

O-1

KOLONİ STİMÜLAN FAKTÖRLERİN MOLEKÜLER ETKİ MEKANİZMALARI

Tevfik Akoğlu

Birçok kök hücrenin in vitro kültürü yapılabilmektedir. Bu kültürlerde “conditioning medium” denilen ve özel olarak hazırlanan ortamların kullanılması zorunludur. Başlangıçta bu amaçla kullanılan ortam “poke week mitojen” ile uyarılmış dalak hücresi kültüründen elde edilmekte idi. Daha sonra bu özel ortam içinde koloni stimüle eden faktörler olarak bilinen ve glikoprotein yapısında birçok madde izole edilebildi. Kök hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyon yeteneklerinin ise bu faktörlere mutlak bağımlı olduğu anlaşıldı. Teknolojinin gelişmesi ile son yıllarda bazı yeni faktörler ise, önce reseptörlerinin bulunması, daha sonra bu reseptörün ligandının saptanması ile (örneğin trombopoietin) şeklinde keşfedildi. Hemopoeti pekçok faktör direkt veya indirekt olarak etkileyebilmektedir. Koloni stimüle eden faktör olarak tanımlanan faktörler daha çok direkt etkili olanlardır.

Direkt etkili olan faktörlerin reseptörleri başlıca iki ana grup olarak sınıflandırılır. Birinci grup sitokin ailesi reseptör grubudur. Bu grubun üyeleri diğer birçok sitokin reseptörleri ile ortak özellik taşır. Hücre dışında yaklaşık 100 aminoasitten oluşan bir parçası vardır ve 7 adet beta zinciri şeklindeki bu dizi birbiri üzerine katlanarak sandviç şeklinde tabakalar oluşturur. Bu reseptöre bağlanan büyüme faktörü ise, bu yapı ile tam uyum gösteren alfa helikslerinden oluşmaktadır. Reseptör ligand bağlanmasını takiben JAK (Janus kinaz) ailesinin birçok proteini aktive olur. Aynı zamanda Shc proteinini (sarc homoloji domain-II-containing protein) bağlar ve bu tirozin kinaz üzerine bağlanır. Böylece diğer tirozin kinazların fosforilasyonu gerçekleşir. Büyüme faktörünün reseptörüne bağlanması ile aynı zamanda fosfoinositol-3-OH kinaz enzimi (P13 kinaz) aktive olur.

Hücre membranı altındaki bu aktivasyonlardan sonraki mekanizmalar oldukça karmaşıktır ve tam olarak anlaşılabilmemiştir. Ancak bunları takiben STAT ailesi proteinlerinin (Signal Transducer and Activator of Transcription) aktive olduğu ve bunların sitoplazmadan nükleusa geçerek DNA üzerinde kendilerine özel yerlere bağlanarak transkripsiyon faktörü olarak rol oynadıkları bilinmektedir.

İkinci reseptör grubu ise kendisi protein tirozin kinazdır. Örneğin “c-kit ligand” (Stem cell faktör) ve CSF-1 bu tip reseptörlere bağlanır. Bu reseptör-

ler sırası ile c-kit ve c-fms proto-onkogenlerinin ürünüdür. Bunlar dışında FLK-2/FLT-3, STK-1, FLK-1, MRK, TIE ve TEK gibi başka protein tirozin kinaz reseptörleri de ayırt edilmiştir. Tüm bu protein tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu hücre içinde benzer mekanizmalar ile nükleer faktörlerin aktivasyonuna, daha sonra bunların nukleusa geçip DNA ile bağlanması ve sonuç olarak hücrenin büyüme, proliferasyon veya diferansiyasyon yönünde uyarılmasını sağlarlar.