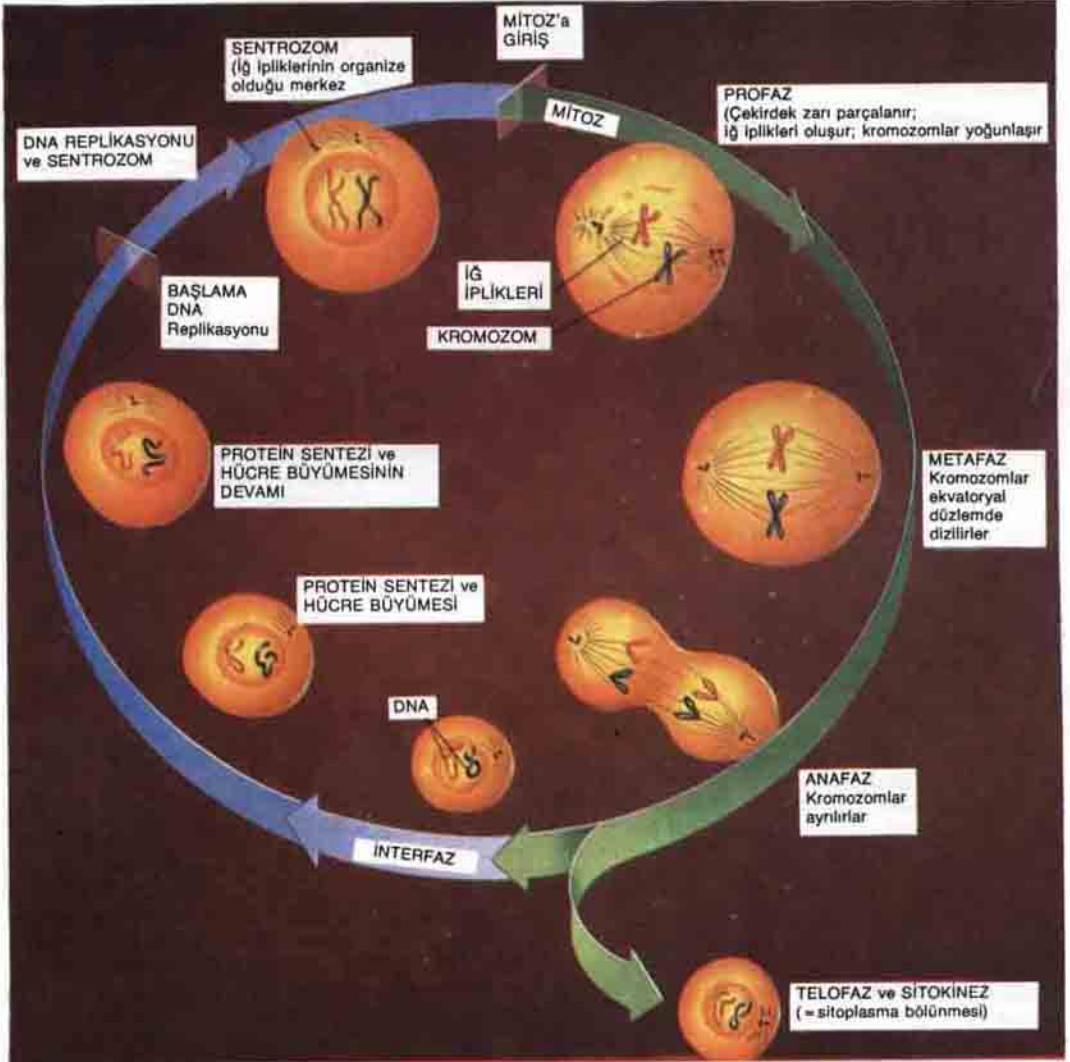


# HÜCRENİN HAYAT DEVRİNİ KONTROL EDEN MEKANİZMA NEDİR?

HİLAL İLARSAN\*



**Y**eni bir hücrenin oluşumunda tekrarlanan olaylar biliniyor ise de, biyologlar, bu olayların nasıl düzenlendiğini yeni öğreniyorlar.

1900'lerde bilim adamları hücrenin hayat devrindeki temel olayları (tek bir hücrenin diğer yavru hücrelere bölünmesi, gelişmesi ve hücrenin hayat devri) tanımlamışlardı. Son zamanlara kadar, insanlarda sadece üreme için değil, aynı zamanda gelişim, dokuların tamiri ve diğer pek çok işlem için

hayatî önemi olan bu hücrenin hayat devrini neyin düzenlediği hakkında çok az şey biliniyordu.

Son beş yıl içinde hücrenin hayat devri ve hücre bölünmesi ile ilgili yapılan araştırmalar, oldukça ilginç sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalara göre, ökaryotlardaki (bakteri ve virüsler haricindeki diğer tüm yaşayan organizmalar) hücrenin hayat devrinin düzenlenmesi, cdc-2 (cell division control = Hücre Bölünmesinin Kontrolü) olarak adlandırılan bir gen tarafından oluşturulan cdc-2 proteininin çalışmasındaki değişikliklere bağlı olduğu tespit edilmiştir.

\* Yrd. Doç. Dr., Ankara Üniv. Fen Fak. Biyoloji Bölümü.

çalışmasındaki değişikliklere bağlı olduğu tespit edilmiştir.

Hücrenin hayat devrini düzenleyen mekanizmanın ayrıntılı olarak öğrenilmesi, sadece hücre biyologları için değil, tıp dünyası açısından da, gerek hasar gören organ ve dokuların yeniden oluşması için gerekli olan hücrelerin üremesine neden olacak yeni yöntemlere öncülük olması, gerekse kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmalarını durdurma yöntemlerine ışık tutması ve böylece kanser gibi hücrenin hayat devri ile ilgili hastalıkların tedavisinde de yararlı olabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

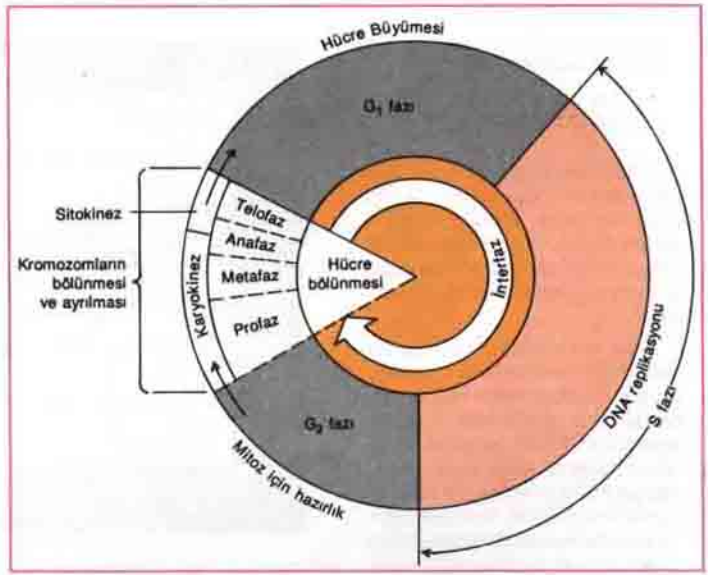
Hücrenin hayat devri içindeki mitoz ve mayoz bölünme, gün saat ve dakika aralıklarıyla sürmektedir. Bölünmenin kontrolden çıkması halinde kanser meydana gelmektedir. Hücre bölünmesi ile

ilgili, 20 yıl önce keşfedilen mekanizma ise, bölünmenin hücre büyüklüğü tarafından kontrol edilmesidir. Buna göre, ana hücre bir yolunu bulup kütesini tam iki katına çıkarırsa, bölünmenin oluşmasını ayarlayabilir. Ayrıca hücre hayat devrindeki çeşitli olayları koordine etmek zorundadır. Örnek olarak hücre, kromozomlarını oluşturan DNA replikasyona uğramadan, mitoz ve mayoz bölünmeye girmekten sakıncalıdır. Aksi takdirde bazı kromozomları eksik olan hatalı hücrelerin ortaya çıkması mümkündür. Bu da genetik bir hastalığın ortaya çıkmasının yanı sıra hücreyi öldürebilir ya da kanserli yapabilir.

Anlaşılması güç olan diğer bir durum ise, hücrelerin, bölünme ile birlikte kromozomlardaki ayrımı nasıl düzenledikleri ve ayrıca hücrenin büyümesi sırasında bu işlemleri nasıl koordine ettikleridir.

1971'de Yale Üniversitesi'nden Yoshio Masui ve Argonne Millî Laboratuvarı'ndan Dennis Smith, bu sorunun cevabı ile ilgili büyük bir adım atmışlardır; kurbağa oositlerinde mayoz bölünmeyi uyaran kimyasal bir sinyalin varlığını tespit ettiler. Araştırmacılar, başlangıçta bu kimyasal sinyal belli bir madde olarak tanımlayamamışlar; fakat, faaliyetinden dolayı varlığını keşfetmişlerdir. Mayoz bölünmeye başlamak için hormonal bir uyarı almamış (progesteron), dinlenme devresindeki bir oosite, olgunlaşan bir oositin hücre özsuyu enjekte (iğne ile) edilirse, ikinci oositin gelişmeye ve olgunlaşmaya başladığı gözlenmiştir. Hücre özsuyunu, yani bölünmeyi başlatıcı sinyal alan, gelişmemiş oosit mayoz bölünmeye başlar. Araştırmacılar, bölünmeyi başlatan hücre özsuyunun belirlenemeyen bir bileşeni için, "olgunlaşmayı sağlayan faktör" veya MPF "Maturation Promoting Factor" terimini kullanmışlardır.

Daha sonra bu konuda çalışanlar (sadece mayoz bölünmede değil) aynı faktörün (MPF), mayalarda, deniz omurgasızlarında ve memelilerdeki tüm mitotik hücre çalışmalarında bölünmeyi başlatan ilk sinyal olduğunu bulmuşlardır. Böylece mayoz ve mitoz bölünmede temel düzenleyici olan ve 1988'e kadar ayırt edilemeyen MPF belirlenmiştir.



Utretch'deki Hubretch laboratuvarından Yet Koki Hara ve Peter Tydeman, kurbağa yumurtalarındaki (oocyte) çalışmaları ile, hücrenin hayat devrinin çekirdekdeki olaylar tarafından kontrol edilmediğini bulmuşlardır. Araştırmacılar, ilk kez mitoz bölünmeye giren kurbağa yumurtalarında oluşan şaşırtıcı büzülmenin nedenini keşfettilerinde bu durumu farkettiler. Büzülmenin hücre bölünmesinin bir bölümü olduğu düşünülüyordu. Fakat mitoz bölünme dursa daha düzenli aralıklarla büzülmenin devam etmesi şaşırtıcıydı. İğne ipliklerinin oluşumunun önlenmesi ya da çekirdeğin tamamen kaldırılması, büzülmenin periyodik olarak tekrarlanmasını durdurmamıştı.

Mitoz sunî olarak durdurulduğunda, MPF enjekte edilmesi ile mitozun tekrar başlaması sağlanmıştır.

Son araştırmalar, MPF'nin normal olarak mitozu neden olduğunu tespit etmeye yardım etti. Ayrıca bu faktör için hayati önemi olan bir veya birkaç proteinin interfaz sırasında sitoplazma içinde yapıldığını gösterdi. Hücre biyologları, sitoplazmadaki kendi kendine ilerleyen kimyasal reaksiyonlar tarafından yönlendirilen mitoz ve interfazdaki sıralama hakkında delil toplarken, genetikçiler de tamamen değişik bir tanımlamanın delillerini topladılar. 1988'in sonlarında araştırmacılar hücre bölünmesini kontrol eden (cdc = cell division control) ve MPF'nin bir bileşeni olan cdc-2 genini ve bu genin ürünü olan cdc-2 proteinini keşfettiler. Bu proteinin hücre devrini düzenleyen protein kinazlardan olduğu anlaşılmıştır. cdc-2 proteini kurbağa oositleri ve bira mayası hücrelerinde yapılan çalışmalar ile keşfedilmiştir.

Mayalarda yapılan araştırmalar ile cdc-13 adı verilen hücre bölünmesini kontrol eden ikinci bir gen tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar ile cdc-13 geninin tek başına çalışmadığı, bu genin ürünü olan protein ile cdc-2 proteininin birleştiği gözlenmiştir. O halde cdc-13 proteini de MPF'nin ikinci bir bileşenidir.



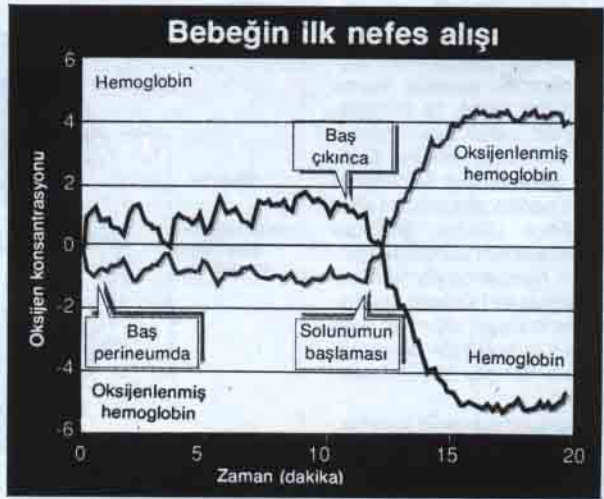
## GEREKSİZ SEZARYEN AZALTILABİLİR

İngiliz araştırmacılar tarafından geliştirilen ve doğum sırasında, bebeğin kanındaki oksijen miktarını gösteren ve bunu grafikleyebilen bir cihaz, her yıl sayıları gittikçe artan sezaryen doğumların miktarını azaltabilir.

Ana rahmindeki fetusun kanındaki oksijen seviyesi çok düşüktür. Bu durum, doğumdan hemen öncesine kadar devam eder. Buradaki esas sorun, oksijen azlığının hangi seviyede ve ne kadar süre devam ederse bebeğin tehlikede olduğunu belirlemesidir. Yeni geliştirilen Yakın-Infrared spektroskopisi (NIRS) cihazı, doğum yaptırılan doktorların, bebeklerde beyin hasarlarının nasıl, niçin ve ne zaman olabileceğini anlamalarına yardım edecektir.

Hali hazırda bunu belirlemek için, doğum sırasında bebeğin kalp atışlarının izlenmesi veya bebeğin başından ince bir iğne ile alınan kanın oksijen miktarının ölçülmesi yöntemleri kullanılmaktadır. Oksijen azlığı veya diğer adıyla hipoksi, beyin hasarının en önemli nedenidir. Şu an kullanılan yöntemlerle bebeğin hipoksise olduğuna karar verilirse, bebek forsepsle (kaşık yardımıyla) veya sezaryenle doğurtulmaktadır.

Yeni yöntemi geliştiren bilim adamlarından Donald Peebles, kalp



hızı gözönüne alınarak gereksiz yere birçok bebek sezaryenle doğurtulmaktadır diyor. Bunun nedeni de, kalp hızındaki düşüşün sebebinin halen tam olarak anlaşılmasına başlıyor Peebles. Bunun nedeni bebeğin başındaki sıkışma olabileceği gibi, plasentadan gelen kanın yeterince oksijenlenmemiş olmasına da bağlı olabilir.

NIRS cihazında iki optik fiber vardır. Bu fiberler emici yastıklarla bebeğin başına tutturulur. Fiberlerin birinden infrared ışını gönderilirken, diğer fiber derideki kandan yansıyan ışınları toplamaktadır.

Kanda oksijeni taşıyan hemoglobinin, oksijenlendiğinde kırmızıya,

oksijeni kaybettiğinde de mavimsi dönüşmektedir. Hemoglobinin oksijenlenmiş formu, oksijensiz formuna göre daha fazla infrared ışığı yansıtmaktadır. Bu sayede kandaki oksijen konsantrasyonu kolayca hesaplanabilmektedir. NIRS bebeğe zararsızdır. Ayrıca anneye de sıkıntı vermemektedir.

Peebles, cihazı yaklaşık iki yıldır 30 doğum eyleminde kullanmış, 3 ile 5 yıl sonra da tüm hastanelerde kullanılmaya başlanacağını söylüyor.

New Scientist,  
9 Ocak 1993'ten çev.:  
Nurullah OKUMUŞ

Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, cdc-13 proteinin CYCLIN denilen proteinin molekül yapısı ve büyüklüğü ile benzerliğine dikkat çekilmiştir. Edinburgh Üniversitesi'nden Paul Nurse ve arkadaşları cyclin'in cdc-13 proteini gibi, cdc-2 proteini ile de kompleks oluşturduğunu buldular. Sonuçta MPF'nin cyclin denilen ikinci bir bileşeninin olduğu anlaşıldı. Buna göre cyclin cdc-2 ile kompleks kurarak aktif MPF'yi oluşturmaktadır. Faaliyete geçen MPF ise, mitozu başlatan düğmeye basmaktadır.

MPF'yi harekete geçiren ve bu mekanizmanın hızlı ve yavaş çalışmasını sağlayan nedir? Büyüme ve gelişme faktörleri olarak bilinen bu sinyaller sayesinde yavaş büyüyen hücrelerin daha hızlı büyümeleri veya yaşlı bir hücrenin tekrar çoğalması mümkün olabilir. Böyle bir sinyal MPF'ye protokinaz dizileri ile ulaşmaktadır. MPF'nin herhangi bir aracı olmadan da etkilerini gerçekleştirdiği bilinmektedir. Bazı araştırmacılar, MPF'nin bir bileşeni olan cdc-2'nin doğrudan kromozom yoğunlaşmasına (mitozun erken devresi) katkıda bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Son yirmi ve özellikle son beş yılda yapılan çalışmalar, hücrenin hayat devri ve hücre bölünmesi hakkında birçok yeni bilginin elde edilmesini sağlamıştır. Ancak çalışmalar ilerledikçe cyclin-cdc-2 kompleksinin hücre bölünmesindeki etkileri daha iyi ortaya konacak ve bu araştırmalar, kanser ve bazı genetik hastalıklar gibi hücre bölünmesi ile ilgili hastalıkların tedavilerine de büyük katkı sağlayacaktır. □

### KAYNAKLAR

1. **Cyclin Synthesis Drives the Early Embryonic Cell Cycle:** Andrew W. Murray and Marc W. Kirschner in Nature, Vol. 339, No. 6222, pages 275-280, May 25, 1989.
2. **Controls That Ensure The Order of Cell Cycle Events:** Leland H. Hartwell and Ted A. Weinert in Science, Vol. 246, No. 4930, pages 629-634, November 3, 1989.
3. **Dominoes and Clocks: The Union of Two Views of the Cell Cycle:** Andrew W. Murray and Marc W. Kirschner in Science, Vol. 246, No. 4930, pages 614-621; November 3, 1989.
4. **Universal Control Mechanism Regulating Onset Of M-Phase:** Paul Nurse in Nature, Vol. 344, No. 6266, pages 503-508, April 5, 1990.