

Mitoz ve Mayozun Moleküler Temelleri

THE MOLECULAR MECHANISMS OF MITOSIS AND MEIOSIS: REVIEW

Dr. Özgür ÇOĞULU,^a Dr. Asude ALPMAN,^a Dr. Burak DURMAZ,^a Dr. Ferda ÖZKINAY^a

^aÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Genetik ve Teratoloji BD, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İZMİR

Özet

İnsan vücudunun en temel yapı taşı olan hücrenin fonksiyonlarının anlaşılması için hücre çoğalmasının temel mekanizmasının iyi kavranması gerekir. Bir hücrenin kendi kopyasını oluşturması sırasında hücre kontrol basamakları denge içinde fonksiyon göstermektedirler. Bir hücrenin kendini çoğaltabilmesinin en önemli basamağı hücrenin genetik materyalini kopyalamasıdır. Hücre siklusu sırasında mitoz yaklaşık 1 saatlik bir süreci kapsarken, siklusun %95'lik kısmı interfazda geçmektedir. G1, S, G2 ve M safhalarını içeren hücre siklusu sıkı bir denetim altındadır. Kopyalama sırasında hasar oluşması, kromozomların tam olarak ayrışmaması, DNA replikasyonu sırasındaki hasarlara karşı duyarlı olan hücre döngüsü kontrol noktaları, hücre bölünmesi sırasında oluşabilecek hasarları kontrol ederek siklusun düzenli bir şekilde devam etmesini sağlar. Hücre döngüsü ve mitoz sırasında görevli moleküllerden "Maturation Promoting Factor (MPF)", siklinler ve hücre döngüsü inhibitörlerinin çok önemli fonksiyonları olup hücre siklusunun düzenli bir şekilde devam etmesi bu faktörlerin birbirleriyle olan ilişkilerine bağlıdır. Çeşitli büyüme faktörleri ile siklinler arasındaki ilişki, hücre siklusunun sessiz faza geçişinde, hücre döngüsü inhibitörlerinden p21 ve TGF-β hücre döngüsünü durdurmada ve tümör supressör genlerden Rb ve p53 genleri de hücre döngüsünün düzenlenmesinde anahtar rol oynamaktadırlar. Mitozun basamakları sırasında DNA paketlenmesi, kromozomların kondansasyonu, mitotik içciklerin oluşması ve sitokinez safhaları kontrollü bir şekilde devam etmektedir. Bu derlemede mitoz ve mayozun basamakları, kontrol noktaları ve hücre siklusu sırasındaki önemli modülatör moleküllerin fonksiyonları güncel yayınlarla geniş bir şekilde sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mitoz; mayoz

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:725-737

Abstract

In order to understand the function of the cell, which is the basic unit of human organism, the fundamentals of cell replication should be elucidated. Cell cycle checkpoints work in balance during the cell division process. The most important step in cell replication is to copy its own genetic material. During replication, mitosis lasts only 1 hour whereas 95% of the cell cycle process comprises the interphase. G1, S, G2 and M phases of the cell cycle are strictly controlled by the cell itself. Cell cycle checkpoints are sensitive to and control the errors that occur during the replication process, missegregation of the chromosomes, errors in DNA replication and any other errors that can occur during replication, thus maintaining the cell cycle. The molecules that have a role in the cell cycle and mitosis such as MPF (maturation promoting factor), cyclins and cell cycle inhibitors have very important functions, and proper maintenance of the cell cycle depends on the interaction between them. On the other hand, interaction between the different growth factors and cyclins during the switch to silent phase, the cell cycle inhibitors (p21 and TGF-β) during the termination of the cell cycle, and the tumor suppressor genes (p53 and Rb) have major roles in the maintenance of the cell cycle. DNA packaging, chromosome condensation, formation of mitotic spindle and cytokinesis are under control during mitosis. In this review, the steps in mitosis and meiosis, the control points and the functions of major modulator molecules during the cell cycle are broadly reviewed with referral to recent findings.

Key Words: Mitosis; meiosis

Mitoz ve Mayoz

Hücre bölünmesi çoğu hücrede 4 aşamadan ibarettir;

1. Hücre büyümesi,
2. DNA replikasyonu,
3. Duplike olmuş kromozomların yavru hücrelere dağılımı,
4. Hücre bölünmesi.

Ökaryot hücrelerde hücre bölünmesi devamlı bir gidiş göstermez. DNA sentezi hücre döngüsünün sadece bir döneminde olur ve kopyalanmış kromozomlar yavru hücrelere bir dizi aşamalardan geçerek dağılırlar. Bütün bu aşamalar sıkı bir dene-

Geliş Tarihi/Received: 18.07.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30.10.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Özgür ÇOĞULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,
Genetik ve Teratoloji BD, İZMİR
ozgur.cogulu@ege.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

725

tim altında düzenlenir ve bu sistem aynı zamanda hücrelerin çoğalmasını kontrol altında tutan hücre dışı uyarılarla da ilişkilidir.

Hücre Döngüsü Aşamaları

Ökaryotik bir hücre 24 saatte bir bölünür. Bu bölünme 2 temel aşamadan oluşur;

1. Mitoz
2. İnterfaz

Mitoz; çekirdeğin bölünmesidir ve sonuçta hücrenin bölünmesiyle (sitokinez) yavru hücreler oluşur. Mitoz ve sitokinez 1 saatlik bir süreçtir. Hücre döngüsünün yaklaşık %95'lik kısmı mitozlar arası dönem olan interfazda geçer. Bu dönemde kromozomlar gevşek haldedir ve çekirdek içinde dağınık bir durumdadırlar. Çekirdek morfolojik olarak değişiklik göstermemekle birlikte moleküler düzeyde interfazda hücre büyür ve DNA kopyalanır. Bölünen hücrelerin çoğunda bu dönemde hücre boyutu neredeyse 2 katına çıkar. Hücre döngüsü DNA sentezinin zamanlamasına bağlı olarak 4 safhaya ayrılır;

1. M safhası: Mitozdur. Sitokinez denen hücre bölünmesi bu safhayı izler.

2. G1 safhası: DNA kopyalanmasının başlangıcı ile mitoz arası bir dönemdir. Hücre metabolik olarak aktif olup büyümeye devam eder, ancak DNA henüz replike olmamıştır.

3. S safhası: DNA kopyalanır.

4. G2: Hücre büyümeye ve mitoz için protein sentezlemeye devam eder.

Bu safhaların süreleri hücreden hücreye değişiklik göstermektedir. 24 saatlik hücre döngüsü gösteren bir hücre için G1 11 saat, S 8 saat, G2 4 saat ve M 1 saat kadar sürer. Embriyo hücrelerinde ise hücre büyümesi görülmez ve yumurta hücresi daha küçük hücrelere bölünür. G1 ve G2 safhaları olmaksızın DNA kopyalanması olur. M safhası S safhasını izler. Sinir hücresi gibi bazı hücreler ise hücre bölünmesini durdururlar ya da deri fibroblastları, karaciğer ve böbrek gibi hücreler, gerektiğinde hücre döngüsünü başlatacak şekilde, uzun bir süre, hücre döngüsüne ara verirler. Bu hücreler G1 safhasından sessiz bir safha olan G0

safhasına geçiş gösterirler. Metabolik olarak aktifler ancak hücre dışından çoğal komutu gelinceye kadar çoğalmazlar.

Hücre Döngüsünün Hücre Büyümesi ve Hücre Dışı Uyarılarla Düzenlenmesi

Hücre döngüsünde çevreden ve hücre içinden gelen uyarılar hücre döngüsü safhalarının düzenli bir şekilde birbirini izlemesinde etkili olurlar. Dolayısıyla bu aşamalarda birçok kontrol noktası vardır ve hücre döngüsü bu kontrol noktaları sayesinde ilerleme gösterir.

Kontrol noktalarından en belli başlısı G1'in geç safhasında görülür ve G1'den S'ye geçişi sağlar. Mantarlarda *START* olarak adlandırılan bu kontrol noktasının hayvan hücrelerinde karşılığı sınırlanma noktası olarak (restriction point) adlandırılır.¹ Örneğin; mantarlarda yapılan çalışmalarda ortamda bulunan besinin yeterliliği, hücrenin boyutu ve bazı dış faktörler *START*'ı etkiler.² Böylece hücre G1 safhasını geçemez ve S başlamaz. Bu aşamada hücre dinlenmeye geçer. Hayvanlarda ise hücre dışı büyüme faktörleri hücrenin bu safhayı geçmesini sağlar. Bu faktörlerin yokluğunda ise hücre G1 safhasından sessiz bir safha olan G0 safhasına geçer. Bu safha metabolik olarak aktiftir. Protein sentezi azalmıştır. Örneğin; deride bir sıyrık olduğu zaman G0 safhasında bulunan deri fibroblastları pıhtılaşma sırasında ortaya çıkan trombosit kaynaklı büyüme faktörlerince proliferasyon için uyarılırlar ve G0 safhasından çıkarlar.

Birçok hücrede G1 safhasında düzenlenme olurken oosit gibi bazı hücreler G2 safhasında kontrol altında tutulurlar. Yıllarca G2 safhasında kalan oositler hormonal uyarı ile M safhasına geçerler.

Hücre Döngüsü Kontrol Noktaları

Hücre döngüsünde bahsedilen kontrol noktaları dışında pek çok kontrol noktası daha vardır. Örneğin; G2 safhasında etkili bir kontrol noktası replike olmamış DNA'ya hassastır. DNA eğer tam olarak replike olmamışsa hücre döngüsü durdurulur. Böylece hücre M safhasına geçemez. Genom tam olarak replike oluncaya kadar hücreler G2'de kalır. Örneğin; radyasyon ile hasara uğrayan DNA

tamamen tamir oluncaya kadar G2 safhasında kalır.³ DNA hasarı G2 gibi G1'de de hücrenin ilerleyişini durdurur.⁴ Bu safhada çok iyi bilinen bir kontrol noktası p53 proteindir.⁵ DNA hasarına yanıt olarak salınır ve hücre döngüsü durur. P53, hipoksi, bazı onkogenlerin aktivasyonu, DNA hasarı gibi olaylar sonrası hücrenin; hücre döngüsünde duraklamaya veya apoptoza gitmesine karar mekanizmasında önemli bir rol oynayan proteindir.⁶⁻⁹ Yapılan çalışmalarda bazı kanser tiplerinde bu genin mutasyona uğradığı saptanmıştır. P53 fonksiyonunun kaybı, G1'de hücre döngüsünün durdurulmasını önler ve hasarlı DNA içeren hücre, bölünme aşamalarını tamamlar. Bunun sonucu genomik instabilite ve mutasyonlar ortaya çıkar.^{10,11}

Bir başka kontrol noktası mitoz sonundadır. Bu aşamada kromozomlar iğsi iplikcik üzerinde dizilirler ve kromozomların yavru hücrelere eşit olarak dağılımı sağlanır. Örneğin; bu iğsi iplikcik üzerinde bir ya da daha fazla kromozomun düzgün olarak dizilmemesi, metafazda mitozun durmasına neden olur. Kromozomlar tam olarak dağılmak üzere organize oluncaya kadar bölünme gerçekleşmez.

S Dönemini Etkileyen Faktörler

DNA tam olarak replike olmadıkça G2 kontrol noktası mitozun başlamasını önler. Bir hücre döngüsünde genom sadece bir kez kopyalanır, dolayısıyla genomun birkez kopyalanması için kontrol noktalarınınca, yeni bir S safhasının başlaması önlenir. Bu engel mitoz sonlanıncaya kadar devam eder. Yapılan çalışmalarda; G1 safhasındaki hücre çekirdeği, S safhasındaki hücre ile birleştirildiğinde G1 çekirdeğinin hemen DNA sentezine başladığı görülmüştür. Dolayısıyla S safhasındaki hücre sitoplazmasının, G1 çekirdeğinde DNA sentezini başlatan bir faktör içerdiği ortaya konmuştur. Buna karşı G2 çekirdeği S safhası ile birleştirildiğinde ise DNA sentezi başlatılamamıştır. Bu da G2'de bulunan bir faktörün DNA sentezini bir şekilde engellediğini ortaya koymaktadır.

Hücre Döngüsünün Kontrolü

Değişik canlılarda yapılan çalışmalar, hücre döngüsünde etkili faktörlerin bazı protein kinazlarca kontrol altında tutulduğunu ortaya koymuştur.

MPF (cdc2 ve siklin dimeri)

Bu faktör G2'den M dönemine geçişi sağlayan bir faktördür. Cdc2 ve siklin B adı verilen 2 alt ünitesi vardır. Siklin B, cdc2 protein kinazın katalitik aktivitesi için gerekli düzenleyici bir birimdir. Hücre döngüsünün ilerleyişi sırasında siklin B'nin periyodik olarak birikimi ve yıkımı ile MPF aktivitesi kontrol edilir. Ayrıca cdc2'nin fosforilasyonu ve defosforilasyonu da MPF aktivitesini etkiler.¹²

Siklin B sentezi S döneminde başlar. Daha sonra cdc2 ile bir bileşik oluşturur.¹³ Bu bileşiklerin oluşma aşamasında cdc2, 2 kritik pozisyonda fosforile olur. Treonin-161'deki fosforilasyon cdc2 kinaz aktivitesi için gereklidir. Ayrıca cdc2 kinaz aktivitesini önleyen treonin-14 ve tirozin-15 fosforilasyonu gerçekleşir ve inaktif cdc2/siklin B bileşiğinin S ve G2 dönemlerinde birikimine neden olur. Cdc2/siklin B'nin aktivasyonu ile G2'den M'ye geçiş olur. Bunu sağlayan da treonin-14 ve tirozin-15'in cdc25 adı verilen bir protein fosfataz ile defosforile olmasıdır.^{14,15} Cdc2 kinazın aktive olması birçok proteini fosforile eder ve M dönemi başlar. Cdc2 aktivitesi aynı zamanda siklin B'nin yıkımına neden olur. Proteolitik siklin B yıkımı da cdc2'yi inaktive eder ve hücrenin mitozdan çıkmasını sağlar. Sitokinez gelişir.

Siklin Aileleri ve Siklin Bağımlı Kinazlar

Yapılan çalışmalar, siklin ve cdc2'nin birçok proteinle ilişkili büyük bir ailenin üyeleri olduğunu ortaya koymuştur. Bu ailenin değişik üyeleri hücre döngüsünün değişik aşamalarında görev almaktadırlar.

Cdc2 hem G1, hem de G2'de kontrol noktasında görev alır. Bu görevini birçok siklinle beraber gerçekleştirir. Örneğin G2'den M'ye geçişde mitotik B tip siklinler (clb1, clb2, clb3, clb4) görev alır. G1'de ise cdc2; G1 siklin (cln's) adı verilen proteinlerle ilişkilidir. Bunlar cdc2'nin değişik proteinleri fosforillesini sağlamaktadır. Bu sayede hücre döngüsünün ilerlemesi sağlanır. Gelişmiş ökaryotlarda çok sayıda siklinin yanı sıra çok sayıda cdc2 ilişkili protein kinaz vardır. Bunlara cdk's (siklin bağımlı kinazlar) adı verilir. Cdc2

bu arada içinde cdk2 olarak bilinir. Cdk7'ye kadar adlandırılırlar.

G1'den S'ye geçişde cdk2, cdk4, cdk6, siklin D ve E görev alır. Özellikle cdk2, cdk4, cdk6' nın siklin D1, D2 ve D3 ile oluşturduğu bileşik G1'in sınırlanma noktasında çok önemli role sahiptir. D tipi siklinlerin spesifik antikorlar ile bloke edilmesi hücrenin S fazına geçişini engellerken, D-tipi siklinlerin aşırı ekspresyonu G1/S geçişini hızlandırır.^{16,17} Siklin E, G1'in sonraki döneminde cdk2/siklin E bileşimini yaparak G1'den S'ye geçişi sağlar ve DNA sentezini başlatır.

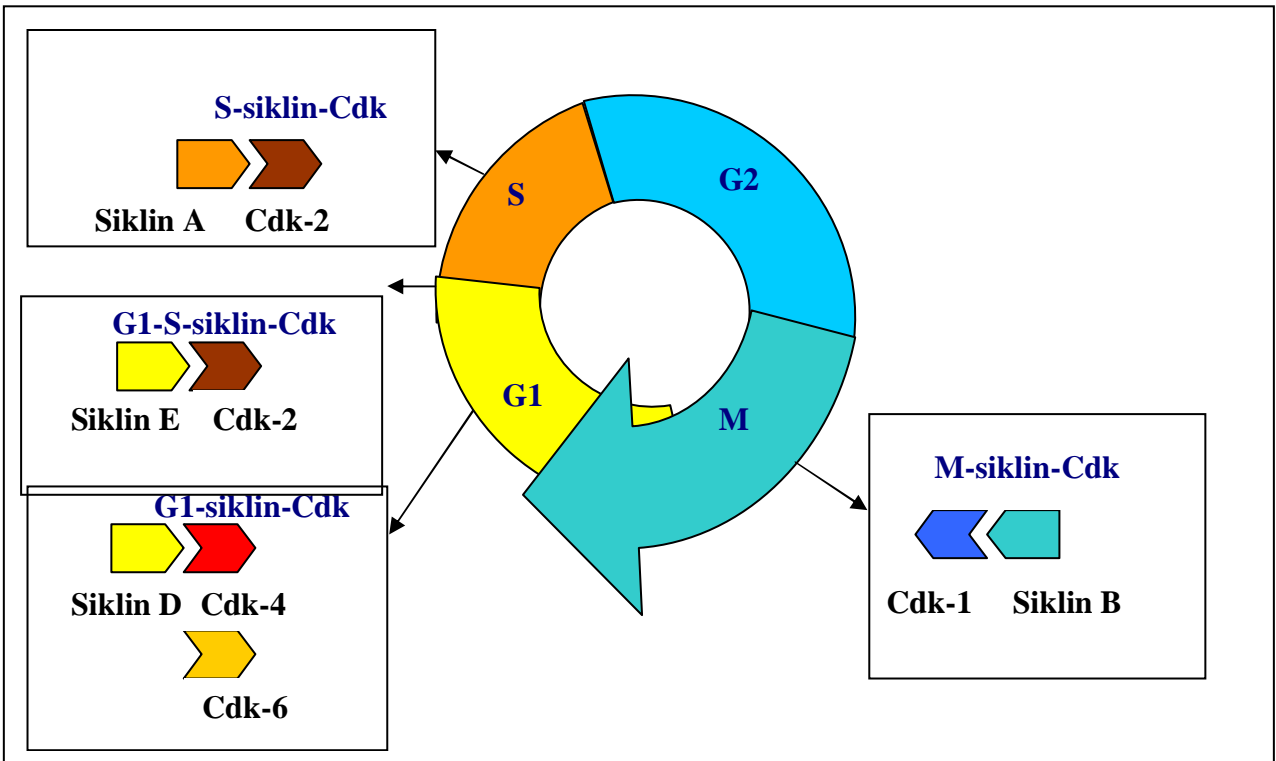
Cdk2/siklin A DNA sentezini başlatır ve S döneminin ilerlemesini sağlar.¹⁸ Cdk2/siklin B ise G2'den M'ye geçişi sağlar (Şekil 1).

Cdk'ların hücre döngüsündeki aktiviteleri en az 4 moleküler mekanizma tarafından düzenlenir. Birinci düzey düzenleme cdk'nın ilgili sitokine birleşmesini içerir. Dolayısıyla spesifik cdk/siklin bileşiminin oluşumu siklin sentezi ve yıkımının kontrolü altındadır.

İkinci düzey, cdk/siklin bileşkesinin aktivasyonu cdk treonin rezidüsünün fosforilasyonuna ihtiyaç gösterir. Bu fosforilasyon CAK (cdk activating kinaz) enzimiyle sağlanır.¹⁹ CAK, cdk7 ve siklin H bileşimidir. Cdk7/siklin H aynı zamanda DNA tamirinde ve RNA polimeraz II transkripsiyonunda görevli transkripsiyon faktörü TFIID ile de ilişkili bir bileşiktir.^{20,21} Dolayısıyla cdk ailesinin bu üyeleri 3 farklı hücresel aktivitede yani transkripsiyon, DNA tamiri ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde görev almaktadırlar.²²

Üçüncü düzey ise; treonin ve tirozin rezidülerinin fosforillenmesidir. Bunların fosforillenmesi cdk inaktivasyonuna neden olur. Defosforile olmaları ile cdk aktive olur.

Cdk'ların düzenlenmesinde 4. mekanizma inhibitör proteinlerin cdk/siklin bileşimine bağlanmasıdır. Bunlara örnek p21'dir.²³ Bu cdk/siklin bileşimine bağlanırken diğer cdk inhibitörleri belirli denetim noktalarındaki spesifik cdk/siklin bileşiklerine bağlanırlar. Örneğin; p16, G1'de cdk4, cdk6 ve siklin D bileşimine bağlanır ve hücre döngüsünü



Şekil 1. Hücre döngüsünde görev alan siklinler ve döngüdeki yerleri.

durdurur.²⁴ Cdk inhibitörlerinin kontrolü cdk aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir. Cdk-inhibitör komplekslerinin kristalografik analizleri moleküler modelleme tekniklerinin gelişmesi ile etkili ve selektif inhibitörlerin oluşturulmasında temel olmuştur.^{25,26} Bu 4 mekanizmanın toplam etkisi ile dış uyarılara ve denetim noktalarına yanıt olarak hücre döngüsünün ilerleyişi kontrol altında tutulur.

Büyüme Faktörleri ve D Tip Siklinler

Hücre döngüsünün kontrolü büyük oranda G1'in geç dönemindeki sınırlanma noktasının hücre dışı büyüme faktörlerinin düzenlenmesiyle sağlanır. Büyüme faktörlerinin yokluğunda hücreler sınırlanma noktasını geçemez.²⁷ Sessiz kalır ve dinlenme dönemi olan G0 dönemine girer. Büyüme faktörlerinin uyarısıyla bu dönemden tekrar hücre döngüsüne geçiş olur. Büyüme faktörü sinyalleri ve hücre döngüsünün ilerleyişi arasındaki kritik bir bağlantı D tip siklinlerce sağlanır.^{28,29} Siklin D sentezi büyüme faktörü uyarısına yanıt olarak başlatılır ve büyüme faktörü oldukça D tip siklin yapımı devam eder. Ancak D tip siklinler aynı zamanda hızlıca yıkılırlar. Dolayısıyla hücre içi düzeyleri büyüme faktörleri yokluğunda hızla düşer. Büyüme faktörleri G1 süresinde bulunduğunda cdk4/siklin D bileşiği hücreleri sınırlanma noktasına doğru yönlendirir.³⁰ Ancak büyüme faktörleri bu noktadan önce ortadan kalkarsa siklin D düzeyi hızla düşer ve hücreler G1'den S'ye geçemez ve G0'a girer.

Siklin D'nin büyüme faktörleri sinyalinin kritik bir hedefi olması nedeniyle, siklin D düzenlenmesinde oluşabilecek bir hata, kanser hücrelerinin özelliği olan büyüme düzenlenmesinin kontrolünün kaybına neden olur. Büyüme faktörleri reseptörleri tarafından aktive edilen intraselüler sinyal yollarındaki anomaliler ve hücre döngüsü düzenlenmesindeki hatalar kanser oluşumuna neden olur. Örneğin; siklin D1'in devamlı düzensiz ekspresyonu lenfoma ve meme kanseri gibi bazı kanserlerin oluşumuna neden olur.³¹ Benzer şekilde cdk inhibitörleri inaktivasyonuna neden olan mutasyonlar da kansere neden olur.

Rb proteininin gösterilmesi; büyüme kontrolü, kanser ve siklin D arasındaki ilişkinin ortaya konmasına yardımcı olmuştur. Rb, retinoblastomaya neden olan genin bir ürünüdür.^{32,33} Rb tipik bir tümör supresör genidir ve inaktivasyonu tümör gelişimine neden olur. Yapılan çalışmalarda fonksiyonel Rb proteininin yokluğuna neden olan mutasyonların sadece retinoblastomaya değil bir dizi kanserin oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Halbuki bir onkogen olan Ras ve siklin D, hücre proliferasyonuna neden olur. Tümör supresör genlerce kodlanan proteinler hücre döngüsünün ilerleyişini yavaşlatan fren etkisi gösterir (hücre döngüsü düzenleyicileri). Tümör supresör genlerce kodlanan hücre döngüsü düzenleyicileri cdk4/siklin D bileşiğine bağlanan cdk inhibitörleri ve önemli bir büyüme düzenleyicisi olan p53'dür.³⁴

Rb ile ilgili olarak yapılan çalışmalar; hücre döngüsü ve DNA sentezi için gerekli genlerin ekspresyonunda bu proteinin anahtar rol oynadığını göstermiştir.³⁵ Rb aktivasyonu, fosforilasyon ile olur.³⁶ Özellikle cdk4/siklin D bileşikler, Rb'yi fosforiller ve hücre G1'de sınırlanma noktasından geçer. Fosforillenmemiş halinde ise Rb, E2F ailesine (transkripsiyon faktörleri olup hücre döngüsünün ilerlemesi ve DNA replikasyonunda görevli genlerin ekspresyonunun düzenlenmesinde etkindirler) bağlanır.³⁷⁻³⁹ E2F, hedef dizilere Rb'un hem varlığında hem de yokluğunda bağlanabilir.^{40,41} Ancak Rb reseptör olarak fonksiyon görür ve böylece Rb/E2F bileşiği E2F ile düzenlenen genlerin transkripsiyonunu baskılar. Rb'un cdk4/siklin D tarafından fosforillenmesi Rb'nin E2F'den ayrılmasına ve E2F'nin hedef genlerinin aktivasyonuna neden olur.⁴² Dolayısıyla Rb, E2F'nin DNA sentezi ve hücre döngüsü için gerekli genlerin baskılanmasından aktivasyonuna dönüşü için moleküler bir anahtar görevi görür.

E2F ailesi, en az 5 farklı transkripsiyon faktöründen oluşmuştur. Yani tek bir protein değildir. Ayrıca Rb ile ilişkili başka proteinler de tarif edilmiştir. E2F ailesinin sadece 3 üyesi Rb ile, kalan 2'si Rb ilişkili diğer proteinlerle ilişkiye geçer. Rb ve ilişkili proteinler E2F dışında başka hedef noktalara karşı da etkindirler, ancak önemli olan nokta

Rb/E2F ilişkisinin hücre döngüsünde anahtar bir rol oynamasıdır.

Hücre Döngüsü İnhibitörleri

Hücre proliferasyonu sadece büyüme faktörlerince değil, aynı zamanda hücre döngüsünü engelleyen sinyallerce de düzenlenir. Örneğin; DNA'yı hasara uğratan etkenler hücre döngüsünü durdurur ve hasar tamir edilmeye çalışılır. Bunun yanı sıra hücreler arası temas ve bazı hücre dışı faktörler hedef hücrede uyarıdan çok hücre döngüsünü engelleyici etki gösterirler. Bu tip inhibitör sinyaller genellikle cdk inhibisyonu ile düzenleyici etki gösterirler. Cdk inhibitörlerinin aktivasyonuna verilebilecek iyi bir örnek DNA hasarına yanıt olarak p53 proteinince yönlendirilen hücre döngüsünün durdurulmasıdır. P53 proteini, cdk inhibitörü p21'in ekspresyonunu uyaran etki gösteren bir transkripsiyonel düzenleyicidir.⁴³ P21 proteini birçok cdk/siklin bileşimini inhibe eder ve p21'in p53'ce indüksiyonu, DNA hasarı oluştuğunda p53'e bağımlı hücre döngüsünün durdurulmasının en azından bir mekanizması olarak bildirilmektedir.⁴⁴

P21 direkt olarak da DNA replikasyonunu engelleyebilir. Özellikle p21, proliferatör hücrede DNA polimeraz gamma'nın alt ünitesi olan hücre çekirdeği antijenine (PCNA) bağlanır. Dolayısıyla p21 hem cdk'yı önler hem de S dönemindeki hücrelerde DNA replikasyonunu direkt olarak engeller ve hücre döngüsünü durdurur.⁴⁵

En iyi bilinen ekstraselüler inhibitör TGF-β'dir. TGF-β, epitel hücrelerinin birçok tipinde proliferasyonu G1'de durdurarak engeller.⁴⁶ Bu aktivitesi de cdk inhibitörleri p15 ve p27'nin indüksiyonu ve cdk4/siklin D bileşimine bağlanmasıyla gerçekleşmektedir.^{47,48} Cdk4 aktivitesinin yok olması sonucunda; Rb fosforilasyonu bloke olur ve hücre döngüsü G1'de durdurulur.⁴⁹ Diğer antiproliferatif sinyaller de yine sıklıkla cdk inhibitörlerinin indüksiyonunu içeren değişik noktalarda hücre döngüsünü durdururlar.

M Dönemi

Mitozda kromozomlar kondanse olurlar. Çekirdek zarfı bozulur, hücre iskeleti mitotik iğsi

cisimcik oluşturmak üzere organize olur ve kromozomlar zıt kutuplara göç ederler. Kromozomların ayrılmasını hücre bölünmesi yani sitokinez izler.

Mitozda temel olarak kromozomlar kondanse olur, mitotik iğsi iplikcikler oluşur ve bu iplikciklerin mikrotübüllerine kromozomlar tutunurlar.⁵⁰ Kardeş kromatidler daha sonra birbirlerinden ayrılırlar ve zıt kutuplara göçerler. Bunu da yavru hücrelerde çekirdek oluşumu izler.

Mitozun 4 dönemi vardır (Şekil 2);

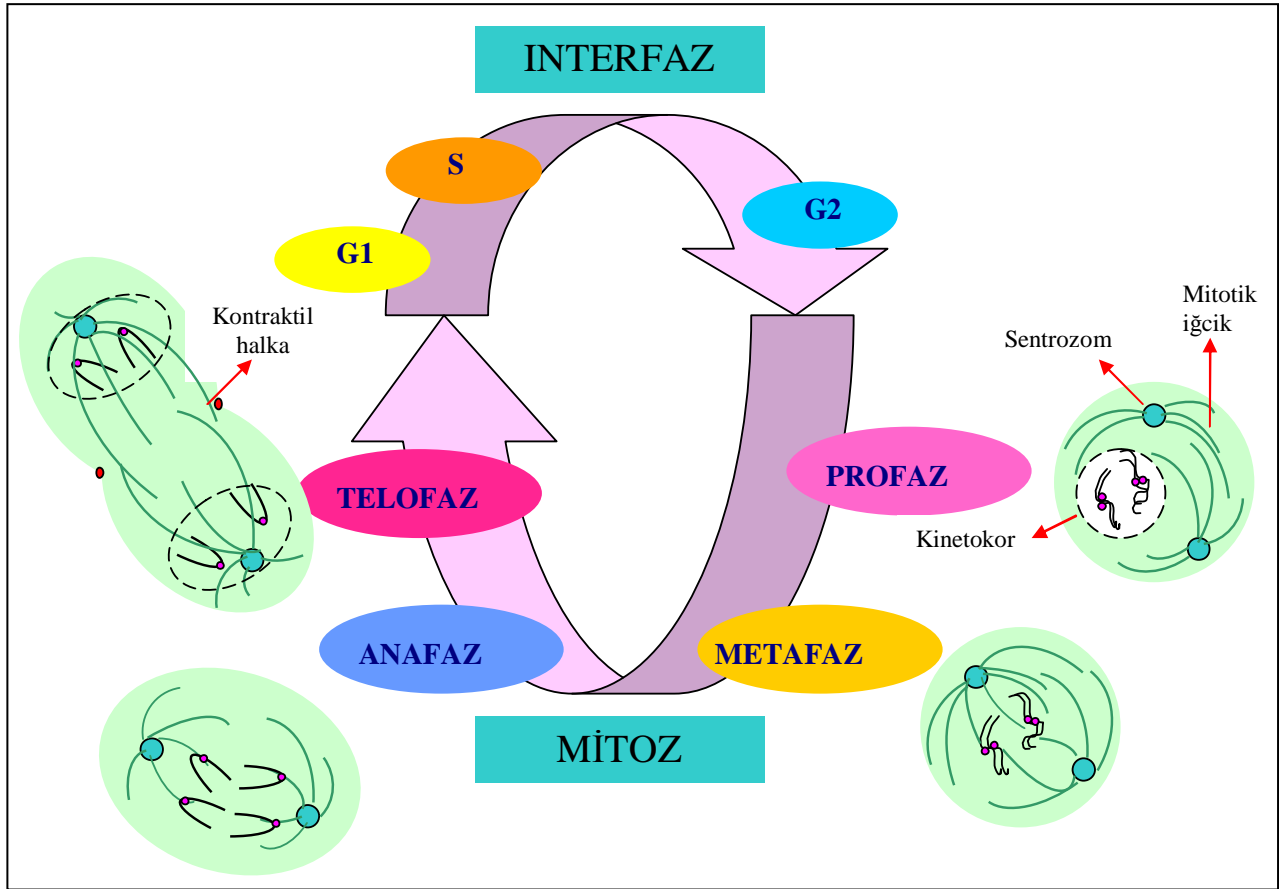
1. Profaz
2. Metafaz
3. Anafaz
4. Telofaz

Profaz, nükleer zarın dağılımıyla başlar. Çok küçük veziküller halini almış zar vezikülleri parçalanıp dağılırlar. Bütün mitoz boyunca iğcik çevresinde kalırlar ve nükleer zarın dağılımıyla iğciği oluşturan mikrotübüller nükleusun yer aldığı bölgeye uzanırlar. Profazda kondansasyon meydana gelir.⁵¹ Kromozomların herbiri 2 kardeş kromatid den ibarettir. Bu dönemdeki DNA molekülleri, S döneminde oluşmuştur. Replikasyon olmuş bu DNA molekülleri birbirine sarılı olarak S ve G2 dönemlerini geçtikten sonra kromozom kondansasyonu boyunca birbirinden ayrılırlar. Kondanse olmuş kardeş kromatidler sentromerde birleşirler. Sentromer, proteinlerin iğsi iplikcik mikrotübülünün temas ettiği yer olan kinetokoru oluşturmak üzere, bağlandığı proteinlerin bulunduğu DNA dizisidir. Sentrozomlar mikrotübül büyüme merkezleridir.⁵² Mikrotübüller buralardan hücrenin çevresine doğru uzanırlar. Mitotik iğcik 3 tip mikrotübül içerir;⁵³

1. Polar mikrotübül: Kutuplardan ekvatora uzanır. Karşılıklı kutuplardan uzanan ve ekvatoru biraz geçen polar fibriller, ekvator bölgesinde mikrotübül bağlayıcı proteinler ile birbirleriyle çapraz olarak tutunurlar.

2. Kinetokor mikrotübül: Kromozomların sentromerine tutunarak kromozomları kutuplara bağlar.

3. Yıldızsı mikrotübül: Kutuplarda sentromerin etrafında sentromerden hücrenin periferine doğru ışınsal olarak uzanırlar.



Şekil 2. Hücre döngüsü ve mitozdaki temel olaylar.

Kromozomlar iğciğe kinetokor adı verilen yapıları ile tutunurlar. Kardeş kromatidler ise sentromerleriyle birbirleriyle kaynaşmışlardır. Sentromer, kromozom ayrışması için gereken özel bir DNA bölgesidir. Profazda her bir sentromer üzerinde her bir kromatidin sentromer bölgesine bir tane denk gelecek şekilde birbirine zıt yönde 2 kinetokor gelişir. Kinetokorlar metafazda kutuplardan kromozomlara uzanan kinetokor fibrillerinin kromozomlara tutundukları yerdir.⁵⁴ Kinetokor, mitozda kromozom hareketini sağlayan esas elemandır. Üç tabakalı bir yapı gösterir. Plaka gibi olup, bir multiprotein kompleksidir. Kinetokora bağlanan mikrotübül sayısı türlere bağlı olarak değişir. İnsanlarda yaklaşık olarak 20-40 mikrotübül bağlanır. Profazda, çekirdek zarfın yıkılması, kromozomların, mitotik iğcik ile ilişki kurmalarını sağlar. Bunun sonucu olarak da bir kromozomun 2 kromatidi birbirinden ayrılır.⁵⁵ Kinetokor mikrotübülleri her kromozomu kineto-

kor kutuplara bakacak şekilde mitotik iğciği 2'ye bölen ekvator düzlemine yerleştirir. Böylece prometafazın karakteristiği olan kromozom hareketlenmesini başlatır. Kinetokorda toplanan proteinler mikrotübül motorlarını içerir ve bunlar iğsi iplikcik mikrotübüllerinin uçlarına doğru sentrozomdan tutunmuş olan kromozom hareketini sağlar. Ayrıca sentrozomda bulunan motor proteinler de bu harekete katkıda bulunur.⁵⁶ Bu harekete karşı polar uçlardan karşı yöne doğru polar esinti denilen karşı bir güç de kromozomları ortaya doğru iter. Sonuç olarak; prometafaz kromozomları sentrozom ve iğsi iplikciğin merkezi arasında ileri geri hareket eder durur.⁵⁷ Bütün bu işlemler prometafazda tamamlanır. Mikrotübüller kinetokora tutunduğu zaman diğer yandaki kinetokor da farklı kutuptan büyüyen diğer mikrotübülü yakalar. Ortaya çıkan bu tesadüfi prometafaz hareketleri yeni oluşan hücelere kromatidlerin rastgele dağılmasını sağlar. Böylece anne ve babadan gelen genlerin karışması

sağlanır. Kondansasyonu takiben mitotik iğsi iplikcik gelişimine yol açan sitoplazmik değişiklikler profazda meydana gelir. Kopyalanmış olan sentromer ayrılır ve çekirdekte zıt yönlere gider.

İğsi iplikciğin zıt kutuplarından gelen mikrotübüller kardeş kromatidlerin 2 kinetokoruna temas eder ve kromozomlar üzerindeki güçlerin dengesi metafazda iğsi iplikcik üzerinde dizilmelerini sağlar. İğsi iplikcik kromozomlarla temas eden kinetokor mikrotübülleri ve hücrenin merkezinde üstüste gelen polar mikrotübüllerden oluşur. Ayrıca kısa yıldızlı mikrotübüller sentrozomlardan hücre periferine doğru yayılım gösterir.

Profazı takiben hücre prometafaza girer. Profaz ve metafaz arası bir geçiş dönemidir. Bu dönemde iğsi iplikciğin mikrotübülleri kinetokorlara temas eder. Kardeş kromatid kinetokorları kromozomun zıt kutuplarına yönlendirilirler, böylece iğsi iplikciğin zıt kutuplarından çıkacak şekilde mikrotübüle temas ederler.

Metafaz döneminde kromozomlar iki kutba da eşit mesafede olacak şekilde iğsi iplikcikte dizilirler. Bu durum kromozomları iten ve çeken güçlerin varlığı sayesinde gerçekleşir. Bu güçlerin nereden kaynaklandığı henüz bilinmemektedir. Bir kromozomu metafaz plağında tutan kinetokor fibrillerden birisi kesilirse kromozom tam olarak yani kromatidler ayrılmadan kinetokor fibrili ile o yöndeki kutba doğru çekilir. Eğer iki kromatid arasındaki birleşme noktası kopartılırsa, her 2 kromatid birbirinden ayrılır. Aynı anafazda olduğu gibi bağlı buldukları kutuplara doğru hareket ederler. Eğer bir kromozom bir kutba doğru itilirse, karşıt güç aniden artar ve kromozomu metafaz plağına çeker ve orada kalmasını sağlar.

Kardeş kromatidler arasındaki bağın kopmasıyla metafazdan anafaza geçiş olur. Anafazda 2 olay meydana gelir. Anafaz A'da kinetokor mikrotübülleri kısalır, kromozomlar kutuplara yaklaşır.⁵⁸ B'de polar mikrotübüller uzamaya başlar, böylece iğsi iplikciğin 2 kutbu birbirinden gittikçe uzaklaşır.⁵⁹ Kromozomların mikrotübüller üzerinde hareketi hakkında da değişik modeller öne sürülmekle birlikte, en çok kabul gören bir modele göre Dinein ya da Kinezin adı verilen bir protein ATP hidrolizi

ile elde ettiği enerji yardımıyla mikrotübül üzerinde bir çeşit yürüme hareketi ile ilerlerken kromozomu da kendisi ile birlikte sürükler. Kinetokor tarafından açığa çıkan mikrotübülün kromozomu tutan ucu da devamlı yıkıma uğrar. Buna benzer başka modeller de ileri sürülmekle birlikte henüz mekanizma tam anlamıyla açıklanamamıştır.

Kromozomlar zıt kutuplara göç ederler ve mitoz telofazla sonlanır. Telofazda kromatidler kutuplara ulaşır ve kinetokor mikrotübülleri görünmez olur. Polar mikrotübüller uzamaya devam eder. Yeni çekirdek zarfı oluşur. Çekirdek tekrar şekil alır ve kromozomlar dekondanse olur. Yoğunlaşmış kromatinler yaygınlaşır ve mitoz sonlanır.

Sitokinez geç anafazda başlar ve telofaz sonuna doğru sonlanır. İki yavru hücre oluşur. Sitoplazmanın iki bölüme ayrılmasıdır. Bu dönemde sitoplazma yarılma ile ikiye ayrılır. Bu dönemde hücre zarı büzülür ve bir oluk oluşur. Bu oluk oluşumu mitotik iğsi iplikciğin uzun eksenine dik açıdır. Ana hücrenin ekvatoru etrafındadır. Genellikle simetrik olarak bölünen hücrenin bölünme düzlemi ve oluğun pozisyonu mitotik iğsi iplikciğin pozisyonu tarafından önceden ayarlanır.

MPF ve Metafaz

Mitozda tüm hücre yapısının reorganizasyonu; MPF protein kinaz (cdc2/siklin B) ile başlatılır. MPF, mitoz geçiş için ana düzenleyici olduğu gibi, fosforilasyon ve diğer protein kinazların aktivasyonu, selüler reorganizasyonda görev alan yapısal proteinlerin fosforilasyonunda da direkt etkili olur.⁶⁰

Kromozomların oluşumu için, interfazdaki kromatinin kondansasyonu mitozda anahtar rol üstlenir; aynı zamanda bu olay kromozomların mitotik iğsi iplikcikte kırılmadan veya birbirine dolanmadan hareket etmesinde de kritik rol üstlenir. İnterfaz çekirdeğinde kromatin yaklaşık 1000 kat kondanse olur ve metafaz kromozomu haline gelir. Bu kadar kondanse olmuş olan kromatinin transkripsiyonu mümkün değildir. Transkripsiyon, kromozom kondansasyonu devam ettikçe durur, ancak kondansasyon ya da metafaz kromozomlarının yapısı henüz çözülebilmemiş değildir. Topoizo meraz enzimi kondansasyon sırasında, kardeş kromatidlerin birbirine dolaşmasının önlenmesinde

çok önemli rol oynar, ancak kromozom yapısındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Kondansasyon, histon H1 proteininin fosforilasyonunun oluşumu ile beraberdir, dolayısıyla H1, cdc2 protein kinaz için iyi bir substrattır.⁶¹ H1 fosforilasyonunun, kromatin yapısındaki etkisi henüz ortaya konmamıştır, dolayısıyla MPF için H1'in fonksiyonel önemli bir hedef olup olmadığı bilinmemektedir. Mitozda kromozomun kondansasyonu için gerekli motor proteinlerin tanımlanması kromozom kondansasyonunun açıklanmasında yardımcı olmaktadır. Ayrıca MPF'nin bu proteinleri nasıl aktive ettiği de henüz araştırma safhasındadır.

Çekirdek zarfının ayrışması MPF aktivasyonu için hedef bölgelerden biridir.⁶² Cdc2 laminleri fosforile eder ve böylece çekirdek laminası depolimerize olur.⁶³ Bunu takiben çekirdek membranı küçük veziküllere ayrılır.⁶⁴ Telofazda yavru çekirdek oluşumu için birleşirler. Endoplazmik retikulum ve golgi aparatı da küçük veziküllere ayrılır ve daha sonra sitokineze yavru hücrelere dağılır. MPF tarafından bu membranların ayrışmasının sağlanmasına rağmen olayın moleküler mekanizması henüz tam bilinmemektedir. Mitotik iğsi iplikcik oluşumu ile sonlanan hücre iskeletinin reorganizasyonu mikrotübüllerin dinamik instabilitesi ile sonlanır.⁶⁵ Profaz başında sentromerler; çekirdeğin zıt kısımlarına hareket eder. MPF'nin aktivitesindeki artış mikrotübüllerin dinamiğinde değişikliğe yol açar. İlk olarak mikrotübül dağılımı artar ve interfaz mikrotübüllerinin depolimerizasyonu ve büzülmesi sağlanır. Bu dağılım MPF ya da MPF ile aktive edilen protein kinazların fosforilasyonu ile sağlanır. Ayrıca sentromerlerden çıkan mikrotübül sayısı artar ve böylece interfaz mikrotübüllerinin yerini çok sayıda sentromerlerden yayılan kısa mikrotübüller alır.

Proteoliz ve MPF'nin İnaktivasyonu

Kromozomların metafaz iğsi iplikciğinin üzerinde sıralanmasıyla anafaz başlar ve mitozu tamamlar. Metafazdan anafaza geçiş ubiquitin tarafından yönlendirilen proteoliz sistemin aktivasyonu ile gelişir. Bu proteolitik sistem siklin B'yi dolayısıyla MPF'yi inaktive eder. Ubiquitin yıkım yolu mitozun başında MPF tarafından uyarılır,

dolayısıyla MPF sonuç olarak kendi yıkımını uyarır. Proteolitik aktivite hücre metafaz kontrol noktasını geçinceye kadar sınırlı kalır ki; bu dönemden sonra aktivasyonu ile hücre, metafazdan anafaza ve mitozun geri kalan kısmına geçer. Mitozun tamamlanması için siklin B yıkılması gereken tek protein değildir. Özellikle anafazın başlaması için mutlaka MPF inaktivasyonu ve siklin B'nin yıkımı gerekmez. Metafazdan anafaza geçiş farklı bir hedef proteinin proteolizi ile olur. Bu proteinin yıkımının kardeş kromatidleri sentromerde bir arada tutmada doğrudan rol oynadığı düşünülmektedir. Bu proteinin yıkımı kardeş kromatidlerin iğsi iplikcik üzerinde zıt kutuplara gitmesine neden olur. Kromozomların ayrılarak anafazda zıt kutuplara gitmesi olayında aynı zamanda, birçok iğsi iplikcikle ilişkili motor proteinler de görev alır.

Siklin B'nin yıkımına MPF'nin inaktivasyonu sağlanır.⁶⁶ Böylece hücre mitozdan çıkar ve interfaza geçer. Böylece MPF tarafından indüklenen birçok hücreyel olay da geri döner. Örneğin; tek çekirdek zarfının tekrar bir araya gelmesi, kromatin kondansasyonu, mikrotübüllerin interfaz durumuna dönüşü MPF aktivasyonunun kaybına ve mitoz başında fosforile edilen proteinlerin defosforilasyonuna bağlıdır. MPF'nin inaktivasyonu aynı zamanda sitokinezi tetikler.

Sitokinez

Mitozun bitimi; 2 yavru hücre oluşumu olan sitokinez ile birliktedir. Geç anafazda başlar ve MPF inaktivasyonu ile tetiklenir. Çekirdek ve sitoplazmik bölünmeyi koordine eder. Kontraktıl halka denilen ve plazma membranının altında oluşan aktin ve miyozin II filamentlerinin yapısı ile sitokinez gelişir.⁶⁷ Mitotik iğsi iplikciğinin pozisyonuyla bu halkanın yerleşimi belirlenir. Böylece hücre metafaz plağından geçen bir düzlem tarafından yarıklanma oluşur.⁶⁸ Aktin miyozin filamentlerinin kontraksiyonuyla yarıklanma ilerler ve plazma membranını içeri doğru çeker. Sonuçta hücre yarıya bölünür. Ancak; bu olay öncesinde ihtiyaç duyulan hücre zarı, hücre yüzeyinde kabarcıklar halinde depo edilir.

Mayoz

Mitozdan farklı olarak; kromozom sayısının yarıya düştüğü spesifik bir hücre döngüsüdür. Üreme hücrelerinde meydana gelir. Herbir kromozom çiftinden sadece bir tanesini taşıyan hücreler meydana gelir. Kromozom sayısındaki bu azalma, çekirdek ve hücre bölünmesini içeren ve birbirini izleyen 2 hücre döngüsünden ibarettir;

a. Mayoz I

b. Mayoz II

Mayoz I, mitozla benzer şekilde S döneminden sonra başlar. Parental kromozomlar kardeş kromatidler oluşturmak üzere replike olurlar. Ancak mayoz I'de kromozom ayrılması mitozdan farklıdır. Homolog kromozomlar birbirleriyle çift oluştururlar ve ardından yavru hücrelere ayrılırlar. Oluşmuş olan kardeş kromatidlerde bir ayrılma gözlenmez. Mayoz I, herbir kromozom çiftinden bir tane olacak şekilde sonlanır. Mayoz I'i mayoz II izler. Bu dönem mitozla benzer. Kardeş kromatidler birbirinden ayrılır ve yavru hücrelere geçer. Mayoz II, 4 tane yavru hücre oluşumuyla sonlanır.

DNA replikasyonunu takiben oluşan homolog kromozomların çift oluşturması mayotik kromozom ayrılmasının sadece anahtar olayı olmayıp paternal ve maternal kaynaklı kromozomlar arası rekombinasyona da olanak tanır.⁶⁹ Bu olay mayoz I'in profaz döneminde meydana gelir. 5 döneme ayrılır;

1. Leptoten
2. Zigoten
3. Pakiten
4. Diploten
5. Diakinez

Bu dönemler kromozomların morfolojisine göre yapılmıştır. Homolog kromozomlar arası ilişkinin leptoten döneminde komplementer DNA dizileri arasındaki bazların çiftleşmesiyle sağlandığı düşünülmektedir. Zigoten döneminde ise homolog kromozomlar arası yakın bir ilişki başlar. Bu temas bölgesine sinapsis adı verilir. Bu dönemde çift oluşturmuş kromozomların uzunluğu boyunca fermuar benzeri sinaptomenal kompleks adı verilen bir protein yapısı meydana gelir.^{70,71} Bu kompleks

homolog kromozomları birbirleriyle yakın ilişkiye sokar ve pakiten döneminde bunlar uzun bir süre devam edecek şekilde yanyana diziliş gösterirler. Homolog kromozomlar arasında rekombinasyon, pakiten döneminde meydana gelen bu yakın ilişki sayesinde gerçekleşir.⁷² Kromozomlar, çaprazlaşmaların olduğu kiazmata adı verilen noktalarda birbirlerine bağlı olarak kalırlar.⁷³ Bu durum kromozomların metafazda doğru bir şekilde dizilmeleri için gereklidir. Bu dönemde herbir kromozom çifti (bivalent) 4 kromatidden ibarettir. Diakinezde metafaza geçiş olur ve kromozomlar tam olarak kondanse olurlar.

Metafaz I'de bivalent kromozomlar iğsi iplikçikte dizilirler. Mitozun aksine kardeş kromatidlerin kinetokorları birbirine komşu durumdadırlar ve aynı doğrultuda yönelmişlerdir. Homolog kromozomların kinetokorları ise iğsi iplikçiğin zıt kutuplarına doğru yerleşiktir. Sonuçta; aynı kutuptan kaynaklanan mikrotübüller kardeş kromatidlerle temas ederken, zıt kutuplardan gelen mikrotübüller homolog kromozomlara temas ederler. Anafaz I, homolog kromozomların birleştiği kiazmatanın bozulmasıyla başlar. Bunu takiben homolog kromozomlar birbirlerinden ayrılırken, kardeş kromatidler sentromer kısımlarından bağlantılı olarak kalırlar. Mayoz I'in tamamlanmasında her bir yavru hücre kardeş kromatidlerinden ibaret bir çift homolog kromozomun bir tanesine sahip olur.^{74,75}

Mayoz II, sitokinez sonrasında kromozomlar tamamen kondanse olmadan hemen başlar. Mayoz I'in tersine; mayoz II, mitozla benzer. Kromozomlar, metafaz II'de kardeş kromatidlerin kinetokorlarına temas edecek şekilde iğsi iplikçiğin zıt kutuplarından gelen mikrotübüllerle iğsi iplikçik üzerinde dizilirler. Kardeş kromatidlerin sentromerleri arasındaki bağlantı anafaz II'de bozulur ve kardeş kromatidler zıt kutuplara ayrılırlar. Bu olayı sitokinez izler ve haploid sayıda yavru hücre oluşur.⁷⁶

Mayozun Oositte Regülasyonu

Mayoz, oositlerde hücre döngüsünün 2 noktasında düzenlenir. Birinci düzenleyici nokta 1. mayotik bölünmenin diploten döneminde gerçekleşir. Oositler bu dönemde 40-50 yıl gibi çok uzun

bir süre kalır. Kromozomlar dekonpanse olur ve aktif olarak transkripsiyon meydana gelir. Transkripsiyonel aktivite oositin boyutunun artmasına neden olur. Embriyonun erken döneminde gelişiminin desteklenmesi için başta RNA ve protein olmak üzere hücre içeriği gittikçe artar ve birikir. Embriyonun bu döneminde olan hücre döngüleri hücre büyümesi olmaksızın meydana gelir.

İnsanlarda hormonal uyarıyla mayoz başlar ve fertilizasyon öncesi mayoz I dönemi gelişir. Mayoz I'i takip eden hücre bölünmesi asimetriktir. Sonuçta; polar body adı verilen hücre ve boyutuyla hemen farkedilen oosit oluşur. Oosit daha sonra mayoz II'ye geçer. Oosit, metafaz II'de tekrar hücre döngüsünü fertilizasyon gerçekleşinceye kadar durdurur. Somatik hücrelerin M dönemi gibi oosit mayozu da MPF tarafından kontrol edilir. Oosit mayozunda, metafaz II'de, hücrenin durdurulmasında MPF regülasyonu, ana sorumlu bir fonksiyon görür.

Diploide durdurulmuş oositlerin hormonal uyarısı somatik hücrelerin G2'den M'ye geçişini sağladığı gibi MPF'yi aktive ederek mayozu da başlatır.⁷⁷ Mitozda olduğu gibi MPF kromozom kondansasyonuna, çekirdek zarfının yıkılmasına ve iğsi iplikciğin oluşumuna neden olur. Siklin B'yi yıkan ubiquitin bağımlı proteolitik sistemin aktivasyonu mayoz I'de MPF'nin aktivasyonunun da azalmasıyla birlikte metafazdan anafaza geçişi sağlar.

Sitokinezi takiben MPF aktivitesi tekrar artar ve yumurtalar tekrar metafaz II'de tutulu halde kaldığı sürece MPF aktivitesi de yüksek kalır. Düzenleyici mekanizma MPF'nin metafaz II'de yüksek aktivite göstermesini sağlar ve böylece mayoz II'de metafazdan anafaza geçiş önlenir.

Hücrenin metafaz II'de tutulmasından sorumlu olan faktör, MPF'nin fonksiyonunu ortaya koyan çalışmalar sayesinde bulunmuştur. Bu çalışmalarda metafaz II'de yakalanan yumurta sitoplazması, mitotik bölünmeye giden embriyo hücresine erken dönemde enjekte edildiğinde embriyo hücrelerinin metafaz döneminde çoğalmayı durdurdukları tespit edilmiştir. Yumurtada bulunan sitoplazmik bir faktörün metafazı durdurduğu ortaya konmuş ve bu faktöre sitostatik faktör adı verilmiştir (CSF). Ya-

pılan çalışmalarda CSF'nin mutlak gerekli bir komponenti olan Mos adı verilen bir protein (serin/treonin kinaz) tarif edilmiştir. Mos, mayoz I bitiminde oositçe sentezlenir ve mayoz II'de MPF aktivasyonunun artışı ve mayoz II'de bölünmenin durdurulmasında MPF aktivasyonunun devam ettirilmesinde gereklidir. Mos aktivasyonu, MAP kinazın aktivasyonu ile sağlanır. Oositlerde MAP kinaz farklı bir rol oynar ve aktivasyonu siklin B yıkımından sorumlu ubiquitin proteoliz yolunu önler. Böylece metafaz II'de mayoz durdurulur. Oositler fertilizasyon oluncaya kadar, mayotik hücre döngüsünün bu aşamasında tutulu olarak kalırlar.⁷⁸

KAYNAKLAR

1. Pardee AB. G1 events and regulation of cell proliferation. *Science* 1989;246:603-8.
2. Planas-Silva MD, Weinberg RA. The restriction point and control of cell proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:768-72
3. Fei P, El-Deiry WS. P53 and radiation responses. *Oncogene* 2003;22:5774-83.
4. Agami R, Bernards R. Distinct initiation and maintenance mechanisms cooperate to induce G1 cell cycle arrest in response to DNA damage. *Cell* 2000;102:55-66.
5. Caspari T. How to activate p53. *Curr Biol* 2000;10:R315-7.
6. Giaccia AJ, Kastan MB. The complexity of p53 modulation: Emerging patterns from divergent signals. *Genes Dev* 1998;12:2973-83.
7. Prives C, Hall PA. The p53 pathway. *J Pathol* 1999;187:112-26.
8. Vousden KH. p53: Death star. *Cell* 2000;103:691-4.
9. Niida H, Nakanishi M. DNA damage checkpoints in mammals. *Mutagenesis* 2006;21:3-9.
10. Nojima H. Cell cycle checkpoints, chromosome stability and the progression of cancer. *Hum Cell* 1997;10:221-30.
11. Hartwell L, Weinert T, Kadyk L, Garvik B. Cell cycle checkpoints, genomic integrity, and cancer. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1994;59:259-63.
12. Nigg EA. Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:21-32.
13. Hoffmann I, Clarke PR, Marcote MJ, Karsenti E, Draetta G. Phosphorylation and activation of human cdc25-C by cdc2-cyclin B and its involvement in the self-amplification of MPF at mitosis. *EMBO J* 1993;12:53-63.
14. Gautier J, Solomon MJ, Booher RN, Bazan JF, Kirschner MW. cdc25 is a specific tyrosine phosphatase that directly activates p34cdc2. *Cell* 1991;67:197-211.
15. Strausfeld U, Labbé JC, Fesquet D, Cavadore JC, Picard A, Sadhu K, et al. Dephosphorylation and activation of a p34cdc2/cyclin B complex in vitro by human CDC25 protein. *Nature* 1991;351:242-5.

16. Baldin V, Lukas J, Marcote MJ, Pagano M, Draetta G. Cyclin D1 is a nuclear protein required for cell cycle progression in G1. *Genes Dev* 1993;7:812-21.
17. Quelle DE, Ashmun RA, Shurtleff SA, Kato JY, Bar-Sagi D, Roussel MF, et al. Overexpression of mouse D-type cyclins accelerates G1 phase in rodent fibroblasts *Genes Dev* 1993;7:1559-71.
18. Arata Y, Fujita M, Ohtani K, Kijima S, Kato JY. Cdk2-dependent and -independent pathways in E2F-mediated S phase induction. *J Biol Chem* 2000;275:6337-45.
19. Lolli G, Johnson LN. CAK-Cyclin-dependent Activating Kinase: A key kinase in cell cycle control and a target for drugs? *Cell Cycle* 2005;4:572-7.
20. Fisher RP. Secrets of a double agent: CDK7 in cell-cycle control and transcription. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 22):5171-80.
21. Schwartz BE, Larochelle S, Suter B, Lis JT. Cdk7 is required for full activation of *Drosophila* heat shock genes and RNA polymerase II phosphorylation in vivo. *Mol Cell Biol* 2003;23:6876-86.
22. Bochar DA, Pan ZQ, Knights R, Fisher RP, Shilatifard A, Shiekhattar R. Inhibition of transcription by the trimeric cyclin-dependent kinase 7 complex. *J Biol Chem* 1999;274:13162-6.
23. Harper JW, Adami GR, Wei N, Keyomarsi K, Elledge SJ. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell* 1993;75:805-16.
24. Morisaki H, Ando A, Nagata Y, Pereira-Smith O, Smith JR, Ikeda K, et al. Complex mechanisms underlying impaired activation of Cdk4 and Cdk2 in replicative senescence: Roles of p16, p21, and cyclin. *D1 Exp Cell Res* 1999;253:503-10.
25. Gray NS, Wodicka L, Thunnissen AM, Norman TC, Kwon S, Espinoza FH, et al. Exploiting chemical libraries, structure, and genomics in the search for kinase inhibitors *Science* 1998;281:533-8.
26. Endicott JA, Noble ME, Tucker JA. Cyclin-dependent kinases: Inhibition and substrate recognition *Curr Opin Struct Biol* 1999;9:738-44.
27. Sherr CJ. Growth factor-regulated G1 cyclins. *Stem Cells* 1994;12 (Suppl 1):47-55.
28. Sherr CJ. D-type cyclins. *Trends Biochem Sci* 1995;20:187-90.
29. Sherr CJ. Mammalian G1 cyclins. *Cell* 1993;73:1059-65.
30. Matsushime H, Quelle DE, Shurtleff SA, Shibuya M, Sherr CJ, Kato JY. D-type cyclin-dependent kinase activity in mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1994;14:2066-76.
31. Donnellan R, Chetty R. Cyclin D1 and human neoplasia. *Mol Pathol* 1998;51:1-7.
32. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986;323:643-6.
33. Fung YK, Murphree AL, T'Ang A, Qian J, Hinrichs SH, Benedict WF. Structural evidence for the authenticity of the human retinoblastoma gene *Science* 1987;236:1657-61.
34. Kato JY, Matsuoka M, Strom DK, Sherr CJ. Regulation of cyclin D-dependent kinase 4 (cdk4) by cdk4-activating kinase. *Mol Cell Biol* 1994;14:2713-21.
35. Hatakeyama M, Weinberg RA. The role of RB in cell cycle control. *Prog Cell Cycle Res* 1995;1:9-19.
36. Harbour JW, Dean DC. Chromatin remodeling and Rb activity. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:685-9.
37. Flemington EK, Speck SH, Kaelin WG Jr. E2F-1-mediated transactivation is inhibited by complex formation with the retinoblastoma susceptibility gene product. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:6914-8.
38. Harbour JW, Dean DC. The Rb/E2F pathway: Expanding roles and emerging paradigms. *Genes Dev* 2000;14:2393-409.
39. Helin K, Harlow E, Fattaey A. Inhibition of E2F-1 transactivation by direct binding of the retinoblastoma protein. *Mol Cell Biol* 1993;13:6501-8.
40. Chellappan SP, Hiebert S, Mudryj M, Horowitz JM, Nevins JR. The E2F transcription factor is a cellular target for the RB protein. *Cell* 1991;65:1053-61.
41. Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins. *Genes Dev* 1998;12:2245-62.
42. Ortega S, Malumbres M, Barbacid M. Cyclin D-dependent kinases. INK4 inhibitors and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002;1602:73-87.
43. Gartel AL, Tyner AL. Transcriptional regulation of the p21(WAF1/CIP1) gene. *Exp Cell Res* 1999;246:280-9.
44. Aliouat-Denis CM, Dendouga N, Van den Wyngaert I, Goehlmann H, Steller U, van de Weyer I, et al. p53-independent regulation of p21Waf1/Cip1 expression and senescence by Chk2. *Mol Cancer Res* 2005;3:627-34.
45. Roninson IB. Oncogenic functions of tumour suppressor p21(Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett* 2002;179:1-14.
46. Datto MB, Li Y, Panus JF, Howe DJ, Xiong Y, Wang XF. Transforming growth factor beta induces the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 through a p53-independent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:5545-9.
47. Donovan JC, Rothenstein JM, Slingerland JM. Non-malignant and tumor-derived cells differ in their requirement for p27Kip1 in transforming growth factor-beta-mediated G1 arrest *J Biol Chem* 2002;277:41686-92.
48. Nagahara H, Ezhevsky SA, Vocero-Akbani AM, Kaldis P, Solomon MJ, Dowdy SF. Transforming growth factor beta targeted inactivation of cyclin E: Cyclin-dependent kinase 2 (Cdk2) complexes by inhibition of Cdk2 activating kinase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:14961-6.
49. Khleif SN, DeGregori J, Yee CL, Otterson GA, Kaye FJ, Nevins JR, et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:4350-4.
50. Wittmann T, Hyman A, Desai A. The spindle: A dynamic assembly of microtubules and motors. *Nat Cell Biol* 2001;3:E28-34.
51. Giménez-Abián JF, Clarke DJ, Mullinger AM, Downes CS, Johnson RT. A postprophase topoisomerase II-dependent chromatid core separation step in the formation of metaphase chromosomes. *J Cell Biol* 1995;131:7-17.

52. Rieder CL, Faruki S, Khodjakov A. The centrosome in vertebrates: More than a microtubule-organizing center. *Trends Cell Biol* 2001;11:413-9.
53. Hyman AA, Karsenti E. Morphogenetic properties of microtubules and mitotic spindle assembly. *Cell* 1996;84:401-10.
54. Rieder CL, Salmon ED. The vertebrate cell kinetochore and its roles during mitosis. *Trends Cell Biol* 1998;8:310-8.
55. Nasmyth K, Peters JM, Uhlmann F. Splitting the chromosome: Cutting the ties that bind sister chromatids. *Science* 2000;288:1379-85.
56. Hunter AW, Wordeman L. How motor proteins influence microtubule polymerization dynamics. *J Cell Sci* 2000;113 Pt 24:4379-89.
57. Nislow C, Lombillo VA, Kuriyama R, McIntosh JR. A plus-end-directed motor enzyme that moves antiparallel microtubules in vitro localizes to the interzone of mitotic spindles. *Nature* 1992;359:543-7.
58. Desai A, Maddox PS, Mitchison TJ, Salmon ED. Anaphase A chromosome movement and poleward spindle microtubule flux occur at similar rates in *Xenopus* extract spindles. *J Cell Biol* 1998;141:703-13.
59. Cande WZ, Hogan CJ. The mechanism of anaphase spindle elongation. *Bioessays* 1989;11:5-9.
60. Foisner R. Cell cycle dynamics of the nuclear envelope. *ScientificWorld Journal* 2003;3:1-20.
61. Jackman M, Lindon C, Nigg EA, Pines J. Active cyclin B1-Cdk1 first appears on centrosomes in prophase *Nat Cell Biol* 2003;5:143-8.
62. Margalit A, Vlcek S, Gruenbaum Y, Foisner R. Breaking and making of the nuclear envelope. *J Cell Biochem* 2005;95:454-65.
63. Beaudouin J, Gerlich D, Daigle N, Eils R, Ellenberg J. Nuclear envelope breakdown proceeds by microtubule-induced tearing of the lamina. *Cell* 2002;108:83-96.
64. Stuurman N, Heins S, Aebi U. Nuclear lamins: Their structure, assembly, and interactions. *J Struct Biol* 1998;122:42-66.
65. Georgatos SD, Pyrasopoulou A, Theodoropoulos PA. Nuclear envelope breakdown in mammalian cells involves stepwise lamina disassembly and microtubule-drive deformation of the nuclear membrane. *J Cell Sci* 1997;110(Pt 17):2129-40.
66. Murray AW, Solomon MJ, Kirschner MW. The role of cyclin synthesis and degradation in the control of maturation promoting factor activity. *Nature* 1989;339:280-6.
67. Glotzer M. The mechanism and control of cytokinesis. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:815-23.
68. Cytokinesis: Mechanisms of furrow formation during cell division. *Ann N Y Acad Sci* 1990;582:1-327.
69. Aguilera A, Klein HL. Genetic control of intrachromosomal recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. I. Isolation and genetic characterization of hyper-recombination mutations. *Genetics* 1988;119:779-90.
70. Roeder GS. Meiotic chromosomes: It takes two to tango. *Genes Dev* 1997;11:2600-21.
71. Zickler D, Kleckner N. Meiotic chromosomes: Integrating structure and function. *Annu Rev Genet* 1999;33:603-754.
72. Allers T, Lichten M. Differential timing and control of noncrossover and crossover recombination during meiosis. *Cell* 2001;106:47-57.
73. Carpenter AT. Chiasma function. *Cell* 1994;77:957-62.
74. Solari AJ, Tandler CJ. Presence of a centromeric filament during meiosis. *Genome* 1991;34:888-94.
75. Orr-Weaver TL. Meiosis in *Drosophila*: Seeing is believing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:10443-9.
76. Pâques F, Haber JE. Multiple pathways of recombination induced by double-strand breaks in *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Mol Biol Rev* 1999;63:349-404.
77. McCarroll RM, Esposito RE. SPO13 negatively regulates the progression of mitotic and meiotic nuclear division in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics* 1994;138:47-60.
78. Masui Y. Meiotic arrest in animal oocytes. In: Metz CB, Monroy A, eds. *Biology of Fertilization*. 1st ed. San Diego: Academic Press; 1985.p.189-219.