

Orijinal Soru: Temel Bilimler 15


15. Hücre içerisinde yanlış katlanmış veya istenmeyen proteinleri işaretleyerek proteazomlar tarafından tanınmasını sağlayan molekül aşağıdakilerden hangisidir?

- A) t-SNARE
- B) Atg-8
- C) mTOR
- D) Ubikuitin
- E) Kaspaz-8

Doğru Cevap:D

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)



TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

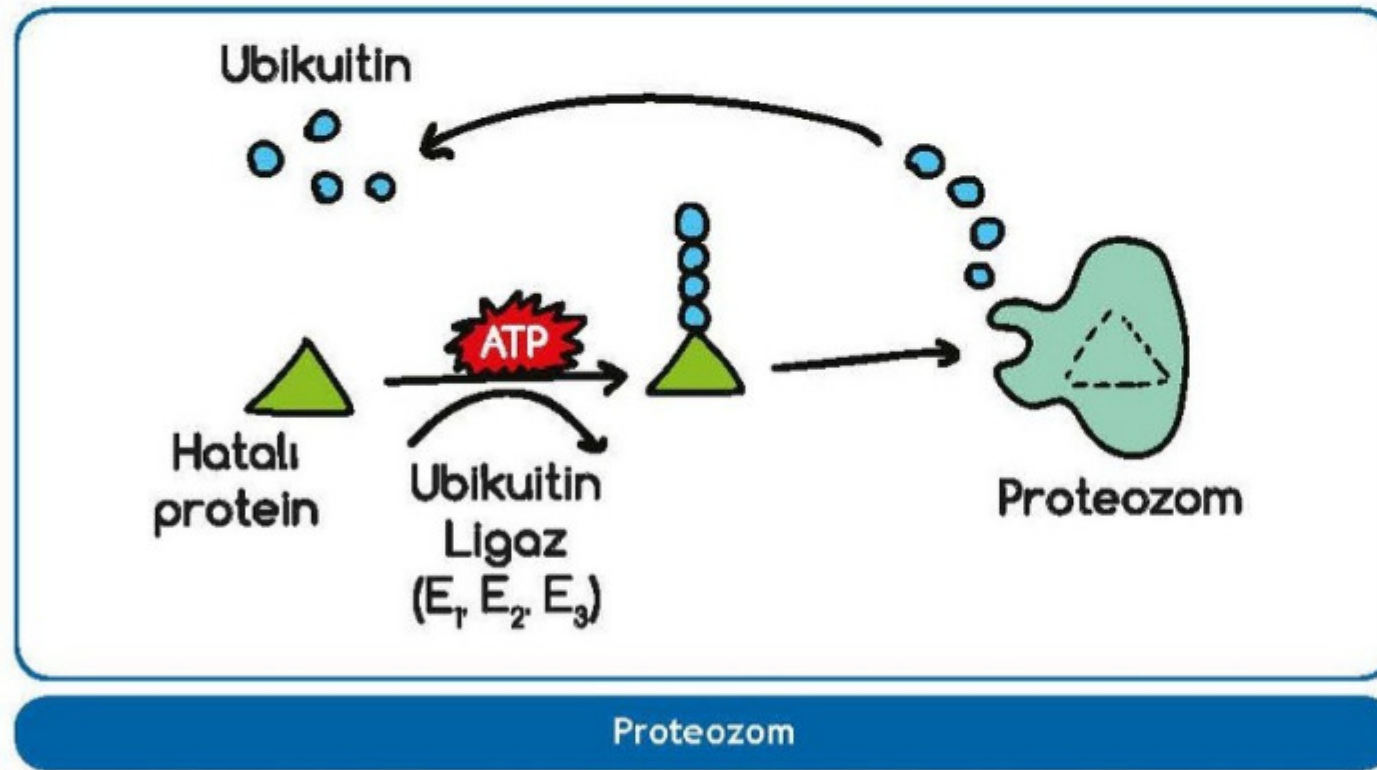
47

Proteozom

- ATPaz içeren ve **ubikuitin** moleküllerinin tutunduğu proteinleri tanıyan düzenleyici bölgesi bulunur.
- **Ubikuitin** molekülü, **hatalı kıvrılmış** ya da **virüs tarafından kodlanmış proteinlerin**, yıkım için **proteozomlara aktarılmasını** sağlar.

Temel Bilimler 15. soru
Tusdata Fizyoloji Histoloji Embriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 047

- Beyinde bu olay direkt beyin fonksiyonlarını etkiler ve nörodejenerasyon yapar.
- **Alzheimer** ve **Huntington** hastalığı bu şekildeki protein agregatlarla oluşan nörolojik hastalıklardır.
- **Kas atrofisinde** atrofik miyofibrilleri ortadan kaldıran organel proteozomdur.



Peroksizom (Mikro Cisim)

- Küçük, sferik zarlı organellerdir.
- Yağ asitlerinden hidrojen atomunu uzaklaştırmak için **oksijen kullanan enzimler** içerir (**oksidazlar**).
- Peroksizomun esas görevi, **spesifik organik substratları okside etmektir** ($2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$).
- **Böbrek** ve **karaciğer** hücrelerinde bol bulunurlar.
- Mitokondri gibi **oksijen kullanırlar**, ancak **ATP sentezi yapmazlar**.
- Lizozomlara fiziksel açıdan benzerler, iki önemli farkları vardır:
 1. Golgi aparatı tarafından değil, **kendilerini çoğaltarak (self-replication)** ya da düz endoplazmik retikulumun tomurcuklanması veya bölünmesiyle oluşurlar (Janqueira's Basic Histology). (NOT: Biyokimya kaynaklarında peroksizomun bu özelliklerinden bahsedilmemektedir)
 2. Hidrolazlardan çok, **oksidaz enzimleri** içerirler.
- Biyokimyasal **markeri katalazdır**.
- Peroksizom ayrıca, **ilaçların** ve bazı **toksik maddelerin**, **karaciğer** ve **böbrekte yıkımından** da sorumludur.
- Etil alkol kullanan kişilerde alınan **alkolün yarısı asetaldehite** peroksizomlarda çevrilir.
- **Safra asitlerinin safra tuzlarına (glisin ve taurin ile konjugasyon)** dönüştüğü yerdir.
- Peroksizomlarda katalazdan başka, **ürat oksidaz** (diğer memelilerden farklı olarak, ürat oksidaz (ürikaz) enzimi insanda bulunmaz), **D ve L amino asit oksidaz**, **hidroksiasit oksidaz** gibi enzimler de bulunur.
- Proteinler, **şaperon proteinler (peroksin)** adını alan özgün sinyal zincirleriyle peroksizomlara yönlendirilirler.

İLGİLİ NOTLAR

Bazen tek bir cümleyle yakalarsınız soruyu... O kadar net ki cevap...

ANTİJENLERE BAĞIŞIK YANIT GELİŞİMİ

TİMUSA BAĞIMLI OLAN VE OLMAYAN ANTİJENLER

Antijenler, kendilerine karşı bağışık yanıt geliştirilebilmesi için T lenfositlere gereksinim duyulup duyulmamasına göre iki grupta incelenir.

Timusa Bağımlı (Tdep) Antijenler:

Bunlar, L-amino asitlerden oluşturulmuş protein yapısındaki antijenlerdir. Bunlara karşı bağışık yanıtın gelişimi için **sürecin T lenfositlerce yönetilmesi gereklidir**. Bu antijenlere karşı geliştirilen bağışık yanıt ilkin IgM, ardından da kalıcı IgG antikorlarının üretilmesi ve hafıza immünitesi gelişmesi ile sonuçlanır.

Timusa Bağımlı Olmayan (Tind) Antijenler:

Bunlar; LPS, bakterilere özgü amino asitler olan poli-D aminoasitler, dekstran ve levan gibi antijenlerdir. Bu tür antijenlere karşı bağışık yanıt gelişimi için ortamda **T lenfositlerin bulunması ve süreci yönetmesi gerekmez**. Bunlara karşı gelişen bağışık yanıtta B lenfositlerin antijen ile direkt olarak uyarılması yeterlidir. Sonuçta sadece IgM yapısında antikorlar üretilir. Hafıza immünitesi gelişimi ise söz konusu değildir.

Antijenlere Bağışık Yanıt Gelişim Kuralları:

Yapısı ne olursa olsun, antijenlere karşı bağışık yanıtın oluşturulabilmesi için gereken ilk koşul, bunların T veya B lenfositlerce yabancı olarak tanınmasıdır.

- **T lenfositler**, süperantijenler dışındaki **Tdep antijenleri** direkt karşılaşma ile tanıyamazlar. Protein yapısındaki antijenlerin öncelikle APC tarafından determinantlarına kadar parçalanması, polisakkarit ve lipitlerden arındırılması gereklidir. Çıplaklaştırılan antijenik determinantlar, MHC class II antijenlerinin kovuğuna yerleştirilirler. CD4+ T lenfositlere sunulurlar.
- Stafilokok enterotoksinleri (ör. TSST-1) ve streptokok pirojenik ekzotoksin gibi süperantijenler ise APC'lerde saflaştırılma işlemi gerektirmeyen, MHC class II ve CD4+ T lenfositlere direkt olarak bağlanabilen proteinlerdir. Bunlar, APC sunumu gereksiz CD4+ T lenfositleri ve karşılaştıkları monosit/makrofajları poliklonal olarak uyarabilirler ve kontrolsüzce sitokin salınmasına neden olurlar.
- **B lenfositler** her iki cinsten antijene karşı da işlem yapabilirler.
 - **Tind antijenleri** BCR'leri ile yakalarlar ve direkt olarak işleme sokarlar. Otomatik olarak, bunlara özgül IgM sentezi yaparlar.
 - **Tdep antijenler** için de APC görevini üstlenirler ve T lenfositlere sunarlar.
- APC'lerin T lenfositlere antijeni sunmalarında iki farklı durum söz konusudur:

Temel Bilimler 15. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu. 2. Fasikül Sayfa 540

ENDOJEN ANTİJEN SUNUMU VE BAĞIŞIK YANIT

Yabancı Endojen Antijenlerin Yakalanması:

- Virüs ya da tümörlere ait **yabancı-anormal proteinlerin** sentezi granüllü endoplazmik retikulumla ilişkili ribozomlarda yapılır.
- Bu patolojik sürece karşı uyarılan immün sistem, IFN- γ sekresyonu ile protein parçalayıcı sitoplazmik bir mekanizmayı, **ubikutin-proteazom yolunu** aktive eder. Böylece patolojik proteinlerin parçalara ayrılması ve zorunlu olarak granüllü endoplazmik retikulum içine yönlendirilmesi sağlanmış olur.
 - Sentezlenen yabancı-anormal proteinler, konak proteinlerinden farklı içerikleri ve **tuhaf moleküler katlantıları** nedeni ile, bütün ökaryotik hücrelerde bulunan küçük, özel bir protein (**ubikutin**) tarafından tanınırlar ve **etiketlenirler**.

Hatalı katlanmış proteinleri işaretleyen "etiket proteini" sorulmuş.

Temel Bilimler 15. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu. 2. Fasikül Sayfa 541

- İşaretlenmiş olan proteinler ubiquitin tarafından zorunlu olarak proteazomlara taşınırlar.
- **Proteazomlar**, çok fonksiyonlu proteazlar içeren, yan yana dört halkadan oluşan, iki tarafı açık fiçli görünümündeki moleküllerdir.
- Ubikutin-protein kompleksi proteazom kanalından geçirilirken proteinlerdeki peptit bağları koparılır. Proteinler **8-10 amino asitlik** peptit parçacıklarına kadar kırılmış olur.
- Bu etiketleme ve kırma mekanizması, yani ubiquitin-proteazom yolu, **kısa yarı-ömürlü hücre içi proteinlerin** amino asitlere kadar parçalanması işleminde de kullanılır.

- Bu şekilde ufalanan endojen protein antijenler, bir ucu sitoplazmada, diğer ucu granüllü endoplazmik retikulum lumeninde bulunan iletili bir tüp sistemine, **Transporter Associated with antigen Processing (TAP)** iletim kanallarına getirilirler (Şekil III-40).



Şekil III-40: Ubikutin-proteazom yolu

- Kısa, 8-10 amino asitlik peptitlere indirgenmiş olan endojen antijenik proteinler, TAP aracılığıyla zorunlu olarak granüllü endoplazmik retikulum lumenine iletilirler. Burada, yeni sentezlenmiş olan MHC class I moleküllerinin kovukları tarafından yakalanırlar.
- MHC class I, B2 mikroglobülin ve antijen kompleksi Golgi cihazı yolu ile hücre yüzeyine taşınır ve böylece yüzeye sunulmuş olur.

Konak Hücrenin Fedası Edilmesi:

- Yabancı proteini hücre yüzeyine sunmuş olan MHC class I molekülleri, IL-2 ve IFN-gamma uyarısı ile aktive hale gelmiş olan **CD8+ sitotoksik T lenfositler** (CTL) tarafından tanınırlar. CTL, MHC class I'e THR-CD3 kompleksi ile, B7 molekülüne de CD28 ile bağlanır (Tablo III-12).

Tablo III-12: CD8+ T lenfosit ve hedef hücre bağlanmasındaki adezyon molekülleri

	Karşılıklı Etkileşen Adezyon Molekülleri				
Hedef hücre	ICAM-1	MHC class I	Yabancı Antijen	LFA-3	B7-1/B7-2
CD8+ T lenfosit	LFA-1	CD8	THR-CD3	CD2	CD28

- CTL içine sinyal iletimini, THR ile kompleks halde bulunan **CD3 molekülleri** yapar.
- Sinyali alan bir CTL, kalsiyuma bağımlı bir mekanizma ile konak hücre sitoplazmik membranına **perforin** proteinlerini gönderir. Membranda kanallar açılır.
- Fas-FasL birleşmesi ile öncü CASPASE sistemini aktive eder.
- CTL'lerde bulunan serin esteraz (**granzim-B**) enzimleri, bu perforin kanallarından içeri girerler.
- Granzim-B efektör CASPASE sistemini, o da **CASPASE ile aktiflenen DNaz'ı (CAD)** uyarır.
- **CAD**, hücre DNA'sını parçalara ayırmaya başlar. Hücre apoptoz ile öldürülür (Şekil III-41).

Düz Endoplazmik Retikulum (DER)

- Ökaryotik hücrelerde granülsüz (düz) endoplazmik retikulumda bulunan **sitokrom p450 monooksijenaz** enzim kompleksinde ksenobiyotiklerin, yağda çözünen ilaçların **detoksifikasyonu** gerçekleşir.
- Ayrıca kolesterolden **steroit hormon** sentezinde görev alan birçok enzim düz endoplazmik retikulumda bulunur.
- Yağ asitlerinin **zincir uzaması** ve **çifte bağların** eklenmesi, **triacilgliserol** ve **fosfolipit sentezi** de düz endoplazmik retikulumda gerçekleşir.
- Yağda eriyen ilaçlar veya yabancı bileşiklerin bir çoğu, vücutta **Faz I** ve **Faz II** gibi tepkimelerle metabolize edilir. **Faz I** reaksiyonda, ilaçlar ilk önce **sitokrom P450** enzim sistemi tarafından **hidroksilasyona** uğratılır. Daha sonra hidroksillenen ilaç, **Faz II** reaksiyonda **konjugasyon** ile vücuttan uzaklaştırılır.

Tablo 4-6. Detoksifikasyonda rol oynayan bileşikler ve mekanizmalar

Bileşik Adı	Mekanizma
<ul style="list-style-type: none"> • Asetil-KoA • Fosfoadenozil fosfosülfat (PAPS) • Glukuronik asit • Metiyonin • Glutatyon • Glisin 	<ul style="list-style-type: none"> • Asetillenme • Sülfatlanma • Glukronidasyon • Metillenme • Glutatyonla konjugasyon • Glisinle konjugasyon

- Glutatyon ile detoksifikasyonda görev alan **glutatyon transferaz** enzimi, sitozol, mikrozom ve mitokondride bulunur.
- Faz I reaksiyonda görev alan mikrozomal sitokrom P450 enzim sistemine bu ismin verilmesinin nedeni, spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda karbonmonoksit maruz kaldığında inhibe olması ve belirgin bir pik görülmesidir. Sonuçta **karbonmonoksit**, karaciğerde **sitokrom P450 enzim** sistemini **inhibe ederek**, ilaçların ve diğer yabancı bileşiklerin **hidroksilasyonunu inhibe** eder.

LİZOZOM VE GÖREVLERİ

- Bir grup **asit hidrolaz** taşıyan lizozomlarda proteinlerin, nükleik asitlerin, polisakkarit ve lipitler gibi **makromoleküllerin yıkımı** gerçekleşir. Bu enzimler lizozomlardaki **asit pH** değerinde etkilidir. Normal sitozolik pH 7,5 iken, **V tipi H ATPaz**'ların etkisiyle lizozom gibi organellerde **pH 3 ila 6** arasına düşürülür. V tipi H ATPazlar hayvan hücrelerinde lizozom, endozom, Golgi aygıtı ve sinaptik veziküllerin **asitleştirilmesinden** sorumludur. V tipi H ATPaz'daki V harfi, Vakuoller'deki V harfinden gelir.
- Endositoz ile alınan makromoleküller **fagositoz** ve **otofaji** ile parçalanır. Hücre bileşenlerinin sıra ile yıkılmasında, gelişme sürecinde ve dokunun yeniden yapılandırılmasında otofaji önem kazanır.
- Bir proteinin yarı ömrü dakikalar ile günler arasında değişir. Ökaryotik hücrelerde intrasellüler **proteinler iki temel yolla** yıkılır.

✓ Ekstrasellüler membranda bulunan ve uzun ömürlü intrasellüler proteinler

Temel Bilimler 15. soru

Tusdata Biyokimya Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 202

- ✓ Ancak anormal ve kısa ömürlü proteinlerin yıkımı, sitozolda yer alan ve **proteozom** adı verilen yapılarda, **ATP'ye bağımlı** bir şekilde meydana gelir. Bu olayda **ubikutin** adı verilen ve proteinlerin **işaretlenerek yıkılmasını** sağlayan (Şekil 4-11) bir madde görev alır. Ubikütün, yıkılacak olan proteine, **ubikütün ligaz** adı verilen bir enzimle bağlanır. **İşaretlenmiş** olan **protein, proteozomlarda** yıkılır.