

HÜCRE İSKELETİ VE HÜCRE HAREKETİ

Doç. Dr. Banu MANSUROĞLU

HÜCRE İSKELET □

- Hücre iskeleti hücre için yapısal bir çerçeve sağlar, hücre şeklini ve sitoplazmanın organizasyonunu belirleyen bir yapı iskelesi görevi yapar.
- Ayrıca hücre iskeleti, hücre hareketlerinin gerçekleşmesinden sorumludur.
- Hücre hareketleri, yalnızca hücrelerin bütünsel hareketlerini değil, aynı zamanda organellerin ve diğer bazı yapıların (mitotik kromozom gibi) sitoplazma boyunca hücre içinde taşınmasını da içerir.
- Hücre iskeleti, adının çağrıştırdığı kadar sert ve değişmez bir yapı değildir. Bunun yerine, örneğin hücre bölünmesi sırasında hücrelerin hareket etmesi ve şekil değiştirmesi için sürekli yeniden düzenlenen dinamik bir yapıdır.



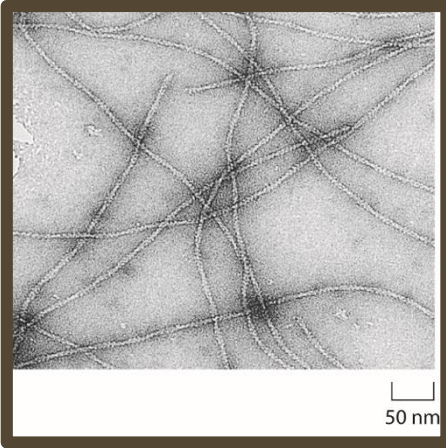
HÜCRE İSKELETİ ÜÇ TEMEL PROTEİN FİLAMAN TİPİNDEN OLUŞMUŞTUR:

- Aktin filamanları
- Ara filamanlar
- Mikrotübüller

Bunlar bir arada bulunurlar ve çok sayıda aksesuar protein aracılığı ile hücre içi organeller ve plazma zarı ile bağlantılıdırlar.



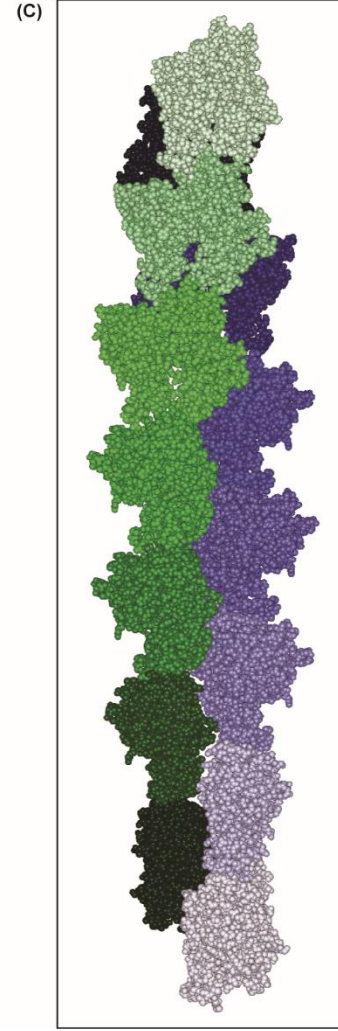
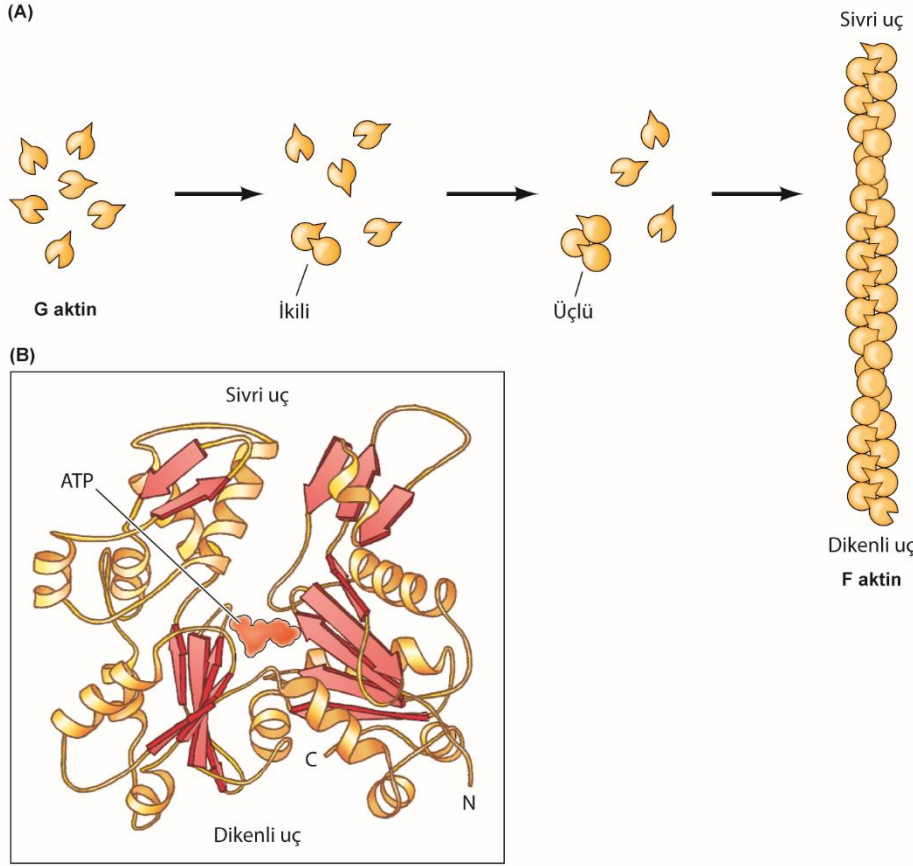
AKTİN FİLAMANLARININ YAPISI VE ORGANİZASYONU



Çoğu hücre içinde en çok bulunan hücre iskeleti proteini **aktindir**, aktin proteini aktin filamanlarına polimerleşir bu ince, esnek lifler yaklaşık 7 nm çapında ve birkaç mikrometre uzunluğundadır.



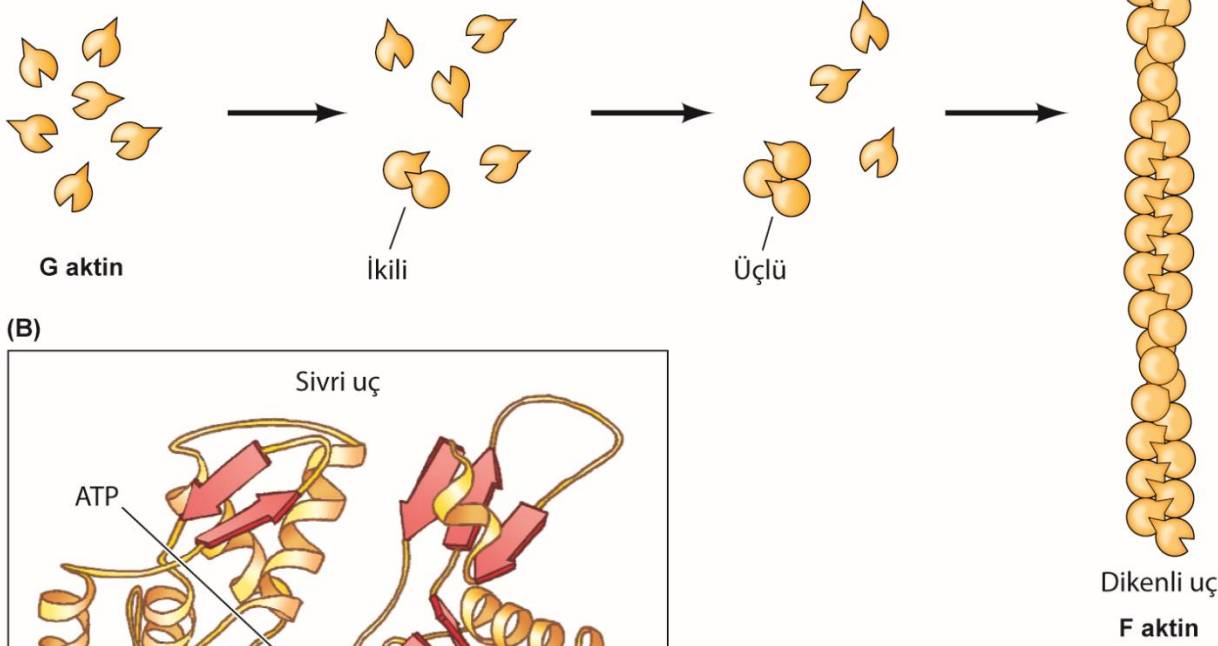
Hücre içinde aktin filamanları (aynı zamanda **mikrofilamanlar** olarak da adlandırılır) yarı katı jel özelliğinde paketler, ya da üç boyutlu ağ yapısı oluşturacak, çok iyi-düzenlenmiş bir yapı halinde organize olur.



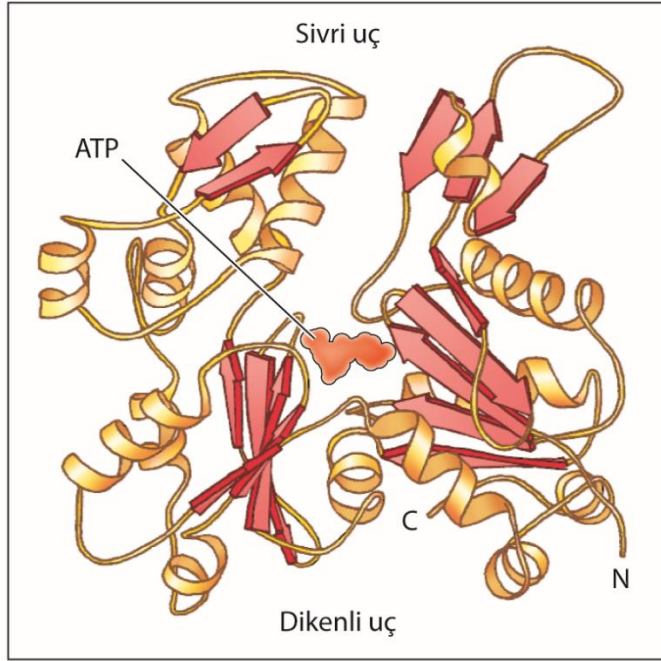
Aktin filamanlarının bir araya gelmesi ve ayrılması, paketler ve birbirleri ile ağ oluşturacak şekilde çapraz bağlantılar yapmaları ve diğer hücresel yapılar (plazma zarı gibi) ile etkileşimleri çok sayıda **aktin-bağlayan protein** ile düzenlenir. Bu proteinler, aktin hücre iskeletinin önemli elemanlarındanıdır.

Aktin filamanları özellikle plazma zarının hemen altında; mekanik destek sağlayacak, hücre şeklini belirleyecek ve hücrelerin yüzey hareketlerinin gerçekleştirmesine böylece hücrelerin göç etmesi, partikül alması ve bölünmesine olanak sağlayacak bir ağ oluşturur.

G aktin monomerleri F aktin filamanları oluşturmak üzere polimerize olurlar



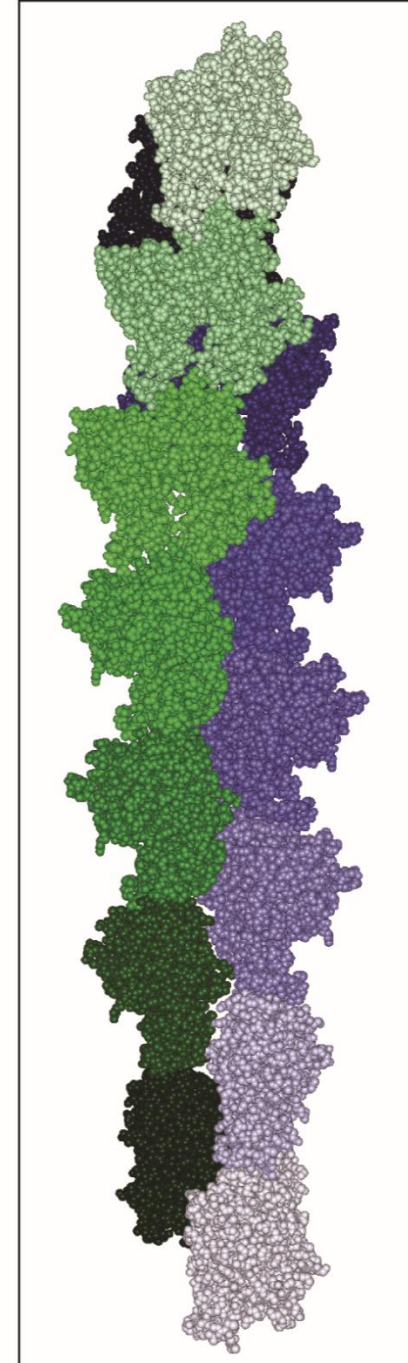
(B)



Aktin monomerinin yapısı

F-aktinin uzaysal modeli. 14 farklı aktin monomeri farklı renklerde gösterilmiştir

(C)

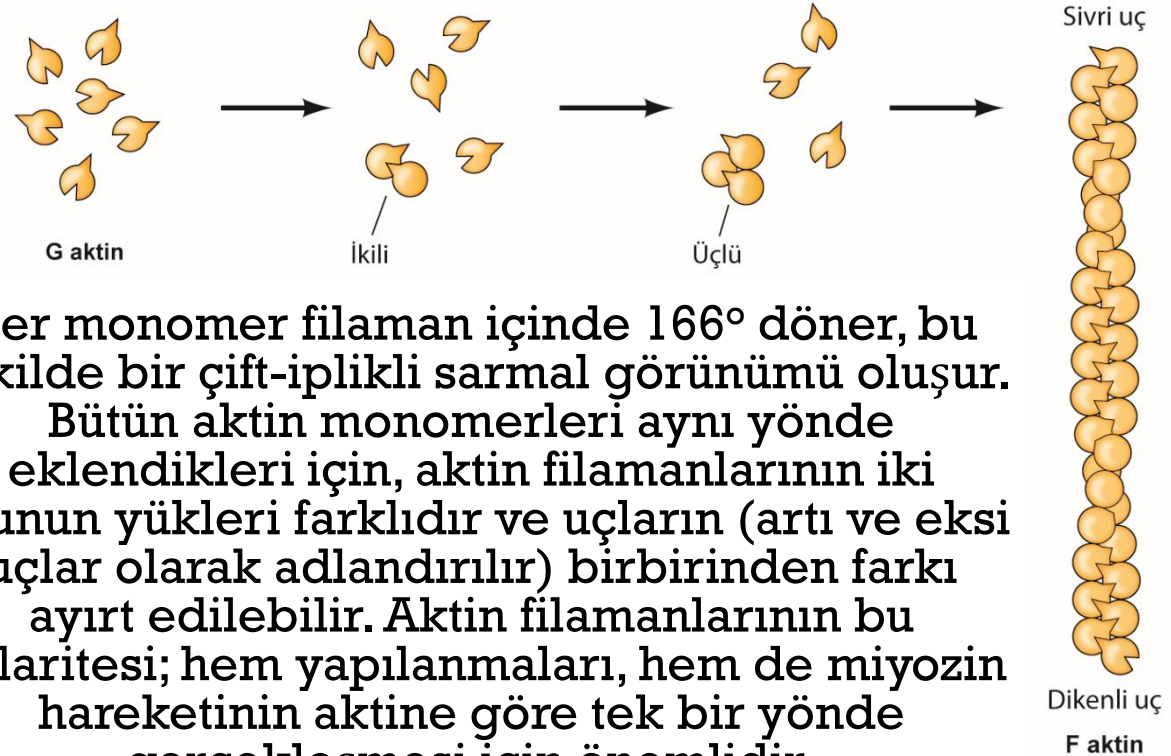


AKTİN FİLAMANLARIN YAPILANMASI VE AYRIŞMASI

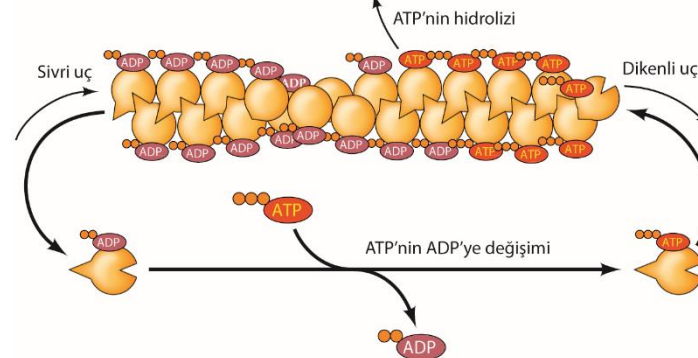
- Aktin ilk olarak 1942 yılında, toplam hücre proteinlerinin yaklaşık %20'sini oluşturduğu kas hücrelerinden izole edilmiştir.
- Başlangıçta aktinin yalnızca kas kasılması ile ilişkili olduğu düşünülse de, günümüzde hücrelerinde en fazla miktarda bulunan protein (toplam proteinin %5-10'u) olduğu bilinmektedir.
- Mayalarda yalnızca bir aktin geni vardır; fakat yüksek ökaryotlarda **aktin gen ailesinin farklı üyelerini kodlayan birçok farklı tipte aktin geni bulunur**. Örneğin, memelilerde en az altı farklı aktin geni vardır: bunlardan dördü farklı kas tiplerinde eksprese edilirken (iskeletsel, kardiyak ve düz kas), ikisi kas dışındaki hücrelerde eksprese olur.
- Bununla birlikte aktinlerin tümünün amino asit dizilimleri birbirine benzerdir ve ökaryotlarda evrim süresince korunmuştur. Örneğin, maya aktini ile memeli hücrelerindeki aktinlerin amino asit dizilimleri %90 oranında aynıdır.
- Aktin-ilişkili protein bakterilerde de, hücre bölünmesine katılmak ve hücre şeklini belirlemek dahil olmak üzere önemli roller oynar.



- Hem aktin moleküllerinin, hem de aktin filamanlarının üç boyutlu yapısı 1990'da Kenneth Holmes, Wolfgang Kabsch ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir.
- Aktin molekülleri 375 amino asitlik (43 kd) globüler proteinlerdir. Her aktin monomerinin (globüler [G] aktin), iki aktin monomeri arasındaki başkuyruk etkileşimlerini düzenleyen sıkı bağlantı bölgeleri vardır, böylece aktin monomerleri filamalar şeklinde polimerize olur (filamentöz [F] aktin)

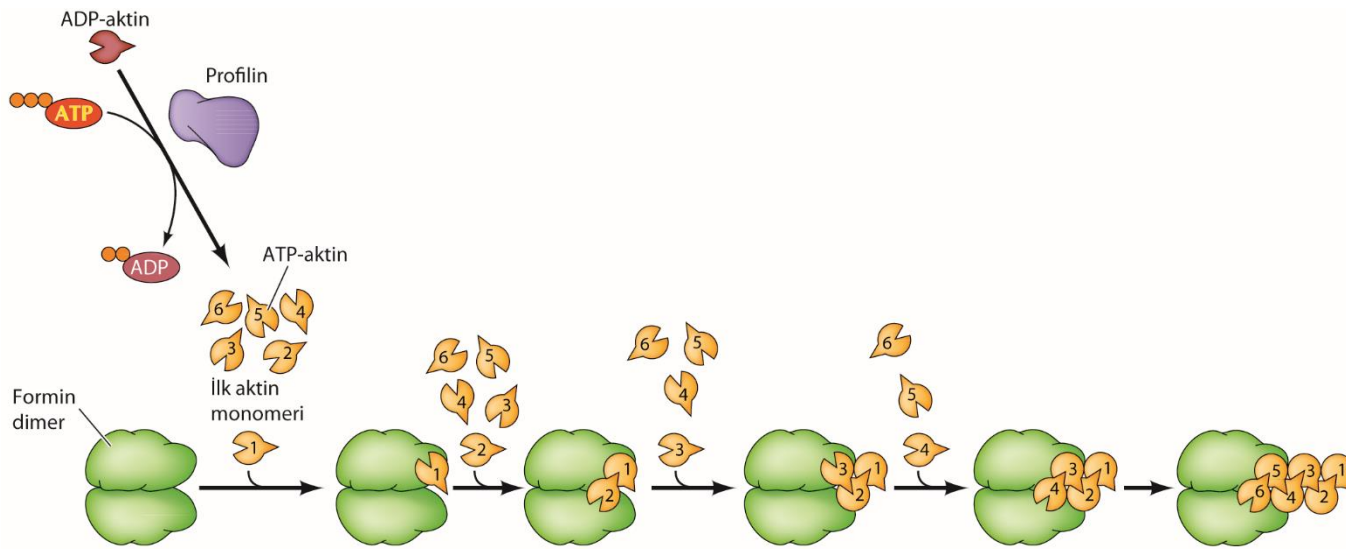


- Aktin monomerler ve filamanlar, aktinin kendi özelliğinden yararlanarak hücrelerin içinde sıkı bir şekilde kontrol edilirler.
- Fizyolojik koşullar altında, aktin monomerleri filamanlar oluşturmak üzere polimerize olurlar.
- **Aktin polimerleşmesinin ilk basamağı** (nükleasyon olarak adlandırılır) üç aktin monomeri içeren küçük bir birikim oluşumudur. Böylece monomerlerin her iki uçtan ters olarak eklenmesi ile aktin filamanları büyüyebilir, ancak uçlardan birisi (artı uç) eksi uca göre beş ila on kez daha hızlı uzar. **Aktin monomerleri aynı zamanda ATP'ye de bağlanır. ATP, filaman yapılanmasını takiben ADP'ye hidrolize olur. Polimerleşme sırasında enerji sağlamak için ATP gerekmemesine karşın, ATP bağlı aktin monomerleri ADP bağlı olanlara göre daha çabuk polimerleşir.** Bunun bir sonucu olarak, ATP bağlı aktin monomerleri, filamanların eksi uçlarına hızlı bir şekilde ilave edilir ve ardından ATP polimerizasyon sonrasında ADP'ye hidrolize olur. ADP bağlı aktin daha gevşek bir şekilde bağlı olup artı uçtan ayrılabilir. Bu durum, ATP bağlı aktinin eksi uca eklenirken ADP bağlı aktinin artı uçtan ayrıldığı, **yürüme (treadmilling)** olarak bilinen bir fenomen ile sonuçlanabilir. Yürüme, hücre içindeki aktin filamanların yapı ve işlevlerinin düzenlenmesinde kritik olan aktin filamanların dinamik davranışını açıklamaktadır.



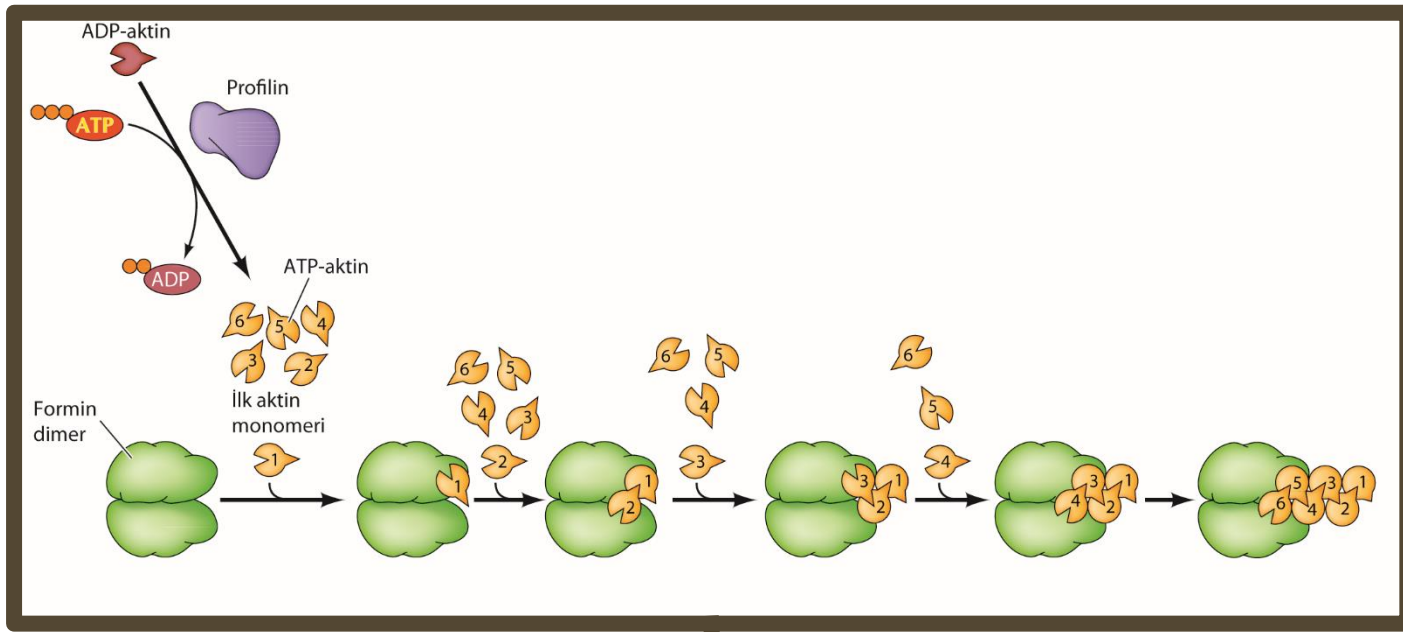
- Hücre biyolojisinde yararlanılan birçok ilacın da aktine bağlanarak, aktin polimerleşmesini değiştirerek etki yapması dikkate değerdir. Örneğin sitokalasinler aktin filamanlarının artı ucuna bağlanır ve uzamalarını durdurur. Bu, hücre şeklinin değişmesi kadar, bazı hücre tiplerinde hücre hareketlerinin (örn., mitozu izleyen hücre bölünmesi) engellenmesi ile sonuçlanır ve bu işlevler için aktin filamanlarının gerekli olduğunu gösterir. Bir diğer ilaç olan **falloidin** aktin filamanlarına sıkıca bağlanarak, tek tek aktin moleküllerine ayrışmasını önler. Floresan mikroskop ile aktin filamanlarının görüntülenmesinde sıklıkla floresan bir boya ile işaretlenmiş falloidin kullanılır.
- Hücre içinde, aktine-bağlanan proteinler aktin filamanlarının hem yapılanmasını, hem de ayrışmasını düzenler. Bu proteinlerden bazıları aktin filamanlarının oluşmasını başlatır ya da büyümelerini uyarır. Diğerleri aktin filamanlarına uzunlamasına bağlanarak ya da uçlarına başlık gibi takılarak ve aktin monomerlerinin ayrılmasını engelleyerek filamanları stabilize eder. Diğer taraftan bazı proteinler aktin filamanlarını keserek ve depolimerizasyonlarını uyararak ayrıştırır.





- Aktin filaman oluşumunun başlatılmasını ve uzamasını uyaran başlıca proteinler **formin ve Arp2/3 kompleksi (aktin-ilişkili protein)** dir. Filamanların hücre içinde nerede oluşacaklarını belirlemek için bu proteinlerin faaliyetleri çeşitli sinyallere yanıt olarak düzenlenir.
- Forminler, ATP-aktin bağlayan ve aktin monomerlerin ilk polimerizasyonunu çekirdeklendiren bir protein ailesidir. Bunlar daha sonra artı uca yeni monomerler ekleyerek büyüyen filaman boyunca hareket eder.
- Forminler, stres lifleri, kasılma halkası, filopodia ve kas hücrelerinin ince filamanlarını oluşturan uzun dallanmamış aktin filamanlarını çekirdeklendirir.
- Forminler, aktin monomerleri bağlayan ve bağlı ADP'nin ATP ile değişimini teşvik eden **profilin** adlı başka bir aktin-bağlayan protein ile ilişkilidir. Bu ATP-aktin bölgesel konsantrasyonunu arttırarak aktin polimerizasyonunu teşvik eder.

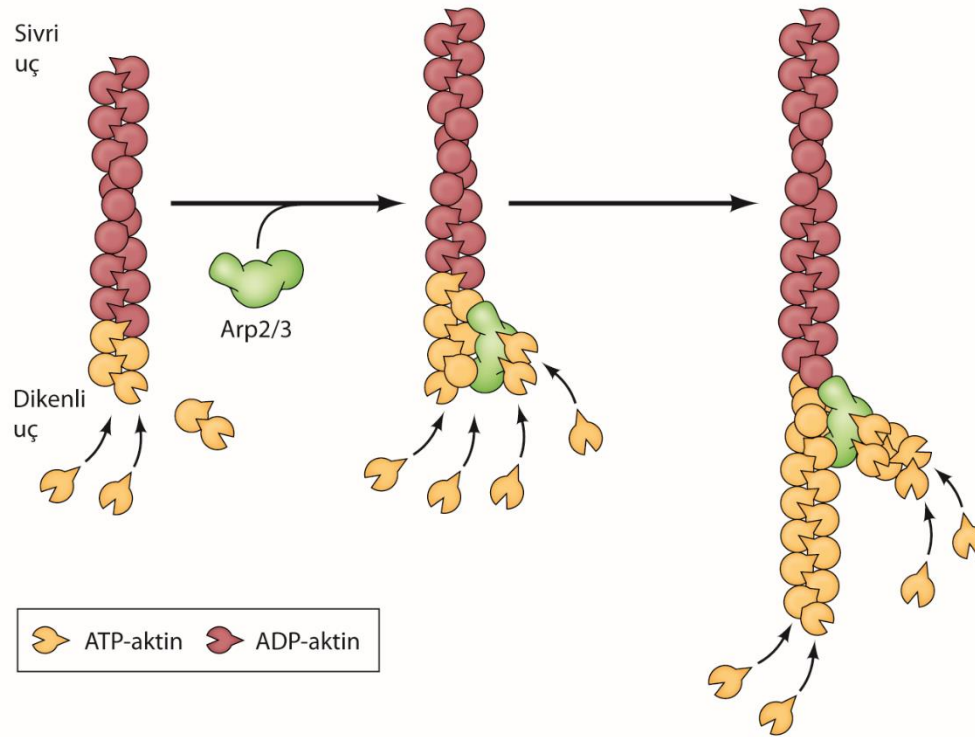




Aktin filamanların formin ile başlatılması ve büyümesi

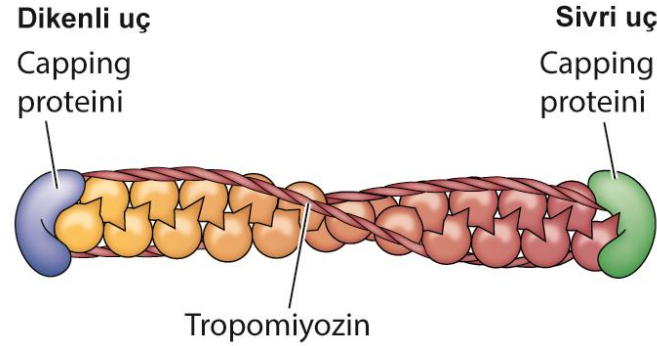
Aktin filamanı oluşumunun hız sınırlayıcı aşaması nükleasyondur ve bu olay ilk üç aktin monomerinin, daha sonraki polimerizasyona imkan verebilmek için, doğru hizalanmasını gerektirir. Hücre içinde, aktin filamanlarının nükleasyonu, bir aktine bağlanan protein olan formin tarafından kolaylaştırılır. Bir formin dimerinin her alt birimi bir aktin monomerine bağlanır. Aktin monomerleri, üçüncü monomerin bağlanmasını sağlayacak doğru konfigürasyonda tutulur, bunu forminin eksi ucu takip etmeye devam ettiği hızlı polimerizasyon izler. Forminler aktin monomerleri üzerindeki bağlı ADP ile ATP'nin değişimini uyaran profirin ile ilişkilidir.





- Arp2/3 proteinleri, plazma zarında hücre hareketinde itici bir güç olarak rol oynayan dallanmış aktin filamanlarının büyümesini başlatır.
- Arp2/3 proteinleri filamanları ATP-aktinin artı uçlarına yakın bağlanır ve yeni bir dal oluşumunu başlatır.
- Arp2/3 proteinlerinin aktivitesi birkaç başka hücresel protein tarafından kontrol edilir ve böylece dallanmış aktin filamanlarının oluşumu hücrenin fizyolojik gereksinimlerine göre düzenlenmiş olur.

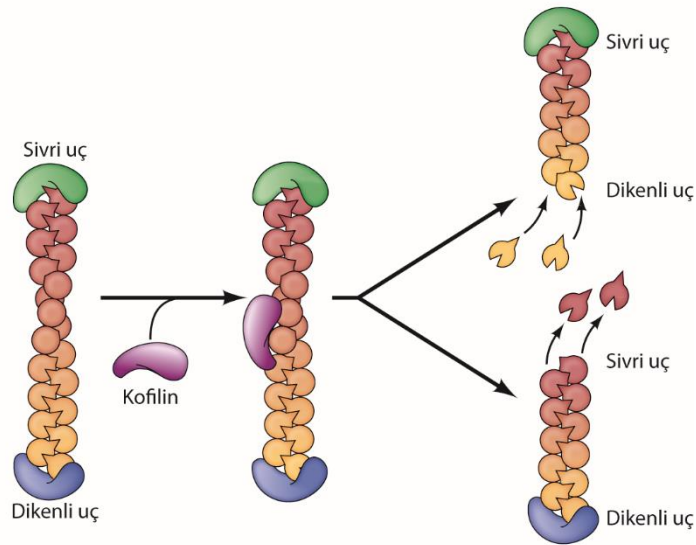




- Birçok aktin filamanı, uçlarına ve **tropomiyozin** ailesinin üyeleri gibi filaman-sabitleyici proteinlere bağlanan başlık proteinleri nedeniyle hücre içerisinde nispeten stabildir.
- Tropomiyozinler 30-36 kd büyüklüğünde aktin filamanlarının oluşturduğu oluğa uzunlamasına bağlanan, fibröz proteinlerdir.
- Alternatif kırılma nedeniyle dört tropomiyozin geni 40'ı aşkın sayıda farklı tropomiyozin proteini kodlar. **Bu proteinler, aktin filamanlarının hücre içindeki yerlerinin belirlenmesinde temel belirleyicilerdir.** Aktin filamanları boyunca bağlanan diğer proteinler, filamanları demetler veya ağlar şeklinde çapraz bağlamaya yarar ya da aktin filamanların diğer hücresel proteinlerle birleşmesine aracılık eder.



- Diğer aktin-bağlayan proteinler mevcut filamanları sabitlemek yerine yeniden düzenler veya değiştirir.
- Buna bir örnek aktin filamanlarını kesen aktin-bağlayan protein **kofilindir**. Bu, filamanlarda eksi uçlarından depolimerizasyona veya artı uçlarından yeni monomerlerin eklenmesine açık olan yeni uçlar yaratır.

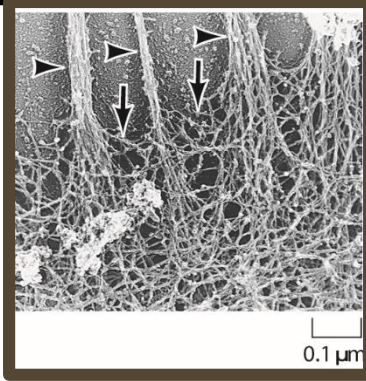


- Bu proteinlerin aktivitesi, birçok sinyal ileti mekanizması ile kontrol edilir ve böylece çevresel uyarılara yanıt olarak, aktin polimerleşmesinin düzenlenmesi sağlanır.
- Böylece kofilin, profilin ve Arp 2/2 kompleksi (ve diğer aktin-bağlayan proteinler), aktin filamanlarının hızlı dönüşümünde ve aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesinde, birlikte etkili olurlar.
- Bu da, çok çeşitli hücre hareketlerinin ve hücre şekil değişikliklerinin gerçekleşmesi için gereklidir.
- Mikrofilaman yapılanması ve ayrışması, bazı hücre tiplerinde hücredeki ATP hidrolizleri ve dönüşümlerinin yarısından sorumlu çok önemli bir süreçtir.

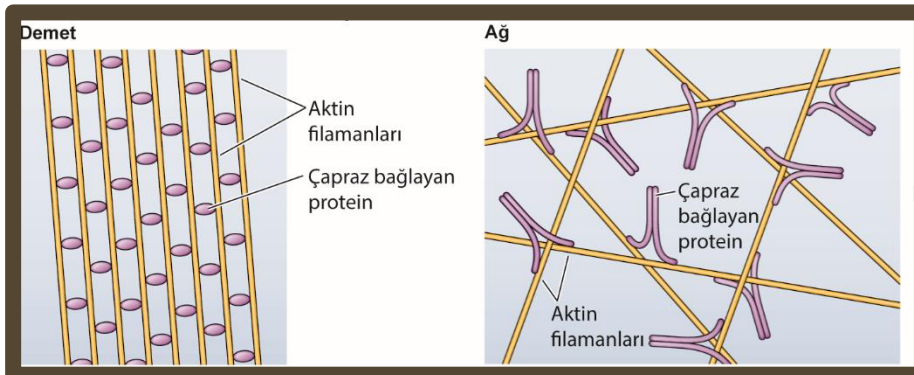


AKTİN FİLAMANLARININ DÜZENLENMESİ

- Her bir aktin filamanı hücrede farklı roller oynayan, **aktin demetleri** ve **aktin ağı** olarak adlandırılan iki ana tipte yapılanmıştır.



Makrofaj plazma zarının altında yer alan aktin ağından çıkan aktin demetlerinin elektron mikrografı. Bu demetler filopod adı verilen hücre yüzey çıkıntılarını destekler



Demet ve ağların şematik düzenlenmesi. Demet yapılarındaki aktin filamanları, filamanları birbirlerine yakın olacak şekilde dizen küçük proteinler aracılığıyla paralel dizinler halinde çapraz bağlıdır.



- Demetlerdeki aktin filamanları, sıkıca paketlenmiş paralel diziler halinde çapraz bağlantılar yapar.
- Ağlardaki aktin filamanları ise, yarı katı bir jel özelliğinde üç boyutlu bir tabaka oluşturacak ortogonal diziler halinde çapraz bağlantılar yapar.
- Bu yapıların oluşumu aktin filamanlarına farklı şekillerde çapraz bağlantılar yapan çok sayıda aktin-bağlayan protein tarafından sağlanır . (TABLO)

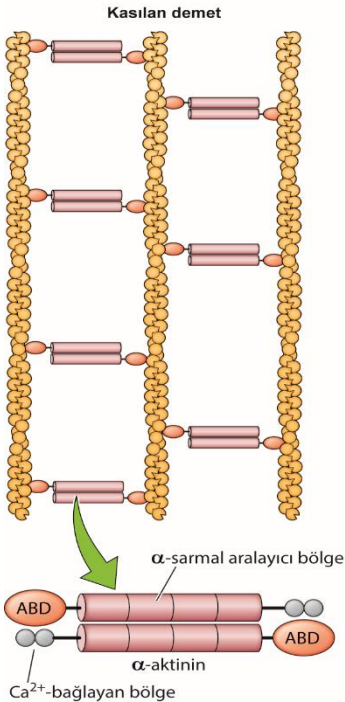
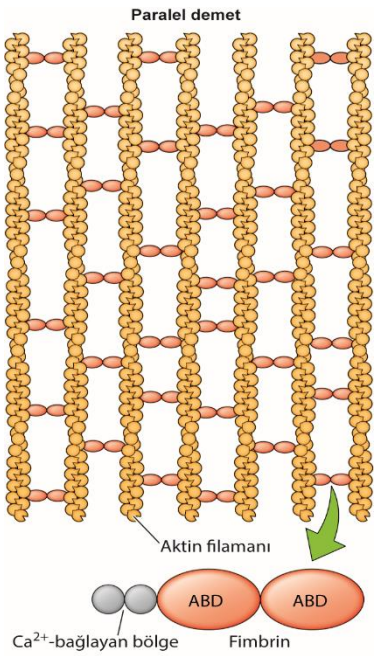
Aktine Bağlanan Proteinler	
Hücresel Rol	Temsilci Proteinler
Monomer bağlanması	Profilin, twinfilin
Filaman oluşumunun başlaması ve polimerizasyonu	Arp 2/3, formin
Ucun kapatılması	CapZ, tropomiyozin
Filaman stabilizasyonu	Nebulin, tropomiyozin
Filaman çapraz bağlanması	α -aktinin, filamin, fimbrin, villin
Aktin filamanlarının diğer proteinlere bağlanması	Distrofin, spektrin, talin, vinkulin
Filaman koparılması/ depolimerizasyonu	Kofilin, gelsolin



- Çapraz bağlantıya katılan aktin-bağlayan proteinlerin hepsinde aktine bağlanan en az iki bölge vardır. Bu bölgeler, onların aktine bağlanmalarını ve iki farklı aktin filamanı arasında çapraz bağlantı yapmalarını sağlar. Bu filamanlar arasındaki etkileşimlerin doğası çapraz bağlayıcı proteinlerin boyut ve şekilleri ile belirlenir. Demetlerdeki aktin filamanlarına çapraz bağlanan proteinler (**aktin-demetleyici proteinler**), genellikle filamanları birbirlerine yakınlaşmaya zorlayan küçük katı proteinlerdir. Aktin filamanlarının ağlar şeklinde oluşumunu düzenleyen proteinler ise bunun aksine, dikey filamanlarla çapraz bağlantılar yapabilen büyük esnek proteinlerdir.

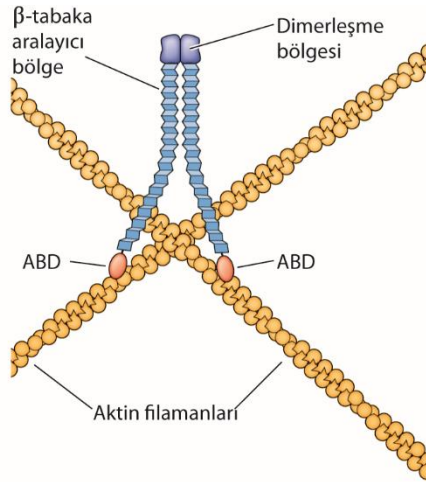
Aktine Bağlanan Proteinler	
Hücresel Rol	Temsilci Proteinler
Monomer bağlanması	Profilin, twinfilin
Filaman oluşumunun başlaması ve polimerizasyonu	Arp 2/3, formin
Ucun kapatılması	CapZ, tropomiyozin
Filaman stabilizasyonu	Nebulin, tropomiyozin
Filaman çapraz bağlanması	α -aktinin, filamin, fimbrin, villin
Aktin filamanlarının diğer proteinlere bağlanması	Distrofin, spektrin, talin, vinkulin
Filaman koparılması/ depolimerizasyonu	Kofilin, gelsolin





- Farklı aktin-demetleyici proteinlere gereksinim duyan, fonksiyonel ve yapısal olarak farklı, iki aktin demeti tipi vardır.
- Bu demetlerden birinci tip, paralel yerleşimli, yakın aralıklı aktin filamanlarını (paralel demetler) içerir ve plazma zarındaki mikrovilus gibi çıkıntılara destek olur. Bu demetlerdeki bütün filamanlar aynı yüktedir ve artı uçları plazma zarına bitişiktir. Bu yapının oluşumuna katılan demetleyici proteinlere bir örnek olarak fimbrin verilebilir. **Fimbrin** ilk olarak barsak mikroviluslarından izole edilmiştir ve daha sonra birçok farklı hücre tipinin yüzey çıkıntılarında saptanmıştır. Fimbrin, iki komşu aktin-bağlayan bölgesi olan 68 kd'luk bir proteindir. Aktin filamanlarına monomer olarak bağlanır ve iki paralel filamanı birbirine yaklaştırır.





- Aktin demetlerinin ikinci tipi daha geniş aralıklı filamanlardan oluşmuştur. Bu demetlerin (kasılan demetler olarak adlandırılır) daha açık yapısı çapraz bağlayıcı proteini α -aktininin özelliklerini yansıtır. Fimbrinin aksine α -aktinin aktine dimer olarak bağlanır, 102 kd'luk bir protein olan her bir alt birimin tek bir aktin-bağlanma bölgesi vardır. Bu nedenle, α -aktinin ile çapraz bağlantı yapan filamanlar arasında, fimbrin ile bağlanarlardan çok daha büyük mesafe vardır (14 nm yerine 40 nm uzaklık). Filamanlar arasındaki boşluğun artması motor protein miyozinin bu demet içindeki aktinler ile etkileşime girmesine izin verir, bu da demetlerin kasılmasını sağlar.

- Ağdaki aktin filamanları, filamin gibi büyük aktin-bağlayan proteinler ile bir arada tutulur. Filamin aksine 280kd'luk iki alt birimden oluşan bir dimer olarak bağlanır. Aktin-bağlanan bölgeleri ve dimerleşme bölgeleri her bir alt birimin zıt uçlarındadır, bundan dolayı filamin dimeri her bir kolunun ucunda aktin bağlama bölgesi olan esnek V şeklinde bir moleküldür. Sonuç olarak, filamin gevşek üç boyutlu bir tabaka yaratarak, ortogonal aktin filamanları arasında çapraz bağlantılar oluşturur. Bu gibi aktin filaman ağları, plazma zarının temelini oluşturur ve hücre yüzeyine destek olur.



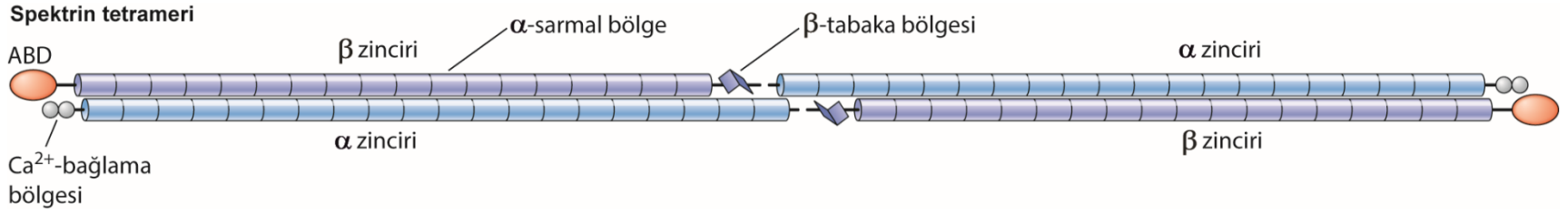
AKTİN FİLANMANLARININ PLAZMA ZARI İLE ETKİLEŞİMLERİ



- 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 korteksi olarak adlandırılır) hücre şeklini belirler ve hareketi de içeren çok sayıda hücre yüzeyi aktivitesi ile ilişkilidir. **Bu nedenle, aktin hücre iskeleti ile plazma zarı arasındaki bu bağlantı hücre yapı ve fonksiyonunda çok önemlidir.**
- Kırmızı kan hücreleri (eritrositler) özellikle plazma zarı ve kortikal hücre iskeleti çalışmaları için çok yararlı bilgiler sağlamaktadır. Kırmızı kan hücrelerinin en önemli avantajı, bunların çekirdek ve diğer hücre içi organellerinin olmamasıdır ve bu nedenle kırmızı kan hücrelerinin plazma zarları ve bağlandığı proteinler, diğer hücre tiplerinde oldukça fazla miktarda bulunan hücre içi zarlar ile kontamine olmadan kolayca elde edilebilir. Ek olarak, insan eritrositlerinin diğer hücre iskeleti elemanları da (mikrotübüller ve ara filamanlar gibi) yoktur, bu yüzden kortikal hücre iskeleti bu hücrelerin bikonkav disk şeklinin asıl belirleyicisidir.

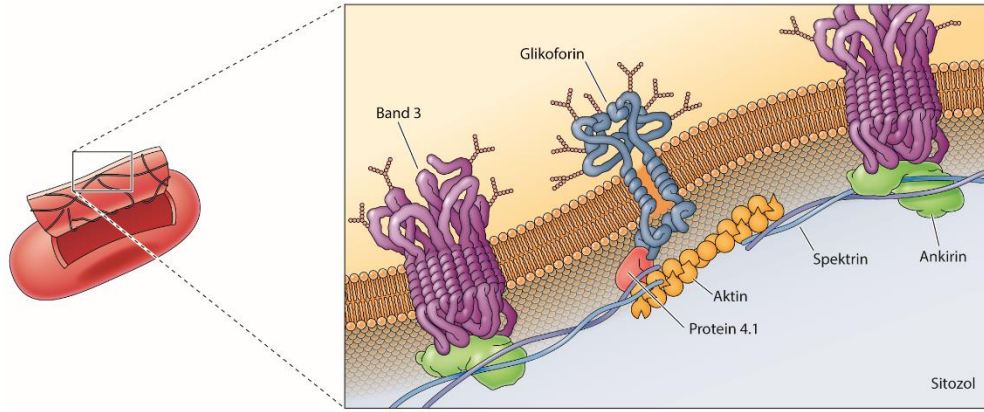


- Eritrositlerin kortikal iskeletinin yapısal temelini oluşturan ana protein aktin-bağlayan protein spektrindir.



- Spektrin büyük bir aktin-bağlayan proteinler ailesi olan **kalponin** ailesinin bir üyesidir; α -aktinin, filamin ve fimbrin de bu ailedendir.
- Tüm spektrinler, α ve β olarak adlandırılan ve moleküler ağırlıkları sırasıyla 240 ve 220 kd olan, iki farklı polipeptid zinciri içeren tetramerlerdir. α ve β zincirinin amino ucunda bir aktin bağlama bölgesi vardır. α ve β zincirleri yan yana bağlanarak dimerler oluşturur. Daha sonra has bölgelerinin karşılıklı olarak birbirlerine bağlanması ile tetramerler oluşur ve iki aktin-bağlayan bölüm birbirinden yaklaşık 200 nm uzaklaşır. Böylece spektrin tetramerinin iki ucu kısa aktin filamanları ile bağlanabilir, bu da, kırmızı kan hücrelerinin kortikal hücre iskeletini şekillendirecek olan spektrinaktin ağının oluşumu ile sonuçlanır.



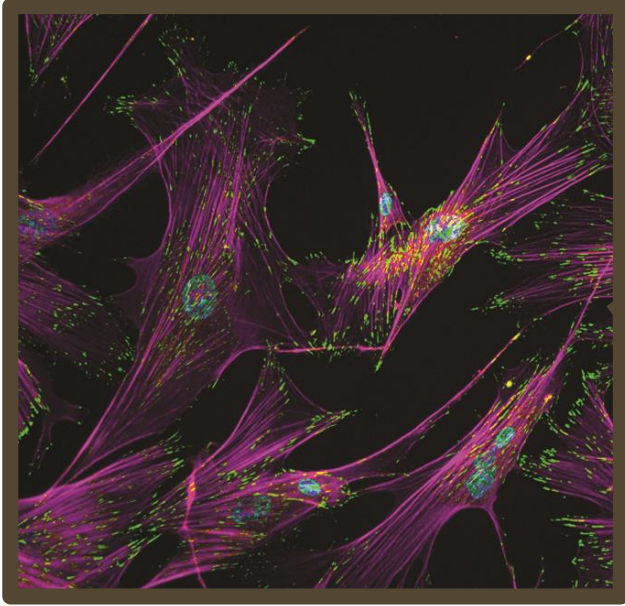


- Spektrin her ne kadar plazma zarındaki fosfolipidlere kendisi bağlansa da, spektrin aktin ağı ve plazma zarı arasındaki ana bağlantı ankirin olarak adlandırılan ve hem spektrine hem de sık rastlanan transmembran bir protein olan band 3 proteininin sitoplazmik bölümüne bağlanan bir protein ile sağlanır. Spektrin-aktin ağı ve plazma zarı arasındaki bir diğer bağlantı da protein 4.1 ile gerçekleşir. Protein 4.1 spektrin-aktin kavşağına bağlandığı gibi, glikoforinin (bir diğer sık rastlanan transmembran protein) sitoplazmik bölgesine de bağlanır.

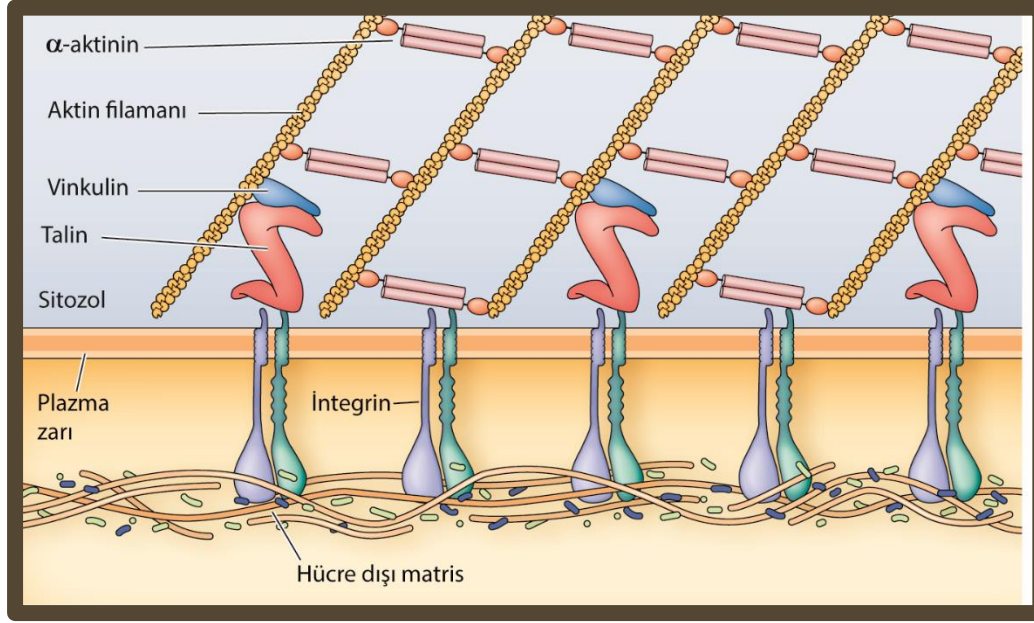


- Diğer hücre tiplerinde de, kortikal hücre iskeleti ve plazma zarı arasında kırmızı kan hücrelerinde gözlenenlere benzer bağlantılar vardır.
- Spektrin ile ilişkili proteinler, ankrin ve 4.1 proteini çok çeşitli hücre tiplerinde eritrositlerde tanımlananlara benzer fonksiyonlar görür. Örneğin kalponin protein ailesinin bir diğer üyesi olan distrofin, iki tip kas distrofisinden (Duchenne ve Becker sorumlu gen ürünü olduğu için özel bir ilgi görmektedir. Bu X'e bağlı kalıtsal hastalıklar, iskelet kasında ilerleyen dejenerasyon ile sonuçlanmakta, hastalığın şiddetli formlarında hastalar (Duchenne kas distrofisi) onlu yaşlarda veya yirmili yaşların başlarında ölmektedir. Bu hastalıktan sorumlu genin moleküler klonlanması, genin kodladığı bir büyük proteinin (427 kd) Duchenne kas distrofili hastalarda bulunmadığını, Becker kas distrofili hastalarda ise anormal olduğunu göstermiştir. Distrofinin dizilenmesi onu bir aktin-bağlayan protein olarak belirlemiştir. Spektrin gibi, distrofin de kas hücresi plazma zarındaki transmembran proteinler ile aktin filamanları arasındaki bağlantıyı oluşturur. Bu transmembran proteinler de karşılık olarak, kas kasılması sırasındaki hücre kararlılığında önemli rol oynayan ekstraselüler matrisi hücre iskeletine bağlar.

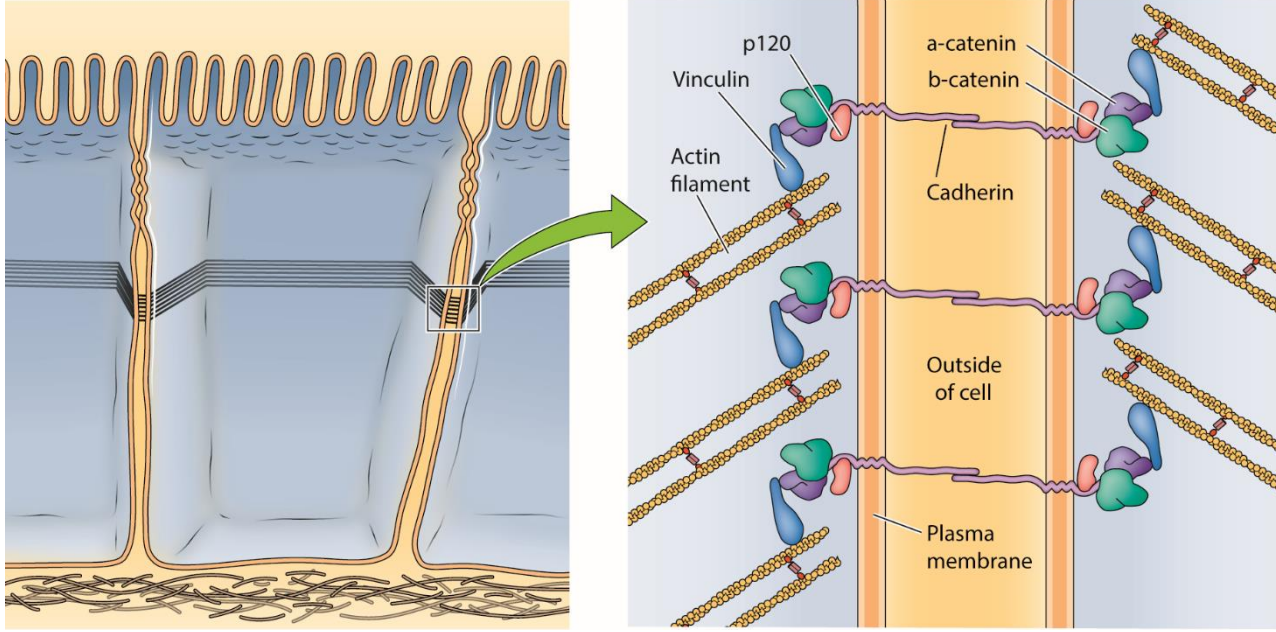




Kırmızı kan hücrelerindeki tek tip yüzeylerin aksine, çoğu hücrenin plazma zarında, komşu hücrelere veya ekstraselüler matrise teması sağlayan özelleşmiş bölgeler vardır. Bu bölgeler aynı zamanda, hücre iskeletini hücre dokunma alanlarına bağlayan aktin filaman demetleri için tutunma bölgesi olarak işlev görür. Aktin filamanlarının bu bağlantıları özellikle de hücre kültürlerinde üretilen fibroblastlarda apaçık görülebilmektedir. Bu gibi kültürdeki fibroblastlar kültür kabının yüzeyine yapışan ekstraselüler matris proteinleri salgırlar. Daha sonra, fibroblastlar kültür kabına, ekstraselüler matrise bağlanan transmembran proteinleri (integrin olarak adlandırılan) aracılığı ile tutunurlar. Bu tutunma bölgeleri stres lifleri denilen büyük aktin filaman demetleri için tutunma bölgesi olarak da görev yapan belirli alanlar (fokal adhezyonlar denilen) oluşturur.



Stres lifleri α -aktinin ile çapraz bağlanmış ve tropomiyozin ile dengelenmiş kasılabilir aktin filaman demetleridir, hücreyi bağladığı yüzeye karşı gerilim yaratır. Plazma zarına integrinler ile etkileşim yoluyla fokal adhezyonlardan tutunur. Bu karmaşık bağlantılar, **talin ve vinkulin** gibi birçok diğer protein ile düzenlenir. Örneğin, hem talin hem de α -aktinin integrinlerin sitoplazmik bölgelerine bağlanır. Talin aynı zamanda, daha sonra aktin ile etkileşime girecek olan vinkuline de bağlanır. Fokal adhezyonlarda bulunan diğer proteinler aktin filamanlarının tutunmasına katkı sağlar ve bu etkileşimlerin bileşimi aktin filamanları ile plazma zarı arasındaki bağlantıdan sorumludur.

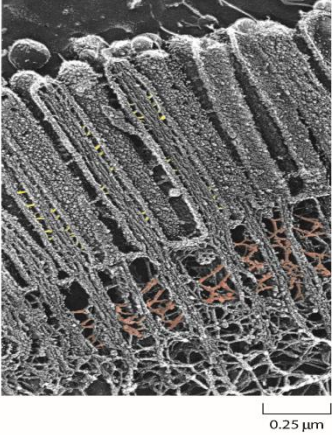


Aktin hücre iskeleti adherens bağlantı olarak adlandırılan, hücre-hücre temas bölgelerine de benzer şekilde tutunur. Epitel hücre tabakalarında bu bağlantılar her hücrenin etrafında kesintisiz kemer benzeri yapı (adhezyon kemeri olarak adlandırılır) oluşturur. Bu yapı altındaki kasılabilir aktin filamanları demeti, plazma zarı ile bağlantılıdır. Adherens bağlantılardaki hücreler arasında etkileşim, kadherinler olarak adlandırılan transmembran proteinler ile düzenlenir. Kadherinler, vinkulin ve diğer aktin-bağlayan proteinler ile etkileşerek aktin filamanları plazma zarına bağlayan kateninler olarak adlandırılan sitoplazmik proteinler ile kompleks oluştururlar.



MİKROVİLUSLAR

- Çoğu hücrenin yüzeyinde hücre hareketi, fagositoz ve besinlerin emilimi gibi özelleşmiş fonksiyonlar ile ilişkili birçok çıkıntı ve uzantılar vardır. Bu hücre yüzey uzantılarının çoğu aktin filamanlarından temel alır, ya kısmen kalıcı ya da hızla yeniden düzenlenen demet veya ağlar ile organize edilir.

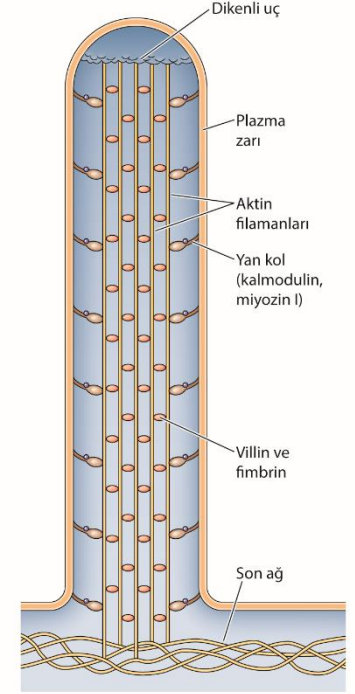


- Aktin temelli hücre yüzey çıkıntılarından en iyi tanımlanmış olanı mikroviluslardır. Bunlar özellikle barsağı döşeyen epitel hücreleri gibi, emilim ile görevli hücrelerin yüzeylerinde fazla miktarda bulunan, plazma zarının parmak benzeri uzantılarıdır. Bu hücrelerdeki mikroviluslar, apikal yüzey üzerinde hücre başına yaklaşık bin mikrovilus içeren ve emilim için uygun yüzey alanını 10 ile 20 kat artıran bir tabaka (fırça kenar olarak adlandırılan) oluşturur. Emilimdeki görevlerinin yanı sıra mikrovilusların özelleşmiş bir tipi, işitsel tüy hücrelerindeki stereosiller, ses titreşimlerini saptayarak işitmeden sorumludur.



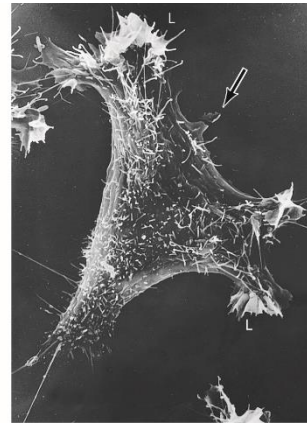
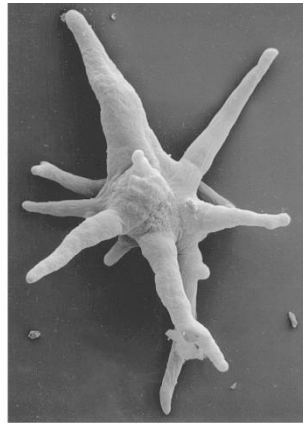
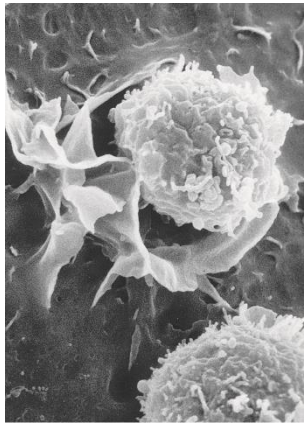
MİKROVİLUSLAR

- Fazla miktarda bulunmaları ve izole edilmelerindeki kolaylık, sıkıca paketlenmiş 20-30 aktin filamanının oluşturduğu paralel demetleri içeren barsak mikroviluslarının ayrıntılı yapısal analizini kolaylaştırmıştır. Bu demetlerdeki filamanlar, kısmen birçok farklı hücre tipinin yüzey çıkıntılarında bulunan, aktin-demetleyen bir protein olan fimbrin tarafından çapraz bağlanır. Bununla birlikte barsak mikroviluslarındaki ana aktin-demetleyen protein, barsağı ve böbrek tübüllerini döşeyen hücreler gibi birkaç özelleşmiş hücre tipindeki mikroviluslarda bulunan 95 kd'luk bir protein olan villindir. Mikroviluslardaki aktin demetleri boylu boyunca miyozin I ile bağlanmış kalsiyum bağlayıcı protein kalmodulini içeren yan kollar tarafından plazma zarına tutunmuştur. Burada miyozin I plazma zarının mikroviluslardaki aktin demetleriyle birlikte hareketi ile ilişkili olabilir. Taban bölümünde aktin demetleri, aktin korteksinin son ağ olarak adlandırılan, spektrince zengin bölgesine tutunmuştur; bu yapı mikrovilusları çapraz bağlar ve sabitler.



HÜCRE YÜZEY ÇIKINTILARI VE HÜCRE HAREKET

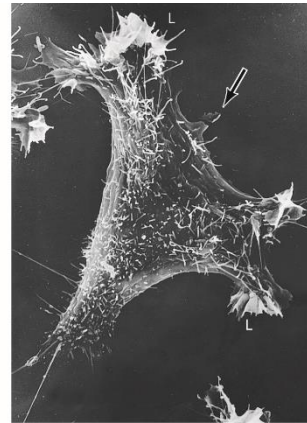
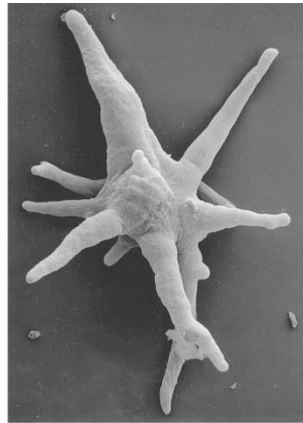
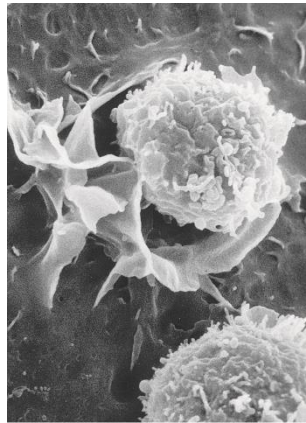
- Mikrovilusların aksine birçok yüzey çıkıntısı çevresel uyarılara yanıt olarak oluşan ve hücre hareketinde yer alan geçici yapılardır. Hücrenin bir yüzeyde ilerlemesi, basit tipte bir hücre hareketidir ve çok sayıda farklı hücre tarafından kullanılır. Örnek olarak, amiplerin sürünme hareketi, gelişim sırasında embriyo hücrelerinin göçü, enfeksiyonlarla savaş sırasında beyaz kan hücrelerinin dokulara invazyonu, yara iyileşmesine katılan hücrelerin göçü ve malin tümörlerin metastazı sırasında kanser hücrelerinin yayılması verilebilir. Benzer hareket tipleri fagositozdan ve sinir sistemi gelişimi sırasında sinir hücresi çıkıntılarının uzamasından da sorumludur. Bu hareketlerin tamamı, hareket eden bir hücrenin öncü ucundan uzanan plazma zarının yerel uzantılarına dayanmaktadır. Psödopodlar üç-boyutlu ağ şeklinde çapraz bağlanmış aktin filamanlarından oluşan orta genişlikte uzantılardır, fagositoz ve amiplerin bir yüzeyde hareket etmesinden sorumludur.



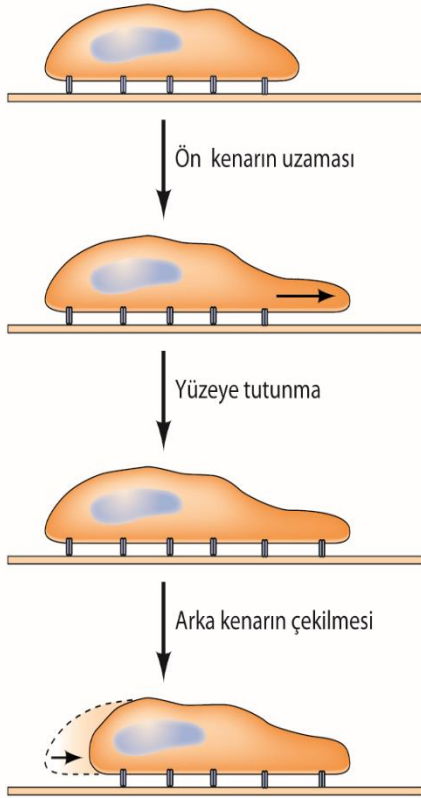
HÜCRE YÜZEY ÇIKINTILARI VE HÜCRE HAREKETİ

Lamellipodlar - fibroblastların öncü ucunda bulunan geniş, levha benzeri uzantılardır ve benzer şekilde aktin filaman ağı içerirler.

Filopodlar - lamellipodlardan büyüyen plazma zarının aktin demetleri ile desteklenmiş ince uzantılarıdır. Hücre hareketi esnasında bu yapıların oluşumu ve geri çekilmesi aktin filamanlarının yapışması ve ayrışması ile düzenlenir.



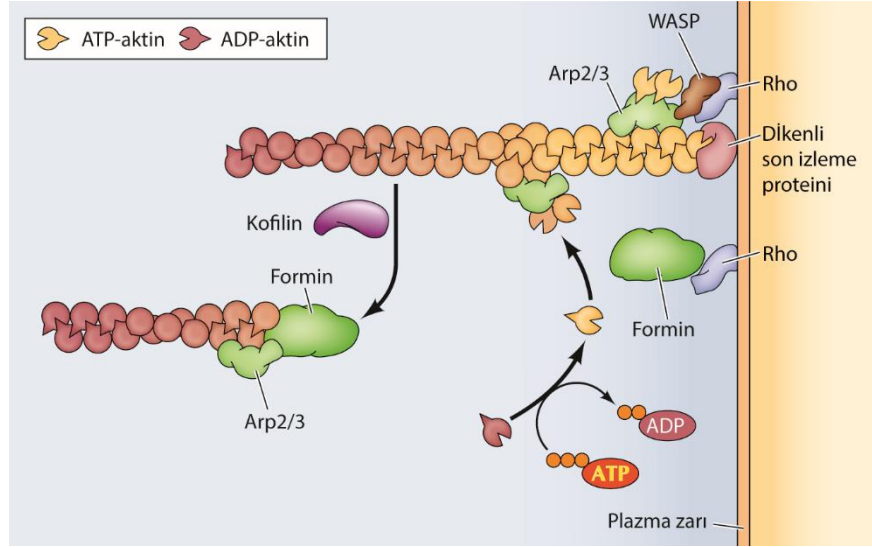
Hücre hareketi veya uzun hücresel çıkıntıların uzaması birkaç aşamada incelenebilecek koordine bir hareketler döngüsüdür.



- İlk olarak, hücrenin öncü kenarından psödopod, lamellipod ya da filopod gibi çıkıntılar uzamalıdır. Çoğu hücrenin ilk hareketlerine, daha sonradan lamellipodlara katılacak olan filopodların uzaması aracılık eder.
- Bu uzantılar daha sonra hücrenin göç edeceği yüzeye tutunmalıdır.
- Son olarak, hücrenin arka kenarı yüzeyden ayrılmalı ve hücre gövdesine doğru geri çekilmelidir.

Öncü kenarın uzaması için aktin filamanlarının dallanmasının ve polimerleşmesinin gerekli olduğunu gösteren birçok deney vardır. Örneğin, aktin polimerleşmesinin engellenmesi (örn., sitokalasin uygulanması ile) hücre yüzey çıkıntılarının oluşmasını bloklamaktadır. hücre çıkıntılarının uzamasının altında yatan süreç öncü kenarda plazma zarına karşı aktin filaman polimerizasyonunun kuvvetidir. Çoğu zaman hücreler diğer hücrelerden ya da çevreden gelen sinyallere yanıt olarak hareket ederler. Örneğin yara iyileşmesinde, kesik kenarındaki hücreler yarayı kaplamak ekstraselüler matris boyunca hareket eder. Hücre yüzeyinde dışarıdan gelen uyarılara yanıt olarak çıkıntılar oluşması, Rho ailesinin Ras proteinlerine benzeyen küçük GTP-bağlayıcı proteinleri (Cdc42, Rho ve Rac) tarafından düzenlenir.





- Hücre hareketini uyaran sinyaller reseptörleri aktive ederek aktin polimerizasyonunu teşvik etmekte görevli olan Rho ailesi üyelerinin aktivasyonuna yol açar.
- Rho ailesi üyeleri WASP ailesi proteinlerini aktive eder ve bu da Arp 2/3 kompleksini uyararak dallanmış aktin filamanlarının büyümesini başlatır.
- Rho ailesi üyeleri ayrıca forminleri aktive eder ve forminler Arp2/3 kompleksi tarafından başlatılan dallanmış filamanları uzatmanın yanı sıra lineer filamanları da başlatır.
- Kofilin aynı zamanda mevcut filamanları ayırarak ve filaman dallanmasını ve büyümesini desteklemek için yeni artı uçlar sağlayarak aktin ağının yeniden biçimlenmesinde önemli bir rol oynar.
- Büyüyen aktin filamanlar plazma zarına doğru itme oluşturur ve hücre yüzey çıkıntılarının oluşmasını sağlar. Profilin tarafından oluşturulan ATP-aktinin yüksek lokal konsantrasyonlarında, aktin filamanların artı uçlarındaki büyüme enerjik olarak tercih edilir ve önemli ölçüde kuvvet üretebilir. Tek bir filaman hücre zarını uzatmak için yeterli kuvveti uygulayamaz iken birçok filaman bunu kolayca yapabilir.



- Yeni aktin filamanları büyüyen hücre uzantısının içine doğru uzadıkça, yeni mikrofilamanlar, genişlemenin devam etmesi için gerekli lipid ve protein içeren veziküllerin taşınması için gerekli yolakları oluşturur. Hücrelerin yüzeye tutunması için hücre-yüzey adhezyonunun yeniden yapılanması gereklidir. Epitel hücreleri ya da fibroblastlar gibi yavaş hareket eden hücrelerde, tutunma için fokal adhezyonların oluşması gerekir. Amipler veya beyaz kan hücreleri gibi daha hızlı hareket eden hücreler ise, yüzey ile moleküler içeriği henüz bilinmeyen daha yoğun temas oluştururlar.
- Aktin filamanları ve mikrotübüller tarafından büyüyen hücre uzantısına taşınan kargo proteinlerinin arasında, kalponin ailesi proteinler, talin ve vinkulin gibi fokal adhezyon proteinlerinin yanında, aktin demetlerinin ve stres liflerinin oluşması için gerekli aktin-demetleyici proteinler bulunmaktadır.
- Vinkulin ve talin, plazma zarı lipidleri ile kurulan bağlantı ile aktive edilir. Bunlar ekstraselüler matrise bağlanmak için integrinleri aktive eder ve integrinleri aktin filamanlarına bağlar. Fokal adhezyonların gelişimi aynı zamanda stres liflerinin oluşumunu gerektirir ve bu formun ve miyozin II'nin aktivasyonunun sonucunda Rho tarafından uyarılır.
- Hücre göçünde son basamak, Arf ve Rho ailelerinin küçük GTP-bağlayan proteinlerinin etkisi ile gerçekleşen arka kenarın geri çekilmesidir. Bu olay mevcut fokal adhezyonların bozulmasını düzenler ve hücrenin arka kenarındaki plazma zarının endositozunu uyarır. Daha sonra hücrenin ön ucundaki yeni fokal adhezyonlarla bağlantılı stres lifleri hücrenin arka ucunu ileriye çeker.

MIYOZİN MOTORLARI

Genellikle miyozin ile bağlantılı olan aktin filamanları, hücre hareketlerinin birçok tipinden sorumludur.

Moleküler motor ön modeli olan miyozin, ATP formundaki kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştüren, böylece güç ve hareket meydana getiren bir proteindir. Bu gibi hareketlere en iyi örnek, aktin miyozin etkileşimlerini ve miyozin molekülünün motor aktivitesini anlamak için bir model oluşturan kas kasılmasıdır. Ancak, aktin miyozin etkileşimleri yalnızca kas kasılmasından değil, kas dışındaki hücrelerin hücre bölünmesi ve hücre içi vezikül ve organel taşınması dahil çok çeşitli hareketlerinin gerçekleşmesinden de sorumludur. Bu nedenle, aktin miyozin etkileşimleri hücre biyolojisinde çok önemli role sahiptir.



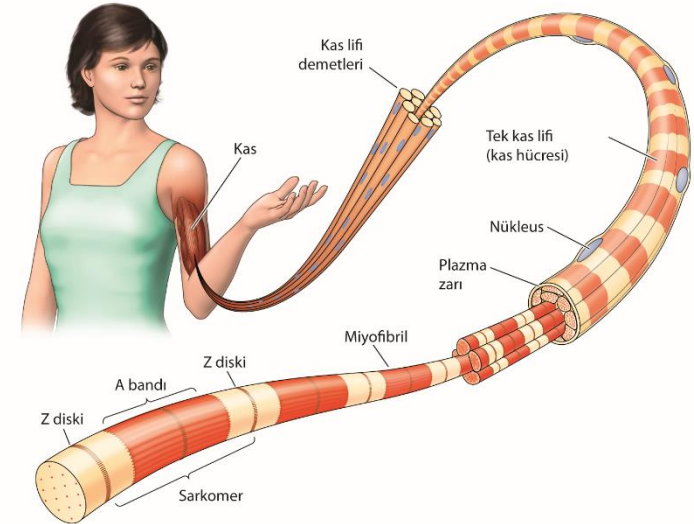
KAS KASILMASI

- Kas hücreleri tek bir görev için özelleşmiş hücrelerdir: kasılma.
- Yapı ve fonksiyonlardaki bu özelleşme kası, hücre hareketlerini hücresel ve moleküler düzeyde çalışmak için çok iyi bir model yapmaktadır.
- Omurgalılarda üç farklı kas hücresi tipi vardır:

Bütün istemli hareketlerden sorumlu iskelet kası,

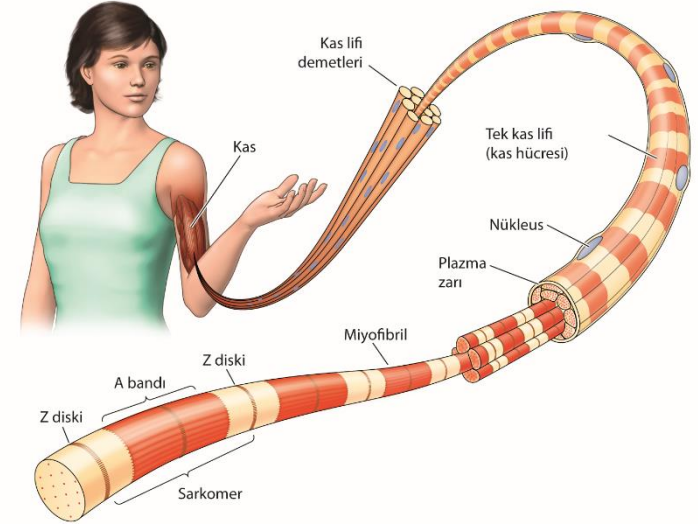
Kalpten kan pompalayan kalp kası,

Mide, barsak, uterus ve kan damarları gibi organların istemsiz hareketlerinden sorumlu olan düz kas

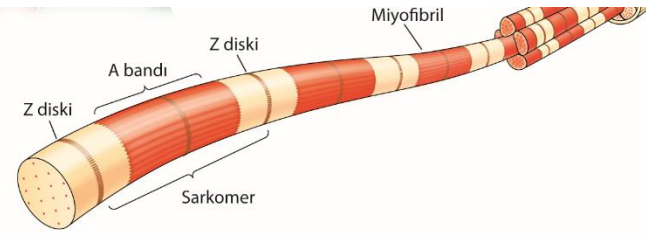
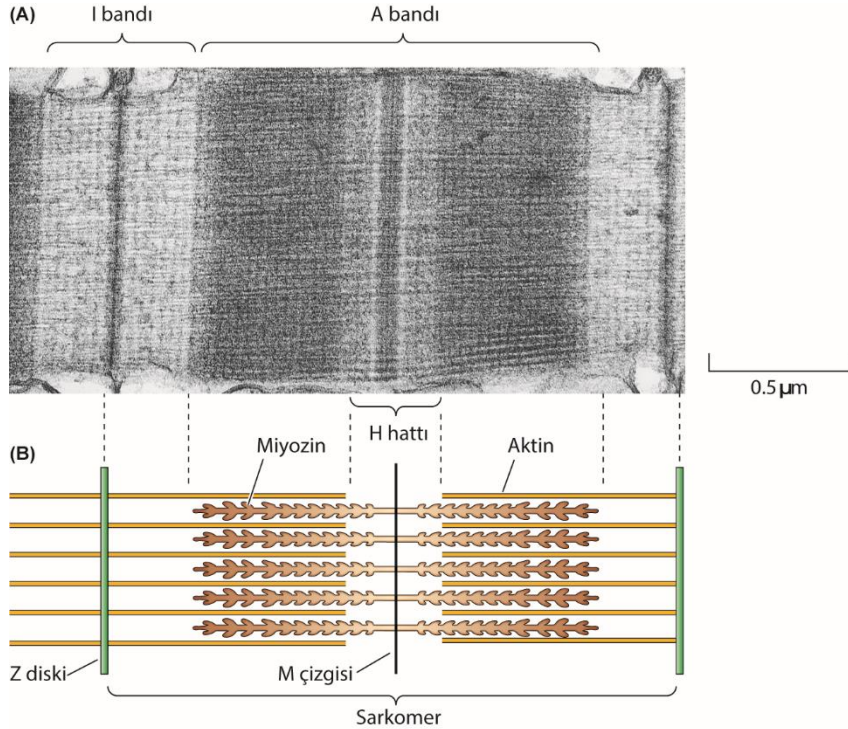


KAS KASILMASI

- Hem iskelet hem de kalp kasında kasılmayı sağlayan elemanlar, enine-çizgili tipik bir görüntü verecek şekilde çok iyi düzenlenmiş diziler halinde bulunur. İskelet kasındaki bu yapıların tanımlanması, kas kasılmasının ve miyozin temelli hücre hareketlerinin günümüzde moleküler düzeyde anlaşılmasına yol açmıştır.
- İskelet kasları, gelişim sırasında birçok hücrenin birleşmesi ile yapılanan, tek tek büyük hücrelerden (yaklaşık 50 μm çapında ve birkaç santimetreye kadar uzunlukta) oluşmuş kas lifi demetleridir.

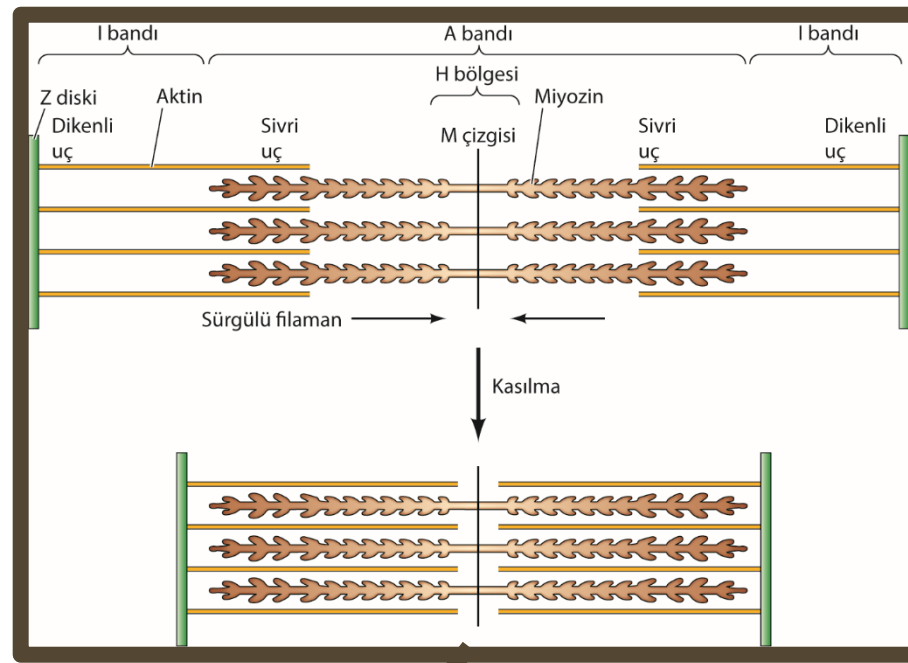


Sitoplazmalarının büyük bölümünü iki tip filamanın, kalın miyozin filamanları (yaklaşık 15 nm çapında ve ince aktin filamanları (yaklaşık 7 nm çapında) oluşturduğu silindirik demetler halindeki miyofibriller kaplar. Her miyofibril, sarkomerler olarak adlandırılan kasılabilir birimler zinciri olarak yapılanmıştır. Bu yapı iskelet ve kalp kasındaki çizgili görüntüden sorumludur.

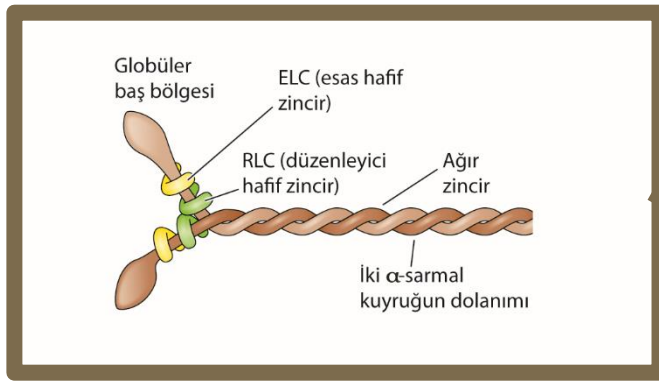


- Sarkomerler (yaklaşık 2.3 µm uzunluğunda), birçok farklı bölge içerir. Bu bölgeler, kas kasılmasının mekanizmasının aydınlanmasına önemli katkı sağlayan elektron mikroskop ile ayırt edilebilir.
- Her sarkomerin ucu Z diskisi olarak tanımlanır. Her bir sarkomerde koyu bandlar (polarize ışıkta anizotrop görüldüğü için A bandı olarak adlandırılmıştır) ve açık bandlar (izotrop olduğu için I bandı olarak adlandırılmıştır) sıra ile yerleşmiştir. Bu bandlar miyozin filamanlarının varlığını ya da yokluğunu gösterir.
- I bandlarında yalnızca ince aktin filamanları bulunurken, A bandlarında kalın miyozin içeren filamanlar vardır.
- Miyozin ve aktin filamanları A bandının kenardaki bölümünde üst üste gelirken orta bölgede (H hattı denilen) yalnızca miyozin bulunur. Aktin filamanları artı uçları ile çapraz bağlayıcı protein olan α -aktinini içeren, Z diskine bağlanmış, miyozin filamanları ise sarkomerin ortasındaki M çizgisine tutunmuştur.

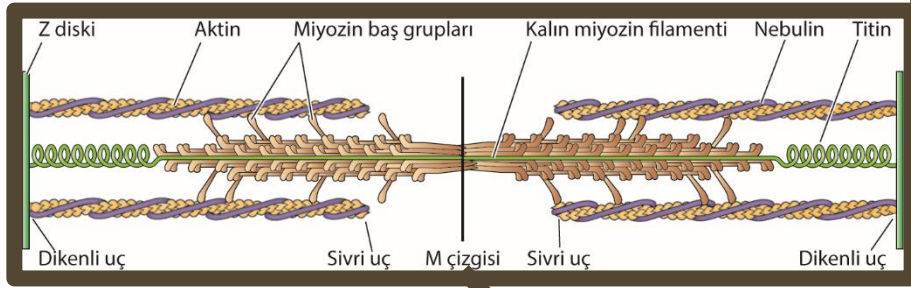




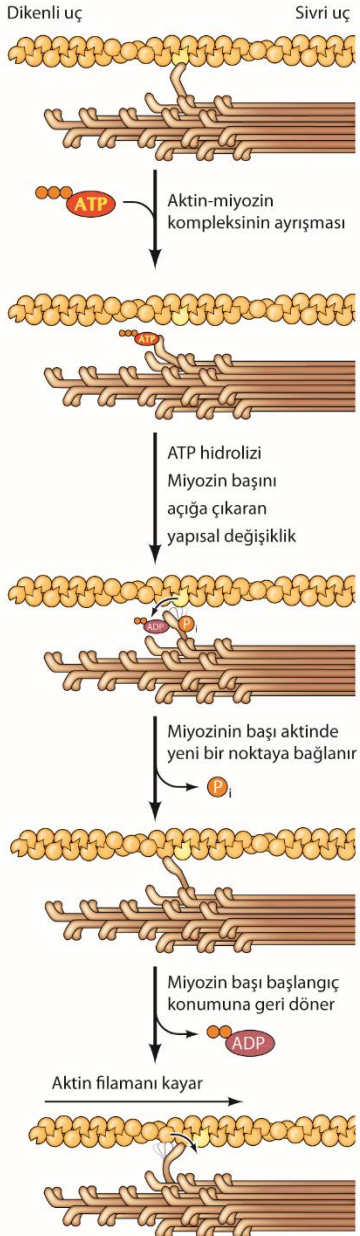
- Kas kasılmasının anlaşılmasının temelini kayan filaman modeli oluşturur. Bu model ilk kez 1954'de, hem Andrew Huxley ve Ralph Niedegerke, hem de Hugh Huxley ve Jean Hanson tarafından önerilmiştir.
- Kas kasılması sırasında, her sarkomer, Z disklerini birbirine daha yakın hale getirerek kısalır. A bandının genişliği değişmez, fakat her iki I bandı ve H hattı hemen tamamen kaybolur. Bu değişiklikler aktin ve miyozin filamanlarının birbirlerine doğru kayması ile açıklanır, yani aktin filamanları A bandına ve H bölgesine gider. Böylece kas kasılması aktin ve miyozin filamanları arasında göreceli olarak, birinin diğerine doğru hareket etmesi ile gerçekleşen bir etkileşim ile sonuçlanır. Bu etkileşimin moleküler temeli, miyozinin aktin filamanlarına bağlanarak, filamanların kaymasını yönlendiren bir motor görevi yapmasıdır.



Kasta bulunan miyozin tipi (miyozin II), iki özdeş ağır zincir (her biri yaklaşık 200 kd) ve iki çift hafif zincir (her biri yaklaşık 20 kd) içeren çok büyük bir proteindir (yaklaşık 500 kd). Her ağır zincir, globüler bir baş bölgesi ve uzun bir α -sarmal kuyruk içerir. İki ağır zincirin α -sarmal kuyrukları birbirleri etrafında dönerek bir dimer oluşturmak üzere dönen sarmal şeklinde kıvrılır ve iki hafif zincirin baş bölgesindeki boyun kısmından bağlanmaları ile tam bir miyozin II molekülü oluşur.



Kastaki kalın filamanlar, kuyrukları arasındaki etkileşimler ile paralel ve çakışmayacak şekilde kaymış bir dizi halinde bir araya gelmiş yüzlerce miyozin molekülü içerir. Miyozinin globüler baş kısmı kalın ve ince filamanlar arasında köprü oluşturacak şekilde aktine bağlanır. Kalın filamanlardaki miyozin moleküllerinin, sarkomerin M çizgisinde zıt yönelimli olması önemlidir. Aktin filamanlarının polaritesi (artı uçlarından Z diskiye tutunmuşlardır) de benzer olarak M çizgisinde zıt yönelimdedir, böylece aktin ve miyozin filamanlarının görelî yönlenimleri sarkomerin her iki yarısında da aynıdır. Kasılma, miyozinin baş gruplarının aktin filamanları boyunca artı uca doğru hareketinden kaynaklanır. Bu hareket aktin filamanlarını sarkomerin iki tarafından M çizgisine doğru kaydırır, sarkomeri kısaltır ve kas kasılması ile sonuçlanır.

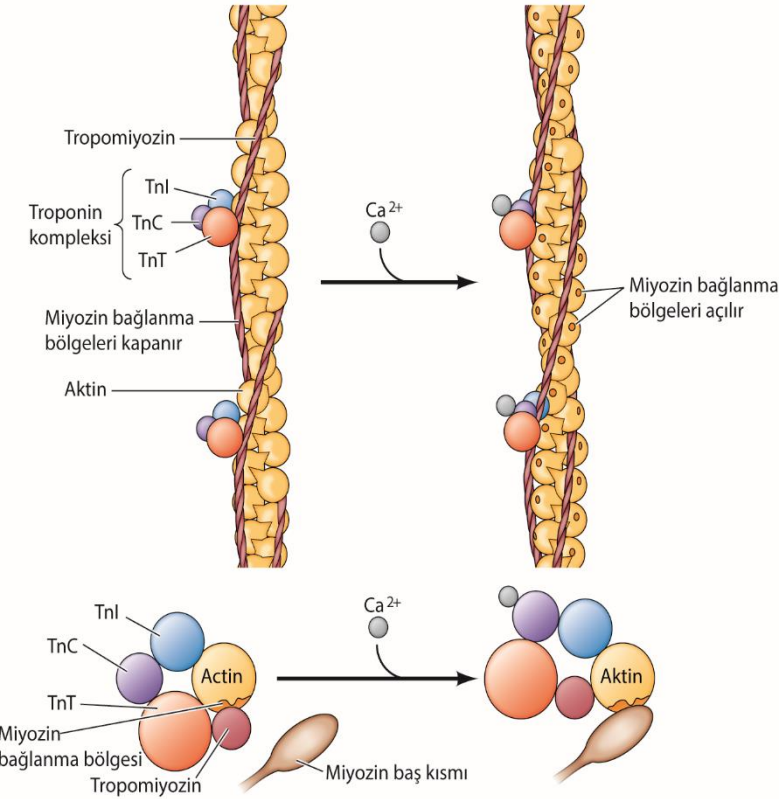


Miyozinin bir moleküler motor olarak aktivitesi, hareketi gerçekleştiren enerjiyi sağlamak için ATP'ye bağlanıp hidrolize eden miyozin baş grupları tarafından sağlanır. Kimyasal enerjiden harekete bu dönüşüm, ATP bağlanması sonucunda miyozinin şeklindeki değişiklikler tarafından düzenlenir. ATP hidrolizi miyozin başları ve aktin arasındaki bağlantıların döngüler halinde tekrarlanmasını sağlar. Her döngü sırasında, miyozindeki konformasyonel değişiklikler miyozin başlarının aktin filamanları boyunca hareket etmesi ile sonuçlanır.

Miyozin fonksiyonu için bir moleküler model, aktin filamanları boyunca miyozin hareketlerini belirleyen in vitro çalışmalardan ve miyozinin üç boyutlu yapısının tanımlanmasından köken almıştır. Döngü, miyozinin (ATP olmadığında) aktine sıkıca bağlanması ile başlar. ATP bağlanınca, miyozin-aktin kompleksi ayrışır ve daha sonra ATP hidrolizi miyozinin şekilsel değişikliğine neden olur. Bu değişiklik miyozinin hafif zincirlerine bağlanan boyun bölgesini etkiler ve miyozin başlarının yerini yaklaşık 5 nm kadar değiştiren kaldıraç kolu gibi iş görür. Hidroliz ürünleri (ADP ve P_i) miyozin başına bağlı kalır, buna “kurulmuş” pozisyon da denilebilir. Bu durumda miyozin başları aktin filamanı üzerine yeni bir yerleşimden yeniden bağlanır, bu bağlanma sonucunda P_i serbest kalır. Bunun sonucunda ve “güç dalgası”nın tetiklenmesi ile ADP serbest kalır ve miyozin başları başlangıçtaki şekline döner, böylece aktin filamanları sarkomerin M çizgisine doğru kayar.



İskelet kasının kasılması sinirsel uyarı ile tetiklenir, bu da yüksek konsantrasyondaki Ca^{2+} iyonlarını depolayan ve özelleşmiş bir iç zarlar ağı (endoplazmik retikulumu benzeyen) olan sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınmasını uyarır. Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımı, sitozoldeki Ca^{2+} konsantrasyonunu yaklaşık 10^{-7} ile 10^{-5} arasında artırır. Artmış Ca^{2+} konsantrasyonu, aktin filamanlarına bağlı iki protein olan tropomiyozin ve troponin üzerinden kas kasılmasını sinyaller.

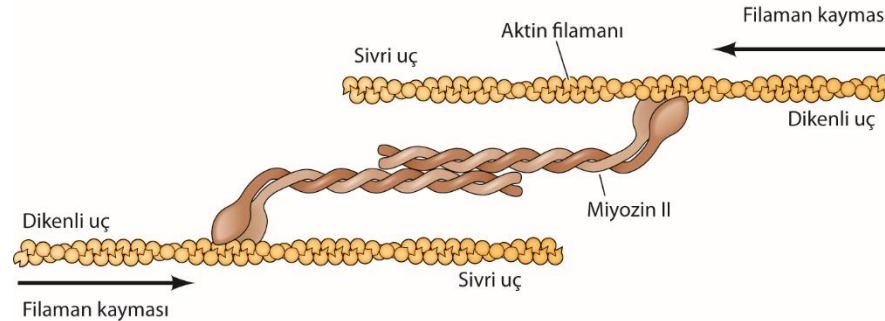


Çizgili kasta, her tropomiyozin molekülü troponine bağlıdır ve üç polipeptid ile kompleks oluşturur: troponin I (inhibitör) troponin C (Ca^{2+} -bağlayan) ve troponin T (tropomiyozin-bağlayan). Ca^{2+} konsantrasyonu düşük olduğu zaman, troponin-tropomiyozin kompleksi hemen tüm aktinlerin miyozin baş grupları ile olan bağlantısını bloklar, böylece kas kasılmaz. Yüksek konsantrasyonda iken, troponin C ye Ca^{2+} bağlanması kompleksin konumunu değiştirir, miyozin baş gruplarının artan sayıda aktine erişimine izin verir ve kasılmanın gerçekleşmesini sağlar.



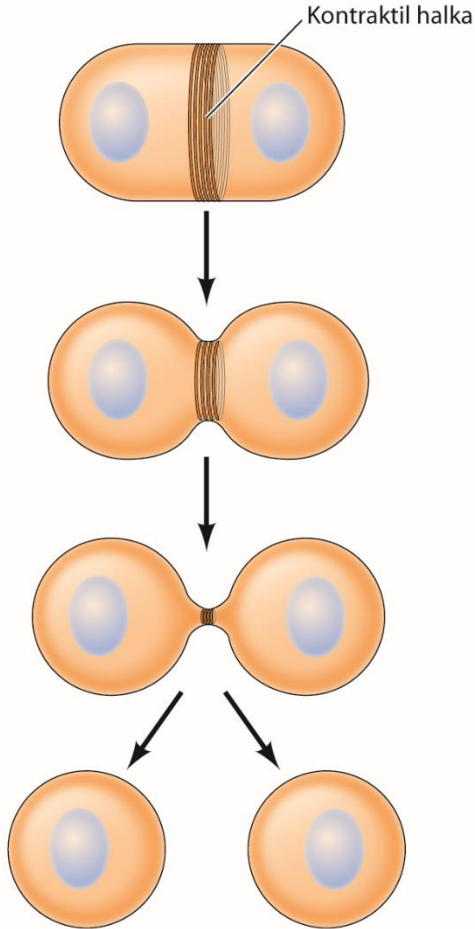
AKTİN VE MİYÖZİNİN KAS DIŞI HÜCRELERDE KASILABİLİR YAPILANMALARI

- Aktin ve miyozinin kas liflerinin küçük-ölçekli bir tipi gibi kasılabilir birlikteliği, kas dışındaki hücrelerde de bulunmaktadır. Kas hücrelerindeki gibi, bu kasılabilir yapılanmada da aktin filamanları, 15-20 miyozin II molekülünden oluşan bipolar miyozin II filamanları ile bir araya getirilir, aktin filamanlarının birbirlerine doğru kayması ile kasılma meydana gelir. Çizgili kaslardaki aktin filamanlarının aksine kas dışı hücrelerdeki aktin/miyozin filamanları sarkomerler halinde organize olmamıőtır.



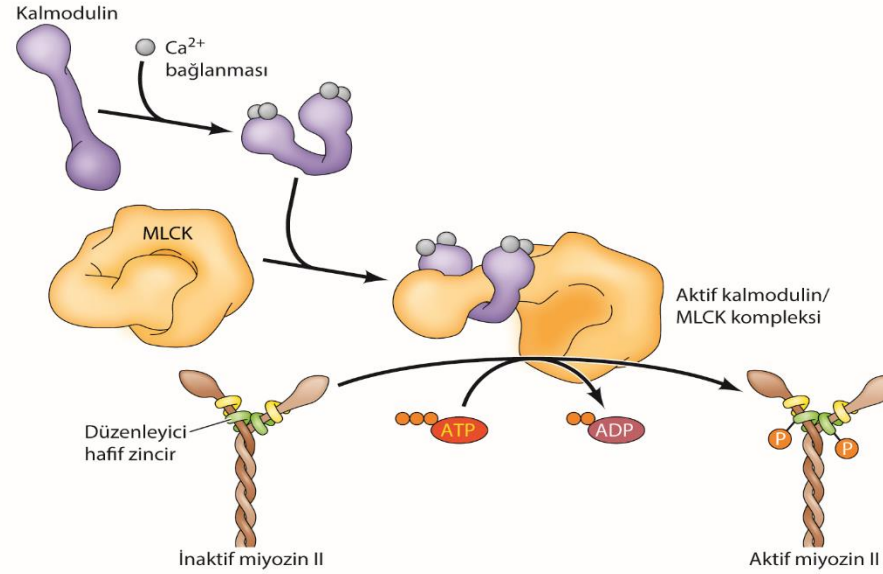
- Kas dışı hücrelerin kasılabilir yapılanmalarının iki örneği stres lifleri ve adhezyon kemerleridir.
- Stres liflerinin kasılması, hücrede tutunduğu bir yüzeyi (örn., ekstraselüler matris) üzerine çekmesini sağlayan bir gerilim oluşturur. Adhezyon kemerlerinin kasılması epitel hücre tabakasının şeklini değiştirir: bu olay embriyo gelişimi sırasında, özellikle epitel hücre tabakalarının tüp gibi yapılar oluşturacak şekilde katlanmasında önemlidir.





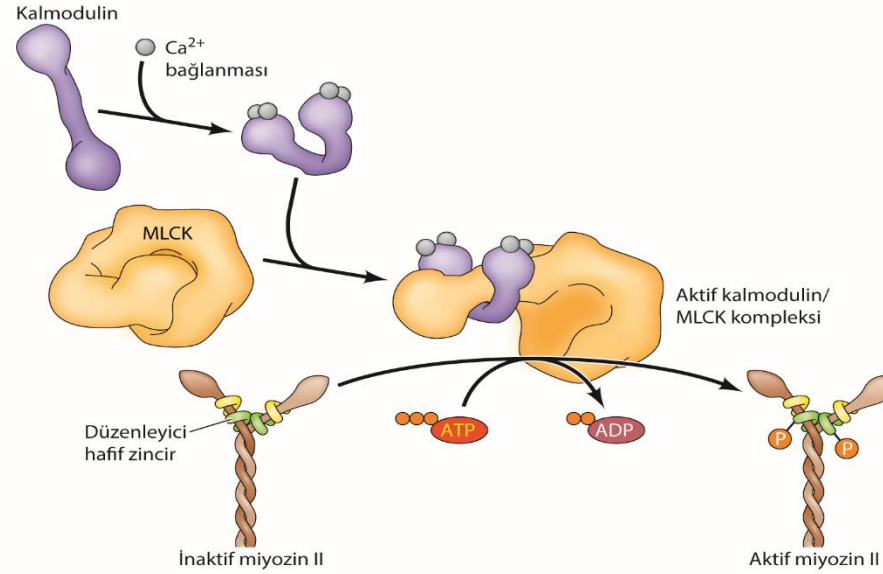
- Kas dışı hücrelerde aktin-miyozin kasılmasına en iyi örnek **sitokinez**, mitoz sonrasında bir hücrenin ikiye bölünmesi ile sağlanır. Mayada ve hayvan hücrelerinde mitozun sonlarına doğru plazma zarının hemen altında, aktin filamanları ve miyozin II içeren bir **kasılabilir-halka** oluşur.
- Bunun kasılması plazma zarını kademeli olarak içeriye doğru çeker, hücrenin ortası giderek daha fazla daralır ve hücreyi ikiye ayırır.
- Kasılabilir halkanın kalınlığının kasılmalar sırasında sabit kalması, aktin filamanların kasılma ilerledikçe dağıldığının bir işaretidir. Halka daha sonra hücre bölünmesini takiben tamamen dağılır.
- İlginç olarak, bitki hücreleri tamamen farklı bir mekanizmayla bölünüyor olmasına rağmen, aktin hücre bölünmesi konumunda toplanır. Bakteriyel aktin-benzeri protein de hücre bölünmesinde işlev gördüğü için, aktinin bu rolünün evrimsel olarak eskiye dayandığı düşünülmektedir.





- Çizgili kasta aktin-miyozin kasılmasının kontrolü, Ca²⁺'un troponine bağlanması ile sağlanır. Buna karşın kas dışı hücrelerde ve düz kasta kasılma, , miyozin II hafif zincirlerinden düzenleyici hafif zincir olarak adlandırılan birisinin fosforillenmesi ile kontrol edilir.





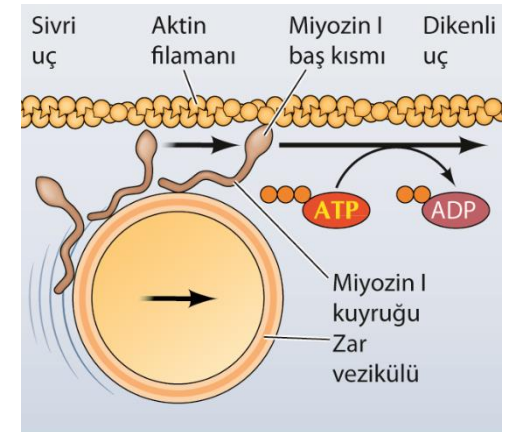
■ **Düzenleyici hafif zincirin fosforillenmesinin, bu hücrelerde en azından iki etkisi vardır:**

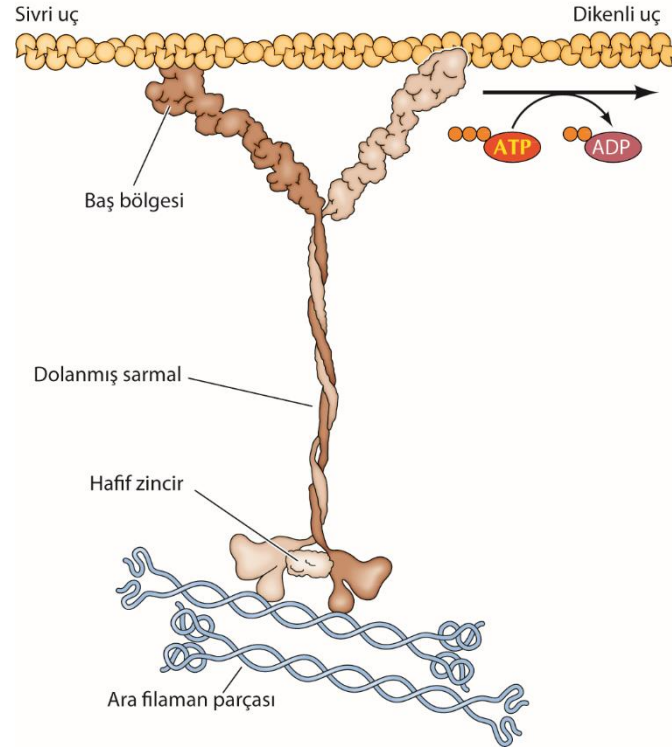
- 1. Miyozinin filamanlar halinde yapılanmasını başlatır,**
- 2. Miyozinin kasılma için gerekli katalitik aktivitesini artırır.**

- Bu fosforillenmeyi katalizleyen enzim miyozin hafif-zincir kinazdır. Bu kinaz, Ca²⁺ bağlayan bir protein olan kalmodulin ile bağlanma yoluyla düzenlenir. Sitozoldeki Ca²⁺'un artması kalmodulinin kinaza bağlanmasını sağlar, bu da miyozinin düzenleyici zincirinin fosforillenmesi ile sonuçlanır. Bu yüzden sitozoldeki Ca²⁺'un artması, indirekt yolla olsa da, çizgili kastaki gibi düz kasta ve kas dışı hücrelerde de miyozinin aktive olmasından sorumludur.

KONVANSİYONEL OLMAYAN MİYOZİNLER

- Kas dışı hücrelerde Miyozin II'ye (kas hücrelerinde en çok bulunan iki-başlı miyozin) ek olarak 20'den fazla farklı miyozin tipi bulunur. Bu konvansiyonel olmayan miyozinler filamanlar oluşturmaz ve kasılma ile ilişkili değildir. Bununla birlikte zar veziküllerinin, organellerin ve diğer kargoların aktin filamanları boyunca taşınması gibi çok çeşitli hücre hareketleri için önemlidir.
- Konvansiyonel olmayan miyozinlere örnek olarak miyozin I verilebilir. Miyozin I proteinleri, miyozin II gibi, moleküler motor olarak işlev gören globüler bir baş grubu içerir. Ancak, miyozin I proteinleri, miyozin II'deki gibi uzun kuyrukları olmayan çok daha küçük moleküldür (memeli hücrelerinde yaklaşık 110 kd) ve dimer oluşturmaz. Bunun yerine kuyrukları, zar vezikülleri ya da organeller gibi diğer yapılara bağlanabilir. Böylece Miyozin I'in bir aktin filamanı boyunca hareketi, kendisine tutunmuş kargonun taşınmasını sağlayabilir. Miyozin I'in bir görevi de, barsak mikrovilüslerinin plazma zarlarındaki aktin demetlerinin bağlanmasına yardımcı olmaktır. Bu yapılarda, miyozin I'in motor aktivitesi, plazma zarını aktin demeti boyunca mikrovilüslerin uçlarına doğru hareket ettirir. Miyozin I'in ek fonksiyonları, vezikül ve organellerin aktin filamanları boyunca taşınması ve fagositoz ya da yabancı ayak uzaması sırasında plazma zarının hareketinin sağlanmasını içerir.





- Diğer alışılmadık miyozinler miyozin II gibi dimerler oluşturur. Örneğin, miyozin V çift-başlı bir dimer olarak vezikül ve diğer kargonun aktin filamanları boyunca taşınmasında görev alır. Miyozin II nöronlarda organel ve makromolekül taşınmasında özellikle önemli rol oynarken miyozin V hücre çıkıntılarının uzaması için yeni zar bileşenleri sağlamada gereklidir. Eksi uçlara hareket eden Miyozin VI dışında miyozinlerin tümü aktin filamanlarının artı uçlarına doğru hareket eder. Kargo taşınmasının yanı sıra, alışılmadık miyozinlerden bazıları aktin filamanlarının yeniden düzenlenmesine ya da aktin filamanlarının plazma zarına tutunmasına katkıda bulunur.

MİKROTÜBÜLLER

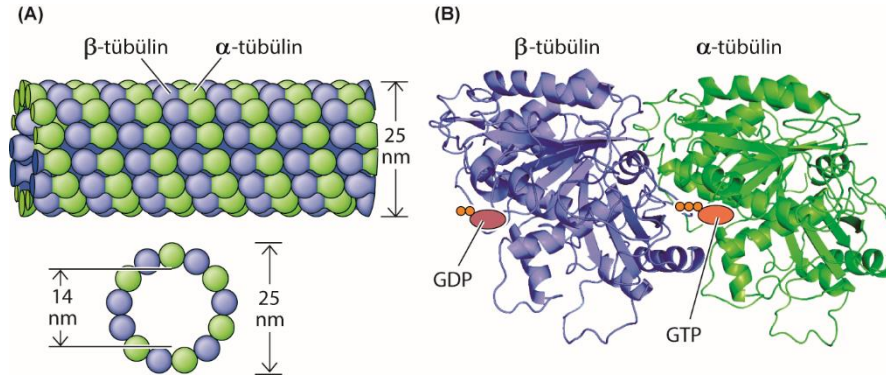
İkinci temel hücre iskeleti elemanı olan mikrotubuller yaklaşık 25 nm çapındaki sert, içi boş çubuklardır.

Aktin filamanları gibi, mikrotübüller de hücre içinde devamlı yapılanıp ayrışabilen dinamik yapılardır.

Hem hücre seklinin belirlenmesinde, hem de hücrelerin yer değiştirmesinin bazı tiplerini, organellerin hücre içindeki taşınmasını ve mitoz sırasında kromozomların ayrılmasını da içeren çok çeşitli hücre hareketlerinde görevleri vardır.



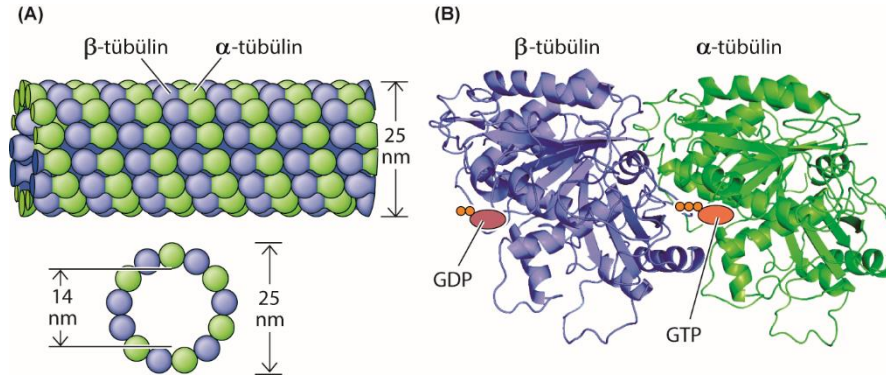
MİKROTÜBÜLLERİN YAPISI VE DİNAMİK ORGANİZASYONU



- Mikrotübüller tübülün denilen tek bir çeşit globüler proteinden oluşmuştur. Mikrotübüllerin yapıtaşları, birbiri ile çok benzer 55 kd'luk iki polipeptidden α -tübülün ve β -tübülün, oluşan tübülün dimerleridir. Aktin gibi, α - ve β -tübülün birbiri ile ilintili küçük gen aileleri (sırasıyla altı ve yedi genden oluşan) tarafından kodlanır. Ek olarak üçüncü bir tübülün tipi (γ -tübülün) sentrozomda yer alır ve mikrotübül yapılanmasında kritik bir rol oynar.
- Bütün bitki ve hayvan tübülünlerinin evrimsel atasının, prokaryot proteini FtsZ'ye benzeyen bir protein olduğu düşünülmektedir. Bu protein plazma zarının altında bir halka yapısı oluşturur ve bakteriyel hücre duvarı sentezini yönetir.

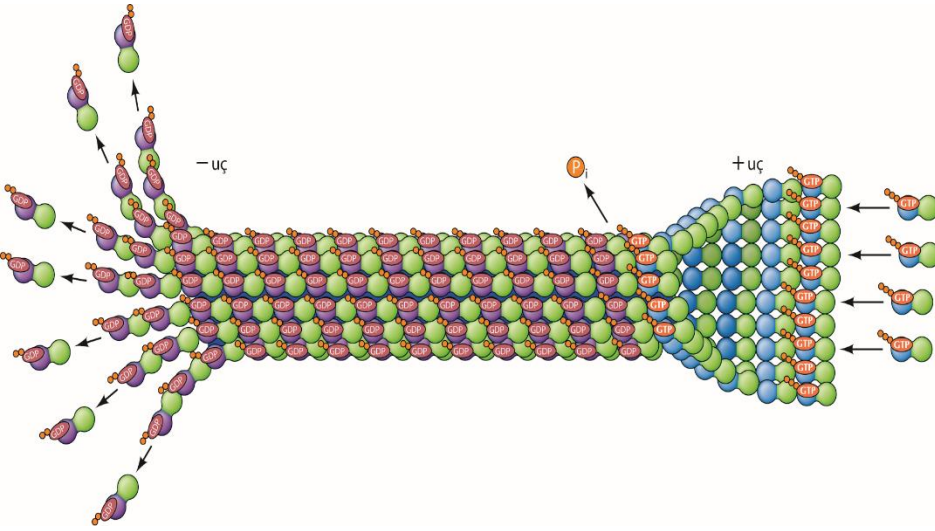


MİKROTÜBÜLLERİN YAPISI VE DİNAMİK ORGANİZASYONU



- Tübülün dimerlerinin polimerleşmesi ile, boru şeklinde bir kor etrafında yapılanmış, genelde 13 doğrusal önfilaman içeren mikrotübüller oluşur. Tübülün dimerlerinin baş-kuyruk yönünde dizilmesi ile oluşan önfilamanlar, paralel şekilde bir araya gelmiştir. Sonuçta, mikrotübüller (aktin filamanları gibi) artı ve eksi uçlar olarak adlandırılan iki farklı ucu olan polar moleküllerdir. Bu polarite, aktin filamanlarının polaritesinin miyozin hareketinin yönünü belirlemesinde olduğu gibi, moleküler motorun mikrotübül boyunca hareketinin yönünü belirler.



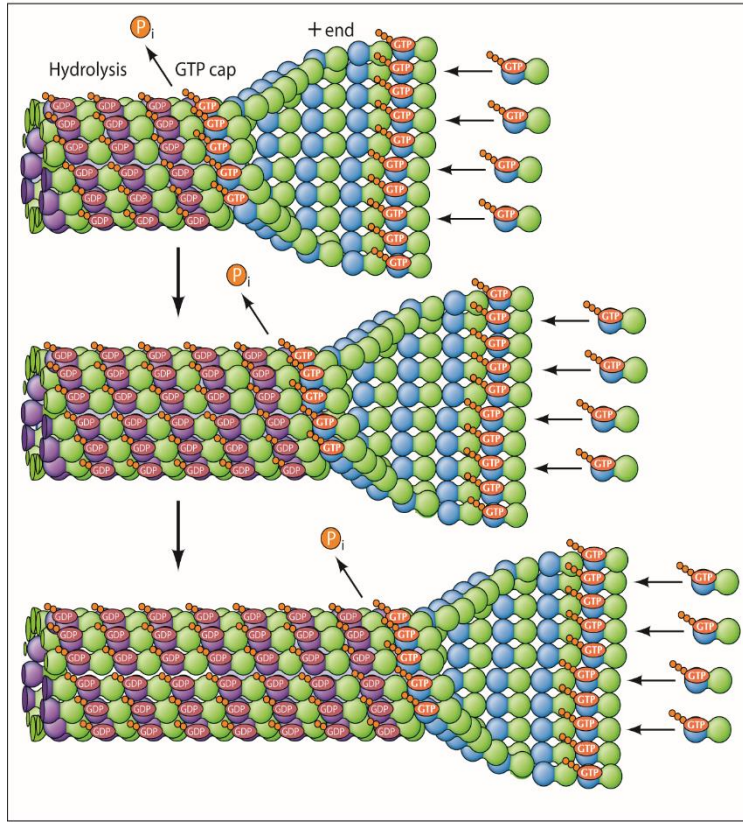


Mikrotübüller hızlı bir yapılanma ve ayrışma döngüsüne girebilen dinamik yapılardır. Hem α - hem de β -tübülin, ATP bağlı aktinin polimerleşmesinin kontrolündeki rolü ile aynı işleve sahip GTP'ye bağlanır. Genelde, β -tübüline bağlı GTP (α -tübüline bağlı olan değil) polimerleşmeden çok kısa bir süre sonra GDP'ye hidrolize olur. Bu GTP hidrolizi, tübülün dimerlerinin birbirlerine bağlanma eğilimini zayıflatarak GDP-bağlı tübülünün mikrotübüllerin eksi ucundan hızla ayrışmasına neden olabilir. Sonuç olarak hücre içinde mikrotübüllerin eksi uçları hızlı depolimerizasyonu engellemek için korunmalıdır ve bu genellikle mikrotübül uçlarını mikrotübül organize edici bölgede yani sentrozomda tutarak sağlanır.

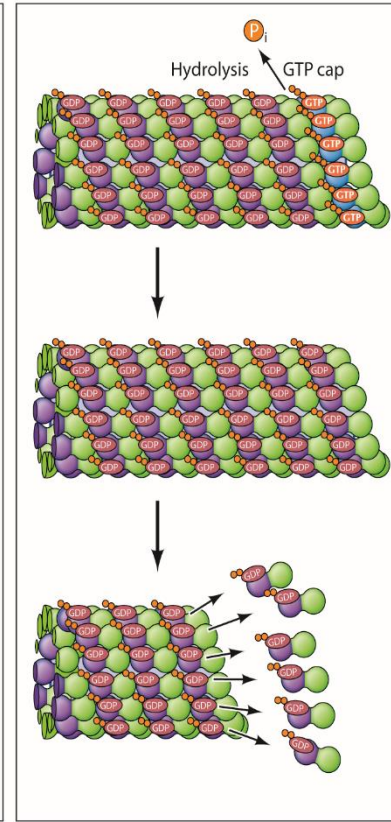


Eksi uçlarında kararlı halde tutulan mikrotübüllerde, artı uçtaki hızlı GTP hidrolizi dinamik kararsızlık olarak bilinen bir davranışa neden olur. Dinamik kararsızlık bireysel mikrotübüllerin uzama ve kısalma döngüleri (kurtarma ve yıkım olarak adlandırılan) arasında gidip gelir. Bir mikrotübülün uzayacağı ya da kısılacağı, kısmen, tübülün eklenme oranına karşılık GTP hidroliz oranı ile belirlenir. Yeni GTP-bağlı tübülün molekülleri, GTP'nin hidrolizinden daha hızla eklendikleri sürece, mikrotübülün artı ucunda GTP başlığı kalır ve mikrotübül uzamaya devam eder. Bununla birlikte, polimerleşme oranı yavaşsa, mikrotübülün artı ucundaki GTP bağlı tübülün GDP'ye hidrolize edilecektir. Bu olduğu zaman, GDP bağlı tübülün ayrışacak, mikrotübülde hızlı depolimerizasyon ve kısalma (yıkım) ile sonuçlanacaktır.

Growth

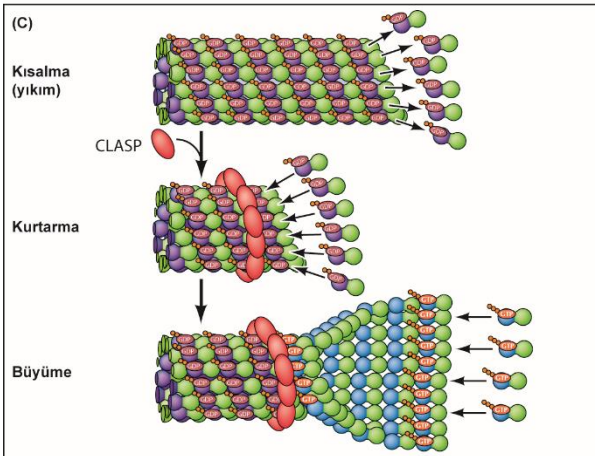
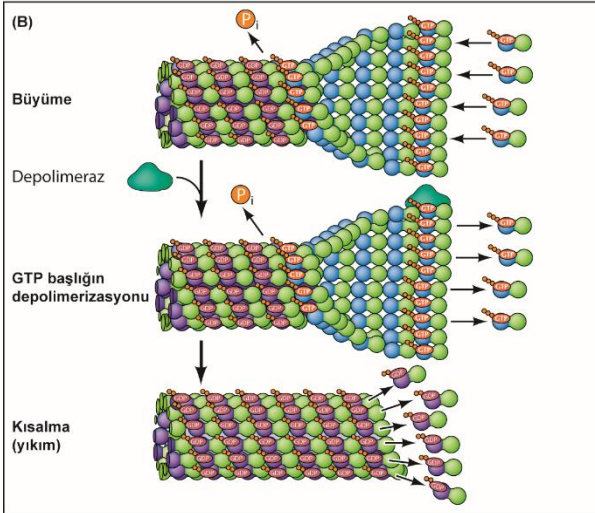
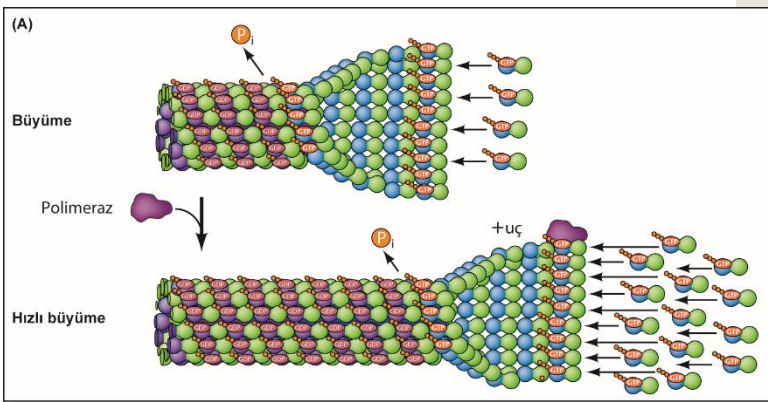


Shrinkage



İlk olarak 1984'de Tim Mitchison ve Marc Kirchner tarafından tanımlanan dinamik kararsızlık, çoğu mikrotübülün hücre içinde devamlı ve hızlı dönüşümü ile sonuçlanır. Bazıları için yarılanma süresi yalnızca birkaç dakikadır. Mikrotübüllerin bu hızlı dönüşümü, özellikle mitoz sırasında gerçekleşen hücre iskeleti değişiklikleri için çok önemlidir. Mikrotübüllerin mitozdaki merkezi rolleri nedeniyle, mikrotübül yapılanmasını etkileyen ilaçlar, yalnızca hücre biyolojisi çalışmaları için deneysel bir araç olarak değil, kanser tedavisinde de yararlıdır. Sık kullanılan deneysel ilaçlara örnek olarak, tübüline bağlanan ve mikrotübül polimerleşmesini engelleyerek mitozu durduran kolçisin ve kolsemid verilebilir. İki benzer ilaç (vinkristin ve vinblastin), seçici olarak hızla bölünen hücreleri blokladığı için kanser kemoterapisinde kullanılmaktadır. Yararlı bir diğer ilaç olan taksol mikrotübüllerin yapılanmasını engellemek yerine stabilize eder. Bu kararlılık hücre bölünmesini de engeller ve taksol deneysel kullanımı kadar antikanser ajan olarak da kullanılır.





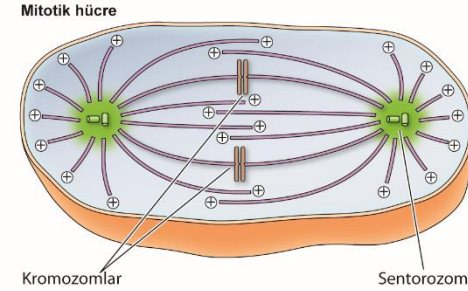
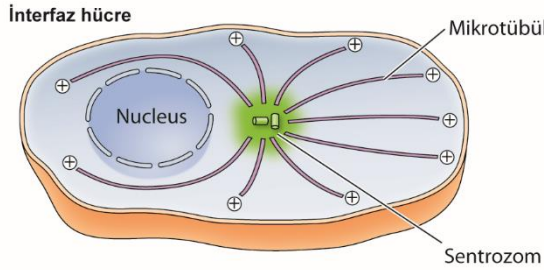
Mikrotübül-bağlayıcı proteinler (MAP'lar), tıpkı aktin-bağlayıcı proteinlerin aktin filamanlarının davranışını düzenlediği gibi, hücrelerde mikrotübüllerin dinamik davranışını düzenler.

Mikrotübüllerin eksi uçları depolimerizasyonu önleyen proteinler tarafından stabilize edilir. Mikrotübüllerin artı uçlarının uzaması veya kısalması, tübülün dimerlerinin polimerizasyonunu ya da depolimerizasyonunu kolaylaştıran MAP'lar tarafından düzenlenir .

MAP'ların bir sınıfı mikrotübüllerin artı uçlarına bağlanarak büyümelerini yaklaşık on kat hızlandıran polimerazlardır. Bunun aksine depolimerazlar, GTP-tübülünlerin mikrotübüllerin artı uçlarından ayrılmasını hızlandırarak kısalmalarını uyarır.

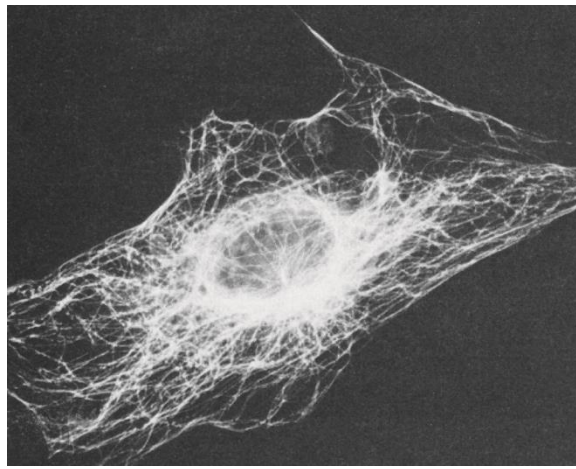
Bir başka MAP sınıfı, CLASP proteinleri, mikrotübül yıkımını baskılama ve kurtarmayı teşvik etme rolü oynar ve bunu açıkça mikrotübüllerin parçalara ayrılmasını durdurup yeniden bir araya gelmelerini başlatarak sağlar. Dolayısıyla, bu MAP'ların karşıt etkileri mikrotübül büyümesi ile hücrenin gereksinimlerine yanıt olarak kısalması arasındaki geçişi kontrol eder. Bazı MAP'lar artı ucu izleyen proteinler olup mikrotübül artı uçlarına bağlanır ve mikrotübüllerin diğer hücresel yapılara (plazma zarı ya da endoplazmik retikulum gibi) tutunmasına ve mikrotübül dinamiklerini düzenlenmesine aracılık eder.

MİKROTÜBÜLLERİN YAPILANMASI



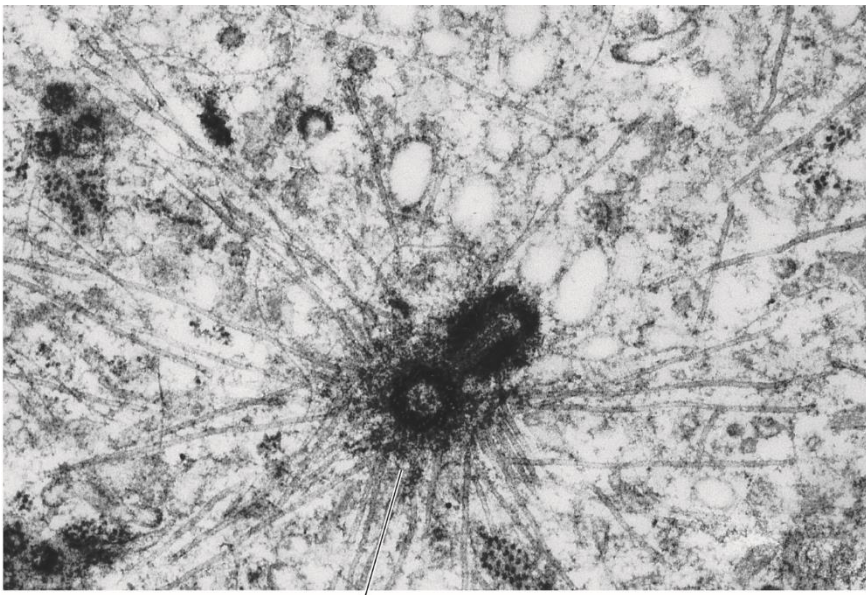
- Hayvan hücrelerinde, çoğu mikrotübül merkez interferazdaki (bölünmeyen) hücrelerde, nükleusa komşu yerleşmiş olan sentrozomdan (ilk olarak 1888'de Theodore Boveri tarafından tanımlanmıştır) uzar.
- Mitoz sırasında mikrotübüller benzer şekilde, kromozomların ayrılmasından ve yavru hücrelere dağılımından sorumlu mitotik iği oluşturmak üzere, kopyalanmış sentrozomlardan dışarıya doğru uzanır.
- Sentrozom bu nedenle mikrotübüllerin hayvan hücreleri içindeki düzenlerinin belirlenmesinde mikrotübül organize edici merkez olarak anahtar rol oynar. Ancak bitki hücrelerinde organize olmuş bir sentrozom ya da başka bir mikrotübül organize edici merkez bulunmaz. Bunun yerine, bitki hücrelerinde mikrotübüller dağınık haldedir ve plazma zarının altında, bitki hücre duvarlarının sentezine rehber etmede anahtar rol oynayan, bir dizi oluşturur.



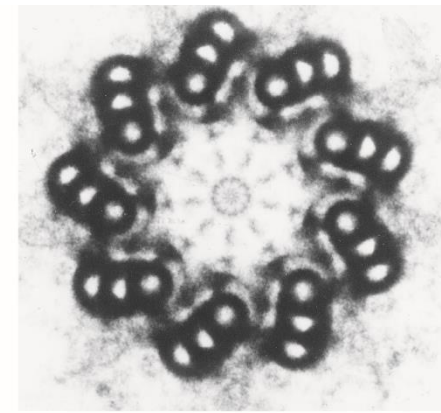


- Hayvan hücrelerinde sentrozom, sentrozomdan eksi uçları sentrozoma tutunmuş olarak hücre kenarına doğru uzayan mikrotübüllerin yapılanması için bir başlangıç noktası olarak görev yapar. Bu, mikrotübüllerin yapılanması kolsemid ile engellenen hücrelerde açıkça görülebilir.
- İlaç uzaklaştırıldığı zaman, hücreler eski haline döner ve sentrozomdan dışarıya doğru uzayan yeni mikrotübüller görülebilir. Dolayısıyla, mikrotübül uzamasının sentrozomdan başlaması, hücre içindeki mikrotübüllerin polaritesini sağlar.
- Mikrotübüller artı uçlarına tübülün eklenmesi ile, sentrozomdan dışarıya, hücre kenarına doğru uzarlar, yani sentrozomun rolü mikrotübül uzamasını başlatmaktır
- **Sentrozomdaki mikrotübüllerin yapılanmasından sorumlu anahtar protein, ilk olarak mantarlarda tanımlanmış, az rastlanan bir tübülün türü olan γ -tübülindir. γ -tübülün halka kompleksi adı verilen bir yapının içinde sekiz ya da daha fazla proteinle bağlantılıdır. Bunun, hız sınırlayıcı çekirdeklenme aşamasını bertaraf ederek hızlı mikrotübül uzaması için bir nüve olabileceği düşünülmektedir.**





Sentriyal çevre maddesi



0.1 μm

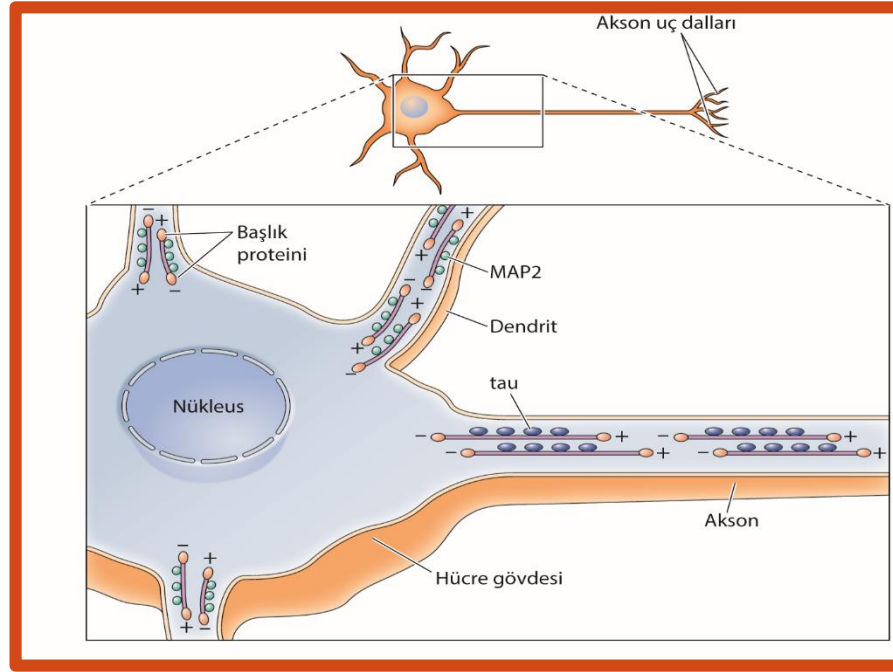
- Çoğu hayvan hücresinin sentrozomu, birbirine dik yerleşmiş, amorf bir sentriyol çevre maddesi ile çevrelenmiş, bir çift sentriyol içerir.
- Sentriyoller, dokuz adet üçerli mikrotübülden oluşan at-arabası tekerleğine benzer bir yapı etrafında organize olmuş silindirik yapılardır.
- Sentriyoller ayrıca kirpik ve kamçının bazal cisimleri olarak hücre yüzeyinde işlev görür.
- Ancak sil ve kamçıların oluşumu için gerekli olmamalarına rağmen sentriyoller sentrozomun mikrotübül düzenleyici görevleri için gerekli değildir ve tek hücreli ökaryotların ve mayozdaki hayvan hücrelerinin çoğunda (fare yumurta hücreleri gibi) bulunmaz.
- Sentriyoller değil, sentriyol çevre maddesi γ -tübülin halka kompleksini içerir ve mikrotübül yapılanmasını başlatarak mikrotübül eksi uçlarını bağlamada rol oynar.



HÜCRELERDE MİKROTÜBÜLLERİN ORGANİZASYONU

- Mikrotübüllerin hücredeki davranışları MAP'lar tarafından düzenlenir.
- Çoğu MAP mikrotübül artı uçlarına bağlanarak dinamik kararsızlığı kontrol eder, ancak bazıları da ya mikrotübülleri keserek ya da mikrotübüllere uzunlamasına bağlanıp kararlı hale getirerek etkili olur.
- Mikrotübül kararlılığı ayrıca tübülünün çok sayıda post-translasyonel modifikasyonu ile de düzenlenir. Hem α - hem de β -tübülün fosforilasyon, asetilasyon, palmitol eklenmesi, karboksi ucundan tirozin eklenmesi ya da çıkarılması ve çoklu glutamin ya da glisin eklenmesi ile değiştirilebilir. Bu post-translasyonel modifikasyonlar, özelleşmiş MAP'lara bağlanma bölgeleri sağlayarak mikrotübül davranışını etkiler.
- MAP'ların etkileşimleri hücreye mikrotübülleri belli bölgelerde kararlı getirmesi için izin verir ve hücre şeklini ve polaritesini belirlemede önemli bir mekanizma sağlar. Çok sayıda MAP hücre tipine özgüdür. En erken tanımlanmış olanlardan bazıları MAP-1, MAP-2 ve tau (nöronal hücrelerden elde edilen) ile nöronal olmayan tüm omurgalı hücrelerinde bulunan MAP-4'tür. Tau proteini, Alzheimer'lı hastaların beyinlerindeki karakteristik lezyonların ana elemanı olduğu için geniş ölçüde çalışılmaktadır.



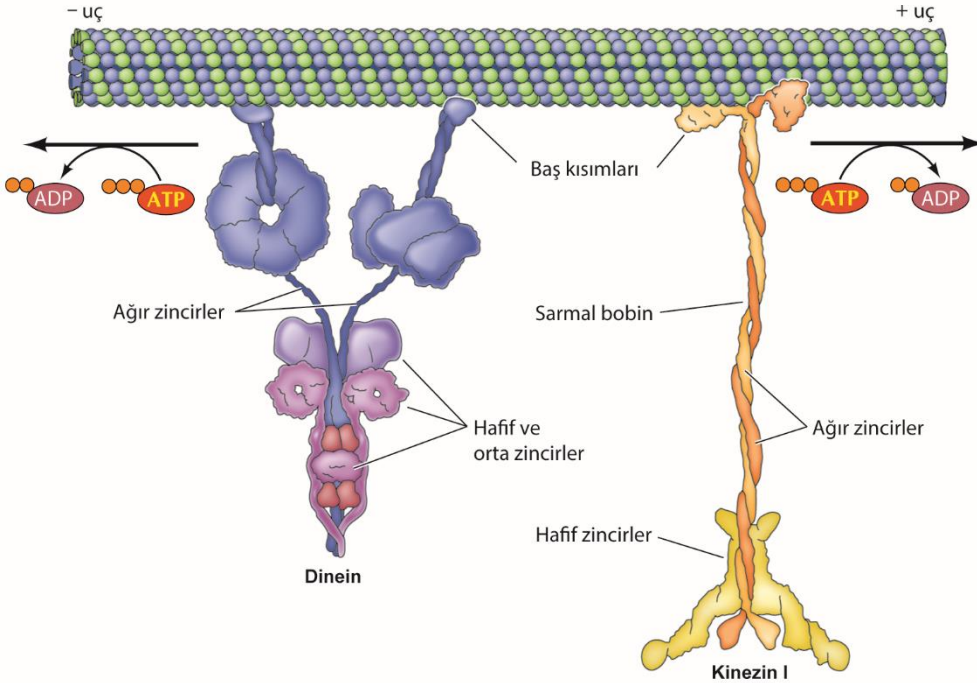


Kararlı mikrotübüllerin hücre polaritesini düzenlemedeki rolünü gösteren güzel bir örnek, sinir hücrelerinde hücre gövdesinden dışarı doğru uzayan iki farklı tipteki oluşumdur (akson ve dendritler). Hem aksonlar, hem de dendritler kararlı mikrotübüller ve nörofilamanlar tarafından desteklenir. Ancak, sinir hücrelerindeki mikrotübüller sentrozoma tutunmamıştır. Bunun yerine sinir hücrelerindeki mikrotübüller sentrozomdan çıkar ve hem artı hem eksi uçları başlık proteinleri tarafından kararlı hale getirilerek sitoplazmada sonlanır. Ayrıca mikrotübüller akson ve dendritlerde farklı MAP'lar ile bağlıdır. Aksonlarda, mikrotübüllerin hepsi diğer hücre tiplerindeki mikrotübüllerin genel yönlenimlerine benzer olarak, artı uçları ile hücre gövdesinden uzağa yönelmişlerdir. Dendritlerde mikrotübüller her iki tarafa da yönelmiştir, bazı artı uçlar hücre gövdesi, bazıları hücre kenarı doğrultusundadır. Mikrotübül yapılanmasındaki bu fark ile, MAP'lardaki farklılıklar paraleldir: Aksonlarda tau proteinleri bulunurken MAP-2 bulunmaz, dendritlerde ise MAP-2 vardır ancak tau proteinini bulunmaz. MAP-2 ve tau dağılımındaki bu farklılığın akson ve dendritlerdeki kararlı mikrotübüllerin farklı düzenlenmelerinden sorumlu oldukları düşünülmektedir.

MİKROTÜBÜL MOTORLARI VE HAREKETLER

Mikrotübül Motor Proteinleri

- Mikrotübül motor proteinleri olan dinein ve kinezin, mikrotübül boyunca zıt yönlerde ilerler, çoğu dinein eksi uca kinezinler ise artı uca doğru hareket eder.



Mikrotübül motor proteinlerinden ilk tanımlanan, 1965'de lan Gibbons tarafından izole edilen dineindir. Kirpiklerde bu tip dineinin (aksonemal dinein olarak adlandırılır) çok yüksek miktarda bulunması, aynen kas hücrelerinde miyozin baskın olduğu için elde edilmesinin kolaylaşması gibi, saflaştırılmasını kolaylaştırmıştır.

Ancak, diğer mikrotübül-temelli motorların tanımlanması, kromozom hareketi ve organel taşınması gibi olaylardan sorumlu proteinlerin izolasyonu, sitoplazmada görel olarak daha düşük konsantrasyonlarda bulunduğu için problemli olmuştur.

- Bu nedenle, bu proteinlerin elde edilebilmesi, moleküler motorların hareketlerini hücre dışı sistemlerde saptayabilen yeni deneysel yöntemlerin gelişmesine bağlıdır.

- Sitoplazmadaki motor proteinler için in vitro ölçüm yöntemleri geliştirilmesi, 1980'lerin başlarında Robert Allen ve Shinya Inoué tarafından, mürekkepbalığına ait aksonlarda zar vezikülleri ve organellerin mikrotübüller boyunca hareketini araştırmak için geliştirilen video ile güçlendirilmiş mikroskobun kullanılması esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde ışık mikroskobu ile elde edilen görüntülerin kontrastını artırmak için bir video kamera kullanılmış, böylece küçük cisimlerin saptanmasında ve canlı hücrelerin izlenmesi ile organel hareketlerinin belirlenmesinde önemli gelişme sağlanmıştır. Bu yöntemi kullanarak, Allen, Scott Brady ve Ray Lasek 1982 yılında, plazma zarının uzaklaştırıldığı ve sitoplazma içeriğinin bir cam lam üzerine yayıldığı, hücresiz sistemlerde de, organel hareketlerinin gerçekleştiğini göstermişlerdir. Bu gözlem, in vitro yeniden kurulan sistemlerin geliştirilmesine öncülük yapmıştır ve organel hareketlerinden sorumlu hücresel proteinleri saptayabilecek kapasitede bir ölçüm geliştirilmesi sağlamıştır. Brady ile birlikte, Ronald Vale, Thomas Reese ve Michael Sheetz 1985'de bu gelişmelerden yararlanarak, hem mürekkepbalığı aksonlarında hem de sıgır beyninde bulunan yeni bir mikrotübül motor proteini olan kinezinleri tanımlamışlardır (günümüzde "geleneksel" kinezinler ya da kinezin I olarak bilinir).

- Daha sonraki çalışmalar kinezin l'in, mikrotüböl boyunca yalnızca bir yöne, artı uca doğru, yer değiştirdiğini göstermiştir. Aksonlardaki mikrotübüllerin artı uçları, hücre gövdesinden uzağa doğru yönlendikleri için kinezin l'in bu doğrultudaki hareketleri ile veziküller ve organeller hücre gövdesinden uzağa, aksonların uçlarına doğru taşınır. Bununla birlikte sağlam aksonlarda veziküller ve organellerin geriye, hücre gövdesine doğru hareket ettikleri gözlenmiştir, bu da mikrotübüller boyunca karşıt yöne-eksi uca doğru, hareketten sorumlu, farklı bir motor proteinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu öngörüye uygun olarak, daha sonraki deneyler, daha önceleri silden elde edilmiş (aksonemal dinein) benzeyen mikrotüböl-bağlayan protein olarak tanımlanmış bir proteinin, aslında mikrotübüllerin eksi ucu yönünde hareket motor protein olduğunu göstermiştir. Bu protein günümüzde sitoplazmik dinein olarak bilinmektedir.



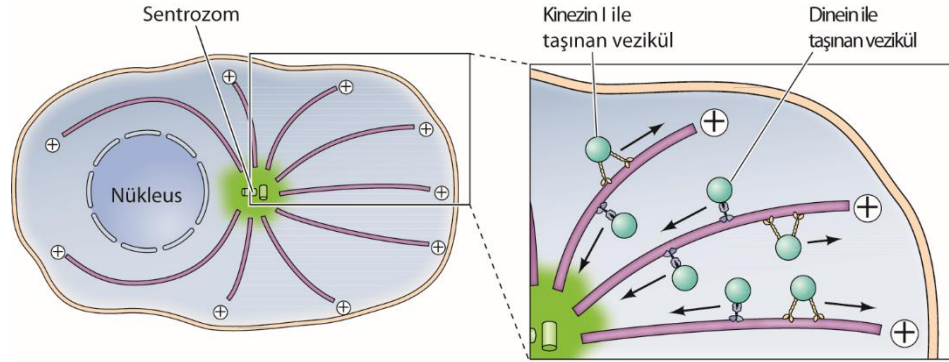
- Kinezin I, yaklaşık 380 kd'luk, iki ağır zincir (her biri 120 kd) ve iki hafif zinciri (her biri 64 kd) olan bir proteindir. Ağır zincirlerde uzun α -sarmal bölgeleri, birbirlerinin üzerine dolanan-sarmal yapısındadır. Ağır zincirlerdeki amino ucu globüler baş bölümleri, molekülün motor bölgeleridir. Hem mikrotübüllere hem de ATP'ye bağlanır ve ATP hidrolizi ile hareket için gerekli enerjiyi sağlar. Kinezinin motor bölümü (yaklaşık 340 amino asit) miyozininkinden (850 amino asit kadar) çok daha küçük olsa da, X-ışını kristallografisi kinezin ve miyozinin yapısal olarak ilişkili olduklarını ve kuvvet ve hareket üretmek için benzer bir moleküler mekanizma kullandıklarını göstermektedir. Kinezin molekülünün kuyruk kısmı, ağır zincirin karboksi uç bölgesi ile bağlanmış hafif zincirler içerir. Kinezinin bu bölgesi kinezin motorunun etkisi ile, mikrotübül boyunca taşınacak diğer hücresel elemanlara (zar vezikülleri ve organeller gibi) bağlanmadan sorumludur.



- *Miyozinler gibi*, kinezinler de ilintili motor protein aileleri oluşturur. *C. elegans genomunda onsekiz farklı kinezin kodlanmaktadır*, insanda ise bilinen *45 kinezin vardır*. Kinezin ailesinin çoğu üyesi, kinezin I gibi, mikrotübüllerde *artı uç yönünde* hareket eder. Buna karşın, kinezin ailesinin diğer bazı üyeleri ise *karşıt yönde, eksi uca doğru* ilerler ve bazı kinezinler mikrotübüller boyunca hiç hareket etmez ancak mikrotübül depolimerize edici proteinler olarak etki gösterir. Molekülde motor proteininin nerede olduğu ile mikrotübül boyunca hareket yönü arasında doğrudan bir ilişki vardır. Artı uca yönlendiren kinezinler amino ucu motor birimlerine sahipken eksi uca yönlendiren kinezinler karboksi ucu motor birimlerine sahiptir. Mikrotübüller boyunca hareket etmeyip onları depolimerize eden kinezinlerin motor birimleri ise ağır zincirlerinin ortasında (orta motor kinezinleri) yer alır. Kinezin ailesinin bu farklı üyelerinin karboksi ucundaki kuyruklarının dizilimleri değişkendir ve farklı tipteki kargoların mikrotübül boyunca hareketlerinden sorumludur.

- Sillerin hareketinden sorumlu birkaç tür aksonomal dinein ve kargoları mikrotübüllerin eksi uçlarına doğru hareket ettirmekten sorumlu en az iki tip sitoplazmik dinein vardır. Sitoplazmik dinein, her biri değişken sayıdaki, boyutları 14 ile 120 kd arasında değişen, hafif veya orta boyutta ve değişken sayıdaki zincirler ile kompleks oluşturan, iki ya da üç ağır zincir (her biri yaklaşık 500 kd) içeren, çok büyük bir moleküldür (2000 kd kadar). Kinezinde olduğu gibi, dinein ağır zincirleri, mikrotübüller boyunca hareketten sorumlu olan globüler ATP-bağlayan motor bölgeleri oluşturur. Ancak dinein motor birimleri miyozinin ve kinezininkilere benzemez ve bir motor protein olarak dinein etkisinin moleküler mekanizması daha az anlaşılmıştır. Sitoplazmik dineinin hafif ve orta zincirleri de içeren bazal kısmı, organeller ve veziküller gibi diğer hücre içi yapılara bağlanır. Farklı kargoları taşıyan birkaç çeşit hafif ve orta zincir bulunmaktadır. Belirli dineinlerin ve kinezinlerin farklı mikrotübülleri, tübülünün post-tanslasyonel değişiklikleri nedeniyle tanıdıkları düşünülmektedir.

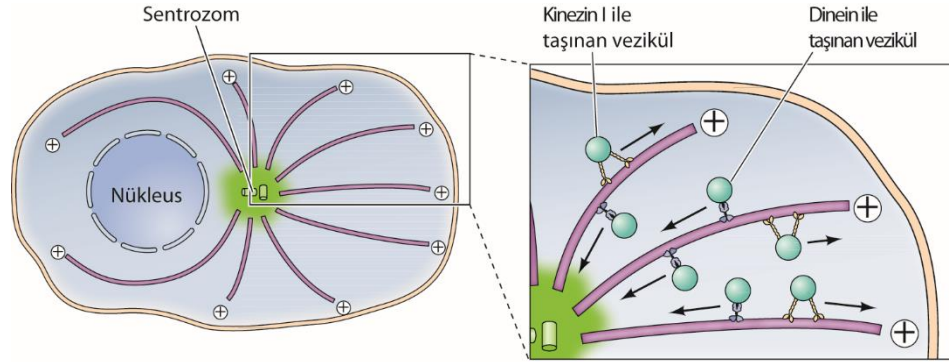
KARGO TAŞINMASI VE HÜCRE İÇİ DÜZENLENME



- Mikrotübüllerin esas rollerinden birisi, aktin filamanlar gibi, makromolekülleri zar veziküllerini ve organelleri ökaryot hücrelerin sitoplazmaları boyunca taşımaktır. Bu gibi sitoplazmik organel taşınmaları, özellikle sinir hücrelerinin bir metreden daha çok uzayabilen aksonlarında kanıtlanmıştır.



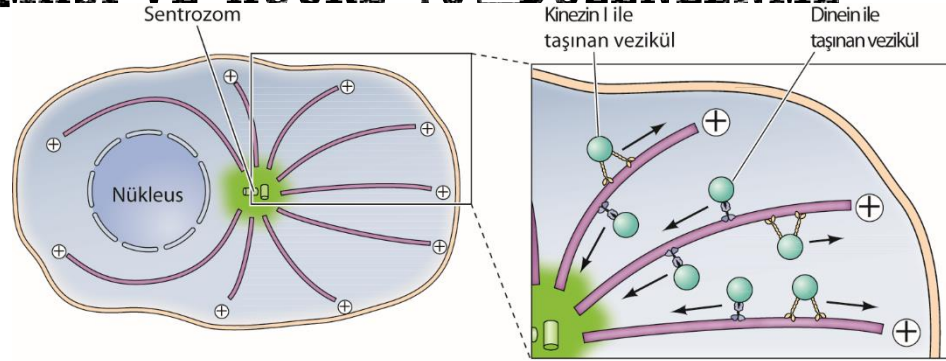
KARGO TAŞINMASI VE HÜCRE İÇİ DÜZENLENME



- Organeller ile protein ve RNA içeren zar vezikülleri hücre gövdesinden aksonlara taşınmalıdır. Video ile güçlendirilmiş mikroskopi yoluyla, zar veziküllerinin ve organellerin akson mikrotübülleri boyunca, her iki yönde de taşındığı görüntülenebilir, burada kinezin ve dinein sırasıyla, aksonların uçlarına ve uçlarından kendi yüklerini taşır. Örneğin, nörotransmitterleri içeren salgı vezikülleri, Golgi aygıtından aksonların uç dallarına kinezin ile taşınır. Ters yönde, sitoplazmik dinein, endositik vezikülleri aksondan hücre gövdesine taşır. Diğer hücre tiplerinde de mikrotübüller makromolekülleri, zar veziküllerini ve organelleri benzer şekilde taşır.



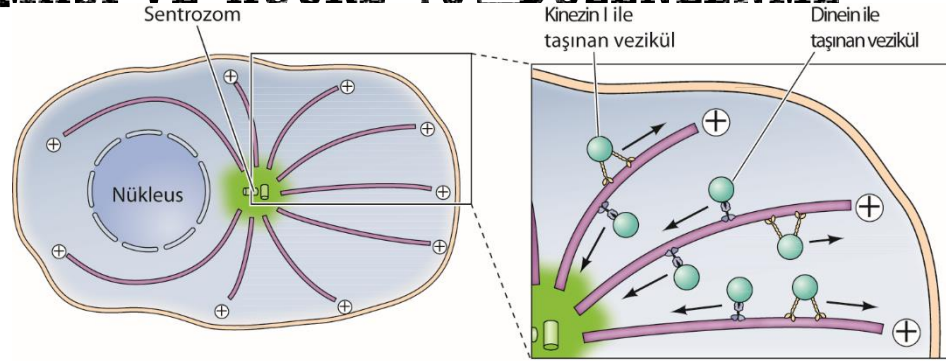
KARGO TAŞINMASI VE HÜCRE İÇİ DÜZENLENME



- Mikrotübüller sentrozomlara eksi uçları ile tutunarak, artı uçları hücre kenarına doğru yönlendiğinden, kinezin ailesinin farklı üyeleri ve sitoplazmik dinein kargoları sitoplazma boyunca zıt yönlerde taşır.
- Kinezin I ve diğer artı uca yönlendiren kinezin ailesi üyeleri, kargolarını hücre kenarına doğru taşıırken, sitoplazmik dineinler ve eksi uca yönlendiren kinezin ailesi üyeleri materyalleri hücrenin merkezine doğru taşır. Kargo seçimi çok özelleşmiş olabilir.



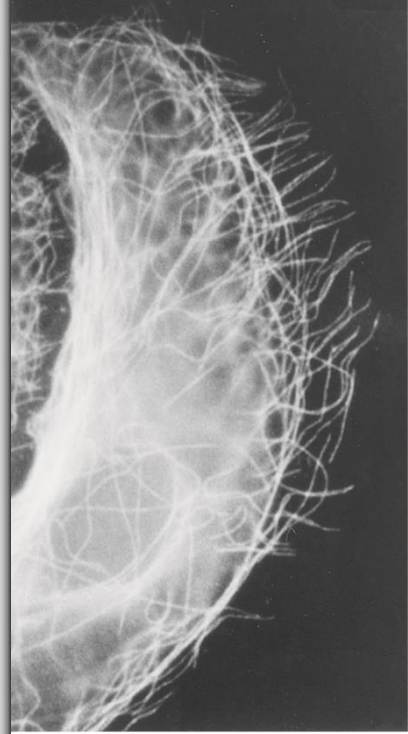
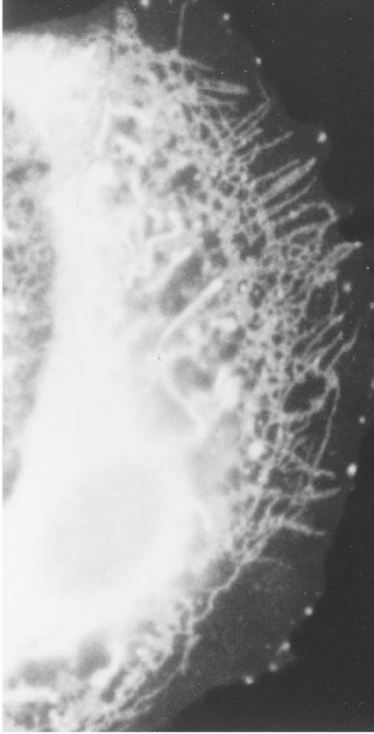
KARGO TAŞINMASI VE HÜCRE İÇİ DÜZENLENME



- Artı uca yönlendiren bir motor olan kinezin II, *Xenopus* oositlerinde seçilmiş mRNA'ları hücre korteksine doğru taşır ve bu sürecin tüm omurgalılarda genel olarak işlediği düşünülmektedir.
- Benzer şekilde kinezin I de fibroblastlarda aktin mRNA'sını ve dinein de *Drosophila* embriyosunda belirli mRNA'ları bir tarafa doğru taşır. Belirli dineinlerin ve kinezinlerin farklı mikrotübülleri, tübülünün post-translasyonel değişiklikleri nedeniyle tanıdıkları düşünülmektedir.
- Ayrıca moleküler motorların bazı türleri bir kargo ile aynı zamanda birleşerek kargonun düzgün konumlanmasını sağlar. Örneğin, artı uca yönlendiren kinezin, eksi uca yönlendiren kinezin ve belki bir dinein ya da miyozin aynı veziküle bağlanarak vezikülün mikrotübüller ya da aktin filamanları boyunca değişen yönlerde taşınmasına izin verir. Gelecekte çözülmesi gereken bir sorun farklı motorlar arasında değişiklik yaparak taşınmanın nasıl kontrol edildiğidir.



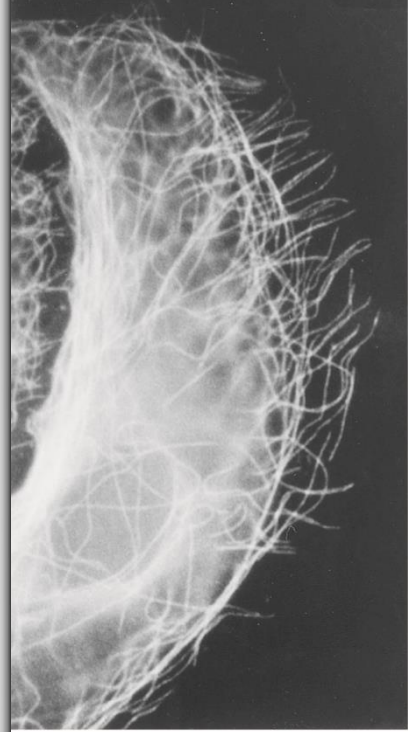
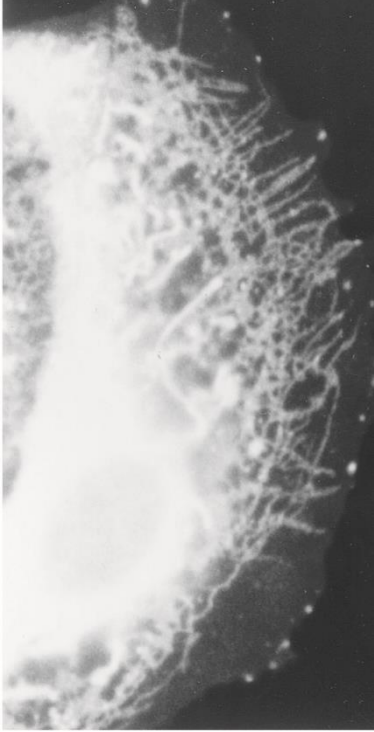
■ Endositik ve salgısal yolaklardaki zar veziküllerinin taşınmasına ek olarak, mikrotübüller ve ilişkili motor proteinler, zarla kaplı organelleri (endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı, lizozomlar ve mitokondri gibi) hücre içerisinde durur. Örneğin endoplazmik retikulum, mikrotübüllere bağlanarak hücre kenarına doğru uzanır. Mikrotübülleri depolimerize eden ilaçlar, endoplazmik retikulumun hücre merkezine doğru gerilemesine neden olur. Bu durum, endoplazmik retikulumun yaygın durumunun korunması için mikrotübüller ile bağlanmasının gerekli olduğunu göstermektedir. Endoplazmik retikulumun hücredeki yerleşiminde, onu mikrotübüller boyunca hücre kenarına doğru artı uç yönünde çeken kinezinin (ya da olasılıkla kinezin ailesinin birçok üyesinin) etkili olduğu düşünülmektedir. Benzer şekilde, kinezinin, lizozomların hücre merkezinden uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynayabileceği ve kinezin ailesinin üç değişik üyesinin mitokondri hareketinde görev aldığı gösterilmiştir.



10 μm



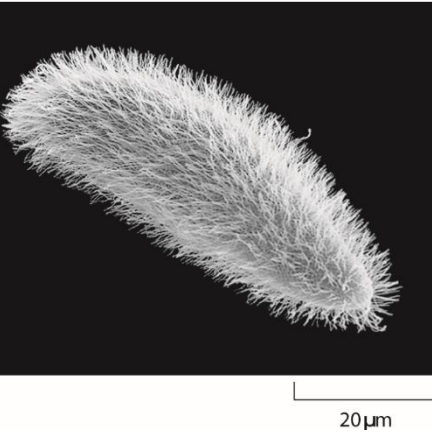
- Bunun aksine, sitoplazmik dineinin, Golgi aygıtının yerleşiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Golgi aygıtı, sentrozom yakınında hücrenin ortasında yerleşiktir. Eğer mikrotübüller, ilaçla ya da hücre mitoza girdiğinde yıkılırsa, Golgi, sitoplazma geneline yayılan küçük veziküllere ayrılır. Mikrotübüller yeniden oluştuğunda, Golgi vezikülleri, sitoplazmik dinein aracılığıyla hücrenin merkezine (mikrotübüllerin eksi ucuna doğru) taşınır ve Golgi aygıtı yeniden yapılır. Bu nedenle, ökaryot hücrelerin sitoplazmalarında gözlenen mikrotübüller boyunca hareket, sadece vezikül taşımaktan değil zarla çevrili organellerin yerleşiminden de sorumludur.



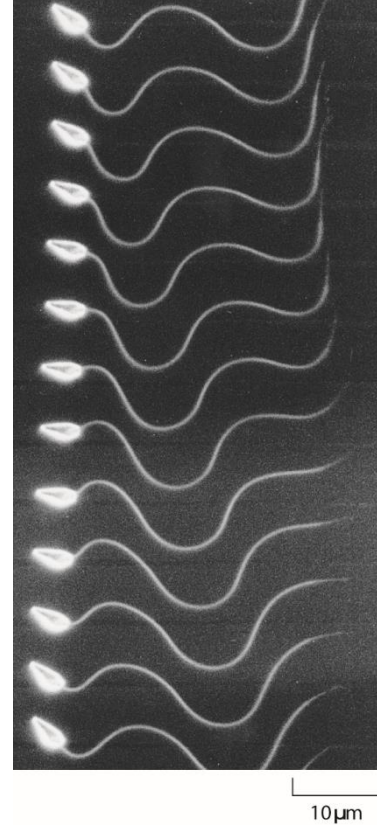
10 μ m



SİLVE KAMÇILAR



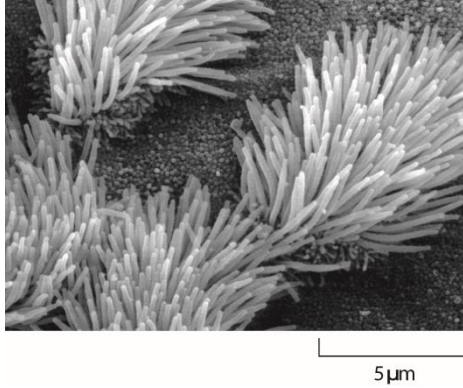
- Siller ve kamçılar, çeşitli ökaryot hücrenin hareketinden sorumlu olan, plazma zarının mikrotübül temelli uzantılarıdır. Siller daha yaygın olup hemen hemen tüm hayvan hücrelerinde bulunur. Birçok bakteride de kamçılar bulunmaktadır, fakat bu prokaryot kamçıları ökaryotlardakilerden oldukça farklıdır. Bakteri kamçıları mikrotübül destekli plazma zarı uzantıları değil, hücre yüzeyinden dışarıya doğru uzanan protein filamanlarıdır.



- Ökaryotlardaki sil ve kamçılar her biri yaklaşık $0.25 \mu\text{m}$ çapa sahip, birbirine çok benzer yapılardır . Birçok hücre, uzunluğu yaklaşık $10 \mu\text{m}$ olan çok sayıda sil (kirpik) ile kaplıdır. Siller düzenli bir şekilde ileri geri hareketleri yaparak, titreşerek, hücreyi sıvı içerisinde ya da sıvıyı hücre yüzeyinde hareket ettirir. Örneğin, Paramecium gibi bazı protozoanın silleri, hem hücre hareketinden, hem de besin organizmalarının hücre yüzeyine ve ağız boşluğu içine alınmasından sorumludur.

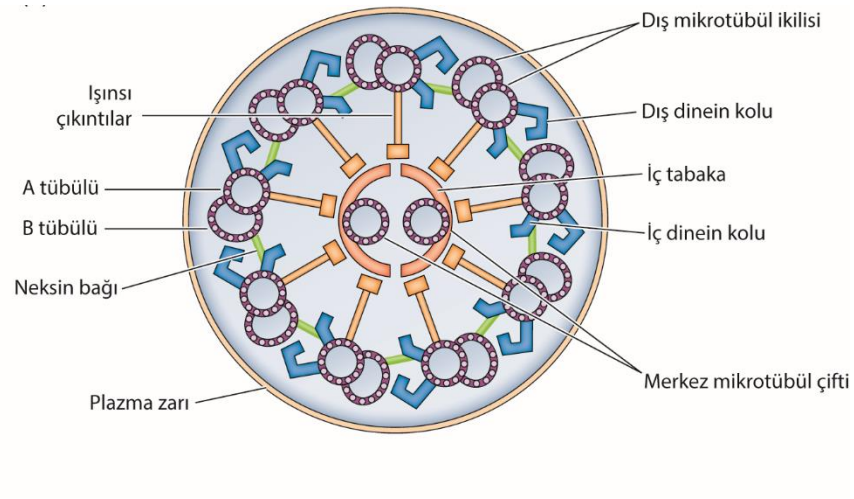
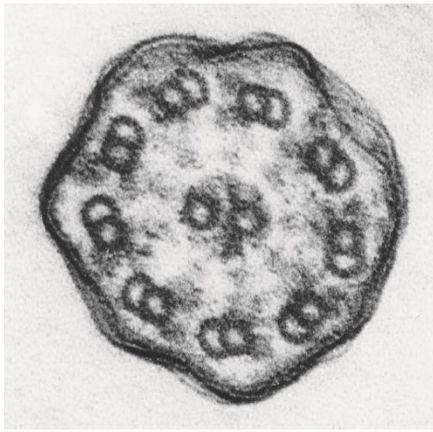


SİLLİ VE KAMÇILAR



- Hayvanlarda, sillerin önemli bir fonksiyonu da, sıvıyı ya da mukusu, epitel hücre tabakalarının yüzeyinde hareket ettirmektir. Buna iyi bir örnek, solunum yollarını döşeyen ve solunum yollarından mukus ve tozları uzaklaştıran silli hücrelerdir. Kamçılar 200 µm 'ye varabilen uzunlukları ve dalga benzeri titreşme hareketleri bakımından sillerden farklıdır. Hücreler genellikle çeşitli protozoanın ve spermilerin hareketinden sorumlu olan sadece bir ya da iki kamçı içermektedir.



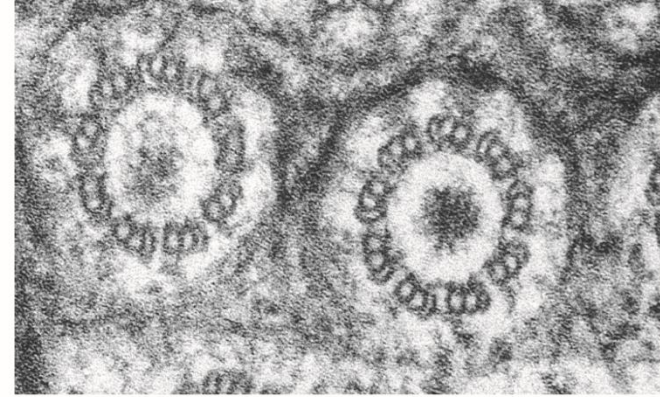


- Hem sil hem de kamçının temel yapısı, mikrotübüller ve ilişkili proteinlerinden oluşan aksonemdir.
- Mikrotübüller, dokuz çift dış mikrotübül ile çevrili bir çift merkez mikrotübülünden oluşan “9+2” formatında düzenlenmiştir.
- Dışta bulunan birbirine kaynaşmış her ikili farklıdır: bunlardan biri (A tübülü adı verilen) 13 önfilamana sahip olan tam bir mikrotübüldür; diğeri ise (B tübülü) tam bir mikrotübül yapısına sahip değildir ve A tübülüne kaynaşmış halde 10 ya da 11 önfilaman içerir. Dış mikrotübül çiftleri merkezdeki mikrotübül çiftine ışınsı çıkıntılar ve birbirlerine de neksin adı verilen bağlantılar aracılığıyla bağlıdır. Buna ek olarak, her bir A tübülüne, iki dinein kolu tutunmuştur, bu aksonemal dineinlerin motor aktiviteleri sil ve kamçının titreşme hareketini sağlar.





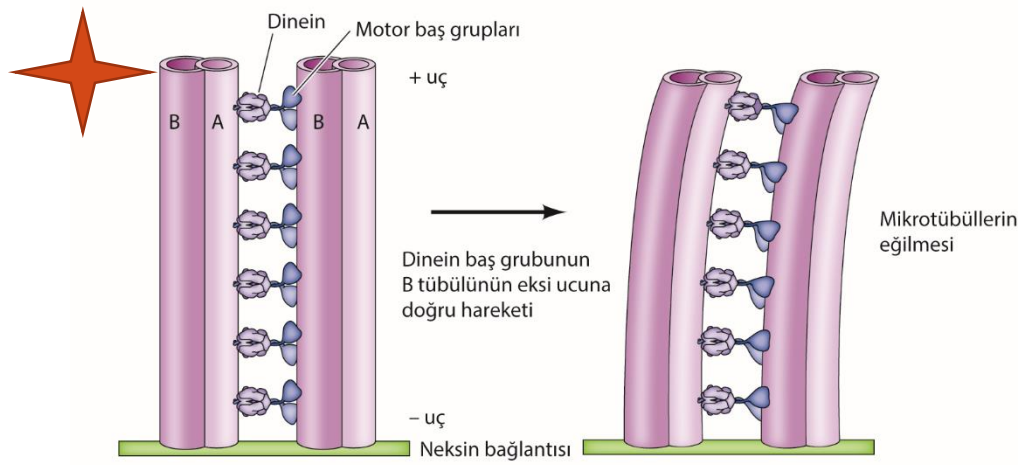
0.1 μ m



0.1 μ m

Sil ve kamçıların yapısında bulunan mikrotübüllerin eksi uçları, dokuz adet mikrotübül üçlüsü içeren ve bazal cisim adı verilen sentriyol içinde tutunmuştur. Sentrozom elemanları olan sentriyoller, bu yapı içerisinde kompleks ve iyi anlaşılmamış bir işleve sahiptir. Bununla birlikte, bazal cisimler, aksonem mikrotübüllerinin düzenlenmesinde açık bir role sahiptir. Aksonemin dışındaki mikrotübül çiftlerinin herbiri, bazal cismin içindeki üçlülerde bulunan iki mikrotübülün uzamasıyla gelişir. Bu bakımdan bazal cisimler, sil ve kamçıyı hücre yüzeyinde tutmanın yanı sıra, aksonemal mikrotübüllerin uzamasını başlatmakla da görevlidir.





Sil ve kamçıların hareketleri, dıştaki mikrotübül çiftlerinin birbirine görel olarak kaymasının sonucudur ve bu aksonemal dineinin motor aktivitesi ile desteklenir.

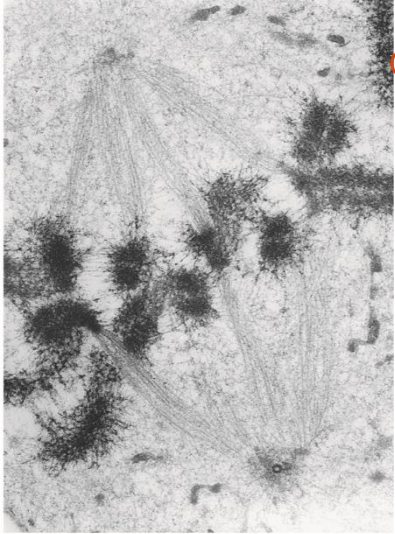
Dineinin alt kısmı A tübülüne bağlanırken, dinein baş grupları komşu mikrotübül çiftlerinin B tübüllerine bağlanır. Böylece, dinein baş gruplarının eksi uç yönündeki hareketi, bir çift içindeki A tübülünün, komşu B tübülünün alt ucuna doğru kaymasına yol açar.

Aksonemdeki mikrotübül çiftleri neksin köprüleri ile bağlı olduğundan, bir çiftin diğeri üzerinde kayması bükülmelerine neden olur. Bu da sil ve kamçının titreşim hareketinin esasını oluşturmaktadır. Buna karşın, aksonemin farklı bölgelerindeki dinein moleküllerinin aktiviteleri, sillerin titreşimlerinin ve kamçının şu ana kadar çok az anlaşılan dalga benzeri hareketlerinin düzenli olarak gerçekleştirilebilmesi için çok dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir.



MİKROTÜBÜLLERİN MITOZ SIRASINDA YENİDEN DÜZENLENMESİ

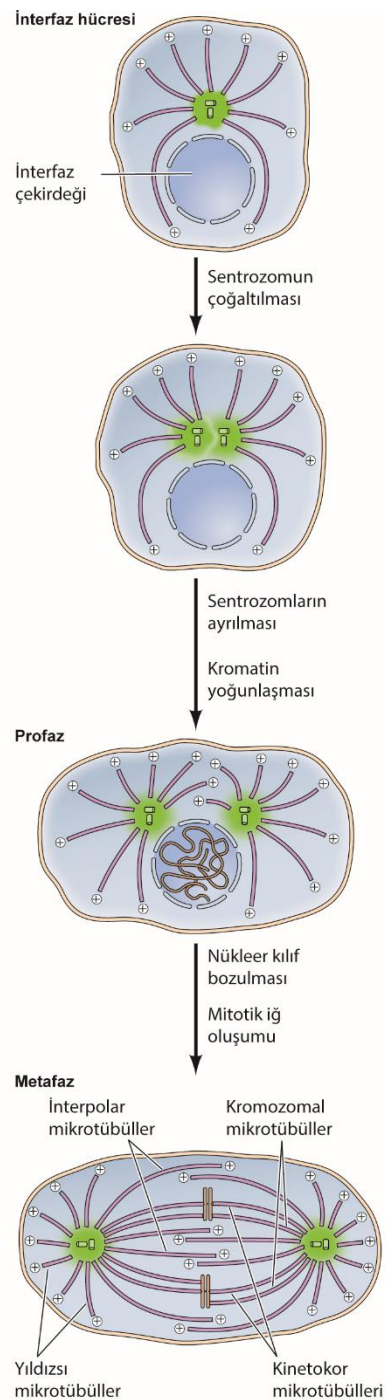
- Mikrotübüller mitoz sırasında tamamen yeniden organize olarak dinamik kararsızlıkların önemini dramatik bir örneğini verirler.
- Mitoz sırasında dinamik kararsızlık, mikrotübül yıkımı ve büyümesindeki artış nedeniyle hızlanır. Böylelikle, interfaz hücrelerinde bulunan mikrotübül dizisi dağılır ve serbest kalan tübülün parçacıkları, yavru kromozomların ayrılmasından sorumlu olan mitotik iğni oluşturmak üzere birleştirilir.



2 μm

- Mikrotübül hücre iskeletinin bu yeniden yapılanması, mitotik iğni zıt kutuplarında bulunan iki ayrı mikrotübül organize edici merkezi oluşturmak için sentrozom duplikasyonu tarafından yönlendirilir.





- Sentriyoller ve sentrozomun diğer bileşenleri interfaz hücrelerinde kopyalanır, ancak mitozun başlangıcına dek nükleusun bir tarafında bir arada kalır.
- İki sentrozom daha sonra ayrılır ve nükleusun zıt yönlerine doğru hareket ederek mitotik iğ in iki kutbunu oluşturur.
- Hücre mitoza girerken, mikrotübül birleşme ve dağılma dinamikleri de önemli ölçüde değişir.
- İlk olarak, mikrotübül dağılma oranı yaklaşık on kat artarak genel depolimerizasyona ve mikrotübül büzülmesine neden olur. Aynı zamanda, sentrozomdan yayılan mikrotübüllerin sayısı beş ila on kat artar. Bu değişiklikler, kombinasyon halinde, interfaz mikrotübüllerinin dağılmasına ve sentrozomdan çok sayıda kısa mikrotübülün büyümesine neden olur.

- İlk olarak Marc Kirschner ve Tim Mitchison tarafından 1986 yılında önerildiği gibi, mitotik iğ oluşumu sentrozomlardan yayılan mikrotübüllerin bazılarının seçici olarak stabilizasyonu ile gerçekleşir.
- Bu mikrotübüller dört tiptir ve bunlardan üçü mitotik iği oluşturur.

Kinetokor mikrotübülleri, mitotik hücrelerdeki yoğunlaşmış kromozomlara, özgün proteinler ile birleşerek kinetokoru oluşturan sentromerlerinden tutunur. Kinetokora bağlanma bu mikrotübüllerin artı uçlarını stabilize eder, ve mitotik kromozomların ayrılmasında kritik bir rol oynar.

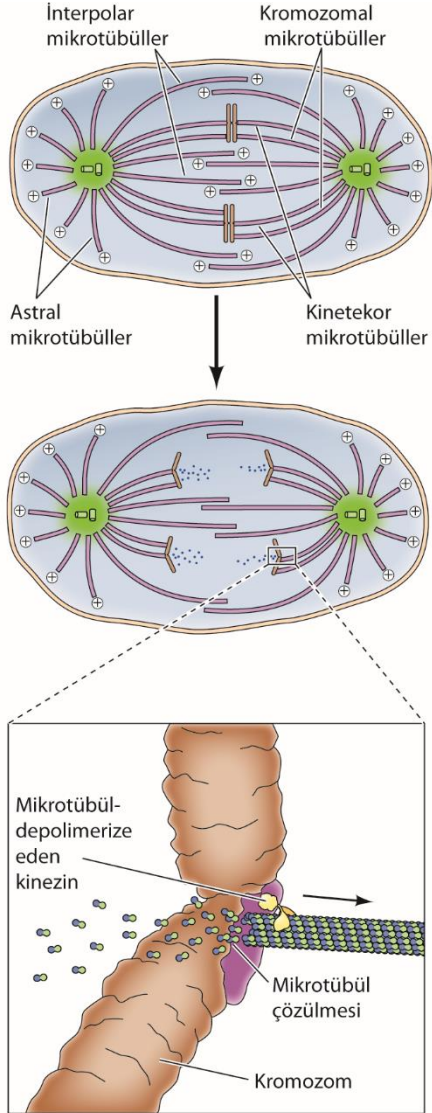
Kromozomal mikrotübüller, yine sentrozomlardan yayılır ve kromozom uçlarını kromokinezine bağlar. Mitotik iğde bulunan mikrotübüllerin üçüncü tipi (**interpolar mikrotübüller**) kromozomlara tutunmaz. Bunun yerine, polar mikrotübüller iki sentrozomdan yayılarak hücre merkezinde birbirleri ile üstüste gelerek stabilize olur.

Yıldızsı mikrotübüller sentrozomdan, serbest artı uçları hücre korteksine tutunacak şekilde hücrenin kenarına doğru uzarlar. Daha sonra da ele alınacağı gibi, hem polar hem de yıldızsı mikrotübüller, iği zıt kutuplara iterek kromozom hareketine katkıda bulunur.

- Mitoz devam ederken, yoğunlaşmış kromozomlar öncelikle metafaz plağı üzerinde toplanır ve daha sonra, her kromozomun iki kromatidi için iki karşıt kutbuna çekilerek ayrılır. Kromozom hareketi, iğ ve kromozomal mikrotübüller ile bağlantılı motor proteinleri tarafından gerçekleştirilir. Mitozun son döneminde, nükleer zarf yeniden oluşur, kromozomlar gevşer ve sitokinez gerçekleşir. Böylece, her yavru hücrede yeni interfaz mikrotübül ağ yapısının oluşumunu başlatacak bir sentrozom yer alır.



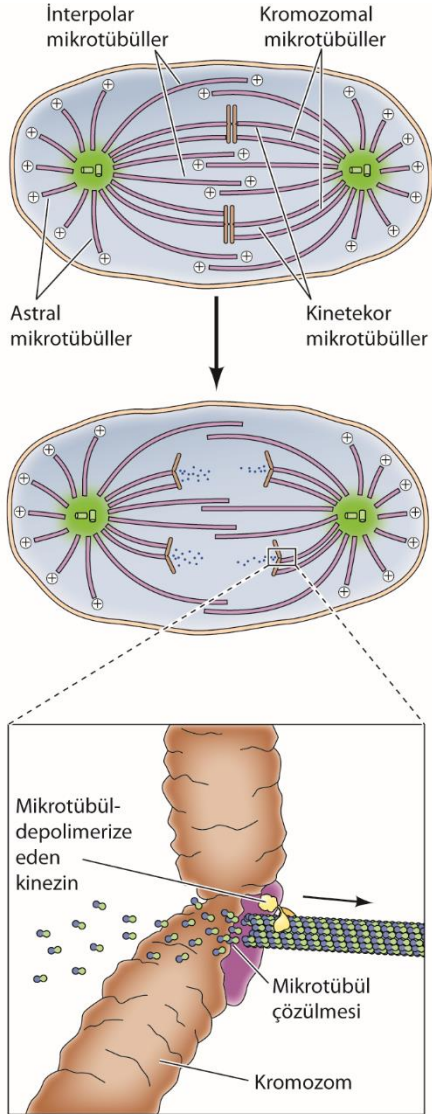
KROMOZOM HAREKETİ



- İki sentrozom mitoz başında hücrenin zıt taraflarına hareket ettikten sonra, kopyalanmış kromozomlar kinetokorlara ve kromozomal mikrotübüllere bağlanır ve metafaz plağında iki iğ kutbuna eşit uzaklıkta olacak şekilde hizalanır.
- Kromozomların hizalanması, kinetokor mikrotübüllerinin hızla büyümesi ve kinetokorların artı uca bağlanan proteinler tarafından yakalanması yoluyla kontrol edilir. Buna ek olarak, kromozom uçları, kromozomal mikrotübüller boyunca hareket eden kromokinezin tarafından metafaz plakasına doğru itilir.

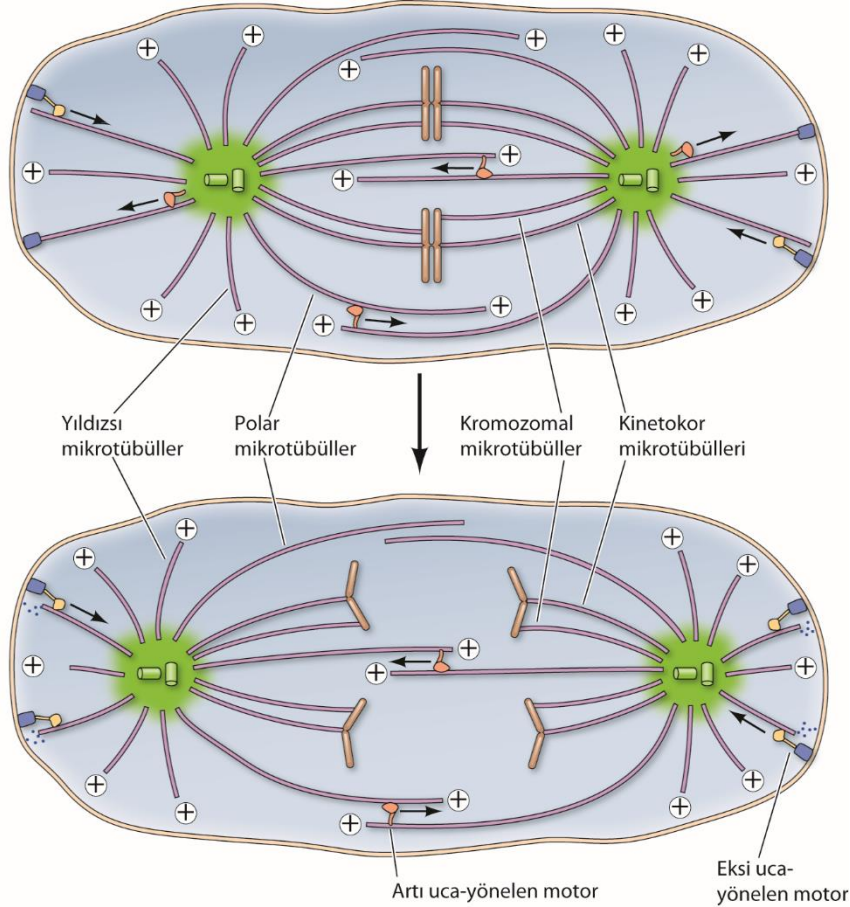


KROMOZOM HAREKETİ



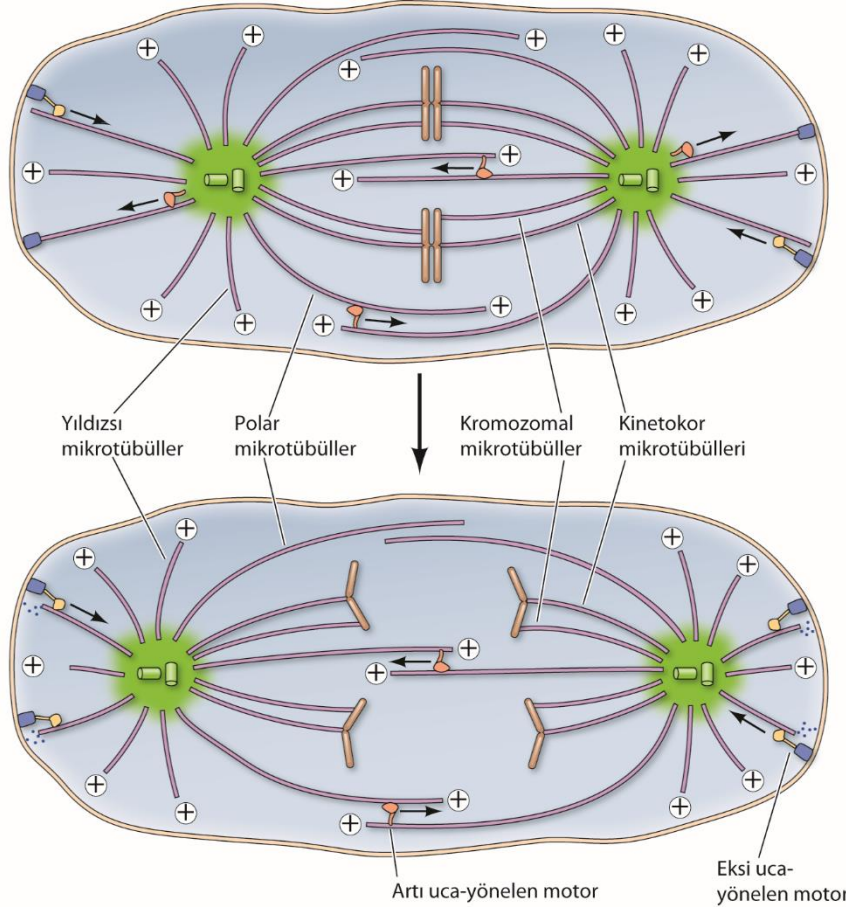
- Tüm kromozomlar metafaz plağında hizalanınca, kardeş kromatitler arasındaki bağlar koparılır ve kardeş kromatidlerin ayrıldığı ve iğın zıt kutuplarına hareket ettiği anafaz başlar.
- Kromozom hareketi, farklı iğ mikrotübüllerini içeren anafaz A ve anafaz B olarak tanımlanan iki farklı mekanizma ile ilerler.
- **Anafaz A kromozomların, kromozom hareket ettikçe kısalan kinetokor ve kromozomal mikrotübüller boyunca iğ kutuplarına doğru hareket içerir.** Kromozomların, iğ mikrotübülleri boyunca eksi ucu yönünde (sentrozomlara doğru) hareketi, mikrotübüllerin artı ucuna bağı kromozomla birleşik kinezinler tarafından gerçekleştirilir. Bu kinezinler mikrotübül depolimerize edici enzimler olarak rol oynar ve kromozom iğın karşı kutuplarına hareket ettikçe hem kinetokoru ve hem de kromozomal mikrotübülleri dağıtıp kısaltır.





- **Anafaz B, iç kutuplarının kendiliğinden ayrılmasını kapsar.** İç-kutup ayrılması polar mikrotübüllerinin uzaması eşliğinde gerçekleşir ve mitozun başlangıcında kopyalanmış sentrozomların iç kutuplarını oluşturmak üzere, ilk ayrışmasına benzemektedir.
- Anafaz B sırasında, üst üste çakışan polar mikrotübüller, iç kutuplarını iterek birbirlerinin üzerinde kayar. Bu hareket tipi, artı uca yönelen kinezinlerin etkisinden kaynaklanır. Bu kinezinler, polar mikrotübülleri çapraz bağlayarak, onları üst üste çakıştığı mikrotübülün artı ucuna doğru, karşıt iç kutbundan uzağa hareket ettirir. Buna ek olarak, iç kutupları, yıldızlı mikrotübüller tarafından birbirinden ayrılır. Bu tip bir hareket hücre korteksine tutunan sitoplazmik dineinin etkisini gerektirmektedir.





■ Kortekse dineinin yıldızlı mikrotübüller boyunca eksi uç yönündeki hareketi, iğ kutuplarını hücre kenarına doğru çekerek birbirinden ayırır.

■ Yıldızlı mikrotübüllerin depolimerazlar tarafından eşzamanlı olarak kısılması, mitoz sonunda yavru hücrelerin oluşumundan önce, iğ kutuplarının ayrılmasına ve hücre kenarına doğru hareket neden olur.



ARA FİLAMANLAR

- Ara filamanlar 10-12 nm çapındadır, bu boyut hücre iskeletinin diğer iki temel elemanı olan aktin filamanları (yaklaşık 7 nm) ve mikrotübüller (yaklaşık 25 nm) çaplarının arasındadır.
- Aktin filamanları ve mikrotübüllerin tersine ara filamanlar hücre hareketlerine doğrudan katılmaz. Bunun yerine hücre ve dokulara mekanik güç sağlayarak yapısal rol oynar ve hücre içi sinyal iletimi dahil hücreSEL süreçlerin konumlanması için bir iskele görevi görür.
- Bazı bakteriler ökaryot ara filamanlarına benzer proteinlere sahiptir ve bu proteinler bakteriyel plazma zarının altında filamanlar halinde birleşir. Ancak sitoplazmik ara filamanlar çoğu çok hücreli hayvan için karakteristik olsa da, mayada, bitkilerde ve bazı böceklerde bulunmaz.



ARA FİLAMAN PROTEİNLERİ

Her ne kadar, aktin filamanları ve mikrotübüller tek tip proteinlerin (sırasıyla aktin ya da tübülün) polimerleri ise de, ara filamanlar farklı hücre tiplerinde eksprese edilen ve ortak yapısal organizasyon gösteren birkaç protein ailesinden oluşmuştur. Yetmişten fazla farklı ara filaman tipi tanımlanmıştır ve amino asit dizileri arasındaki benzerliklere göre beş grupta sınıflandırılmıştır.

Tip	Protein	Büyüklik (kd)	Ekspresyon Bölgesi
I	Asidik keratinler	40-60	Epitel hücreler
II	Nötral veya bazik keratinler	50-70	Epitel hücreler
III	Vimentin	54	Fibroblastlar, akyuvarlar ve diğer hücre tipleri
	Desmin	53	Kas hücreleri
	Glia fibriler asidik protein	51	Glia hücreleri
	Periferin	57	Periferik nöronlar
IV	Nörofilaman proteinler		
	NF-L	67	Nöronlar
	NF-M	150	Nöronlar
	NF-H	200	Nöronlar
	α -interneksin	66	Nöronlar
	Nestin	200	Kök hücreler
V	Nükleer laminler	60-75	Tüm hücre çeşitlerinin nükleer laminası



- Tip I ve II, epitel hücrelerde eksprese edilen, her biri yaklaşık 15 farklı protein içeren iki keratin grubundan oluşmuştur. Her epitel hücre tipi, filamanlar oluşturmak üzere birlikte polimerleşen en az bir tip I (asidik) ve bir tip II (nötral/bazik) keratin sentezler. Keratin tip I ve II'nin bazı tipleri (sert keratinler) kıl, tırnak ve boynuz gibi yapıların üretilmesinde kullanılır. Keratin tip I ve II'nin bazı diğer çeşitleri (yumuşak keratinler) epitel hücrelerin sitoplazmalarında yoğun olarak bulunur ve çeşitli farklılaşmış hücre tiplerinde farklı keratinler eksprese edilir.

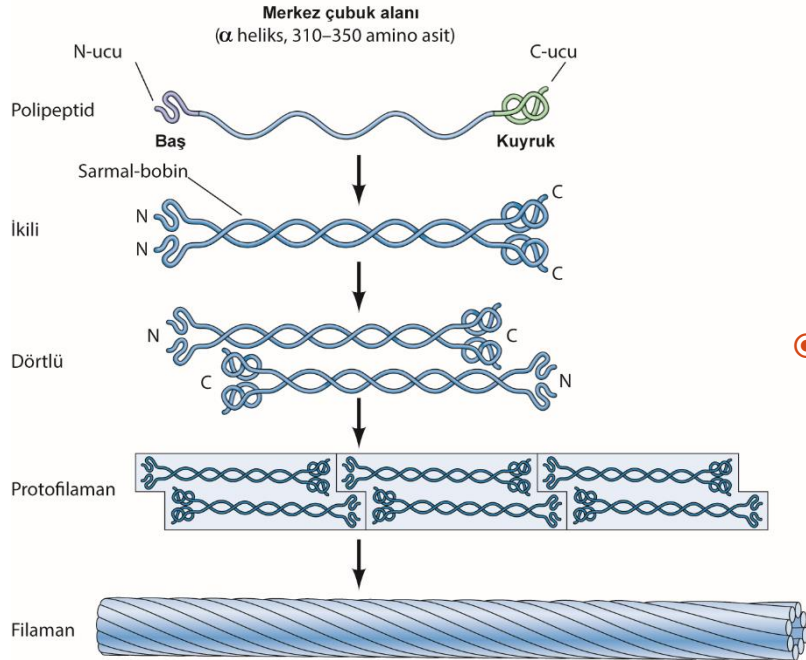
- Tip III ara filaman proteinleri, fibroblastları, düz kas hücrelerini ve beyaz kan hücrelerini de içeren birçok farklı çeşit hücrede bulunan bir protein olan **vimentin** içerir. Aktin filamanlarından farklı olarak, vimentin hücre çekirdeğinden hücre dış kenarına doğru uzayan bir ağ yapısı oluşturur. Bir diğer tip III proteini olan **desmin** özgün olarak kas hücrelerinde eksprese edilir ve buradaki farklı kasılabilir elemanları Z diskine bağlar. Üçüncü, tip III ara filaman proteini, spesifik olarak glial hücrelerde eksprese olur ve dördüncüsü ise periferel sinir sistemindeki nöronlarda üretilir.



- Tip IV ara filaman proteinleri, **üç nörofilaman (NF) proteinini** (sırasıyla hafif, orta ve ağır olarak tanımlanan NF-L, NF-M ve NF-H) içerir. Bu proteinler, α -interneksin ile birlikte, birçok tipteki olgun sinir hücrelerinde ana ara filamanları oluşturur. Özellikle, motor nöronların aksonlarında yoğun olarak bulunur ve boyu bir metreden daha fazla uzayabilen bu ince, uzun yapılara destek sağlayarak önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir. Bir diğer tip IV proteini olan nestin, erken embriyonik gelişimde farklı kök hücrelerinde eksprese edilir. Nestinin diğer ara filamanlardan farkı, yalnızca hücrede diğer ara filamanlar olduğu zaman polimerleşebilmesidir.
- Tip V ara filaman proteinleri nükleer laminlerdir. Nükleer laminler, hücre iskeletinin bir parçası olmalarından çok, nükleus zarının altında ortogonal bir tabaka oluşturacak şekilde yapılanan bir nükleus bileşenidir.



ARA FİLANMANLARIN YAPILANMASI

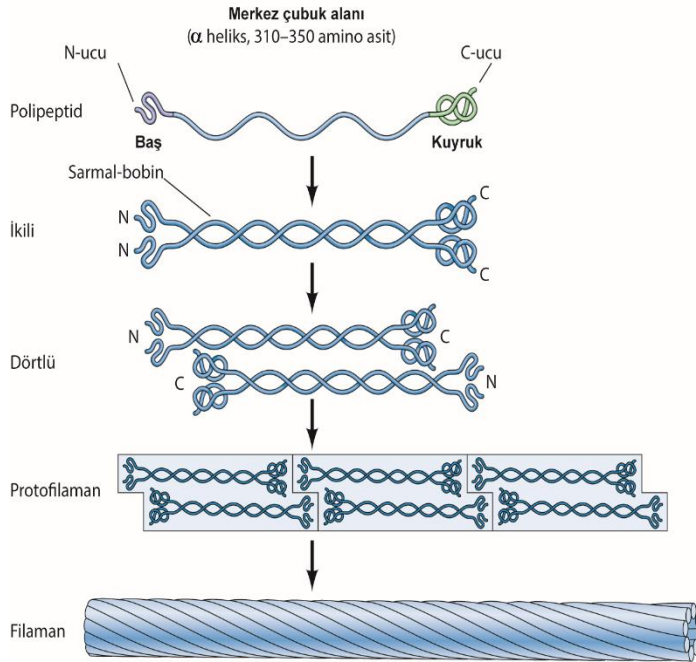


- Boyut ve amino asit dizilerindeki önemli farklılıklara rağmen, farklı ara filaman proteinlerinin yapısal organizasyonu aynıdır. Ara filaman proteinlerinin hepsinde, yaklaşık 310 amino asit uzunluğunda merkezi bir α -sarmal çubuk bölgesi vardır (nükleer laminlerde 350 amino asit). Bu merkezi çubuk bölgesinin iki ucu amino ve karboksi uç bölgeleri ile çevrelenmiştir. Bu bölümlerde farklı ara filaman proteinlerinde boyut, dizi ve ikincil yapı değişkenlikleri vardır.

- Filaman yapılanmasında birinci basamak ikili yapının oluşmasıdır. Bunun için miyozin II ağır zincirlerindeki benzer bir şekilde, iki polipeptid zincirinin merkezi çubuk bölgeleri dönen sarmal yapısında birbirlerinin etrafına sarılırlar. Daha sonra ikili hücre iskeleti ara filamanları çakışmayacak şekilde kaymış ve paralel olmayan şekilde bağlanarak dörtlüleri oluşturur, bunların uç uca bağlanması ile önfilamanlar meydana gelir. Ortak bir aşama, birbiri üzerinde dönerek ip benzeri bir yapı oluşturmuş yaklaşık sekiz önfilamanın birbirleriyle etkileşmesidir. Bunlar paralel olmayan tetramerler halinde yapılandıkları için, ara filamanların her iki ucu da aynıdır.

ARA FİLANMANLARIN YAPILANMASI

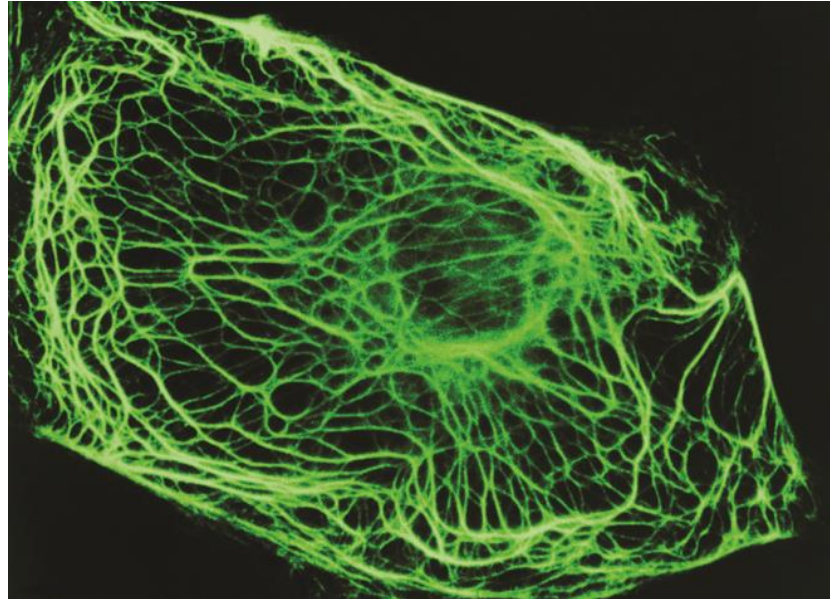
Sonuç olarak, aktin filamanlarının ve mikrotübüllerin aksine ara filamanlar apolardır, aktin filamanlarında ya da mikrotübüllerde olduğu gibi farklı artı ve eksi uçları yoktur.



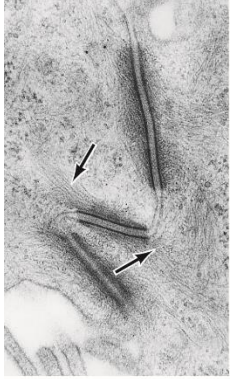
- Filaman yapılanması için ara filaman proteinlerinin özgün tipleri arasında ki etkileşimler gereklidir. Örneğin, keratin filamanları daima bir tip I ve bir tip II polipeptidten oluşan heterodimerler şeklinde yapılır. Bunun tersine, tip III proteinleri yalnızca tek bir polipeptit (örn., vimentin) veya iki farklı tip III protein (örn., vimentin ve desmin) içeren filamanlar halinde yapılabilir. Bununla birlikte, tip III proteinleri keratinler ile birlikte polimer oluşturmaz. Ara filamanlar genellikle aktin filamanlarından veya mikrotübüllerden daha karardır ve hücre iskeletinin bu gibi diğer elemanları ile ilişkili nükleotid bağlanması tarafından kontrol edilen dinamik davranışlar sergilemez. Bununla birlikte, ara filaman proteinleri sıklıkla fosforillenerek modifiye edilebilir, bu da onların birleşmelerini ya da ayrışmalarını düzenleyebilir. Bir örnek olarak, mitoz sırasında nükleer laminanın ayrışması ve nükleer zarfın yıkılması ile sonuçlanan nükleer laminlerin fosforillenmesi verilebilir. Sitoplazmadaki vimentin gibi ara filamanlar da fosforillenir. Bu fosforilasyon bölünen veya göç eden hücrelerde ara filamanların ayrışması ve yeniden düzenlenmesine öncülük edebilir.

ARA FİLANMANLARIN HÜCRE İÇİ ORGANİZASYONU

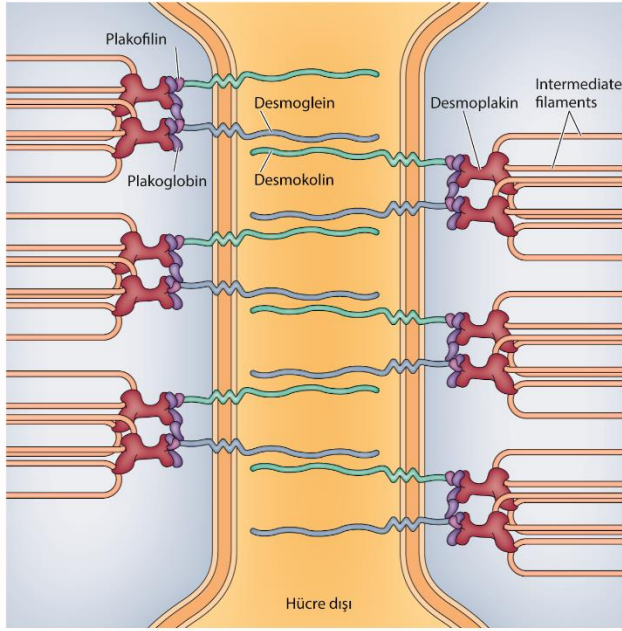
Ara filamanlar, çoğu hücrenin sitoplazmasında, çekirdeği çevreleyen bir halkadan plazma zarına kadar yayılan özenli bir ağ yapısı oluşturur. Hem keratin hem de vimentin filamanları nükleer zarfa tutunur, nükleusu hücre içinde tutar ve bir yerleşim sağlar. Ek olarak, ara filamanlar yalnızca plazma zarı ile değil, hücre iskeletinin aktin filamanları ve mikrotübüller gibi diğer elemanları ile de bağlanır. Bu yüzden ara filamanlar hücre iskeleti elemanlarını bir arada tutan ve hücrenin iç yapısını düzenleyen bir iskele oluşturur.



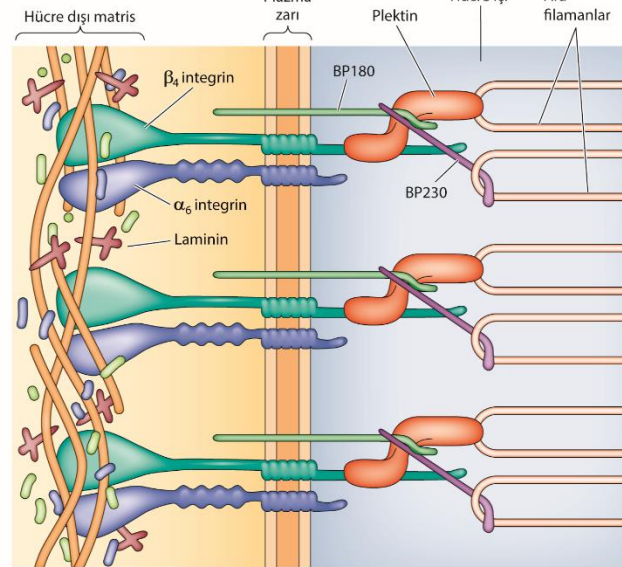
(A)



(B) Desmozom



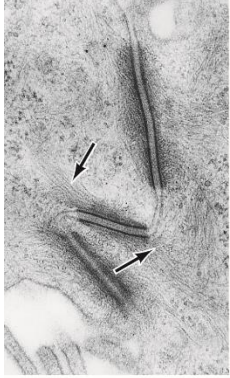
(C) Hemidesmozom



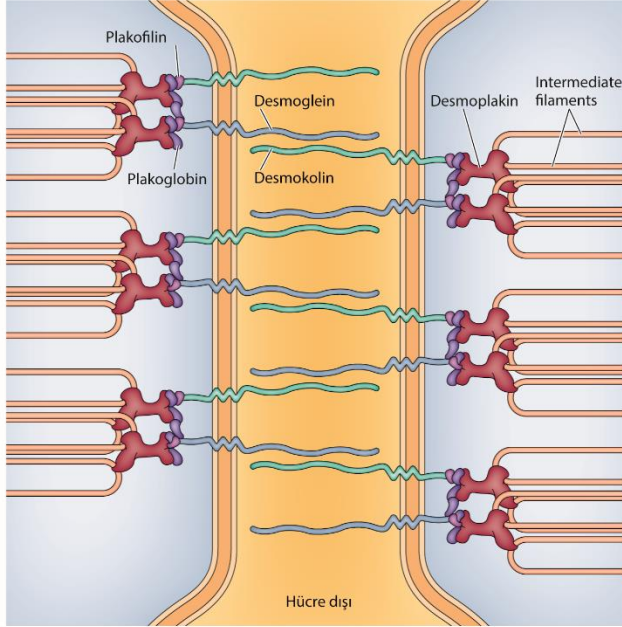
Epitelyal hücrelerdeki keratin filamanları, plazma zarlarına desmozom ve hemidesmozom denilen iki özelleşmiş hücre dokunma bölgesinden sıkıca tutunmuştur.

Desmozomlar komşu hücreler arasındaki bağlantılardır ve bu hücre-hücre bağlantıları kadherinler ile ilişkili transmembran proteinler aracılığıyla düzenlenir. Desmozomlar, sitoplazmadaki bölümleri ile, keratin filamanlarının da tutunduğu tipik bir yoğun hücre içi protein plağı ile bağlantılıdır. Bu bağlanma, ara filamanlara bağlanarak onları diğer hücresel yapılar ile ilişkilendiren ve plakin adındaki protein ailesinin bir üyesi olan desmoplakin aracılığı ile gerçekleşir

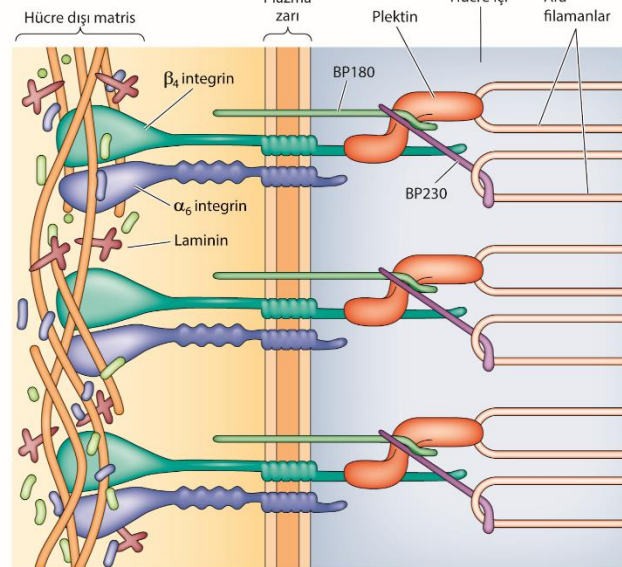
(A)



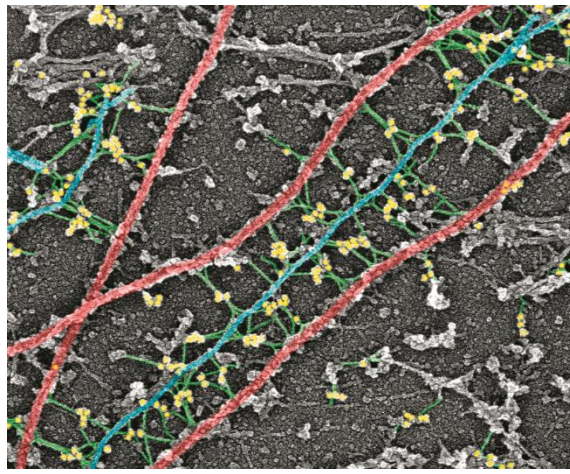
(B) Desmozom



(C) Hemidesmozom

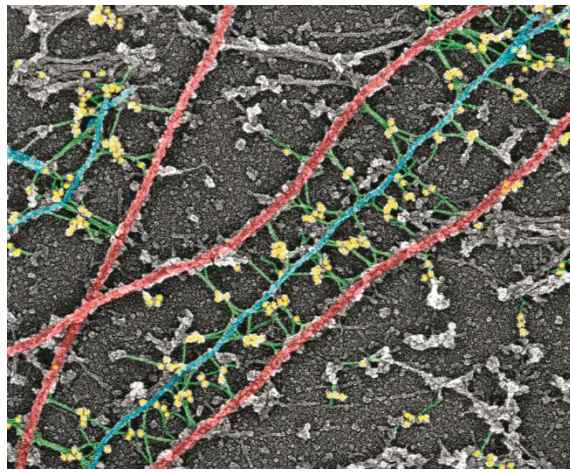


Hemidezmozomlar epitel hücreler ve altındaki bağ dokusu arasındaki morfolojik olarak benzer bağlantılardır. Bu bağlantılarda keratin filamanları plakin ailesinin farklı üyeleri (örn., plektin) aracılığıyla integrinlere bağlanmıştır. Bu nedenle, desmozomlar ve hemidezmozomlar ara filamanları sırasıyla hücre-hücre ve hücre-yüzey bağlantı bölgelerinde tutar, bu, aktin hücre iskeletinin adherens bağlantı ve fokal adhezyonlarda plazma zarına tutunmasına benzerdir. Desmozomların her iki ucuna tutunan keratin filamanlarının, epitel hücre tabakasındaki komşu hücreler arasında bir mekanik bağlantı oluşturması, böylece tüm dokunun mekanik kararlılığının sağlanması önemlidir.



- Ara filamanları hücre bağlantı bölgelerine bağlanmalarına ek olarak, bazı plakinler ara filamanları hücre iskeletinin diğer elemanlarına bağlar. Örneğin plectin, ara filamanlara bağlanmasının yanı sıra aktin filamanlarına ve mikrotübüllere de bağlanır, böylece bu hücre iskeleti elemanları arasında köprüler oluşturur. Ara filamanlarla bağlantının aktin filamanları ve mikrotübüllere destek sağladığı ve sabitlediği, böylece hücrenin mekanik kararlılığını artırdığı düşünülmektedir.





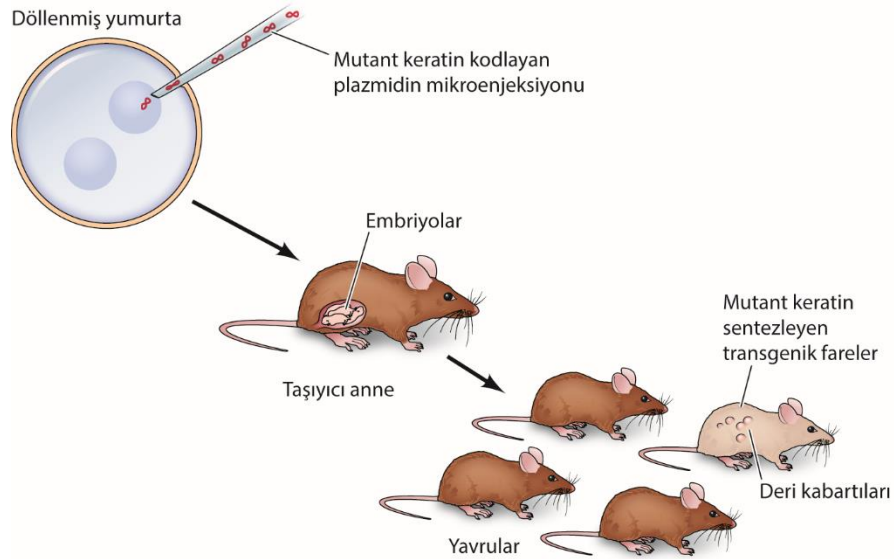
- Ara filaman tiplerinden ikisi, dezmin ve nörofilamanlar, sırasıyla kas ve sinir hücrelerinde özelleşmiş roller oynar. **Desmin** kas hücrelerindeki aktin-miyozin gruplarını hem birbirlerine hem de plazma zarına bağlar, böylece tek tek kasılabilir elemanların etkilerini birleştirir. Dezmin genindeki bazı mutasyonlar, erken başlangıçlı kardiyomiyopati de dahil olmak üzere çoklu kas hasarlarına yol açar. **Nörofilamanlar**, çoğu olgun sinir hücresinde bulunan temel ara filamanlardır. Özellikle motor nöronların aksonlarında bol miktarda bulunur, bu bölge, plakin ailesinin nöronal üyeleri aracılığı ile aktin filamanlarına ve mikrotübüllere tutundukları yer olarak görülmektedir. Sinir hücrelerinin bu uzun, ince uzantılarında nörofilamanların, mekanik destek sağlayarak ve hücre iskeletinin diğer elemanlarını sağlamlaştırarak önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.



ARA FİLAMANLARIN FONKSİYONLARI: KERATİNLER VE DERİ HASTALIKLARI

- Uzunca bir süre, ara filamanların hücrelere yapısal destek sağladığı düşünülmüş ise de, gerçek fonksiyonlarını gösteren direkt kanıtlar son zamanlarda elde edilmiştir. Kültür koşullarındaki bazı hücrelerin ara filaman proteinleri sentezlememesi, bu proteinlerin hücrelerin *in vitro* çoğalmaları için gerekli olmadığını gösterir. Benzer bir şekilde, kültürdeki hücrelere vimentine karşı antikörlerin enjeksiyonu, hücre bölünmesini ve hareketini etkilememektedir, ara filaman ağını tahrip eder. Bundan dolayı, ara filamanların asıl görevinin çok hücreli organizmaların dokularındaki hücrelerin hücre iskeletlerini güçlendirmek için gerekli olduğu düşünülmektedir, hücrelere uygulanan mekanik sentezleyen stresler kültür kabındaki izole çevresel koşullardaki hücreleri etkilememektedir.
- Ara filamanların *in vivo* rolünü gösteren deneysel kanıtlar ilk olarak 1991'de Elaine Fuchs'un laboratuvarındaki çalışmalar ile elde edildi.





- Bu araştırmacılar, normal keratin filaman oluşumunu bozan kısa bir polipeptid kodlayan bir keratin delesyon mutantının ekspresyonunun *in vivo* etkilerini araştırmak için transgenik fare modelleri kullandılar. Bu mutant keratin geni, önce transgenik farelere aktarıldı, epidermisin bazal hücrelerinde eksprese edildi ve normal keratin hücre iskeletinin oluşumu bozuldu. Bu deri sürtünmesi gibi orta şiddetteki mekanik travmaları takiben oluşan epiderm hücre kaybı, kabarcıkları içeren çok şiddetli deri anomalilerinin gelişmesi ile sonuçlandı. Böylece, bu transgenik hayvanlardaki deri anomalileri, keratinlerin rolünün, dokulardaki epitel hücrelerinin mekanik gücünü sağlamak olduğu öngörüsüne direkt destek sağladı. Daha sonra, farelerde aynı keratin geninin homolog rekombinasyon ile inaktive edilmesinin de aynı şekilde sonuçlandığı gösterildi.



- Bu deneyler epidermolizis bulloza simpleks (EBS) denilen bir insan genetik hastalığının moleküler temelini de gösterdi. Mutant keratin genini eksprese eden transgenik fareler gibi, bu hastalarda da küçük travmalar sonrasında oluşan hücre erimesinin sonucunda deride kabarcıklar gelişmektedir. Bu benzerlik, EBS'li hastalarda keratin geninin çalışmalarını başlattı, bu da EBS'ye neden olan ve keratin genlerinin normal yapılanmasını engelleyen keratin gen mutasyonlarının gösterilmesine öncülük etti. Böylece, hem transgenik hayvanlardaki deneysel çalışmalar, hem de bir insan genetik hastalığının moleküler analizi çalışmaları, keratinin mekanik stres altındaki deri hücrelerindeki rolünü gösterdi. Süregelen çalışmalar, epidermal hücrelerde dayanıklılık bozuklukları ile karakterize diğer birçok kalıtsal deri hastalığından diğer keratin tiplerindeki mutasyonların sorumlu olduğunu göstermektedir.

