

BİYOKİMYA

Hücre

HÜCRE

- Zarla çevrili bir yapı olan hücre, genetik bilgi ve diğer elemanları içerir (ör. protein, DNA, lipid, vd.) Örneğin, bu elemanlardan enzimler aracılığı ile maddeler metabolize edilirler.
- Bu sayede hücre büyür ve yeni hücrelere çoğalır. Tüm organizmalar hücrelerden yapılmışlardır. Bazıları tek hücreli (bakteri, amip, vs), bazıları çok hücrelidir (insan, hayvan, bitki).
- Bir kelebeğin zar gibi görünen kanadı ince bir hücre tabakasından oluşmuştur. Kısaca, göz bebeğimizin en dış zarından, dişimize, derimize tırnağımıza kadar her şey hücrelerden oluşmuştur. Yediğimiz hamburger bile hücrelerden oluşmuştur ve kısa sonra onun içeriği bizim hücre içeriğine dönüştürülecektir.
- Su anda elinizde tuttuğunuz kursun kalemin odun kısmı hücrelerden meydana gelmiştir, vs.
- *Temel hücre teorisi* 'ne göre; yaşayan organizmaların yapısal ve işlevsel özelliklerinin temel biriminin hücre olduğu ve hücrenin tek başına canlılık özellikleri olan beslenme, üreme ve metabolizma işlevlerini yürütebildiği, ayrıca tüm canlıların da hücrelerden oluştuğu görüşü kabul edilmiştir.

- **Kendilerini oluşturan hücrelerin yapısal özelliklerine göre gezegenimizdeki tüm canlılar iki ana grup içine sokulabilirler:**
 1. Prokaryotlar
 2. Ökaryotlar
- Prokaryotların hepsi MONERAkingdomu (alem) içinde yer alıp iki ana gruba (domeyn) ayrılır:
 1. Gerçek bakteriler (öbakteriler)
 2. Eski dünya bakterileri (arkeikler)
- Ökaryotlar ise dört aleme sokulabilirler:
 1. Protistler (bitki benzeri, hayvan benzeri ve fungusbenzeri tek hücreli ökaryotlar)
 2. Bitkiler
 3. Funguslar (mayalar, mantarlar, küfler, vs.)
 4. Hayvanlar

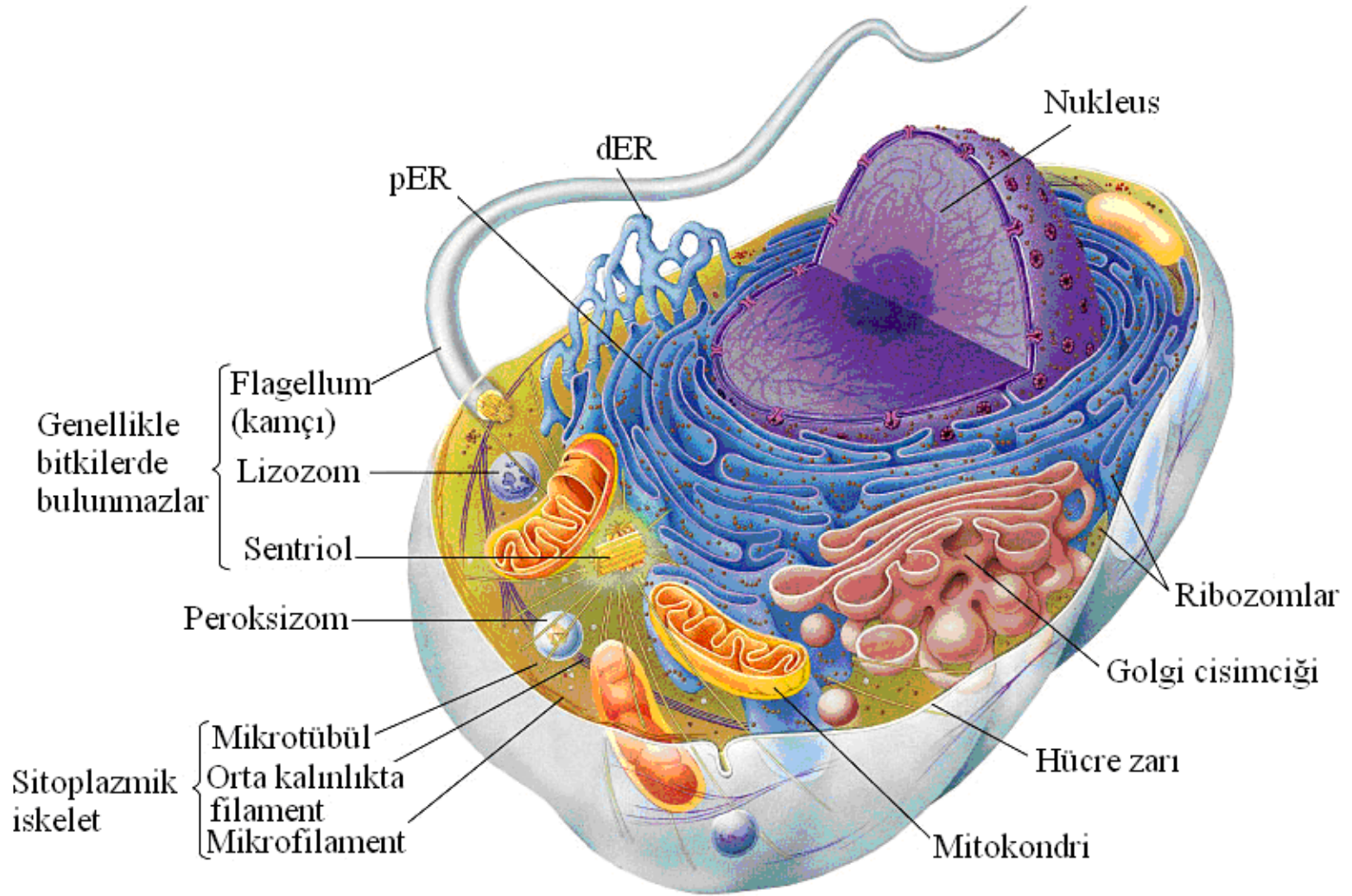
Rakamlar, ilgili gruptaki canlıların il ortaya çıktıkları yaklaşık zamanı (milyar yıl olarak) göstermektedir.

- Hücre; tüm doku, organ ve organ sistemlerinde, yaşamın (ve hastalıkların) yapısal ve fonksiyonel birimidir.
- Her hücrenin kapasitesi ve bu kapasitenin sınırları, onun yapısında saklıdır. Bu nedenle, hücrenin kapasitesini ve bu kapasitenin sınırlarını kavrayabilmek için, hücrenin yapı ve fonksiyonunu bilmek zorundayız.
- İki temel hücre tipi vardır.
- **Prokaryotik hücreler**; tipik olarak küçük, çekirdek membranı, histonları ve membranöz organelleri olmayan, tek hücreli (ör. bakteriler) organizmalardır.
- **Ökaryot hücreler**: çok hücreli veya tek hücreli ökaryotların hücreleridir.
- İnsan vücudunda, her biri ayrı bir fonksiyonu yerine getiren, birbirinden farklı yaklaşık 200 tip hücre olmasına karşın, tümü için ortak özellikler verilebilir.

- Ökaryotik hücrelerin 3 temel bileşeni vardır:
 1. **Hücre membranı**, hücreyi çevresinden ayırır ve hücre içinde de belli fonksiyonları olan kompartımanlar (çekirdek, organeller) oluşturur.
 - Dış hücre membranına, **plâzma membranı** ya da **plâzmalemma** denir.
 2. **Karyoplâzma**, membranla çevrilidir ve DNA içerir. DNA üzerinde, protein sentezi ve bu nedenle de hücrenin tüm aktiviteleri için gerekli olan genetik bilgi kodlanmıştır.
 3. **Sitoplâzma**, çekirdeği çevreler ve plâzma membranı tarafından çevrelenir. DNA direktiflerini dekodlayacak ve hücre aktivitelerini gerçekleştirecek yapı ve maddeleri içerir. Sitoplâzma ve karyoplâzmaya birlikte **protoplâzma** denir.

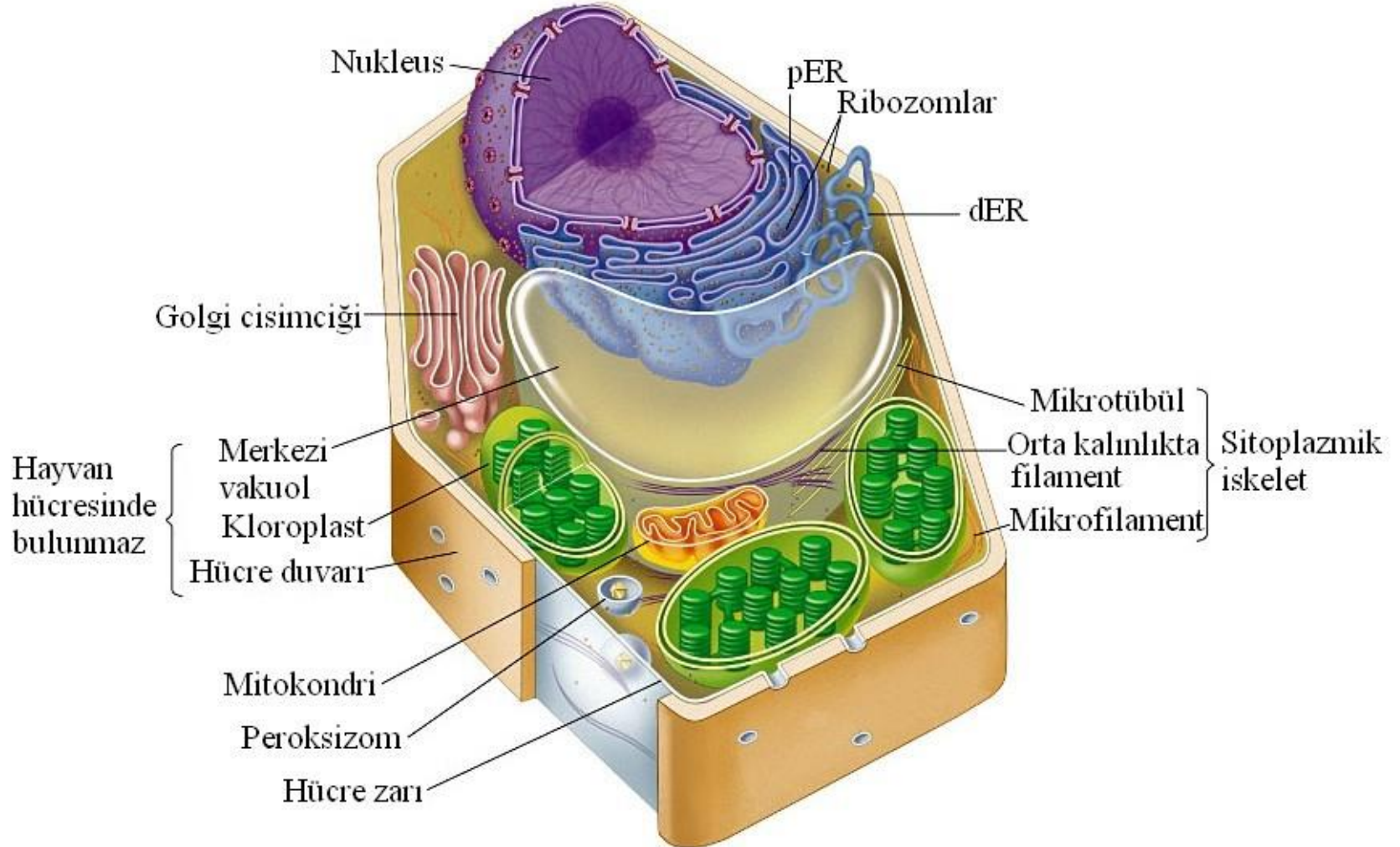
- Organizmalar hücre yapısına göre iki genel grup altında toplanırlar; **prokaryotlar** basit tek hücreli organizmalar olup, bu grubun hemen hepsini bakteriler oluşturur.
- Ancak, tüm tek hücreli canlılar prokaryot olamayabilir, örneğin, protozoalar. Basit bakteri hücrelerinden farklı olarak ökaryotik hücreler önemli ölçüde hücre içi membranlı yapılara (organellere) sahiptirler.
- **Ökaryotlar** bakteriler hariç tek hücreli mikroorganizma (protist)'lardan yüksek yapılı çok hücreli organizmalara (insan, hayvan, bitki) kadar olan büyük bir grubu içine alır.

Tipik bir hayvan hücresi. pER, pürüzlü Endoplazmik Retikulum; dER, düz Endoplazmik Retikulum



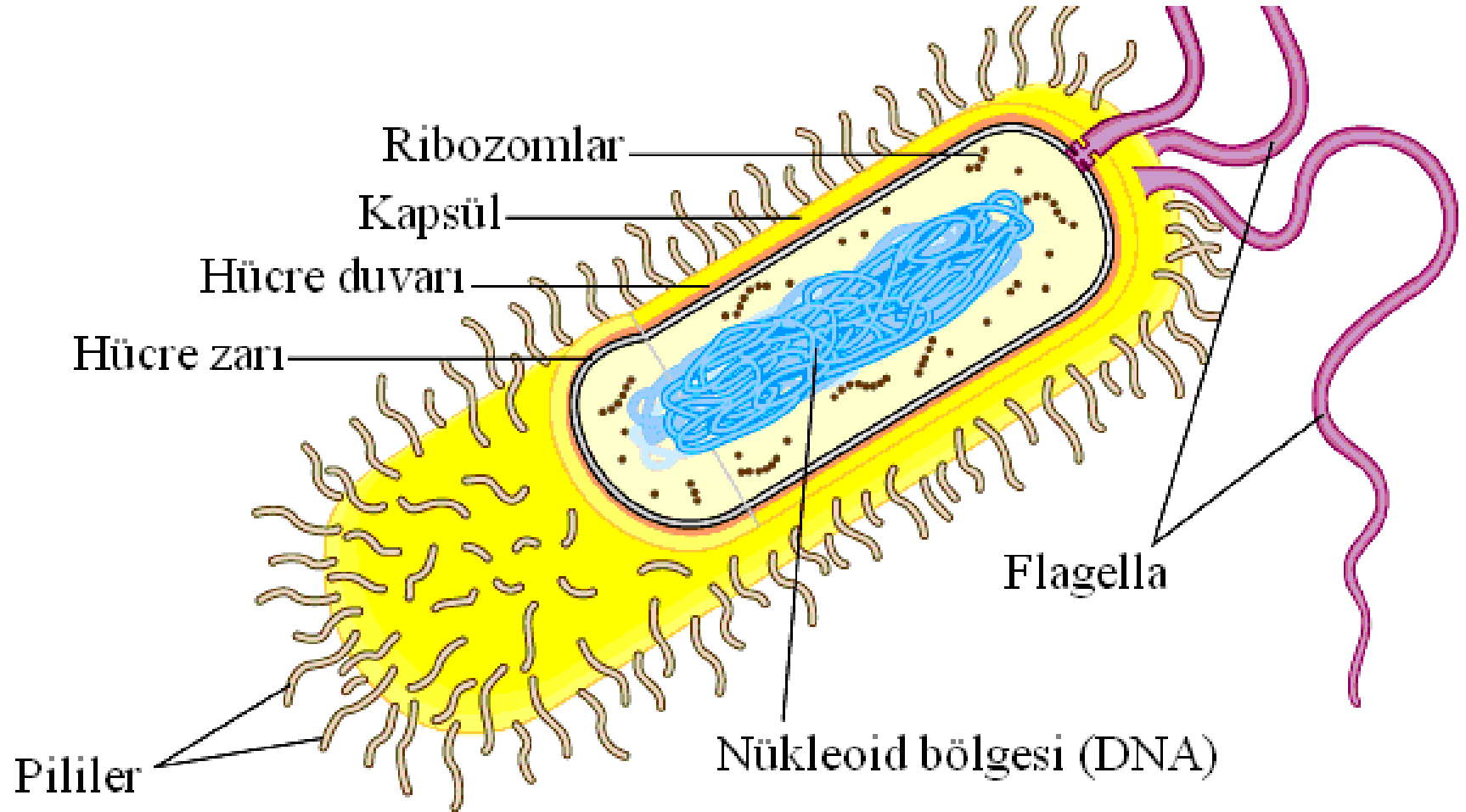
Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Tipik bir bitki hücresi



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Tipik bir bakteri hücresi



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Prokaryot ve ökaryot hücreler arasındaki genel farklar

PROKARYOT

Organizmaları

Bakteriler

Hücre büyüklüğü

1-10 μm^* (mikronmetre)

Metabolizma

Oksijenli ve oksijensiz

Organeller

Organel yok

DNA

Halkasal ve sitoplazmada bulunur (zarla çevrili değil)

RNA ve protein

Her ikisi de aynı yerde
(sitoplazmada) sentezlenir.

Sitoplazma

Sitoplazmik iskelet yok,
endositoz ve eksositoz yok.

Hücre bölünmesi

Kromozomlar hücre

membranı ile çekilirler,

Mitoz yok

Hücresel yapı

Tek hücreli

ÖKARYOT

Protistler, funguslar, bitki ve hayvanlar.

10-100 μm^*

Oksijenli

Çekirdek, mitokondri, kloroplast,

ER, golgi, lizozom, vb.

Çekirdek zari ile çevrili, histon ve histon olmayan proteinlerle sarılı

RNA çekirdekte sentezlenir
islenir, protein sitoplazmada

Sitoplazmik iskelet var,
endositoz ve eksositoz var,

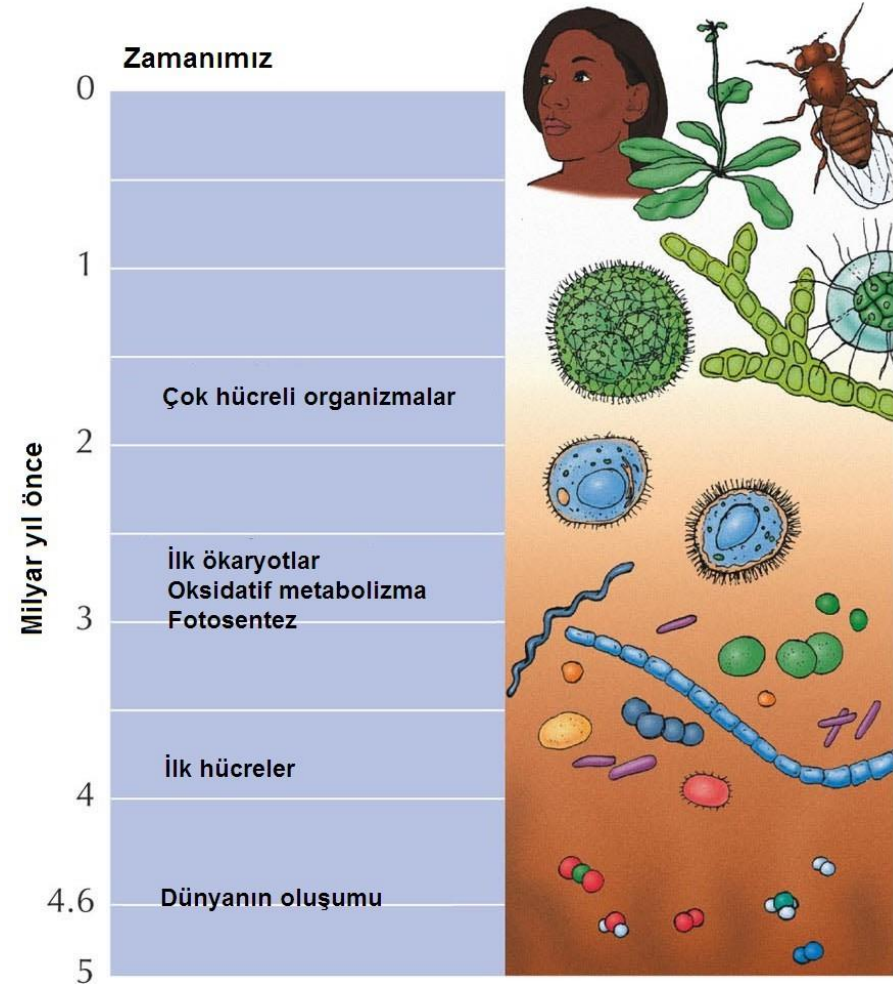
Kromozomlar iç iplikçikleri

yardımları ile çekilir,

Mitoz var

Çoğu çok hücreli, bazıları tek hücreli

- Günümüzde evrenin yaklaşık olarak 11 ile 15 milyar yıl önce ortaya çıktığı ve bu haline evrimleştiği düşünülmektedir.
- Dünyamız ise yaklaşık 4.5 milyar yıl önce oluşmuştur. Oluşumundan itibaren dünya - jeolojisi ve çevresi ile birlikte - sayısız fiziksel ve kimyasal gücün etkisiyle değişmiştir ve değişmeye devam etmektedir.
- Dünyada yaşam en az 2.5 milyar yıl önce ortaya çıkmıştır. Bundan kısa bir süre sonra, fotosentez yapan canlıların evrimleşmesi, en az iki milyar yıl öncesinden başlayarak atmosferin yavaş yavaş önemli miktarlarda oksijen içeren bir biçime dönüşmesine yol açmıştır.



THE CELL, Third Edition, Figure 1.1 ASM Press and Sinauer Associates, Inc.
© 2003 All rights reserved.

- Hücrelerin çoğu mikroskobik büyüklüklerdedir. Hayvan ve bitki hücreleri tipik olarak 10-30 μm (mikronmetre) çapında iken, bakteri hücreleri 1-2 μm botutlarındadır.
- Hücrelerin temel yapısı, bundan sonraki derste göreceğimiz makro moleküllerden oluşmuştur. Bu dersimizde daha çok ökaryotik hücrelerin yapıları üzerinde duracağız.
- Her ne kadar ökaryotik hücreler birçok değişik formda ve fonksiyonda bulunurlarsa da, hepsinin paylaştığı özellikler vardır. Örneğin, hepsi **plazma (hücre veya sitoplazma) membranı (zarı)** denen bir zarla çevrili, hepsinde **sitoplazmik iskelet** adı verilen ve hücreye destek görevi yapan bir hücre matriksi ve çeşitli **organelle** sahiptirler ki bu organeller kendilerine has zarlarla çevrilidirler.

Sitoplazmik iskelet

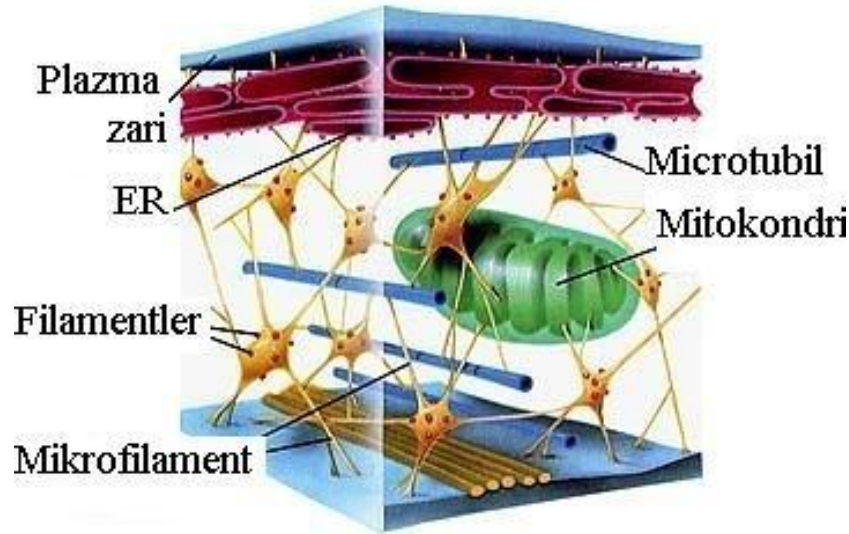
Bir kaç çeşit protein filamenti hücre sitoplazmasını baştan başa geçerek hücreye destek ve küre şeklinde olmasını sağlayan bir yapı kazandırır ki buna **sitoplazmik iskelet** (sitoplazmik matriks) denir.

Sitoplazmik iskelet (**İng. Cytoskelaton**); **(a) mikrofilament (ör.aktin), (b) mikrotübül ve (c) intermediyet filament** adı verilen filamentöz (ipliksi) elementlerin oluşturduğu ağısı bir yapıdır.

Hücre şeklinin korunması için gerekli olan yapısal stabiliteyi sağlar. Hücrenin hareket etmesinde ve sitoplâzmik komponentlerin organizasyonunda önemlidir.

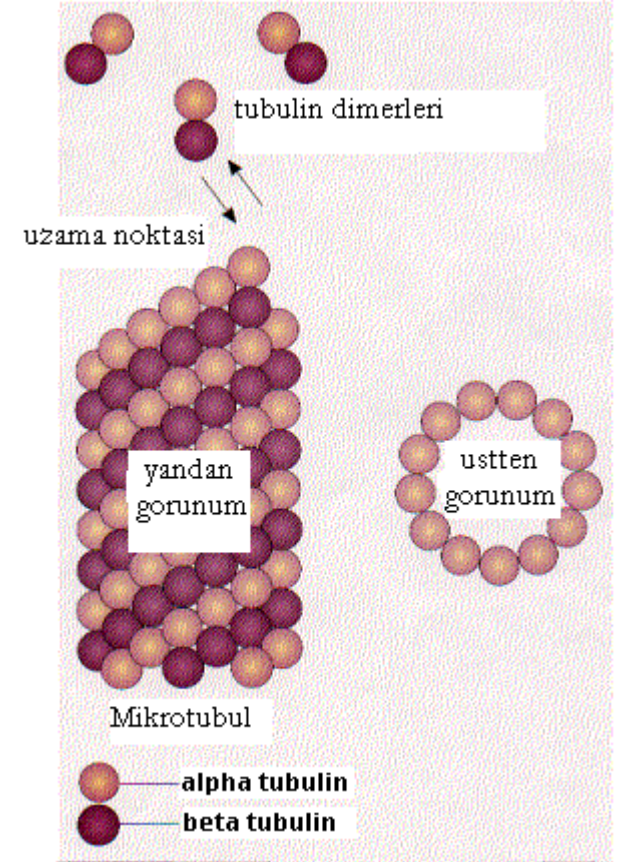
Mikrofilamentler

- Sitoplazmik iskelet komponentlerin en incesidir (5–7 nm kalınlığında).
- Genellikle **aktin** filamentlerinden oluşmuşlardır.
- Çizgili kas hücrelerinde, miyozin filamentine bağlı bulunup kontraktildirler.
- Kas hücrelerinin dışındaki hücrelerde, erimiş şekildedirler.
- **Aktin** tüm ökaryotik hücrelerde bulunan bir mikrofilament olup yüksek yapıli hayvanlarda kas oluşum ve hareketindeki önemi büyüktür.
- Diğer bir çeşit filament protein olan **miyozin** aktin filamentleri boyunca kayarak kas kasılması olayını meydana getirir.



Mikrotübüller

- Sitoplazmik iskeletin en kalın komponentidir.
- Bu filamentlerin eni 6-22 nm arasında değişir (ileride göreceğimiz gibi, makromoleküler bir molekül için bu oldukça kalın bir yapıdır. Örneğin, DNA sarmalının eni 2 nm'dir).
- Değişen uzunluklarda olabilen, ince tübüler yapılardır.
- Bu filamentlerin özelliği hücre içinde gerek duyulduğunda yapısal monomerlerinin bir araya gelmesi (polimerizasyon) veya filamentin kendisinin yapıtaşlarına yıkılması (depolymerizasyon) şeklinde olmasıdır.



- Mikrotübüller her biri, bir –**tübülin** ve bir –**tübülin** protein molekülü içerir. Tübülin heterodimerleri, **protofilament** şeklinde düzenlenmişlerdir. İplik şeklinde olan 13 tane **alfa** ve **beta-tübülin**, birbirlerine paralel dizilerek, her bir mikrotübülün duvarını yaparlar.
- Mikrotübüllerin boyuna büyümesi, uçlarından birinde bulunan ve **nükleasyon merkezi** denilen yere yeni heterodimerlerin eklenmesiyle olur ki buna “polimerleşme” denir.
- Bu polimerizasyon, deneysel olarak, kalsiyum iyon konsantrasyonunu düzenleyerek ya da antimitotik alkaloidler uygulayarak kontrol edilebilir.

- **Kolşisin**, nükleasyon merkezine bağlanarak bu işlemi bloke ederken, **Vinblastin**, tübüline bağlanarak mikrotübül oluşumunu engeller.
- Mikrotübüller; hücre şeklinin korunmasında, nöronlarda aksoplâzmik taşımada, pigment hücrelerinde melaninin dağıtımında, mitoz sırasında kromozomların hareketinde ve hücre içinde veziküllerin taşınmasında rol alırlar.
- Mikrofilamentlerin aksine mikrotübüller kontraksiyon yapmazlar.
- Boylarının kısalması, depolarizasyonla (yani alt ünitelerin ayrılması ile) olur. Mikrotübüller, hücrenin sitoplâzmasının her tarafında bulunurlar.
- Ancak, çok iyi organize oldukları yerler; sentrioller, siller, flagellumlar, bazal cisimler ve mitotik iğ iplikçikleridir.

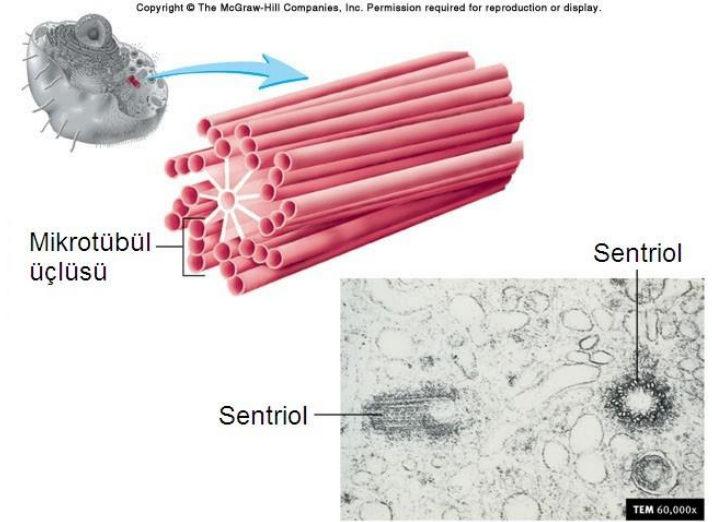
- Hücre bölünmesinde kromozomları kutuplara çeken **sentriyoller** de mikrotübül filamentlerinden oluşurlar.
- Sentriyoller sadece hayvanlarda, protozoalarda ve bazı mantarlarda bulunurlar. mikrotübüllerin oluşturduğu silindirik bir gruptur.
- Çapları 150 nm ve uzunlukları 350–500 nm arasındadır. Her biri 9 adet mikrotübül **üçlüsü (triplet)** içerirler.

Sentriollerin yapısı

Sentrioller moleküler seviyede mikrotübüllerden oluşurlar. Sentrozom denen nukleusa yakın bir bölgede bulunurlar.

Sentriollerin yapısını oluşturan mikrotübüller tübülün proteinlerinin polimersizasyonu ile meydana gelip aynı zamanda sitoplazmik iskelette destek, bazı organellerin yapına girme, hücre hareketinde rol oynama, hücre bölünmesinde, ve hücre içi madde transferinde rol oynama gibi fonksiyonları da vardır.

Hücre bölünmeden önce sentriyoller bölünür ve hücrenin farklı kutuplarına hareket ederek orada iğ iplikçiklerinin oluşumunu başlatırlar.



Bir üçlüdeki her bir mikrotübül, komşu mikrotübül duvarının bir bölümünü paylaşır.

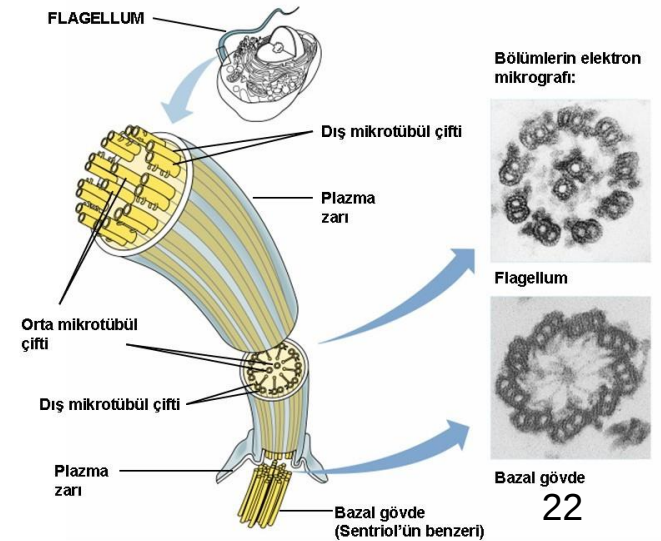
Bir interfaz hücresinde, uzun eksenleri birbirine dik şekilde yerleşmiş bir çift sentriol vardır ve her birinin etrafında çok sayıda elektron yoğun satellitler ya da **perisentriolar cisimler** bulunur.

Diğer sitoplâzmik mikrotübüller, perisentriolar cisimlerden kaynaklanır ve çevreye doğru radyal bir biçimde dağılır.

Sentrioller, hücrenin yapısal organizasyon merkezleridir. Sentriol dublikasyonu, hücre bölünmesi öncesi olması gereken bir olaydır ve mitoz sırasında sentrioller, mitotik iğn mikrotübüllerini organize ederler.

- Sentrioller bazal cisimleri oluşturabilirler.
- İnterfaz hücrelerinde sentrioller çekirdeğe yakın ve genellikle Golgi kompleksi tarafından çevrelenmiş şekilde bulunurlar.
- İnterfazın S evresinde her bir sentriol çoğalarak **prosentriolü** oluşturur. Bunlar da uzunlamasına büyüyerek orjinal boyutlarına erişirler.
- Mitoz sırasında yeni sentriol çiftleri, mitoz mekiğini organize etmek üzere, hücrenin karşı kutuplarına doğru hareket ederler.
- Mitotik bir hücrenin iki zıt kutbunda yerleşik sentriol çiftlerinin arasında bulunan iğ biçimli mikrotübüllere “**mitoz mekiği**” denir.
- İğ mikrotübüllerinin bazıları (kesintisiz lifler) bir sentriolden diğerine kesintisiz olarak uzanırlar.
- Diğerleri (kromozomal lifler), bir sentriolden uzanır ve bir kromozomun sentriolüne tutunurlar.
- İğ iplikçikleri mitoz sırasında kromozomların ayrılması için kullanılırlar. Kromozomlara sentromerlerinden bağlanmış iğ iplikçiklerini yapan
- tübüller depolimerize (yıkıldığında) kromozomlar kutuplara çekilmiş olurlar.

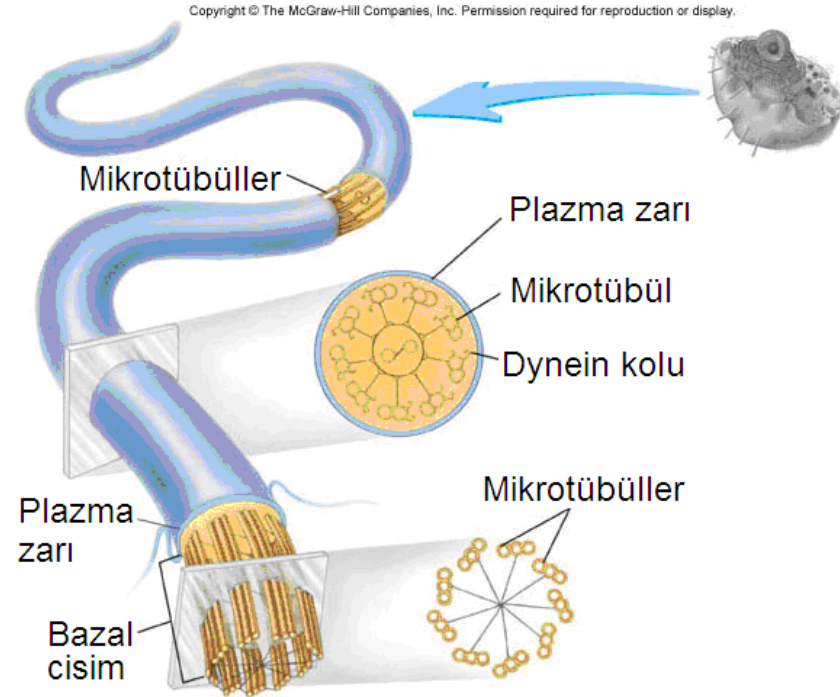
- **Aktinler** ve **mikrotübüller** ayrıca hem organel ve hem de hücrenin kendisinin hareketinde önemlidirler (bu filamentler flagella ve sillerin yapısına girerler).
- **Flagellum** bir sile çok benzer. Ancak, silden çok uzundur ve bir hücrede 1 ya da 2 tane bulunur. İnsanda ve diğer memelilerde flagellum, yalnızca 50–55 mikronmetre uzunluğunda ve 0.2–0.5 mikronmetre kalınlığında olan spermiumun kuyruğunda bulunur.
- **Flagella.** Hücre yüzeyünden dışarya doğru uzanan ve tübüllerden oluşan yapılardır. Hücrenin hareketi sorumludurlar. Sillerden daha uzun fakat daha az sayıda (genellikle hücre başına bir adet) bulunurlar. Kaynak: Pearson Education ve Benjamin Cummings (2003)).



- **Siller** hareketli olup, etrafları plâzma membranı tarafından çevrilmiştir.
- Her silin ortasında **aksonem** denilen bir gövde bölümü vardır.
- Aksonem, ortada bir çift ve birbirine yapışmamış mikrotübül ile bunların etrafında 9 tane mikrotübül **çifti**'nden oluşmuştur (“9+2” düzeni).
- Bir çiftin her bir eşine, alt-fibril A ve B denir. Alt-fibril A, tam bir mikrofibrildir ve 13 tane **protofilament** tübüline sahiptir.
- Alt-fibril B, 10 ya da 11 protofilamente sahiptir ve duvarının eksik tarafını eşinin (yani A alt-fibrilinin) duvarıyla tamamlar.
- Her bir alt-fibril A'nın duvarından **dinein** (ATP az aktiviteli bir protein) denilen bir çift kol, komşu çifte doğru uzanır.
- **Neksin** adı verilen protein köprüler, komşu çiftleri bir birine bağlarken, **radial uzantılar** da çiftleri, sentral mikrotübül çiftinin etrafındaki kılıfa bağlar.
- Her aksonem, bağlanmış olduğu bazal cisim tarafından organize edilir.

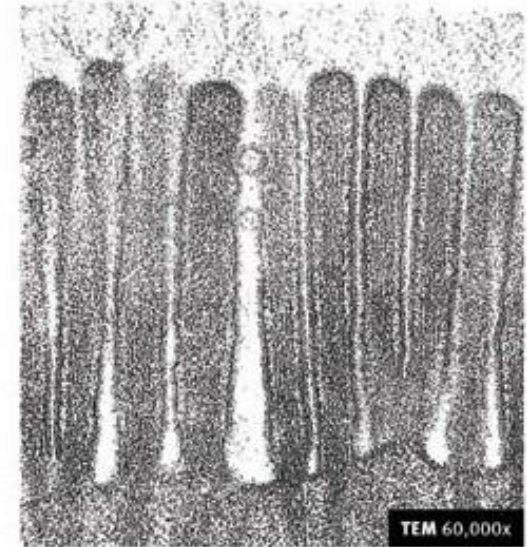
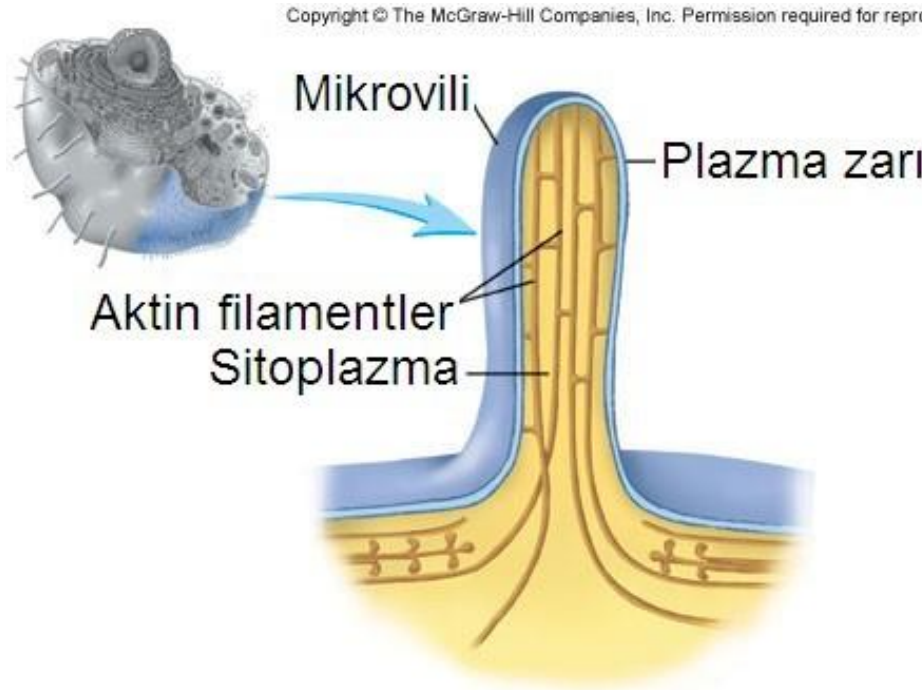
Siller

Hücre yüzeyünden dışarıya doğru uzanan ve tübüllerden oluşan yapılardır. Hücre hareketi ve çeşitli materyalleri hücre yüzeyi boyunca hareketten sorumludurlar.



Mikrovili

- Plazma zarının uzantılarıdır. Böylece hücreye daha fazla bir yüzey alanı sağlanır. Bir hücre yüzeyinde bir çok sayıda bulunurlar. Sillerin 1/10'u uzunlukta olup, hareket etmezler.



İntermediyet filamentler

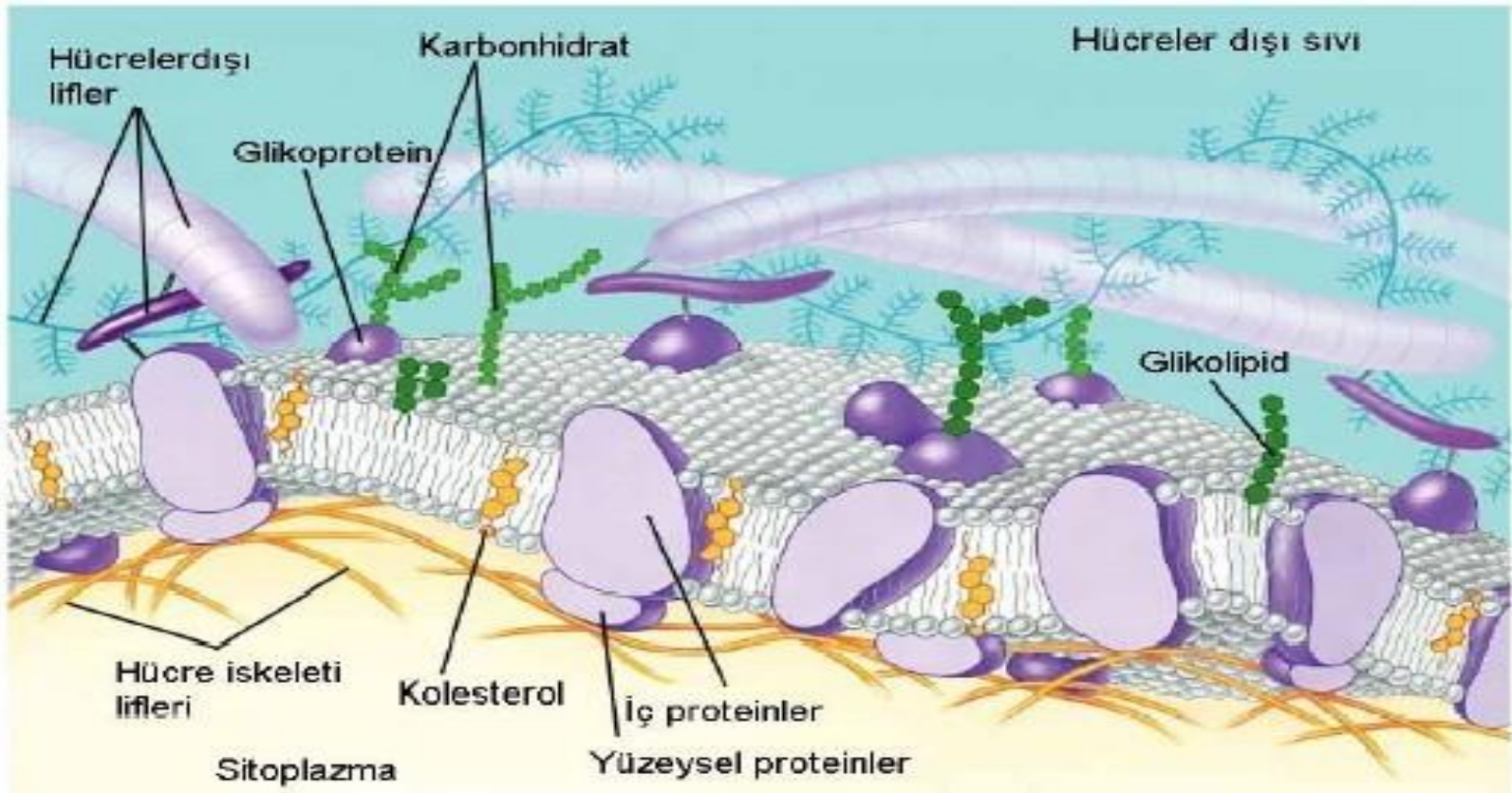
- Kalınlığı (10–12 nm), mikrotübül ile mikrofilamentlerin kalınlığı arasındadır.
- Yapısal olarak nüklear laminlerle ilgili ve hücre tipine göre farklılık gösteren proteinlerden oluşmuşlardır.
- Epitel hücrelerindeki **sitokeratinler**, mezenşimal kökenli hücreler (ör. fibroblast, kondrosit) deki **vimentin**, kas hücrelerindeki **desmin (skeletin)**, glia hücrelerindeki **glial filamentler**, nöronlardaki **nörofilamentler** intermediyet filament proteinlerine örnektir.
- İntermediyet filamentlerin fonksiyonları hücre şeklinin korunması ile ilgilidir. İntermediyet filament tiplerinin çoğu sitoplâzmanın her tarafına yayılmışlardır.

Plazma membranı (Sitoplazmik zar)

- Hücrelerin etrafında kendilerini dış ortamdan ayıran bir plazma zarı (hücre zarı) bulunur.
- Hücreye madde girişi çıkışı düzenlemek, hücre–hücre ilişkilerini düzenlemek, hücre tanınmasını sağlamak gibi birçok özellikler hücre zarı tarafından sağlanır.
- Hiç bir şey bu zarı geçmeden hücre içine giremez. Her türlü sıvı ve madde alış-verişi membran aracılığı ile olur.
- İyonik partiküller ve büyük moleküller membrandan basitçe geçemezler.
- Ancak, daha küçük moleküller, örneğin, oksijen, su, karbon dioksit basit difüzyonla (maddenin yüksek konsantrasyonlu bir bölgeden daha düşük konsantrasyonlu bir bölgeye geçmesi), hücre içine girip çıkarlar.
- Ancak, arada bir membranın bulunması bu dengenin (hücre içi veya dışı) hemen eşit duruma gelmesine engel olur. Membranda yerleşmiş proteinler çoğu zaman bu amaç içindir.

- Membran aynı zamanda endo ve eksositozisin olduğu bölgedir. Büyük bir parça madde (yiyecek, bakteri, vb) hücre içine ancak **endositozis** yolu ile alınır.
- Büyük kısmı lipidden oluşmuştur. Yer yer denizdeki adacıklar veya mozaik gibi protein molekülleri bulunur (sıvı mozaik modeli).
- Yaygın olarak kabul gören **sıvı mozayik modele** göre, biyolojik membranlar; “lipid denizinde yüzen protein buzdağları.” şeklinde tanımlanırlar.
- İntegral proteinler, lateral olarak hareket edebilirler ve ilişkili oldukları periferik proteinler, sitoplazma içinde bulunan sitoskeletal elemanlar, komşu hücrenin membran komponentleri ile ekstrasellüler matriksin komponentleri tarafından saptanan yeniden düzenlenmeye uğrayabilirler.
- İntegral proteinler, (hareket açısından) bir yere fikse değildirler. Bazen membranın her tarafına dağılırlar, bazen de, membranın belli bir yerinde toplanarak **protein kepi** oluştururlar.

- Hücre membranı, hücrenin ya da hücre organellerinin iç ve dış ortamları arasında etkili bir bariyer oluşturur. Böylece; zararlı maddelerin girmesini, makromoleküllerin dağılmasını ve enzim ile substratların dilüe olmasını engellerler.



- Bununla beraber, membranlar seçici geçirgenlik gösterirler.
- Bu özellik, hücrenin yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli olan, fonksiyonel denge ya da **homeostazı** sürdürmesinin temelidir.
- Homeostatik mekanizmaların sürdürülmesi; intrasellüler iyon, su, enzim ve substrat konsantrasyonlarının, hücre membranı tarafından optimum düzeyde tutulması ile olur.
- Seçilmiş moleküllerin geçişini sağlayan üç mekanizma vardır:

- a. **Pasif difüzyon**'la belli maddeler (ör. su), konsantrasyon gradientine bağlı olarak, membranı her iki yönde geçebilirler. Pasif difüzyon için enerji gerekli değildir.
- b. **Kolaylaştırılmış difüzyon**'la Belli moleküller (ör. glukoz), bir membran komponentinin yardımı olmadan, membranı serbestçe geçemez. Kolaylaştırılmış difüzyon çoğunlukla tek yönlüdür, konsantrasyon gradientini izler ve enerji gerektirmez.
- c. **Aktif transport**'la bazı difüzyon yeteneğinde olmayan moleküller, konsantrasyon gradienti yönünde veya onun tersi yönünde membranın her iki tarafına doğru geçebilirler. Böyle bir hareket için enerji, genellikle de ATP gereklidir. Aktif transporta örnek, sodyum pompası (Na/K ATPaz) verilebilir. Bu pompa, hücre dışındaki sodyum konsantrasyonu, hücre içindekinden fazla bile olsa, sodyum iyonlarını hücre içinden, hücre dışına pompalayabilir.

- Hücre yüzeyinde, sinyal moleküllerine (ör. nörotransmitterler, peptid hormonlar, büyüme faktörleri) güçlü bağlanma afinitesi olan membran **reseptör** proteinleri bulunur.
- Reseptörün spesifik olarak bağlandığı sinyale **ligand** denir.
- Reseptör, kendi sinyal molekülüne bağlandıktan sonra, sinyali hücre membranından hücre içine taşır. Bu olaya **sinyal transdüksiyonu** denir ve bu iletide bilinen üç reseptör sınıfı vardır:

- Ancak, H_2CO_3 'un bir kısmı iyonize olur ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$).
- Hücrenin (eritrosit) pH'sı yaklaşık 7.2 ve H_2CO_3 'un pKa'sı 6.35 olduğundan karbonik asidin yaklaşık % 90'u iyonize olur.
- Bu nedenle hücreye CO_2 girmesi direkt olarak $[\text{H}^+]$ 'da bir artışa sebep olur yani ortam daha asidik olur.
- Örneğin, kan plazmasında ve hücreler arası sıvıda en çok bulunan katyon Na^+ ve en çok bulunan anyon Cl^- iken, hücre içi sıvıda (sitoplazma) en çok K^+ katyonu ve anyon olarak organik fosfat (örneğin, ATP) bulunur.
- Sıvı kompartımanları arasındaki bu iyon bileşimi farkından dolayı her sıvı kompartımanı tamponlamaya katkıda bulunur.
- Ayrıca bu iyonlar sinyalizasyon sisteminin en önemli elementleridir. Bunlar sayesinde enerji üretimi, elektrik sinyaller ve sinyal taşınımı gibi olaylar mümkün olur.

- a. İyon kanalına bağlı reseptörler** (transmitter kapılı iyon kanalları) plâzma membranını birkaç kere kateden (geçen) uzun proteinlerdir. Bir nörotransmitter (ligand olarak) hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak biçimsel bir değişikliği indüke eder. Reseptörde oluşan bu biçim değişikliği sonucunda, transmembran iyon kanalı açılır (ya da kapanır). Ligandın bağlanması ve sonuçta kapının açılması kısa sürer, eski düzen yeniden alınır. Yeterince uzun (ya da yeterince şiddetli) süren bir sinyal, potansiyel değişikliğine bağlı olarak, membrandan yeterince iyonun geçebilmesi için ek kanallar açılmasına neden olur (voltaj kapılı iyon kanalları). Sinyalin eşik değere ulaşması, membran depolarizasyonunun sürekliliğini ve sinir hücresi yüzeyi boyunca yayılmasını sağlar.
- b. Enzime bağlı reseptörler** hücre membranını bir kere geçen, bir enzime bağlı (genellikle bir protein kinaz) ya da kendisi kinaz aktivitesi gösteren transmembran proteinlerinin heterojen bir grubundan oluşurlar. Protein kinazlar, başka proteinleri de fosforilasyonla aktive ederler. Bu yolla, ligandın reseptörüne bağlanması, komplike bir enzim aktivasyonu başlatabilir.
- c. G–proteine bağlı reseptörler** membrandan yedi geçiş yapan proteinlerden oluşurlar. Her reseptör farklı bir liganta bağlanır ve en önemli hedef proteine (bir iyon kanalı ya da enzim) sinyal bağlanmasının etkisi dolaylıdır. Bu olayda guanozin trifosfat (GTP) ya da **G–protein** aracılık eder. Reseptör kendisine ligantının bağlanmasıyla G–proteinini aktive eder. G–protein kompleksi aktive olduktan sonra reseptörden ayrılarak GTP ye bağlı bölümün hedefini aktive etmesine olanak sağlar.

- Peptid hormonlar ve büyüme faktörlerinin büyük bir çoğunluğu sinyallerini hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla hücre içine gönderirken, steroid hormonlar (ör. hidrokortizon, östrojen) retinoidler (A vitamini ile ilişkili bileşikler) ve D vitamini membrandan kolayca geçerek, nukleustaki reseptörlere bağlanırlar.
- Bu nuklear reseptörler, spesifik ligand bağlanan ve DNA bağlanan yerlere sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde belli genleri aktive ya da inaktive edebilirler.

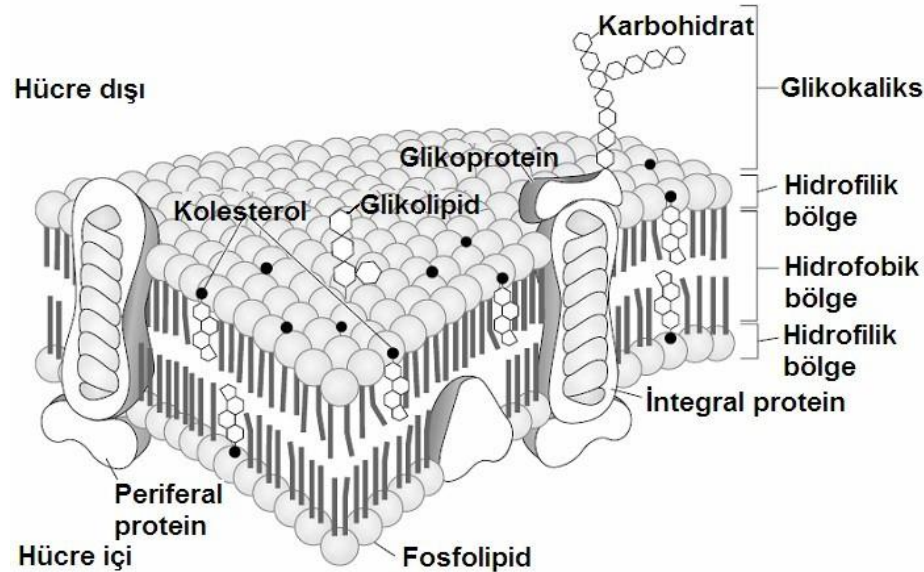
Hücre, **endositoz** adı verilen bir mekanizmayla, çevresindeki maddeleri yutup, etrafı membranla çevrilmiş bir vezikül halinde sitoplâzma içine alabilir.

- a. **Fagositoz** (hücresinin yemesi)da, hücre, büyük makromoleküller ya da tümüyle bir bakteri gibi erimeyen ekstraselüller (hücre dışı) maddeleri yutar. Bu şekilde oluşmuş veziküle, **fagozom** denir.
- a. **b. Pinositoz** (hücresinin içmesi)da, hücre, içinde çeşitli eriyenler bulunan az miktardaki intersellüler sıvıyı yutar. Pinositotik veziküller genellikle fagozomlardan daha küçüktürler.
- a. **c. Reseptör–aracılı endositoz** da hücre, yabancı maddeyi, kendi yüzey reseptörü ile birlikte yutar. Ligandın reseptöre bağlanması, ligand–reseptör kompleksinin, **kılıflı çukur** içinde toplanmasını indüke eder. Kılıflı çukur, sitoplâzmik yüzünü **klatrin** adlı bir proteinin döşediği sık bir membran çöküntüsüdür. Bu çıkıntının derinleşmesi ve koparak membrandan ayrılması, hücre içinde ligand–reseptör kompleksini taşıyan, **kılıflı vezikül**’ün oluşmasını sağlar. Daha sonra, klatrin kılıf vezikülden ayrılır. Bu yeni kılıfsız veziküle **endozom** denir ve ligand reseptörden ayrılır. Endozom tübül şeklini almaya başlar ve reseptörü liganddan ayırarak 2 bölüme ayrılır. Reseptör plâzma membranına geri döner, ligand ise lizozomlara gider.

- **Egzositoz**, hücrenin maddeleri dışarıya çıkartmasıdır. Hücre bu işlemi, hem sekresyon ve hem de sindirilmemiş maddelerin ekskresyonu için kullanır. Membranla çevrili bir vezikül ya da salgı granülü, plâzma membranıyla birleşir ve içeriğini, plâzma membranını bozmadan, ekstraselüler (hücre dışı) boşluğa boşaltır.
- Bu modele göre hücre zarları dinamik ve akıcıdır, fosfolipit yağ molekülleri zar hattında sürekli hareket halindedirler. Çift tabaka halinde bulunan fosfolipitler arasında yüzen protein adacıkları vardır. Bu organik moleküllere karbonhidratlarda eklenmiş haldedir.
- Zar akışkanlığına kolesterol molekülleri de etki eder, zar akışkanlığına etki etmek yanında çift tabakanın mekanik durağanlığının oluşmasını da sağlar. Plazma zarının dış yüzeyinde bulunan glikolipitler (Glikoz + Lipid) glikoproteinlerle birlikte hücre örtüsünü meydana getirirler. Hücrelerin birbirlerini tanımada bu örtünün büyük bir önemi vardır. Hücre zarlarında değişik özelliklerde proteinler bulunur.
- Transmembran proteinler çift lipit tabakada her iki yüzey boyunca uzanmışlardır. Periferik proteinler ise bir yüzeyde bulunurlar. Hücre zarının dışında bulunan proteinlerin bir kısmı reseptör görevi görürler, değişik özellikteki hormon, antijen gibi maddelerle birbirlerine bağlanabilirler.
- Madde taşınmasında görevli olan proteinler hücreler arası birleşme, hücre dışı matriksle bağ yapma gibi görevleri de yerine getirirler. Lipidler konusu altında membranlar daha detaylı işlenecektir.

Bir hayvan hücre zarının şematik yapısı

- Hücre membranı bir ağız yaparak alınacak cisim üzerine kapanır ve onu bir torbacık (hücre membranının kendisi) içinde içeri alır ve kullanır. **Eksositozis** ise bunun tam tersi bir olaydır. Hücre içindeki bir cisim veya madde dışarı atılır. Hücre zari yapışkan bir tabiatta olduğundan, hücre-hücre teması ile milyarlarca hücrenin bir araya gelip doku ve organları oluşturması sağlanır.



Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach, 2nd Edition

- Bu modele göre hücre zarları dinamik ve akıcıdır, fosfolipit yağ molekülleri zar hattında sürekli hareket halindedirler. Çift tabaka halinde bulunan fosfolipitler arasında yüzen protein adacıkları vardır.
- Bu organik moleküllere karbonhidratlarda eklenmiş haldedir. Zar akışkanlığına kolesterol molekülleri de etki eder, zar akışkanlığına etki etmek yanında çift tabakanın mekanik durağanlığının oluşmasını da sağlar.
- Plazma zarının dış yüzeyinde bulunan glikolipitler (Glukoz + Lipid) glikoproteinlerle birlikte hücre örtüsünü meydana getirirler. Hücrelerin birbirlerini tanımasında bu örtünün büyük bir önemi vardır. Hücre zarlarında değişik özelliklerde proteinler bulunur.
- Transmembran proteinler çift lipit tabakada her iki yüzey boyunca uzanmışlardır. Periferik proteinler ise bir yüzeyde bulunurlar. Hücre zarının dışında bulunan proteinlerin bir kısmı reseptör görevi görürler, değişik özellikteki hormon, antijen gibi maddelerle birbirlerine bağlanabilirler.
- Madde taşınmasında görevli olan proteinler hücreler arası birleşme, hücre dışı matriksle bağ yapma gibi görevleri de yerine getirirler. Lipidler konusu altında membranlar daha detaylı islenecektir.

Hücre organelleri

Endoplazmik retikulum (ER)

Hücre içi membranel sistemlerin en büyüğü ER'dir. Plazma membranında olduğu gibi, ER da çift katlı lipid tabakasından oluşmuştur.

ER protein, karbohidrat ve lipid sentezi ile ilişkili bir organel olup, bu maddelerin toplanması ve dağıtılmasında görev yapar.

Dolayısı ile ER, çeşitli hücre maddelerinin sentez, paketlenme ve işlenmesinden sorumludur.

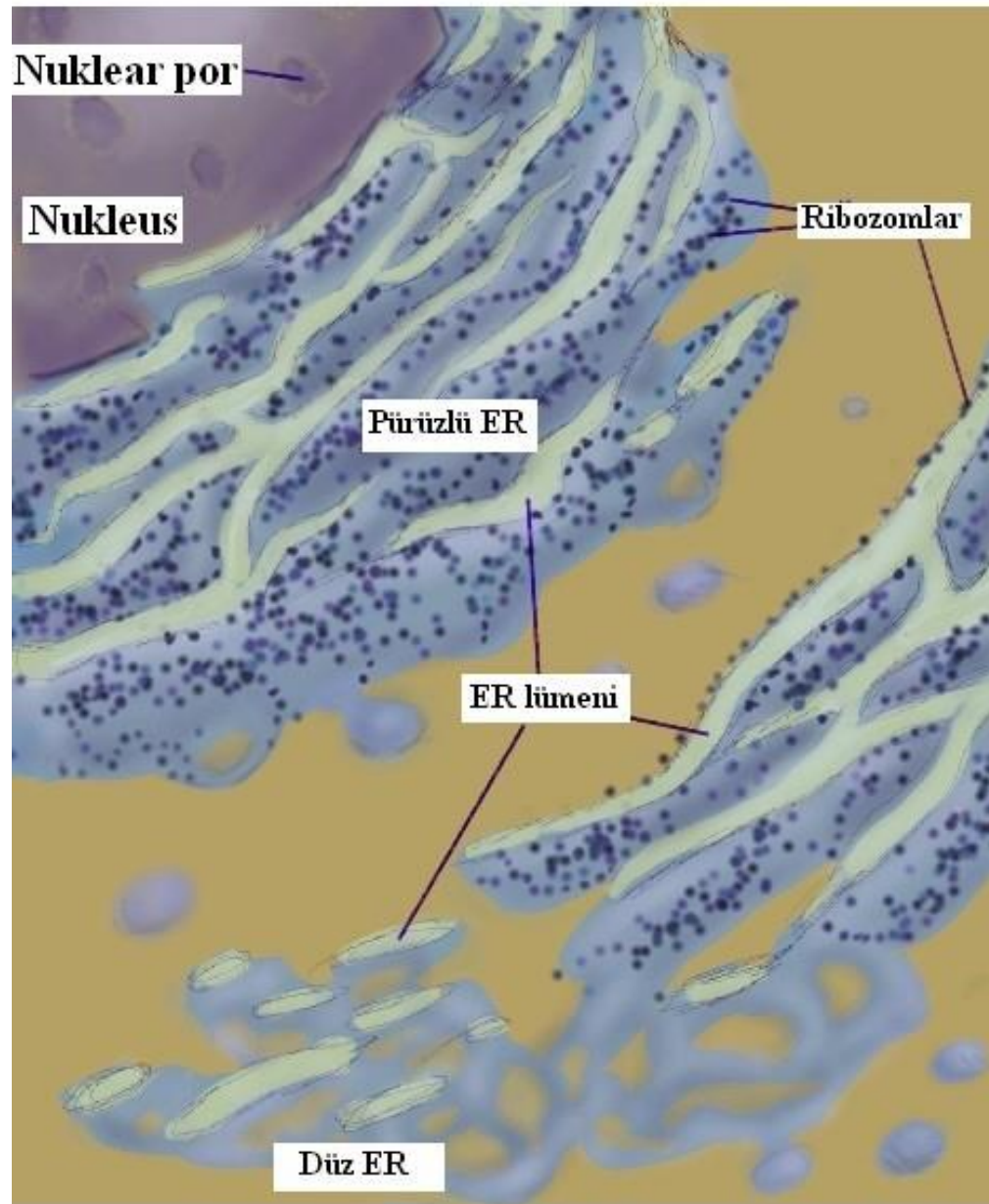
Membranları uzun, yassı, yuvarlak ya da tübüler **vezikül** ya da **sisternalar** (endoplâzmik retikulumun lümeni) oluştururlar.

Transfer veziküller, ER dan tomurcuklanma ile ayrılan, sitoplâzmayı geçerek Golgi kompleksine ulaşan küçük ve tek membranla çevrili veziküllerdir.

Golgi kompleksine ulaştıklarında içeriklerini, daha ileri işlemler ya da paketlenme için bu organelle bırakırlar.

Hücre içini adeta kanallara çeviren bu yapı, çeşitli proteinlerin işlenmesini ve hücrenin değişik bölge ve organellerine gönderilmesini sağlar.

Elektron mikroskop altında iki farklı yapıda ER gözlenir.



- ER hücrede birçok fonksiyona sahip olup özellikle lipidlerin membran proteinlerinin ve salgı porteinlerinin sentezinde önemlidir.
- Düz ER'da *yağ asitleri* ve *fosfolipitlerin* sentezi gerçekleşir. Birçok hücrede çok az düz ER varken karaciğer hücrelerinde bu organel bol miktarda bulunur.
- Karaciğerin düz ER'ındaki enzimler pestisit ve karsinogenler gibi hidrofobik kimyasalları detoksifiye ederler ve onları suda daha iyi eriyebilir hale sokarak vücuttan atılmalarına yardımcı olurlar.
- Ribozomların bağlı bulunduğu pürüzlü ER bazı membran ve organel proteinlerini ve hemen hemen tüm hücreden salgılanacak proteinlerin yapıldığı yerdir.

- Birinci tür ER pürüzlü bir yapıda olup, **granüler endoplâzmik retikulum (GER)** adını alır.
- Bunun nedeni yüzeye bağlı bulunan **ribozomlardan** kaynaklanır.
- Bu bölgelerde hücre dışına salgılanması planlanmış birçok protein sentezlenir.
- Proteinler yapıldıkça ER boyunca hareket edip **golgi kompleksi** denen yeni organellere verilir.
- Bu organelde proteinlere yeni şifreler (sinyaller) eklenerek ya hücrenin belli bir kısmına transfer edilir ya da hücre dışına doğru götürülüp hücre dışına salınımları sağlanır.
- Özellikle protein sentezi yapmak için özelleşmiş hücrelerde (ör. pankreas hücreleri, plâzma hücreleri), GER bol miktardadır ve sisternaları tipik olarak birbirine paralel, uzun ve yassıdır.
- GER başlıca sitoplâzmadan izole bir şekilde tutulan proteinlerin sentezini yapar.

- Endoplâzmik retikulumun içine alınacak olan proteinlerin mRNA'sının, 5' ucunda fazladan bir baz dizisi bulunur.
- **Sinyal dizisi** denilen bu baz dizisi, sitoplâzmadaki yaklaşık 20–25 hidrofobik amino asidi kodlar.
- Çeviri başladığında sinyal dizisi, 6 tane birbirine benzemeyen polipeptid ve bir tane 7S RNA molekülünden oluşan, **sinyal tanıyıcı partikül (SRP)** adı verilen bir kompleks ile ilişki kurar.
- Sentezlenen protein, granüler endoplâzmik retikulum lümenine geçtikten sonra, sinyal dizisi granüler endoplâzmik retikulumun iç yüzeyinde yerleşik spesifik bir enzim olan **sinyal peptidaz** tarafından uzaklaştırılır.

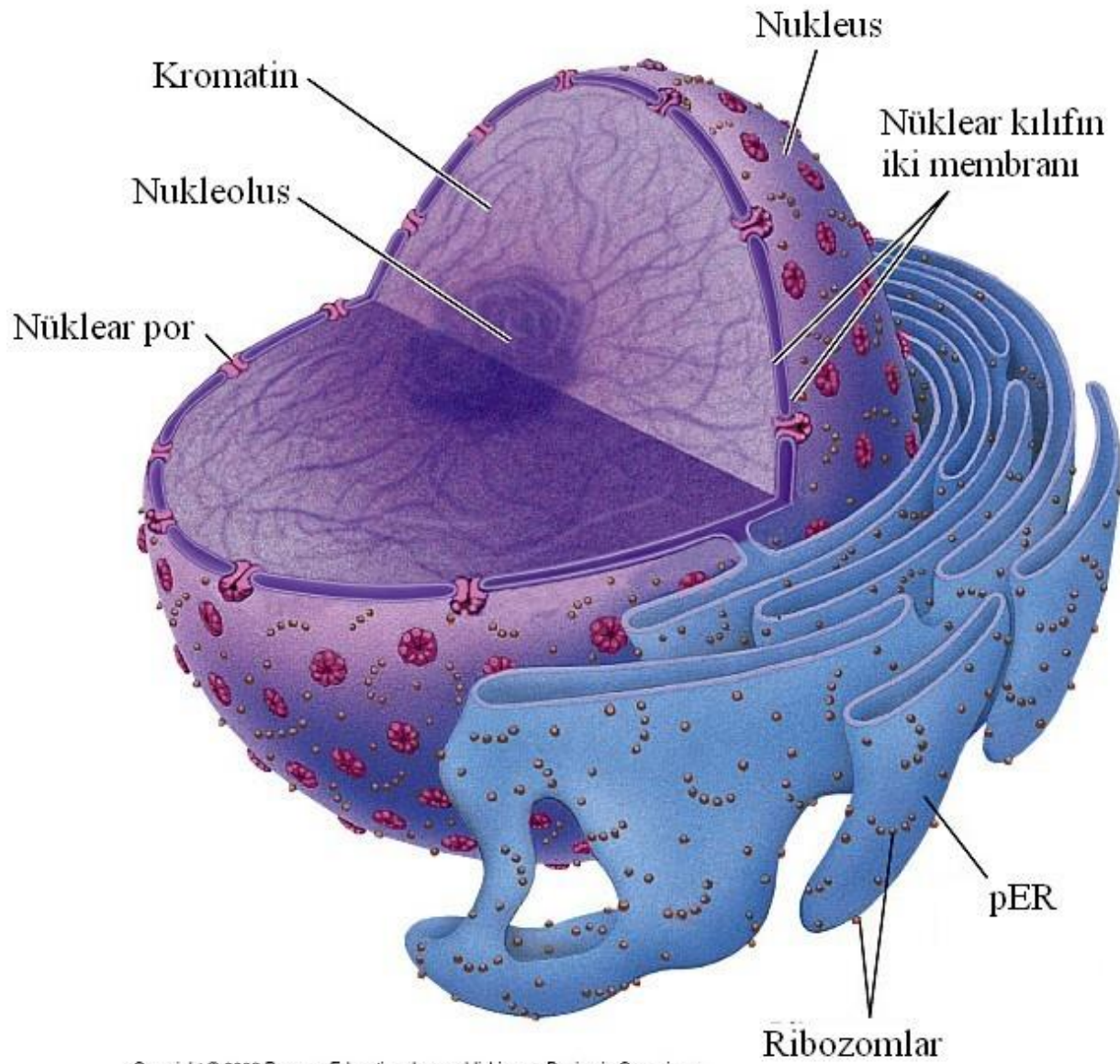
- Protein çevirisi devam ederken, sisterna içinde sekonder ve tersiyer yapısal değişikliklerin yanı sıra, hidroksilasyon, glikozilasyon, sulfasyon ve fosforilasyon gibi bazı sentez sonrası değişiklikler (modifikasyonlar) olur.
- Sentez sonrası değişikliklerden en önemlisi *glikozilasyondur*. Bu işlemde dışarı verilecek olan proteinlere çok miktarda *mannoz* içeren oligosakkaritler eklenir. GER'da sentezlenen proteinler, değişik amaçlar için kullanılırlar:
- Hücre içi depolama (lizozomlarda ve lökositlerin spesifik granüllerinde), hücre dışına verilecek proteinlerin hücre içinde geçici olarak depolanması (pankreatista, bazı endokrin hücrelerde) ve diğer membranların bir komponenti olarak (integral proteinler).
- Hücrelerde sentezlenen proteinler, doğrudan hücre dışına verilebilir ya da sitoplâzma içinde izole edilerek tutulur. Bulunuş şekillerine göre değişik hücresel aktivitelerde rol oynarlar.

- İkinci tip ER düz görünümlü olup **agranüler endoplâzmik retikulum (AGER)** hücre içinde bir membran ağı oluşturmakla birlikte, yapı olarak GER'den iki önemli farkı vardır.
- Birincisi, GER'dekinin tersine üzerinde ribozomlar bulunmaz. Bu nedenle, AGER membranları düz görünür. İkincisi ise, sisternaları GER'e göre daha tübüler ya da vezikülerdir.
- AGER membranları, GER membranlarından kaynaklanır. Her iki formun membranları birbirini ile devam edebilir. Ribozom taşımadığı için protein sentezlemez.
- Lipid metabolizmasında, steroid hormon sentezinde, glikojen sentezinde ve detoksifikasyonda önemli bazı enzimler içerir. Detoksifikasyon, toksik maddelerin enzimatik konjigasyonu, oksidasyonu ve metilasyonu ile olur. AGER bazı hücrelerin sitoplâzmasında, özellikle steroid sentezleyen hücrelerde (böbrek dış korteksi ve gonad hücrelerinde) bol miktarda bulunur.

- Glikojen sentezi ve ilaç detoksifikasyonu ile ilişkili olarak karaciğer hücrelerinde de çok sayıda bulunur.
- Çizgili kas hücrelerinde bulunan özelleşmiş AGER **sarkoplâzmik retikulum** adını alır.
- Burada kalsiyum iyonlarının, alınması ve salınması yoluyla kas kasılmasının düzenlenmesine yardımcı olur. Birçok enzimin yerleşim bölgelerinin bulunduğu AGER'de bu enzimler birçok lipid ve karbonhidratın sentezinde görev yaparlar.
- ER, aynı zamanda çeşitli **ksenobiyotiklerin** (hücrenin yabancı olduğu maddelerin) detoksifikasyonunda önemli görevi yapar. Karaciğerde detoksifikasyondan görevli (zehirli ve toksik maddeleri parçalayan) enzimler bu ER üzerinde yerleşiktir.

Çekirdek (Nukleus)

- Hücrenin en büyük ve mikroskop altında en kolay görünen organelidir. Nükleusun yüzeyi iki kat bir membranla çevrilidir. Bu membranın ER membranının bir devamı olduğuna inanılır. Yüzey boyunca yer yer nuklear delikler vardır. Bu delikler (porlar) birer kanal (veya köprü) görevi görürler ve özel proteinlerden oluşmuşlardır. Esasen bu kanallar sadece iki çeşit materyalin geçişine izin verirler: 1. nükleus içinde kanalizasyon yapacak proteinlerin (örneğin mRNA'yı işleyen proteinler) ve yapıların çekirdek içine alınması ve 2. son duruma gelmiş (yani işlenmiş) RNA ve RNA komplekslerinin çekirdekten sitoplazmaya taşınması.
- Nükleus tüm genetik bilgiyi yani DNA ve kromozomları hücrenin diğer bölgelerinden ayıran bolumudur. Tüm canlılarda hücresel yapıyı veya organizmanın kendisini belirleyen genetik bilgi DNA üzerinde kodlanmış durumdadır. Bakteri DNA'sından farklı olarak ökaryot DNA'sı proteinlerle beraber kompakt olan kromozom yapıları oluştururlar. Bu durum çok uzun olan DNA molekülünün daha da yoğun hale gelmesini sağlar.



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- Çekirdeğin görünüşü dokuya ve hücreden hücreye değişmekle birlikte genelde dört bölümden oluşur:
 - (1) Çekirdek membranı;
 - (2) kromatin;
 - (3) nükleoplâzma ve
- bir ya da daha çok sayıda **(4)** çekirdekçik.
- Çekirdek, kromatininde, hücre komponent-lerinin ve ürünlerinin sentezi için linear bir kod (DNA) içerir.
- Ayrıca, hücrenin çoğalması için de gereklidir ve hücre döngüsü sırasında çekirdek ve sitoplâzmada görülen değişiklikleri de kontrol eder.
- Kendi DNA'sını iki katına çıkaracak ve üç tip RNA'yı (mRNA, rRNA, tRNA) sentezleyecek ve işleyecek moleküler bir mekanizmaya sahiptir.
- Çekirdek protein üretmez; kendi aktiviteleri için gerekli olan proteini sitoplâzmadan alır. Kimi olgun hücrelerin (ör. eritrosit) çekirdeği yoksa da, tüm ökaryotik hücrelerin yaşamlarının bir döneminde, en azından bir tane çekirdekleri olmuştur.

- Çekirdek içeriği, iki membran ve bunların arasında **perinükleer sisterna** (perinuklear aralık) denilen dar (40–70 nm) bir aralıktan oluşmuştur.
- Çekirdek, dış membranı ile sitoplâzmadan ayrılmıştır. Dış yüzeyinde polizomlar bulunur ve yer yer GER'la bağlantı kurar. Bu noktalarda, perinuklear sisterna GER'in lümeniyle devam eder.
- İç membranın iç yüzü, **fibröz (ipliksi) lamina** denilen protein bir yapıyla döşelidir. Fibröz lamina, **lamin A, B** ve **C** denilen 3 temel proteinden oluşmuştur.
- Bunlar, yapısal olarak sitoplâzmadaki ara filament proteinleriyle (vimentin, desmin) ilişkilidirler. Laminler, çekirdek membranı ve bu membranla kromatin arasındaki ilişkiyi organize eden bir ağ oluştururlar.
- Bu nedenle laminler, çekirdeğin şeklini, büyüklüğünü ve kromatin özelliğini düzenliyor ve transkripsiyonu etkilerler.
- Laminler ile çekirdeğin diğer komponentleri arasındaki ilişki, lamin proteinlerinin enzimatik fosforilasyonu ve defosforilasyonunu ile düzenlenir. Örneğin; laminlerin fosforilasyonu, mitozun başlaması için gerekli olan, çekirdek membranının kaybolmasına neden olabilir.

- Çekirdek membranında çok sayıda **nüklear por kompleksleri** bulunur. Bu porların çapı yaklaşık 70 nm dir.
- Nüklear por kompleksi, **nükleoporin** denilen glikoproteinlerden oluşmuştur.
- Nükleoporinlerin düzenlenişi, nüklear por kompleksine karakteristik oktogonal şekli verir.
- Porlar, önemli moleküllerin (mRNA, rRNA, tRNA) çekirdekten sitoplâzmaya ya da ters yönde (nükleik asitler, polimerazlar, histonlar, laminler) geçecekleri bir kanal oluştururlar ve geçişi kontrol ederler.
- Çekirdek membranı her büyüklükteki iyon ve moleküller için geçirgen olmadığından, çekirdek ve sitoplâzma arasındaki madde alış-verişi yalnızca porlar aracılığıyla olur.
- Çapları 9 nm'ye kadar olan iyon ve moleküller, enerjiye gerek olmadan porlardan geçerler. 9 nm'den büyük olan molekül kompleksleri ise reseptörlerin aracılık ettiği ve enerji olarak ATP'nin kullanıldığı aktif bir işlemle taşınırlarlar.

- Nüklear kromatin, DNA ile buna bağlı histon ve nonhiston proteinlerden oluşur. İzole kromatinin elektron mikrograflarda, ince uzun bir iplik ve bunun üzerinde, tesbih tanesi gibi belirli aralıklarda dizilmiş partiküller şeklinde görülür.
- Her iplik, çift sarmallı DNA molekülüdür. Partiküller ise, kromatinin tekrarlayan yapısal subünitleridir ve bunlara **nükleozom** denir.
- Her nükleozom, her biri çift olarak bulunan 4 tip **histon** (H2A, H2B, H3 ve H4) içeren bir yapıdan oluşmuştur.
- Histonlarının her birinin çevresinde 166 baz çifti taşıyan DNA sarılır (paketlenme). Bunlardan ayrı olarak, 48 baz çiftinden oluşan DNA segmenti (**bağlayıcı bölge**) komşu nükleozomlar arasında bir bağlantı oluşturur.
- Bir başka histon ise (histon H1), hem nükleozom yüzeyine ve hem de bu DNA segmentine (bağlayıcı bölge) bağlanır.
- Kromatinin bu organizasyonu, bir ipe geçirilmiş boncuk dizisine benzer.
- Histon yapısında olmayan proteinler de kromatine bağlanır; ancak, bu proteinlerin düzenlenişi tam olarak bilinmemektedir.

- Kromatinin bir üst organizasyon düzeni "solenoid" olarak bilinen 6 adet nukleozumun bir araya geldiği 30 nm'lik bir yapıdır.
- Bu yapıda nukleozomlar, 30 nm lik kromatin lifi oluşturmak için bir eksen etrafında her bir dönüşte 6 nukleozom ile sarmal yaparlar.
- Özellikle mitoz ve mayoz sırasında, kromatinin kromozomlara dönüşüp yoğunlaşması için sarmallaşmanın daha da artması gereklidir.
- Kromatinin **heterokromatin** ve **ökromatin** denilen iki tipi vardır.
- Heterokromatin, aşırı kıvrılmış kromatindir. Bu tip kromatin içeren çekirdek bazik boyalarla çok koyu boyanır.
- Ökromatin kıvrılmamış kromatindir ve çok zayıf boyanır, elektron mikroskobunda bile ayırt etmek oldukça güçtür.
- Transkripsiyonun yapılabilmesi için, kromatinin DNA'sının açık (kıvrılmamış) yani ökromatin yapıda olması gerekir.
- Bu nedenle; çekirdeği soluk boyanan (ökromatik) hücreler, DNA transkripsiyonunda, çekirdeği koyu boyanan (heterokromatik) hücrelerden daha aktiftirler.
- Büyük, soluk boyalı (ökromatik) çekirdek genellikle, fazla bir transkripsiyonal aktivite ve hızlı bir hücre bölünmesinin işaretidir.

- Kromozomlar, kromatinin çok fazla yoğunlaşmış şeklidir ve ancak mitoz sırasında görünürler.
- Bir başka deyişle, interfaz evresindeki bir hücrede kromatin, mitoz evresindeki bir hücrede ise kromozom görülür.
- İnsanın 23 çift kromozomundan 22 çifti *somatik (vücut) kromozomlar* adını alır ve her bir çift yapısal olarak benzerdir (homolog).
- Bu kromozomların çiftlerinden biri anne diğeri ise baba orijinlidir.
- Bu 22 çift somatik kromozomdan geriye kalan 23. çift kromozoma *seks kromozomları* denir. Bu kromozom çiftinin de bir tanesi anneden ve bir tanesi babadan gelir.
- Erkeklerde bu çift, yapısal olarak bir birine benzemez (XY), dişilerde ise benzer (XX).
- Dolayısı ile cinsiyetin belirlenmesi temel olarak babadan hangi kromozomun (X mi Y mi?) geldiği ile ilgilidir.
- Annede iki adet X kromozomu bulunduğundan, her durum altında anne yumurtası döllenme sırasında X kromozomunu sağlar.
- Diğer önemli bir özellik, erkeklerde her iki eşey kromozomu (X ve Y) aktif halde iken, dişilerde eşey kromozomlarından (X ve X) bir tanesi aktif diğeri inaktif halde bulunur.
- Dişideki bu olaya X kromozomu inaktivasyonu denir.
- Aktif olmayan diğer X kromozomu genellikle, **seks kromatini** ya da **Barr cismi** adını alan bir heterokromatin kümesi şeklinde görülür.

- İnterfaz evresindeki (iki mitoz arası) bir hücrenin çekirdeğinde en azından bir (ya da 2) tane yoğun bazofilik boyanmış *çekirdekçik* bulunur.
- Çekirdekçik, ribozomal RNA (rRNA) nın sentezlendiği yerdir.
- Genellikle heterokromatinden ayırt edilebilir; ancak, çok koyu boyanmış çekirdeklerde maskelenmiş olabilir.
- Embriyonik, aktif olarak protein sentezleyen ve hızla büyüyen tümör hücrelerinde oldukça büyük ve çok sayıdadır.
- Çekirdekçik, mitoz hazırlıkları başladığında kaybolur ve tamamlandıktan sonra yeniden görünür.

- Gerekli mekanizmalar, madde ve zamanın kullanılarak bir hücreden iki hücre yapılmasına hücre çoğalması ve bu olayın bütününe **hücre döngüsü** denir.
- Her tamamlanmış döngü, iki oğul hücre meydana gelmesine neden olan, hücre bölünmesiyle (**mitoz**) sonlanır.
- Hücre çoğalması ile ilgili ilk çalışmalarda, mitoz sırasında meydana gelen yapısal değişiklikler, ışık mikroskopunda bile kolayca saptanmıştır.
- Bir birini izleyen mitoz bölünmeler arasındaki döneme **interfaz** denir. İnterfaz evresi önceleri, hücrenin fazla bir aktivite göstermediği bir dinlenme dönemi olarak kabul edilirdi.
- Ancak, çok hızlı bölünen hücrelerde bile, mitoza ayrılan zaman, interfaza ayrılan zamandan daha azdır.

- Günümüzde, hücrenin interfaz sırasında çok önemli aktiviteleri yerine getirdiği bilinmektedir.
- Bunların en önemlisi, hücrenin kendisini bir sonraki mitoz hazırlamasıdır.
- Artık, hem mitoz ve hem de interfaz, hücre siklusunun kompleks ve önemli bir komponenti olarak görülmektedir.
- Her iki evre de kesintisiz devam eder. Ancak, anlatmayı ve anlamayı kolaylaştırmak için bu evreler, bir seri basamaklara bölünmüştür.
- Bu basamakların detaylı bir izahı bu dersin konu içine girmemektedir.
- Ancak, bu konu ile kısmı bilgi “Hücrenin büyümesi, çoğalması, ölümü ve kanser” bölümünde verilmiştir.

Çekirdekçik (Nükleolus)

- Çekirdek sıvısı (nükleoplazma) içinde en bariz boyanan yapıdır.
- rRNA moleküllerinin sentezlendiği yerlerdir. Dolayısı ile rRNA genlerinin yoğun bulunduğu bölgelerdir.
- Ribozomal alt üniteler buralarda oluşturulurlar.

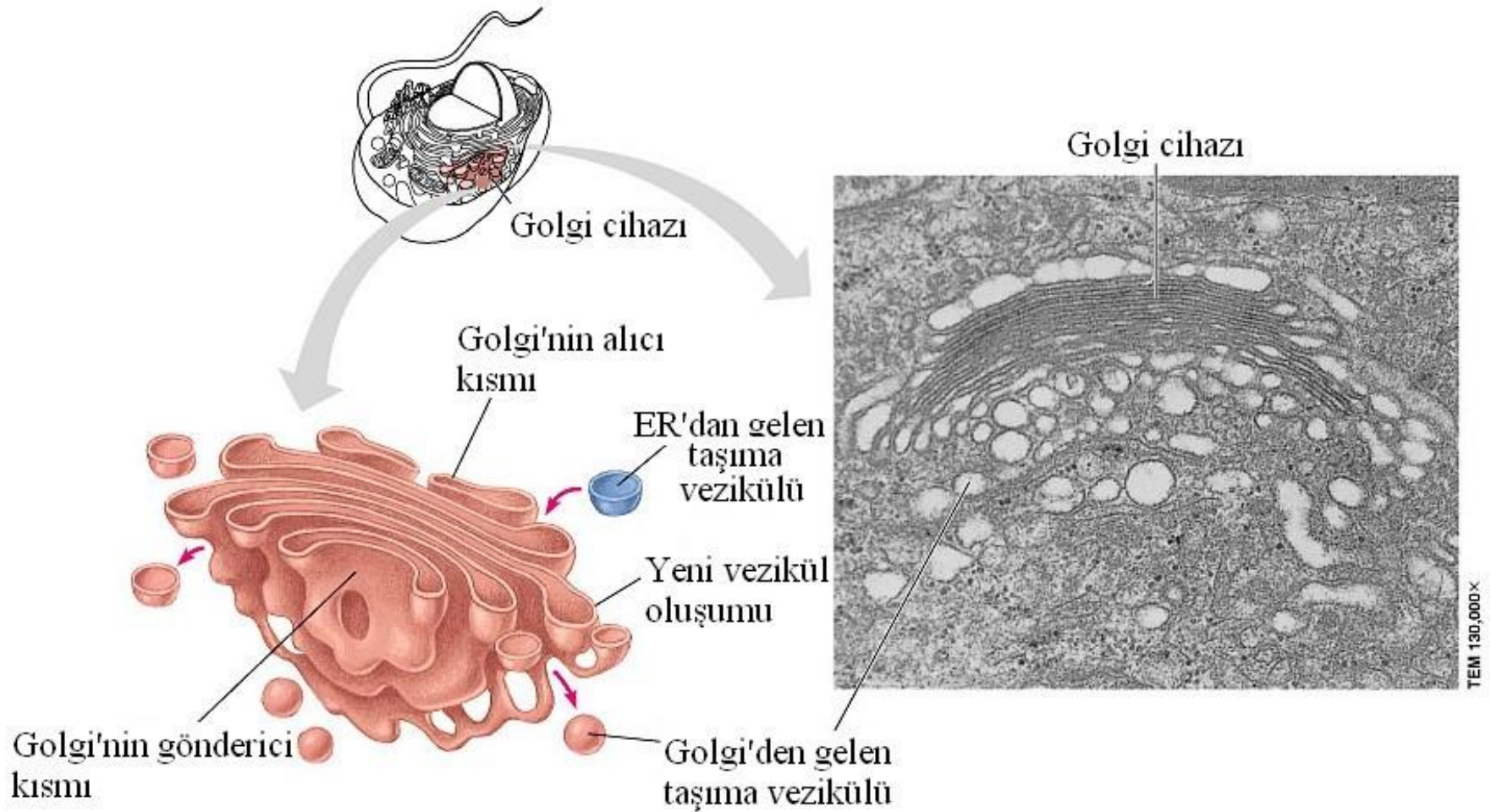
Golgi kompleksi

- Başta sekresyon olmak üzere birçok aktiviteye katılır. Asıl görevi, membran akışını (yapım ve yıkım) ve organeller arası vezikül trafiğini koordine etmektir.
- Sitoplazmanın belirli bölgelerinde üst üste gelmiş yassı membran kompartmanlarıdır. “Golgi cisimcikleri” adı da verilir.
- Temel görevleri çeşitli madde ve molekülleri toplama, modifiye etme, paketlenme, ve dağıtmadır.
- ER üzerinde yapılmış lipid ve proteinler buraya gelir ve burada bunlar çeşitli polisakkaritlerle bağlanır (glikolipid ve glikoprotein).
- Bu şekilde bu moleküllerin üzerine özel bir şifre (etiket) kaydedilmiş olur.

- Bu glikolipid ve glikoproteinler özel bir golgi kompartımanında toplanırlar ve bu kompartıman (vezikül) golgiden tomurcuklanıp ayrılarak içindeki maddeyi hücrenin gerekli bölgelerine taşır veya hücre dışına salar (salınım vezikülleri).
- Tipik bir hücrede 30 dakika içinde hücrenin tüm membranına eşdeğer membran bu şekilde golgiden ayrılır ve hücre membranı ile birleşerek (füzyon) içindeki maddeleri dışarı veya membrana verir. Y
- ani diğer bir deyimle hücre membranı statik olmayıp, sürekli yapılım ve yıkılım halindedir (ekzositoz ve endositozda membranın veziküler ayrılımını hatırlayınız).

- Bu organel, 3 esas kompartımandan oluşur: birbiri üzerinde düzenli aralıklarla yerleşmiş, hafifçe kıvrılmış ve yassılaşmış 3–10 *sisterna*; sisternaların çevresinde çok sayıda küçük *veziküller* ve bu kümenin konkav yüzeyinde bazen yoğunlaşmış vakuoller olarak da isimlendirilen birkaç *büyük vakuol*.
- Kümenin **cis yüzü** (konveks yüz, olgunlaşmamış yüz), genişlemiş olan komşu ER sisternalarına çok yakındır ve taşıyıcı veziküller ile kuşatılmıştır.
- **Trans yüz** (konkav, olgun yüz) sıklıkla çok sayıda yoğunlaşmış vakuol içerir ve genellikle çekirdeğe uzak olan yüzdür.
- Golgi kompleksi, polisakkarit ve oligosakkarit zincirlerinin (her seferinde bir şeker ekleyerek) boyuna uzamasını sağlayan, çok sayıda **glükoziltransferazlar** içerir.
- Golgi enzimleri, proteinlerin ve lipidlerin glükozilasyonu ile glükozaminoglikanların (GAG) sulfatlanmasıyla ilgilidir.
- Bu nedenle Golgi kompleksi, salgılanacak glikoproteinler, proteoglikanlar, glikolipitler ve sulfatlı GAG ların sentezine önemli rol oynar.
- ER da sentezlenen ürün, Golgi kompleksi tarafından bir vezikül içinde paketlenir. Bu salgı vezikülü ya da **salgı granülü** ekzositozis için plâzma membranına taşınır.
- Bazı hücrelerin Golgi kompleksi, salgı ürününü salgılamadan önce yoğunlaştırır ve depolar.
- Böyle bir yoğunlaştırma, Golgi kompleksinin *trans* yüzünde, genellikle salgı granüllerinin prekürsoru olarak da fonksiyon gören yoğun vakuollerin esas fonksiyonudur.

Golgi kompleksi



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- Salgı maddeleri, tek yönlü olarak Golgi kompleksine doğru hareket eder.
- Bu olayda, transfer vezikülü ER'dan tomurcuklanmayla kopar ve Golgi kompleksinin immatür (*cis*) yüzüne yapışır.
- Vezikül içeriği, bir sisternadan diğer sisternaya geçerken değişikliğe uğrar ve olgun (*trans*) yüze doğru ilerler.
- Buradan tomurcuklanmayla ayrılırken içeriği ürünün son şeklidir.
- Bununla beraber, bu görüş geçen zamanla birlikte değişikliğe uğramaktadır.
- Lizozomal enzimlerin paketlenmesinde Golgi kompleksinin rolü tartışmalıdır.
- Bazı araştırmacılar, bu gibi enzimlerin paketlendiği asıl yerin **GERL** (**G**olgi, **E**ndoplâzmik **R**etikulum, **L**izozom) olduğunu düşünürler.
- GERL, lizozomal enzimleri içeren endoplâzmik retikulumun Golgi kompleksinin *trans* yüzüne yakın olan elemanlarından oluşur.
- Sonuç olarak golgi hücrenin **taşıyım organelidir**.
- Maddeleri toplar, modifiye eder, paketler ve hücrenin değişik bölgelerindeki adreslere götürür.

Mikrozomlar

- Bu terim, sitololoji ve biyokimyada homojenizasyon sırasında endoplâzmik retikulumun parçalanması ile oluşan vezikülleri ifade etmek için kullanılır.
- Doğal olarak bu yapı canlı hücrelerde bulunmaz. Homojenizasyon sırasında membranın parçalanmasıyla oluşan parçalar küçük veziküller oluşturmak üzere birleşirler ve üzerine ribozomlar tutunmuş olabilir.
- Mikrozomlar, santrifügasyon yoluyla biyokimyasal analizler için izole edilebilirler.
- Mikrozomlar daha ileri fraksiyona tabi tutularak membranlarındaki polizomların da ayrılması sağlanabilir.

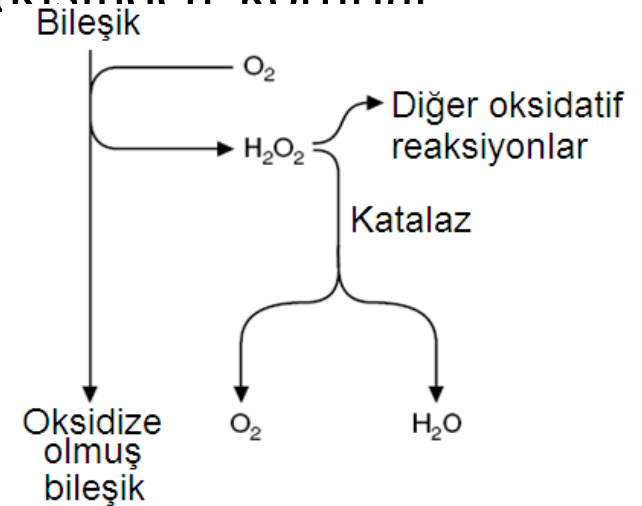
- Canlı hücrelerde doğal olarak bulunan **lizozomlar**, **peroksizomlar** ve **glioksizomlar** çoğu zaman “mikrozom” genel adı altında toplanırlar.
- Hepsi tek katlı bir membranla çevrilidir.
- ER’den orijin aldıkları düşünülen bu organeller yağları karbonhidratlara çeviren enzimler, toksik olan hidrojen peroksidi (H_2O_2) parçalayan enzimlere (ör, katalaz) ve hidrolitik enzimlere sahiptirler.

Lizozomlar

- **Lizozomlar**, tek membranla çevrili yuvarlak veziküllerdir.
- Her bir lizozomda sindirimden sorumlu 50'den fazla enzim içerebilir.
- Lizozomların karakteristik enzim aktiviteleri, onların diğer hücresel granüllerden ayrılmasını sağlar.
- Bunlar içersinde, lizozomlarda en çok bulunanı **asit fosfatazlar**, bu organelin en belirleyici enzimleridir.
- Lizozomlarda yaygın olarak bulunan diğer enzimler, ribonükleazlar, dezoksiribonükleazlar, katepsinler, sulfatazlar, –glukuronidazlar, fosfolipazlar ve diğer proteazlar, glukozidazlar ve lipazlar'dır.
- Lizozomal enzimler genellikle glikoprotein şeklindedirler ve asidik pH'da daha çok aktiftirler.
- Lizozomal enzimler, RER'da sentezlenir ve ilk glikozilasyon da burada olur. Daha sonra, daha ileri glikozillenme için Golgi kompleksine taşınır.
- Hücrenin aşınmış komponentleri de burada parçalanır ve geriye dönüştürülür. Golgi kompleksinden orijin aldıkları zannedilmektedir. *Lizozomlar* asidik organeller olup bir seri parçalayıcı enzim içerirler.
- *Tay-Sachs hastalığı* **gangliyozitlerin** lizozomlardaki parçalanmasını sağlayan bir emzimatik basamaktaki kusurdan dolayı oluşur. Bunun sonucu olarak özellikle sinir hücrelerinde olmak üzere bu glikolipitler birikir ve önemli sorunlara neden olur.
- Bu kalıtsal hastalık sahip bireylerde semptomlar 1 yaşından önce görülmeye başlanır, 2 yaşından önce zeka geriliği ve körlük oluşur, 3 yaşından önce ise ölüm olur. Böyle çocuklardaki sinir hücreleri lipitle dolu lizozomlardan dolayı şişkin oldukça büyük bir yapıdadırlar.

Peroksizomlar

- **Peroksizomlar**, hidrojen peroksit metabolizmasıyla ilgilidirler. Bakteri öldürme yeteneğinde olan hidrojen peroksiti (H_2O_2) üreten oksidazları içerirler.
- Bu enzimler kendi maddelerini okside ederler ve O_2 ile H_2O_2 'yi indirgerler.
- Ayrıca bu organeller, çeşitli maddeleri okside eden ve hücrenin birçok önemli komponentine zarar veren toksik hidrojen peroksiti, su ve oksijene çeviren ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$) katalaz da içerirler.
- Böylece, hücreyi hidrojen peroksitin toksik etkisinden korurlar



- Peroksizomlar, uzun zincirli yağ asitlerinin (18 karbonlu ya da daha uzun) beta-oksidasyonuna yardımcı olarak, glukoneogenezise de katılırlar.
- İleri derecede saflaştırılmış peroksizom fraksiyonlarında, safra asitlerinin yapımını sağlayan, belli hidroksilasyon reaksiyonlarının da yerleşik olduğu gösterilmiştir.
- Peroksizomlar, ya sitoplâzmada dağılmış, ya da AGER'a bağlı olarak bulunurlar.
- Peroksizom enzimleri (katalaz, –oksidasyon enzimleri) sitoplâzmadaki serbest polizomlarda sentezlenir.
- Bu enzimlerin karboksil ucunda sinyal fonksiyonu gören kısa bir amino asit dizisi bulunur.
- Bu sinyale sahip proteinler peroksizomun membranında bulunan reseptörler tarafından tanınır ve organelin içine alınır.
- Büyümüş olan peroksizomlar, henüz bilinmeyen bir mekanizmayla iki küçük peroksizoma bölünür.

- Eritrositler hariç tüm hayvan hücreleri ve birçok bitki hücresi *peroksizom* içerir.
- Peroksizomlar birkaç çeşit *oksidaza* sahip olup bu enzimler moleküler oksijeni kullanarak organik maddeleri oksidize ederler (dönüştürürler).
- Bunun sonucu hidrojen peroksit (H_2O_2) ortaya çıkar.
- Peroksizomlar ayrıca önemli oranda *katalaz* da içerirler.
- Bu enzim hidrojen peroksidi su ve oksijene parçalar.
- Mitokondride CO_2 ve *ATP* yapımı ile sonuçlanan yağ asitlerinin oksidasyonun tersine, yağ asitlerinin peroksizomlarda oksidasyonu ile *asetil grupları* ortaya çıkar ve bu *ATP* oluşumu ile ilişkili değildir.
- Peroksizomal oksidasyonda açığa çıkan enerji ısıya dönüşür. *Asetil* sitozola transfer edilerek orada *kolesterol* ve diğer metabolitlerin sentezinde kullanılabilir.
- Bir çok ökaryotik hücrede yağ asitlerinin oksidasyonu peroksizomlarda gerçekleşip önemli biyosentetik yollar için ara ürünler oluşturulur. Özellikle karaciğer ve böbrek hücrelerinde çeşitli toksik moleküller peroksizomlarda parçalanarak zararsız ürünlere dönüştürülürler.

Glioksizomlar

- **Glioksizomlar**, ileride de üzerinde duracağımız gibi, “*glioksilat döngüsü*” enzimlerine sahiptirler ve bu sayede bitki tohumlarında depo edilmiş lipidler glukoza dönüştürülerek tohumun çimlenmesi sağlanır (burada fotosentetik bir sistemin işlemesine gerek duyulmaz).
- Bitki tohumları depolanmış lipitleri büyümek için karbon ve enerji kaynağı olarak kullanan *glioksizom* adı verilen organellere sahiptir.
- Lipitler bu organellerde oksidize edilir.
- Bu organeller peroksizomlara benzerler ve aynı tipte enzimler içerirken, başka farklı enzimlerle de yağ asitlerini glukoza dönüştürürler.

Vakuol

- Tek zardan oluşan vakuoller bitki hücrelerinde hayvan hücrelerinde bulunan lizozomlara benzer fonksiyonlar yaparlar.
- Genellikle hücrede bir kaç adet bulunurlar.
- Bazı esas moleküllerin deposu gibi görevlerinin yanında hücre artıklarının da biriktirildiği organellerdir.
- Vakuol de çözünen maddelere çeşitli pigmentler, organik asitler, şekerler, proteinler, mineral tuzlar, oksijen ve karbon dioksit örnek verilebilir.
- Bir çok protozoon da vacuole sahiptir ve bu yapılar sayesinde yabancı maddeleri sindirirler.

Hücre duvarı

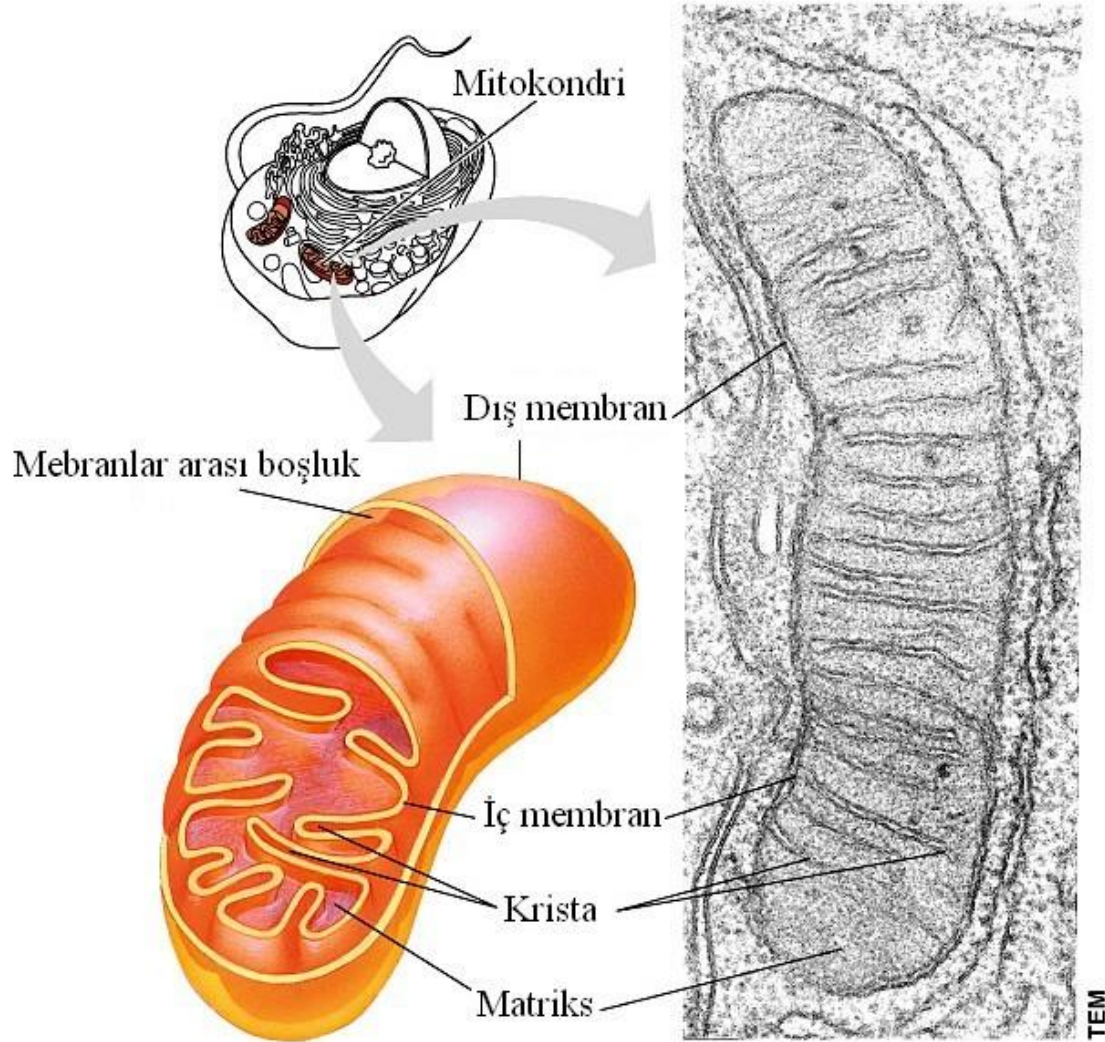
- Bir çok bakteri gibi, bitkiler de hücre duvarına sahiptirler.
- Bu yapının esas kısmını bitkilerde **selüloz** oluşturur.
- Bitki dokusuna sağlamlık ve şekil kazandırır.

Mitokondri

- Hücre içinde bir bakteri büyüklüğünde olan yapılardır. İki zarla kaplıdırlar.
- Dış membran düz olup ER'dan orijin aldığı tahmin edilmektedir. İç membran ise krista denen kıvrımlar gösterir.
- Bu kristalar mitokondriyi iki bölüme ayırırlar: iç matriks ve dış kompartıman.
- Mitokondri 1-2 μm büyüklüğünde olup ATP üretimindeki hücre içerisindeki esas itibariyle aerobik hücrelerin “enerji yeri” olarak adlandırılır.
- Hücrenin tipine bağlı olarak hücre içinde birkaç taneden birkaç yüz bine kadar bulunabilirler.
- Diğer organellerden farklı olarak mitokondri 2-10 kopya mitokondriyal genom içerir.
- İnsan mitokondriyal DNA'sı 16,560 baz çiftinden oluşmuş olup halkasal çift zincirli bir DNA'dır. Bu genom oldukça kompakt olup 37 gen içerir.
- İki gen rRNA'ları 22 gen tRNA'ları ve 13 gen de elektron transfer zincirindeki bazı polipeptitleri kodlar.
- Mitokondriyal DNA'lara ilaveten elektron taşıma zincirindeki proteinlerden 80 alt ünite nükleer DNA (nDNA) tarafından kodlanır. mtDNA'nın genetiği nDNA'dan önemli farklılıklar gösterir.

- Bu DNA ve tabii ki mitokondrinin kendisi sadece anneden gelir.
- Mitokondri mayoz ve mitoz sırasında bölünerek dağılır ve DNA'sı yüksek oranda mutasyona maruz kalır.
- Mitokondride enerji üretimi iki bir birine bağlı biyokimyasal olayla gerçekleşir: Trikarboksilik asit döngüsü (ayrıca Krebs döngüsü) ve Elektron transpotsistemine bağlı oksitatif fosforilasyon.
- Krebs döngüsü asetil-CoA gibi ana metabolikleri oksidize eder ve bunun sonucunda indirgenmiş koenzimler (NADH ve FADH_2) açığa çıkar.
- Bu indirgenmiş koenzimlerle iç membran boyunca bir proton (H^+) gradiyenti oluşur ve daha sonra bu gradiyent ATP sentezini mümkün kılar.
- Bu olaylar mitokondrini iç membranında gömülü 5 adet çok alt üniteli enzim kompleksi ile gerçekleşir.
- Bu enzim kompleksleri; kompleks I (NADH ko enzimQ oksidoreliklaz), kompleks II (Q enzim oksidoriliklaz), kompleks III (übikinol sitokrom c oksidoredüktaz), kompleks IV (sitokrom c oksidaz), kompleks V (ATP sentaz). kompleks II 4 alt ünitelerden oluşur ve hepsi de nDNA tarafından kodlanır.

Mitokondri. Mitokondrinin transmisyon elektron mikroskopunda (TEM) görünümü ve şematik gösterimi



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- Membranların yüzeyinde oksidatif metabolizmadan sorumlu proteinler (enzimler) vardır.
- Hücrenin enerji organelleridir. Önemli miktarda ATP'nin yapıldığı solunum merkezleridir.
- Kendi özel genetik materyaline (DNA) sahiptir.
- Ribozomları ve DNA'sı daha çok bakterilerinkini andırır. Bazı önemli enzimler kendi DNA'sı tarafından kodlanır, ancak, mitokondrinin önemli kısmı çekirdek genetik bilgisi ile oluşur.
- Diğer önemli ve ilginç bir durum da bütün mitokondrilerimizin annemizden (babamızdan değil) geliyor olmalarıdır.
- Döllenmemiş yumurta bir çok mitokondri içerirken, sperm az sayıda sperm içerir ve bunlarda döllenme (fertilizasyon) sırasında yumurta içine girmezler.
- Mitokondriler sıfırdan değil daha önce bulunan mitokondrilerin bölünmesi ile oluşurlar. Nükleik asitler konusunda organel DNA'sı üzerinde daha detaylı durulacaktır.

- En büyük sitoplâzmik organel olan mitokondriler, hücrenin enerji sağlayan yapıları (enerji santralleri) dir.
- Yaklaşık bir bakteri büyüklüğünde (yaklaşık 2–6 μm uzunluğunda ve 0.2 μm çapında) olan mitokondri iki membranla çevrilmiştir (iç ve dış zar).
- **Dış mitokondriyal membran** düzgün ve kesintisiz olup nispeten porlu bir örtü oluşturur. Çeşitli küçük moleküllere karşı serbest bir geçirgenliğe sahiptir.
- **İç mitokondriyal membran** por sayısı daha azdır ve bu nedenle de yarı geçirgendir.
- Mitokondri'nin içine doğru uzanan, **krista** adı verilen çok sayıda kıvrımlar yapar.
- Mitokondriyal kristalar, birçok hücrede raf biçimindedir. Ancak, steroid sentezleyen hücrelerde kristalar tüp biçimlidir.
- İç membrana bağlı olan mitokondriyal **ATPaz oksidatif fosforilasyonun** başarıldığı en son komplekstir.
- Ayrıca, mitokondriyal ribozomlar da iç yüzeye tutunmuşlardır.
- Mitokondriyal fonksiyonda önemli rolü olan enzimler ve kofaktörleri (ör. sitokromlar, dehidrogenazlar, flavoproteinler) içeren **elektron transport sistemi** de, iç membranın diğer komponentleri arasında sayılabilirler.

- Mitokondriyal membranlar, membranla çevrili 2 tane boşluk oluştururlar.
- İki membran arasına “membranlar arası boşluk denir. İç membranla çevrili sıvı kısma ise **matriks** denir.
- **Mitokondriyal matriks**, su, eriyikler ve mitokondriyal kalsiyum–iyon yoğunlaşmasıyla ilgili olduğuna inanılan, **matriks granülleri** içerir.
- Ayrıca, bakterilerdekine benzeyen **sirküler DNA** ve **mitokondriyal ribozomlar** da bulunur.
- Matriks, çok sayıda, **Krebs döngüsü** (sitrik asid döngüsü, trikarboksilik asid döngüsü), lipidlerin –**oksidasyonu** ve mitokondriyal DNA sentezi gibi mitokondriyal fonksiyonlarla ilgili olan eriyebilir enzimleri de içerir.
- Mitokondri, hücrel metabolitlerden elde edilen enerjiyi; ATP nin yüksek enerji bağlarında depolayarak, hücrenin, kimyasal ve mekanik çalışmaları için gerekli olan enerjiyi sağlar.

- ATP mitokondriden ayrılır ve depoladığı enerjiyi hücre içinde değişik yerlerde salar. Mitokondri, kendi DNA'sını ve bazı proteinleri sentezler.
- Birleşme ya da tomurcuklanmayla, büyür ve çoğalır.
- Hızlı bir şekilde hareket edebilir ve şekil değiştirebilir. 1980'lerde Lynn Margulis, mitokondrilerin kökenini açıklayan **endosimbiyoz** teorisini ileri sürmüştür.
- Bu teoriye göre; bundan 1.5 milyar önce, büyük olan bir prokaryot (ilk eukaryot), daha küçük olan bir prokaryotu fagosite etmiştir.
- Fagositozdan sonra küçük organizmayı sindirmemiş, onunla simbiyoz bir yaşama girmiştir.
- Büyük organizma, küçük olandan (protomitokondriyon) ATP, küçük olan da büyük olandan uygun bir çevre ve ham madde sağlamaktadır.
- Bu yaşam biçiminde hücre mitokondrisiz, mitokondri de hücre dışında yaşayamaz.

Kloroplast

- Mitokondriye benzer yapılardır.
- İki membranla kaplı durumdadırlar.
- Mitokondriden daha büyüktürler ve iç membranlar daha komplekstir.
- Mitokondri gibi kendi DNA'larına sahiptirler. Fotosentez organelleridir.

- Kloroplast ve mitokondrilerin **endosimbiyotik bakterilerden** orijin aldıkları sanılmaktadır.
- Bazı bilimsel veriler ilk ökaryotik hücrelerin içine siyanobakteri ve aerobik bakterilerin girmesi ile sırası ile kloroplast ve mitokondrinin oluştuğu yönündedir (**endosimbiyotik hipotez**).
- Her iki organelin hücre DNA veya kromozomundan bağımsız olarak kendi DNA'larını taşıması bu hipotezi güçlendirmektedir.
- Ayrıca, bu organel DNA'sının baz dizisi bakterilerinkine önemli benzerlikler göstermekte ve bu organellerde bulunan ribozomlar ise daha çok bakteri ribozomlarına benzemektedirler.