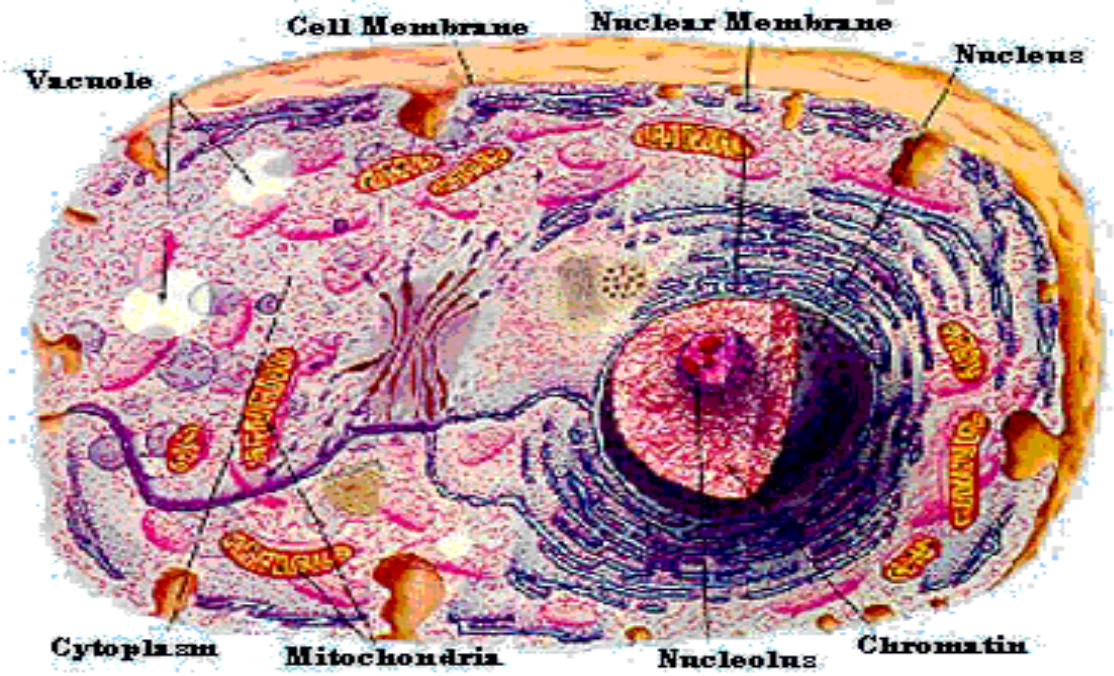
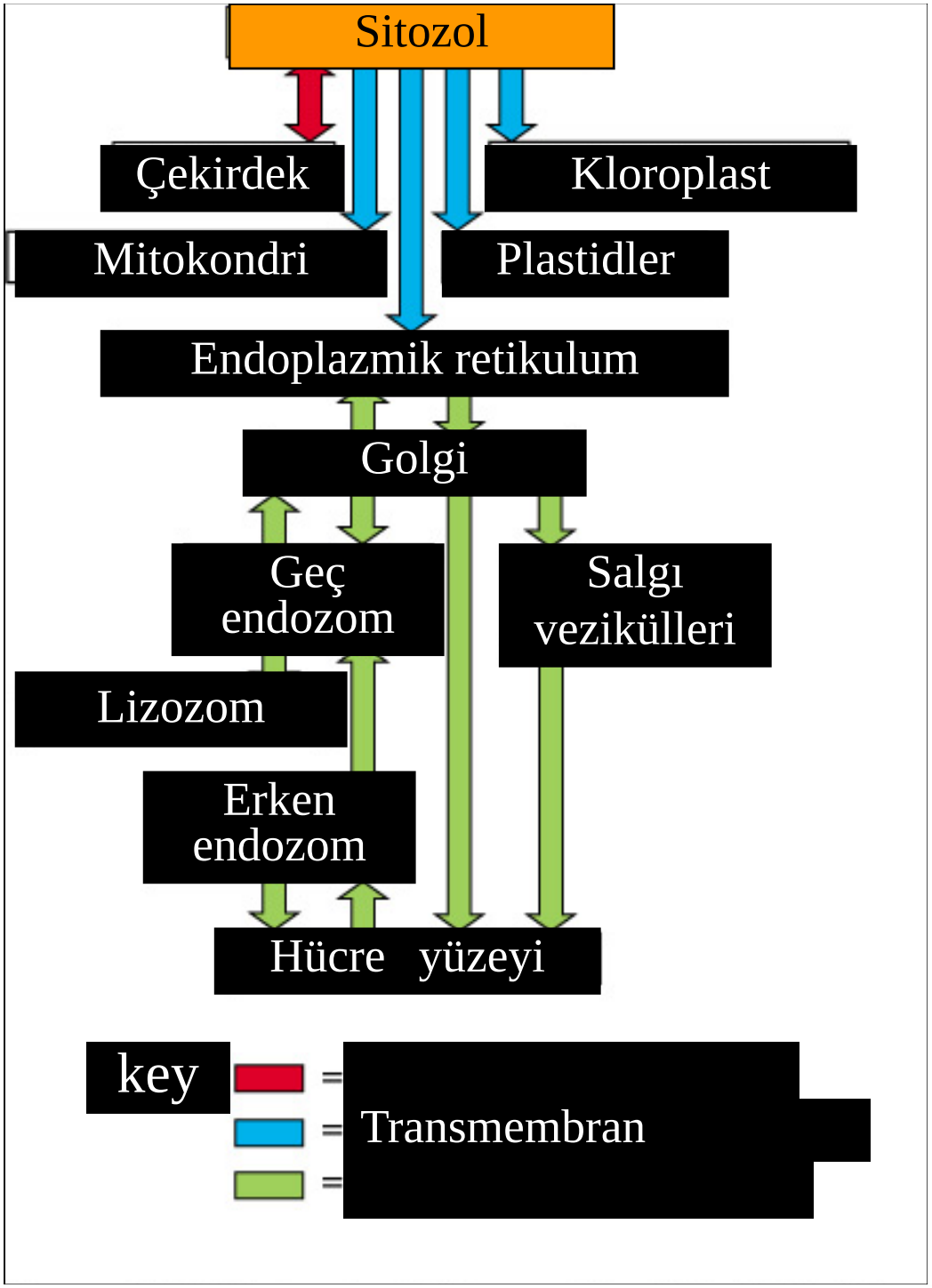
HÜCRE İSKELETİ



•Hücre içi bilgi ve madde akış yönü



Hücre İskeleti

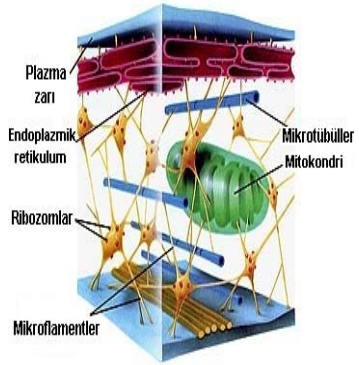
- Hücrenin kas yapısı
- Küçük protein alt üniteleri non kovalent bağlar ile bir araya gelir, polimerleşerek iskeleti oluştururlar

HÜCRE İSKELETİ ne için önemli

- Hücre bölünmesi
- Hücre hareketi
- Fagositoz
- Salgı
- Organel hareketi
- Sitoplazmik akım
- Hücre çeper oluşumu
- Sinyal iletimi
- Gen anlatımı için önemlidir.

Hücre iskeletinin görevleri

- Hücre/Çekirdek şeklinin ve yerleşiminin belirlenmesi ve korunması (elastikiyet, sağlamlılık) ve hücreye destek olmak
- Hücrenin koordinasyonunu sağlamak
- Mesaj iletmek (hücre içi ve hücreler arası)
- Diğer hücreler ile bağlantıyı gerçekleştirmek
- Hareketi organellerin hücre içinde yer değiştirmesini sağlamak
- Hücrenin hareket (göç, diapedez vb) hücrenin bir bölümünün hareketi (siliyum, kuyruk vb) yönlendirmek ve koordine etmek
- Fagositoz, endositoz, ekzositoz
- Sitokinez
- Kasılma
- Hücre-hücre ve hücre-hücre dışı ortam ilişkilerini destekleme



Hücre iskeleti üç farklı protein flamentinden oluşur

Mikrofilamanlar (7 nm)

–Aktin (F ve G)

Mikrotübülüsler (25 nm)

-Tübülin (alfa, beta, gamma)

Ara Filamanlar (10 nm)

-Keratinler

-Nörofilaminler

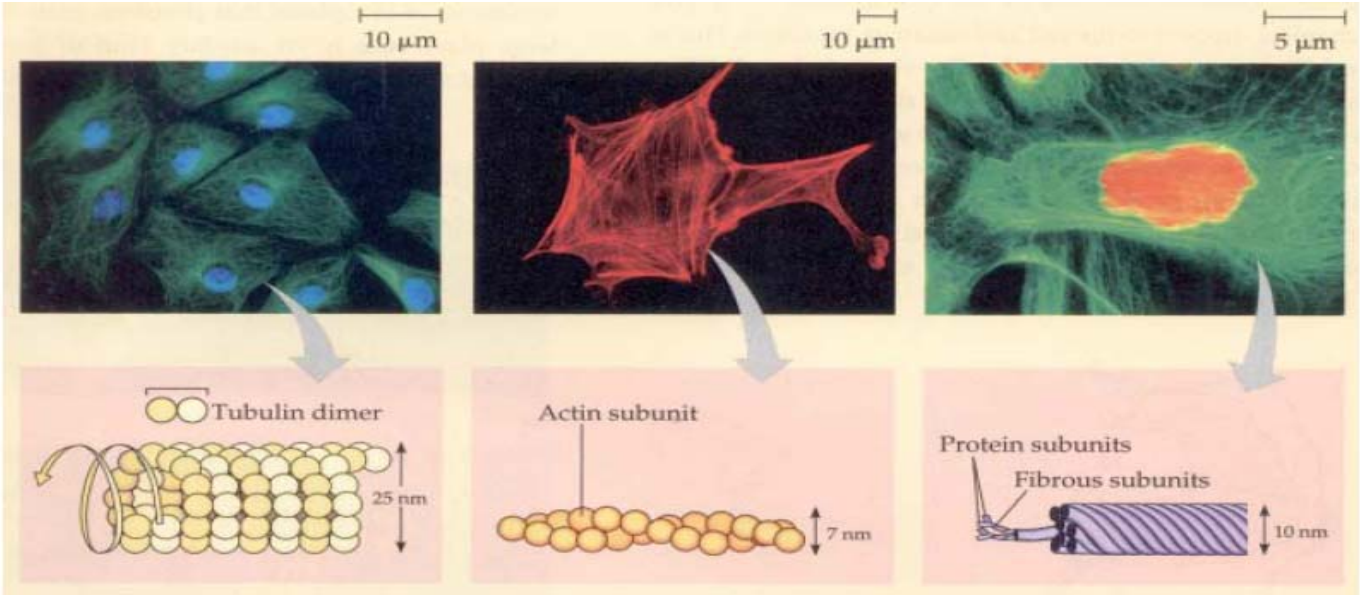
-Vimentin

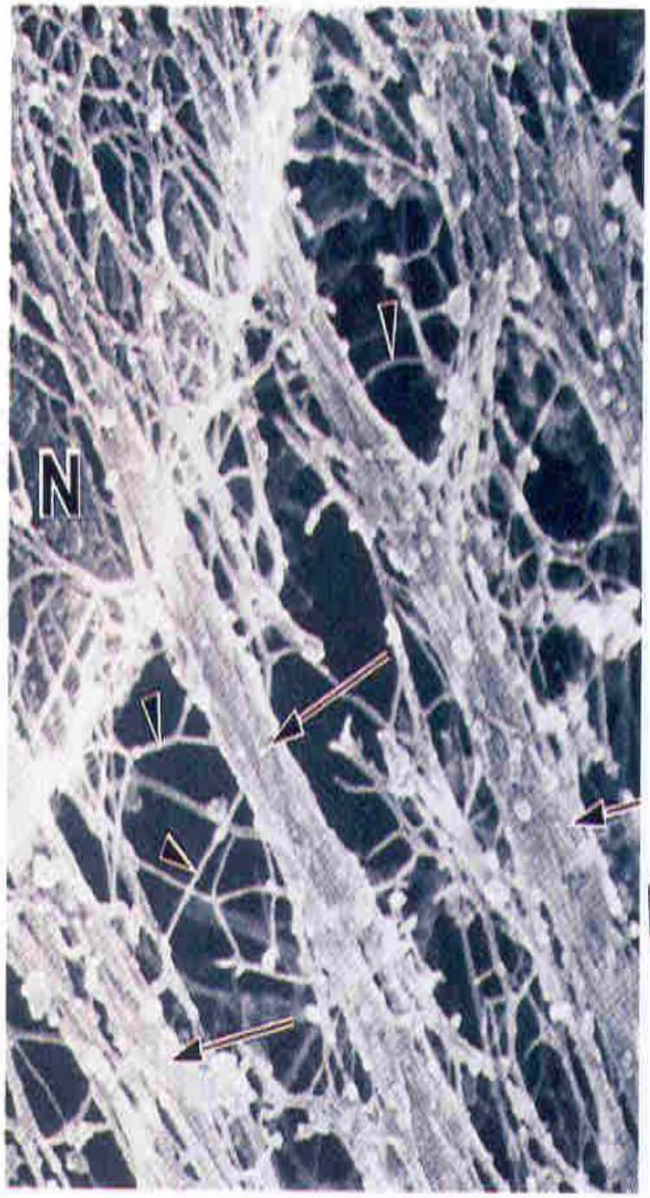
-Desmin

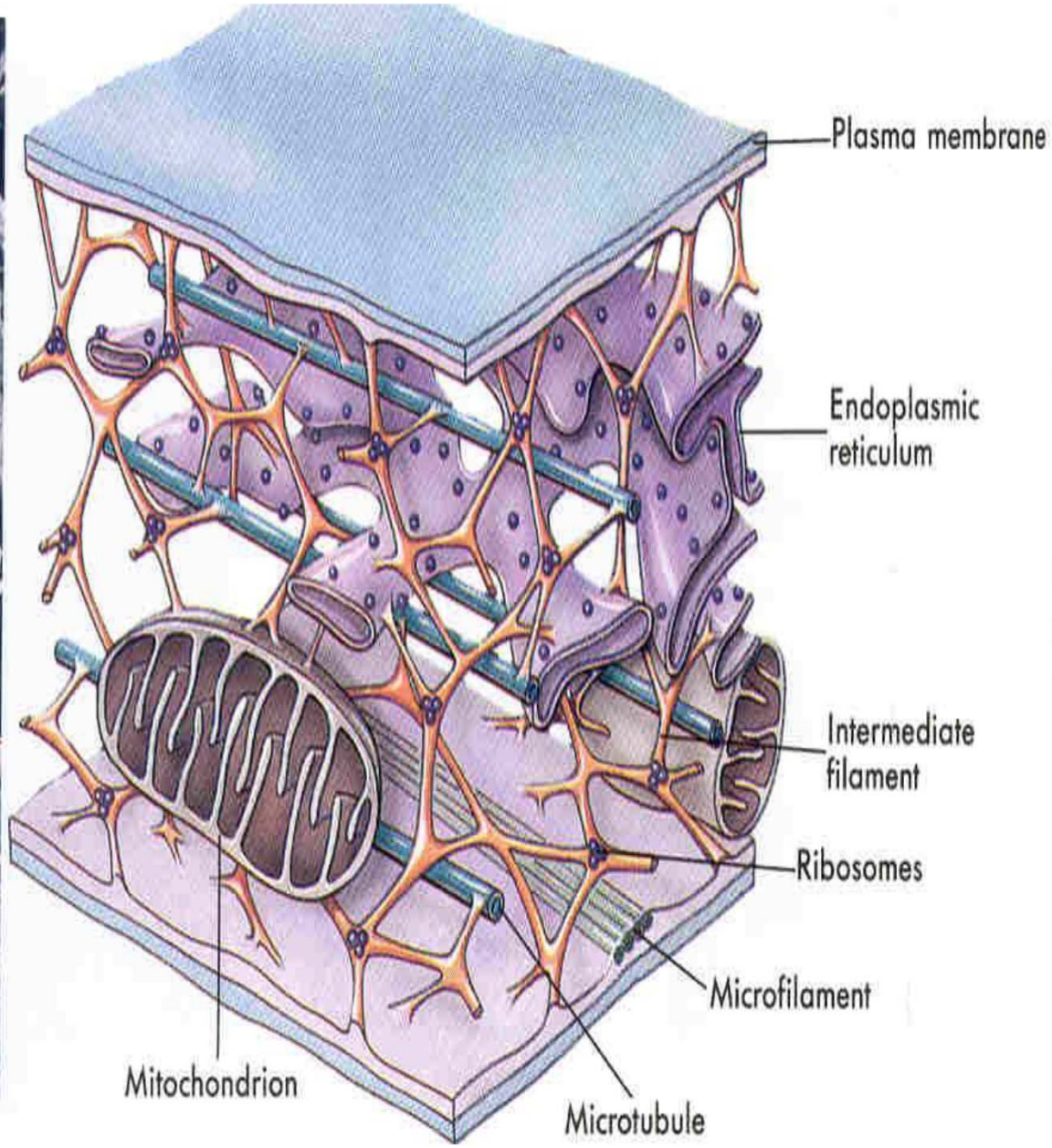
-Laminler

-Nestin

-Periferin




N


Plasma membrane
Endoplasmic reticulum
Intermediate filament
Ribosomes
Microfilament
Mitochondrion
Microtubule

Mikroflamanlar

- Endotel hücresi: TONOFLAMAN,
- Sinir hücresi: NÖROFLAMAN
- Kas hücresinde : MİYOFLAMAN

Mikrofilamanlar

•5-7 nm çapında **Aktin** molekülünden oluşan ipliksi yapılar.

• ***Aktin mol.***

• 375 a.a den oluşan polipeptid

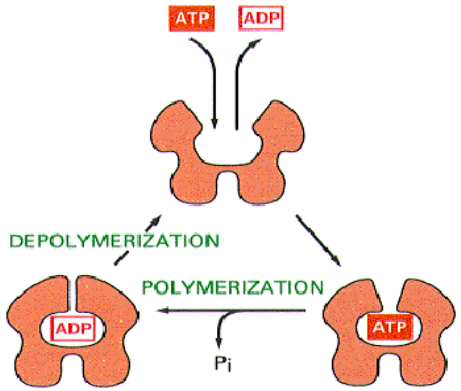
• Kendisine ATP bağlanır

• Kas hücrelerinde

• Hücre zarı altında (özellikle eritrositlerde)

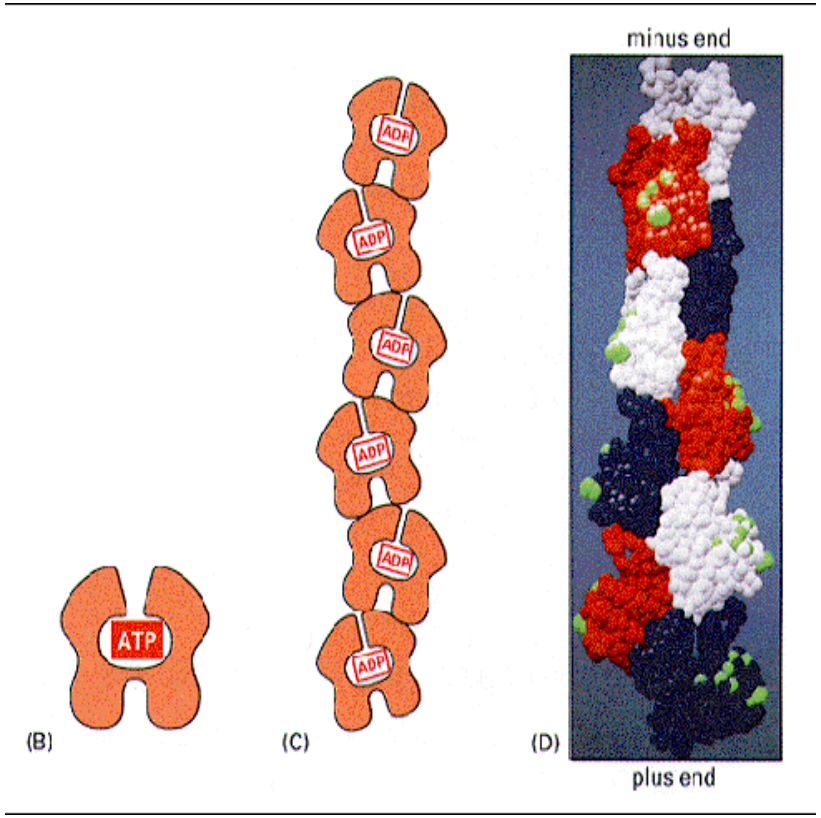
• Epitel hücrelerinde mikrovillus yapısında

• Kültür hücrelerinde (stres lifleri) bağlanma bölgesinde.

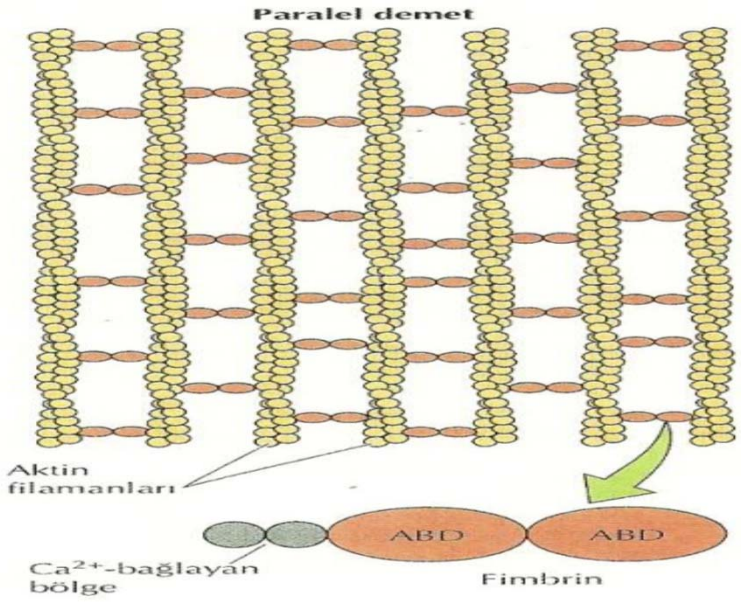


•Memelilerde en az altı farklı aktin geni vardır. Aktin molekülleri 375 amino asitlik (43 kDa) **globüler (G) proteindir**, aktin molekülleri polimerize olarak **filamentöz (F) aktin oluşturur**.

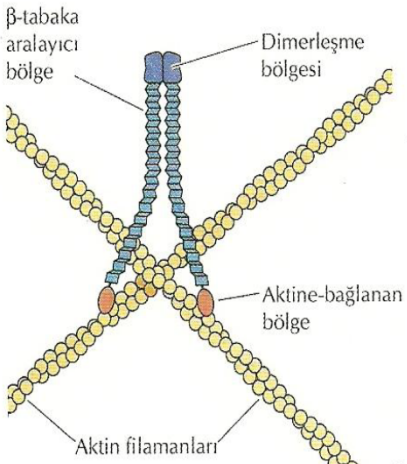
- ***<u>Aktin filamentleri</u>***
- Aktin molekülleri 375 amino asitlik (43 kDa) globüler (G) proteindir, aktin molekülleri polimerize olarak filamentöz (F) aktin oluşturur.
- Polar yapıda ve 2 farklı ucu var
- + uç, hızlı büyüyen (dikenli)uç
- - uç, yavaş büyüyen (sivri)uç



- Aktin filamentleri hücrede aktin demetleri veya aktin ağı şeklinde bulunurlar.
- Aktin demetleri mikrovilluslarda bulunmakta ve aktin demetleri **fimbrin** denilen bir protein ile birbirine tutturulmaktadırlar.
- Aktin ağında ise aktin filamentleri **flamin** denilen bir protein ile birbirine tutturulmaktadırlar



Aktin demeti ve fimbrin

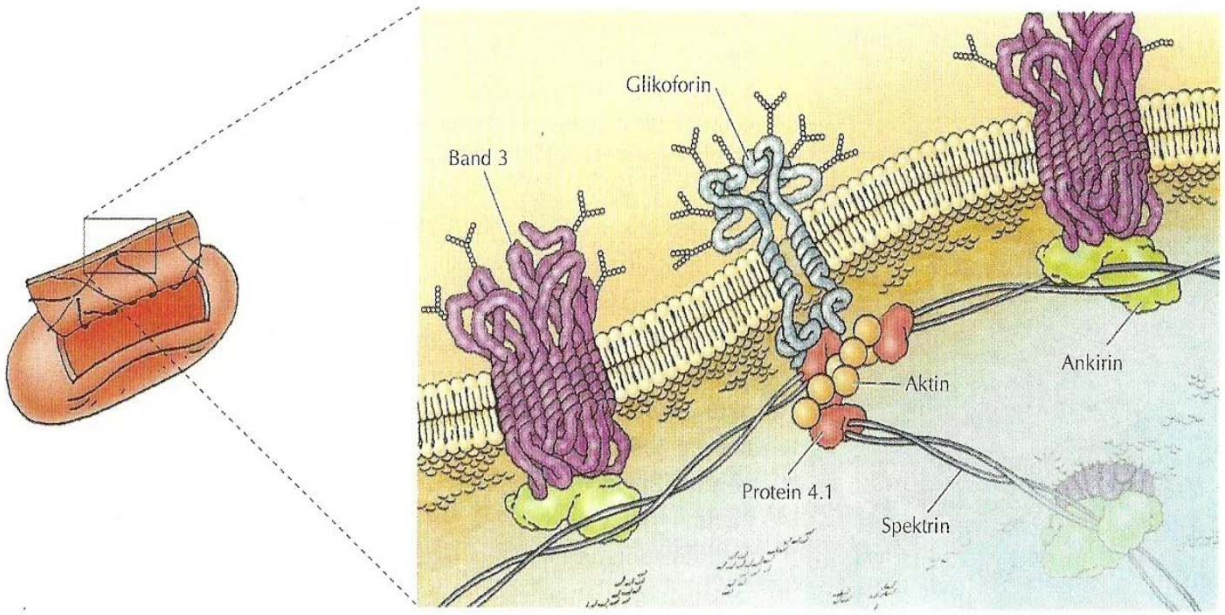


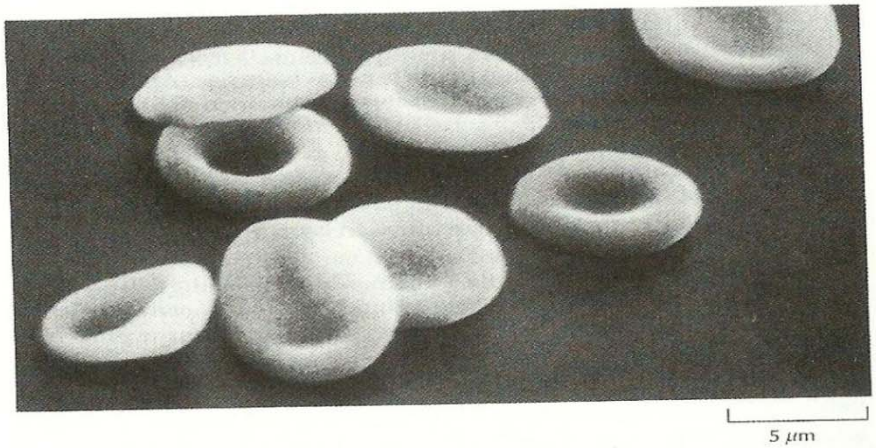
Aktin ağı ve filamin

Eritrositler de

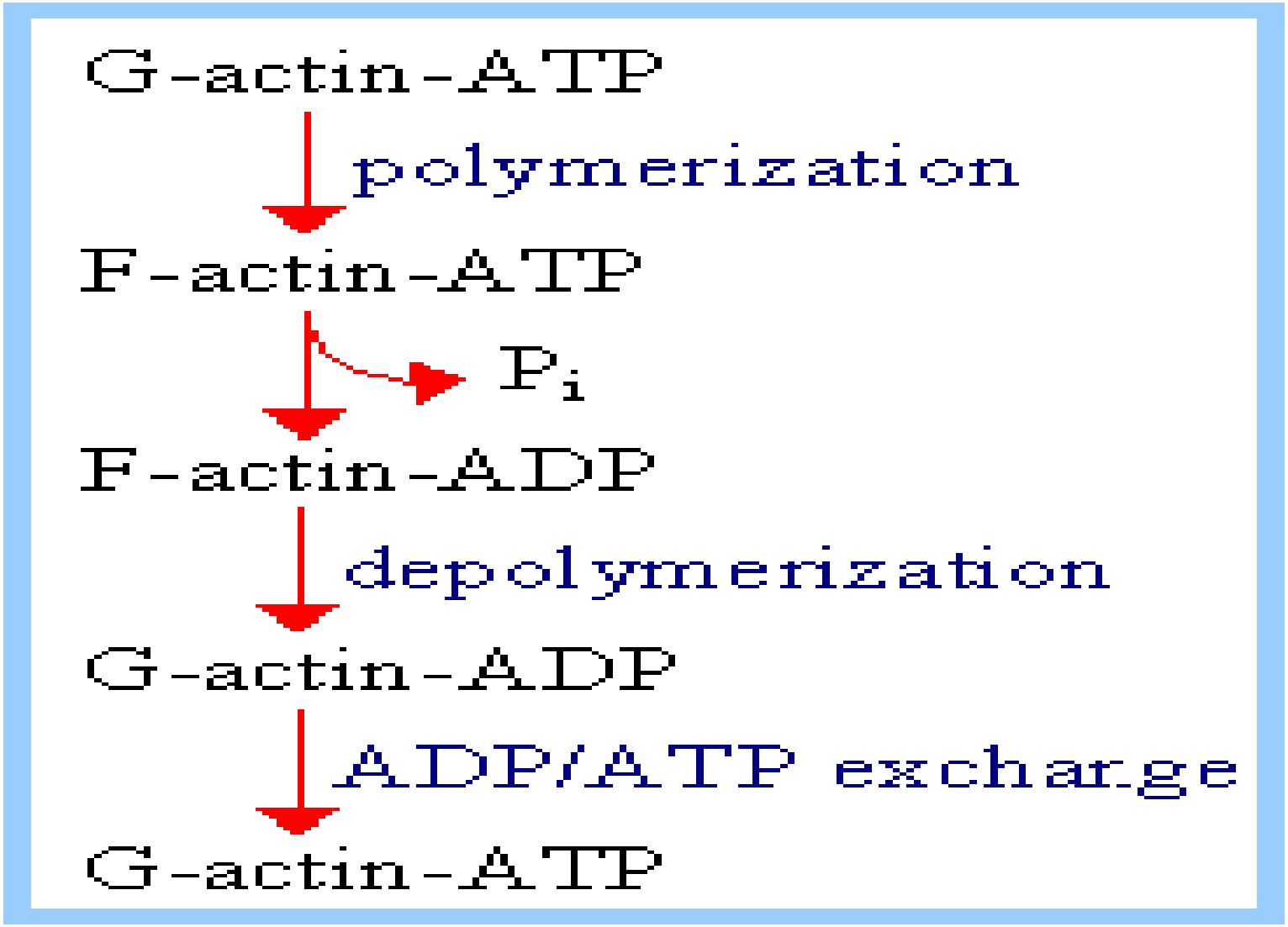
- Eritrosit hücrelerinde, aktin **spekrin** denilen tetramerik bir protein ile birleşerek plazma zarının altında hücre iskeletini oluşturmaktadır
- Eritrositlerde **mikrotübüller ve ara filamentler yoktur.**
- Eritrositlere bikonkav disk şeklini veren asıl belirleyici faktör aktin temelli hücre iskeletidir.
- Spekrin-aktin ağı ile plazma zarı arasındaki bağlantı ,hem spektrine hem de bir transmembran protein olan band 3 proteinin sitoplazmik bölümüne bağlanan **ankrin** protein ile sağlanır.

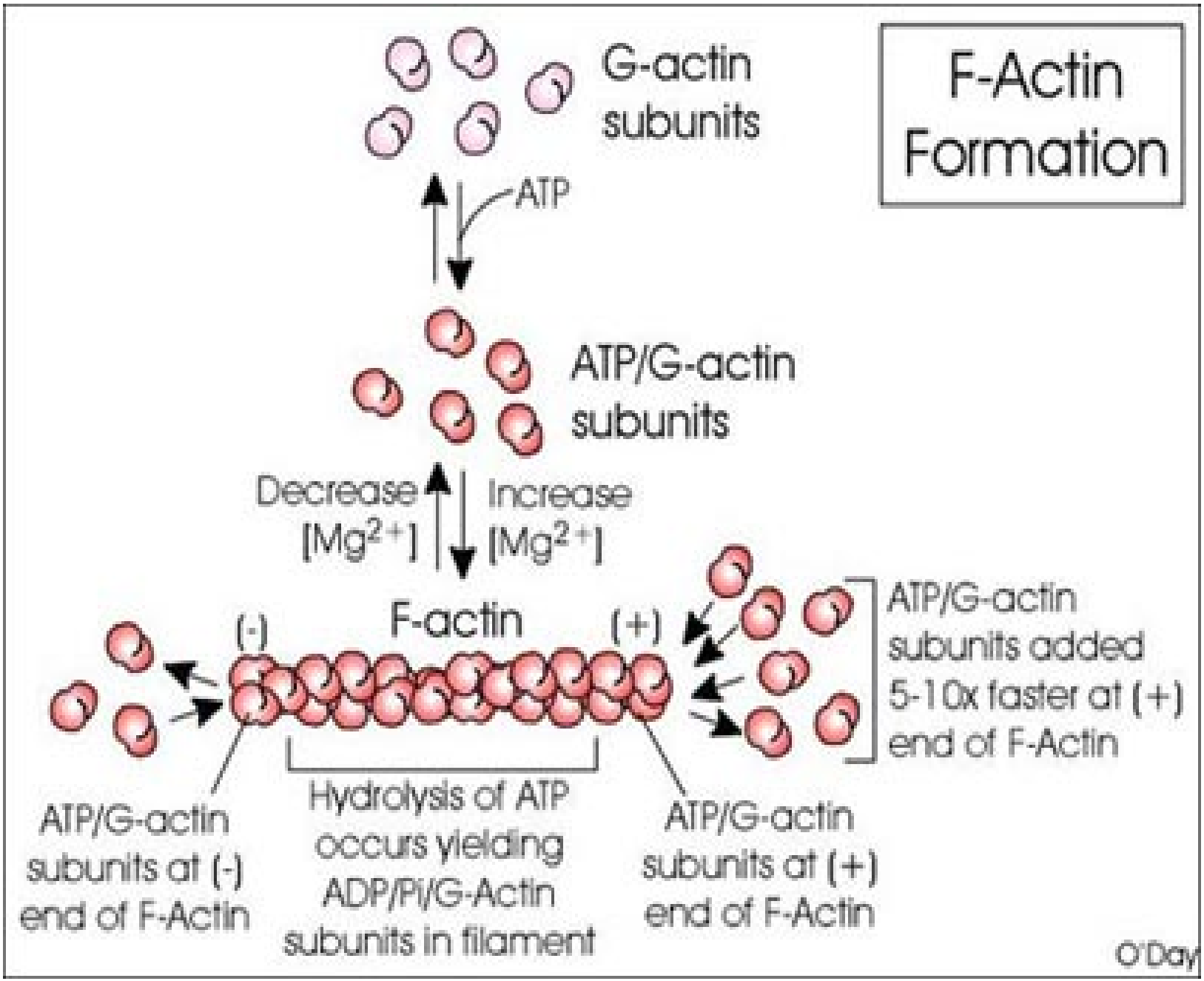
Eritrositlerde hücre iskeletinin plazma zarı ile bağlantısı





Polimerizasyon




F-Actin Formation
G-actin subunits
ATP
ATP/G-actin subunits
Decrease [Mg2+]
Increase [Mg2+]
F-actin
(-)
(+)
ATP/G-actin subunits added 5-10x faster at (+) end of F-Actin
ATP/G-actin subunits at (-) end of F-Actin
Hydrolysis of ATP occurs yielding ADP/Pi/G-Actin subunits in filament
ATP/G-actin subunits at (+) end of F-Actin
O'Day

Polimerizasyon (+ uçta , – uca göre 10 kat fazla)

Üç fazı vardır

1.Başlangıç evresi : nukleasyon

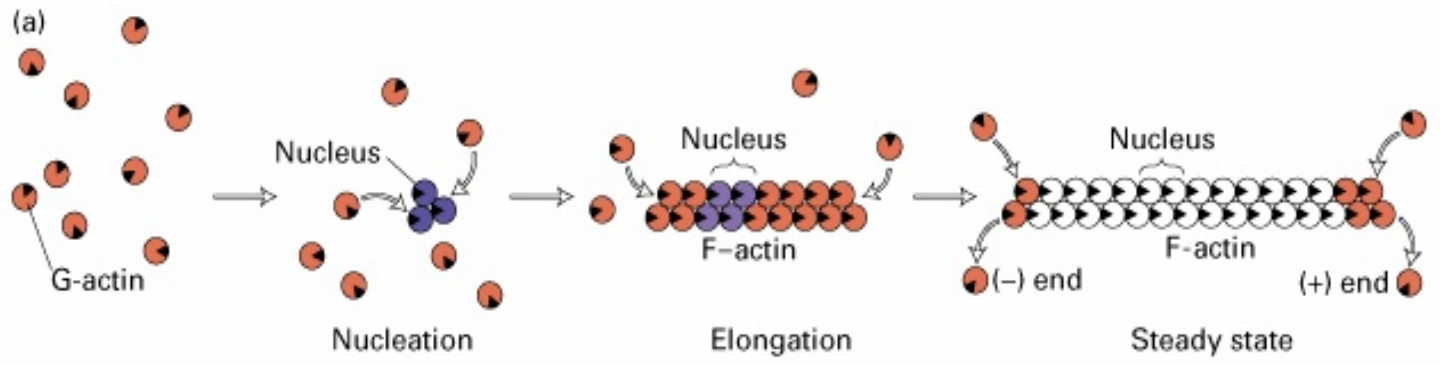
G- aktin kısa küçük oligomerler olarak birleşir ve çekirdek yapıyı oluşturur

2. ***Uzama: elongasyon***

Aktin monomerlerin her iki uca eklenmesiyle uzama gerçekleşir. En fazla uzama + uçta olur

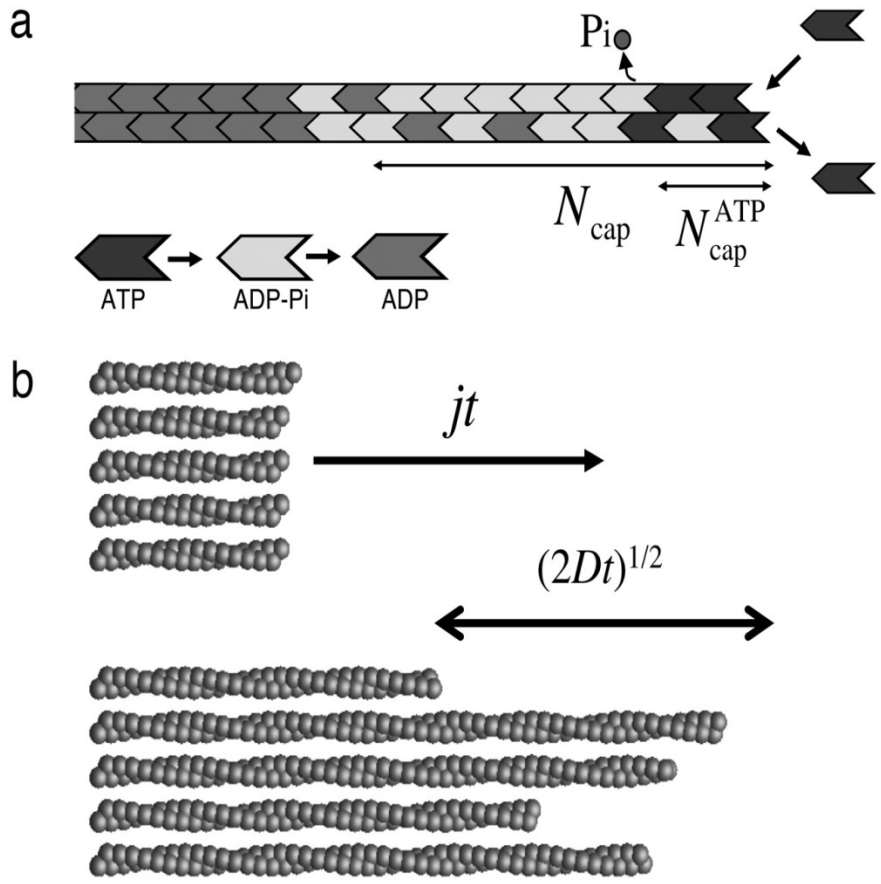
3. *Sabit evre –dengede kalış:*

Flamanet kütlesinde polimerizasyon ve depolimerizasyon dengesi ortaya çıkar.



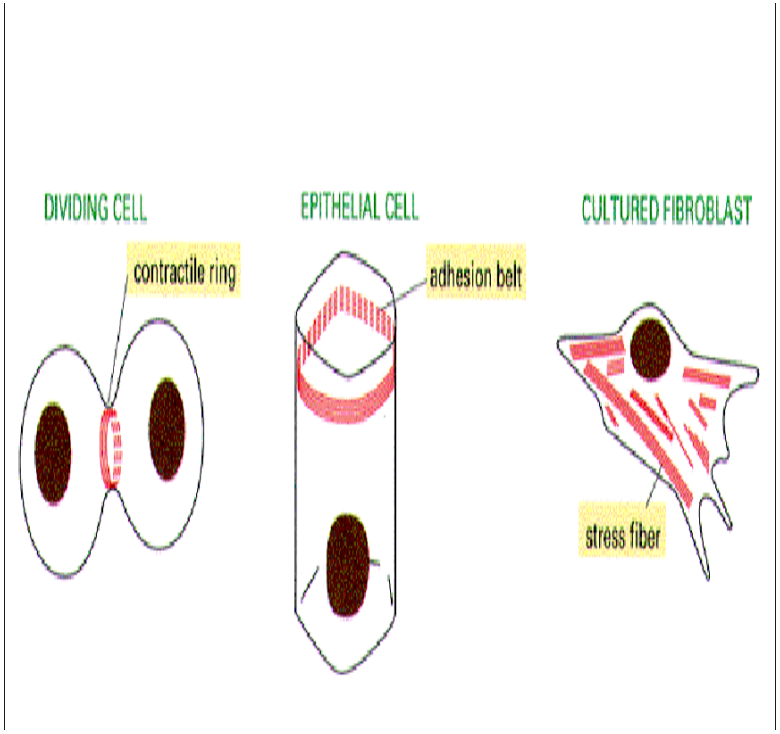
Aktin polimerizasyonu ile kontrol edilen hücresel olaylar

- Akrozom reaksiyonu
- İntraselüler bakteriyal ve viral hareketi
- Hücre hareketi



Aktin Filamentlerinin hücrede yerleşimi

- Labil yapılar
- Hücre korteksinde
- Hücre adezyon kemerinde
- Stress fibrilleri
- Kontakril halka
- Stabil yapılar
- Mikrovillus yapısında
- Sarkomerde



Bazı hüc. hareketleri sırasında aktin içeren Pseudopod, lamellipod ve mikrospike oluştururlar

- Hayvan hüc.leri hareket ederken veya şekil değiştirirken aktin içeren hücre yüzey uzantıları oluşturur
- Yoğun aktin flamentleri
- Örn Tek hüc. de ***pseudopod***
- Örn Doku kültüründe çoğalan fibroblastlarda ***lammellipod*** adı verilen düzenli ince tabaka şeklinde yapılar içerir
- Bazı hücreler ise ince , katı ve esnek olmayan ***miskospike*** denilen uzantılar oluşturur

Hücre korteksindeki aktin polimerizasyonu hücre yüzey reseptörleriyle kontrol edilir.

- Aktin flamentleri hücre dışından gelen uyarıya cevap olarak hızla organize olur.
- Onun için **aktin flamentleri hücre iletim sisteminin bir parçası olarak düşünülür**
- Hücrelerin hareketsiz olduğu bir kültür ortamına bazı growh faktörleri konursa hemen lamellipodlar oluşur.

Görevleri

1. Sitoplazmik bileşenlerin hareketini sağlamak-vezikül transportu

2. Hücre zarı ile ilişkisiyle,

- İntegrinler ile adezyon plaklarında; matrix- hücre bağlantısı

- Kaderinler ile bağlantı komplekslerinde; hücre-hücre bağlantısı

3 . Çoğu hücrede:Plazmalemma da endo-exositoz, hücre göç hareketi

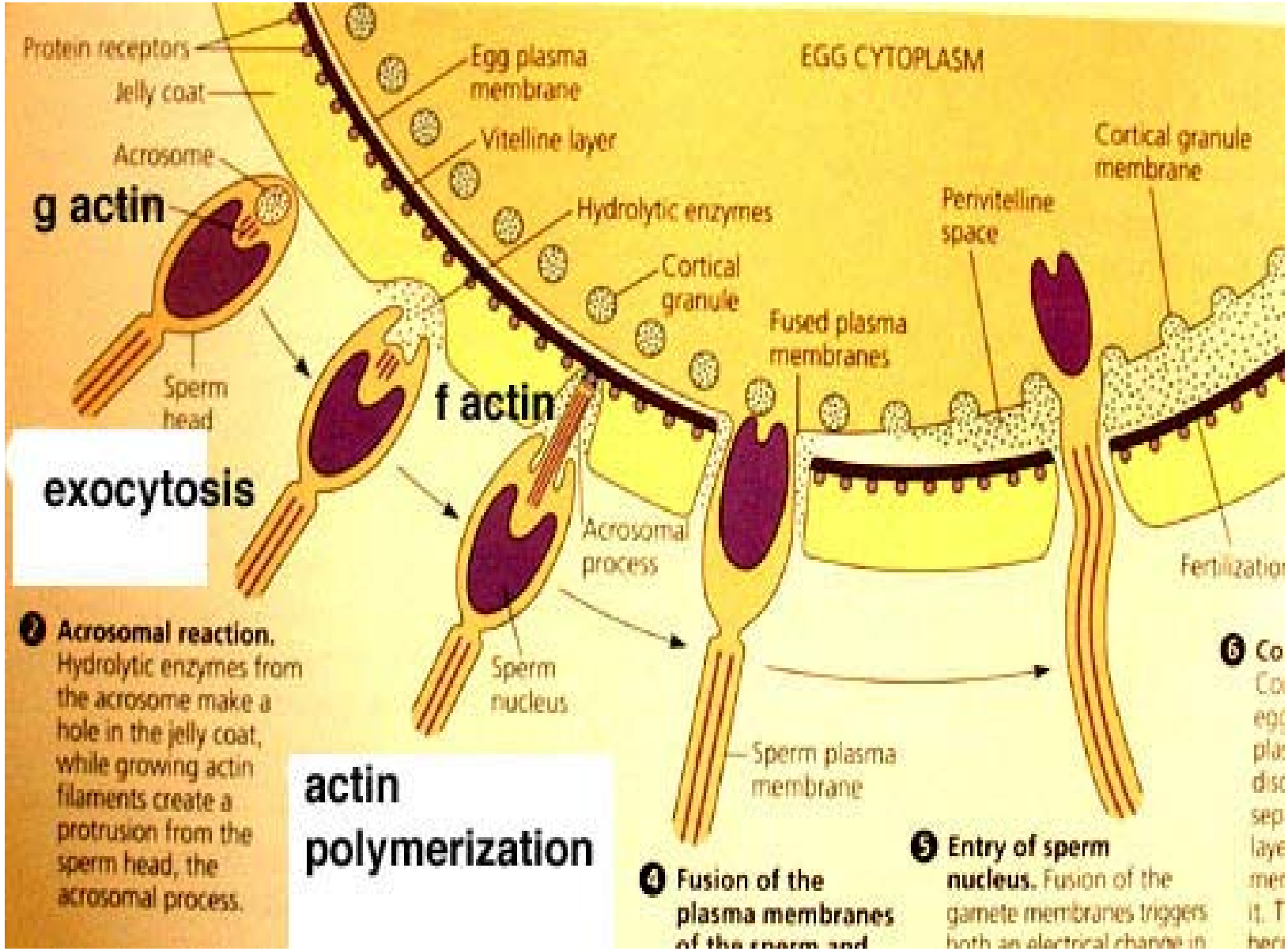
4. Mitotik hücrelerin ikiye ayrılmasında-sitokinez

5. İskelet kasında:Kasılma-gevşeme nin sağlanması

6. Mekanik destek ve gerginlik: stress fibrilleri

Hayvan hüc. korteksindeki aktin flamentleri 3 şekilde düzenlenir

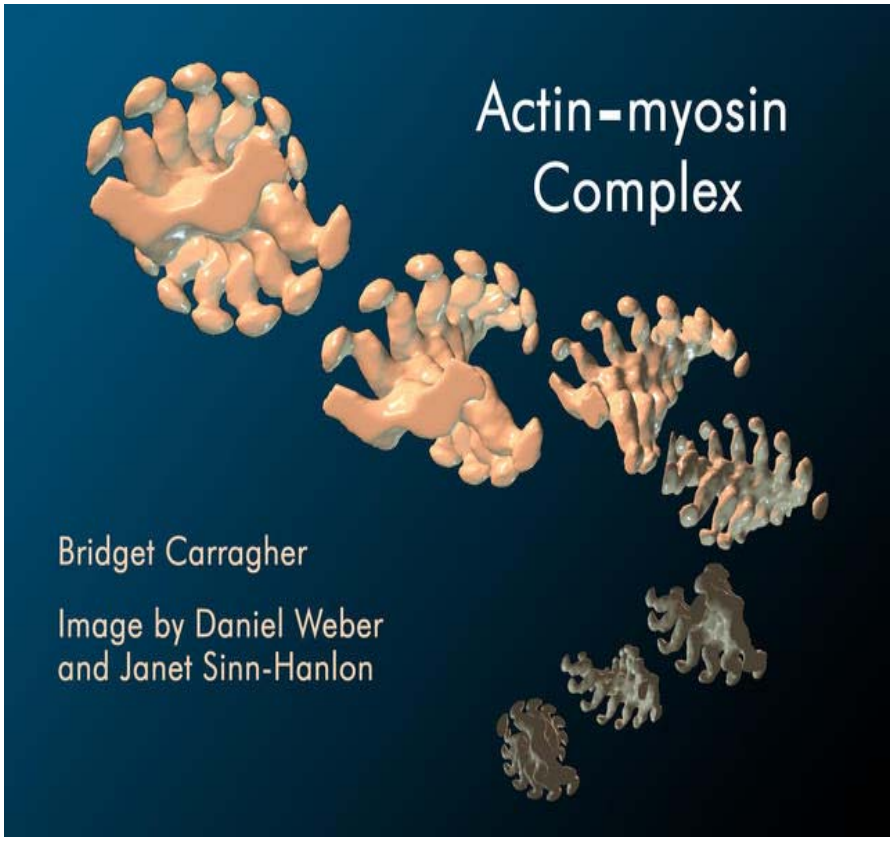
- ***1- Pararel demetler***. Miskospike bulunur. Flamentler arası mesafe 10-20 nm
- ***2-Kontraktil demetler***. Mitoz sırasındaki kontraktil halkada ve stress fibrillerinde bulunur. Flamentler arası mesafe 30-60 nm
- ***3-Jel benzeri ağ***. Flamentler rastgele ve gevşektir


Protein receptors
Jelly coat
Acrosome
g actin
Sperm head
Egg plasma membrane
Vitelline layer
Hydrolytic enzymes
Cortical granule
EGG CYTOPLASM
f actin
exocytosis
Acrosomal process
Sperm nucleus
Fused plasma membranes
Perivitelline space
Cortical granule membrane
Sperm plasma membrane
actin polymerization
Acrosomal reaction. Hydrolytic enzymes from the acrosome make a hole in the jelly coat, while growing actin filaments create a protrusion from the sperm head, the acrosomal process.
Fusion of the plasma membranes
Entry of sperm nucleus. Fusion of the gamete membranes triggers

Aktin-Miyozin Kompleksi

- Kas hücrelerinde kas kasılmasını sağlar
- Diğer hücrelerde
  - destek –şekli korumak – kemer desmozom
  - sitokinez – kontraktil halka
  - transportta –vezikül transportu

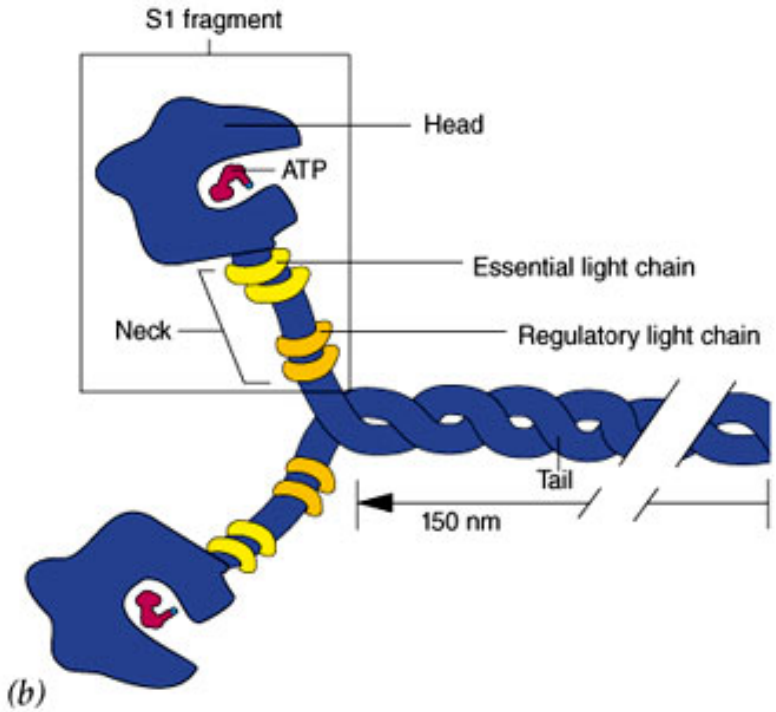
görev alır



Animasyon 1901

Aktin Motor Protein- Miyozin

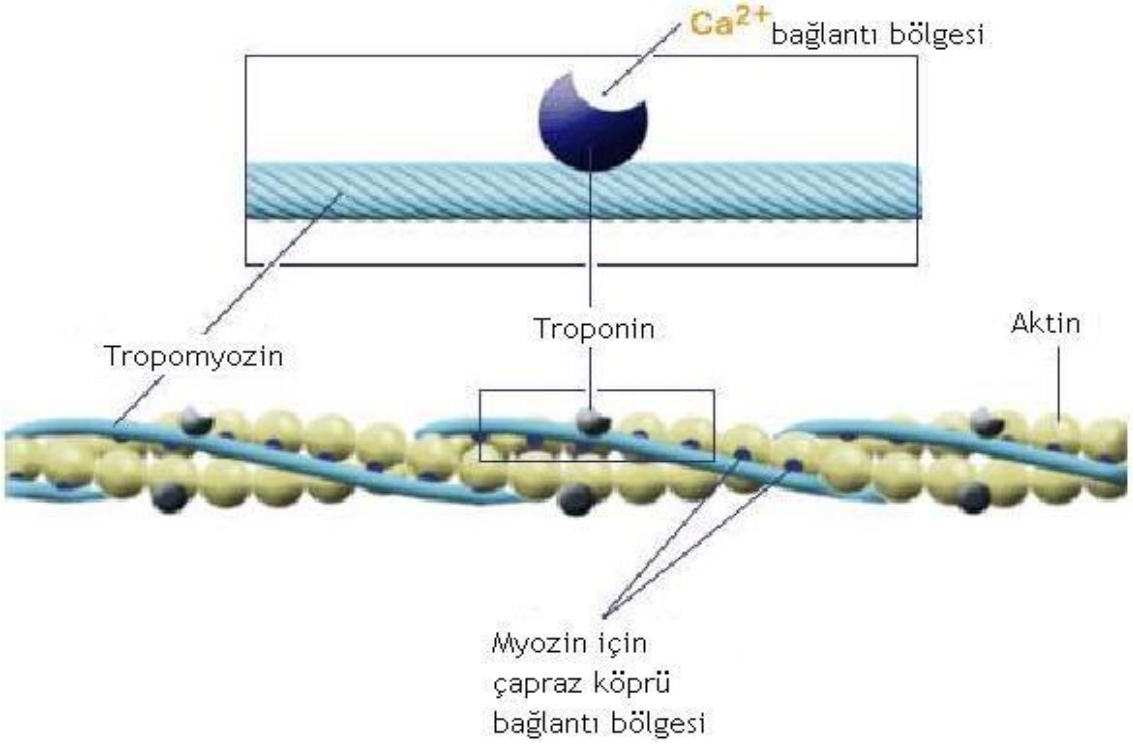
- 13 üyelik miyozin gen ailesi türünü-farklı formları var
  - Globuler baş kısım-ağır zincir-Aktin ve ATP bağlanma bölgesi, aktin flamanı üzerinde kayarak hareket eder
  - Boyun kısmı- baş ile kuyruk arası bağlantıyı sağlar, başın aktivitesini düzenler
  - Kuyruk kısmı- hafif zincir-miyozin tipine spesifik görev alır



(b)

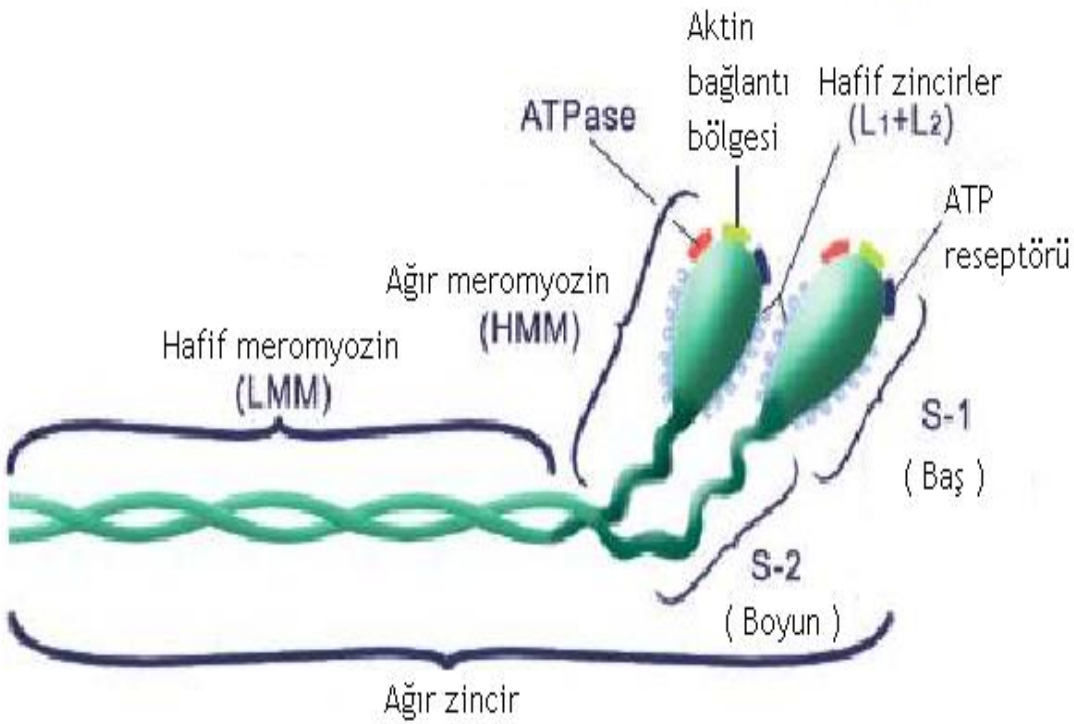
Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

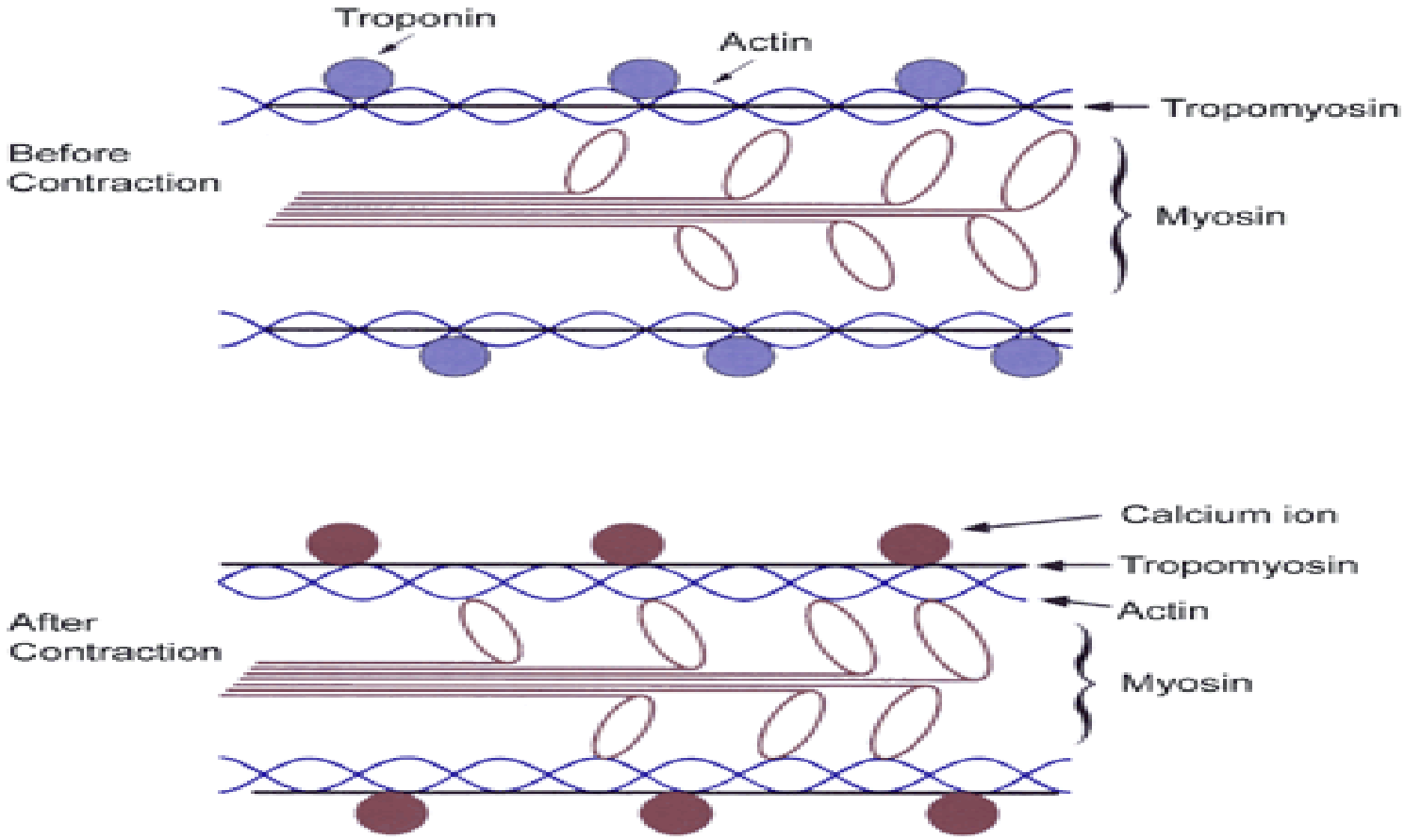
Aktin ve myozinin yapısı



Aktin

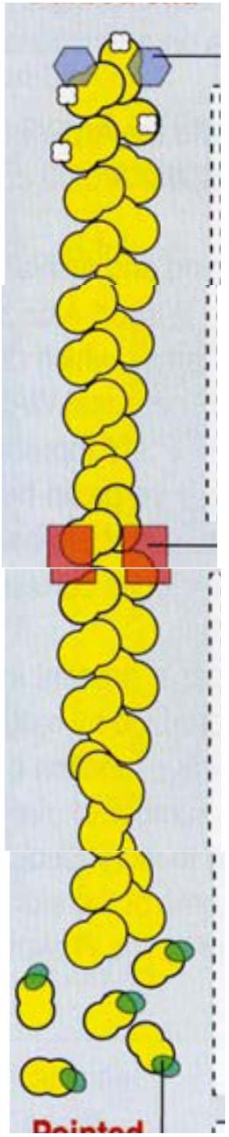
Myozin





http://www.wiley.com/college/pratt/0471393878/student/animations/actin_myosin/index.html

Aktin zehirleri



- ***Sitokalazin'ler*** •
- + uca bağlanarak G-aktin'in bağlanmasını engeller.
- •Mantardan elde edilir.

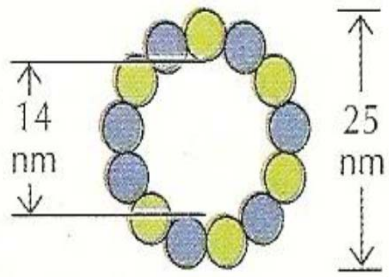
- ***Falloidin***
- •Aktin filamanına bağlanarak depolimerizasyonunu engeller
- •Amanita phalloides adındaki mantardan elde edilir

- ***Latrunkulin'le***r
- •G-aktin'e bağlanarak F-aktin depolimerizasyonunu uyarır.
- •Kızıldeniz süngeri Latrunculla magnifica'dan elde edilir

Köygöçürene dikkat...

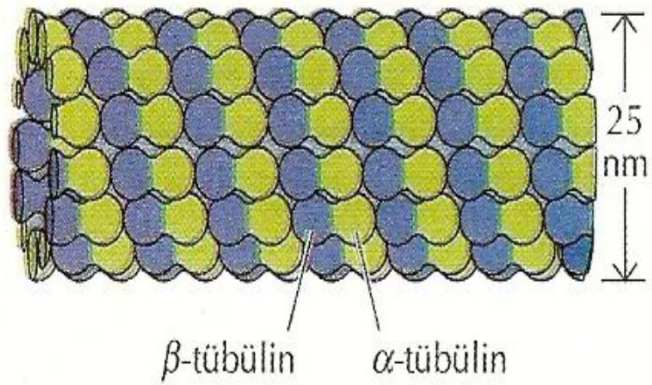
İSTANBUL - Mantar zehirlenmesinden İstanbul'daki hastanelere son günlerde 24 kişi başvurdu, iki çocuk öldü. 15 yaşındaki Muzaffer ile 12 yaşındaki kardeşi Zafer Özmen Ümraniye'de ormandan topladıkları mantarı yedikten sonra hastalanmıştı. 13 kişi tedavi altında. Uzmanlar, İstanbul'da 'köygöçüren' gibi çok zehirli türlerin bulunduğunu belirterek uyardı. Bazı zehirli mantarlar, doğrudan sinir sistemine etki ediyor. Bazı mantarlarsa karaciğerde etkili ve yüzde 70 oranında ölüme neden oluyor. (Radikal)

Mikrotübüller



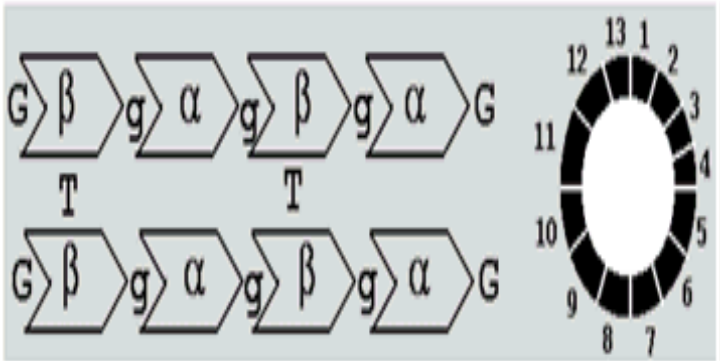
•Membranı olmayan içi boş silindir şek. protein yapılar

• Benzer yapıdaki protein alt birimlerinden ***13 protofilamentin*** bir araya gelmesiyle oluşur

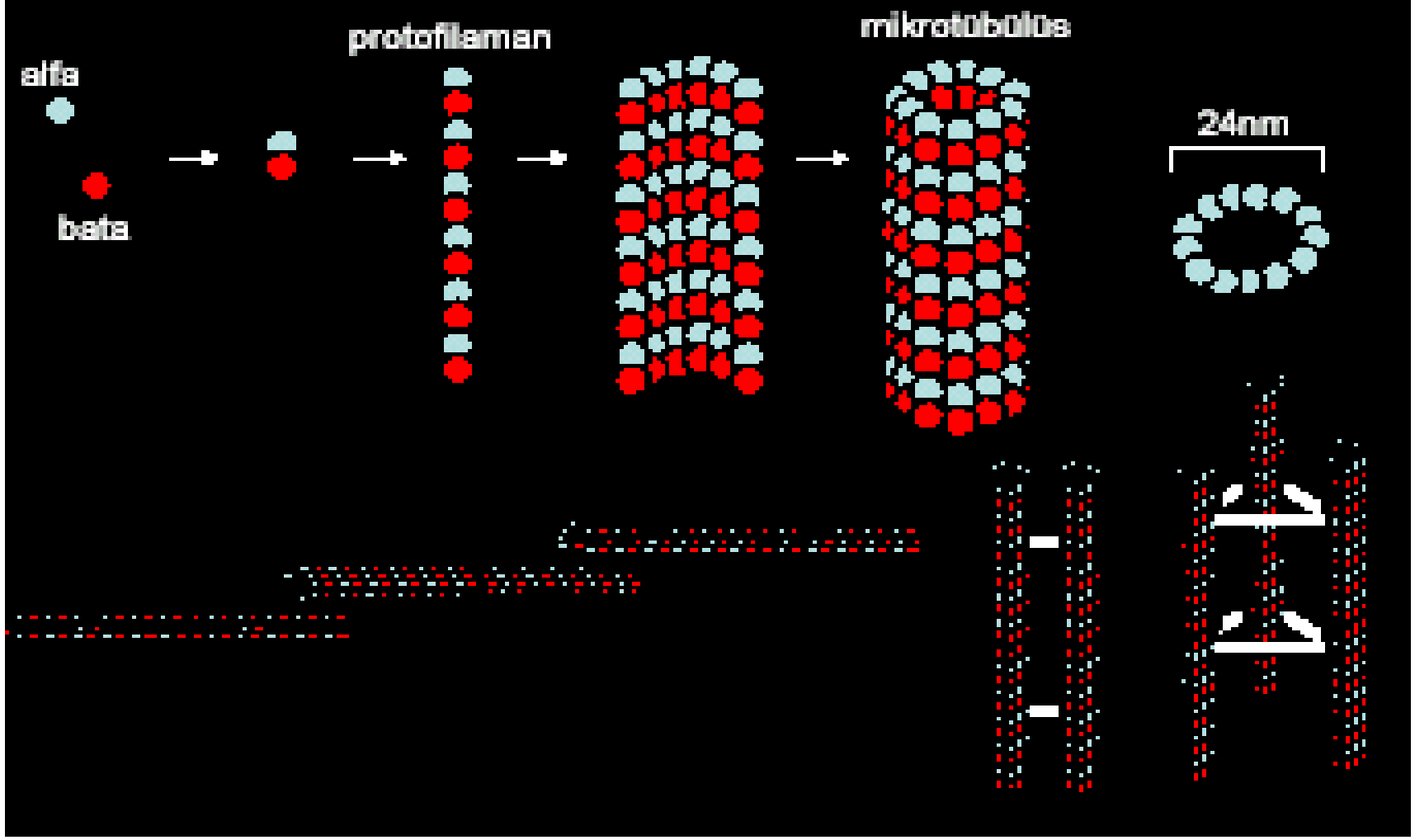


•Protofilamentin 50.000 kD ağırlığında ***alfa ve beta- tübülünden*** oluşmuştur.

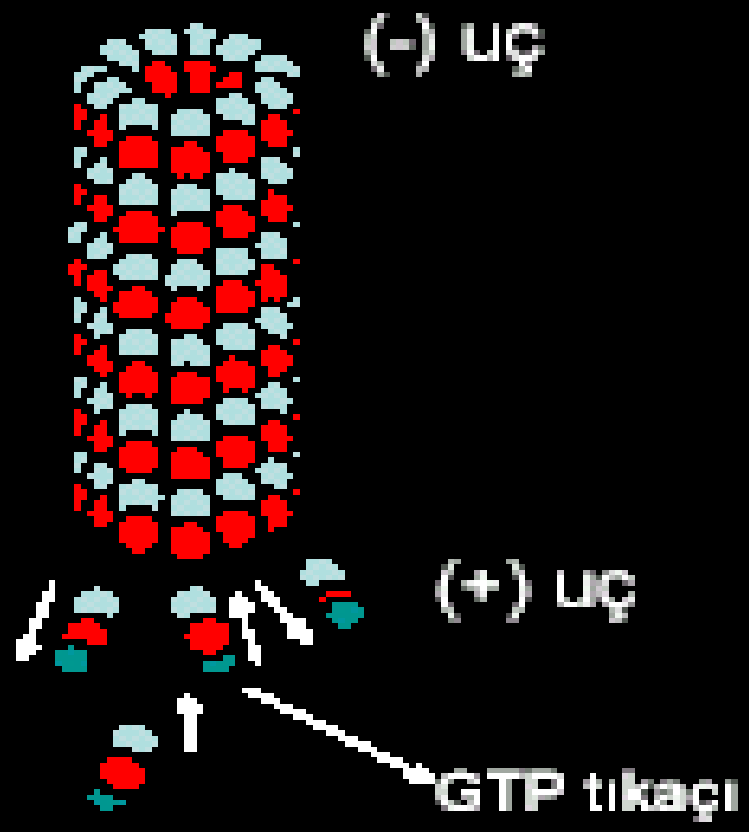
• Üçüncü bir tübülün olan gama-tübülin spesifik olarak sentrozomların yapısında yer alır ve mikrotübül yapılanmasında kritik rol oynar



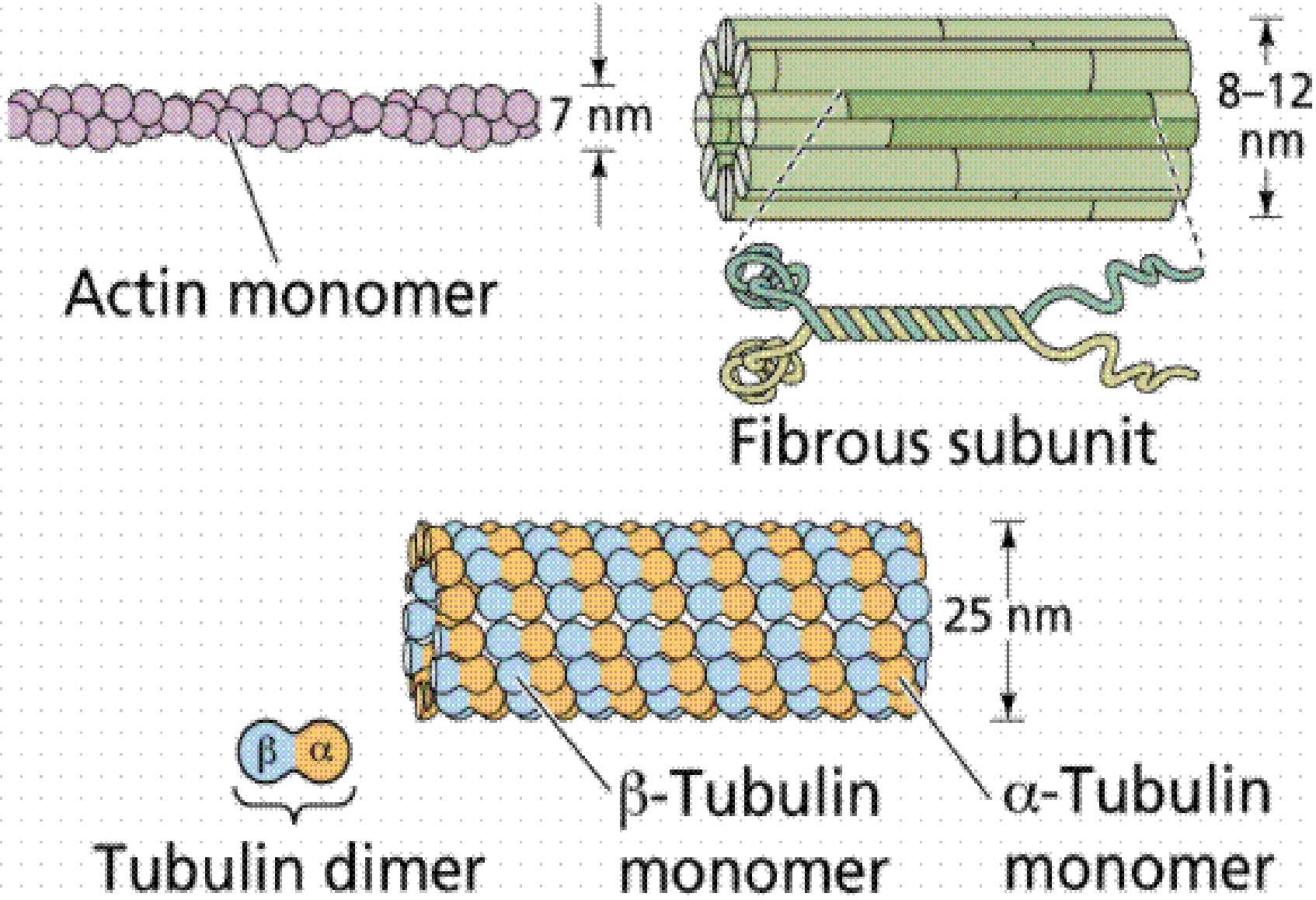
Mikrotübülüsler



Polimerizasyon
ve
Depolimerizasyon



Ca^{++} kritik kons. (C_c) altında (< 10 uM) = depolimerizasyon
Ca^{++} kritik kons. (Cc) üstünde (> 10 uM) = polimerizasyon

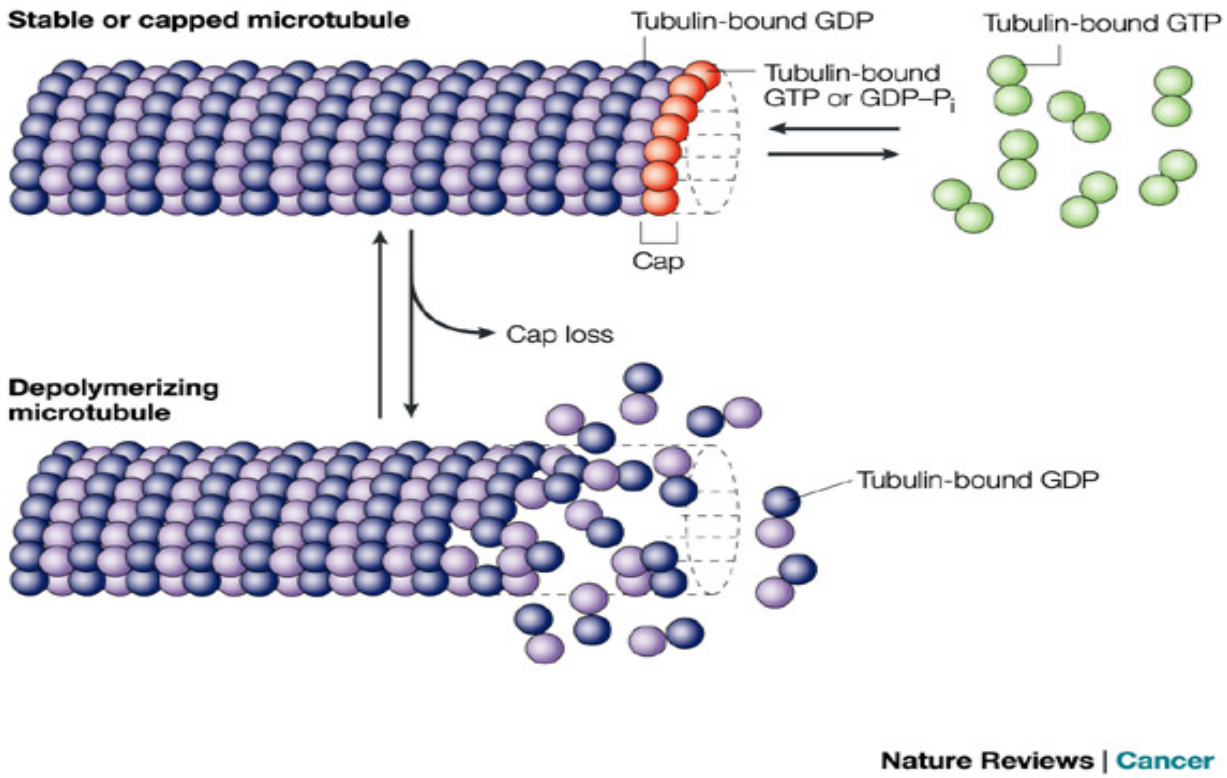

7 nm
Actin monomer
8–12 nm
Fibrous subunit
25 nm
β
α
Tubulin dimer
β-Tubulin monomer
α-Tubulin monomer

➢ *MT kurulumunu etkileyen faktörler*

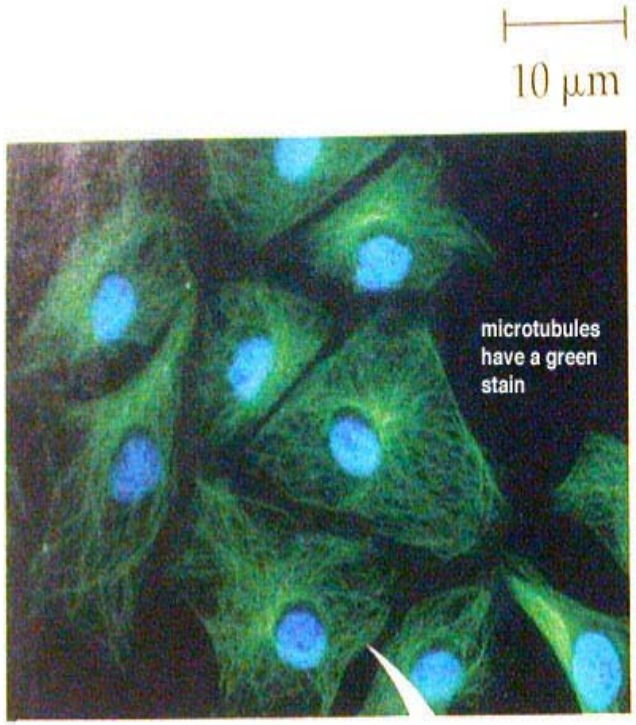
- ➢ Tubulin konsantrasyonu
- ➢ Tubulin kritik kons. altında (< 10 μM) = depolimerizasyon
- ➢ Tubulin kritik kons. üstünde (> 10 μM) = polimerizasyon
- ➢ Polimerizasyon ve depolimerizasyon + uçta daha hızlıdır

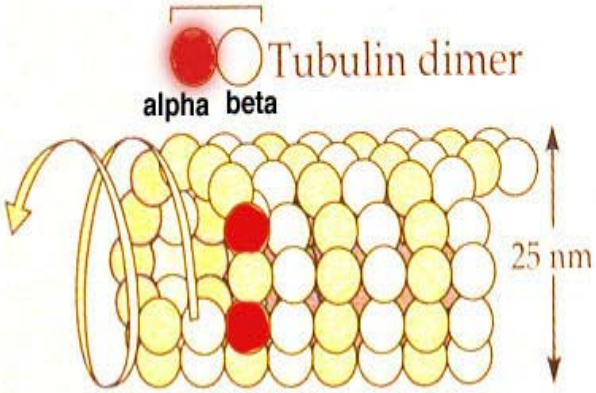
Mikrotübüllerin uzama ve kısalması

- GTP ve GDP ‘ ye bağlıdır.
- Her bir tubulin dimeri iki tane GTP taşır. Bunlardan biri mikrotübülin ucuna tubulin ilavesinden hemen sonra GDP ye hidroliz olur.



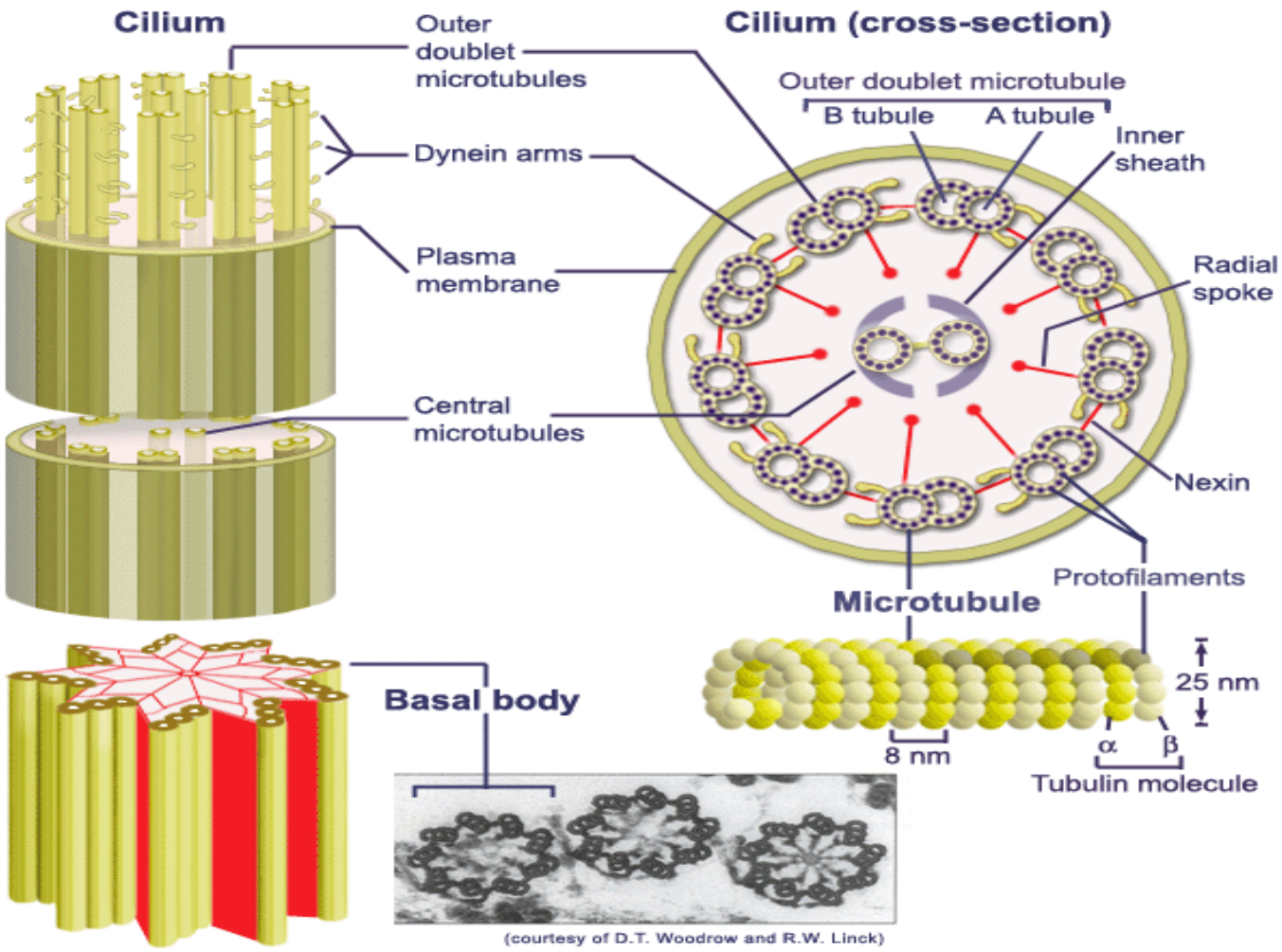
- Mikrotübüller dinamiktir bazı hücrelerde hızlı yıkılırken bazılarında uzun süre hücre içinde kalırlar
- **Yıkılanlara örn: Mitoz iğciği**
- Mitoz sırasında interfaz sırasında bulunan mikrotübül ağı yıkılır yerine mitoz iğciği oluşur.
- Bu yapı kromozomların yavru hüc. düzenli dağılmasını sağlar
- Uzun süre hücre içinde kalanlara örn: Dendrit ve aksonlardaki mikrotübüller





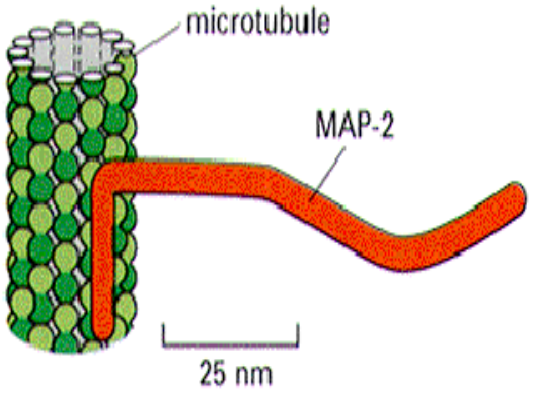
- ***Mikrotubullerden oluşan yapılar***
  - Sil
  - Kamçı
  - bazal cisim
  - Sentriol

- ***Mikrotübüller kamçı ve sillerde bir bazal cisimden radyal olarak uzanır***

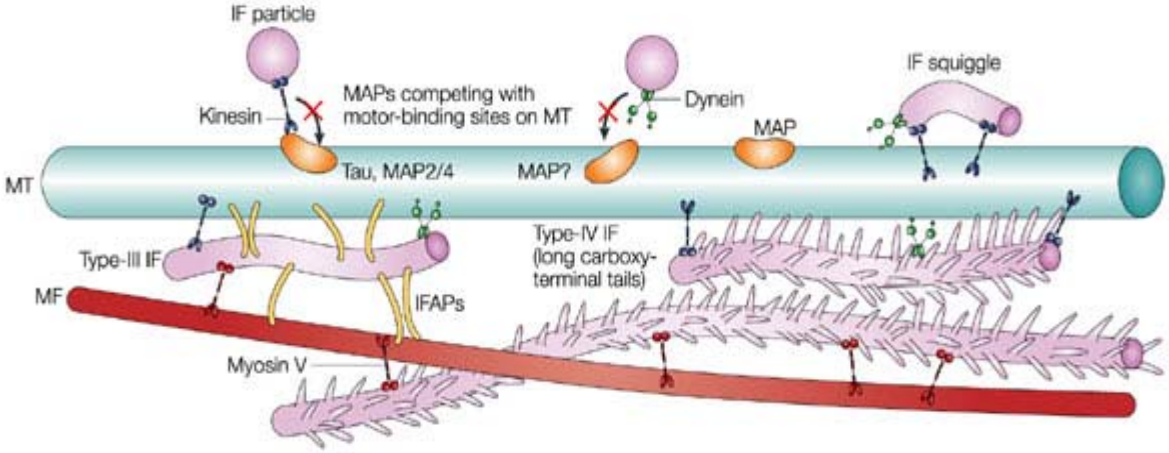


- ***Mikrotubul polimerizasyonuna ve modifikasyonuna katılan etmenler ve proteinler***

- ***Ca iyonu***
- ***MAP- mikrotubul associated protein :*** invitro mikrotubul polimerizasyonunun nukleasyon adımını hızlandırır.
- ***Tau proteinleri***: Polimerizasyonu hızlandırır ve çapraz bağlar kurar
- Sentezi bloke edilirse nöronlarda akson gelişmez



(B)

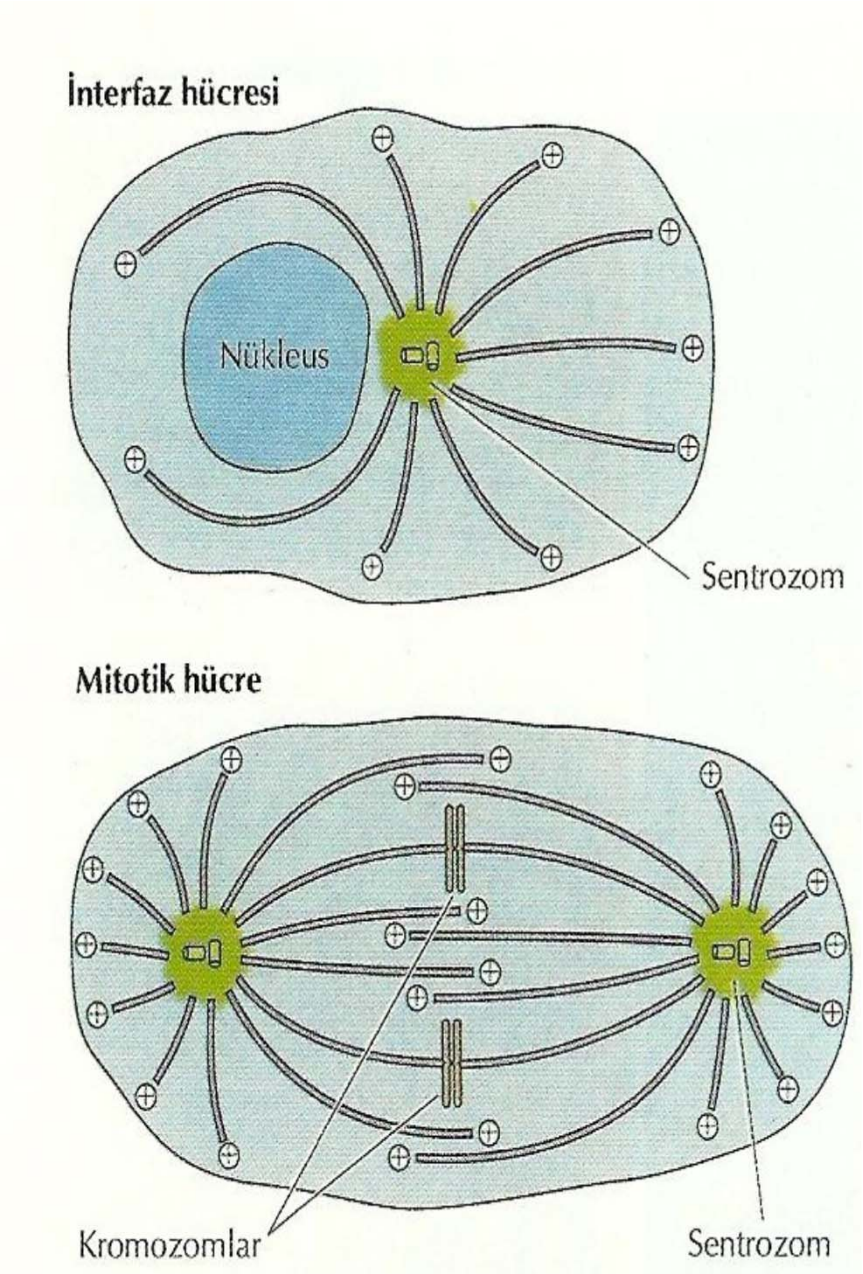


Nature Reviews | Molecular Cell Biology

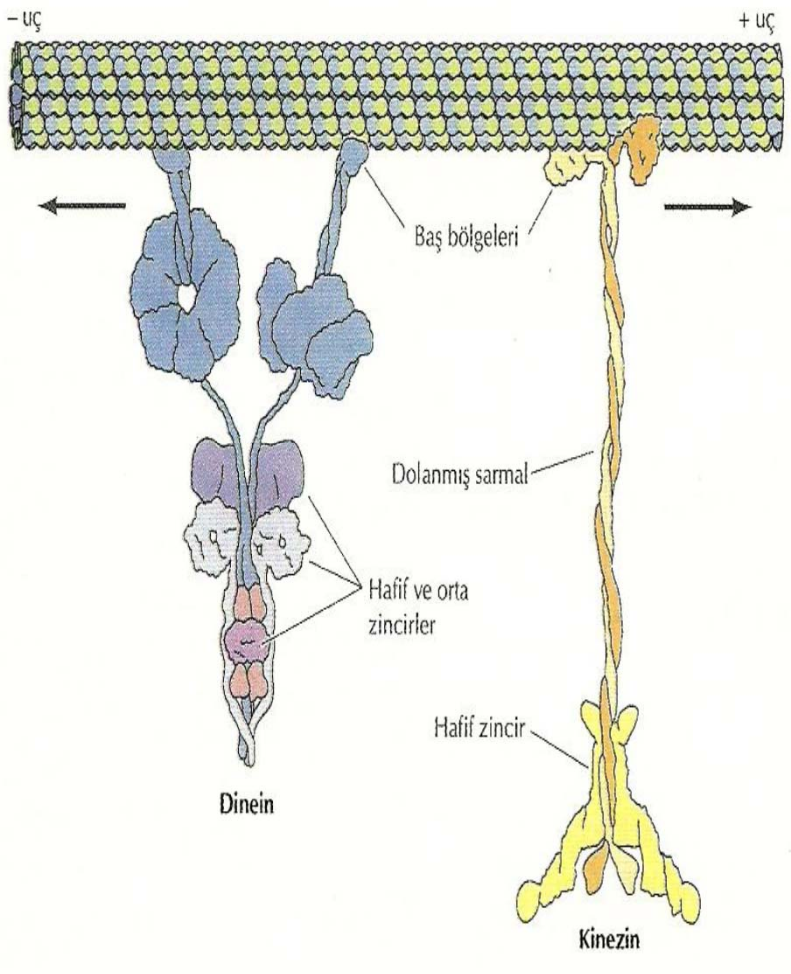
Görevleri

1.Mikrotübüllerin mitozdaki merkezi rolleri nedeniyle mikrotübül yapılanmasını etkileyen ilaçlar kanser tedavisinde çok yararlıdır. **Kolçisin ve kolsemid** tübülün proteinine bağlanarak mikrotübül polimerleşmesini engelleyen iki ilaçtır. Yine **vinkristin ve vinblastin** seçici olarak hızlı bölünen hücrelerin çoğalmasının durdurduğu için kanser kemoterapisinde kullanılırlar. **Taksol** da antikanser tedavisinde kullanılan önemli bir ilaçtır ve mikrotübül yapılanmasını engellemek yerine stabilize ederek hücre bölünmesini durdurur.

- Mitoz sırasında mikrotübüller kromozomların ayrılmasından ve yavru hücrelere dağılımından sorumlu olan mitotik iği oluşturmak üzere kopyalanmış sentrozomlardan dışarıya doğru uzanır. Mikrotübüllerin eksi uçları sentrozomlarda tutulur.

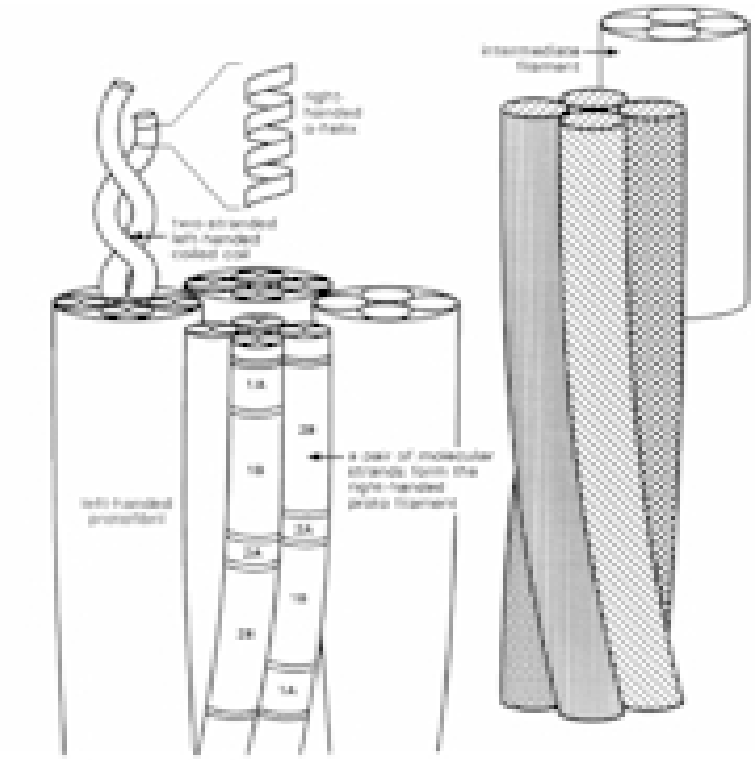


- 2-İletim. Nörotubuluslar boyunca hücre içi madde iletimi
- Mikrotübüller hücre içinde nörotransmitter içeren veziküllerin ve organellerin taşınmasında da görevlidirler.
- Bu taşımada ATP eneRjisini kullanan iki büyük motor protein olan **kinezinler ve dineinler** önemli görev üstlenmişlerdir.
- Çoğu kinezin mikrotübül üzerinde artı uca doğru; dineinler ise eksi uca doğru hareket eder.
- Kinezinleri artı uca doğru hareketi veziküllerin ve organellerin hücre gövdesinde uzağa doğru, aksonların uçlarına doğru taşınmasını; dineinlerin eksi uca doğru hareketi ise ters yönde endozidik veziküllerin aksonda hücre gövdesine doğru taşınmasını sağlar.



- 3-Hücre şekillenmesi (örn. sinir hücre akson ve dentritlerinde)
- 4-Yeni sil ve flagel yapımı
- 5-Hücrelerde mekanik destek
- 6-İletim. Nörotubuluslar boyunca hücre içi madde iletimi
- 7-Hücre iskelet görevi
- 8-Hareket
- 9-Salgı atılması ve intrasellüler organ taşınması

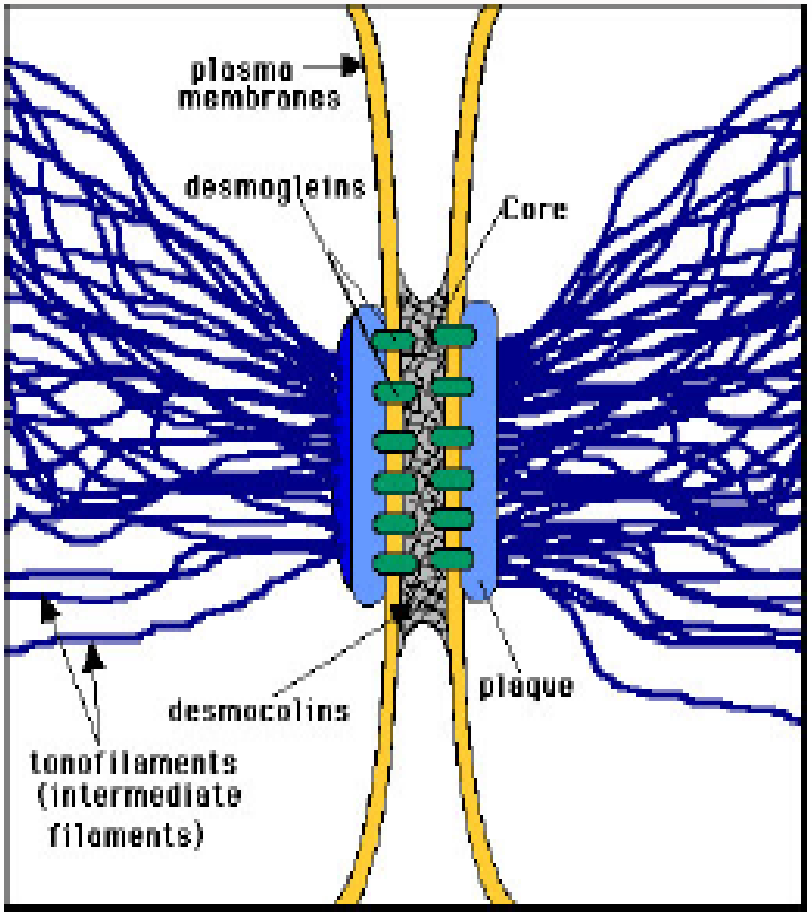
Ara (İntermediet) Filamanlar



- 10 nm kalınlığındadırlar.
- Heterojen protein gruplarından oluşur (40-200 kDa)
- Aktin filamentleri ve mikrotübüllerin aksine hücre hareketlerine doğrudan katılmazlar.
- Bunun yerine hücre ve dokulara çoğunlukla mekanik destek sağlayarak yapısal rol oynarlar.

- Sinir ,kas epitel hüc. de boldur.
- Yapısındaki proteinler monumer fibroz proteinleri.
- Monomer yapılar: amino uç (baş) Karboksil uç (kuyruk) ve merkezi bölgeden oluşur
- Yapılaşması: Monomerler dimerleri, 2 antiparalel dimerler tetramerleri,tetramerlerde yan yana gelerek intermedial filamentleri yapar.
- Nonpolardırlar

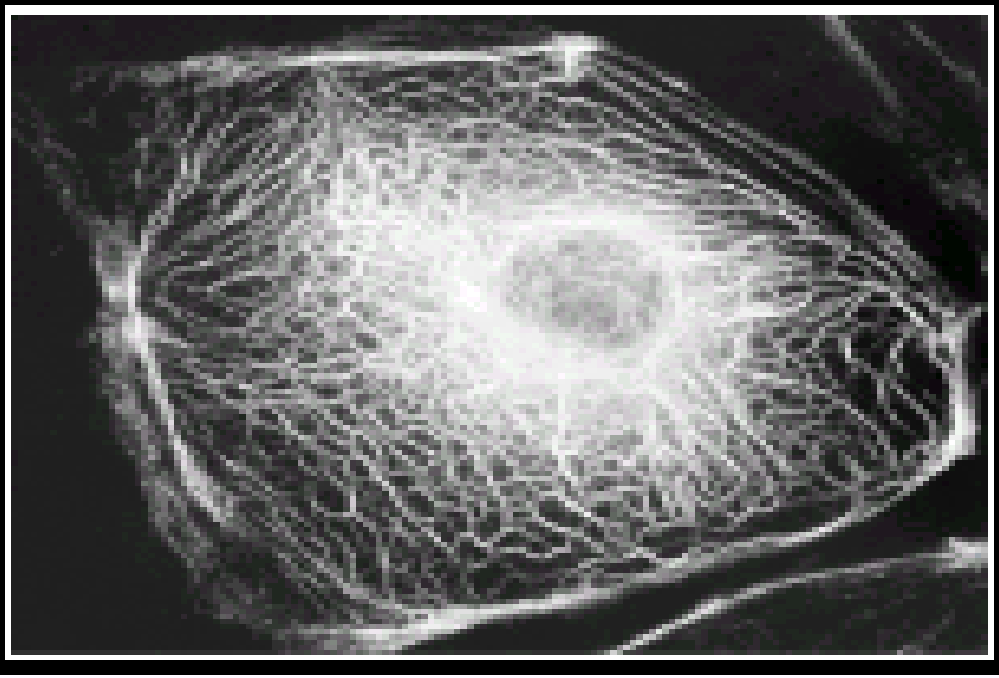
- En sağlam hücre iskeleti filamanlarıdır
- Polimerizasyon/depolimerizasyon özellikleri fosforilasyon özelliklerine bağlıdır
- Hücre türüne göre değişik yapıdadır ve hücrenin türünü belirlemede kullanılır



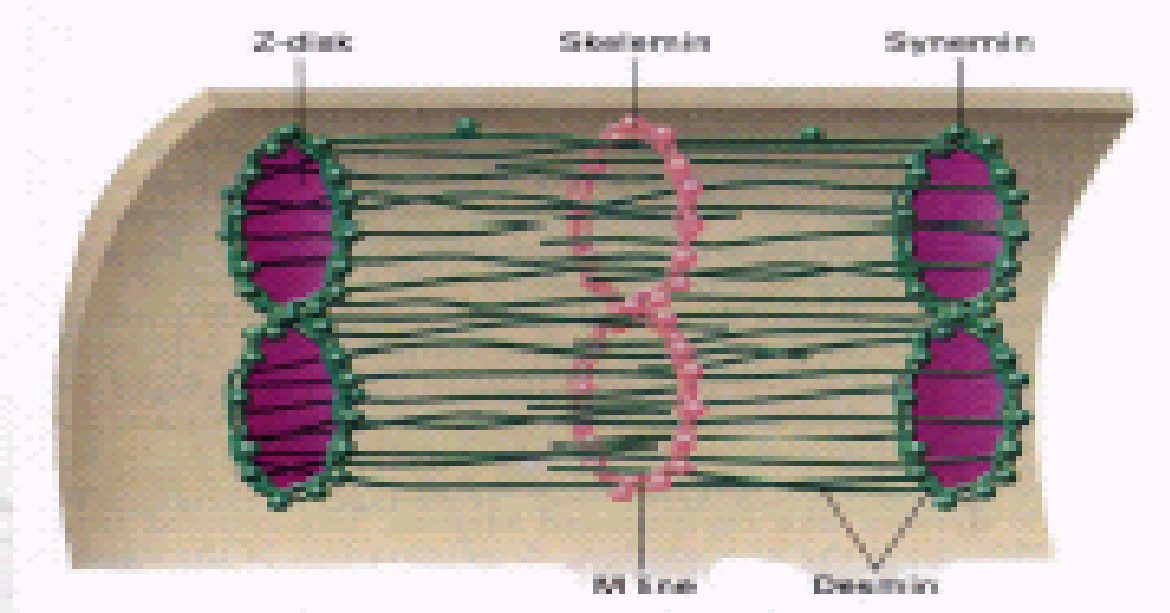
Amino asit dizilişlerine göre 5 sınıfta toplanabilirler

- Keratin
- Vimentin
- Desmin
- Glial filament
- Nörofilament
- Nüklear laminler

Sınıf	Protein yapı	Bulunduğu yer
Keratin (40-60kDa)	sitokeratin	epitel hücresi
Vimentin (54 kDa)	vimentin	mezodermal kökenli hc
Desmin (53 kDa)	desmin	iskelet , düz kas
Glial (51 kDa)	glialfibrilprot.	glial hücreler
Nörofilament (60-160 kDa)	nöroflament	akson,dendritler
Laminler	lamin A;B;C;	çekirdek iç zarı



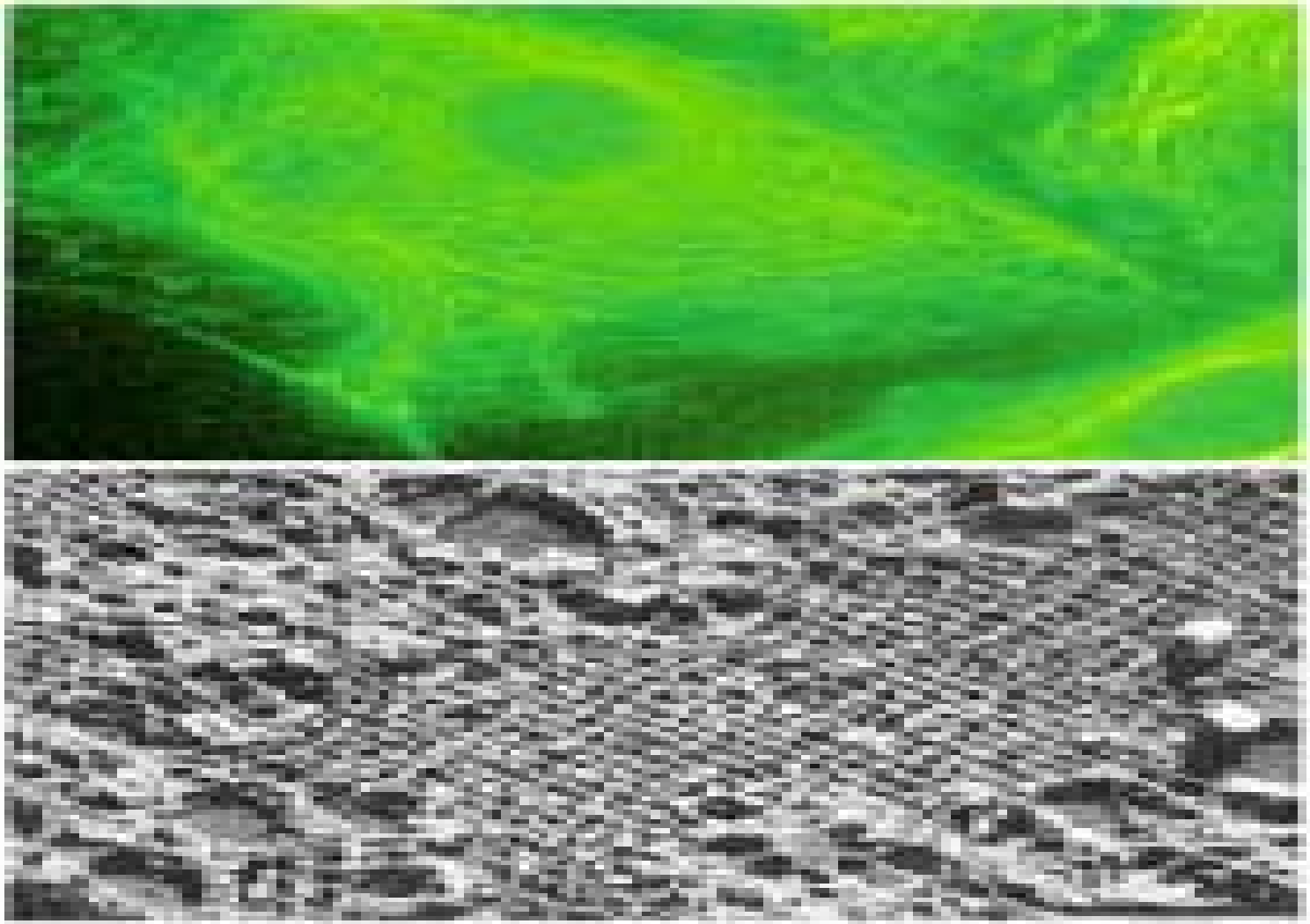
sitokeratin



desmin

TABLO 11.1 Ara Filaman Proteinleri

Tip	Protein	Boyut (kd)	Ekspresse Edildiği Yer
I	Asidik keratinler (~ 15 protein)	40-60	Epitel hücreler
II	Nötral ya da bazik keratinler (~ 15 protein)	50-70	Epitel hücreler
III	Vimentin	54	Fibroblastlar, beyaz kan hücreleri ve diğer hücre tipleri
	Desmin	53	Kas hücreleri
	Glial fibriler asidik protein	51	Glial hücreler
	Periferin	57	Periferal sinir hücreleri
IV	Nörofilaman proteinleri		
	NF-L	67	Sinir hücreleri
	NF-M	150	Sinir hücreleri
	NF-H	200	Sinir hücreleri
	α-interneksin	66	Sinir hücreleri
V	Nükleer laminler	60-75	Tüm hücre tiplerindeki nükleer lamina
VI	Nestin	200	Merkezi sinir sisteminin kök hücreleri



Intermediate filaments
(cp

Görevleri

- Hücre zarına mekanik destek sağlamak ve hücrelerin biraraya gelerek doku oluşturması ile ortaya çıkan mekanik güce karşı koymak
- Desmozom ve hemidesmozomlara bağlanarak komşu hücrelerin birbirleriyle ve ekstraselüler matriksle haberleşmesini sağlamak
- Sarkomer membranını stabilize etmek
- Sinir aksonlarının dayanıklılığının sağlanması

Özellik	Mikrotübülüsler	Mikrofilamanlar	Ara Filamanlar
Yapı	13 protofilamanlık borucuklar	İkili sarmal aktin zinciri	Burularak oluşmuş kalın lifsi proteinler
Çap	24 nm	7 nm	8-12 nm
Protein altbirimleri	α ve β tubulin	aktin	Çeşitli proteinler
Temel işlevi	• Hücre şeklinin korunması • Hücre hareketi (siliya, flagella) • Kromozom hareketleri • Organel hareketleri	• Hücre şeklinin korunması ve değiştirilmesi • Kas kontraksiyonu • Sitoplazmada akış • Hücresel hareket • Sitokinez	• Hücre şeklinin korunması • Çekirdeğin ve bazı organellerin yerlerinin belirlenmesi • Çekirdek zarının oluşumu

Hücre İskeletine bağlı Hastalıklar

Kardiyovasküler Sendromlar

- •Nörodejeneratif Hastalıklar
- •Kanser (invazyon)
- •Karaciğer Sirozu (toksikhedef molekül)
- •Pulmoner Fibrozis
- •Blisterli Deri Hastalıkları