

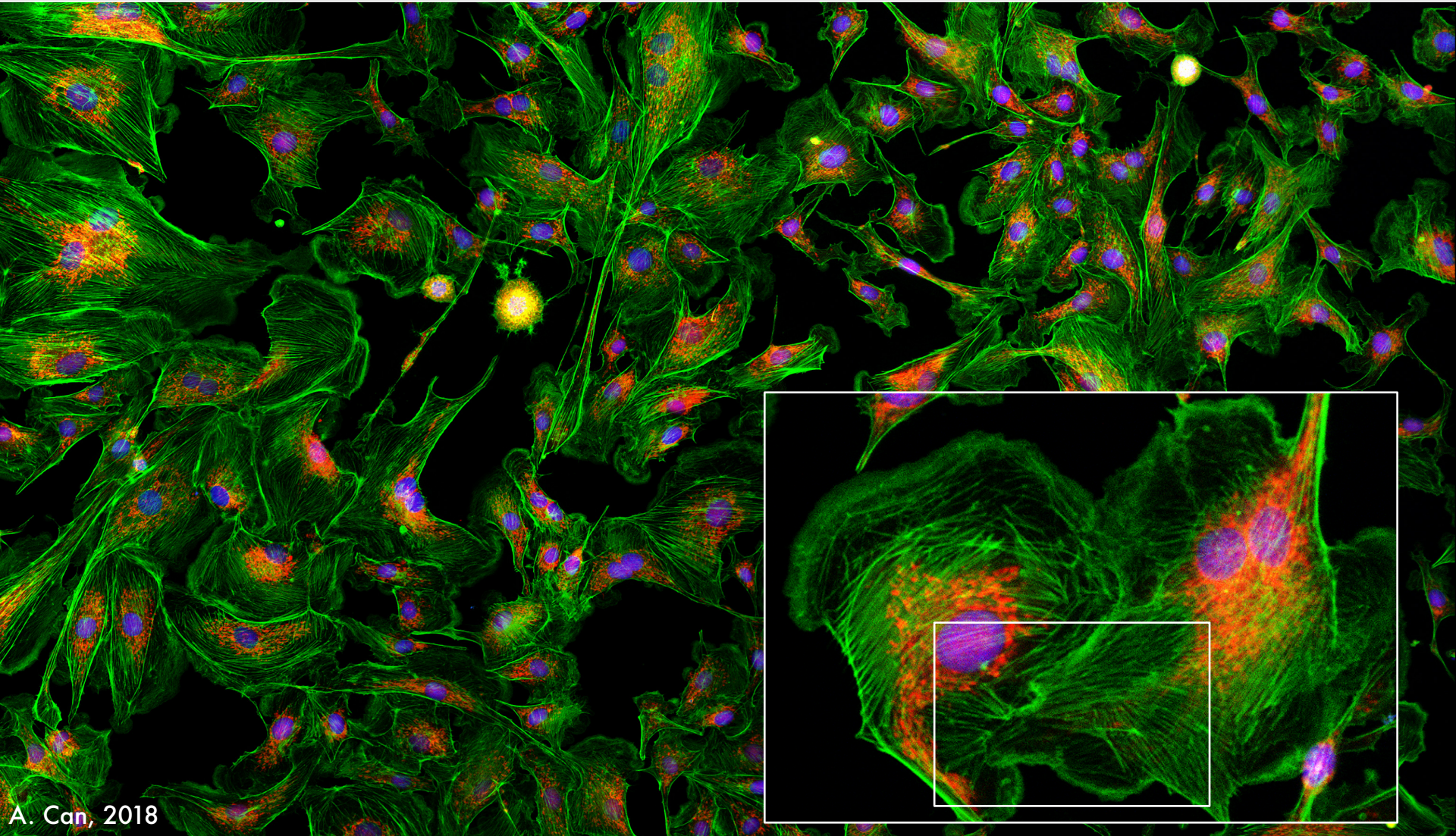


# Hücre İskeleti

Prof. Dr. Alp CAN  
A.Ü. Histoloji-Embriyoloji ABD  
[www.alpcan.com](http://www.alpcan.com)

**HÜCRE = Zarlar + Sitosol + organeller + hücre iskeleti**

**HÜCRE İSKELETİ=Karmaşık, protein filamanları şebekesi**



# Hücre İskeletinin Görevleri

Hücre/Çekirdek şeklinin ve yerleşiminin belirlenmesi ve korunması (elastikiyet, sağlamlılık)

Hücrenin hareketi (göç, kemotaksi), hücrenin bir bölümünün hareketi (siliyum, flagellum vb)

Fagositoz, endositoz, ekzositoz

Sitokinez (sitoplazmanın bölünmesi)

Hücre içi taşınma

Kasılma

Hücre-hücre ve hücre-hücre dışı ortam ilişkilerini destekleme

# Hücre İskeletinin Temel Elemanları

## MİKROFİLAMANLAR (8 nm)

- Aktin [Lifsi (F-aktin) ve küresel (G-aktin)]

## MİKROTÜBÜLSLER (25 nm)

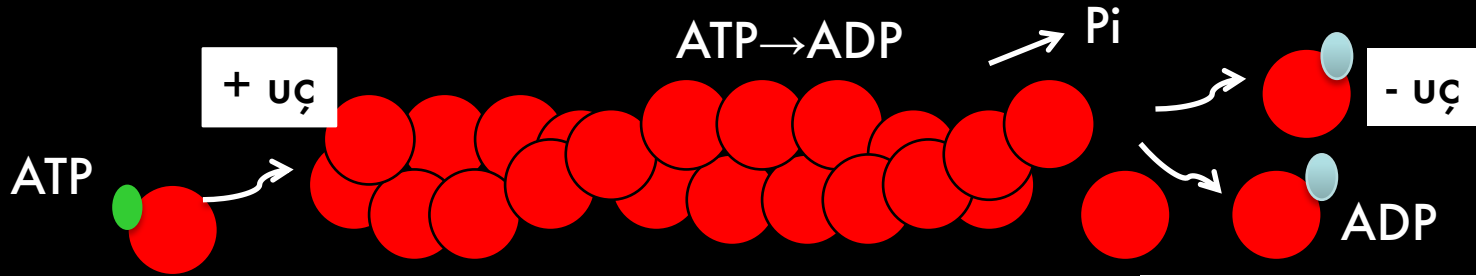
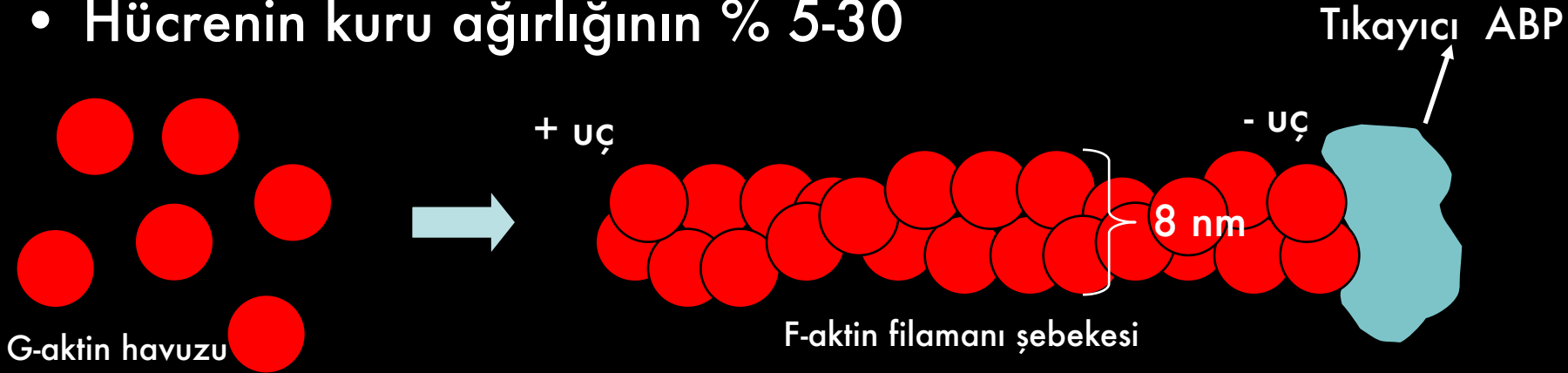
- Tubulin (alt birimleri: alfa, beta, gamma)

## ARA FİLAMANLAR (10 nm)

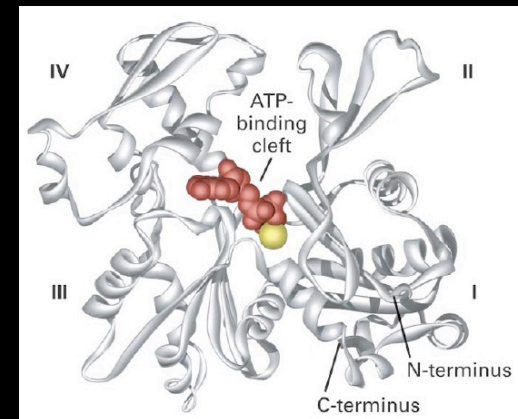
- Keratinler
- Desmin
- Nörofilamanlar
- GFAP
- Vimentin
- Peripherin
- Laminler

# Mikrofilamanlar

- G-Aktin molekülleri (42 kD)
- Hücrenin kuru ağırlığının % 5-30

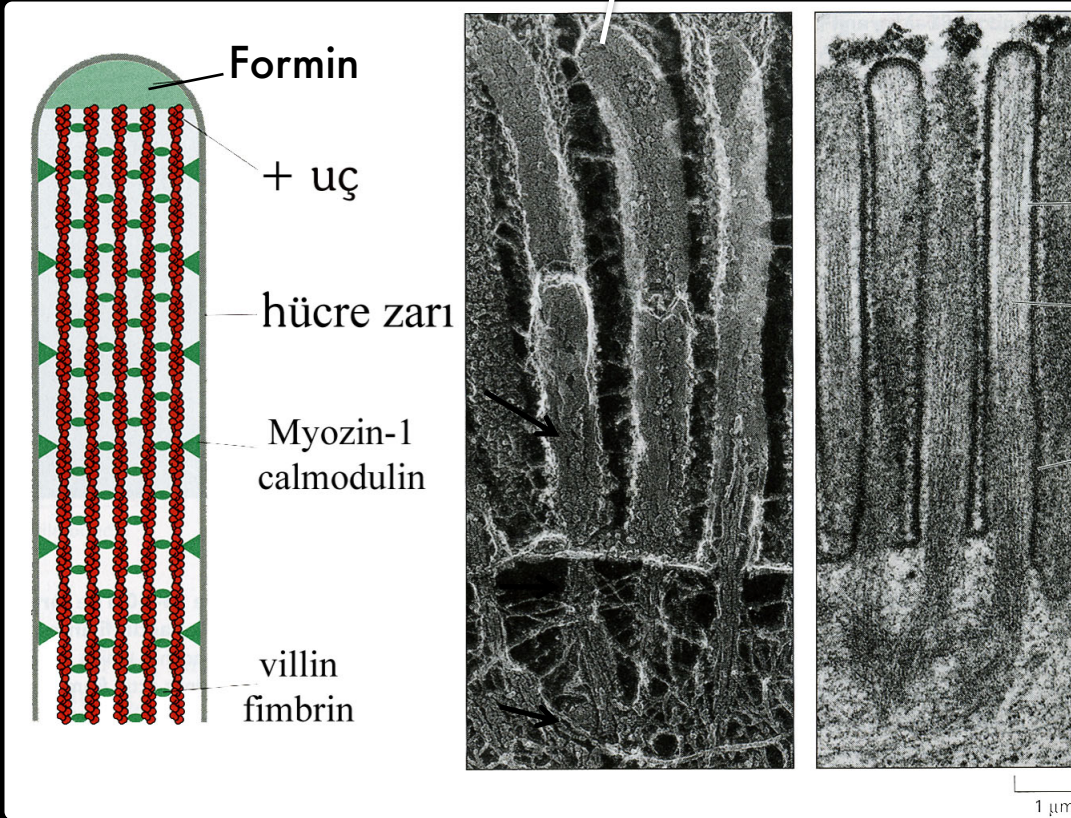


- ATP-bağımlı polimerizasyon

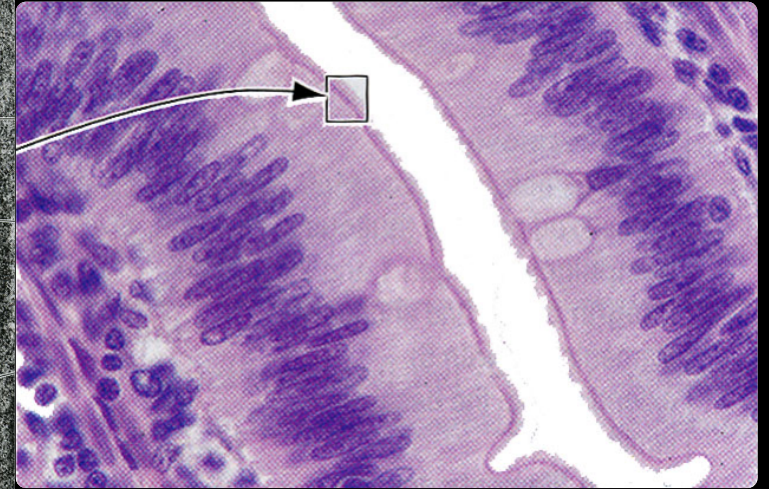


# Epitel hücrelerinde mikrovillus yapısındaki mikrofilamanlar

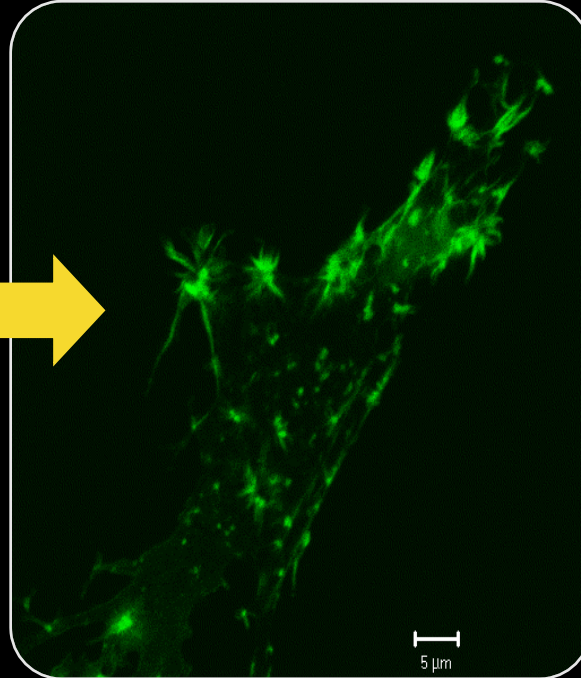
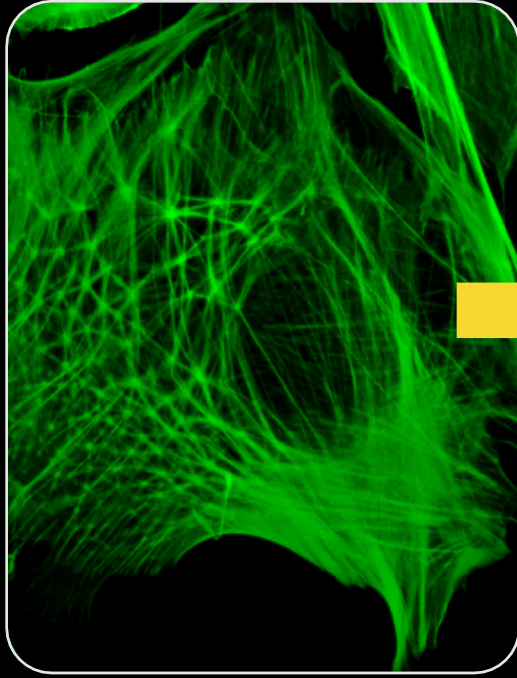
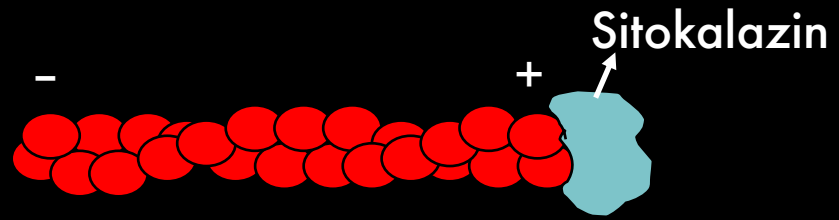
## Mikrovillus (çoğul; mikrovilli)



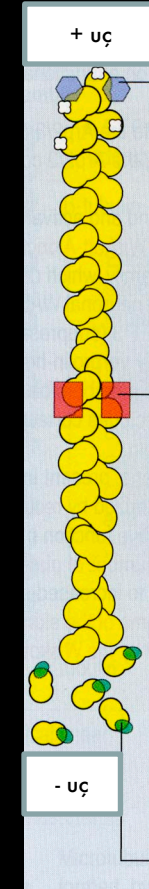
## Fırçası Kenarlı Prizmatik Epitel



Sitokalazin D  
5 µg/mL



A.Can, 1997



Aktin zehirleri

Sitokalazin B

- + uca bağlanarak tıkaç oluşturur ve depolimerizasyonu uyarır
- Mantardan elde edilir.

Falloidin

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

Latrunkulin'ler

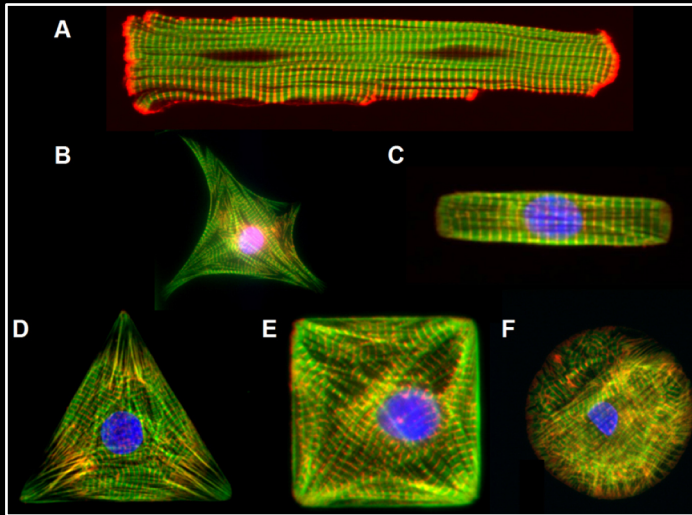
- G-aktin'e bağlanarak F-aktin depolimerizasyonunu uyarır.
- Kızıldeniz süngeri *Latrunculla magnifica*'dan elde edilir.

## Köygöçürene dikkat

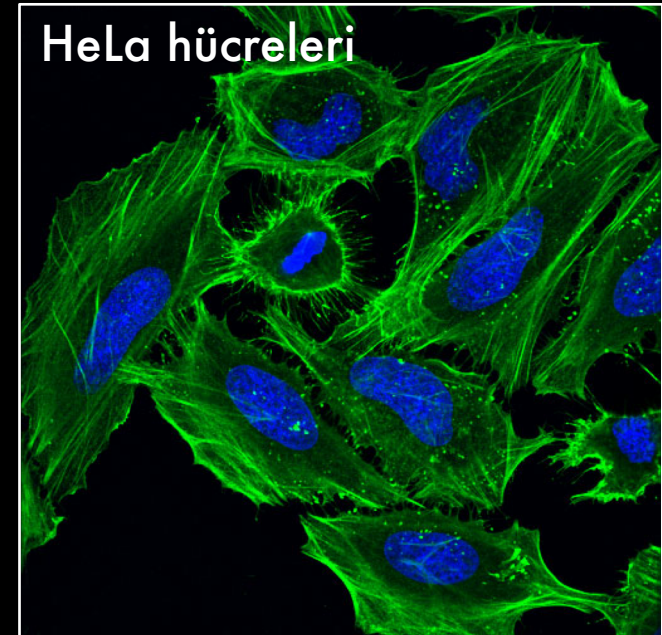
İSTANBUL - Mantar zehirlenmesinden İstanbul'daki hastanelere son günlerde 24 kişi başvurdu, iki çocuk öldü. 15 yaşındaki Muzaffer ile 12 yaşındaki kardeşi Zafer Özmen Ümraniye'de ormandan topladıkları mantarı yedikten sonra hastalanmıştı. 13 kişi tedavi altında. Uzmanlar, İstanbul'da 'köygöçüren' gibi 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)

# Aktin izoformları

- Alfa (α)
  - Beta (β)
  - Gamma (γ)
- Birçok hücrede hücre iskeletinde ve hücrenin hareketi sağlayan düzenleyiciler olarak



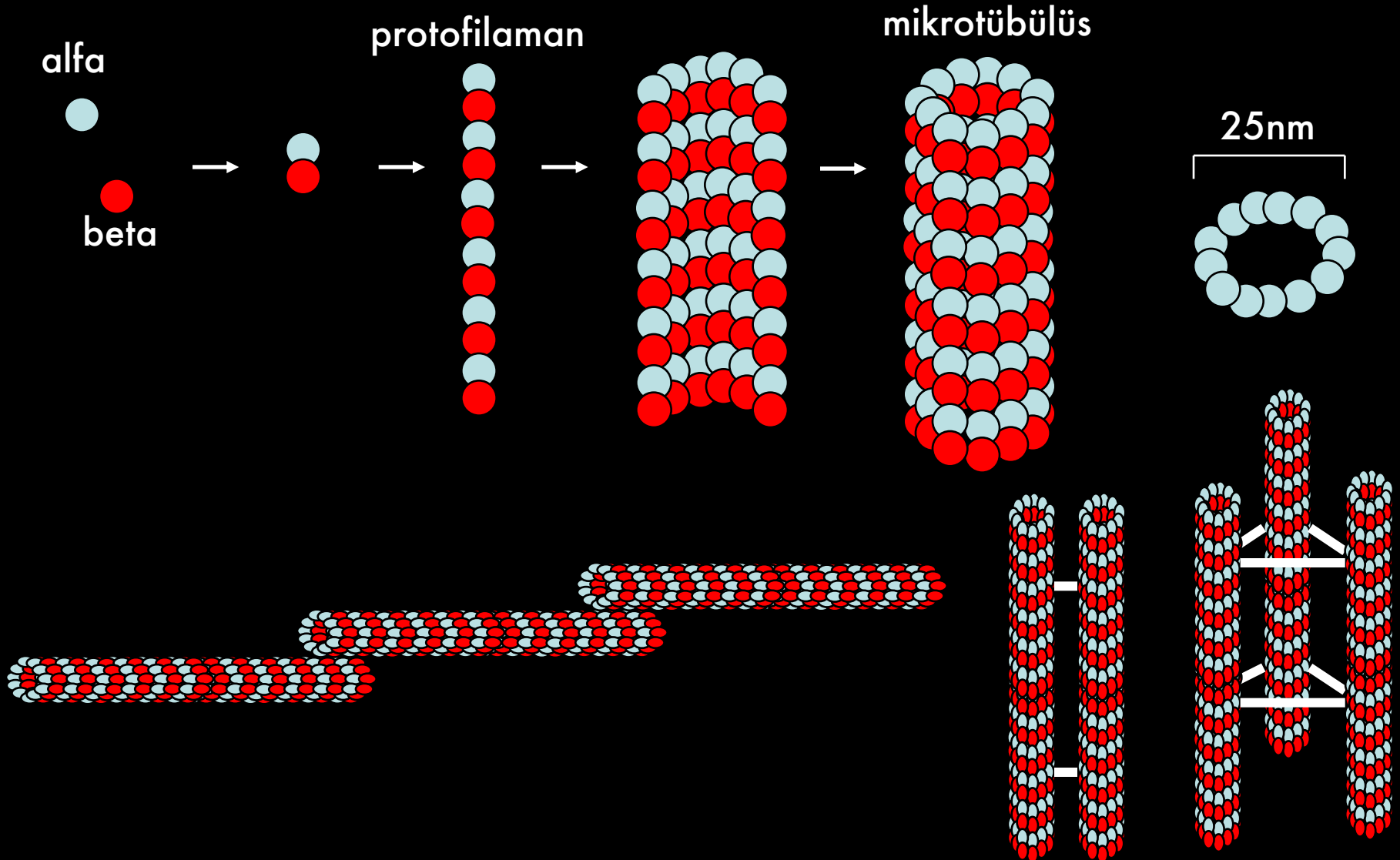
Alfa-sarkomerik aktin  
Sarkomerik alfa aktinin

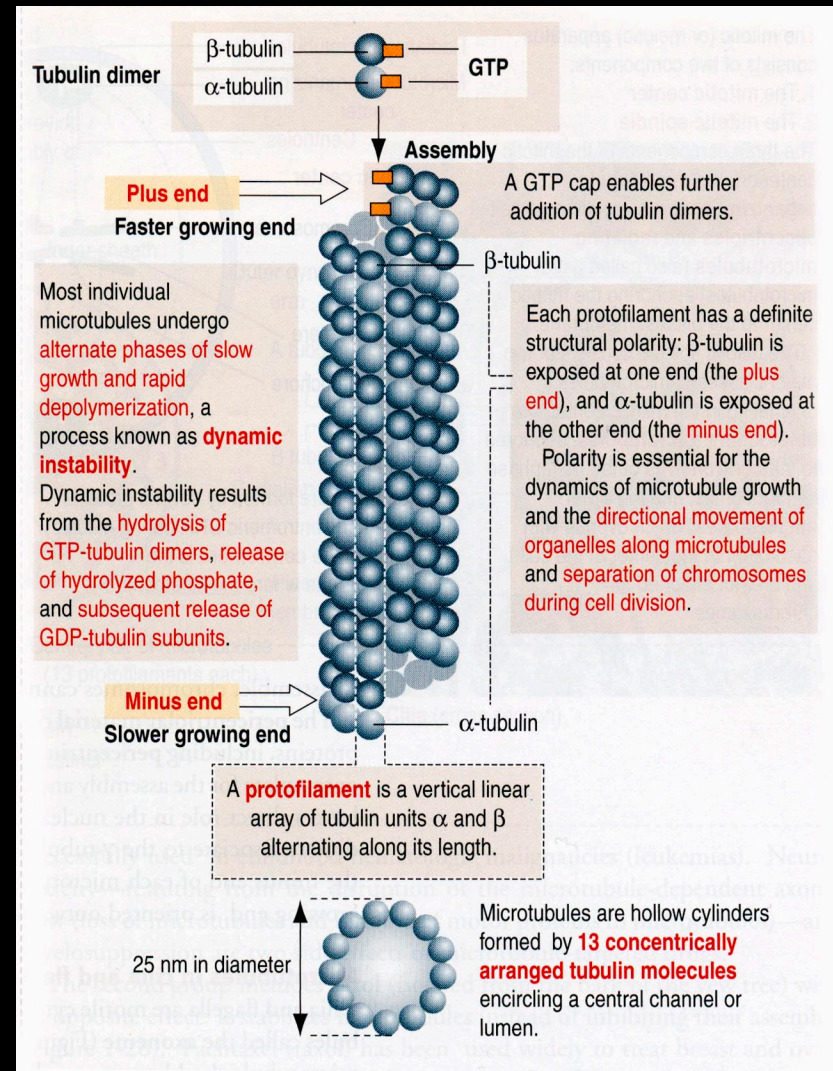
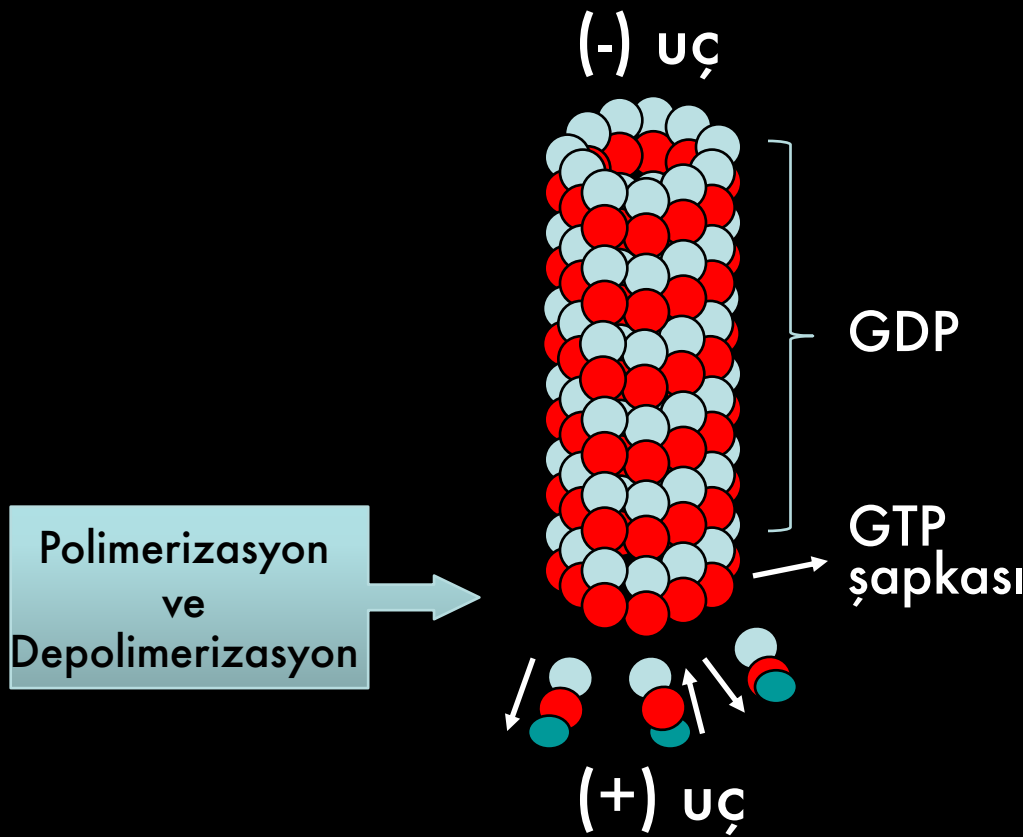


Beta aktin



# Mikrotübülüsler





## MT kurulumunu etkileyen faktörler;

- *Tubulin konsantrasyonu*

Kritik kons. altında ( $C_c$ ) tubulin ( $< 10 \mu\text{M}$ ) = depolimerizasyon

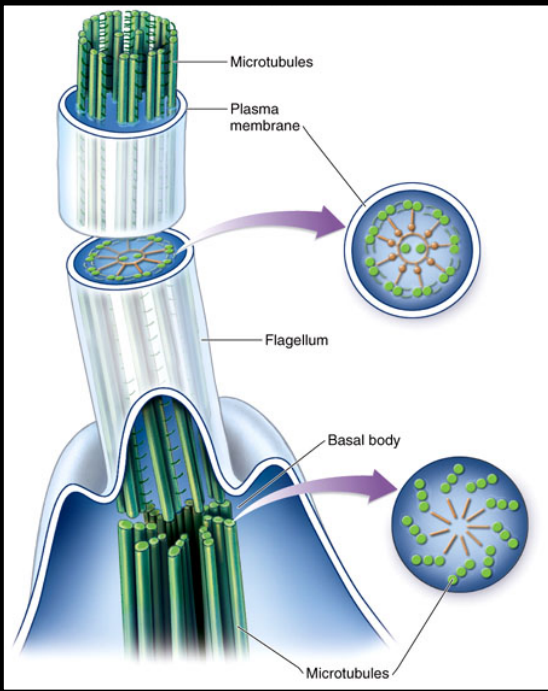
Kritik kons. üstünde ( $C_c$ ) tubulin ( $> 10 \mu\text{M}$ ) = polimerizasyon

- *Isı*

$37^\circ$ 'de maksimum

$2-8^\circ$ 'de tamamen yıkılım (geri dönüşümlü)

# Aksonem (Siliyum ve Flagellum için kalıp görevi)



## Aksonem'in major bileşenleri

Mikrotübülüsler

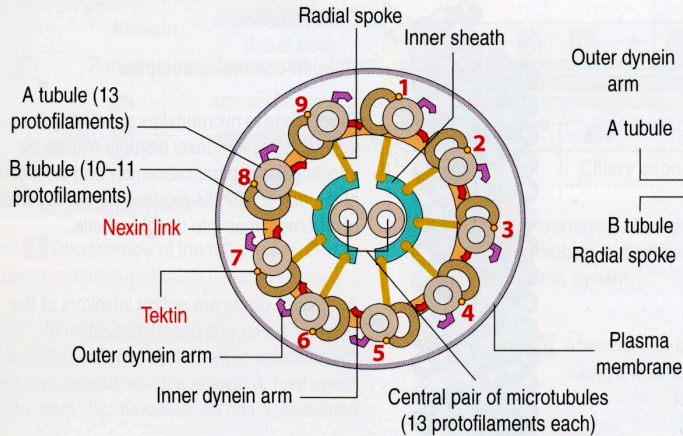
Tektin'ler

Dynein Kolları

Neksin bağları

Radiyal çıkıntılar

İç kılıf

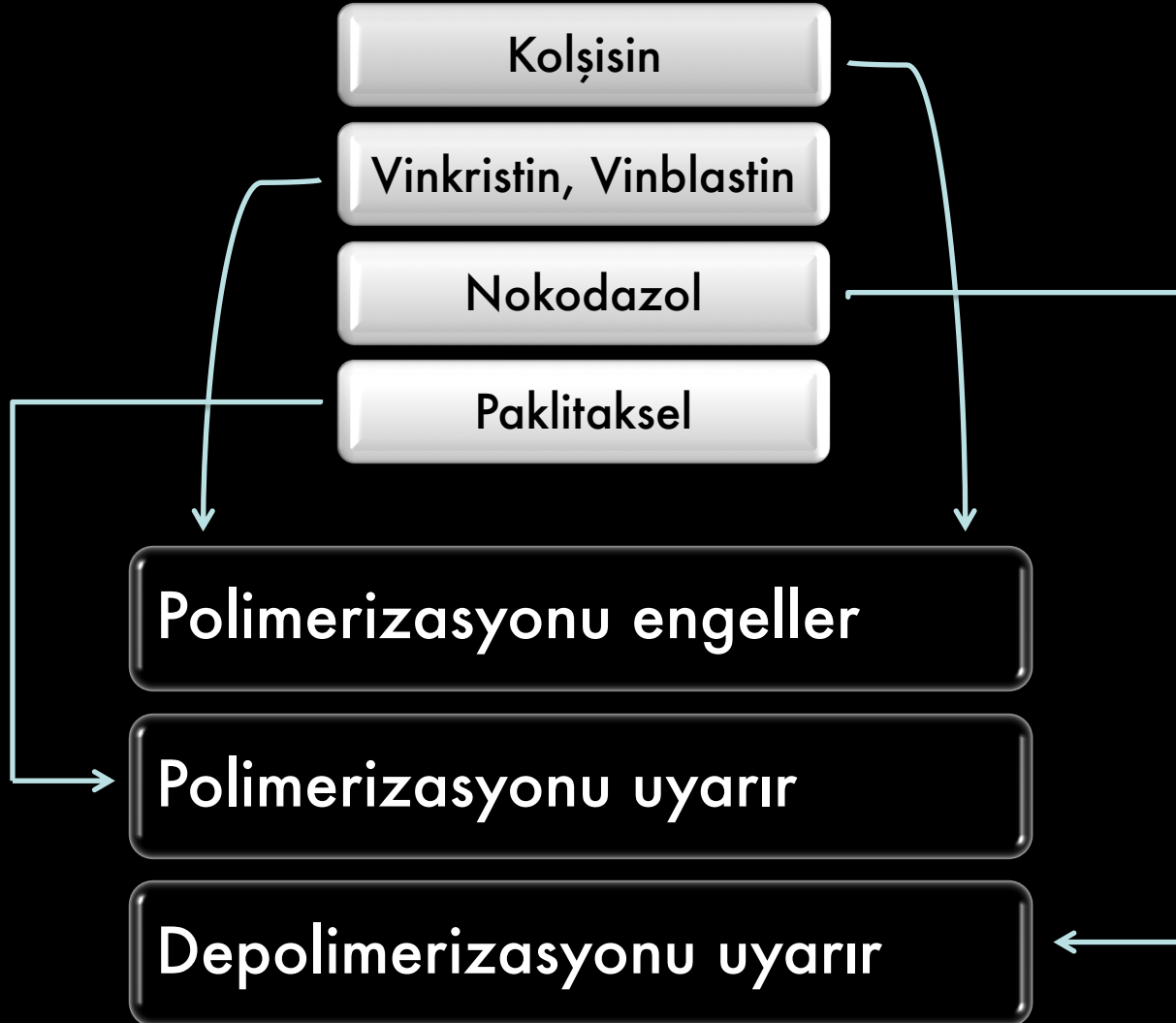


Cilia (cross section)

The relative position of **A and B tubules** and their **dynein side arms** give each cross section of the axoneme a distinct polarity and clockwise orientation (**1-to-9 direction**).

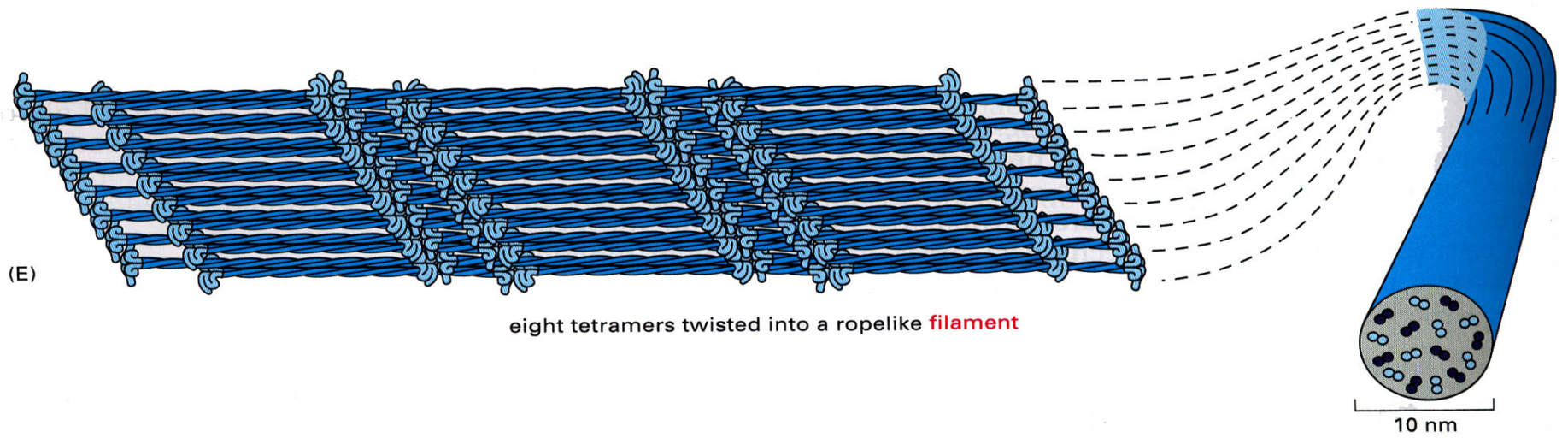
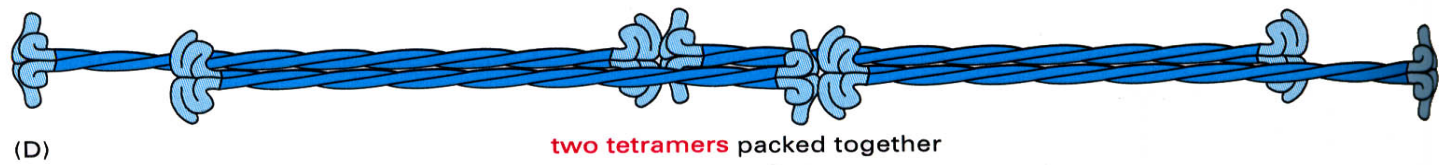
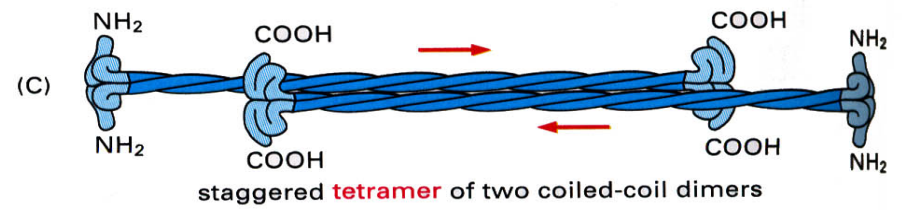
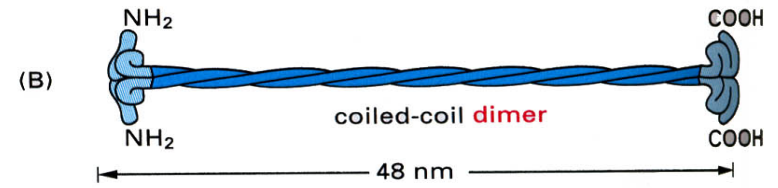
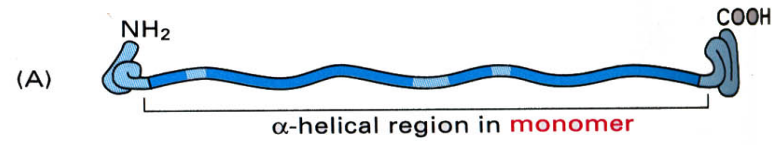
Siliyum=kirpik (hücrenin apikal yüzündeki hareketli oluşumlar)  
Flagellum=kamçı (spermatozoonların kuyrukları)

# MT dinamiğini etkileyen ilaçlar (kanserde kemoterapi ajanları)

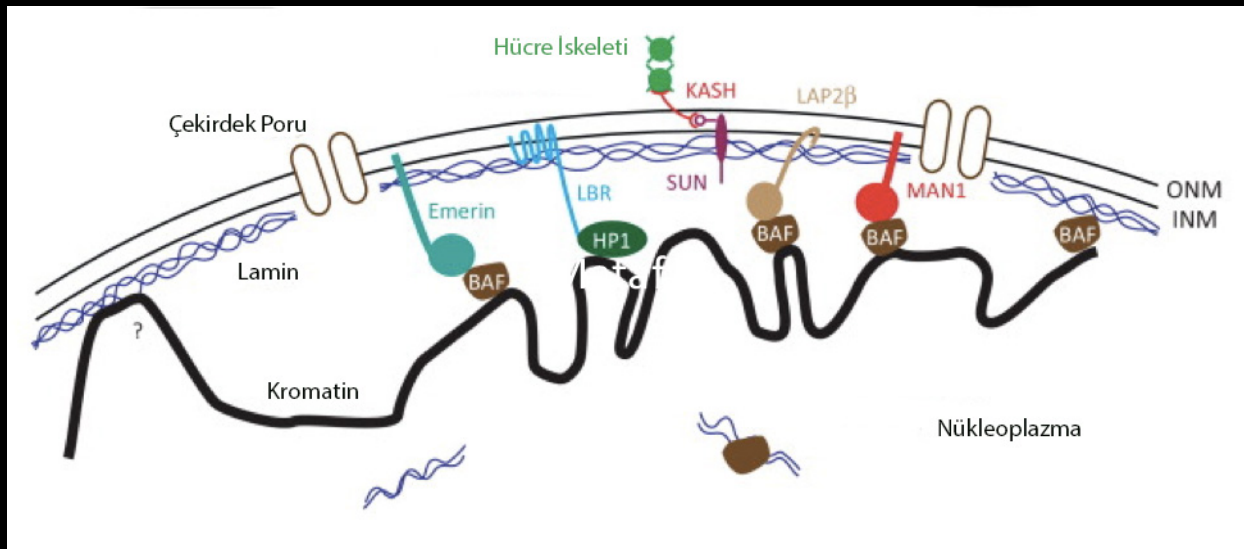
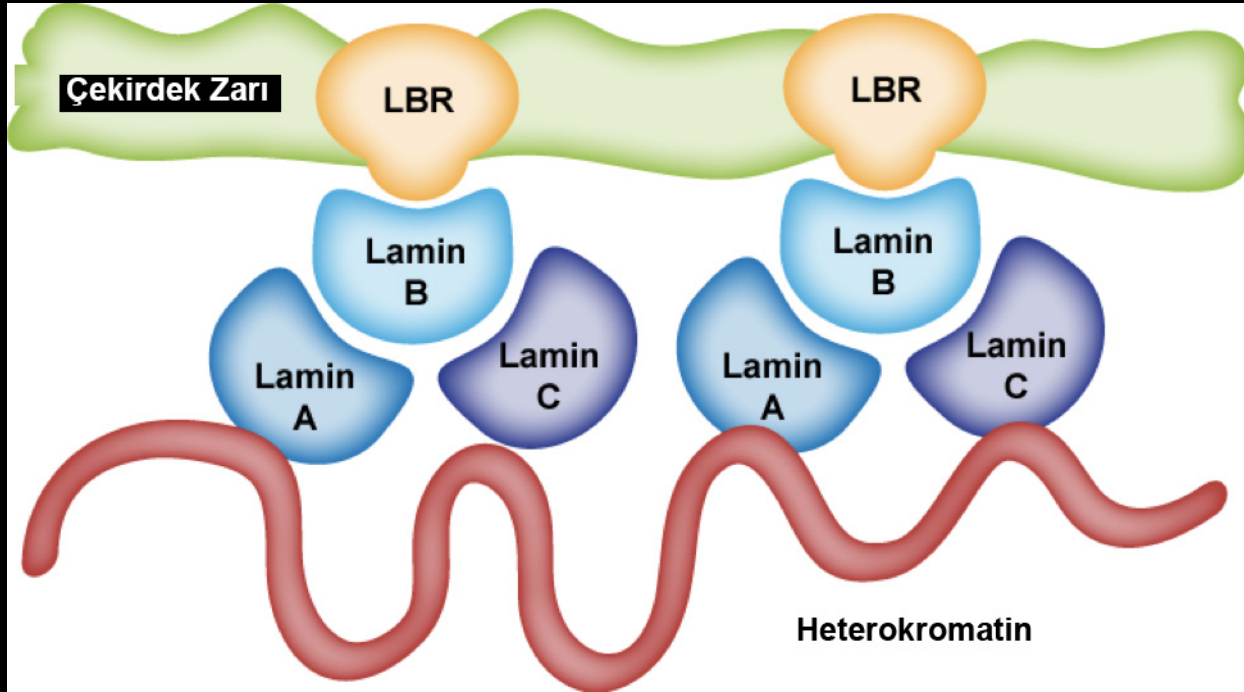


# Ara Filamanlar

- 10 nm kalınlığındadırlar
- Heterojen protein gruplarından oluşur (40-200 kDa)
- En sağlam hücre iskeleti filamanlarıdır
- Polimerizasyon/depolimerizasyon özellikleri fosforilasyon özelliklerine bağlıdır (fosforilasyon sağlamlılık kazandırır)
- Hücre türüne göre değişik yapıdadır ve hücrenin türünü belirlemede kullanılır



Tip	İsim	Bulunduğu yer
1	Asidik keratinler (40-60kDa)	Epitel hücreleri ve türevlerinde (saç, tırnak vb.) sitoplazmik plaklar, desmozom ve hemidesmozom
2	Nötral ve bazik keratinler (50-70kDa)	
3	Vimentin (54 kDa)	Mezenkim kökenli hc.
	Desmin (53 kDa)	Kas hücreleri
	Gliyal Fibrilli Asidik Protein (51 kDa)	Astroцитler ve Schwann hc.
	Periferin (57 kDa)	Periferik sinir sistemindeki bazı nöronlar
4	Nörofilaman'lar (68-220 kDa) (NF-L, NF-M, NF-H)	Akson ve dendritler
5	Lamin'ler (A, B, C)	Çekirdek iç zarı
6	Nestin	Gelişen Sinir hücresi





# Hücre İskeletinin Yardımcı Proteinleri

## Bağlayıcı-Düzenleyici Proteinler (ABP, MAP, IFBP)

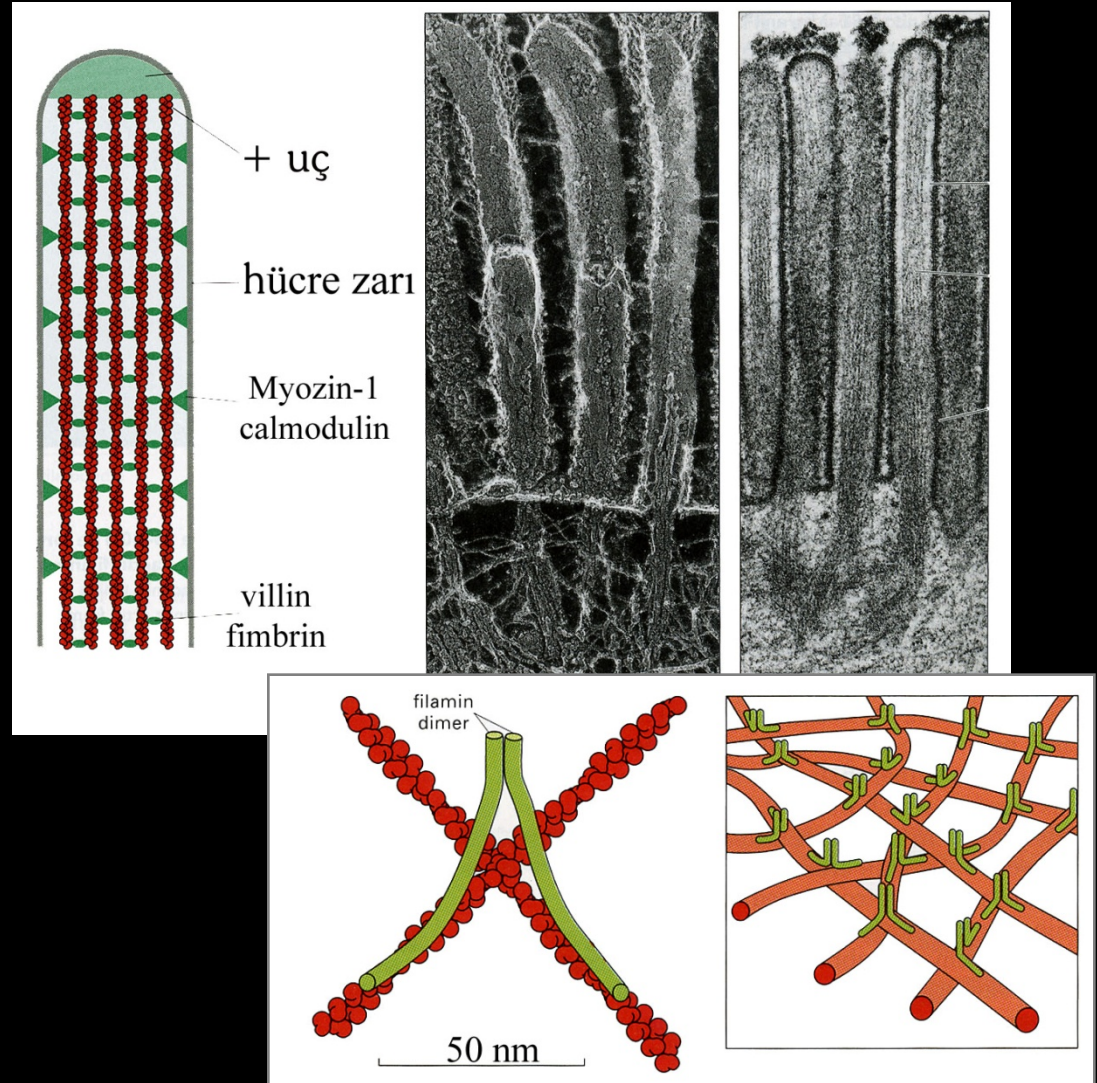
- Birbirine tutundurma
- Boy-açı-sayı belirleme

## Motor Proteinler (kinesin, dynein, myozin)

- Hücre içi taşınma
- Hücrenin bölünmesi
- Kasılma

# Aktin Bağlayıcı Proteinler

- Villin
- Fimbrin
- Filamin
- Timosin
- Profilin
- Gelsolin (capping)
- Myosin-1
- Calmodulin
- Spectrin (eritrositlerde)



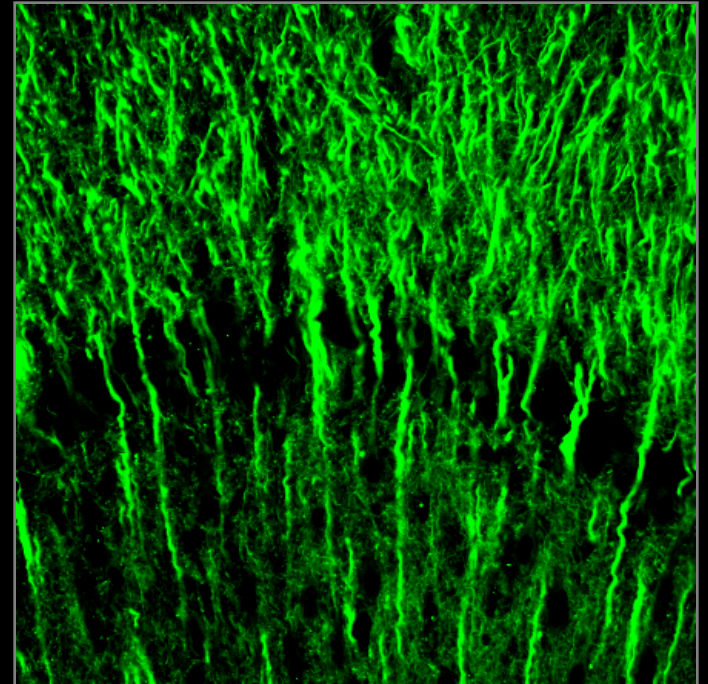
**Tablo 5.5** Ara filamanlarla ilişkili proteinler

	<b>Dağılım</b>	<b>İlişki kurduğu yapılar</b>
<b>Plakin'ler</b>		
BPAG-1	izoformları hemidesmozom, kas, kıkırdak, nöronlarda bulunur	ara filamanlar, mikrotübülüsler, aktin
Desmoplakin	desmozom	ara filamanlar, cadherin ve diğer desmozom proteinleri
Plektin	nöron dışındaki birçok hücrede	ara filamanlar, mikrotübülüsler, aktin, spektrin, $\beta$ 4 integrin
<b>Epidermal</b>		
Filaggrin	keratinleşen epitel hücrelerinde	sitokeratinler
<b>Lamin ilişkili</b>		
LAP1	çekirdek zarı integral proteini	laminleri çekirdek zarına bağlar
LAP2	çekirdek zarı integral proteini	laminleri çekirdek zarına bağlar
LBR	çekirdek zarı integral proteini	laminleri çekirdek zarına bağlar
Emerin	çekirdek zarı integral proteini	laminleri çekirdek zarına bağlar

# Mikrotübülüs Bağlayıcı Proteinler

- Mikrotübülüslerin uzaysal düzenlenişinden sorumludur
- Mikrotübülüslerin birbirine göre hareketinden sorumludur
- Akson boyunca yer alırlar

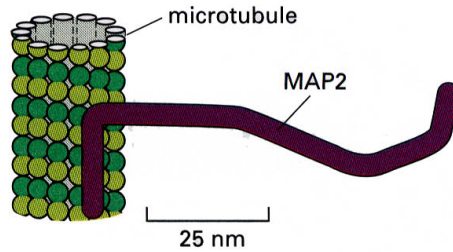
MAP-2



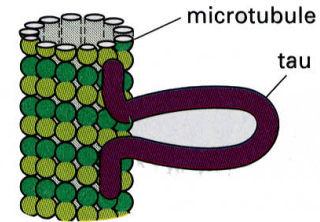
## Hayvan hücrelerine özgü bazı Mikrotübülüse Bağlı Proteinlerin işlevlerine göre dağılımları

	Dağılım	İşlev
<b>Yıkıcılar</b>		
MCAK/Kinesin 13	omurgalılar	Kinetokorlarda MT* yıkılımını uyarır
<b>Sabitleyiciler</b>		
MAP1a	akson ve gliya uzantıları ve bazı hücreler	MT kurulumunu uyarır
MAP1b (MAP5)	nöronlar ve bazı hücreler	MT kurulumunu uyarır
MAP2	dendritlerde	MT kurulumunu uyarır, fosfokinaz A'nın düzenleyici parçasına bağlanır, aktina bağlanır
MAP3 (MAP4, MAPU)	gliya ve birçok hücre	MT kurulumunu ve sabitlenmesini uyarır
STOP	omurgalı hücreleri	MT'i soğukta yıkılmaktan korur
Tau	aksonlar	MT kurulumunu ve sabitlenmesini uyarır
<b>Bağlayıcılar</b>		
Gephyrin	nöronlar	glisin reseptörlerini MT'lere bağlar
<b>(+) uca Bağlanan Proteinler</b>		
CLIP-170	ökaryot hücreler	Endozomları MT'lerin (+) ucuna bağlar
APC	ökaryot hücreler	$\beta$ -catenin'i düzenler, tümör baskılayıcıdır, kaybı kolon kanserine neden olur
XMAP215	ökaryot hücreler	MT dinamiğini ve bölünme kutuplarını düzenler
KMN ağı	ökaryot hücreler	Kinetokorlarda MT bağlanma bölgesi oluşturur

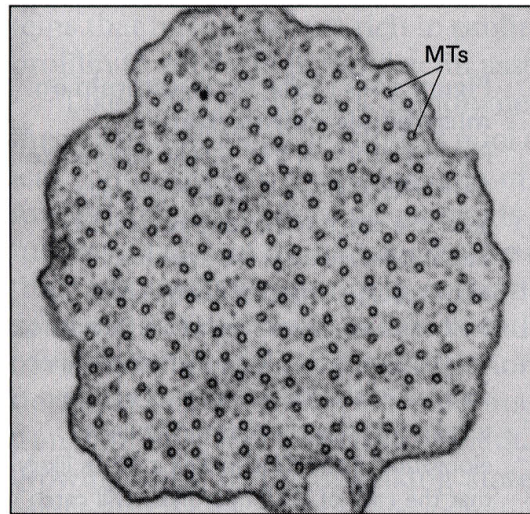
# MAP-2 ve tau



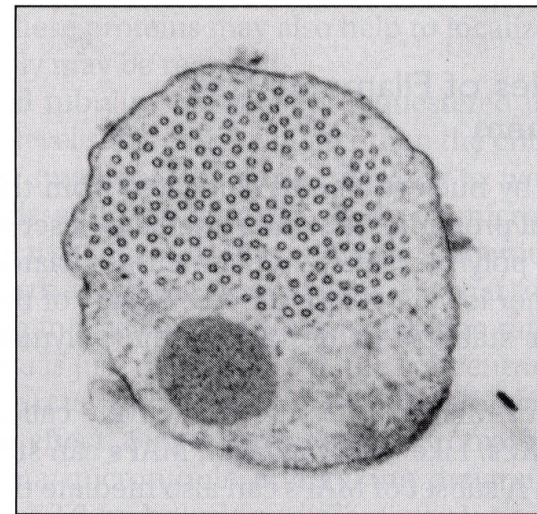
(A)



(B)



(C)



(D)

Aşırı MAP-2 üretimi

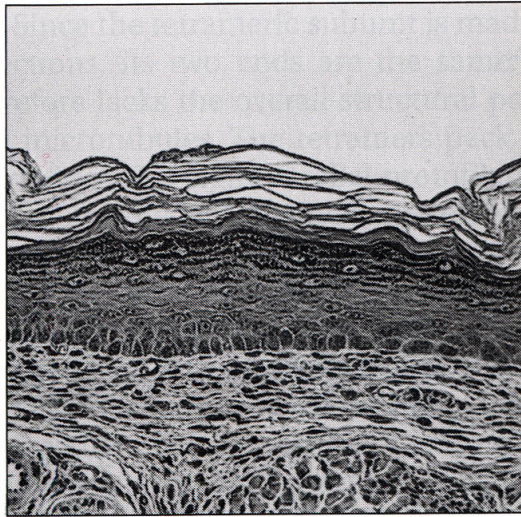
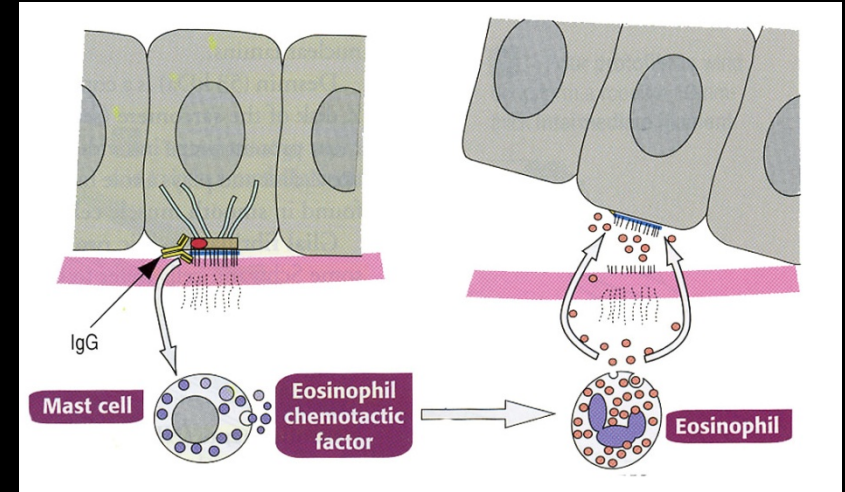
Aşırı tau üretimi

# Hücre İskeletine Bağlı Hastalıklar

- Kardiyovasküler Sendromlar
- Nörodejeneratif Hastalıklar
- Kanserin İnvazyonu
- Karaciğer Sirozu (alkole bağlı olmayan)
- Pulmoner Fibrozis
- Blisterli Deri Hastalıkları

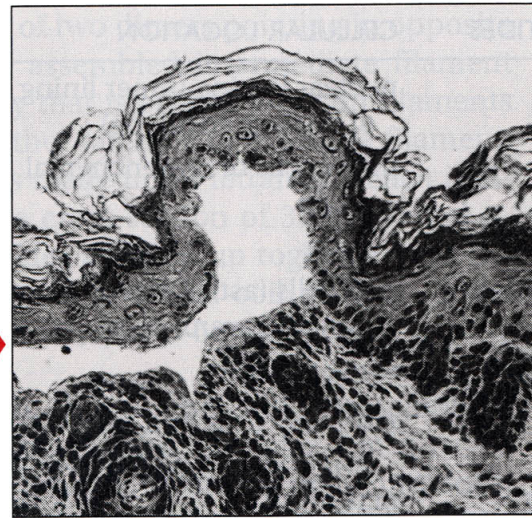
## BÜLLÖZ PEMPHİGUS

- Mast hücrelerine antikor bağlanır
- Mast hücreleri ECF salgılar
- ECF, eozinofillerden proteaz salgılatır
- Proteaz hemidesmozomdaki keratinleri yıkar

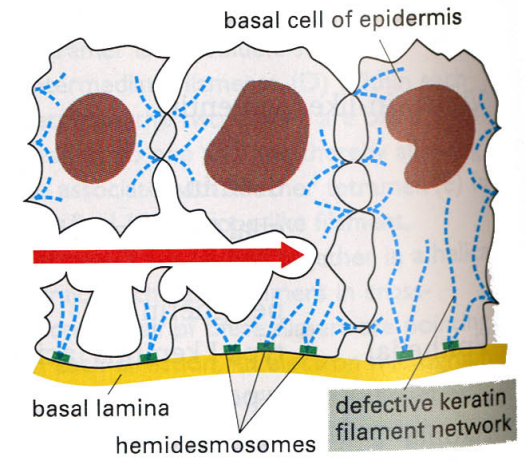


(A)

40  $\mu$ m



(B)



(C)



# Progeria (Hutchinson-Gilford Progeria Sendromu)

- 1886 ilk vaka (Hutchinson)
- 1904 (Gilford)
- 1/4-8 milyon E/K:1.5/1 spr. OD-OR
- %90 beyaz ırk

- ✓ LMNA geninde nokta mutasyon → dominant mutant prelamin A (progerin)
- ✓ Kısa telomerlerle karakterize
- ✓ Doğumda genellikle normal fakat erken yaşlanma
- ✓ Motor ve zeka gelişimi normal, 20'li yaşlara kadar yaşayabilirler
- ✓ Belirgin saçlı deri venleri ve gaga burun ile karakteristik yüz görünümü
- ✓ Skleroderma benzeri deri ve alopesi
- ✓ Generalize ateroskleroz, KV ve SV hastalığa bağlı erken ölüm

## Hücre İskeleti Özeti

	Mikrotübülüsler	Mikrofilamanlar	Ara Filamanlar
Yapı	13 protofilamanlık borucuklar	İkili sarmal aktin zinciri	Burularak oluşmuş kalın lifsi proteinler
Çap	25 nm	7 nm	8-12 nm
Protein altbirimleri	$\alpha$ ve $\beta$ tubulin	aktin	çeşitli proteinler
Temel işlevi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hücre şeklinin korunması</li><li>• Hücre hareketi (silyum, flagellum)</li><li>• Kromozom hareketleri</li><li>• Organel hareketleri</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hücre şeklinin korunması ve değiştirilmesi</li><li>• Kas kontraksiyonu</li><li>• Sitoplazmada akış</li><li>• Hücre hareket</li><li>• Sitokinez</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hücre şeklinin ve çekirdeğin korunması</li><li>• Çekirdeğin ve organellerin yerlerinin belirlenmesi</li><li>• Çekirdek zarının yapım ve yıkımı</li></ul>