

Hücreler Bölünürken Kendi Saatlerini Kullanıyor



Dr. Tuncay Baydemir [TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi

Pek çok organizmanın hücre büyüme ve bölünme süreçleri

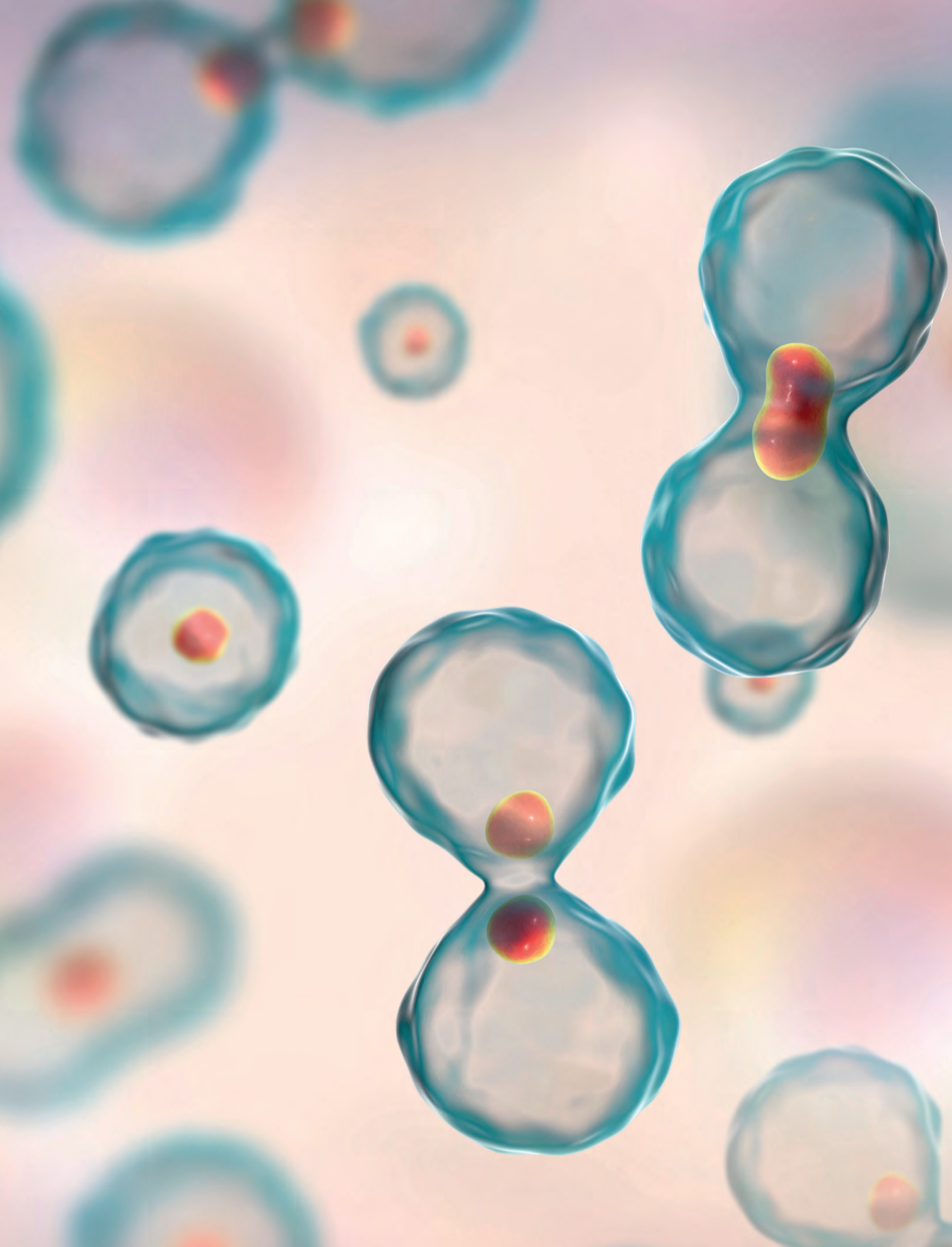
Dünya'nın aydınlık-karanlık döngüsüne bağlı.

Çoğu tek hücrelilerden memelilere kadar uzanan geniş bir yelpazede 24 saatlik sirkadiyen saate (biyolojik saat) göre hücre büyüme ve bölünme döngüleri gerçekleşiyor.

Ancak, organizmanın izlediği hücre büyüme ve bölünme prensiplerinin

sirkadiyen saate göre nasıl düzenlenip ayarlandığı

net biçimde ortaya konmuş değil.



Hücreler bölünerek çoğalır ancak bilim insanları hâlâ bölünme zamanına nasıl karar verildiğini ve bunu etkileyen diğer faktörleri net olarak bilmiyor. Hücrelerin doğru zamanda ve doğru büyüklüğe ulaştığında bölünmesi son derece önemli. Örneğin, kanserli hücrelerdeki kontrolsüz hücre bölünmelerinin kritik sonuçları olabiliyor.

Organizmalar, hücrelerinin boyutlarını kontrol edebiliyor. Hücre bölünmesinin ne zaman gerçekleşeceğini belirlemek için böyle davranmak zorundalar. Hücre büyümesi ve bölünmesinin bilinmeyen yönleri için araştırmalar devam ediyor.

Hücreler ve organizmalar kendi içlerindeki saate göre günün vakitlerine tepki veriyor. Bu sayede hücre yenilenmesi ve hormonların salgılanması gerçekleşiyor, bitkilerde fotosentez ve çiçeklenme gibi olaylar üzerinde kontrol sağlanıyor.

Hücrenin ulaştığı büyüklüğe ek olarak, günün vakitleri ve ışık miktarı gibi çevresel faktörler hücre bölünmesinin ne zaman gerçekleşeceğini belirliyor. Hücre içi ve dışı etmenler hücrenin hangi boyutta ve ne zaman bölünmesi gerektiğini belirleyen önemli faktörler. Organizmalarda hücre bölünmesinin sirkadiyen saate ve çevresel faktörlere bağlı olduğu bilinmesine karşın hücrenin hangi boyuta ulaştığında bölünmenin gerçekleşeceğini tayin etmek için bu verilerin nasıl birlikte kullanıldığı henüz tam olarak bilinmiyor.

Araştırmacılar tarafından önerilen çeşitli hücre boyutu kontrol mekanizmalarının öne çıkanlarından biri hücre boyutu prensibine, bir diğeri ise zaman prensibine göre tanımlanıyor. İlkinde, hücre bölünmesinin hücrenin ilk boyutuna bakılmaksızın kritik bir boyuta ulaştığında gerçekleştiği öne sürülürken diğesinde ise hücrenin belirli bir zaman aralığında büyüyerek bu sürenin sonunda bölündüğü kabul ediliyor.

En son yapılan tek hücre seviyesinde hızlandırılmış analizler gösteriyor ki çoğu mikroorganizma artımlı olarak adlandırılan aynı modeli izliyor. Yani yeni oluşan hücreler tekrar bölünmeden önce belirli bir boyuta ulaşıyor. Bu prensip popülasyon düzeyinde hücre boyutu dengesinin sağlanmasına yarıyor.

Sabit koşullar altında hücre bölünmesinin nasıl gerçekleştiği genel olarak açıklığa kavuşturulmuş olmasına rağmen pek çok organizmanın hücre bölünme mekanizmaları hücre içi belirleyicilere ve zamana bağlı olarak değişen çevresel faktörlere bağlı. Örneğin alglerdeki hücre büyümesi ve bölünmesi ışık seviyesine bağlı olarak değişkenlik gösteriyor. Öte yandan bitki hipokotilinde (kök ile gövde arasındaki dokuları veren yapı) hücre büyümesi karanlık ortamlarda daha fazla gözleniyor.

Cambridge Üniversitesi'nden B.M.C. Martins ve arkadaşları ile Imperial College of London'dan P. Thomas tarafından *Proceedings of the National Academy of Sciences* dergisinde yayımlanan araştırmayla konu ile ilgili bilinmeyenlere ışık tutuluyor.

Araştırmacılar siyanobakteri kolonileri üzerinde, günün farklı vakitlerinin, hücre büyüklüğünün ve ışığın hücre bölünmesine olan etkilerini incelemek için bir dizi deney tasarladılar ve bu tek hücreli organizmaların hangi boyutta ve ne zaman bölündüğüne ilişkin önemli bilgilere ulaştılar. Ayrıca günün farklı vakitlerinin de bu bölünmelerde etkili olduğu gösterdiler.

Bir siyanobakteri türü olan *Synechococcus elongatus*, hücre büyüklüğü özdenge kontrolünün sağlanması ve ayarlanmasının çevre koşullarına bağlı olarak sirkadiyen saate göre nasıl ayarlandığını anlamak için ideal bir model. Hücre boyutları çevre koşulları ile kolaylıkla ilişkilendirilebiliyor. Örneğin ortamdaki ışık miktarının zamana bağlı olarak hücre büyümesine etkisi de bir hücre üzerinden kolaylıkla incelenebiliyor. Bu türün çalışmasının sağladığı avantajlardan birisi sirkadiyen saatinin daha önceden tanımlanmış üç protein türü (KaiA, KaiB ve KaiC) tarafından yönetiliyor olması ve hücredeki hücre bölünmesi de dâhil pek çok işlemin, belirli bir düzene göre gerçekleşmesi. Araştırma temel olarak hücre bölünmesine günün belli zamanlarında izin verilmesi üzerine kurulu.



Synechococcus elongatus



Genellikle biyolojik saat olarak bilinen sirkadiyen ritim ya da sirkadiyen saat, Dünya'nın kendi etrafında bir defa dönme süresine bağlı olarak yaklaşık 24 saatlik döngülerde bakteri ve mantarlardan bitki ve hayvanlara kadar geniş bir çerçevedeki organizmaların fizyolojik, davranışsal ve metabolik fonksiyonlarını düzenliyor.

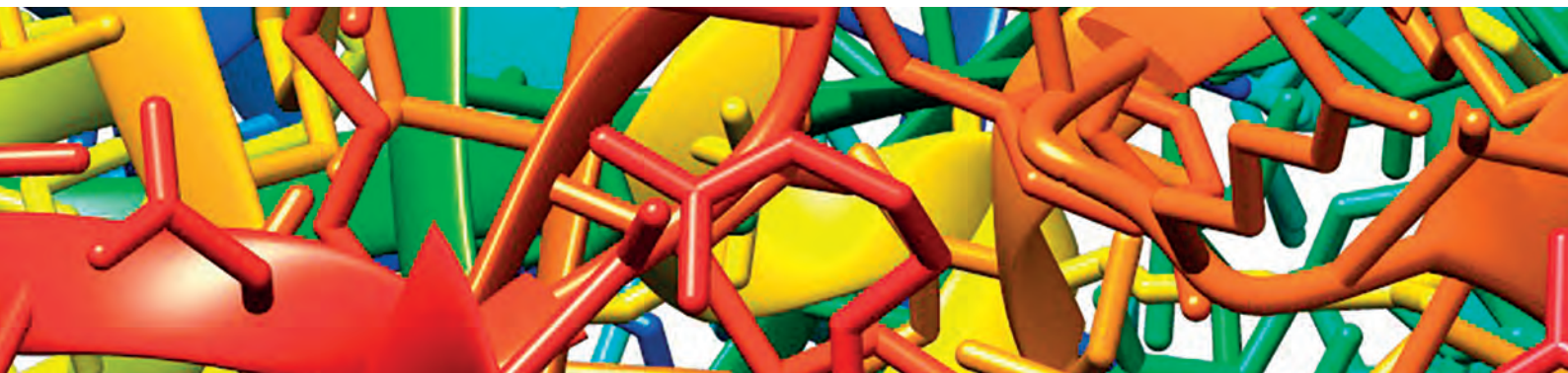
Hücresel boyutta düşünüldüğünde bile hücrelerin büyümesi ve bölünmesini etkileyen faktörleri açıklamak oldukça karmaşık gözüküyor.

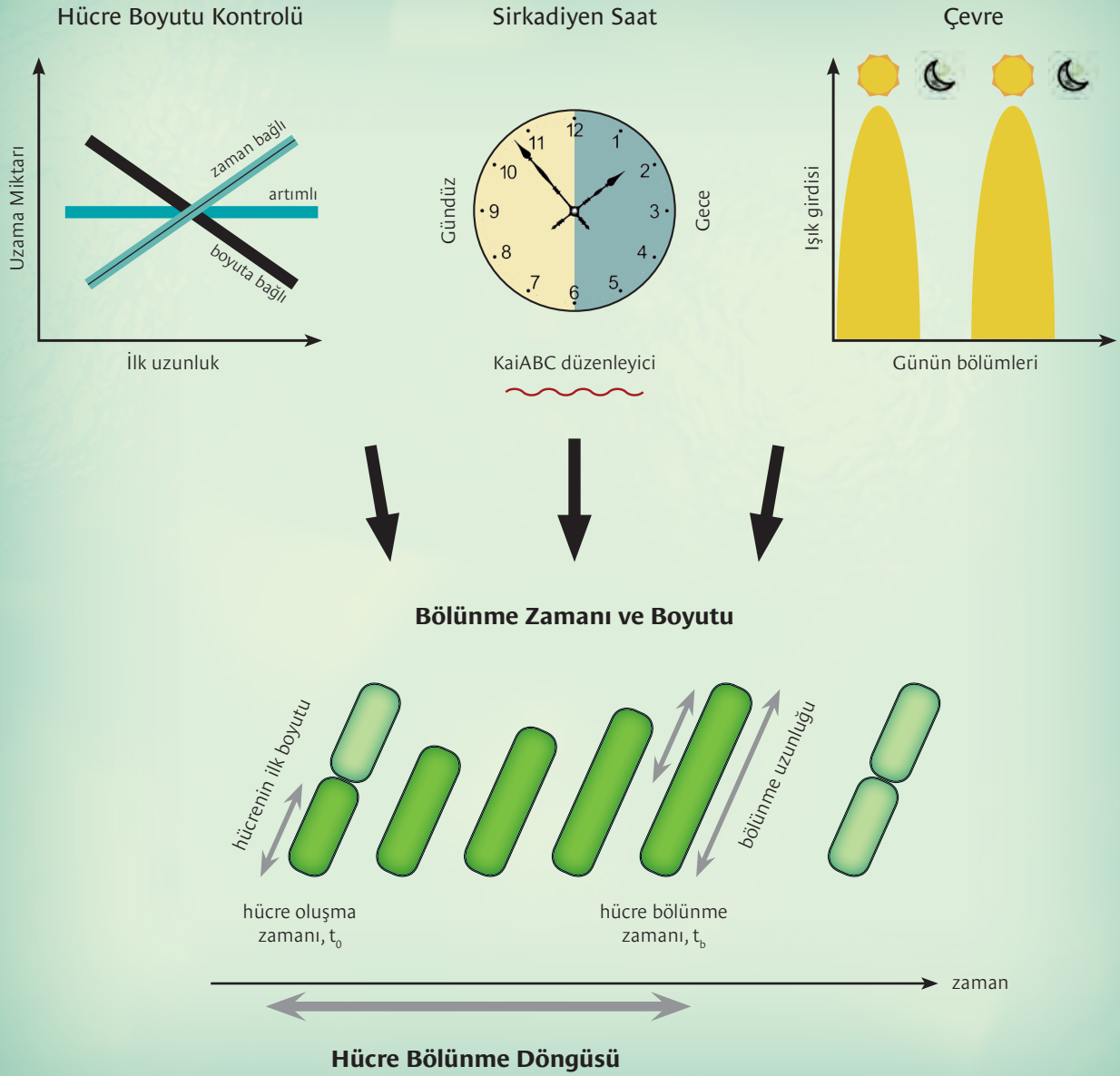
Fotosentetik bir bakteri olan siyanobakteriler sirkadiyen ritme sahip olan en basit organizmalardan olduğu için yapılan temel çalışmaların çoğunun merkezinde yer alıyor.

Sirkadiyen kelimesi Latince kökenli olup "yaklaşık bir gün" anlamına geliyor.

İlk olarak Mori ve arkadaşları tarafından bu türün sabit ışık koşullarında hücre bölünmesinin detaylı tanımlaması yapılmış. Araştırma sonuçlarına göre, hücre bölünmesi karanlıkta engellenirken, günün geri kalan zamanlarında gerçekleşiyor. Tek hücre üzerinden sabit ışık koşullarında gerçekleştirilen araştırmalarda hücre büyümesi ve bölünmesi için bir mekanizma öneriliyor ancak sirkadiyen saate göre gerçekleşen hücre bölünmesinin hücre boyutuna bağlı bir şekilde gerçekleşmesini etkileyen faktörler tam olarak anlaşılamıyor.

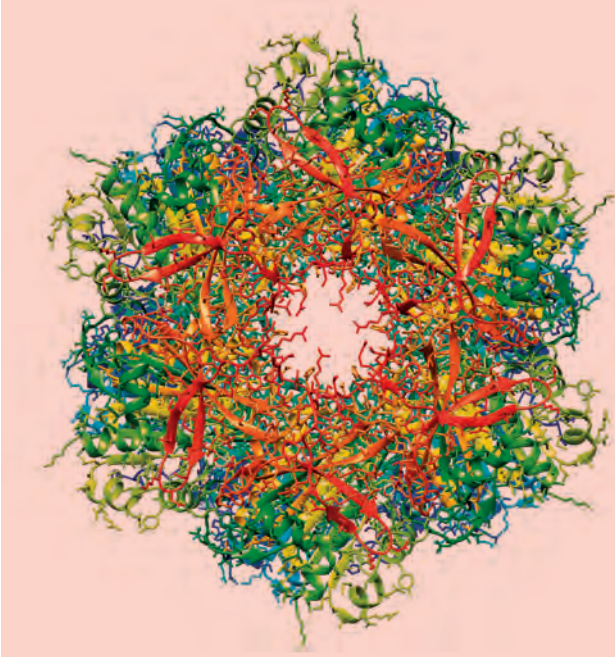
Martins ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmalarda ise çevrenin ve sirkadiyen saatin hücre boyutu kontrolü ve bölünme zamanının tayini üzerine etkisi tek-hücre hızlandırılmış mikroskopisi ile incelendi. Sabit ışık koşullarında farklı boyut kontrolü ve bölünme mekanizmalarına bağlı olarak hücreler iki alt popülasyona bölündü. Bu alt popülasyonların kendilerine has özellikleri gün ve gece koşullarında sirkadiyen saatin hücre boyutu kontrolü üzerindeki ayarlamalarından kaynaklanıyordu.





Martins, B.M.C , Tooke, A.K. ve ark., "Cell size control driven by the circadian clock and environment in cyanobacteria", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018. DOI: 10.1073/pnas.1811309115

Siyanobakterilerdeki hücre büyümesi ve bölünmesi birden çok hücre içi ve dışı faktöre bağlıdır. Bu faktörlerden en önemlileri hücre boyutu kontrolü, sirkadiyen saat ve çevre olarak sıralanabilir. Martins ve arkadaşları bu faktörlerin hücre bölünmesi kararı üzerindeki etkilerini saptamak için hücre oluşumu ve bölünmesi arasında geçen zamanı ve hücre boyutundaki değişimi analiz ettiler.



Bakteriyel sirkadiyen saat protein molekülü.

Siyanobakterilerde bulunan KaiC proteininin moleküler yapısını gösteren bilgisayar modeli.

KaiC proteini kaiC geni tarafından kodlanır ve bu bakterilerde sirkadiyen ritim için gerekli üç proteinden biridir. KaiC proteini diğer iki proteinle (KaiA ve KaiB) etkileşime girerek *Synechococcus elongatus* siyanobakterisinin sirkadiyen saatini ve dolayısıyla hücre bölünmesini düzenliyor.

İlk olarak siyanobakteriler sabit ışık koşullarında gözlemlendi. Elde edilen veriler eşliğinde ışık koşulları değiştirildiğinde sonuçlar matematiksel modellemelerle ifade edildi. Sirkadiyen saatin hücre bölünmesinde sadece aç-kapa butonu şeklinde çalışmadığı, gün içerisinde devamlı bir şekilde hücre bölünmesini ayarlayarak hızlandırıcı veya yavaşlatıcı şekilde etki ettiğini gösterdi. Diğer deney setlerinde elde edilen bulgular da matematiksel modellerle uyumluydu. Araştırmacılar, siyanobakteriler için tasarladıkları bu modellemeler ile hücre bölünme sürecini başarılı bir şekilde tanımlamayı başardı.

Hücrelerin günün hangi zamanında bölündüğüne bağlı olarak farklı boyutlara ulaştığında bölünen iki alt popülasyon gözlemlendi. Dr. Martins, günün erken saatlerinde oluşan hücrelerin tekrar bölünmeden önce daha küçük bir boyuta kadar büyüdüğünü ve gün bitmeden önce bölünmek için acele hâlinde olduklarını belirtiyor. Günün ilerleyen saatlerinde oluşan hücrelerse bölünmek için acele etmiyor ve gece karanlığında bölünmüyor. Bu nedenle daha büyük bir boyuta ulaşabiliyorlar.

Araştırmacılar hücrenin bu hareketlerini açıklamak üzere geliştirilen matematiksel modellerle hücre bölünmesi gerçekleştirildiğinde yeniden bölünmeyi engelleyen bir sürecin varlığını da ortaya koydular. Bu mekanizma aynı zamanda az ışıklı ya da karanlık bir ortamda hücre

bölünmesini engelliyor. Modellemelerde sirkadiyen saatin, çevresel olguların ve bu ikisinin kontrol ettiği hücre boyutu tayininin günün farklı zamanlarında hücre bölünmesine olan etkileri ortaya konuluyor.

Araştırmacılar geliştirdikleri bu modellemeleri ve deney sonuçlarını, süreçte hangi moleküllerin ve genlerin yer aldığını ve üstlendikleri rolleri tanımlamak için kullanmayı planlıyor.

Sirkadiyen saatin basit organizmalarda nasıl çalıştığının, hangi faktörlerden ve nasıl etkilendiğinin etkili bir biçimde açıklanabilmesi, memeliler gibi karmaşık organizmalarda pek çok araştırmaya ışık tutacak gibi görünüyor. ■

Kaynaklar

Martins, B.M.C , Tooke, A.K. ve ark.,
“Cell size control driven by the circadian clock and environment in cyanobacteria”,
Proceedings of the National Academy of Sciences, 2018.
DOI: 10.1073/pnas.1811309115

Kondo, T., “A Cyanobacterial Circadian Clock Based on the Kai Oscillator”,
Cold Spring Harbour Symposia on Quantitative Biology, Cilt 72, s. 47-55.

Johnson, C.H., “Circadian Programmes in Cyanobacteria”,
Encyclopedia of Life Sciences, 2011.
DOI: 10.1002/9780470015902.a0000389.pub3

<https://phys.org/news/2018-11-cells-based-internal-clocks.html>