



YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK
BÖLÜMÜ

HÜCRE İSKELETİ VE HÜCRE HAREKETİ

Doç.Dr. Banu Mansuroğlu
İstanbul

Kaynak:Cooper and Hausman, Hücre Moleküler Yaklaşım.
Çeviri Editörleri Sakızlı ve Atabey, 2006

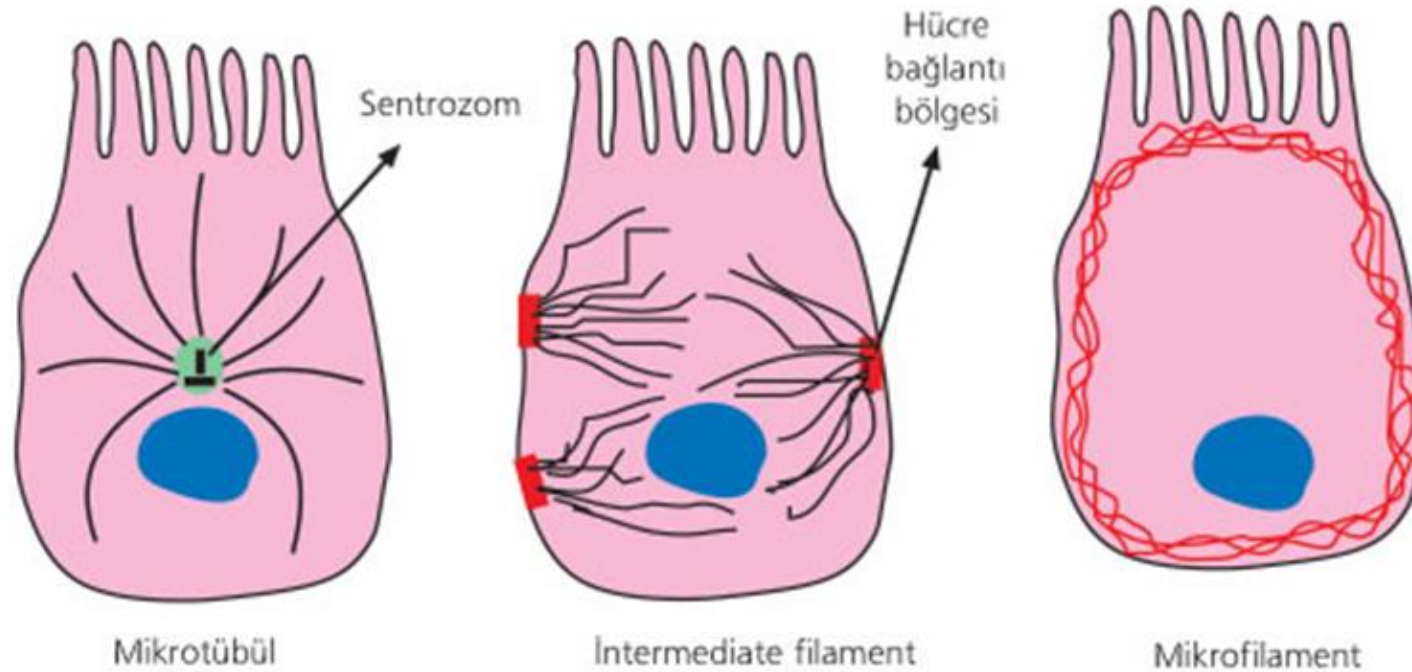
Moleküler Hücre Biyolojisi, Prof.Dr.Hasan Veysi

HÜCRE İSKELETİ

- Ökaryotik hücrelerin değişik şekillere adapte olabilmeleri, hareketlerini yönlendirip koordine etmeleri sitoplazmanın her tarafına yayılmış olan protein yapıda filamentlerin oluşturduğu kompleks ağ sayesinde gerçekleşir. Bu ağ **Hücre iskeleti (Cytoskeleton)** olarak adlandırılır.
- Hücre iskeleti oldukça dinamik bir yapı olup, devamlı olarak hücrenin şeklinin değişmesini, bölünmesini ve çevreye cevap vermesini organize eder.
- Hücre iskeleti bakterilerde bulunmaz.



- Hücre iskeletini hücre içindeki bulunuş yerleri ve şekilleri farklı olan 3 tip filament meydana getirir .
 1. Mikrotübüller.
 2. Intermediate filamentler
 3. Mikrofilamentler (aktin filamentler)
- Bu filamentlerin hepsi farklı protein alt birimlerden meydana gelmiştir.
- Mikrotübüller; **tubulin**, intermediate filamentler; **vimentin veya lamin** ve aktin filamentler; **aktin** gibi proteinler tarafından meydana getirilirler.



Şekil 6.1. Hücre iskeletini oluşturan filamentlerin hücrede bulunuş şekilleri.

MİKROTÜBÜLLER

- Mikrotübüller, eritrositler hariç bütün ökaryotik hücrelerde sitoplazma içinde bulunur.
- Bütün mikrotübüller aynı moleküler organizasyona sahiptir.
- Hücresel yapılarda mikrotübüller şaşırtıcı derecede farklı düzenlenmeler gösterir ve bu düzenlenmelere bağlı olarak farklı tipte hareketlerin gerçekleşmesini sağlarlar.
- Bu hareketler arasında; mitoz iğciği oluşturarak kromozomların kutuplara taşınması, sil ve kamçıların yapısına iştirak ederek sil ve kamçıların hareketi, sitoplazma içinde özel yollar oluşturarak küçük ve veziküllerin mikrotübüller boyunca taşınmasını sayabiliriz.



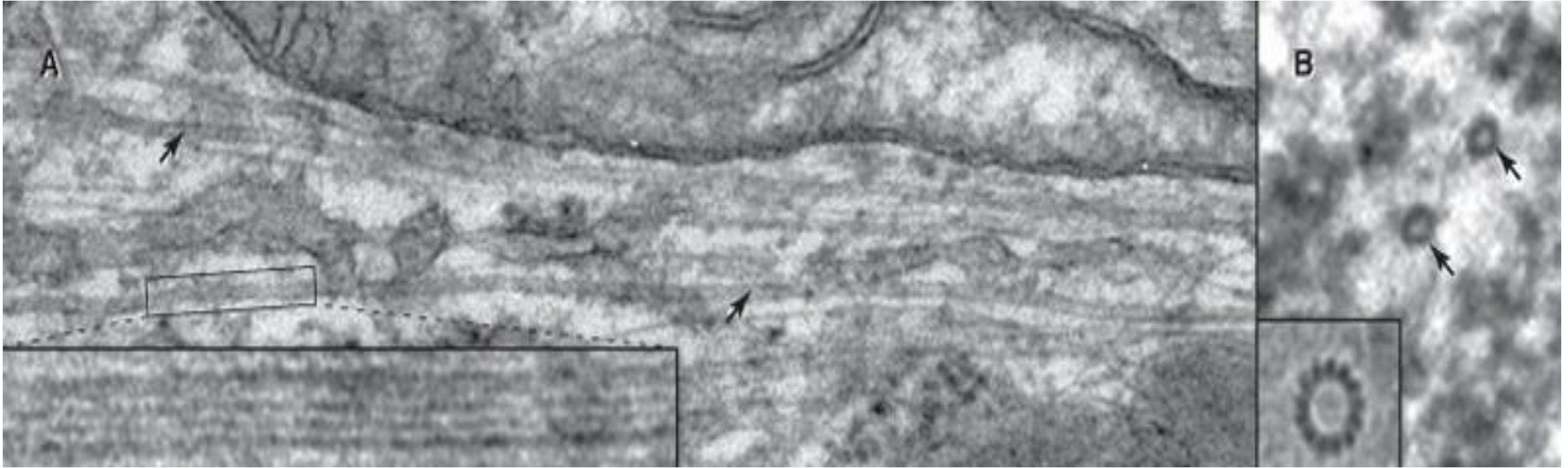
MİKROTÜBÜLLERİN YAPISI

- Bütün mikrotübüller benzer yapıda protein alt birimlerin oluşturduğu **protofilamentlerden** yapılmıştır.
- Bu protofilamentlerin 13 tanesi bir araya gelerek ortası boş bir silindir şeklinde düzenlenir ve böylece çapı 25 nm olan mikrotübülü oluştururlar.



Şekil 6.2. Bir mikrotübülün enine ve boyuna şematik görünümü.

MİKROTÜBÜLLERİN ELEKTRON MİKROGRAFI



MİKROTÜBÜLLER

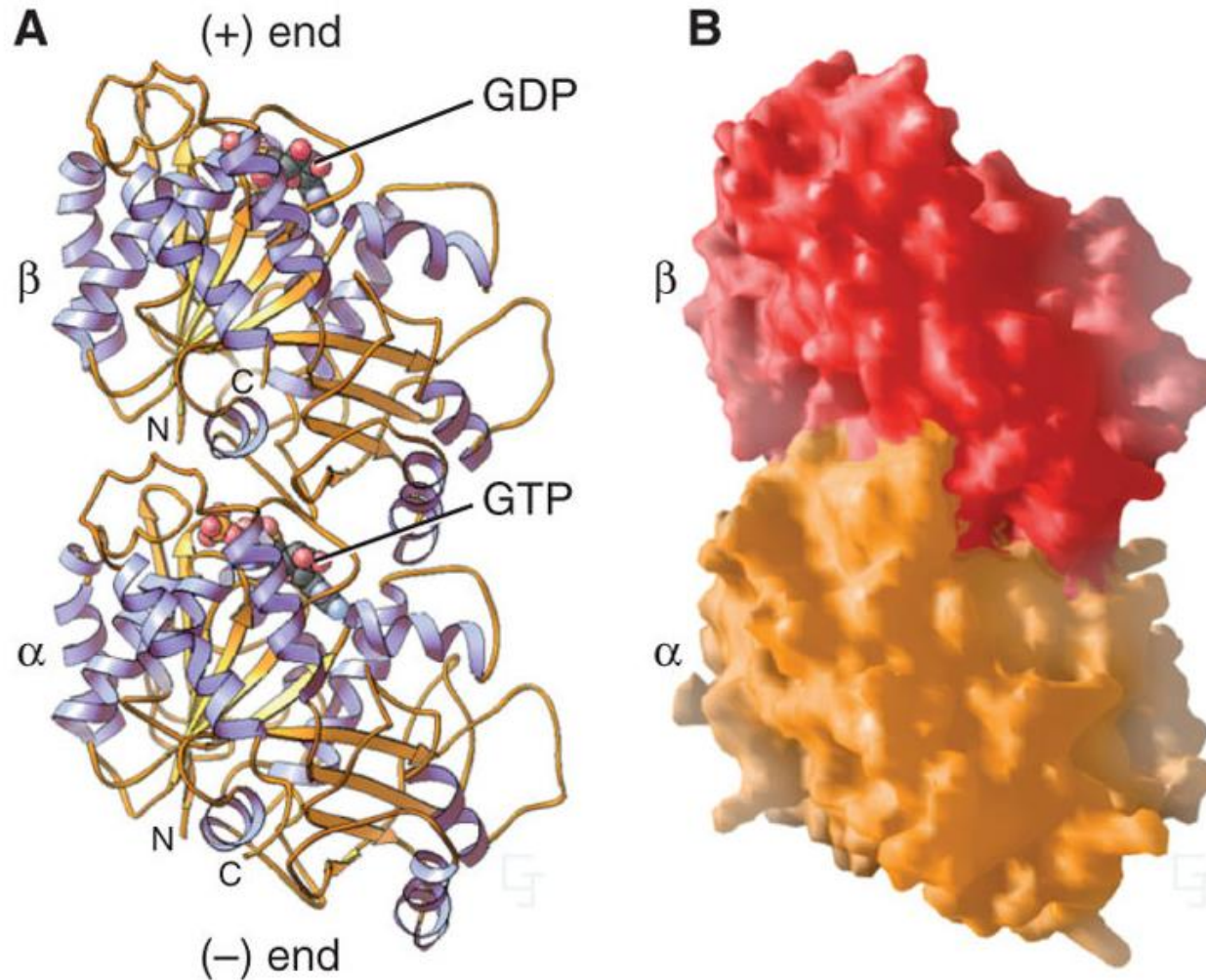
Mikrotübüllerin Yapısı, Yapılanması ve Dinamik Kararsızlığı

- Birçok farklı fibröz proteinden oluşan ara filamanların aksine, mikrotübüller **tubulin** denilen globüler bir proteinden oluşmuştur.
 - tubulin, **α -tubulin** ve **β -tubulin** olarak adlandırılan iki polipeptidden oluşan bir dimerdir.
 - Ek olarak üçüncü bir tubulin tipi (**γ -tubulin**) spesifik olarak **sentrozomda** yer alır ve mikrotübül yapılanmasında kritik rol oynar.
- 

- α ve β tubulinler üst üste yerleşerek 8 nm uzunluğunda dimerik alt birimleri oluştururlar. Bu yapı kısaca **tubulin** olarak adlandırılır.
- Protofilament içinde bu heterodimerler α - β - α - β olacak şekilde uç uca eklenirler. Böylece oluşan 13 protofilament silindir şeklinde sıralanarak mikrotübülleri oluştururlar.
- Protofilamentlerdeki bu α - β - α - β sıralanış nedeniyle mikrotübüllerde bir kutuplaşma ortaya çıkar.



TUBULİN/B-TUBULİN DİMERİNİN YAPISI



- Hücrelerde γ - tubulin de bulunur. γ tubulin mikrotübüllerin yapısında yer almayıp, mikrotübüller, Mikrotübül Organize Edici Merkezden oluşup uzamaya başlarken ilk çekirdeklenme olayına karışırlar. *Mikrotübül Organize Edici Merkez (MTOM) veya sentrozom* olarak adlandırılır.
- MTOM'un merkezi tam ve büyüyen bir sentrioldür.
- Mikrotübüller oldukça dinamik yapılardır. Bazıları hücre içinde yıkılır bazıları uzun süre kalır. Yıkılanlara örnek olarak *mitoz ipçığı*, uzun süre kalan *nöronların dentrit ve aksonlarında bulunan mikrotübül*.
- Komşu mikrotübüller arasında ve mikrotübül ile intermediate filamentler arasında, fibröz proteinlerden oluşan **konneksin (connection)** adı verilen bağlantı bölgeleri bulunur.
- Mikrotübüller protein partiküllerin ve çeşitli organellerin akson boyunca aşağı yukarı hareket etmelerinde (aksonal taşınma) bir yol gibi görev yaparlar.



MİKROTÜBÜLLERİN YAPISINA KATILAN DİĞER PROTEİNLER

- Mikrotübüller tubiline ilaveten mikrotübüle bağlı proteinler (**Microtubüle Associated Proteins = MAPs**) olarak adlandırılan protein içermektedir.
- Farklı mikrotübül yapılarında mevcut MAP'ların farklı olduğu görülmektedir.
- Sinir hücrelerinin aksonlarının ihtiva ettiği MAP, tau olarak adlandırılır.
- Tau protein,
 - molekül ağırlıkları 55-62 kDa arasında,
 - tubulin polimerizasyonunu hızlandırır ve
 - 18 nm uzunluğunda kol benzeri çıkıntılar halinde komşu mikrotübüllerin birbirine tutunmasını sağlayarak mikrotübüllerin stabilizasyonuna katkıda bulunur.
 - mikrotübüllere bağlanarak onları kalın demetler halinde toplama yeteneği akson mikrotübüllerinin stabilitesini artırır.
 - sinir boyunca uyarı iletimine katkıda bulunur.



MİKROTÜBÜLLERİN YAPISINA KATILAN DİĞER PROTEİNLER

- Sinir hücreleri Tau'ya ilaveten MAPI ve MAP2 olarak adlandırılan iki çeşit protein daha ihtiva eder. Bunların her birinin
 - molekül ağırlığı 270 kDa
 - MAPI, esnek çubuklar şeklinde olup hem aksonlarda hem de dendritlerde bulunur.
 - Mikrotübüller arasında çapraz bağlar oluşturur,
 - MAP2 ise sadece dendritlerde bulunur.
 - MAP2'de mikrotübüller arasında fibröz, çapraz köprüler oluşturarak mikrotübülleri birbirine ve intermediate filamentlere bağlar.



KOLŞİSİN (COİCHİCİNE), MİKROTÜBÜL BİRLEŞME VE AYRIŞMA EVRELERİNİ DEĞİŞTİREBİLİR

- In vitro çalışmalar, mikrotübüllerin fonksiyonlarının çoğunun, reversibl birleşme ve ayrışma yeteneklerinden ileri geldiğini ortaya koymuştur.
- Bir bitki alkaloidi olan kolşisin, bitki ve hayvan hücrelerini metafaz evresinde bloke eder, fakat kromozomların kısalıp yoğunlaşmasını etkilemez. Kolşisin varlığında iğcik oluşmaz ve kutuplara doğru olan kromozom hareketi gerçekleşmez.
- Kolşisinin etki prensibi, onun tubuline bağlanma yeteneğidir. Her bir α - β dimer, kolşisin için yüksek afiniteli bir bağlanma bölgesi taşır.
- tubulin ile bağlı bir kolşisin molekülü mikrotübülün ucuna ilave olur.
- Kolşisin bağlı tubulin, daha sonra gerçekleşecek olan tubulin ilavesini engeller ve böylece mikrotübül uzamasını inhibe eder.



KOLŞİSİN (COİCHİCİNE), MİKROTÜBÜL BİRLEŞME VE AYRIŞMA EVRELERİNİ DEĞİŞTİREBİLİR

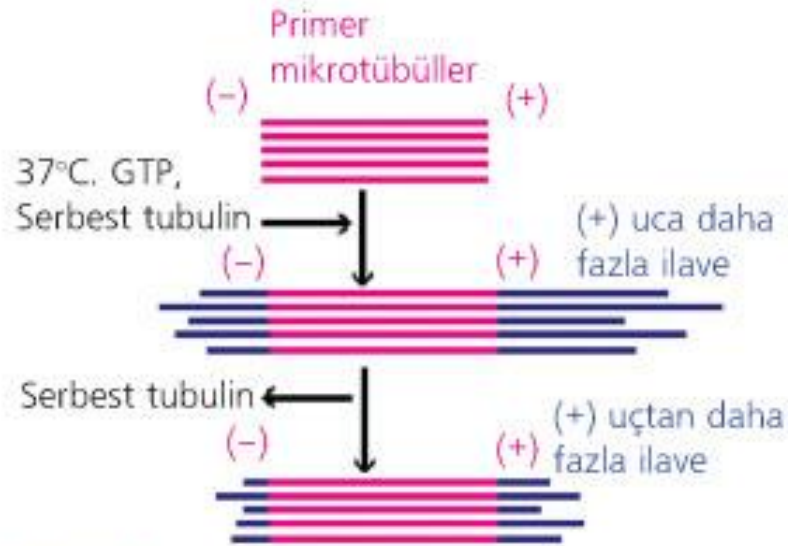
- Düşük ısı veya yüksek basınca maruz bırakılan mikrotübüller de ayrışır.
- Bu durum ısıyı yükselterek veya basıncı düşürerek geri döndürülebilir.
- Buna rağmen sentriol kamçı ve sillerdeki sabit mikrotübüller, kokşisin ısı ve yüksek basınçtan etkilenmezler.



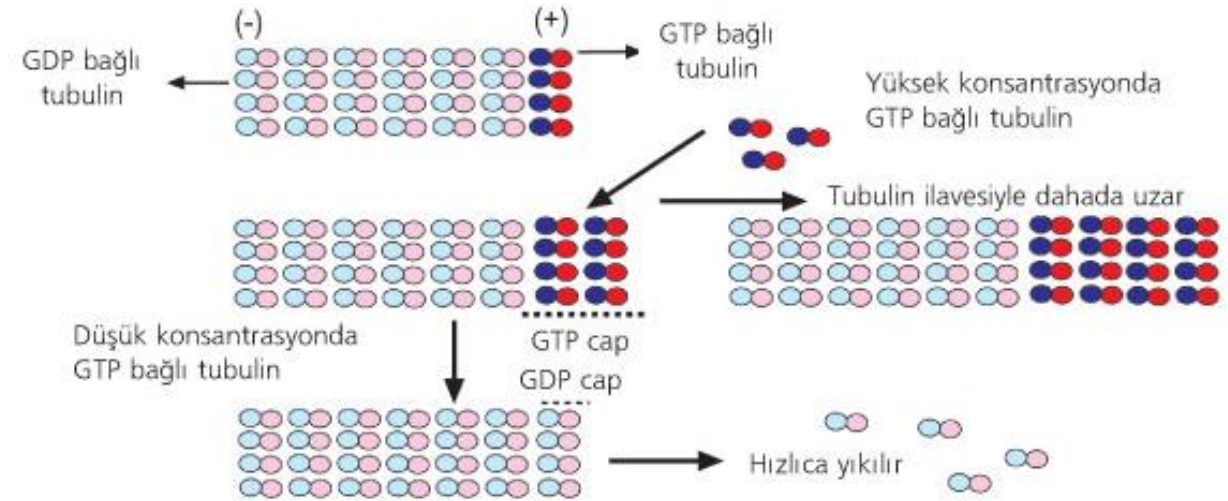
MİKROTÜBÜLLERİN KUTUPLULUĞU

- Tubulin dimerlerinin polimerleşmesiyle boru şeklinde bir kor etrafında yapılanmış, genelde 13 doğrusal önfilaman içeren mikrotübüller oluşur.
- Mikrotübüller iki farklı ucu olan polar moleküllerdir: hızla büyüyen bir artı uç ve yavaş büyüyen bir eksi uç.
- Bu polarite aktin filamanlarının polaritesinin miyozin hareketinin yönünü belirlemesinde olduğu gibi, mikrotübül boyunca hareketin yönünü belirlemede önemlidir.



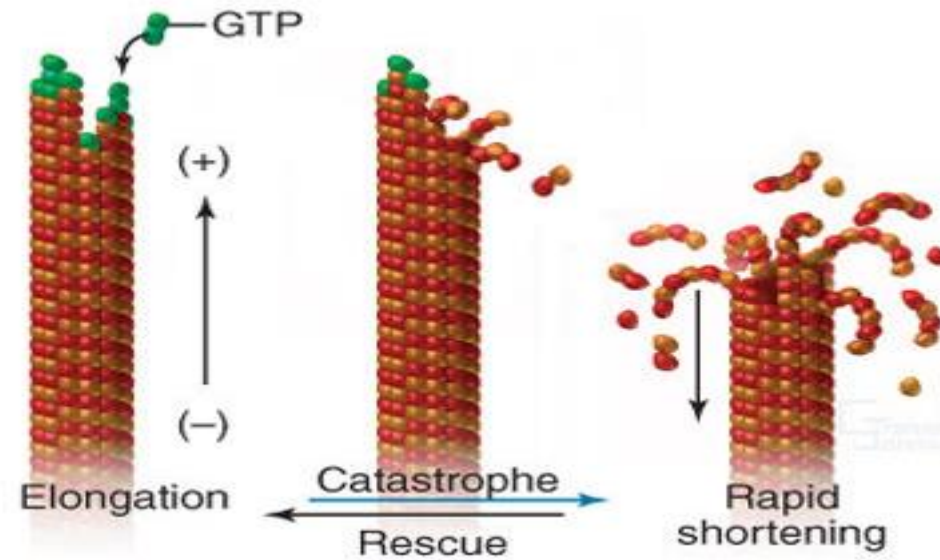
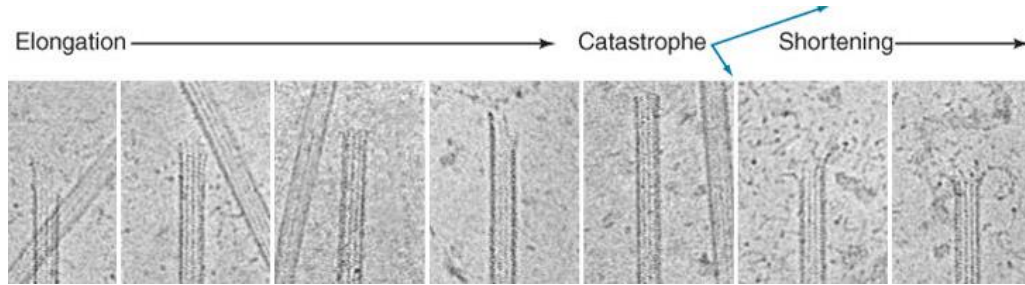


Şekil 6.3. Mikrotübül uzama ve ayrışması



Şekil 6.5. Mikrotübül büyüme ve kışalmasına GTP ve GDP nin etkisi.

MİKROTÜBÜLLERİN DİNAMİK KARARSIZLIĞI

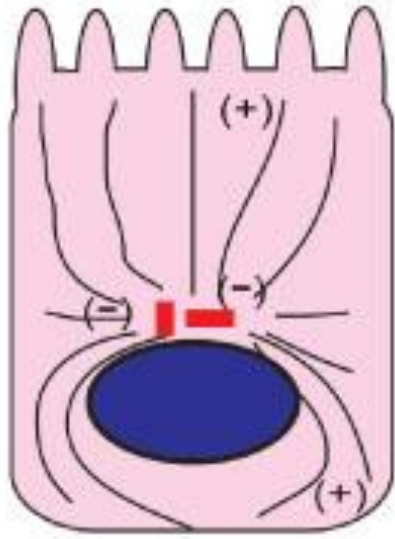


- Tubulin dimerleri polimerleştikleri gibi ayrışabilirler ve mikrotübüller hızlı bir yapılanma ve ayrışma döngüsüne girebilirler.
- Hem α -tubulin hem de β -tubulin ATP bağlı aktinin polimerleşmesinin kontrolündeki rolü ile aynı işleve sahip, GTPye bağlanır.
- β -tubuline bağlı GTP polimerleşme sırasında veya sonrasında GDPye hidrolize olur.
- Bu hidroliz tubulinin komşu moleküllere bağlanma eğilimini zayıflatır, böylece ayrışmaya yardımcı olur ve mikrotübüllerin dinamik değişkenliğini sağlar.

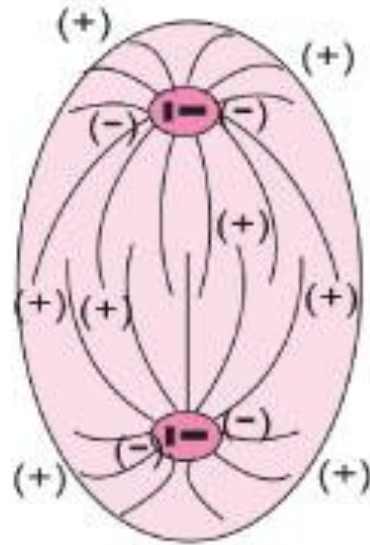


- Aktin filamanları gibi mikrotübüller de yürüme hareketi yapar.
- Bu hareket GDPye bağlı tubulin moleküllerinin eksi uçtan sürekli kaybedilmesi ve aynı mikrotübülün artı ucuna GTP bağlı tubulin monomerlerinin eklenmesi ile gerçekleşen dinamik bir davranıştır.
- Mikrotübüllerde GTP hidrolizi dinamik kararsızlık olarak bilinen, her bir mikrotübülün uzama ve kısalma döngüleri arasında gidip gelmesi olarak sonuçlanır.

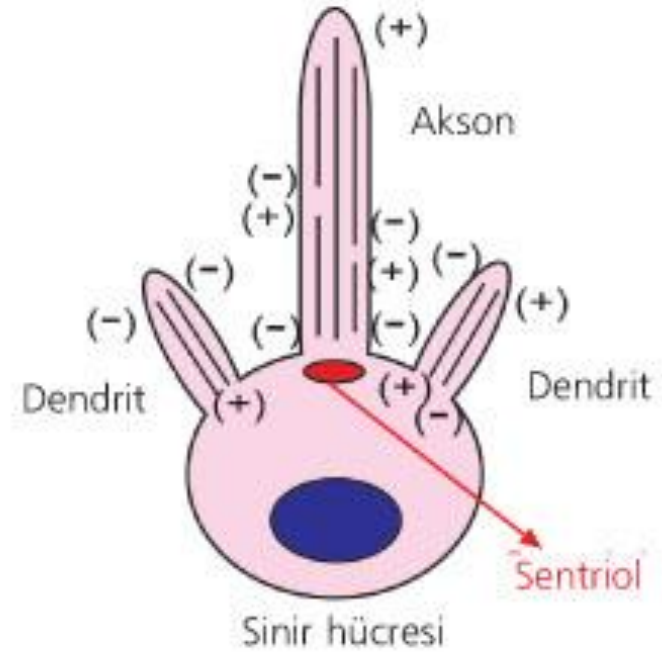




Interfazdaki
hayvan hücresi



Mitoza girmiş
hayvan hücresi



Şekil 6.4. Değişik hücrelerde mikrotübül kutupluluğu.



MİKROTÜBÜLLER ARACILIĞIYA HÜCRE İÇİ TAŞINMA

- Veziküller ve protein partikülleri hücre içinde olarak taşınmaktadırlar.
- Bu taşınmada iskeletini oluşturan fibriller çok önemli görev üstlenmektedir. Örnek olarak; sinir boyunca olan taşınmayı, melanoforlardaki pigment granüllerinin hareketini ve Golgi kompleksinin hareketini verebiliriz.
- Sinir hücrelerinde, ribozomlar sadece hücre ve dendritlerde bulunduğundan aksonlarda ve sinaptik uçlarda protein sentezi görülmez.
- Bu nedenle proteinler ve çeşitli organeller gövdesinde oluşur ve aksondan sinaptik bölgeye taşınır. Bu olay ***aksonal taşınma*** olarak adlandırılır.



MİKROTÜBÜLLERDEN OLUŞAN YAPILAR

- Mikrotübüller hücrede bir çok oluşumun yapısına katılırlar. Bunlar arasında **sil, kamçı, bazal cisim ve sentriolleri** sayabiliriz.

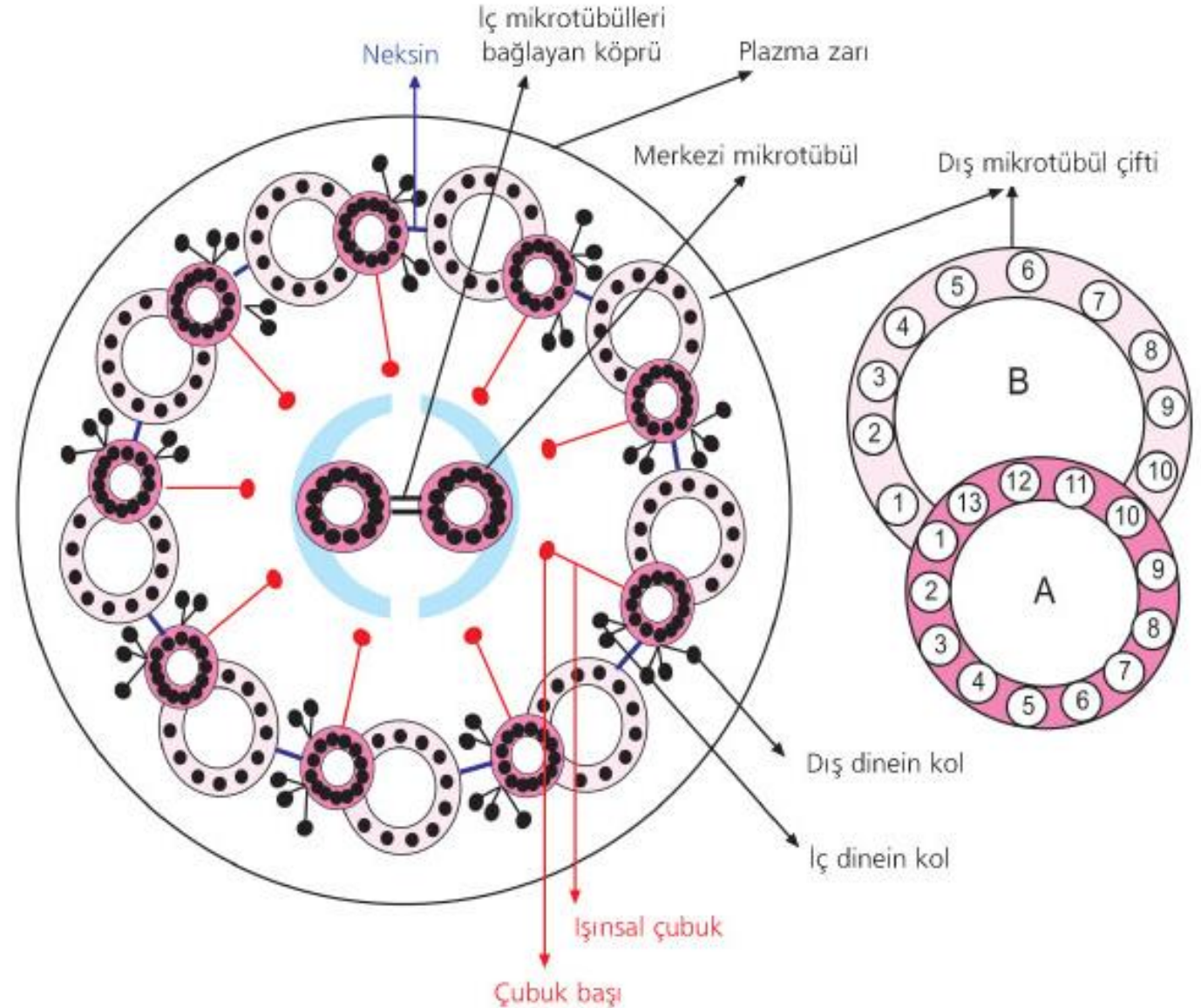
Kamçı'nın Yapısı

- Bütün sil ve kamçılar aynı genel yapıyı taşırlar.
- Bunların yapısını oluşturan ve *aksonem* (axonema) adı verilen mikrotübül demeti plazma zarı ile kuşatılmıştır. Tam hücreye birleşme noktasında aksonem bazal cisim ile ilişki kurar. Bazal cisim de mikrotübüllerden yapılmıştır ve aksonemin büyümesinde önemli rol oynar.



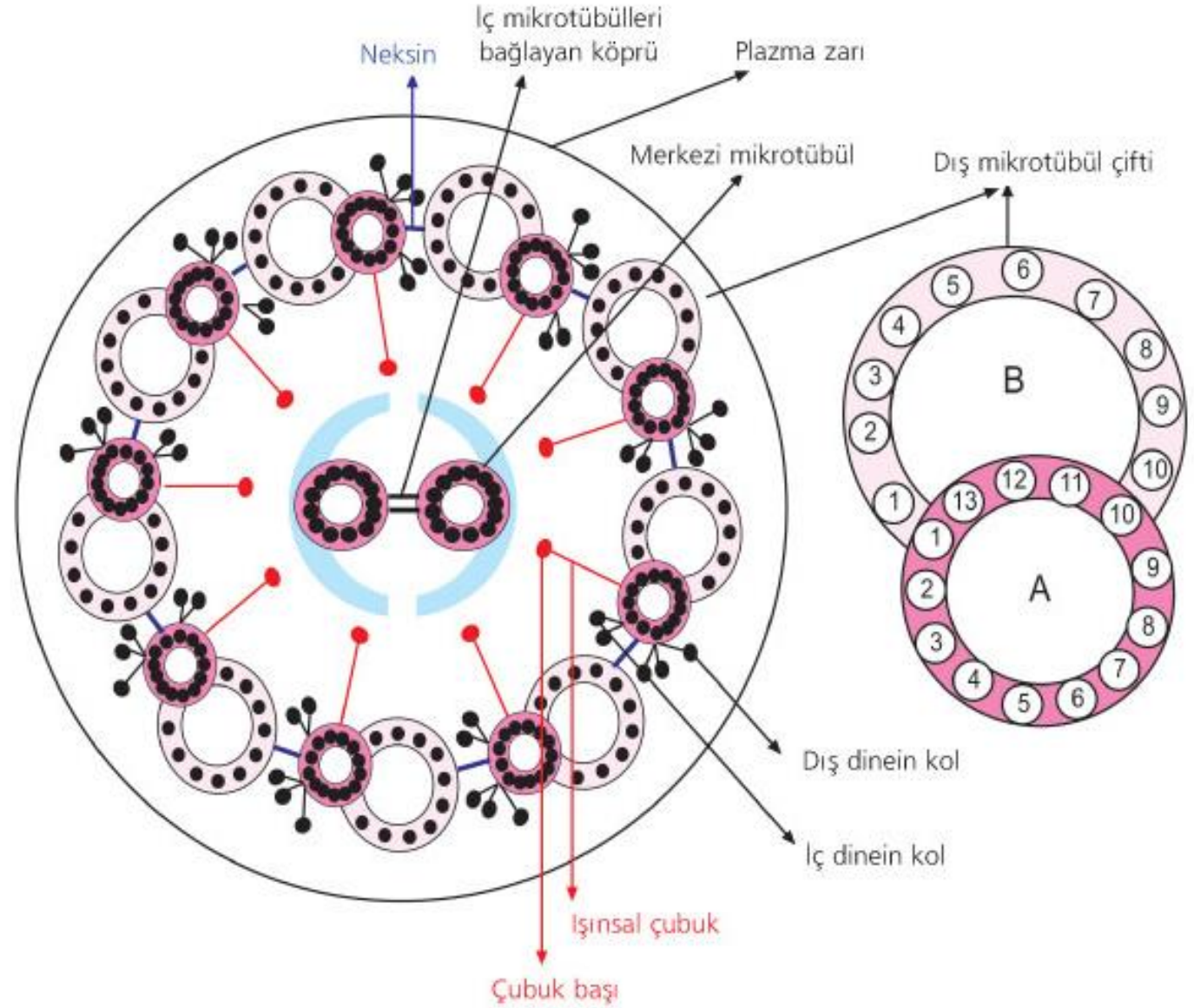
SİL VE KAMPÇI YAPISI

Her bir aksonem C1 ve C2 olarak adlandırılan iki adet merkezi mikrotübül ihtiva eder. Bunların her biri 13 adet protofilament taşır. Aksonemin yapısında yine, bunların çevresine dizilmiş 9 mikrotübül çifti yer alır. Her bir çift A ve B olarak adlandırılan subfibrillere sahiptir. A subfibrili 13 proto filamentten, B subfibrili 10 protofilamentten (bazı durumlarda 11) oluşur. A ve B subfibrilleri benzer yapıda oldukları için her bir protofilament bir numara ile işaretlenmiştir



Şekil 6.10. Sil ve kamçıda aksonemin yapısı.

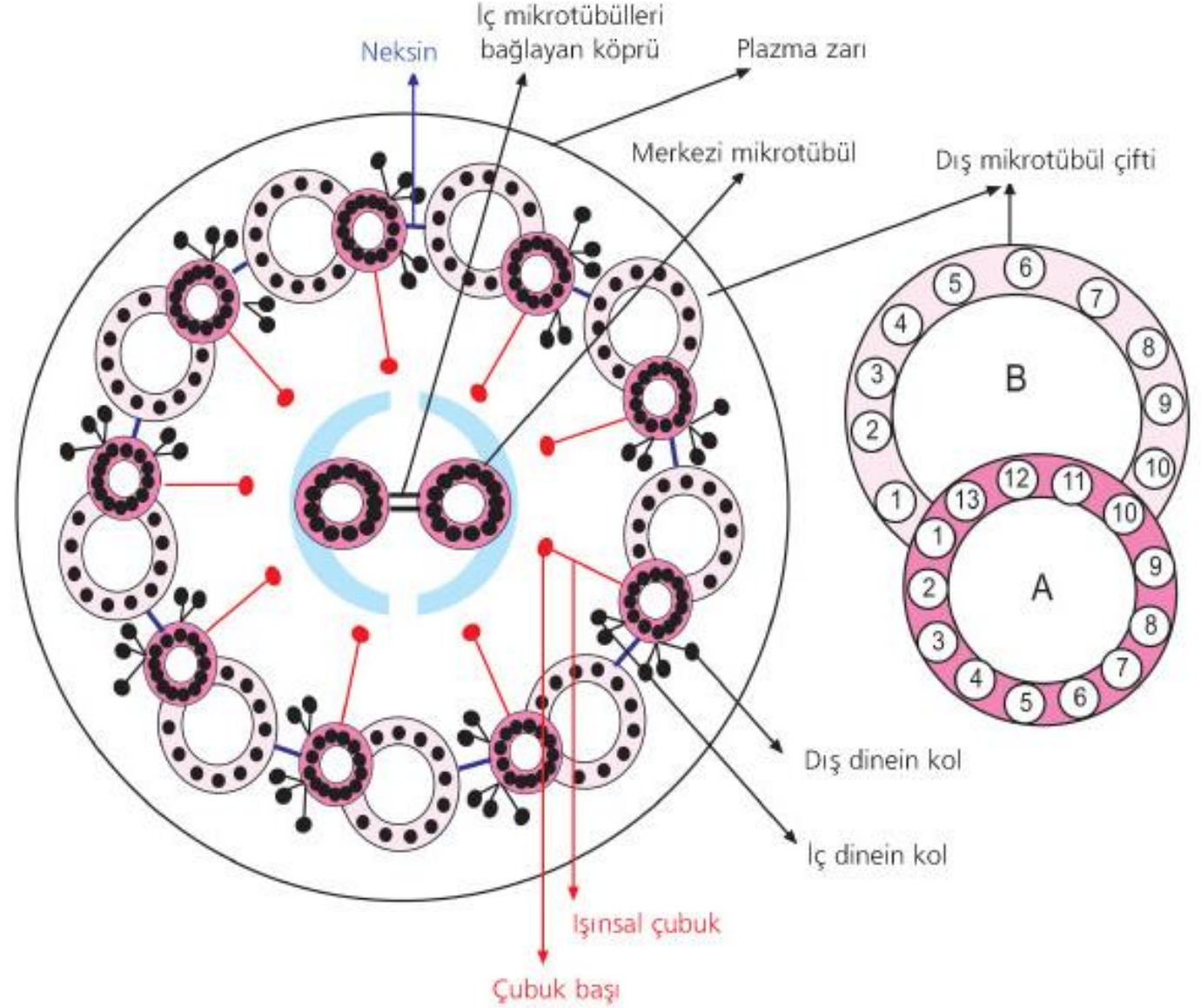
A ve B subfibrillerin birbirine bağlanması **tektin adlı bir protein filament** yardımıyla olur. Bu filament 2 nm çapında, 48 nm uzunluğunda olup A ve B subfibrillerinin duvarları arasında onların boyunca uzanır. Her bir A subfibrili ışınsal çubuk (radial spoke) ve çubuk başı (spokehead) tarafından merkezi mikrotübüllere bağlanır.



Şekil 6.10. Sil ve kamçıda aksonemin yapısı.

Elektron mikrografların incelenmesi, ışınal çubukların, A subfibrilin 2 numaralı protofilamentine bitişik olduğunu göstermiştir. Su ve kamçının hareketi iç ve dış dinein kolları ile sağlanır. **Bu dinein kollar** A subfibrilinden düzenli aralıklarla çıkıntı yaparlar.

Bir kamçıdaki tüm dinein kollar aynı tarafa doğru yönelmiştir. Dışta yer alan mikrotübül çiftleri bir birlerine **neksin (nexin) adı verilen bir proteinle** tutunurlar. Bunlar oldukça esnek olup 30 nm uzunluktadır fakat kırılmadan 250 nm kadar uzayabilirler.



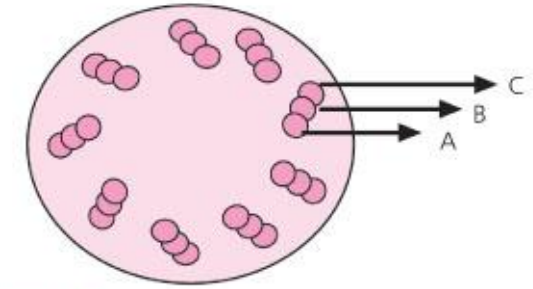
Şekil 6.10. Sil ve kamçıda aksonemin yapısı.

BAZAL CİSİM VE SENTRİOL'ÜN YAPISI

- Mikrotübüller bir harekete katılabilmek veya yapısal iskelet olarak görev yapabilmek için, hiç olmazsa, bir uçlarından bir yere kenetlenmeleri gerekir.
- Sil ve kamçılar sitoplazmik uçlarından **bazal cisim** olarak adlandırılan ve mikrotübül ihtiva eden yapılara tutunurlar.
- Aynı şekilde mitoz iğciğindeki mikrotübüllere **sentriol** olarak adlandırılan yapılara tutunurlar.
- Bazal cisim ve sentrioller görev ve yapı olarak tam olmamakla birlikte birbirlerine benzerler. Bazı durumlarda bu iki yapı birbirine dönüşebilir.



- Bazal cisim ve sentrioller $0.4\ \mu\text{m}$ uzunlukta $0.2\ \mu\text{m}$ genişlikte olan silindir şeklinde yapılardır.
- Çevresel olarak dizilmiş üçerli 9 mikrotübül demeti içerirler
- Her bir üçlü demette; tam olarak 13 protofilament taşıyan A subfibrili, buna tutunmuş olan ve tam olmayan B subfibrili ile buna tutunmuş olan ve yine tam olmayan C subfibrili yer alır.
- Bazal cismin A ve B subfibrilleri, aksonemin sütun gövdesi boyunca devam ederken C subfibrili bazal cisim ile sütun gövde arasındaki geçiş zonunda sonlanır.
- Bazal cismin A ve B subfibrilleri, su ve kamçının çevresel 9 mikrotübül çiftinde görülür ve sütun gövdesinin uzaması sırasında bunlar dışarıya doğru uzarlar.
- Sil ve kamçının iki merkezi mikrotübülü bazal cismin üzerindeki geçiş bölümünde sonlanır.



Şekil 6.11. Bazal cisim veya sentriolün şematik yapısı.

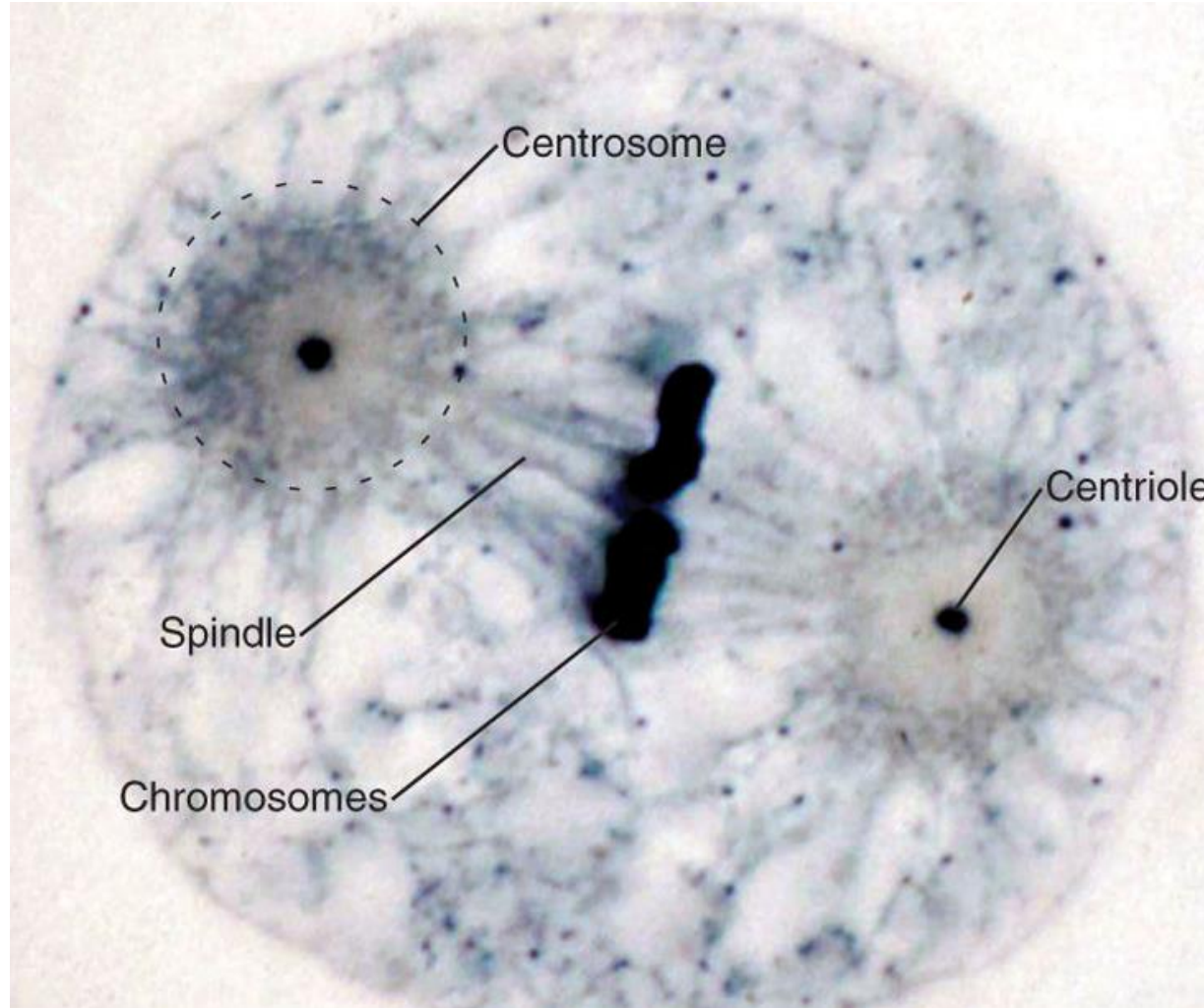


SENTROZOM, SENTRİYOLLER VE MİKROTÜBÜL DÜZENLENMESİ

- Çoğu hücredeki mikrotübüller, eksi uçlarından tutundukları bir mikrotübül düzenleyici merkezden dışarıya doğru yayılır.
- Hayvan hücrelerinde asıl mikrotübül düzenleyici merkez interfazdaki (bölünmeyen) hücrelerde nükleusa komşu olarak merkezde yerleşmiş olan **sentrozom**dur.
- Mitoz sırasında mikrotübüller, kromozomların ayrılmasından ve yavru hücrelere dağılmasından sorumlu mitotik iğ oluşturmak üzere kopyalanmış sentrozomlardan dışarı doğru uzanır.



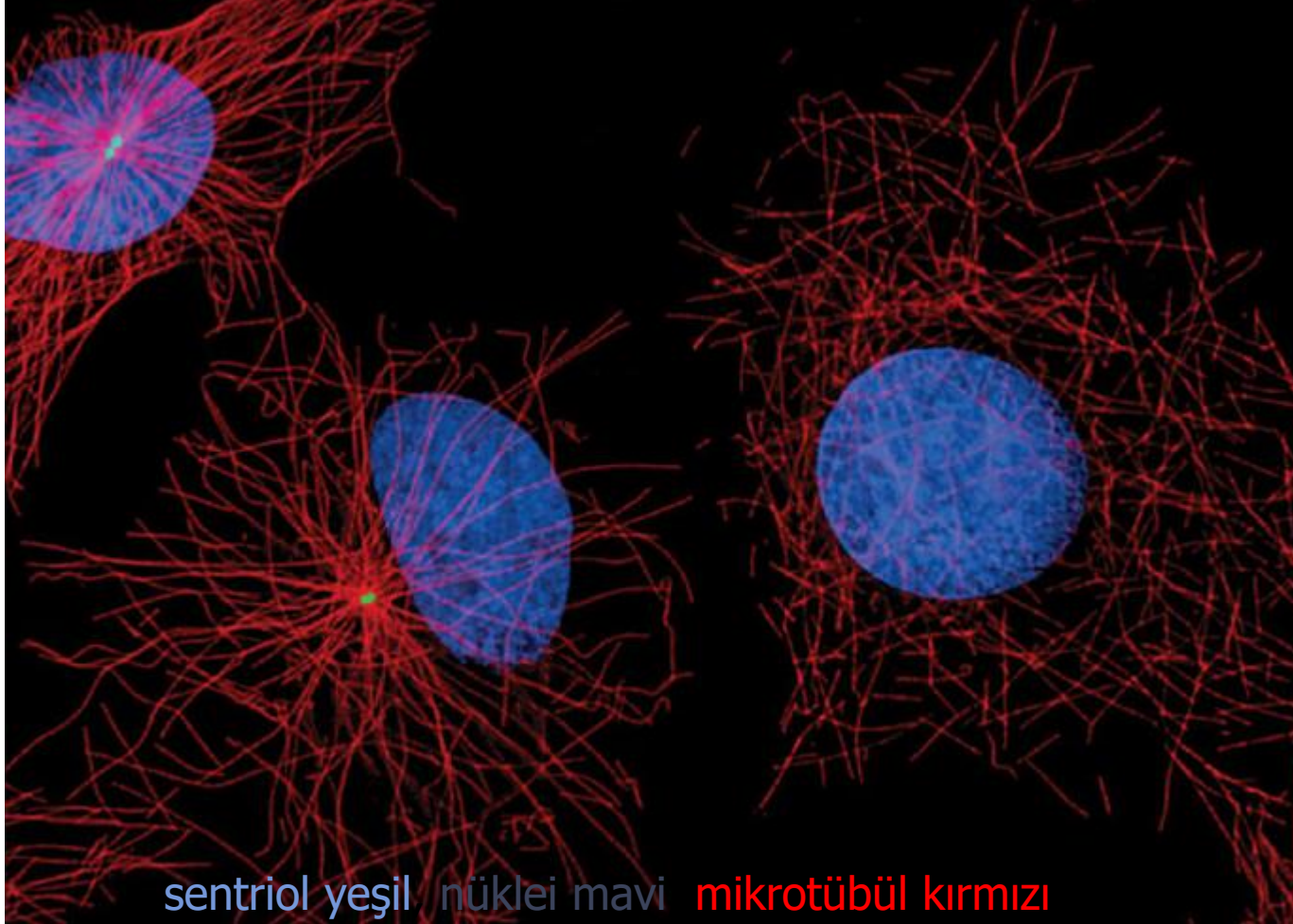
SENTROZOM MİKROTÜBÜLLERİN HÜCRE İÇİNDEKİ DÜZENLENMESİNDE ANAHTAR ROL OYNAR



- Çoğu hayvan hücresinin sentrozomu, birbirine dik yerleşmiş amorf bir sentriyol çevre maddesi ile çevrelenmiş bir çift sentriyol içerir.
- Sentriyoller dokuz adet üçerli mikrotübülden oluşan, kirpik (sil) ve kamçı bazal cisimlerine benzeyen silindirik yapılardır.
- Sentriyoller, bazal cisimler, kirpik ve kamçıların oluşumu için gereklidirler ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde henüz tam olarak anlaşılamamış görevleri vardır.

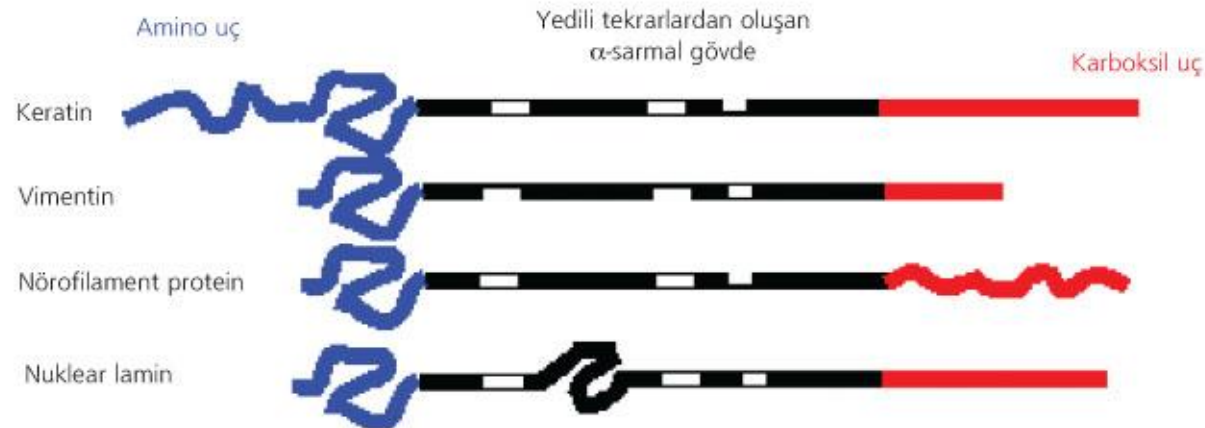


MİKROTÜBÜLLERİN SENTROZOMDAN UZAMASI



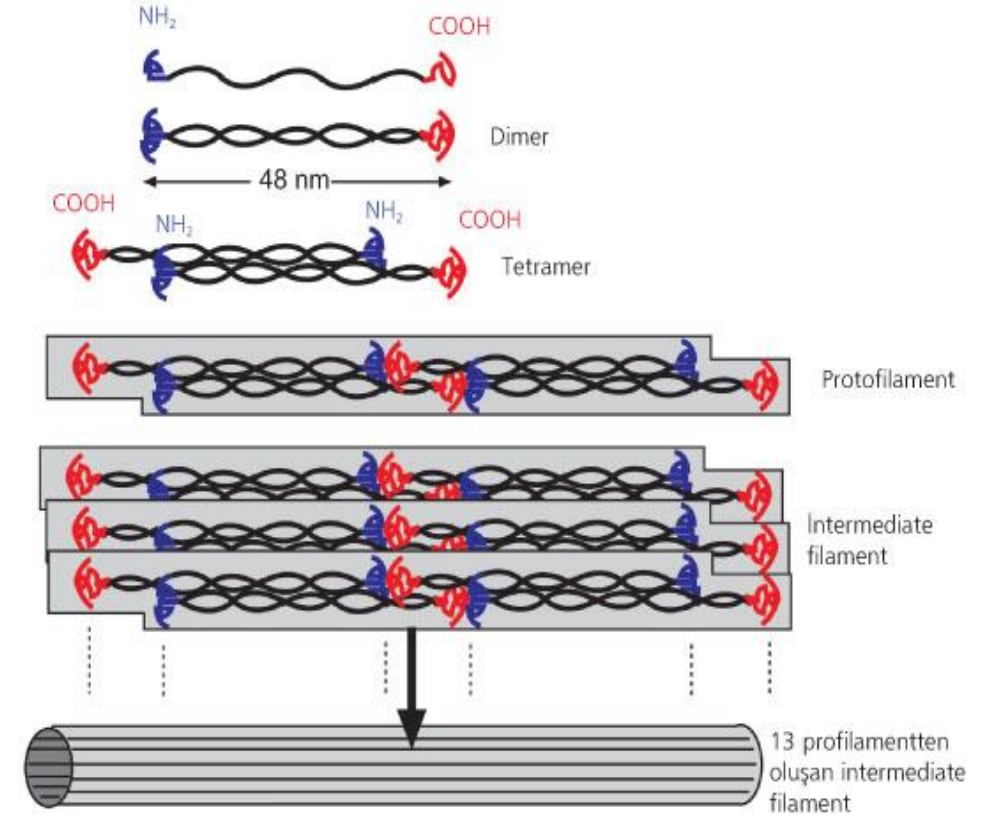
INTERMEDIATE FİLAMENTLER

- Kas hücrelerinin elektron mikrograflarında ince aktin filamentler ile kalın miyozin filamentler arasında bir kalınlıkta görüldükleri için (8-10 nm) bunlara *intermediate filament* adı verilmektedir.
- Intermediate filamentler, mekanik olarak baskıya maruz kalan epitel hücreleri, sinir aksonları ve kas hücrelerinde bol bulunurlar. Globüler protein olan aktin ve tubülinin aksine intermediate filamentleri oluşturan protein monomerleri fibröz proteinlerdir. Bu monomerler, amino uç (baş), karboksil uç (kuyruk) ve merkezi bölge (gövde) olmak üzere 3 kısımdan meydana gelmişlerdir.



Şekil 6.12. Intermediate filamentler ve yapıları.

- Merkezi bölge, yaklaşık 310 amino asitten oluşan α -sarmal yapıda olup birbirini ardına tekrarlanan farklı amino asit dizileri içerir. Bu *motif yedili tekrarlar* olarak adlandırılır.
- Bu yedili amino asit motifi, birbirine paralel uzanan iki α sarmalın birbirine sarılarak kangal şeklinde dimerler oluşturmalarını sağlar.
- Bu dimerlerin ikisi antiparalel olarak yan yana gelerek tetramerleri, tetramerlerde uç uca eklenirken bir yandan da kangallaşarak sonuçta 10 nm kalınlıktaki intermediate filamentleri meydana getirirler.



Şekil 6.13. Intermediate filamentlerin yapılarının oluşumu.

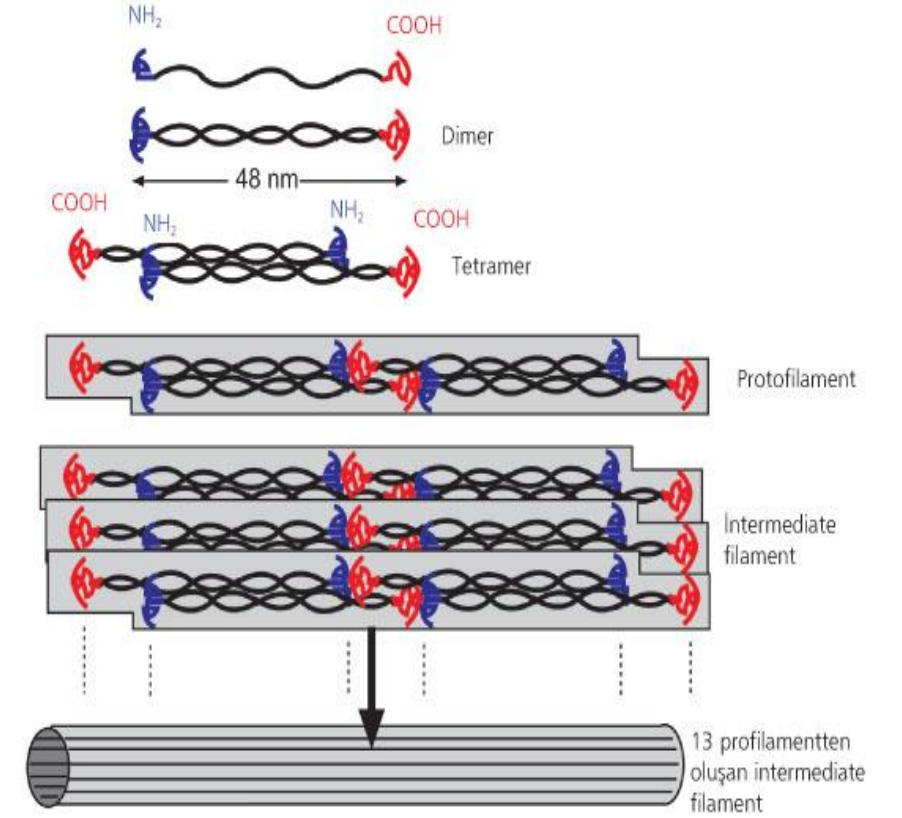
İNTERMEDIATE FİLAMENT TİPLERİ

- Omurgalı hücrelerinde sitoplazmik intermediate filamentler vimentin ve vimentin benzeri filamentler, keratin filamentler ile nörofilamentler olmak üzere 3 sınıfa ayrılır. Bunlara ilaveten, nükleus içerisinde yer alan nüklear laminler de intermediate filamentlerin özel bir sınıfıdır.

Tablo 6.2. Omurgalı hücrelerindeki intermediate filament proteinlerinin ana sınıfları		
Intermediate filament tipi	Polipeptid bileşenleri (Dalton olarak kütleleri)	Bulundukları yer
Vimentin ve benzeri proteinler	Vimentin (54.000) Desmin (53.000) Glial fibrillar asidik protein (50.000) Peripherin (66.000)	Mezenşim orijinli hücreler Kas Glial hücreler (Astrocyt ve Schwann hücreleri) Nöronlar
Keratinler	Tip I (asidik) Tip II (Nötral/bazik) (40.000-70.000)	Epitel hücreleri ve onlardan türeyenler (saç, tırnak gibi)
Nöronal intermediate filamentler	Nörofilament proteinler NF-L, NF-M ve NF-H (60.000-130.000)	Nöronlar
Nüklear laminler	Lamin A,B ve C (65.000 - 75.000)	Ökaryotik hücrelerin nüklear laminası

VİMENTİM VE VİMENTİM BENZERİ FLAMENTLER

- Vimentin ve vimentin benzeri proteinlerin oluşturduğu intermediate filamentler tek tip proteinden oluşan polimerlerdir.
- Vimentin'in bizzat kendisi mezodermal orijinli birçok hücrede (örneğin: fibroblastlar, endotel hücre eri, beyaz kan hücreleri) bulunur.
- **Desmin** özellikle kas hücrelerinde bulunur. Düz kas hücre sitoplazmasının her tarafına dağılmıştır.
- Çizgili kas ve kalp kası hücrelerinde komşu miyofibrilleri birbirlerine bağlarlar.
- Glial fibrillar asidik proteinler merkezi sinir sisteminde (astrocyt) ve periferik sinirlerin bazı astrositlerde hücrelerinde glial filamentleri oluşturur.
- Periferin ise nöronlarda yer alır.



Şekil 6.13. Intermediate filamentlerin yapılarının oluşumu.

KERATİN FİLAMENTLER

- İnsan epitelinde 20'den fazla keratin vardır.
- Bunların en az 8 tanesi sert keratin olarak bilinir.
- Saç ve tırnaklara öz keratinler olup α -keratin olarak tanımlanırlar.
- Aminoasit dizilişlerine göre keratinler iki tipe ayrılır:
 - Tip I (Asidik) keratinler
 - Tip II (Nötral/bazik) keratinler



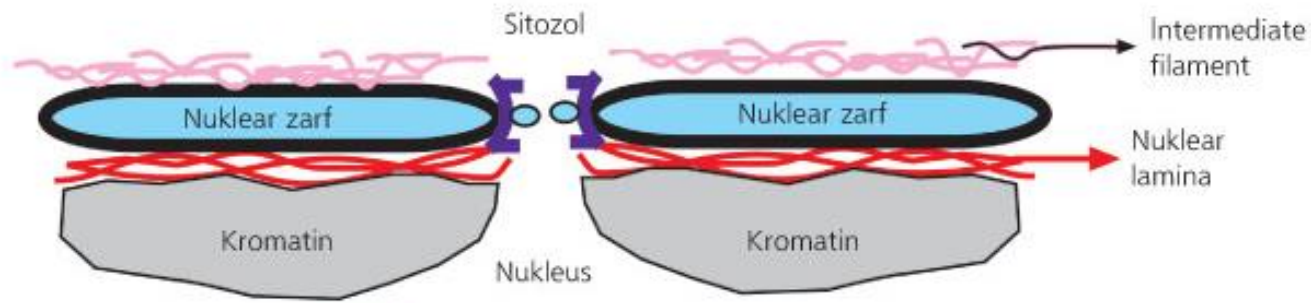
NÖROFİLAMENTLER

- Sinir hücreleri intermediate filamentlerin farklı bir tipini ihtiva eder. Bu filamentler, sinir hücrelerinin gelişiminin özel bir evresinde veya sinir sisteminin farklı bölgelerinde bulunur.
- Memelilerde 3 tip nörofilament (NF) tanımlanmıştır. Bunlar: **NF-L**, **NF-M ve NF-H** olarak adlandırılırlar (L=low, M= middle ve H=high molekül ağırlığını ifade için kullanılmaktadır).
- NF-M ve NF-H oldukça uzun karboksil uçlara sahiptir. Bu uçlar nörofilament ekseninden çıkıntı yapar ve bir aksonda yer alan nörofilamentlerin yan yana ve düzenli aralıklarla dizilmelerini sağlar.



NÜKLEAR LAMİNLER

- Nüklear lamina, ökaryotik hücrelerde nükleus iç zarının iç yüzünde uzanan intermediate filament ağıdır.
- Nüklear laminayı oluşturan ve lamin adı verilen proteinlerden oluşan lamin filament ağı, hem iç zara hem de nükleusun içinde bulunan kromatin ağına tutunmuştur.
- Bu ağ nüklear porların olduğu kısımlarda kesintiye uğrar.
- Böylece makromoleküllerin nükleusa giriş ve çıkışı için bir yol oluşturur.



Şekil 6.14. Nüklear lamina ve nükleus içindeki pozisyonu.

- Nüklear laminler, kas hücrelerinde bulunan miyosinlere çok benzerler. Globüler bir baş kısma ve çubuk şeklinde uzayan kuyruk kısma sahiptirler.
- Miyosinlerden farklı olarak daha küçük moleküllerdir. Laminler diğer intermediate filamentlere homolog olmakla birlikte bazı yönlerden onlardan farklılık göstermektedir.
- Bu farklar:
 1. Merkezi bölgeleri daha uzundur
 2. Nüklear taşıma sinyalline sahiptirler. Bu sayede oluştukları sitozolden nükleusa taşınırlar.
 3. İki yönlü tabaka şeklinde düzenlenirler.
 4. Oluşturdukları ağ çok dinamik olup mitoz bölünme başlangıcında dağılır ve mitoz sonunda yeniden oluşur. Bu dağılıp yeniden şekillenme özel serin rezüdülerin fosforilasyonu ve defosforilasyonu ile gerçekleşir

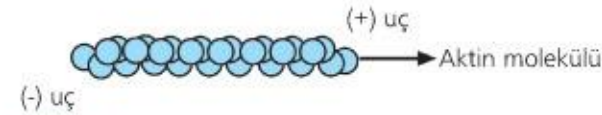


MİKROFİLAMENTLER (AKTİN FİLAMENTLER)

- Bütün ökaryotik canlı türleri aktin ihtiva eder.
- Genellikle hücrenin toplam proteinlerinin % 5 veya daha fazlasını teşkil ederler.
- Her aktin molekülü 375 amino asit uzunlukta bir polipeptid olup kendisine sıkıca bir ATP molekülü bağlanmaktadır.
- Aktin molekülü birbirine benzeyen iki yarım kısım ile bu iki yarımı birbirine bağlayan ATP bağlanma bölgesinden ibaret bir yapıya sahiptir.



Şekil 6.15. Bir aktin molekülün şematik yapısı.



Şekil 6.16. Bir aktin filamentin sarmal olarak düzenlenmiş şekli.

1. AKTİN FİLAMANLARININ YAPISI VE ORGANİZASYONU

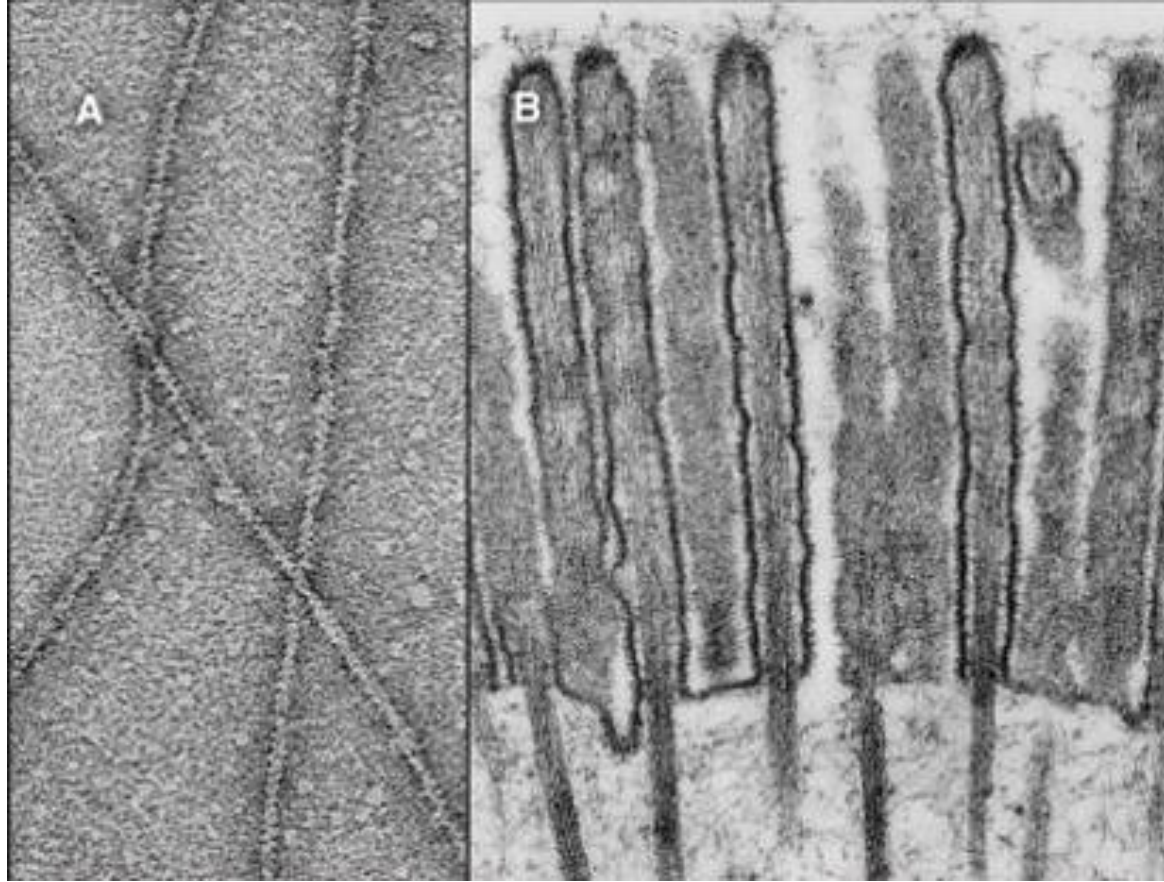
- Çoğu hücre için ana hücre iskeleti proteini **aktin**'dir.
- Aktin proteini aktin filamanlarına polimerleşir.
- Bu ince esnek lifler yaklaşık 7 nm çapında ve birkaç mikrometre uzunluğundadır.
- Hücre içinde aktin filamanları (mikrofilamanlar) yarı katı jel özelliğinde paketler ya da üç boyutlu ağ yapısı oluşturacak iyi düzenlenmiş bir yapı halinde organize olur.



- Aktin filamanlarının bir araya gelmesi ve ayrılması, çapraz bağlantılar yapmaları ve diğer hücresel yapılar ile etkileşimleri çok sayıda aktin bağlayan protein ile düzenlenir.
- **Aktin filamanları** özellikle plazma zarının hemen altında; mekanik destek sağlayacak, hücre şeklini belirleyecek ve hücrelerin yüzey hareketlerinin gerçekleşmesine böylece hücrelerin göç etmesi, partikül alması ve bölünmesine olanak sağlayacak bir **ağ** oluşturur



AKTİN FİLAMANLARININ ELEKTRON MİKROGRAFI

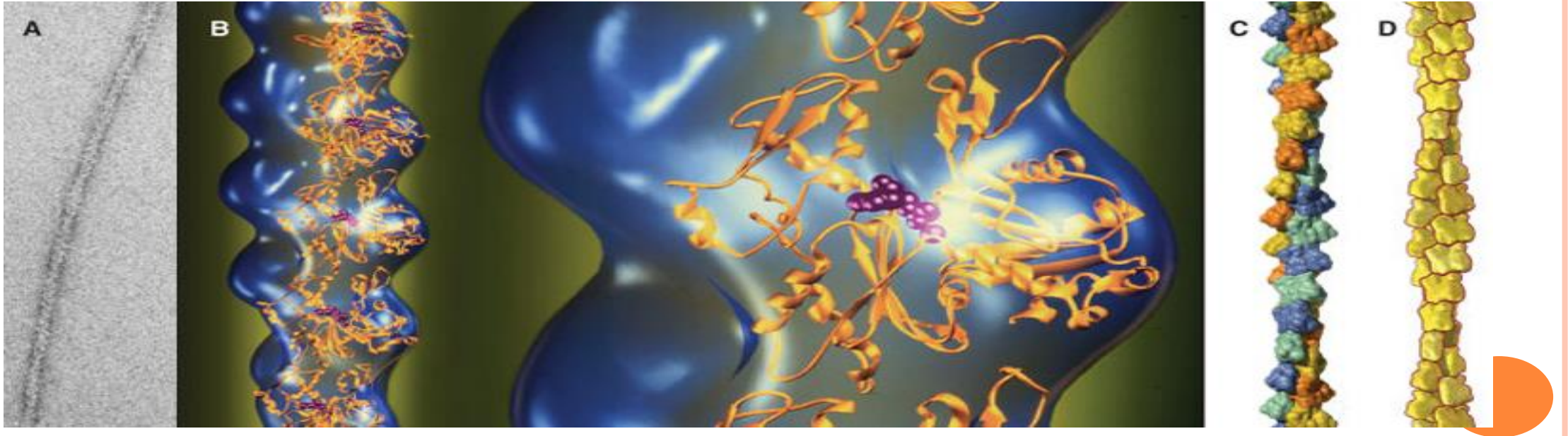


AKTİN FİLAMANLARIN YAPILANMASI VE AYRIŞMASI

- Aktin ilk olarak 1942 yılında, toplam hücre proteinlerinin yaklaşık %20'sini oluşturduğu kas hücrelerinden izole edilmiştir.
- Başlangıçta aktinin yalnızca kas kasılması ile ilişkili olduğu düşünülse de günümüzde tüm ökaryot hücrelerde en fazla miktarda bulunan protein olduğu bilinmektedir.
- Aktin molekülleri 375 amino asitlik globüler proteinlerdir.



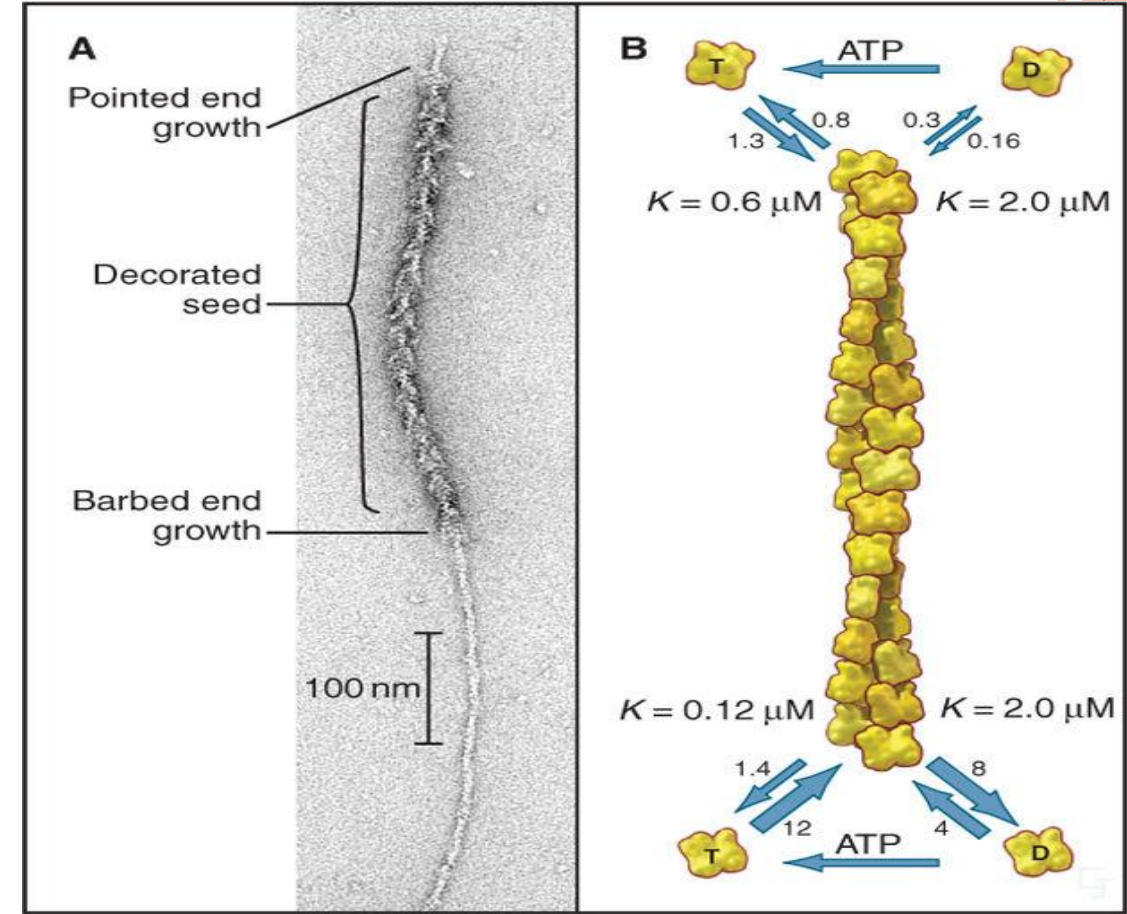
- Her aktin monomerinin (**globüler [G] aktin**), iki aktin monomeri arasındaki baş-kuyruk etkileşimlerini düzenleyen sıkı bağlantı bölgeleri vardır.
- Böylece aktin monomerleri filamanlar şeklinde polimerize olur (**filamentöz [F] aktin**).
- Her monomer filaman içinde dönerek çift iplikli sarmal görünüm oluşturur.



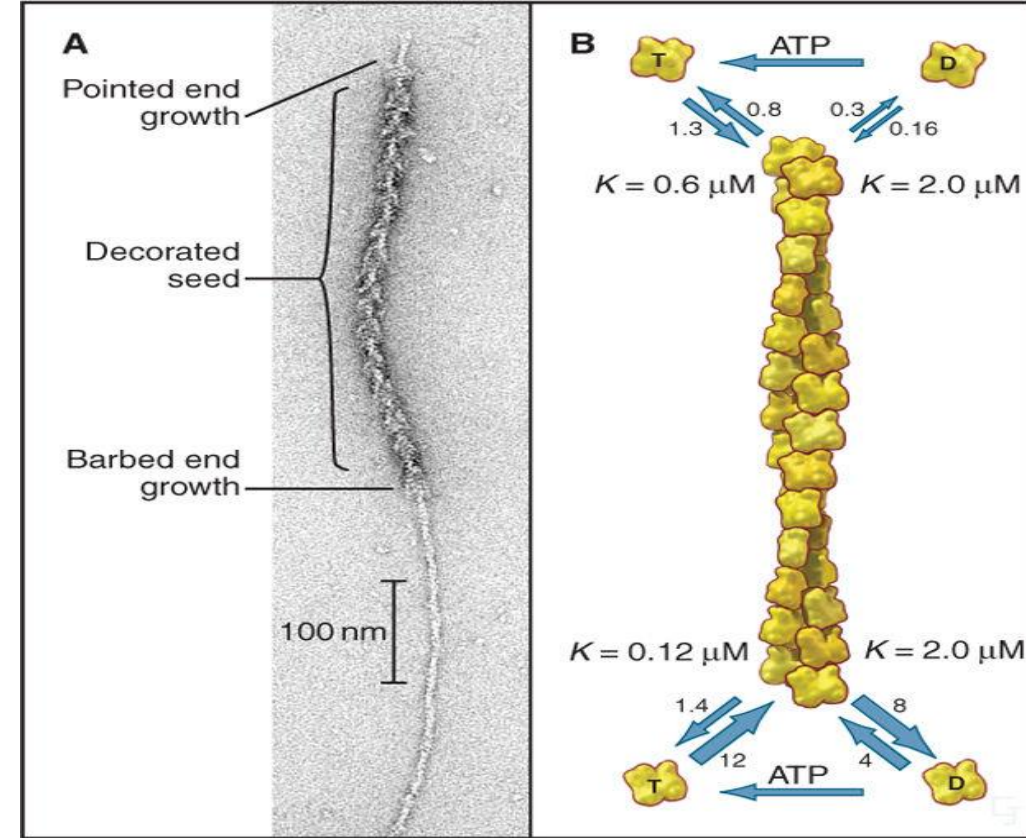
- Aktin filamanlarının yapılanması *in vitro* koşullarda aktin solüsyonunun iyonik gücünün düzenlenmesi ile çalışılabilir
- Düşük iyonik güçteki solüsyonlarda aktin filamanları monomerlerine ayrışır
- Eğer iyonik güç fizyolojik olarak artırılırsa aktin kendiliğinden polimerize olur



- Aktin polimerleşmesinin ilk basamağı üç aktin monomeri içeren küçük bir birikim oluşumudur
- Böylece monomerlerin her iki uçtan ters olarak eklenmesiyle aktin filamanları büyüyebilir, ancak uçlardan birisi (artı uç) eksi uca göre daha hızlı uzar

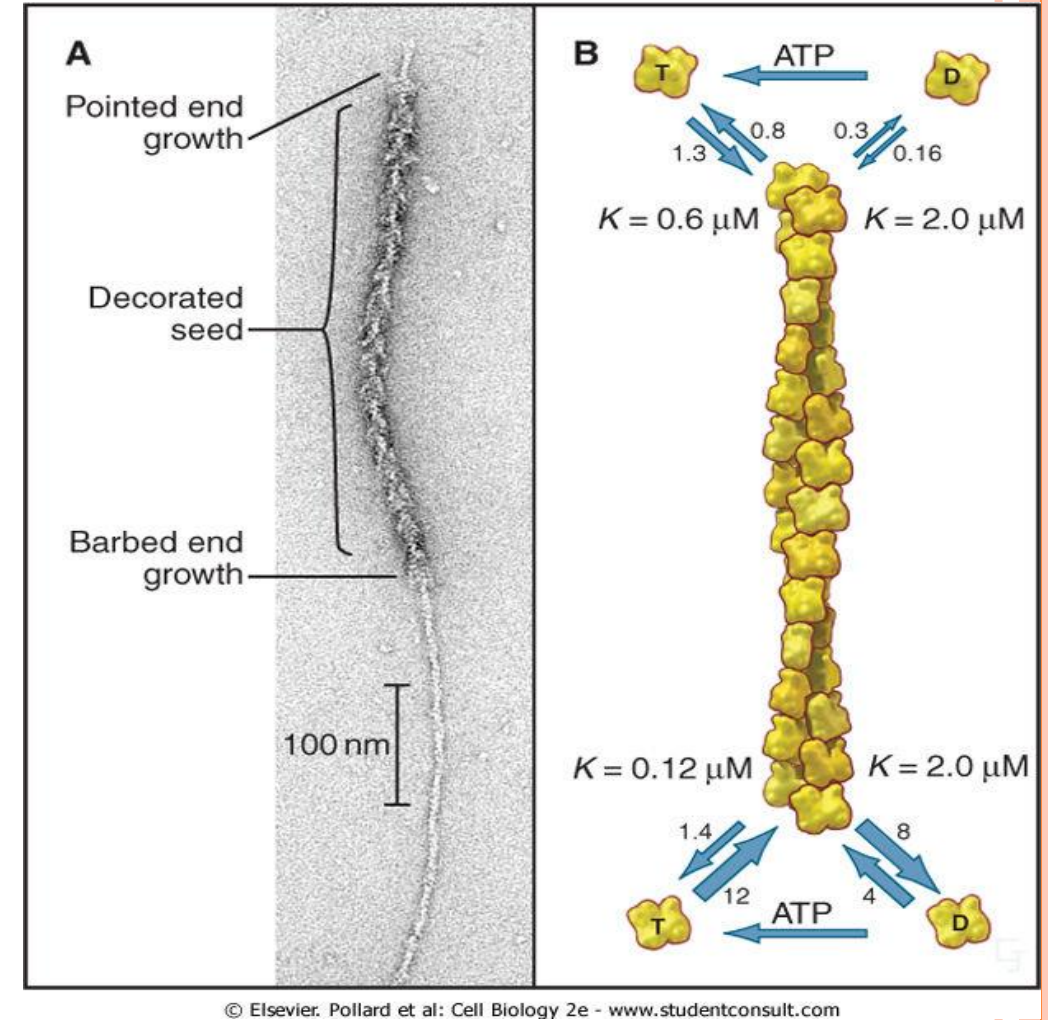


- Aktin monomerleri aynı zamanda ATP'ye bağlanır, ATP filaman yapılanmasını takiben ADP'ye hidrolize olur
- Aktin polimerleşmesi geri dönüşümlü olduğu için filamanlar aktin alt birimlerinin ayrılması ile depolimerize olabilir, böylece gerektiği zaman aktin filamanların yıkımı sağlanır
- Bundan dolayı aktin monomerleri ve filamanlar arasındaki denge korunur



© Elsevier. Pollard et al: Cell Biology 2e - www.studentconsult.com

- Aktin filamanlarının iki ucu farklı oranlarda büyür, monomerlerin hızlı büyüyen uca eklenmesi yavaş büyüyen negatif uca eklenmesine göre 5-10 kat daha hızlıdır
- Çünkü ATP-aktin, ADP-aktine göre daha az ayrışır
- Bu da her iki uçta polimerizasyon için gerekli monomerlerin kritik konsantrasyonlarının farklı olmasına neden olur
- Bu fark **yürüme** olarak bilinen bir fenomen ile sonuçlanır

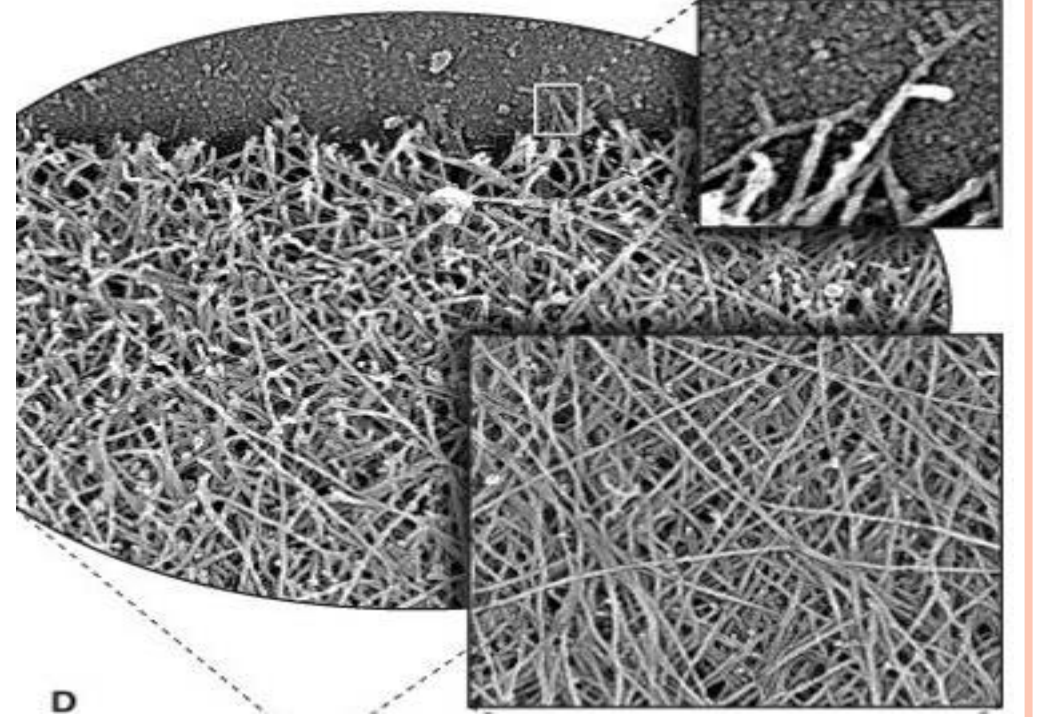


AKTİN FİLAMANLARIN DÜZENLENMESİ

- Her bir aktin filamanı hücrede farklı roller oynayan **aktin demetleri** ve **aktin ağı** olarak adlandırılan iki ana tipte yapılanmıştır
- **Demetlerdeki aktin filamanları** sıkıca paketlenmiş paralel diziler halinde çapraz bağlantılar yapar
- **Ağlardaki aktin filamanları** ise yarı katı jel özelliğinde üç boyutlu tabaka oluşturacak şekilde çapraz bağlantılar yapar



- Çapraz bağlantıya katılan aktin bağlayan proteinlerin hepsinde aktine bağlanan en az iki bölge vardır
- **Demetlerdeki** aktin filamanlarına çapraz bağlanan proteinler (**aktin demetleyici proteinler**) genellikle filamanları birbirlerine yakınlaştırmaya zorlayan küçük katı proteinlerdir

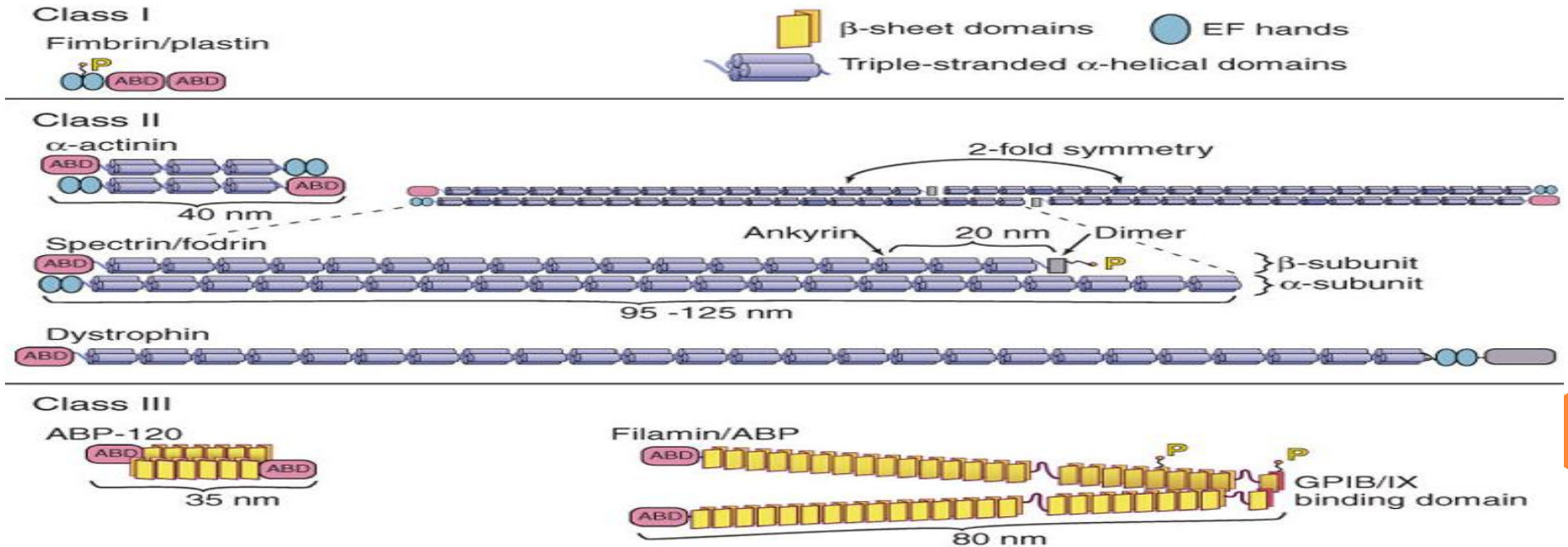


- Aktin filamanlarının **ağlar** şeklinde düzenlenmesini sağlayan proteinlerse dikey filamanlarla çapraz bağlantılar yapabilen büyük esnek proteinlerdir.
- Farklı aktin demetleyici proteinlere gereksinim duyan fonksiyonel ve yapısal olarak farklı, iki aktin demeti tipi vardır:



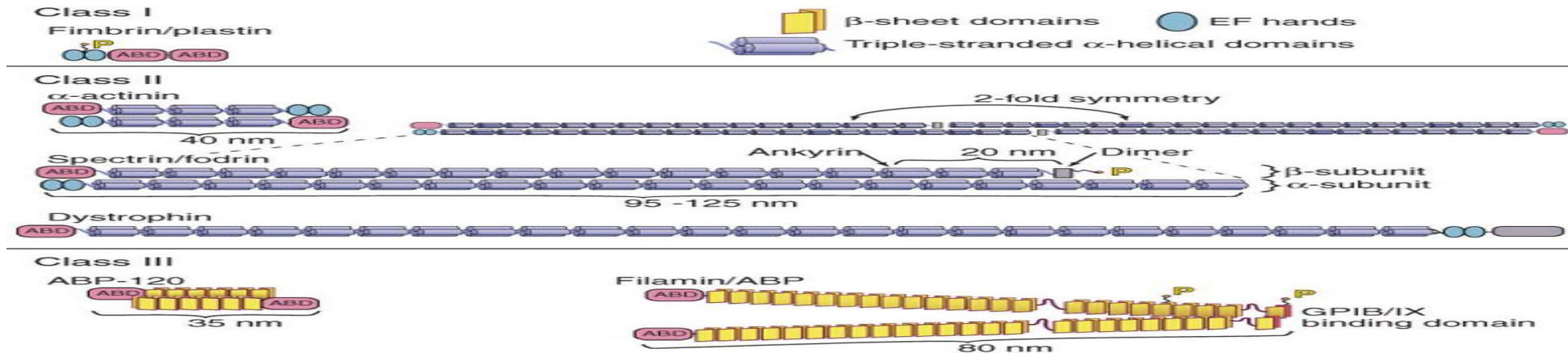
Birinci tip; paralel yerleşimli, yakın aralıklı aktin filamentlarını içerir ve plazma zarındaki mikrovillus gibi çıkıntılara destek olur.

BU YAPININ OLUŞUMUNA KATILAN DEMETLEYİCİ PROTEİNLERE ÖRNEK OLARAK FİMBRİN VERİLEBİLİR



İkinci Tip; Aktin demetlerinin ikinci tipi geniş aralıklı filamanlardan oluşmuştur:

- Bu demetlerin açık yapısı çapraz bağlayıcı proteini α -aktinin özelliklerini yansıtır.
- Ağdaki aktin filamanları **filamin** gibi büyük aktin bağlayan proteinlerle bir arada tutulur.



- Filamin aktine dimer olarak bağlanır.
- Filamin gevşek üç boyutlu bir tabaka yaratarak aktin filamanları arasında çapraz bağlantılar oluşturur.
- **Bu gibi aktin filaman ağları**, plazma zarının temelini oluşturur ve hücre yüzeyine destek olur.



AKTİN FİLAMANLARININ PLAZMA ZARI İLE BAĞLANTILARI

- Aktin filamanları **hücrenin çevresinde** yani plazma zarının altında üç boyutlu bir ağ oluşturduğu yerde çok yoğundur.
- Bu aktin filamanları ağı ve ilişkili aktin bağlayan proteinler **hücre şeklini** belirler ve **hareketi** de içeren **çok sayıda hücre aktivitesi** ile ilişkilidir.
- Bu nedenle aktin hücre iskeleti ile plazma zarı arasındaki bu bağlantı hücre yapı ve fonksiyonunda çok önemlidir.



- İnsan eritrositlerinin hücre iskeleti elemanları yoktur, bu yüzden kortikal hücre iskeleti eritrosite bikonkav disk şeklini veren asıl belirleyicidir.
- Bu iskeletin yapısal temelini oluşturan ana protein bir aktin bağlayan protein olan **spektrin**dir.



HÜCRE YÜZEY ÇIKINTILARI

- Aktin temelli hücre yüzey çıkıntılarından en iyi tanımlanmış olanı **mikrovilluslardır**.
- **Emilim** ile görevli hücrelerin yüzeyinde fazla miktarda bulunan, plazma zarının parmak benzeri uzantılarıdır.
- Emilimdeki görevlerinin yanı sıra mikrovillusların özelleşmiş bir tipi, işitsel tüy hücrelerindeki **sterosiller**, ses titreşimlerini saptayarak işitmeden sorumludurlar.
- Mikrovillusların aksine birçok yüzey çıkıntısı çevresel uyarılara yanıt olarak oluşan **geçici** yapılardır.
- Bu yapıların birçok tipi, hareket eden hücrelerin öncü ucunda bulunur ve **hücre hareketi** ile ilgilidir.

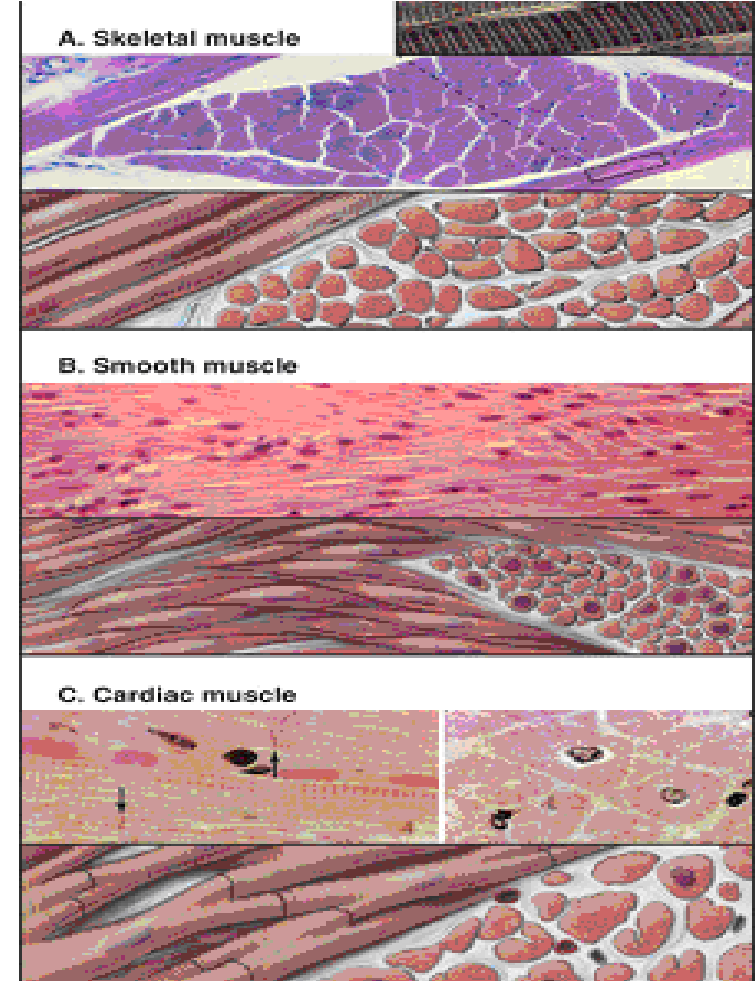


AKTİN, MİYOZİN VE HÜCRE HAREKETİ

Kas Kasılması

Omurgalılarda 3 farklı kas hücresi tipi vardır:

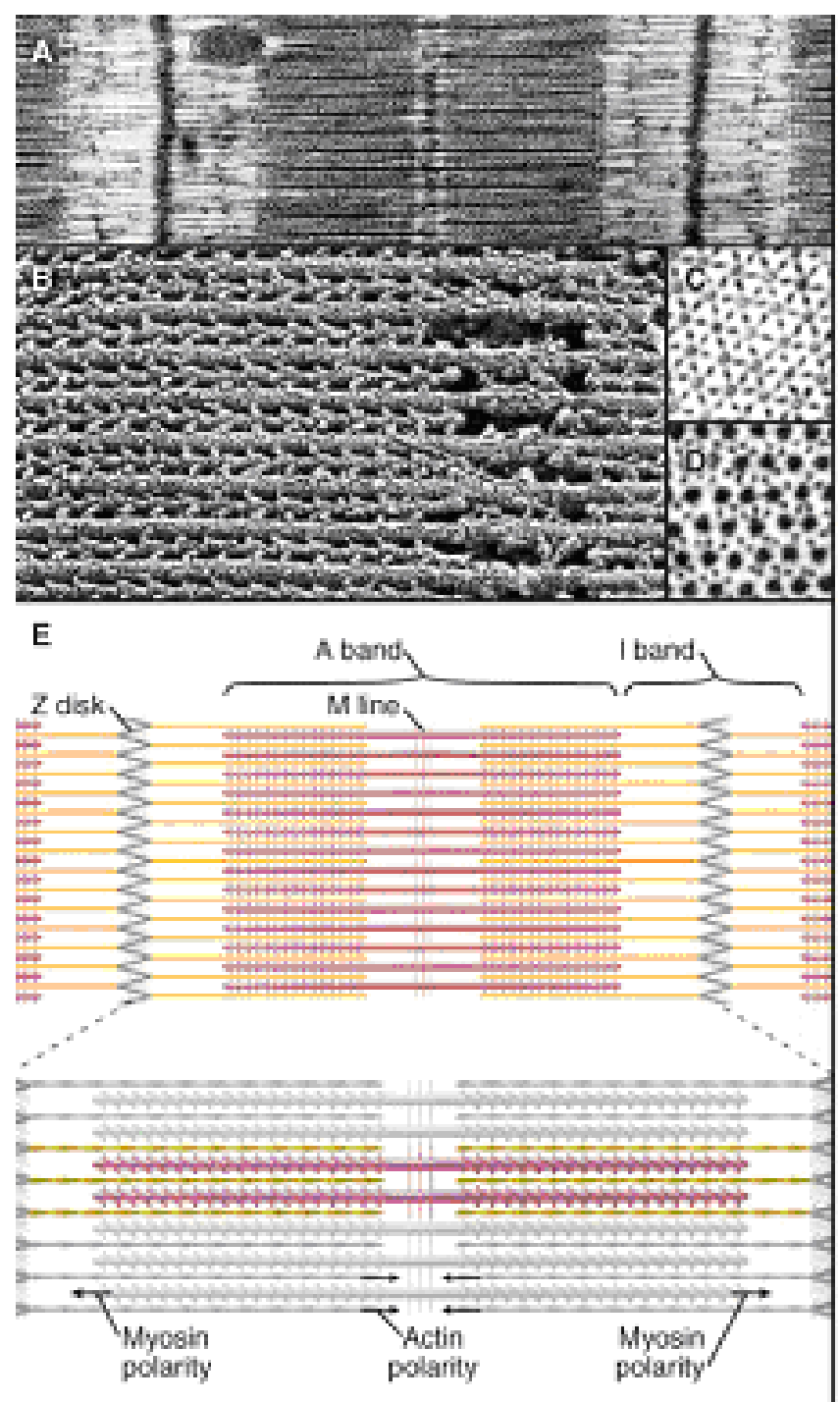
1. bütün istemli hareketlerden sorumlu **iskelet kası**
2. kalpten kan pompalayan **kalp kası**
3. mide, barsak, uterus ve kan damarları gibi organların istemsiz hareketlerinden sorumlu olan **düz kas**



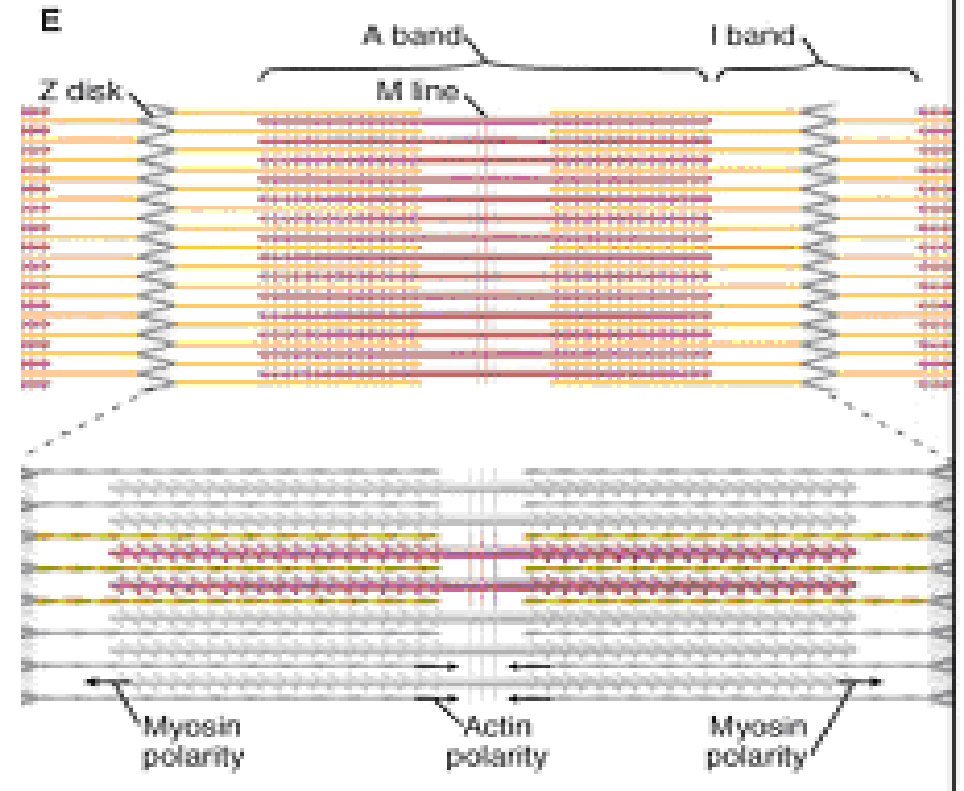
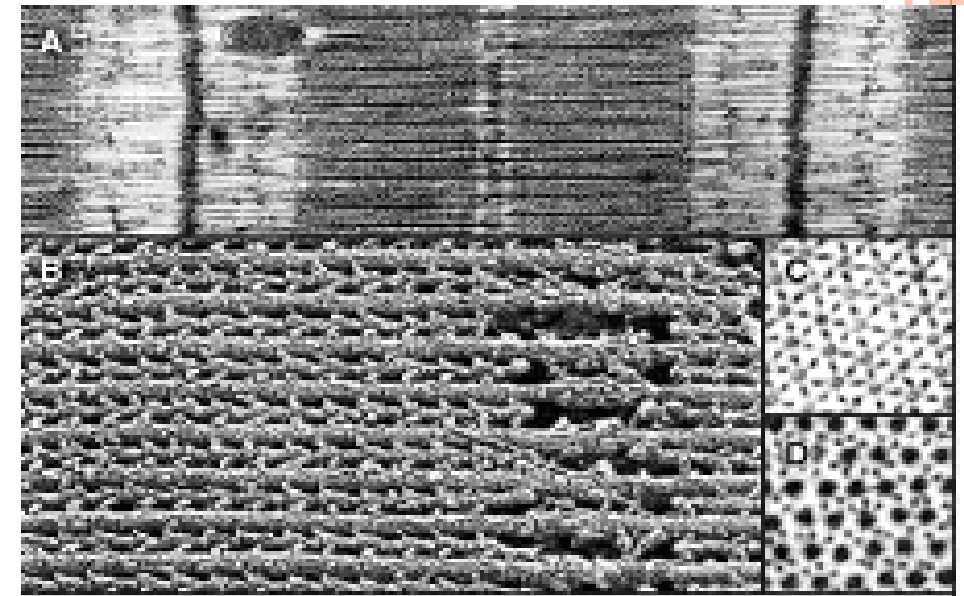
- **İskelet kasları**, gelişim sırasında birçok hücrenin birleşmesi ile yapılanan tek tek büyük hücrelerden oluşan kas lifi demetleridir.
- Sitoplazmalarının büyük bölümünü iki tip filamanın: **kalın miyozin filamanları** ve **ince aktin filamanlarının** oluşturduğu silindirik demetler halindeki **miyofibriller** kaplar.
- Her miyofibril, **sarkomerler** olarak adlandırılan kasılabilir birimler zinciri olarak yapılanmıştır.
- Bu yapı iskelet ve kalp kasındaki çizgili görüntüden sorumludur.



HER SARKOMERİN UCU Z DİSKİ OLARAK
TANIMLANIR. HER SARKOMERDE KOYU
BANT (A) VE AÇIK BANT (I) SIRA İLE
YERLEŞMİŞTİR.



- I bantlarında yalnızca ince (aktin) filamanlar bulunurken, A bantlarında kalın (miyozin) filamanlar vardır.
- Miyozin ve aktin filamanları A bandının kenardaki bölümünde üst üste gelirler, orta bölgede (H hattı) yalnızca miyozin bulunur.
- Aktin filamanları, Z diskine çapraz bağlayıcı protein olan α -aktinini içeren, artı uçları ile bağlanmışlardır.
- Miyozin filamanları ise sarkomerin ortasındaki M çizgisine tutunmuştur.



- Kas kasılmasının anlaşılmasının temelini **kayan filaman modeli** oluşturur.
- **Kasılma sırasında** her sarkomer **Z disklerini birbirine yakın** hale getirerek kısalır.
- **A bandının genişliği değişmez**, fakat her iki **I bandı** ve **H hattı** tamamen kaybolur.
- Bu değişiklikler **aktin ve miyozin filamanlarının birbirine doğru kaymasıyla açıklanır**, yani aktin filamanları A bandına ve H bölgesine gider.

