2014-2015 Diş Hekimliği Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Ders Programı
Bahar 2015

Tarih	Konu	Öğretim Üyesi
12 Şubat 2015	Hücre Kavramı ve Hücrenin Bileşenleri	Dr. Mahmut Ergören
19 Şubat 2015	Genetik Bilgi: DNA Yapısı, Fonksiyonu ve Replikasyonu	Dr. Mahmut Ergören
26 Şubat 2015	Genom Organizasyonu: Kromozom ve Kromatin Yapısı	Dr. Rasime Kalkan
05 Mart 2015	RNA'nın yapı ve fonksiyonu, RNA Tipleri	Dr. Mahmut Ergören
12 Mart 2015	Genetik Bilgi Akışı: Transkripsiyon	Dr. Mahmut Ergören
19 Mart 2015	Genetik Bilgi Akışı: Protein Sentezi	Dr. Mahmut Ergören
26 Mart 2015	Hücre Döngüsü	Dr. Rasime Kalkan
02 Nisan 2015	Hücre Bölünmeleri	Dr. Mahmut Ergören
09 Nisan 2015	Mutagenez ve Mutajenik Ajanlar	Dr. Mahmut Ergören
16 Nisan 2015	Ara Sınav	
23 Nisan 2015	TATİL	
30 Nisan 2015	Kalıtım Çeşitleri: Mendel Genetiği	Dr. Rasime Kalkan
07 Mayıs 2015	Kalıtım Çeşitleri: Mendel Dışı Kalıtım	Dr. Rasime Kalkan
14 Mayıs 2015	Kalıtım Çeşitleri: Tek Genli Kalıtım (Cinsiyete Bağlı)	Dr. Rasime Kalkan
21 Mayıs 2015	Biyoteknolojik Yaklaşımlar ve Diş Hekimliği	Dr. Rasime Kalkan
28 Mayıs 2015	Revision	
01-12 Haziran 2015	Final Sınavları	
22-25 Haziran 2015	Bütünleme Sınavları	

Hücre Kavramı ve Hücrenin Bileşenleri

Dr. Mahmut Çerkez ERGÖREN

mahmutcerkez@gmail.com
Tıp Fakültesi, Kat:4, Ofis:412

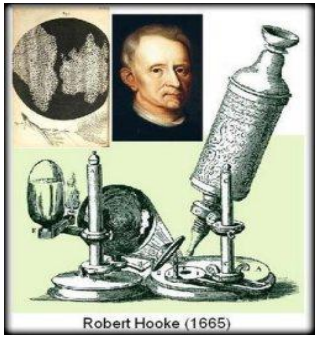
Vücüdun Canlı Birimleri: HÜCRELER

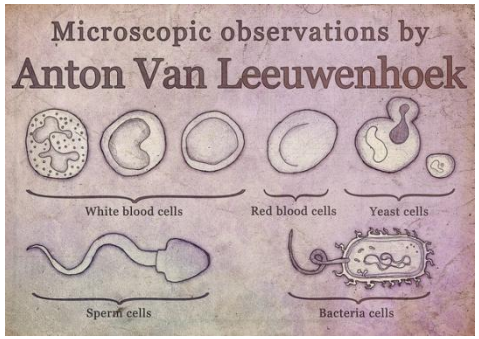
- En küçük canlı birimidir.
- Hücre – Doku – Organ
- Hücreler bulunduklari yere ve görevlere göre farklılaşmışlardır.
- 25 trilyon eritrosit - O_2 taşır.
- 100 trilyon hücre
- Tüm hcr.'lerin temel işlevleri aynıdır
- O_2, Karbonhidrat, lipid ya da proteinlerle tepkimeye girerler
- Son ürün – sitoplazma (hücre sıvısı)
- Coğalma

Hücre Teorisi

- 1665- Robert Hooke mikroskopta şişe mantarının yapısını incelemiş ve mantarın içi boş odacıklardan oluştuğunu açıklamış ve bu odacıklara *"Cellula"* (Hücre) adını vermiştir.

  (Hücrelerin sadece bitki ve mantarlarda olduğunu düşünmüştür.)

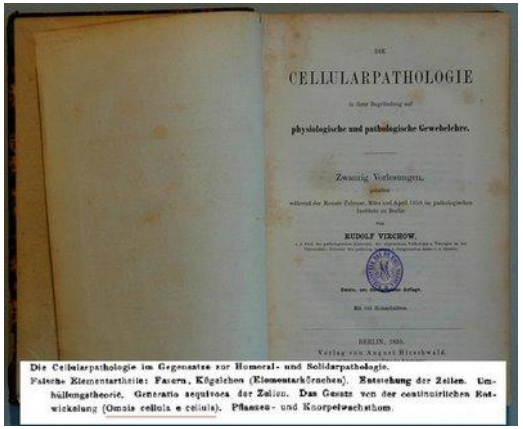




- 1670'ler-Antoni Van Leeuwenhoek
  - Spermatozoonlar, protozoonlar, bakteriler, eritrositler gibi farklı hücreleri gözlemlemiştir.
  - Çamurda gözlemlediği tek hücreli canlılara *"animakül"* adını vermiştir.
  - Böylece hücrelerin sadece bitki ve mantarlarda değil hayvanlarda ve insanlarda da olduğunu ortaya koymuştur.

- İngiliz Botanikçi Robert Brown mikroskop lenslerinin geliştirilmesiyle bitki hücrelerini incelemiş ve hücrelerde yuvarlak yapılar gözlemlemiştir. Bu yapılara *"nükleus"* adını vermiştir.

Hücre Teorisinin Oluşturulması:



- 1838- Mathias Jacob Schleiden

- 1839-Theodor Schwan

  "Bitki dokuları hücrelerden oluşur ve embriyonik bitki tek bir hücreden meydana gelir."

- Tüm bu gözlemler hücre teorisinin geliştirilmesine öncülük etmiştir.

- Hücre teorisi yaşayan organizmalar ve hücreler arasındaki ilişkinin geniş ölçüde kabul gören bir açıklamasıdır:
  - Tüm organizmalar bir veya daha fazla hücreden oluşmuştur. (Schleiden & Schwann)(1838-39)
  - Hücre tüm organizmaların yapısının temel parçasıdır. (Schleiden & Schwann)(1838-39)
  - Tüm hücreler sadece var olan bir hücreden meydana gelir. (Omnis cellula e cellula) (Virchow)(1858)

Mikroskobun gelişimiyle yapılan keşifler:

- 1839- Purkinje hücreyi dolduran jelatinimsi sıvıya protoplazma
- 1862-Kölliker protoplazmayı ikiye ayırarak çekirdeği (nükleus) saran sıvıya sitoplazma adını vermişlerdir.
- 1852'de Remak
- 1880'de Flemming hücre bölünmesini incelemişlerdir.
- 1858- Rudolph Virchow- Hücrelerin bölünerek kendileri gibi yeni hücreler oluşturduklarını açıklamıştır.
- Flemming- bölünme sırasında görülen nükleus ipliklerine "kromatin"
- Waldeyer de bunlara "kromozom" adını vermiştir.
- 1887-Boveri sentrozomu
- 1897-Benda mitokondriyi
- 1898-Golgi golgi kompleksini
- 1899-Garnier endoplazmik retikulumu
- 1905-Farmer ve Moore mayoz bölünmeyi açıklamışlardır.

Modern Hücre Teorisi

Orijinal hücre teorisine ek olarak 4 madde daha eklenmiştir:

1. Hücrenin kalıtsal bilgisi (DNA) hücre bölünmesi sırasında hücreden hücreye aktarılır.

2. Tüm hücreler temelde aynı kimyasal bileşim ve metabolik aktiviteye sahiptir.

3. Tüm temel kimyasal ve fizyolojik fonksiyonlar hücre içerisinde gerçekleşir (hareket, sindirim, vs).

4. Hücre aktivitesi, sub-sellüler yapıların (organeller, nükleus, plazma membranı) aktivitesine bağlıdır

Hücrelerin Evrensel Özellikleri

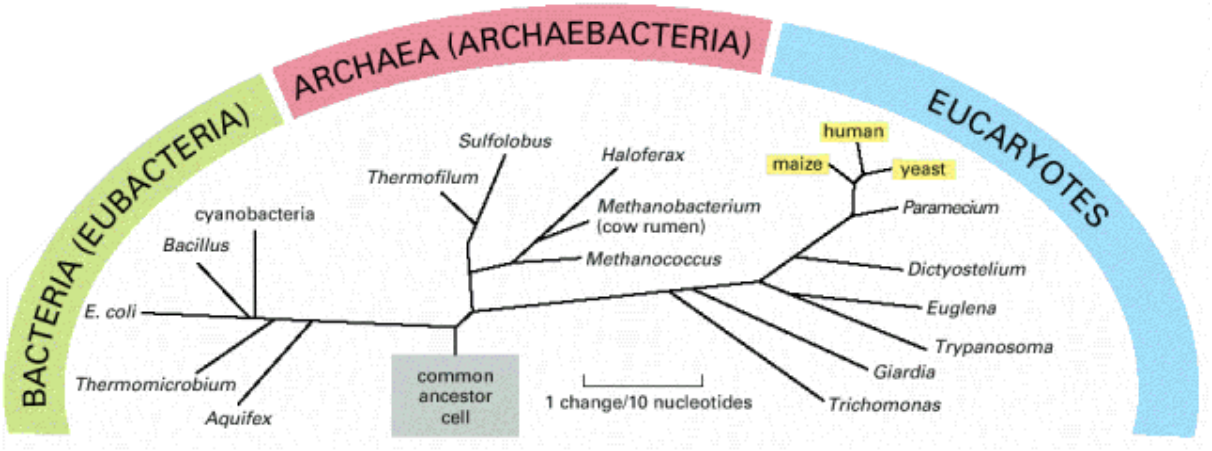
- Tüm hücreler kendi kalıtsal bilgisini aynı doğrusal kimyasal kodda (DNA) saklar.
- Tüm hücreler kendi kalıtsal bilgilerini aynı aracı form ile (RNA) transkribe eder.
- Tüm hücreler katalizör olarak proteinleri kullanır.
- Tüm hücreler RNA'yı aynı yolla proteine çevirir.
- **"Bir gene bir protein"**
- Tüm hücreler serbest enerjiye gereksinim duyar.
- Tüm hücreler aynı temel moleküler yapıtaşlarını kullanır.
- Tüm hücreler plazma membranı (hücre zarı) ile çevrilmiştir.

Kalıtsal Bilginin Depolanması

- Hücreler kalıtsal bilgilerini aynen bir bilgisayar gibi depolarlar.
- Yaşayan hücreler ~6 milyon yıldır evrimleşmektedir.
- Bazı istisnalar dışında tüm hücreler kendi kalıtsal bilgilerini çift iplikli DNA moleküllerinde saklarlar.
- DNA kendini kalıp alarak replike olur.

Canlıların Sınıflandırılması

- Canlılar, dış görünüşleri, genom yapıları ve gelişmelerine göre;
  - Bakteriler
  - Archealar
  - Ökaryotlar
  - Virüsler



Canlıların Sınıflandırılması

Hücre yapılarına göre:

- **Prokaryotlar**

  Çekirdek zarı olmayan, nispeten basit iç organizasyona sahip hücreler. Çoğunlukla tek hücreli canlılardır.

  Ör: Bakteri, alg.

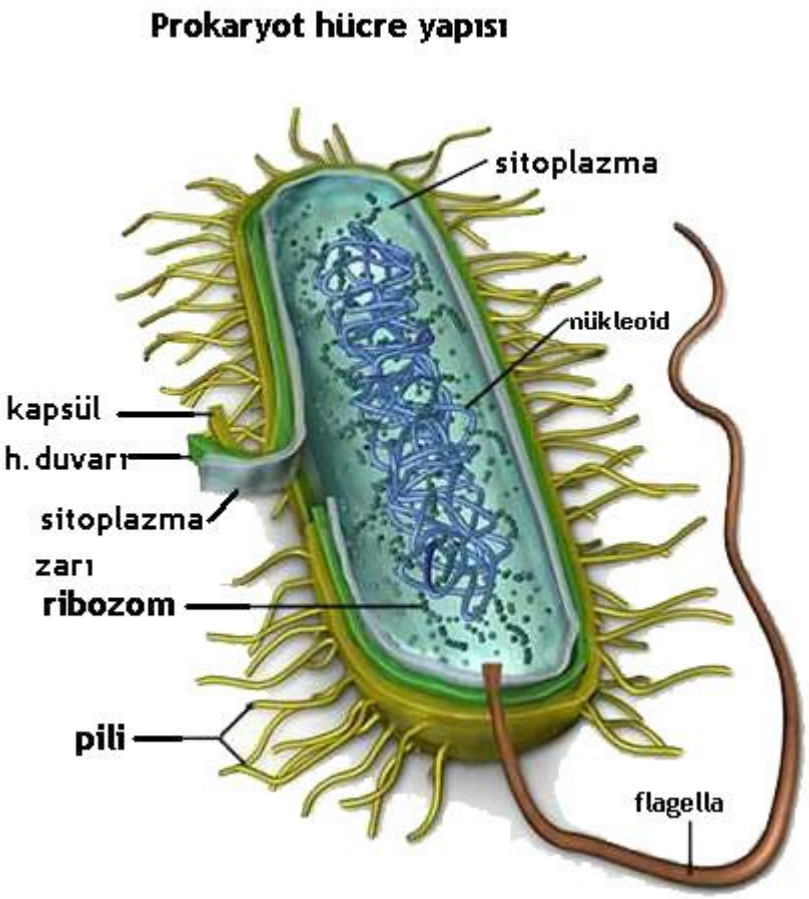
- **Ökaryotlar**

  Zarla çevrili çekirdeğe, zarla çevrili organellere sahip hücreler.

  Ör: İnsan, hayvan, bitki, protozoa.

Prokaryot Hücreler

- Genelde çok küçük hücreler (0.5-5 µm)
- Bakteriler, arkeler ve virüsler bu grupta yer alır.



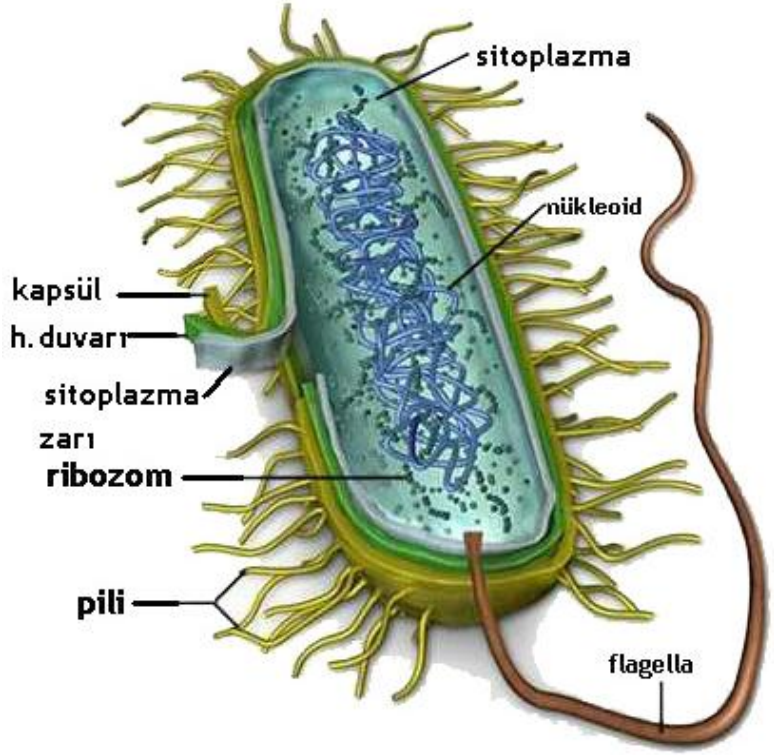
Prokaryot Hücre Yapısı

Kapsül: Polisakkaritlerden oluşur ve bakteri hücresini korur.

Nükleotid: Bakteri DNA'sını barındıran ve zarla çevrili olmayan kısımdır.

Hücre Duvarı: Bakterinin şeklini almasını sağlar. Peptidoglikanlardan oluşur.

Hücre Zarı (Plazma membranı): Sitoplazmayı saran zardır. Çift lipid tabaka ve proteinlerden oluşur. Bakteriye su, iyon ve besin maddelerinin giriş çıkışlarını düzenler.



Ribozom: Protein sentezinde görev alan, sitoplazmanın granüllü görüntüsünü veren yapılardır.

Flagella (kirpik): Bazı bakterilerde hareketi sağlar.

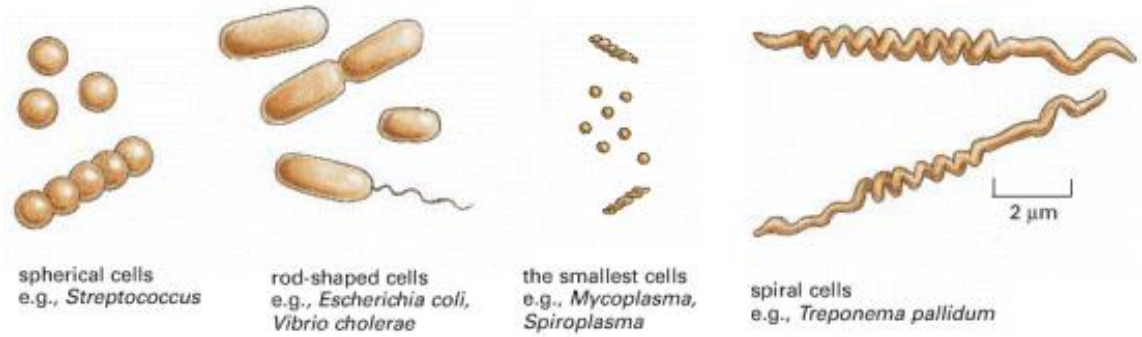
Pili (pilus, fimbria): Genellikle Gram(-) bakterilerin yüzeyinde bulunur. Bakterinin diğer bir hücreyi enfekte etmesine veya o hücreye tutunmasına yardım eder.

Bakterilerin gruplandırılması

- Şekillerine göre:
  - Çubuk şeklinde olanlar-Bacillus
  - Yuvarlak olanlar-Coccus
  - Spiral olanlar-Spirillum
  - Virgül şeklinde olanlar-Vibrio
- Boyanmalarına göre:
  - Gram(+)
  - Gram (-)

- Beslenmelerine göre:
  - Fotosentetik
  - Kemosentetik
  - Parazit
  - Saprofit

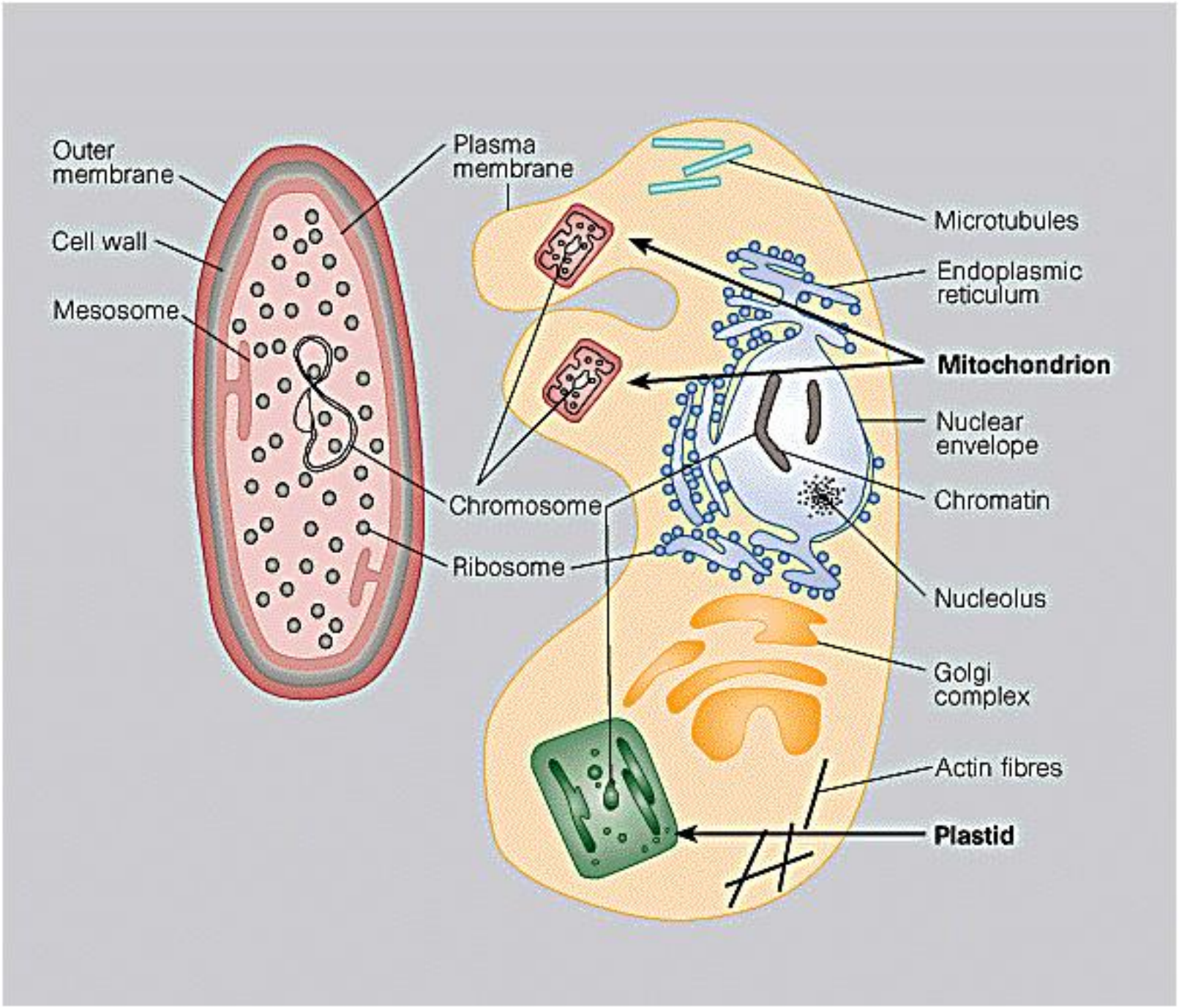
- Solunumlarına göre:
  - Aerobik
  - Anaerobik



Prokaryotlar ve Ökaryotlar

Ortak Özellikler:

- Plazma membranı olarak adlandırılan seçici bir bariyer ile sınırlandırılırlar.
- Plazma membranı sitozol olarak adlandırılan jel benzeri bir maddeyi sınırlandırır.
- Organeller ve diğer bileşenler sitozol içerisinde yer alır.
- Tüm hücreler kromozom taşır.
- Tüm hücreler ribozom taşır.


Outer membrane
Cell wall
Mesosome
Plasma membrane
Chromosome
Ribosome
Microtubules
Endoplasmic reticulum
Mitochondrion
Nuclear envelope
Chromatin
Nucleolus
Golgi complex
Actin fibres
Plastid

Prokaryotlar ve Ökaryotlar

Farkları:

- Ökaryotlarda DNA, nükleus adı verilen çift zarlı bir organel içinde yerleşmiştir. Prokaryotlarda DNA nükleotid adı verilen ve zar içermeyen bir bölgede yer alır.

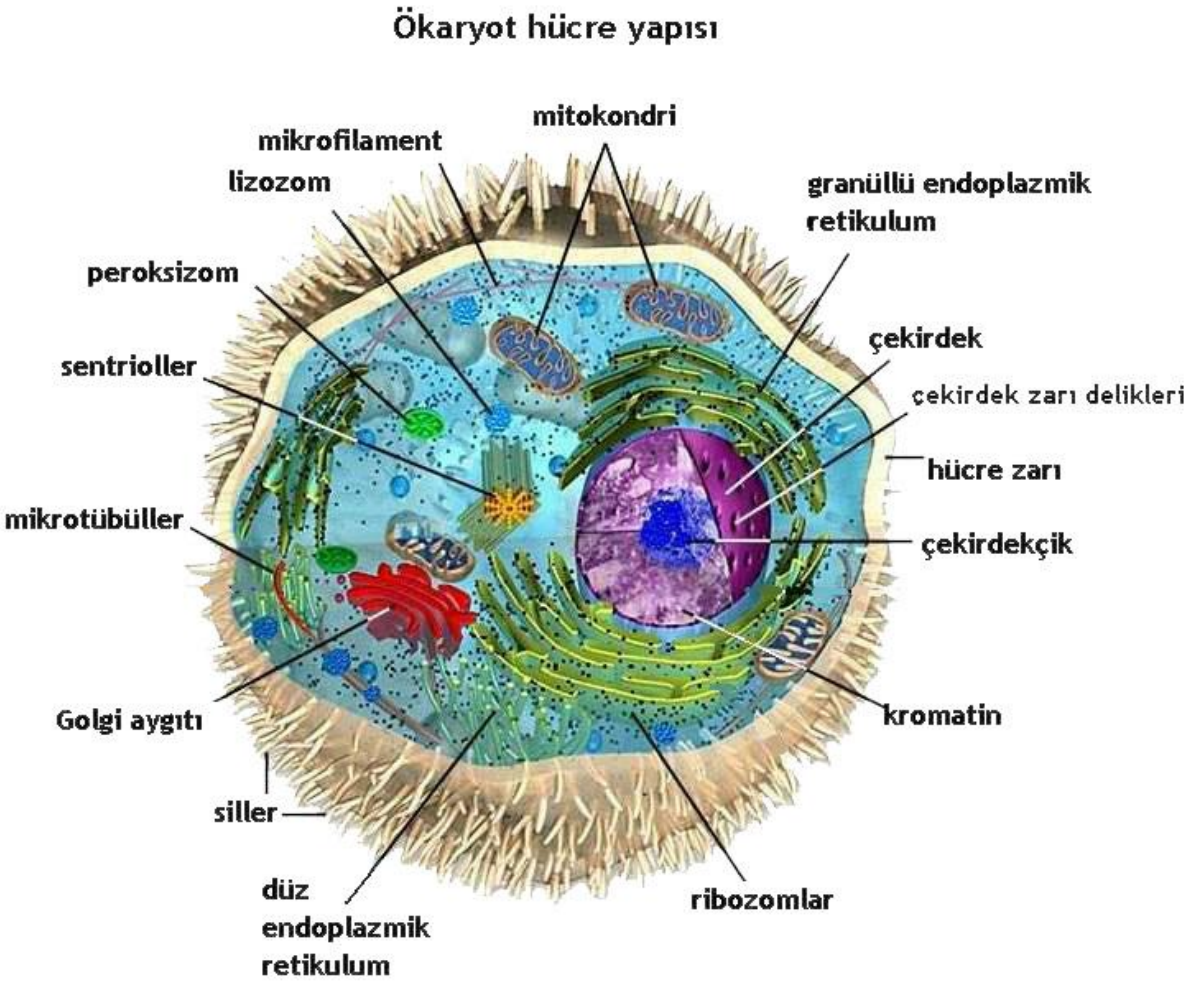
- Sitoplazma prokaryot hücrenin içine verilen addır, ökaryotlarda ise nükleus ve plazma membranı arasında kalan ve organelleri içeren alanı kapsar.

- Prokaryot hücrede diğer membran yapıları yoktur.

- Ökaryot hücreler genellikle prokaryotlardan daha büyüktür. (bakteri ~1-5 µm , ökaryot hücreler 10-100 µm çapındadır.

- Prokaryotlar ve ökaryotlar arasında bazı evrimsel bağlantılar vardır.

Ökaryot Hücre

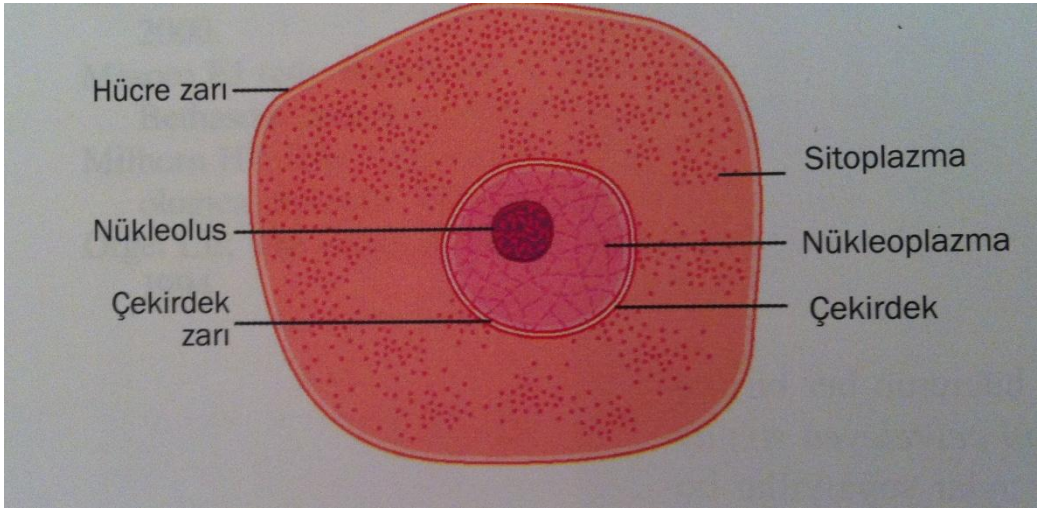


Hücre İçeriği

İntraselüler Bileşenler	Toplam Hücre Hacmine Oranı (%)
Sitozol	54
Mitokondri	22
Granüllü ER	9
Düz ER ve Golgi	6
Nükleus	6
Peroksizomlar	1
Lizozomlar	1
Endozomlar	1

Hücre Yapısı

- Hücre zarı
- Sitoplazma
- Nükleus Zarı
- Nükleus (çekirdek)



Hücre Zarı
(Plazma Membranı)

Hücre Zarı ve Görevleri

- Her hücre sitoplazmasının yüzeyinde bir plazma zarına (plasmalemma-cytolemma) sahiptir.

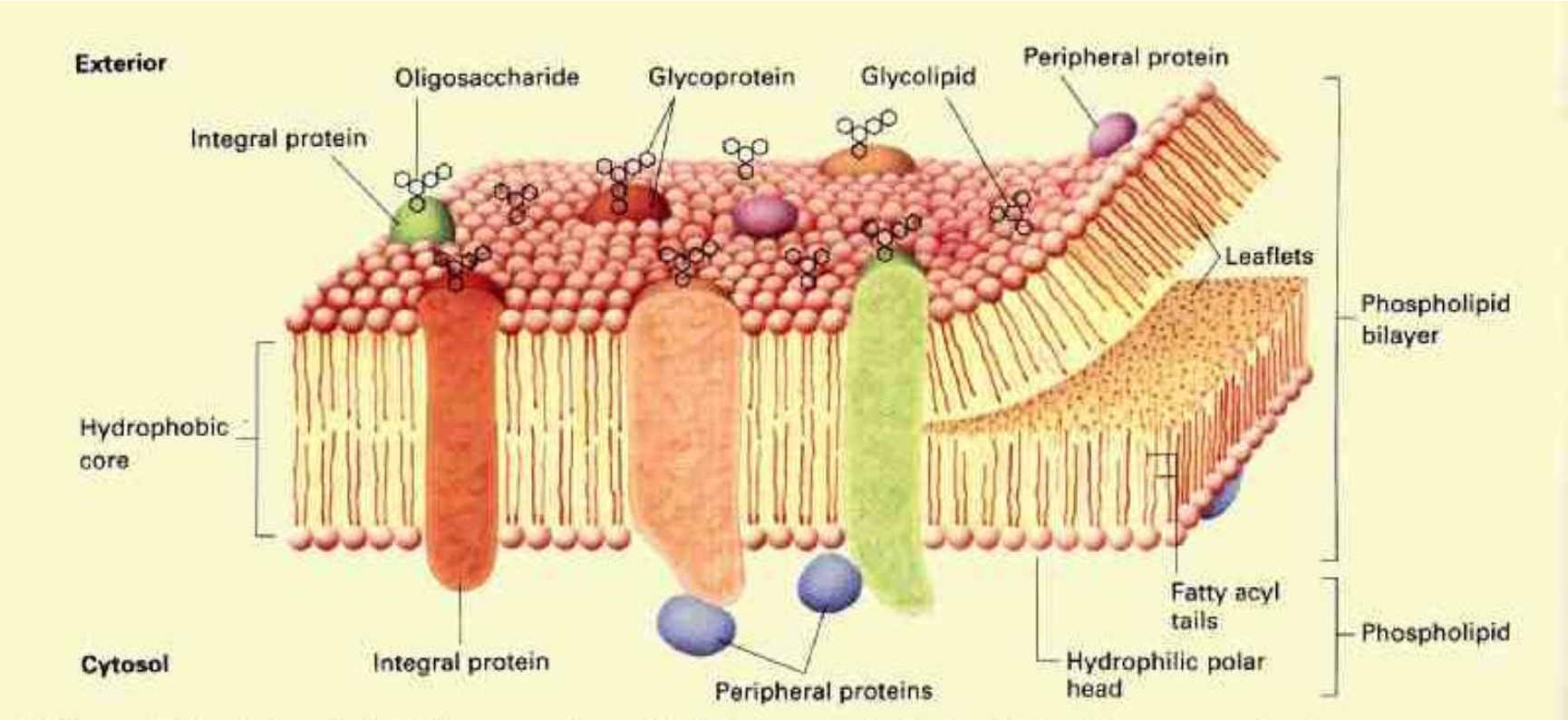
- Her hücre zarının birbiriyle ilişkili ama birbirinden farklı 4 görevi vardır:
  1. Hücre sınırlarının belirlenmesi
  2. Çeşitli maddelerin hücre içine giriş-çıkışının denetlenmesi
  3. Sinyallerin tanınması ve belirlenmesi
  4. Özel fonksiyonlara ev sahipliği

Akışkan Mozaik Zar Modeli

- 1972- Singer ve Nicholson
- Hücre zarı çift lipid tabakası ve ona gömülmüş proteinlerden meydana gelmiştir.
  - İntegral zar proteinleri
    - Zarın iç kısmında
    - Genellikle hidrofobik proteinlerdir, ancak zarı delerek dışarıya ulaşmalarını sağlayan hidrofilik kısımlara sahipler.
  - Periferal zar proteinleri
    - Zar yüzeyinde
    - Hidrofilik
    - Zara tutunmaları integral proteinlerin hidrofilik uçları ile kurdukları zayıf hidrofilik bağlarla gerçekleşir.

Hücre Zarı

- Kalınlığı 60-100 A^0
- Lipid ve proteinlerden meydana gelir. Ayrıca proteinlere bağlanmış karbohidratlar da içerir.
- Zar lipidleri ve proteinleri hidrofilik ve hidrofobik kısımlara sahip küçük moleküllerdir. Bu lipidler sulu ortamlarda kendiliğinden kapalı bimoleküler tabaka biçimini alırlar.
- Proteinler zarların özel fonksiyonlarına aracılık ederler:
  - Pompa, kapı, reseptör, enerji taşıyıcısı ve enzim
- Zarlar asimetriktir, iç ve dış yüzeyleri farklıdır.
- Zarlar akıcı karakterdedir. Lipid molekülleri ve proteinler zar düzleminde hareket ederler.


Exterior
Oligosaccharide
Glycoprotein
Glycolipid
Peripheral protein
Integral protein
Leaflets
Phospholipid bilayer
Hydrophobic core
Fatty acyl tails
Phospholipid
Cytosol
Integral protein
Peripheral proteins
Hydrophilic polar head

Hücre Zarını Oluşturan Moleküller

- Lipidler
- Proteinler
- Karbohidratlar

Hücre Zarını Oluşturan Moleküller

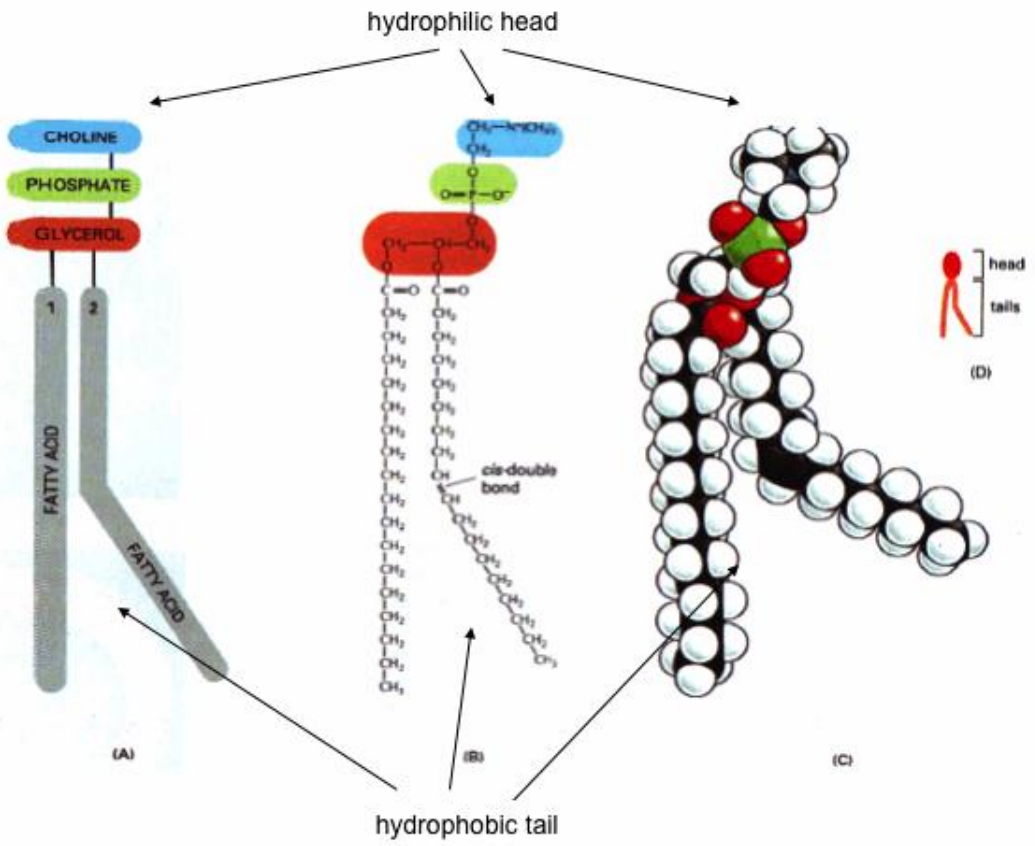
- Lipidler
  - Fosfolipidler
  - Glikolipidler
  - Kolesterol

  - Membran lipidlerinin bir hidrofilik, bir de hidrofobik ucu vardır **(amfipatik özellik).**
    - Sıvı ortamda kendiliğinden çift tabakalı olarak şekillenmelerini sağlar.

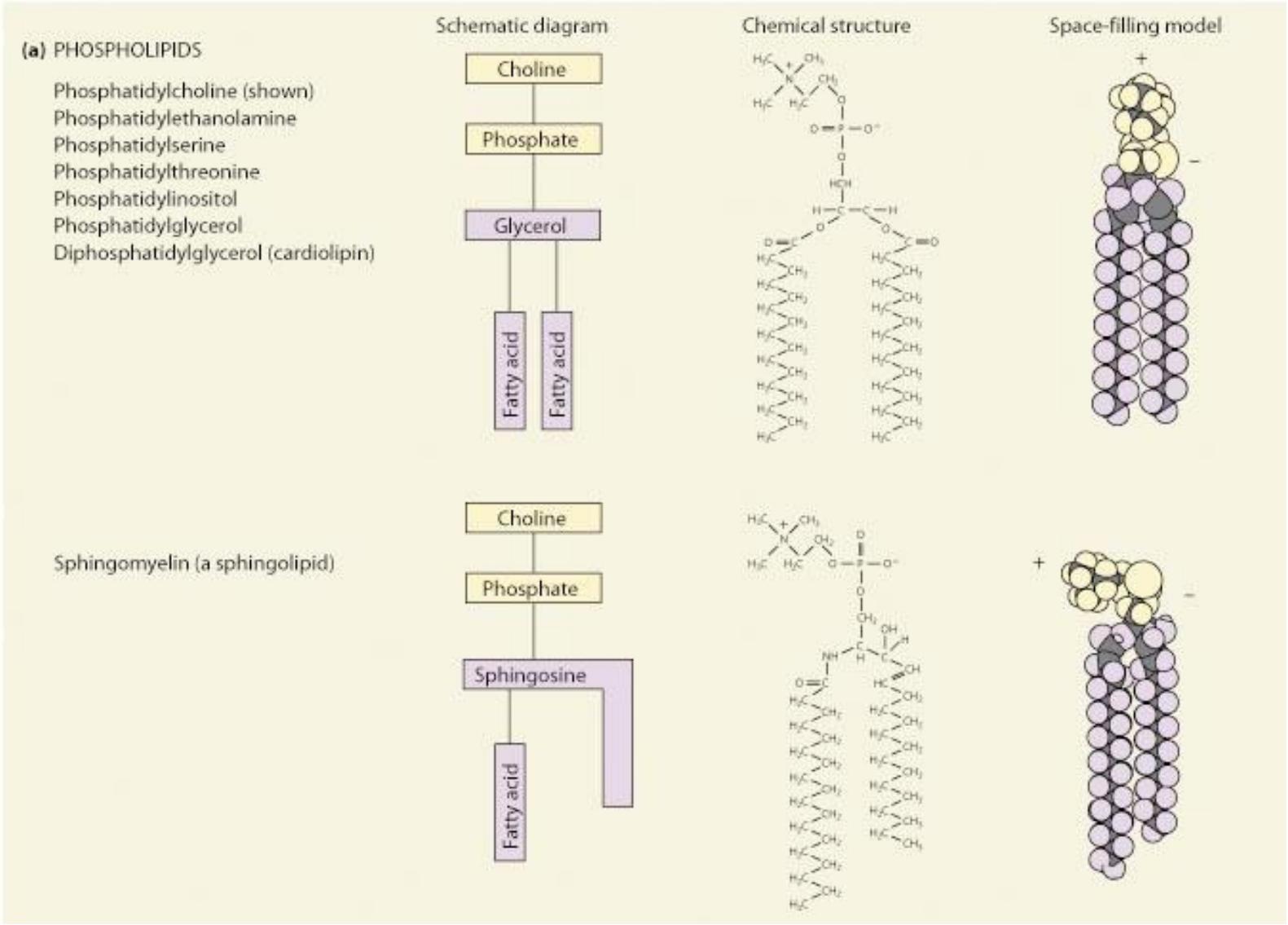
Fosfolipidler

- Üç karbonlu bir alkol olan **gliserol** veya çok kompleks bir alkol olan **sfingozin**den meydana gelir.
  - Bir fosfolipid
    - Bir gliserol, 2 yağ asit zinciri ve bir fosforlanmış alkol içerir.
    - Yağ asiti zincirleri 14-24 karbon atomu içerir.
    - Yağ asiti kuyruklarından biri çift bağ taşımazken (doymuş yağ asiti), diğeri bir veya daha fazla sayıda çift bağ taşır (doymamış yağ asiti). Çift bağ o bölgede bir bükülmeye neden olur.
    - Kuyruk uzunluğundaki ve doymuşluktaki farklar, zar akışkanlığını etkiler.

Fosfolipid yapısı

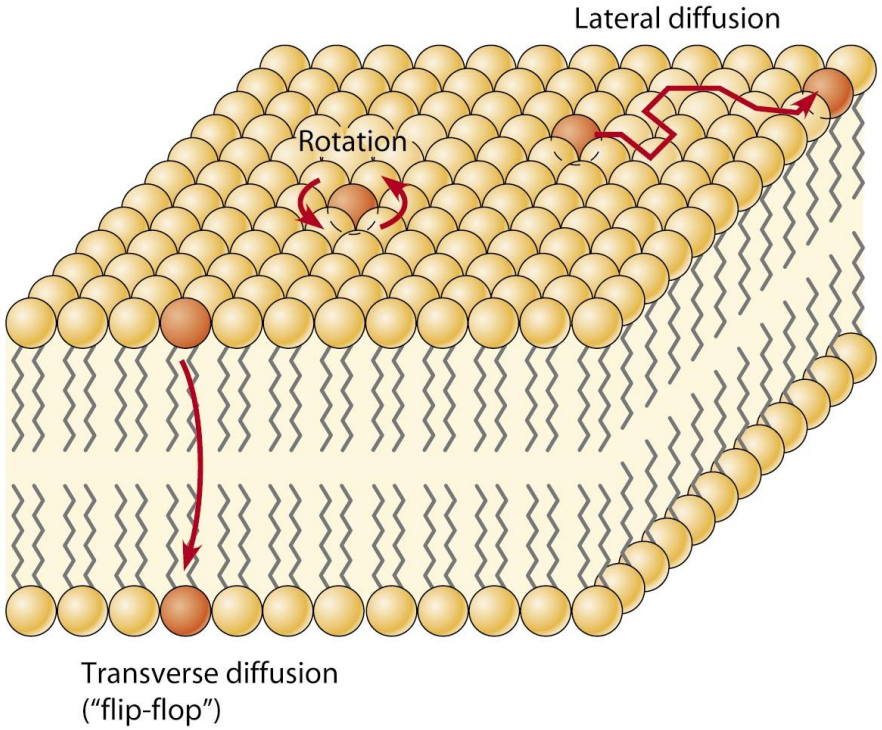


Fosfolipid Çeşitleri



Çift lipid tabaka hareketli bir tabakadır.

- Flip-flop (takla) hareketi
- Lateral difüzyon
- Rotasyon
- Fleksiyon

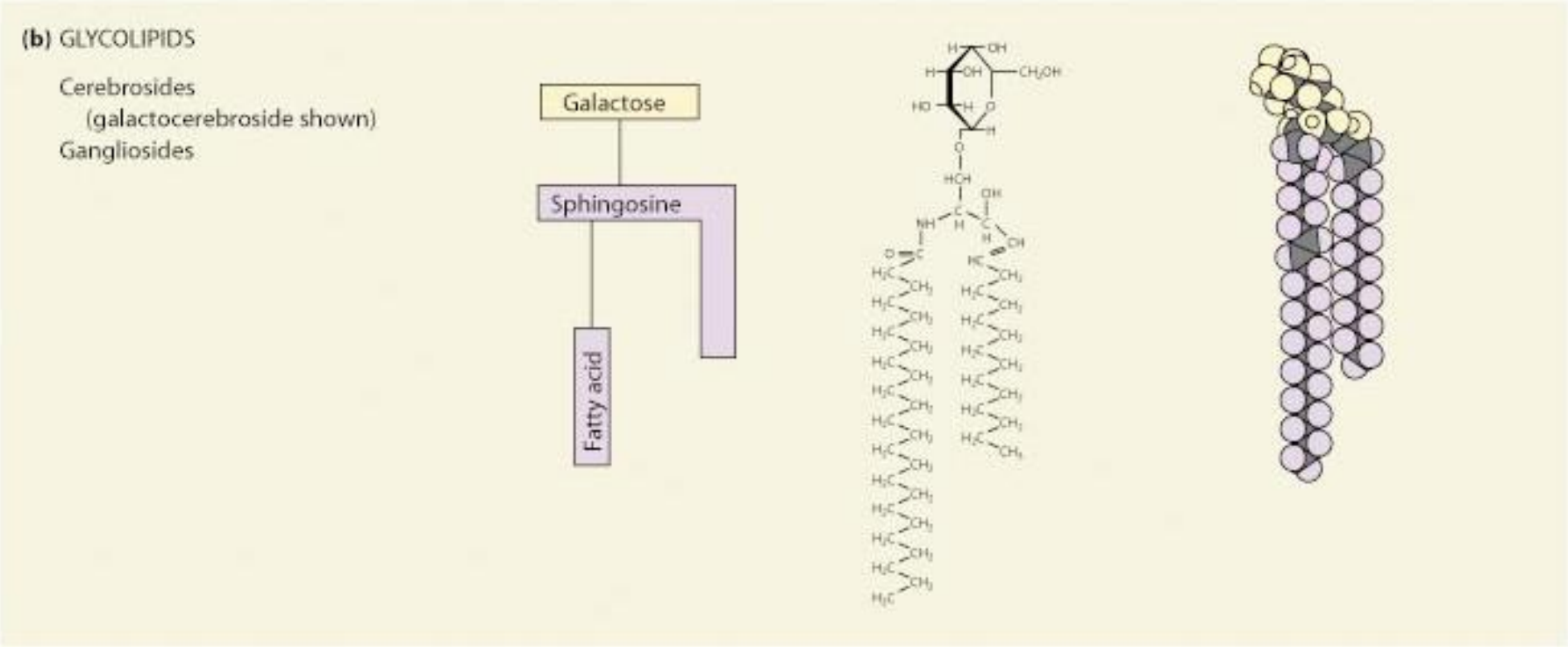


Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Glikolipidler

- Oligosakkarit içeren diğer bir lipid grubudur.
- Hücre zarında çift lipid tabakanın sadece dış yüzeyinde yer alırlar.
- Şeker grupları hücre yüzeyinde serbest olarak uzanır.
- Şeker grupları lipidlere golgi kompleksinde eklenir.
- Hücre zarındaki lipidlerin %5'ini oluştururlar.
- Yapıları türler ve dokular arasında farklılık gösterir.

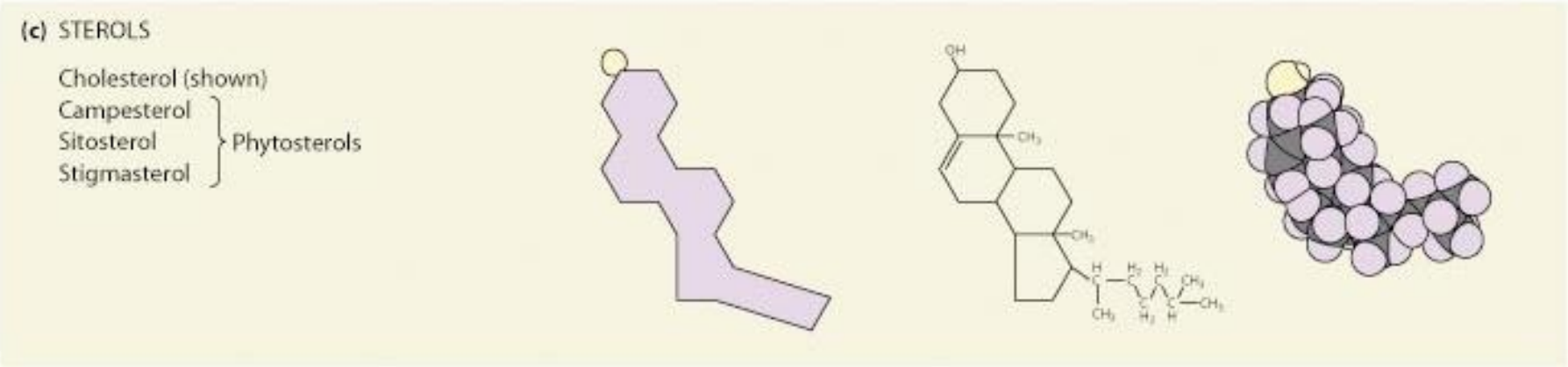
Glikolipidler



Kolesterol

- Kolesterol molekülleri fosfolipidler arasında yerleşir.
- Kolesterolün polar baş kısmı fosfolipidlerin polar başlarına yakındır ve fosfolipidin kuyruğundaki ilk birkaç C atomunu hareketsizleştirir.
- Hücre zarının sıvılığının esas belirleyicisidir.
  - Düşük sıcaklıklarda donmayı, yüksek sıcaklıklarda ise fosfolipidlerin yağ asitlerinin hareketliğini engeller ve aşırı akışkanlığı önler.
- Zarın dayanıklılık ve esnekliğini arttırır.
- Zar geçirgenliğini azaltır.

Kolesterol


(c) STEROLS
Cholesterol (shown)
Campesterol
Sitosterol
Stigmasterol
Phytosterols

Hücre Zarını Oluşturan Moleküller

- **Proteinler**

Zarlardaki yerleşimlerine göre:

– İntegral zar proteinleri

– Periferal zar proteinleri

İntegral Zar Proteinleri (Transmembran Proteinler)

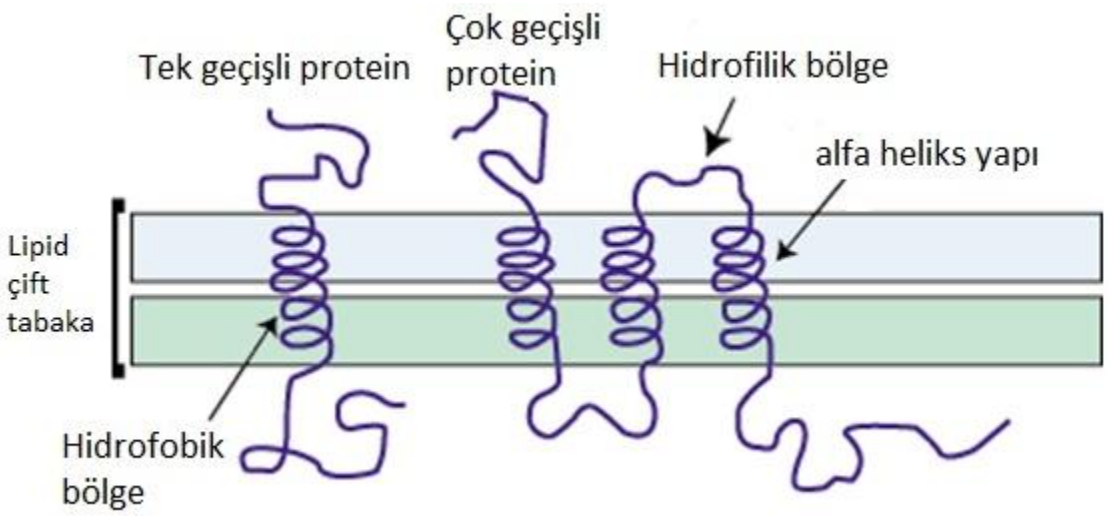
- Amfipatik özelliktedirler (hem hidrofilik, hem hidrofobik).

- Yerleşim yerlerine göre:
  - Transmembran zar proteinleri
  - Zarın sitozolik yüzüne bağlanan zar proteinleri
  - Zarın dış yüzüne bağlanan zar proteinleri

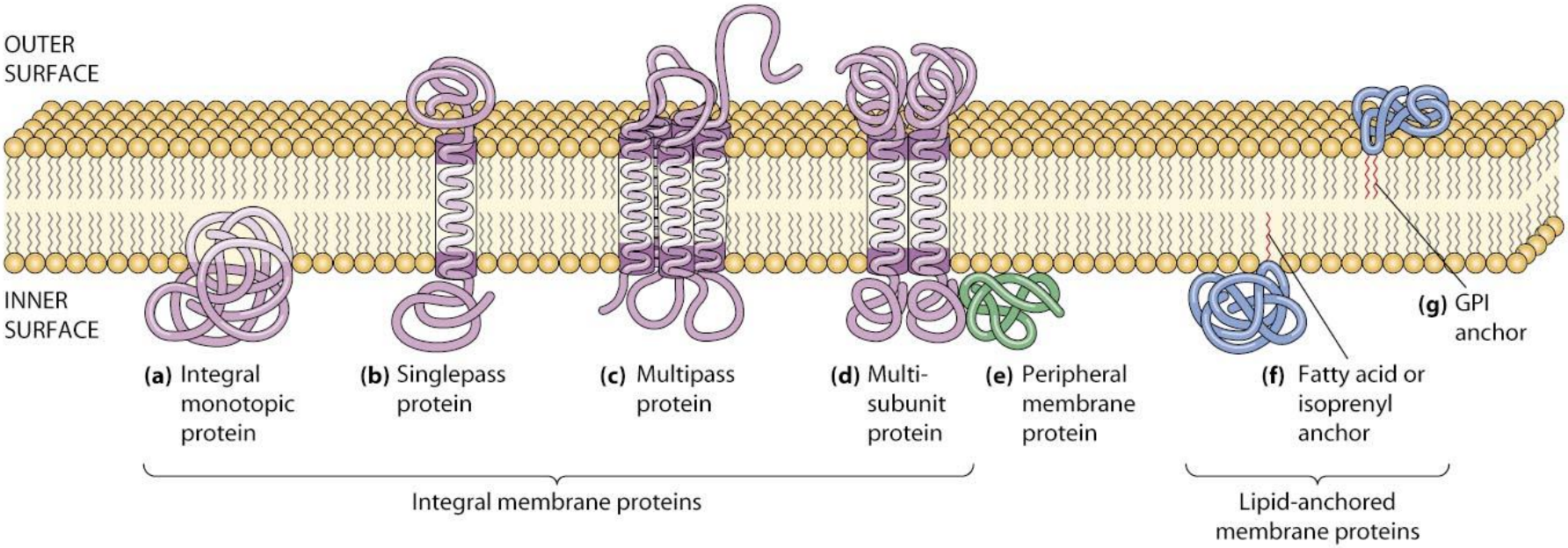
- Ekstraksiyonları zordur. Deterjanlar veya organik çözücülerle tüm lipid tabaka tahrip edilerek elde edilebilirler.

İntegral Zar Proteinleri (Transmembran Proteinler)

- Çoğu, hücre zarını α-heliks şeklinde geçer.
- Zarı bir kez katedenler tek geçişli çok kez katedenler ise çok geçişli transmembran proteinler adını alır.



Zar Proteinleri



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Periferal Zar Proteinleri

- Zarın herhangi bir yüzeyinde yer alırlar ve hidrofobik bölgeye kadar uzanmazlar.
- İntegral proteinlerle nonkovalent bağlarla bağlanmış olarak bulunurlar.
- Ekstraksiyon yöntemleriyle zarlardan çok kolay ekstrakte edilebilirler.

Zar Proteinlerinin Fonksiyonları

- Hücre içine ve dışına çeşitli proteinlerin taşınması (taşıyıcı proteinler, kanal proteinleri, pompalar)
- Hücreye dışarıdan gelen sinyallerin alınıp hücre içine iletilmesi (hormonlar, reseptör proteinler)
- Sitoiskelet elemanlarının hücre zarına tutunması
- Hücre-hücre tutunması (hücre adezyon molekülleri)
- Hücrenin çevredeki matrikse tutunması (ekstraselüler matriks reseptörleri)
- Hücre-hücre tanımasını sağlayan antijenik özelliklerin sağlanması (hücre yüzey antijenleri)
- Zara bağlı enzimler olarak çeşitli kimyasal reaksiyonların katalizlenmesi.

Hücre Zarını Oluşturan Moleküller

- **Karbohidratlar**
  - Hücre zarının %2-10'unu oluştururlar.
  - Sadece dış yüzeyde bulunurlar.
  - Hücre zarının dış yüzündeki lipidlere bağlanarak glikolipidleri, proteinlere bağlanarak glikoproteinleri oluştururlar.
  - Hücre yüzeyi, glikolipid ve glikoproteinlerin hücre dışına uzanan karbohidrat zincirlerinden oluşan bir örtü ile kaplanmıştır: Glikokaliks veya hücre mantosu.

Karbohidratların Fonksiyonları

- Hücre adezyonunda ve doku bütünlüğünün korunmasında rol oynar
- Hücreyi çeşitli mekanik ve kimyasal etkilere karşı korur.
- Büyük taneciklerin geçişini engelleyen bir bariyer oluşturur.
- Hücre-hücre tanıması ve hücre matriks tanımasına katılır.
- Embriyolojik gelişim ve hücre çoğalması kontrolünde rol oynar.
- Çeşitli kan gruplarının oluşmasından sorumludur. (A,B,0 antijenleri)
- Bazı yüzey glikolipid ve glikosfingolipidleri reseptör görevi yapar.
- Bakterilerin, bakteri toksinlerinin ve virüslerin hücre yüzeyine bağlanmaları için tutunma bölgeleri oluşturur.

Sitoplazma

Sitoplazma

- Hücre zarı ile nükleus arasında kalan kısma sitoplazma adı verilir.

- Solunum, beslenme, sindirim, boşaltım, enerji üretimi gibi yaşamsal faaliyetlerin sürdüğü yerdir.

- Sitozol ile organellerden meydana gelmiştir.

Sitozol

- Hücre zarı ile nükleus arasını dolduran ve organellerin etrafını kuşatan sıvı kısım.
  - Kolloidal kısım
  - Sitoplazma iskeleti

Hücre Organelleri

- Sitoplazmada yer alan ve belirli görevleri yerine getiren şekilli elemanlara organel adı verilir.

- Hücredeki başlıca organeller:
  - Endoplazmik retikulum
  - Ribozom
  - Golgi kompleksi
  - Lizozom
  - Peroksizom
  - Mitokondri

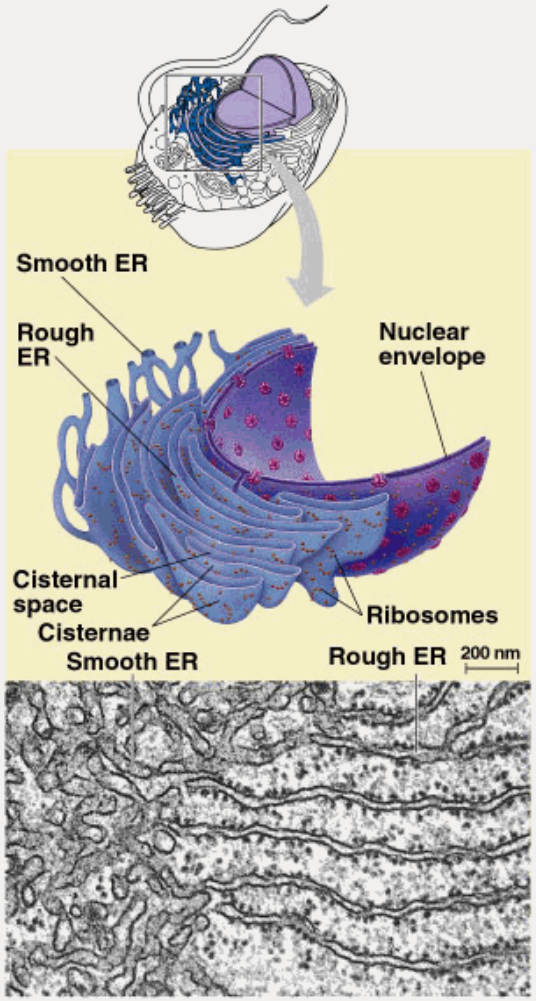
Endoplazmik Retikulum

- Ökaryot hücrelerin sitoplazmalarında yer alan ve nükleusa uzanan, kanallardan (sisterna) ve keselerden oluşan sitoplazmada bir ağ gibi dağılmış yapılardır.

- Morfolojik yapılarına göre 2'ye ayrılır:

- Granüllü ER

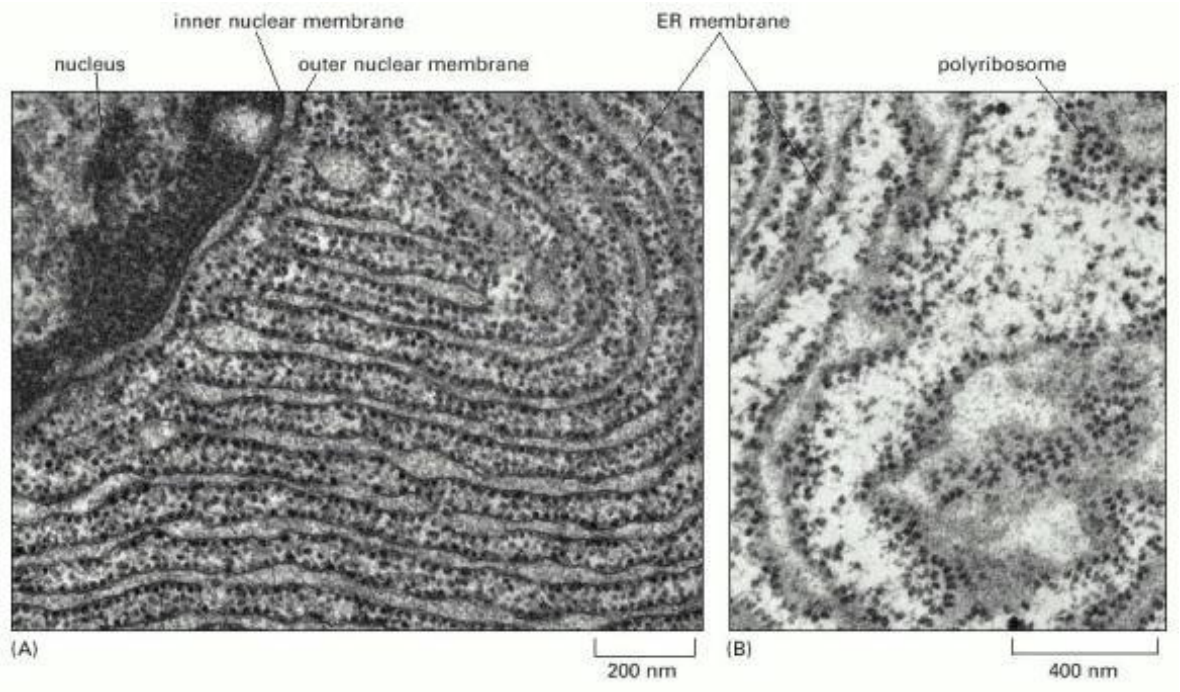
- Granülsüz (Düz) ER



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

Granüllü Endoplazmik Retikulum (GER)

- Ökaryot hücrelerde sitoplazma içinde hemen her yere dağılmış halde bulunan zarla kaplı kanallar ve keselerden oluşan bir ağ sistemi
- Zarlara bağlı halde ribozomlar bulunur.



GER Fonksiyonları:

- Protein sentezi sırasında ve sonrasında proteinlerin işlenmesi ve sınıflandırılması.

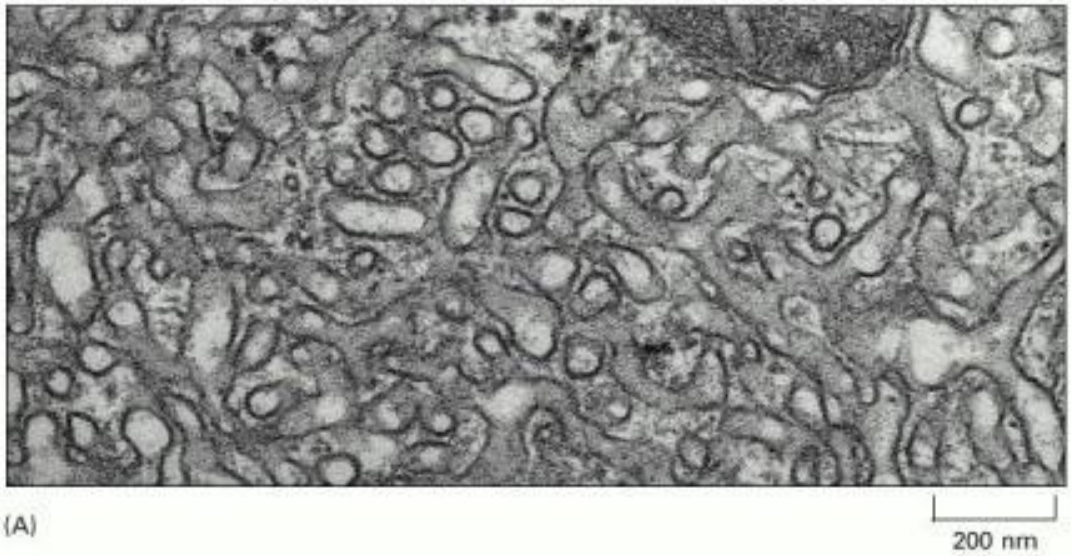
- Salgı proteinlerinin, lizozomal enzimlerin ve hücre zarına ait glikoproteinlerin sentezi.

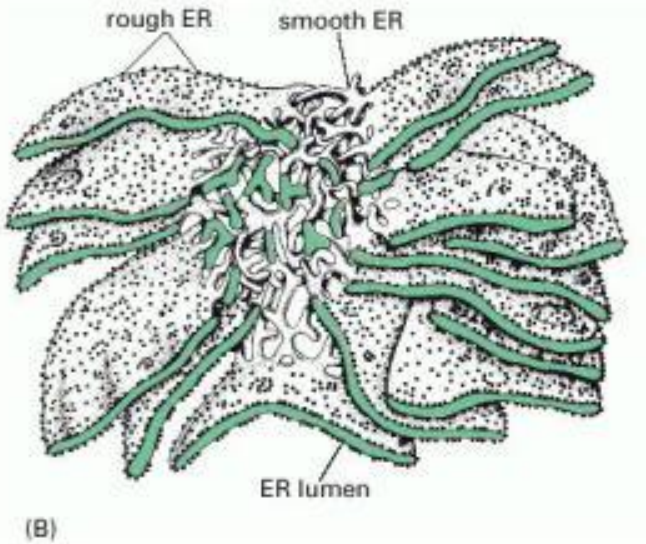
- Zarına proteinler ve fosfolipidler ekleyerek kendi kendini büyütebilir.

Düz Endoplazmik Retikulum (DER)

- 80-100 nm çapında tübüllerden oluşmuş, birbirine bağlı ağ görünüşüne sahip yapılardır. Zarları üzerinde ribozomlar bulunmaz.

- Bazen GER ile bağlantı gösterir.

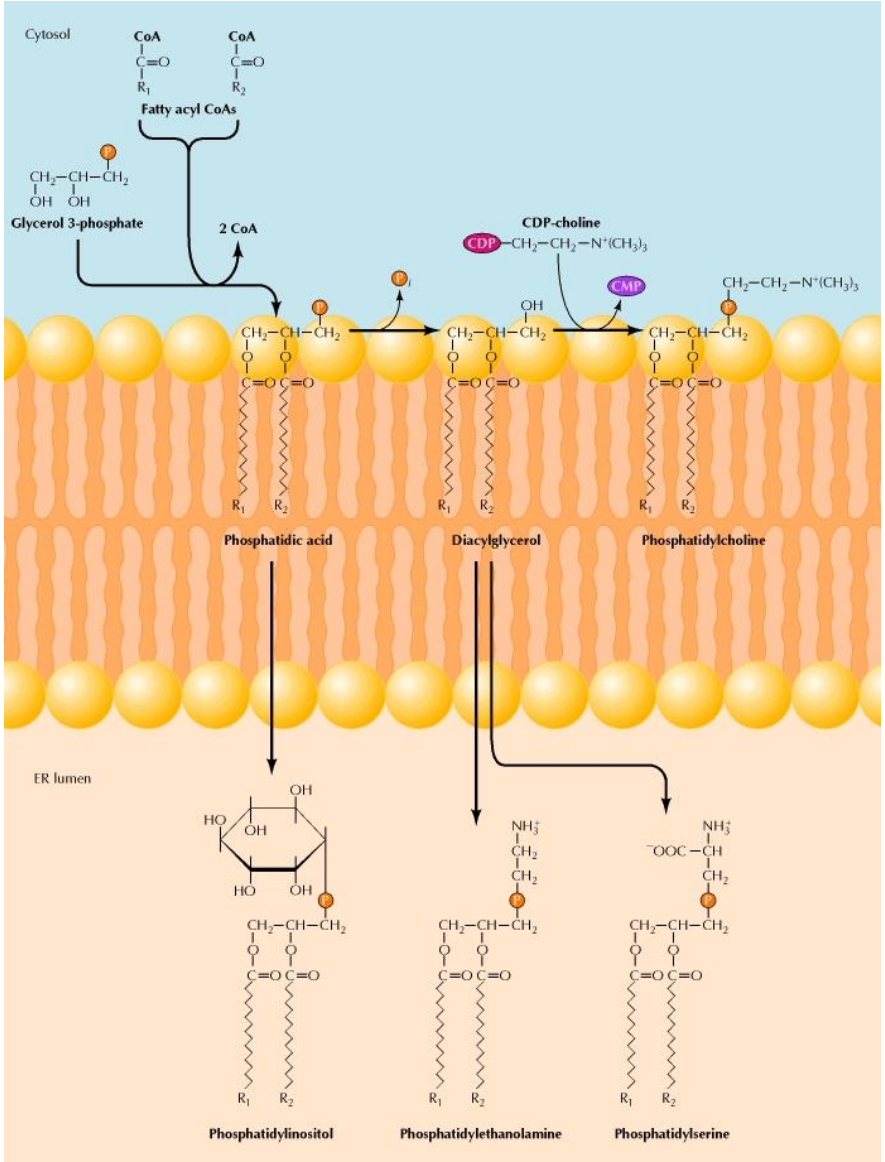


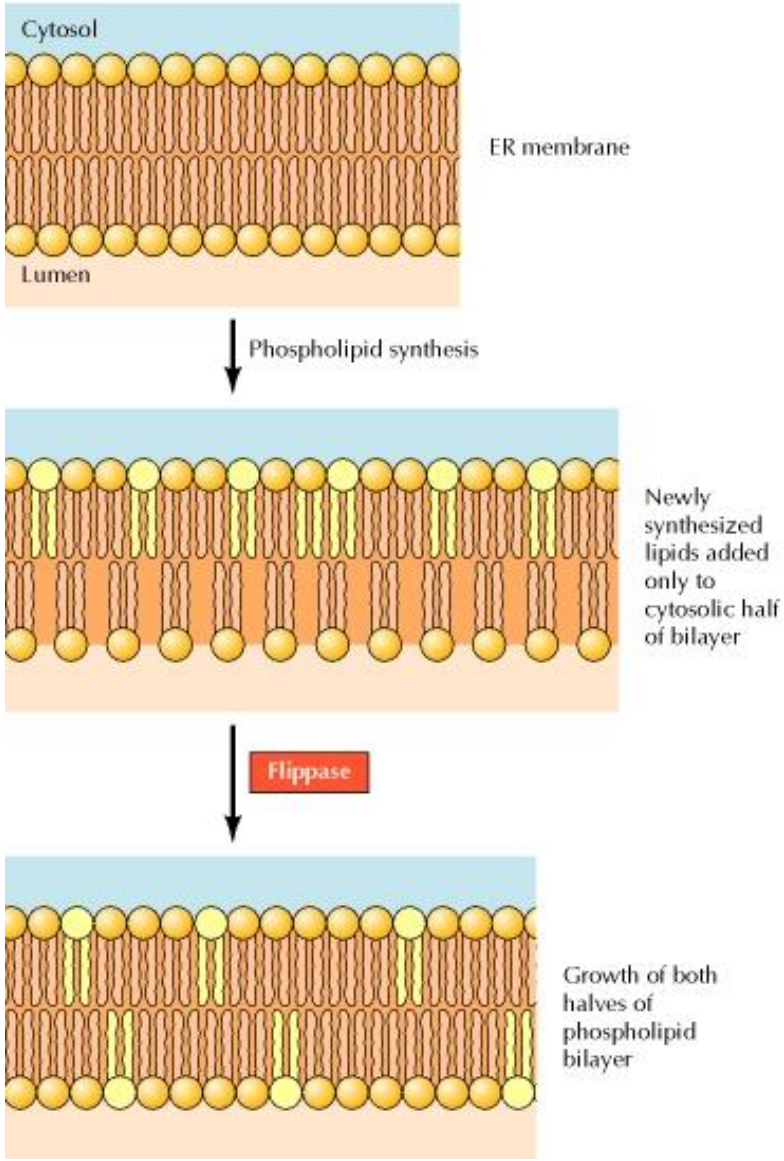


DER Fonksiyonları:

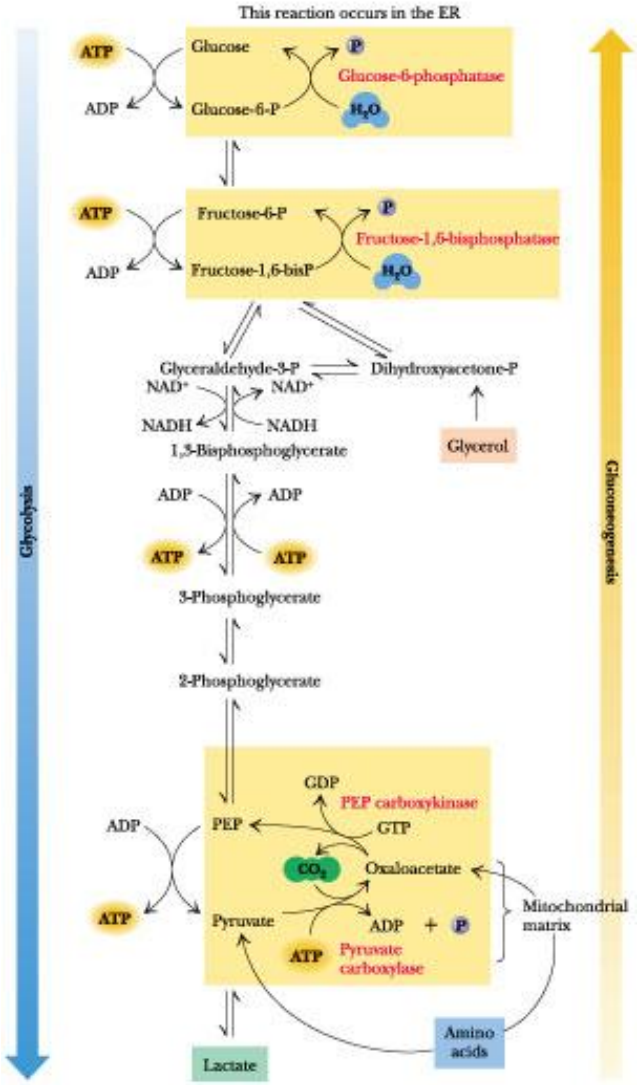
- Protein sentezinde görev yapmaz.
- Lipid sentezi
  - Fosfolipid, kolesterol ve seramid sentezinin temel organelidir.
- Steroid hormon sentezi
- Metabolik işlevlere katılım
  - Hepatositlerde oldukça fazla miktarda DER mevcut.
    - Safra ve kolesterol sentezi, glikojen yıkımı, ilaç, hormon ve alkol detoksifikasyonuna (sitokrom P-450) katılır.

DER'in Lipid Sentezine katılımı:





Glikoneogenez:

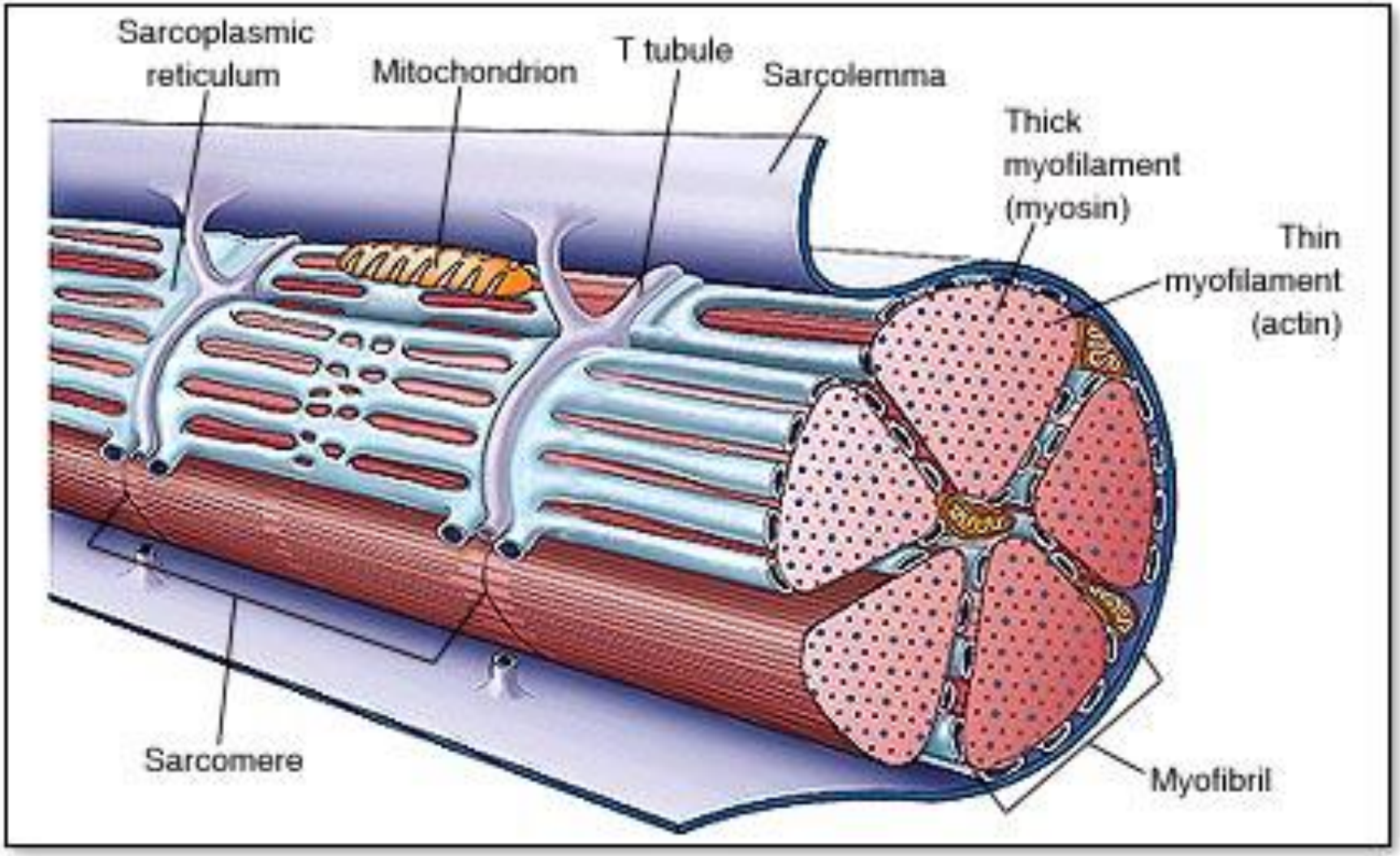


DER Fonksiyonları

- Çizgili kas hücrelerinde DER bir sarkomerin etrafını sarmış olarak özelleşir **ve sarkoplazmik retikulum (SER)** adını alır.

- Kas hücrelerinde Ca^{+2} iyonlarını aktif olarak depo eder ve kas kasılmasını düzenler.

Sarkoplasmik retikulum

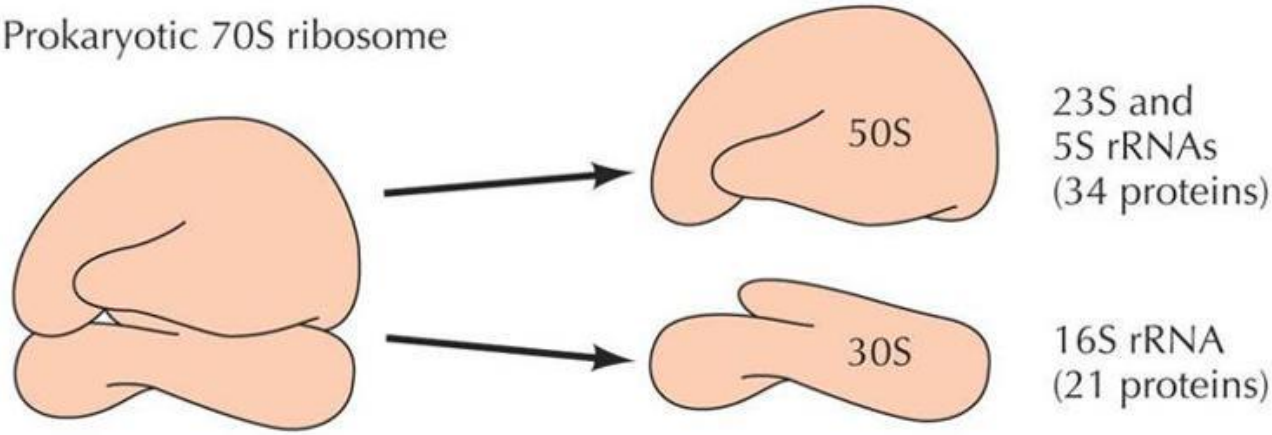


Ribozom

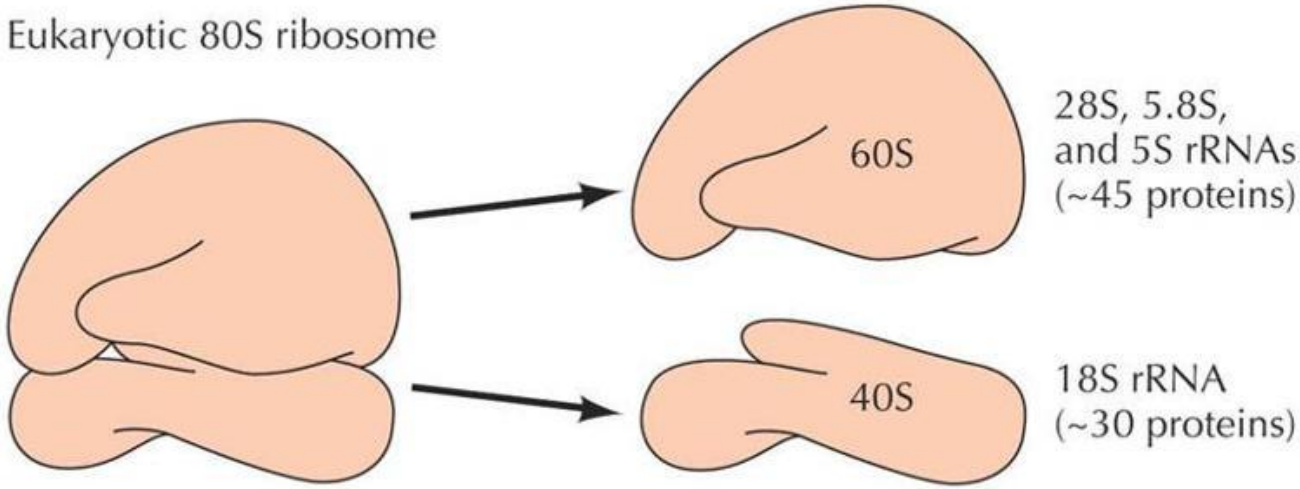
- Hücrenin protein sentez ünitesidir.
- Sitoplazmada serbest veya ER'a bağlı olarak bulunabilirler.
- Protein ve RNA'lardan meydana gelir.
- Hem ökaryot hem de prokaryotlarda bulunurlar.
  - Prokaryotlar 70S (S=Swedberg birimi; ultrasantrifüj sırasında çökme katsayısı)
  - Ökaryotlar 80S

(A)

Prokaryotic 70S ribosome



Eukaryotic 80S ribosome

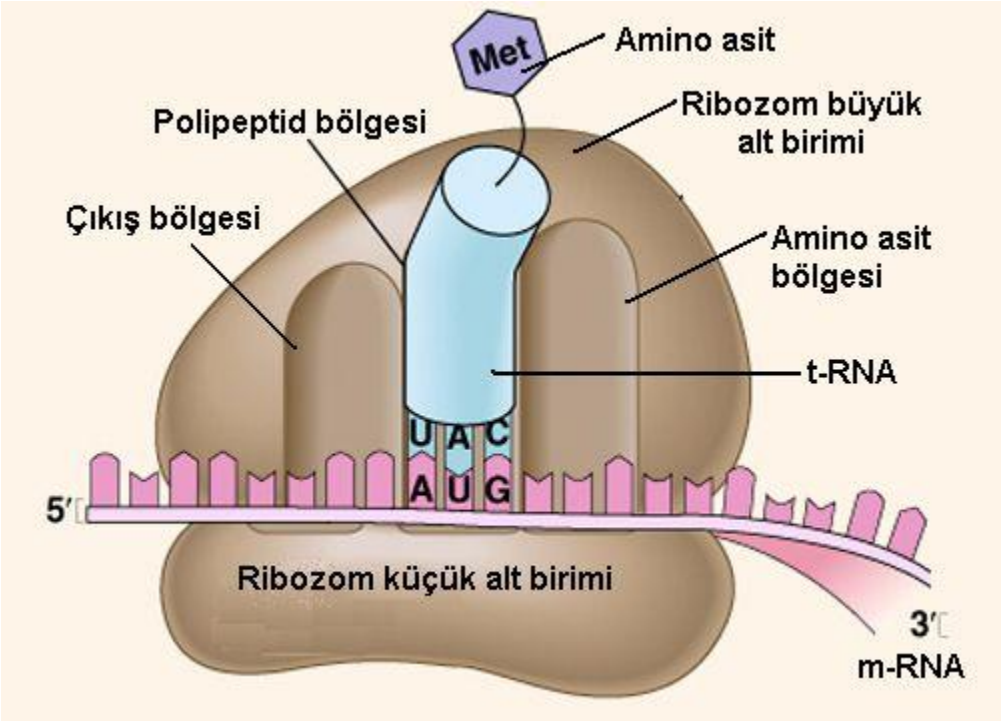


- Büyük ve küçük alt birimler protein sentezinde biraraya gelerek bir sentez mekanizması oluştururlar.

- Protein sentezi sırasında ribozomlar bir mRNA molekülü üzerine boncuk dizisi şeklinde dizilirler.

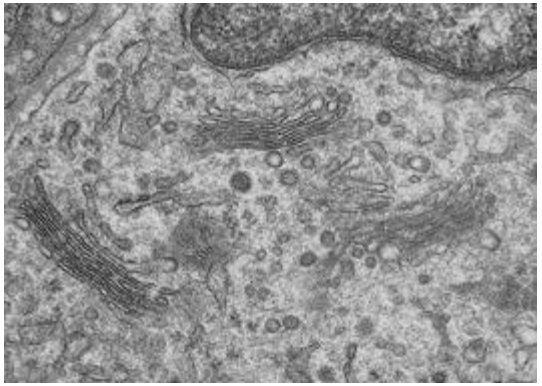
- Oluşan bu yapıya poliribozom veya polizom adı verilir.

- Protein sentezinde görev alan ribozom, RNA moleküllerinin ve sentezlenen proteinin bağlanabileceği bölgelere sahiptir.
  - A: Aminoaçil –tRNA bağlanma bölgesi
  - P: Peptidil-tRNA bağlanma bölgesi
  - E: tRNA’nın ribozomu terketme bölgesi


Met
Amino asit
Ribozom büyük alt birimi
Polipeptid bölgesi
Çıkış bölgesi
Amino asit bölgesi
t-RNA
U A C
A U G
5′
Ribozom küçük alt birimi
3′
m-RNA

Golgi Kompleksi

- Camillo Golgi
- Nükleus çevresinde yer alır.
- Salgı yapan hücrelerde sitoplazmanın her yerine dağılmış olarak bulunur.
- Birbirinin üzerine yığılmış keselerden (sisterna), bunların yan yüzlerinde bulunan veziküllerden oluşur.



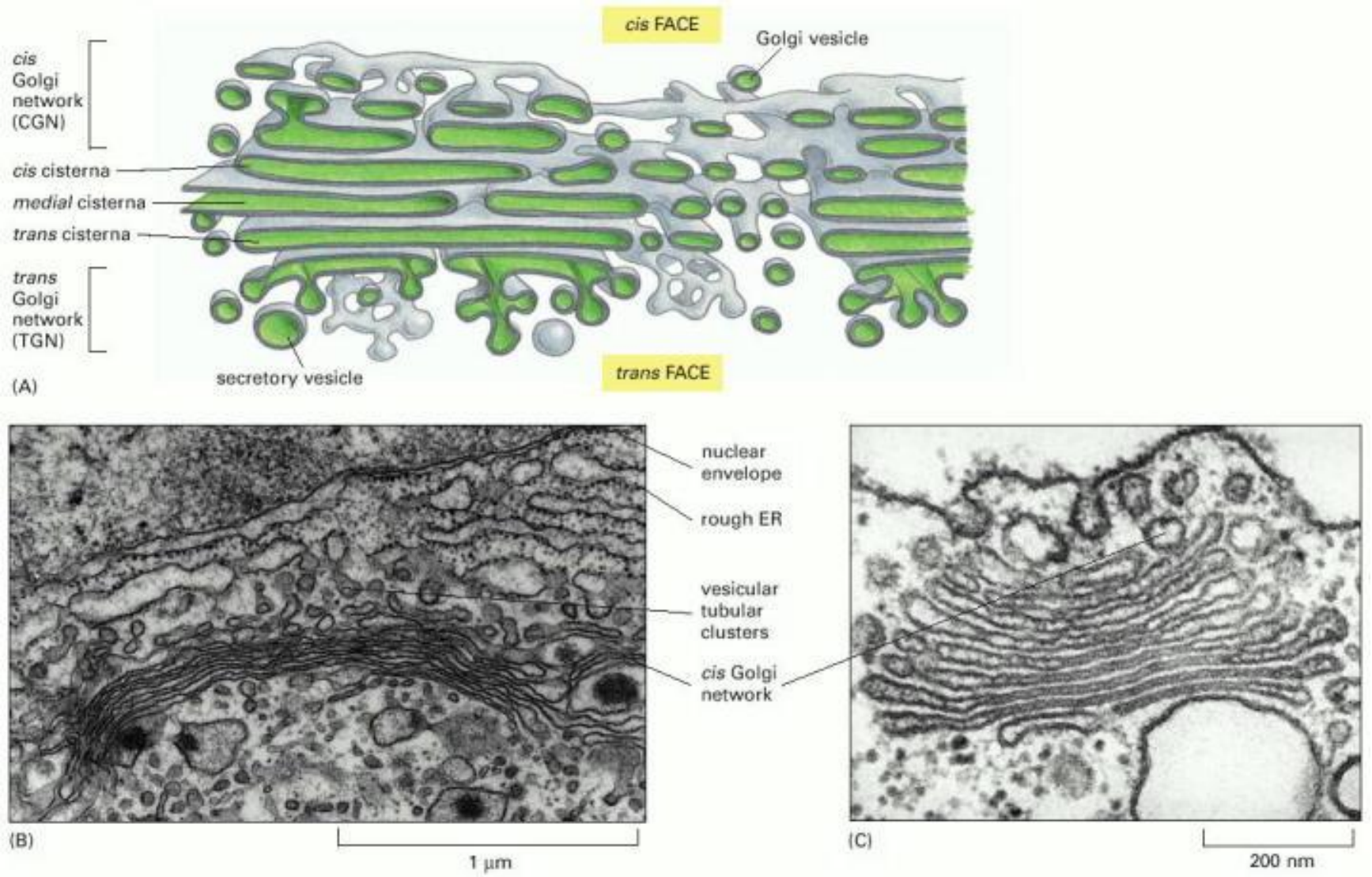
Golgi Kompleksi

- Sisternaların birbiriyle bağlantısı yoktur ve disk şeklinde hafifçe bükülmüş olarak bulunurlar. (iç bükey, dış bükey yüzeyler)
- Küçük veziküller (transport vezikülleri), GER'den tomucuklanarak oluşurlar ve burada sentezlenen proteinleri taşırlar.
- Sekresyon vezikülleri, golgi kompleksinin iç bükey yüzeyinde yer alırlar, salgı ürünlerini ve diğer glikoproteinleri taşırlar.

Golgi Kompleksi

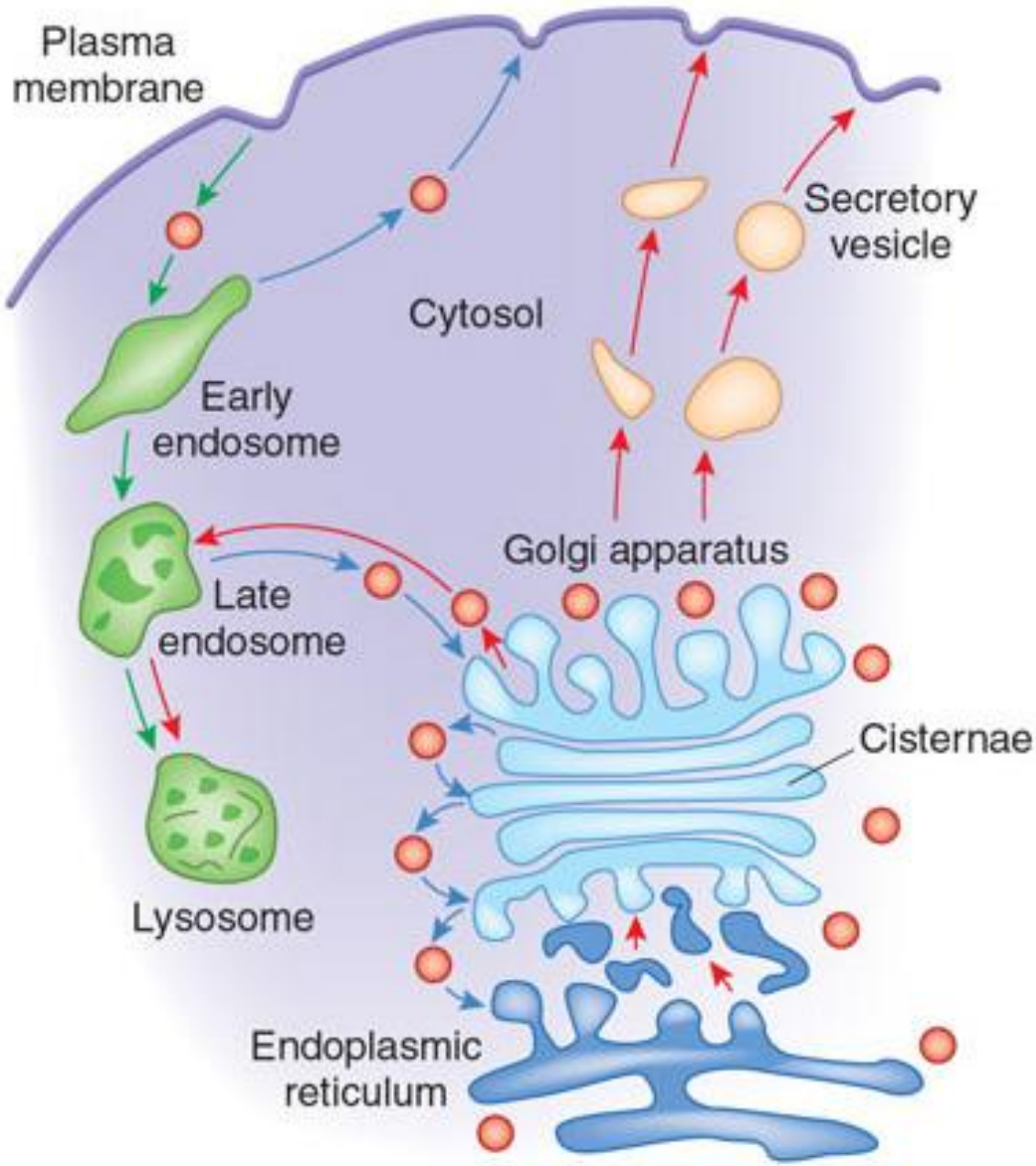
- Golgi kompleksi polarite gösterir ve 2 yüzü vardır:
  - cis (giriş veya oluşum) yüzü: GER ile ilişkili yüzüdür. cis-Golgi
  - trans (çıkış veya olgunlaşma) yüzü. trans-Golgi
  - İki yüz arasında kalan bölge medial bölge adını alır.

Golgi Kompleksi



Golgi Kompleksi

- Proteinler veziküllerle sisternalar arası taşınarak buralarda çeşitli modifikasyonlara uğrarlar.
- Son sisternanın olduğu yüzden tomurcuklanan salgı vezikülleri olgunlaşmış glikoprotein ürünlerini taşır.
  - Lizozomal proteinleri taşıyan veziküller endolizozom ile birleşir.
  - Salgı proteinlerini taşıyan vezikküller hücreye bir uyarı geldiğinde hücre zarı ile birleşerek içeriklerini hücreler arası alana boşaltır. (eksositoz)


Plasma membrane
Secretory vesicle
Cytosol
Early endosome
Golgi apparatus
Late endosome
Cisternae
Lysosome
Endoplasmic reticulum

Golgi Kompleksi Fonksiyonları

- Hücre zarının oluşumuna katkıda bulunurlar.
- N-bağlı ve O-bağlı karbohidratların çeşitli maddelere eklenmesini gerçekleştirir.
- Kollajen biyosentezi yapar.
- Glikolipid ve bazı lipidlerin biyosentezi yapar.
- Çeşitli salgıların sentez ve depolanmasını sağlar.
- Primer lizozomların oluşumunu gerçekleştirir.
- Sülfatlama işlemini gerçekleştirir.

Lizozom

- 0.5 – 1.0 µm çapında, tek bir zarla çevrilmiş, yoğun matrikse sahip bir organeldir.
- Eritrositler dışında tüm hayvan hücrlerinde bulunur.
- Biyolojik molekülerin sindiriminde görev alan hidrolazları depolar.
- Dışarıdan alınan besinlerin ve içeride artık hücrede görev yapamayan organel vb hücre artıklarının sindirimini yapar.
- Primer lizozom Golgi kompleksinden veziküller şeklinde oluşur.

Lizozom

- Primer lizozom, asit fosfataz ve protein içeren yoğun bir matrikse sahiptir.
- İçerisinde çeşitli enzimler içeren primer lizozom diğer bir vezikül (sindirilecek maddeleri taşıyan) ile kaynaşır ve iki vezikülün içeriğindeki maddeler karışır=sekonder vezikül
- Sindirilen maddelerin hücre için gerekli olanları hücreye geçerken, artık maddeler ekzositozla hücre dışına atılır.
- Primer lizozom ile kaynaşan vezikül farklı kaynaklardan gelebilir.
  - Otofajik vezikül
  - Endositik vezikül

Lizozom

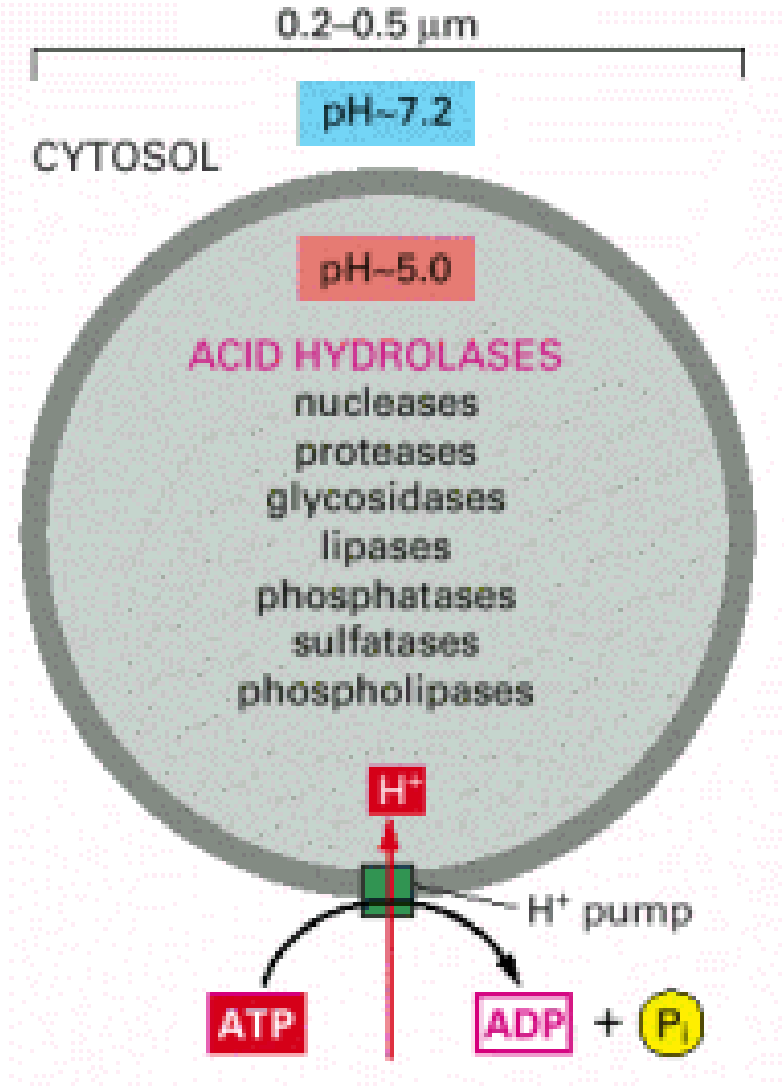
- Lizozomlar, matriks ve onu saran lizozom zarından oluşur.
- Lizozom zarı
  - Küçük molekül ağırlıklı (<300 Da) maddeler için geçirgendir.
  - Lizozom matriksinin asidifikasyonundan sorumludur.
  - Kaynaşacağı veziküllerî özel olarak tanır.
  - Matriksinde bulunan hidrolaz enzimlerine karşı dayanıklıdır.
  - Zarın lipid bileşeni ağırlıklı olarak fosfaditil kolindir.
  - Lizozom zarına özgü diğer bir bileşen bis fosfat (monoaçil gliserofosfat)

Lizozom Zarı

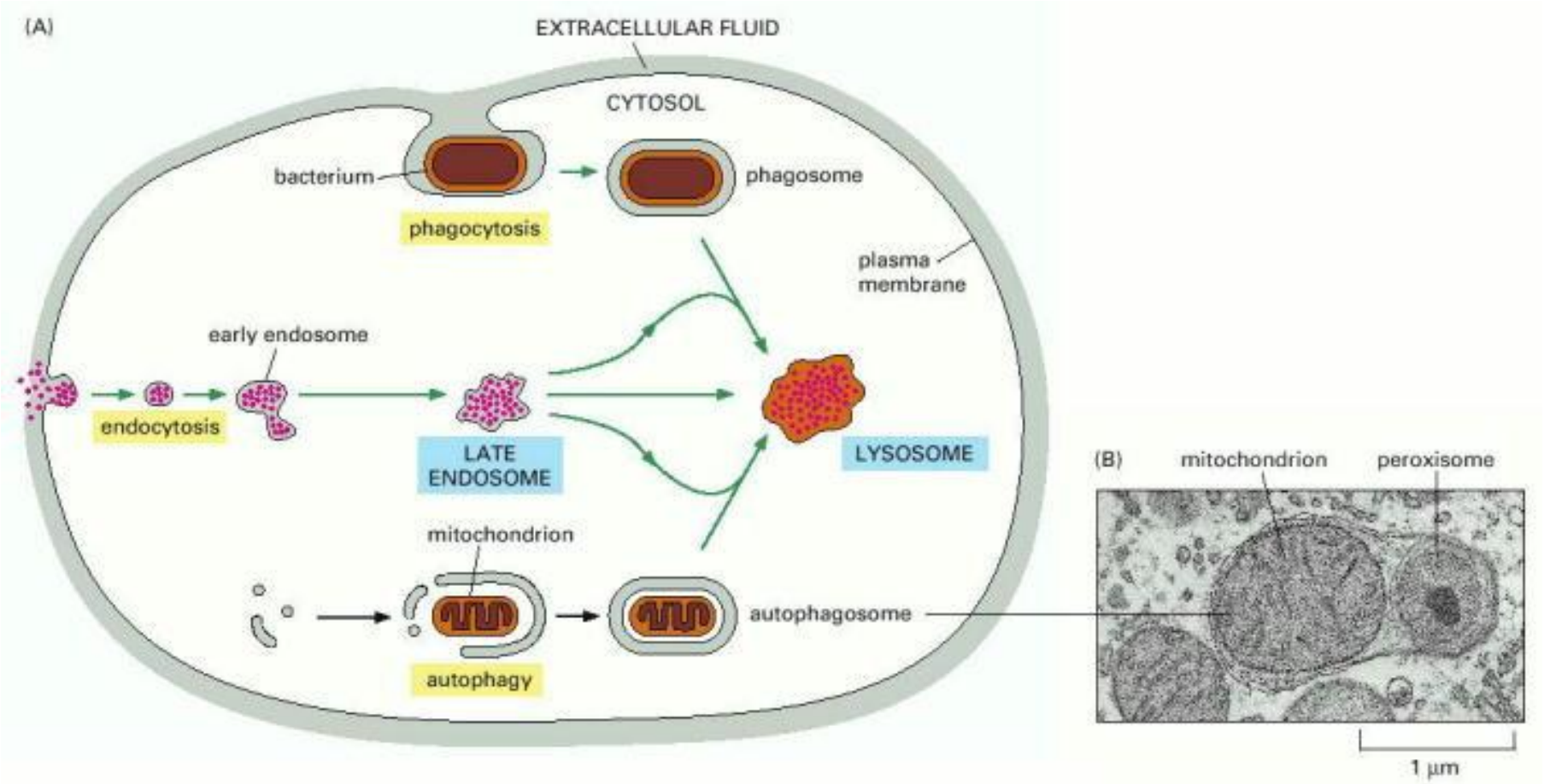
- Primer ve sekonder lizozom zarları en az 16 farklı protein içerir.
  - Asit β-glukozidaz
    - pH=5 civarında glikosfingolipid ve glikozilseramidin hidrolizini katalizler.

Lizozom Matriksi

- Lizozom matriksinin esas bileşenleri bir enzim sınıfı olan asit hidrolazlardır.



Lizozom Fonksiyonları



Lizozomların yer aldığı bazı olaylar

- Bazı türlerde embriyonal gelişme sırasında dokuların şekillenmesi
- Metamorfoz (kurbağa larvalarının kuyruğunun kopması)
- Kemik oluşumu (osteoklastlar tarafından yaşlı kemiğin yıkılması)
- Böbrek hücrelerinde, kandan glomerüler filtrata geçen proteinlerin endositozla alınarak sekonder lizozomlarda yıkımı
- Hormon faaliyet mekanizmaları (İnsülin reseptörlerinin lizozomal yıkım sayesinde yeniden düzenlenişi).

Lizozom Bozuklukları

- Lizozomal depo hastalıkları
  - Bütün organların hücreleri lizozomlara sahip olduğundan, tüm organları etkileyen bozukluklardır.
  - İlerleyicidirler, yaşla birlikte patolojik belirtiler artar.
  - Sekonder lizozomlarda yıkılamamış materyalin birikimiyle ortaya çıkarlar. Bu yıkılamayan materyal hastanın yetersiz kalan lizozom enziminin substratıdır.
  - Genellikle OR kalıtımlıdır.

Lizozom Bozuklukları

- Tay Sachs Hastalığı
  - Hekzoaminidaz A eksikliği
  - Gangliozid GM_2 aşırı birikimi
  - MR, MSS bozuklukları, erken ölüm (~5 yaş)

Mitokondri

- Mitokondriler, bazı protozoonlar ve memeli eritrositleri hariç tüm hücrelerde bulunan küresel veya silindirik yapılardır.
- Hareketli ve sürekli şekillerini değiştirebilen yapılardır.
- Enerji ihtiyacı çok olan hücrelerde mitokondri sayısı daha fazladır. Ör: Karaciğer hücresinde 1000-2000
- İki zar tarafından sarılmıştır ve fonksiyon ve biyokimyasal kompozisyonu farklı 4 bölgeye ayrılır.

Mitokondri

1. Dış zar (70 A^0)

- Porin olarak adlandırılan bir taşıyıcı proteine sahiptir. Bu protein dış zarın lipid tabakasını bir yandan diğer yana kateden içi sıvı dolu bir kanal oluşturur.
- 10000 dalton ve daha küçük moleküllerin geçişine izin verir.
- Lipid sentezinde görev alan çeşitli proteinleri taşır.

Mitokondri

İç zar (50-60 A^0)

- Birçok kıvrılma ve katlanma yaparak zar yüzeyinin artmasını sağlar. Bu kıvrımlar **krista** olarak adlandırılır.
- 3 farklı fonksiyona sahip proteinler içerir:

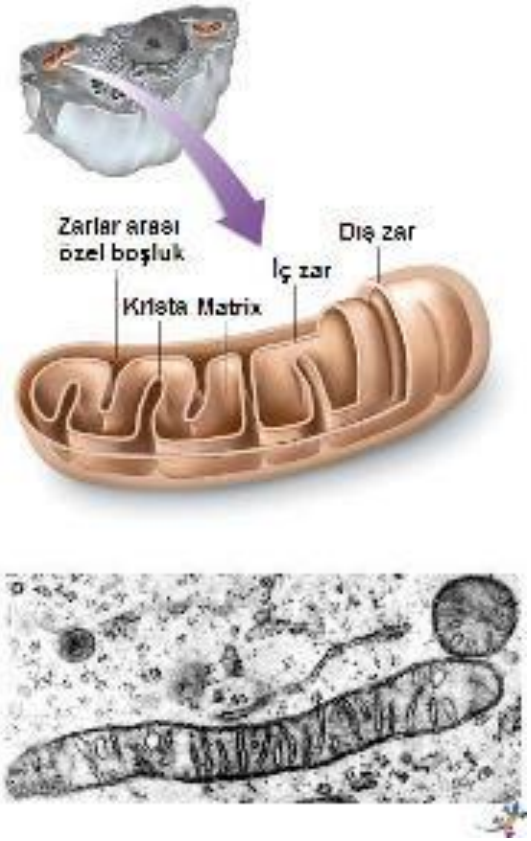
1. Hücresel solunumun elektron taşıma zincirinde görev alan enzimler
2. Çeşitli metabolitlerin zardan mitokondriye giriş ve çıkışını sağlayan ve permeaz adı verilen taşıyıcı proteinler
3. Mitokondrilerde ATP üretimi ve depolanmasıyla ilişkili proteinler (ATP sentetaz).

Mitokondri

Zarlar arası alan:

- İki zar arasında yer alan bölge
- ~40-80 A^0 genişliğindedir.

Mitokondri



Matriks:

- Sitrik asit siklüsü ve pirüvatın oksidasyonu için gerekli yüzlerce enzim içerir.
- Mitokondrial DNA
- Ribozomlar
- tRNA'lar
- Mitokondrial gen ekspresyonunda görevli enzimler

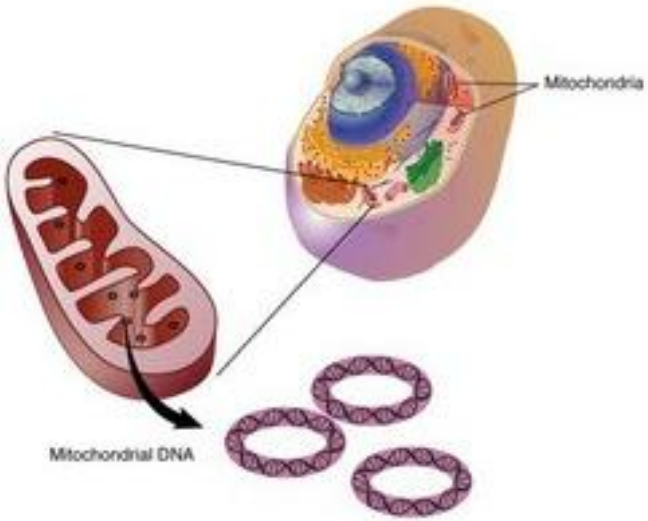
Mitokondrinin Fonksiyonları

- Hücreye ATP sağlamak (oksidatif fosforilasyon). Hücrenin enerji üretim merkezi
- Karbohidrat, yağ ve amino asitlerin karbon iskeletlerinin CO_2 ve H_2O'ya kadar oksidasyonu.
- Glukoneogenez için okzaloasetat sağlanması.
- 3-hidroksibütirat gibi keton cisimlerinin sentez ve yıkımı.
- Karaciğer hücrelerinde üre sentezi.
- Hem sentezi.
- Kısmen steroid hormon sentezi.

Mitokondrideki fonksiyonların lokalizasyonu

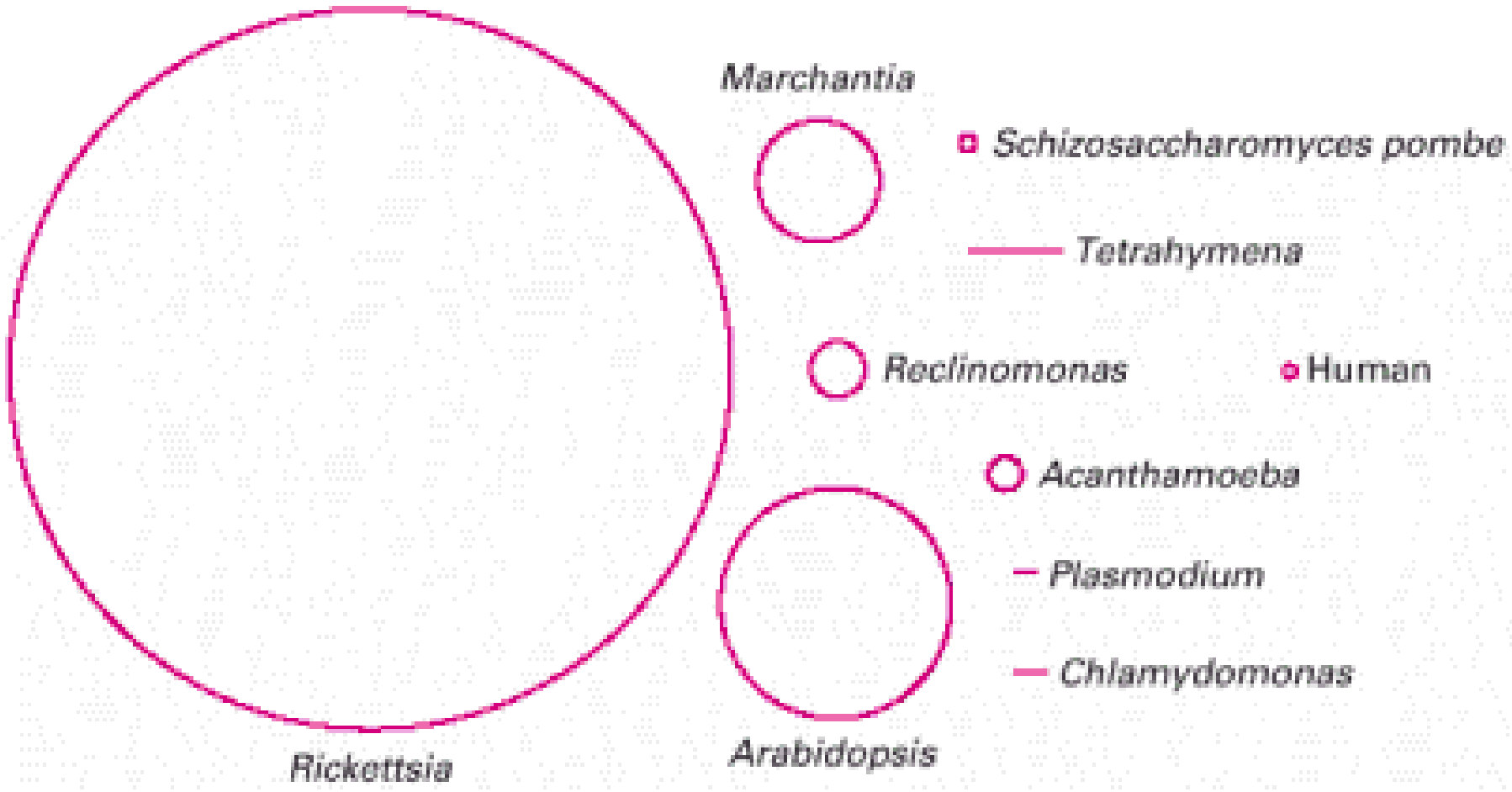
Zar veya Bölge	Fonksiyon
Dış zar	Fosfolipid sentezi Yağ asidi desaturasyonu Yağ asidi uzaması
İç zar	Elektron transportu Oksidatif fosforilasyonu Metabolitlerin taşınması
Zarlar arası bölge	Nükleotidlerin fosforilasyonu
Matriks	Piruvat oksidasyonu Sitrik asit siklüsü Yağların β – oksidasyonu DNA replikasyonu RNA sentezi Protein sentezi

Mitokondri DNA’sı

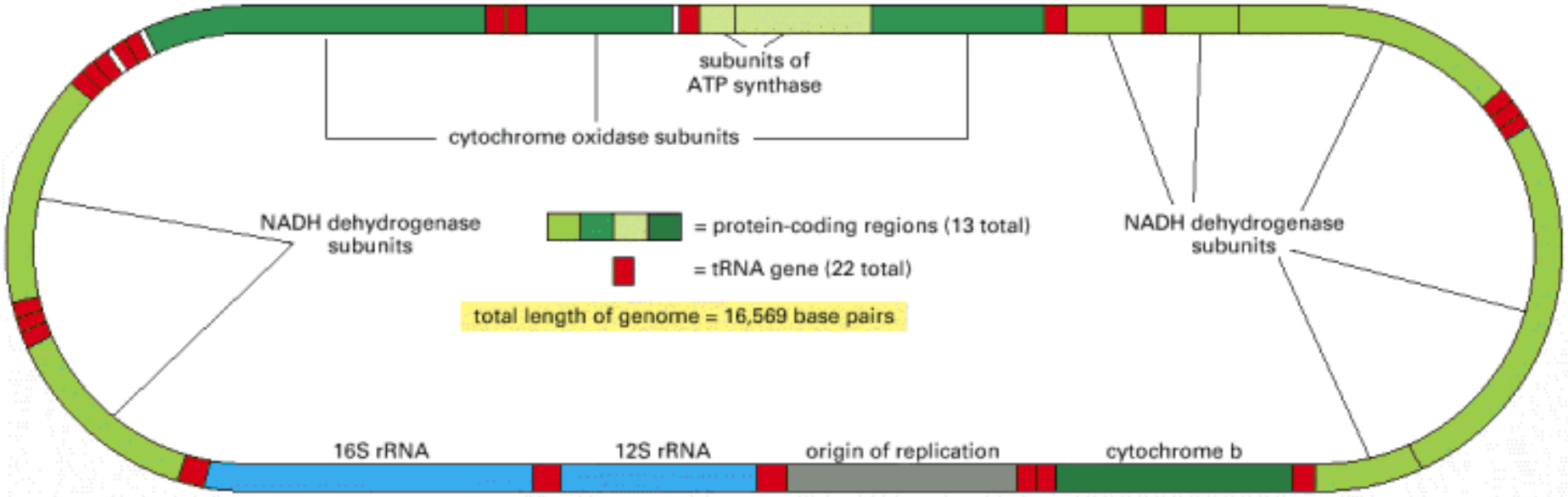


- Mitokondriler kendilerine özgü DNA’lara sahiptir (mtDNA).
- 16569 bç
- 16-19 kb
- 5523 kodon
- 37 gen

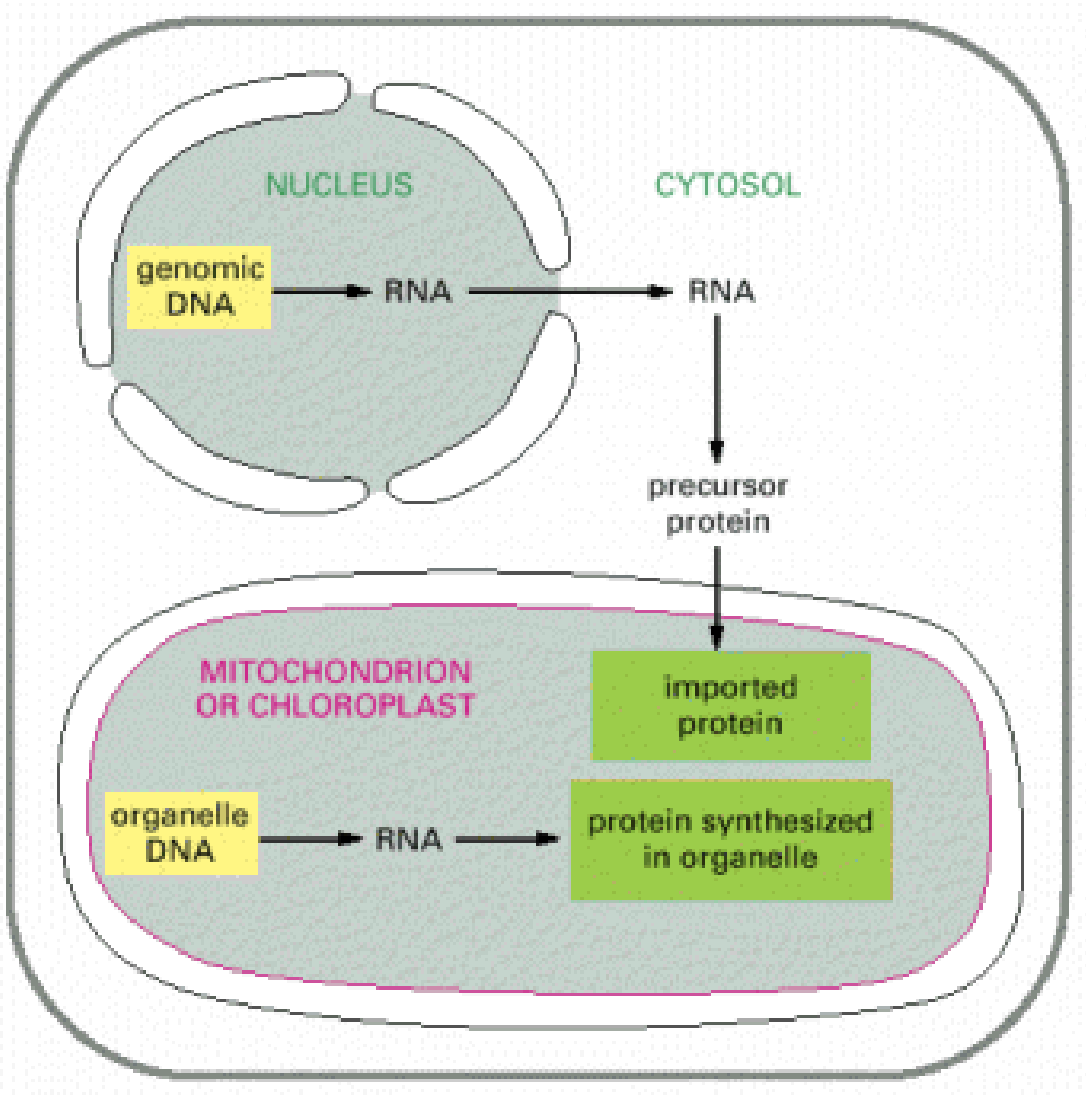
İnsan mitokondri DNA'sı ve bazı organizmaların mtDNA'larının karşılaştırılması



İnsan Mitokondri Genomu



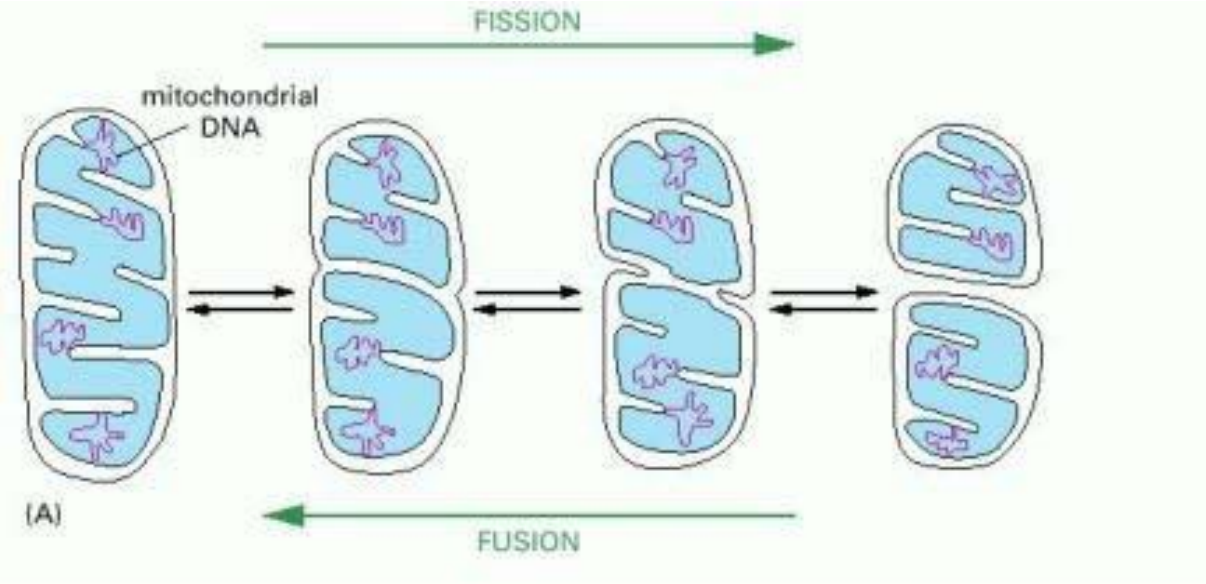
Mitokondri proteinleri

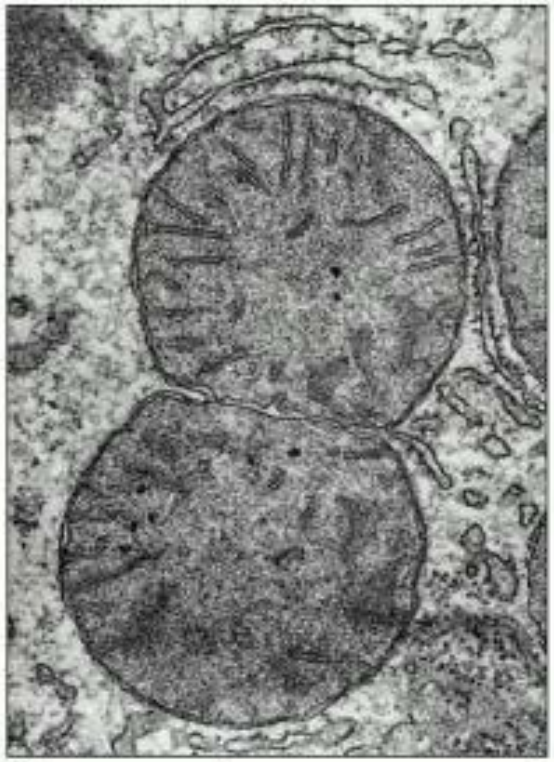


Mitokondri Biyogenezi

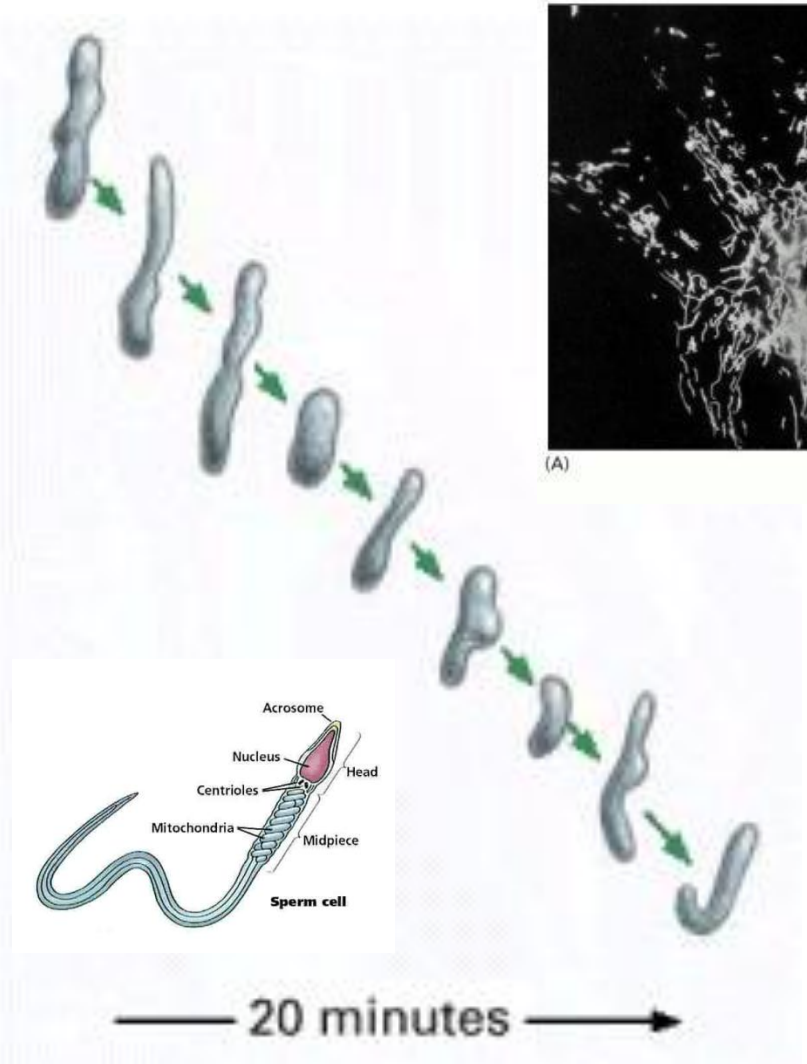
- Mitokondriler bakteriler gibi enine ve boyuna bölünerek çoğalırlar.
- Hücrenin enerji ihtiyacına göre hücre bölünmesinden bağımsız çoğalırlar.
- Hücre bölünmesinde iki hücreye rastgele dağılırlar.

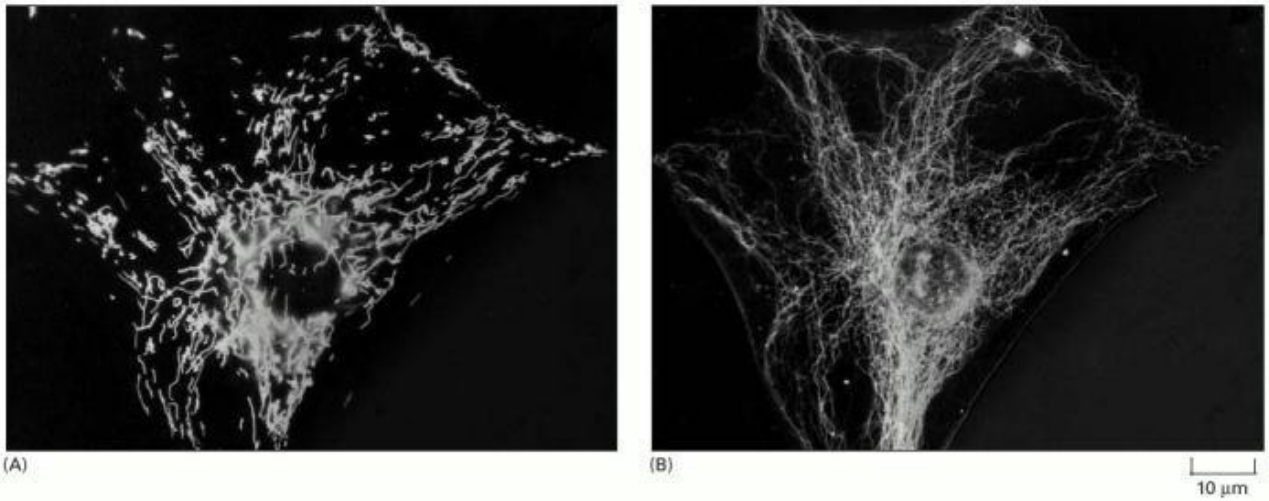
Mitokondrinin Füzyonu ve Bölünmesi

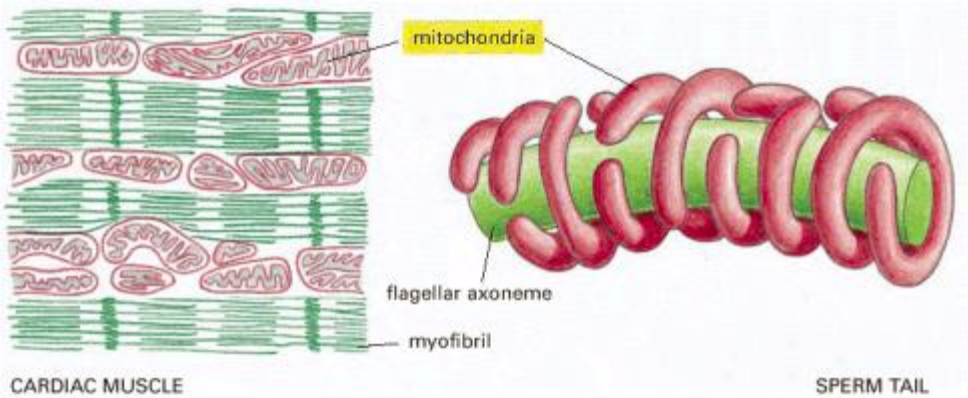




Mitokondrilerin bulundukları hücre tipine göre şekilleri farklılık gösterir.

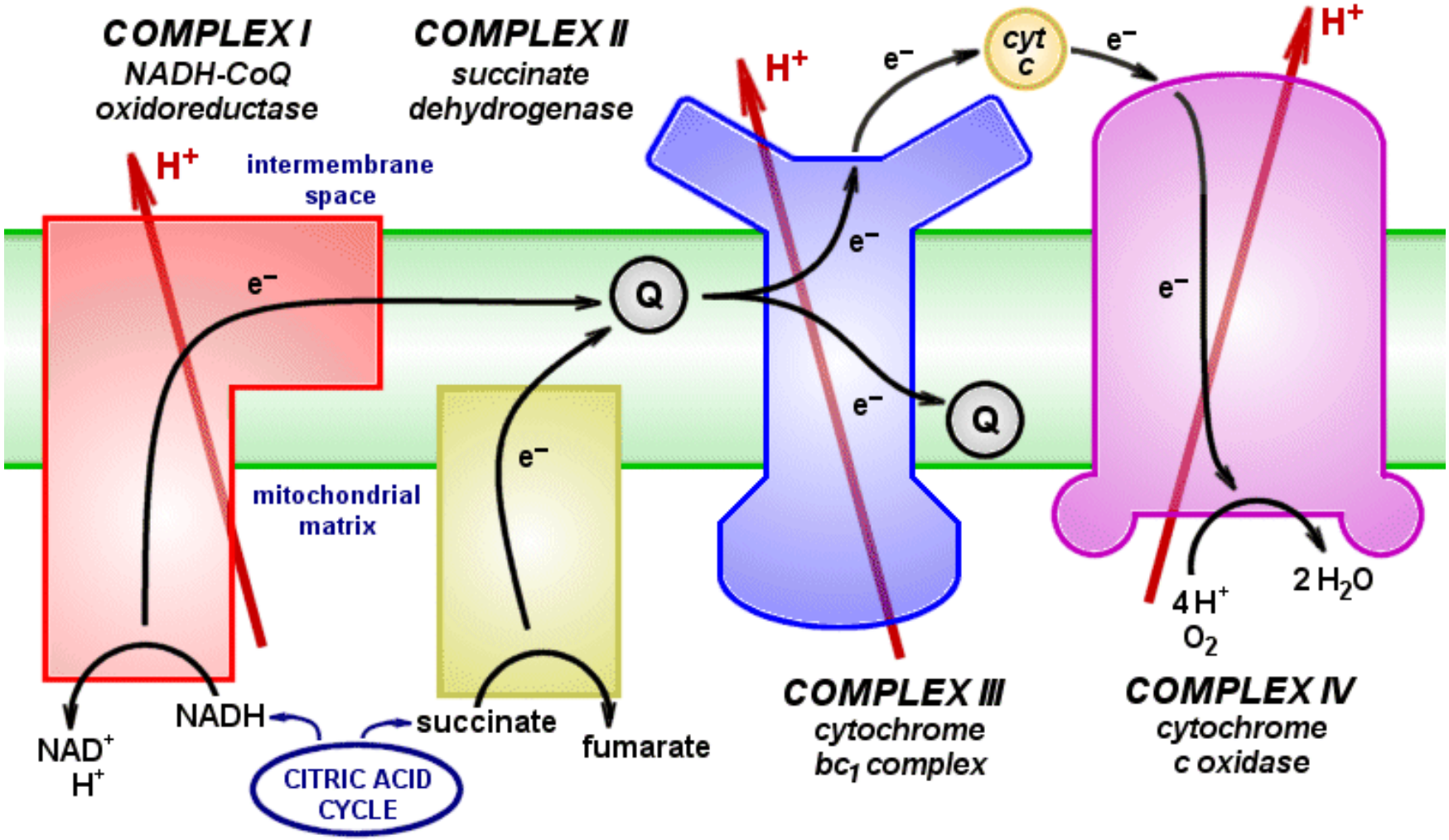


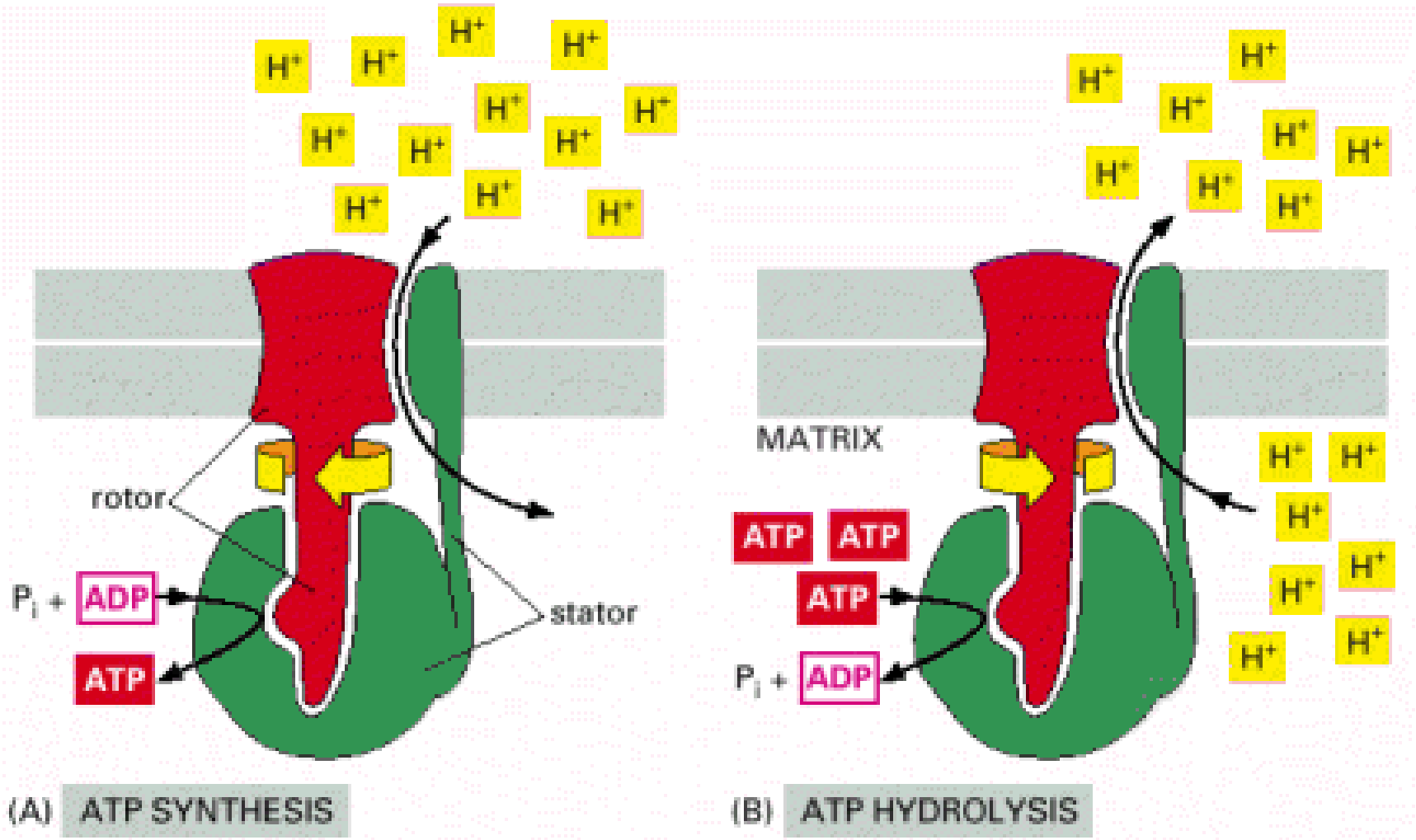


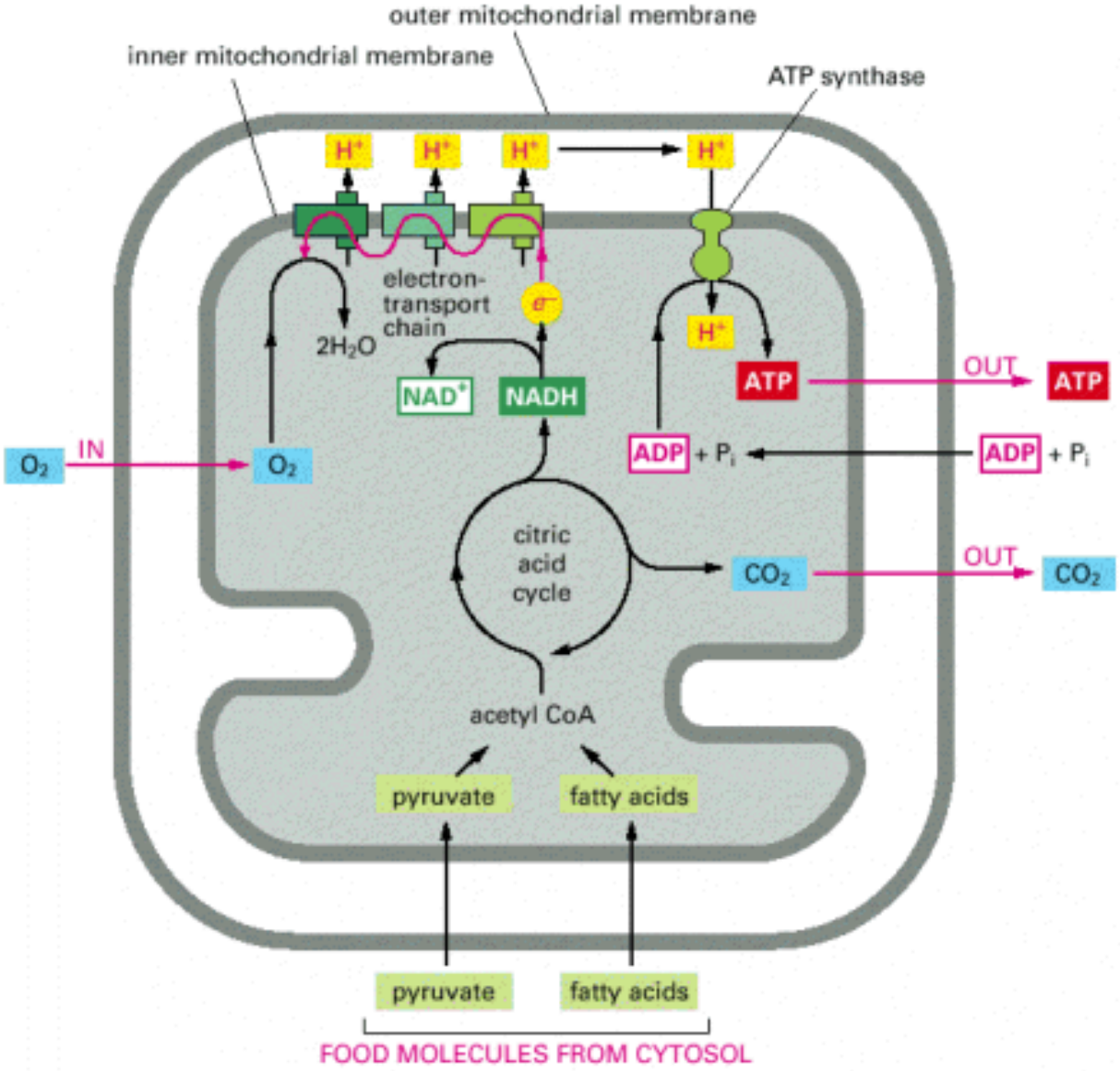


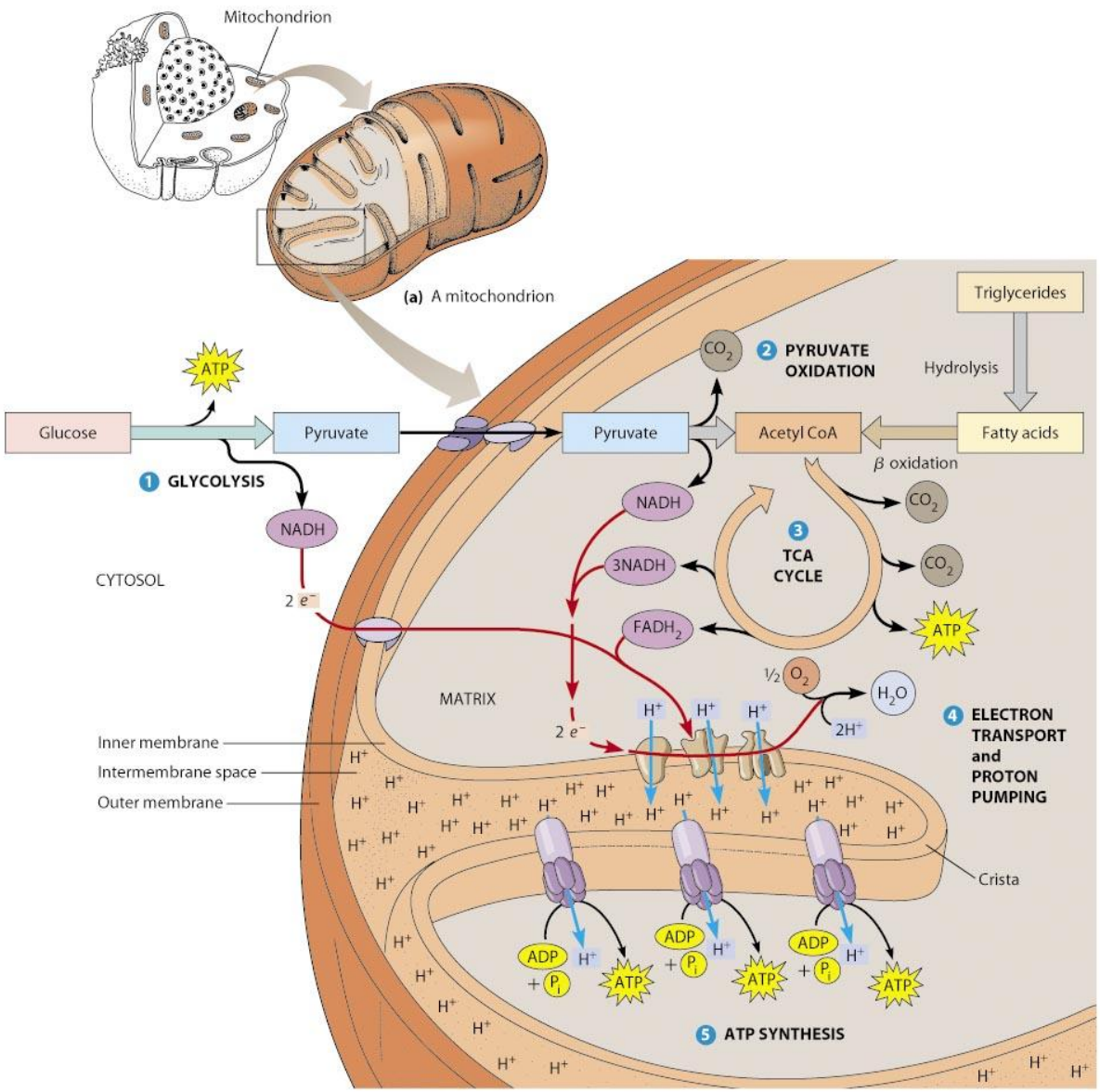
Oksidatif fosforilasyon, mitokondri iç zarında bulunan beş multi-peptid enzim kompleksi tarafından gerçekleştirilir.

1. NADH-CoQ redüktaz kompleksi
2. Süksinat-CoQ redüktaz kompleksi
3. CoQH2- SitokromC redüktaz kompleksi
4. SitokromC oksidaz kompleksi
5. ATP sentetaz


COMPLEX I
NADH-CoQ
oxidoreductase
COMPLEX II
succinate
dehydrogenase
H+
intermembrane
space
e−
Q
cyt
c
mitochondrial
matrix
NAD+
H+
NADH
CITRIC ACID
CYCLE
succinate
fumarate
COMPLEX III
cytochrome
bc1 complex
4 H+
O2
2 H2O
COMPLEX IV
cytochrome
c oxidase


H+
rotor
stator
Pi + ADP
ATP
(A) ATP SYNTHESIS
MATRIX
ATP ATP
ATP
Pi + ADP
(B) ATP HYDROLYSIS


outer mitochondrial membrane
inner mitochondrial membrane
ATP synthase
H+
H+
H+
H+
electron-
transport
chain
e−
2H2O
H+
ATP
OUT
ATP
NAD+
NADH
O2
IN
O2
ADP + Pi
ADP + Pi
citric
acid
cycle
CO2
OUT
CO2
acetyl CoA
pyruvate
fatty acids
pyruvate
fatty acids
FOOD MOLECULES FROM CYTOSOL



(b) Localization of aerobic respiration within the mitochondrion

Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

Peroksizom (microbody)

- Basit tek bir zarla kaplı küçük bir organeldir.
- 0.5-1.5 µm çapındadır.
- Hücredeki çeşitli biyokimyasal işlemlere katılan 50 farklı enzim içerir.
- Mitokondriler gibi oksijen kullanım merkezidirler.
- Hücrelerde metabolik olaylardan sonra ortaya çıkan zararlı etkiye sahip oksijen konsantrasyonunu düşürürler.

Peroksizom

- İçerdikleri enzimler (oksidazlar) yardımıyla organik maddelerden hidrojen atomlarını çıkarmak için moleküler oksijeni kullanırlar ve hidrojen peroksit oluştururlar (oksidatif reaksiyon).
  - $RH_2 + O_2 \rightarrow R + H_2O_2$
- Oksidasyon için önemli 3 enzim:
  - Katalaz
  - Ürat oksidaz
  - D-aminoasit oksidaz

Katalaz

- Diğer enzimler tarafından oluşturulan veya metabolizma sırasında glikoz oksidaz enzimi tarafından glikoz molekülü glukuronik aside okside edilirken oluşan hidrojen peroksidi kullanarak fenol, formik asit ve formaldehit, alkol gibi organik bileşikleri oksitler.
  - $H_2O_2 + RH_2 \rightarrow R + 2H_2O$

- Bu tür oksidatif reaksiyon özellikle karaciğer ve böbrek hücrelerinde çok önemlidir.
  - İçilen alkolün %25'i bu yolla asetaldehite okside olur.

Peroksizom

- Başka bir görevi de β-oksidasyon enzimleri ile yağ asitlerinin asetil coA'ya yıkılımıdır.
- Lipid biyosentezi yapar.
- Hayvan hücrelerinde plazmalojen sentezinde görevli enzimleri taşır. Plazmalojen, myelin oluşumuna katılan bir fosfolipiddir.

Peroksizomlar bitki hücrelerinde 2 önemli görev yaparlar:

1. Tohumlarda buluna peroksizomlar, depo edilmiş yağ asitlerinin karbohidratlara dönüşmesini sağlar. Sitrik asit döngüsüne benzer bir reaksiyonlar zinciri ile gerçekleşen bu olaylar serisi Glioksilat döngüsü olarak adlandırılır. Peroksizomlar da glioksizomlar olarak adlandırılır.

2. Yapraklardaki peroksizomlar, fotosentez sırasında yan ürünleri metabolize etmek için fotorespirasyon olayını gerçekleştirirler.

Proteinlerin peroksizoma taşınması

Peroksizoma ait proteinler serbest ribozomda sentezlendikten sonra taşıdıkları özel hedefli sinyal peptidleri ile peroksizom içerisine taşınırlar. 2 tip hedefli sinyal dizisi vardır:

1. Peroksizom proteinlerinin C-terminalindeki kısa bir sinyal dizisi **(Ser-Lys-leu)**
2. Matriks proteinlerinin N-terminalinde 9 aa'lik dizi

Proteinlerin peroksizoma taşınmasında, sinyal dizisini tanıyan, ATPaz aktivitesine sahip 23 ayrı protein görev yapar (**peroksinler**).

Peroksizom biyogenezi ile ilişkili hastalıklar

- Taşınma mekanizmasının herhangi bir aşamasındaki bozukluk peroksizom biyogenezi ile ilişkili hastalıklara neden olur.
- Zellweger Sendromu:
  - Peroksizom biyogeneziyle ilgili genlerindeki mutasyon
  - Peroksizom fonksiyonlarında yetersizlik
  - Boş peroksizomlar
  - Beyin, böbrek, ve karaciğer anomalileri
- ADL (Adrenolökodistrofi)
  - Uzun yağ asitlerinin peroksizomal oksidasyonlarında hata.

Nükleus

- Ökaryotik hücredeki genlerin çoğu nükleusta yer alır.
- 5 µm çapında (toplam hacmin %6'sı) olup en belirgin organeldir.
- Nükleusun etrafı, kendisini sitoplazmadan ayıran nükleer zarf (çift membran) ile çevrilidir.
- DNA nükleusta kromozomlara paketlenmiş olarak bulunur (~2 m).
- Nükleus hücrenin tüm genetik materyalinin saklanması ve genetik bilginin ekspresyonunda kontrol merkezi olarak görev yapar.

Nükleus

- İnterfaz halindeki hücre nükleusunda 4 bölge gözlenir:

  1. Nükleus zarı (Karyolemma)
  2. Nükleus plazması (Karyoplazma-Nükleoplazma)
  3. Kromatin ağı
  4. Nükleolus (Çekirdekçik)

Nükleus Zarı

- Çift katlı lipid, protein ve belirli aralıklarla dizilmiş porlar bulunan iki zardan oluşmuştur.
- Herbir zarın kalınlığı 7-10 nm
- İki zar arasında 20-40 nm genişlikte bir açıklık bulunur: perinükleer aralık.
- Dış zar (sitoplazma tarafı), granüllü ER ile devam eder ve üzerinde ribozomları taşır.
- İç zarın içini fibröz bir ağ şeklinde kuşatan filamentler oldukça düzgün olarak sıralanmıştır ve bu yapıya **nüklear lamina** (30-100 nm) adı verilir.

Nükleus zarı üzerinde, sitozol ile nükleoplazma arasındaki ilişkiyi sağlayan porlar bulunur.

- Porların çapı 60-100 nm arasındadır.
- Porların görevi proteinlerin, RNA'ların ve diğer makromoleküllerin giriş-çıkışlarını düzenlemektir.
- Merkezi boşluğun etrafının protein alt birimleriyle çevrilmesiyle oluşan yapıya por kompleksi, proteinlere de nükleoporin adı verilir.

Por kompleksi

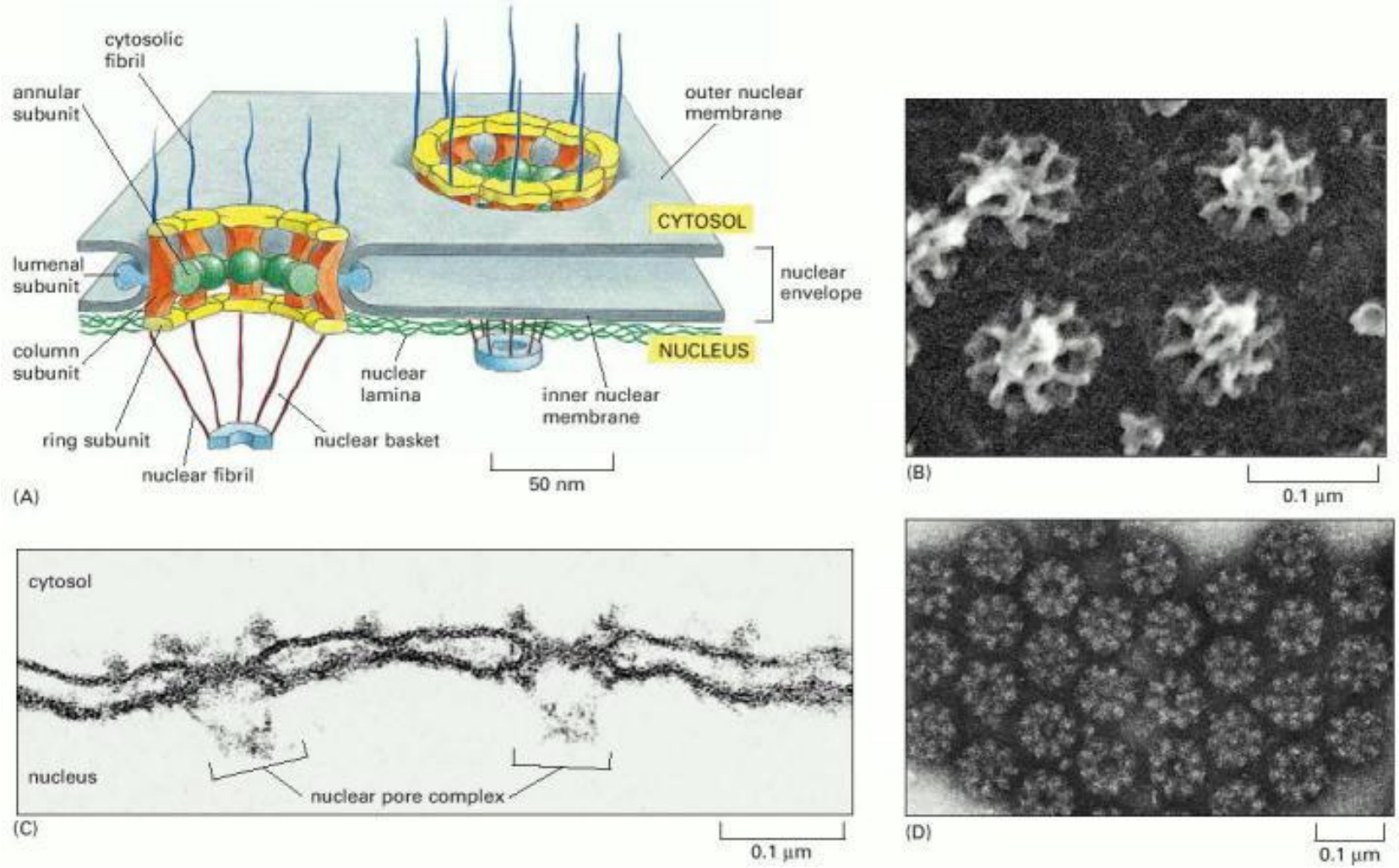
- Por kompleksi 3 kısımdan oluşur:

  1-Kolon kısmı: Por duvarlarını oluşturur.

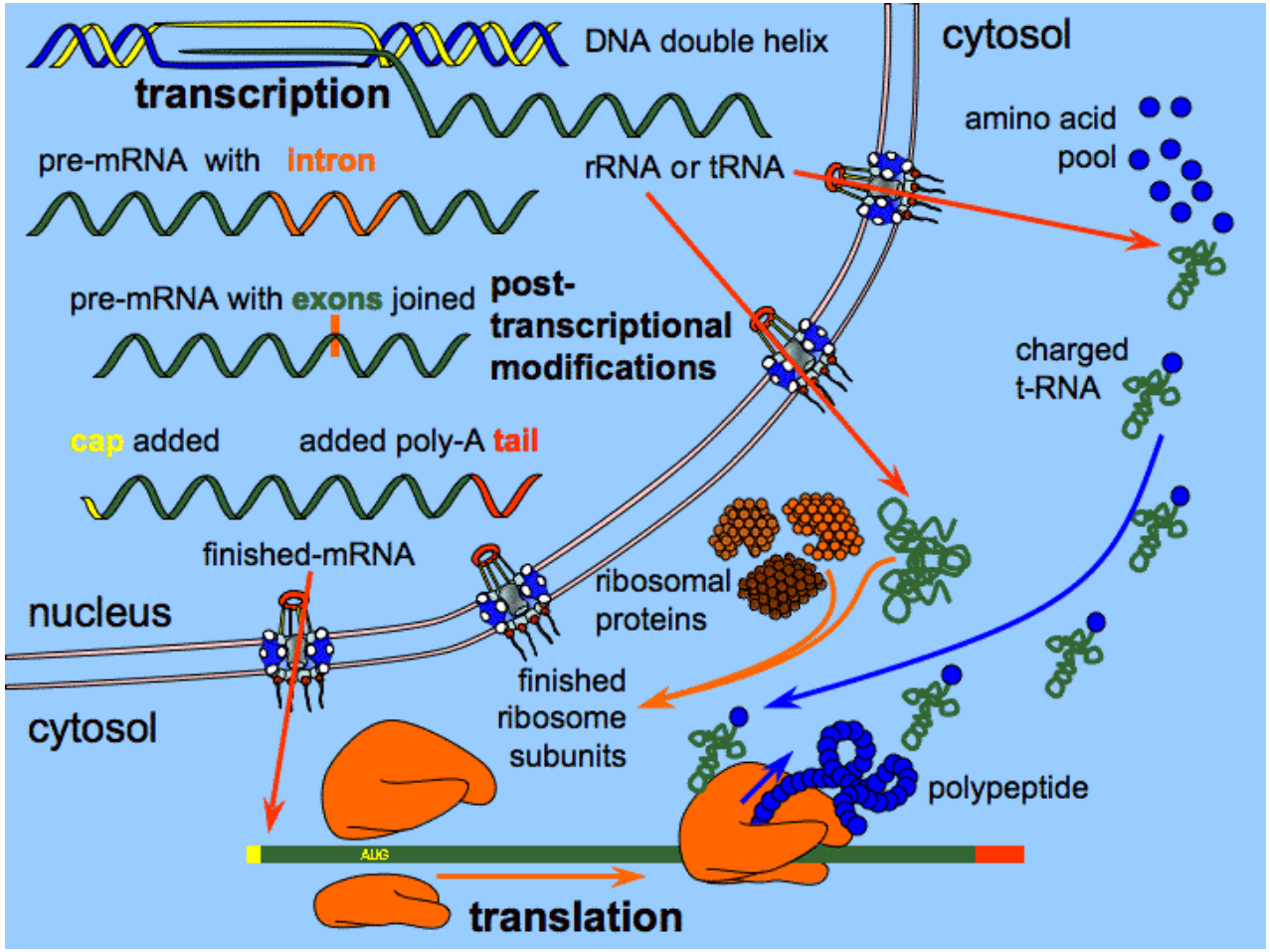
  2-Dairesel kısım: Merkezi boşluğa çıkıntı yapan kısım (spoke)

  3-Luminal kısım: Por kompleksinin nüklear zara tutunmasını sağlayan kısım.
- Porların yoğunluğu hücrenin tipine aktivitesine göre değişir.
- Memeli hücrelerinde 3000-4000, 1mm^2 ‘de 10-20 por mevcuttur.
- Amfibi oositleri gibi çok büyük hücre nükleuslarında birkaç milyon por bulunur.

Nüklear porlar



Nükleus trafiği



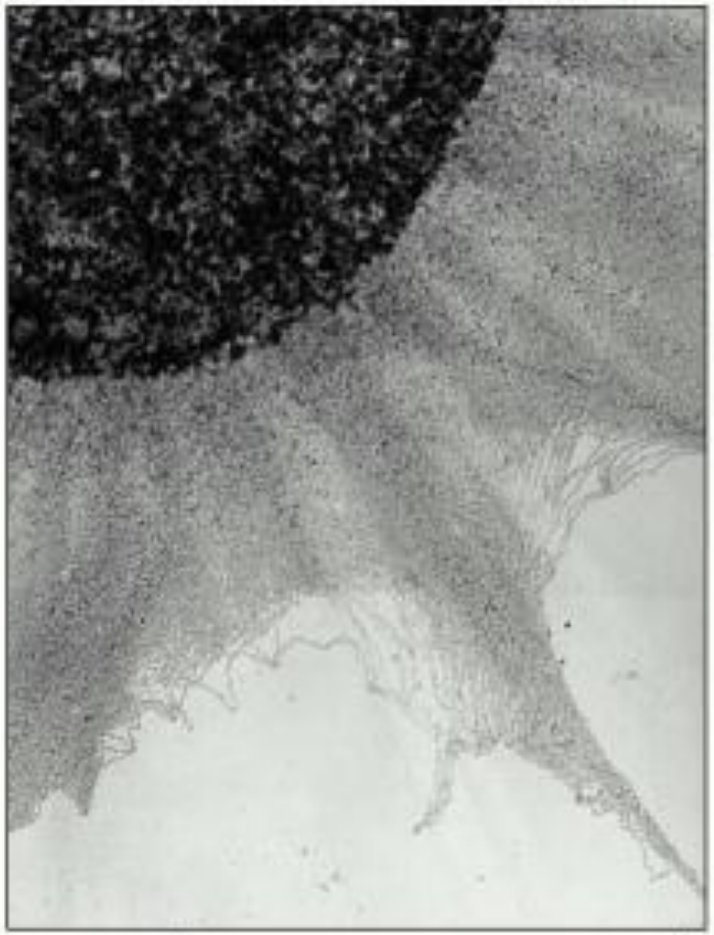
Nükleus Plazması
(Karyolemma, nükleoplazma)

- Nüklear zarf ile kromatin ağı ve nükleolus arasında kalan boşlukları dolduran homojen görünüşlü kolloidal sıvıdır.
- Proteinler, lipidler, inorganik tuzlar, RNA v.s. içerir.

Kromatin Ağı

- İnterfaz nükleusunda bazik boyalarla boyanan, uzun, ağ ve yumak şeklinde ipliksi yapılara **kromatin iplikleri** adı verilir.
- Hücre bölünmesinde kromatin iplikleri kısalıp kalınlaşarak, bazı proteinlerle birlikte (histon, nonhiston) **kromozom**ları oluşturur.
- Her türün kromozom sayısı kendine özgüdür.
  - İnsanlar 46 kromozoma sahiptir.

Kromatin ağı-kromozom



Karyotip

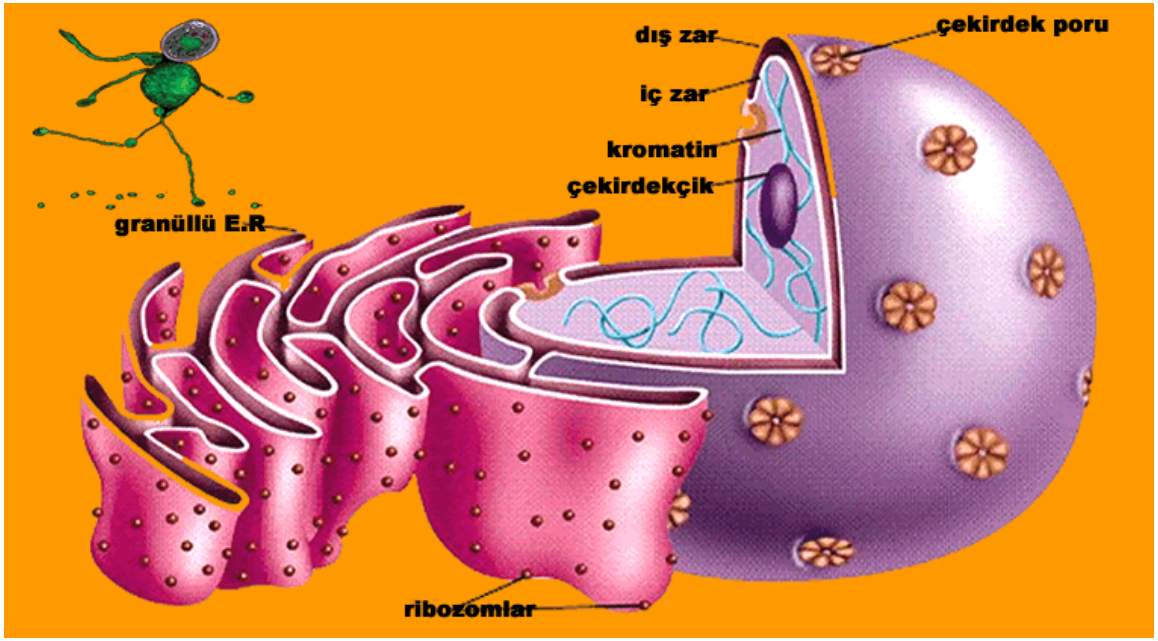
Human male
G-bands
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y

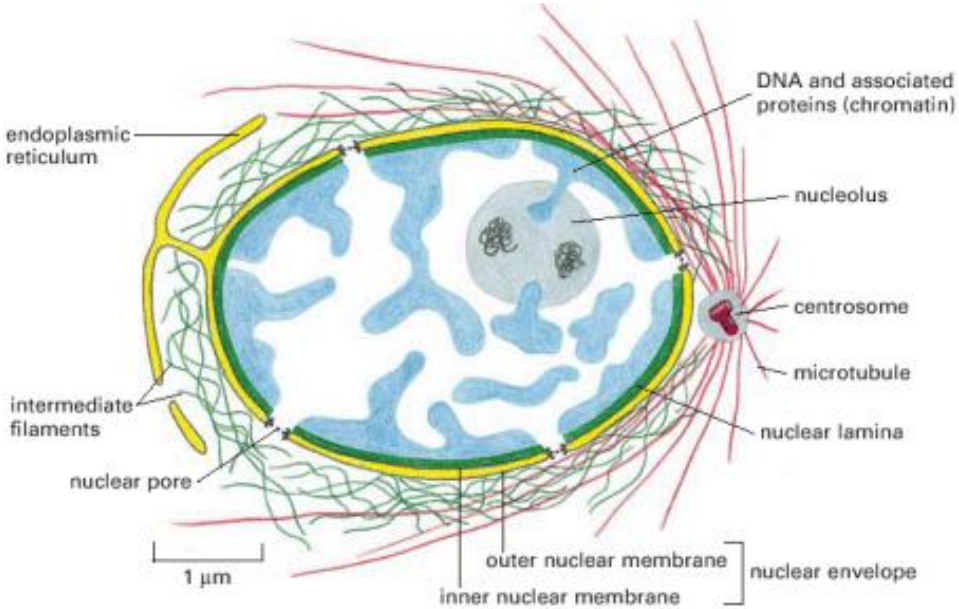
Nükleolus (Çekirdekçik)

- Nükleolus, nükleus içerisinde yer alan, bir zarla çevrilmemiş, nükleusa oranla daha homojen yapıdır.
- 3 bölgeye sahiptir:
  1. Fibriler merkez: Soluk olarak boyanır ve transkripsiyona uğramayan DNA kısımları içerir.
  2. Fibriler bileşen: Transkipsiyon işlemi geçirmekte olan RNA molekülleri içerir. Oldukça yoğun bir kısımdır.
  3. Granüler bileşen: Öncü (prokürsör) RNA molekülleri içeren kısımdır.

Nükleolus (Çekirdekçik)

- Büyüklüğü aktivitesini gösterir. Farklı hücrelerde farklı büyüklüktedir.
- Hücre döngüsünde şekli ve görünüşü değişir.
  - G1 ve S evrelerinde büyüyen nükleolusun profazda hacmi azalır, daha sonra kromozomlar yoğunlaşırken görünmez olur. Bu sırada RNA sentezi durur. Metafaz hücrelerinde nükleolus yoktur. Telofazda kromozomların rRNA genlerini taşıyan bölgelerinde yeniden ortaya çıkar.


dış zar
çekirdek poru
iç zar
kromatin
çekirdekçik
granüllü E.R
ribozomlar


DNA and associated proteins (chromatin)
endoplasmic reticulum
nucleolus
centrosome
microtubule
intermediate filaments
nuclear lamina
nuclear pore
1 µm
outer nuclear membrane
inner nuclear membrane
nuclear envelope