

TIBBİ HÜCRE BİYOLOJİSİ

Doç. Dr. Ayşe ŞEN



ÖNEMLİ UYARI

Bu sunum İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Lisans öğrencilerinin eğitimlerine ücretsiz katkı sağlamak amacıyla hazırlanmış olup, bilimsel kaynak olarak gösterilemez, izinsiz kaydedilemez, kullanılamaz, çoğaltılamaz ve ticari bir ürün haline dönüştürülemez.

İçerik

- Hücre Yüzey Farklılaşmaları
- Hücre Tanıma ve Adezyon (Yapışma)
- Hücre Zarı Farklılıkları
 - Sıkı Bağlantılar ve *Familiyar hipomagnezemi*
 - Adhesiv Bağlantılar
 - Adhezyon Kemerleri
 - Dezmozomlar ve *Pemfigus vulgaris*
 - Hemidezmozomlar ve *Epidermolisis bullosa*
 - Neksuslar ve *Oculodentodijital displazi*
- Kanser Hücrelerinde Bağlantılar

Hücre Yüzeyi ve Farklılaşmaları

Dokuları oluşturan hücreler ekstrasellüler matriks ve hücre zarı farklılıkları ile sıkı bir ilişki içindedirler. Dolayısıyla hücre yüzeyinde, hücrenin adezyonunda fonksiyonel olan komponentlerde ve ekstrasellüler matriksin yapısal komponentlerinde meydana gelen herhangi bir hasar hastalıklara neden olmaktadır.

Hücre Tanıma ve Adhezyon (Yapışma)

Dokuyu oluşturan hücrelerin her biri komşu hücreler ile etkileşim içerisindedirler ve bu etkileşim hücrelerin plazma membranlarında bulunan **transmembran proteinler vasıtasıyla** sağlanır. İki hücrenin benzer proteinleri birbiri ile olan adhezyon moleküller bir yapıştırıcıya benzer bu yapı dinamik ve değişebilir. Hücre adhezyon molekülleri, hücrelerin birbirine ve matrikse yapışmasını sağlayan moleküller olup embriyonik göç, farklılaşma, birlikte davranma ve hareket ile sinyal iletiminde önemli rol oynarlar. Bu etkileşimde görevli olan protein grupları **immüoglobulin aile proteinleri (IgSF)**, **katerinler**, **selektinler** ve **integrinler** olarak sınıflayabiliriz. Bunların arasından katerinler ve selektinler Ca^{++} bağımlı moleküller iken IgSF ve integrinler Ca^{++} bağımsız moleküllerdir.

Hücre Adhezyon Molekülleri (CAMlar): Bunlar immüoglobulin aile protein grubu üyeleridir. Hem homofilik (aynı hücre tipi) hem de heterofilik (farklı hücre tipi) hücre-hücre yapışmasına aracılık ederler. Bu proteinler; hücre yapışması, farklılaşması, kanser, tümör metastazi, angiogenezis, inflamasyon, immün cevap gibi fonksiyonlarda rol alır. Embriyonik sınır sisteminde N-CAM ve LI-CAM özellikle nöronların dallanması ve büyümesinde etkilidir. LI-CAM geninde mutasyona sahip kişilerde beyin iki hemisferini birbirine bağlayan korpus kallosum da oluşan kusurun nedeniyle mental geriliklerle birlikte bazı hasarlar görülür.

Hücre Tanıma ve Adhezyon (Yapışma)

Katerinler: Hücrenin tanınması ve adhezyonunda önemli bir role sahip kalsiyuma bağlı adhezyon molekülüdür. Hücreler arasında homofilik ilişki kurar. Yani komşu hücrenin benzer proteinlerine bağlanırlar. Katerinlerin sitoplazmik parçası, Katenin kompleks (α, β, γ catenin) ve aktin bağlayıcı proteinler (Vinculin, α -aktinin, formin1) üzerinden aktin ile ilişki kurar. Katerinler epitel hücrelerini örtü oluşturacak biçimde bir arada tutan başlıca adhezyon proteinleridir. Katerinler iki hücrenin hücre iskeletlerini birbirine tutundurarak aynı zamanda hücrede büyüme ve hücre farklılaşma mekanizmalarını düzenleyen sinyalleri de taşırlar. Hücre hücre etkileşimlerini ve özellikle embriyonik hücre göçünü kontrol ederler. E-katerin epitel hücrelerinde yaygın şekilde eksprese olan, N-katerin ise sinir hücrelerinin sinapslarında yer alan önemli proteinlerdir. Kanseri hücrelerinde katerin ekspresyonunda değişiklikler meydana gelir ve genellikle hücre yüzeyindeki E-katerin ekspresyonu düşer. Genellikle gastrik ve meme kanserlerinde rastlanan bu durum, kanser hücrelerinin metastazını kolaylaştırır.

Hücre Tanıma ve Adhezyon (Yapışma)

Lektinler: Hücre yüzeyinde bulunan ve antikor-antijen veya enzim-substrat birleşmesi şeklinde görev yapan ve şekerlere karşı çekim gücüne sahip özel proteinlerdir. Yani belirli monosakkarit ve oligosakkaritlere bağlanabilen immün kaynaklı olmayan proteinlerdir. İki farklı hücredeki karbonhidrat gruplarını bağlayarak çapraz köprüler oluşturur ve hücre adhezyonunu arttıırırlar. Karbonhidratların hücre-hücre tanıma, hücreler arası etkileşim ve kan hücrelerinin enfeksiyon bölgelerine göçü gibi moleküler ve hücreler arası tanıma olaylarında görev yaptıkları bilinmektedir. Günümüzde, lektinler birçok biyolojik olayda tanıma molekülleri olarak rol almaktadırlar. Bu biyolojik olaylar; glikoproteinlerin hücre içi trafiğinin düzenlenmesi, enfekte edici ajanların konakçı hücrelere tutunması, lökositlerin iltihaplı bölgelere yönlendirilmesi, metaztazi ve bağışıklık sisteminde hücre etkileşimleri gibi olayları kapsamaktadır. Lektinler aynı zamanda normal ve malignant hücrelerin ayırt edilmesinde kullanılırlar.

Hücre Tanıma ve Adhezyon (Yapışma)

Selektinler ve Lökosit Adhezyonu: Hücre yüzey glikoproteinleri olarak selektinler özellikle kan damarlarının içini döşeyen endotel hücreleri veya plateletler ile lökositler arasındaki etkileşimlerde önemli rol oynar. Karbonhidratlara bağlanırlar. Karbonhidrat tanıyıcı bölgeye sahiptirler, bu bölüm Ca^{++} tarafından kontrol edilir. Lökositlerin dolaşımdan ekstravazasyonunda rol alır. (Nötrofil-endotel hücre tanınmasına aracılık eder. Bu heterotipik yapışma endotelden ECM e doğru nötrofil göçünü başlatır.) Ayrıca lenfatik dokuda lenfositlerin toplanmasında (homing) da rol alır. Selektinler 3 grupta toplanır: Lökositlerde L-selektinler, endotel hücrelerinde E-selektinler, platelet ve endotel hücrelerinde P-selektin

İntegrinler: İki alt üniteden (heterodimer) oluşurlar. Hücre içindeki aktin iskeletini hücrelerarası matrikse bağlarlar. Hücre dışındaki parçası ECM elemanlarından fibronektin ve laminin ile ilişki kurar. Embriyogenezde integrin-ECM ilişkisi hücre hareketliliği gerektiği zaman kesilebilir. Hücre- Hücre yapışmasında rol alır. (Lökosit ekstravazasyonunun integrin fazı). Hemen her hücre integrin eksprese edilir.

Hücre Tanıma ve Adhezyon (Yapışma)

Eritrositler ve kan grupları: Hücre yüzeyindeki karbonhidratların en iyi bilinenlerinden biri eritrosit plazma membranı üzerinde bulunan karbonhidrat yan zinciri ile kan gruplarının tayinidir. ABO kan grupları, eritrositlerin kümeleşmesine neden olan, kandaki antikörler ile tayin edilen ve dikkat edilmediği zaman kan nakillerinde ciddi sorunlara neden olabilir. Esas olarak dört farklı kan grubu, eritrosit plazma membranındaki özel bir glikolipide tutunan dallanmış bir karbonhidrat zincirinin yapısındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. **A grubu** kana sahip kişilerde bu karbonhidrata **N-asetilgalaktozamin** şekeri bağlıdır. **B grubu** olanlarda karbonhidrata sadece **galaktoz** bağlanmıştır. **AB grubunda** hem **N-asetilgalaktozamin**, hem de **galaktoz** olmak üzere her iki şekerde bulunur. **O kan grubuna** sahip kişilerde ise bu **terminal şekerle** **kaybolmuştur** ve karbonhidrata herhangi bir şey bağlanmaz.

Bombay Fenotipi ABO kan grubu antijen sistemini etkileyen nadir bir durum. Bu fenotipi gösteren bireylerin genotipleri ifade edilememiş A ya da B allelelerini bulunduruyor. Fakat kırmızı kan hücreleri bu antijeni göstermiyor, kan grupları O gözüküyor.

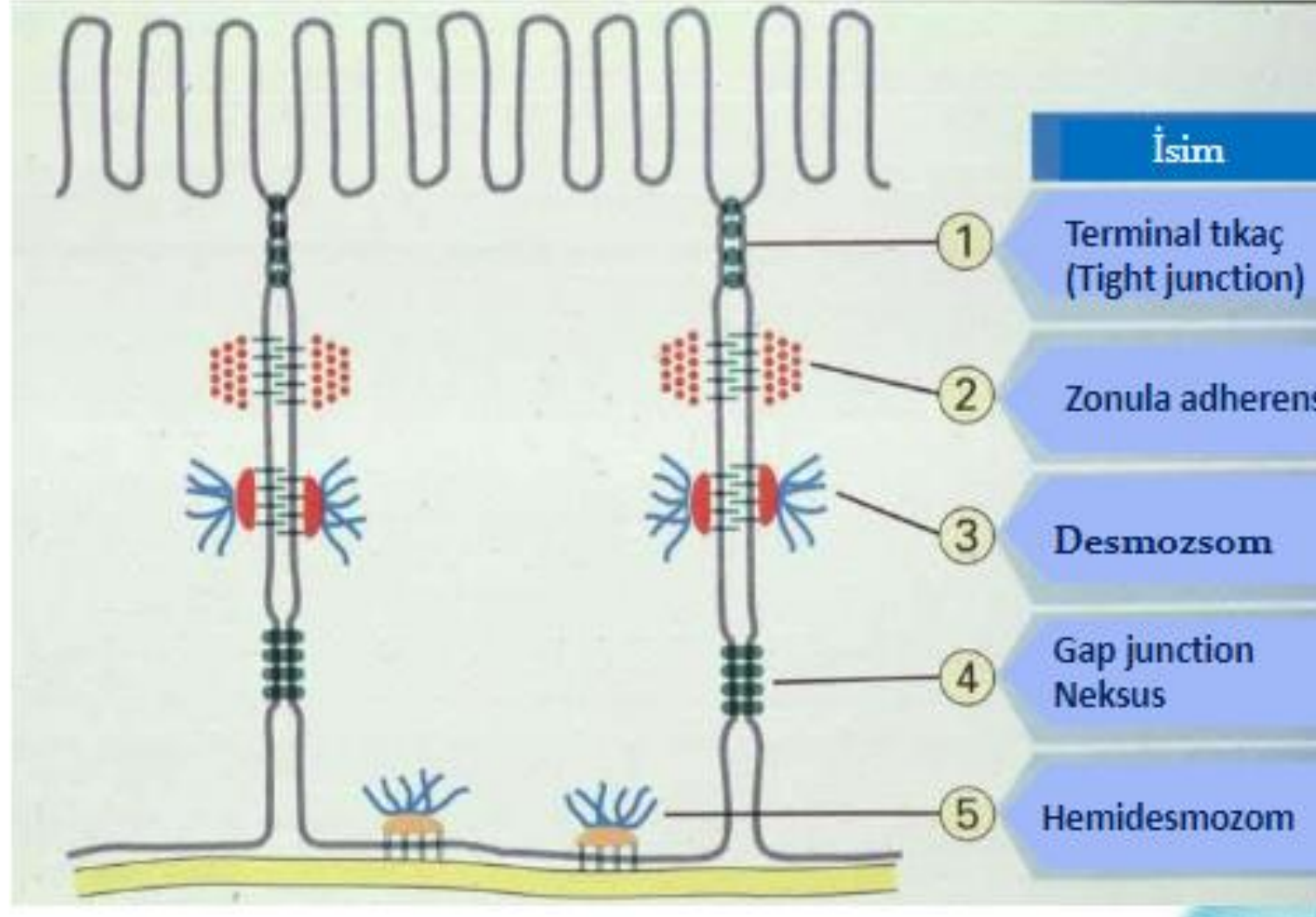
Hücre Zarı Farklılıkları

Emilim, sekresyon, sıvı iletimi, mekanik bağ veya komşu hücrelerle ilişkileri kapsayan hücre zarının farklı fonksiyonlara adapte olmuş özel bölgeleri vardır. İki hücrenin bir arada bulunduğu her yerde plazma membranının özel modifikasyonlarından bahsetmek gerekir. Hayvan hücreleri için bunlar: sıkı bağlantılar (tight junction), adheziv bağlantılar (adhesiv junction) ve neksuslar (gap junction) olmak üzere üçe ayrılır.

a. Sıkı Bağlantılar (Tight junctions): Epitel hücreleri sıkı bir şekilde bir arada tutan özelleşmiş yapılardır. Hücreler arası su ve sıvı geçişi görülen yerlerde büyük bir öneme sahiptir. Sıkı bağlantılar, komşu hücrelerin plazma membranları arasında herhangi bir aralık kalmaksızın sıkı bir şekilde bir arada durmalarını sağlar. İdrar kesesinde, sindirim kanalında, karaciğer ve pankreasta bol miktarda bulunur. Hücreler arasındaki sıvıların, molekül ve iyonların hareketini ve ayrıca lipid ve proteinlerin lateral hareketini de engellerler. Sıkı bağlantıları oluşturan **occludin** ve **claudin** olmak üzere iki protein bulunmakta ve farklı epitel hücrelerinde farklı claudin ekspresyonları yapılmaktadır.

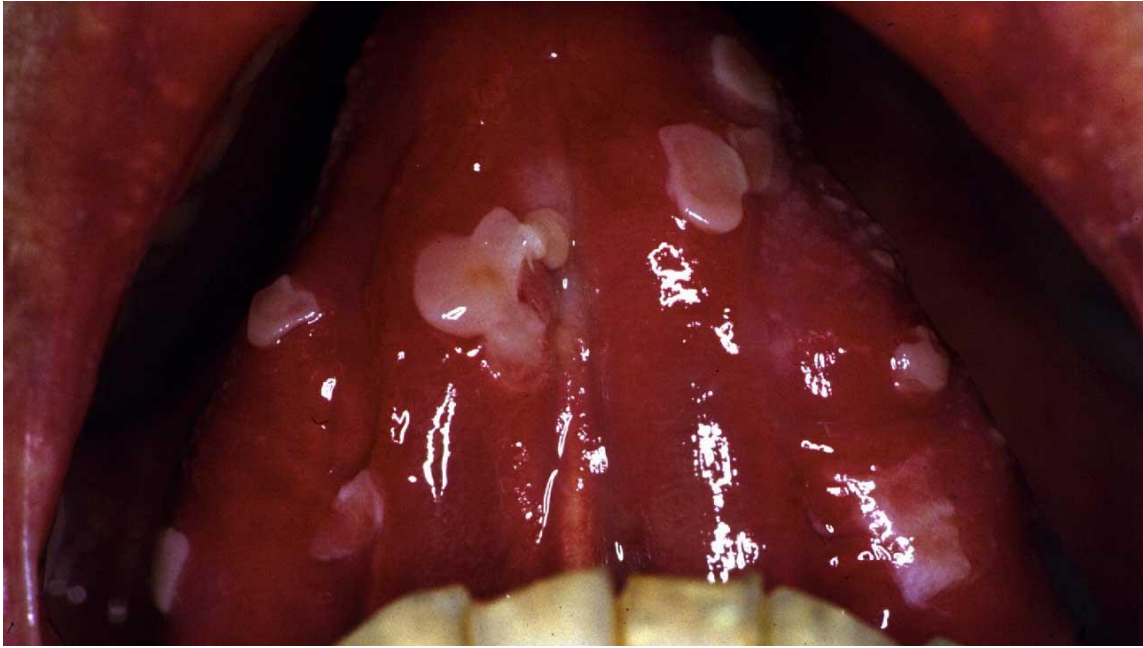
Familiyal hipomagnezemi (Familial hypomagnesemia): Sıkı bağlantı proteinlerinden olan **claudin 16** geninin mutasyonu sonucu meydana gelmektedir. Normal şartlarda besinler ile alınan magnezyum vücutta kemik, böbrek ve sindirim sistemi fonksiyonları ile dengede tutulmaktadır. Alınan magnezyum kan yoluyla böbreklere gelmekte ve Henle kulpunun çıkan kolunda geri emilmektedir. Bu geri emilimde rol alan claudin16 geninde oluşan bir mutasyon geri emilimi engellemekte ve magnezyum eksikliğine neden olmaktadır. Bu mutasyon **otozomal resesif**dir. Bu hastalarda magnezyum eksikliği ile birlikte kalsiyum eksikliği de görülür. Böbreklerden aşırı derecede magnezyum ve kalsiyum kaybı sonucu aritmi, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, kas kramplarında bozukluklar, tetani, astım, böbrek yetmezliği ve hatta ani ölümler bile meydana gelmektedir.

Hücre Yüzü Farklılaşmaları



Hücre Zarı Farklılıkları

- **Adheziv (yapışan) bağlantılar:** Sıkı bağlantıların alt bölgelerinde ve silindirik hücreler arasındaki yüzlerde bulunan **adhezyon kemerleri** ile **desmozomlar**dır. Hücre membranının iç yüzeyinde, hücre iskeleti elemanları ile bağ oluşturarak kemer şeklinde bir hat oluşumuna neden olur. Yapısal ve fonksiyonel farklılıklara rağmen, hücre iskeleti elemanlarını bağlayan hücreler arası tutunma proteinleri (intracellular attachment proteins) ve membrandan dışarı uzanan katedrinler olmak üzere iki farklı protein içermektedir.
 - **A. Adhezyon kemerleri (Adherent belt, Adherens junction):** Hücre iskeleti elemanlarından olan **aktin** ve hücre yüzeyindeki **katerin** arasına giren yapılar **adhezyon kemerleri** olarak adlandırılırlar. Adhezyon kemerleri çoğunlukla epitel hücrelerinin lateral membranlarının apikal ucuna yakındır ve tüm hücreyi bir kemer gibi kuşatır. Katerine bağlanan ve **β -katenin** olarak bilinen protein hücre adhezyonunda ve kanser hastalığında önemli olan hücre sinyal yolunda rol oynar. Adhezyon kemerleri, vücuttaki doku ve hücrelerin normal fonksiyonları için önemli olan hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks adhezyonlarında önemlidir.
 - **B. Dezmozomlar (Makula adherens):** Dezmozomlar dokuda komşu hücreler arasındaki buton veya düğmeye benzer kuvvetli adhezyon noktalarıdır. Strese karşı direnç sağlayan yapılardır. Deri, kalp kası ve uterusu bol miktarda bulunur. İki hücre membranı arasında görülen ekstrasellüler boşluk dezmozom özü olarak adlandırılır. Dezmozom özü **dezmozomal katerinler**, **desmocollin** ve **desmoglein** proteinlerini içerir. Bu proteinler hücre membranının hemen altında bulunan ve dezmozom plağı adı verilen, **plakoglobin** ile **desmoplakin** proteinlerine bağlanır. Dezmozom özü, plakoglobin ve desmoplakin aracılığı ile hücre içerisine uzanan ve **vimentin**, **desmin** veya **keratin** gibi intermedyer filamentlerinden oluşan **tonofilamentlere** bağlanır. Böylece iki hücre sıkı bir şekilde birbirine bağlanarak, streslere dayanıklı hale gelir. Dezmozomal bileşenlerinde meydana gelen kayıplar büyük hasarlanmalara neden olur. Örneğin kalpte ekspresse olan desmocollindeki bir mutasyon erişkin insanların kalp kası hasarlanmalarına sebep olmaktadır. Dezmozomları kapsayan hastalıklar nadir görülmele beraber, otoimmün veya kalıtsal olabilmektedir.
- Pemfigus vulgaris (Pemphigus vulgaris):*** Pemfigus vulgaris, sıklıkla ağız mukozası olmak üzere deri, burun, genital bölge mukozalarında nadiren görülen bül olarak adlandırılan su kabarcıklarının oluşması ile dikkati çeken bir hastalıktır. Otoimmün bir hastalıktır. *Pemfigus foliaceus* ile *Paraneoplastic pemphigus* tipleri bulunmasına karşın, en sık görülen tipi Pemfigus foliaceus dur. Sıklıkla ortayaş erişkinlerde görülür. Bakteriyel bir enfeksiyon değildir. Dezmozom özünü oluşturan **desmoglein** proteinine karşı antikor oluşur. Bu antikorlar ya doğrudan adheziv fonksiyonu bloke eder yada proteolizis meydana getirirler. Önce su kabarcıkları şeklinde ağızda başlayan yapılar daha sonra patlayıp açılarak yara halini almakta ve yayılarak, deride de görülmeye başlar. Bu yapıların kendiliğinden geçmesi söz konusu değildir. Tedavi için kortizonlu ilaç kullanılmaktadır. Kortizonlu ilaçlar ile birlikte antibiyotiklerin birlikte koruyucu tedavide kullanılması ölüm oranını düşürmüştür.



Pemfigus vulgaris

https://www.google.com/search?biw=1366&bih=657&tbm=isch&sa=1&ei=Dh6iXd6nFf3Rgwf6oYzgAg&q=pemfugus+vulgaris&oq=pemfugus+vulgaris&gs_l=img.3...948970.954790..955240...0.0..0.162.1900.4j13.....0....1..gws-wiz-img.....0j0i67j0i10i24.sfGAPvteOI8&ved=0ahUKEwje5vm4r5flAhX96OAKHfoQAYwQ4dUDCAc&uact=5#imgrc=V0_uuvmSJ51m-M:

Hücre Zarı Farklılıkları

- **Hemidezmozomlar:** Hemidezmozomlar ince yapı bakımından dezmozomlara benzemekle beraber onların bir tarafını yani yarısını içerirler. Dış tarafında çoğunlukla kollagen fibriller bulunmaktadır. Özellikle epidermis ile dermiş arasındaki bağlantıyı sağlayan hemidezmozomların bağlantı filamentlerindeki özel sitokinlerin **$\alpha 6\beta 4$ integrinler**, **laminin 5** veya **kollagen VII** de meydana gelen mutasyonlar *Epidermolysis bullosa* hastalığının çeşitli tiplerini oluşturmaktadır.

Epidermolysis bullosa (Epidermolysis bullosa): Epidermis ve dermişin birbirine yapışmasındaki eksiklik nedeniyle iki katman birbirine sıkı bir şekilde tutunmaz ve organizmanın hafif travmalara maruz kalmasıyla deride vesikül veya bül olarak adlandırılan kabartılar oluşur. Daha sonra bu vesikül veya büllerde enfeksiyonlar meydana gelmektedir. Temel sorun epitel hücrelerinin bazal membranında yer alan hemidezmozomların dermişe bağlanmasında rol alan laminin proteininden kaynaklanmaktadır. Bu hastalığa sahip kişilerde **laminin 5** adlı gendeki mutasyon dolayısıyla, kabartılar meydana gelir.

- **Neksuslar (Gap junction):** İyon ve küçük moleküllerin iletimini sağlayan neksuslar, aynı zamanda komşu hücrelerin sitoplazmalarının temas/kontakt noktalarıdır. Neksuslar komşu iki hücrenin plazma membranını **konnekson** olarak adlandırılan içi boş silindirlere sıkıca birleştirir. Omurgalılarda her konneksin, **konneksin** proteininin altı alt ünitesinin birleşmesiyle oluşmuştur. Yaklaşık 3 nm çapında olan kanal, hücresel metabolizmada yer alan moleküller, iyonlar, şeker, aminoasit, hatta proteinlerin, nükleik asit ve organellerin geçişine izin verir. Hücreler arası elektriksel ve hızlı iletişime ihtiyaç duyan kas ve sinir dokuları ile epitelde bol miktarda bulunur.

- Konneksin kodlayan genlerdeki gen mutasyonları sonucunda, kardiyovasküler anormaller ile katarakt oluşumu gözlenir. Konneksinin bir tipi bulunmayan farelerin kalplerindeki elektriksel impulsların iletiminde kusurların ortaya çıktığı bulunmuştur.

Oculodentodijital displazi (Oculodentodigital dysplasia): İnsanlarda **konneksin 43a1** kodlayan gendeki mutasyon sonucunda meydana gelir. Genellikle göz ekstremiteler ve dişlerin gelişimsel anomalilerini içeren bir hastalık, nadir görülür (1/100000000). Küçük gözler, dördüncü ve beşinci parmakta kusur/sakatlık yeterince gelişmemiş dişler ile tanımlanır. Gözlerde görme kaybı bulunabileceği gibi dişlerde de kayıplar söz konusudur. Zayıf olan saçların gelişimi oldukça yavaştır. Mikrosefali olarak adlandırılan baş boyutunu küçük olması, mesane ve barsak kontrolü gibi nörolojik problemleri bulunmaktadır.

Kanser Hücrelerinde Bağlantılar

Kanser hücrelerinin hücreler arası bağlantı göstermediği ve normal hücrelerle iletişim kurmadığı tespit edilmiştir. Büyümeyi ve farklılaşmayı kontrol eden, hücreler arasındaki düşük molekül ağırlığına sahip moleküllerin düzenleyici olarak görev aldıkları belirtilmektedir. Ancak bu düzenleyici ajanların, hücreler arası bağlantılara sahip olmayan kanseröz hücrelere iletilmediği saptanmıştır.



Epidermolysis bullosa



Oculodentodigital dysplasia



https://www.google.com/search?biw=1366&bih=657&tbm=isch&sa=1&ei=yyGiXcXSJ4OdlwTLwJngDw&q=epidermolysis+bullosa&oq=epi&gs_l=img.1.0.0i67l2j0l3j0i67j0j0i67j0l2.782388.783408..786289...0.0.0.160.400.0j3.....0.....1.gws-wizimg.1Nm4E2QejAQ#imgrc=L.TasRifP92xQOM:

https://www.google.com/search?biw=1366&bih=657&tbm=isch&sa=1&ei=3ySiXfjdNKqBjLsP4LqMaA&q=oculodentodigital+dysplasia&oq=oculo&gs_l=img.1.4.0l10.272488.275446..279631...0.0.0.121.543.0j5.....0.....1.gws-wiz-img.sf5JFnPsOw0#imgrc=1XuFADkh3h62YM:

KAYNAKÇA

- Campbell NA., Reece JB., 2008, Biyoloji (6. Baskıdan Çeviri, çeviri edt. Gündüz E., Demirsoy A., Türkan İ.), ISBN: 0-8053-6624-5, Palme Yayınları, Ankara.
- Güneş HV., 2006, Moleküler Hücre Biyolojisi, ISBN: 975-6787-13-9, Kaan Kitap Evi, Eskişehir.
- Goodman SR., 2008, Medical Cell Biology, third edition, Academic press, London.
- Madigan MT., 2010, Brock Mikroroganizmaların Biyolojisi (11. Baskıdan çeviri, çeviri edt. Çökmüş C.), ISBN: 978-605-5829-62-9, Palme Yayınları, Ankara.

DERSE OLAN KATILIMINIZ İÇİN
TEŞEKKÜRLER...