

# **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.**

# İçirik

## Ekstreselüler Matriks (ECM)

### Yapısal Proteinler

*Kolagen (Alport Sendromu, Osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos Sendromu, İskorbit)*

*Elastin (Marfan Sendromu)*

### Proteoglikanlar

### Glikozaminoglikanlar

### Adhesiv Glikoproteinler

Fibronektinler

Lamininler

# Ekstrasellüler Matriks (ECM)

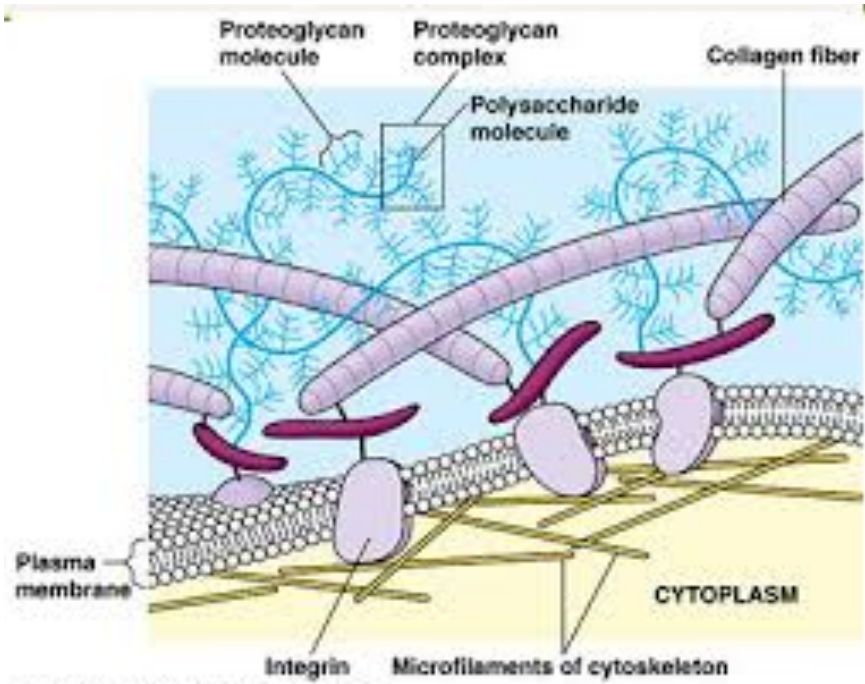
Organ ile dokuların şekillerinin oluşumunda ve mekanik özelliklerinin tayininde ekstrasellüler matriks önemli rol alır ve farklı dokularda farklı yapılar halinde görülürler. Kemik dokuda oldukça sert ve kalsifiye olmuş bir ekstrasellüler matriks bulunur. Bu matriks içerisinde belli bir düzende kemik hücreleri serpiştirilmiştir. Kıkırdak doku ele alındığında, büyük miktarda proteoglikan içeren esnek bir matriks içerisinde gömülü kıkırdak hücrelerinden oluşmaktadır. Kemik ve kıkırdak dokunun aksine konnektif dokuda fibroblastlar ile büyük miktarda kollagen fibrillerini içeren jelatinimsi bir ekstrasellüler matriks ile karşılaşmaktadır. Epitel hücreleri ise, bazal lamina olarak bilinen özelliği bir matriksten meydana gelmiştir.

# Ekstrasellüler Matriks (ECM)

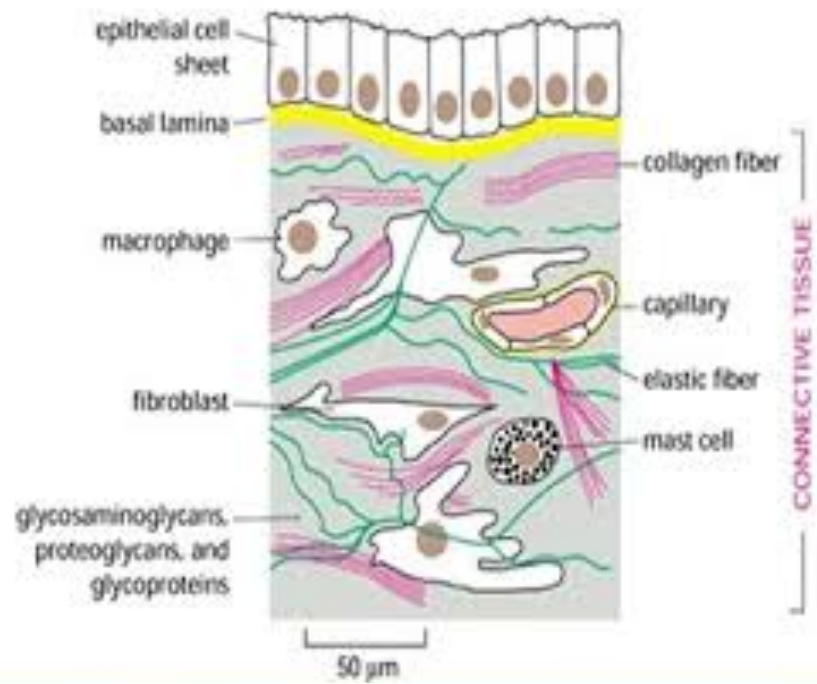
Hayvan hücrelerindeki ekstrasellüler matriks bileşenleri üç farklı sınıfa ayrılır:

1. Ekstrasellüler matrikse kuvvet ve esneklik veren kollagen ve elastin gibi yapısal proteinler,
2. Yapısal moleküllerin gömülü olduğu matriksi oluşturan proteoglikan olarak adlandırılan protein-polisakkarit kompleksleri,
3. Hücrelerin matrikse tutunmasını sağlayan laminin ve fibronektin gibi adheziv glikoproteinler.

# Ekstrasellüler Matriks



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings



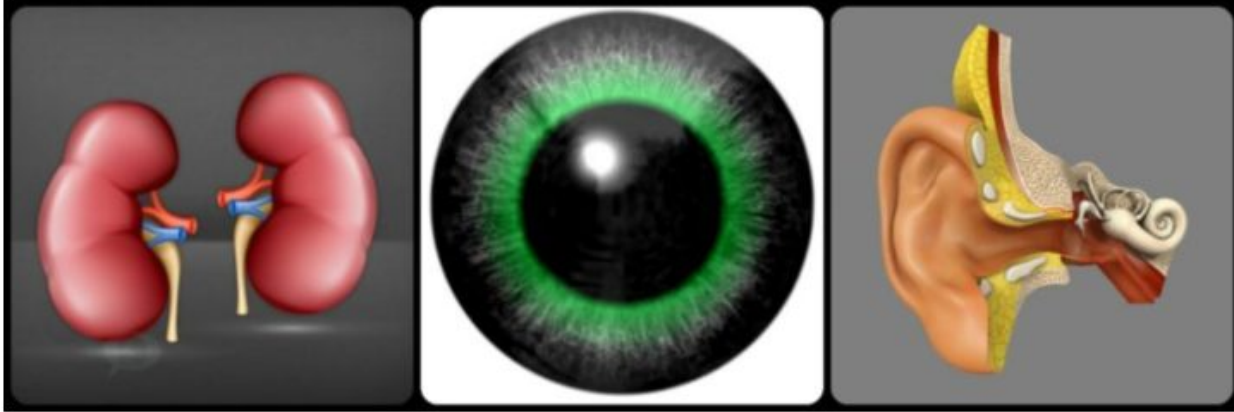
# Yapısal Proteinler

Kollagen, elastin ve fibrillinler **ekstrasellüler matriksin yapısal proteinlerini** oluştururlar.

## Kollagenler:

Ekstrasellüler matriksin kuvvetinden sorumlu yapısal proteinlerdir. Omurgalılarda bulunan proteinlerin %25-%30'unu içerirler. Kollagen, konektif dokunun hücresel elemanları tarafından özellikle de fibroblastlarca salgılanır. Kollagen lifler olmadan, dokulardaki hücreler mevcut şekil ve düzenleri ile adheziv kuvvetlerini devam ettiremezler. Kollagen liflerin en önemli özelliği inanılmaz boyuttaki fiziksel kuvvetidir. Bir kolagen lifin enne kesitinde yaklaşık 270 kollagen molekülü bulunur. Yaklaşık 25 farklı çeşitte alfa zinciri (kollagen molekülünün yapısal polipeptidi) farklı kombinasyonlar ile en az 15 tip kollagen lifini oluşturmaktadır. Kollagenlerde meydana gelen mutasyonlar insanlarda bazı hastalıklara yol açarlar. Örneğin böbrek bazal laminasında kollagen IV'ün biyosentezinden sorumlu genide meydana gelen mutasyon sonucu *Alport sendromu* gelişir. Bundan başka *Osteogenesis imperfecta*, *Ehlers-Danlos sendromu* ve *iskorbit hastalığı* görülen diğer hastalıklardır.

- **Alport Sendromu:** Kollagen tip IV ü kodlayan gendeki mutasyon sonucu kalıtsal nefrit gelişir. Böbrekte problemlerle birlikte işitme kaybı ve hematüri (idrarda kan görülmesi) gözlenir. Gendeki mutasyona bağlı olarak kolagen tip IV'ün hem bileşimi hem de üretimi engellenmektedir. Alport sendromunda mutasyonun bulunduğu yere göre, kalıtsallık özelliği farklılık gösterir. X kromozomuna bağlı(%80), otozomal resesif (%10-15) veya otozomal dominant (%5) olabilir. COL4A5 mutasyonu X'e bağlı alport sendromunun sebeplerindendir.



Alport sendromu hematüri, ilerleyen böbrek yetmezliği, işitme kaybı ve oküler anormallikler ile karakterize edilir.



- **Osteogenesis imperfecta (Cam kemik hastalığı):** Kolagen tip I kodlayan gendeki mutasyon sonucunda anormal kollagen oluşumu görülür. Bunun sonucunda da bireyler anormal derecede kırılğan kemiklere sahiptirler. Bireylerin diş oluşumunda kusurlar gözlenir ve gözün sklera tabakasındaki kollageninde kusurlu olmasıyla, sklera açık mavi renk almıştır. Dominant veya resesif olarak görülebilir. Üç farklı tip ile karakterize edilir. Fetal tipte fetüs evresindeyken kırıklar gözlenebilir ve sık olarak ölü doğum meydana gelir. İnfantil tipte kemik kırıkları sayıca daha az olmakla beraber bireylerin yaşam uzunluğu hala çok sınırlıdır. Adolesan tip ise, doğum esnasında normal olan ancak kemik kırıklarının daha sonra görüldüğü ve erişkinliği ulaşılma ile kırılmalarındaki sıklığın azaldığı tiptir.



Cam kemik hastalığına yakalanmış bireyler bireyler

- **Ehlers-Danlos Sendromu (Cutis hyperelastica):** Konnektif doku proteini olan kollagenin sentezindeki bir kusurun sebep olduğu kalıtsal bir hastalıktır. Hastalığın 6 major tipi tanımlanmıştır. Derinin kolay bir şekilde hasarlanması, yaraların zor iyileşmesi, eklem hareketlerinde artış, eklem ağrısı, aşırı elastik ve yumuşak bir deri ile görme problemleri temel belirtileridir. Deri, kaslar, ligamentler, kan damarları hatta iç organlar aşırı elastik yapıdadır. Nadir görülen vaskular tipinde kan damarları ve ana organlarda da belirtiler görülür. Ayrıca kalp kapağı anormallikleri gözlenir. Kesin tedavisi bulunmamakla beraber, destekleyici tedaviler uygulanır. E büyük risk özellikle vaskular tipte görülen ani ölümlerdir.



Ehlers-Danlos sendromlu bireyler

- **İskorbit=Skorbüt (scurvy) hastalığı:** vücudün pek çok düzenleme ve reaksiyonunda rol alan C vitaminin, temel fonksiyonu kollagen üretimine destek olmak ve üretimi kolaylaştırmaktır. Özellikle yara, kemik kırıklarının iyileşmesi gibi, doku onarımı işlemlerinde ve vücuttaki bağ dokusunun sağlam kalmasını sağlayan kollagen sentezinde kritik rol oynar. Aynı zamanda vücudun enfeksiyonlara karşı direncini de arttırır. C vitamini eksikliği yüzyıllardan beri bilinen skorbit adı verilen ölümcül bir hastalığa neden olmaktadır. Skorbitin en önemli belirtileri kendiliğinden olan kanamalar, kolay morarma, saç dökülmesi, dişlerin dökülmesi, dişetlerinde kanama ile eklemlerde ağrı ve şişliktir.



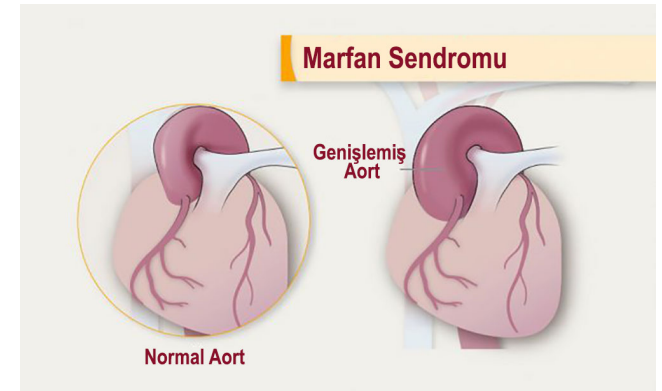
### C vitamini eksikliğine bağlı problemler

Bubelirtilerin nedeni normalde yüksek oranda kollagen içeren kan damarları, bağ dokusu ve kemiklerde ortaya çıkan kollagen üretimindeki azalmadır. Hastalığın erken dönemlerinde karnitin sentezi bozulduğundan yeterli enerji üretilemez ve halsizlik ortaya çıkar. Hastalığın önlenmesi C vitamini alımıdır.

## Elastinler:

Dokuya ekseknik, ekstrasellüler matrikste bulunan ve elastikiyet ile bükülebilme özelliği taşıyan **elastin** olarak adlandırılan elastik ve fleksible lifler sağlar. Elastinin mutasyona uğraması sonucunda özellikle vücuttaki arterlerin çapında daralmalar görülür. Kan akımında problem yaşanır. Yine elastik olan fibrillin proteinlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucunda *Marfan sendromu* ortaya çıkar.

**Marfan Sendromu:** 15. kromozomda bulunan fibrillin genindeki kusur sonucu, fibrilin sentezinde kalitatif ve kantitatif bozukluklar ile karakterize edilir. Otozomal dominanttır. Hastalarda iskelet-kas sistemi, solunum sistemi, kalp ve dolaşım sistemleri başta olmak üzere pek çok organ ve dokuda problem gözlenir. Özellikle bireyin ekstremiteler ve parmak boylarının vücuda oranla uzun olması, kas gelişiminde zayıflık, kalp kapakçıkları ve aortta kusur veya komplikasyonlar ile elastik lifler bakımından zengin olan akciğer ve gözlerde zayıflık izlenebilir. Aort yırtılması gibi ölümcül sonuçlarla karşılaşılması için hastalara sürekli takip edilmelidir.



## Marfan Sendromunun özellikleri

# Proteoglikanlar:

Ekstresellüler matriksin kollagen ve elastin lifleri, büyük miktarda glikozaminoglikan içeren ağ şeklinde proteoglikandan oluşan jel benzeri yapıyı tutarlar. Pekçok glikozaminoglikandan oluşan proteoglikanlar merkezi proteine tutunarak dallanmalar şeklindeki değişik kombinasyonlarla ekstresellüler matriksin ağ yapısını meydana getirirler.

## Glikozaminoglikanlar:

Tekrarlanan disakkarit birimler ile karakterize edilen yüksek molekül ağırlıklı şeker polimeridir. En yaygın üç tipi bulunur. Bunlar: kondroitin sülfat, keratan sülfat ve hiyaluronattır. Disakkaritin iki şekerinden biri ya N-asetilglukozamin ya da N-asetilgalaktozamin olmak üzere bir amino şeker içerir. Bu nedenle glukozaminoglikan adı verilmektedir. Diğer şeker ise galaktoz ve glukoronattır. Çoğunlukla bu şeker gruplarına bir veya daha fazla sülfat bağlanabilir. Glikozaminoglikanlar proteoglikanların bileşeni olarak onlara bağlıdırlar. Ancak sadece hiyaluronat serbesttir. Hiyaluronat hareketli kemiklerin eklem yerlerinde veya sürtünmenin fazla olduğu yerlerde bol miktarda bulunarak ortamın kayganlaşmasını sağlar.

# Adheziv Glikoproteinler

Ekstrasellüler matriks ile plazma membranı arasındaki bağlantılar adheziv glikoproteinler sağlanır. Bu proteinler, ekstrasellüler matriksi oluşturan proteoglikanlar ile kollagenleri hem birbirine hem de membran yüzeyindeki reseptörlere bağlarlar. Adheziv glikoproteinlerin en yaygınları **fibronektin** ve **lamininler**dir.



## Fibronektinler

Fibronektinler ekstrasellüler matrikste erimeyen fibriller olarak hücreyüzeyine gevşekçe bağlıdırlar. Disülfid bağlarıyla bağlanan her biri yaklaşık 2500 aminoasitten oluşan iki çok büyük polipeptitten meydana gelir. Kollagen ve heparin gibi, ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yanısıra hücre yüzey reseptörleri de bağlar. Hücrelerin yapışmasında köprü gibi görev yapar. Ayrıca embriyonik gelişim esnasında hücre hareketinde de etken rol almaktadır. Fibronektin, kanser transformasyonuna uğramış hücrelerde ya yoktur yada çok azdır. Fibronektin bakımından hücrenin bu değişimi başka hücrelerle olan bağlarını koparma, lokal olarak dokulara girme ve dolayısıyla metastaz olaylarını açıklamaktadır.

## Lamininler

Basit omurgasızlardan insanlara kadar yaygın olarak bulunurlar. Laminin molekül ağırlığı yaklaşık 850.000 olan alfa, beta ve gama olmak üzere üç uzun polipeptitten oluşur. Bu üç alt ünite birkaç tip ve kombinasyonlar ile lamininin alt tiplerini oluşturmaktadır. Vücut sıvıları ve destek dokularında yaygın olarak bulunan fibronektinlerin aksine, lamininler bazal laminada en bol bulunan adheziv proteinlerdir. Lamininler bazal laminanın epitel hücrelerine bakan tarafta lokalize olmuştur. Dolayısıyla hücreleri bazal laminaya bağlayan bir köprü görevi yapar. Fibronektinler ise, konnektif dokuya bakan tarafta bulunurlar.

Bazal lamina epitel hücrelerini konnektif dokudan ayıran 50 nm kalınlığındaki bir tabakadır. Bazal lamina, hücre membranına benzer olarak, dokularda moleküllerin hareketini düzenleyen bariyer şeklinde görev yapar. Enfeksiyon esnasında lökosit geçişine izin verir. Bazı kanser hücreleri, bazal laminaya bağlanma eğilimi gösterirler. Bu hücrelerin bazal laminaya bağlanma yeteneklerindeki artış, onların hareketlerini kolaylaştırdığı ve vücudun başka bölgelerine göç etmelerini sağlayarak ikincil tümörlerin oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca **metalloproteinazlar** (MMP) gibi bazı enzimler bazal laminanın giricilik özelliklerini değiştirebilirler. Örneğin vücudun diğer taraflarına yayılma gösteren tümör hücrelerinin bazal laminasında MMP aktivitesinin çok yüksek olduğu bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

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.

GoodmanSR., 2008, MedicalCell Biology, thirdedition, Academicpress, London.

Madigan MT., 2010, Brock Mikroroganizmaların Biyolojisi (11. Baskıdan çeviri, çeviri edt. Çökmüş C.), ISBN: 978-605-5829-62-9, Palme Yayınları, Ankara.

DERSE KATILIMINIZ İÇİN  
TEŞEKKÜRLER...