

Apoptozis ve hücre döngüsü Apoptosis and cell cycle

Aktuğ H

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Normal fizyolojik şartlarda, hasarlı veya yaşlı hücreler, apopitoz (Yn. apo, uzak; ptosis, düşmek) olarak adlandırılan, genetik olarak düzenlenen bir hücre ölüm programıyla kendi kendilerini öldürmektedir. Apototik sürecin temelde nekroz ile morfolojik ve fonksiyonel açılardan ayrırılması gerekmektedir. Apoptozis, onkogenezis ve hücre döngüsü ile yakın ilişki göstermektedir. Bu nedenle apototik yolların ortaya konması, bu yollarla hücre döngüsü etkileşimlerinde karşılaşılan moleküler mekanizmaların tespiti ve hücre döngüsü ile onun üzerinde inhibitör etki gösteren etkenlerin başta siklinler ve siklin bağımlı kinazlar olmak üzere araştırılması, oldukça büyük önem taşımaktadır. Kök hücre çalışmalarının yoğunluk kazandığı bu son günlerde (neden ilgili kök hücre ör kanser kök hücreleri), bu hücre grubunda, gösterdiği siklus karakteristik özelliklerinin ve bölünme kapasitelerinin incelenmesi, bu derlemeyle ortaya konmaya çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hücre, apoptozis, hücre döngüsü.

Summary

Under normal physiological conditions, damaged or aged cells kill themselves by a genetically regulated cell death program called apoptosis (in Greek apo means -far or distant, and ptosis means -to fall off). The process of apoptosis has to be separated from necrosis by different morphological and functional properties. Apoptosis is closely connected to oncogenesis and the cell cycle. Therefore, it is important to study the apoptotic pathways and to show their corporate interaction with the molecular mechanisms of the cell cycle, especially their influence on cell cycle regulation by cyclins, cyclin-dependent kinases and inhibitors. In particular these days where stem cell research reaches its heights, it is indispensable to show cycle characteristics and division capacities of these cells, which the present review tries to resolve.

Key Words: Cell, apoptosis, cell cycle.

Giriş

Normal fizyolojik şartlarda, hasarlı veya yaşlı hücreler, apopitoz (Yn. apo, uzak; ptosis, düşmek) olarak adlandırılan, genetik olarak düzenlenen bir hücre ölüm programıyla kendi kendilerini öldürmektedir. Prokaspaz-kaspaz yolağına ek olarak, kalıntı veya hatalı proteinlerin hücre içi yıkılması, klasik endozom-lizozom yoluyla ve ubikütin-proteazom yoluyla gerçekleşebilir. Endozom-lizozom mekanizması bir zar bağımlı asidik bölme içinde gerçekleşir. Buna karşılık prokaspaz-kaspaz yolağı ve ubikütin-proteazom yolu, proteolizi sitoplazmada yapar. Ubikütin-proteazom yolağı başarıyla düzenlenen iki adım içerir; Ubikütin moleküllerinin bir zincirinin, bir enzimatik kaskada, bir protein substratına bağlanması ve 26S proteazomla hedef proteinlerin yıkılması.

26S proteazom, çekirdek ve sitoplazmada bulunan dev (~2000 kDa) bir multimerik proteazdır. Yapısal olarak, 26S proteazom, fıçı benzeri merkez ve ubikütinlenen proteinleri tanıyan iki başlık bölümü içerir. Protein yıkılması fıçı-şekilli merkezin bir bölmesinde olur. 26S proteazomla yıkılan proteinler, hücre döngüsünün düzenlenmesiyle; siklinler, transkripsiyon faktörleri, inflamasyon ve immün yanıtların aktivasyonunu içeren antijenlerin işlenmesi ile ilgili molekülleri içerir (1-6, 18, 21).

Programlı Hücre Ölümü ve Apoptoz

Apoptozis sürecinde Bax Yolağı ve Fas Yolağı olarak birbiriyle ilişkili iki yolak etkindir; İki yolağında son noktası kaspazların aktivasyonudur. APO-1 veya CD95 olarak da bilinen Fas tümör nekroz faktörü (TNF) reseptör ailesine üye olan bir hücre zar proteinidir. Fas yolağında parakrin ya da otokrin olarak üretilen bir fas ligandı fas reseptörüne bağlanır ve bu reseptörün hücre içi ölüm bölümü daha sonra kaspaz 8'i aktive edecek olan adaptör proteinlerin eşleşmesini yapar. Kaspaz 8

Yazışma Adresi: Hüseyin AKTUĞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 24.10.2011 Kabul Tarihi: 30.11.2011

hücre yıkımını başlatmak için diğer kaspazları aktive eder. Bax yolağında ise bax kanal proteini mitokondri zarına bir kaspaz aktivatörü olan sitokrom c kaçağını kolaylaştırmak için girer ve süreç diğer kaspazların aktivasyonu ile hücre yıkımına kadar ilerler. Kaspazlar iki DNA tamir enzimini; poli-ADP-riboz polimeraz ve DNA protein kinaz'ı yıkar ve kromatinde sınırlanamayan kırılmalar oluşur (1, 7, 13). Apoptotik süreç, nekrotik süreçten farklı işler ve zarar sağlam olduğu bu süreçte başta hücre morfolojisi olmak üzere gösterdiği etkiler ayrıdır (Tablo-1).

Tablo-1. Apoptozis/Nekroz Farkları.

	Apoptoz	Nekroz
Nedenleri	Büyüme Faktörlerinin eksikliği Hormonal etkiler Hafif toksik etkiler	Anoksi Fiziksel hasar Kimyasal hasar
Görülen ilk hücresele değişiklik	Büzülme Kıvrılma	Şişme
Çekirdekdeki değişiklikler	Yoğunlaşma Segmentasyon DNA Fragmentasyonu	-
Hücre zarındaki değişiklikler	Yüzeysel uzantılar, Fosfatidilserin dağılımında ortaya çıkan değişiklikler	Düzensizleşme Liziz
Mitokondrial değişiklikler	-	Şişme
Metabolik değişiklikler	Gen ekspresyonunda aktif değişiklikler (örn: Bcl2, Bax) Aktif protein sentezi Proteaz aktivasyonu	-

Hücre Döngüsü

İki hücre ortaya çıkarmak üzere birbirini izleyen iki mitoz bölünme arasındaki aralık hücre döngüsü olarak tanımlanır. Hücre döngüsü, geleneksel olarak iki aşamaya ayrılır; 1-İnterfaz ve 2-Mitoz (M fazı olarak da bilinir). İnterfazın en belirgin olayı S fazında gerçekleşir, burada çekirdekdeki replikasyon gerçekleşir ve DNA iki katına çıkar. S fazı, G1 fazı adı verilen bir aralığın ardından gelir. Mitozdan önce G2 fazı gelir ki, burada hücre, mitozu başlamadan önce DNA miktarının iki katına çıkarıldığından emin olmak ister. G1 ve G2 fazlarının diğer bir önemi de mitoz öncesi ve sonrası hücreye büyüme zamanı kazandırmalarıdır. Hücre bölünmesine hazırlık aşamasında hücre kütesinin iki katına çıkarılması için hücrenin büyümesi gerekir. G1 aşamasındaki hücreler ya DNA çoğalması için S fazına girerler ya da girmezler. Eğer bir hücre S fazına girmezse Go (G sıfır) fazı denen ve tekrar hücre döngüsüne dönmeden önce günlerce, aylarca, hatta yıllarca kalacağı bir dinlenme dönemine girer. Hücrelerin, hücre döngüsünün değişik evrelerinden sistemli bir şekilde geçmeleri siklinler, siklin bağımlı kinazlar ve onların inhibitörleri tarafından denetlenir. *CDK* (*cyclin-dependent kinase*, siklin bağımlı

kinaz, SBK)'lar hücre döngüsünün bir sonraki evresine geçebilmesi için gerekli olan kritik hedef proteinleri fosforile ederek bu döngünün devamını sağlarlar. Hücre döngüsü esnasında devamlı ifade edilirler fakat inaktif formlarında 'Siklin' adındaki protein ailesine bağlanarak fosforile olurlar ve aktif hale gelirler (8, 9, 13, 14, 18).

Siklinler; CDK'lerden farklı olarak, hücre döngüsünün belirli evrelerinde sentez edilirler. Fonksiyonları CDK'ları aktive etmektedir. Fonksiyonlarını yerine getirdikten sonra siklin düzeyi hızla düşmektedir. Onbeşten fazla siklin tanımlanmıştır; hücre döngüsünde sırasıyla siklin D, E, A, ve B ortaya çıkıp, bir veya birden fazla CDK'a bağlanırlar. Siklin D; Hücre döngüsünde düzeyi ilk artan siklinlerdir. G1'in ortasında ortaya çıkar ve S evresinde yok olur 3 formu bulunur: D1, D2 ve D3. Diğer siklinler gibi dayanıklı değildir, ubiquitin-proteazom yolağı üzerinden yıkılır. Siklin D, hücre döngüsünün G1 evresinde CDK4'e bağlanarak onu aktive ederek Siklin D-CDK4 kompleksini şekillendirir. Bu kompleksin hücre döngüsünde kritik bir rolü bulunur; retinoblastoma proteinini (RB) fosforiler. RB'nin fosforilasyonu, hücre döngüsü için moleküler bir anahtar gibi fonksiyon görür. RB hipofosforile formunda transkripsiyon faktörü E2F ile sıkı bir kompleks oluşturarak hücrelerin replikasyonunu engeller RB'nin fosforilasyonu ise kompleksin ayrılmasına ve E2F üzerindeki transkripsiyon aktivite engelini ortadan kalkmasına neden olur. Siklin E 2 izoformu bulunur; E1 ve E2; S-evresinde CDK2 ile aktif bir kompleks oluşturur. Bazı fonksiyonları siklin E-CDK1 kompleksi tarafından üstlenebilmektedir. Her iki siklin E izoformunun eksikliğinde dinlenen hücreler hücre döngüsüne geçemezler. Siklin E-CDK2; Hücre döngüsünün S evresinde ilerleyebilmesi ve DNA replikasyonunun başlayabilmesi için Siklin E ve CDK2 arasında aktif bir kompleksin oluşması gerekir. Bunun için aktif E2F'ye ihtiyaç vardır. Aktif E2F, Siklin E'nin ve DNA replikasyonu için gerekli polimerazın transkripsiyonunu artırır; DNA sentezi uyarılır. G2/M Geçişi hücre döngüsündeki bir sonraki karar verme noktası G2/M geçişidir. Bu geçiş, E2F'nin transkribe ettiği siklin A ve onun oluşturduğu Siklin A-CDK2 kompleksi tarafından sağlanır. Bu kompleks mitotik profazdaki olayları düzenler. Profazın ötesine geçiş sağlayan en önemli mediatör Siklin B-CDK1 kompleksidir. Siklin B-CDK1 kompleksi bir protein fosfataz (Cdc 25) tarafından aktive edilir. Aktive edildikten sonra erken profaz evresinde çekirdek içinde birikmeye başlar. Siklin B-CDK1 aktivasyonu çekirdek zarının çözülmesine neden olur ve mitozu başlatır. Anafaz-promoting kompleks (APC) geniş subünitler içeren bir enzimdir. Protein yıkımı için hedefteki substratlara ubiquitin E3 ligaz gibi ubiquitin eklemeye fonksiyonu görürler, hücre döngüsü progresyonunda düzenleyici görevleri vardır. APC aktivitesi hücre döngüsü boyunca dalgalanma gösterir ve aktivitesi CDC

20 ve Kadherin-1 (Cdh1) tarafından kontrol edilir. APC'nin en önemli rolü mitozda kardeş kromatidlerin ayrılmasının kontrolüdür. Kardeş kromatidlerin ayrılmasında regülasyon bozukluğu anaploidi ile sonuçlanır, birçok kanser tipinde rastlanır. APC; cdh1 ile bağlantılı biçimde F-Box protein ailesinin bir üyesi olup P27/Kip degradasyonunda rol oynayan skp 2'yi yıkım için hedef olarak G1/S geçişini regüle eder ve S fazına erken girişten p27 kontrolü ile hücreyi korur. Epigenetik çalışmalar APC'nin tümör oluşumunda çok güçlü bir rol oynadığını göstermektedir. APC'nin APC27, Cdc23, Cdc17 gibi alt birimleri bulunmaktadır ve anafaz inhibitörlerinin yıkımında gereklidir. Aktivatör olan Cdh 1'in Meme Kanseri, kolon kanseri, lösemi, lenfomayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Siklin A ve B olarak ikiye ayrılır. Siklin A'nın 2 izoformu bulunur: A1 ve A2. A2 hücre döngüsü için vazgeçilmezdir. Siklin A ve B'den oluşan CDK kompleksleri G2/M geçişindeki mikrotübül stabilitesinin azalışı, sentrozomların ayrılışı, kromozom yoğunlaşması gibi bazı kritik olayları kontrol ederler. Mitozdan çıkış siklin B-CDK1 kompleksinin inaktive edilmesi ile gerçekleşir, bölünme tamamlandığında, yeni bölünmüş olan hücreler G1 evresinde kalıp, yeni bir replikatif döngüyü girebilirler ya da dinlenmeye çekilebilirler (1, 6, 7, 9, 13-16).

Hücre Döngüsü İnhibitörleri (HDİ)

HDİ'nin fonksiyonları; Siklin-CDK komplekslerinin aktivitelerini sıkı bir şekilde denetlemektir. Başlıca iki sınıf CDK inhibitörü bulunur; Cip)/ Kip Ailesi, INK4/ ARF Ailesi. Bu inhibitörler tümör supresör fonksiyonu görürler ve tümörlerde sıklıkla değişikliği uğramış halde bulunurlar. Cip/Kip Ailesi CDK İnhibitörlerinin başlıca üç elemanı bulunur; p21, p27 ve p57. Siklin ve CDK arasında şekillenmiş olan komplekslere bağlanarak, onları inaktive ederler. p21'in transkripsiyonel aktivasyonu p53'ün kontrolü altındadır. p53 tümör supresör genidir, insan kanserlerin büyük bir kısmında mutasyona uğramıştır. p53 hasara uğramış hücrelerin hücre döngüsünde ilerlemelerini yavaşlatan veya durduran kontrol noktası kontrolörlerini tetikler veya apoptoza yol açar. **INK4/ARF Ailesi CDK İnhibitörleri**; (inhibitor of kinase 4/alternative reading frame) INK4a/ARF gen lokusu iki proteini kodlar: p16INK4a ve p14ARF. Her iki protein de hücre döngüsünü bloke ederek tümör supresör fonksiyonu görürler. p16INK4a; p16INK4a, CDK4'e bağlanmak için siklin D ile yarışır Siklin D-CDK4 kompleksinin RB'yi fosforile etme yeteneğini engelleyerek, hücre döngüsünü geç G1 evresinde durdurur. İnsan kanserlerinde sıklıkla mutasyona uğramıştır veya hipermetile durumdadır. p14ARF; p14ARF, INK4a geninin alternatif okunması sonucu oluşur. p53 üzerinde etkilidir p53'ün degradasyonunu engelleyerek, hücre döngüsünü bloke eder (17,24-26).

G1/S Kontrol Noktası; Hücre döngüsünde geriye dönüşü olmayan nokta S evresidir. Hücre, replikasyon yönünde son kararını vermeden önce, G1/S kontrol noktasında DNA hasarına bakar. DNA hasarı varsa hücre döngüsü durur ve DNA tamir mekanizmaları harekete geçerler. Hücre döngüsünün ilerlemesindeki duraksama DNA tamiri için gerekli zamanı sağlamaktadır. Hasar tamir edilemez ise hücreyi öldürecek olan apoptotik yollar aktive edilir. Böylece; G1/S kontrol noktası, DNA hasarı bulunan hücrenin replikasyonunu önlemektedir. **G2/M kontrol noktasında**; DNA replikasyonun tamamlanıp tamamlanmadığı, hücrenin güvenli bir şekilde mitozla başlayıp başlayamayacağı ve kardeş kromatidlerin ayrılıp ayrılmayacakları kontrol edilir. DNA'daki hasar replikasyon sonrası da kromatidler ayrılmadığı sürece tamir edilebilir. G2/M kontrol noktası özellikle iyonize radyasyona maruz kalmış olan hücreler için önemlidir, bu tür hücreler G2/M kontrol noktasını aktive edip, G2'de bir duraksamaya neden olurlar. G2/M kontrol noktasındaki hatalar kromozomal anomalilere yol açarlar. Hücre döngüsü kontrol noktalarının düzgün çalışabilmeleri için DNA hasarını algılayabilen sensörlere, sinyal ileticilerine ve efektör moleküllere ihtiyaç gösterir. G1/S ve G2/M kontrol noktalarında görev alan DNA hasarı sensörleri ve sinyal ileticileri benzerdir. Sensörler; RAD ailesi proteinleri, Ataksi-telenjektazi mutated (ATM)'leri içerirken, sinyal ileticileri Check Point Kinase (CHK) ailesini bulundurlar. Kontrol Nokta mekanizma; DNA lezyonlarında sinyal iletilerinin hızlı amplifikasyonuna bağlı Kontrol Nokta efektörlerini azaltarak acil koruma sağlar ki bunlar hücre döngüsü progresyonunun geciktirilmesi ve DNA onarımının aktive edilmesini kapsar. DNA hasarlanmasını tespit eden molekül hala çok açık tanımlanmamıştır. Protein Kinazlarla oluşturulan iki düzey kontrol nokta döngüleri boyunca fosforilasyon olaylarındaki zincirler arası sinyal iletiminin hızı ve etkinliği iyi bilinmektedir. Chk1 ve Chk2, kontrol nokta yollarında hedef efektörlerdir. Kontrol nokta kaskadlarında ATM ve ATR çok çalışılmıştır. Chk1 and Chk2 kinazlar son dönemlerde memelilerde farkedilmiştir. Bu moleküller hücre döngüsü ve DNA onarımında; ATM/ATR kinazlarla kritik etkileşimler göstermektedir. Chk2 yeterli yeni tümör supresördür ve kanser terapi stratejilerinde geleceği parlak bir moleküldür. Chk2 genomun bütünlüğünde, genotoksik strese karşı hücrel cevapta anahtar medyatördür. Chk2'deki defektler herediter ve sporadik insan kanserlerinin gelişimine önemli katkı sağlar ve bu molekül ilaç keşiflerinde önemli hedef moleküldür (10, 11, 17). Hücre Döngüsü kontrol noktası bileşenlerindeki bozukluklar, kanser hücrelerindeki genetik instabilitenin başlıca nedenidirler. Siklin ve CDK'ların normal görevleri; hücre döngüsünün kontrolüdür, bu moleküllerin aktivitelerinin yanlış düzenlenmesi, hücre proliferasyonunun artışı ve/veya kanser ile sonuçlanır. Siklin D birçok kanserde;

Meme, özefagus, baş ve boyun, karaciğer, lenfoma gibi yüksek oranda ifade edilir; Siklin E, meme kanserinde yüksek oranda ifade edilir. Ekspresyon düzeyi hastalığın seyri ve sağkalım ile korelasyon gösterir. CDK4'ün gen amplifikasyonu ise sarkom ve glioblastomlarda görülür. INK4/ARF Ailesi CDK İnhibitörleri, Ailesel melanomların yaklaşık %20'sinde mutasyona uğramıştır. p16INK4a mutasyonları pankreatik adenokarsinom ve özefagusun squamoz hücre karsinomlarının yaklaşık %50'sinde, ayrıca mesane, baş ve boyun tümörleri ve kolanjiokarsinomlar gibi sporadik kanserlerde sıklıkla tespit edilmiştir. Mutant p16INK4a alelleri, Siklin D-CDK4 aktivitesini bloke etme yeteneklerini kaybettiklerinden Hücre döngüsü esnasında RB fosforilasyonunu engellemezler. Serviks kanseri gibi bazı tümörlerde ise sıklıkla p16INK4a geninde mutasyon olmadığı halde, hipermetilasyon nedeniyle susturulmuşluk saptanmıştır.

Tablo-2. Hücre Döngü Elemanları/İnhibitörleri ve Görevleri.

Hücre Döngüsü Elemanı	Başlıca Görevi
• CDK4	Siklin D ile kompleks oluşturur. RB'yi fosforile eder. Hücrenin G1 kısıtlama noktası ötesine geçmesine izin verir.
• CDK2	Geç G1'de Siklin E ile kompleks oluşturur. G1/S geçişinde etkilidir. S evresinde Siklin A ile kompleks oluşturarak G2/M geçişine izin verir.
• CDK1	Siklin B ile kompleks oluşturur. G2/M geçişinde etkilidir.
İnhibitörler	
• Cip/Kip Ailesi: p21, p27	Siklin-CDK komplekslerine bağlanarak hücre döngüsünü bloke ederler. p21, p53 tarafından indüklenir ve TGF-β gibi büyüme supresörlerine cevap verir.
• INK4/ARF Ailesi: p16, p14	p16, Siklin D-CDK4'e bağlanarak RB'nin inhibitör etkilerini destekler. p14, MDM2 aktivitesini engelleyerek p53 düzeyini artırır.

Kök Hücre ve Hücre Döngüsü

Kök Hücre kendini yenileyebilme, bölünebilme ve farklılaşma kapasitesi açısından diğer hücrelerden farklılık göstermektedir. Kök hücre proliferasyonu bromodeoksiüridin (Brd-U)-işaretli denemelerle doğrudan ölçülmüştür ve hücre döngüsü uzunluğunun küçük kemirgenlerde yaklaşık 30 gün olduğu veya hücre döngüsünün günlük sadece yaklaşık %10 olduğu bulunmuştur. Popülasyon kinetikleri kullanılarak yapılan benzer analizler, kök hücrelerin kedilerde 10 haftada bir replike olduğunu göstermiştir. Daha yüksek primatlarda, kök hücre havuzundaki hücre bölünme sıklığının yılda bir meydana geldiği hesaplanmıştır. Bağlı hareketsizliğin, klonal gelişme modeli olarak ifade edilen, kök hücre kısmındaki çoğu hücrenin tüm hücre döngüsünün durdurulmasını mı yoksa kök hücre döngüsünün uzamış G1 veya G2 fazını mı ifade ettiği halen anlaşılammıştır. İn vivo koşullarda kök hücrelerin bağlı durgunluğunun belirlenmesinde, uygun başlangıç noktası hücre döngüsü inhibitörlerinin analizidir. Siklin-bağımlı kinaz inhibitörlerinin (CKI) çeşitli kök ve progenitör hücre sistemlerinde yer aldığı gösterilmiştir. Diplo'nun, Drosophila'da p21/p27'nin analogu olduğu, embriyonik progenitör proliferasyonunu kontrol ettiği bildirilmiştir. Dermal, nöral veya otik dokular incelendiğinde p21/- veya p27/- farelerde artmış kök ve progenitör hücre potansiyeli bulunmuştur. Notch1, farklılaşmaya karşı kök hücrenin kendiliğinden yenilenmesini içeren, hematopoetik kaskaddaki çoklu basamakların medyatörü olarak tanımlanmıştır. Son gözlemler, Notch1 ve CKI regülasyonu arasındaki etkileşimi içermektedir. Notch için prensibin, spesifik olarak CKI, p27'nin proteazom degradasyonunu etkileyerek G1-S kontrol noktası regülatör stabilitesindeki değişim olduğunu göstermektedir (1,20).

Hücre davranışının anlaşılmasında ve yönlendirilmesinde rol oynayan mekanizmalar ölüm, intihar ve bölünme aşamalarında etkili olarak farklılaşan hücreye yeni bir miyasyon kazandırmaktadır. Hücre morfolojisinin moleküller düzenlenmesini inceleyerek elde edilen bilgilerin kök hücre davranışını öğrenmemizi sağlaması, gelecekte rejeneratif tıp ve biyo-mühendislik ilişkisinin tedavi ve sonrasındaki kaliteli yaşam eldesinde önemli avantajlar vermesini sağlayacaktır.

Hücre davranışının anlaşılmasında ve yönlendirilmesinde rol oynayan mekanizmalar ölüm, intihar ve bölünme aşamalarında etkili olarak farklılaşan hücreye yeni bir miyasyon kazandırmaktadır. Hücre morfolojisinin moleküller düzenlenmesini inceleyerek elde edilen bilgilerin kök hücre davranışını öğrenmemizi sağlaması, gelecekte rejeneratif tıp ve biyo-mühendislik ilişkisinin tedavi ve sonrasındaki kaliteli yaşam eldesinde önemli avantajlar vermesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Kierszenbaum AL, Tres LL (eds). Histology and Cell Biology; New York; Elsevier: 2006. ISBN:0-323-01639-1.
2. Soubrane C, Mouawad R, Antoine EC, Verola O, Gil-Delgado M, Khayat D. A comparative study of Fas and Fas-ligand expression during melanoma progression. Br J Dermatol 2000;143(2):307-12.
3. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J. Molecular Cell Biology, 4th ed. New York: Freeman; 2000; 66-72.
4. Ciechanover A. Early work on the ubiquitin proteasome system, an interview with Aaron Ciechanover. Cell Death Differ 2000;12(9):1167-77.
5. Ganley IG, Carroll K, Bittova L, Pfeffer S. Rab9 GTPase regulates late endosome size and requires effector interaction for its stability. Mol Biol Cell 2004; 15(12): 5420-30.
6. Alberts B, Bray D. Essential Cell Biology, New York; Garland Science: 2004.
7. DiPaola RS. To arrest or not to G2-M cell-cycle arrest: Commentary re: AK Tyagi et al. Silibinin strongly synergizes human prostate carcinoma DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest and apoptosis. Clin Cancer Res 2002;8(11): 3512-9.

8. Sherr CJ. The Pezcoller lecture: Cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000;60(14):3698-95.
9. Senderowicz AM, Sausville EA. Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase modulators. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):376-87.
10. Jackson JR, Gilmartin A, Imburgia C, Winkler JD, Marshall LA, Roshak A. An indolocarbazole inhibitor of human checkpoint kinase (Chk1) abrogates cell-cycle arrest caused by DNA damage. *Cancer Res* 2000;60(3):566-72.
11. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1 mediated (G2) checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2001;61(15): 5843-9.
12. Bartek J, Falck J, Lukas J. Chk2 kinase - a busy messenger. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2(12):877-86.
13. Golias CH, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K. Cell proliferation and cell cycle control: A mini review. *Clin Pract* 2004;58(12):1134-41.
14. Joyce D, Albanese C, Steer J, Fu M, Bouzahzah B, Pestell RG. NF-Kappa and cell cycle regulation: The cyclin connection. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;12(1): 73-90.
15. Dulic V, Lees E, Reed SI. Association of human cyclin E with a periodic G1-S phase protein-kinase. *Science* 1992;257(5078):1958-61.
16. Gutierrez C, Ramirez-Parra E, Castellano MM, Del Pozo JC. G(1) to S transition: More than a cell cycle engine switch. *Curr Opin Plant Biol* 2002;5(6):480-6.
17. Hirose Y, Berger MS, Pieper RO. Abrogation of the Chk1 mediated G2 checkpoint pathway potentiates temozolomide-induced toxicity in a p53-independent manner in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2001;61(15):5843-9.
18. Tyagi AK, Singh RP, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Silibinin strongly synergizes human prostate cancer DU145 cells to doxorubicin-induced growth inhibition, G2-M arrest and apoptosis. *Clin Cancer Res* 2002;8(11):3512-9.
19. Fong LY, Mancini R, Nakagawa H, Rustgi AK, Huebner K. Combined cyclin D1 overexpression and zinc deficiency disrupts cell cycle and accelerates mouse forestomach carcinogenesis. *Cancer Res* 2003;63(14):4244-52.
20. Lanza R, Gearhart J, Hogan B, Melton D, Pedersen R, Thomson J, Thomas ED, West M (eds). *Essentials Of Stem Cell Biology*. Massachusetts; Elsevier Academic Press: 2006.
21. Lehman NL. The ubiquitin proteasome system in neuropathology. *Acta Neuropathol* 2009;118(3):329-47.
22. Hoyt MAJ. A new view of the spindle checkpoint. *Cell Biol* 2001;154(5):909-11.
23. Chang F, Steelman LS, Shelton JG, et al. Regulation of cell cycle progression and apoptosis by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway (Review). *Int J Oncol* 2003;22(3):469-80.
24. Sun Y. p53 and its downstream proteins as molecular targets of cancer. *Mol Carcinog* 2006;45(6):409-15.
25. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 2006;127(2):265-75.
26. Gil J, Peters G. Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumour suppressor locus: All for one or one for all. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(9):667-77.