



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

Hücre Duvarları, Ektasellüler Matriks ve Hücre etkileşimleri

Yrd. Doç.Dr. Banu Mansuroğlu
İstanbul

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

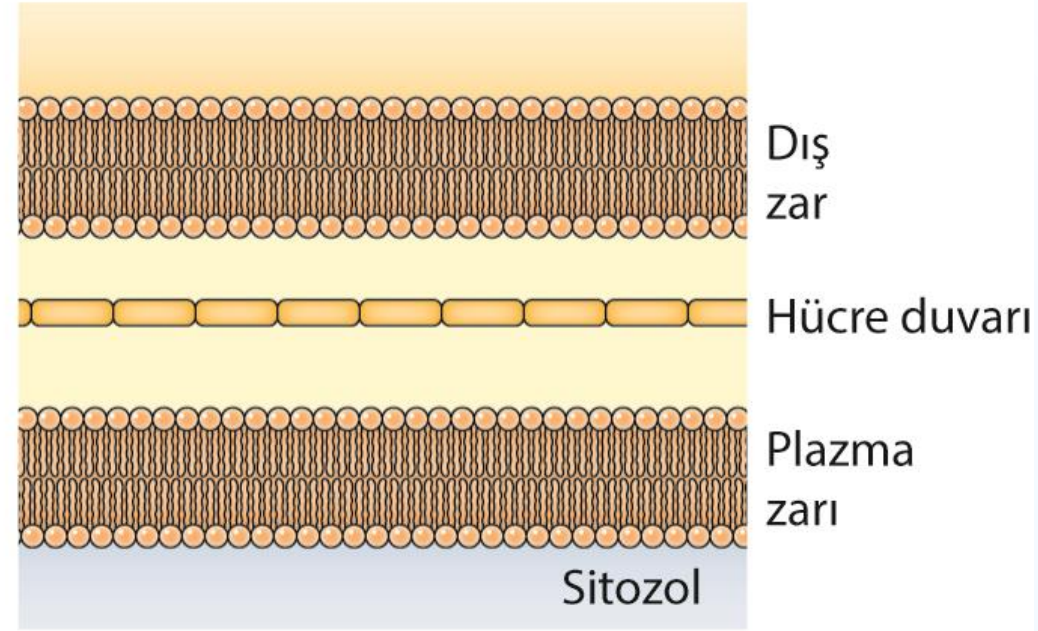
Moleküler Hücre Biyolojisi, Prof.Dr.Hasan Veysi

- * Hücre sınırlarının plazma zarıyla belirlenmesine karşın birçok hücre makromoleküllerden oluşan bir çözünmez katmanla kuşatılmıştır.
- * Bakteri, mantar, alg ve yüksek bitkilerin hücreleri , hücreye dahil olan sert bir duvarla çevrilidir.
- * Hücreler ekstrasellüler bir matriks içine gömülüdür.
- * Ekstrasellüler matriks sadece hücre ve dokuları destek sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hücre davranışını düzenlemede önemli roller oynar.
- * Hücrelerin ekstrasellüler matriks ile etkileşimleri, hücrenin iskeletinin tutunmasını sağlar ve hücre şekli ile hareketini düzenler.

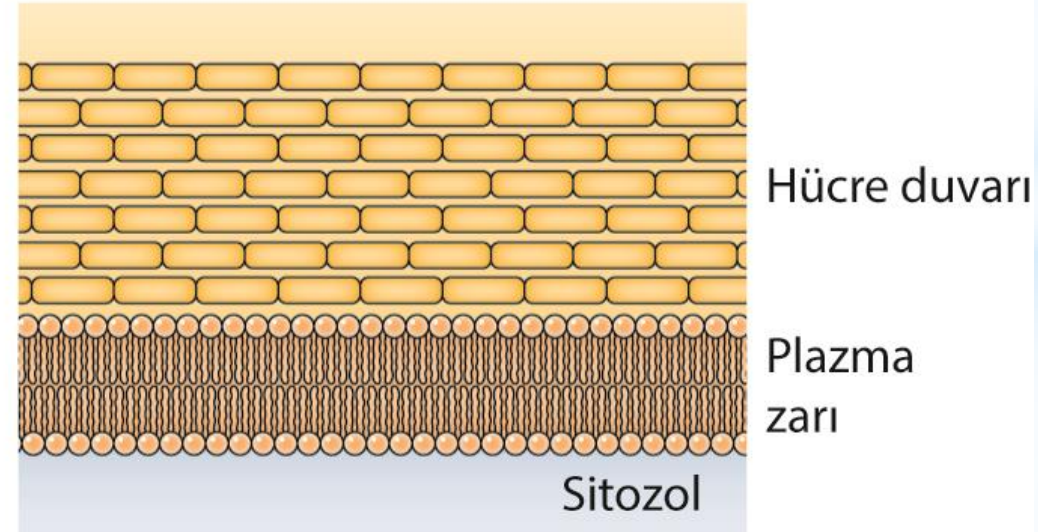
Bitki Hücre Duvarları

- * Bakterilerin sert hücre duvarları hücrenin biçimini belirler ve osmotik basınç nedeniyle hücrelerin patlamasını engeller.
- * Bakteriler duvarlarının yapısına göre iki büyük gruba ayrılırlar ki, bunlar 1884'de christian Gram tarafından geliştirilmiş olan gram boyamadır.
- * Gram negatif bakterilerde (E.coli gibi) plazma zarının geçirgen bir dış zarla çevrildiği çift zar sistemine sahiptir. Bu bakteriler, iç ve dış zarlarının arasına yerleşmiş ince bir hücre duvarına sahiptir.
- * Gram pozitif bakteriler (Staphylococcus aureus) çok daha kalın hücre duvarı ile çevrilmiş tek bir plazma zarına sahiptir.

Gram-negatif



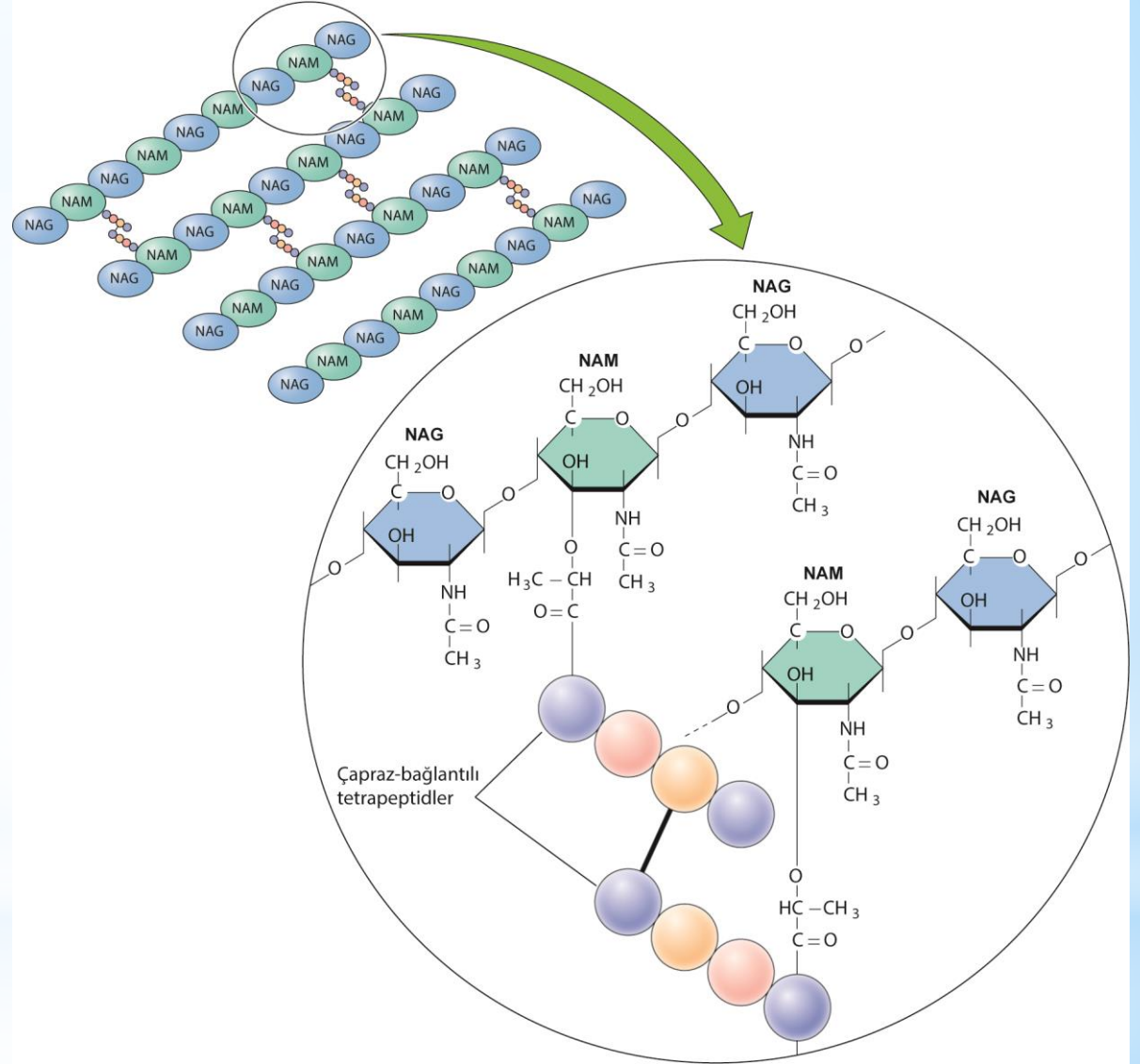
Gram-pozitif



- * Bu yapısal farklılıklara karşın Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerin her ikisinin de hücre duvarlarındaki ana bileşen, kısa peptidlerle birbirine bağlı doğrusal polisakkarit zincirlerinden oluşan bir **peptidoglikan**dır.
- * **Çapraz bağlı** bu yapı nedeniyle peptidoglikan, tüm bakteri hücresinin çevresinde, güçlü, kovalent bir kabuk oluşturur.
- * İlginç bir şekilde, hücre duvarlarının farklı yapısı bakterileri bazı antibiyotiklere duyarlı kılar.
 - * Örneğin penisilin, **ayrı** peptidoglikan zincirleri arasında çapraz bağlantıları kuran enzimi engelleyerek hücre duvarı yapılanmasını ve bakteri üremesini durdurur.

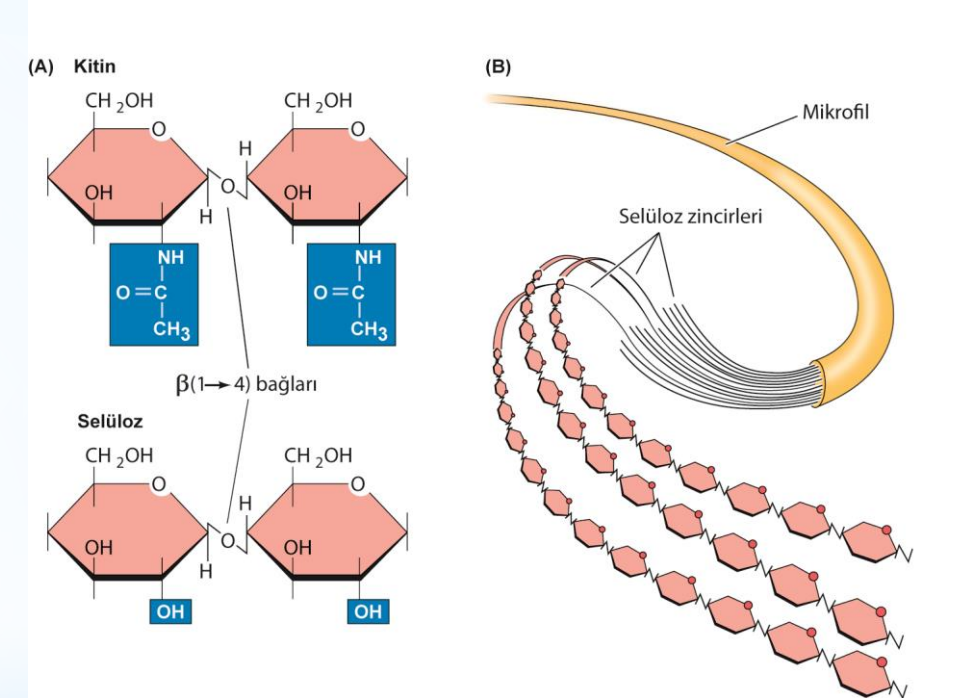
E. coli peptidoglikanı:

Polisakkarit zincirleri birbirine $\beta(1-4)$ glikozidik bağlarıyla değişimli, N-asetilglukozamin (NAG) ile N-asetilmuramik asit (NAM) monomerlerinden oluşur.



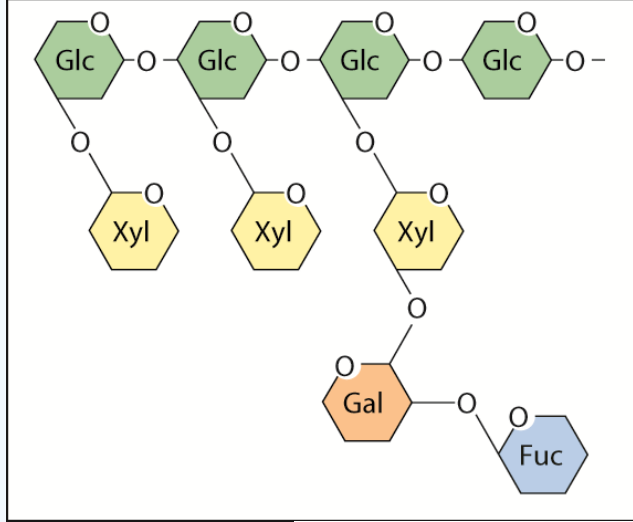
Bitki Hücre Duvarları

- * Bakterilerin aksine ökaryotların (mantar, alg ve yüksek bitkiler dahil) hücre duvarı temel olarak polisakkaritlerden meydana gelmiştir.
- * Mantar hücre duvarının temel polisakkariti kitindir.
- * Alglerin ve yüksek bitkilerin hücre duvarları temel olarak selülozdan oluşmuştur.

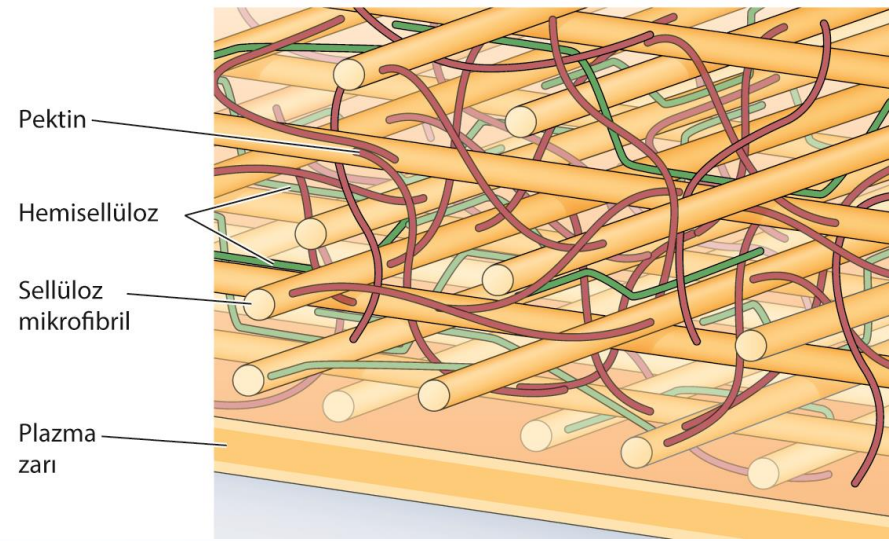
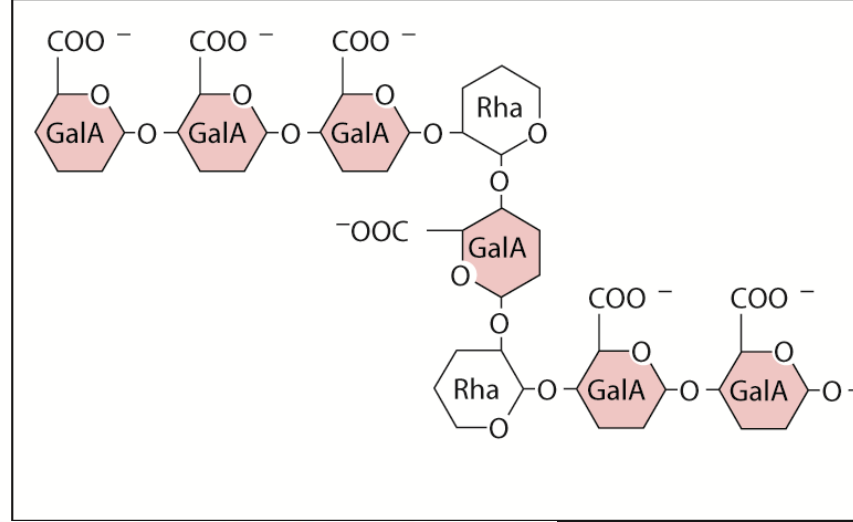


Hücre duvarının içinde selüloz fibrilleri, proteinlerden ve hemiselüloz ve pektin adı verilen diğer iki polisakkarit türünden oluşan bir matriks içerisine gömülüdürler.

Hemiselüloz



Pektin

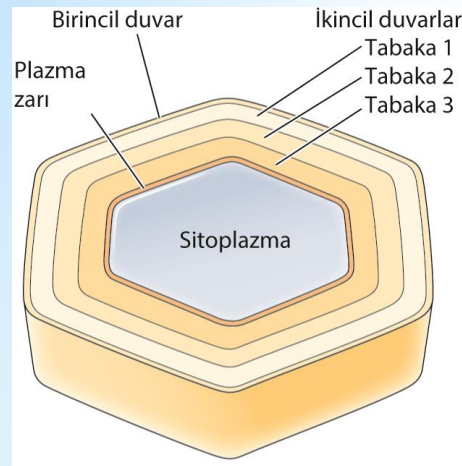


*Bitki Hücre Duvarları

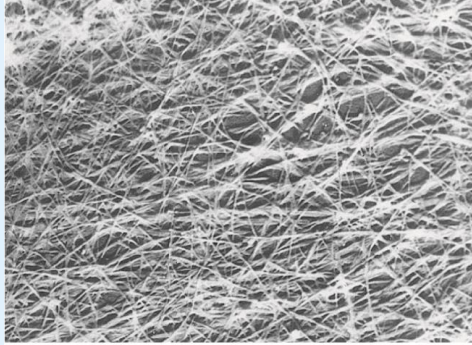
- * Hemiselülozlar, selüloz mikrofibrillerinin yüzeyine hidrojen bağı ile bağlanan yüskek oranda dallanmış polisakkaritlerdir.
- * Selüloz mikrofibrillerini, bitki hücre duvarının mekanik gücünden sorumlu, güçlü fibröz moleküller ağı şeklinde birbirine bağlar.
- * Pektinler çok sayıda negatif yüklü galakturonik asit molekülü içeren dallanmış polisakkaritlerdir. Yoğun negatif yük nedeniyle pozitif yüklü iyonlara bağlanırlar ve jel oluşturmak üzere su moleküllerini tutarlar.

*Bitki Hücre Duvarları

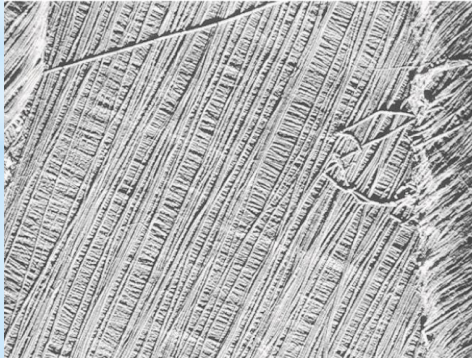
- * Bitki hücreleri geliştikçe hücre duvarlarının hem yapısı hem de işlevi değişir.
- * Büyümekte olan bitki hücrelerinin duvarları (**birincil hücre duvarlarıdır**), hücrenin büyümesine olanak verecek şekilde, nispeten ince ve esnektir.
- * Hücre büyümesi durunca genellikle plazma zarı ile birincil hücre duvarı arasında **ikincil hücre duvarı** oluşur. Bu da hem daha kalın hem de daha sert olan bu ikincil hücre duvarı özellikle suyu iletmek ve bitkiye mekanik güç sağlamakla görevli hücreler için özellikle önemlidir.
 - * İkincil hücre duvarı lignince zengindir. Lignin odunun sağlamlığından ve yoğunluğundan büyük ölçüde sorumludur.



Birincil duvar



İkincil duvar



Birincil ve ikincil hücre duvarları: İkincil hücre duvarları ile plazma zarı arasına yerleşir. İkincil hücre duvarları genellikle, selüloz mikrofibrillerinin düzeniyle farklılaşan 3 tabakadan oluşur. Elektron mikroskop görüntüleri birincil ve ikincil hücre duvarlarındaki selüloz mikrofibrillerini göstermektedir

- * Bitki hücre duvarlarının en önemli görevlerinden biri, ozmatik basınç nedeniyle hücrelerin şişmesini engellemektir.
- * Hayvan hücrelerinin aksine bitki hücreleri, sitozol ile hücre dışı sıvıları arasında ozmatik dengeyi sürdüremezler. Sonuç olarak ozmatik basınç, hücre içine sürekli su akışını zorlar.
- * Sert hücre duvarlarının şişme ve patlamayı engellemesi sayesinde bitki hücreleri bu su akışına dayanırlar.
- * Hücre içi hidrostatik basınç (turgor basıncı denir) gelişerek sonunda ozmatik basıncı dengeler ve içeri daha fazla su akışını durdurur.

*Hücre Dışı Matriks

- * Bir dokunun hacminin önemli bir kısmını, çeşitli makro moleküllerden meydana gelmiş olan hücre dışı matriks (ekstraselüler matriks) kaplar.
- * Bu hücre dışı matriks çok çeşitli protein ve polisakkaritlerden meydana gelir. Bu moleküller kendilerini salgılayan hücrelerin yüzeyinde ağ şeklinde bir tabaka oluşturur.
- * Ekstraselüler matriks en bol olarak bağ dokuda bulunur. Bu dokuların fiziksel özelliklerini çoğunlukla bu matriks belirler.
- * Matrikste yer alan makromoleküllerin farklı tiplerde ve oranlarda olması, matriks içinde bu moleküllerin farklı düzenlenmesi çok farklı yapıların ortaya çıkmasına neden olur. Örneğin, matriks kemik ve dişte sert bir yapı halini almışken, korneada ışığı geçirecek bir yapıda, tendonlarda ise ip benzeri ve oldukça kuvvetlidir.
- * Ekstraselüler matriksi oluşturan makromoleküller matrikste yer alan hücreler tarafından salgılanır.
- * Bir çok bağ dokuda, matriks makromolekülleri en fazla fibroblastlar tarafından salgılanır. Kemik ve kıkırdak gibi özelleşmiş bağ doku tiplerinde, bu makromoleküller yine fibroblastlar tarafından salgılanır.
- * Bu hücreler dokuya göre özel isim alırlar. Örneğin: Kıkırdakta kondroblast (chondroblast), kemikte osteoblast gibi.

* Ekstraselüler matriksi oluşturan makromoleküller iki ana sınıfa ayrılır:

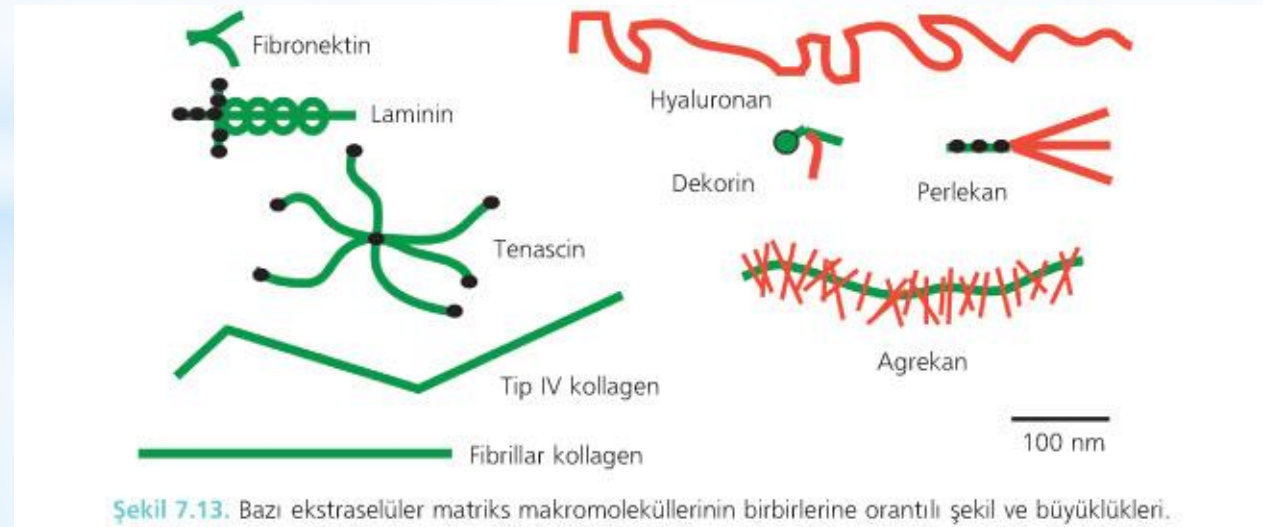
1) **Glikozaminoglikan (Glycosaminoglycan: GAG)** olarak adlandırılan polisakkarit zincirler: Bunlar genellikle proteoglikan (proteoglycan)'lar halinde proteinlere kovalent olarak bağlı bulunurlar.

2) **Fibröz proteinler**: Bunların fonksiyonel olarak farklı iki tipi vardır.

a) **Yapısal proteinler**: Örneğin: Kollagen (collagen) ve elastin.

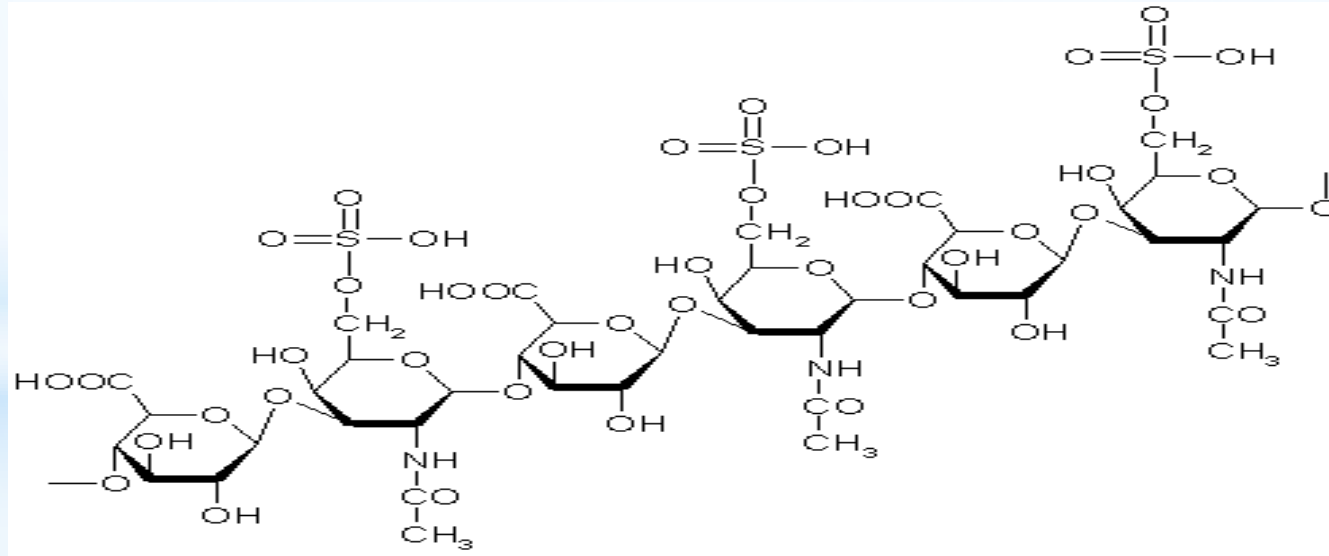
b) **Yapıştırıcı proteinler** Örneğin: Fibronektin (fibronectin) ve laminin.

Bu iki sınıfın üyeleri şekil ve büyüklük olarak oldukça farklılık gösterirler



Glikozaminoglikan (Glycosaminoglycan : GAG)' lar

- *Glikozaminoglikanlar (GAG), tekrarlayan disakkarit birimlerden oluşmuş, dallanmamış polisakkarit zincirlerdir.
- *Üzerinde **sülfat** veya **karboksil grup** bulunduğu için glikozaminoglikanlar daima negatif yüklüdür.



Glikozaminoglikanlar sahip oldukları *şeker grupları*, bu *şeker rezüdüler* arasındaki *bağ tipi* ve *sülfat gruplarının sayı ve yerleşimine* göre 4 ana gruba ayrılırlar:

1. Hiyaluronan (Hyaluronan)

2. Kondroitin sülfat

(Chondroitin sulphate) ve dermatan sülfat

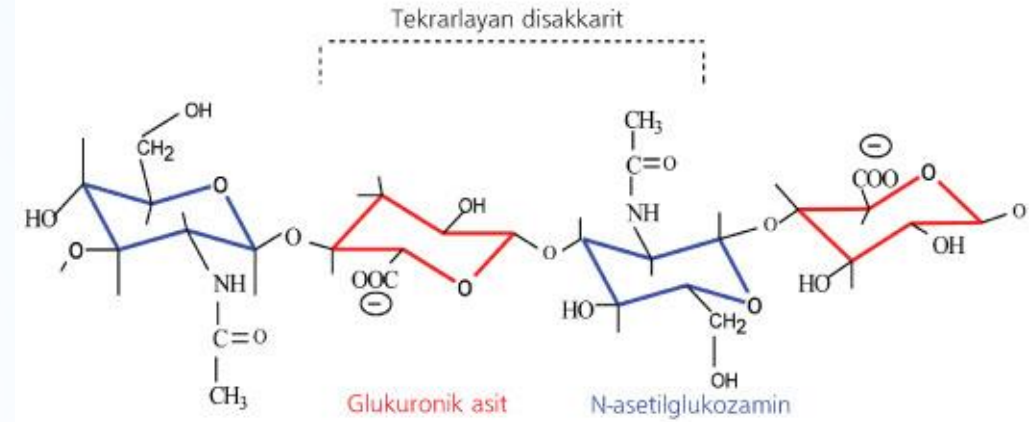
3. Heparan sülfat ve heparin

4. Keratan sülfat

- *Polisakkarit zincirler kompleks, globular yapılar halinde, katlanamayacak kadar sert yapılardır.
- *Bununla beraber çok kuvvetli hidrofilik karakterdedirler.
- *Çok düşük konsantrasyonlarda bile jel oluştururlar. Sahip oldukları yüksek yoğunluktaki negatif yükleri, katyonları (özellikle sodyum) kendine çeker, bu da onların matrikse oldukça fazla miktarda su emmelerini dolayısıyla bir şişme basıncı (veya turgor) oluşturmalarını sağlar. Bu basınç, matriksin çeşitli sıkıştırma güçlerine karşı koymasını sağlar.
- *Buna en iyi örnek, dizde yer alan kıkırdak matriksidir. Bu mekanizma sayesinde çok yüksek olan atmosfer basıncına dayanırlar.

- * Hiyaluronik asit veya hiyaluronat (hyaluronate) olarak da adlandırılan hiyaluronan GAG'ların en basiti olup sülfatlanmamış 25.000 den fazla disakkarit rezüdünün düzenli olarak tekrarlanmasından meydana gelmiştir.
- * Ergin hayvanların bütün doku ve sıvılarında değişik miktarlarda bulunmakta olup özellikle embriyoların erken dönemlerinde çok bol olarak bulunurlar.
- * Hiyaluronan haricindeki diğer GAG'ların hepsi

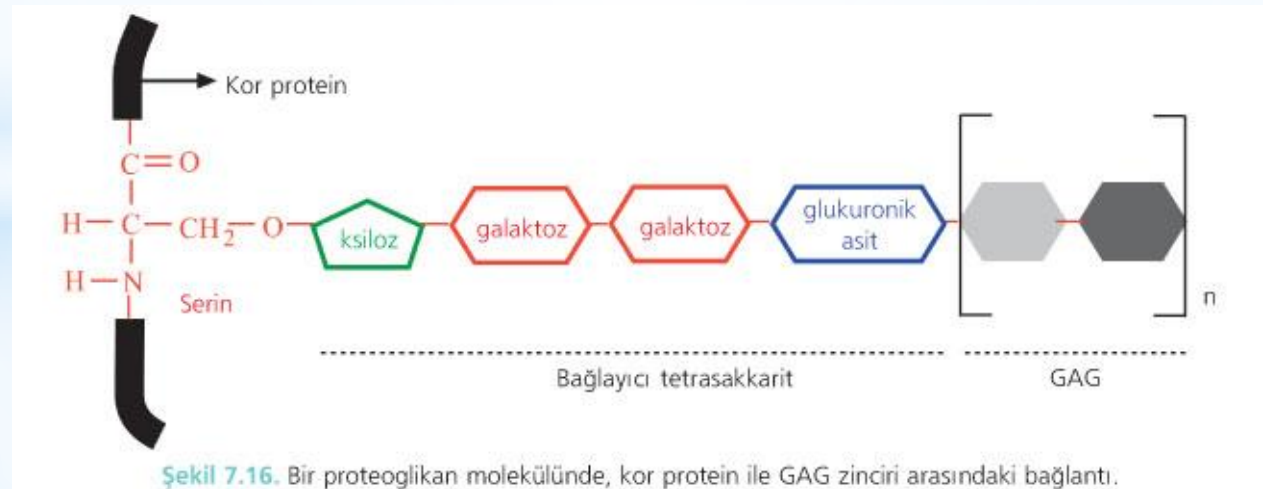
- 1) Sülfatlı şeker ihtiva eder.
- 2) Oldukça kompleks yapılar halinde düzenlenmiş farklı disakkarit birimler ihtiva eder.
- 3) Kısa zincirlidirler, en fazla 300 şeker rezüdülü olabilirler
- 4) Proteoglikanları oluşturmak üzere bir proteinle kovalent olarak bağlanabilirler
- 5) GAG'ların hepsi hücre içinde sentezlenip ekzositozla serbest bırakılırken, hiyaluronan hücre zarına gömülü bir enzim tarafından doğrudan hücre yüzeyinden dışarı uzatılır.



Şekil 7.15. Hiyaluronan'ın tekrarlayan disakkarit dizileri.

Proteoglikanlar

- Hiyaluronan hariç bütün GAG'lar, proteinlere kovalent olarak bağlanarak proteoglikanları oluştururlar.
- Proteoglikanların kor protein olarak adlandırılan polipeptid zinciri ER'a bağlı ribozomlarda sentezlenir ve ER lümenine geçer. Bu kor proteine Golgi kompleksinde polisakkarit zincirler ilave olur.
- Golgi kompleksinde önce özel bir bağlayıcı tetrasakkarit, kor protein üzerindeki bir serin rezüdüye eklenir ve polisakkarit zincirinin büyümesi için bir primer olarak görev yapar, daha sonra özel glikozil transferaz enzimleri yardımıyla çeşitli şekerler buraya ilave olur.



Proteoglikanlar salgılanan proteinlere bağlanarak onların aktivitelerini düzenlerler.

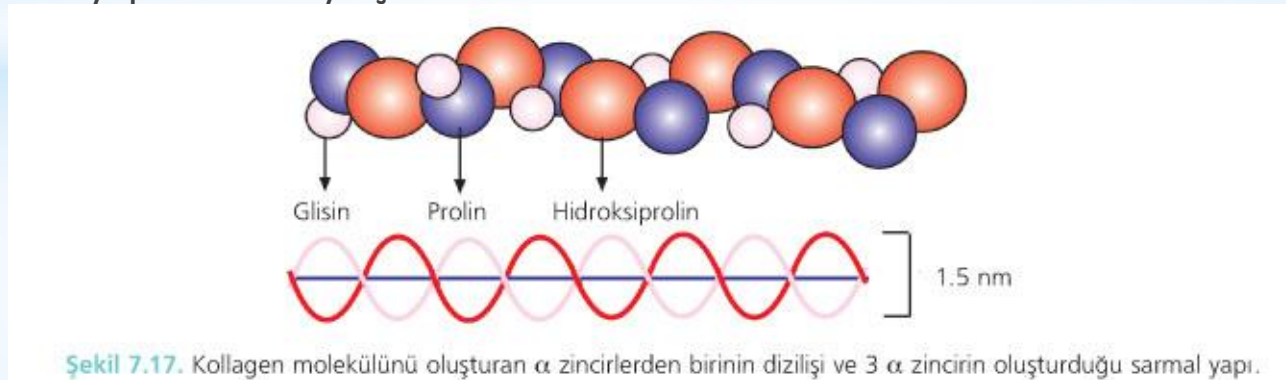
Protein aktivitelerinin düzenlenmesi:

1. Sentezlenen proteini meydana geldiği bölgeye tespit eder. Böylece proteinin aktivite alanı sadece o bölge için sınırlanır.
2. Gecikmiş salınma için bir protein deposu oluşmasını sağlar.
3. Proteinleri proteolitik yıkımından koruyarak onların etki süresini uzatır.
4. Proteinlerin hücre yüzey reseptörlerince daha kolay tanınabilmesi için proteinlerin yapısında değişiklikler oluşturur.

Fibröz Proteinler

Kollagen

- * Kollagenler çok hücreli hayvanların hepsinde bulunan karakteristik fibröz proteinlerin bir familyasıdır.
- * Bazı değişik hücrelerle birlikte, çoğunlukla bağ doku hücreleri tarafından salgılanır. Deri ve kemiğin asıl bileşenidir.
- * Tipik bir kollagen molekülü; uzun, sert, 3 kollu sarmal yapıdadır. Yapısındaki 3 polipeptid zincirinin her biri alfa-zincir olarak adlandırılır ve birbiri etrafına dolanarak çubuk benzeri sarmal bir yapı oluştururlar. Her bir α -zincir yaklaşık 1000 amino asit rezüdünden oluşur ve sol el sarmal olarak düzenlenmiştir. Bu heliksin her dönüşünde birisi muhakkak glisin olmak üzere 3 amino asit yer alır. Diğer iki amino asit ise genellikle prolin ve hidroksiprolindir. Prolin sahip olduğu halkasal yapı nedeniyle, α - zinciri sarmal yapısının stabilliğini sağlarken, glisinler α - zincir boyunca her 3 rezüdüde bir düzenli olarak α - zincirin omurgası üzerine yerleşir. Glisin, yan zincir olarak sadece bir hidrojen atomuna sahip küçük bir amino asit olduğundan 3 α -zincirin birbirine sıkıca tutunarak sonuçta kollagenin süper sarmal yapısının ortaya çıkmasına katkıda bulunur.



Elastin

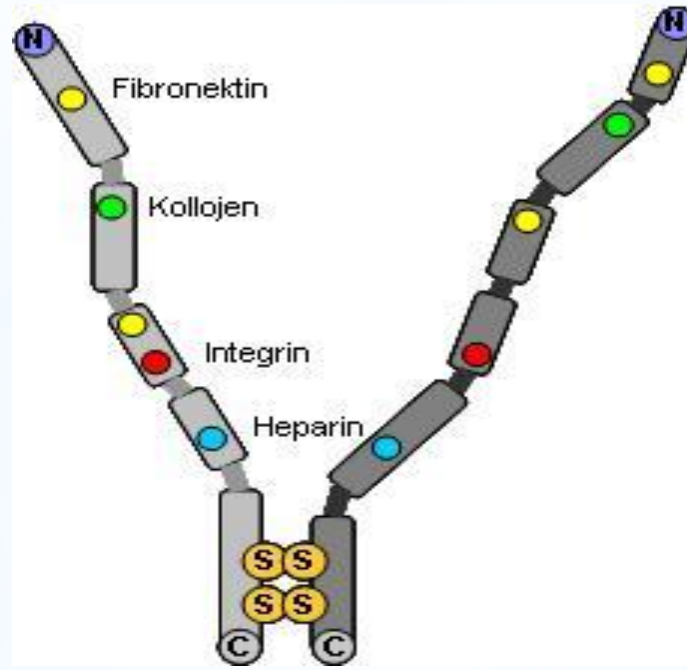
- * Deri, kan damarları ve akciğerler gibi bazı omurgalı dokuları fonksiyonlarını yerine getirebilmek için hem kuvvetli hem de çok esnek olmalıdır.
- * Bu dokuların ekstraselüler matriksinde yer alan elastik fibriller onlara ihtiyaç duydukları esnekliği sağlar.
- * Böylece onlar geçici olarak oluşan gerilmeyi takiben hemen ilk hallerini alırlar.
- * Uzun, esnek olmayan kollagen fibriller dokuda elastik fibriller ile birlikte bulunur, böylece dokunun fazla uzaması sınırlanır ve doku yırtılmaktan korunur.



Şekil 7.19. Elastin molekülünün oluşturduğu elastik fibrillerin uzayıp kısalması.

* **Fibronectin**

- *Bağlayıcı proteinlerin iyi tanınanlarından biri **fibronektindir**. Fibronektin tüm omurgalılarda bulunan bir glikoproteindir.
- *Ekstraselüler matriks, kollagen olmayan bir çok bağlayıcı proteine sahiptir.
- ***Bu proteinler hücre yüzey reseptörleri ve diğer matriks makromolekülleri için bir kaç bağlanma bölgesine sahiptir.**
- *Böylece bu proteinler matriksin organize olmasına ve hücrelerin matrikse tutunmasına katkıda bulunurlar.



- Bu hücre yüzey ve matriks formlarında, fibronektin dimerleri birbirlerine ilave disulfit bağlarıyla bağlanmıştır.
- Fibronektin molekülleri sadece belirli hücrelerin yüzeyinde toplanır ve filamentlerin oluşabilmesi için ilave proteinlere ihtiyaç duyarlar.

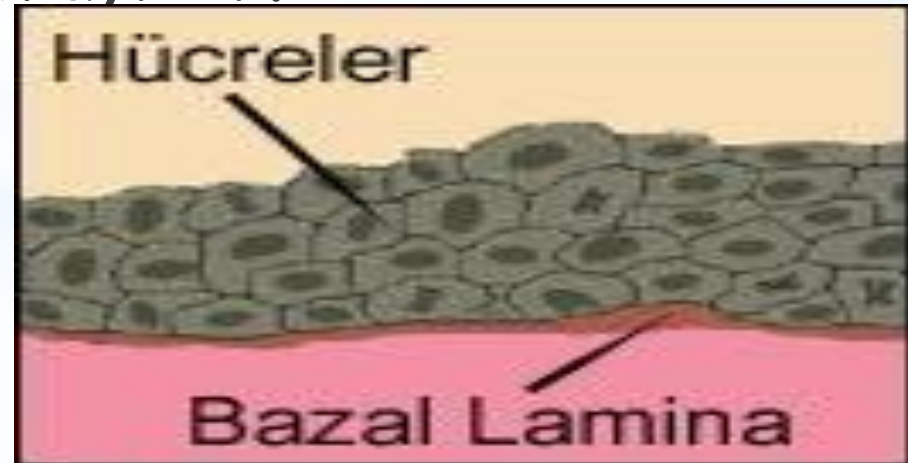
Fibronectinin çeşitli izoformları mevcuttur.

- *Bunlardan birisi **plazma fibronectin** olup çözünabilir karakteri nedeniyle kan ve diğer vücut sıvılarında dolaşır. Orada kan pırtılaşmasını, yara iyileşmesini ve fagositozu arttırdığı düşünülür.
- *Bunun haricindeki diğer fibronectin formları hücre yüzeyine birleşmiştir ve ekstraselüler matriksde çözünabilir karakterde olmayan fibronectin filamentler olarak yer alırlar.

* Bazal Lamina

- * Bazal lamina, bütün epitel hücre tabakalarının altında uzanan, esnek, ince (40-120 nm), özelleşmiş ekstraselüler bir yapıdır.
- * Bazal lamina kas, yağ ve Schwann hücrelerinin etrafını kuşatır, böylece bu hücre ve hücre tabakalarını altlarında veya etraflarında uzanan bağ dokudan ayrılır.

- Bazal lamina, üzerinde yer alan hücreler tarafından sentezlenir.



- Bazal lamina, normal olarak, canlı vücudunda 3 farklı şekilde bulunur:
 - Kas hücrelerinde olduğu gibi, belirli hücrelerin etrafını kuşatır;
 - Epitelyum hücrelerinde olduğu gibi, hücrelerin altında yer alır;
 - Akciğer alveollerinde olduğu gibi, iki hücre tabakası arasında yer alır.

*Elektron mikroskopunda , bazal lamina iki farklı tabakadan ibaret olarak görülür.



HÜCRELERİN BİRBİRİNE TUTUNMASI

- * Çok hücreli organizmalarda hücrelerin çoğu doku olarak adlandırılan kompleks topluluklar halinde organize olmuşlardır.
- * Bu dokularda yer alan hücreler **hücre dış matriks (ekstraselüler matriks)** olarak adlandırılan, oldukça kompleks, hücreler tarafından salgılanmış bir hücre dışı makromolekül ağı ile temastadır. **Hücrelerin birbirine tutunması iki şekilde gerçekleşir.**
- * Hücreler, hücre zarındaki özel bölgeler yardımıyla hücre dışı matrikse tutunurlar. Bu bölgelere **hücre-matriks bağlantıları** denir.
- * Hücreler birbirleriyle doğrudan temas kurarlar ve birbirlerine tutunurlar ki bu bölgelere de **hücreler arası (intersellüler) bağlantılar** adı verilir.

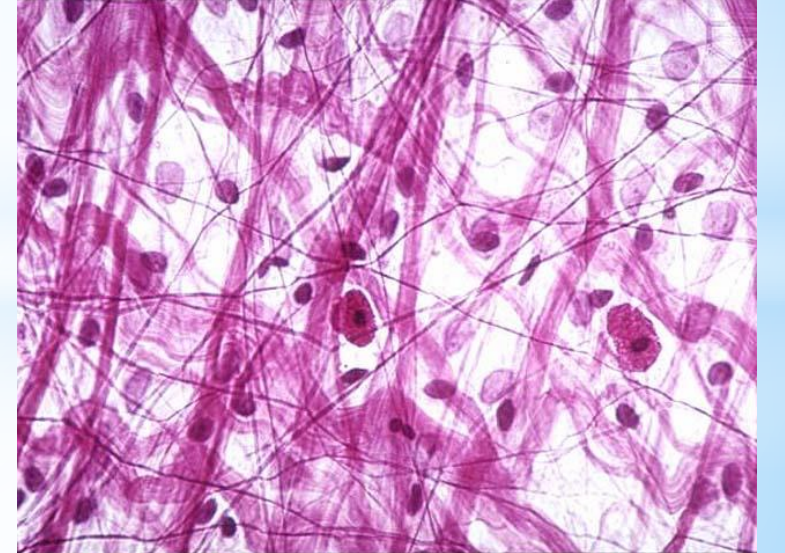
Hücreler Arası Madde:

Hücre ve liflerin arasını doldurur.

Dokular içinde en çok ara madde bağ dokusunda bulunur. Genellikle glikoprotein yapısında olup şekilsizdirler.

Şeffaftır, mikroskopta zor izlenir.

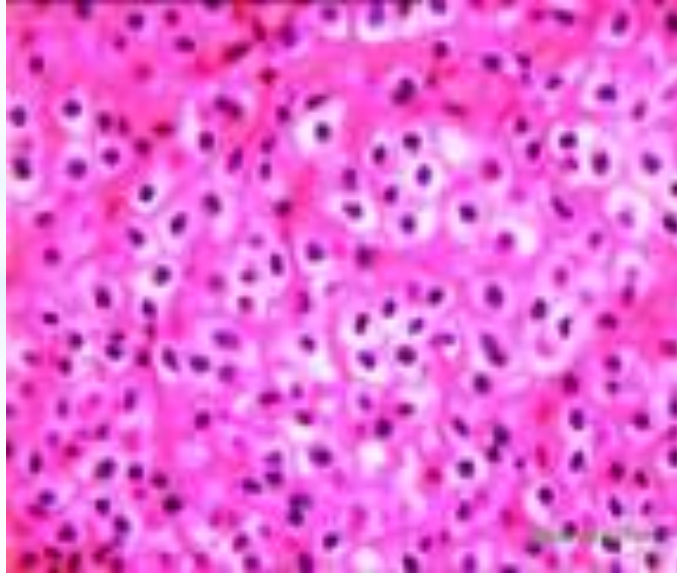
Beslenme maddeleri, metabolitleri taşır



Hayvan dokuları, **matriks ve hücre içi bağlantıların** oldukça farklılık gösterdiği iki büyük gruba sahiptir.

1. **Bağ dokuda**, ekstraselüler matriks oldukça fazla olup hücreler matriks bileşenlerine tutunmuştur. Matriks, fibroz proteinlerce, özellikle kollajen, çok zengindir. Hücreler arasında mekanik tutunma çok az ve önemsiz olup, hücreler matriks bileşenlerine tutunmuştur.

Bağ doku



2. Epitel dokuda, Ekstraselüler matriks çok az olduğundan hücreler sıkıca birbirlerine tutunur. Ekstrasellular matriks çok azdır. Hücreler taşıdıkları hücre içi protein filamentler sayesinde maruz kaldıkları basınca dayanır. Bu filamentler hücre zarının iç tarafına tutunmuş olup bu dokudaki hücreler, diğer hücrelere veya ekstrasellular matrikse de tutunurlar.



1. Hücre bağlayıcı Moleküller

- * Hücre bağlantıları dokulardaki hücreler arasında bulunur.
- * Dokulardaki hücreler birbirlerine doğrudan özelleşmiş integral zar proteinleri aracılığıyla tutunurlar. Bu zar proteinleri CAM (Hücre bağlayıcı Moleküller) olarak adlandırılır.
 - * CAM proteinler 3 kısımdan oluşur
 - * Hücre içi kısım
 - * Alfa sarmal kısım
 - * Ekstrasellular kısım

* CAM (Hücre-Bağlayıcı Moleküller)

Homofilik Bağlanma

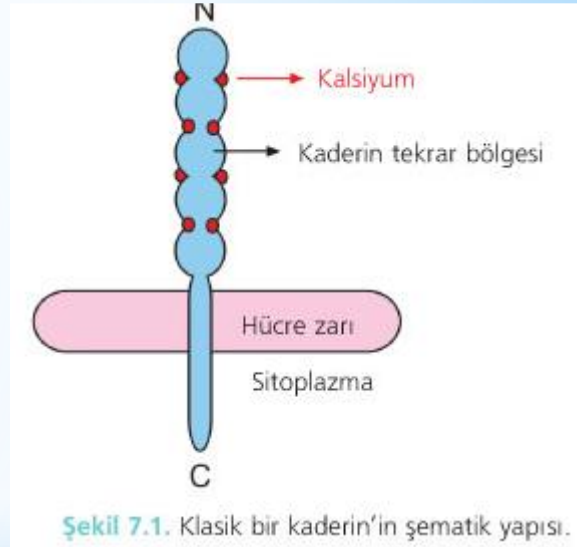
Heterofilik Bağlanma

Hücre bağlayıcı proteinler (CAM) 4 grupta toplanır:

1. Kaderinler
2. Immunoglobulin (Ig) süper ailesi
3. Integrinler
4. Selektinler

*Kaderinler

- Homofilik bağlanma sağlayan CAM süper ailesinin önemli üyelerinin yer aldığı büyük bir ailedir.
- Bu proteinler iki hücreyi birbirine bağlayabilme için hücre dışı Ca^{2+} ihtiyaç duyarlar.
- Tek geçişli transmembran proteinler olup 700-750 amino asit uzunlukta glikoproteinlerdir.
- Bu büyük glikoproteinin karboksil (C) ucu sitoplazmada, amino (N) ucu hücrelerarası alanda yer alır. Molekölün hücre dışında uzanan kısmı yaklaşık 100 amino asit uzunlukta olup kaderin tekrarı olarak adlandırılan tekrar kısımlarından oluşmuştur.
- Tekrar kısımlar arasında kalsiyum bağlanma bölgeleri yer alır.



*Kaderinler

Tablo 7.1. Bazı önemli kaderinler ve görev yerleri.

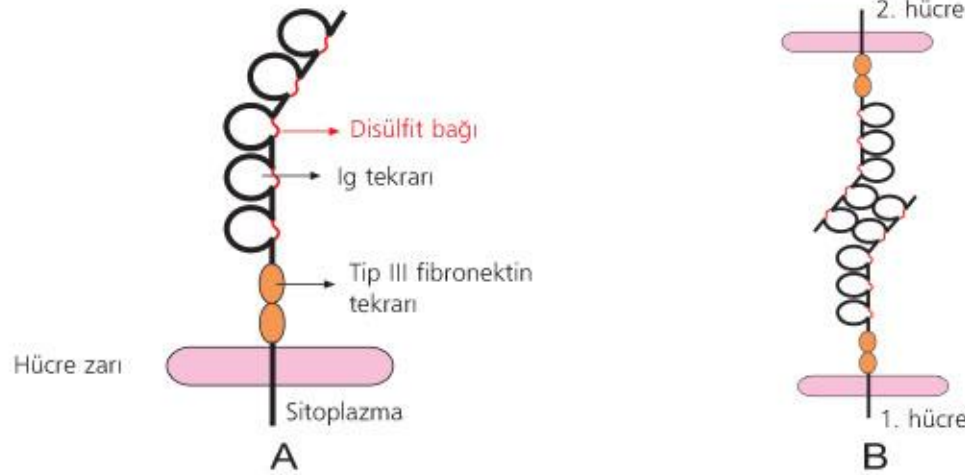
KADERİNLER	GRUP	İSİM	GÖREV YERİ
	Klasik Kaderinler	E- Kaderin (CDH 1) N- Kaderin (CDH 2) P- Kaderin (CDH 3)	Epitelyum doku Nöronlar, kalp, Plasenta, meme epiteli
	Dezmozomal Kaderinler	Desmoglein DSG1, DSG2, DSG3, DSG4) Desmokolin (DSC1, DSC2, DSC3)	Dezmozomlar Dezmozomlar
	Protokaderinler	Protokaderin (PCDH1.....PCDH18) (PCDHA1.....PCDHA13) (PCDHB1.....PCDHB19) (PCDHGA1....PCDHGA11) (PCDHGB1....PCDHGB7) (PCDHGC3....PCDHGC5)	Beyin
	Diğer Kaderinler	R Kaderin (CDH 4) VE Kaderin (CDH 5) K Kaderin (CDH 6) T1 Kaderin (CDH 9) T2 Kaderin (CDH 10) OB Kaderin (CDH 11) H Kaderin (CDH 13) M Kaderin (CDH 15) KSP Kaderin (CDH 16)	Retina Damar endoteli Böbrek - - Osteoblast Kalp Mikrotübül -

*İmmunglobulln (Ig) Süper Ailesi Üyeleri (19SF-CAM)

- Az sayıda genden alternatif splicing ile oluşmuş, oldukça farklı moleküllerin yer aldığı büyük bir protein ailesidir.
- Kalsiyuma bağlı olmadan hücreleri bağlayan proteinlerdir.
- Hücreleri homofilik ve heterofilik olarak bağlarlar.
- Bu CAM'ların hücre dışında uzanan kısımlarında çok sayıda immunglobulin (Ig) tekrar bölgeleri bulunur.
- Bu büyük protein ailesi içerisinde üzerinde en çok çalışılmış olanlar Nöronal hücre bağlayıcı protein molekülleri (N-CAM) ile Hücrelerarası hücre bağlayıcı protein molekülleri (I-CAM)dır.

N-CAM

- Nöronlarda, özellikle morfogenezde oldukça önemli görev üstlenirler. N-CAM'lar, kas, glia ve sinir hücrelerinin farklılaşmasına katkıda bulunurlar.
- N-CAM'ın hücre dışına uzanan kısmı 5 Ig tekrar bölgesi ile 2 fibronektin tip II tekrar bölgesi taşır.
- Sitoplazmada uzanan kısmı hücre iskeleti ile temastadır



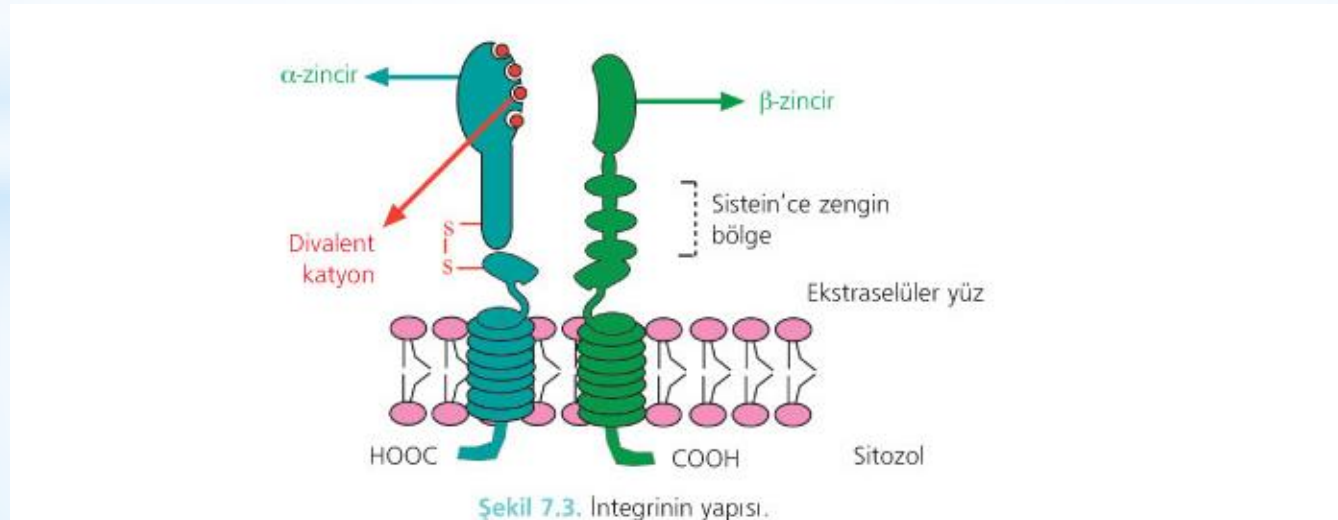
Şekil 7.2. Bir N-CAM'ın (A) ve iki N-CAM'ın iki hücreyi homofilik bağlamasının (B) şematik yapısı.

I-CAM:

- Aktifleşmiş endotel hücrelerinde sentezlenir.
- Beyaz kan hücreleri tarafından sentezlenen İntegrinler için hedef ligand olarak görev yaparlar (heterofilik bağlanma).
- Bu integrinlere bağlanarak beyaz kan hücresi (lökosit) — endotel bağlantısını gerçekleştirirler.
- Böylece damar endoteline bağlanan lökosit endotel hücrelerinin arasından geçerek inflamasyon bölgesine gider ve orada vücut savunmasını gerçekleştirir.

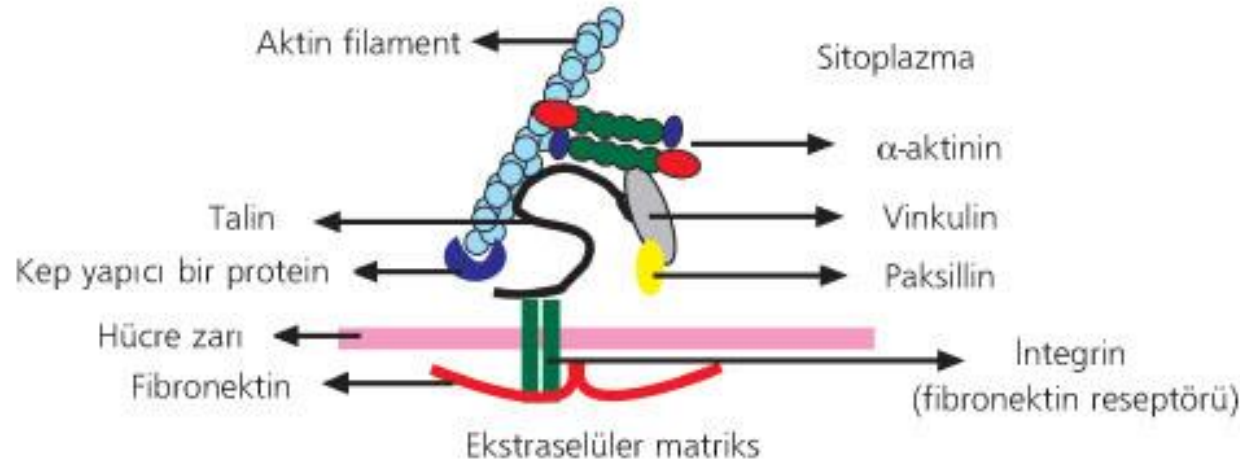
İntegrinler:

- Kalsiyum bağımlı heterofilik bağlanan CAM'lardır.
- Kollagen, fibronektin ve laminin gibi ekstraselüler matriks proteinlerini bağlamak için hayvan hücrelerinde görev yapan önemli reseptörler integrinlerdir. Diğer reseptörlere nazaran hücre yüzeyinde 10-100 kat daha fazla bulunurlar.
- Integrinler, hücrelerin ekstraselüler matrikse tutunma ve cevap vermelerini sağladıkları için hücredeki çok önemli reseptör proteinlerindendir.
- Integrinler, birbiriyle nonkovalent ilişkili iki trans membran glikoprotein alt birimden meydana gelmiştir. Bu alt birimler alfa ve beta zincir olarak adlandırılır.



İntegrinler:

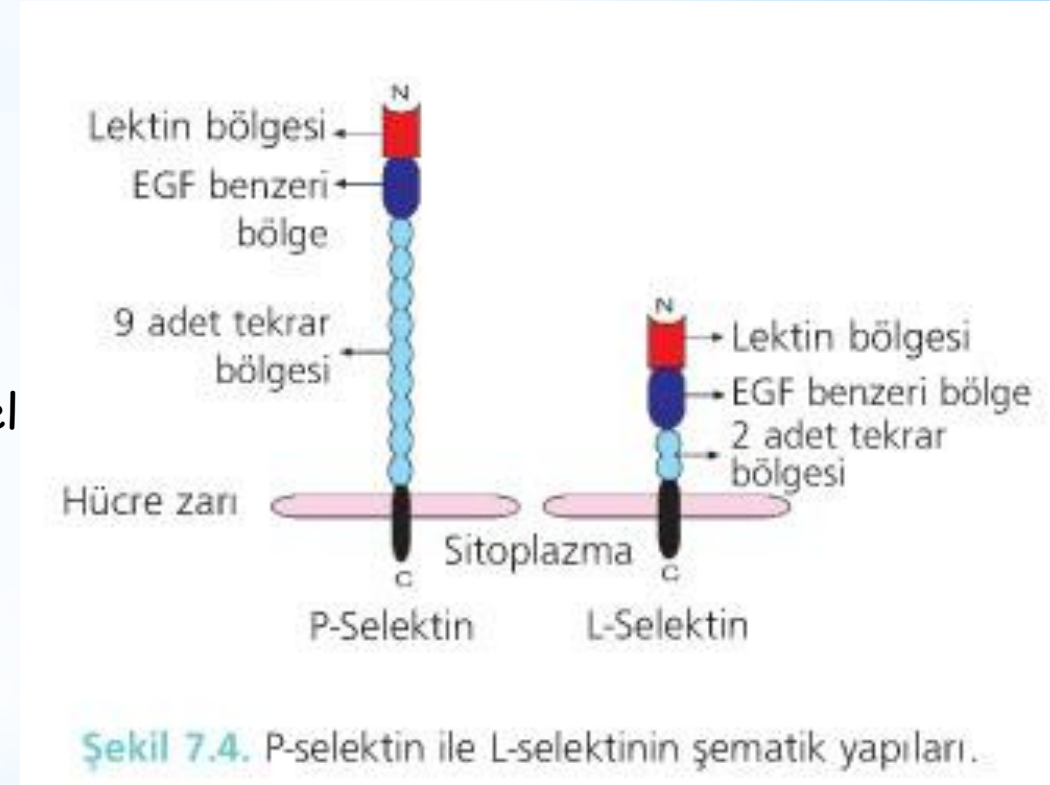
- İntegrinlerin bir uçları hücre yüzeyinden yaklaşık 20 nm kadar çıkıntı yaparken diğer uçları, hücre içinde, talin ve α -aktinin aracılığıyla aktin hücre iskeletine tutunur.
- Alfa ve beta zincinin her ikisi de glikozillenmiştir ve nonkovalent bağlarla bir arada tutulurlar. α zincir 140.000 dalton kütleli bir polipeptid zinciri olup küçük bir transmembran zincir ve buna disülfid bağıyla bağlanmış hücre dışı zincirden oluşur.
- Hücre dışı zincir 4 tane divalent katyon (Ca^{2+} veya Mg^{2+} integrine göre) bağlayacak şekilde kıvrılmıştır. 13 zincir 100.000 dalton kütleyle sahiptir ve sisteince zengin tekrarlayan bölgelere sahiptir.

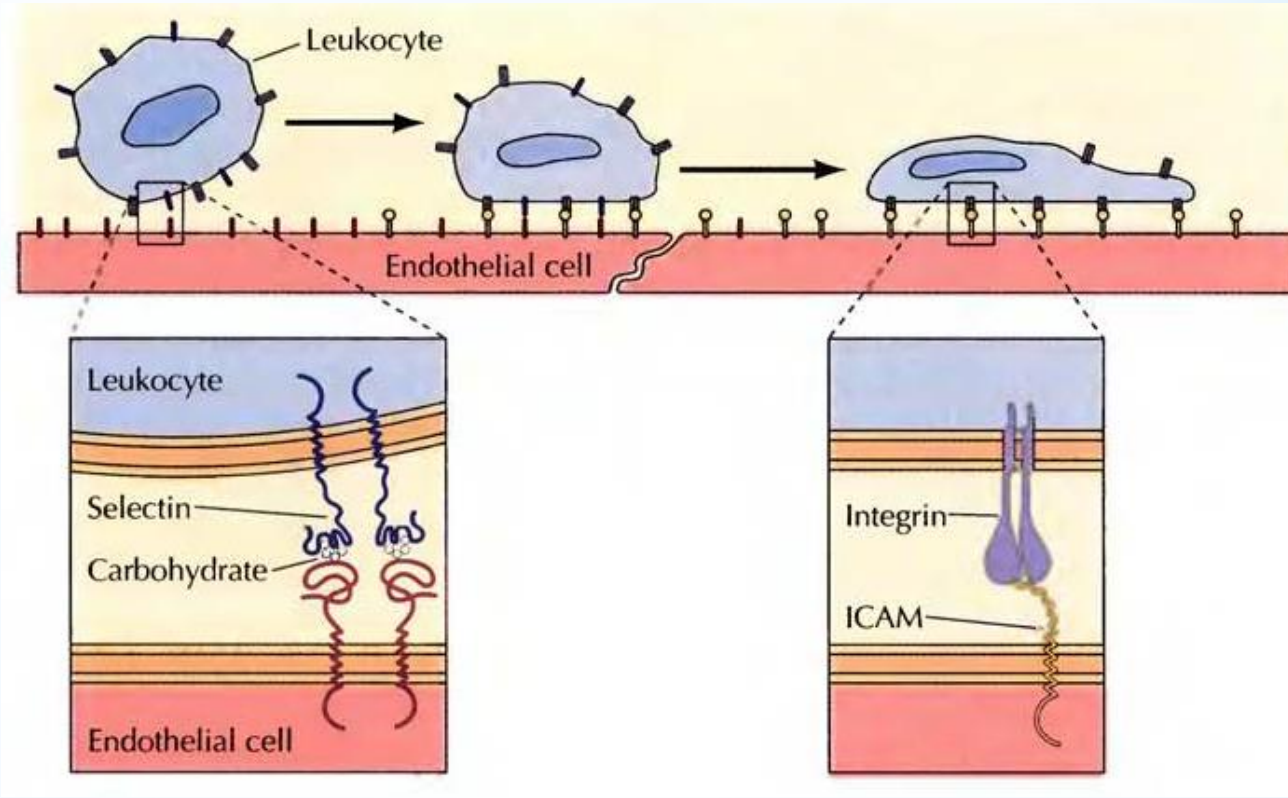


Şekil 7.9. Yapışma plaklarının yapısı ve bu bağlantıda görev alan moleküller.

Selektinler

- Kalsiyum bağımlı heterofilik bağlanan CAM'lardır.
- Selektinler, hücre yüzeyinde yer alan proteinler olup geçici olarak endotel hücreleri ile kan hücreleri arasında bağlantı oluşmasını sağlarlar.
- 3 tip selektin tanımlanmıştır, bunlardan; L-selektin alyuvarlarda, P-selektin kan pulcuklarında ve uyarılmış endotel hücrelerinde, E-selektin endotel hücrelerinde bulunur.
- Selektinler, hücre zarında uzanan tek geçişli transmembran proteinlerdir.
- C uçları sitoplazmada yer alır.
- Hücre dışında uzanan kısımları; farklı sayıda tekrar bölgeleri (P-selektinde 9, L-selektinde 2adet), EGF benzeri bölge ve N uçta lektin bölgesi taşır.





Lökositler, doku yangısı olan bölgelerde, kapiler duvarlarındaki endotel hücrelerine tutunarak dolaşımı terk ederler. Bu etkileşimin ilk aşaması, lökosit selektinlerinin, endotel hücrelerinin yüzeyindeki karbohidrat ligandlara bağlanmasıdır. Bu aşamayı, lökosit integrinleri ile, endotel hücrelerinin üzerindeki Ig süper ailesi üyesi (ICAM) arasında gerçekleşen, çok daha kararlı bağlantıları izler.

HÜCRE BAĞLANTILARI

- * Hücre bağlantıları özellikle epitel dokuda çok bol ve önemli olmasına rağmen diğer dokulardaki hücreler arasında da bulunur.
- * Bu bağlantı bölgelerinin çoğu ışık mikroskobu ile görülemeyecek kadar küçüktür.
- * Hücre bağlantıları 3 fonksiyonel gruba ayrılır
 - **Tıkayıcı bağlantılar** (Occluding junction)
 - **Bağlayıcı bağlantılar** (Anchoring junction)
 - **İletişim bağlantıları** (Communicating junction)

1. Tıkayıcı bağlantılar (Occluding junction)

a. Terminal tıkaç (Tight junction: zonula occludens)

2. Bağlayıcı bağlantılar (Anchoring junction)

a) Aktin filament bağlanma bölgeleri

i. Hücre-hücre yapışma kuşakları

ii. Hücre-matriks yapışma plakları

b) İntermedier filament bağlanma bölgeleri

i. Hücre-hücre Desmosom

ii. Hücre matriks Hemidesmosom

3. İletişim bağlantıları (Communicating junction)

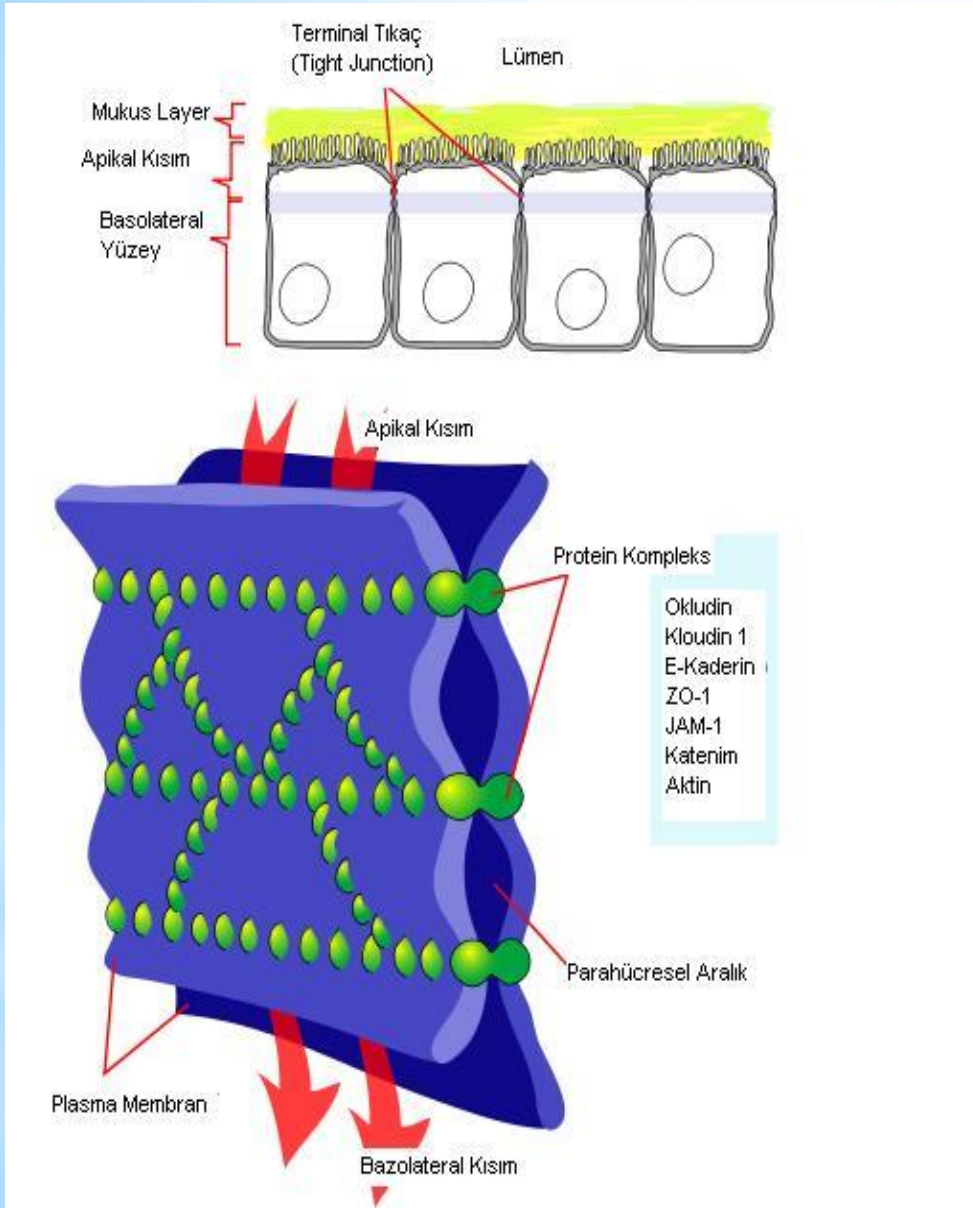
a) Gap junction

b) Kimyasal sinaps (sinir uçları)

c) Plasmodesmata (bitkilerdeki geçit bölgeleri)

1. Tıkayıcı bağlantılar

Epitel dokuda hücrelerin arasını tıkayarak küçük moleküllerin bile dokunun bir yüzünden diğer yüzüne geçmesini engellerler.



Terminal tıkaçın yapısı

A. Terminal tıkaç (Tight junction: Zonula occludens):

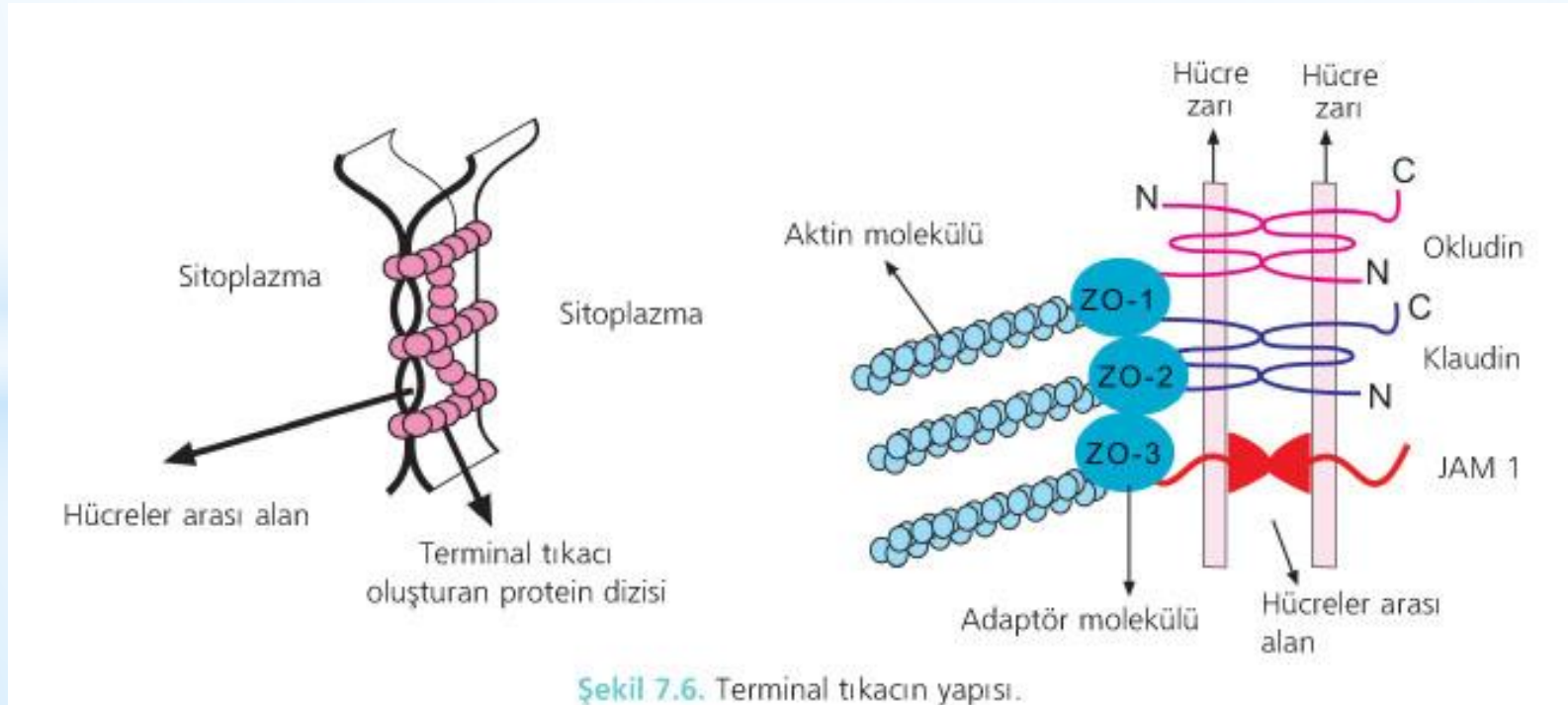
- Terminal tıkaçlar, hücreyi, kemer şeklinde tamamen kuşatırlar.
- Epitel hücrelerinde serbest yüzeyin hemen altında yer alırlar.
- Terminal tıkaçlar elektron mikroskop ile incelendiğinde, komşu hücre zarlarının belirli aralıklarla kaynaştığı görülür.
- Bu bölgeler bir çok maddeye karşı geçirgen değildir.
- Deney hayvanlarında, pankreasa enjekte edilen lanthanum hidroksitin izlediği yol elektron mikroskopta gözlenirse, lanthanumun hücrenin bazolateral yüzlerine geçip oraları kapladığı fakat terminal tıkaçı geçemediği bu nedenle de ön yüze ulaşamadığı görülür.
- Bütün gıdalar barsak epitel hücrelerinin barsak lümenine bakan yüzünden alınır ve diğer yüzden kana bırakılır.
- Bu kısımlarda bulunan terminal tıkaçlar küçük moleküllerin bile barsak lümeninden doğrudan kana geçmelerine izin vermez.

A. Terminal tıkaç (Tight junction: Zonula occludens):

- Terminal tıkaçlar aynı zamanda pankreasta ve idrar kesesinde de bulunur. Pankreastan salınan enzimlerin doğrudan kana karışmasını önlerken idrar kesesinde idrarın hücreler arasına sızmasını önlerler.
- Yine midede HCl salgılayan hücrelerden hücreler arası boşluğa geçen HCO_3 iyonlarının mide lümenine geçmesi terminal tıkaçlar tarafından önlenir.
- Terminal tıkaçların ana yapısı üç farklı proteinden oluşur.
- Bu proteinler **Okludin (Occludin)**, **Klaudin (Claudin)** ve **JAM 1 (Junctional Adhesion Molecule)** proteinleridir.
- Bu üç protein adaptör proteinler aracılığıyla sitoplazma iskelet proteinlerinden aktin'ler ile ilişki kurarlar. Bu adaptör proteinler Zonula Occludens 1 (ZO-1), ZO-2 ve ZO-3'dür

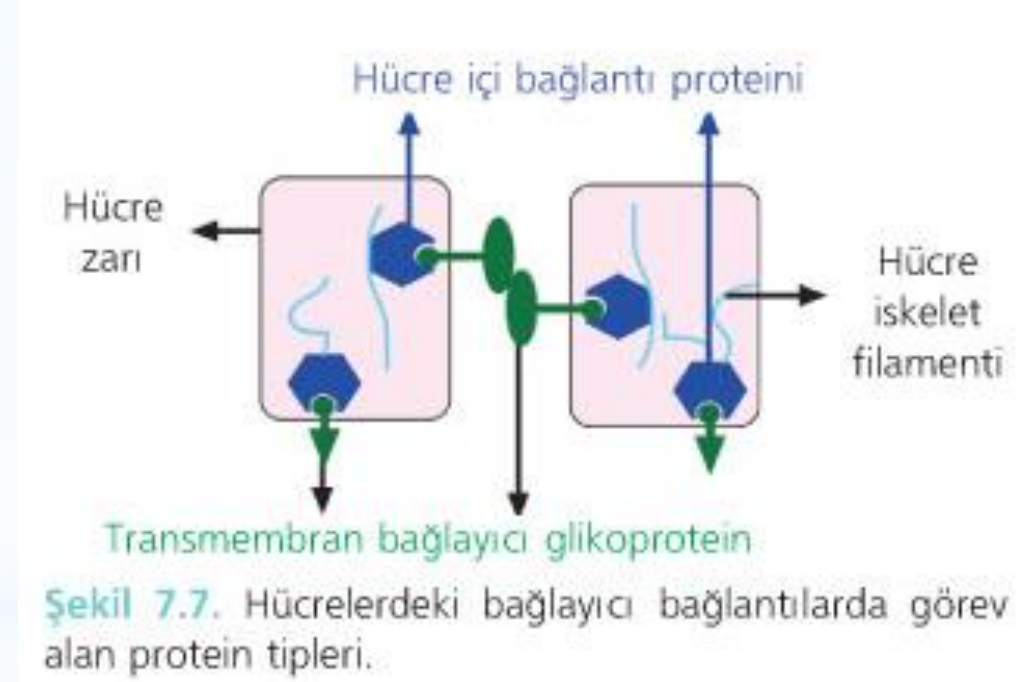
A. Terminal tıkaç (Tight junction: Zonula occludens):

- Terminal tıkaçı oluşturan protein komplekslerinde yer alan okludin ve klaudin proteinlerinin her biri zarı 4 kez alfa sarmal halde kat eder ve ekstraselüler alanda 2 ilmek oluştururlar.
- Her iki proteininin de N ve C uçları sitozolde yer alır. C uçları sitozoldeki adaptör proteinlerle ilişki kurar.
- Terminal tıkaçta yer alan JAM'lar ise zarı tek alfa sarmal olarak kat eder. Bu proteinler hücrede yaygın olarak bulunan Ig benzeri CAM (Cell Adhesion Molecul) süper ailesi üyesi proteinlerdir.



*2. Bağlayıcı bağlantılar

- * Bir hücrenin **sitoplazma iskeletini** diğer **hücrenin iskeleti** ile veya **ekstraselüler matriks** ile bağlarlar.
- * Kalp kası, deri epiteli gibi dokularda bol olarak bulunurlar.
- * Bu bağlantı bölgelerinde iki sınıf protein yer alır
 - * 1) **Hücre içi bağlantı proteinleri:** Bağlantı kompleksini sitoplazma iskeletinin özel elemanlarına (aktin veya intermediate filament) bağlarlar.
 - * 2) **Transmembran bağlayıcı glikoproteinler:** Bu proteinlerin hücre içi kısımları bir veya daha fazla hücre içi protein ile bağlanırken, hücre dışı kısımları diğer bir hücrenin transmembran bağlayıcı glikoproteinleriyle ya da ekstraselüler matriks ile ilişki kurar.



* Bağlayıcı bağlantılar (Anchoring junction)

Bağlayıcı bağlantılar yapısal ve fonksiyonel olarak farklı iki tipte bulunur:

1) Aktin filament bağlanma bölgeleri

1. Hücreyi hücreye bağlayan bağlantılar: Genellikle kaderin ailesi üyeleridir.
2. Hücreyi matrikse bağlayan bağlantılar: Genellikle integrin ailesi üyeleridir.

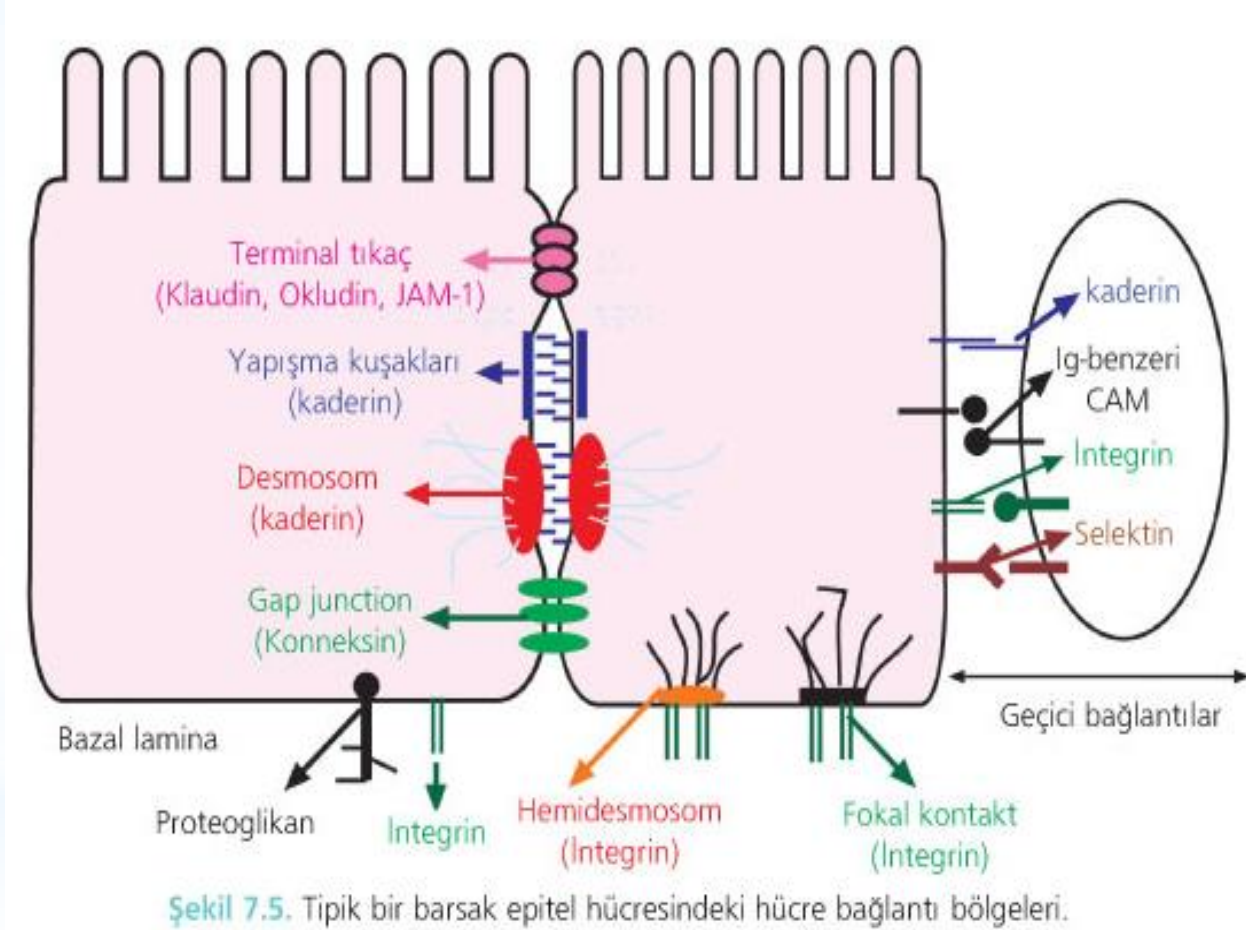
2) Intermediate filament bağlanma bölgeleri

1. Hücreyi hücreye bağlayıcı bağlantılar
2. Hücreyi matrikse bağlayıcı bağlantılar olmak üzere iki grup halinde ayrılırlar.

*Hücreyi Hücreye Bağlayıcılar Bağlantılar

Yapışma Kuşakları (Adhesion belt:Zonula adherens)

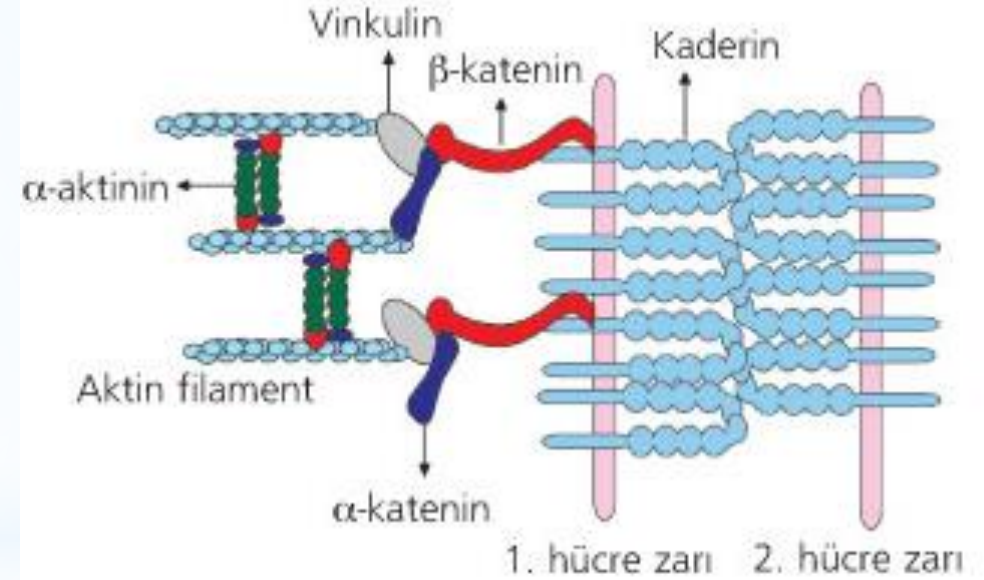
- * Değişik şekillerde ortaya çıkarlar. Epitel olmayan bazı dokularda küçük nokta veya çizgi şeklinde birleşme bölgeleri olarak görülürken epitel dokularda genellikle birbiriyle ilişkili hücrelerin etrafını bir kuşak gibi çevirirler.
- * Bu hücrelerde terminal tıkaçların hemen altında olmak üzere hücrenin üst kısımlarında yer alırlar.
- * Komşu hücrelerdeki yapışma kuşakları birbirine doğrudan tutunmuştur ve birbirleriyle ilişkili hücrelerin zarlarını kalsiyum bağımlı bir mekanizma ile bir arada tutarlar.
- * Bu yapışma kuşaklarında yer alan transmembran bağlayıcı glikoproteinler kaderinlerdir. İki hücredeki yapışma kuşakları birbirine kaderin ile tutunursa da aralarında 15-20 nm kadar bir açıklık vardır.



* Hücreyi Hücreye Bağlayıcılar Bağlantılar

Yapışma Kuşakları (Adhesion belt: Zonula adherens)

- * Hücre içinde yapışma kuşaklarına komşu olarak hücre zarına paralel uzanan kontraktıl bir aktin demeti uzanır. Kaderinler, doğrudan veya dolaylı olarak değişik adaptör proteinler aracılığıyla aktin filamentlere bağlanırlar.
- * Örneğin: E-kaderin, beta-katenin'e beta-katenin'de alfa-katenin ve vinkulin aracılığıyla aktin filamentlerle ilişki kurar.
- * Bu sayede hücredeki aktin demetler, transmembran glikoproteinler aracılığı ile hücre içinde bir ağ oluşturacak şekilde birbirine tutunur.
- * Yapışma kuşakları ve onlarla birlikte uzanan aktin demetler; hayvan morfogenezinde, nöral tüp oluşumunda görev alır.
- * Omurgalıların gelişmeleri esnasında, nöral plakda bu aktin demetlerin kasılmaya başlaması, epitel hücrelerin apikal kısmında bir daralmaya sebep olur, bu da plağın nöral oluk halinde yuvarlaklaşmasını sağlar.



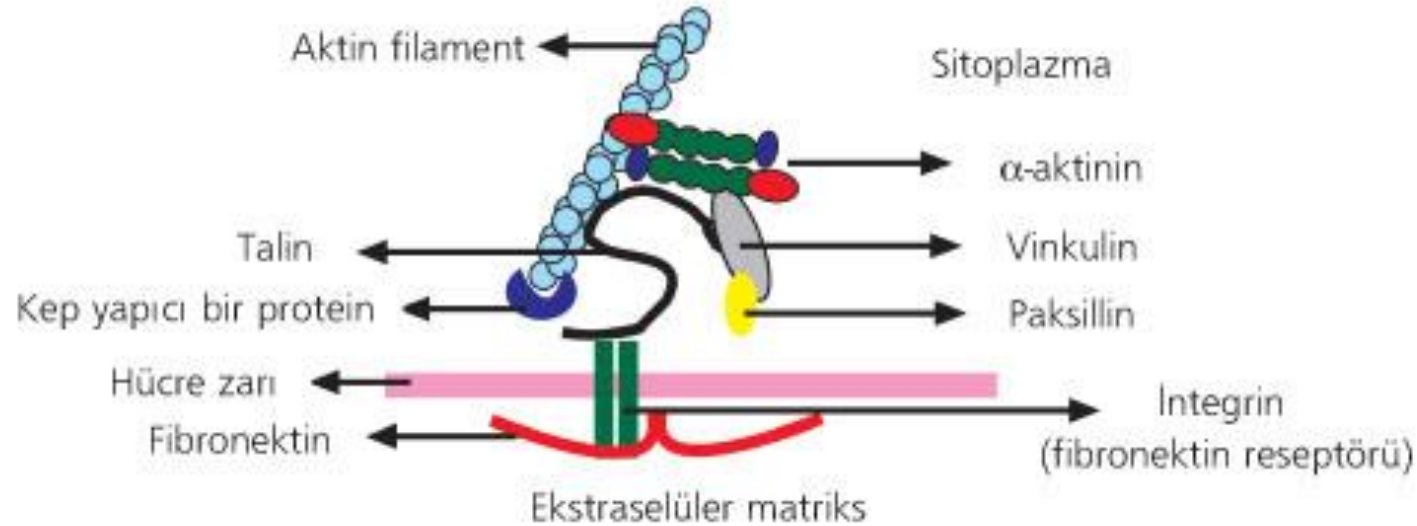
Şekil 7.8. E-kaderinlerden oluşan bir yapışma kuşağı ve hücre iskelet bağlantısı.

*Hücreyi Matrikse Bağlayıcılar Bağlantılar

Yapışma plakları (Focal Contact: Adhesion Plaque)

- * Ekstraselüler matriksi veya diğer bir hücreyi kendi ne doğru çekmek için stress fiberleri hücre zarının iç kısmındaki uygun yerlere kuvvetlice tutunur.
- * Birleşme, hücre içindeki aktin filamentler ile ekstraselüler matriks veya hücre dışı arasında ortaya çıkar ve bu birleşme hücre zarında yer alan, bağlayıcı transmembran proteinler aracılığıyla sağlanır.
- * Bu birleşme bölgelerine yapışma plakları (focal contacts veya adhesion plaques) adı verilmektedir.
- * Bu yapı, kültüre edilen fibroblastlar ile ekstraselüler matriks arasında iyi tanımlanmıştır. Kültür ortamında, ekstraselüler matriks molekülleri ile kaplanmış olarak bulunan fibroblastlar hücre zarlarında taşıdıkları özel bölgeleriyle matrikse kuvvetlice tutunurlar.

- * Fokal kontaktda görev alan asıl bağlayıcı molekül, hücre yüzey reseptörü olarak görev yapan iri bir transmembran glikoproteindir. Bu reseptör protein integrin olarak adlandırılır.
- * Bu transmembran glikoprotein, ekstraselüler matriksde yer alan fibronektin'e bağlanır. integrin'in dış kısmı ekstraselüler matriks bileşenlerine (fibronektin) tutunurken sitoplazmik bölgesi hücre iskeleti olan aktin filamentlere bağlanır
- * Bu bağlantıda; integrin'in sitoplazmik bölgesi talin'e, talin ise vinkulin'e bağlanır. Vinkulin bir α -aktinin'e oda bir aktin filamentine bağlanır.



Şekil 7.9. Yapışma plaklarının yapısı ve bu bağlantıda görev alan moleküller.

- * Fokal kontakt, hücreleri kancalama görevinden başka, hücre dışı ortam ile hücre iskeleti arasında uyarı iletiminde de görev yapar.
- * src geni tarafından kodlanan tirozin kinaz'da dahil olmak üzere, bir çok protein kinaz fokal kontakt bölgesinde yer alarak görev yapar.
- * Bu kinazlar, hücre iskelet bileşenleri de dahil olmak üzere bir çok farklı hedef proteini fosforlar ve böylece büyüme, morfoloji, farklılaşma gibi hücrenin ekstraselüler matriksine cevabını düzenlerler.

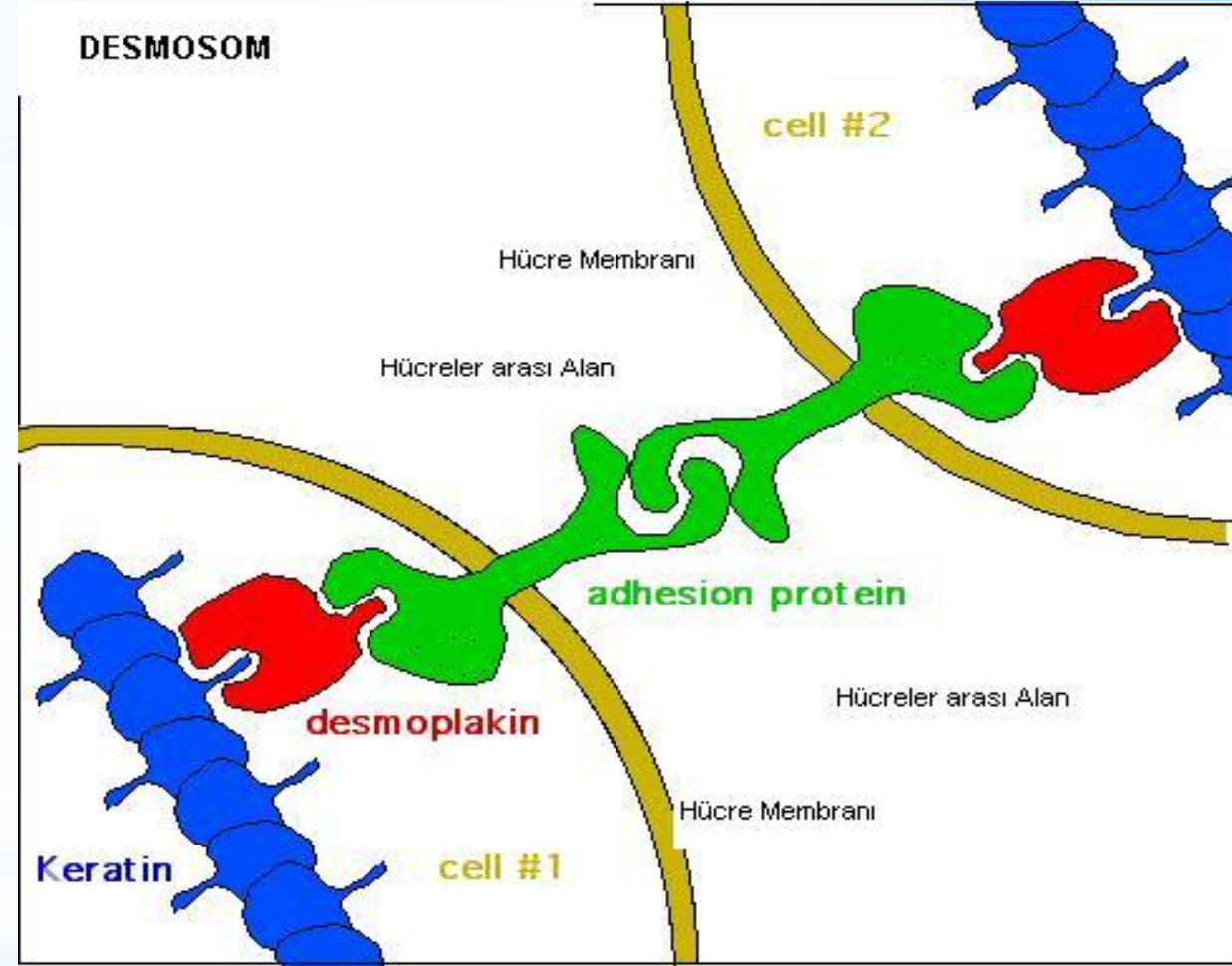
*Intermediate Filament Bağlanma Bölgeleri

Hücreyi Hücreye Bağlayıcı Bağlantılar

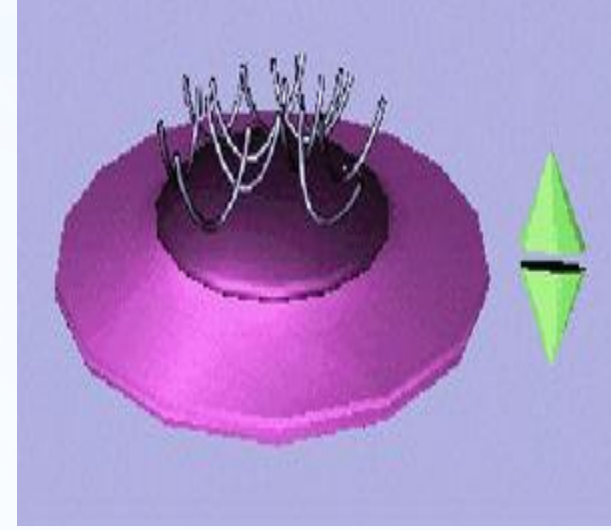
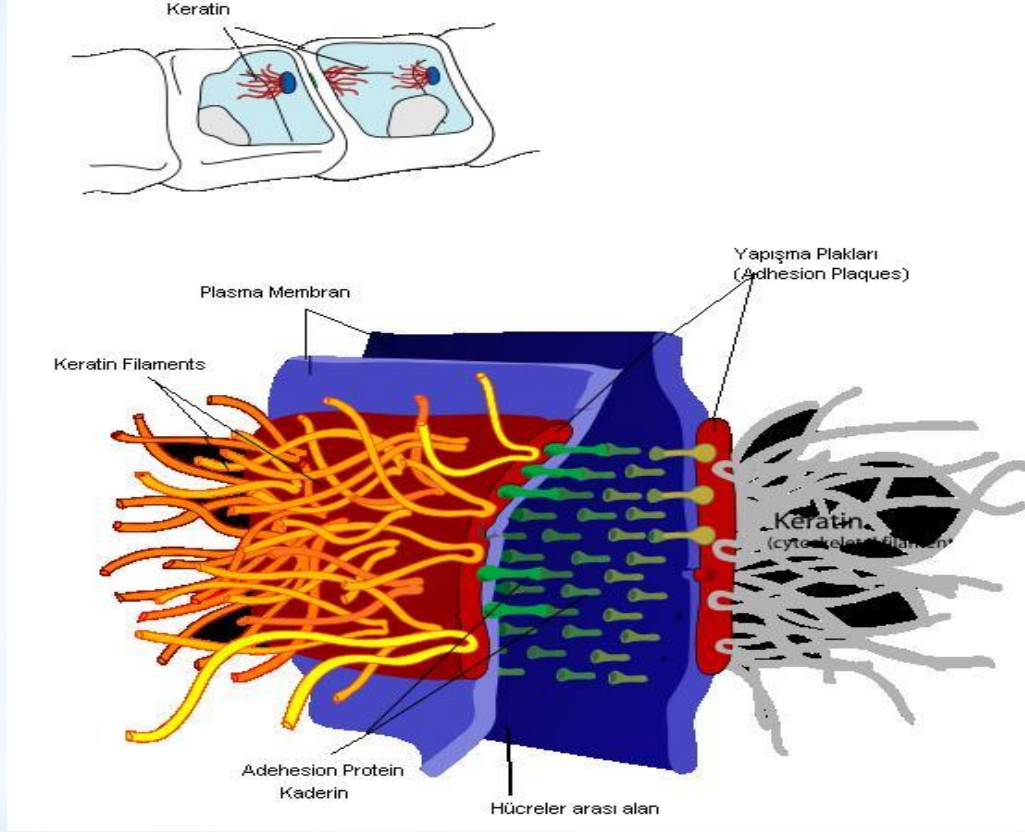
Desmosom

- * Desmosomlar, değişik dokularda, özellikle epitel dokuda, hücreleri birbirine perçinleyen, düğme benzeri, hücreler arası temas noktalarıdır.
- * Bu noktalar hücre içi intermediate filamentlerin de tutunma yeri olarak görev yapar.
- * Desmosomlar sayesinde intermediate filamentler, doku boyunca hücreden hücreye, indirekt olarak birbirleriyle temas kurarlar.
- * Intermediate filamentlerin çeşitli tipleri, hücre tipine bağlı olarak desmosomlara tutunurlar.
- * Örneğin: Epitel hücrelerinde keratin filamentler, kalp kas hücrelerinde desmin filamentler, beyin yüzeyini örten bazı hücrelerde vimentin filamentler gibi.
- * Elektron mikroskop ve biyokimyasal çalışmalar sonucu açıklanan desmosomun yapısında hücre içi tutunma proteinlerinin oluşturduğu bir kompleksden oluşan yoğun sitoplazmik plak ve transmembran bağlayıcı glikoproteinler yer alır.

- * Disk şeklindeki sitoplazmik plaklar 15-20 nm kalınlıkta olup iki komşu hücrede karşılıklı olarak yer alan desmosomların arasında 30 nm kadar bir aralık vardır.
- * Bu plağın sitoplazmik yüzüne intermediate filamentler tutunur. Plağın diğer yüzüne hücrelerarası alanda uzanan ve hücre zarını kat eden kaderin ailesi üyesi proteinler bağlanır.
- * Bu proteinler Desmoglein ve Desmokolin'dir. Desmoglein ve Desmokolin'in sitoplazmaya uzanan uçlarına Plakogiobin (g-katenin) ve Plakofilin bağlanır. Intermediate filamentlerde bu oluşan plağımsı yapıya Desmoplakin aracılığıyla bağlanırlar.



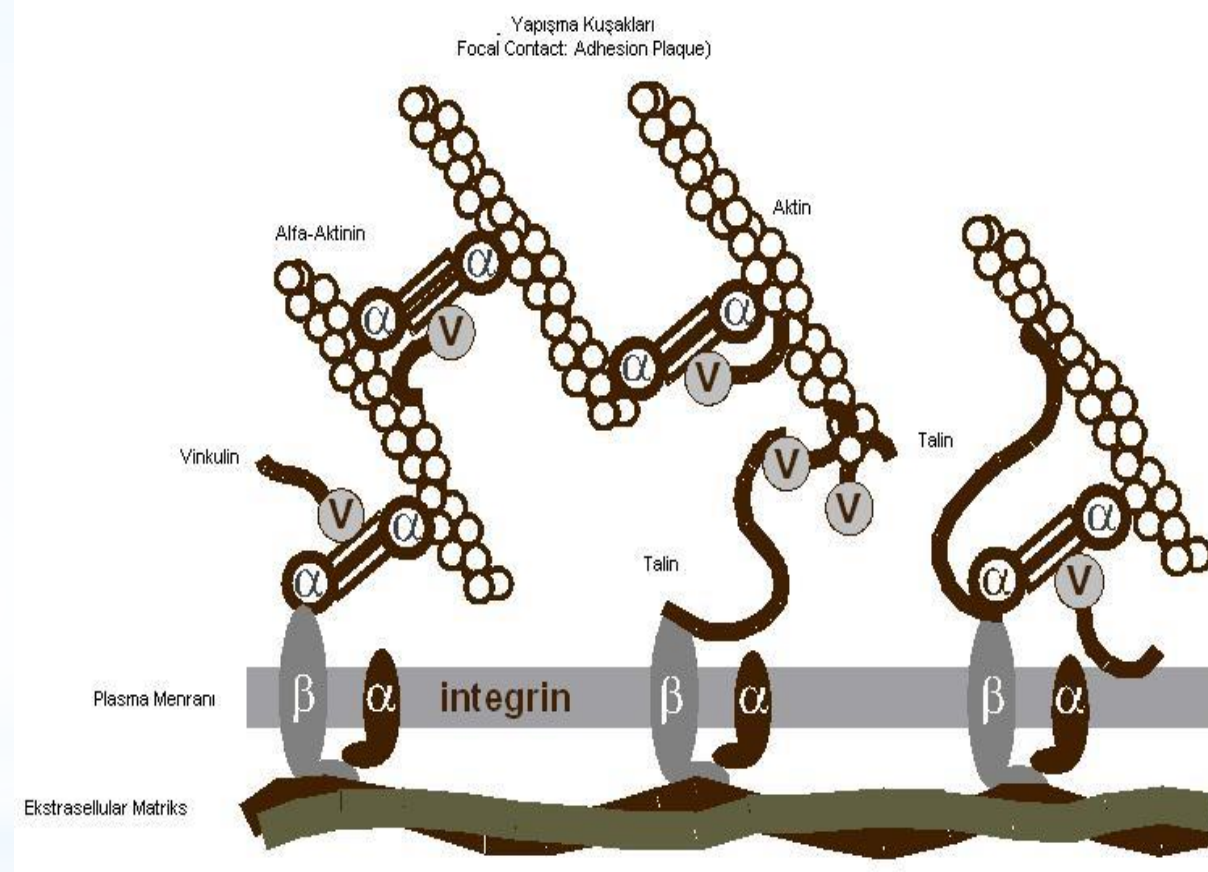
Desmosomal adhezyonu gösteren diyagram. Şekildeki anahtar moleküler komponentler desmosomların iki yakın hücre arasında sıkı bağlantı kurmasını sağlar.



* Macula adherens olarak da bilinen desmosom, hayvan hücrelerinde hücre-hücre etkileşimi(adhezyonu) için özelleşmiş bir hücre yapısıdır.

Hücreyi matrikse Bağlayıcı Bağlantılar Yapışma plakları

- * Hücreyi matrikse bağlamada görev alan asıl bağlayıcı molekül **transmembran glikoproteindir**.
- * Bu transmembran glikoprotein, ekstraselüler matriksde yer alan fibronektin (bir glikoprotein) için hücre yüzey reseptörü olarak görev yapan **integrindir**.
- * Bu bağlantıda, integrin'in sitoplazmik bölgesi **talın**'e talin ise **vinkulin**'e bağlanır. **Vinkulin bir α -aktinin** 'e o da bir **aktin filamente** bağlanır.



* 3. İletişim Bağlantıları

- * Hücreler arasında elektriksel veya kimyasal sinyallerin geçebileceği kanallar oluşturur.

Gap Junction

- * Hemen hemen birbiriyle temasta olan bütün hücrelerin zarlarında, zarlar arasında 2-4 nm kadar bir açıklık (gap) bırakacak şekilde yer almış yapılardır.
- * Bu bölgeler aslında iki komşu hücrenin sitoplazmasının birbiriyle ilişki kurmasını sağlayan, aktif, yaklaşık 1.5 nm çaplı kanallardır ve inorganik iyonlarla suda çözünen küçük moleküllerin hücreler arasında iletimini sağlarlar. Bu kısımlar ekstraselüler boşluğu tıkayıcı bir bağlantı bölgesi olmayıp, iki hücre zarının birbirine çok yaklaştıkları yerlerdir ve hücreden hücreye geçen moleküller sayesinde bu hücreler arasındaki haberleşmeyi sağlarlar.
- * Gap junction'lar sayesinde hücreden hücreye geçebilen moleküllerin ağırlığı 1200'den azdır. Bu kısımlardan çeşitli iyonlar, küçük molekül ağırlıklı amino asitler, şekerler, nükleozid fosfatlar ve vitaminler hücreden hücreye geçerler.
- * Örneğin adenosin mono-di ve trifosfat (AMP, ADP ve ATP) gap junctionlardan geçebilir.

* 3. İletişim Bağlantıları

- * Gap junctionların diğer önemli bir özelliği, ortamda yüksek konsantrasyonda Ca iyonları bulunduğu zaman bu kanalların kapanmasıdır. Eğer epitel dokuda yer alan bir hücrenin zarı bozulacak olursa, Ca iyonları bu hücreye girerek sitoplazmanın Ca konsantrasyonunu artırır.
- * Bu durum o hücreye komşu hücrelerin gap junctionlarının kapanmasını sağlar ve bu sayede epitel dokuda meydana gelebilecek bir sızıntı önlenir.
- * Bazı dokularda, örneğin karaciğerde olduğu gibi, tek tek gap junctionlar bir araya gelerek $0.3\ \mu\text{m}$ çapında belirli sahalar oluştururlar.
- * Bu sahalarda, hücre zarları arasındaki interselüler alan 2-4nm ye kadar azalmıştır.
- * İzole gap junctionların elektron mikrografları onların altı gen partiküllerin oluşturduğu, ortası boş bir yapı olduğunu ortaya koymuştur. Bu yapıya konnekson (connexon) adı verilir.
- * Konneksonlar hücreler arası alana çıkıntı yapacak şekilde hücre zarına yerleşmişlerdir. İki komşu hücrenin zarlarındaki konneksonlar, içi su dolu, devamlı bir kanal oluşturacak şekilde karşılıklı olarak dizilirler. Bu sayede iki hücrenin zarları arasında bu bölgede küçük bir aralık (gap) kalır.

Gap Junction

□ Gap junction'lar sayesinde hücreden hücreye geçebilen moleküller: **çeşitli iyonlar, küçük molekül ağırlıklı amino asitler, nukleozid fosfatlar ve vitaminler** Örneğin adenosin mono-di ve trifosfat (**AMP, ADP ve ATP**) gap junctionlardan geçebilir.

□ Gap junctionların diğer önemli bir özelliği, ortamda yüksek konsantrasyonda Ca^{++} iyonları bulunduğu zaman bu kanalların kapanmasıdır.

