

Hücre bölünmesi, Hücre döngüsü ve düzenlenmesi, hücre farklılaşması, hücre yaşlanması, hücre ölümü, apoptoz ve telomerler

DOÇ DR. PınAR AKSOY SAĞIRLI

Sunum Akışı



- Hücre hücre bölünmesi
- Hücre döngüsü ve düzenlenmesi
- Hücre farklılaşması,
- Hücre yaşlanması
- Hücre ölümü ve Apoptoz
- Telomerler



- Bir organizma , bir biriyle bağlantılı 3 işlemin sonucu olarak bir fertilize yumurta hücresinden meydana gelir
1. Hücre Bölünmesi
 2. Hücre farklılaşması
 3. Morfojenez (bir organizmanın kendi biçimini almasını sağlayan fiziksel süreç ve bu süreçte hücre hareketleri önem taşımaktadır)



HÜCRE BÖLÜNMESİ

Hücre Bölünmesi

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

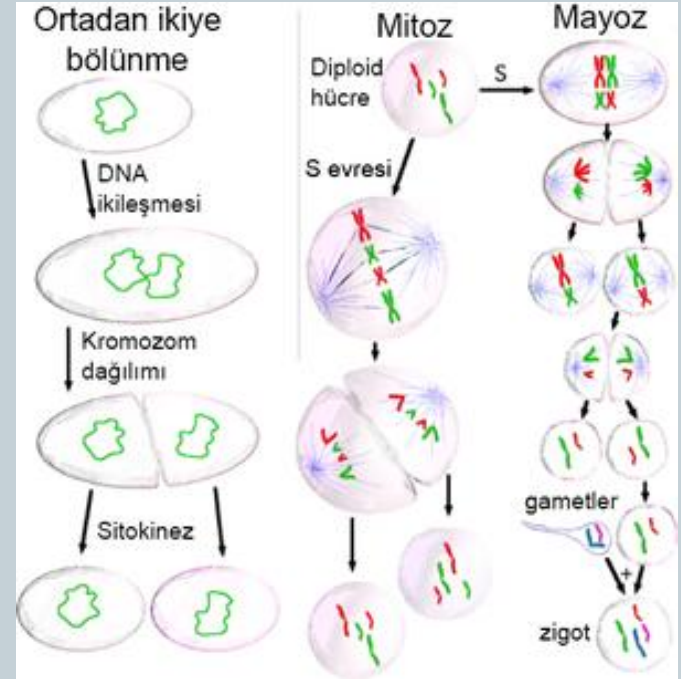
- Canlılar dünyasında,

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.



Hücre Bölünmesi

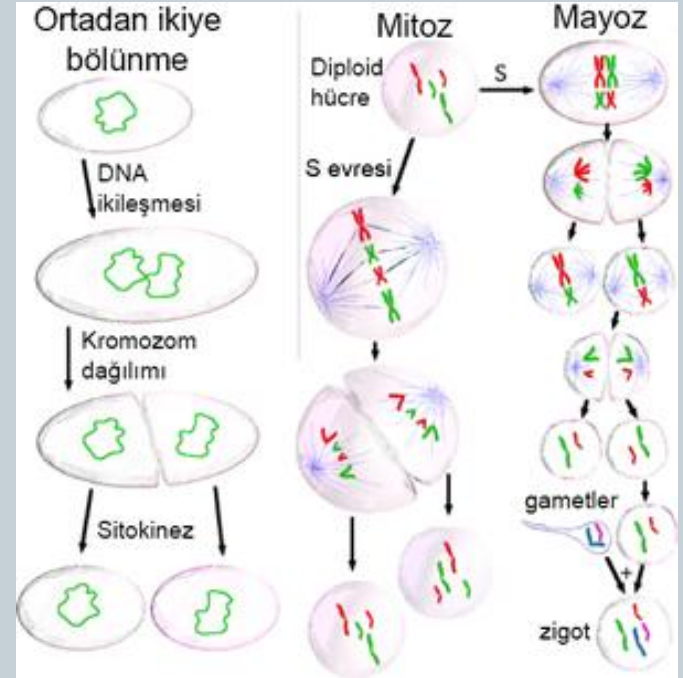
Ökaryotlarda, iki farklı tip hücre bölünmesi vardır,

Vejetatif bölünmede, her yavru hücre genetik olarak ebeveyninin aynısıdır (**mitoz**)

Redüktif hücre bölünmesinde, ise haploid yavru hücre üretmek için yavru hücrenin kromozom sayısı yarıya indirilir (**mayoz**).

Mayoz sonucunda 4 haploid yavru hücre oluşur. DNA replikasyonunu takiben iki bölünme olur. İlk bölünmede Homolog kromozomlar ayrılır, ikinci bölünmede ise kardeş kromatidler ayrılır.

Bölünmeden önce kromozomlarda depolanan genetik bilgi replike olmalı genom miktarı iki katına çıkmalı ve ardından hücre bölünmeli.



Hücre Bölünmesi, Mitoz



Mitoz Bölünme,

- Bu olay esnasında, ebeveyn hücre bölünür, ve kardeş hücrelerin her biri ebeveyn hücreninkine benzer bir kromozomal karyotip taşır.
- Esas olarak, kromozomların uzunlamasına duplikasyonu gerçekleşir, ve bu kromozomlar kardeş hücrelere paylaşılır.
- Bir hücrelilerden memelilere kadar tüm hayvanlarda görülen nuklear kromatin materyalinin çeşit ve miktarca eşit bir şekilde 2 yavru hücreye paylaşılmasını sağlayan temel hücre bölünmesi tipidir.
- 2 mitoz arasında hücre interfazdadır.
- Dört evreden oluşur;
 - Profaz,
 - Metafaz,
 - Anafaz
 - Telofaz

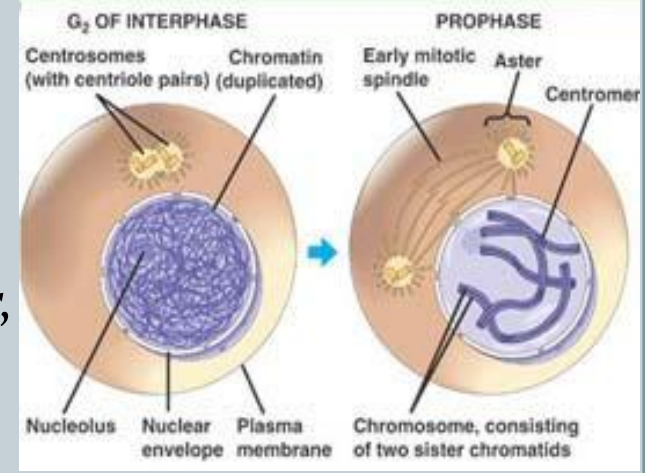
Hücre Bölünmesi, Mitoz

1. Profaz: Sentrozomdaki sentriollerin duplikasyonu

sonucu oluşan 2 çift sentriol birbirlerinden

uzaklaşarak hücrenin 2 ayrı kutbuna göçe başlarlar.

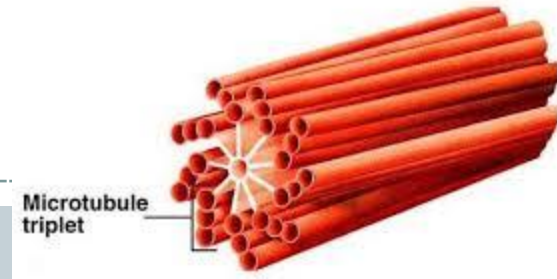
Sentriol çiftleri etrafında aster denilen fibriller yapılar, arasında da iç iplikleri organize olmaya başlar.



- Nukleusun kromatin materyali de kromozomlar halinde belirtmeye ve giderek kısalıp kalınlaşmaya başlarlar. Her bir kromozom, birbirine paralel 2 kromatidden ve bir sentromerden ibarettir.

- Profazın sonlarına doğru nuklear membran parçalanır, nukleolus belirsizleşir ve kromozomlar sentromerleri ile iç ipliklerine bağlanmaya başlarlar.

Sentrozom

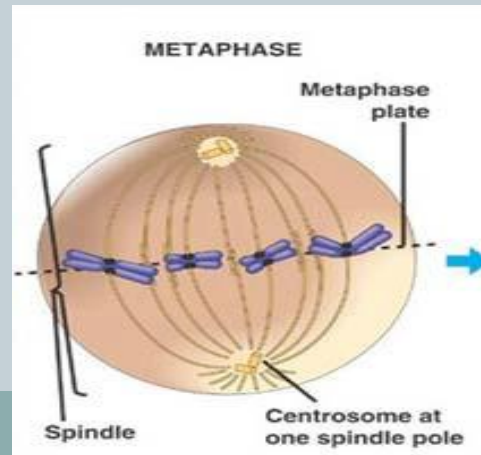
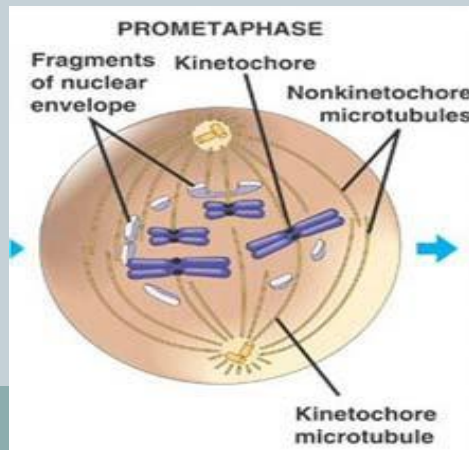


- Hücrenin zarla çevrili olmayan bir organelidir
- Bir çift sentriol ve bunu çevreleyen sentroplazmadan oluşur
- İlkel bitkilerde ve hayvan hücrelerinin büyük kısmında bulunurken, protozoonların çoğunluğunda, yüksek organizasyonlu bitki hücrelerinde, olgun sinir, kas ve yumurta hücresinde bulunmaz.
- Sentrioller silindirik yapılardır
- Sentrozomlar mikrotübül düzenleyici merkez olarak fonksiyon görür ve hücre kenasına doğru dağılan mikrotübüllerin yapılanması için bir başlangıç noktasıdır. Bu mikrotübülenmeyi sağlayan sentriol çevre maddesinde yer alan gama-tübülinidir.
- Hücre bölünmesinde önce sentrozom kopyalanır. Mitoz sırasında iğ iplikçiklerini şekillendirerek kromozomların kutuplara çekilmesinde yardımcı olur.

Hücre Bölünmesi, Mitoz

2. Metafaz,

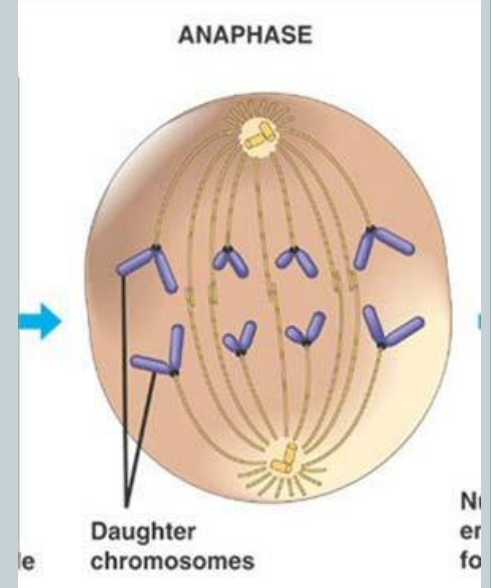
- Metafaz esnasında, Nuklear zar ve nukleolus kaybolur.
- Kromozomlar hücrenin ekvator düzleminde dizilirler.
- Kromatidler sentromer yada kinetokor bölgesinde mitotik iğ ipliklerinin mikrotübüllerine bağlanırlar.
- Kromozomlar en kısa ve en kalın evrelerinde olup çift kromatid yapıları belirgindir.



Hücre Bölünmesi, Mitoz

3. Anafaz

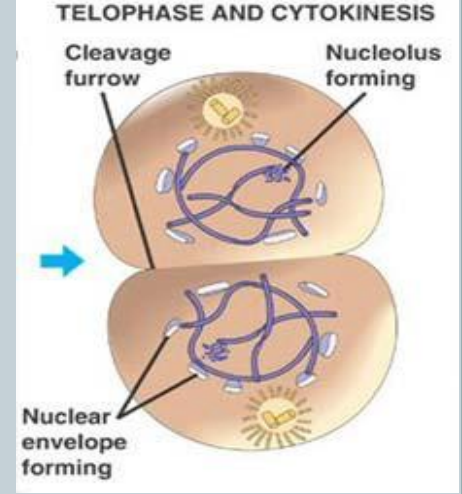
- Anafazda, kardeş kromatidler birbirinden ayrılıp mikrotübüllerin iğ iplikleri boyunca hücrenin zıt kutuplarına doğru göç ederler.
- İmmünofluoresans iğ ipliği bölgesinde mikrotübüler (tubulin), aktin ve myosin protein göstermektedir.
- Bu proteinler hücre kutuplarına kromozom göçü sürecinde mikrotübüllere katılabilirler, fakat bu sürecin mekanizması hala tartışma konusudur.



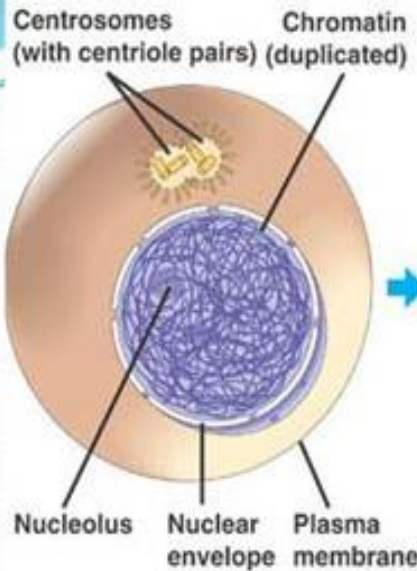
Hücre Bölünmesi, Mitoz

4. Telofaz

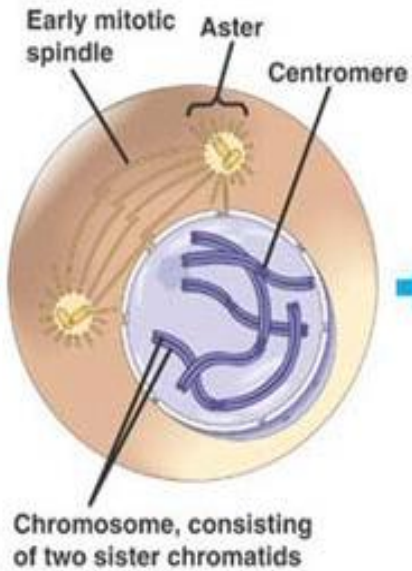
- Bir kromatidden oluşan kardeş kromozom gruplarının sentriol kutuplarına yaklaşması ile telofaz başlar.
- Telofazda kardeş hücrelerde nukleuslar tekrar ortaya çıkmaya başlar.
- Kromozomlar giderek belirgin şekillerini kaybederek kromatine dönüşürler, nukleoluslar ve nuklear membran tekrar oluşmaya başlar.
- İğ iplikleri kaybolur.
- Eski ekvator düzlemi boyunca iki kardeş hücreyi sınırlayacak şekilde hücre membranlarının oluşumu ile sitokinesis, yani sitoplazmanın bölünmesi de tamamlanıp mitoz sona erer ve yeni hücreler interfaza geçerler



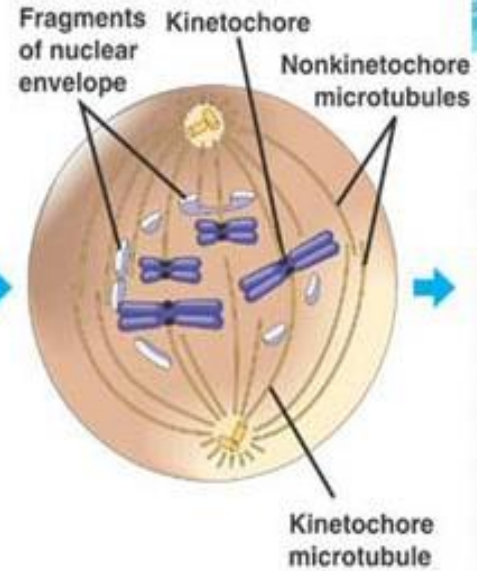
G₂ OF INTERPHASE



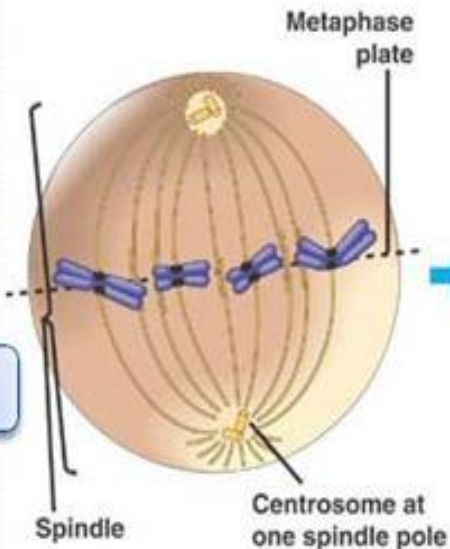
PROPHASE



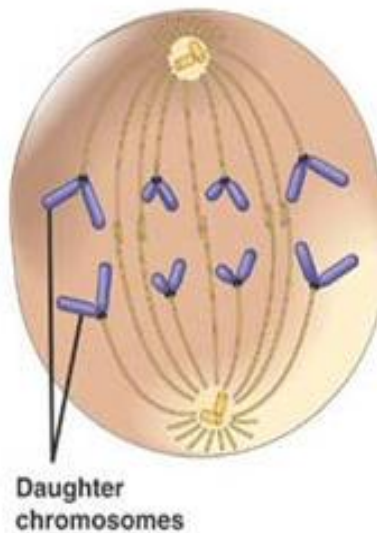
PROMETAPHASE



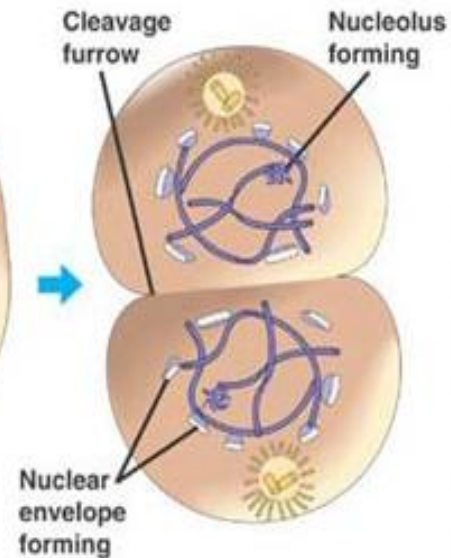
METAPHASE



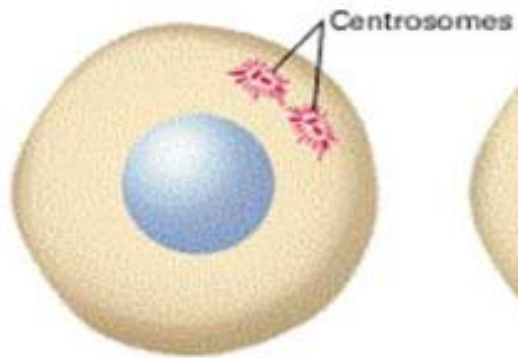
ANAPHASE



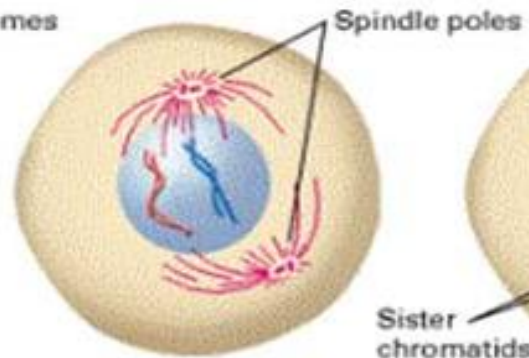
TELOPHASE AND CYTOKINESIS



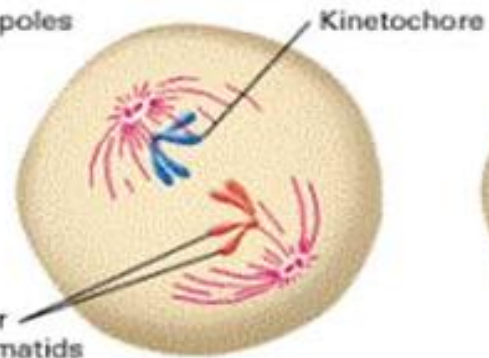
(a) Interphase (G_2)



(b) Early prophase



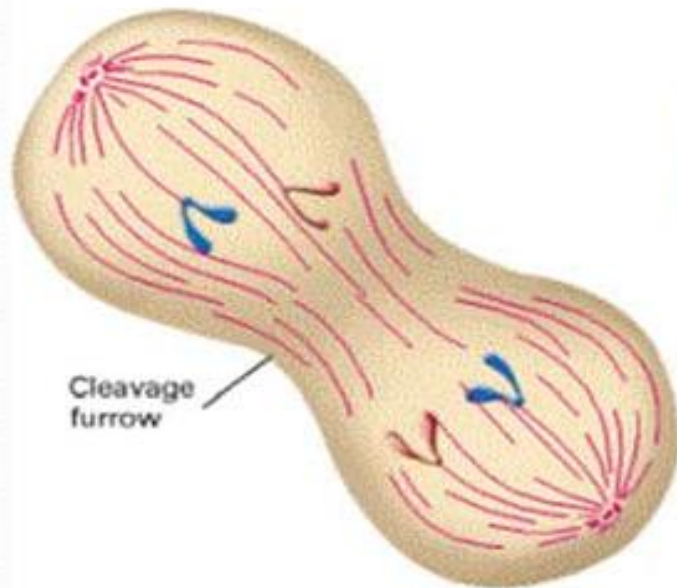
(c) Late prophase



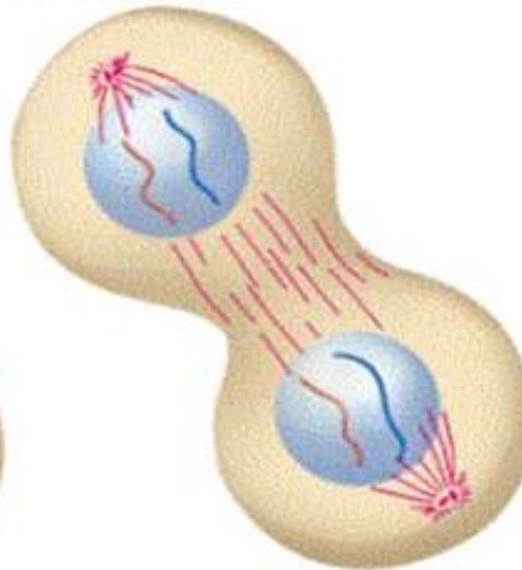
(d) Metaphase



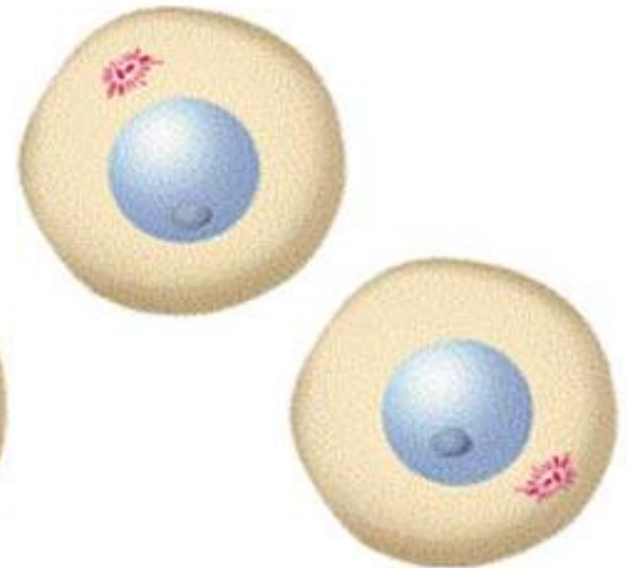
(e) Anaphase

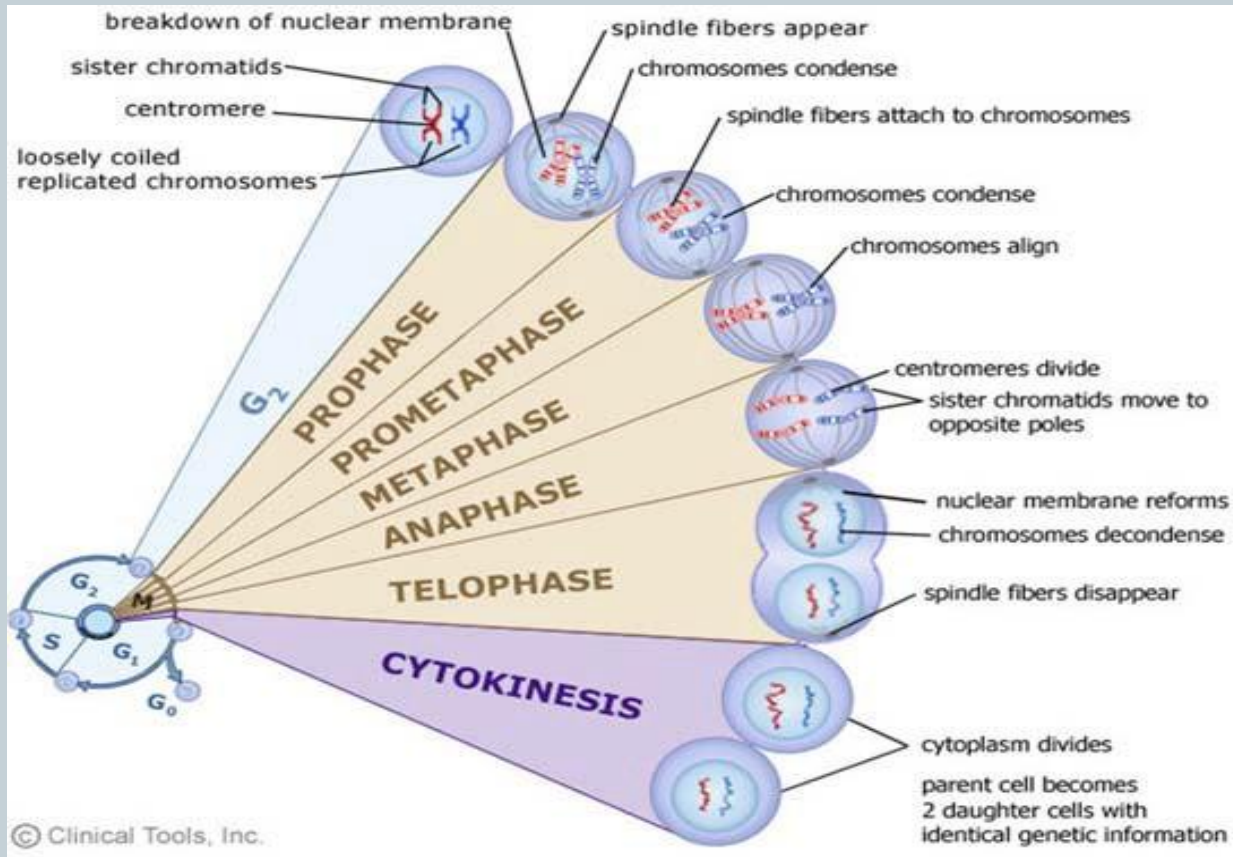


(f) Telophase



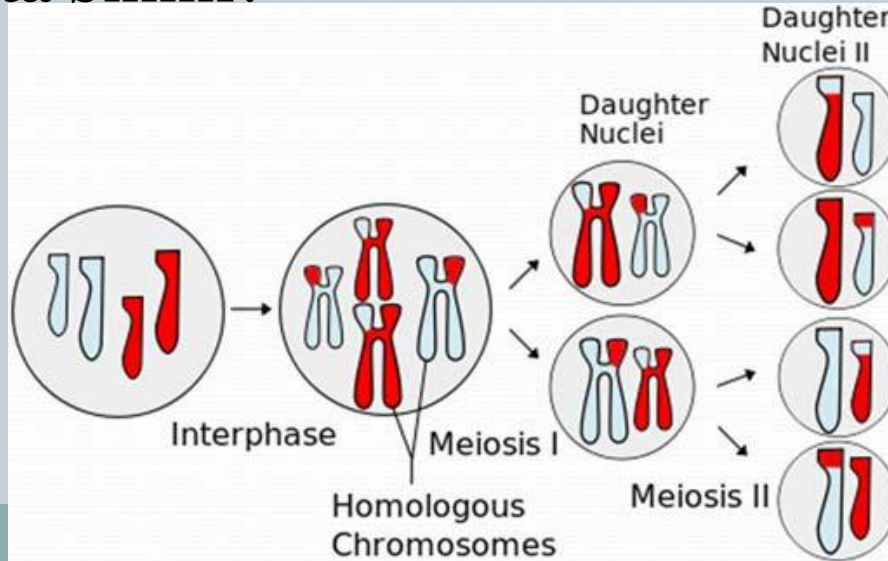
(g) Interphase (G_1)





Hücre Bölünmesi, Mayoz I

- Çok hücreli hayvanların gametlerinin yada eşey hücrelerinin olgunlaşması esnasında görülen ve diploid ($2n$) olan kromozom sayısını yarıya, yani haploide (n) indiren özel bir hücre bölünmesidir. Ard arda gelen 2 hücre bölünmesidir. Redüktif bölünme olarak ta bilinir.



Hücre Bölünmesi, Mayoz I



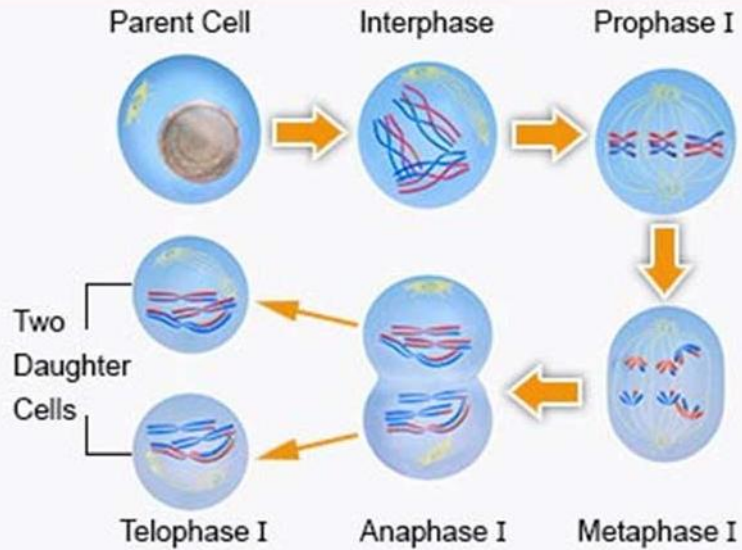
- **Profaz I:** Mayoz bölünmenin en uzun evresidir. Kromozomlar nuklear membran içinde ince iplikçikler halinde belirir, sentrozomun sentriolleri duplike olur ve iç iplikleri belirir.
- Çift kromatidli kromozomlar homologları ile bir araya gelerek esleşir, yani bivalent yada tetrad homolog kromozom çiftleri oluştururlar. Sentromerlerinden birbirine bağlı kromozom çiftlerinin kromatidleri arasındaki chiasma denilen yakın temaslar sonucunda kromatid parçacığı alış verişi olur. Bu olaya crossing-over denir.
- Evrenin sonunda kromozomlar belirgin, nuklear membran parçalanmaya başlamış, nukleolus kaybolmuştur. Evre kendi içinde 5 ayrı alt evreye ayrılır
- **Leptonema, zygonema, pachynema, diplonema ve diakinesis**

Hücre Bölünmesi, Mayoz I

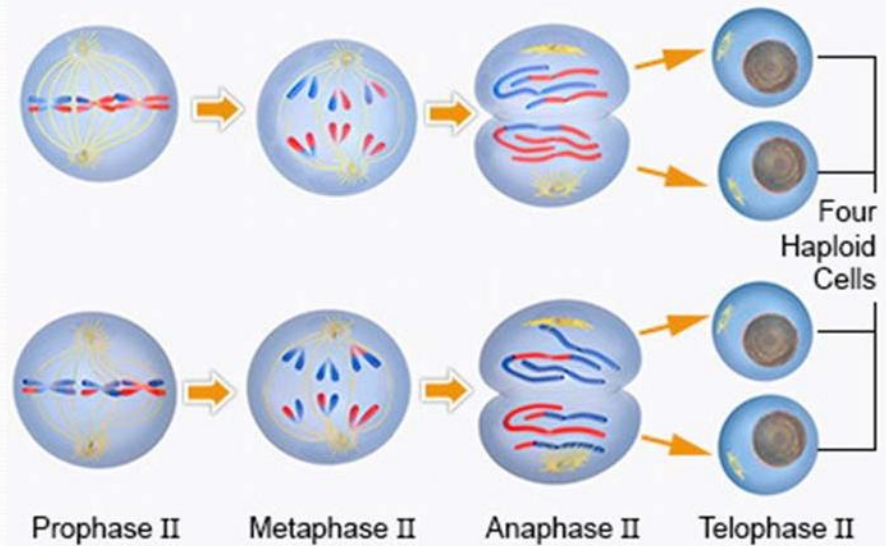


- **Metafaz I:** Nuklear membran tamamen kaybolur. Bivalentler, iğ iplikleri kompleksinin ekvator düzlemine dizilirler. Her bivalentteki 2 homolog kromozomun sentromerleri ekvator düzleminin iki yanında yer alırlar.
- **Anafaz I:** Evre, homolog kromozomların birbirinden ayrılarak hücrenin zıt kutuplarına çekilme hareketleri ile başlar. Kutuplara yönelen kromozomlar tek sentromerle birbirlerine bağlı çift kromatidler halindedir ve her kromozom grubunda haploid (n) sayıda kromozom vardır.
- **Telofaz I:** Kutuplara göç eden ve belirgin şekillerini kaybetmeye başlayan kromozomlar etrafında nukleus zarlarının oluşmaya başlaması ile karakterize edilir. Yavru nukleuslar içinde nukleoluslar belirir.
- Çok kısa bir interfaz evresinden sonra II. mayoz bölünme başlar.

Meiosis I



Meiosis II



Hücre Bölünmesi, Mayoz II



- **Profaz II:** Belirsizleşmeye başlayan kromozomlar, anafaz I'de gözlenen kromozomlarla aynı yapıdadırlar. Yani interfazda herhangi bir kromozom duplikasyonu olmamıştır. Kromozomların çift kromatidleri tek sentromere bağlı durumdadır. Nukleus zarı parçalanırken iğ iplikleri belirir.
- **Metafaz II:** Kromozomlar iğ ipliklerinin ekvator düzlemine dizilirler.
- **Anafaz II:** Her kromozomun kardeş kromatidleri iğ iplikleri boyunca zıt kutuplara doğru çekilmeye başlarlar. Kardeş kromozomlar birer kromatidden ibarettir.
- **Telofaz II:** Kutuplara çekilip belirsizleşmeye başlayan kromozomlar etrafında nukleus zarları oluşur, nukleoluslar belirir ve sitokinesis ile evre son bulur. Böylece, mayoz başlangıcında diploid ($2n$) kromozom sayılı tek ana hücreden mayoz sonunda haploid (n) kromozom sayılı 4 yavru hücre oluşmuş olur

MITOSIS

Prophase

Duplicated chromosome (two sister chromatids)

Metaphase

Chromosomes align at the metaphase plate

Anaphase Telophase

Sister chromatids separate during anaphase

Daughter cells of mitosis

Parent cell (before chromosome replication)

Chromosome replication

$2n = 4$

Chromosome replication

MEIOSIS

Chiasma (site of crossing over)

MEIOSIS I

Prophase I

Tetrad formed by synapsis of homologous chromosomes

Metaphase I

Tetrads align at the metaphase plate

Anaphase I Telophase I

Homologous chromosomes separate during anaphase I; sister chromatids remain together

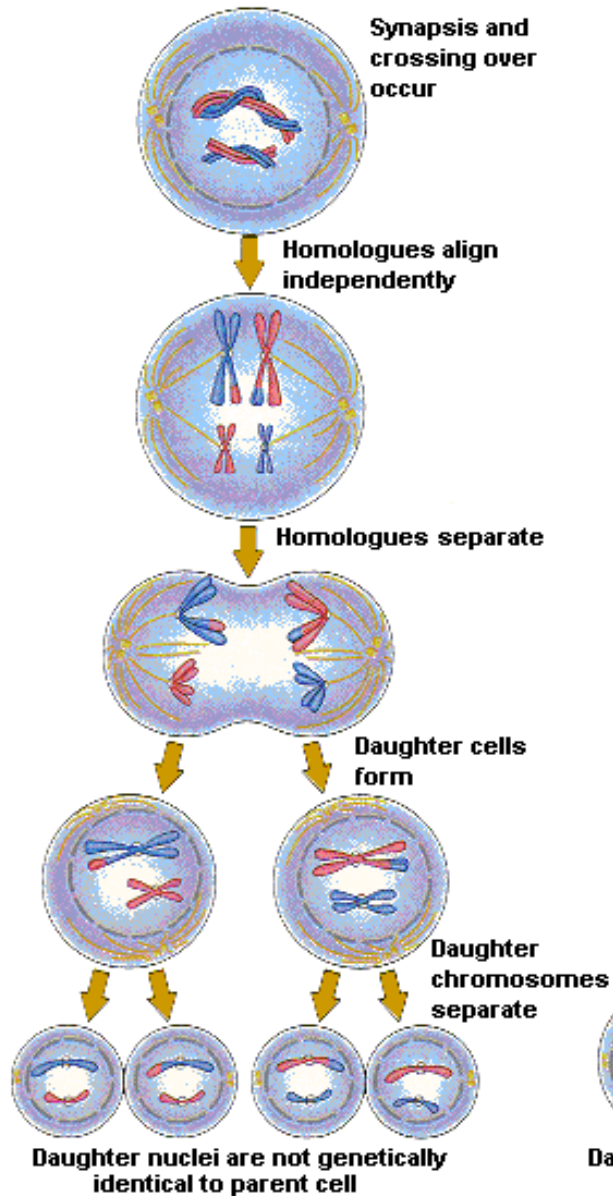
Haploid $n = 2$

Daughter cells of meiosis I

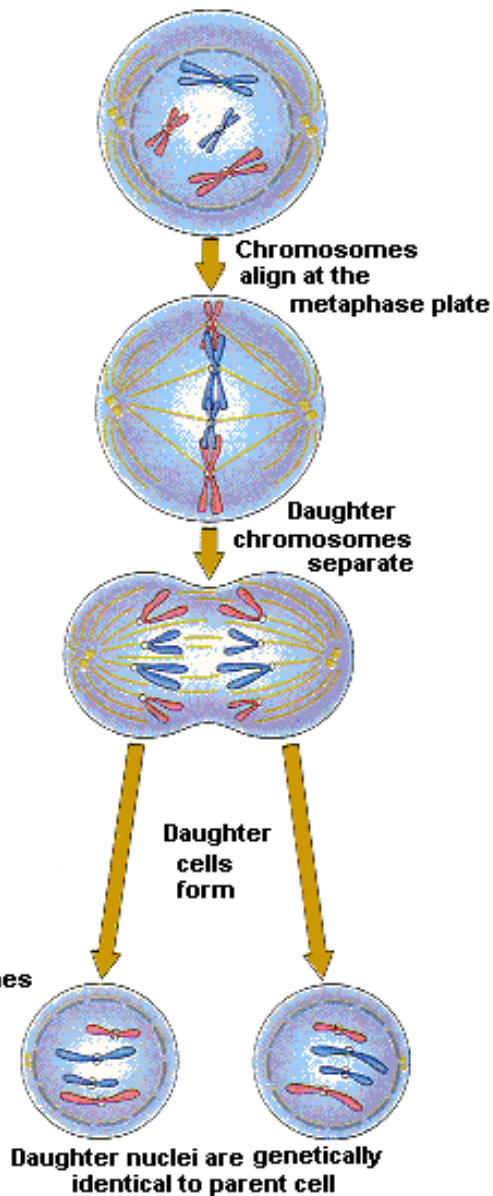
MEIOSIS II

Daughter cells of meiosis II
No further chromosomal replication; sister chromatids separate during anaphase II

MEIOSIS



MITOSIS



Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi

Hücre döngüsü,

İnterfaz

G₁ (sentez öncesi)

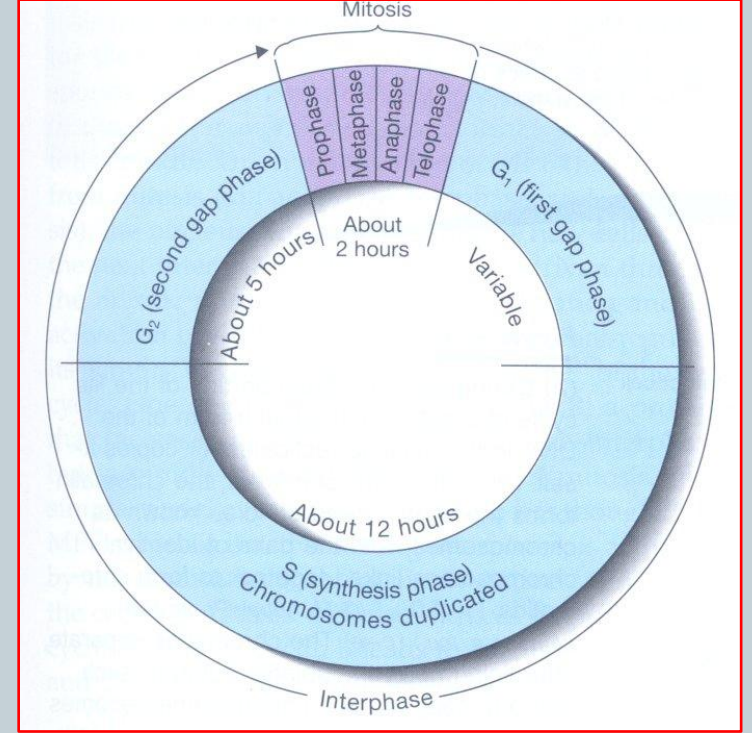
S (DNA sentezi)

G₂ (DNA çoğalması sonrası)

Mitoz

(profaz, metafaz, anafaz,
telofaz)

olmak üzere iki ana evreden
oluşur.



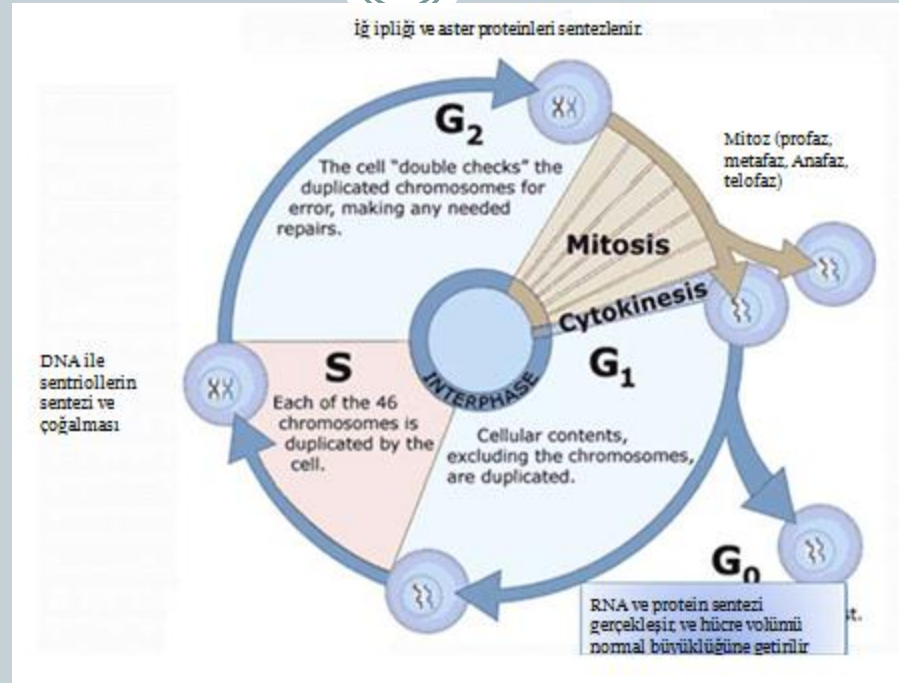
Ökaryotik hücre döngüsü,

G₁, S, G₂ ve M fazı olmak üzere dört ardışık faza bölünmüştür.



HÜCRE DÖNGÜSÜ

Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi



S fazı, DNA ile sentriollerin sentezi ve çoğalması S fazında gerçekleşir.

G₁ fazı, G₁ fazı esnasında, RNA ve protein sentezi gerçekleşir, ve hücre volümü normal büyüklüğüne getirilir.

G₂ fazı, G₂ esnasında, iğ ipliği ve aster proteinleri sentezlenir.

Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi



Hücreler bir bölünme sinyali almadıkları sürece hücre siklusunun aktif (G_1 , G_2 , S ve M) fazlarına girmezler ve istirahat fazı denilen G_0 fazında beklerler.

Dinlenme halindeki(G_0) hücre, büyüme faktörleri tarafından stimüle edilerek hücre döngüsüne G_1 fazına girerler. Bölünmeye devam etmeyip G_1 fazından ayrılan hücreler ise diferansiye olmak üzere farklı bir yöne kayarlar. Hücre G_1 fazında büyür, normal fonksiyonlarına devam eder ve DNA sentezi için hazırlanır. Bu fazın sonuna doğru bir kontrol noktası yer alır. S fazına giren hücrede DNA sentezi başlar ardından hücre G_2 'ına girer büyümeye devam eder ve bölünme için hazırlanır ve son olarak Mitotik evreye girerek hücre bölünmesi tamamlanır.

S fazı boyunca DNA'nın kendini eşlemesi gerçekleşir. M evresinde ise kromozom ayrılımı ve hücre bölünmesi gerçekleşir. Birçok hücre; protein kütlesi ve organellerini ikilemek ve büyütme için, DNA'sını kopyalamak ve bölünmek için ayırdığı zamandan çok daha fazlasına gereksinim duyar. Bu nedenle büyümeye daha fazla zaman ayırmak için hücre döngüsünün ana fazlarına ek olarak aralık evreleri yerleştirilmiştir.

Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi

G1 kontrol noktası,

Hücre yeterince büyüdü mü

Çevre uygun mu

DNA hasarı var mı

G2 kontrol noktası,

Bütün DNA replike oldu mu

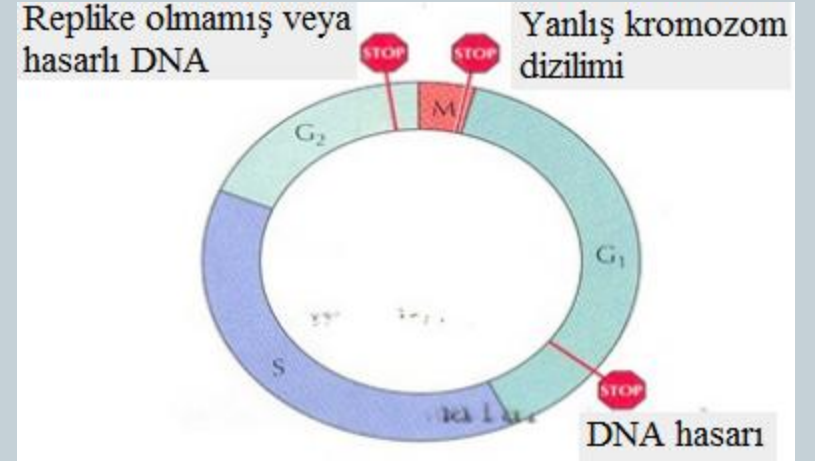
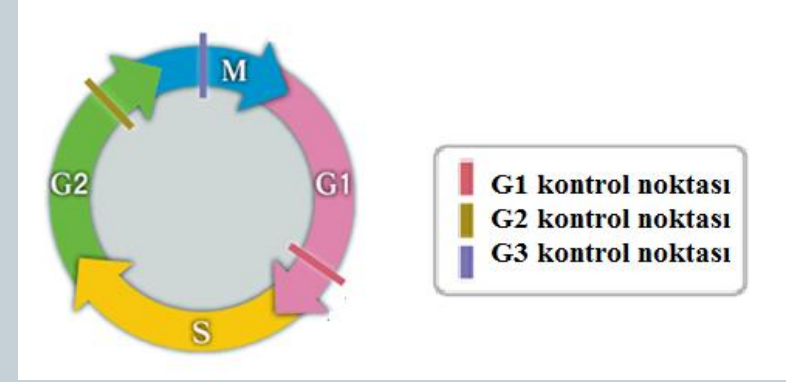
Hücre yeterince büyüdü mü

Çevre uygun mu

Hasar var mı

M kontrol noktası,

Bütün kromozomlar ipliklere bağlandı mı



Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi

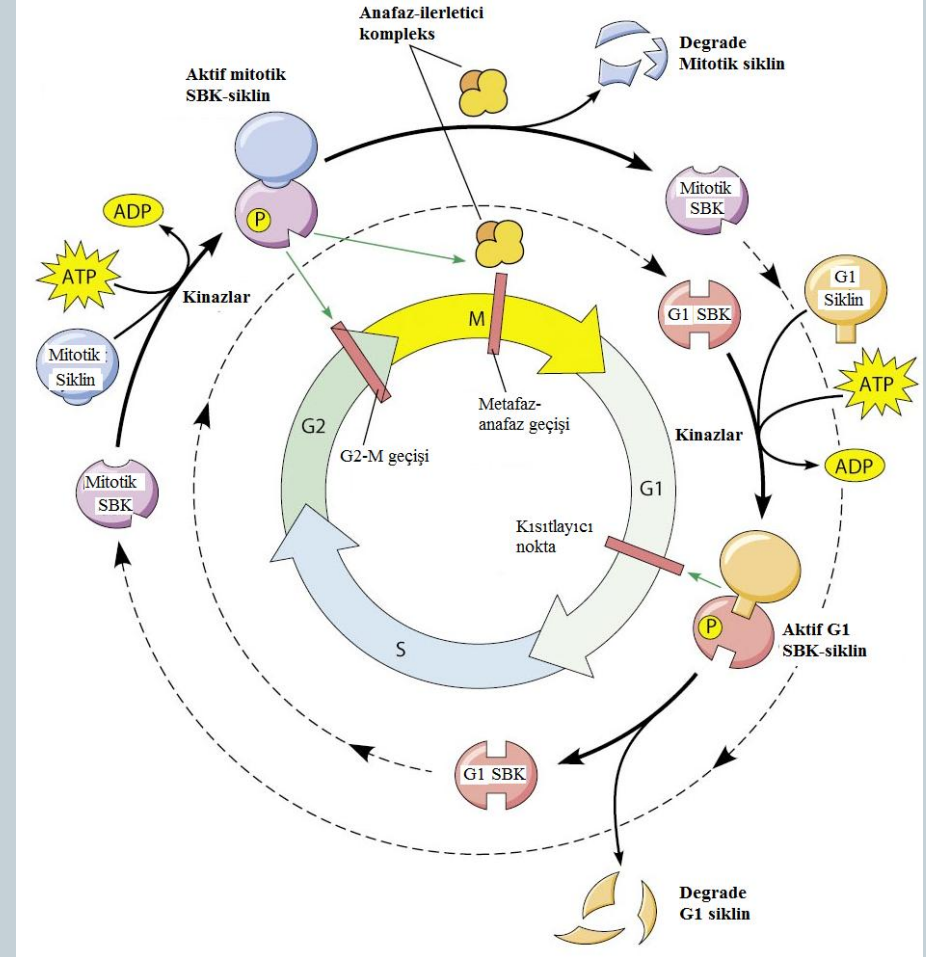


- Siklin bağımlı kinaz ,SBK' ler serbest halde inaktiftirler. Ancak, sikline bağlandıklarında aktifleşirler ve böylece aktif siklin-SBK kompleksleri meydana gelir.
- Siklinler bu komplekslerin düzenleyici alt üniteleri, SBK' ler ise katalitik alt üniteleridir

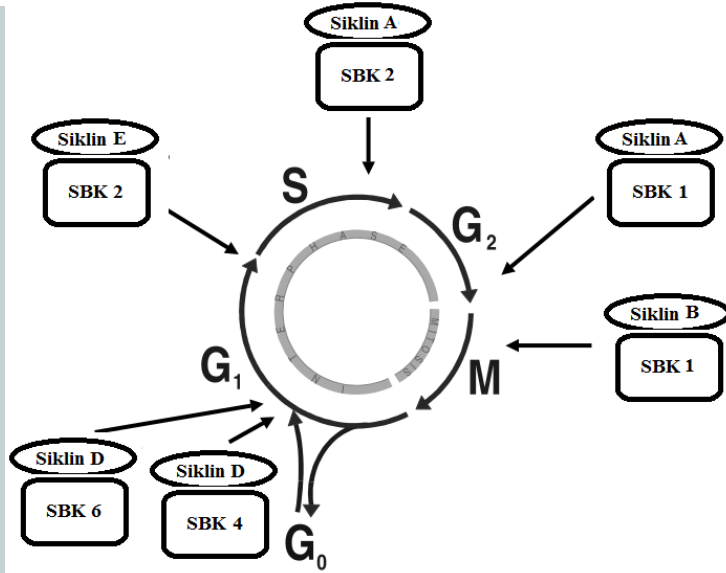


Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi

Hücre döngüsü, bir takım proteinler olan siklinler, serin/treonin protein kinaz ailesinden olan siklin-bağımlı kinazlar (SBK) ve siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri (SBKI) tarafından özgün olarak kontrol edilir. Siklinler döngünün çeşitli fazlarında periyodik olarak bir taraftan sentez edilirlerken diğer taraftan da yıkılırlar.



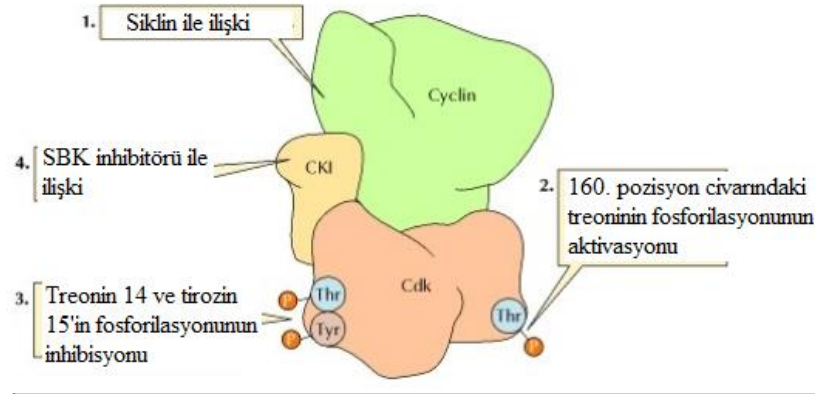
Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi



Hücre döngüsünün çeşitli fazlarında, siklin, SBK ve SBKI' larının çeşitli üyelerinin aktivasyonları gerçekleşir. Örneğin, siklin E en yüksek seviyeye G1 fazının geç döneminde; Siklin A ve B ise G2 ve M' de çıkar. Siklin D ise G1 fazının erken döneminde artmaya başlar ve fazın sonuna doğru gittikçe artar (Şekil 2.3).

SBK	Siklin	Etkili olduğu hücre döngüsü fazı
SBK4	Siklin D1, D2, D3	G1
SBK6	Siklin D1, D2,D3	G1
SBK2	Siklin E	G1/S
SBK2	Siklin A	S
SBK1	Siklin A	G1/M
SBK1	Siklin B	Mitoz
SBK7	Siklin H	SAK, tüm fazlar

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri



SBKI ailesi	Fonksiyonu	Aile üyeleri
INK4 ailesi	G1 SBK İnaktivasyonu (SBK4, SBK6)	p15 (INK4b)
		p16 (INK4a)
		p18 (INK4c)
		p19 (INK4d)
Cip/Kip ailesi	G1 siklin-SBK kompleksleri ve siklin B-SBK1 inaktivaasyonu	p21 (Waf1, Cip)
		p27 (Cip2)
		p57 (Kip2)

SBK' lar siklinlerle interaksiyon sonucu aktive olur, SBKI' ları ile interaksiyon yapmaları halinde ise inhibe olurlar

SBK'lerin Fosforillenmesi veya Defosforillenmesi



- SBK'ler substratlarını fosforilleyerek onları aktif hale getirir. Böylece substrat aktivasyon durumuna göre hücre siklusu ya durur ya da bir sonraki aşamaya geçer.
- En çok üzerinde çalışılan siklin D- SBK_{4/6} substratlarıdır.

Hücre Döngüsü ve düzenlenmesi



- Özetlemek gerekirse, hücre siklusunun çeşitli fazlarında bu üç grubun (siklinler, SBK' lar ve SBKI' ları) çeşitli üyelerinin aktivasyonları gerçekleşir.
- Her bir siklin özellikle spesifik SBK' sine bağlanır. Değişik fazlarda spesifik siklinlerin ve SBK'lerin varlığı veya yokluğu herhangi bir fazda hangi kinazın aktifleştireceğini belirler.
- SBK' ler mitojenik büyüme faktörleri tarafından aktifleştirilirler.

Büyüme faktörleri ve hücre döngüsü



Hücre bölünmesini uyarın veya inhibe eden veya özelleşmiş hücreye farklılaşmasını başlatan peptidler büyüme faktörleri olarak bilinmektedir.

Etkilerini şu şekilde gösterirler;

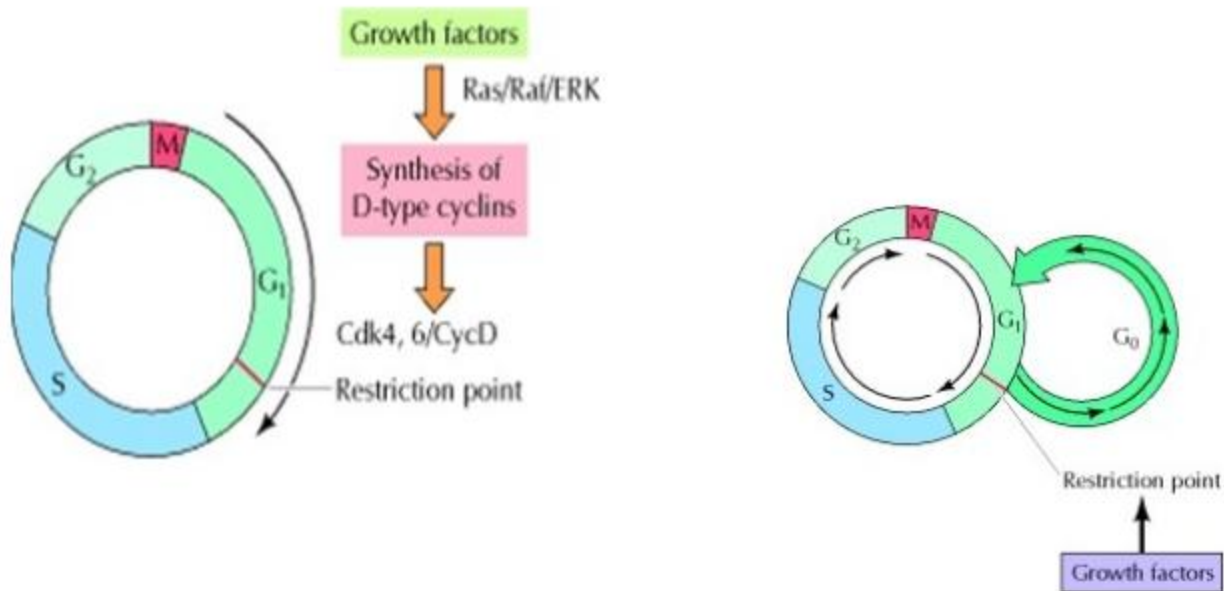
Lipofilik olanlar hücre membranından geçerek sitoplazma veya çekirdekteki reseptörlerine bağlanarak

Hidrofilik olanlar ise hücre membranındaki özgün reseptörler aracılığıyla ikincil habercileri uyarırlar ve hücreyel olayları başlatırlar

Büyüme faktörü reseptörlerini kodlayan değişik onkogenler bulunmuştur. Değişik tümör tiplerinde büyüme reseptörlerini kodlayan genlerin mutasyona uğradığı ve patolojik olarak aşırı derecede üretildiği gözlenmiştir.

Büyüme faktörleri ve hücre döngüsü

Büyüme faktörleri:



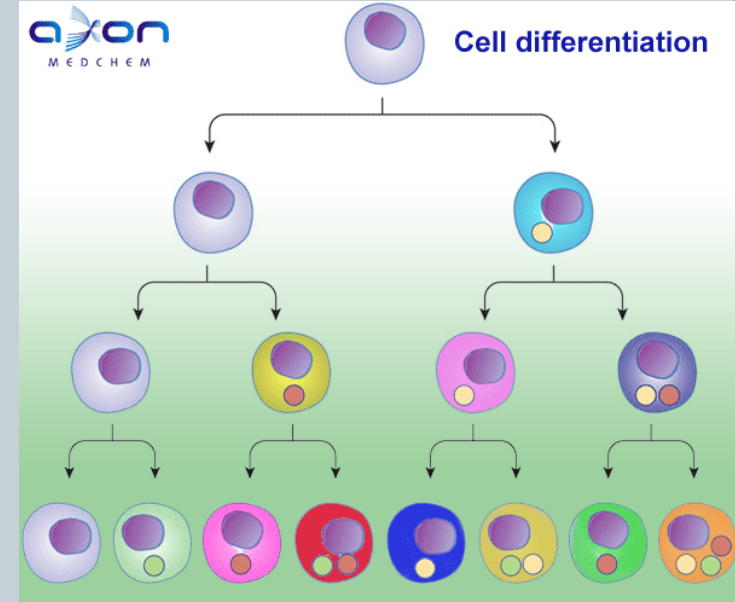
Büyüme faktörü	Başlıca kaynakları	Başlıca İşlevleri	Diğer özellikleri
Trambositten türeyen büyüme faktörü (PDGF)	Trombositler, endotel hücreler, plesenta	Bağ dokusu, glial ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu	İki farklı protein zinciri üç değişik dimer (AA, AB, BB) oluşturmaktadır
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Submaksiller bez, brunners bezi	Mezenseyal, glial ve epitel hücrelerin proliferasyonu	
Transforme-edici büyüme faktörü-α (TGF-α)	Transforme hücrelerde yaygındır	Yara iyileşmesinde önemlidir	EGF ile ilişkilidir
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	Birçok hücrede bulunmaktadır. Ekstrasellüler matriks ile ilişkili protein	Birçok hücrenin proliferasyonunu güçlendirmekte, bazı kök hücreleri inhibe etmekte, erken embriyojenik devrede mezodermin oluşumunu uyarmaktadır	En az 19 üyeli FGF ailesinde yer almaktadır. Dört farklı reseptörü vardır
Nöron büyüme faktörü (NGF)		Sinir hücre yaşamında ve nörit oluşumunda güçlendiricidir	Protoonkogen olarak saptanan ilk proteinler (trkA, trackA; trkB; trkC)
Eritropoietin	Böbrek	Eritrositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlamaktadır	
Transforme-edici büyüme faktörü-β (TGF-β)	Aktiflenmiş TH1 ve NK hücreleri	Antienflamatuvar etki (sitokin ve sınıf II MHC üretiminin baskılanması), yara iyileşmesini artırıcı, makrofaj ve lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu	En az 100 farklı üyeden oluşan TGF- β ailesi
İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)	Karaciğer	Birçok hücre tipinin proliferasyonunu güçlendirir	IGF-II ve proinsülin ile ilişkilidir. Aynı zamanda somatomedin C olarak da adlandırılmaktadır
İnsülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II)	Çeşitli hücreler	Primer olarak fetal kaynaklı olmak üzere birçok hücrenin proliferasyonunu sağlamaktadır	IGF-I ve proinsülin ile ilişkilidir



HÜCRE FAKLİLAŞMASI

Hücre Farklılaşması ve Moleküler temelleri

- Organizmada farklı hücre tipleri aynı DNA ve genlere sahiptir
- Lenfositler bu genellemeye uymaz çünkü lenfositlerin antijen reseptörünü kodlamaktan sorumlu genlerin bir bölümü bu hücrelerin farklılaşması sırasında kayba uğrar.
- Diğer bir istisnada eritrositlerdir memeli eritrositleri farklılaşma sırasında genetik materyalini kaybeder.



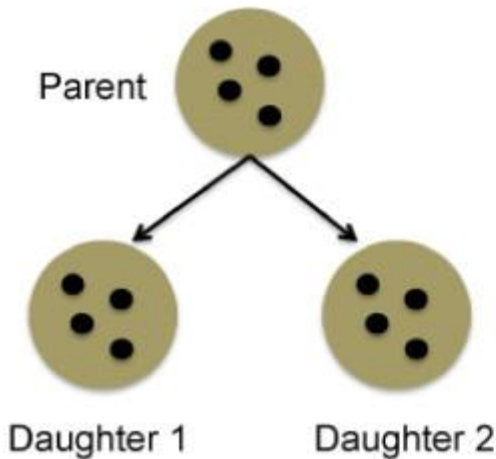
Hücre Farklılaşmasına neden olan faktörler



- Asimetrik bölünme sonucu farklı gen ekspresyonlarının oluşumu
- Mikro çevre
- Kök hücreler

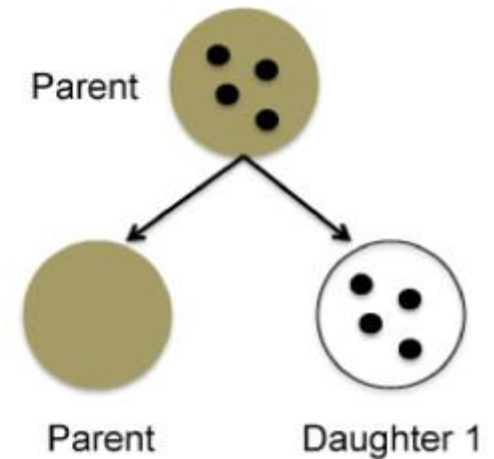
A)

Symmetric Division



B)

Asymmetric Division



Hücre Farklılaşma Mekanizmaları, asimetrik bölünme



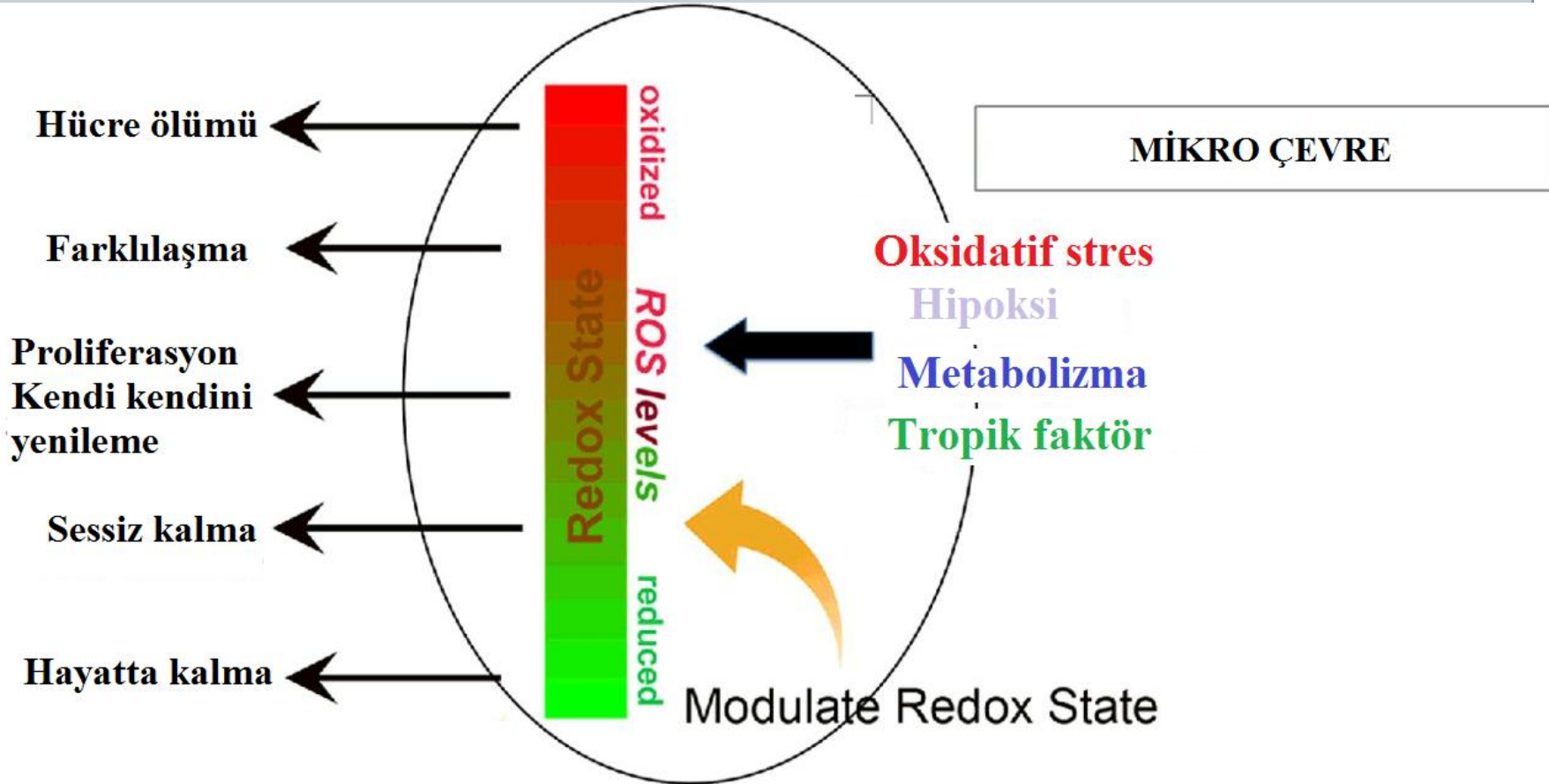
- Asimetrik bölünmede, mitoz bölünme sonrasında oluşan iki kardeş hücre aynı genoma sahip olmalarına karşın boyut , şekil ve içerik yönünden farklı olabilmektedir.
- Özellikle sitoplazmik belirleyicilerin iki hücreye eşit olmayacak şekilde dağılımı iki hücreden herbirinin, ötekinden farklı bir gelişme potansiyeli taşımasına neden olur. Sitoplazmik belirleyici faktörlerin başında **transkripsiyon faktörleri** gelmektedir.
- Asimetrik bölünme sonucunda oluşan farklı transkripsiyon faktörlerinin içeriği ve konsantrasyonları farklı gen ekspresyon programlarının oluşumuna neden olur
- Ayrıca, kromatin kondensasyonu (katlanması ve yapılanması), sitozin metilasyonu ve histon deasetilasyonu gibi değişikliklerde farklı gen ekspresyon programlarının daha da zenginleşmesine neden olur.

Hücre Farklılaşma Mekanizmaları, mikro çevre

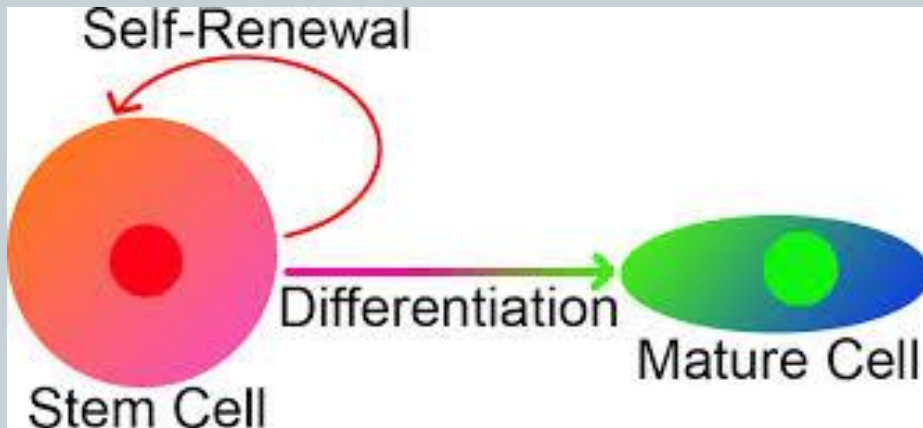
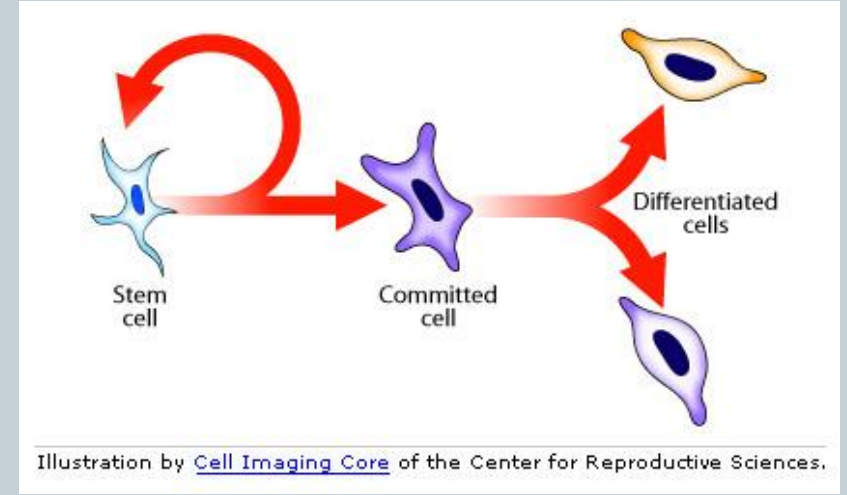
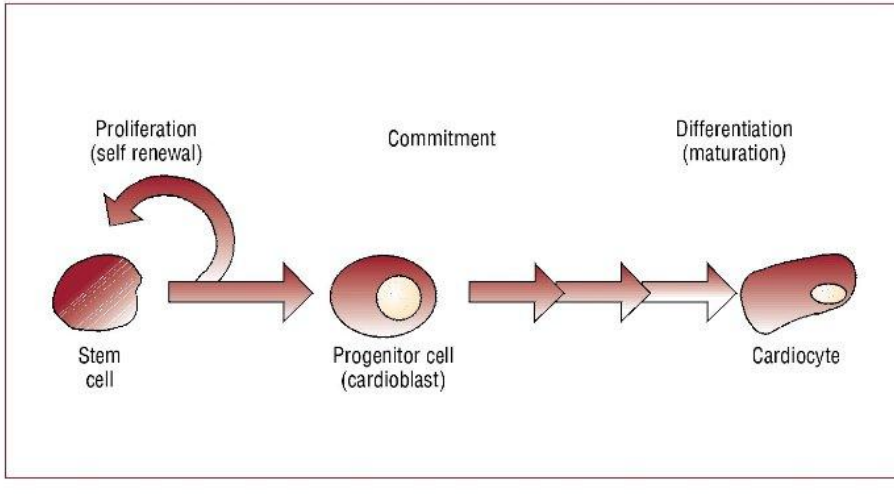


- Hücrelerin birbiriyle ve çevresiyle olan etkileşimleride hücrel farklılaşmaya neden olur
- Hücre dışından gelen otokrin, endokrin ve parakrin sinyaller aracılığıyla oluşan hücreler arası etkileşim olayları hücrelerin farklılaşmasına neden olur.
- Örneğin BMP gibi sitokinler hücrel farklılaşmayı indükleyebilirler.
- Ya da farklılaşma potansiyelli bir hücrenin, kendisini bulunduğu çevrede ya da dokuda tutmaya yardımcı olan integrin adezyon moleküllerinin bu tutucu etkisinden kurtulması, onun farklılaşmasına ya da apoptoz ile ölümüne neden olabilir

Hücre Farklılaşma Mekanizmaları, mikro çevre

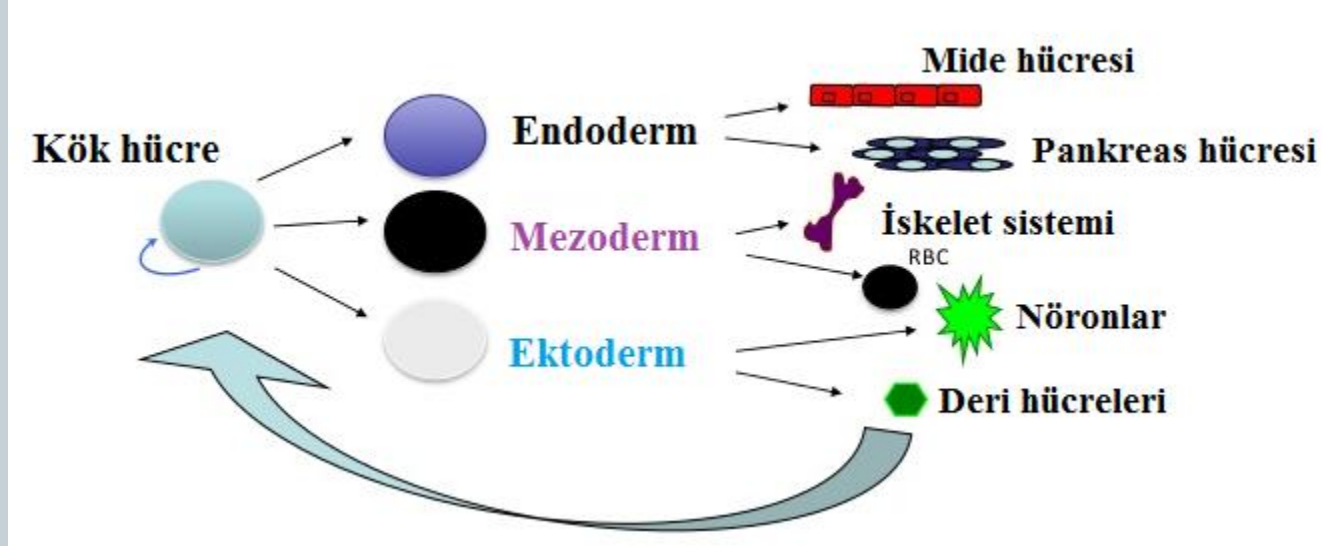


Hücre Farklılaşma Mekanizmaları, kök hücrelerden kök hücre ve farklılaşan hücrelerin oluşumu



Kök hücre; uzun bir süre bölünmeye devam ederek kendini yenileyebilen ve bu sayede farklılaşmış hücreler oluşturabilen ve farklılaşmamış hücreler olarak tanımlanan hücrelere verilen isim.

Kök Hücre



Kök hücreler kendi kendilerini yenileyebilme ve tüm hücre dizilerine farklılaşma yeteneğine sahiptirler.

Son çalışmalar derinin epigenetik olarak tekrar programlanarak kök hücreye dönüştürebileceğini göstermekte

Kök Hücre



İki gruba ayrılır;

1. Embriyonik kök hücreler
2. Erişkin kök hücreler

Kök hücreler

Totipotent (her yönlü farklılaşma yetkileri olan)

Pluripotent (çok yönlü farklılaşma yetkileri olan)
kapasitelere sahip olabilirler.

Transfarklılaşma; bir tür kök hücrenin uygun uyarılarla farklı bir tür hücreye dönüşmesi. Örn. Hematopoietik kök hücrelerin nöron, yağ hücresi veya hepatositlere dönüşmesi.

Farklılaşma aşamaları

Embriyonik hücreler kas, kemik, sinir ve kan hücrelerine gelişmek için genellikle önce belirli bir yola girmek için **yönlerini belirlerler (determinasyon)** ve sonra çok farklı özellikler kazandıkları **farklılaşmaya giderler.**

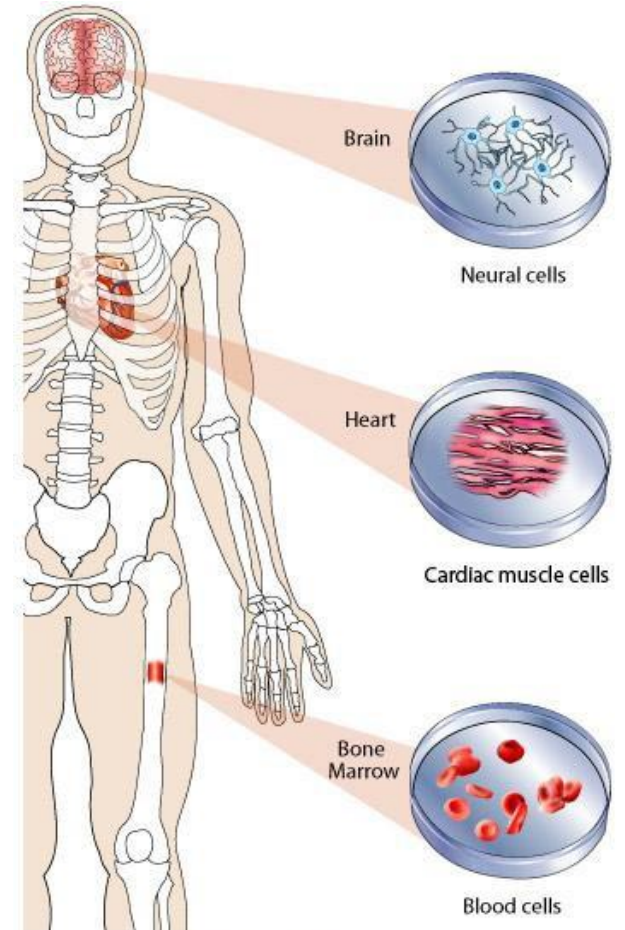


Illustration by [Cell Imaging Core](#) of the Center for Reproductive Sciences.

Farklılaşma aşamaları



Özelleşmiş hücrelerin gelişimine **farklılaşma** denir.

Hücre biyokimyasında ve işlevinde oluşan bu gözlenebilir değişiklikler yani farklılaşma gelişimsel bir sırayla meydana gelir:

Hücre önce ne olacağına karar verir. **Karar aşaması**. Fenotip olarak farklılık yoktur ama gelişimsel gelecek sınırlandırılır.

- 1. Özelleşme aşaması.** Kararsızlığın ve değişme eğiliminin olduğu dönemdir. Nötral ortamda otonom olarak farklılaşma yeteneği vardır. Karardan hala geriye dönüş yapabilme söz konusu.
- 2. Determinasyon aşaması.** Karar verilmiştir. Embriyonun bir başka yerinde bile orijinal karar yönünde gelişme gerçekleşir. Geri-dönüş söz konusu değil.

Bazı farklılaşmış hücre tipleri ve major ürünleri



Farklılaşmış Hücre tipi	Ürünü	Özellleşmiş fonksiyon
Keratinocyte (epidermal cell)	Keratin	Protection
Erythrocyte (red blood cell)	Hemoglobin	Transport of oxygen
Lens cell	Crystallins	Transmission of light
B lymphocyte	Immunoglobulins	Antibody synthesis
T lymphocyte	Cell-surface antigens (lymphokines)	Destruction of foreign cells; regulation of immune response
Melanocyte	Melanin	Pigment production
Pancreatic islet cells	Insulin	Regulation of carbohydrate metabolism
Leydig cell	Testosterone	Male sexual characteristics
Chondrocyte (cartilage cell)	Chondroitin sulfate; type II collagen	Tendons and ligaments
Osteoblast (bone-forming cell)	Bone matrix	Skeletal support
Myocyte (muscle cell)	Muscle actin and myosin	Contraction
Hepatocyte (liver cell)	Serum albumin; numerous enzymes	Production of serum proteins and Numerous enzymatic functions
Neuron	Neurotransmitters	Transmission of electrical impulses

Hücre determinasyonunun ve hücre farklılaşmasının moleküler mekanizması



Hücreler ancak tamamen farklı gen aktivitesine bağlı olabilen farklı protein sentezi sonucunda farklı olurlar.

HÜCRE FARKLILAŞMA TEORİLERİ

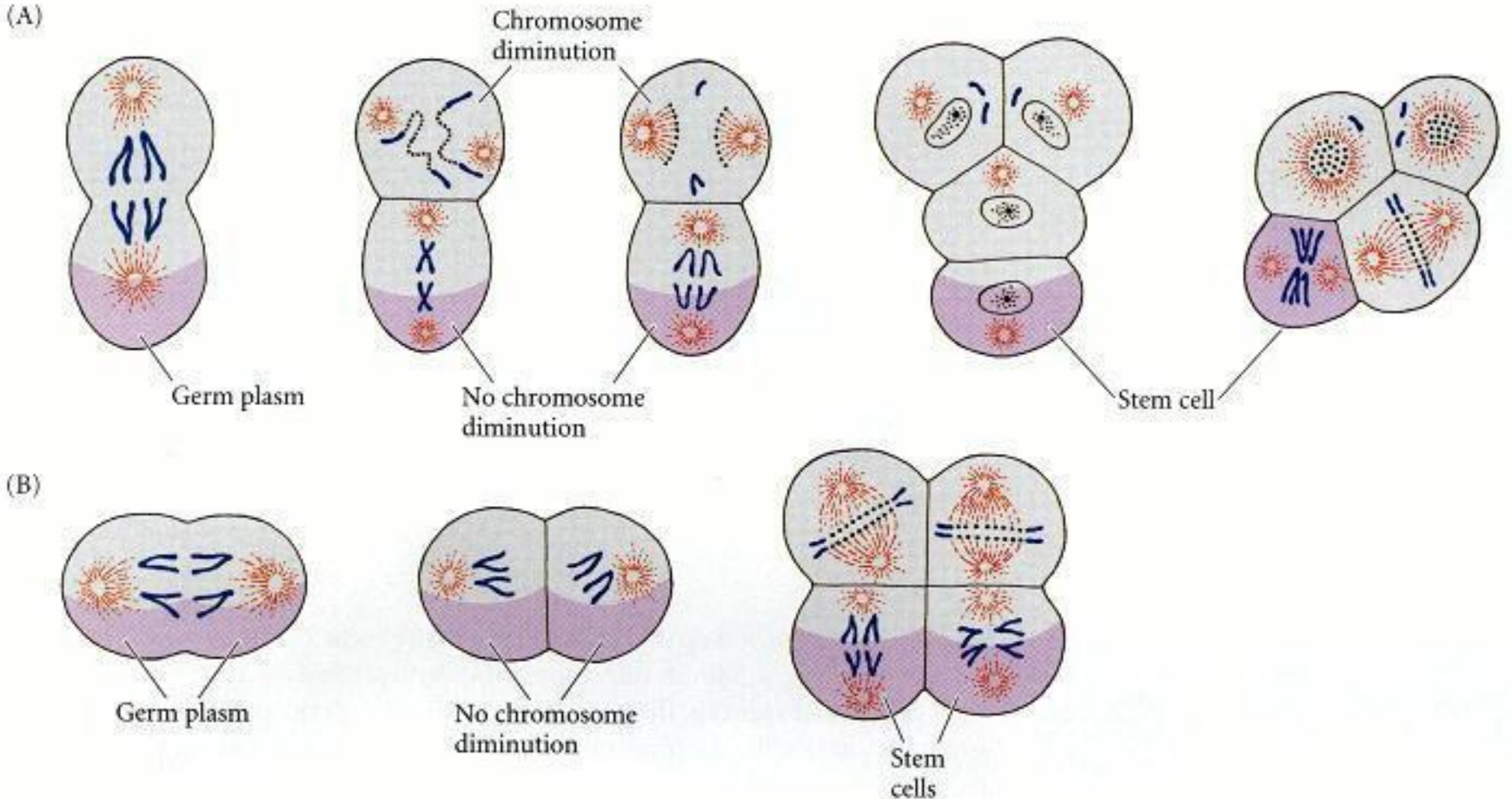


1. Genetik materyalin farklı kaybı sonucu hücre farklı olur.

Bir nematod olan *Ascaris megalocephala* da olduğu gibi bazı hayvan türlerinin embriyolarında bölünme evresinde bu tip kromozom davranışı vardır. Kromozom parçası kaybı olayına “**kromatin eksilmesi**” denir.

Normal (A) ve santrifüj edilmiş (B) *Ascaris* zigotunun bölünmesi sırasında germ plasmanın dağılımı.

- (A) Germ plasma çoğu vejetal blastomerlerde yer alır ve kromozom eksilmesi olmaz. Böylece, 4-hücreli safhada embriyo gametleri için bir kök hücreye sahiptir.
- (B) İlk bölünme santrifüj ile 90 derece yeri değiştirildiği zaman sonuçta oluşan her iki hücrede vejetal germ plasma içerir ve kromozom kaybına uğramazlar. İkinci bölünmeden sonra bu iki hücrede gametleri verecek olan için kök hücreye gelişirler.





Kromozom kaybı ya da kromozomun elimine edilmesi, eşey hücre hattı ve somatik hücreler arasındaki ayrılma ile ilgilidir. Kromozomal parçadan çok tüm kromozomlar elimine edilir. Nispeten seyrek bir mekanizmadır.

Yalnızca eşey hücrelerinde kalan kromozomlar gametogenez için gerekli genleri bulundurur ve tüm somatik hücrelerde aynı kromozomlar kaybedilir.



2. Seçici gen amplifikasyonu

- Çok az hücre tipinde görülür.
- Yoğun işlevi olan çekirdekssel DNA'nın bazı segmentleri özel olarak replike olur.
- Örneğin; kurbağa oositlerinde büyük ribozomal RNA'ların genlerini içeren binlerce ekstra çekirdekçik vardır.
- Drosophila'da ovaryum follikül hücrelerinde koriyon genleri.

3. Genetik eşitlik ve farklı gen ifadesi prensibi.



3. Genetik eşitlik ve farklı gen ifadesi

Çoğu organizmanın çoğu hücreleri aynı genetik bilgiye sahiptir, fakat onu farklı olarak kullanırlar.

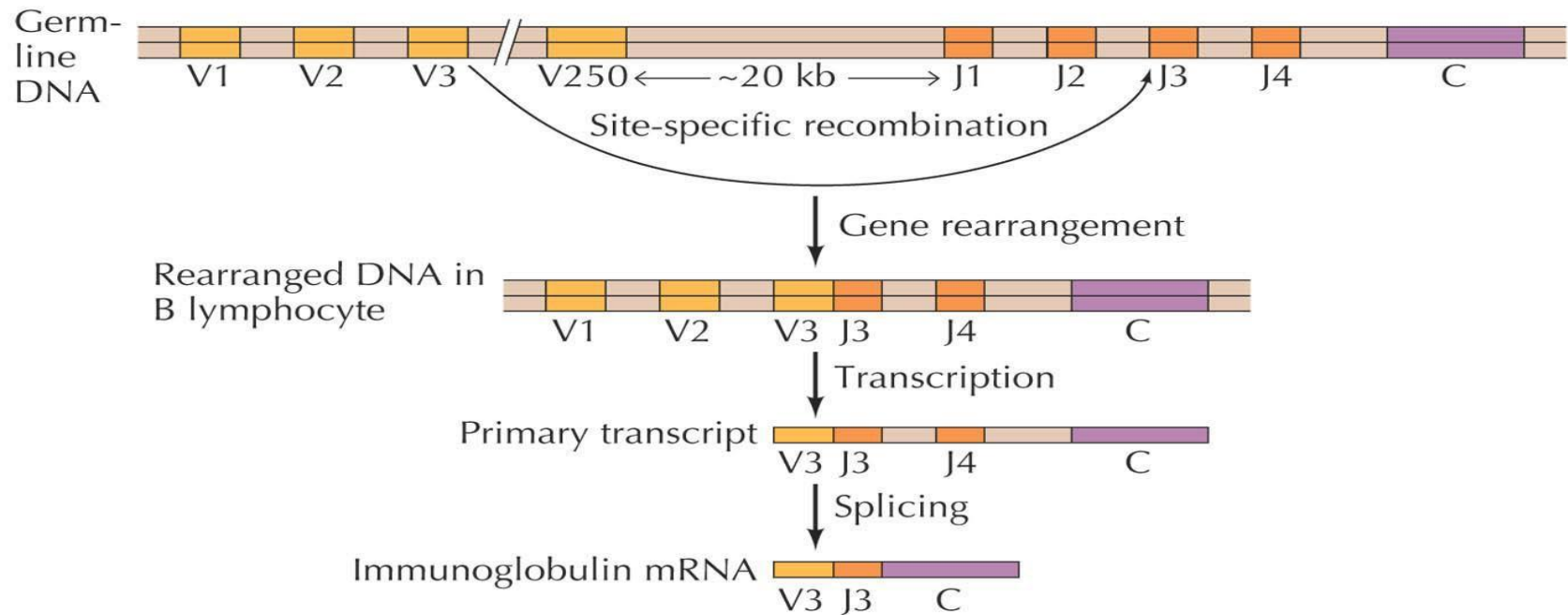
Genetik eşitlik, bir organizmadaki tüm hücrelerin kayıp, değişme ya da artma olmaksızın tam ve eşit genetik bilgi içermeleridir.

Farklı gen ifadesi, hücrenin sahip olduğu tüm genetik bilgisinin farklı setlerini kullanmasıdır.

DNA'nın bazı hücrelerde yeniden organizasyonu (Ig hafif zincir geni)

Memeliler taşıdıkları genden fazla miktarda, B hücrelerinden lenfositlerinden antikor molekülü üretebilirler.

V: değişken bölge; J: birleşme bölgesi; C: sabit bölge



Hücre farklılaşması ve bölünmesi arasındaki ilişki



- Ters bir orantı vardır
- Farklılaşma arttıkça çoğalma hızları azalır
- Farklılaşmasını tamamlayarak yüksek derecede özelleşmiş bir hücre genel olarak bölünemez
- Kanserde sınırsız büyüme ve farklılaşmanın kaybı
- Bazen ise hem büyüme hem farklılaşma indüklenebilir. B hücrelerinin üzerindeki yüzey immünglobiline antijen bağlanmasıyla bu hücrelerin çoğalmasına ve antikor üretici hücre olan plazma hücreleri şekline farklılaşmasına neden olur. Ya da kemik iliğindeki öncü hücrelerin hemopoetik sitokinler ile indüksiyonu, bu hücrelerin çoğalmasına ve kanını hangi hücre tipine dönüşeceklerini belirler

Tedavide hücre farklılaşmasını indükleyen ajanlar



- Hücre farklılaşmasının kuvvetli indükleyicisi olan **Retinoik asit**
- Akut miyelositer Löseminin, nöroblastomanın ve prekanseröz olarak kabul edilen lökoplakinin tedavisinde etkili olmuştur.
- Bu bileşik hücrelerde hücre dışı matriks protein sentezini ve MHC gen ekspresyonunu düzenleyerek bu hücrelerin farklılaşmasını indüklemek suretiyle çoğalmasını engelleyebilmektedir.



Tedavide hücre farklılaşmasını indükleyen ajanlar



- Farklılaşmayı indükleyici diğer bileşik **Sodyum bütirat**
- Histon deasetilazı inhibe eder ve histon asetilasyonunu artırır
- Kromatin yeniden yapılanması işlemi ile p21/cip1 geninin aktivasyonu ile hücre farklılaşmasına yol açar
- Malign mezotelyoma tedavisinde kull.
- Kolorektal kanserin diyetel olarak önlenmesinde kullanılabileceği ileri sürülmüştür



HÜCRE YAŞLANMASI

Hücre yaşlanması



Yaşlanma, strese uyum cevabında azalmaya yol açan ve yaşla ilişkili hastalıkların riskinin arttığı, fonksiyonlarda ilerleyici ve yaygın bir bozukluk olarak tanımlanabilir.

- Organizmanın giderek biyolojik verimliliğini yitirmesi,
- Çevresine uyumda güçlük çekmesi,
- Direnç mekanizmalarında gerileme, olarak ta tanımlanabilir.

NİÇİN

YAŞLANIYORUZ ?



YAŞLANMA TEORİLERİ



Bugüne kadar yaşlanma ile ilgili pek çok teori öne sürülmesine rağmen günümüzde yaşlanmanın temelinde birçok olayın birlikte yer aldığı kabul edilmektedir.

Eski geleneksel yaşlanma teorileri, yaşlanmanın bir adaptasyon olmadığını ve genetik olarak programlanmadığını savunurken modern biyolojik teoriler yaşlanma teorilerini temel olarak iki ana başlık altında toplamaktadır



A. Programlanma teorileri

- 1.** Programlı yaşam süresi teorisi
- 2.** Endokrin teori
- 3.** İmmünolojik teori

B. Hasar ya da hata temeline dayanan yaşılanma teorileri

- 1.** Yıpranma ve bozulma teorisi
- 2.** Yaşam hızı teorisi
- 3.** Çapraz bağlanma teorisi
- 4.** Serbest radikaller
- 5.** DNA hasarı teorisi

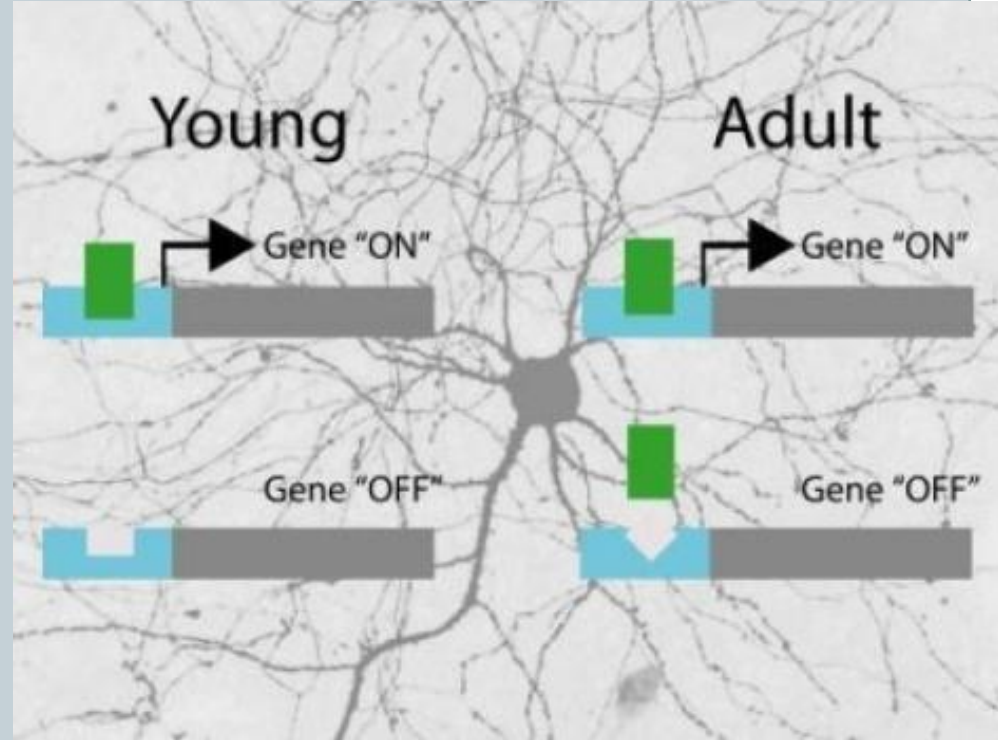
A.PROGRAMLANMA TEORİLERİ

1. Programlı yaşam süresi teorisi

Bu teoriye göre yaşlanma bazı genlerin sıralı olarak açılıp kapandığı olayların sonucu iken

İhtiyarlama veya kocama (Senecence) yaşa bağlı sorunların çıkması olarak tanımlanır.

Yaşlanma; bazı genlerin kontrolü altındadır. Bu genlerin stabil kalmaları sağlıklı yaşlanmanın ilk koşuludur.

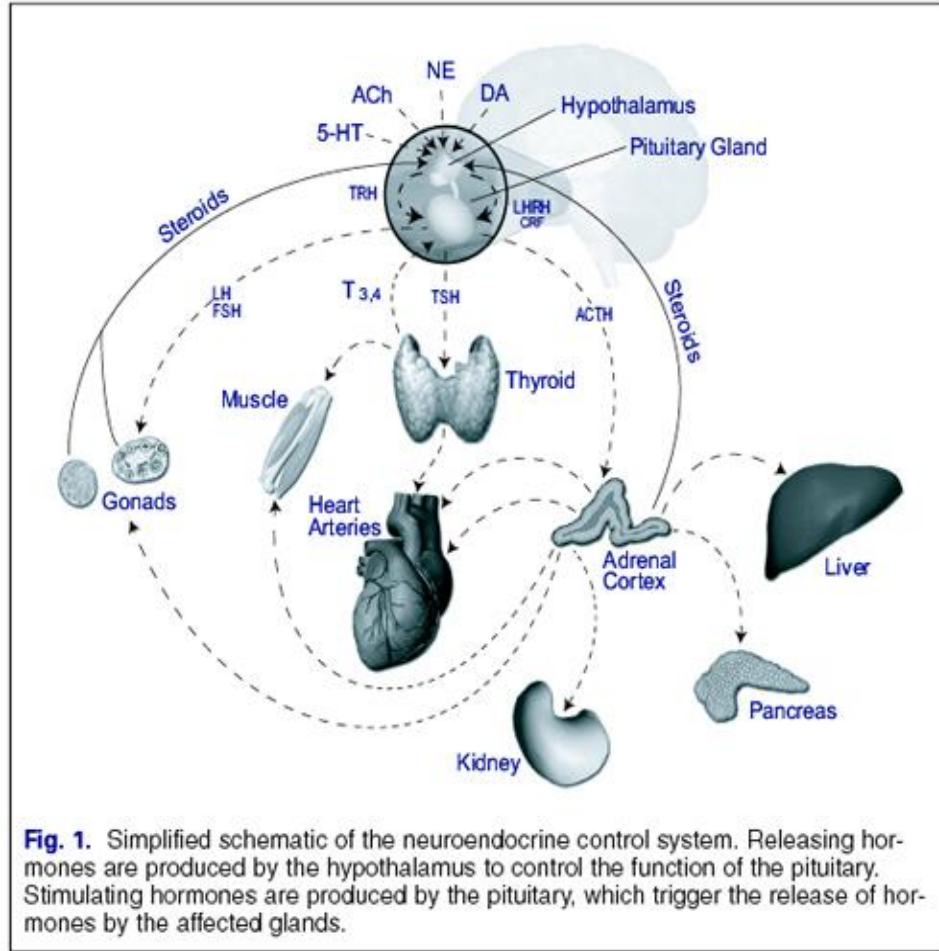


2. Endokrin teorisi

Bu teoriye göre yaşlanmanın ritmini kontrol etmek için biyolojik saat hormonlar aracılığıyla çalışır.

Örneğin;

Yapılan son çalışmalar yaşlanmanın hormonal olarak kontrol edildiğini ve özellikle son derece korunmuş insülin/IGF-1 (insuline like growth factor) sinyal yolağının yaşlanmanın hormonal kontrolünde önemli bir role sahip olduğunu kanıtlamaktadır.



Yaşlanma ile birlikte endokrin sistemdeki değişiklikler



Yaşlanmada endokrin fonksiyonlarla ilgili en önemli değişiklik:

Kadınlarda, postmenopozal dönemde östrojen azlığı ve kemikten kalsiyum kaybı,

Erkeklerde plazma testosteron düzeyinin azalması olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca 30 yaşından sonra büyüme hormonu üretiminin geçen her 10 yıl için %14 azaldığı gösterilmiştir.



3. İmmünolojik teori

Yaşlanma ile birlikte immün sistem kapasitesinin T-hücre sayısının, T ve B lenfosit fonksiyonlarının azalması, timusun tümüyle atrofiye uğraması yaşlanmada immün sistem zayıflamasının rolü olduğunu düşündürmektedir.

**Section of
Thymus
Gland**



NEWBORN



10 years



20 years



40 years



60 years

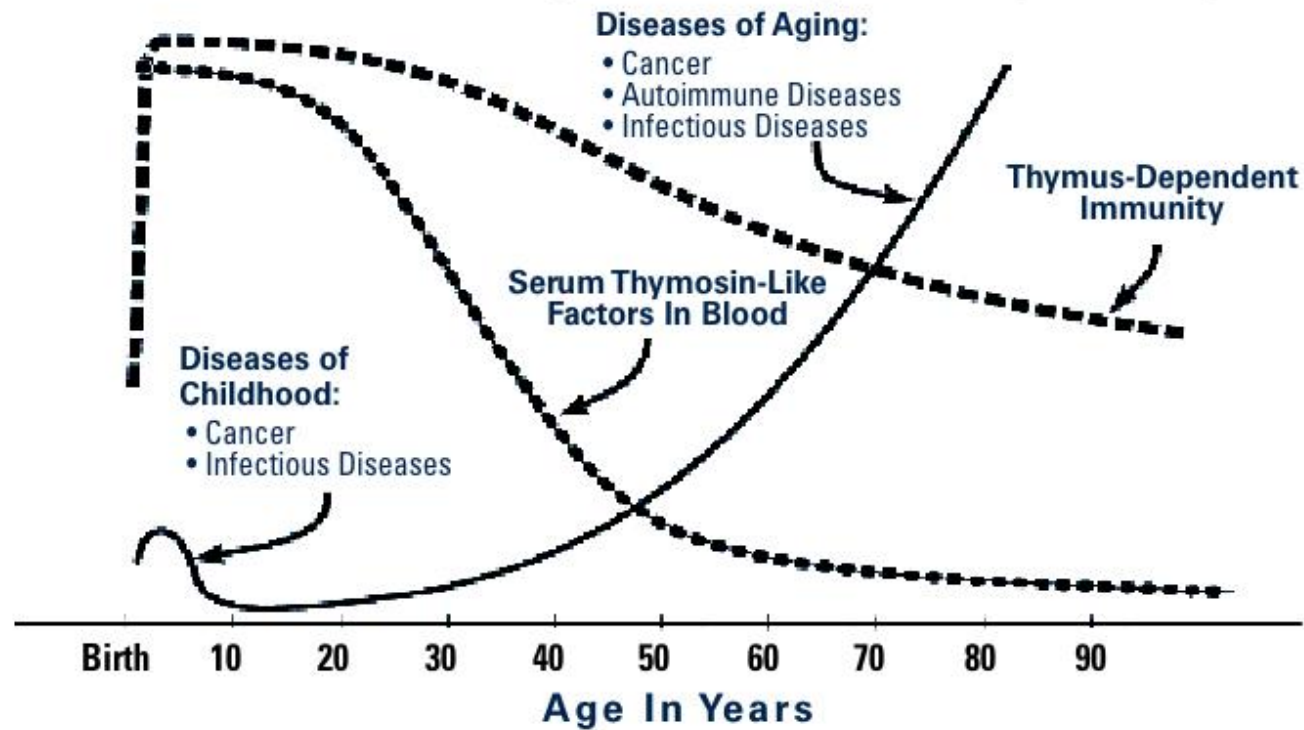


Fig. 2 Involution of the thymus gland with age is accompanied by decreases in serum thymic hormone activity and thymus-dependent immunity. As these decline, diseases of aging increase (Goldstein, et al, 1979).

B.HASAR YA DA HATA TEMELİNE DAYANAN YAŞLANMA TEORİLERİ

1.Yıpranma ve bozulma teorisi

Bu teoriye göre, hücre ve dokuların hayati kısımlarının yıpranması sonucunda yaşlanma olayı gerçekleşir. Bu olay araba parçalarının uzun süre rutin olarak kullanılması sonucu yıpranması ve bozulması olayı ile oldukça benzerdir. İlk kez Alman Biyolog Dr. August Weismann tarafından 1882 'de ortaya atılmıştır ve birçok insan tarafından oldukça kabul gören bir teoridir (Jin ve ark 2004).

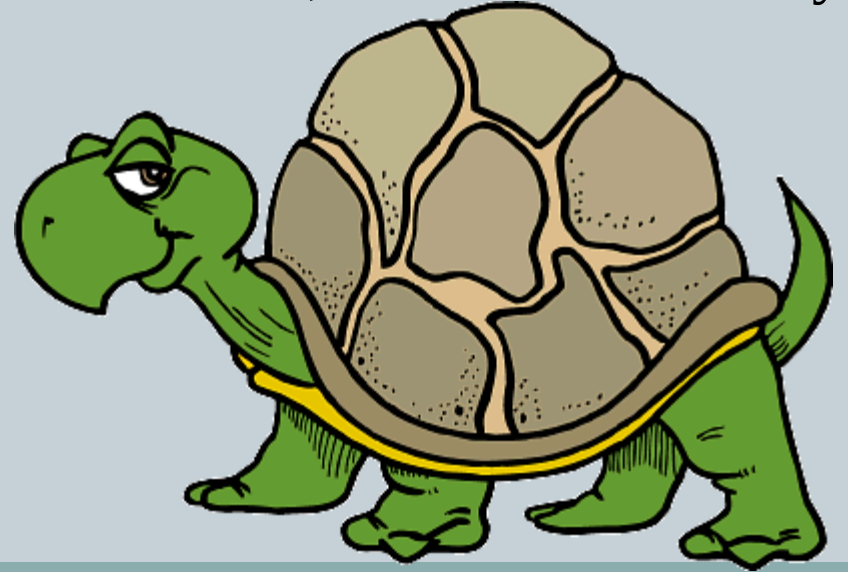


2. Yaşam hızı teorisi

Bu teori bir organizmanın oksijen bazal metabolizması ne kadar hızlı ise ömrü o kadar kısadır tezini savunur (Brys ve ark 2007).

Bir meyve sineği üç hafta, fare üç yıl, diken kozalaklı çam 4000 yıl yaşar. Ve bu türlerin hepsinde benzer bir süreç egemendir. Çok sayıda görüşten biri, 1000 yıl önce öne sürülen yaşam hızı ile ilgili olan teori. Buna göre, **hayvanın metabolizma hızı**, ömrünü de belirliyor.

Dolayısıyla kaplumbağalar gibi soğukkanlı hayvanlar, tavşanlar gibi sıcakkanlı hayvanlardan daha uzun yaşar.



Ayrıca bu teoriye göre, **vücut boyutları da** yaşam süresinde belirleyicidir. Büyük hayvanların metabolizmaları daha yavaş olduğu için küçük hayvanlardan daha uzun ömürlüdürler. Yine bu teoriye göre memeli türlerinin hepsinin yaşamları süresince aynı sayıda kalp atışına sahip oldukları öne sürülür.

Ancak yaşam hızı teorisi bazı organizmalar için geçerli değildir.

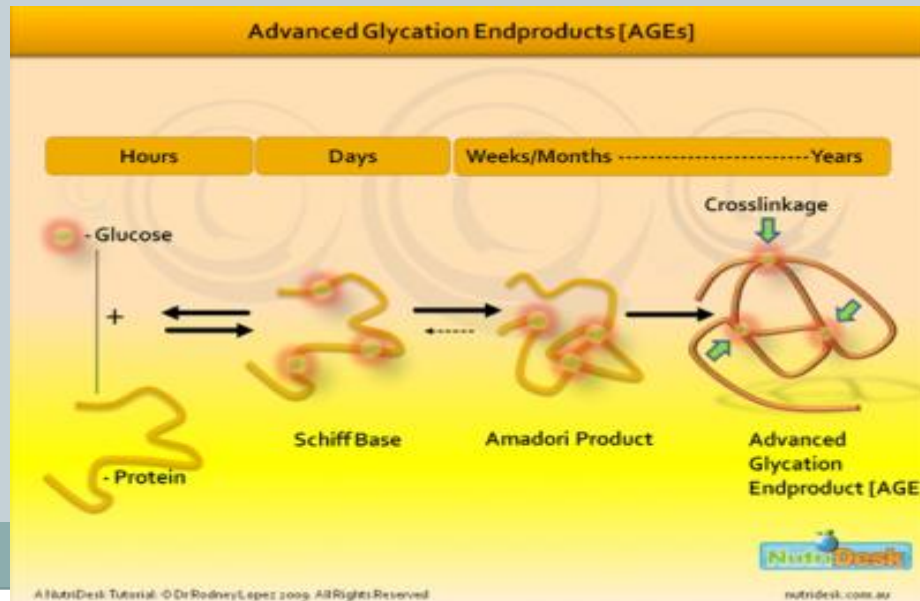
Örneğin,
Kuşların metabolizmaları aynı boydaki memelilerden iki misli hızlı olmasına karşın, daha uzun yaşarlar. Papağanlar fillerden daha uzun ömürlüdür.



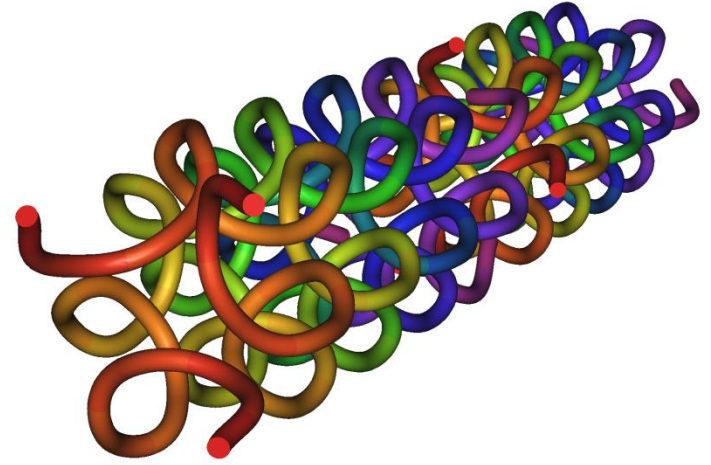
Bir tür Kuzey Amerikan yarasası, farenin yarı boyutlarında olmasına karşın, vahşi doğada 30 yıl yaşar. Oysa kedi büyüklüğündeki opossum (Kuzey Amerika' ya mahsus memeli bir hayvan) iki yıl yaşar. Bir diğer istina da insandır. İnsanlar boyutları ve metabolik hızlarına göre yaşamları gerekenden 4 misli uzun yaşar (Bjorksten 2000).

3. Çapraz bağlanma teorisi

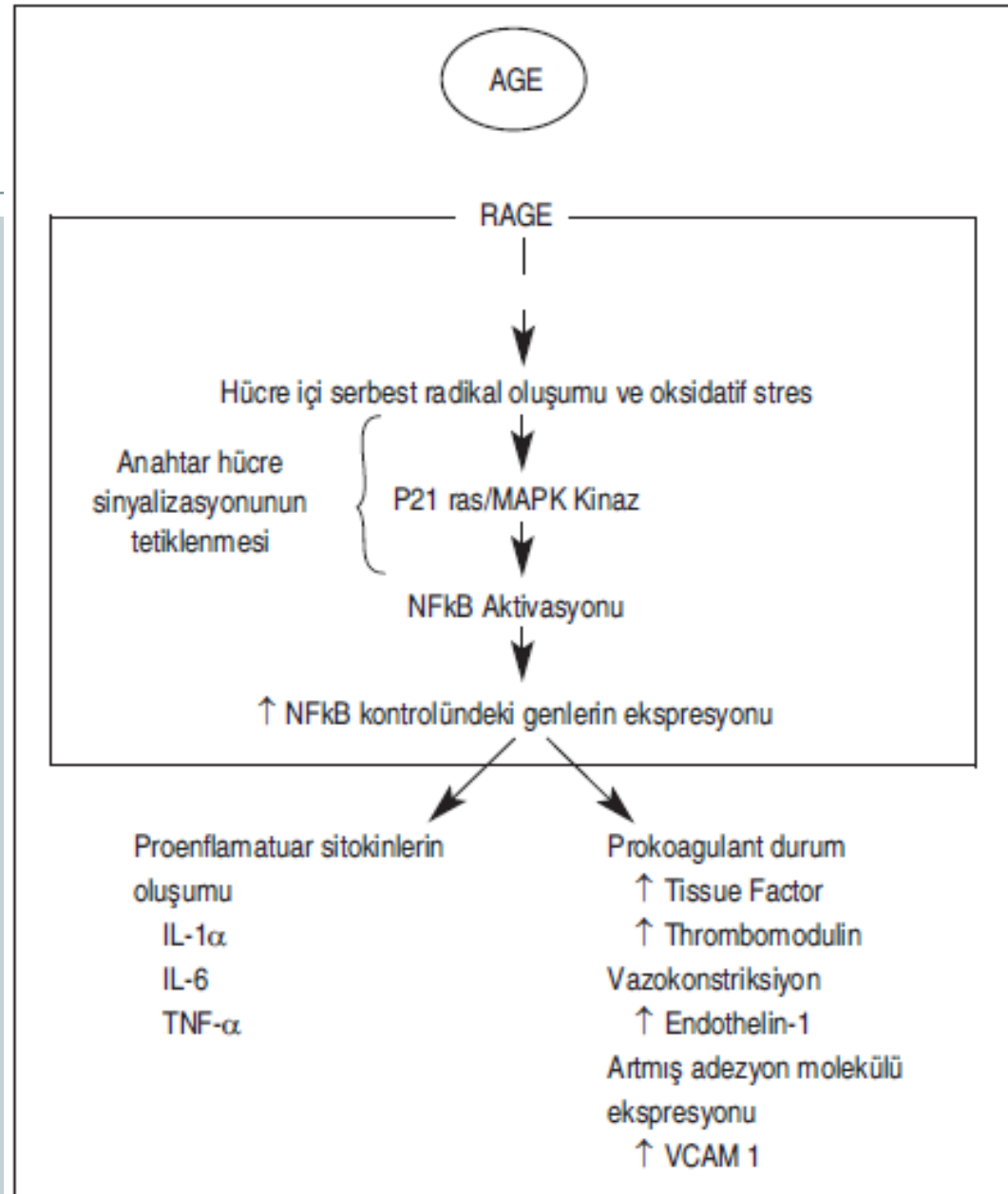
Birçok metabolik değişim ile birlikte görülen doğal yaşlanma sürecinde organizmada ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin birikimleri ve reseptörleri ile etkileşimleri diyabette olduğu gibi hücre ve dokulara zarar veren en önemli etkenlerden biri olarak kabul edilmektedir. Buna göre doğal yaşlanma sürecinde glikasyon ile yapıları değişen proteinler ve lipitler başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok dokuda hasarlanmaya neden olurlar (Şekil 1) (Silacci 2002).



AGE' ler primer etkilerinin çoğunu, Kolajen, lens kristalleri gibi uzun ömürlü proteinler üzerinde gösterdiklerinden yaşlanma sürecine katkıda bulunurlar. Yaşlılarda AGE-savunma sistemleri de zayıflamıştır.



Bu ürünler özel reseptörleri olan RAGE'lere bağlanarak hücrelerde aşırı serbest radikal oluşumuna neden olarak hücre içi sinyallemeyi, gen ekspresyonun bozarlar, enflamatuvar reaksiyonları başlatırlar





AGE 'lerin aktive ettikleri reseptörler (RAGE)

vasküler sistemde,

endotel hücreler,

düz kas hücreleri dahil olmak üzere çeşitli hücrelerin membranında bulunur.

Reseptörün uyarılması hücrede NADH/NADPH bağımlı oksidaz sisteminin aktivasyonu ile serbest radikal üretimini artırır, makrofajlarda doku faktörü, mezoteliyal hücrelerde adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, endotel hücrelerin aktivasyonu gerçekleşir. Böylece AGE 'ler reseptörleri aracılığı ile enflamatuvar reaksiyonları başlatırlar (Singh ve ark. 2001).



Endotel hücrelerde RAGE' nin uyarılması

- Permeabilite artışına neden olur.
- Membranın yapısı bozulur,
- Endoteldeki trombin bağlayan reseptör olan trombomodulin aktivitesi azalırken doku faktörü ekspresyonu artarak endotel antikoagülan özellikten prokoagülan özelliğe kayar (Suji ve Sivakami 2004).

Öte yandan, AGE'ler endotelden salgılanan nitrik oksit (NO)' un aktivitesini ve biyoyararlanımını azalttıklarından AGE' ler aterosklerozun oluşumu ve gelişiminde çok önemli rol oynarlar (Schmidt ve ark. 1999).

Gerçekten de yaşlılıkta ortaya çıkan bir çok semptom diyabetteki benzer. O nedenle insülin rezistansını kırarak glukoz kontrolü sağlayan antidiyabetik ilaç metforminin yaşam süresini uzattığı saptanmıştır.



Öte yandan, diyet ile fazla miktarlarda alınan AGE 'ler de özellikle yaşlılarda, böbrek fonksiyonu olanlarda endojen AGE 'ler kadar organizmaya zarar verebilmektedir (Yamagishi ve ark. 2008). Proteinlerin yanı sıra nükleik asitlerin amino grupları da enzimatik olmayan glikasyondan etkilenir ve DNA 'daki modifikasyonun proteinlerdeki modifikasyondan çok daha ciddi sonuçlar doğurması beklenir (Goldin ve ark. 2006).

4.Serbest radikal teorisi

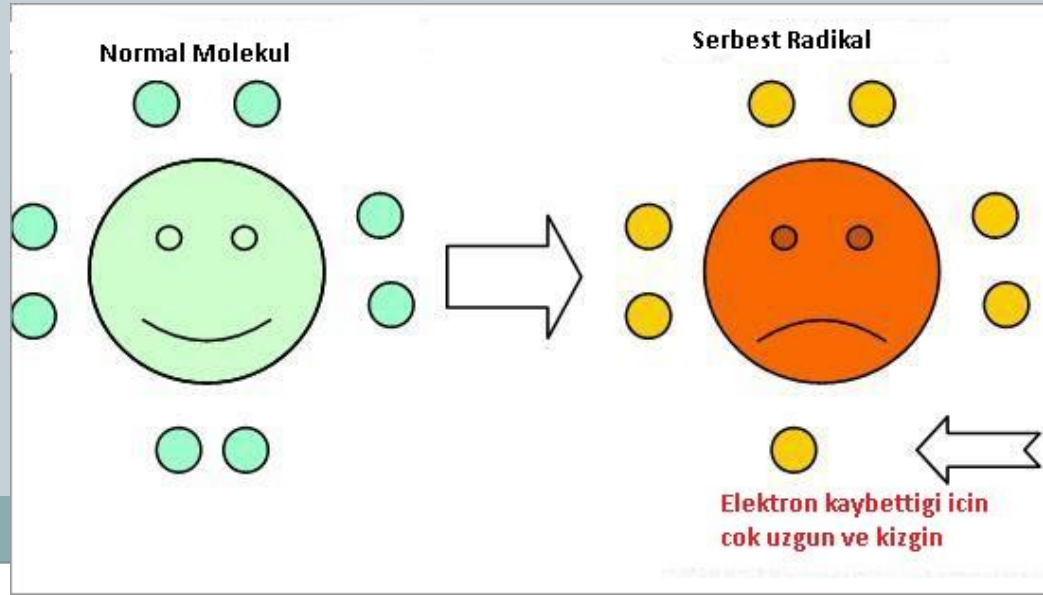
Serbest radikal teorisine göre, yaşlanmanın en önemli nedenlerinden birisi yaş ilerledikçe metabolizmada **ROT** ve **RNT** oluşumun artması ve bunların makro moleküllerin modifikasyonuna neden olmasıdır.

Bunun yanı sıra yaşlılıkta redoks homeostazındaki denge kaybolmaktadır. Bir yandan antioksidan enzim mekanizması yeterince işlev görememekte diğer yandan ilerleyen yaşlarda hücrede daha çok radikal oluşumu söz konusu olmaktadır.

Radikal ve Serbest radikal

- Yapılarında eşleşmemiş (yani tek sayıda) elektron içeren atom veya bileşiklere serbest radikal denir. Bu nedenle açık elektron kabuğu konfigürasyonuna sahiptirler
- **Radikal** ve **serbest radikal** terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmakla beraber, radikal terimi, serbest radikalın su molekülleri tarafından tutulmuş bağlı formunu ifade etmek için kullanılmaktadır.

Tarihsel olarak ise “Radikal” terimi, reaksiyon sırasında değişmeden kalan atom gruplarını tanımlamaktadır (Staroverov ve Davidson 2000).



Eşlenmemiş elektronun etkisi

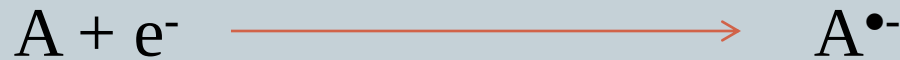


- Bu eşlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktivlik kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır.
- Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır

SERBEST RADİKALLERİN OLUŞUM MEKANİZMALARI



- Radikal özelliği taşımayan bir moleküle tek elektron transferi ile dış orbitalinde paylaşılmamış elektron oluşması.



- Bir molekülü oluşturan kovalent bağın homolitik kopması sonucu.



- Radikal özelliği bulunmayan bir molekülden elektron kaybı sırasında dış orbitalinde paylaşılmamış elektron kalıyorsa, radikal formu oluşur.



Serbest Oksijen Radikallerinin Organizmadaki Üretim Yolları



1. Endojen Reaksiyonlar

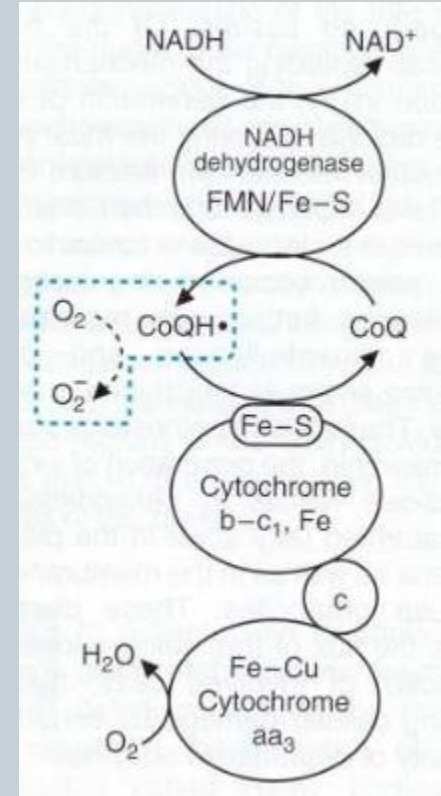
- ✓ Enzimatik Reaksiyonlar
- ✓ Mikrozomal Hidroksilasyon Sistemi
- ✓ Mitokondriyal Elektron Taşıma Zinciri
- ✓ Prostaglandin Sentezi
- ✓ Otoksidasyon Reaksiyonları
- ✓ Fagositoz

2. Eksojen Faktörler

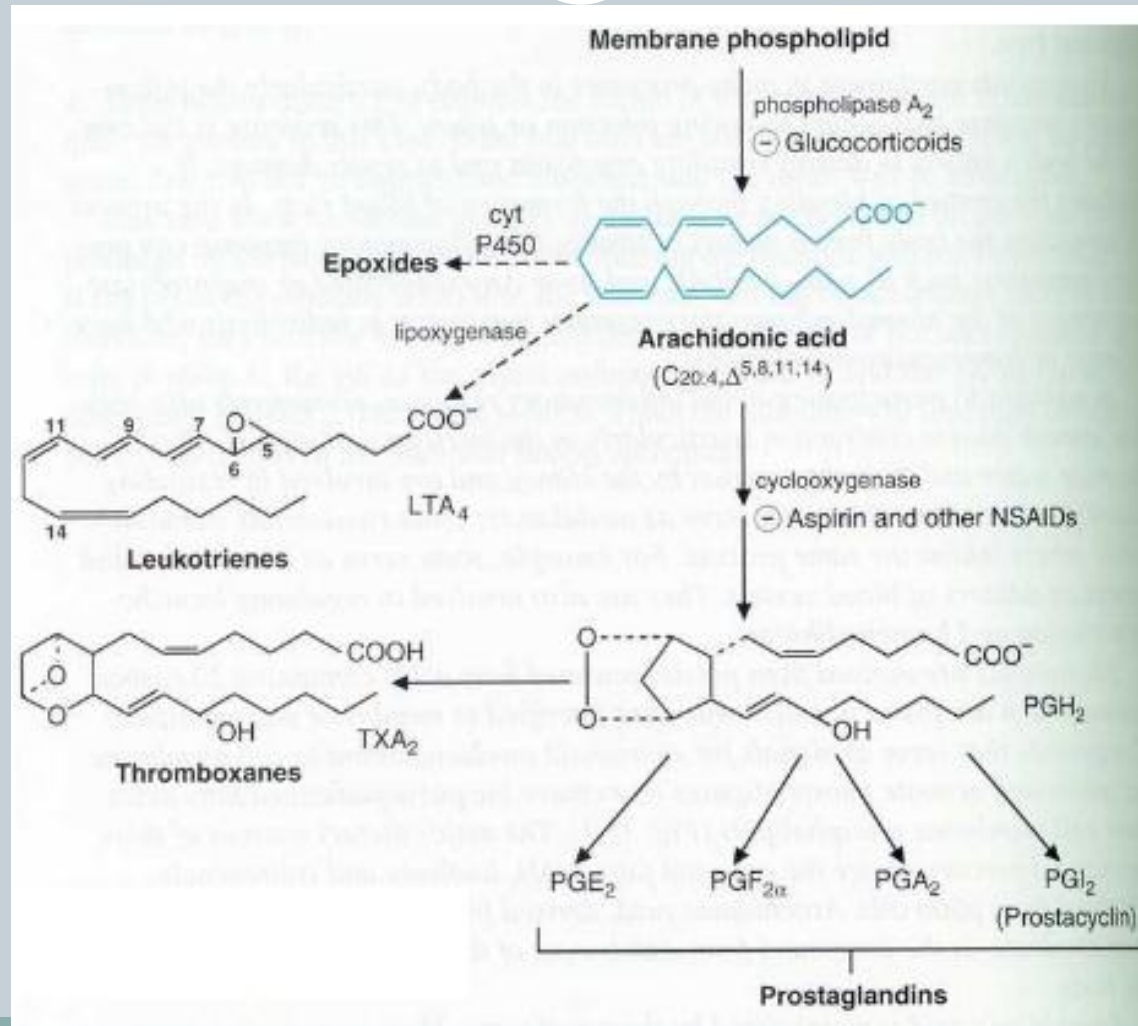
- ✓ Ağır Egzersiz
- ✓ Hava Kirliliği
- ✓ Radyasyon
- ✓ Pestisidler
- ✓ Sigara Dumanı v.s

Hücrede reaktif oksijen türlerinin kaynakları

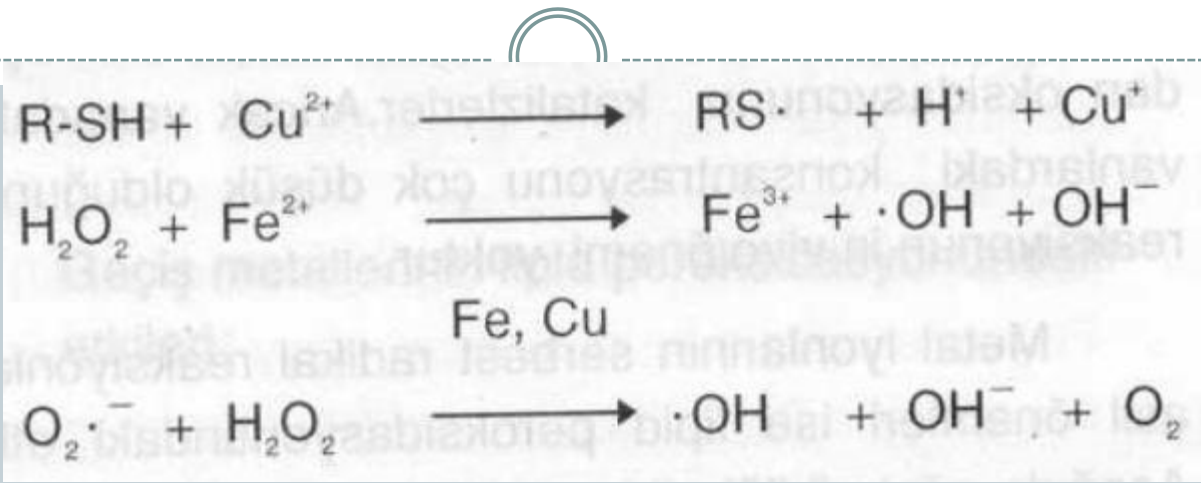
1. Mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı
2. ER'da ve Nükleer memebraına bağlı sitokromların oksidasyonu
3. Ksantin oksidazın katalitik döngüsü
4. Dihidroorotat dehidrojenaz, flavoprotein dehidrojenaz, amino asid oksidaz ve triptofan dioksijenaz gibi enzimlerin katalitik döngüsü



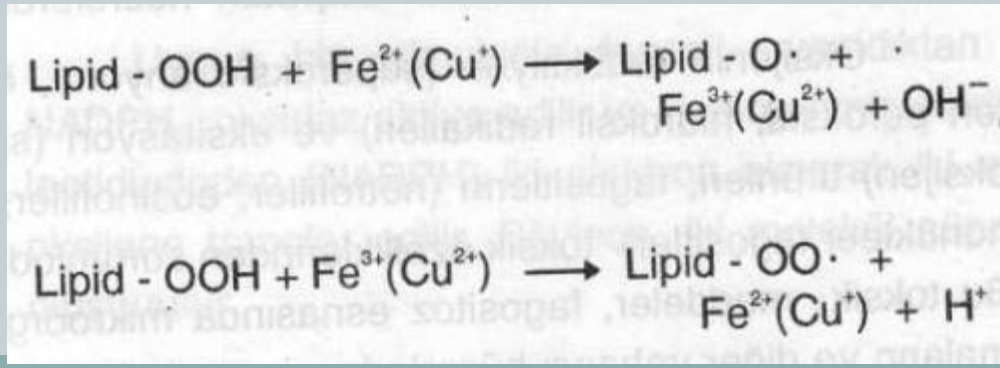
5. Araşidonik asid metabolizması (enzimatik lipid peroksidasyonu)



6. Demir ve bakır, tiyollerden tiyil sentezini, H₂O₂ ve O₂·⁻'den OH· sentezini kataliz eder.



7. Geçiş metalleri, lipid hidroperoksidlerinin (LOOH) parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu kataliz eder





Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirleticileri, radyasyon, pestisitler, çeşitli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi birçok etmen kaçınılmaz bir şekilde oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır.

- Bu radikallerin başlıcaları;

Tekli oksijen ($^1\text{O}_2$),

Süperoksit anyonu ($\cdot\text{O}_2^-$),

Hidroksi ($\cdot\text{OH}$),

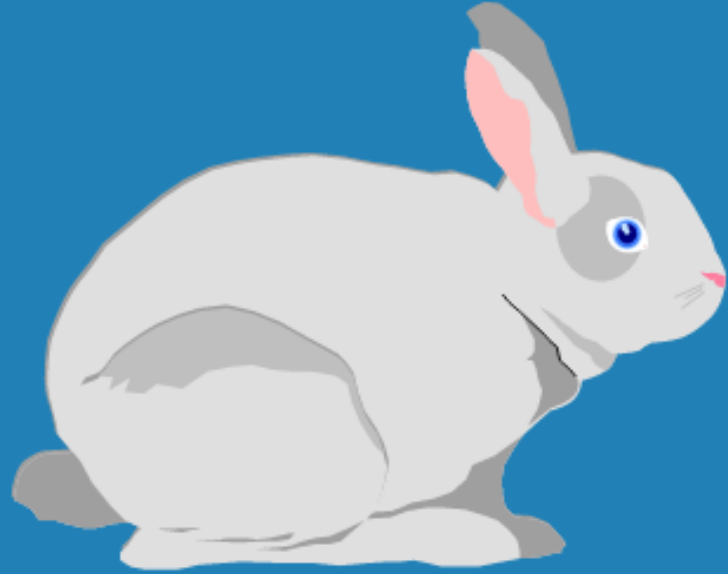
Peroksi ($\text{ROO}\cdot$) ve

Alkoksi ($\text{RO}\cdot$) radikalleridir (Kaur and Kapoor 2001).

Serbest radikaller ve antioksidanlar

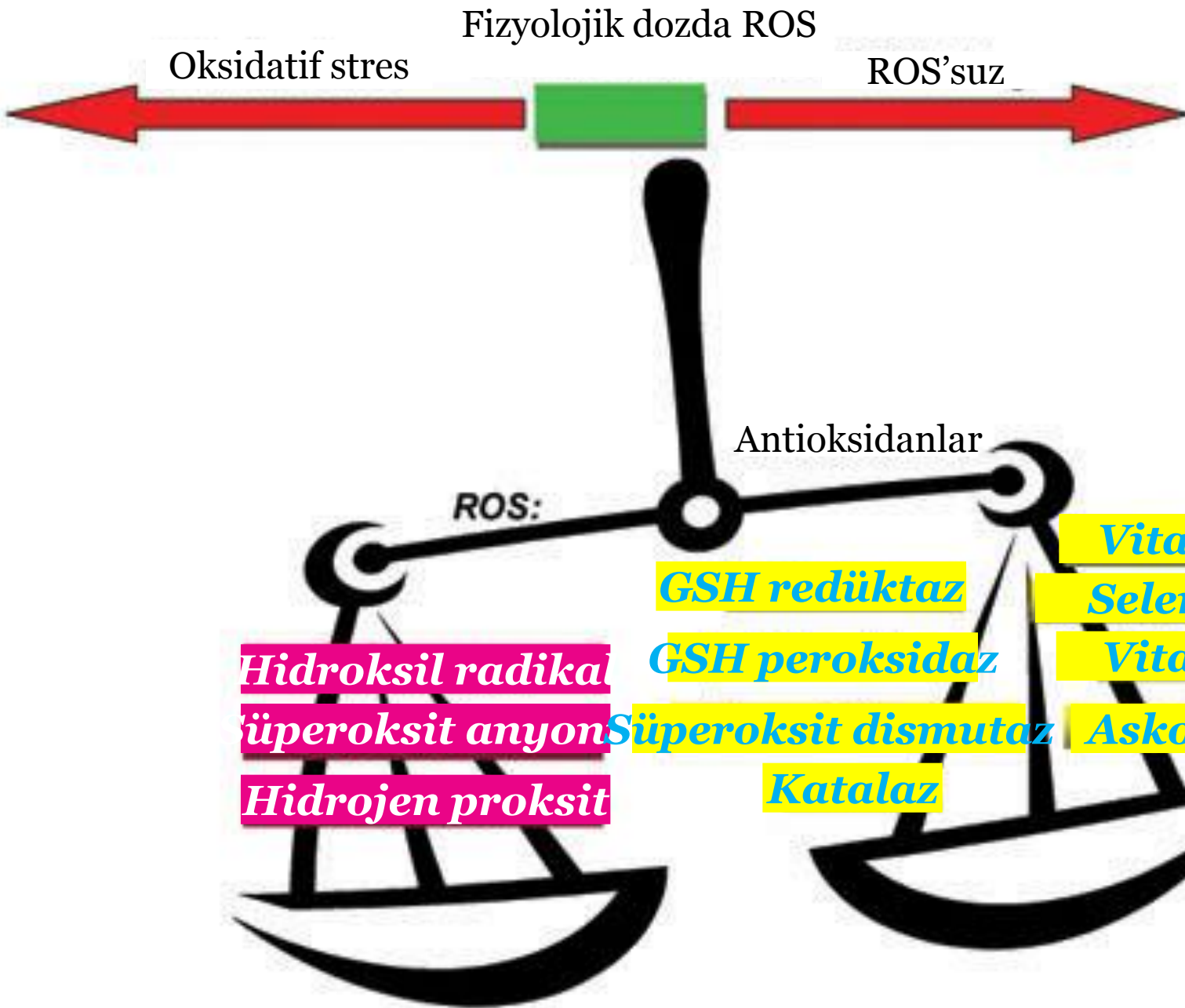


Yaşam için oksijen (O_2)



O_2





Oksidatif stres

Fizyolojik dozda ROS

ROS'suz

Antioksidanlar

ROS:

Hidroksil radikal
Süperoksit anyon
Hidrojen proksit

GSH redüktaz

GSH peroksidaz

Süperoksit dismutaz

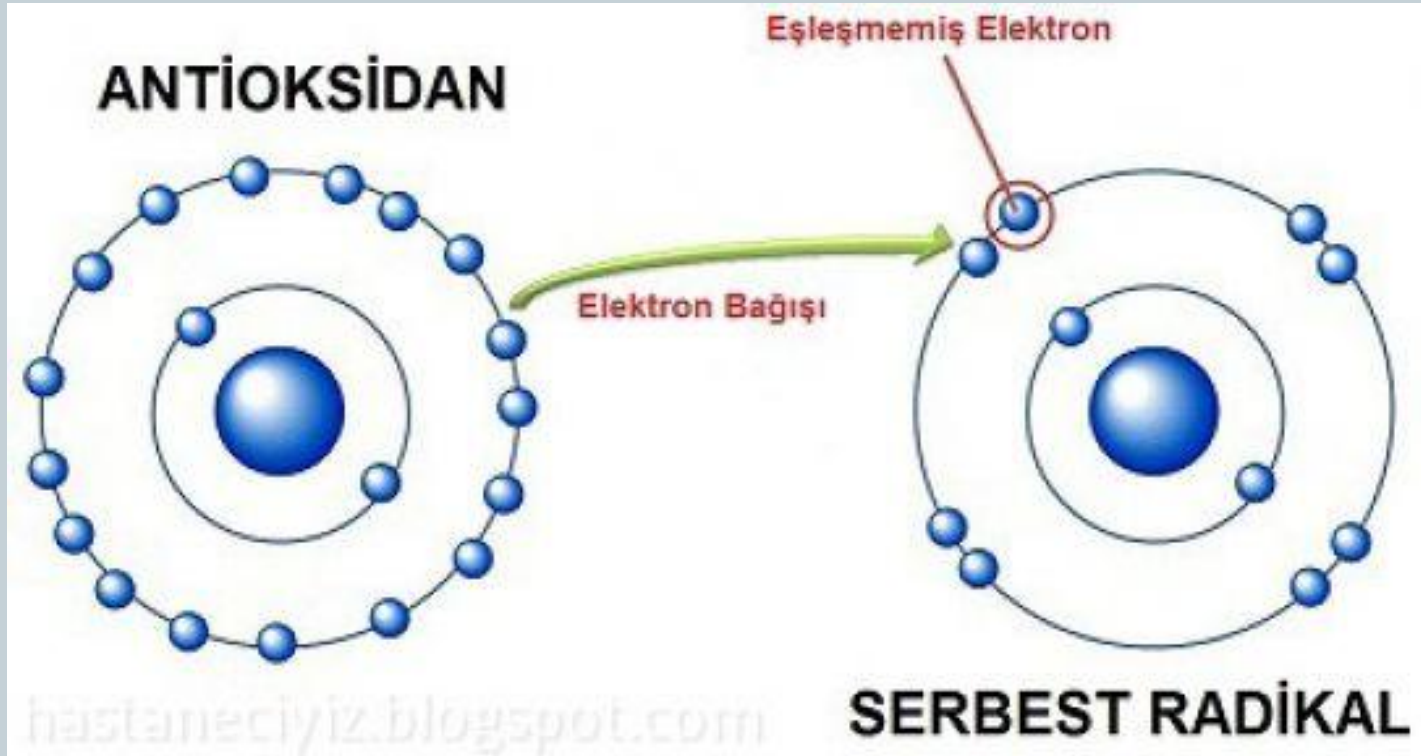
Katalaz

Vitaminler A

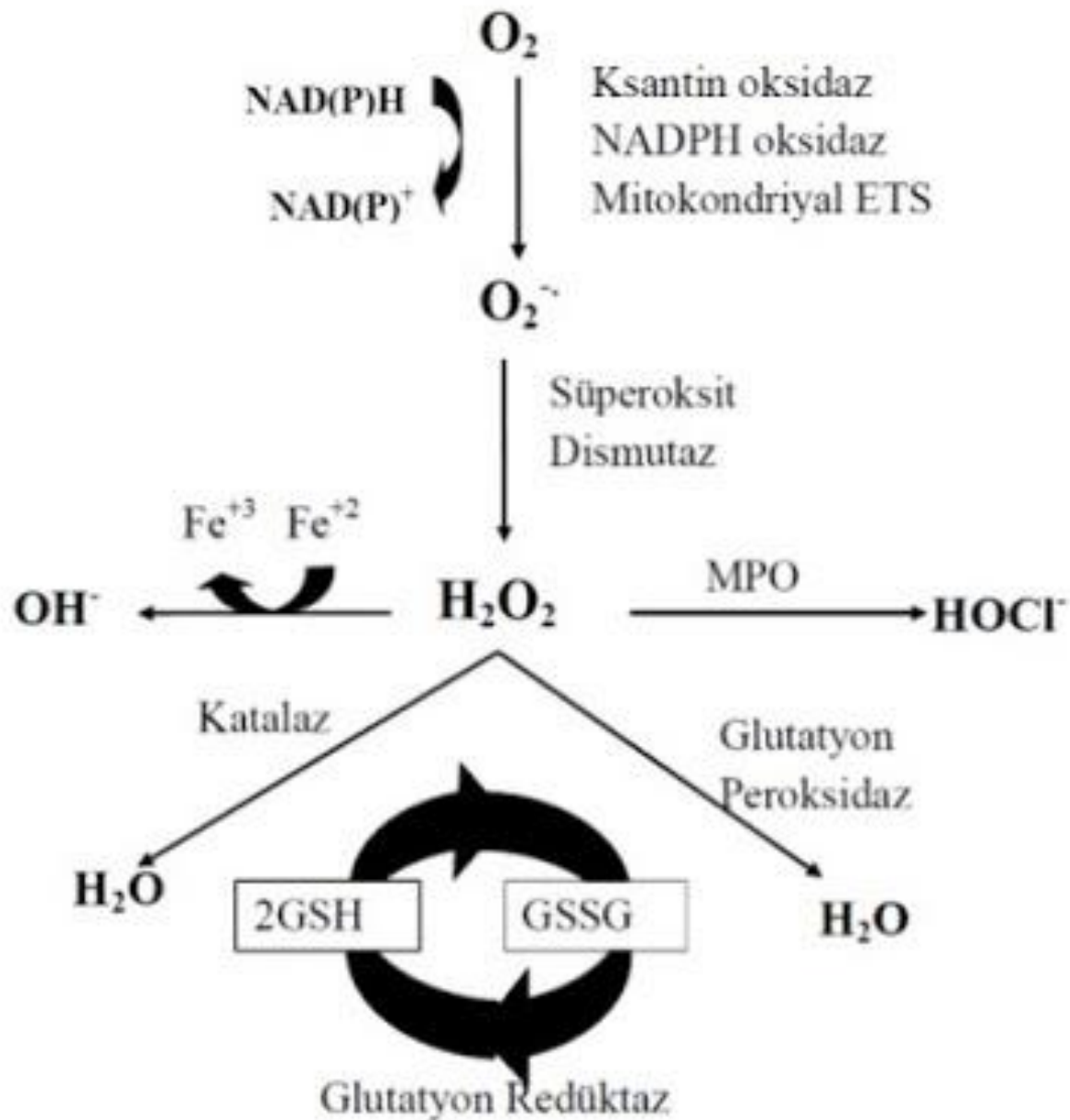
Selenyum

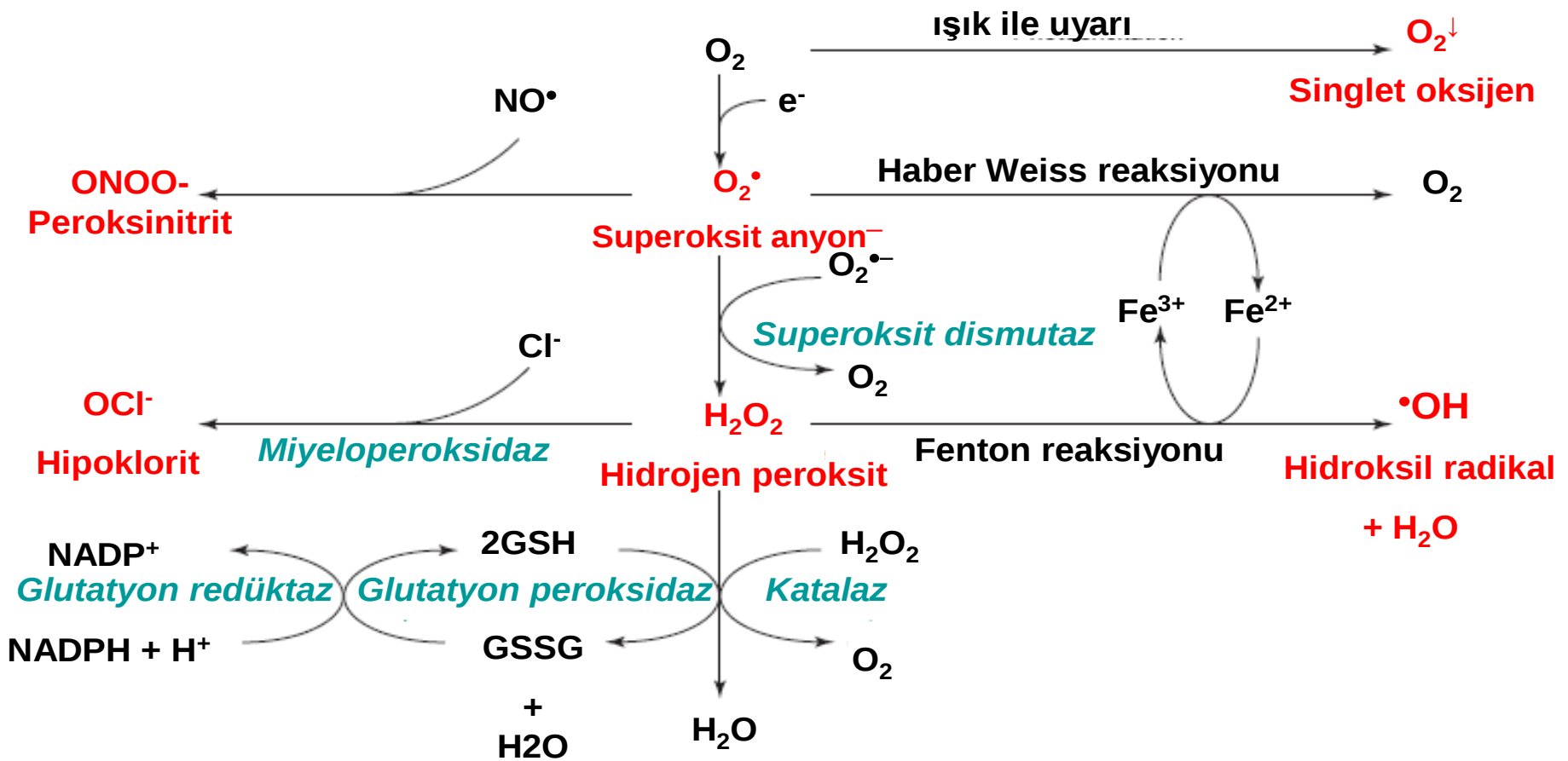
Vitamin E

Askorbik asid



hastaneciyiz.blogspot.com





Şekil : Serbest radikallerin oluşum reaksiyonları

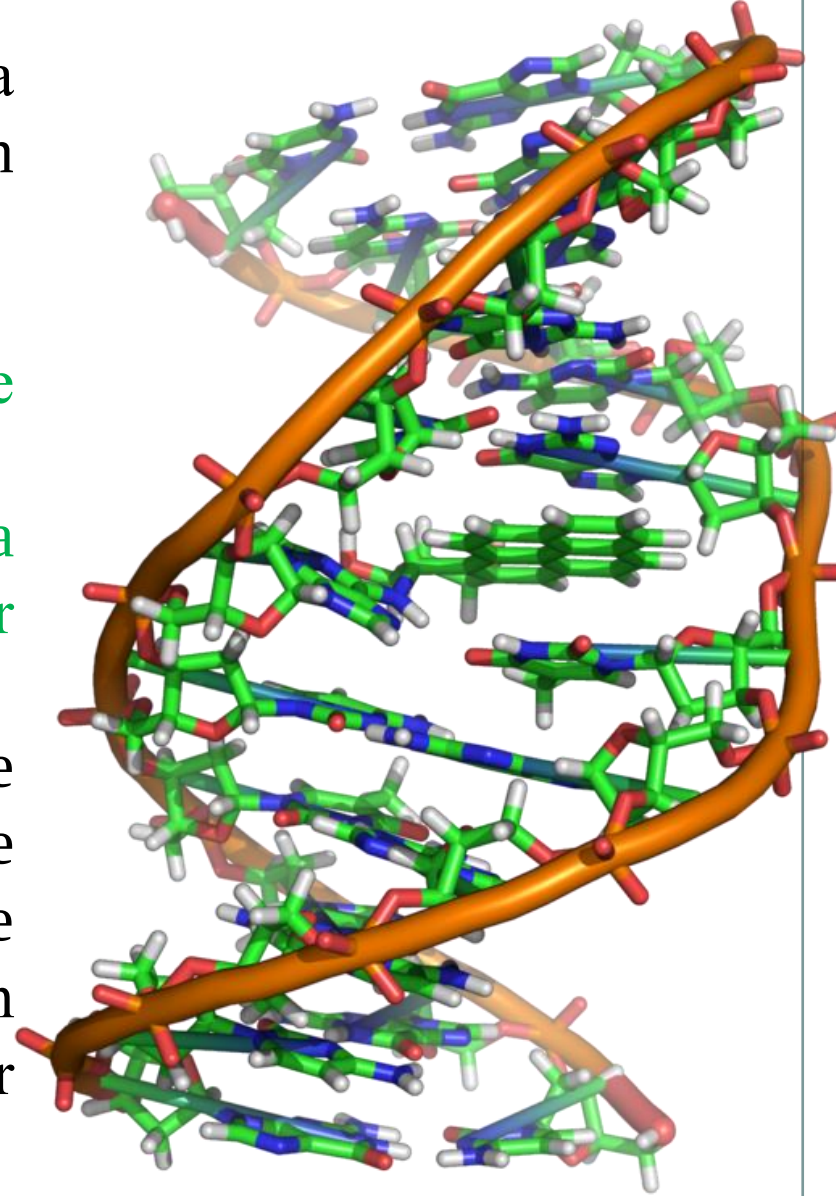
5. DNA Hasarı Teorisi

Oksidatif DNA hasarı büyük bir olasılıkla yaşılanmanın başlıca nedenlerinden biridir.

Reaktif oksijen türevlerinin, DNA'da,

- Hem şeker fosfat iskeleti üzerinde kırma ya da koparma
- Hem bazlar üzerinde nokta mutasyonları biçiminde etkileri vardır (Demirsoy A, 1998).

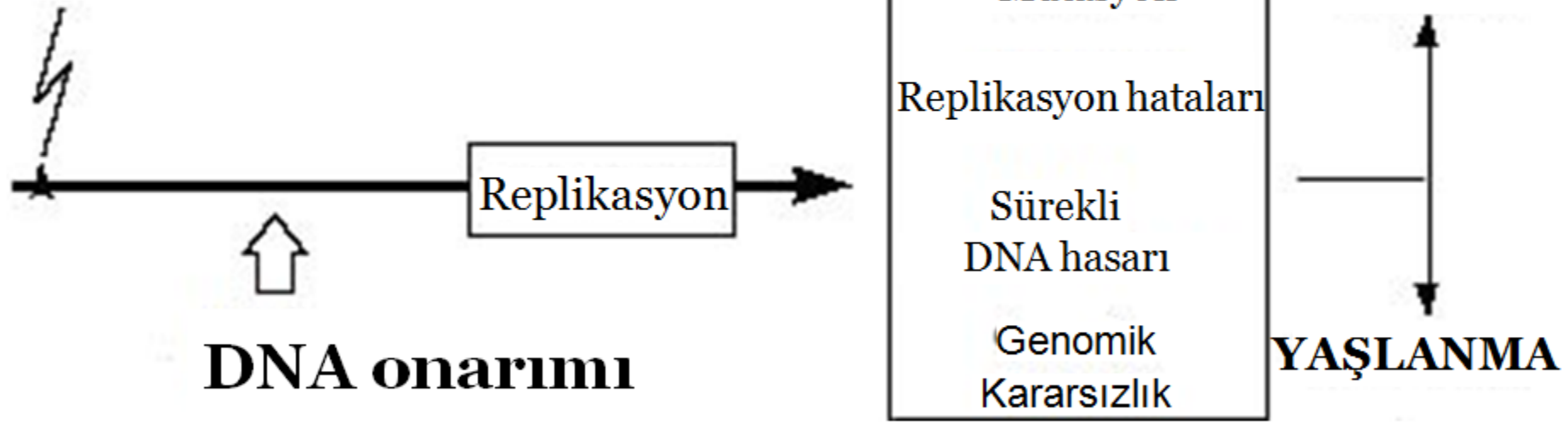
ROT'lerin düzeyi, yaşılanma süreci ile paralel bir artış gösterir. Yaşılanma ile protein karboksilasyonunun artışı ve katalize edici tüm enzimlerin azalmasının bu dengesizlikte önemli rolleri vardır (Çavdar C, 1997).



Oksidatif DNA hasarı, yaşlanma ve kanser

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde endojen veya ekzojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler **DNA hasarı** olarak adlandırılır.

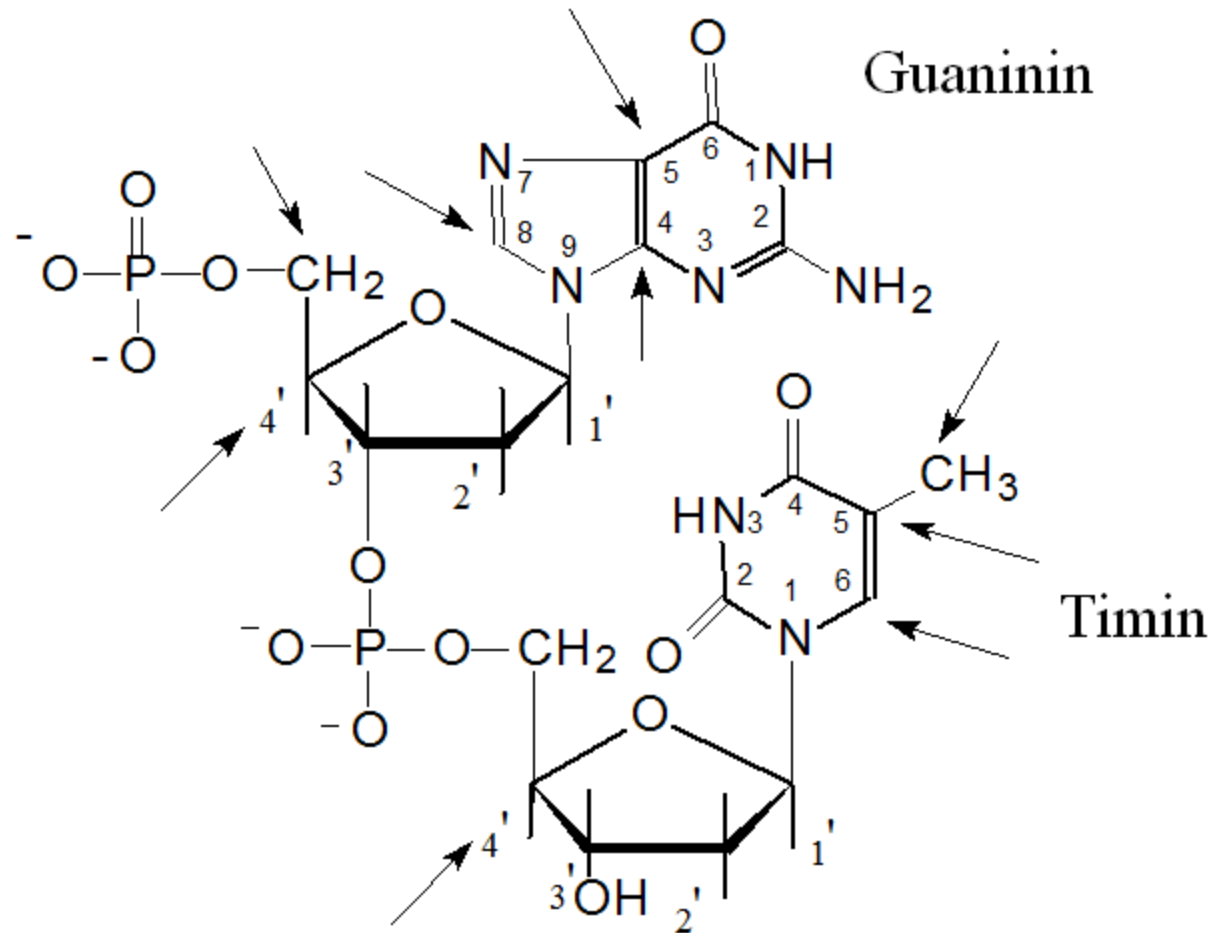
DNA hasarı



İnsan vücudunun her hücresinde DNA'nın günde 10^3 kez oksidatif hasara maruz kaldığı one sürülmüştür.

DNA hasarı ve onarımı arasındaki denge nedeniyle, çok düşük düzeylerde hasar, sağlıklı bireylerde de saptanmaktadır.

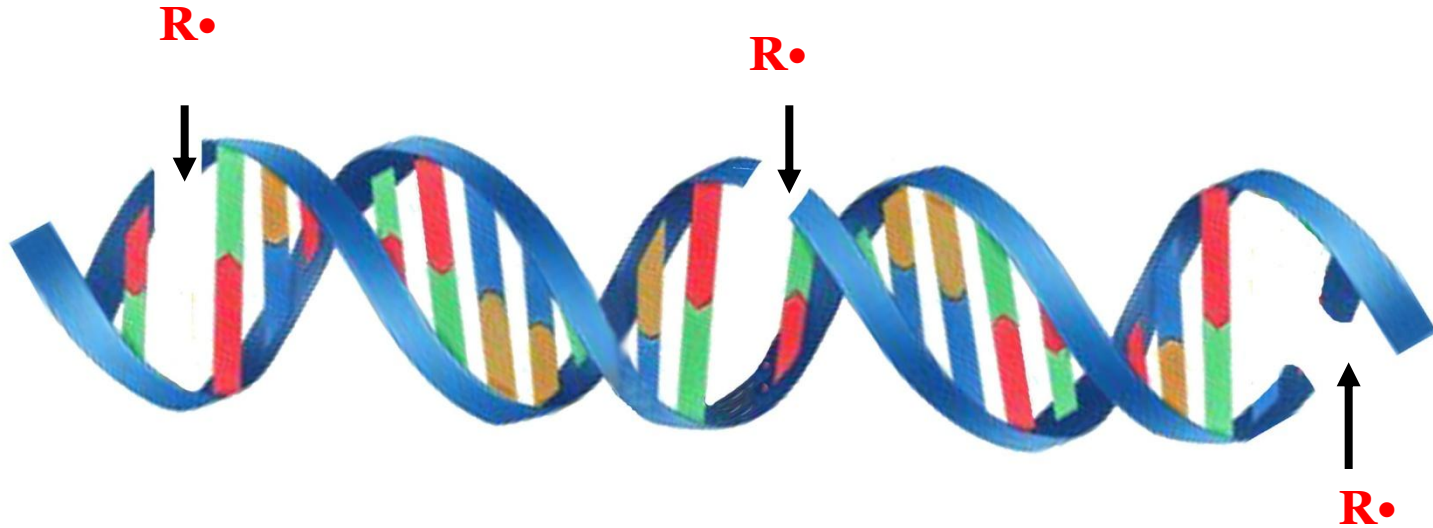
Serbest radikallerin DNA da etkili oldukları alanlar



DNA HASARI

DNA da oksidatif hasar ile oluşan lezyonlar:

□ Baz modifikasyonu



Serbest radikallerinin bazıları hasara uğratması

❑ Replikasyon Hataları

❑ Zincirler Arası Çapraz Bağlar

İyonize radyasyon, UV, psoralen gibi alkilleyici etkenler ve kansere karşı kullanılan kemoterapötikler, her iki zincirdeki bazlara bağlanarak, zincirler arasında çapraz bağlar oluştururlar.

❑ DNA-Protein Arası Çapraz Bağlar

DNA topoizomeraazlar, enzimatik aktiviteleri esnasında, kendileri ve substratları olan DNA arasında geçici kovalent bağlar oluştururlar. Bu bağlar bazen alkilleyici etkenler ve radyasyon gibi etkenler sonucu stabil hale gelir.

❑ Zincir Kırıkları

-Tek dal kırıkları

-Çift dal kırıkları - DNA hasarının en yıkıcı şeklidir. Onarılmazsa kromozomların kırılmasına ve hücre ölümüne varan sonuçlar doğurabilir. Yanlış onarılırsa kromozom translokasyonuna ve kansere sebep olur.

DNA Hasarının Sonuçları



DNA tamir mekanizmaları

Fizyolojik Bozukluklar

Hücre ölümü

Anormal gelişim / metabolizma

Azalmış hücre proliferasyonu

Genomik Defektif sinyaller

instabilite

Bozulmuş protein/gen ekspresyonu

UZUN DÖNEM SONUÇLARI

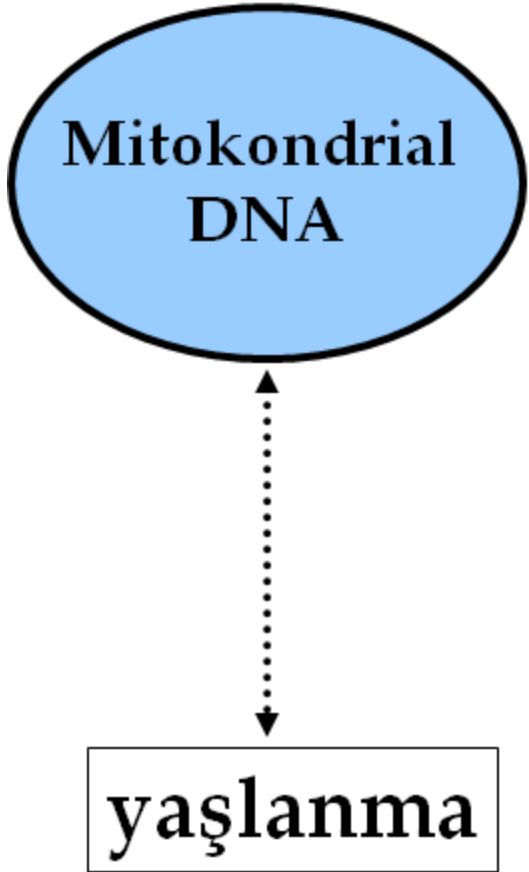
YAŞLANMA

KANSER

HASTALIK

Mitokondriyal DNA Hasarı

Mitokondri iç zarı oksidatif fosforilasyondan ötürü, ROT'lerin büyük ölçüde üretildiği yerdir. Normal metabolizma ürünleri olan ROT'ler, DNA'da çeşitli bozulmalara, özellikle kopmalara yol açar. Mitokondri DNA'sında, normal durumdakinden farklı olarak ortaya çıkan oksitlenmiş bazların, çekirdek DNA'sındakilerden 16 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu durum, ROT'lerinin, mtDNA'da çok sayıda hasar meydana getirebileceğini göstermektedir.

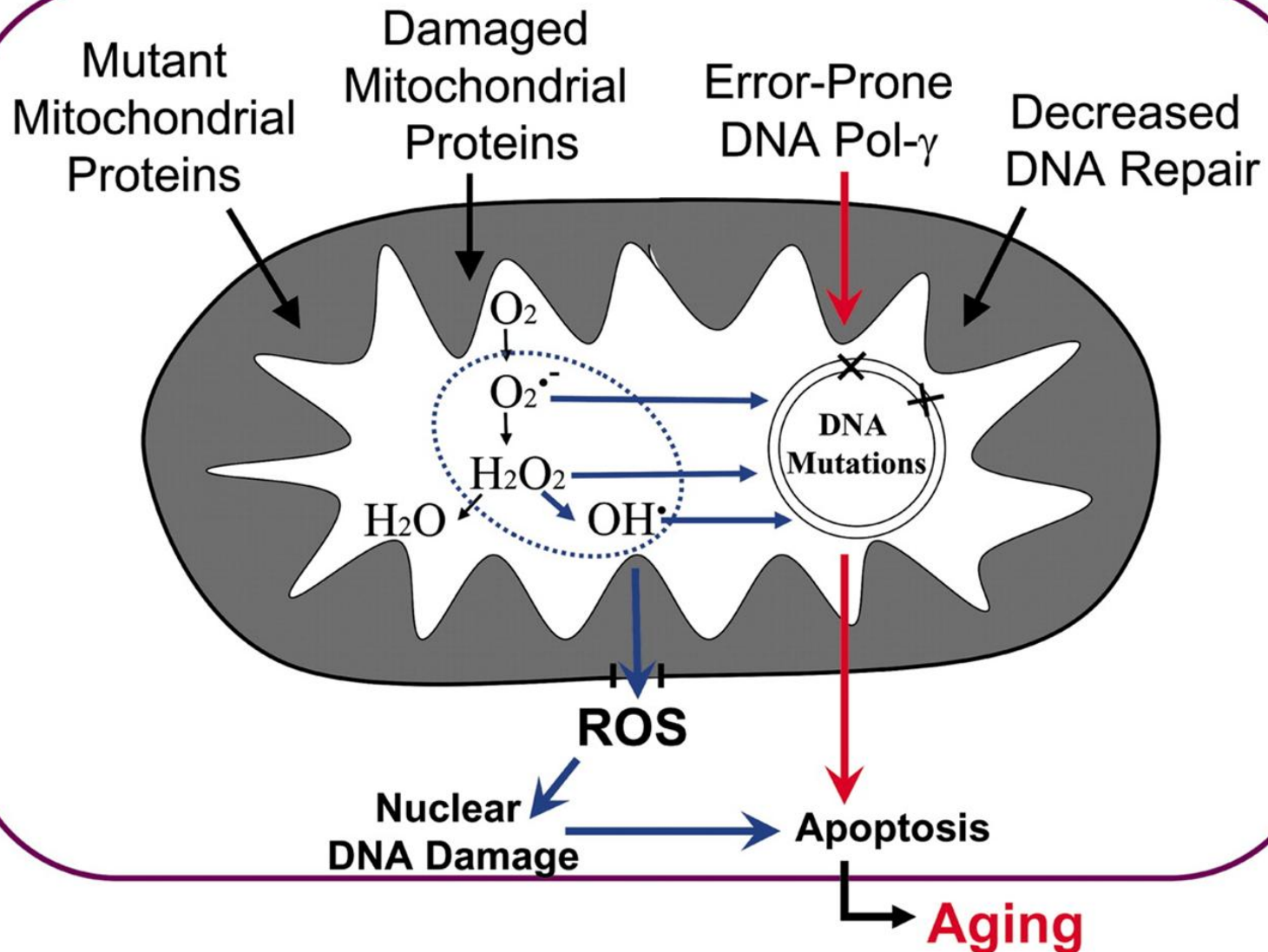


**Mitokondrial
DNA**

yaşlanma

Mitokondrial DNA’da oksidatif hasar ve bu hasara bağlı mutasyonların yaşlanma sürecinde önemli olduğu ve mitokondrilerin yaşlanmada anahtar rol oynadıkları ileri sürülmüştür.

Mitokondriyal DNA Hasarı



Nükleer DNA Hasarı



Nükleer DNA asarı sonucu

1. Delesyon
2. Transkripsiyon hataları
3. Gen çoğalması (amplifikasyon)
4. Gende yenden düzenlenme
5. DNA'nın yapısal düzenlenmesindeki hatalar
(örneğin metilasyon; gen ekspresyonunun açıp-kapama düğmesi gibi iş görür)
6. Translasyon hataları



- ✓ Yaşlanma ile ilişkili hastalıkların gelişimi mitokondri DNA'ındaki **mutasyonların birikimi** ve buna bağlı **elektron transport zinciri komponentlerinde aktivite kaybı** ve **ATP üretiminde kayba bağlı aşırı ROM üretimi ile ilişkilidir.**
- ✓ Mitokondriyal disfonksiyona bağlı olarak membran potansiyeli azalır,
- ✓ ROM oluşumu artar (membran potansiyeli ROM oluşumunu düzenler)
- ✓ ATP sentezinde azalma olur,
- ✓ Potansiyel toksisiteleri olan Ca^{2+} iyonlarının tutulumu azalır.
- ✓ Oksidatif hasara bağlı mutasyonel yük artarken koruyucu ve onarıcı proteinlerin azalması/hasarlanması mitokondrilerin hasar ve mutasyona yatkınlığını arttırır ve dolayısı ile hücrel yasanmayı hızlandırır.

Oksidatif stres
(eksojen ve endojen)



ROM üretimi



mDNA hasarı



Hasarlı DNA birikimi



Mitokondriyal redoks disfonksiyonu



Enerji üretiminde azalma

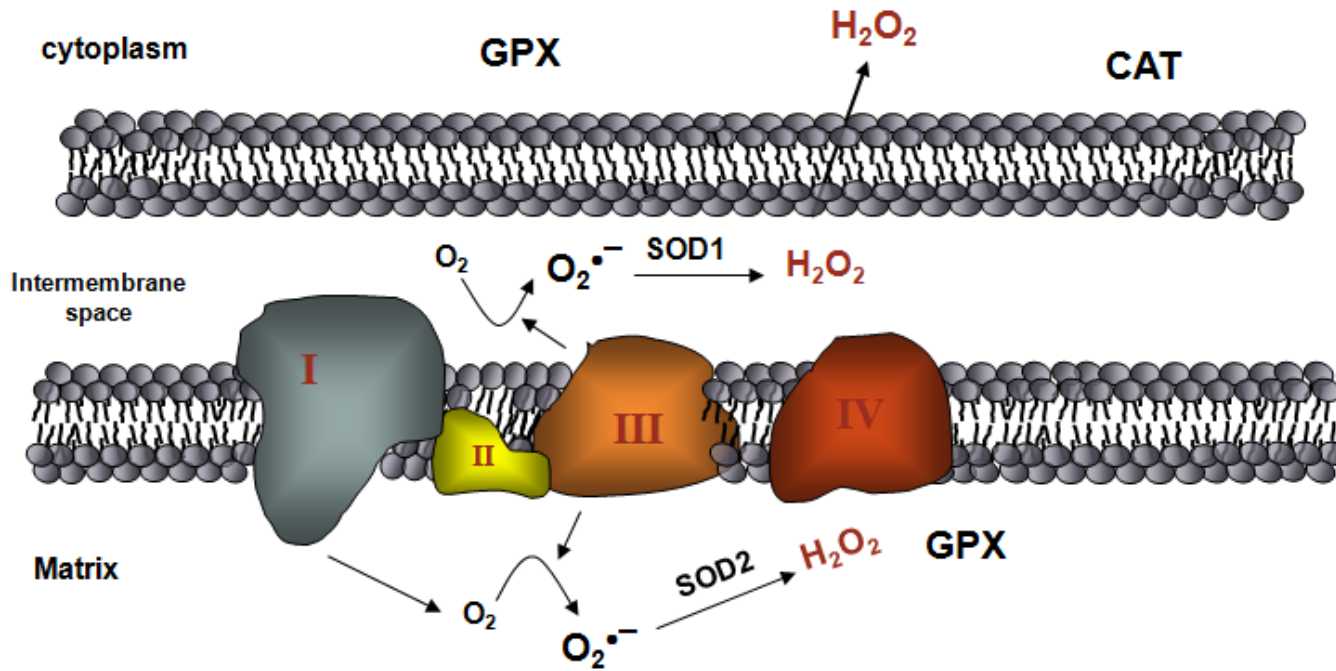


Organ disfonksiyonu

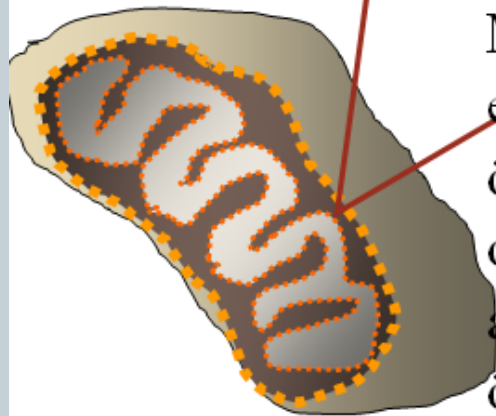
Apoptoz



Yaşlanma bulguları



**Complex I ve Complex III arasında ROM oluşumu
(NADH dehidrojenaz)**



Mitokondrial elektron transport zincirinden elektron kaçağı sonucu oluşan serbest radikaller önce mitokondride ve sonra hücrede hasar oluşturmaktadır. Hasar ROM oluşumunu daha da arttırmaktadır. Bu kısır döngü belli bir yaştan sonra ölüm hızında görülen büyük artışı açıklamaktadır.

Mitokondriyal DNA Hasarı



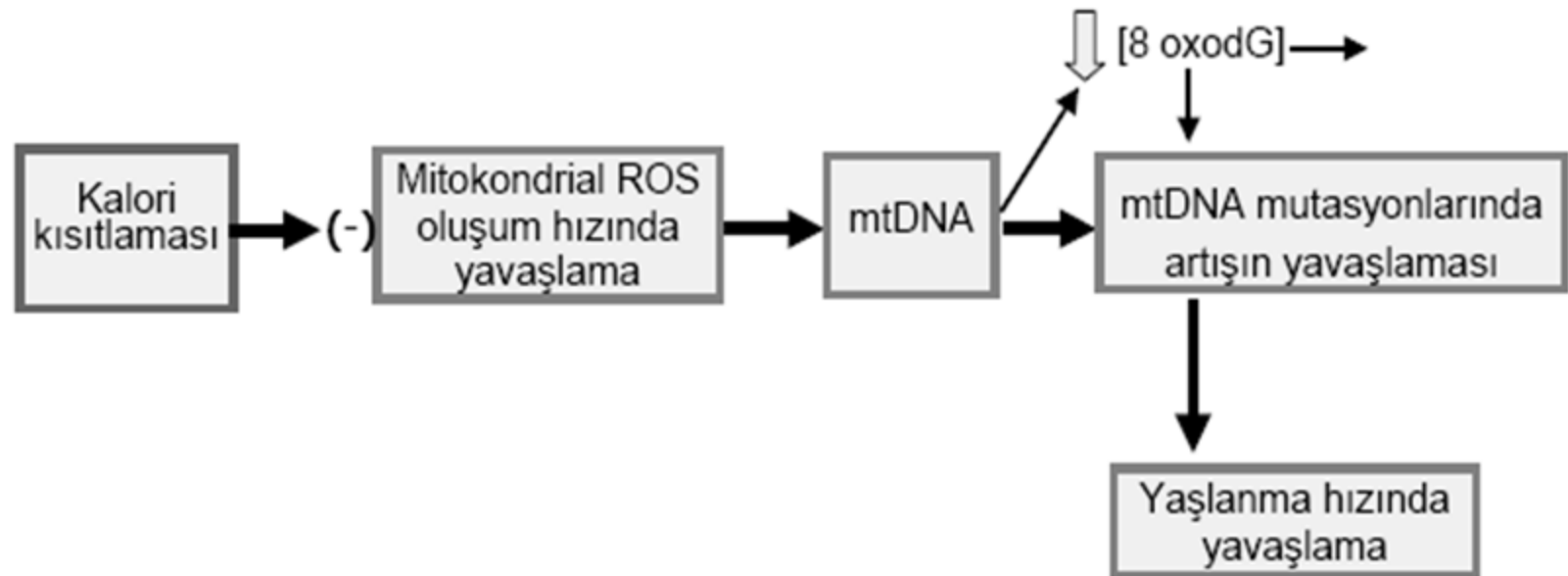
- Mitokondriyel DNA mutasyonları solunum zinciri komplekslerinden özellikle kompleks I (NADH dehidrogenaz) ve kompleks IV (sitokrom c oksidaz) aktivitelerinde azalmaya yol açmaktadır. Kısmen mtDNA tarafından kodlanan sitokrom c oksidaz'ın eksikliği en sık görülen elektron transport defektidir. Bu durumda nukleus süksinat dehidrogenaz aktivitesini arttırarak mitokondriyel eksikliği kompanse etmeye çalışır.
- Sitokrom c oksidaz eksikliği ve süksinat dehidrogenaz hiperaktivitesi gösteren kas liflerinde mitokondriyel DNA'da delesyonlar saptanmıştır.
- Mitokondriyal oksidatif stres yaşlanma sırasında apoptozun intrinsik yolunun aktivasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Apoptoz veya programlı hücre ölümü çok hücreli organizmalarda normal gelişme ve homeostaz için gereklidir. Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda gereğinden fazla apoptoz olmaktadır.



- Oksidatif DNA hasarı ve telomeraaz aktivitesinde azalma telomer kısalmasına neden olarak hücre büyümesini durdurmaktadır. Hücreler bölünmemeye başladıkları zaman telomer kısalması yaşlanma sürecini hızlandırmaktadır.

Kalori kısıtlaması maksimum yaşam süresini uzatan tek deneysel manipölasyondur

Kalori Kısıtlaması Yapılan Denekler



Şekil 3. Kalori kısıtlamasının yaşlanma üzerine etkisi



- Yaşlı Hücre Morfolojisi

Sitoplazmada

Lipofuskin pigment granülleri

Metbolizma son ürünleri

Mitokondriumlarda dejenerasyonlar

Nükleusta

Düzensiz (girintili çıkıntılı) nükleus membranı

Binükleer hücrelerde artış

DNA Tamir mekanizmaları



1. Tek zincir kırıklarının tamiri

- 1 Direkt tamir mekanizmaları
 - 1.1 Fotoreaktivasyon
 - 1.2 O⁶-Metilguanin Tamiri
 - 1.3 Basit Tek Zincir Kırıklarının Ligasyonu
- 2 Kesip-Çıkarma Tamirleri(Ekzisyon)
 - 2.1 Baz eksizyon tamiri (BER)
 - 2.2 Nükleotid Eksizyon Tamiri (NER)
 - 2.2.1 Nükleotid eksizyon tamir genleri
 - 2.2.2 Nükleotid eksizyon tamir mekanizması
 - 2.2.3 Transkripsiyona kenetlenmiş tamir mekanizması
 - 2.3 Mismatch (yanlış eşleşme) eksizyon tamiri (MER)
- 3 Rekombinasyonel tamir
- 4 SOS tamiri

2. Çift zincir kırıklarının tamiri

- Homolog rekombinasyon, HR
- Homolog olmayan rekombinasyon – NHEJ-Serbest uçların homolog olmayan bağlanması (Non-Homologous End-Joining)

DNA tamir hatası sonucunda hızlı yaşlanma



DNA onarım mekanizmasının etkinliği zamanla azalır. Buna bağlı birçok farklı tipte DNA lezyonu oluşur.

Fare ve insanlarda belli DNA onarım genlerinin fenotipe yansıyarak yaşlanmayı arttırdığı saptanmıştır..

A.Çift zincir kırıklarının onarımı



Onarılmamış veya yanlış onarılmış çift zincir kırıkları

Hücre ölümü,

İhtiyarlama,

Hücresel fonksiyonların disregülasyonu,

Genomik instabilite

Yüksek organizmalarda onkogenik transformasyon gibi çok ciddi sonuçlar doğurmaktadır.



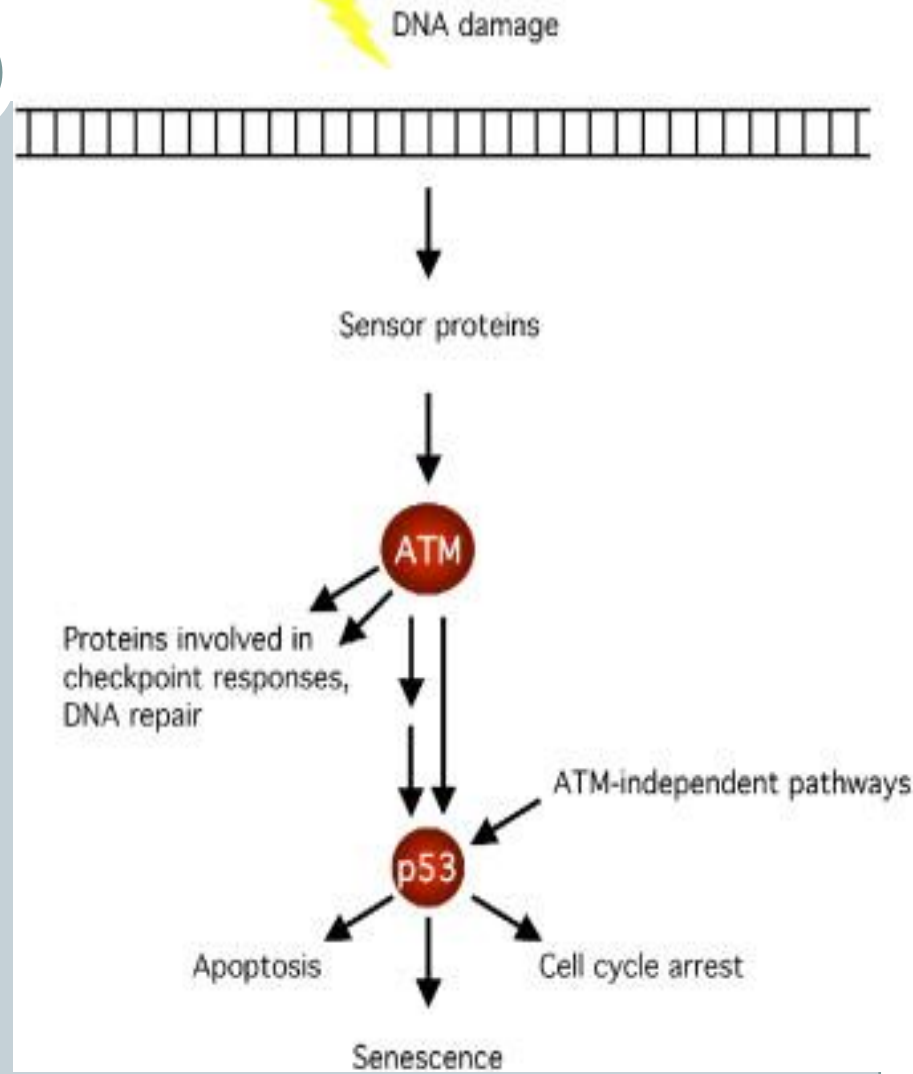
DSB onarımında başlangıç adımı lezyonun bulunmasıdır. Bu adıma

- 1.** Ataxia-telangiectasia mutated (ATM) kinase,
- 2.** Phosphatidylinositol 3-kinase-like kinases (PIKKs) ve bazı diğer proteinler dahil olur

Çift zincir kırıkları ve ATM proteini

Aktiflenen ATM, G₁/S, intra-S, and G₂/M kontrol noktalarına etkisi olan birçok proteini ve DNA onarımında etkili faktörleri fosforiller.

ATM'nin en önemli hedefi, DSB'leride kapsayan birçok genotoksik sonuca karşı oluşan hücresel cevapta rol oynayan p53 proteinidir. p53 ATM'den bağımsız olarak aktive olabilmesine rağmen p53'ün ATM tarafından fosforilasyonu p53 düzeyi ve aktivitesinin upregülasyonuna neden olan major mekanizmadır. Aktive olan p53 çoğu hedef geni stimüle eder veya baskılar ve DSB'lere cevaben oluşan apoptozu, kontrol noktalarını, yaşlanmayı, koordine eder. Bununla ilgili olarak p53, farklı downstream modülasyonların aracılığıyla hücre siklusu blokajını/yaşlılığı veya apoptozu tetikler.



ATM ve Yaşlanma



ATM fonksiyonundaki düzensizlikler, hızlanmış yaşlılık semptomlarına neden olabilir.

ATM gen mutasyonuna sahip hastalar prematür yaşlılık görüntüsüyle (progeroid), immün yetmezlik, serebral degredasyon ve kanser ile karakterize **Ataxia-Telangiectasia (AT)'den** dolayı acı çekerler.



ATM telomer onarımında da rol alır. AT hücreler kısa telemorler ve telomerik füzyon insidansında bir artış gösterirler.

p53 ve yaşlanma



p53 malignitenin başlangıcını baskılar ve hayat süresini uzatır. Aynı zamanda hücresele yaşlanmayı ve DNA hasarının tetiklediği apoptozu promote eder. Böylece p53 antagonistik pleiotropi (bir genin birden fazla karaktere etki etmesi) fonksiyonu gösterir.

1. Homolog olmayan birleşme ucu



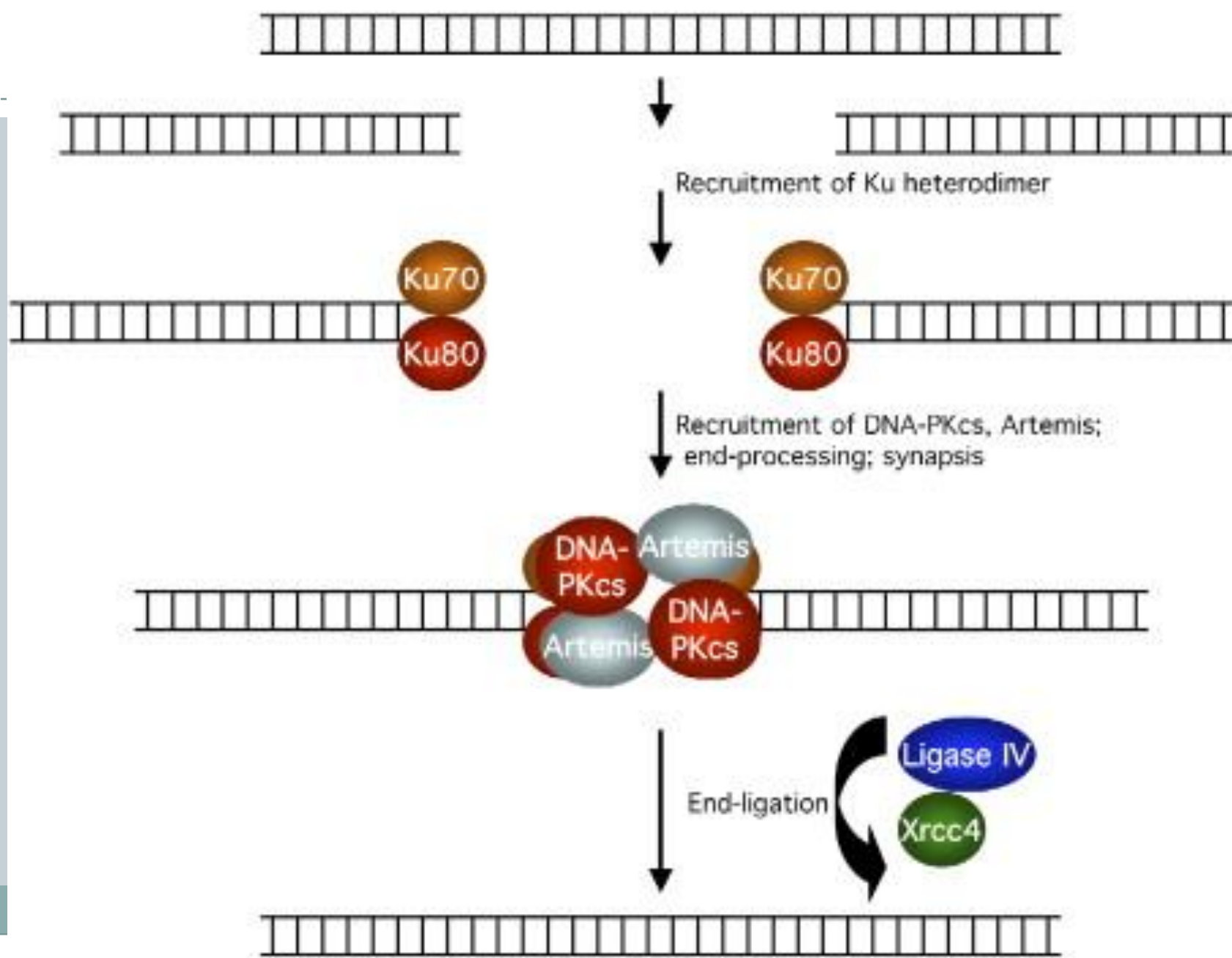
Yaşlanmayı baskılamada NHEJ'lerin rolü Çift zincir kırıklarının onarımında ve telomer bakımında NHEJ'ler

NHEJ, memelilerde çift zincir kırıklarının onarımından sorumlu iki mekanizmadan biridir.

En az 6 faktörün bu mekanizmaya dahil olduğu bilinmektedir. **Ku80, Ku70, Ligase IV**, and **XRCC4** bu proteinler tüm canlılarda oldukça korunmuştur ve tüm NHEJ reaksiyonları için vazgeçilmezdir.

Buna karşın, diğer iki faktör (**DNA-PKcs (DNA-dependent protein kinase catalytic subunit)** and **Artemis**) evrimleşmiştir ve ligasyondan önceki proses için gerekli olan DNA uçlarının birleşmesi için gerekli olduğu düşünülür.

DSB induction



NHEJ mekanizması



Ku70 ve Ku80 çift zincir kırıklarına bir heterodimer olarak bağlanır ve koruyucu etkisini bu şekilde gerçekleştirdiği düşünülür. Ku70 and Ku80, DNA-PKcs'leri güçlendirir ve birlikte DNA-PK holoenzimini oluştururlar.

DNA-PK, doğrudan tekrar katılamayan uçları işleme sokmak için bir endonükleaz gibi davranan Artemis proteinini aktive eder. Son olarak, Ku tarafından büyük olasılıkla güçlendirilen XRCC4 ve Ligase IV proteinleri uç ligasyonlarını kataliz etmek için birlikte fonksiyon gösterirler. NHEJ sıklıkla birleşme uçlarından birkaç nükleotid kaybı ile birlikte meydana gelir.



DSB onarımındaki rollerine ek olarak telomerlerde lokalize olmuş en az 3 core NHEJ faktör (Ku70, Ku80, and DNA-PKcs) bulunmaktadır. Herhangi birinin eksikliği kromozomal füzyon ile ilişkilidir. Bu nedenle bu proteinlerin uç kapatıcı olarak görev yaptığı düşünülmektedir. Bununla beraber NHEJ faktörlerinin telomer kısalmasına karşı koruyucu olup olmadığı çelişkilidir.

NHEJ'ler telomerik füzyonu promote edebilir. Kapanmayan telomerlerden dolayı genomik instabiliteyi etkilerler.



NHEJ'lerin görevleri

- 1.** Alan spesifik çift zincir kırıklarının onarımı
- 2.** Telomer bakımı
- 3.** Genomik stabilite bakımı

2. Homolog rekombinasyon (HR)



Hayvan modellerinde yaşlanma benzeri fenotip ile ilgili Homolog rekombinasyonda HR) yer alan 2 faktör vardır.

1. Rad50 and

2. BRCA1 (breast cancer susceptibility gene-1)

HR DSB onarımında etkili yollardan diğeridir.

NHEJ'nin aksine HR kırılan kromozomu onarmak için kalıp olarak iki kardeş kromozomu veya homolog kromozomları

HR mekanizması



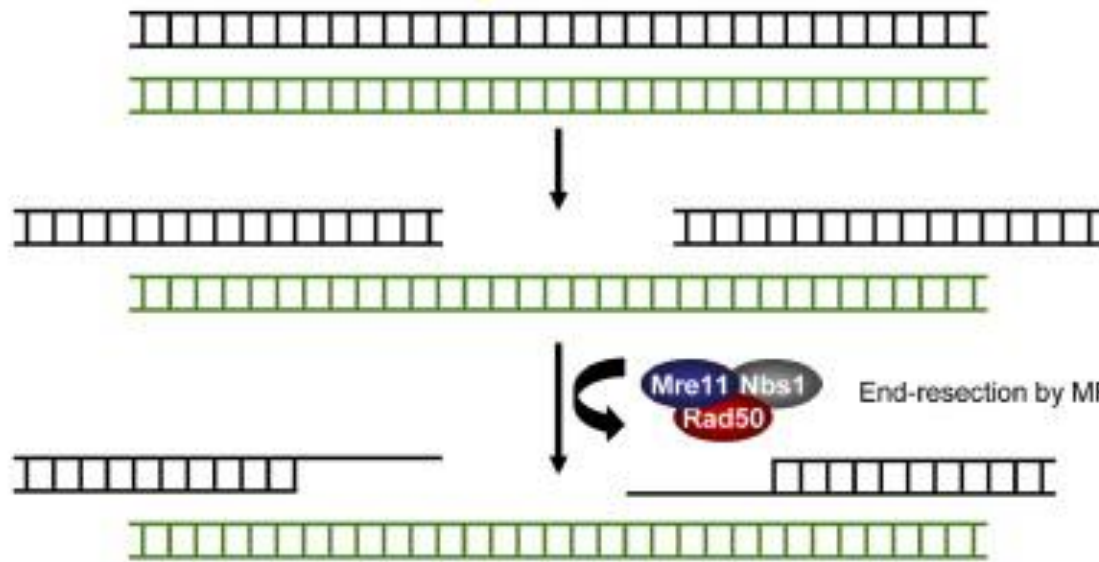
HR'de ilk adım, RPA proteini ile kaplı olan 3'ssDNA kuyruğu oluşturmak için bir nükleaz ile muamele edilerek DSB işleme sokulur. MRN kompleksi (nükleaz aktivitesi), Mre11, Rad50, and Nbs1, olmak üzere 3 proteinden oluşur.

MRN fonksiyonlar

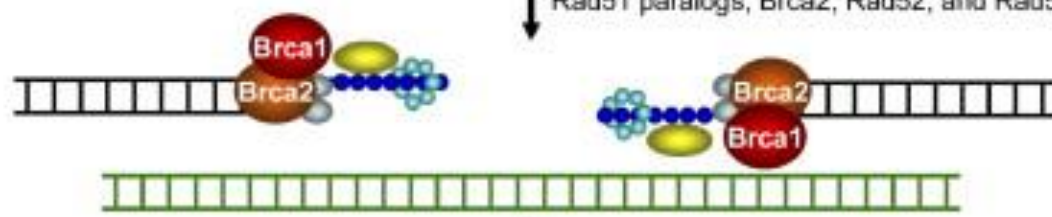
1. ATM'nin Yukarı ve aşağı akışı
2. Kardeş kromotid ilişkilerini ve rekombinasyonu promote eder

Rad51 proteini, birkaç protein (Rad52, Rad54, BRCA2, Rad51 paralogs (XRCC2, XRCC3, Rad51B, Rad51C, and Rad51D) tarafından asiste edilir. Böylece DNA ile birlikte bir nükleo protein kompleksi oluştururlar ve 3'ssDNA ucunu bulurlar ele geçirirler ve homolog hasarsız olanı ile birleştirirler. Ardından polimerazlar onarımı yürütür. DNA polymerases kalıp olarak kullanarak sentezi yürütürler.

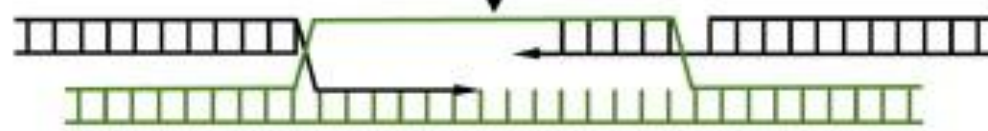
DSB induction



Coating of ssDNA tails by RPA; loading of Rad51 and Rad51 paralogs, Brca2, Rad52, and Rad54



Strand invasion, pairing, DNA synthesis



Holliday junction resolution, DNA synthesis

- Rad51 and Rad51 paralogs
- Rad54
- RPA
- Rad52

B. Tek zincir Kırıkları



Sadece tek DNA zincirini etkileyen DNA lezyonlar iki şekilde onarılır:

1. BER

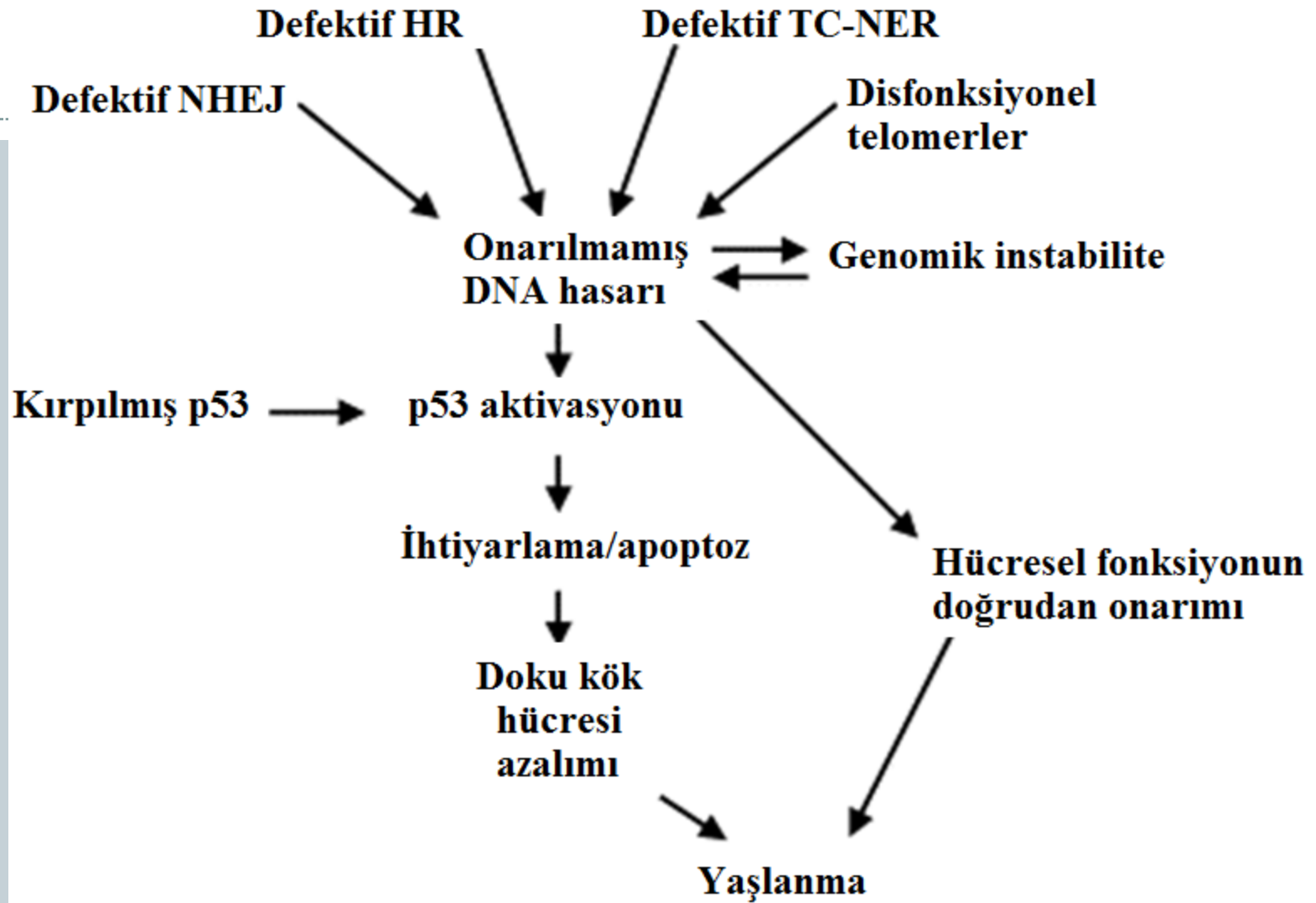
2. NER

BER , oksidatif lezyonların onarımında önemli bir rol aldığı düşünülmektedir. Karşın ilgili genlerdeki mutasyonlar yaşlanma görüntüsünü oluşturmazlar. Onlar ya ölümcüldür ya da belirgin bir fenotip oluşturmazlar

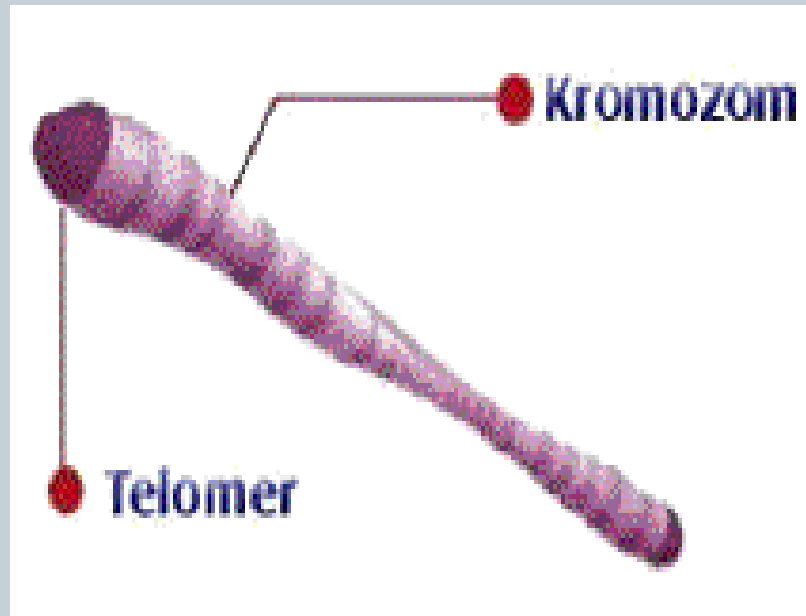
Buna karşın **NER**'e katılan bazı faktörlerdeki lezyonlar prematüre yaşlanma sendromları oluşturabilirler. NER, UV-induced photoproducts, bulky chemical adducts ve certain oxidative lezyonları kapsayan helix-distorting DNA lezyonları ile aktive edilir. NER iki yola ayrılır:

1. Global genom NER (GG-NER)

2. Transcription-coupled NER (TC-NER), Lezyonları açısından diğerinden farklıdır.



6. TELOMER TEORİSİ



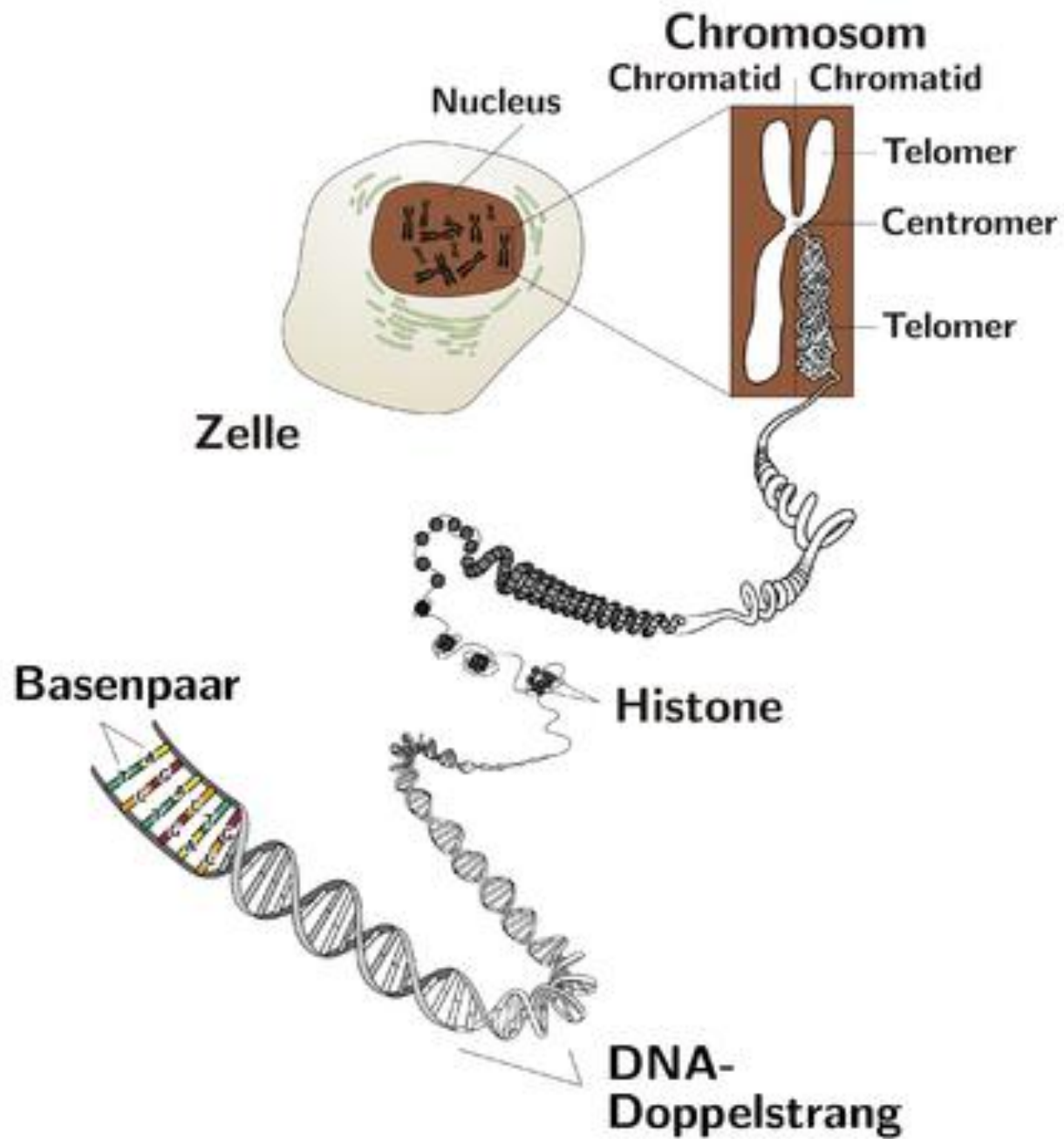
Telomer Teorisi



Telomer, ökaryotik doğrusal kromozomların uçlarında bulunan, herhangi bir gen kodlamayan, özelleşmiş heterokromatin yapılarıdır.

Telomerlerin fonksiyonu,

1. Kromozomların uçlarının rastgele çift zincir DNA kırılmalarından koruyarak istenmeyen kromozom uçlarının birleşmesinden ya da kromozomu nükleolitik parçalanmadan korur. Kromozomların bütünlüğünü ve stabilitesini sağlar.
2. Kromatin organizasyonunu sağlar,
3. Kromozomların replikasyonunda görevlidir, replikasyonda lineer kromozomal DNA molekülünün son kısmının tamamlanmasında etkilidir.
4. Hücre çoğalmasını gibi önemli hücresel görevleri vardır
5. Kromozomların nükleus zarına tutunarak belirli bir pozisyonda tutunmasını sağlar (Mayoz 1 'de kromozomların uçları çekirdek membranına telomerler aracılığıyla tutunur)



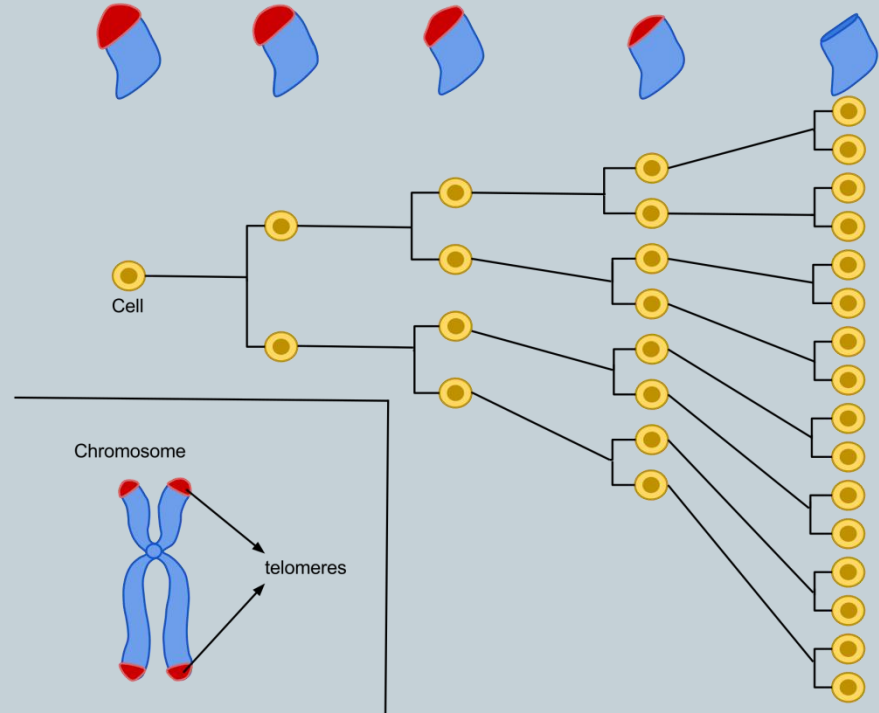
Telomerler

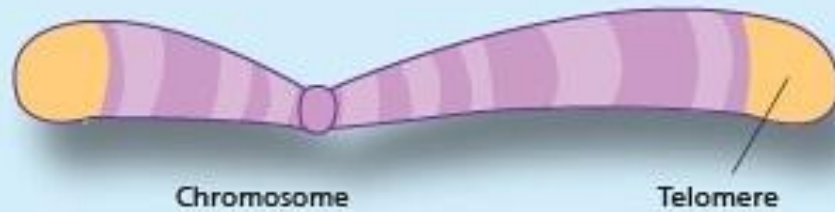


Her hücre bölünmesinde boyları biraz daha kısalır (50-150 baz çifti)

Boyları « sınır » kabul edilen noktaya geldiği anda da hücre bölünmesinin durmasına neden olurlar.

Bu kısalma zamana bağlı değildir,
hücresinin bölünme sayısına ve
kaybettiği baz çiftlerine bağlıdır.

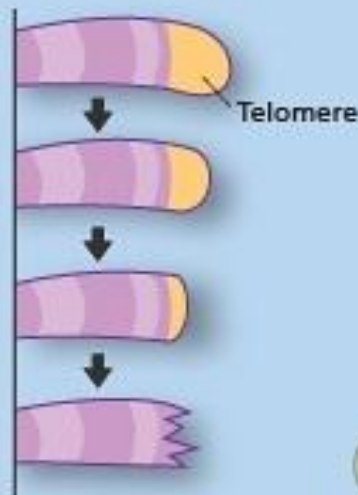




The mysterious telomere

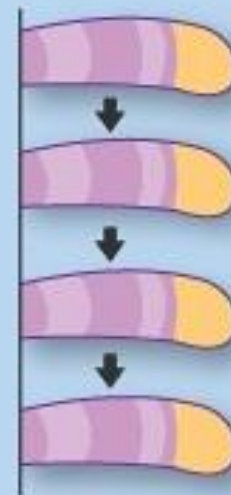
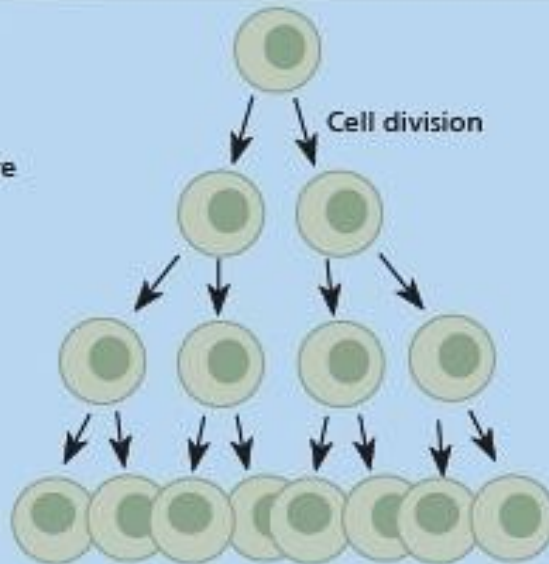
As early as the 1930s it was observed that broken chromosomes were unstable and prone to rearrangements and fusion. The chromosome ends, on the other hand, were protected from such events.

The ends of the chromosomes were named telomeres. They appeared to protect the chromosomes from damage. However, the mechanisms involved were unknown.



Expected

Each time a cell divides, the chromosomes should be shortened. Finally the chromosomes should erode and be damaged.



Observed

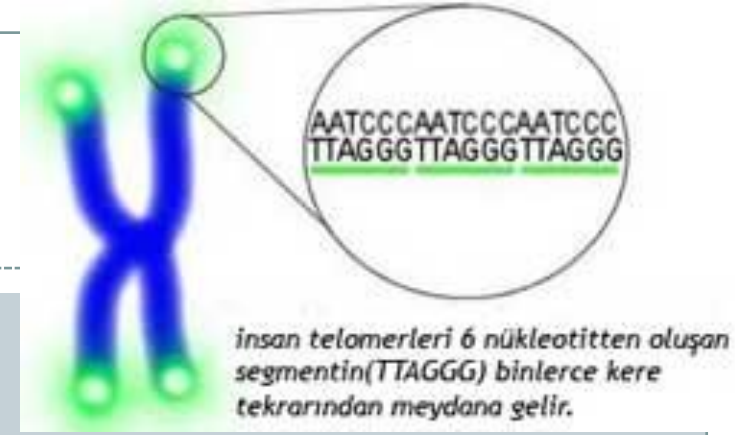
The chromosomes are protected. Their length and integrity are maintained.

Hayflick Limiti



- Hayflick Limiti ya da M1 (Mortality State 1) olarak adlandırılan bölgeye ulaşıldığında hücreler geri dönüşümsüz olarak yaşlanmaya girerler (Eun S, 2004).
Bu durumda hücreler metabolik olarak aktiftirler fakat çoğalma özelliklerini kaybederler.
- İkinci bir kontrol noktası da M2 (Mortality State 2) kriz noktasıdır. Bu basamakta birçok hücre, kısalır ve fonksiyonlarını kaybeder.

Telomerik tekrar dizileri



DNA polimerazın DNA'yı sadece 5'-3' yönünde sentezleyebilmesi ve replikasyonu sırasında kısa RNA primerlerinin uzaklaştırılması, geri kalan iplikçikte tam olmayan replikasyona ve her hücre bölünmesinde telomer uzunluğunun azalmasına yol açabilir.

Kromozomların uçlarında yer alan telomerik yapılar, tekrarlayan **TTAGGG** ünitelerinden oluşur. 3G bölgesi telomer bağlı proteinleri bulundurur ve telomer korumasının yapıldığı bölgedir

Hücre yaşlanması ve Telomerler



Telomerik birleşmeler, mitoz sırasında kırılan disentrik kromozomların oluşmasına sebep olarak kromozom köprülerinin, kırıklarının ve birleşmelerin oluşmasını sağlarlar. Sonuçta hayatta kalan hücrelerin genomlarında değişiklikler olur. Fonksiyonel olmayan kromozom uçları ve genomdaki dengesizlik ayrıca telomer uzunluğunda değişiklik olmasına sebep olur. Bu da, hücre yaşlanması kontrolünde hızlanmaya ya da gecikmeye sebep olur.



Bu yüzden fonksiyonel olmayan telomerler, genetik bilginin kaybolmasına, yeniden düzenlenmesine ya da dengesinin kaybolmasına sebep olur. Bu genomik değişiklikler de sonuçta hem kansere hem de fenotipin yaşlanmasına sebep olur.

Hücre bölünmesinin devamlılığını sağlamak için üreme hücrelerinde, klonal gelişme gösteren lenfositlerde ve ölümsüz kanser hücrelerinde telomerlerin korunması gerekmektedir. Telomer uzunluğunun korunmasını sağlayan en bilinen yöntem, telomerlerin *de novo* olarak üretilmesi ve telomeri kaplamasıdır.



Telomerler kısalırsa ya da koruma mekanizmalarında bir değişim olursa, kromozom sonlarında çift zincir kırıkları şiddetlenir.

Normal hücrelerde telomer fonksiyon bozukluęuna bağlı olarak

1. DNA cevap tamir mekanizmasının aktivasyonu,
2. G1 DNA hasar kontrol noktasını harekete geçirir,
3. p21/p16'yı ve dolayısıyla yaşılanmayı uyarır.

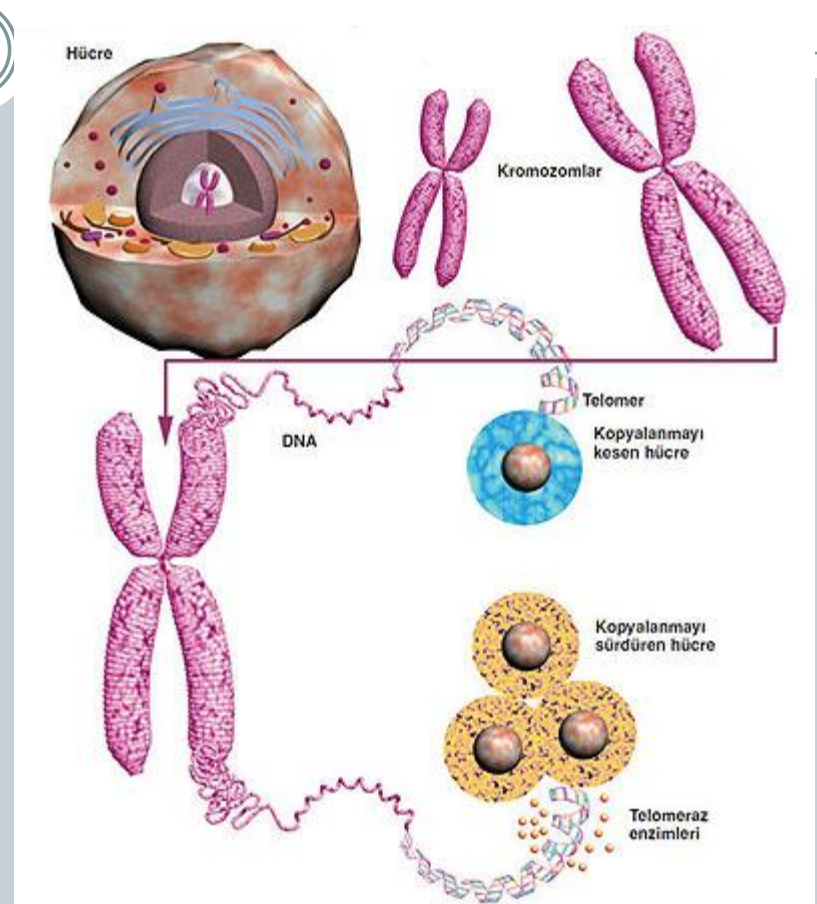
Telomerlerin kısalması durumunda,
DNA hasar noktasındaki sinyal
bozulur, telomer füzyonlarını,
köprü kromozomlar, kromozom
kırıklarını, ayırım hatalarını ve
kırılmış kromozomların füzyonunu
içeren döngüler meydana gelebilir.



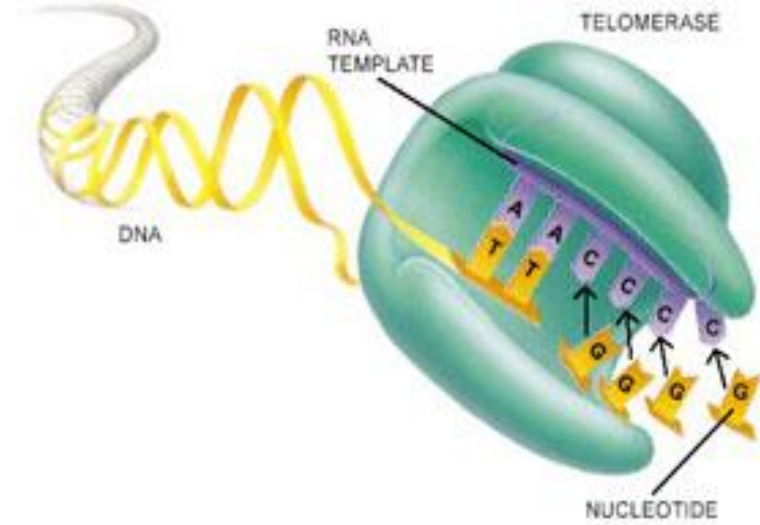
Bu olaylar hücre döngüsünün durmasını, yaşlanmayı ve apoptozisi
ya da fonksiyonel DNA hasar kontrol noktası olmadığında ise
sınırsız hücre proliferasyonunu indükleyen sinyal yollarını tetikler

Telomeraz

Telomeraz, ribonükleoprotein yapısında bir enzim olup kendi RNA'sını kalıp olarak kullanarak sentezlediği heksomerik parçaları (TTAGGG) kromozomal uçlara ekleyerek kromozomal uçlardaki kaybı dengelemektedir.



Telomer, telomera tarafından
sürekli ve sınırsız bir replikasyon
mekanizması ile sentezlenir
(Bousman S, 2003). Telomera, germ hücreleri, embriyonik kök hücreler, tek hücreli ökaryotlar ve kanser hücrelerinde bulunurlar.



Embriyonik hücreler ve erişkin kök hücrelerinde aktif olan bu enzim, normal somatik hücrelerde saptanmamakta, öldürülemeyen kanser hücrelerinde ise yeniden aktive olmaktadır



Telomerler tarafından oluşturulan kromozomal anormallikler sonucunda hücreler apoptozise girerler.

Fakat yine de canlı kalabilen hücreler vardır.

Canlı kalabilen hücreler, telomeraaz aktivitesini yeniden kazanmış, ölümsüz hücrelerdir (Cawthon R, 2003).

Embriyogenezis, maturasyon, erişkinlerde zindelik periyodu olarak bilinirken, yaşlılık ise ölüm olasılığının arttığı yaşam periyodu olarak tanımlanır.

Yaşlanmada telomer teorisi 5 veri ile desteklenebilir:

- 1.Genç bireylerle karşılaştırıldığında yaşlı bireylerin somatik doku telomerleri daha kısadır.
- 2.Somatik hücrelerdeki telomerler üreme hücrelerindekiinden daha kısadır.
- 3.Erken yaşlanma sendromu olan progeryalı çocukların telomerleri aynı yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha kısadır
- 4.Genç bireylerin normal hücreleri hücre kültüründe büyüdükçe telomerleri giderek kısalır.
- 5.Telomerlerin deneysel olarak uzatılması kültüre edilmiş hücrelerin çoğalma kapasitesini artırır.

Progeria



İlk defa 1886'de [Jonathan Hutchinson](#) tarafından keşfedilmiş ve sonra bağımsız olarak 1897'de [Hastings Gilford](#) tarafından tanımlanmıştır

Sonraki yıllarda Hutchinson-Gilford sendromu olarak adlandırılmış.

Progeria, halk dilindeki adıyla **erken yaşlanma hastalığıdır**,

Konu hakkında yapılan bilimsel araştırmalar hastalığın çaresini bulmaktan ziyade hastalığa sebep olan faktörleri bulmak ve bu sayede insanlığın ömürünü uzatabilmektir.

ilk 46 kromozomla birlikte ortaya çıkan bu hastalık telomer zincirinin kısalığından kaynaklanmaktadır.

Normal somatik hücrelerde her replikasyon sonrası telomerik DNA kısalır.

insanın yapısındaki kromozomlar sürekli bölündüğü için kısalır bu da hücreleri yaşlandırır.

Normalde ortalama 80 yıl yaşayan birey 12-13 yaşlarında yaşamını yitirir. Diğer bir deyişle henüz 10 yaşında 70 yaşındaki bir insan görünümüne sahiptir. 8 milyonda bir görülen bu hastalık için çalışmalar hastalığın sona ermesi yerine hastalıktaki kromozomların uzunluğunun dolayısıyla insanın yaşam süresinin uzatılması yönünde yapılmaktadır.



2003 yılında progeryanın nedeninin LMNA geninin 1824. pozisyonundaki sitozin-timin değişikliğine yol açan bir nokta mutasyonunun olduğu keşfedildi.

Bu mutasyon, LMNA gen transkripsiyonunun normalden erken sonlanmasına ve sonuçta ise anormal kısa mRNA transkriptinin yaratılmasına neden olur.

Hücre Ölümü



Hücre ölünü iki şekilde gerçekleşir;

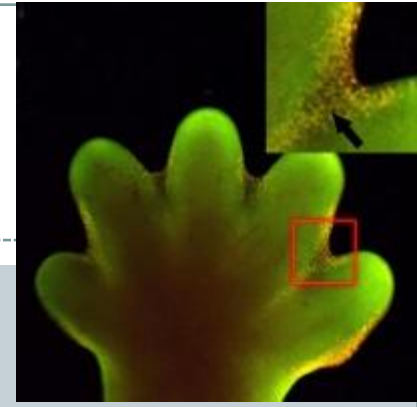
1. Nekroz
2. Apoptoz

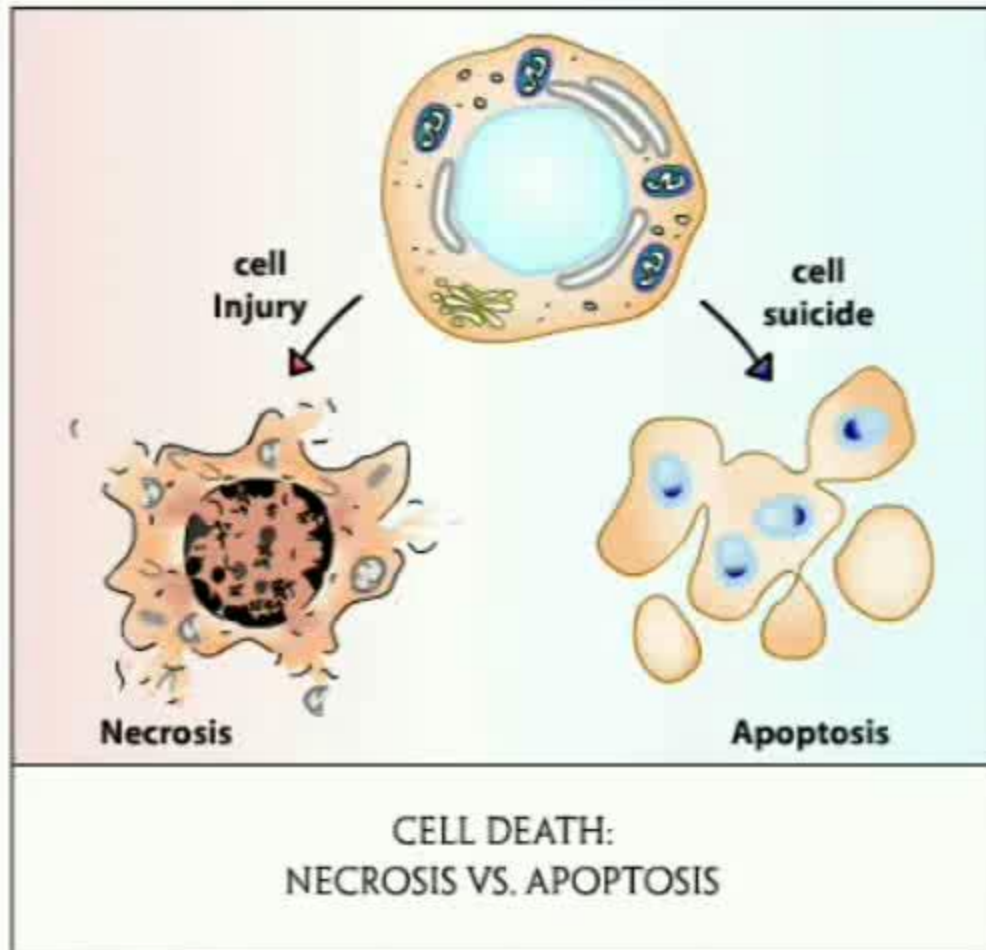
Nekroz pasif hücre ölümüdür. Başka bir deyişle Akut hücresel bir hasar sonucu gelişen travmatik bir hücre ölümüdür.

Apoptoz, nekroz belirtileri olmaksızın bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişiklikler ile birlikte gözlenen Programlanmış hücre ölümüdür.

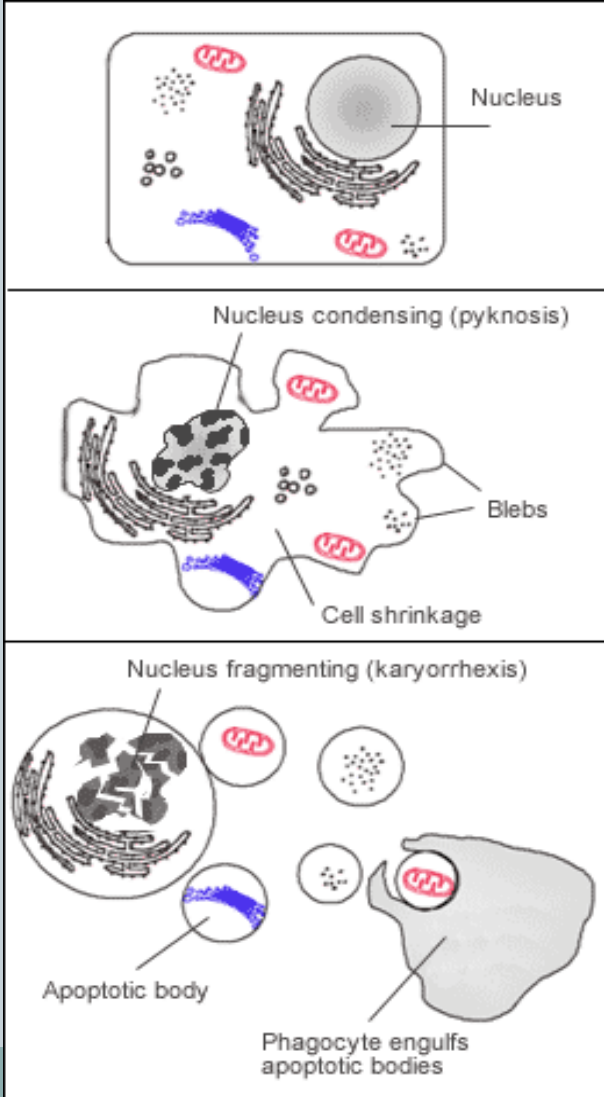
Ayrıca apoptoz, nekrozdan farklı olarak RNA, protein sentezi, ve yeni enzim aktiviteleri gibi belirli bir moleküler işlemler serisini gerektiren aktif bir olaydır ve aynı zamanda organizmanın yaşam döngüsü için gerekli ve yararlıdır.

Örneğin gelişen bir embriyoda insan parmaklarının farklılaşması parmaklar arasındaki hücrelerin apoptoz başlatması gerekir ki parmaklar birbirinden ayrılabilsin. Nekroz'dan farklı olarak, apoptoza uğrayan bir hücre küçülerek ölür.





Apoptozda gerçekleşen hücresel değışiklikler:



- Membranda kabarcıklar oluşur (blebbing)
- Hücrenin büzülerek küçülmesi (Cell shrinkage)
- Çekirdeğin parçalara ayrılması (Nuclear fragmentation)
- Kromatin yoğunlaşması (Chromatin condensation)
- Kromozomal DNA'nın parçalara ayrılması (Chromosomal DNA fragmentation)

Apoptoz nasıl gerçekleşir?



Apoptozis sinyali alan bir hücrenin kromatini yoğunlaşmaya başlar. Benzer bir şekilde sitoplazma da yoğunlaşır ve hücrenin boyutları küçülmeye başlar. Bir süre sonra hücre apoptotik cisimcik olarak adlandırılan daha küçük parçalara bölünür. Bu parçalara Apoptotik cisimcikler de denilir. Apoptotik cisimcikler; yüzeylerinde yeni sinyal verici yapılar ortaya çıkarır ve bu sinyalin uyarısı ile yakınlarındaki hücre tarafından (bunlar genelde histiyosit'lerdir) fagositte edilerek ortadan kaldırılır.

Apoptozun organizmadaki temel fonksiyonları şunlardır:



Embriyonal gelişim, örneğin insanlarda parmak aralarının şekillenmesi ya da göz kapakları arasındaki boşluğun şekillenmesi.

Kadınlarda menstruel siklusda endometrial hücrelerinin (uterus'un iç katmanındaki epiteller) yıkımı.

DNA hasarı alan hücrelerin yıkımı.

Tümöral hücrelerin ortadan kaldırılması.

Virus ile infekte olmuş hücrelerin ortadan kaldırılması.

Apotozu başlatan uyaranlar:

Oksidatif stres

Mitokondriden sitokrom c salınması

Kaspaz proteazlarının aktivasyonu

Endonükleazların aktivasyonu

Bazı eksternal uyaranlar

Apoptoz 3 aşamada gerçekleşir



1. Başlangıç (Initiation)

İntrinsik yol

Ekstrinsik yol

2. İşlem (Execution)

DNA fragmentasyonu

Hücre iskeletinin fragmentasyonu

3. Fagositozis (Phagocytosis) (blebs)

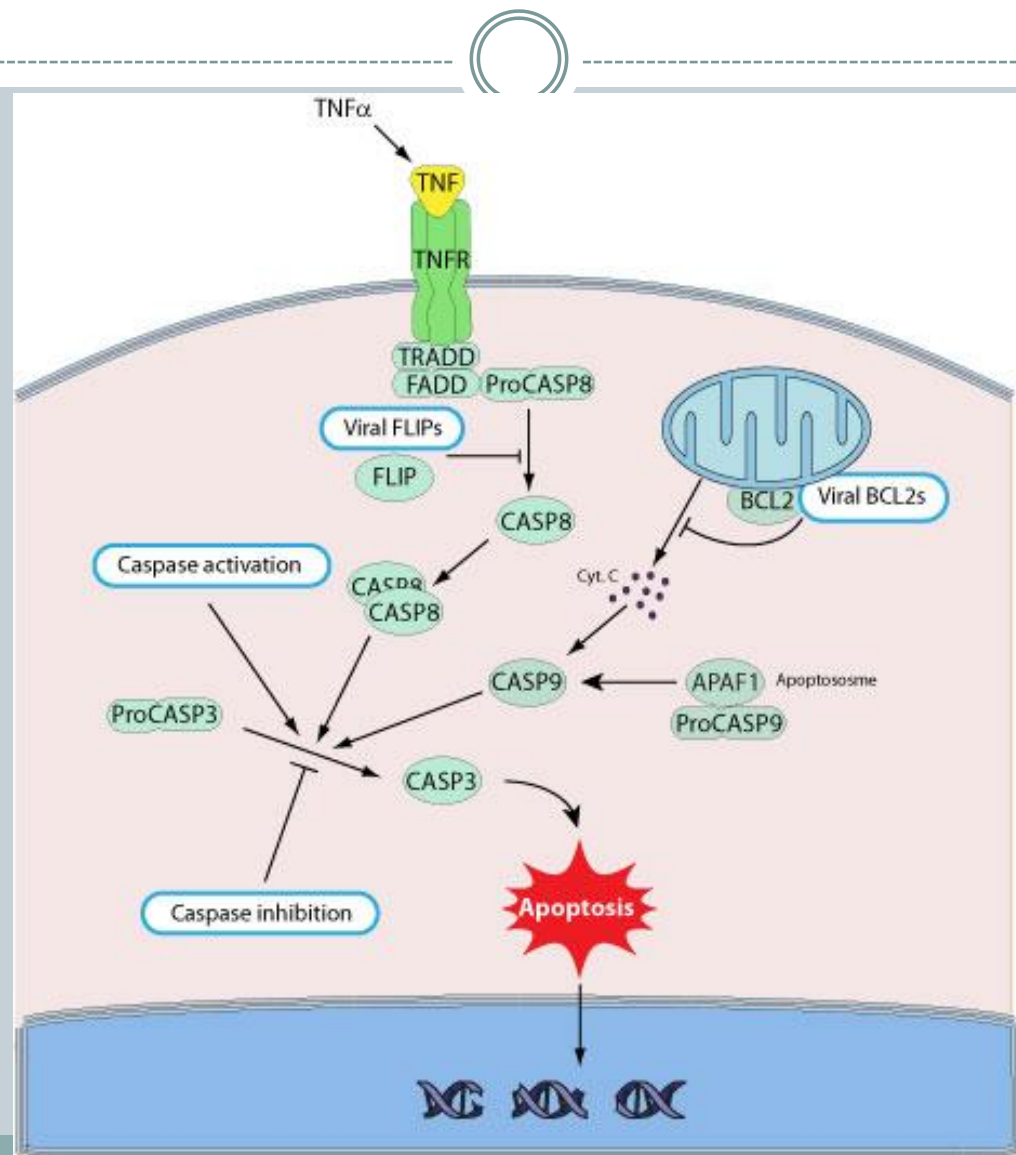
1.Hücre ölümünün başlaması (initiation):



Apoptozun başlaması için iki tip sinyal vardır;

1. İntrinsik sinyaller (Mitokondriyal yol)
2. Ekstrinsik sinyaller (Ölüm reseptörleri yolu)

İntrinsik sinyaller, Glukokortikoidler, Isı, Radyasyon, Viral enfeksiyon, Hipoksi, Artmış hücre içi Ca konsantrasyonu gibi sinyallerdir. Bu sinyaller, mitokondri membranı üzerinde yer alan Bax ailesini uyararak mitokondri zarının geçirgenliğini değiştirirler, böylece Ca iyonları, H^+ ve sitokrom c gibi diğer bazı proteinlerin sitosole geçmesine neden olur. Sitosole geçen sitokrom c, APAF ile birleşerek prokaspaz 9'a bağlanır ve onu aktifler. Aktif kaspaz 9, kaspaz kaskadını aktifleyerek apoptozu başlatır.





Ekstrinsik sinyaller, etkilerini göstermek için ya plazma zarını geçerler yada hücre yüzeyi reseptörlerini etkileyerek ikincil habercileri aktiflerler bu sayede hücre içine sinyal iletilir; Toksinler, Hormonlar, Büyüme faktörleri, Nitrik oksit, Sitokinler. Ekstrinrik faktörler ile uyarılan yola ölüm ligandı yolu denir.

Ölüm reseptörleri + Ligandları;

Fas/Apo-1/CD95 + FasL

TNFR + TNF

TRAILR + TRAIL

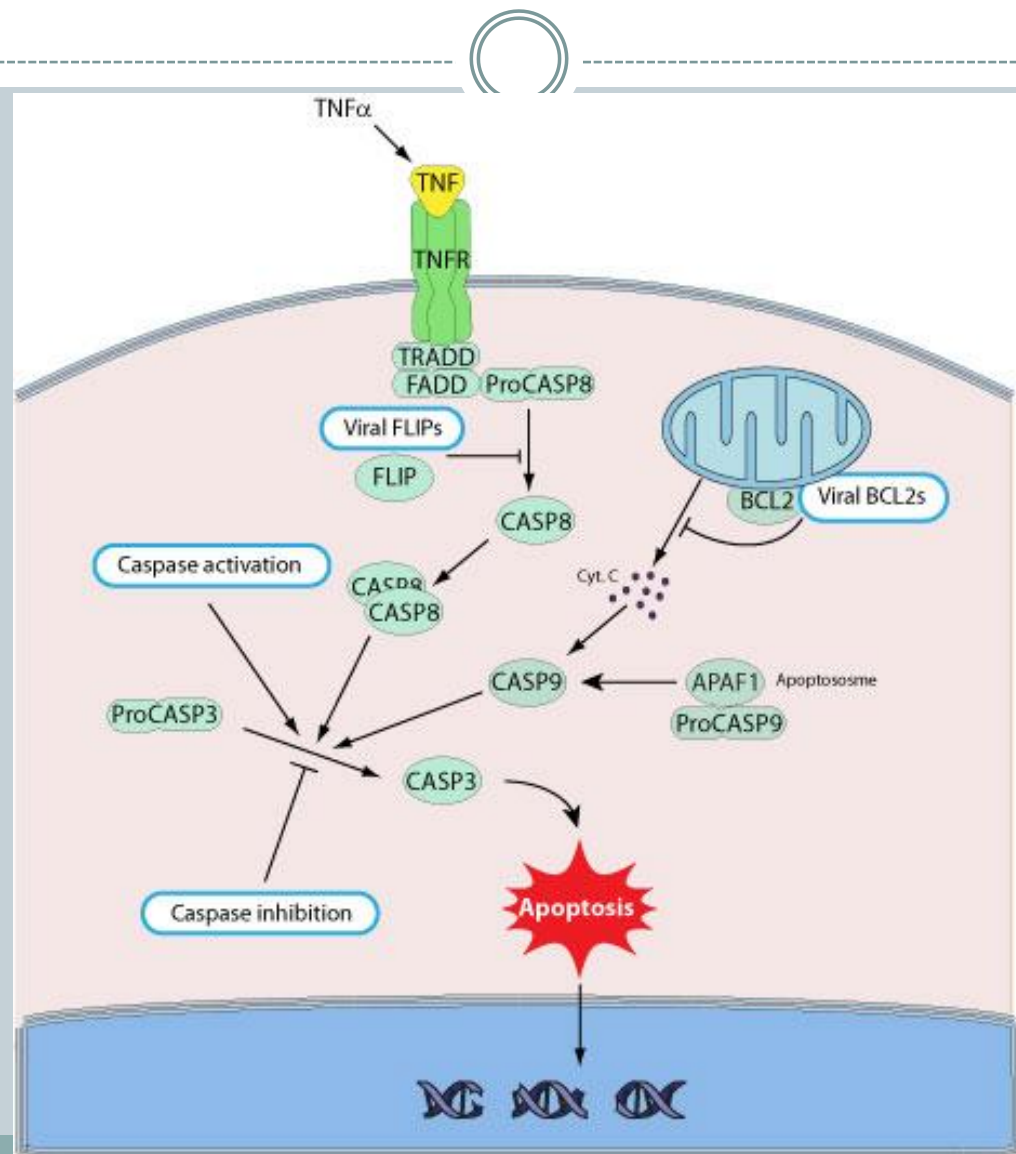
DR4 + Apo2L

DR5 + Apo2L

TNF aracılı yol



- En yaygın ekstraselüler sinyal TNF α 'dır. Tümör hücreleri tarafından yoğun bir şekilde üretilir. TNF α hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak hücrenin sitosol kısmında bulunan ölüm bölgesini aktifler (death domain) bu aktivasyon ile TNF reseptör ilişkili ölüm bölgesi (TNF receptor-associated death domain-TRADD) ve ardından Fas-ilişkili ölüm bölgesi (Fas-associated death domain protein, FADD) proteinlerinin bu komplekse bağlanmasına ve son olarak prokaspaz 8 bağlanarak aktif hale geçmesine sebep olur. Aktif kaspaz 8 kaspaz kaskadını aktifleyerek apoptozu başlatır.



Fas/Fas ligandı aracılı yol



Fas modeli

Apo-1 veya CD95 olarak ta bilinen Fas reseptörü Fas ligandına (FasL) bağlanarak ölümü indükleyici sinyal kompleksinin (the death-inducing signaling complex DISC) oluşumuna neden olur. Bu kompleks, FADD, kaspaz-8 ve kaspaz-10 içerir. Bazı hücre tiplerinde kaspaz-8 diğer kaspaz ailesi üyelerini aktive eder ve apoptozu tetikler. Bazı hücrelerde ise Fas-DISC kompleksi mitokondriden proapoptotik (Bid, Bax) faktörlerin salınımını artırır ve kaspaz-8'in aktivitesini çoğaltır.

Apoptozun düzenlenmesi

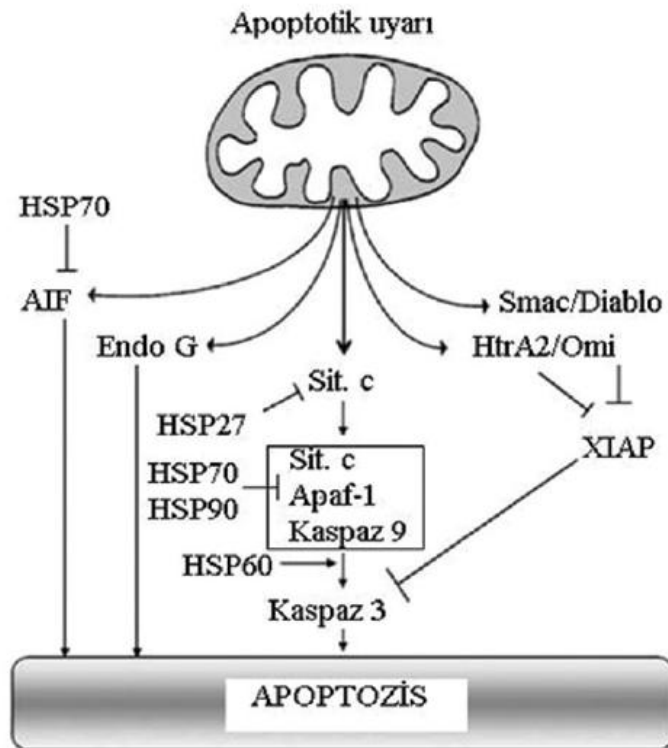


"Mitochondrial Outer Membrane Permeabilization Pore" olarak ta bilinen MAC (mitokondrial apoptosis-induced channel), birçok protein tarafından kontrol edilir. Bu proteinler, bir apoptotik gen ailesi olan Bcl-2 ailesidir. Bu proteinler apoptoz üzerindeki inhibitör etkilerini direk olarak MAC/MOMP etkilileyerek gösterirler. Bax ve/veya Bak por oluştururken Bcl-2, Bcl-xL veya Mcl-1 por oluşumunu inhibe eder.

Bcl-2 ailesi, antiapoptotik ve proapoptotik üyelerden oluşan ve apoptozu düzenlemede en önemli role sahip olan onkoprotein grubudur. Birbirine zıt etkili çalışan iki gruptan oluşur.

1. **Antiapoptotik (Bcl-2, Bcl-X_L), sit c'nin salınımını engellerler**
2. **Proapoptotik (Bax, Bak, Bid, Bad, Bim), sit c'nin sitoplazmaya salınımını indüklerler**

Hücrelerin apoptotik uyarıya hassaslığı proapoptotik ve antiapoptotik Bcl proteinleri arasındaki dengeye bağlıdır.



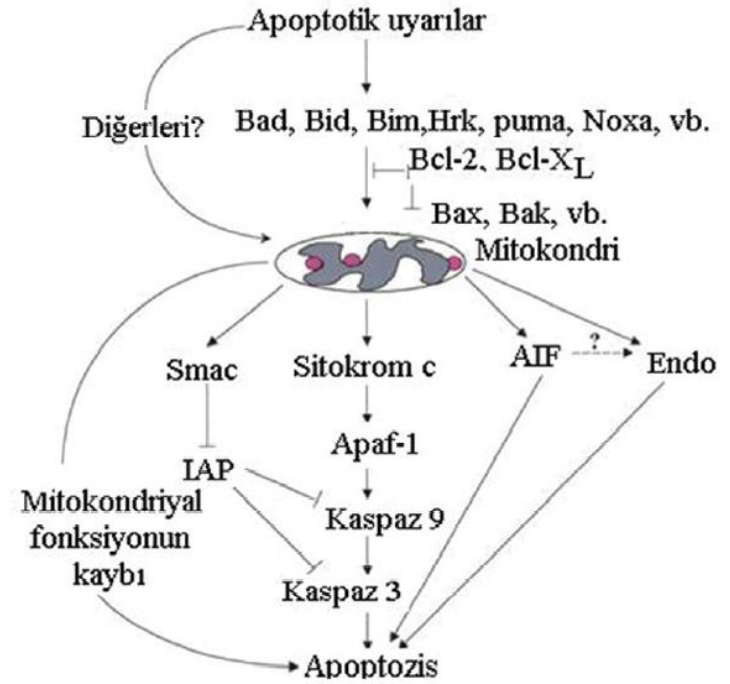
Mitokondriden salınan apoptotik faktörler:

- Sitokrom c
- AIF
- Endonükleaz G
- Apoptozis protein inhibitörleri (IAP)
- SMAC/DIABLO
- HtrA2/Omi

a. Sitokrom c, elektron transport zincirine

ve oksidatif fosforilasyona katılır. Sağlıklı hücrelerde, mitokondride membranlar arası boşlukta yer alır. Sitotoksik ilaçlar, gelişme faktörü eksikliği, reaktif oksijen türleri, ve DNA hasarı gibi değişik hücrel stresler, sit c'nin salınımını harekete geçirir.

Sit c salınımı, Bcl-2 ailesi üyeleri ile düzenlenir. Sit c, Apototic proteaz aktiv-edici faktör-1 (Apaf-1)'e bağlanarak aktive eder ardından komplekse ATP katılır. Oluşan kompleks pro-kaspaz-9'a bağlanarak **apoptozom** adı verilen protein kompleksini oluşturular. Ardından prokaspaz aktif şekli olan kaspaz-9'a dönüşerek kaspaz-3'ü aktive eder ve diğer efektör kaspazların aktivasyonuna yol açarak dönüşümsüz hücre intiharına yol açan kaspaz kaskadı başlamış olur.





b. AIF, sit c'ye benzer bir flavoproteindir. Kromatin yoğunlaşmasına ve kısmi DNA fragmentasyonuna neden olarak apoptozu tetikler.

c. Endonükleaz G, mitokondri-spesifik nükleazdır. Apoptoz sırasında çekirdeğe yerleşir. Kromozom ve DNA fragmentasyonunda etkilidir. Mitokondride başlayan kaspaz bağımsız apoptotik metabolik yolu temsil eder.

d. Apoptosis protein inhibitörleri (IAP), aktif kaspazları inhibe ettiği bilinen bir veya daha fazla BIR (baculaovirus IAP tekrarı) alanı içeren intraselüler protein ailesidir.

Apoptozu inhibe ederler. IAP'lar hücrenin degradasyonunu sağlayan kaspazlar olarak bilinen sistein proteazları da baskılayarak gerçek degradasyon enzimlerinin indirekt olarak membran geçirgenliğini düzenlemesini sağlarlar.



SMACs, (small mitochondria-derived activator of caspases) olarak bilinen mitokondrial proteinler sitosolde salınırlar ve permeabiliteyi artırılar. Bu proteinler inhibitör apoptoz proteinlerine (IAPs) bağlanır ve onları inhibe ederler böylece **apoptoz süreci devam eder.**

Apoptoz sırasında sit c ve smac, mitokondriden salınır.



Omi, Olgun serin proteaz Omi mitokondriyal BIR-3 (apoptozis protein tekrar 3 baculovirus inhibitör) bağlama protein ve **kaspaz aktivatörüdür**. Omi, mitokondriyal membranlar arası alanda yer alır ve sağlıklı hücrelerde proteolitik hasarı engeller. Apoptotik uyarıyı takiben, mitokondriyal bütünlüğün kaybı ile sitosolik translokasyon meydana gelir. Omi, insan hücrelerinde proteolitik bölünme ile kaspaz-bağımsız ve kaspaz-IAP etkileşimini bozma yetenekleri ile kaspaz-bağımlı durumda apoptozu harekete geçirebilir. Omi, kaspaz 9 ile XIAP (X'e bağımlı IAP) etkileşimini bozar, böylece kaspaz 3 aktivasyonunu desteklemesine izin verir.

Genel komponentler



Memeli hücrelerindeki TNF-R1 ve Fas aktivasyonunun yanında proapoptotik (BAX,[28] BID, BAK, or BAD) ve anti-apoptotik (Bcl-Xl and Bcl-2) yapılar arasında bir denge olduğu saptanmıştır. Bu denge mitokondrinin dış membranında oluşan proapoptotik homodimerlerin proporsiyonundur. Bu proapoptotik homodimerler, sitokrom c ve SMAC gibi kaspaz aktivatörlerinin salınımı sağlayan mitokondriyal membran geçirgenliğinin ayarlanması için gereklidir. Normal hücre şartları altında nonapoptotik hücrelerin proapoptotik proteinlerinin kontrolü tam anlamıyla anlaşılmamıştır fakat genel olarak Bax veya Bak, Bcl-2 ailesinin bir kısmı olan BH3-only proteinlerinin aktivasyonu ile aktive olurlar.

Kaspaz bağımlı apoptotik yol



Bu yol apoptozu indükleyen faktör (apoptosis-inducing factor, AIF) aracılığıyla ilerleyen bir yoldur

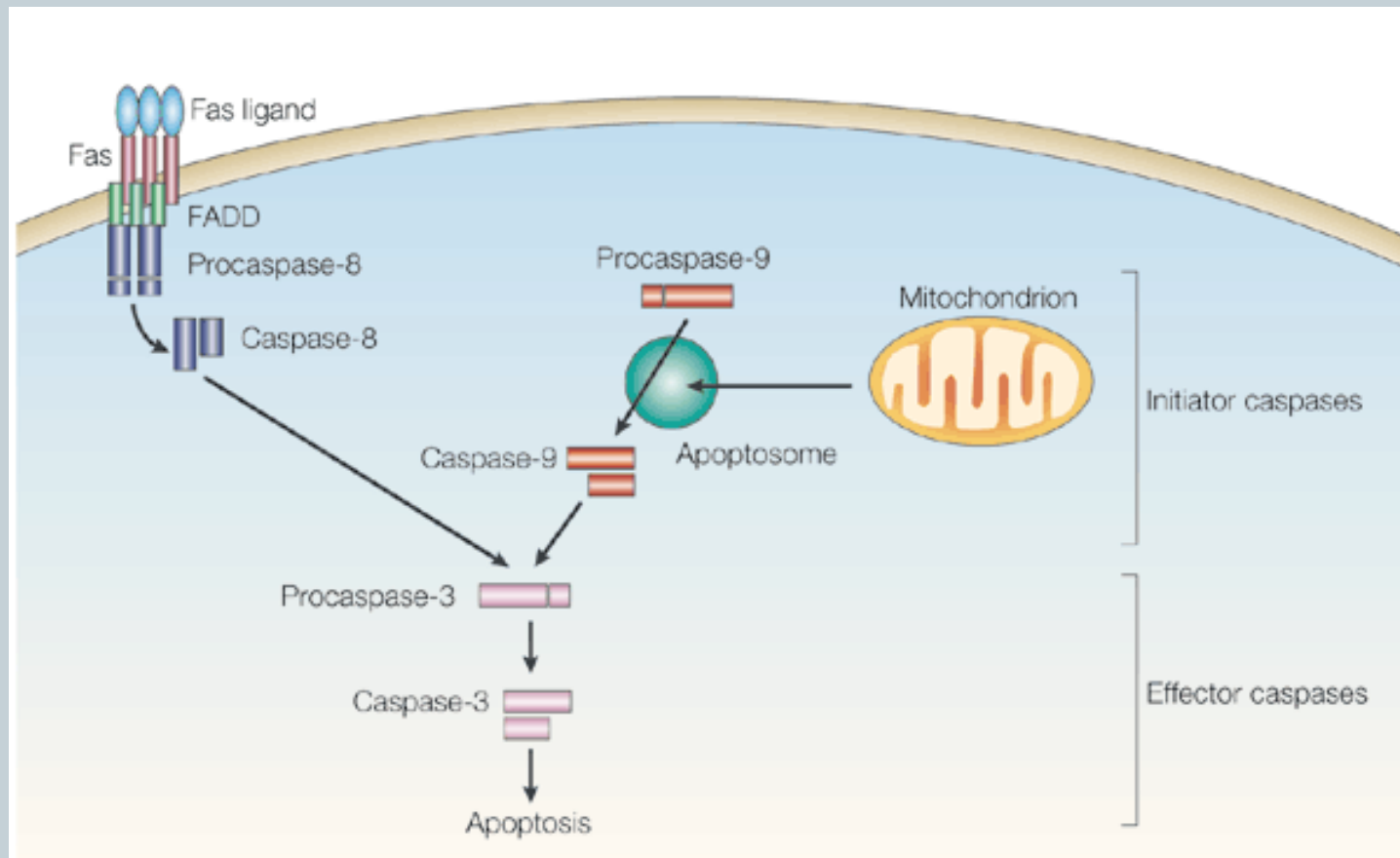
Kaspazlar



Kaspazlar apoptotik sinyal iletiminde merkezi bir rol oynarlar. Son derece konservatif proteinlerdir ve sistein bağı aspartat spesifik proteazlardır. Kaspazlar işlevlerine göre;

- 1. Başlatıcı (initiator) kaspazlar (kaspaz 8, 10, 9, 2) ve**
- 2. Effektör (effector) kaspazlar (3,7, 6).**
- 3. Enflamatuvar kaspazlar (kaspaz 4, 5, 11, 12, 13 ve 14)**

Başlatıcı kaspazların aktivasyonu için, spesifik oligomerik adaptör bir proteinin bağlanmasına ihtiyaç vardır. Proteolitik ayrılma ile aktif başlatıcı kaspazlar oluşur ve ardından kaspazlar aktive olur. Aktif efektör kaspazlar da intraselüler proteinlerin degradasyonunu sağlayarak hücre ölüm programını başlatırlar.



Apoptoz 3 aşamada gerçekleşir

1. Başlangıç (Initiation)

intrinsik yol

ekstrinsik yol

2. İşlem (Execution)

DNA fragmentasyonu

Hücre iskeletinin fragmentasyonu

3. Fagositozis (Phagocytosis) (blebs)



2. İşlem (Execution)

Hücre apoptoz uyarısını aldıktan sonra proteolitik kaspazlar tarafından aktive olan hücresel organellerin degradasyon prosesi başlar. Bleb'lerin oluşumu, DNA fragmentasyonu ve hücre iskeleti fragmentasyonu bu fazda gerçekleşir

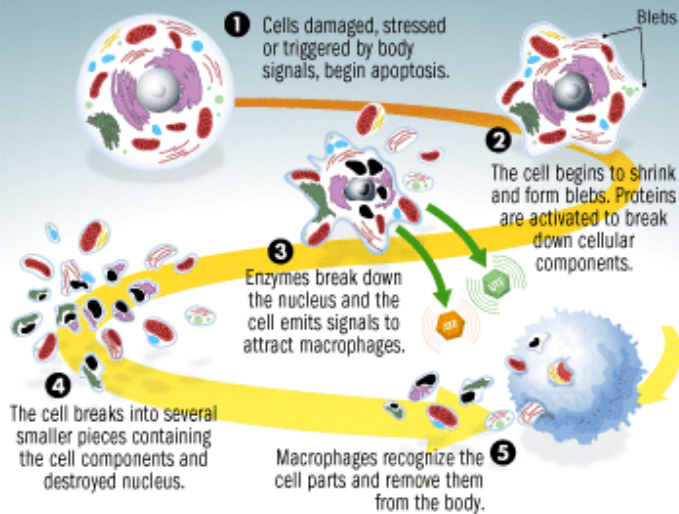
3. Fagositozis (Phagocytosis) (blebs)

Apoptotik veziküllere (oluşan bleb'ler) ayrılan hücre bu fazda fagosit olur.

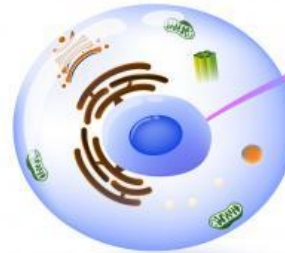
APOPTOSIS

Apoptosis Process

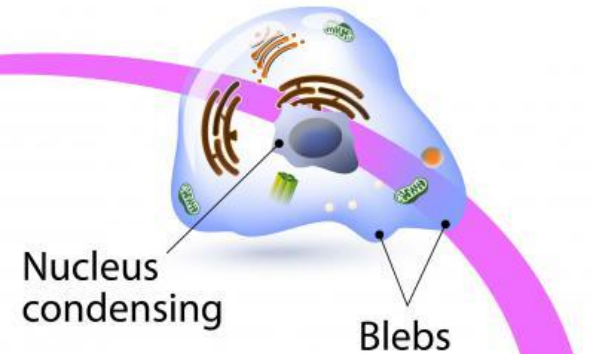
©2010 HowStuffWorks



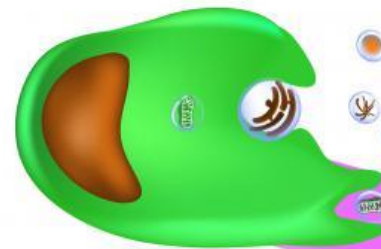
Cell begin apoptosis



Formation of blebbing



Apoptotic body



Phagocytosis

Partition of cytoplasm and nucleus into apoptotic bodies

wiseGEEK

