiddir.

73

Peroksizom GER'den, enzimleri ribozomdan

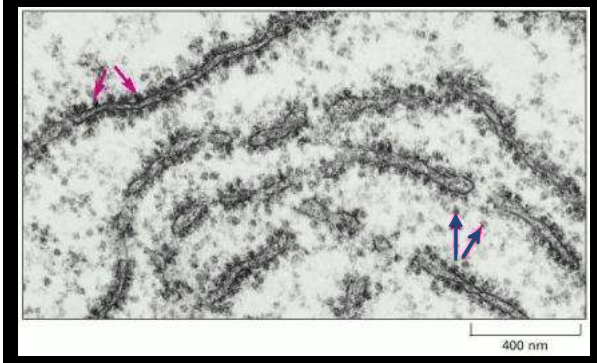


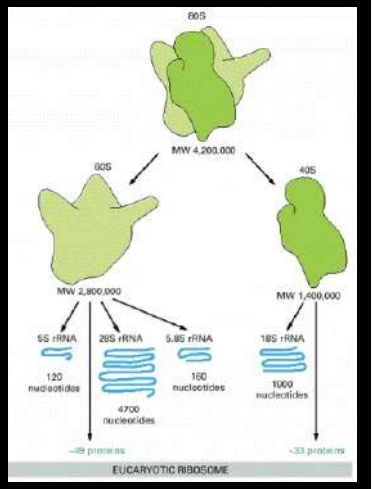
74

- Zellweger sendromu
- Adrenoleukodystrophy

75

Ribozom

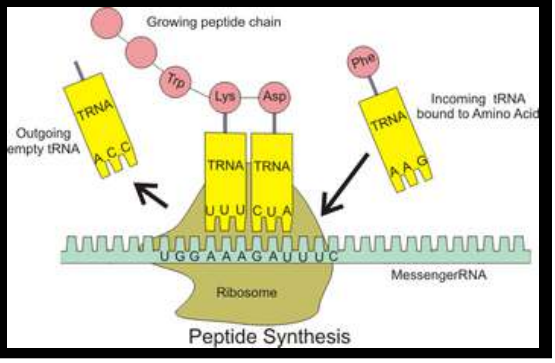




76

Ribozom

- Translasyon yapan organeldir.
- Sitoplazmada, çekirdekte ve mitokondriyon matriksinde izlenebilirler.



77

Proteazom

- Protein kompleksleridir.
- Çekirdekte ve sitoplazmada bulunabilir.
- Proteinleri yıkma görevini üstlenmiştir.
  - Yanlış katlanmış.
  - Görevi sona ermiş.

78

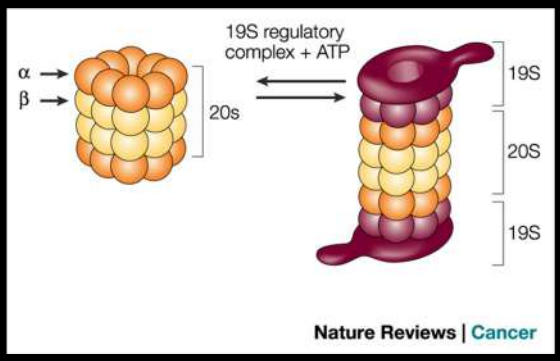
Proteazom, proteoliz

Ubiquitin

- Proteazlar peptid bağlarını yıkar.

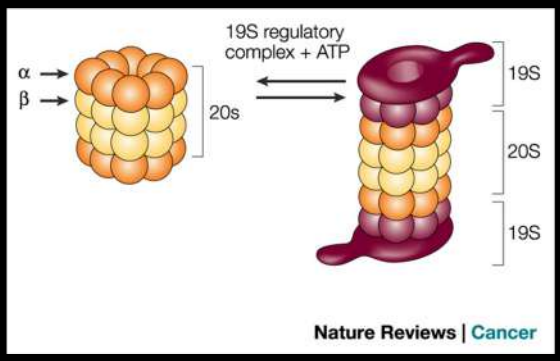
Aktivasyon (E1)
Konjugasyon (E2)
Ligasyon (E3)

ATP AMP



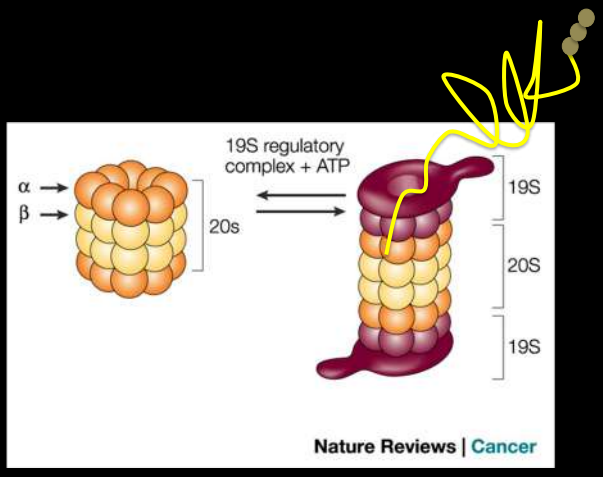
79

Proteazom, proteoliz



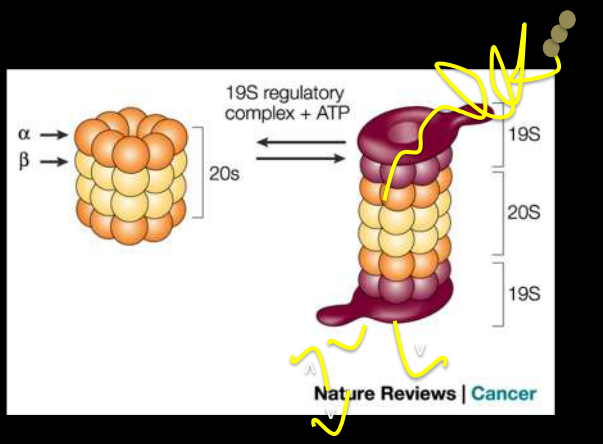
80

Proteazom, proteoliz



81

Proteazom, proteoliz

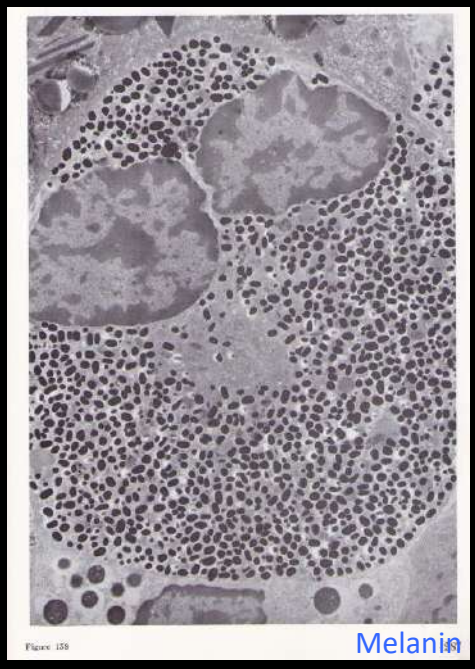


82

İnklüzyonlar

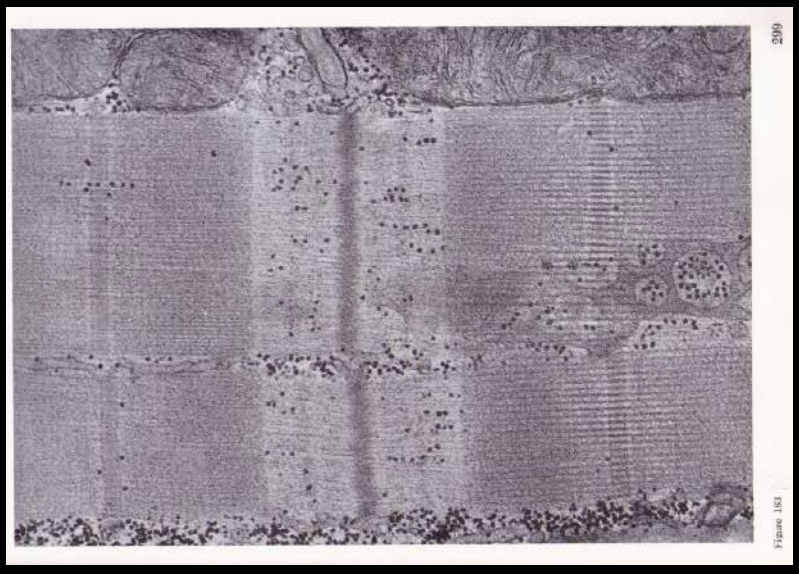
- Endojen
  - Melanin
  - Lipid
  - Glikojen
  - Hemaglobin
  - Lipofussin
- Ekzojen
  - Karbon
  - Karoten
  - Dövme
  - Barut

83



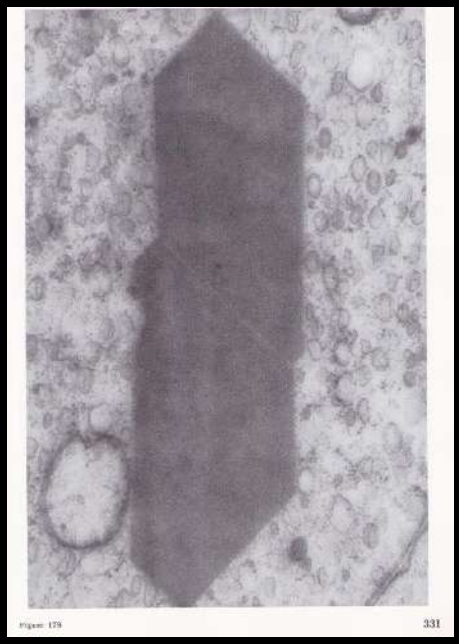
Melanin

84



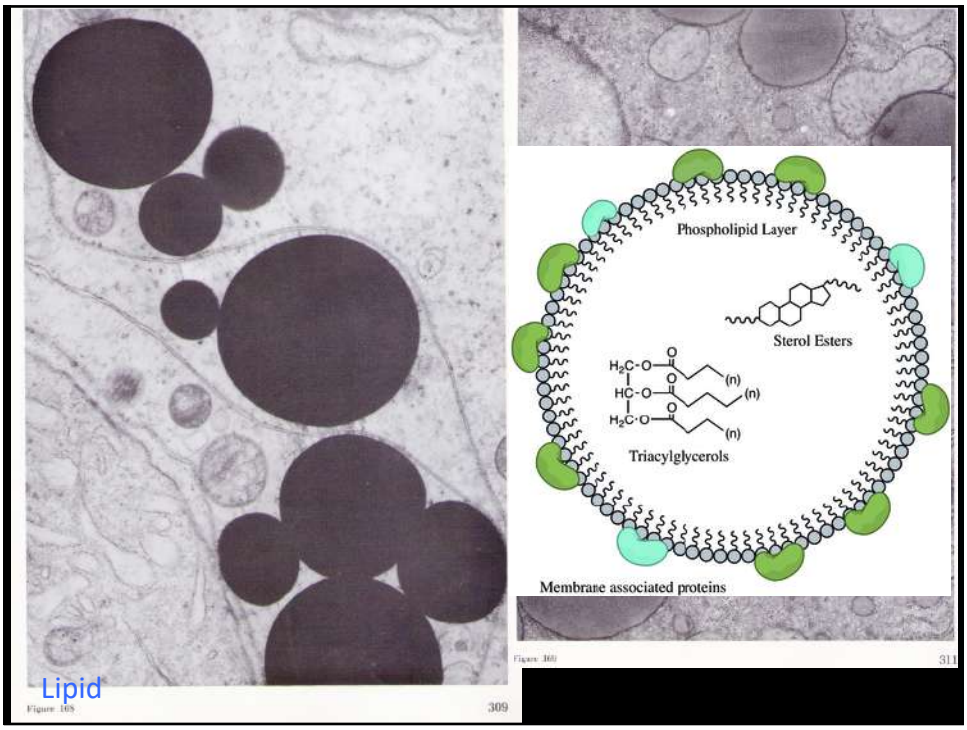
Glikojen

85



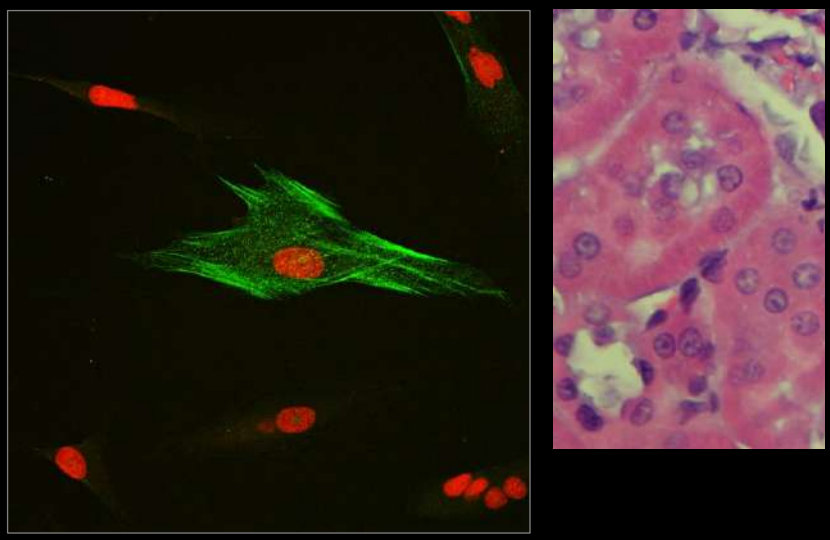
Reinke kristali, Leydig hücresi

86



87

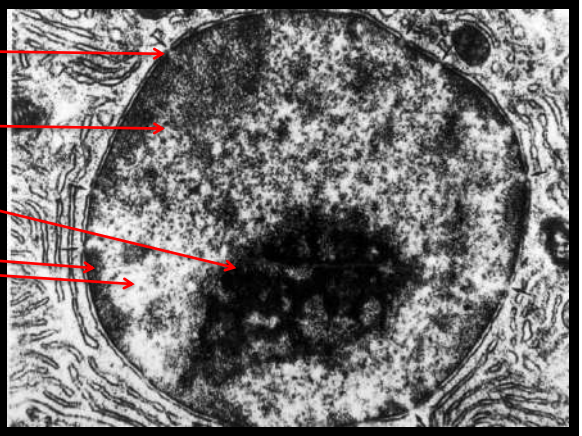
Çekirdek (Nucleus, karyon)



88

Çekirdek

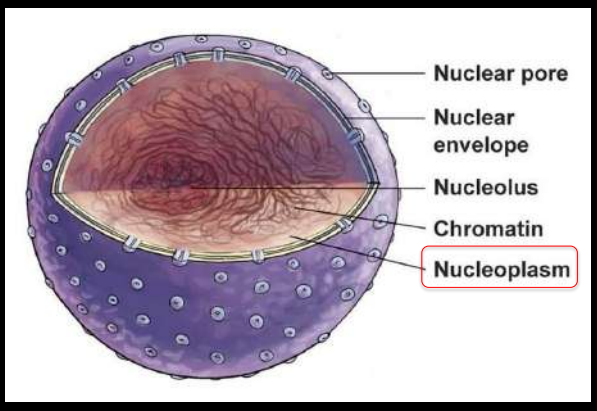
- Çekirdek zarı
- Nükleoplazma
- Çekirdekçik
- Kromatin
  - Ökromatin
  - Heterokromatin



89

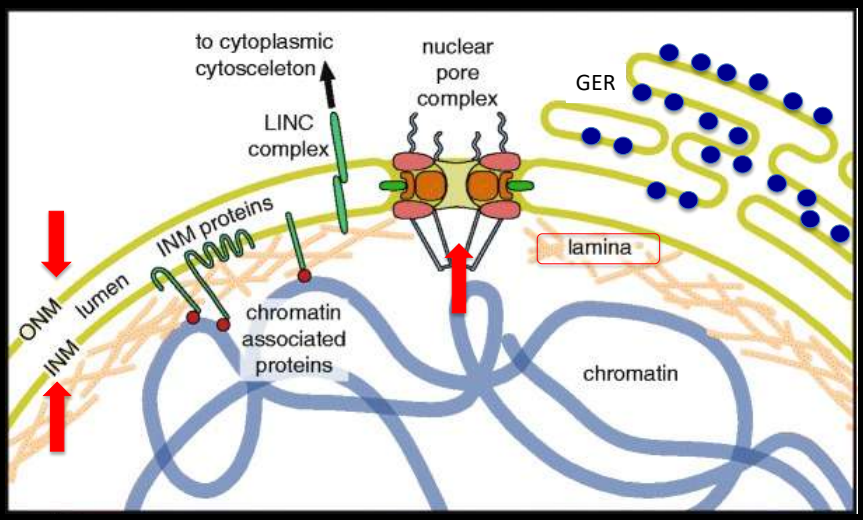
Nükleoplazma

Çekirdek zarının içinde bulunan, sitoplazmaya benzer amorf yapıdır.



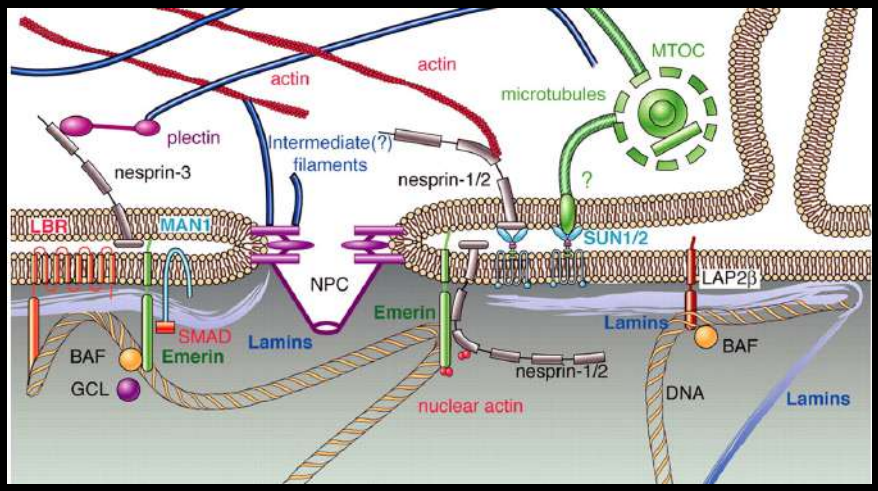
90

Çekirdek Zarı (Zarfı, Envelope)



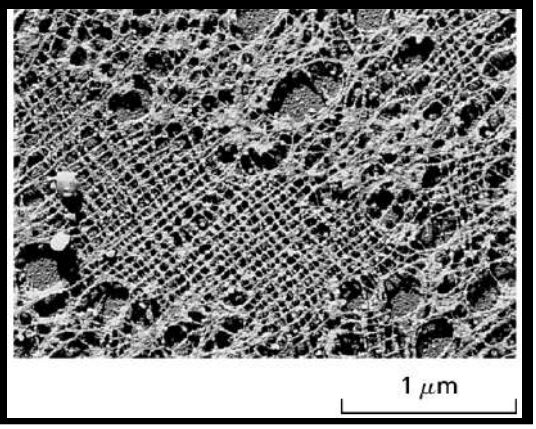
91

Çekirdek zarı



92

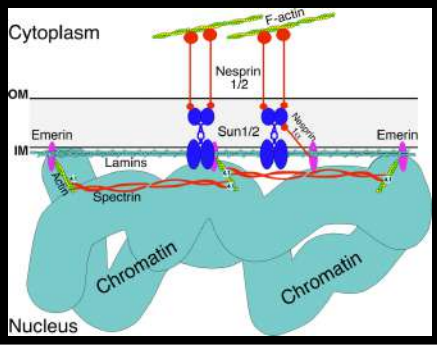
- Çekirdek zarının iç yaprağı alttan nükleer (fibröz) laminayla desteklenmiştir.
- İç zarda lamin reseptörleri ve laminle-ilişkili proteinler çekirdek zarını, kromatine bağlar.



93

Nükleer lamina

- "Lamin" adlı fibröz ara filaman proteinlerinden oluşur.
- Lamin a ve c yapısal, lamin b ise bağlayıcıdır.
- Lamin'ler hücre bölünmesinde görev alır.
- Lamin reseptörleri
  - Emerin
  - Nurim
  - Lamin B reseptörü



94

Laminopati'ler

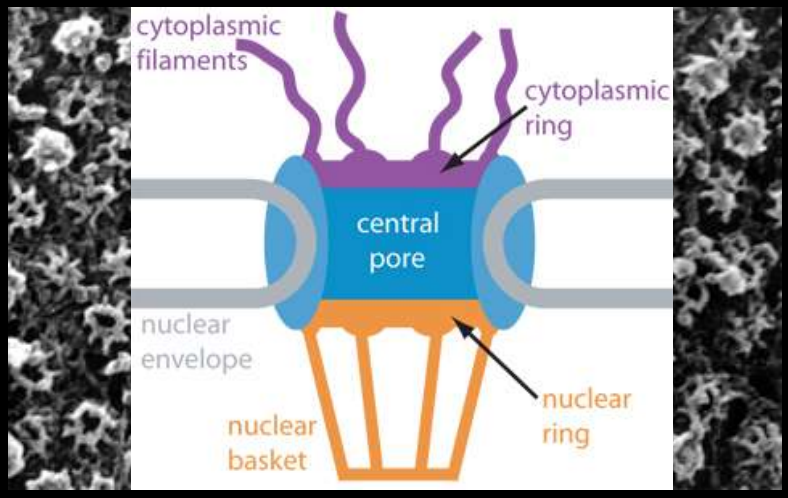
Nükleer lamina yapı ya da fonksiyon bozukluklarıyla giden genetik hastalıklardır.

95

Nükleer Por Kompleksi

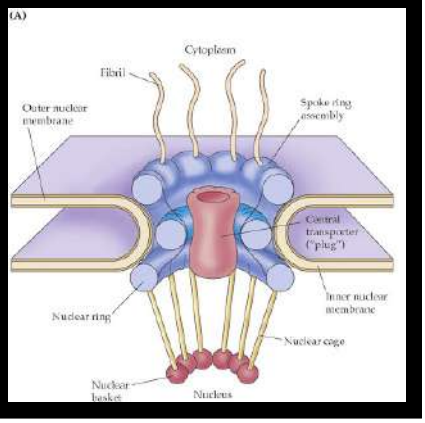
96

Nükleer Por Kompleksi



97

- k, 50 nm küçük halka
- a (=30 x ribozom)



98

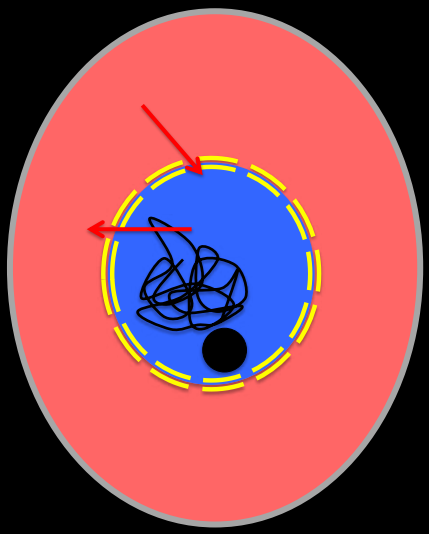
Yapı ve işlev

- Nükleoporin (Nup) ailesi 30 çeşit proteinden oluşur.
- 40 kDa'dan (9 nm'den) küçükler rahat geçer.
- Ama ya daha büyükler?

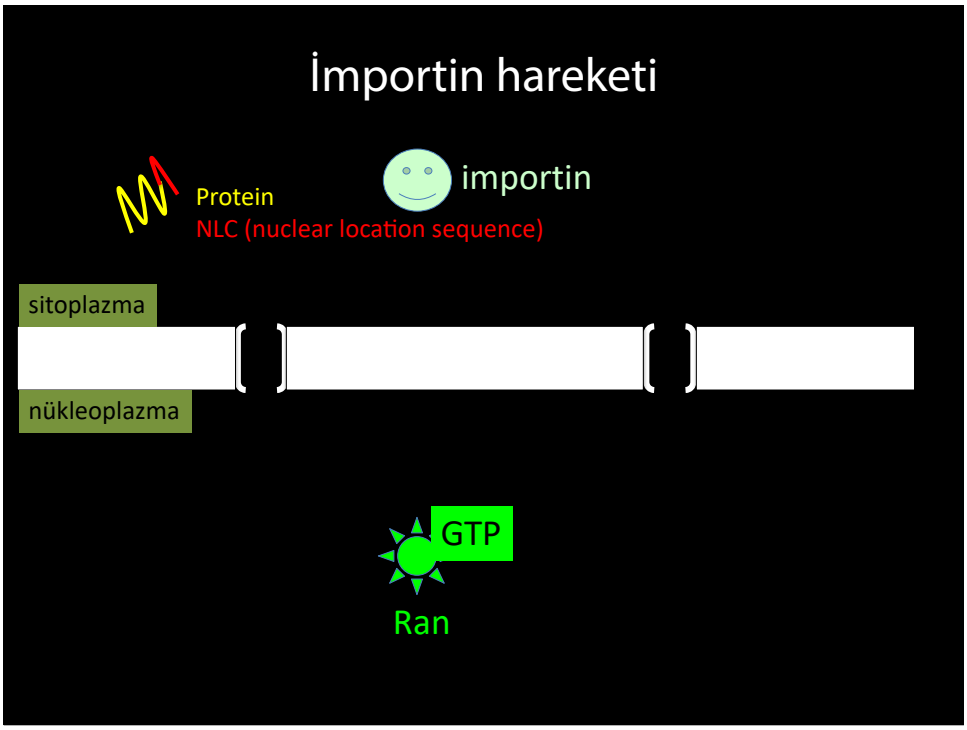
99

Karyopherin ailesi proteinleri

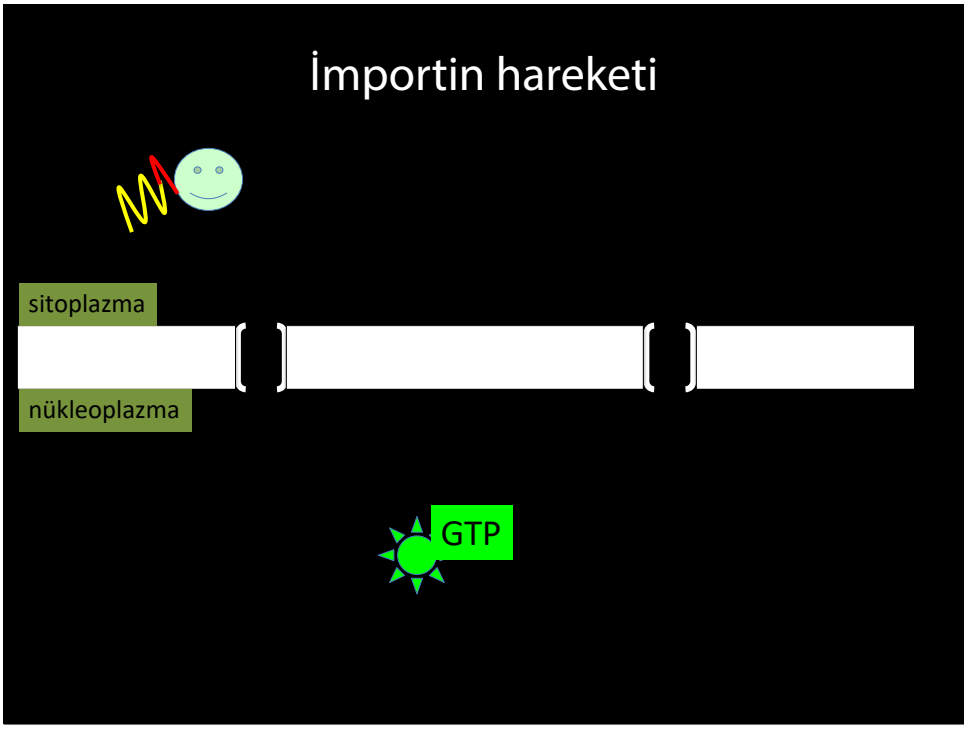
importin x eksportin



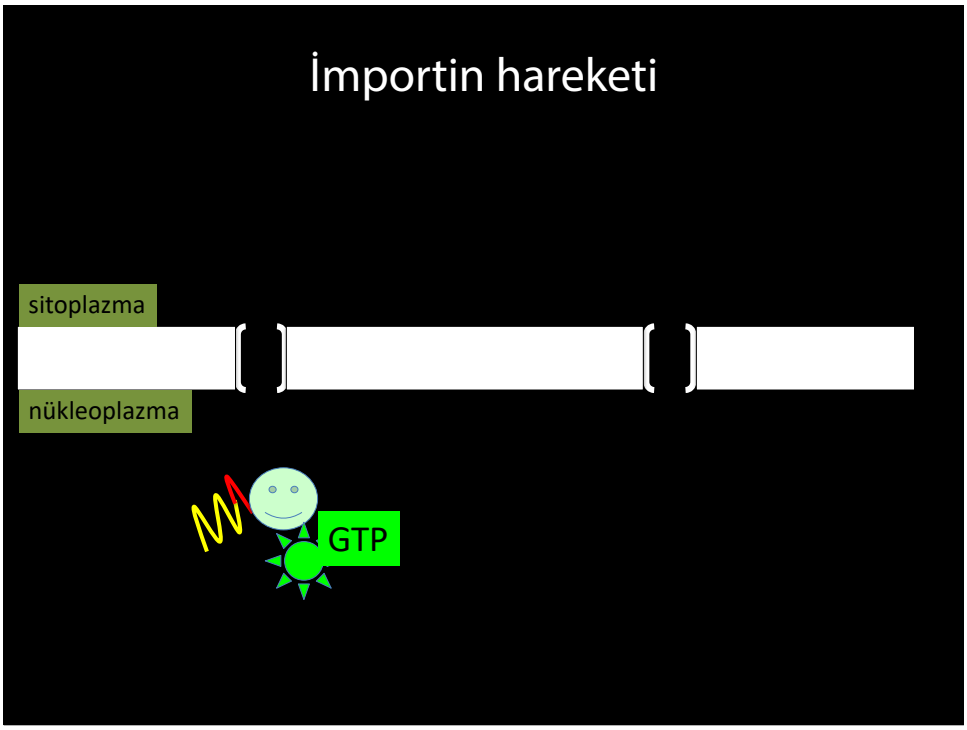
100


İmportin hareketi
Protein
NLC (nuclear location sequence)
importin
sitoplazma
nükleoplazma
GTP
Ran

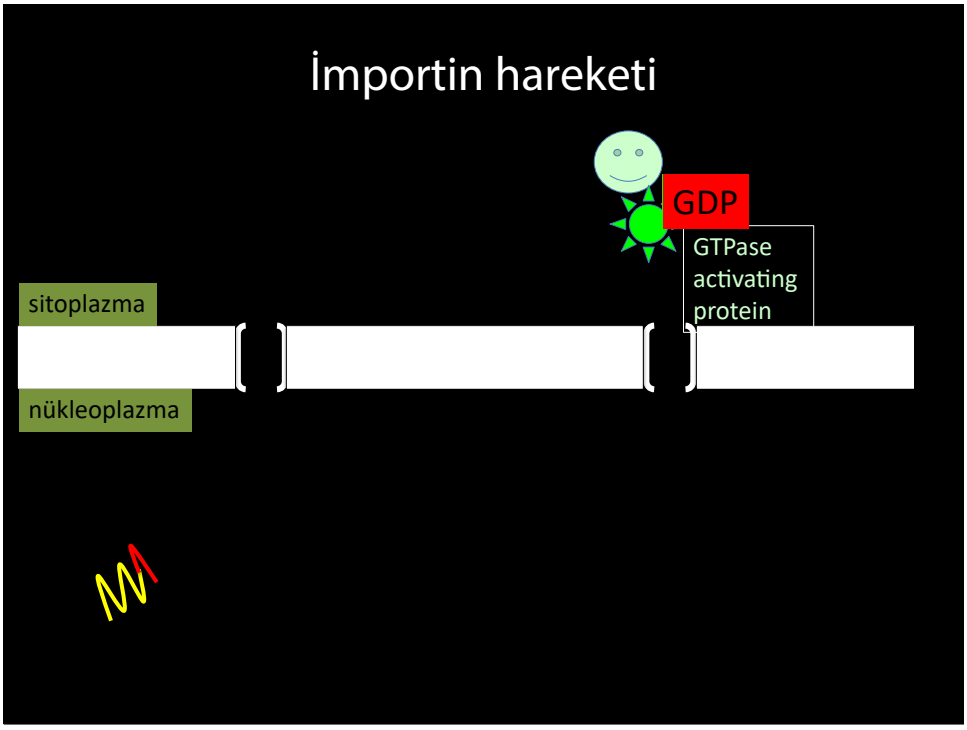
101


İmportin hareketi
sitoplazma
nükleoplazma
GTP

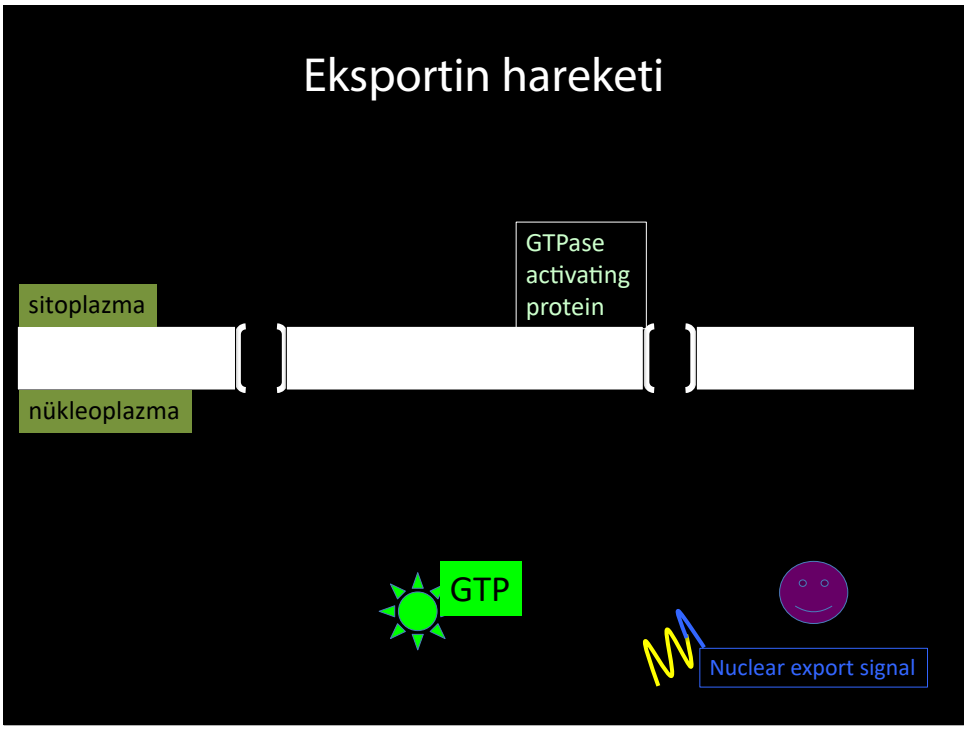
102


İmportin hareketi
sitoplazma
nükleoplazma
GTP

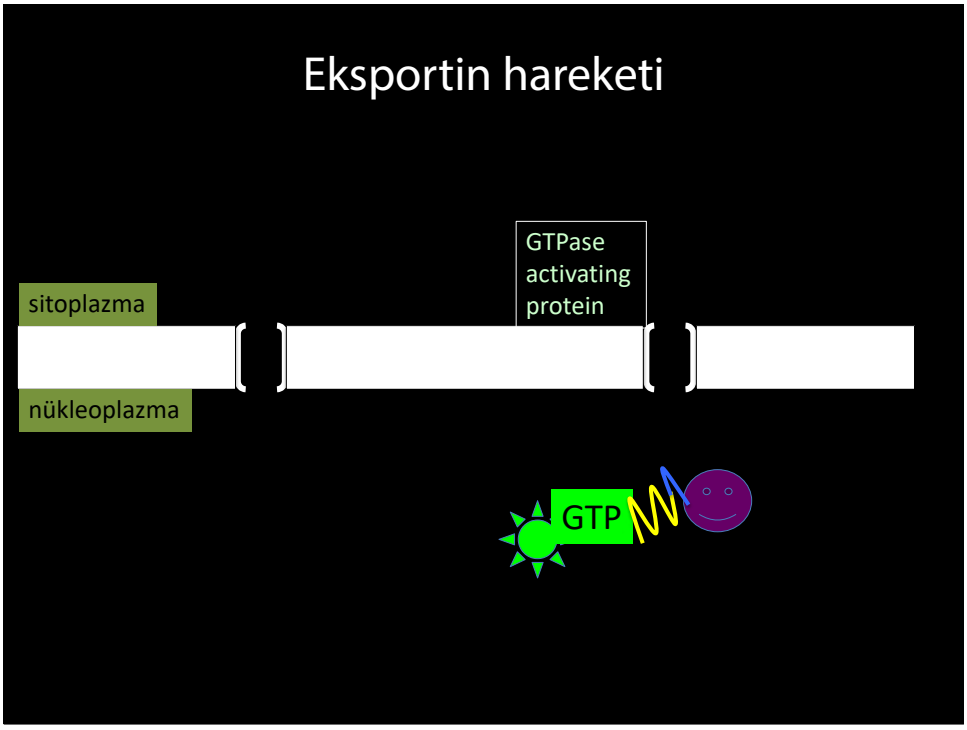
103


İmportin hareketi
GDP
GTPase activating protein
sitoplazma
nükleoplazma

104


Eksportin hareketi
GTPase activating protein
sitoplazma
nükleoplazma
GTP
Nuclear export signal

105


Eksportin hareketi
GTPase activating protein
sitoplazma
nükleoplazma
GTP

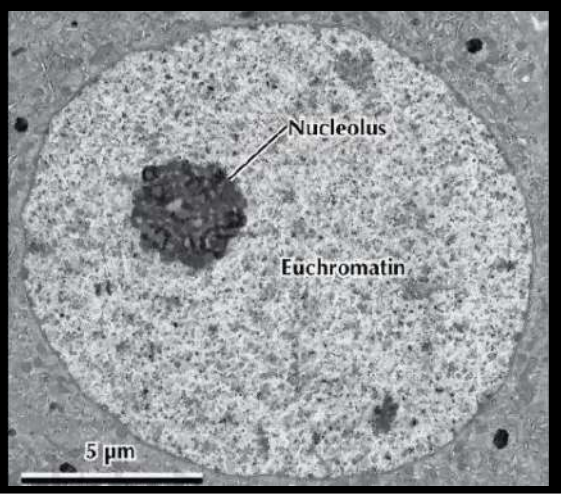
106

Eksportin hareketi

107

Çekirdekçik (Nucleolus)

- Zarsızdır.
- rRNA sentezlenir.
- Birden çok olabilir.

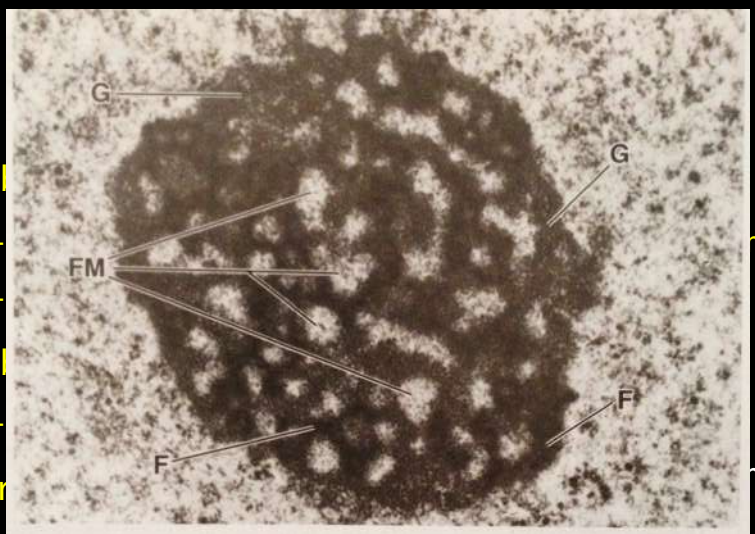


108

- Fi
  - –
  - –
- Fi
  - –
- Gr
  - –

mü)

na



ŞEKİL 3.4 • **Nükleolusun elektron mikrografı.** Bir sinir hücresine ait olan bu nükleolus, fibriler (*F*) ve granüllü (*G*) materyallerle çevrelenmiş fibrilli merkezler (*FM*) sergilemektedir. Her

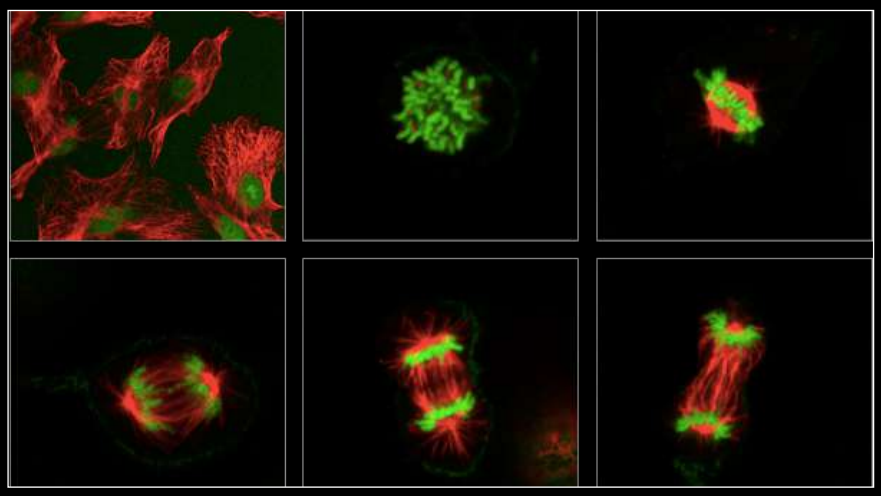
109

Çekirdekçik hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev alır.

- Nükleostemin
  - p53-binding protein
  - Tümör hücrelerinde artmıştır.
  - Farklanan hücrelerde azalmıştır.
- Bazik boyalarla boyanır.
- Thionin ile metakromatik boyanır.

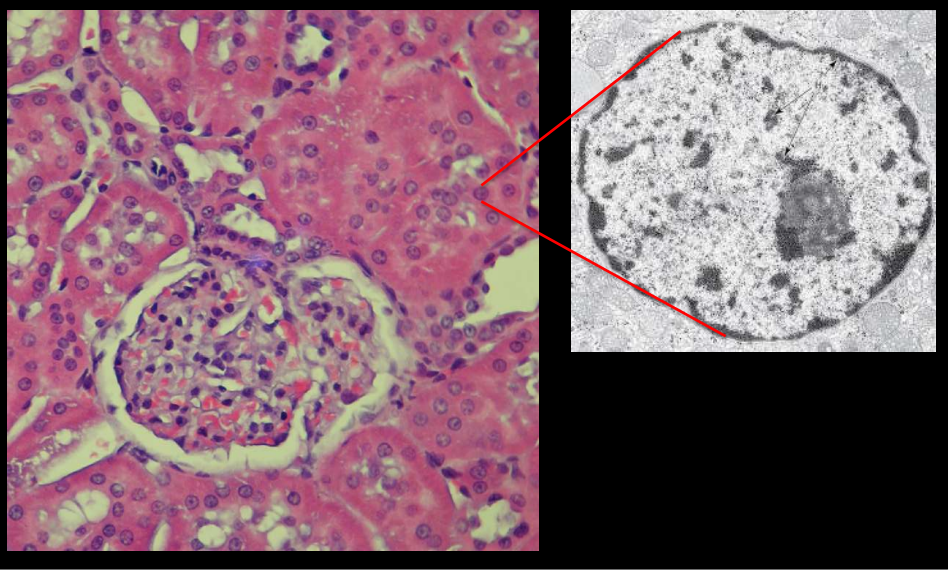
110

Kromatin - Kromozom

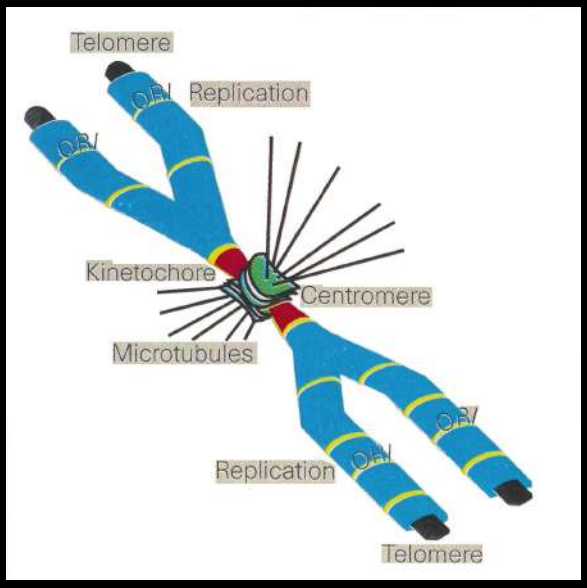


111

Ökromatin - Heterokromatin

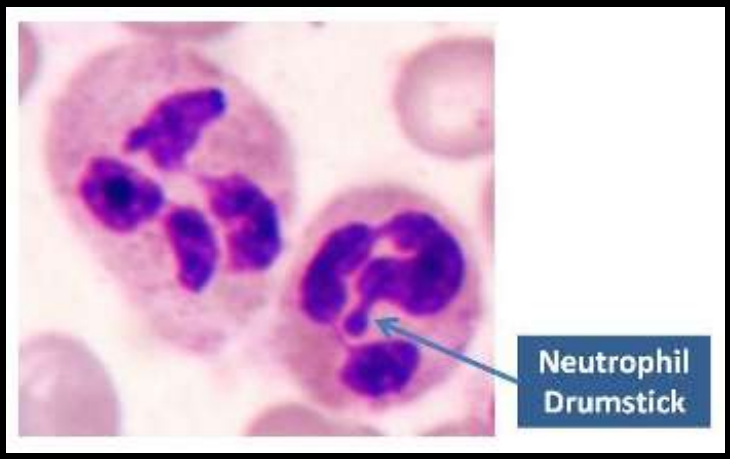


112



113

DNA'nın deoksiribozu **Feulgen** boyasıyla boyanır.
Çekirdekçik Feulgen negatif boyanır!!!



114

Çalışma Önerileri

- Dersle ilgili öğrenmiş olduğunuz bilim adamlarını ve buluşlarını yazınız.
- Organelleri zar varlığına göre sınıflandırınız.
- Hücre zarının moleküler yapısını ve yapı taşlarını anlatınız.
- Zarla ilişkili kavramlar nelerdir anlatınız.
- Her bir organelin yapısını ve işlevini anlatınız.

115

www.ozgurcinar.com

116