

## **Fokal Adezyonlar ve Sinyal İletimi**

Fokal adezyonlar çok sayıda proteinin biraraya gelip oluşturduğu yapılardır.

Hücrenin hücre iskeleti yoluyla ekstraselüler matriksle bağlantı kurduğu büyük dinamik protein kompleksleridir.

Hem hücrenin ekstraselüler matrikse tutunmasını sağlıyor hem de protein alışverişi yaparak sinyallerin iletilmesinde rol oynuyor. Bu özelliklerinden dolayı hücrenin davranışını etkileyebiliyor.

Fokal adezyonlar, bir arada gruplar halinde duran integrinleri, sitoplazmik proteinleri ve aktin filamentlerini içerirler.

Fokal adezyonlar ilk kez, hücre büyümesinin düzenlenmesinde, Src olarak isimlendirilen bir tirozin kinazın keşfi sırasında dikkati çekmiştir.

Ekstraselüler materyal ile integrinlerin etkileşimi, integrinlerin bir araya toplanmasına ve Scr'nin de içinde olduğu sitoplazmik protein kinazların aktivasyonuna neden olur. İntegrinlerin bir araya gelmesini takiben, Scr tarafından fosforillenen proteinlerin biri, fokal adezyon kinaz (FAK) olarak isimlendirilen, bir başka tirozin kinazdır.

Scr proteini FAK'ı fosforile ettiğinde, adaptör protein Grb2'nin FAK'a bağlanması ve sos ile birleşmesi, MAP kinaz ara yolu ile hücre çekirdeğine büyümenin uyarılması sinyalini ileten Ras'ı aktive eder. Bu sinyal iletim rotası, hücre yüzü kontağı aracılığıyla hücre çoğalmasının temel yoludur. Bu kontakların yokluğunda, Ras, Raf, MAPK ara yolu inhibe olur, kültür kabına veya ekstraselüler matrikse yapışmamış hücrelerin, hücre döngüsünde ilerlemeleri bloke olur.

Vücut içinde veya kültürde epitel hücreleri, astarladıkları yüzey boyunca uygun bir ekstraselüler matrikse bağlıdırlar ve organizmanın kendi yıkımından korunurlar. Bu koşullar altında, sinyaller, ligand-bağlı integrinlerden, FAK'lar aracılığı ile lipid fosforilleyici enzim PI3K'ya iletilir ve hücre canlılığını sürdürür.

PI3K tarafından üretilen lipidler, ( $PIP_2$  ve  $PIP_3$ ) protein kinaz B (PKB)'ye bağlanırlar ve PKB aktive olur. PI3K ve PKB'nin aktif formlarını ifade eden hücreler, kültür ortamında, ekstraselüler matriks ile kontakta olmasalar bile, bu enzimlerin aktif formlarını içerdiklerinde, canlı kalabileceklerdir. Ancak, PI3K veya PKB'nin inaktif mutant versiyonlarını sentezleyen epitel hücreleri, bir ekstraselüler matrikse bağlı olsalar bile canlı kalmayı başaramazlar.

## **Fokal Adezyonların Başlatılması ile ilişkili Sinyaller**

Fokal adezyonlar, hücre iskeletinin aktin filamentleri, sitozolik proteinler, plazma membran proteinleri ve ekstraselüler bileşenleri de içine alan makromoleküler yapılara göre bağıl olarak daha komplektirler. Fokal adezyonların bir araya gelmesi, plazma membranındaki integrinlere ekstraselüler ligandların bağlanması ile başlatılır.

Bir fokal adezyonun toplanması, Rho olarak isimlendirilen anahtar bir GTP-bağlı integrinden başlatılır. Rho, Ras'a büyüklük ve yapı bakımından benzeyen, küçük bir G-proteinidir. Ras gibi Rho'da sinyal iletiminde moleküler bir anahtardır. Rho süperaillesi bir düzineden fazla proteini içerir ve kendi içinde çeşitli alt gruplara ayrılır. Aktin fibrilleri ve fokal adezyonların bir araya gelmesiyle ilgili en az 3 protein (RhoA, RhoB ve RhoC) fonksiyoneldir.

Hücre iskeletinin organizasyonunu etkileyebilen, Rho tarafından integrine bağlanma yoluyla aktive olan iki temel ara yol mevcuttur. Bu ara yollardan birinde Rho, bir lipid kinazı (fosfatidilinositol 5-kinaz) aktive eder, bu kinaz bir fosfat grubunu fosfatidil 4-fosfatın inositol halkasına transfer eder ve fosfatidil 4,5-bifosfat ( $PIP_2$ ) oluşur.  $PIP_2$  çok sayıda hedef moleküle bağlanarak ikinci haberci olarak görev yapar.

PIP<sub>2</sub> hedefleri arasında aktin moleküllerinin polimerizasyon durumunu kontrol eden, profilin, gelsolin gibi çeşitli aktin bağlanma proteinleri bulunur.

PIP<sub>2</sub>'nin bu proteinlere bağlanması aktin monomerlerinin, aktin filamentlerine polimerizasyonunu uyarır.

Diğer ara yolda, Rho, Rho kinaz olarak isimlendirilen bir kinazı aktive eder. Rho kinaz miyozin hafif zincir fosfataz enzimini fosforiller ve inaktivite eder. Miyozin aktivitesi hafif zincir fosforilasyonu ile uyarılır ve defosforilasyon ile inhibe edilir. Miyozin fosfatazın inaktivasyonu, miyozin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu aktivasyon organize olmuş fibronektin fibrilleri içine aktin filamentlerinin toplanmasında rol oynar.