

Çekirdek

Bio. Tolunay BEKER

Ankara Üniversitesi, Hepatoloji Enstitüsü, Ankara

Ökaryotik hücrelerde hücrenin toplam ağırlığının %10'unu teşkil eden çekirdek bulunur. Çekirdek iki konsantrik membrandan oluşan bir nükleer zarf ile ayrılır. Bu membranlar içeri doğru delikler oluştururlar ve bu porlarda çift yönlü olarak madde geçişi olur. Bu zarf direk olarak endoplazmik retikulum ile ilişkili olup intermediate filament ağı ile desteklenir. Bunlardan birisi içnükleer membranın altında uzanan ince bir tabaka olan nükleer laminadır. Diğer dış membranı saran ve daha düzensiz bir yapıdır.

Tıpkı günümüz prokaryotlarında olduğu gibi ökaryot hücrelerin atalarında da çekirdek yoktu. Niçin oluşmuş olabileceğine dair iki fikir vardır:

1. Ökaryotik hücre iskeleti: Bu iskelet mikrotübüller ve aktin filamentlerinden oluşmuştur ve hücre hareketini sağlarlar. DNA'nın direk stoplazma içinde bulunduğu bakteriyel hücrelerinde sitoskeleton yoktur ve hareket flagella gibi external yapılarla sağlanır. Zarf ökaryotlarda stoplazmada bulunan filamentler tarafından yaratılan mekanik kuvvetlerden uzun ve kırılgan DNA molekülünü korur.

2. Translasyona uğramadan önce RNA moleküllerinin yoğun olarak işlenmesi: Prokaryotlarda bir yandan RNA'nın 3' ucundan transkripsiyon devam ederken RNA'nın 5' ucundan ribozomda translasyon başlar. Bu durumdan dolayı transkripsiyon ürünlerinin herhangi bir değişime uğraması söz konusu değil. Ökaryotlarda çekirdek içinde transkripsiyon sonrası RNA hemen ribonükleoprotein kompleksine paketlenir ve RNA splicing'e maruz kalır. Bu mekanizma ile bazı nükleotid parçaları uzaklaştırılır. Ancak splicing bittik-

ten sonra paketlenme proteinleri uzaklaştırılır ve RNA molekülü stoplazmaya verilir.

Çekirdek temelde dört bölümden oluşur.

1. Zarf
2. Çekirdek plazması
3. Çekirdekçik
4. Kromatin ağı

ZARF

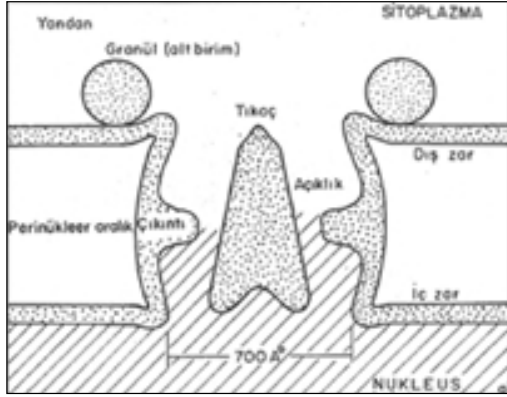
Çekirdek içindeki ortam ile stoplazmayı ayıran zarf çift katmanlıdır. İçte nükleer lamina, dışta ise daha düzensiz bir yapıya sahip olan ikinci membran bulunur. Üzerinde madde geçişinin sağlandığı porlar bulunur. Nükleer porlar nükleer por kompleksi olarak adlandırılan pota benzeri yapılar içerirler. Bu yapılar oktogonal simetri gösterirler ve 100-200 adet temel polipeptid içerirler.

Moleküler ağırlığı düşük çözeltiler stoplazmaya enjekte edildiğinde, basit difüzyon ile nükleer porlardan kolayca geçer. Büyük moleküllerin geçebilmesi moleküllerin nükleer olması ya da olmasına bağlıdır. Nükleer olmayan bir protein olan serum bovin albumin stoplazmada kalırken, nükleoplazmin kolayca geçer.

Geçiş mekanizması şöyledir:

1. Por kompleksinin dışa bakan yüzeyinde filamentler boyunca nükleer lokalizasyon sinyali (NLS) reseptörleri bulunur. Geçiş için maddeler bu reseptörlere bağlanır.

2. Bağlanmadan sonra por kompleksinin merkezinde bulunan ve tıpa benzeri bir yapı olan



Por yapısı

iletici molekülde (transporter) konformasyon değişikliği meydana gelir. Bütün bu işlemler ATP gerektirir.

3. İletici molekülün merkezinde bir kanal oluşur ki böylelikle reseptöre bağlı protein çekirdek plazmasına geçer.

4. İletici molekülün zıt yönlü açılımı ile de çekirdek plazmasından stoplazmaya geçiş olur.

ÇEKİRDEK PLAZMASI

Stoplazmadan farklı olarak, protein içeren ince fibrillerden oluşur. Çekirdeğin şeklinin korunması, kromatinlerin organizasyonu, transkripsiyon, RNA işlenmesi, ve replikasyon gibi pek çok işin yapılmasında görev alır.

ÇEKİRDEKÇİK

Çekirdek içinde bir zarla ayrılmamıştır. Ancak kromatin ağı ile çevrilidir. Bu kromatinlere perinukleolar kromatin denir. Çekirdekçik RNA ve protein yapısından oluşur. İçerdiği RNA molekülünün yapısı ribozomal RNA ile aynı özelliktedir. Ribozom yapısına giren maddeler çekirdekçikte üretilir. Yapısında protein miktarı yüksek ancak histon proteini bulunmaz. Asit fosfataz, nükleozit fosforilaz, NAD sentez enzimleri vardır.

Dört kısımdan oluşur:

1. Granüllü bölge: Çevreseldir.
2. Telsi bölge: RNA'dan oluşur.
3. Matriks bölge: Granüllü ve telsi bölge matriks içinde bulunur.
4. Nükleolusta kromatin: DNA'dan oluşur.

KROMATİN AĞI

DNA oldukça uzun rastgele olmayan düzensizliğe sahip, dallanmamış lineer formda bir yapıdır. Herbir DNA molekülü kromozomlara paketlenir ve tüm genetik bilgi organizmanın kromozomlarında saklanır. Bu da canlının genomunu oluşturur. İnsan hücresi yaklaşık 6 milyon bp DNA içerir ve bu DNA 46 kromozom arasında paylaşılmıştır. 6 milyon bp ortalama 2m uzunluğa denk gelir. Ayrıca DNA çok su tutan bir moleküldür. Herbir bp'ya 8 su molekülü bağlanır. Bu durum mevcut DNA'nın boyunu daha da uzatır. Peki 2m'den de daha uzun olan DNA molekülü sadece 10Mm çapındaki çekirdek içine nasıl sığmakta?

Kromozomlar DNA ve kromatin olarak adlandırılan liflerden oluşur. Kromatinler 10nm çapında nükleozom adı verilen yuvarlak taneçiklerin DNA lifleri ile bağlanmaları sonucu oluşur. Kromatin proteinleri major olarak 2 gruptan oluşur.

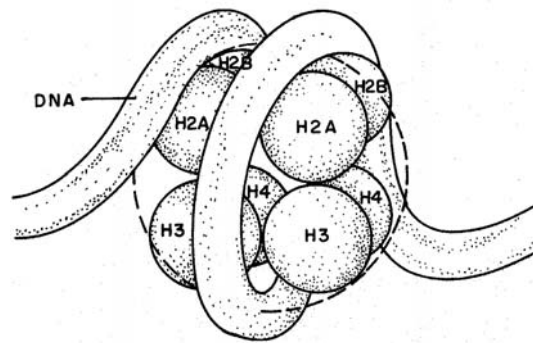
Nonhiston Proteinler: Henüz tam olarak tanımlanamamış, yapısal, enzimatik, düzenleyici proteinlerdir.

Histon Proteinleri: Yakın akraba, küçük, bazik özellikte proteinlerdir.

H1: Kromatine en gevşek bağlanan histonlardır. Bundan dolayı tuz çözeltisi ile kolaylıkla uzaklaştırılabilir ve kolaylıkla çözünür hale getirilir.

Nükleozom yapısı

Öz Nükleozomlar: H2A, H2B, H3, H4 histonlarını içerir.



Nükleozom yapısı

H2A, H2B: Lizin aminoasiti bakımından zengindirler ve önemli derecede korunmuşlardır.

H3, H4: Arjinin aminoasiti bakımından zengin ve önemli derecede korunmuştur.

Bu korunmuşluk; Bütün ökaryotlarda histonların işlevinin aynı olduğunu ve molekülün tamamının oldukça özgül şekilde işleme katıldığını gösterir.

Histonlar birbirleri ile çok özgül şekilde etkileşir.

2 H3 ve 2 H4 biraraya gelerek dörtlü tetramer bir yapı oluştururlar. İki tane tetramer yapının biraraya gelmesi ile de bir histon oktomeri oluşur.

H2A, H2B ikili dimerik bir yapı oluşturur.

H3, H4 oktomerine H2A, H2B dimerinin bağlanması ile oluşan tabak şeklindeki histonun yüzeyinde sola yönelik sarmal şeklinde süperkoil yapı oluşturur. Bir histon oktomeri DNA'nın 146 bazlık bölgesini korur. Nükleozomların biraraya toplanmasına nükleoplazmin adlı enzim aracılık eder. Histon proteinleri güçlü katyon, DNA molekülü ise güçlü anyondur. Aradaki özgül olmayan bağlanmalar nükleoplazmin düzenler.

HETEROKROMATİN, ÖKROMATİN

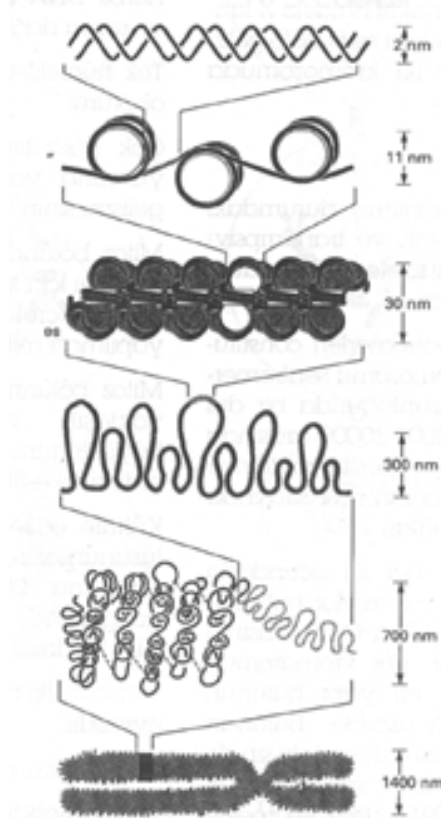
Mitoz tamamlandıktan sonra oldukça yoğun durumda bulunan kromozomlar dağılır ve eski interfaz haline döner. Kromozomal materyalin yaklaşık %10'u çoğu hücrede interfaz boyunca yoğun halde bulunur. İnterfaz aşamasında yoğunlaşmış halde bulunan kromatinlere heterokromatin, gevşeyerek daha az yoğun hal alan kromatinlere ökromatin denir.

Radyoaktif işaretli üridin prekürsör RNA hücreye verildiğinde heterokromatin bölgenin hiç işaretlenmediği görülmüş. Buradanda heterokromatinlerin transkripsiyonel olarak hiç aktif olmadığı ya da çok az aktif olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Heterokromatinlerin iki formu bulunur.

1. Constitutive: Tüm hücrelerde tüm zamanlar boyunca yoğunlaşmış halde bulunurlar. Bu yüzde DNA sürekli sessizdir. Heterokromatin herbir kromozomun sentromer çevresine ve erkek memelilerdeki Y kromozomunun distal kısmı gibi özel bölgelere yerleşir. Pekçok bitkide kromozom-

Kromozom paketlenmesi



ların sonu constitutive heterokromatin bloklar içerir. Constitutive heterokromatin DNA 'sı çok fazla tekrar edilen diziler içerir. Bu durum protein kodlayan bölgelerden yoksun olduğunu gösterebilir. Sözkonusu genler eğer transpozisyon, translokasyon gibi pozisyon değişiklikleri söz konusu olursa tekrar aktif hale gelebilirler. Bu genler kendi kendilerine inaktif olma eğilimindedirler ve bu durum pozisyon etkisi olarak bilinir.

2. Fakültatif: Organizmanın yaşamında özellikle belli dönemlerde inaktif olurlar. Örnek olarak; erkek ve dişi memeliler karşılaştırıldığında, erkek hücreler bir Y kromozomuna, bir de çok daha büyük X kromozomuna sahiptir. Dişilerde ise iki X kromozomu bulunur. Dişilerde bulunan X kromozomunun birisi embriyonik gelişimin gastrulasyon evresinde inaktif olur. Buna Barr body denir. Nedeni de erkek ve dişi her iki organizmada X'e bağlı genlerin eşit miktarda kodlanabilmesidir. İnaktif olmak için babadan gelen ve anneden gelen X kromozomları eşit şansa sahiptir. Bir hücrede babadan gelen X inaktif edilirken komşu hücrede anneden gelen X inaktif edilir. Böylelikle tüm hücrelerdeki X kromozomlarından birisi inaktif edilmiş olur. Bu inaktif haldeki X kromozomu üreme hücrelerinde tekrar aktif hale gelir. Yani oogenez sırasında her iki kromozomda aktiftir.

MİTOTİK KROMOZOMUN YAPISI

İnterfaz halindeki hücrede dağılmış durumdaki kromatinler DNA'nın replikasyonu ve transkripsiyonunu gerçekleştirir. Mitotik hücrelerde kromatinler oldukça yoğun bir hal alırlar.

Sentromer: Kromozomların sentromerleri constitutive kromatin içerir. İnsan kromozomu sentromerleri yaklaşık 170 nükleotid uzunluğunda bir dizi içerir ve her bir sentromerde 2000-30000 arasında tekrarlanır. Sentromerik DNA'ya spesifik proteinler bağlanır ki bunlarda hücre bölünmesi sırasında mikrotübüllere bağlanmayı sağlar.

Telomer: DNA molekülünün her iki ucunda da tekrarlanan DNA dizileri olan telomerler bulunur. İnsan genomunda telomerler TTA GGG dizisinin AAT CCC tekrardan oluşur. Her kromozomun ucunda kısa single strand bir yapı bulunur. Telomeraz enzimi içinde RNA dizisinde bulunan farklı bir yapıya sahiptir. Bu diziler uçlardaki single strand yapıya komplementerdir ve spesifik olarak bu bölgeye bağlanırlar. Bu RNA dizisi telomeraz

enziminin telomer bölgesini sentezlemesi için kalıplık eder. Kanseri hücrelerde telomeraz enziminin çok aktif olduğu görülmüştür. Telomer bölgelerinin yaşlandıkça kısalması beklenir. Ancak kanserli hücrelerdeki bu aktiviteye rağmen hücre hiç yaşlanmayarak sürekli canlılığını sürdürür. Son yıllarda yapılan bu çalışmalardan yola çıkılarak eğer telomeraz enzimi inaktive edilirse kanserin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Telomer önemli rollere sahiptir.

1-DNA'yı nükleaz ve diğer stabiliteyi bozan etkilerden korur.

2-Kromozom uçlarının diğerleri ile bağlanmasını engeller.

3-Kromozom uçları ile bazı hücre tiplerindeki nükleaz zarf arasında etkileşimi sağlar.

HÜCRE DÖNGÜSÜ

Hücre döngüsü maya hücrelerinden insana kadar tüm ökaryotlarda oldukça benzerdir. Dört aşamadan oluşur. G1-gap 1, S-sentez, G2-gap 2 ve M-mitoz evrelerinden oluşur.

MİTOZ

Herbir DNA molekülünün bir kopyasını yapmak ve sonra dağıtmak ilkesine dayanır.

Tek hücrelilerde mitoz eşeysiz üremenin temelini oluşturur.

Çok hücrelilerde hayat tek hücreli döllenmiş yumurta ya da zigot ile başlar ve zigotun gelişmesinin temeli mitoz aktivitesine bağlıdır.

Mitoz bölünme dokuların hem oluşması hem de devamı için zorunludur. Örneğin insanda dökülen deri hücrelerinin yerine sürekli yenilerinin yapılması mitoz bölünme ile sağlanır.

Mitoz bölünme sonucu oluşan iki kardeş hücre yaklaşık olarak ana hücrenin yansı büyüklüğünde ancak DNA miktarı yavru hücrelerdeki ile eşittir.

Kültüre edilen memeli hücrelerindeki hücre siklusunun süresi değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 20 saattir. Mitoz bölünme hücre döngüsünde çok kısa bir sürede gerçekleşir. Bu süre 20 dakika ile 1 saat arasında değişir.

İnterfaz: İki hücre bölünmesi arasındaki dinlenme evresidir.

1. DNA kendini eşler, kromatidler oluşur.
2. Kromatidler sentromer denilen bölgelerden

birleşirler

Bir mitoz bölünmeden sonra dinlenme halindeki hücre üç evreden geçerek interfaz dönemini tamamlar ve ondan sonra yeni bölünme başlar.

G1 Evresi: Döngüde en uzun evredir. Ökaryotlarda yaklaşık 10 saat sürer.

1. RNA ve protein sentezi yapılır.
2. DNA sentezi için hazırlıklar yapılır.

Q G1'in geç döneminde bütün hücreler iki yoldan birine devam eder.

Ya döngüden çekilir G0 evresine girer. G0 'a giren hücreler bir daha asla bölünmeyebilir. Kanseri hücreleri G0'a girme yeteneklerini kaybetmiş hücrelerdir.

Ya da DNA sentezleyerek döngüsünü tamamlar.

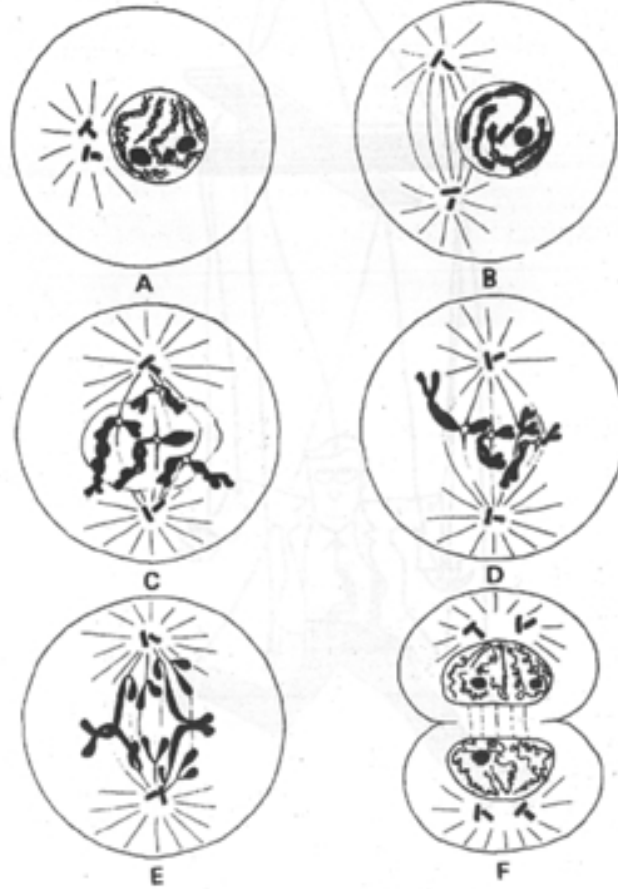
S Evresi: Memelilerde 9 saat sürer.

1. RNA sentezi G1 'deki gibi devam eder.
2. Protein sentezi en üst seviyede devam eder.
3. DNA replikasyonu başlar, G1 'dekinin iki katı DNA oluşur.

G2 Evresi: Yaklaşık 4 saat ya da daha kısa sürer.

1. DNA sentezi durur.
2. RNA ve protein sentezi G1'deki kadar devam eder.

PROFAZ: Mitoz bölünmenin üçte birini profaz aşaması oluşturur.



Mitoz hücre bölünmesi

A-Profaz, B-Metafaz, C-Anafaz, D-Telofaz, E-Sitokinez

Kromozomlar kalınlaşır, protein matriks içine gömülmeye başlar.

Nukleus zarı ve nukleus kaybolur.

Sentrozom ikiye bölünerek sentriolleri oluşturur. Sentioller hücrenin karşılıklı uçlarına çekilirler ve aralarında iğ ipliklerini oluştururlar.

Kromozomlar iğ ipliklerine sentromerlerinden tutunurlar.

METAFAZ: Nukleus zarı tamamen kaybolduğu anda başlar.

Kromozomlar ekvatoryal düzlem üzerinde dizilirler.

ANAFAZ: Sentromerleri ile iğ ipliklerine tutunmuş olan kromozomlar içinde paketlenmiş durumda

olan kardeş kromatidlerin herbiri zıt kutuplara sürüklenir.

TELOFAZ: Hücrenin herbir kutbunda özdeş kromozom takımları toplanır. Kromozomlar çözünür. İğ iplikleri kaybolur, çekirdek zarı ve sitokinez oluşur.

SİTOKİNEZ: Bitki ve hayvan hücrelerinde stoplazma bölünmesi farklı şekillerde gerçekleşir.

Hayvan hücrelerinde stoplazma boğumlanır.

Bitki hücrelerinde önce orta lamel oluşur. Daha sonra bölünme gerçekleşir. Stoplazma paylaşımı daha düzenli ve katıdır.

Mitozdan interfaza geçiş için gerekli olaylar telofaz sırasında başlar

Kromozomlar yoğunlaşmamış kromatin formuna tekrar döner ve çevresinde çekirdek zarı oluşur.