

# HÜCRE DÖNGÜSÜ VE KONTROLÜ

**Dr. Selma Yılmaz**  
**Tıbbi Biyoloji**

Referans Kitaplar:  
Lodish, Alberts  
Molecular Cell  
Biology



Chapter 20 Opener  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

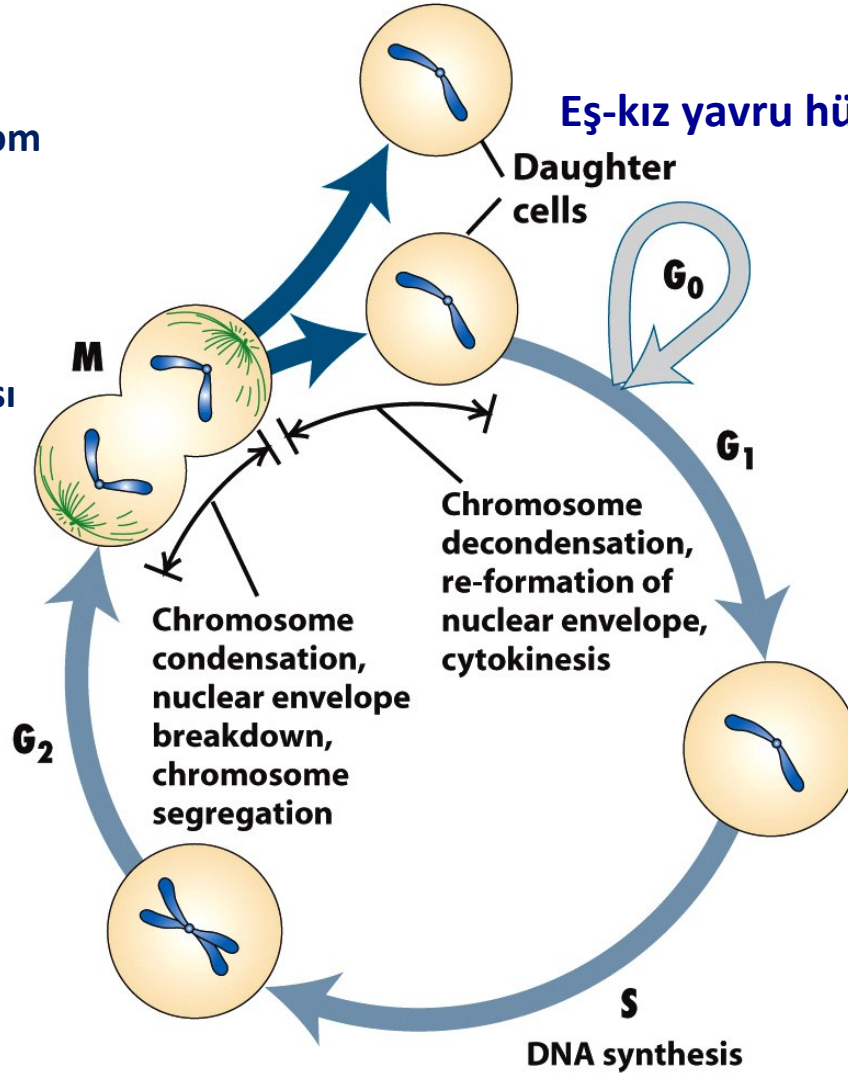
***C. elegans* in erken embriyogenezi  
sirasında hücre bölünmesi**

# Ökaryotik Hücre Döngüsü (Siklüsü) Ve Kontrolüne Bakış

- ❑ Hücre döngüsü kavramı, ökaryotik hücrede gerçekleşen bazı olayların zamanlamasını tasvir için kullanılabilir.
- ❑ Döngüye katılan (replike olan) somatik hücrelerde, hücreler RNAları ve proteinleri sentezlerler, DNA nın ve kromozomun replikasyonunu hazırlarlar.

# Ökaryotik hücre döngüsündeki başlıca olayların ve bir parental kromozomun yazgısının özeti

Mitoz fazı: Kromozom yoğunlaşması , çekirdek zarının (nuclear envelope) yıkımı, Kromozom ayrılması



Mitozdan - Eş-kız yavruya : Kromozom yoğunluğunun azalması, çekirdek zarının (nuclear envelope) tekrar yapımı, sitokinez

Figure 20-1  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Ökaryotik Hücre Döngüsü (Siklüsü)

**Ökaryotik hücre döngüsü dört faza** (M, G1, S, ve G2 fazları) **ayrılır.** Go phase, özel dinlenme fazıdır.

## **G<sub>0</sub> fazı (dinlenme fazı)**

- Kas ve sinir hücreleri gibi bazı hücrelerin döngülerini durdukları özel durumdur.
- Karaciğer ve böbrek parenkimal hücreleri gibi bazı hücreler, G<sub>0</sub> fazına yarı-kalıcı girerler.
- Epitel hücreleri diğer hücreler neredeyse hiçbirzaman G<sub>0</sub> fazına girmez, organizmanın yaşamı süresince bölünmeyi sürdürürler.

# Ökaryotik Hücre Döngüsü

## **G1 (Gap 1) fazı:** DNA sentezi öncesi **hücresel büyüme**

□ Nüklear DNA replikasyonunun başlaması ile mitoz arasındaki dönem, Hücreler RNA ları ve proteinleri sentezler.

## **S (DNA sentezi) fazı: DNA replikasyonu**

□ Nüklear DNA replikasyonu dönemi, DNA replikasyonu. DNA sentezine ve kromozom replikasyonuna hazırlama devresi.

□ DNA replikasyonu replikasyon orijininde başlar ve oluşur.

□ S fazının sonunda, her kromozom kendi DNA içeriğini ikiye katlar ve sentromerinde (centromere) de birleşik iki kızkardeş kromatidlerden (sister chromatids ) oluşur.

# Ara faz (interfaz)

## G2 fazı (gap 2)

- ❑ DNA sentezi sonrası, ama mitoz öncesi gerçekleşen hücresel büyüme.
- ❑ Replike edilmiş olan DNA, hücre bölünmesi öncesi herhangi bir yanlış olup olmadığı açısından kontrol edilir.

❖ G2 fazı tamamlandıktan sonra, hücreler birkaç aşamalı olan M (mitotik faz) olarak da adlandırılan mitozun karmaşık işlemlerine başlar.

- ❑ **G1, S and G2 fazları beraberce interfaz** olarak adlandırılır.
  - ❑ Hücre döngüsü **mitoz** (en kısa faz, yaklaşık 1 hr) ve bir **interphase** (yaklaşık 15-23 saat) olmak üzere **iki ana kısımdan** oluşur.

## Ökaryotik Hücre Döngüsü (Siklüsü)

**Interfaz** (ara faz, ara evre):

- G<sub>1</sub> (9 saat), S (10 saat) , ve G<sub>2</sub> (4.5 saat) fazlarının kombinasyonundan oluşur.
- Yaklaşık 15-23 saat
- İki hücreye bölünme veya mitozlar arasındaki zamandır.
- Gen ekspresyonu** interfazın bütün aşamaları aracılığıyla gerçekleştirilir.

**Mitoz (M fazı, mitotik faz)**

- Hücre döngüsünün **en kısa** fazı , 30 dakika-1saat)
- Birkaç aşamalıdır
- Hücrenin **iki eş-kız yavru hücreye bölündüğü** zamandır.
- M fazı işlemleri **en kompleks olanlarıdır**.
- M fazı 4 ana bölüme ayrılmıştır:—profaz, metafaz, anafaz, and telofaz.

--ve hücre sitokineze gider—sitoplazmanın fiziksel olarak bölünmesi--



## Hücre-Döngüsünü Kontrol Eden Proteinleri tanımı ve Saflaştırılmasında Çok Farklı Deneysel Sistemler Kullanılmıştır

- ❑ **Maya hücre-bölünmesi döngüsü mutantlarının (*cdc*) saflaştırılması hücre döngüsünü kontrol eden genlerin anlaşılmasını sağlamıştır.**
- ❑ **Amfibik (yüzergezer) hayvanlar ve omurgalıların yumurtaları ve eş zamanlı döllenmiş yumurtadan gelen erken embriyoları çalışmalarına mükemmel kaynaklar oluşturmuştur.**

**Maya *S. pombe*.** Hücre döngüsünün çeşitli aşamalarında iken gösterilen *S. pombe* hücreleri. Uzunlar mitozaya girmek üzere; kısalar sitokinezi bitirmiş.

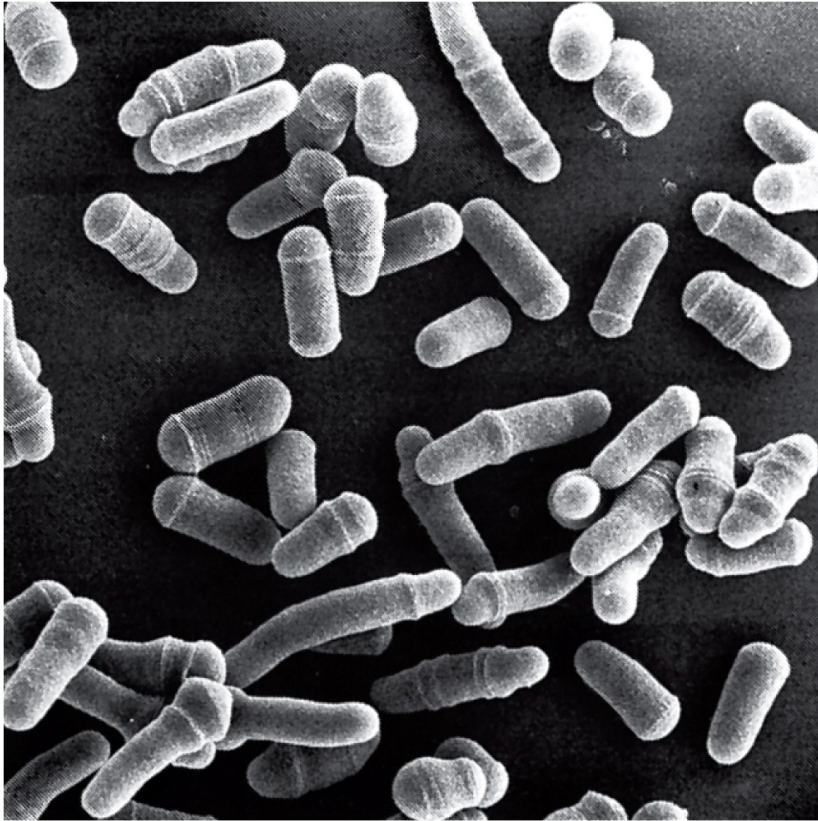


Figure 20-11a  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

**Yeast *S. pombe*.** *S. pombe* hücre döngüsünün ana olayları. Nükleer zarfın in *S. pombe* ve diğer mayalarda ayrılıp dağılmadığına dikkat ediniz.

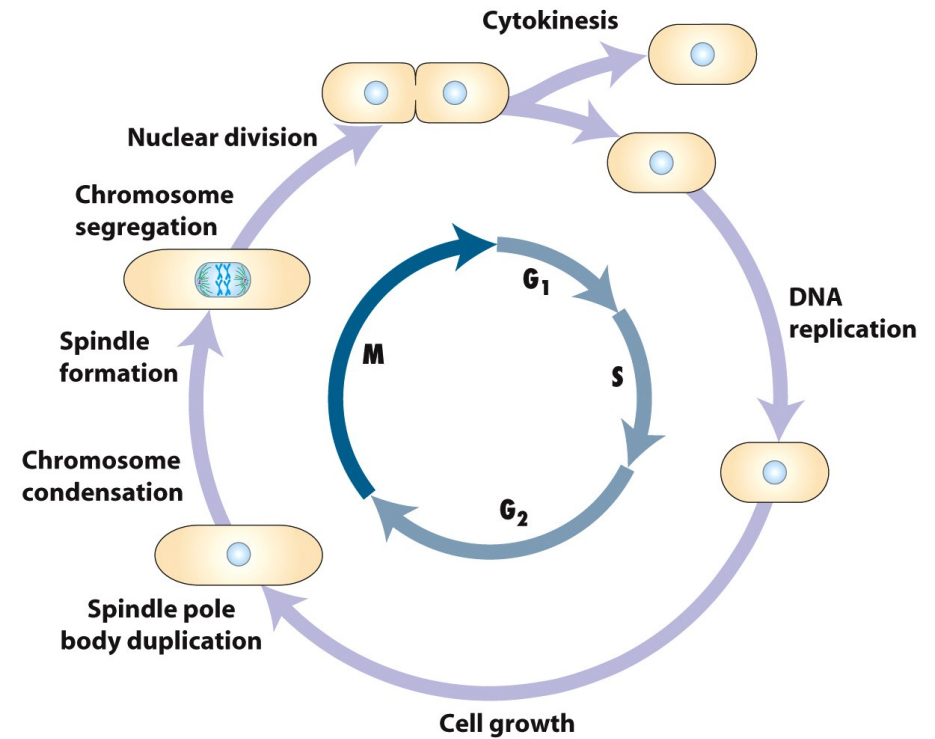


Figure 20-11b  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Memeli Hücrelerinde Hücre-Döngüsünün Kontrolü

- ❑ Her hücre döngüsünde iki temel işlem gerçekleşir:
  - ❑ Kromozomlar **replike edilir (kopyalanır)**, ve sonra
  - ❑ Eşit şekilde iki kız-yavru hücreye **ayrılırlar**.
- ❑ Bu işlemleri yürüten mekanizmalar ökaryotik hücrelerin hepsinde aynıdır.
- ❑ Hücre döngüsü sırasında olagelen işlemler yüksek düzeyde kontrol ve koordine edilir.
- ❑ **Hücre döngüsü** asıl olarak **DNA replikasyonu** ve **mitoz aşamalarında** kontrol edilir.

# Memeli Hücrelerinde Hücre-Döngüsünün Kontrolü

- ❑ Yüksek organizmalarda, hücre döngüsü kontrolü, **esas olarak G1 cyclin-CDK komplekslerinin sentezi ve aktivitesinin kontrolü** yoluyla yapılır.
- ❑ G0 veya G1 deki bir hücrede hücre döngüsünün başlatılması, bir  **sinyal** (bir mitojen, örn., bir büyüme **(growth) faktörü**) alınmasıyla olur.
- ❑ Ekstraselüler  **growth faktörleri, G1 cyclin-CDK komplekslerinin sentezini uyararak**, mitojen (mitozu uyarır) olarak görev yaparlar.
- ❑ Mitojenler belirli bir süre görev yaptıklarında, uzaklaştırıldıkları halde bile, hücre döngüsü mitoz aracılığıyla devam eder.

## Memeli Hücrelerinde Hücre-Döngüsünün Kontrolü

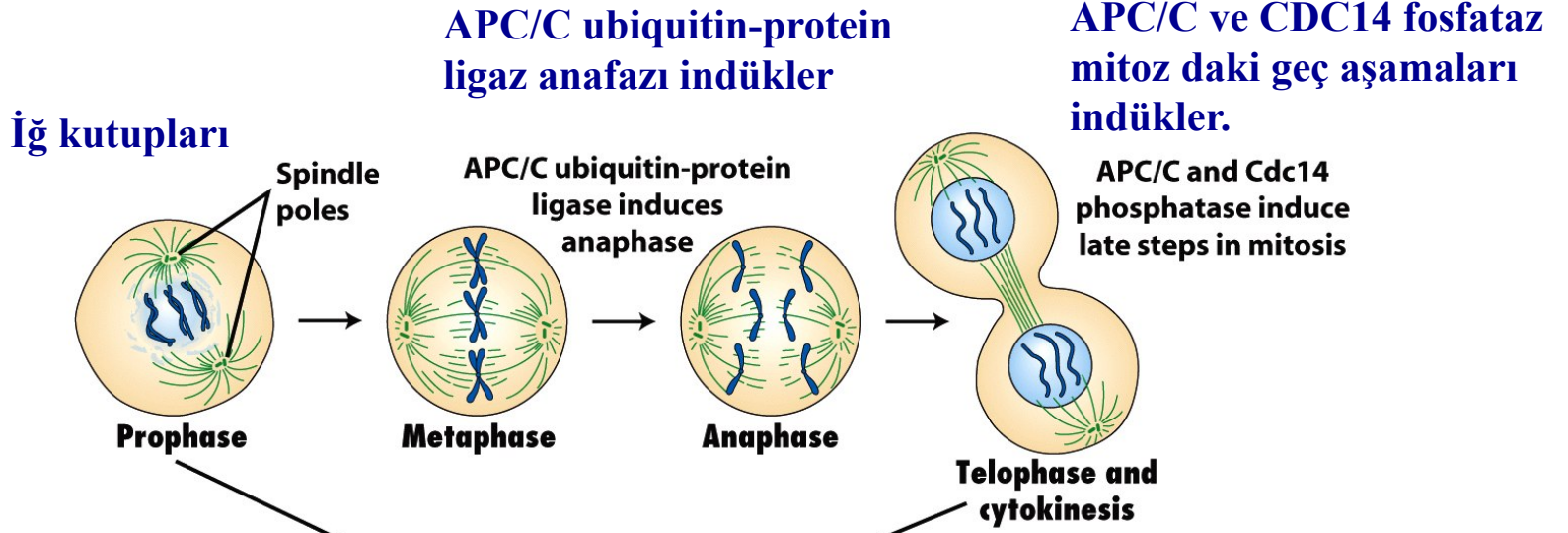
- ❑ **G1 'in geç safhasındaki** (late G1) noktası, hücre döngüsünün geçişlerinin mitojenlerden bağımsız hale geldiği yerdir, **Sınır noktası (restriction point)** olarak adlandırılır.
- ❑ Memeli hücrelerindeki **sınırlama (restriction) noktası**, mayalardaki **BAŞLAMA (START)** noktasına eşittir.
- ❑ **Kritik hücre-döngüsü geçişleri:**
  - G1 → S fazı,
  - metafaz → anafaz, ve
  - anafaz → telofaz ve sitokinez **geri dönüşümsüz (irreversible)** dür, çünkü bu geçişler, geri dönüşü olmayan bir işlem olan **proteinlerin yıkımı (degradasyon) yoluyla** regüle edilir.
- ❑ Bunun sonucunda, hücreler hücre döngüsünde yalnızca **tek yöne gitmeye zorlanırlar.**

# Hücre Döngüsünün Ana Kontrol Elementleri

## Hücre döngüsünün ana kontrol elementleri:

1. **Heterodimerik protein kinazlar**, siklin-CDK kompleksleri (fosforilasyon ile)
  - 2) İki **ubiquitin-protein ligaz kompleksi**, SCF ve APC (yıkım yoluyla)
  - 3) Regülatör **protein fosfotazlar** (defosforilasyon yoluyla)
- ❑ Regülasyon yokluğunda, **hücreler** kontrolsüz replike edilir ve bölünürler, kanser gibi hastalıklara yol açarlar.

# Hücre Döngüsünün Ana Kontrol Elementleri



**Mitotik siklin-CDKlar mitozdaki erken aşamalarını aktive eder.**

Mitotic cyclin-CDKs activate early steps in mitosis

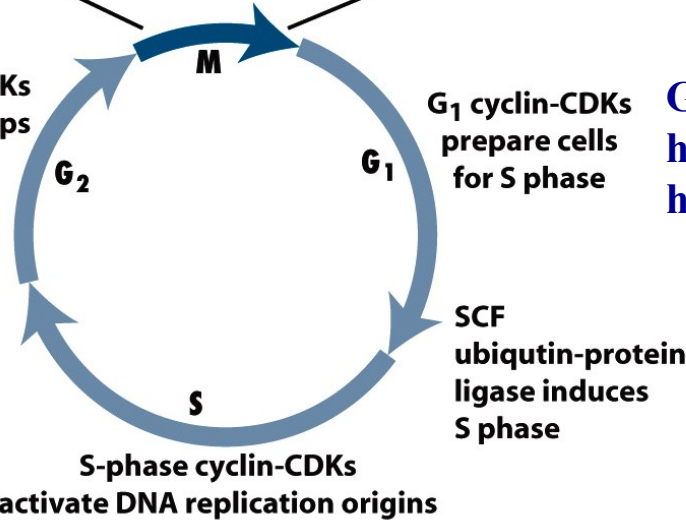


Figure 20-2  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Hücre Döngüsünün Ana Kontrol Elementleri

- ❑ Hücre döngüsü (cell cycle) geçişlerini, üç **ana sınıf Siklin-CDK kompleksleri**, kontrol eder: **G1 –fazı**, **S-fazı**, ve **mitotik siklin-CDK (MPF) kompleksleri**
- ❑ **Heterodimerik protein kinazlar (Siklin-CDK kompleksleri)**, siklin (**cyclin**) denilen bir regülatör subünite ve **siklin-bağımlı kinazlar (cyclin-dependent kinases)** denilen bir **katalitik** subüniteden yapılmıştır.
- ❑ **G1 siklin CDK** ve diğer **siklin-CDK komplekslerinin aktiviteleri**, **katalitik subünitelerde bulunan spesifik inhibe edici bölgelerde fosforilasyon** ve **aktive edici bölgelerin** regülasyonu yoluyla gerçekleşir.



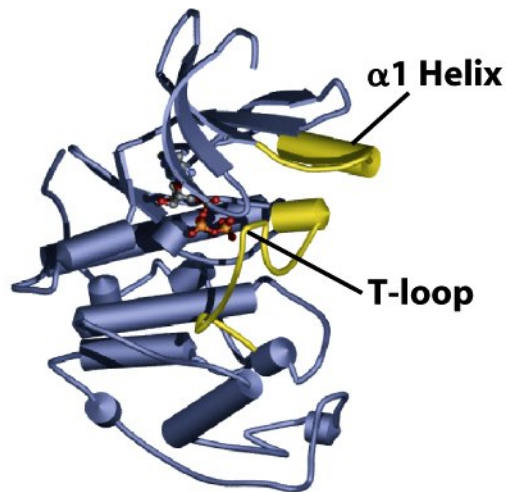
# Hücre Döngüsünün Ana Kontrol Elementleri

- ❑ **Siklin-CDK komplekslerinin** bir siklinle bağlanmazlarsa, aktiviteleri yoktur.
- ❑ **Siklinlerin konsantrasyonları**, hücre, **hücre döngüsünde ilerledikçe**, artar ve azalır, hücre-döngüsü olaylarını kontrol eder.
- ❑ **Her CDK, farklı siklinlerle** bağlanabilir ve bağlı siklin, hangi **proteinlerin** spesifik bir **siklin-CDK kompleksi tarafından fosforlanacağını** tayin eder.
- ❑ **Siklin-CDK kompleksleri**, hücre döngüsünde, replikasyon ve bölünmede yer alan çok sayıda hücre proteini fosforlar ve dolayısıyla aktivitelerini regüle ederler.

# Siklin-CDK Kompleksleri

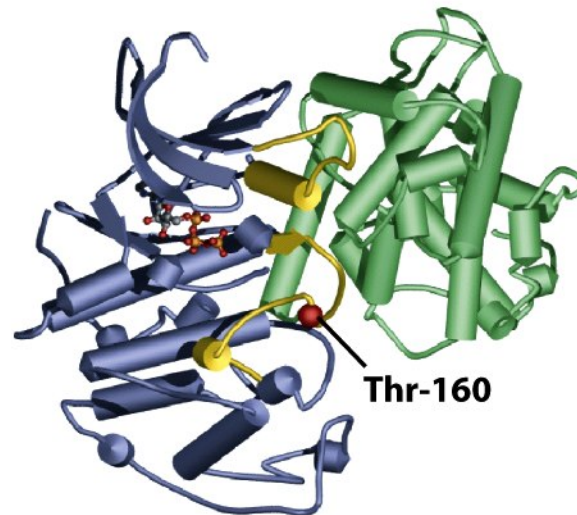
a) Serbest CDK'lar

(a) Free CDK2



b) Düşük-aktiviteli siklin A-CDK2

(b) Low-activity cyclin A-CDK2



c) Yüksek-aktiviteli siklin A-CDK2

(c) High-activity cyclin A-CDK2

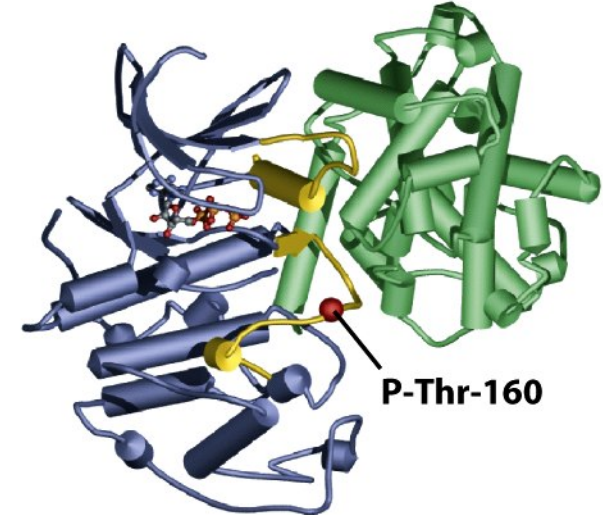


Figure 20-15  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Bazı siklinler (cyclins) ve Siklin-bağımlı kinazlar (Cyclin-dependent kinases (CDKs))

Mitotik siklin ve CDK dan oluşan bir heterodimer genellikle mitoz-uyarıcı (mitosis-promoting) faktör (MPF) olarak anılır.

TABLE 20-1 Selected Cyclins and Cyclin-Dependent Kinases (CDKs)	
ORGANISM /PROTEIN	NAME
<b>S. POMBE</b>	
CDK (one only)	Cdc2
Mitotic cyclin (one only)	Cdc13
<b>S. CEREVISIAE</b>	
CDK (one only)	Cdc28
Mid-G <sub>1</sub> cyclin	Cln3
Late-G <sub>1</sub> cyclins	Cln1, Cln2
Early S-phase cyclins	Clb5, Clb6
Late S-phase and early mitotic cyclins	Clb3, Clb4
Late mitotic cyclins	Clb1, Clb2

NOTE: Those cyclins and CDKs discussed in this chapter are listed and classified by the period in the cell cycle in which they function. A heterodimer composed of a mitotic cyclin and CDK is commonly referred to as a *mitosis-promoting factor (MPF)*.

Table 20-1 part 1  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

TABLE 20-1 Selected Cyclins and Cyclin-Dependent Kinases (CDKs)	
ORGANISM /PROTEIN	NAME
<b>VERTEBRATES</b>	
Mid-G <sub>1</sub> CDKs	CDK4, CDK6
Late-G <sub>1</sub> and S-phase CDK	CDK2
Mitotic CDKs	CDK1, CDK2
Mid-G <sub>1</sub> cyclins	D-type cyclins
Late-G <sub>1</sub> and S-phase cyclin	Cyclin E
S-phase and mitotic cyclin	Cyclin A
Mitotic cyclins	Cyclin A, Cyclin B

NOTE: Those cyclins and CDKs discussed in this chapter are listed and classified by the period in the cell cycle in which they function. A heterodimer composed of a mitotic cyclin and CDK is commonly referred to as a *mitosis-promoting factor (MPF)*.

Table 20-1 part 2  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

# Hücre Döngüsünün Kontrol Mekanizmaları

## Kontrollü Protein Fosforilasyonu ve Yıkılması Hücre Döngüsü Geçişlerini Kontrol Eder

1. G1 siklin CDKlar hücreyi S fazına hazırlarlar.
2. SCF ubiquitin-protein ligaz S fazını indükler.
3. Mitotik siklin-CDKlar (MPF'ler) mitozdaki erken aşamalarını aktive eder.
4. APC/C ubiquitin-protein ligaz anafazı indükler
5. APC/C ve CDC14 fosfataz mitozdaki geç aşamaları indükler.

# Hücre Döngüsünün Kontrol Mekanizmaları

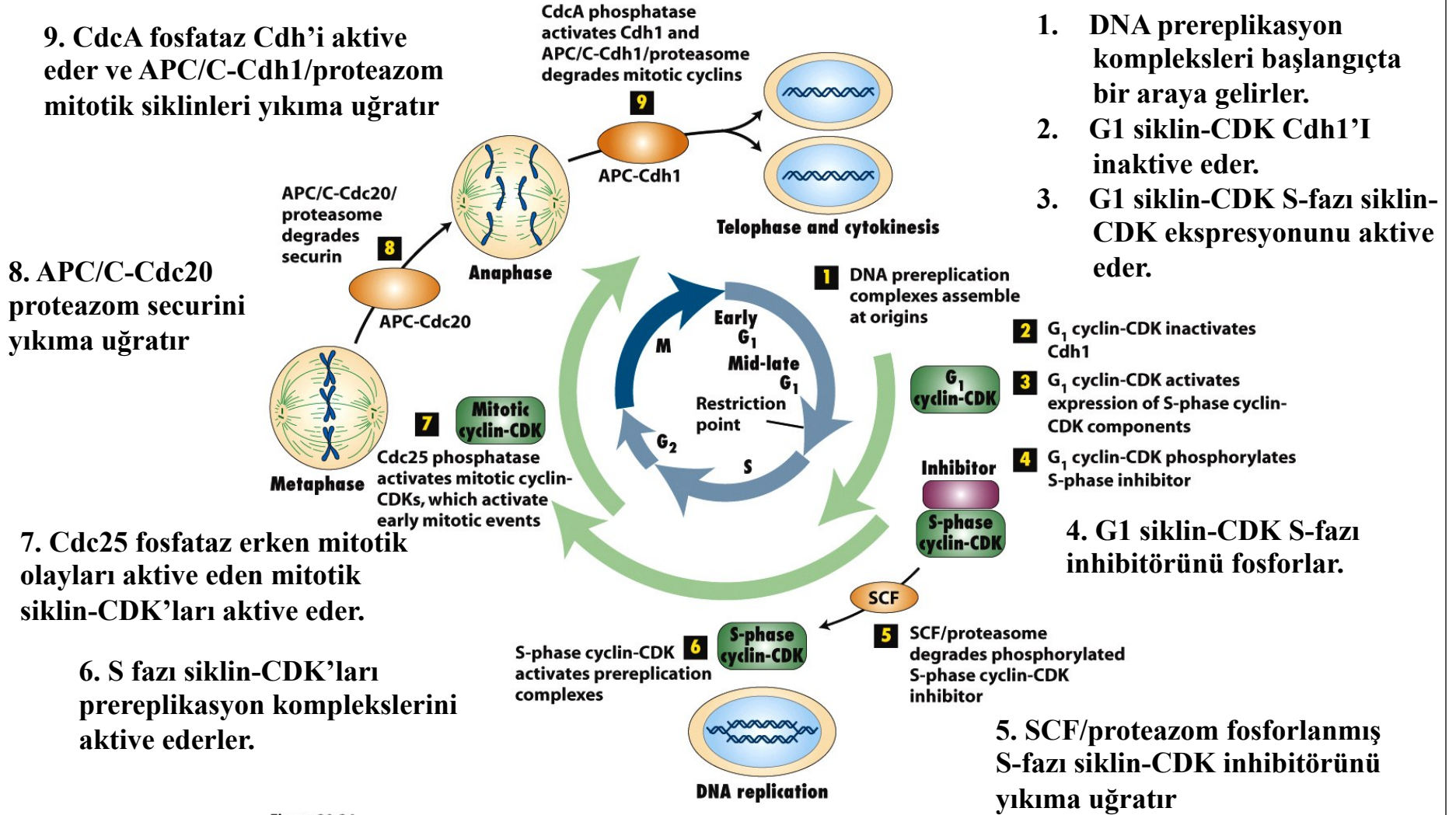


Figure 20-34  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

DNA kopyalama

Cdh1 kinaz; APC/C ubiquitin ligaz, Cdc25 and CdcA fosfatazlar

# Hücre Döngüsünün Kontrol Mekanizmaları

## 1. G1 siklin CDK kompleksleri hücreyi S fazına hazırlarlar: Spesifik transkripsiyon faktörlerini uyarırlar.

- ❑ Hücreler replike olmak üzere bir sinyalle (örn., bir **büyüme faktörü**) uyarıldıklarında, **ilk önce G1 siklin CDK kompleksleri** ekprese edilir.
- ❑ **G1 siklin-CDK kompleksleri**, hücreleri S fazına, **DNA sentezleyen enzimleri ve S-fazı siklinlerini ve CDK'ları** kodlayan genlerin transkripsiyonunu başlatan **transkripsiyon faktörlerini aktive ederek** hazırlarlar.

# Hücre Döngüsünün Kontrol Mekanizmaları

## 2. SCF ubiquitin-protein ligaz S fazını indükler: DNA replikasyonunu uyarır.

- ❑ S fazı siklin-CDKları başlangıçta inhibitörler tarafından, **G<sub>1</sub>/S fazı siklin-CDK lar** *inhibitörleri fosforlayana* kadar kontrol altında tutulurlar.
- ❑ Bu fosforlanma inhibitörlerin **SCF ubiquitin ligase** tarafından poli-ubiquitinlenmesine ve proteazomlar tarafından yıkılmalarına sebep olur, S-fazı siklin CDK'ları serbest bırakır. .
- ❑ Serbest kalan S-fazı siklin-CDK ları, daha sonra kromozom *replikasyon orijinine bağlı olan regülatör proteinleri fosforlarlar*, **DNA sentezinin başlatılmasını** (DNA replikasyonu) uyarırlar.

# Ubiquitin-protein ligazlar

Hücre döngüsünde geçişlerin geri dönüşsüz (irreversible) geçiş:

□ Büyük çokaltbirimli ubiquitin

Ligazları, hücre-döngüsünün

siklinler ve diğer anahtar

regülatörlerinin zamanı ayarlı

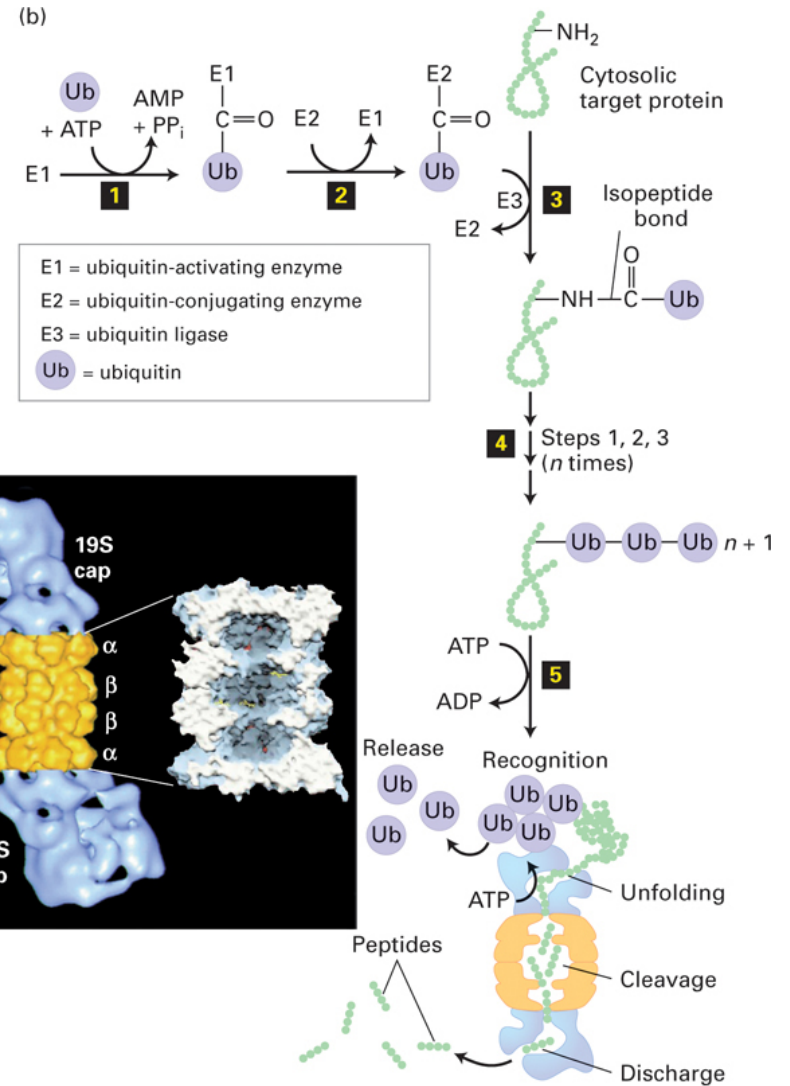
yıkımlarına katılır, proteazomlar

tarafından yıkılmaları

(degradasyon) için, çok sayıda ubiquitinle (polyubiquitination)

işaretler.

Proteasome: (sitoplazmik proteinlerin yıkımını yapan moleküler makine)





# S-fazı siklin-CDK ları

**Serbest kalan S-fazı siklin-CDK ları**, daha sonra kromozom replikasyon orijinine bağlı olan regülatör proteinleri fosforlarlar, böylece **DNA sentezinin başlatılmasını** uyarırlar.

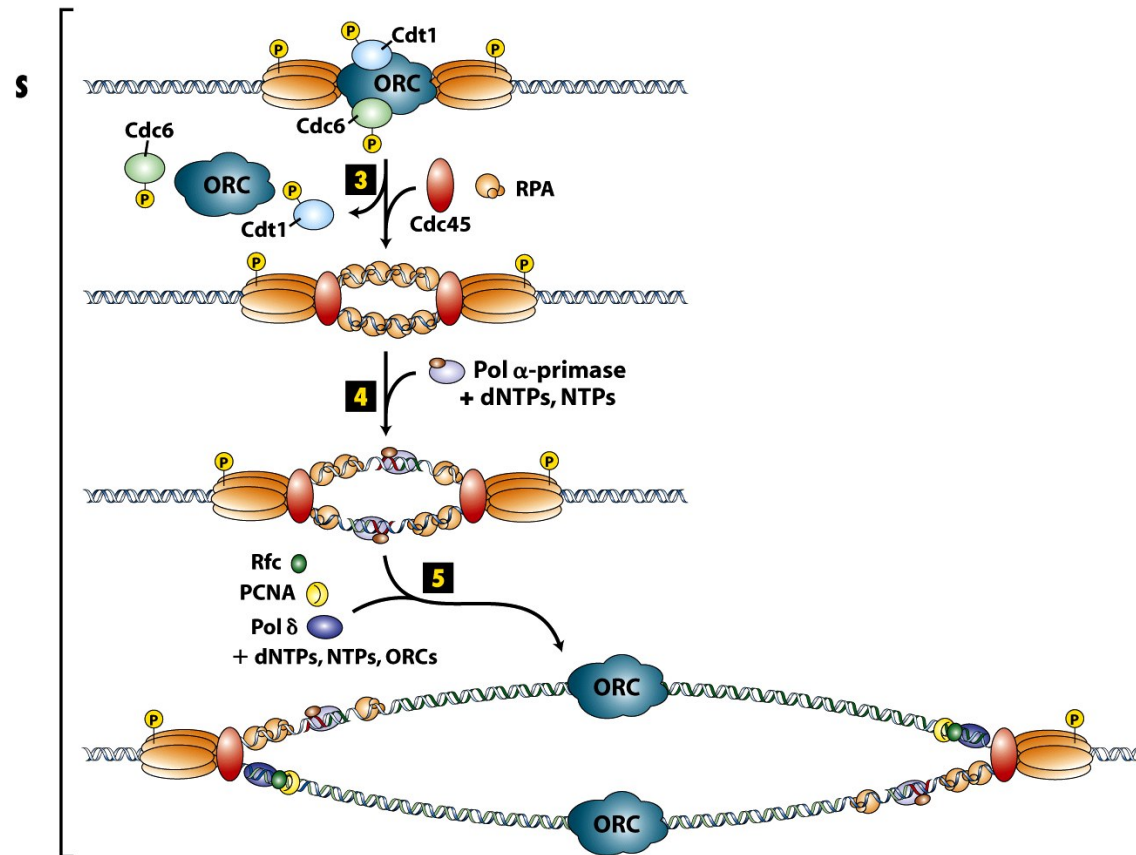


Figure 20-30 part 2  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Hücre Döngüsünün Kontrol Mekanizmaları

**3. Mitotik siklin-CDK' lar (MPFs) mitozdaki erken aşamalarını aktive eder:** kromozom yoğunlaşmasına ve nükleer zarfın dağılmasına sebep olurlar.

- ❑ **Mitotik siklin-CDK (mitoz- veya maturation-uyaran faktörler-MPF)** aktiviteleri için mitotik sikline gerek duyar.
- ❑ MPF lerin sentezleri **S ve G<sub>2</sub>** fazlarında yapılır, ancak aktiviteleri DNA sentezi tamamlanana kadar, **inhibitör bölgelerinin fosforilasyonu ile bloke edilir.**
- ❑ **Inhibitör bölgelerinin defosforilasyonu** daha sonra bir kez **aktive** edildiklerinde, MPF'ler **spesific proteinleri fosforlarlar** ve dolayısıyla kromozom yoğunlaşmasına ve nükleer zarfın dağılmasına sebep olurlar.

Mitozun başlangıcında, **nükleer laminlerin** ve diğer bazı proteinlerin **mitotik faz faktörü (MPF)-yönetimli fosforilasyonu** nükleer zarfın dağılması ve dağılmasına ve ER membranına erimesi **gibi erken mitotik olayları** uyarır.

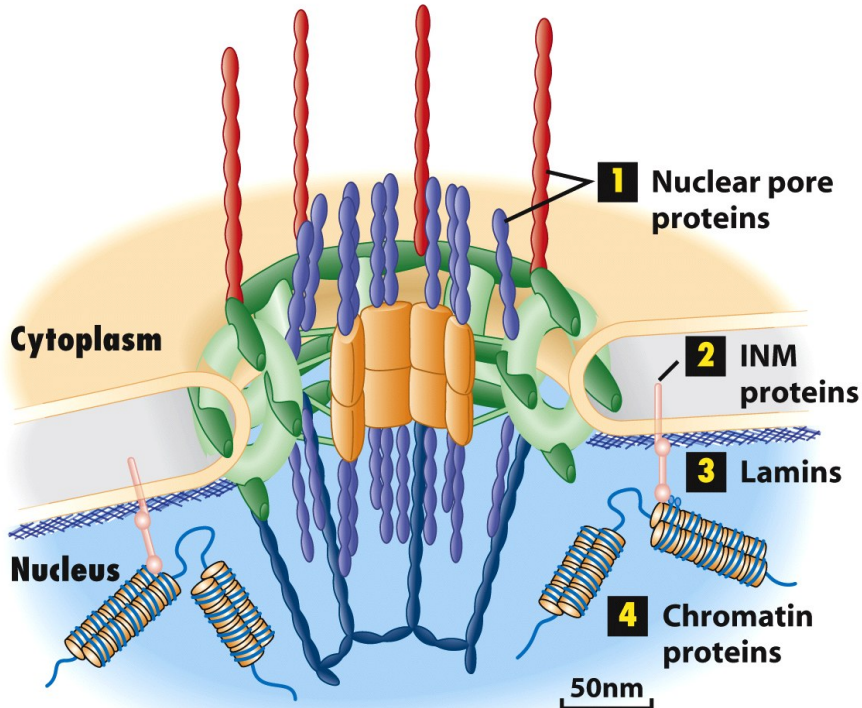


Figure 20-18  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

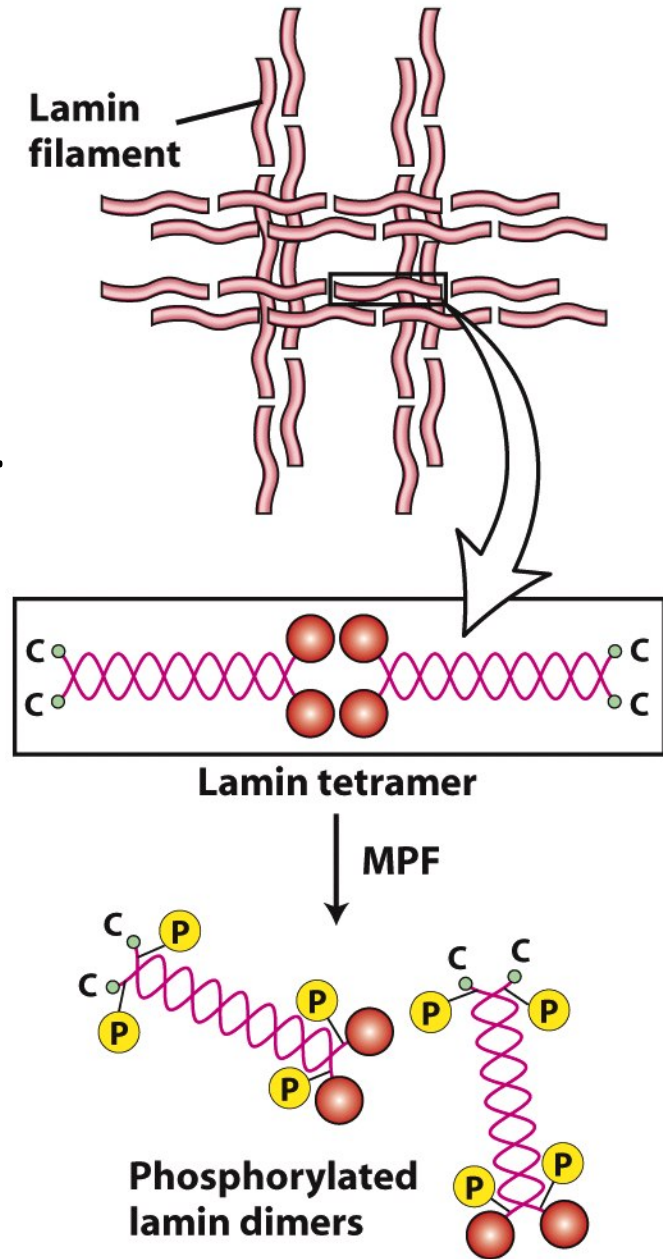


Figure 20-16b  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# Hücre Döngüsünün Kontrol Mekanizmaları

## 4. APC/C ubiquitin-protein ligaz anafazı indükler:

Kromozomların tümü metafaz düzleminde (plate) yer aldığında, diğer bir **ubiquitin ligase** olan, **anafaz uyarıcı kompleks (anaphase promoting complex -APC/C)**, **securin'i yıkım için** poliubiquitinler

**Securin** metafaz kromozomunun kızkardeş **kromatidlerini birlikte tutmaya** yardım eden bir proteindir.

**Securin** proteazomlar tarafından gerçekleştirilen **degradasyonu (yıkımı)**, **anafazı** başlatır ve **kız-kardeş kromatidler** ayrılır.

# Hücre Döngüsünün Kontrol Mekanizmaları

**5. APC/C ve CDC14 fosfataz mitoz daki geç aşamaları indükler:**

**Anafazın sonunda, APC/C, mitotik siklinleri** poliubiquitinleyerek yıkımlarına yol açar.

Mitotik siklinlerin yıkımı, mitotik CDK'ların protein kinaz aktivitesinin kaybına yol açar.

**Mitotik siklin-CDK kinaz aktivitesinin yok oluşuna** bağlı olarak, kromozomal yoğunlaşma ve vesaireden sorumlu proteinler **fosfatazlar tarafından defosforilasyona** uğrar.

# Mitotik Olayların Kontrolünde Kullanılan Moleküler Mekanizmalar

- ❑ Nüklear membranın yeniden yapılması ve **sitokinez**, devamlı (constitutive) şekilde **aktif olan fosfataza** bağlıdır.
- ❑ **Geç anafazda**, mitotik siklinlerin yıkımları dolayısıyla MPF inaktif hale geldiğinde, **devamlı şekilde aktif olan fosfatazlar** mitotik CDKlar tarafından spesifik proteinlere konulan fosfatları uzaklaştırır.
- ❑ Bunun sonucunda, kromozomların yoğunluğu azalır (**decondense**), ve **nüklear membranlar** yeniden sentezlenir.
- ❑ Hücreler bundan sonra **telofaza** girer, burada **sitokinez** oluşur, böylece hücre döngüsü tamamlanır.

**Nükleer por kompleksinin dağılması ve nükleer membranın ağsı ER yapıya erimesi ve Nükleer membranın yeniden yapılması**

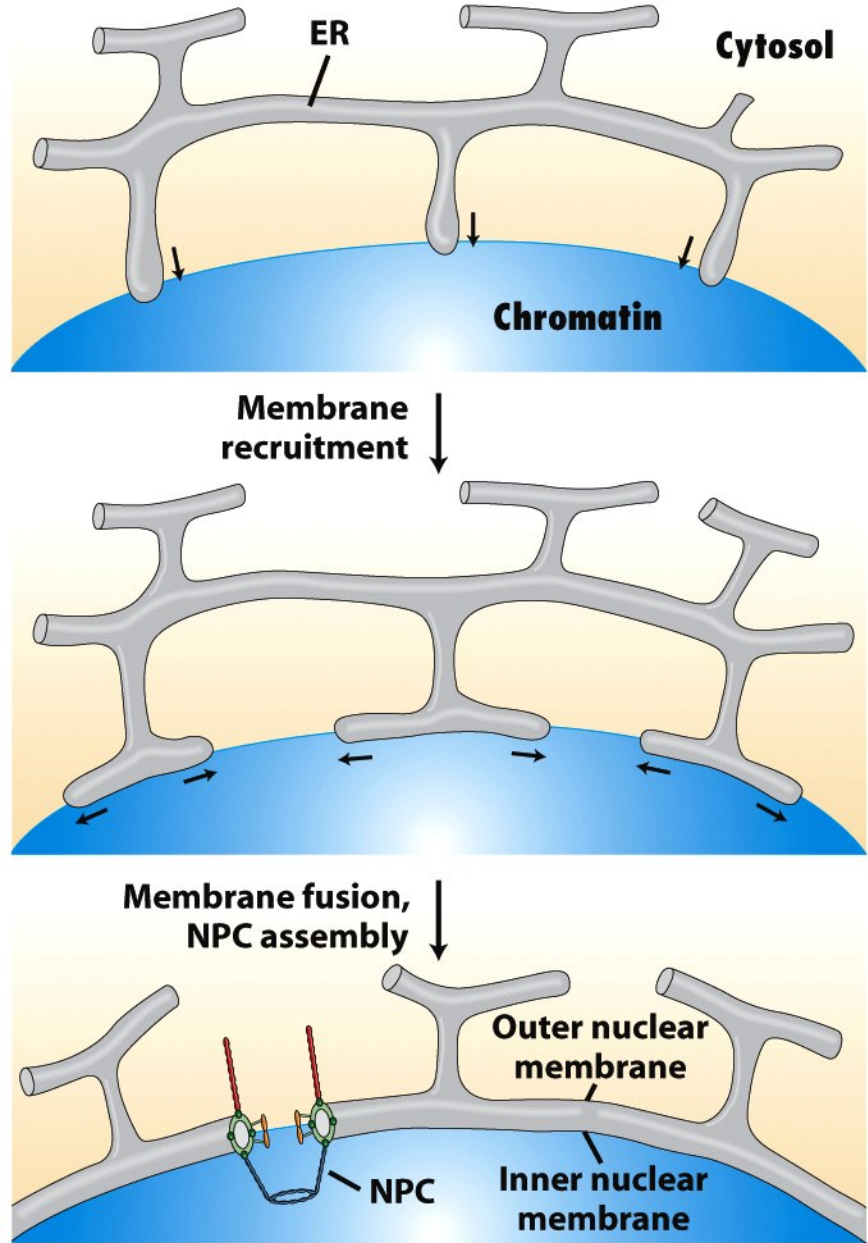


Figure 20-24  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

## Memeli Hücrelerinde Hücre- Döngüsünün Kontrolü (Go dan G1e)

- ❑ **Çok hücreli organizmalarda**, gelişim ve büyüme sırasında hücre döngüsünün doğru kontrolü her dokunun şekli ve büyüklüğü açısından çok önemlidir.
- ❑ Farklılaşmış hücrelerin çoğu, G1 sırasında, hücre döngüsünden çekilir, G0 aşamasına geçer.
- ❑ Bazı farklılaşmış hücreler (örn., fibroblast ve lenfositler) döngüye yeniden girmek ve replike olmak için uyarılabilirler.
- ❑ Çok sayıda mitoz-sonrası farklılaşmış hücre, oysa, yeniden replike olmak için hücre döngüsüne asla yeniden girmez.
- ❑ Memeli hücreleri, hücre döngüsü geçişlerini regüle etmek için çeşitli CDK ve siklinler kullanır.
- ❑ Siklin D-CDK4/6 orta dan geç G1'e kadar; siklin E-CDK2 geç G1 ve erken S 'de; siklin A-CDK2 S'de; ve siklin A/B-CDK1 G2'de ve anafaz boyu M de fonksiyon yapar.



# Bölünmek üzere growth (büyüme) faktörleri ile muamele edilmiş kültür G<sub>0</sub> hücrelerinde memeli siklin-CDK komplekslerinin aktivitesi

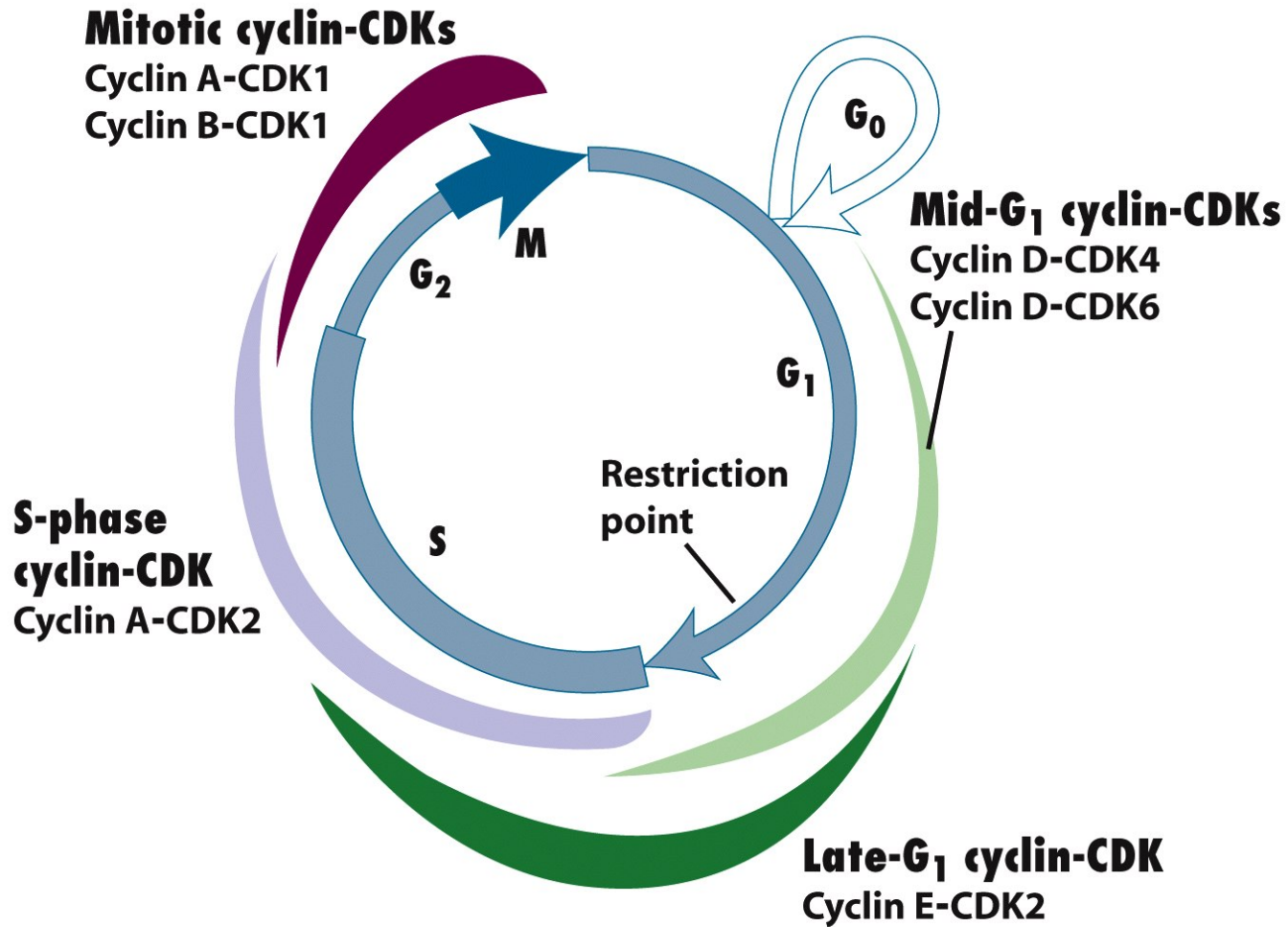


Figure 20-32  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

# G<sub>0</sub>-düzeyinde Durdurulmuş Memeli Hücrelerinde Mitojen-ile Uyarılan Gen Expresyonu

G<sub>0</sub>-düzeyinde durdurulmuş memeli hücrelerinde mitojen-ile uyarılan gen ekspresyonunda önemli noktalar:

- Erken cevap veren ve geç cevap veren genler
- Restriction (Sınırlama) noktasından geçiş, **tümör baskılayıcı (represör) Rb Proteininin fosforilasyonuna** bağlıdır.
- Cyclin A**, DNA sentezi ve CDK1 nın **mitoza** girmesi için **gerekir.**
- İki tip **siklin-CDK inhibitörü (CIPs)** memelilerdeki hücre-döngüsü kontrolünde önemlidir: Bu inhibitörler, **siklin A-CDK2 aktivitesini inhibe eder** ve DNA replikasyonu başlamadan **yıkıma** uğratılması gerekir.

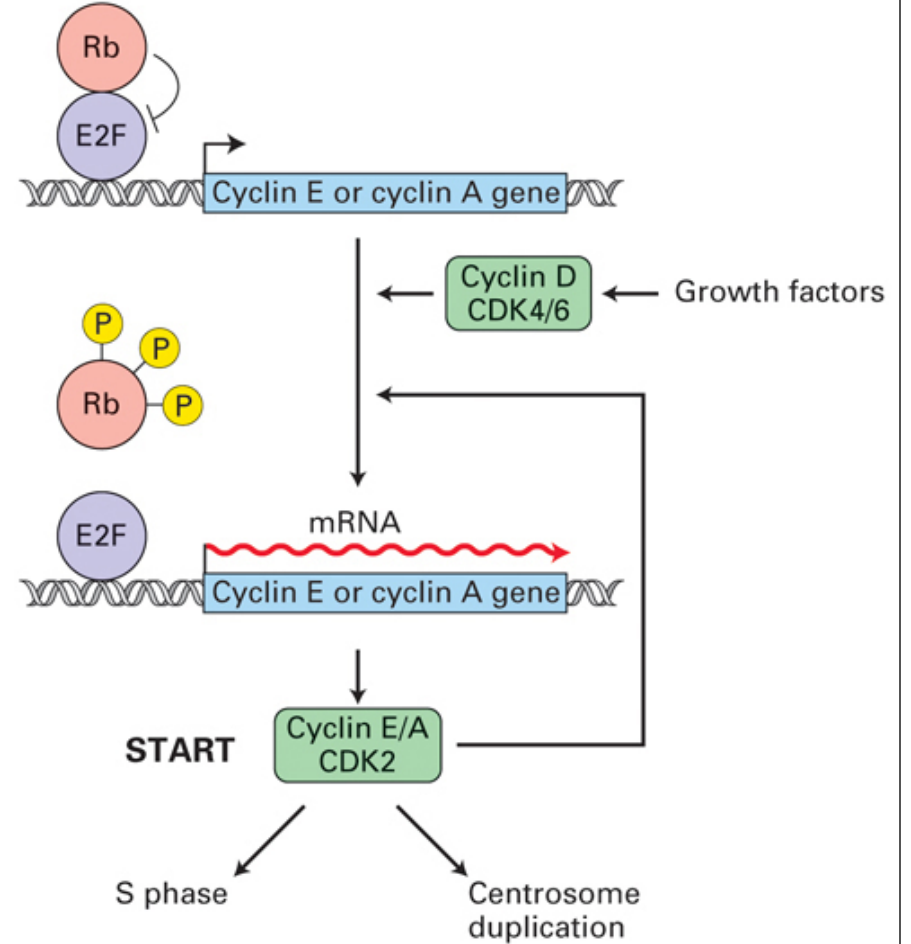
## G<sub>0</sub>-düzeyinde Durdurulmuş Memeli Hücrelerinde Mitojen-ile Uyarılan Gen Ekspresyonu

- ❑ G<sub>0</sub> fazındaki hücreler **siklinleri veya CDK'ları** sentezlemezler.
- ❑ Suskun hücrelerin G<sub>0</sub> den G<sub>1</sub> 'e geçişleri ve hücre döngüsünün kaldığı yerden devam etmesi serumdaki **growth faktörleri (mitojenler)** tarafından tetiklenir.
- ❑ Reseptörlere bağlandıktan hemen sonra, growth faktörleri, *hücrede halihazırda var olan* transkripsiyon faktörlerini (TFs) kullanarak, **c-fos, c-jun, and c-myc gibi erken cevap genlerin (early response genes)** transkripsiyonunu başlatırlar.
- ❑ Bu genler **geç-cevap veren (delayed-response genes)** genlerin transkripsiyonunu başlatır.
- ❑ Bu **geç-cevap veren genler** içinde **G<sub>1</sub> cyclin-CDKlar** ve **E2F** denilen bir **transkripsiyon faktörü** yer alır,
- ❑ **E2F**, **Rb** geni tarafından kontrol edilir.

# Rb ve BAŞLAMA noktası

- ❑ **Rb**, bir prototip **tumor suppressör geni** dir.
- ❑ **Rb** nin inaktivasyonu **retina** da tümör oluşumuna yol açar.
- ❑ **Rb** diğer birçok tümördede inaktive edilmiştir.
- ❑ **Bölünmeyen (non-proliferating) hücrelerde**, Rb proteini E2F'ne bağlanır, ve kompleks **histone deasetilazları aktive eder**, genin susukunluğuna yol açar (gene silencing).
- ❑ **G<sub>1</sub> cyclin-CDKların** ekspresyonu **bir mitojen tarafından** uyarıldığı zaman, Rb fosforlanır ve aktif hale gelen E2F serbest kalır.
- ❑ E2F S fazına geçiş için gerekli olan genlerin, yani **DNA sentez edici enzimlerin**, Siklin E ve A (**G<sub>1</sub>/S fazı siklinleri**), CDK2, ve kendisinin transkripsiyonunu aktive eder.

(b) Metazoans



# Hücre Döngüsünün Düzenlenmesindeki Denetim Noktaları ve Amacı

- ❑ Denetim noktaları (**checkpoints**) kromozomların bir arada ve bütün olarak tutulduğundan ve hücre döngüsünde bir sonraki aşama başlamadan önce hücre döngüsünün kritik aşamalarının tamamlandığından emin olmak içindir.

## Denetim noktaları:

1. **S-fazına giriş (kopyalanmamış-DNA) denetim noktası**
2. **İğ-ipliği oluşumu (spindle-assembly) denetim noktası**
3. **Kromozom-ayırılma (segregation) ) denetim noktası**
4. **DNA-hasar (damage) denetim noktası**

# Hücre Döngüsünün Düzenlenmesindeki Denetim Noktaları

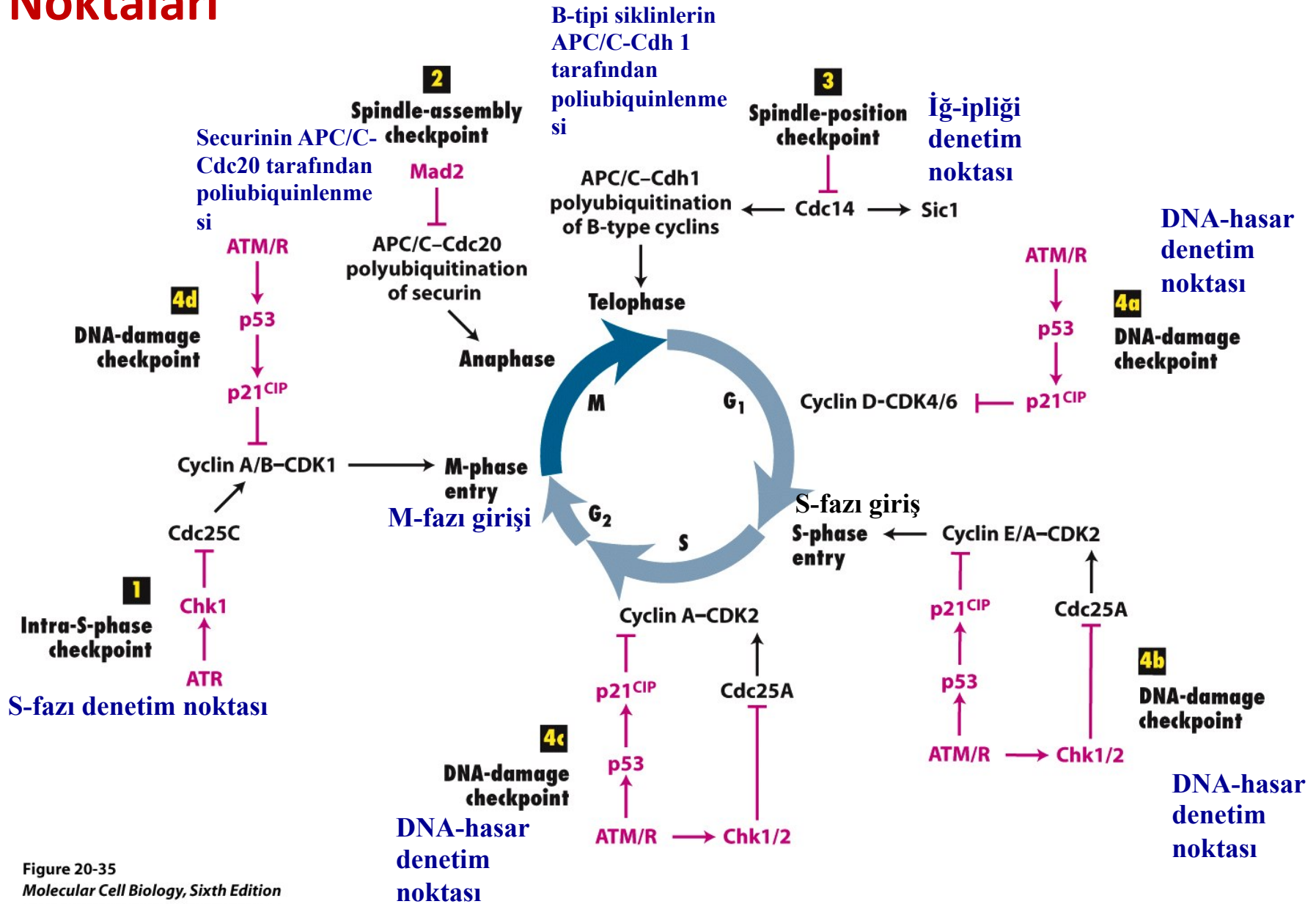


Figure 20-35  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
 © 2008 W. H. Freeman and Company

## Denetim noktaları (checkpoints)

### 1. S-fazına giriş (kopyalanmamış-DNA) denetim noktası

- ❑ S ve G2 fazlarında iş görür, Cdc25 *phosphatase* tarafından CDK1 in aktive edilmesini inhibe etmek yoluyla **DNA sentezi tamamlanmadan önce mitoz uyarıcı faktörlerin (MPF) aktif olmasını önler.**

### 2. İğ-ipliği-oluşumu (Spindle-assembly) denetim noktası (checkpoint)

- ❑ **Anafazın erken başlamasını önler, Mad2 ve diğer proteinleri kullanarak, securini poliubiquitinleyen APC specificity factor Cdc20 yi kontrol eder.**

### 3. Kromozom-ayrılma (segregation) denetim noktası

- ❑ Telofaz ve sitokinezi yavru kromozomlar düzgün bir şekilde ayrılana kadar önler, böylece yavru hücrenin tam set kromozomu olur.
- ❑ **Kromozom-ayrılma denetleme noktasında, Cdc14 fosfataz APC specificity faktör Cdh1 'yi aktive eder, bu da B-tipteki siklinleri yıkıma uğratar, böylece Mitotik faz uyarıcı faktörlerin (MPF) inaktivasyonunu sağlar.**



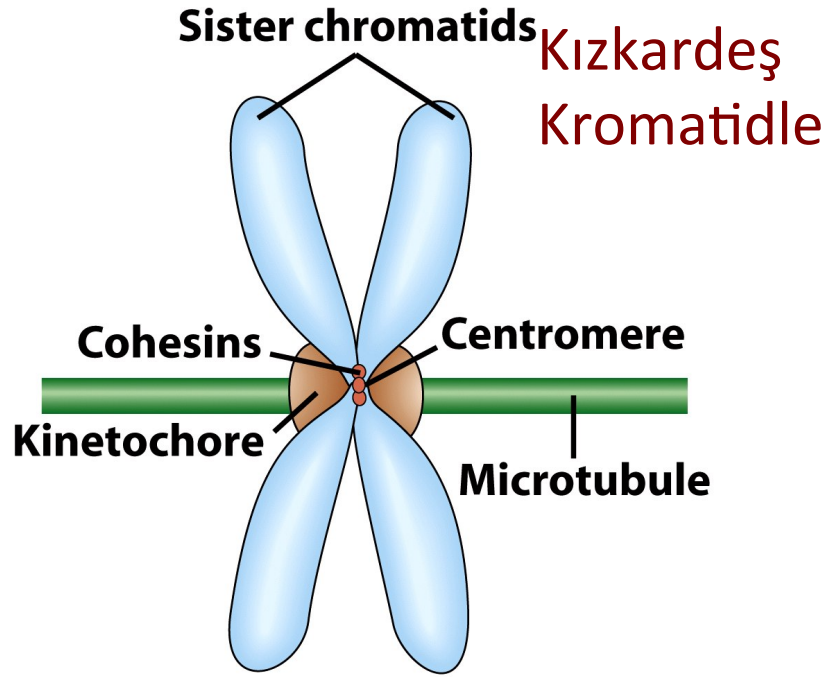
## APC/C nin Kızkardeş Kromatidlerinin Ayrılmasını Düzenlemesi

Metafaz kromozomları sentrozomlarda **cohesinler** denilen halka-benzeri proteinler tarafından tutulur.

İğ-iplik denetim noktası işlemleri onayladığında, **APC specificity factor (Cdc20)** denilen bir protein, kızkardeş kromatidlerin ayrılmasını başlatır.

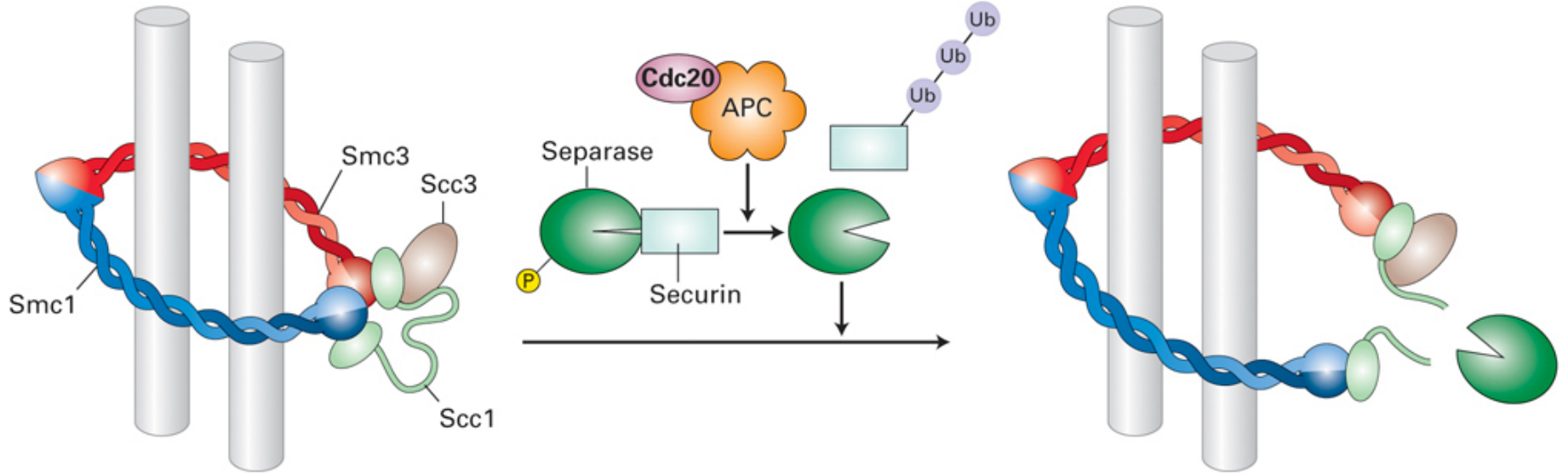
Cdc20 **APC/C ubiquitin ligase** aktive eder, bu **securin** denilen proteini poliubiquitinler, bu protein **separase** enziminin inhibitörüdür.

Securin proteazomlar tarafından yıkıma uğradığında, **separase cohesin lerin Scc1 bileşenini** keser, bu proteinlerin dağılmalarına ve kızkardeş kromatidlerin iğ ipliklerinin kutuplarına doğru **ayrılmalarına yol açar.**



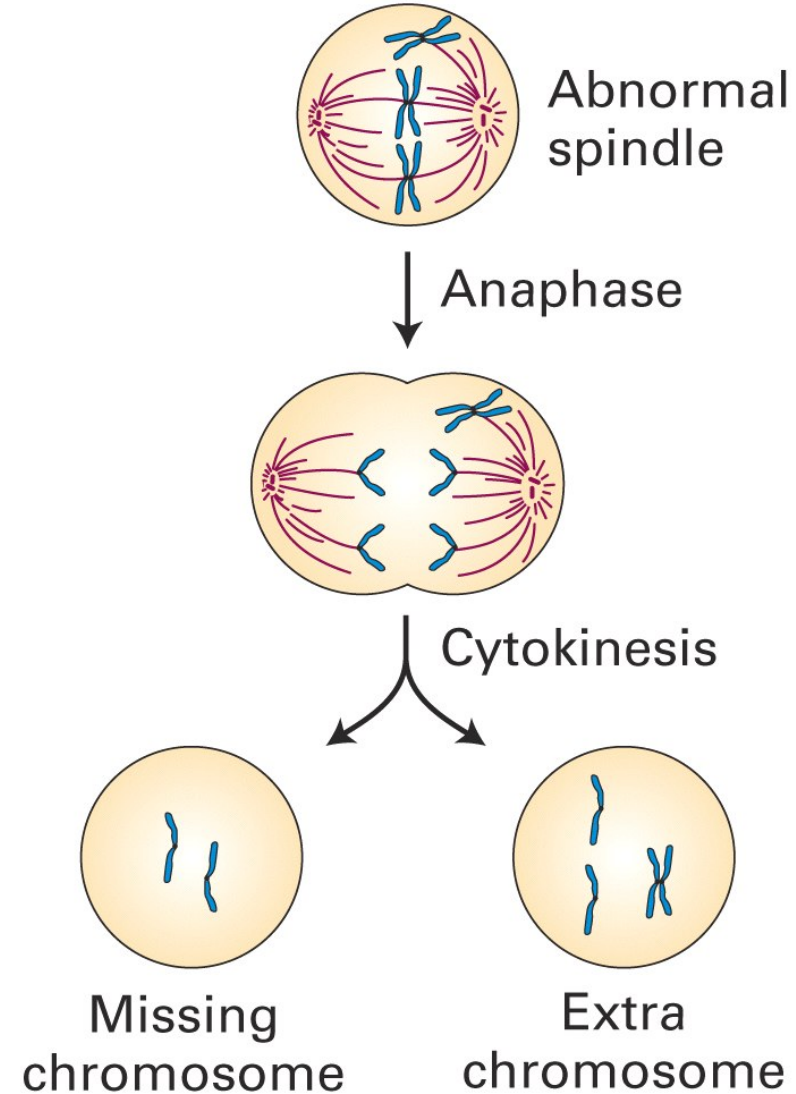
## APC/C nin Kızkardeş Kromatidlerinin Ayrılmasını Düzenlemesi

**separase** cohesin'lerin **Sccl** bileşenini keser, kızkardeş kromatidlerin ayrılmasına yol açar.



# İğ-ipliği-oluşumu/Kromozom ayrılma denetim noktası

- ❑ **Nondisjunction** hücre döngüsü sırasında homolog kromozomların veya kızkardeş kromatidlerin doğru şekilde ayrılmalarındaki başarısızlıktır.
- ❑ Bu olay kromozomların yavru hücrelere **eşit-olmayan ayrılmalarıyla (unequal segregation)** sonuçlanır.
- ❑ **Trisomy 21 de**, annede gametogenez sırasında mayoz bölünmede %95 oranında **nondisjunction** olur.



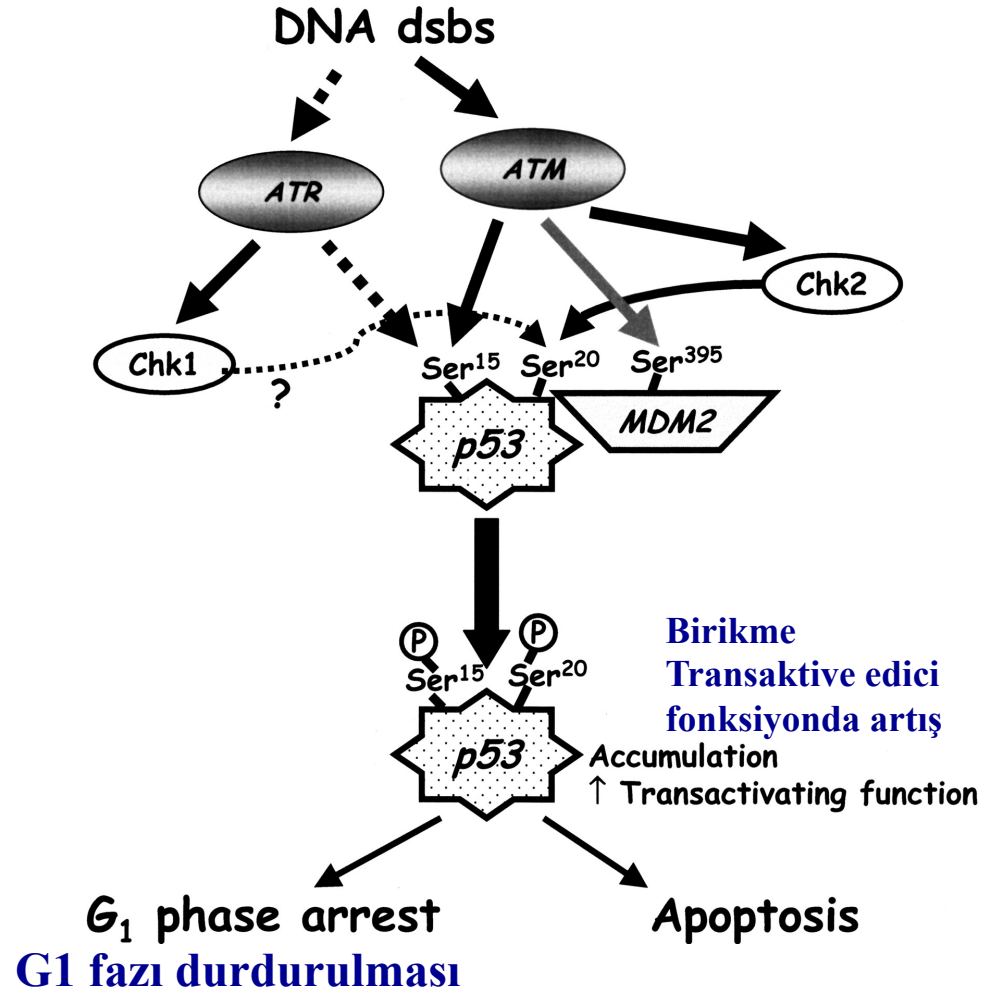
# DNA-hasar denetim noktası

- ❑ DNA hasarına (**UV ışınlarına veya-röntgen ışınlarına bağlı**) cevap olarak hücre döngüsü hasar tamir edilene kadar durdurulur.
- ❑ Üç **tümör-baskılayıcı (suppressor) protein (ATM/ATR, Chk1, ve p53)** bu denetim noktası için son derece önemlidir.

# DNA-hasar denetim noktası

- UV ışığı veya röntgen ışınlarına bağlı olarak oluşan DNA hasarına cevap olarak aktive olan **ATM veya ATR protein kinazlar** (ATM/ATR), **Cdc25A fosfataz aktivitesi kaybına** yol açan bir yolla **G1 ve S fazında durmaya** yol açarlar.
- Aşırı DNA hasarına cevap olarak, **p53** ayrıca **apoptosisi** uyaran genleri aktive eder.

## G1 denetimi noktası aracılığıyla ATM/ATR-bağımlı sinyal sistemi



# Mitosis and Meiosis