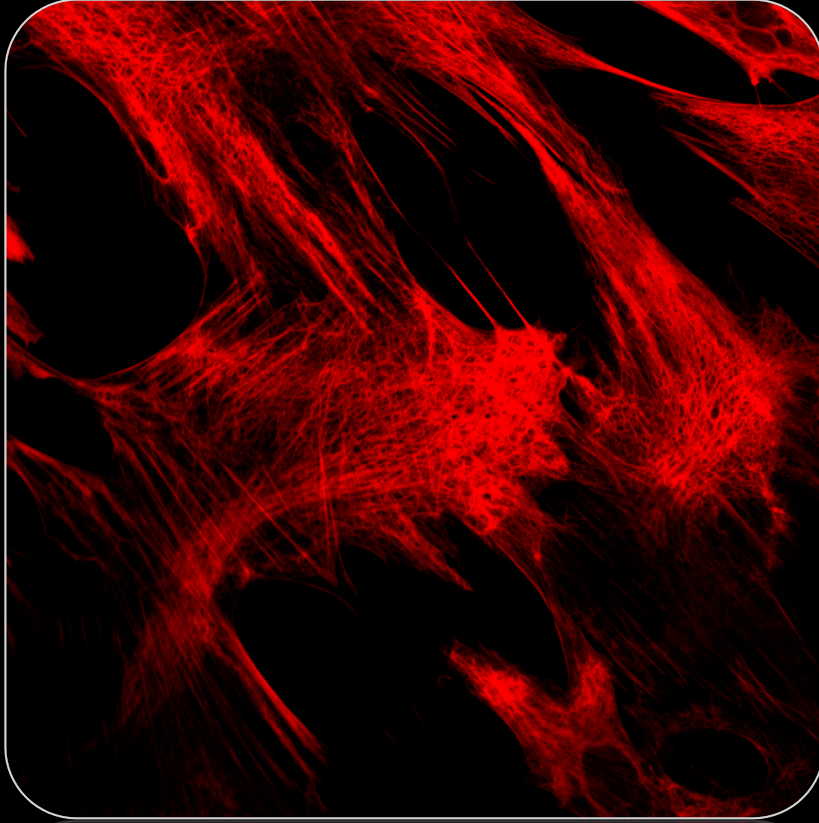




İnsan Fibroblastları
Alp Can, 2002

Hücre İskeleti

Prof.Dr. Alp Can
Histoloji-Embriyoloji
Anabilim Dalı
www.alpcan.com

HÜCRE = Sitosol + organeller + hücre iskeleti

HÜCRE İSKELETİ=Karmaşık, protein filamanları şebekesi

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

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

Fagositoz, endositoz, ekzositoz

Sitokinez

Hücre içi taşınma

Kasılma

Hücre-hücre ve hücre-hücre dışı ortam ilişkilerini destekleme

Hücre İskeletinin Temel Elemanları

MİKROFİLAMANLAR (7 nm)

- Aktin (form: Filamentöz ve Globüler)

MİKROTÜBÜLÜSLER (25 nm)

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

ARA FİLAMANLAR (10 nm)

Keratinler

Desmin

GFAP

Vimentin

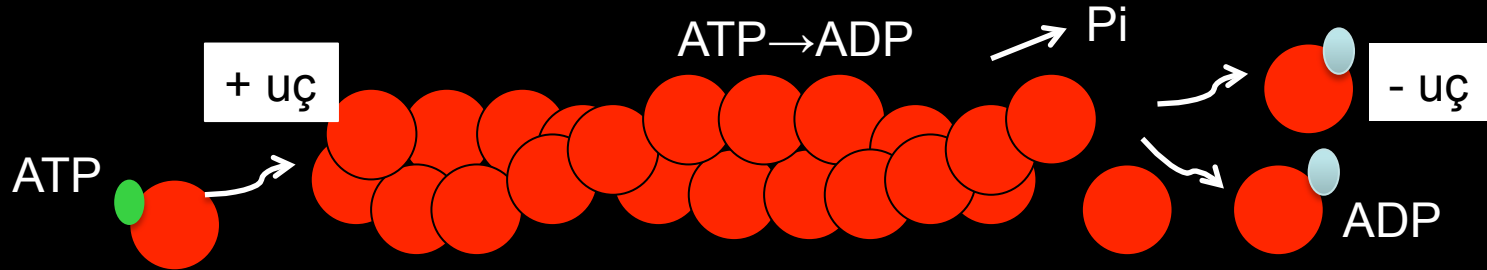
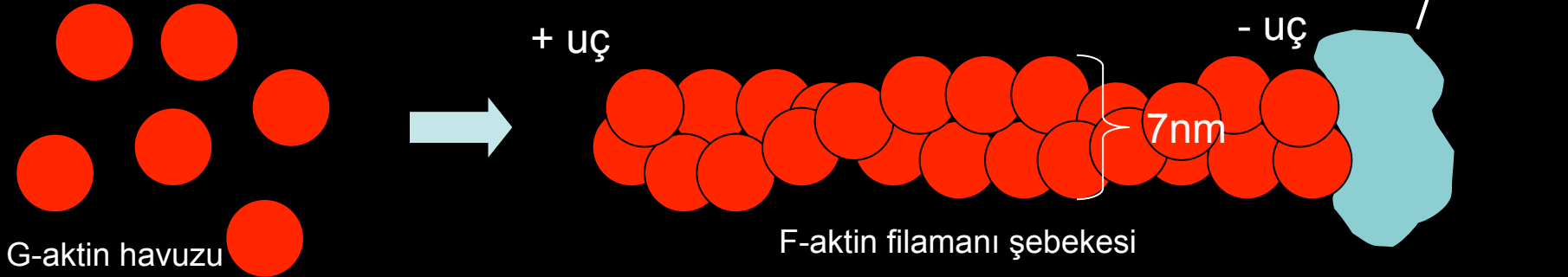
Peripherin

Nörofilamanlar

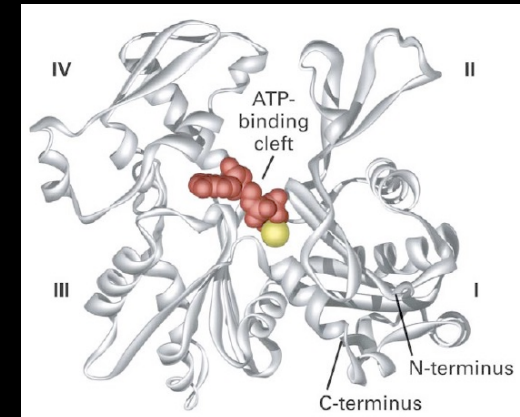
Laminler

Mikrofilamanlar

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

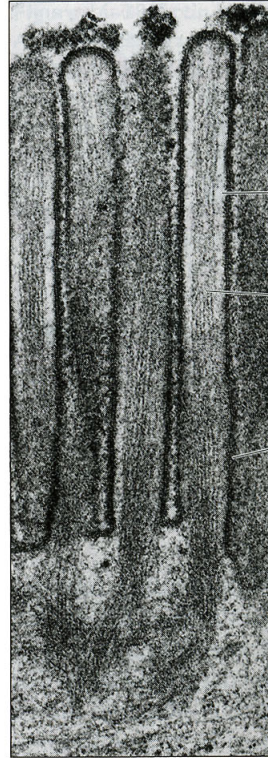
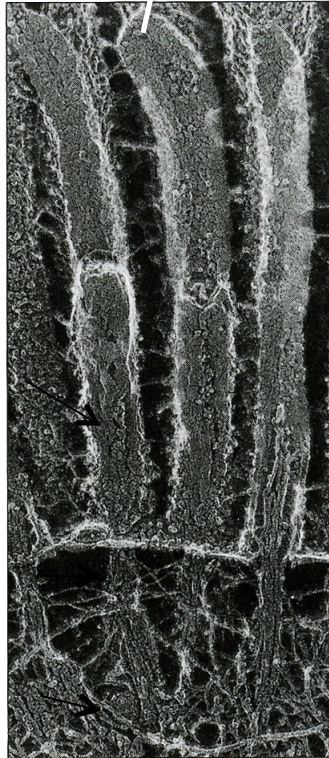
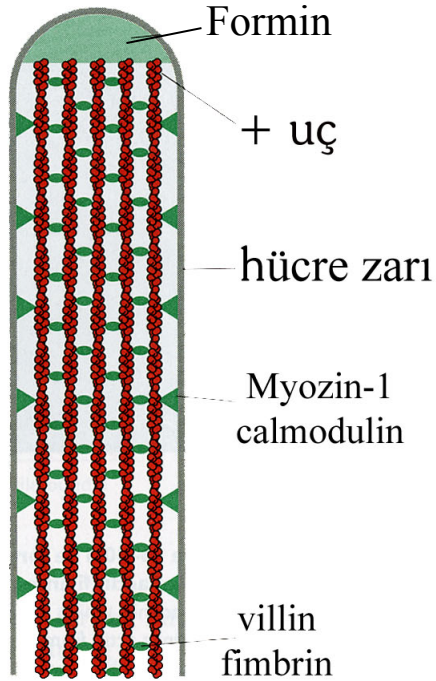


- ATP-bağımlı polimerizasyon

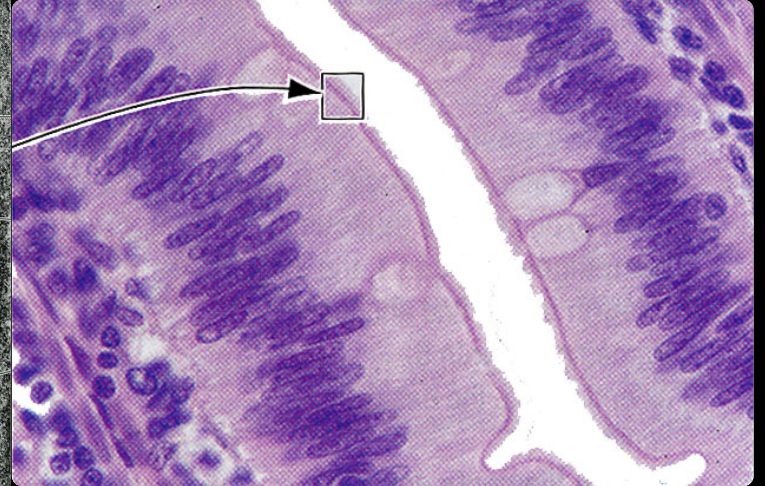


Epitel hücrelerinde mikrovillus yapısındaki mikrofilamanlar

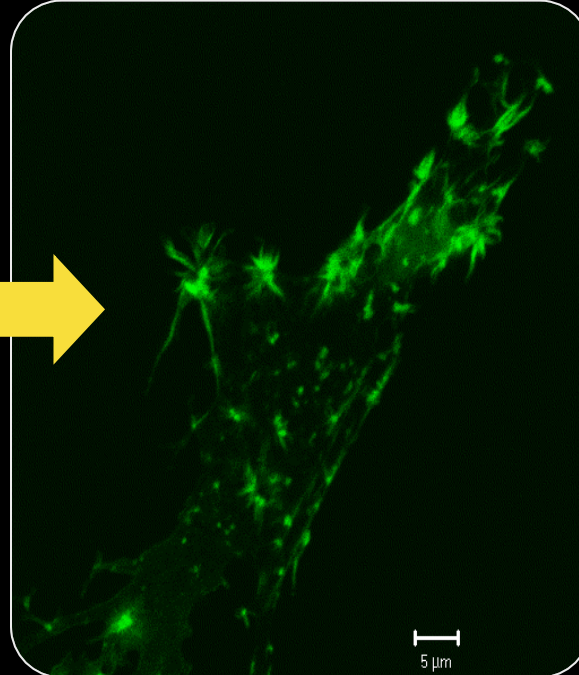
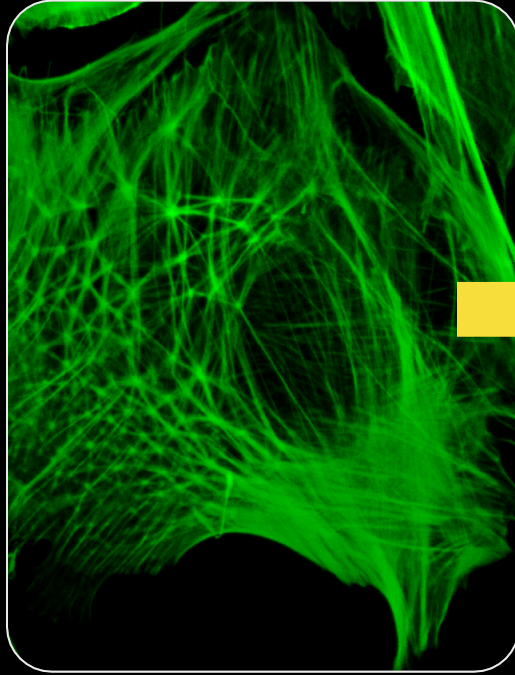
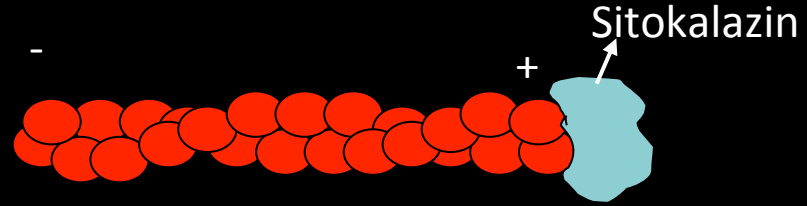
Mikrovillus (çoğul; mikrovilli)



Fırçası Kenarlı Prizmatik Epitel



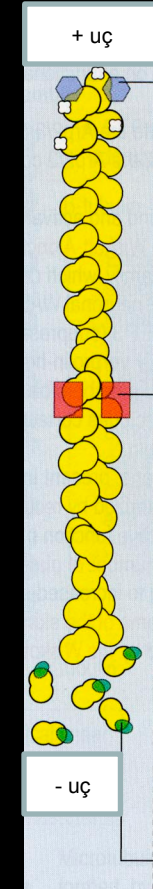
Sitokalazin D
5 µg/ml



A.Can, 1997

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 zehirleri

Sitokalazin'ler

- + uca bağlanarak G-aktin'in bağlanmasını engeller.
- Mantardan elde edilir.

Falloidin

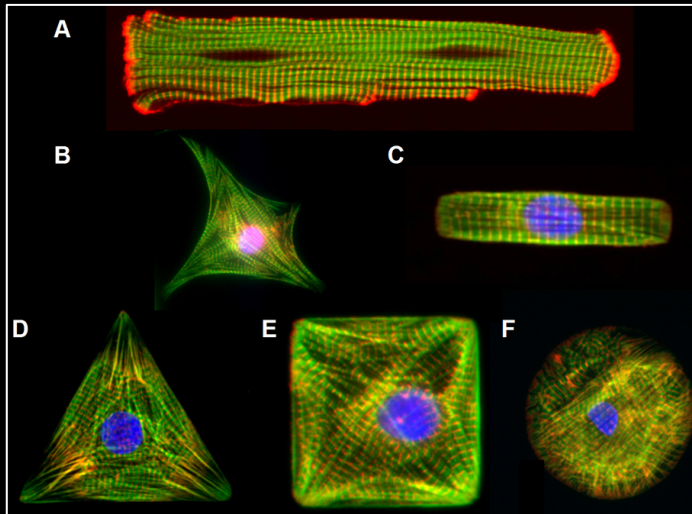
- Aktin filamanına bağlanarak depolimerizasyonunu engeller
- *Amanita phalloides* adındaki mantardan elde edilir

Latrunkulin'ler

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

Aktin izoformları

- Alfa (α)
 - Kas hücrelerindeki aktin filamanları
 - Beta (β)
 - Gamma (γ)
- } Birçok hücrede hücre iskeletinde ve hücrenin hareketi sağlayan düzenleyiciler olarak

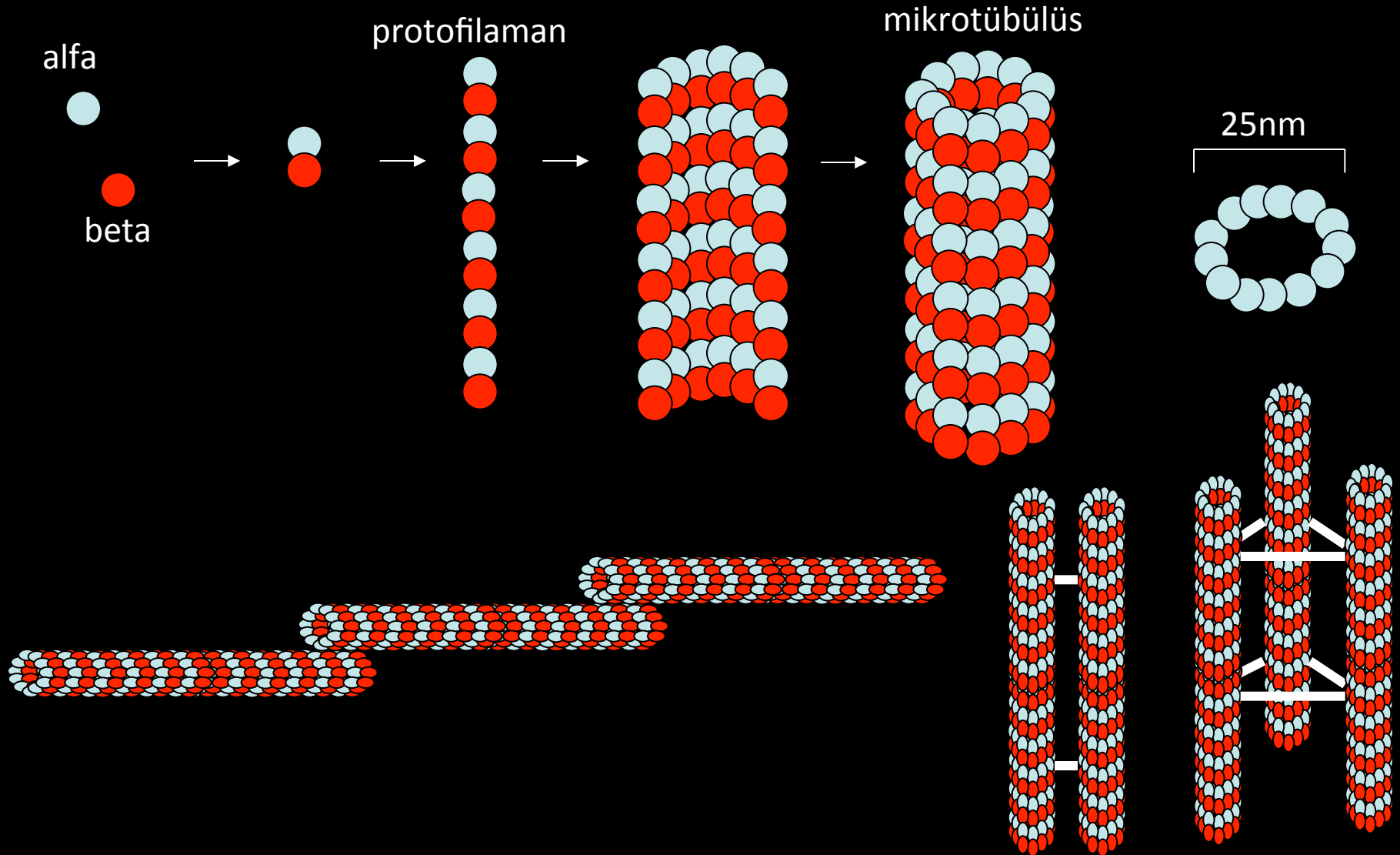


Alfa-sarkomerik aktin
Sarkomerik alfa aktinin

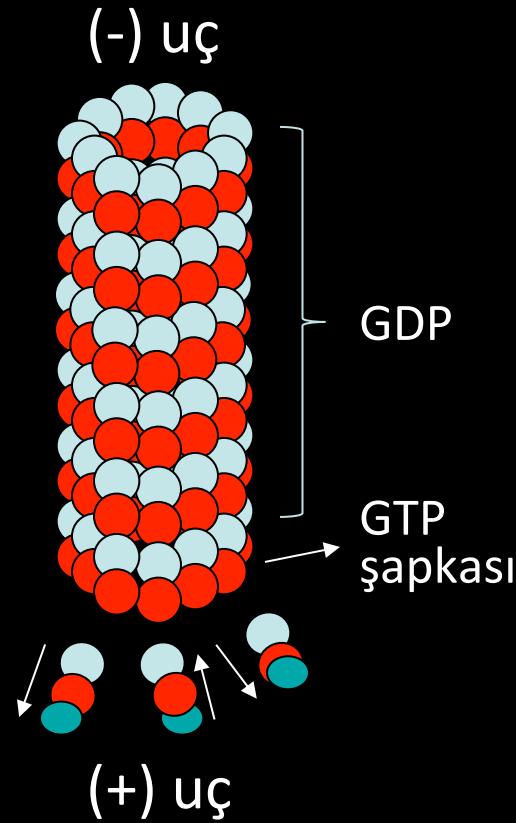


Beta aktin

Mikrotübülüsler



**Polimerizasyon
ve
Depolimerizasyon**



MT kurulumunu etkileyen faktrler;

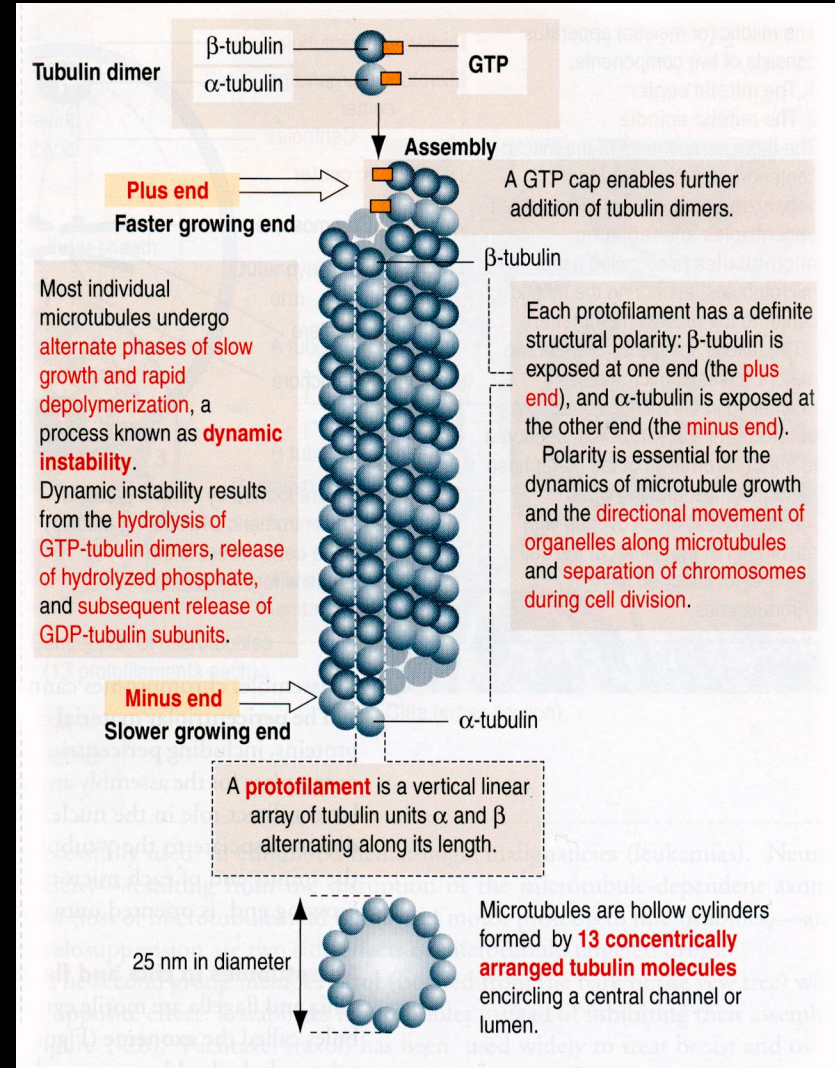
- *Tubulin konsantrasyonu*

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

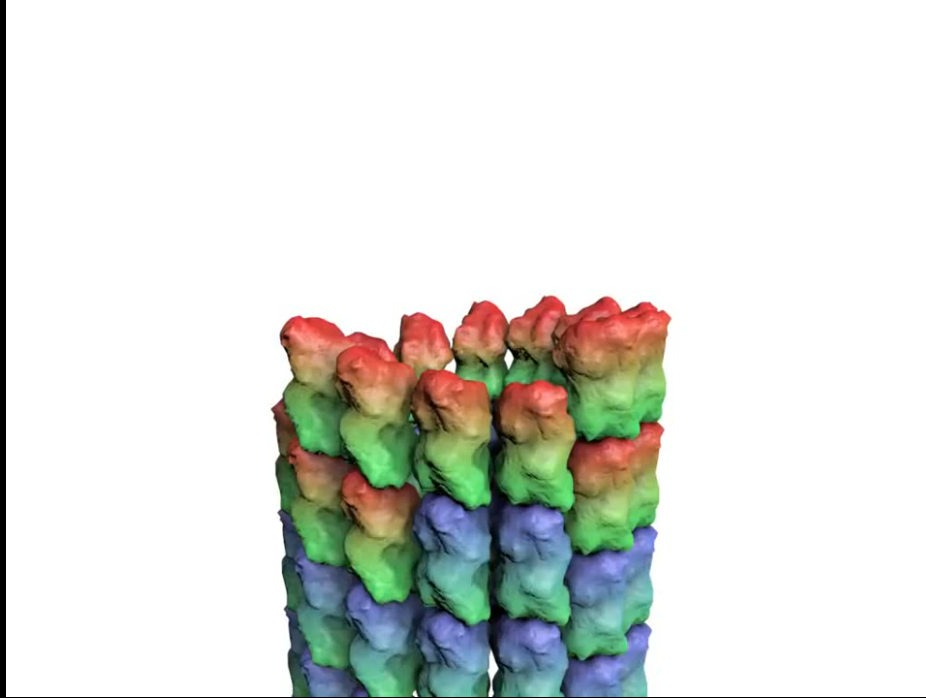
Kritik kons. stnde (C_c) tubulin ($> 10 \mu\text{M}$) = polimerizasyon

- *Isı*

37°'de maksimum, 2-8°'de tamamen yıkılım

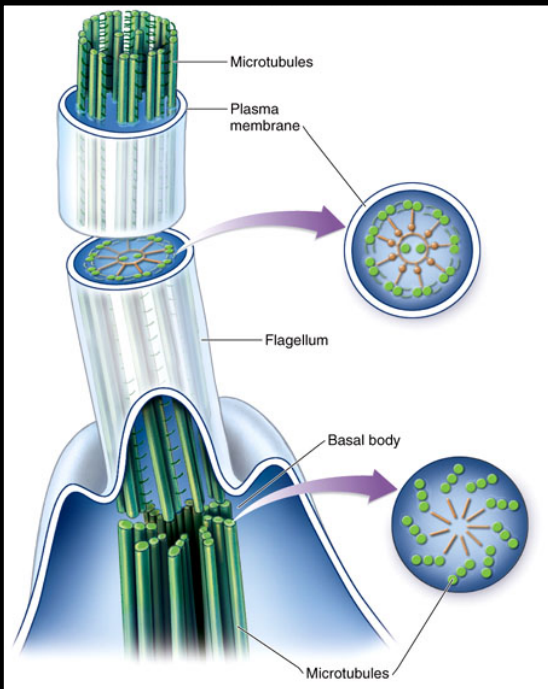


Dinamik Kararsızlık



Mikrotübülüsler uzama ve kısalma döngüleri arasında yıkılıp yapılırlar

Aksonem (Siliyum ve Flagellum için kalıp görevi)



Aksonem'in major bileşenleri

Mikrotübülüsler

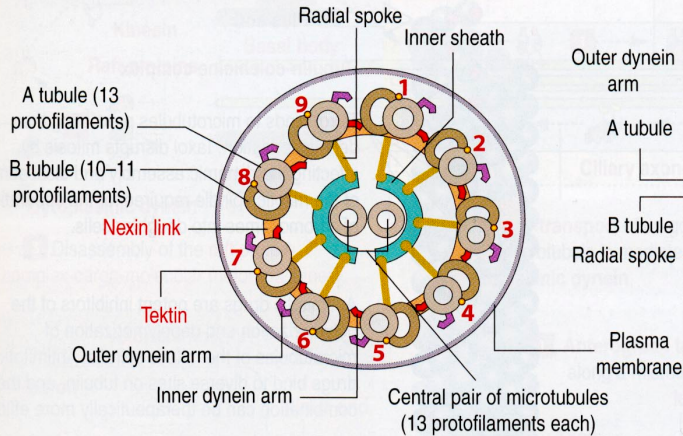
Tektin'ler

Dynein Kolları

Neksin bağları

Radiyal çıkıntılar

İç kılıf

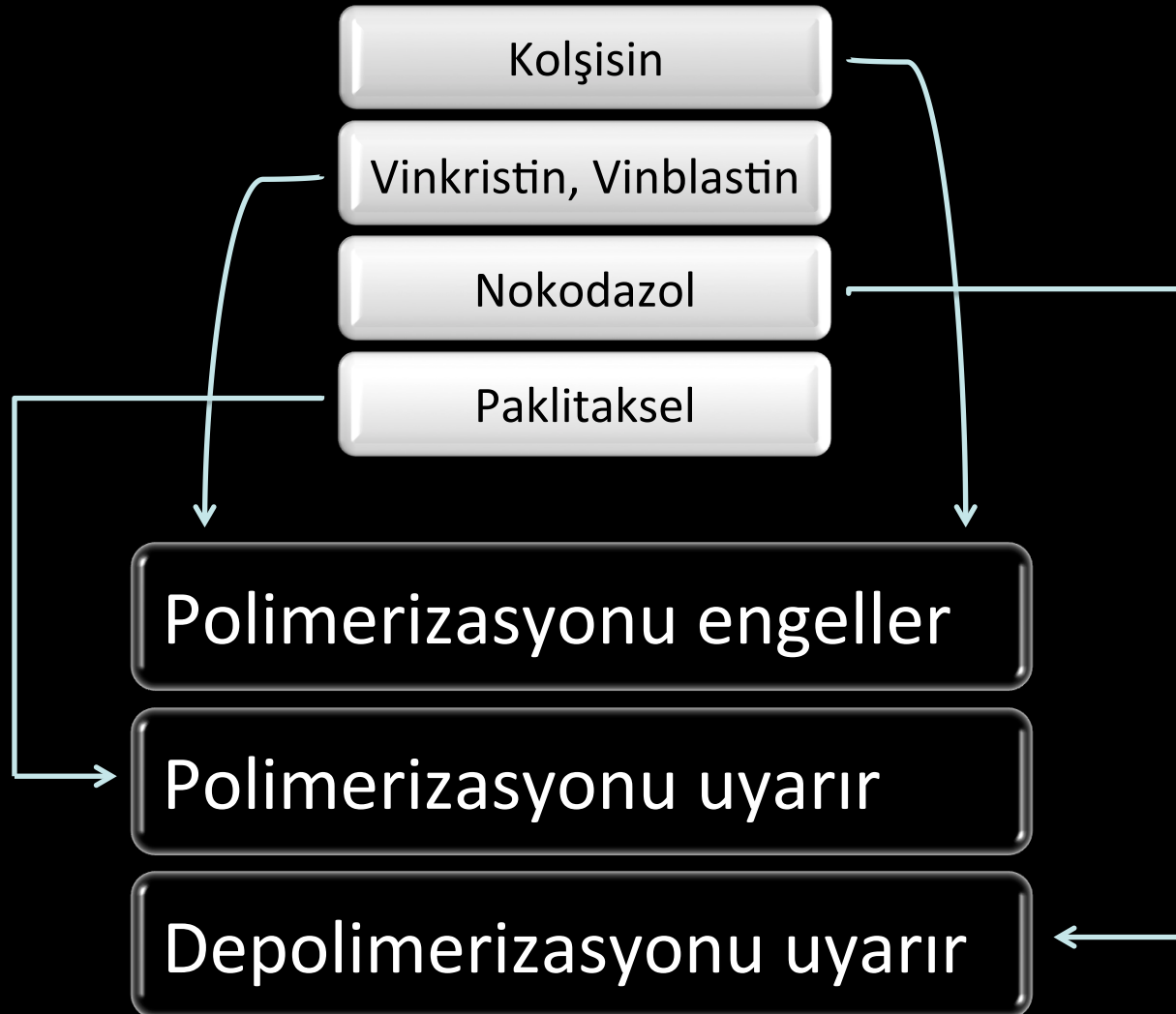


Cilia (cross section)

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**).

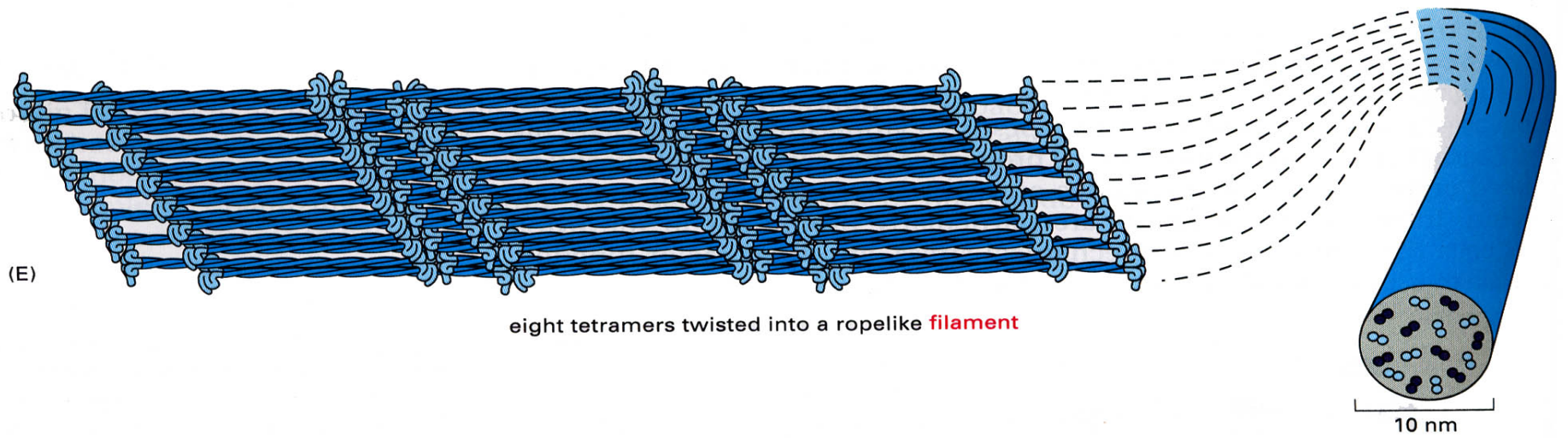
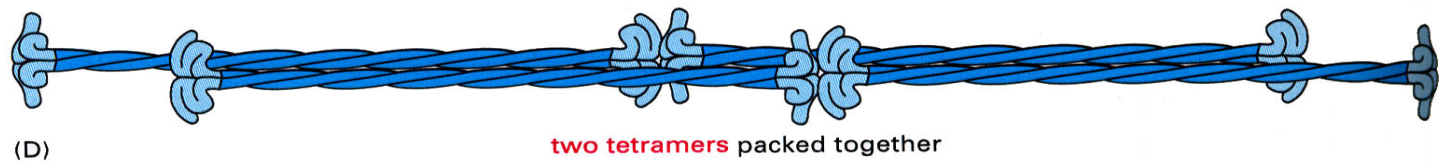
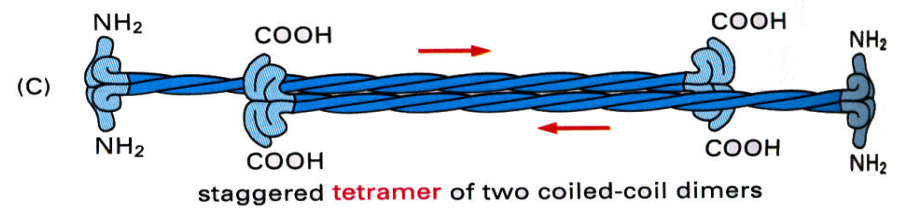
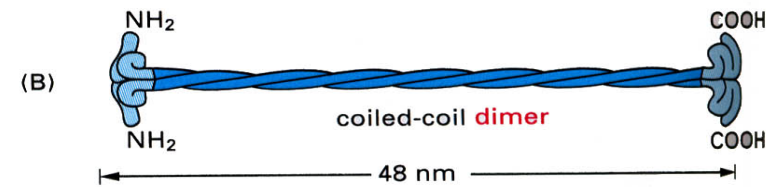
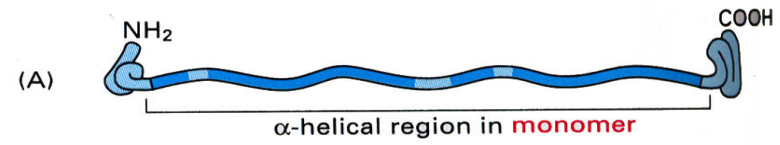
Siliyum=kirpik (hücrenin apikal yüzündeki hareketli oluşumlar)
Flagellum=kamçı (spermatozoonların kuyrukları)

MT dinamiğini etkileyen ilaçlar (kanser kematerapisi ajanları)

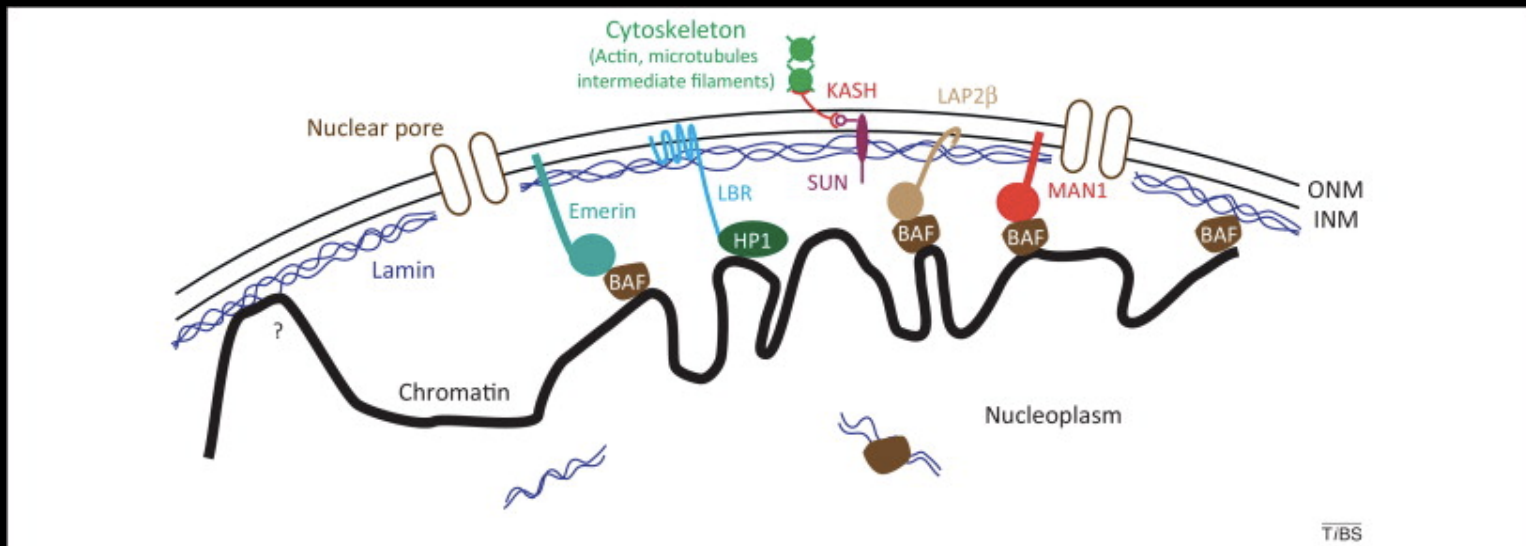
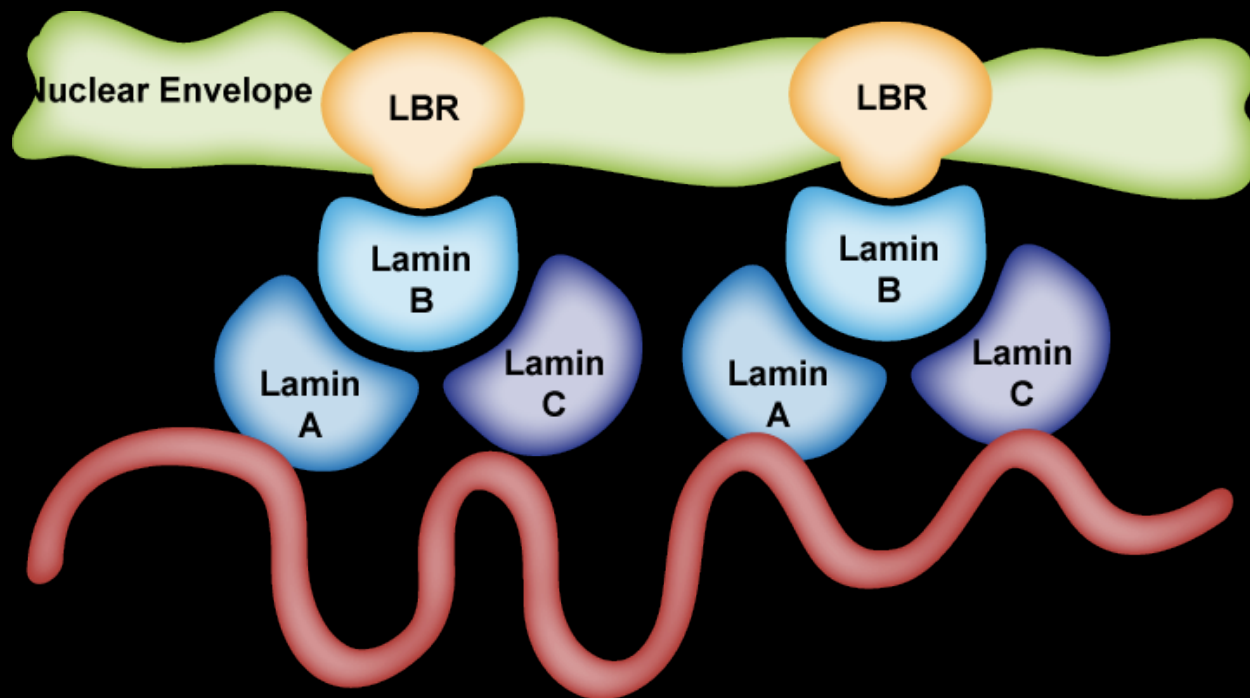


Ara Filamanlar

- 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)	Astrositler 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



Hücre İskeletinin Yardımcı Proteinleri

Bağlayıcı-Düzenleyici Proteinler (ABP, MAP, IFBP)

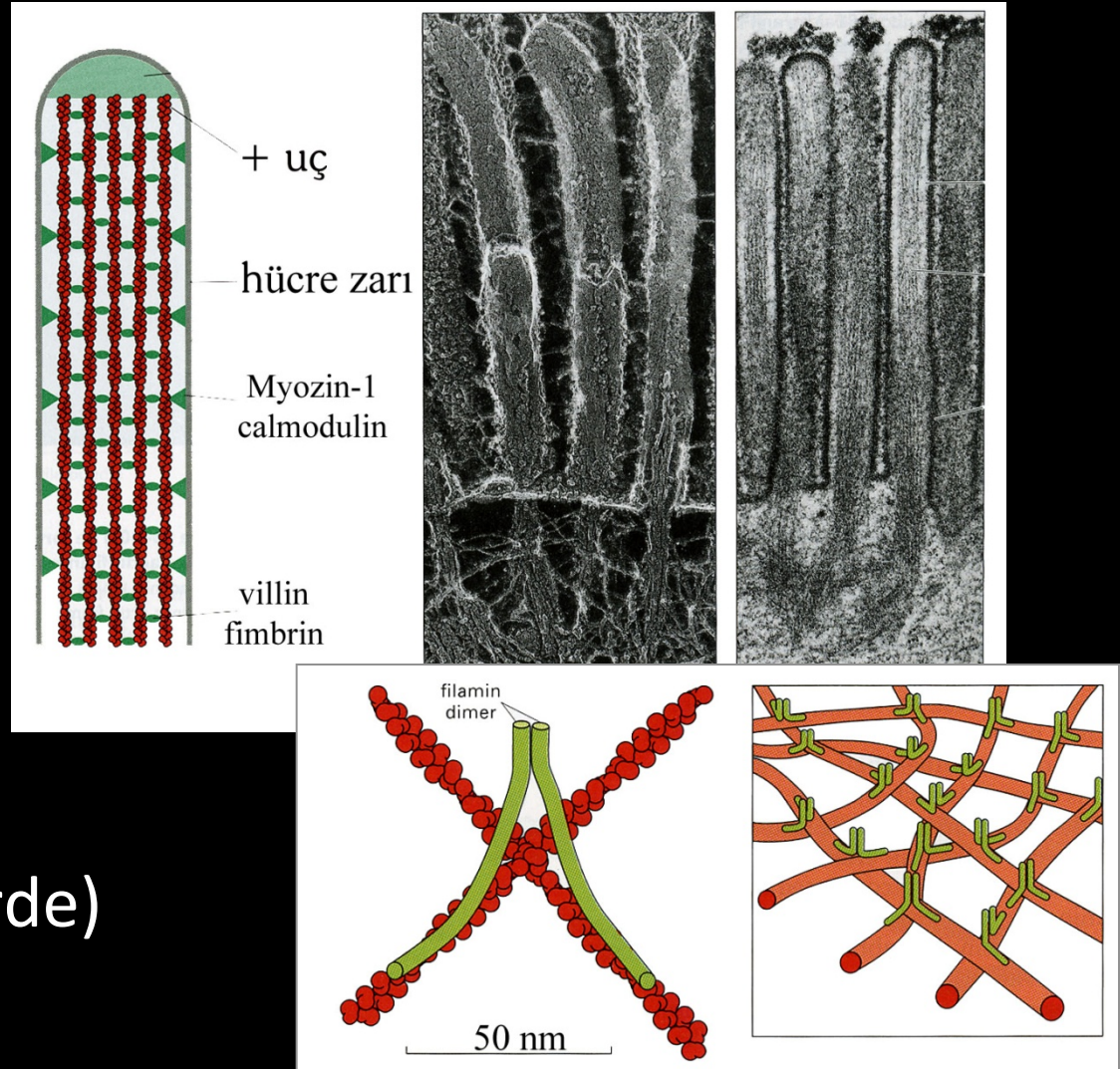
- birbirine tutundurma
- boy-açı-sayı belirleme

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)



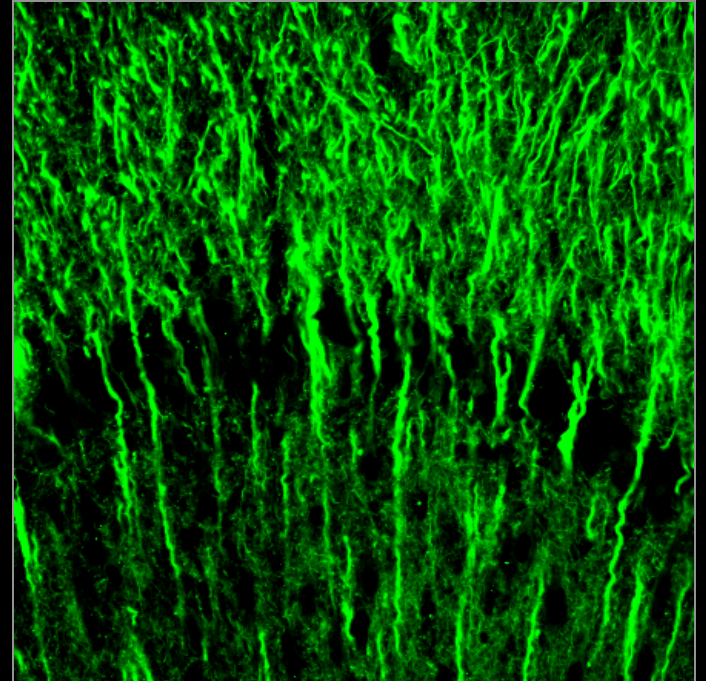
Tablo 5.5 Ara filamanlarla ilişkili proteinler

	Dağılım	İlişki kurduğu yapılar
Plakin'ler		
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
Epidermal		
Filaggrin	keratinleşen epitel hücrelerinde	sitokeratinler
Lamin ilişkili		
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

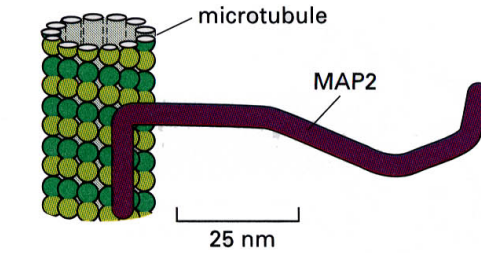
MAP-2



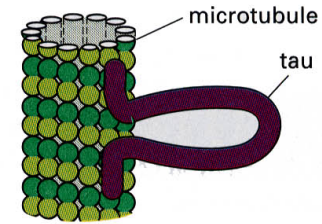
Hayvan hücrelerine özgü bazı Mikrotübülüse Bağlı Proteinlerin işlevlerine göre dağılımları

	Dağılım	İşlev
Yıkıcılar		
MCAK/Kinesin 13	omurgalılar	Kinetokorlarda MT* yıkılımını uyarır
Sabitleyiciler		
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
Bağlayıcılar		
Gephyrin	nöronlar	glisin reseptörlerini MT'lere bağlar
(+) uca Bağlanan Proteinler		
CLIP-170	ökaryot hücreler	Endozomları MT'lerin (+) ucuna bağlar
APC	ökaryot hücreler	β -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

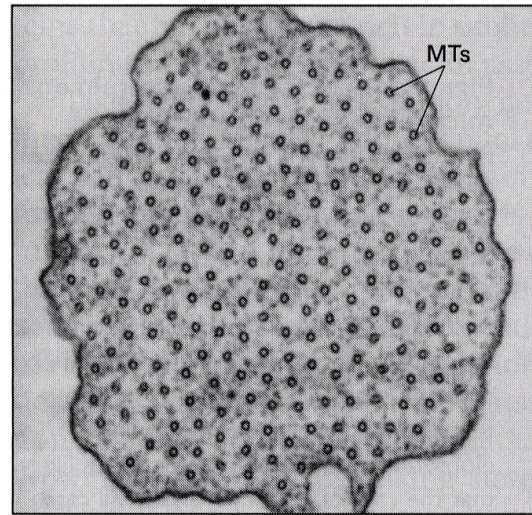
MAP-2 ve tau



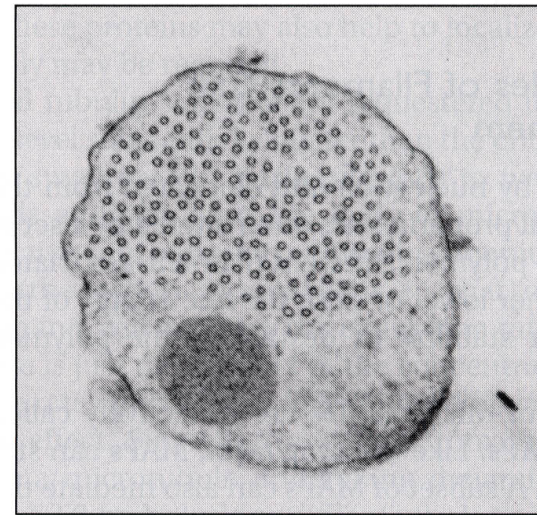
(A)



(B)



(C)



(D)

Aşırı MAP-2 üretimi

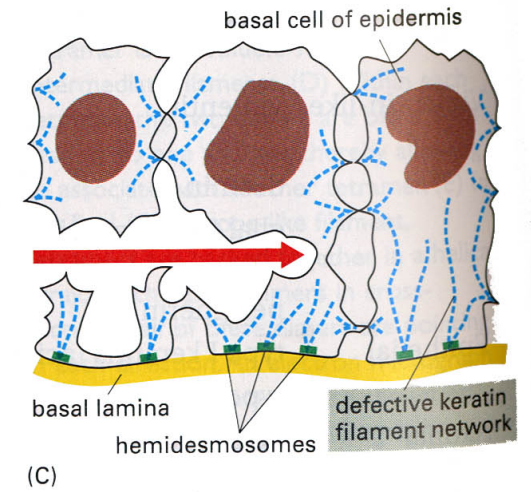
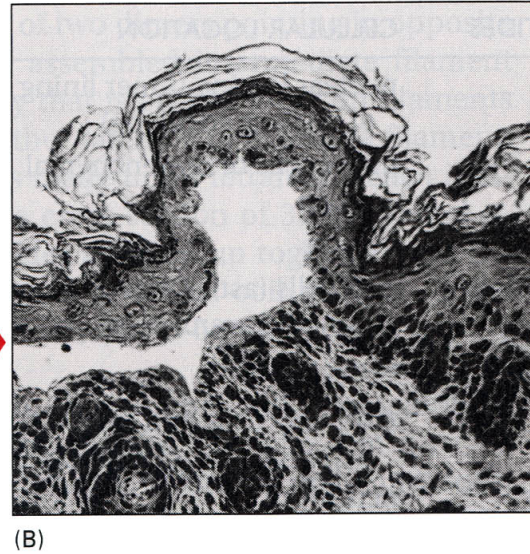
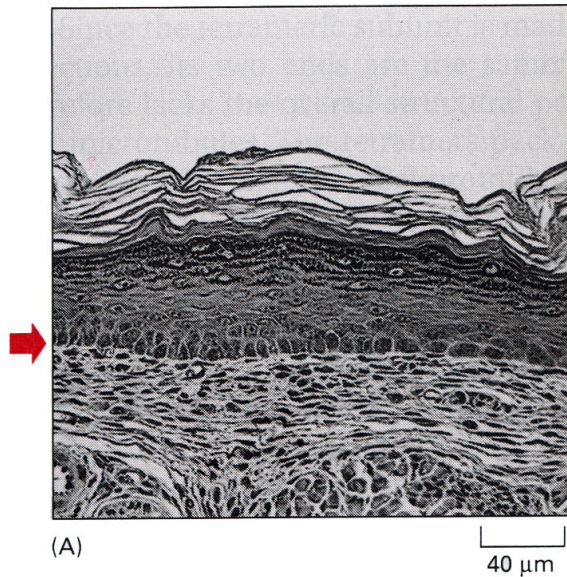
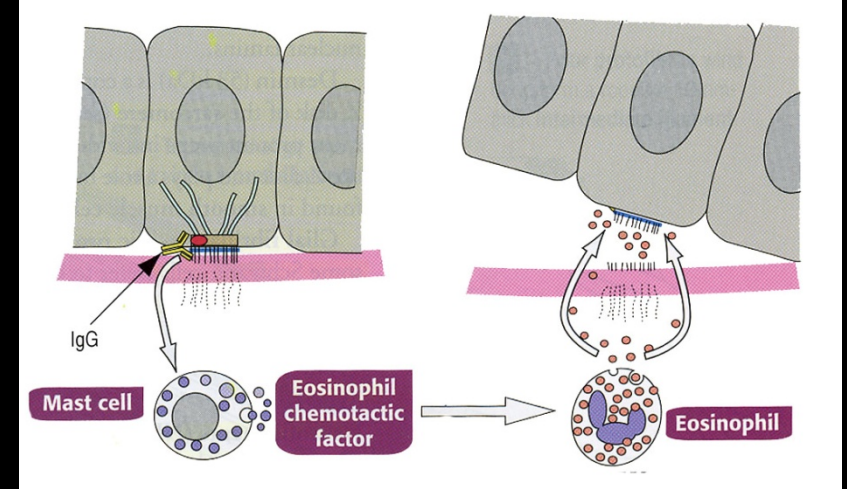
Aşırı tau üretimi

Hücre İskeletine bağlı hastalıklar

- Kardiyovasküler Sendromlar
- Nörodejeneratif Hastalıklar
- Kanser (invazyon)
- Karaciğer Sirozu (toksik hedef molekül)
- Pulmoner Fibrozis
- Blisterli Deri Hastalıkları

BÜLLÖZ PEMPHİGUS

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



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	α ve β tubulin	aktin	çeşitli proteinler
Temel işlevi	- Hücre şeklinin korunması - Hücre hareketi (siliyum, flagellum) - Kromozom hareketleri - Organel hareketleri	- Hücre şeklinin korunması ve değiştirilmesi - Kas kontraksiyonu - Sitoplazmada akış - Hücre hareket - Sitokinez	- Hücre şeklinin korunması - Çekirdeğin ve organellerin yerlerinin belirlenmesi - Çekirdek zarının oluşumu