



**YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN-EDEBİYAT FAKÜLTESİ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK BÖLÜMÜ**

Hücre Sinyal İletimi

Doç.Dr. Banu Mansuroğlu
İstanbul

Kaynak: Cooper and Hausman, Hücre Moleküler Yaklaşım.

Çeviri Editörleri Sakızlı ve Atabey, 2006

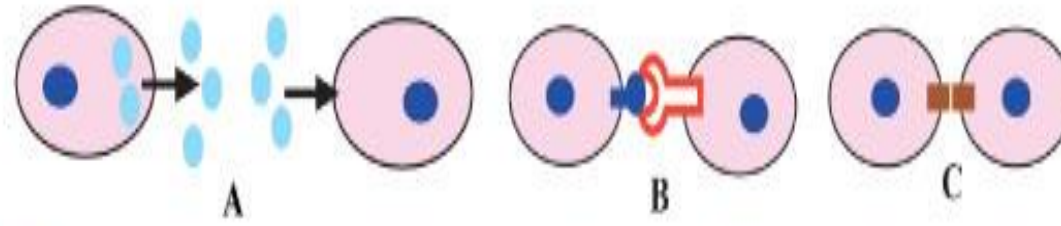
Prof.Dr.Hasan Veysi, Moleküler Hücre Biyolojisi, 2013

SİNYAL İLETİMİ MOLEKÜLLERİ VE RESEPTÖRLERİ

- Hiçbir hücre izole yaşayamaz; hücresel haberleşme tüm hücrelerin temel bir özelliği olup her canlı organizmanın işlev ve yeteneklerine şekil verir.
- Tek hücreli organizmalar bile kendi aralarında ve diğer organizmalarla haberleşme yeteneğine sahiptir. (feromonlar)
- Bitki ve hayvan hücrelerinde, hücreler arası bilgi alış verişini ve sinyal iletimini çeşitli tipte moleküller sağlar. Organizma içinde şeker, yağ ve aminoasit metabolizmasını, dokuların büyüme ve farklılaşmasını, protein sentez ve salgılanmasını ve hücre içi ve dışı sıvının bileşimini kontrol ederler.
- Ayrıca, hayvanlar ışık, oksijen, koku ve tat gibi çevrelerindeki çok sayıdaki sinyallere cevap verirler.
- Bu moleküllerin tamamı (ligandlar), hedef hücreler tarafından eksprese edilen reseptörlere bağlanırlar. Hedef hücrelerde sinyale özgün yanıt oluştururlar.
- Sinyal iletimini sağlayan moleküllerin yapı ve fonksiyonları arasında önemli farklılıklar vardır. Küçük moleküller (a.a. Veya lipid türevleri, asetil kolin), peptidler (insülin ve büyüme hormonu) hücre yüzeyine yapışık veya hücre dışı matrikse bağlanmış proteinler.

Hücre-Hücre Sinyal İletimi Tipleri

- Çok hücreli organizmalarda, hücreler arası bilgi ve iletişim, çok sayıda farklı molekülle sağlanır.
- Sinyal molekülleri (ligand) olarak adlandırılan bu moleküller uyarı oluşturmak isteyen hücre tarafından üretilir.
- Salgılanan bu ligand, hedef hücrenin zarında, sitoplasmasında veya nükleus zarında yer alan ve reseptör olarak adlandırılan bir proteine bağlanarak istenen etkinin oluşmasını sağlar.
- Bu sinyal molekülleri salgılandıkları kısımdan oldukça uzak bölgelerdeki hücrelere sinyal taşıdıkları gibi, hemen bitişiklerindeki komşu hücreye de taşıyabilirler.
- Ek olarak, sinyal iletimi moleküllerinin hedef hücredeki etki yolları farklıdır. Bazı sinyal iletimi molekülleri plazma zarından geçebilirler ve sitoplazmadaki veya çekirdekteki hücre içi reseptörlere bağlanabilirler, buna karşın çoğu reseptör hedef hücre yüzeyinde sergilenir.



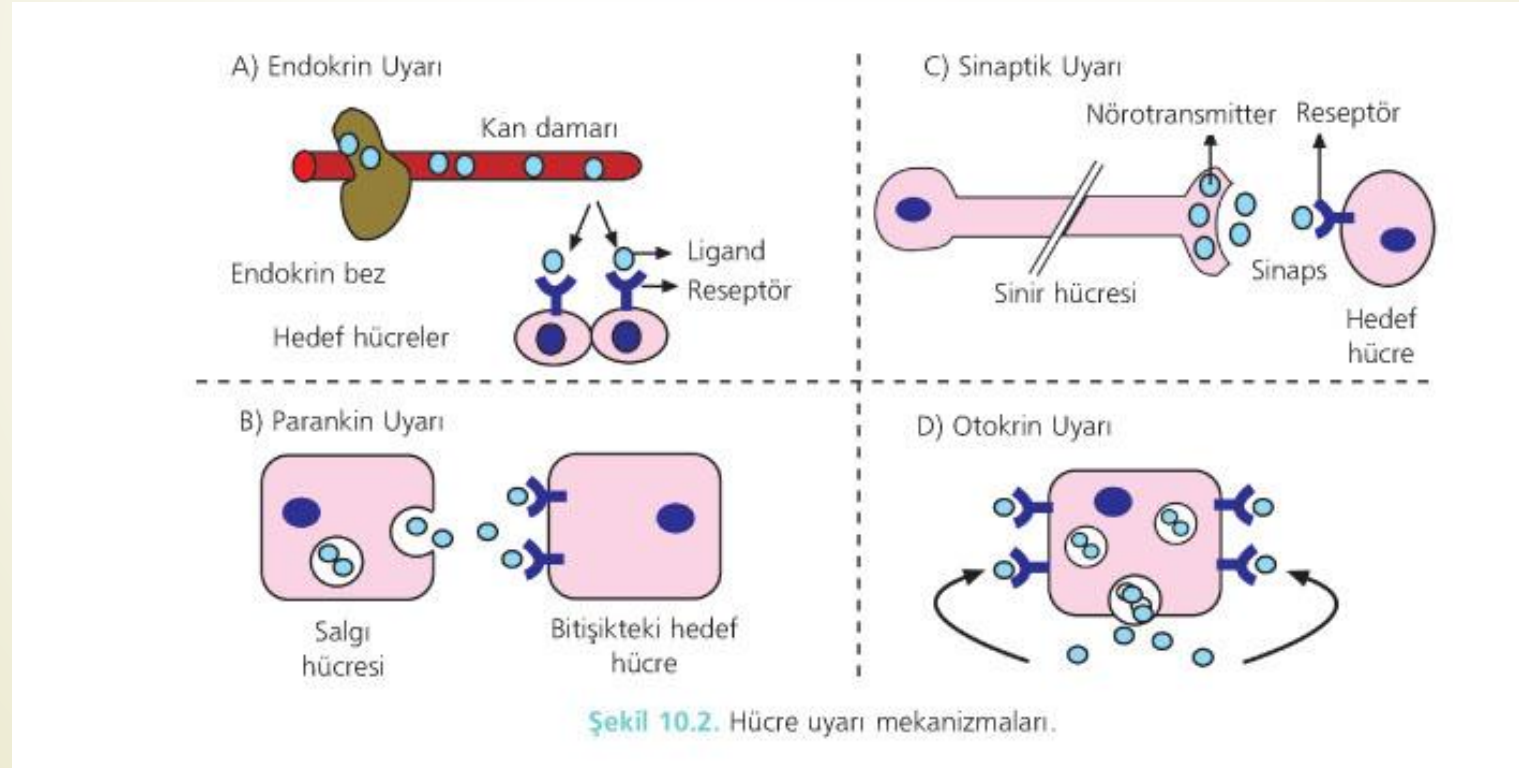
Şekil 10.1. Hücrelerin birbirleriyle ilişki kurma yolları. A) Salgılanan moleküller aracılığıyla uzaktan uyarı. B) Hücre zarında yer alan moleküller aracılığıyla fiziksel temas ile uyarı. C) Gap junctionlar aracılığıyla uyarı.

Hücre-Hücre Sinyal İletimi Tipleri

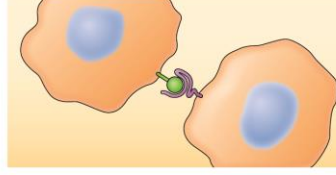
- Hücre sinyal iletimi; bir hücrenin komşusu ile doğrudan etkileşimiyle ya da salgılanan sinyal iletim molekülleri vasıtasıyla gerçekleşir.
- Doğrudan hücre-hücre (veya hücre-matriks) etkileşimleri tarafından gerçekleştirilen sinyal iletimi hayvan dokularındaki hücrelerin davranışlarının düzenlenmesinde rol oynar.
- Örneğin; integrinler ve kaderinler yalnızca hücre adezyon molekülü olarak fonksiyon görmezler, aynı zamanda hücre-hücre, hücre-matriks bağlantılarına yanıt olarak hücre proliferasyonu ve sağ kalımını düzenleyen sinyal iletimi molekülleridir.
- Ek olarak, hücreler komşu hücrelerin yüzeyindeki sinyal iletimi molekülleri ile etkileşime giren çeşitli hücre yüzey reseptörleri eksprese ederler.
- Bu gibi doğrudan hücre-hücre etkileşimleri aracılığı ile sinyal iletimi, embriyo gelişimi sırasında ve erişkin dokuların devamlılığının sağlanmasında görev alan farklı hücre tipleri arasındaki birçok etkileşimin düzenlenmesinde kritik rol oynar.

Bu hücre dışı sinyaller etkiyeceği hedef hücrenin uzaklığına bağlı olarak 4 farklı uyarı mekanizması gösterir.

1. Endokrin uyarı
2. Parakrin uyarı
3. Sinaptik uyarı
4. Otokrin uyarı

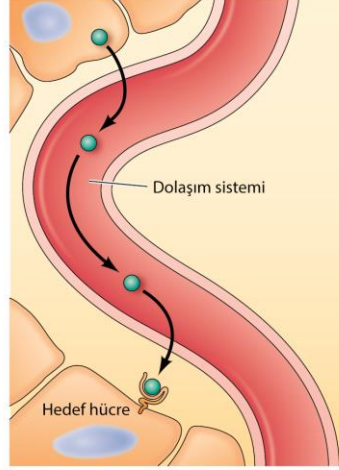


(A) Doğrudan hücre-hücre sinyal iletimi

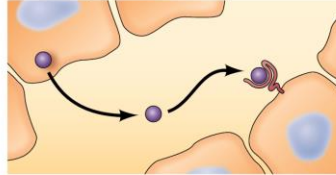


(B) Salgılanan moleküllerle sinyal iletimi

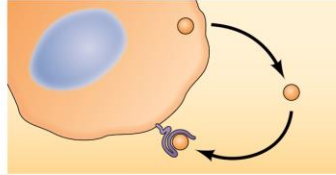
Endokrin sinyal iletimi

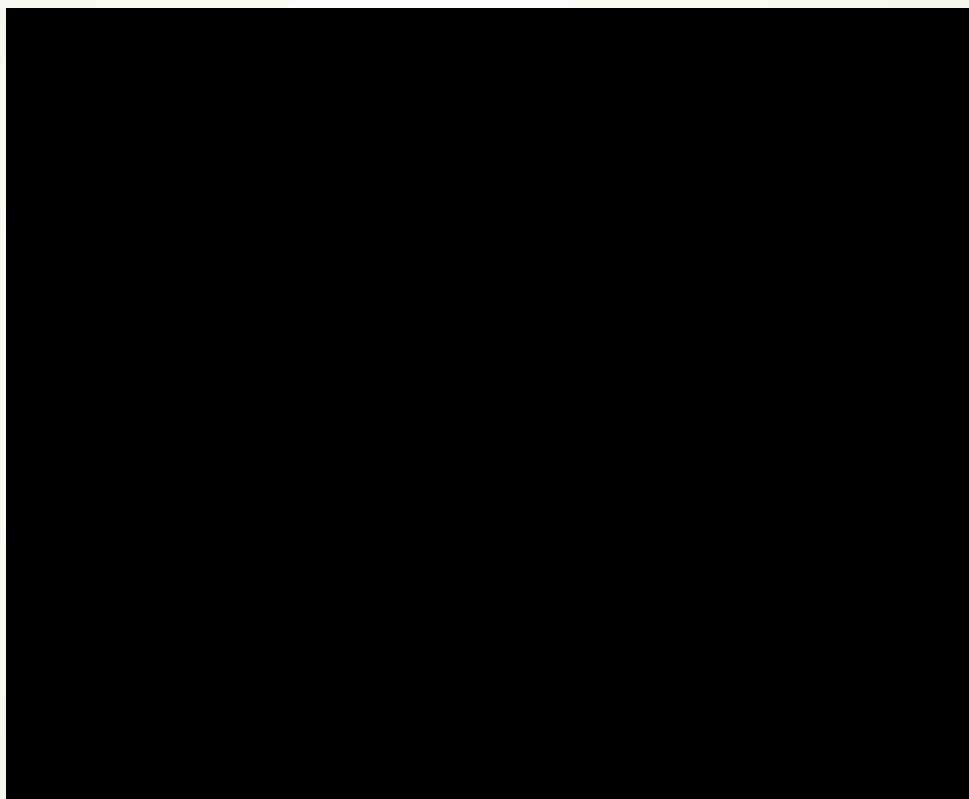


Parakrin sinyal iletimi



Otokrin sinyal iletimi





- Hücreler arası iletimin tipleri, ilettiği sinyalin uzaklığı esas alınarak sıklıkla sinyal iletimi dört genel kategoride incelenir:

1. **Endokrin sinyal iletiminde**, sinyal iletimi molekülleri (hormonlar) özelleşmiş endokrin hücrelerden sentezlenir ve dolaşım yoluyla taşınarak, uzak vücut bölgelerindeki hedef hücreler üzerinde etki gösterirler.
 2. Hormonların aksine, bazı sinyal iletimi molekülleri komşu hücrelerin davranışlarını lokal olarak etkilerler.
Parakrin sinyal iletiminde, bir hücreden salınan bir molekül, komşu hedef hücreleri etkiler.
 3. Sinir sisteminde bulunan sinir hücrelerince gerçekleştirilir. Bir sinir hücresinden diğerine yada bir sinir hücresinden kasa elektriksel impulsların iletimi, o sinir hücresinden salgılanan ve nörotransmitter adı verilen kimyasal uyarı molekülleri sayesinde gerçekleşir.
 4. Bazı hücreler kendi ürettikleri sinyal iletimi moleküllerine yanıt verirler. Bu da **otokrin sinyal iletimi** olarak adlandırılır.
- Örnek olarak, omurgalı bağışıklık sistem hücrelerinin yabancı antijenlere yanıtıdır. Belli bazı T lenfosit tipleri antijenik uyarıya yanıt olarak kendi çoğalmalarını uyaran bir büyüme faktörü sentezlerler, böylece o antijene yanıt veren T lenfosit sayısı artar ve bağışıklık amplifiye olur.

- Her dört uyarı tipinde de, hedef hücreler, kendilerine ulaşan uyarı molekülüne bağlanarak cevap oluşmasını sağlayan özel proteinlere sahiptir. Bu proteinler **reseptör** olarak adlandırılır.
- Uyarı molekülünün hedef hücredeki özel proteinlere bağlanması, gelen uyarıya cevabın başlamasına neden olur. Bu 4 uyarı tipinde de uyarı iletiminde ligand ve reseptörler kullanılır. Bunlar arasındaki fark bunların **hız ve seçiciliğidir**.
- Yüksek yapılı canlılarda, endokrin hücreler ile sinir hücreleri o canlının yaşaması için gerekli aktivitelerin düzenlenmesinde birlikte çalışırlar.
- Endokrin hücreler -----hormon salgırlar----- kapillere difüze olarak dolaşıma katılır ----- dolaşım yoluyla bütün vücut ve dokulara taşınırlar.
- Hedef doku ----- kapillerden ekstrasellüler sıvıya geçer ----- ve hücre reseptörlerine bağlanırlar.
- Hormonlar salgılandıktan sonra dakikalar alan bir sürede hedef hücreye ulaşır.

- 
- 
- Hormonlar, ekstrasellüler sıvı ve dolaşımda çok düşük konsantrasyonlarda, sinir ucundan salınan nörotransmitterler ise yüksek konsantrasyonlarda görevlerini yaparlar.
 - Sinir hücreleri kendileriyle sinaps yapan hücreyi uyardıkları için sinirsel uyarının iletim hızı çok fazladır.
 - Ekstrasellüler sinyallere iletişim genellikle altı aşamayı içerir:
 1. Uyarı molekülü sentezi
 2. Uyarı hücrelerinden uyarı molekülünün salınımı
 3. Uyarı molekülünün, hedef hücreye taşınması
 4. Özel reseptör proteince uyarının alınması
 5. Reseptör-uyarı molekülü kompleksince tetiği çekilen hücresel metabolizmada değişiklik
 6. Görevi biten uyarı molekülünün uzaklaşması

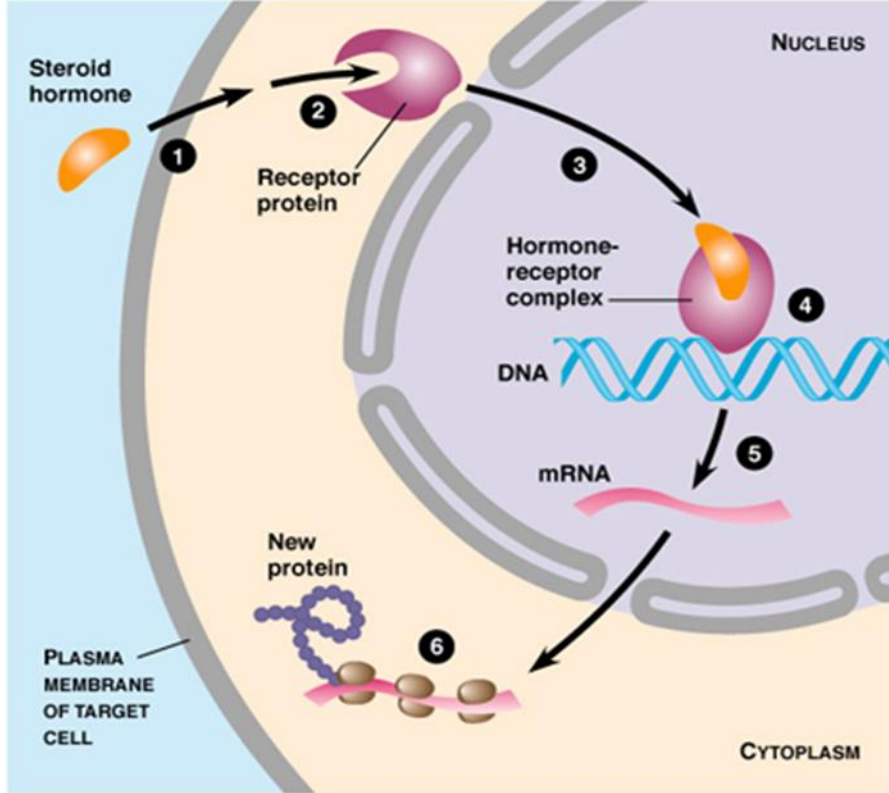
Hücresel Metabolizmada Extrasselüler Sinyallerin Rolü

- ❖ Bazı sinyaller hedef hücrede zaten mevcut olan bir ya da daha fazla enzimin aktivitesinde değişikliğe yol açar, bu da hücre yanıtının hızlı olmasını sağlar.
- ❖ Bu şekilde hızlı değişiklikler oluşturan uyarı moleküllerinin çoğu suda çözülebilir yapıda olup hücre zarı üzerinde yer alan özel reseptörlere bağlanırlar.
- ❖ Suda çözünür yapıda olmayan diğer uyarı molekülleri ise gen ekspresyonunu uyarırlar. Bu moleküller yağda çözünür yapıdadır ve suda-çözünür uyarı moleküllerinin oluşturduğu değişikliklerden daha yavaş fakat daha uzun süre yanıtı yol açarlar.

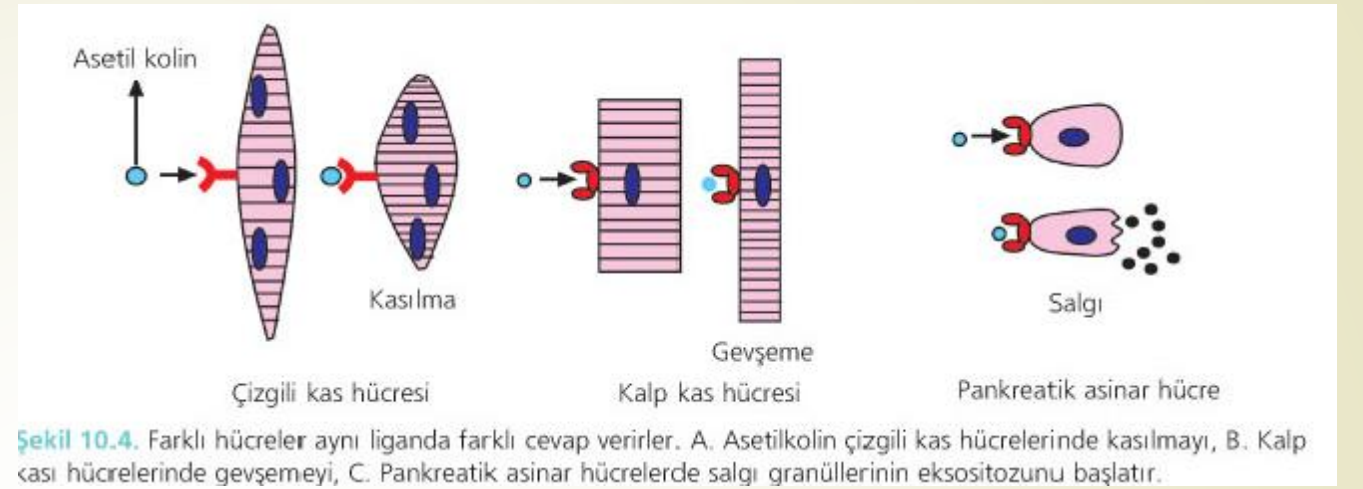
Ligand İlişkili Reseptörler

- Bütün sinyal iletim molekülleri hedef hücreleri üzerinde bulunan *hücre dışı proteinler* *sitosol veya nükleusa yerleşebilen hücre içi proteinlere* bağlanarak etki gösterirler.
- ✓ Pek çok durumda, bu reseptörler hedef hücre yüzeylerinde eksprese edilirler, ancak bazı reseptörler sitozol ve nükleusa yerleşebilen hücre içi proteinlerdir.
- ✓ Uyarı molekülü (ligand) reseptöre bağlandığında reseptör-ligand kompleksi hücre fonksiyonunu değiştiren bir dizi tepkimeyi başlatır.
- Steroid hormon grup sinyal iletimi molekülleri ; *tiroid hormonu, vitamin D3 ve retinoik asit* dahildir.

Hidrofobik özelliklerinden dolayı **steroid hormonlar**; plazma zarından **difüzyon ile** hücre içine girebilme özelliğine sahiptir.



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

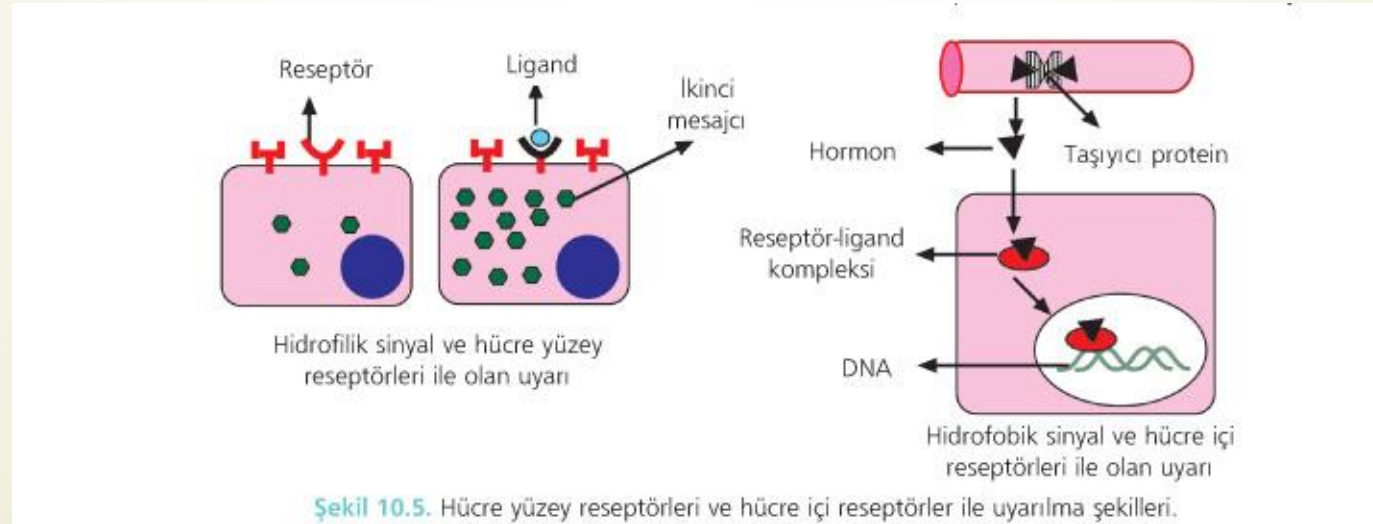


Şekil 10.4. Farklı hücreler aynı liganda farklı cevap verirler. A. Asetilkolin çizgili kas hücrelerinde kasılmayı, B. Kalp kası hücrelerinde gevşemeyi, C. Pankreatik asinar hücrelerde salgı granüllerinin eksositozunu başlatır.

Örneğin; Asetilkolin reseptörleri çizgili kas, kalp kası ve pankreatik asinar hücrelerin yüzeylerinde yer alır. Komşu nörondan salınan asetilkolin, çizgili kas hücresinde kasılmayı başlatırken, kalp kası hücrelerinde gevşetmeyi başlatmakta, pankreatik asinar hücrelerde ise sindirim enzimlerini içeren salgı granülleri ekzositozu başlatmaktadır. Buna karşılık bazı hücrelerde farklı reseptör hormon kompleksleri aynı hücresel yanıtı başlatmaktadır.

Uyarı Molekülleri Hücreye iki yolla girer

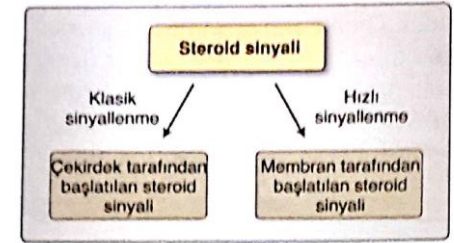
- Hormonların çoğu, lokal kimyasal mediyatörler ve bilinen tüm nörotransmitterler suda çözünür.
- Buna karşın, troid hormonları ve steroid yapılı hormonlar suda çözünmezler. Özel taşıyıcı proteinlere bağlanmak suretiyle kan içinde taşınırlar.



- 
- 
- Hidrofobik yapıda olan steroid yapılı hormonlar kanda saatlerce kalabilirler.
 - Hidrofobik yapıdaki steroid hormonlar etkisi uzun süre devam eden cevaplar oluştururlar.
 - Bu özelliklerinden dolayı ligandların ilişki kurdukları reseptörleri genel olarak iki sınıfa ayırabiliriz:
 1. Hücre içi reseptörler (Steroid hormon reseptörleri)
 2. Hücre yüzey reseptörleri (Suda çözünür hormon reseptörleri)

Hücre içi reseptörler

- Hücre içi reseptörlerin kullanımı, klasik steroid hormon sinyallenmesini, membrana bağlı reseptörleri kullanan peptid hormonları ve büyüme faktörlerini de içeren hidrofilik sinyalleme faktörleri aracılığı ile gerçekleşen sinyallerden ayırır.
- Hücre içi reseptörlerle etkileşen hormon gruplarının temsilcileri steroidler, tiroksin ve retinoid asittir. Steroid hücre içi reseptörler, hedef hücrelerin sitoplazmalarında ya da çekirdeklerinde yerleşmişlerdir.
- Steroid hormon reseptörleri **ligand ile aktive edilen transkripsiyon faktörleri** olarak görev yaparlar. Ligandları (hormon) kendilerine bağlanır ve onları aktive eder; böylece DNA'ya bağlanabilir ve spesifik bir genin transkripsiyonunu (mrNA yapımını) aktive eder. Oluşan ürün daha sonra proteine çevrilir. Steroid sinyallenmesinin bu klasik türü **çekirdek tarafından başlatılan steroid sinyallenmesi (NISS)** olarak bilinir.



Figür 19.1
Steroid sinyallenmesinin mekanizmaları.

Hücre içi reseptörler

Bazı steroid hormonların eklenmesinden saniyeler ya da dakikalar sonra, hedef hücrelerde başka sinyallenme etkileri de gözlemlenebilir. Hücre içi kalsiyum konsantrasyonunda değişiklik, G proteinlerin aktivasyonu ve protein kinaz aktivitesinin uyarılması bu etkilerden biri olabilir. Klasik hücre içi reseptörleri bu etkilere aracılık etmezler; ancak plazma membranındaki steroid reseptörleri sayesinde bu gerçekleşir. İşte bu, klasik steroid sinyallenmesi dışında gerçekleşen **membran tarafından başlatılan steroid sinyallenmesi (MISS)**'dir.

NISS ve MISS kullanarak hedef hücrelere sinyal gönderen moleküller; cinsiyet steroid hormonlarını, glukokortikoidleri ve mineralokortikoidleri ve aynı zamanda A ve D vitaminlerini, retinoidleri ve troid hormonlarını içerirler. Klasik hücreiçi reseptörleri, sinyallenme mekanizmalarının detaylarına bağlı olarak iki sınıfta toplanmaktadır. Tip 1 reseptörler ve Tip 2 reseptörler.

Hücre içi reseptörler

Tip I Reseptörler

Cinsiyet hormon reseptörleri
(androjen, östrojen, progesteron reseptörleri)

Glukokortikoid reseptör

Mineralokortikoid reseptör

Tip II Reseptörler

A Vitamini reseptörü

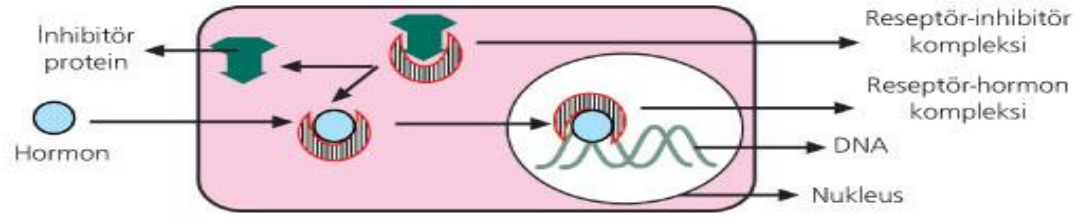
D Vitamini reseptörü

Retinoid reseptörü

Tiroid hormon reseptörü

Steroid Hormonları ve nükleer reseptör süper ailesi

- Tüm steroidlerin yapı taşı kolesterol olup benzer kimyasal yapıya sahiptirler.
- Steroid hormon hücre zarına difüzyonla geçer, hücre içinde bulunan ve reseptörü inaktif halde tutan inhibitör proteinin yerine geçerek, aslında bir transkripsiyon faktörü olan reseptörlerle kompleks oluştururlar.
- Bu kompleks nukleus zarını geçerek nukleus içerisinde, DNA daki özel regülatör dizilere bağlanır ve bu bölgeye bitişik genlerin transkripsiyonunu arttırır veya azaltır.



Şekil 10.6. Steroid hormonlar tarafından genlerin aktivasyonu.

Tablo 10.1. Hücre içi reseptörlere bağlanarak etki oluşturan bazı hormonlar.

Hormon	Yapısı	Orijini	Etkisi
Steroidler Progesteron		Ovaryum Korpus luteum, Plasenta	Embriyonun yerleşmesi için uterusu hazırlamak hamileliğin yolunda gitmesini sağlamak, Meme bezlerinin gelişmesini sağlamak
Estradiol (= Östrojen)		Ovaryum Plasenta	Uterus ve diğer seks organlarının farklılaşmasını ve sekonder seks karakterlerinin gelişmesini sağlamak
Testosteron		Testis	Erkek seks karakterlerinin gelişimi, erkek cinsiyet organlarının olgunlaşması ve sağlıklı görev yapmasını sağlamak
Kortizol		Adrenal korteks	Karbohidrat, lipid ve protein metabolizması-nın yolunda gitmesini sağlamak
Aldosteron		Adrenal korteks	Su ve iyon dengesini sağlamak, Böbrekte iyon reabsorpsiyonu
Amino asit türevi Tiroksin= Tetraiyodotironin (T4)		Tiroid	Isı üretiminin artması, Glukoz metabolizması, gen ekspresyonu

Çekirdek tarafından başlatılan Steroid Sinyallenmesi

- Klasik steroid sinyallenmesinde (NISS) steroid hormonları dolaşımı terk etmeli ve hedef hücrenin plazma membranını bir uçtan uca geçmelidir. Bir kez hücre içine girdikten sonra, sitozol ya da çekirdek içinde spesifik bir reseptör ile karşı karşıya geleceklerdir. Hormon bağlanması reseptörü değişime uğratır ve spesifik genlerin transkripsiyonunu düzenlenmesini sağlar.

A. Çekirdek içi reseptör yapısı:

- Steroid hormonlar için hücre içi reseptörleri, 3 önemli fonksiyonel bilge iöeren ve yüksek derecede korunmuş bir protein grubudur.

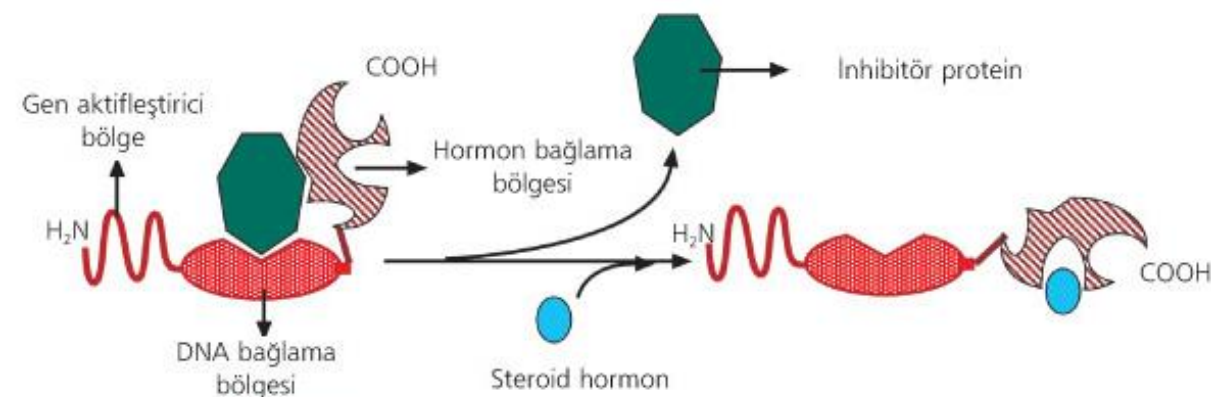
Çekirdek tarafından başlatılan Steroid Sinyallenmesi

B. Çekirdek tarafından başlatılan steroid sinyalleşmesinin mekanizması:

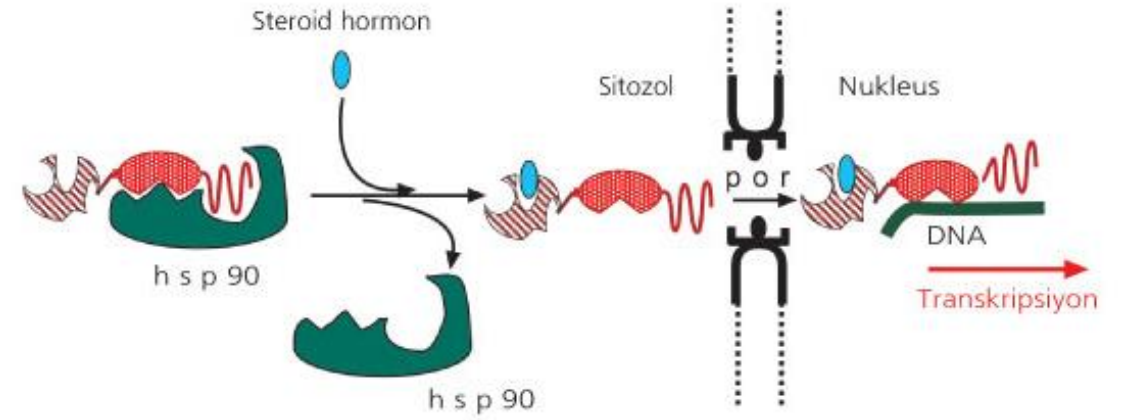
- Hormon yokluğunda östrogen ve progesteron reseptörleri prensip olarak hedef hücrenin çekirdeğinde yerleşmiş olarak bulunurlar ve glukokortikoid ve androjen reseptörleri sitoplazmada bulunurlar. A ve d vitaminleri, retinoidler ve tiroid hormonları çekirdek içinde bulunurlar. Reseptörün hücre içindeki lokalizasyonundan bağımsız olarak, bir steroid hormonun kendi hücre içi reseptörüne bağlanması reseptörün aktive olmasını ve onun çekirdeğe doğru taşınmasını sağlar.

Steroid Hormon reseptörleri, DNA Dizilerine Bağlanarak Etki oluşturlar:

- Tipik hedef bir hücre, yüksek affiniteyle steroid hormona reversibl olarak steroid reseptörler içerir.
- Steroid hormon reseptörü, yaklaşık 800 aminoasitlik uzunlukta bir polipeptid zinciri olup en az 3 farklı bölgeden oluşur.
- Karboksil uç bölgesi - hormon bağlar; orta bölge- DNA bağlar; amino uç bölgesi- gen transkripsiyonunu aktive eder.



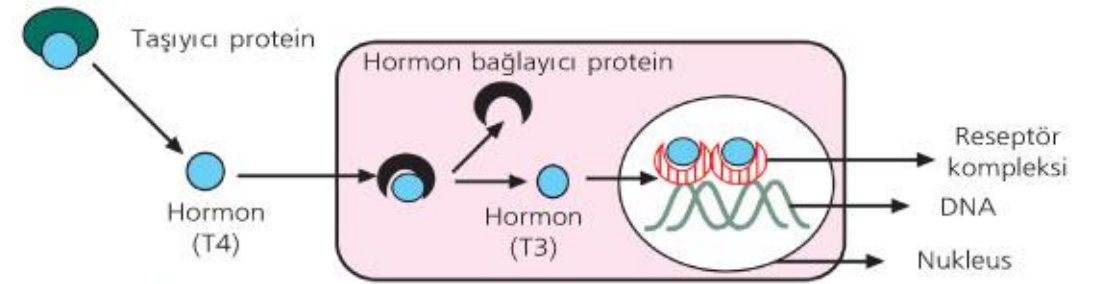
Şekil 10.7. Tipik bir steroid hormon reseptörünün şematik yapısı.



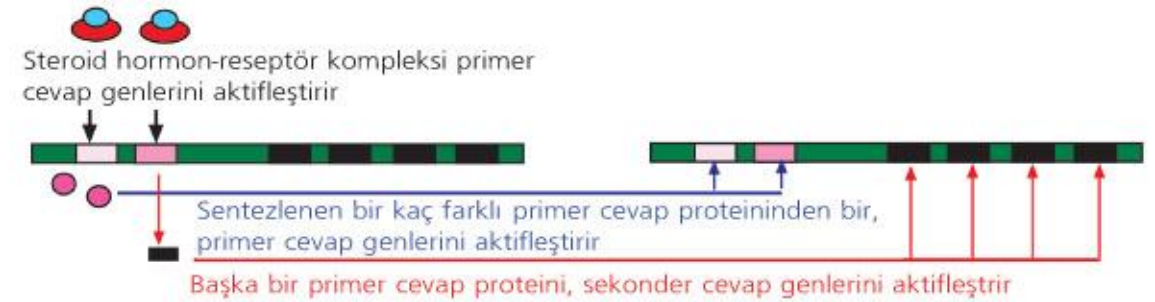
Şekil 10.8. Glukokortikoid reseptörünün aktivasyonu.

Steroid hormona verilen cevap iki basamakta gerçekleşir:

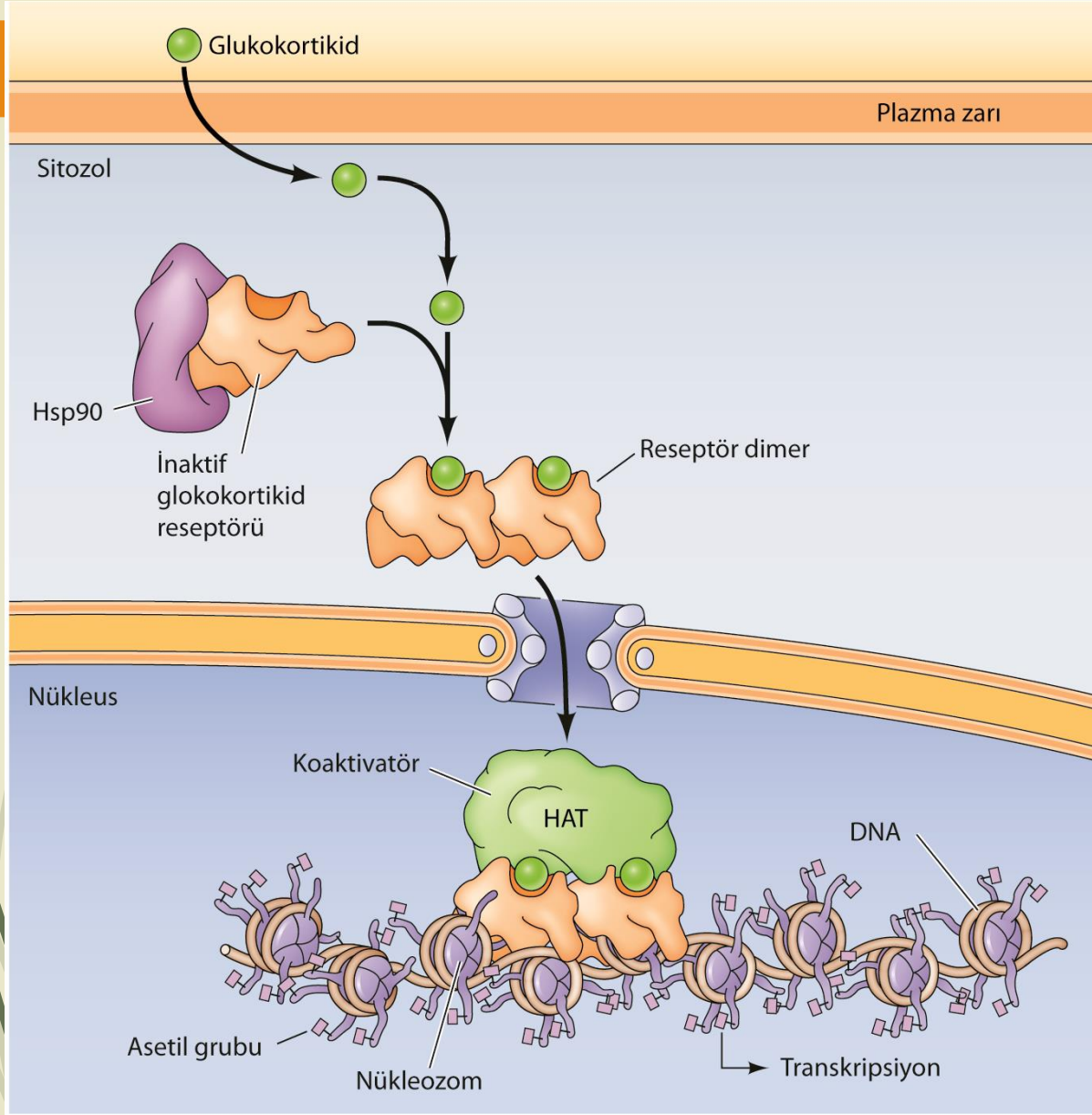
- Steroid hormona verilen cevapta, özel genlerin transkripsiyonunun direk olarak indüklenmesi birinci cevap olarak bilinmektedir.
- Genlerin ürünlerinin diğer genleri aktive etmesiyle gecikmiş ikinci cevap oluşur. Basit bir hormonal uyarı, gen ifadesinde çok kompleks bir değişikliğe sebep olur.
- Bu gen ifadesine en çarpıcı örnek meyva sineği olan *Drosophila*'da gösterilmiştir.



Şekil 10.10. Tiroid hormonu (T3 ve T4) ile tiroid hormon reseptörünün aktifleşmesi.

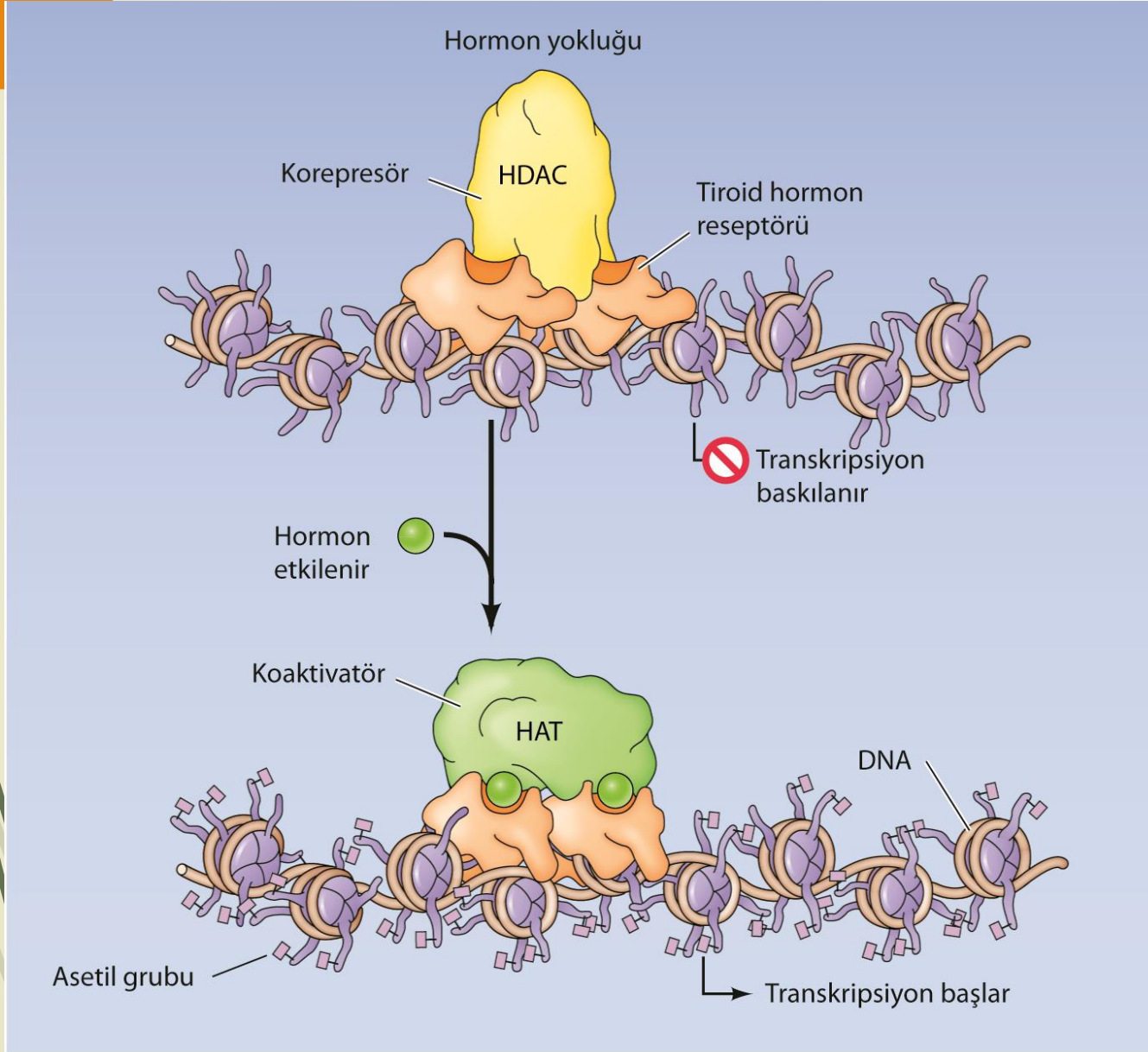


Şekil 10.11. *Drosophila* hücrelerinde ekdysona karşı verilen birinci ve ikinci cevap.



Östrojenin Etkisi: Östrojen plazma zarından geçer ve çekirdekteki reseptörlerine bağlanır. Hormon olmadığında, östrojen reseptörü Hsp90'a bağlanır. Östrojenin bağlanması ile reseptör HSP90'dan ayrılır ve reseptör dimerleri oluşur. Dimerler DNA'ya bağlanır, histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesi olan koaktivatörler ile etkileşime girer ve hedef genlerin transkripsiyonunu uyarır.

Tiroid hormon reseptörü ile gen düzenlenmesi: Tiroid hormon reseptörü hormon olsa da olmasa da DNA'ya bağlanır. Ancak hormon bağlanması reseptörün fonksiyonunu hedef gen transkripsiyonu için bir reseptörden bir aktivatöre değiştirir. Reseptör hormon olmadığı zaman histon deasetilaz (HDAC) aktivitesi olan bir koreseptör ile bağlanır. Hormon varlığında, reseptör histon asetil transferaz (HAT) aktivitesi olan koaktivatör ile bağlanır.

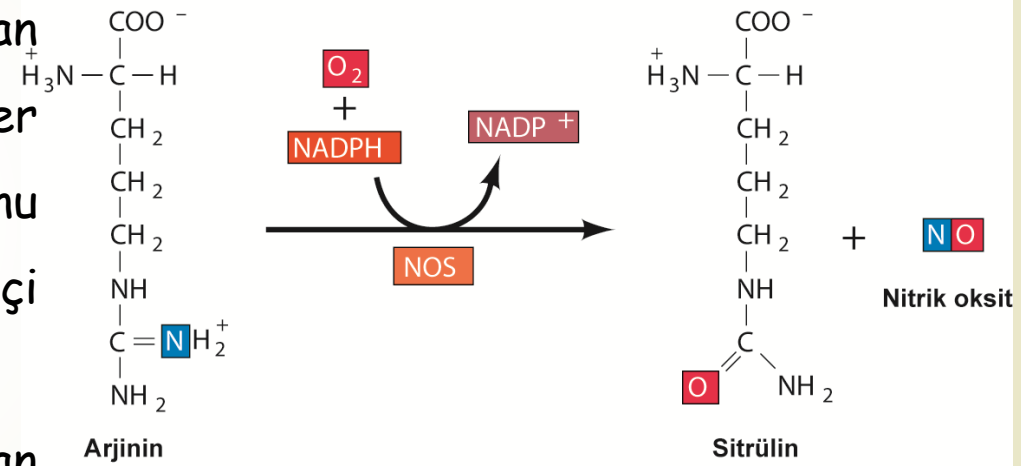


Nitrik Oksit ve Karbonmonoksit

Basit bir gaz olan nitrik oksit (NO) sinir sistemi ve dolaşım sistemi için önemli bir sinyal iletim molekülüdür.

NO de hedef hücrelerinin plazma zarından doğrudan difüzyonla hücre içine girebilir. NO etkisinin moleküler temeli, steroidlerin etkisinden farklıdır. NO transkripsiyonu düzenleyen bir reseptöre bağlanmak yerine hücre içi enzimlerin aktivitesini değiştirir.

NO, arjininin amino asidinden nitrik oksit enzimi tarafından sentezlenir. NO, hücreden dışarı çıkar komşu hücreleri bölgesel olarak etkiler. Çok kararsız olması, yarılanma ömrünün birkaç saniye sürmesi nedeniyle lokal etkiler ile sınırlıdır.



NO'in ana hedefi guanilil siklazdır. NO, bu enzimin aktif merkezindeki hem grubuna bağlanır, bir ikincil mesajcı olan cGMP sentezini uyarır.

- NO, kan damarlarının genişlemesi için sinyal iletimi rolü görür. Kan damarlarının duvarındaki sinir hücrelerinin sonlarından, asetik kolin nörotransmitterleri salınır. Bu da endotel hücreleri üzerinde NO sentezini uyarır. NO , guanilil siklazı aktive edeceği yer olan düz kas hücrelerine difüze olur ve sonuçta düz kas hücrelerinin gevşemesini ve kan damarlarının genişlemesi için GMP sentezlenir.



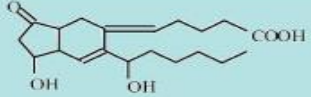
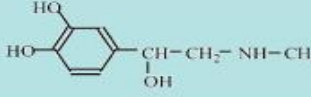
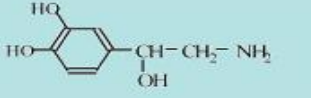
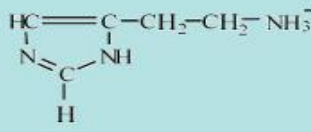
Basit bir gaz olan CO de sinir sisteminde sinyal iletimi molekülü olarak işlev görür.

- CO, NO ile çok yakından ilişkilidir ve bir nörotransmitter ve kan damarlarının genişlemesinde mediyatör olarak role sahiptir.
- CO, sinyal iletiminde rolü guanilat siklazı uyarmaktır.

Hücre Yüzey Reseptörleri (Suda Çözünür Hormon reseptörleri)

- Suda çözünür nörotransmitterler, protein yapılı hormonlar ve büyüme faktörleri hücre yüzeyinde yer alan özel reseptörlere bağlanırlar.
- Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanan bu hormonların etkileri çok hızlı başlar, fakat çok kısa sürer.
- Hücreler, uyarıya mini saniyeler içinde cevap verir, ancak büyüme faktörlerinin etkileri günlerce sürer.
- Uyarı molekülleri reseptöre bağlanınca, reseptör bir uyarı iletim sistemi gibi faaliyet gösterir ve bir hücre dışı uyarıyı hücre içi uyarı haline dönüştürür.
- Bunlara ilaveten, Eicosanoid'ler de fosfolipidlerden türemiş olmakla birlikte steroid hormonlar gibi değil de hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak fonksiyon yapan uyarı molekülleri olarak aktivite gösterirler.
- Bütün eicosanoidler fosfolipidlerden oluşan araşidonik asitten sentezlenir.
- Bu moleküllerin en önemlileri prostoglandin, prostasiklin, tromboksan ve leukotriendir.
- Çok hızlı yıkılırlar ve otokrin veya parakrin uyarı yollarında lokal etki gösterirler.

Tablo 10.2. Hücre yüzey reseptörleriyle etkileşen bazı memeli hormonları

Hormon	Yapısı	Orijini	Etkisi
Araşidonik asit türevleri			
Prostaglandinler (PGE2)		Bir çok vücut hücresi	Düz kasların kasılması
Amino asit türevleri			
Epinefrin		Adrenal medulla	Kan basıncı artışı, düz kas kasılması, karaciğer ve kaslarda glikogenolizis yağ dokuda lipid hidrolizi
Norepinefrin		Adrenal medulla	Arteriollerin kasılması, periferel dolaşımda azalma
Histamin		Mast hücreleri	Kan damarlarında dilatasyon
Peptid Hormonlar			
Glukagon	Peptid, 29 amino asit	Pankreas α hücreleri	Karaciğerde glukoz sentezi ve glikojen yıkımı, Yağ dokuda lipid hidrolizi
İnsülin	Polipeptid A zincir, 21 amino asit B zincir, 30 amino asit	Pankreas β hücreleri	Yağ ve kas hücrelerinde glukoz alımı, yağ dokuda lipid sentezi
Gastrin	Polipeptid, 17 amino asit	Mide	HCl ve pepsin salınımı
Sekretin	Polipeptid, 27 amino asit	Duodenum	Pankreastan enzim salınımı
Kolesistokinin	Polipeptid, 23 amino asit	Duodenum	Safra kesesinin boşalması
Adrenokortikotropik hormon	Polipeptid, 39 amino asit	Ön hipofiz	Adrenal bezlerin kortizol ve aldosteron salımı
Folikül stimule edici hormon	Protein α zincir 92 amino asit β zincir 118 amino asit	Ön hipofiz	Oosit gelişimi, foliküllerin östrojen sentezi
Lüteinleştirici hormon (LH)	Protein α zincir 92 amino asit β zincir 115 amino asit	Ön hipofiz	Oosit olgunlaşması, ovarial foliküllerin östrojen ve progesteron sentezi
Tiroid stimule edici hormon	Protein α zincir 92 amino asit β zincir 112 amino asit	Ön hipofiz	Tiroid bezinden tiroksin salınımı
Paratiroid hormon	Protein, 84 amino asit	Paratiroid	Kalsiyum ve fosfor metabolizması
Vazopressin	Protein, 9 amino asit	Arka hipofiz	Su dengesinin sağlanması, kan basıncının artması

Nörotransmitterler nöronlar arasında ve ya bir nörondan diğer tiplerdeki hedef hücrelere (kas hücreleri gibi) sinyaller taşır.

- Asetilkolin, glisin, glutamat, dopamin, epinefrin (adrenalin), nörepinefrin, seratonin, histamin ve gama -amino butirik asit (GABA)'nın da içinde yer aldığı farklı küçük hidrofilik moleküller grubudur.
- Sinirsel ileticilerin salınımı, bir aksiyon potansiyelinin bir nöronun sonuna ulaşımı ile sinyellenir. Böylece, sinirsel ileticiler sinaptik aralığın içine difüze olur ve hedef hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır.
- Bazı nörotransmitterler hormon olarak da görev alır. Epinefrin hem bir nörotransmitter hem de adrenal bez tarafından üretilir ve kas hücrelerinde glikojen yıkım sinyali olan hormon olarak fonksiyon görür

Peptid hormonlar ve Büyüme faktörleri

- Sinyal iletimi molekülü olarak peptid hormonlar birkaç aa ile yüzden fazla aa arasında değişen peptidlerdir.
- Bunlar nöropeptidleri ve bir dizi polipeptid büyüme faktörlerini içerir.
- Peptid hormonlarına örnek; insülin, glukagon ve hipofiz bezi tarafından üretilen büyüme faktörlerini (büyüme faktörü, FSH, prolaktin ve diğerleri) içerir.
- Nöropeptidler enkafelinler ve endorfinler sinaps nörotransmitter olarak işlev görürler.
- Enkafalinler ve endorfinler merkezi sinir sisteminde ağrı yanıtını azaltan doğal analjezikler olarak görev görür.
- Polipeptid büyüme faktörleri hayvan hücrelerinin çoğalma ve farklılaşmasını kontrol eden sinyal iletimi molekülleridir. ,

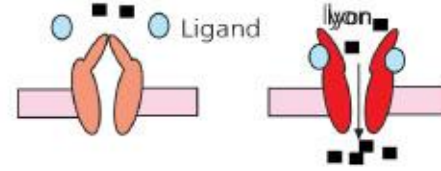
Ökasanoidler

- Steroid hormonların aksine lipid, hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler
- En önemlileri prostoglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar ve lökotrienleri içeren lipid ailesidir.
- Hızlı yıkılabilmeleri nedeniyle otokrin ya da parakrin ileti yollarında lokal etkilidir.
- Hedef hücrelerinde kan trombositlerinin kümelenmesi, yangı ve düz kas kasılmasını içeren çok sayıda yanıtı uyarır.

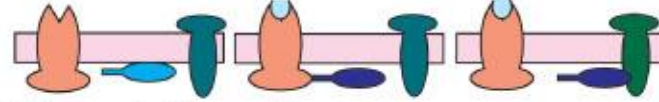
Hücre Yüzey Reseptörleri

- Hücre yüzey reseptörleri, kullanıldıkları uyarı iletme mekanizmalarına göre 3 sınıfa ayrılırlar.
 1. İyon kanallarına bağlı reseptörler
 2. G proteinine bağlı reseptörler
 3. Katalitik reseptörler

1) Iyon kanallarına bağılı reseptör

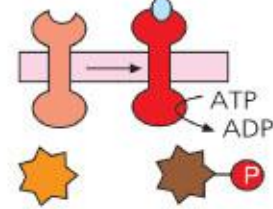


2) G proteinine bağılı reseptör

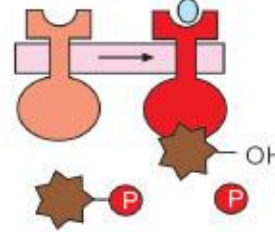


3) Enzime bağılı reseptör

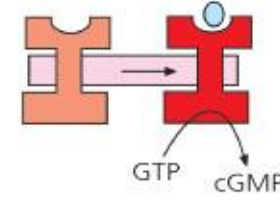
a) Reseptör bir protein kinaz olup, ligandın bağlanmasıyla hedef proteini fosforlar (insülin, epidermal growth faktör)



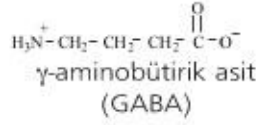
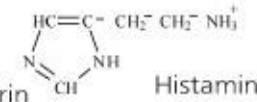
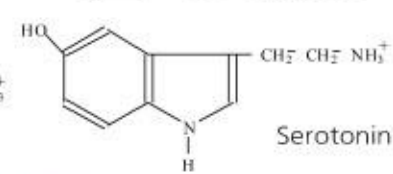
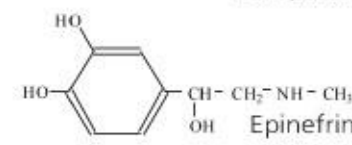
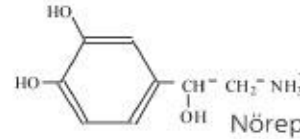
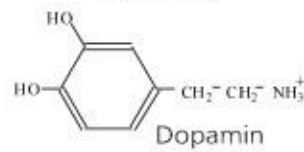
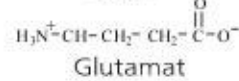
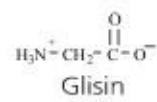
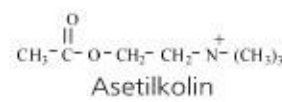
b) Reseptör bir proteintirozin fosfataz olup, hedef proteindeki bir tirozine bağılı fosforu koparır (lökosit CD45 proteini)



c) Reseptör bir guanil siklaz olup, ligandın bağlanmasıyla hücre içinde cGMP oluşturur (atrial natriuretik faktör reseptörü)



Şekil 10.12. Hücre yüzey reseptör tipleri.



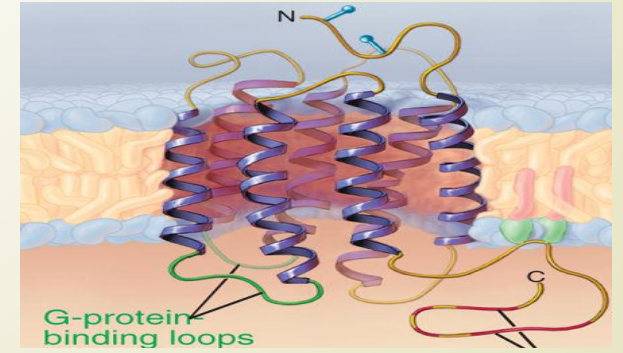
Şekil 10.13. Nörotransmitter örnekleri.

1. İyon Kanallarına bağlı reseptörler

- Bunlar transmitter kapılı iyon kanalları olarak ta bilinirler. Elektriksel olarak uyarılabilen arasındaki hızlı sinaptik iletim ile de ilgilidir.
- Bu tip uyarı çok az miktardaki, nörotransmitter tarafından gerçekleştirilir.
- Nörotransmitterler, nöronlar arasında veya nöronlardan kas hücreleri gibi hücrelere uyarı iletilmesini sağlarlar.
- Asetilkolin, dopamin, epinefrin (adrenelin), serotonin, histamin, glutamat, glisin ve gama-aminobütirik asit bilinen nörotransmitterlerdir.
- Hidrofilik moleküller olan bu nörotransmitterler sinaptik aralığa geçtikten sonra hedef hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanırlar.
- Bu bağlanma, hedef hücre yüzeyindeki proteinden yapılmış bir iyon kanalını geçici olarak açar veya kapatır.
- İyon kanallarına bağlı reseptörler, homolog, çok geçişli transmembran proteinleridir.

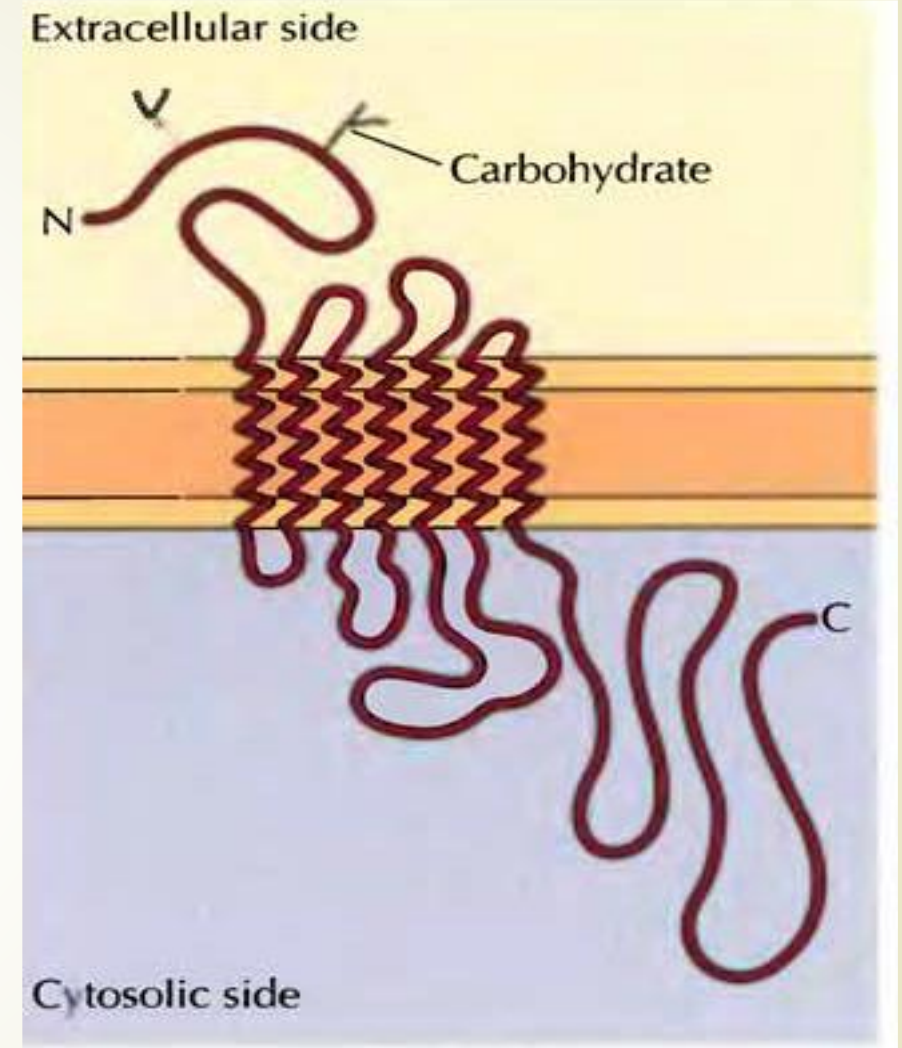
2. G proteinine bağı Reseptörler

- Bu reseptörler dolaylı olarak hücre zarına bağı başka bir hedef proteininin aktivitesini düzenlerler. Bu hedef protein bir enzim veya bir iyon kanalı olabilir.
- Reseptör ve hedef protein arasındaki ilişki üçüncü bir protein olan G protein (trimeric GTP-binding regulatory protein) tarafından saplanır.
- Hedef protein aktivasyonu ya hücre içi bir aracının (hücre içi ikinci haberci) konsantrasyonunu değıştirir, ya da hücre zarının iyon geçirgenliğini değıştirir.
- Bilinen ikinci haberciler 3,5-halkasal AMP (cAMP); 3,5-halkasal GMP (cGMP); 1,2 diaçilgliserol (DAG); inositol 1,4,5 trifosfat (IP3) ve kalsiyumdur.
- G proteini-eşlikli reseptörler, yapısal ve fonksiyonel olarak hücre zarını yedi kez geçen α -heliks yapı ile tanımlanırlar.



G proteinleri:

- Heterotrimerik G Proteinleri : alpha, beta, gama 3 alt birimden oluşur.
- G-protein bağı reseptörler kullanırlar.
- İkinci mesajcıları regüle ederler.
- Ras süperailisi G proteinleri:
 - Monomerler, heterotrimerik G proteinlerinin alpha alt birimlerine benzerler.
 - Katalitik reseptörleri kullanırlar.

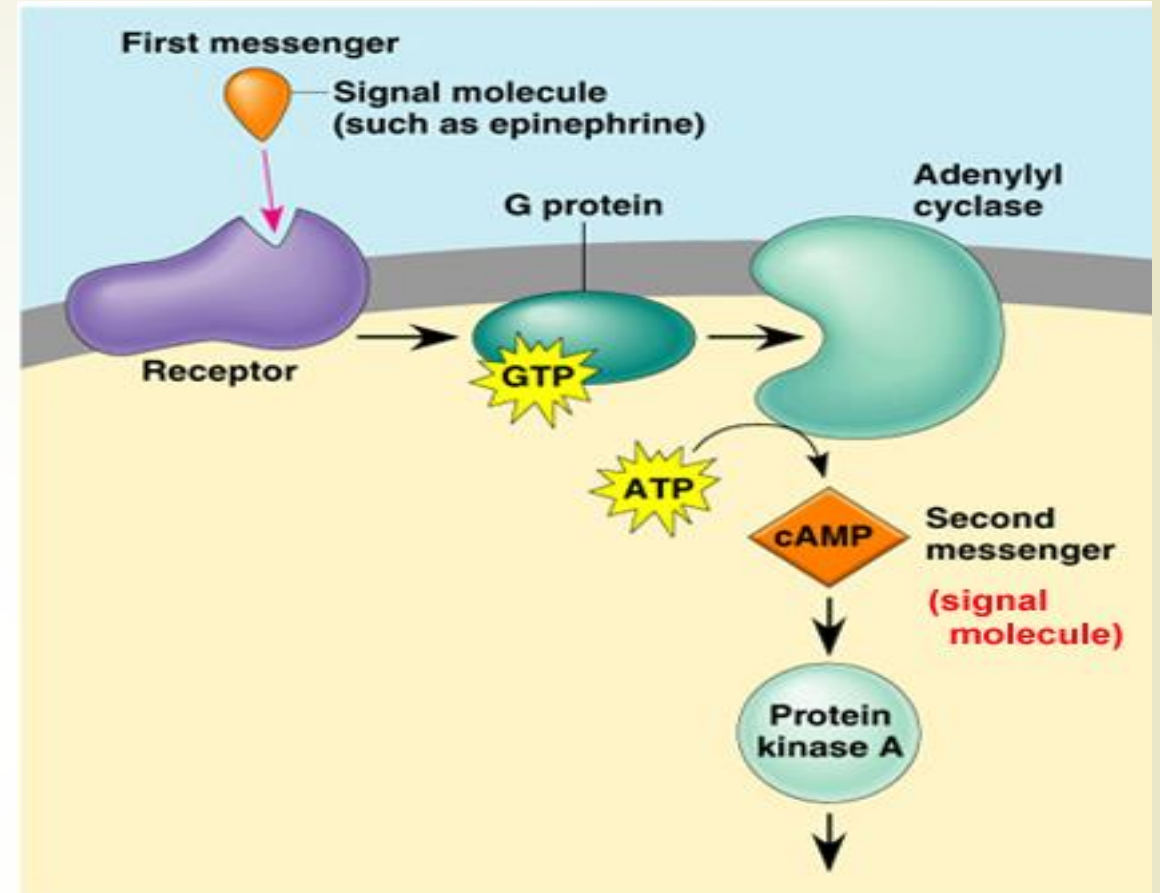


G proteini eşlikli reseptörler zarı yedi kez geçen alpha heliksleri ile tanımlanırlar.

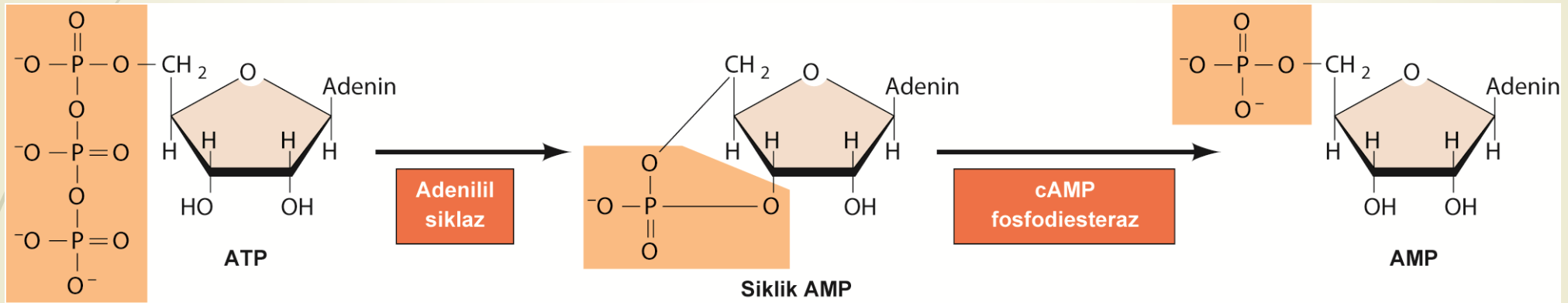


❑ Ligandların reseptörlerle etkileşiminin ardından, reseptörde plazma zarının iç yüzeyine bağlı bulunan G proteini ile bağlanmak için konformasyonel bir değişiklik meydana gelir

❑ Bu etkileşim G proteinini uyarır, uyarılan G proteini reseptörden ayrılır ve sinyali bir hücre içi hedefe taşır. Hedef bir enzim veya bir iyon kanalı olabilir.



cAMP yolağı: İkinci mesajcılar ve protein fosforilasyonu



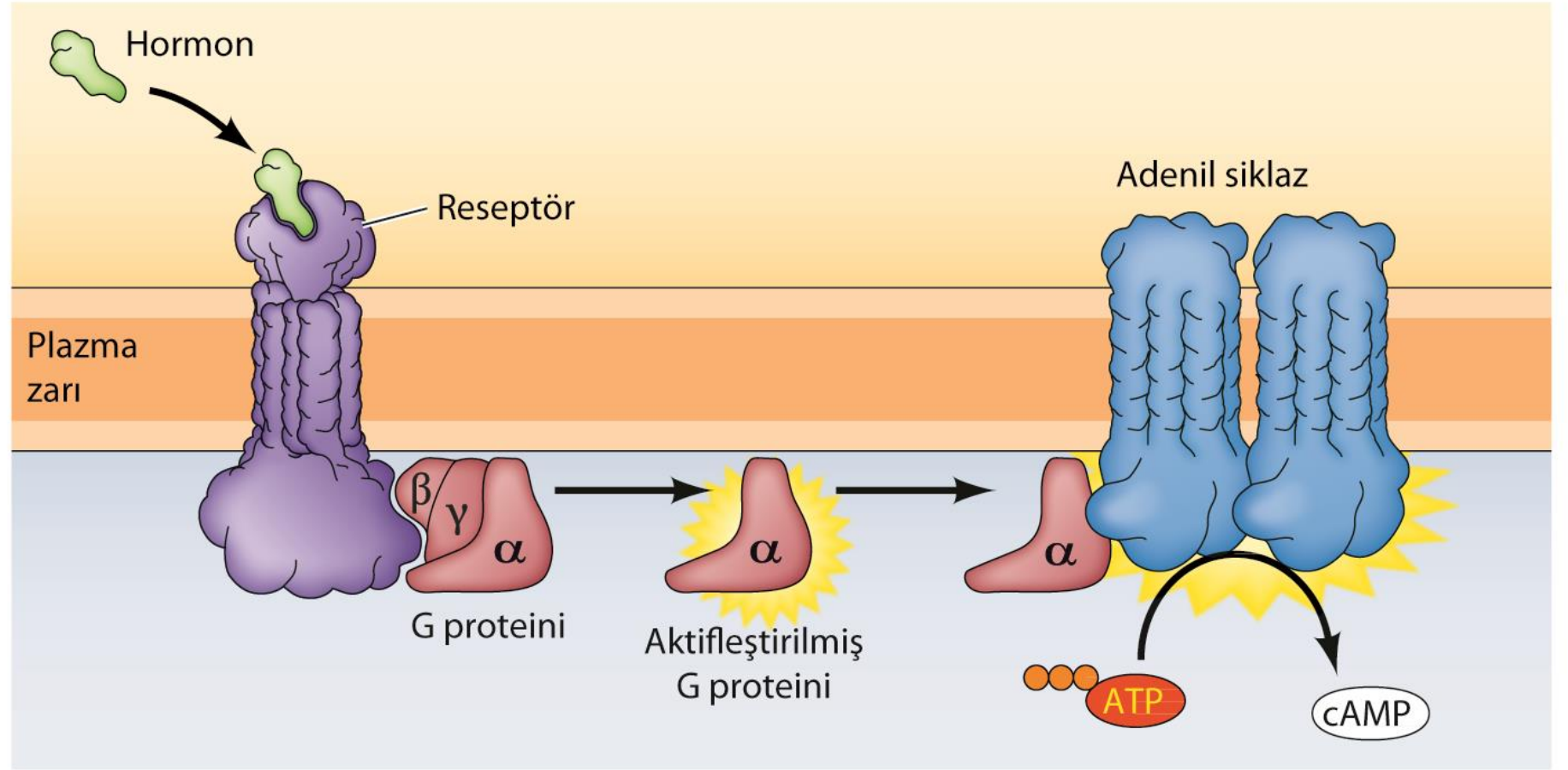
Ligandın bağlanması
reseptörde yapısal bir
değişikliğe neden olur

Reseptör-ligand kompleksi
ile G proteinini bağlanır

G proteinine bağlı GDP, GTP
ile yer değiştirir. Bu olay
G proteinini alt birimlerinin
birbirinden ayrılmasına
neden olur

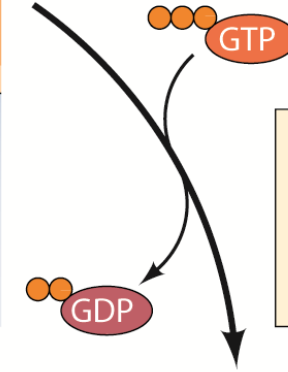
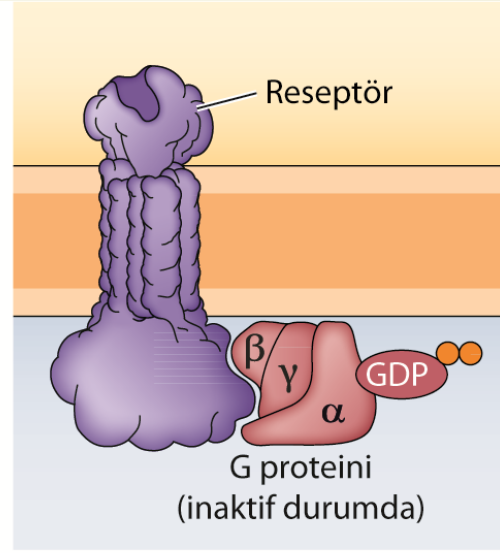
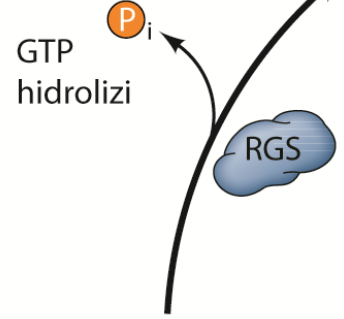
Ligand reseptörlerden ayrılır,
G proteininin α alt birimi
adenil siklaza bağlanır ve
ATP'den cAMP sentezlen-
mesini sağlar

GTP'nin hidrolizi sonucu GDP
oluşur ve α alt birim adenil
siklazdan ayrılır. Her şey
başlangıçtaki hale döner

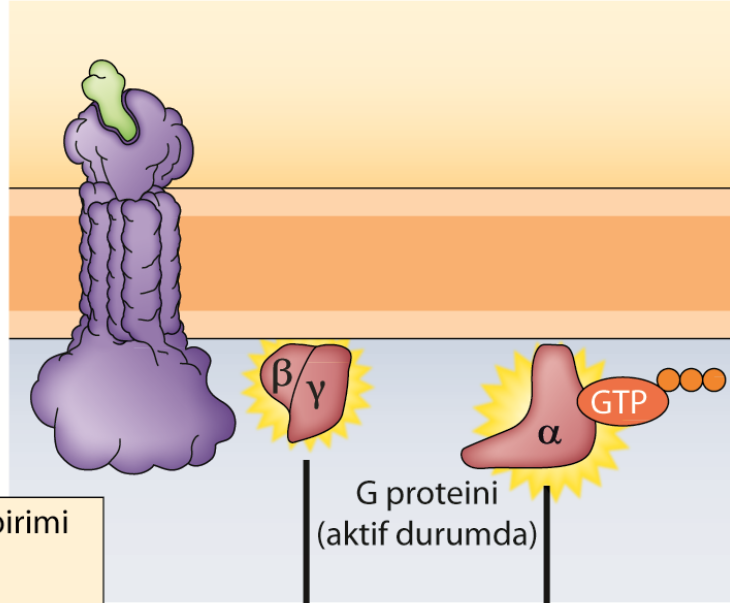


İnaktif durumda,
 β ve γ ile kompleks
halindeki α alt birimi
GDP'ye bağlanır.

α alt biriminin aktivitesi, bağlı GTP'nin
hidrolizi ile sonlandırılır ve inaktif
GDP-bağlı α alt birimi tekrar β ve γ alt
birimleriyle bir araya gelir.

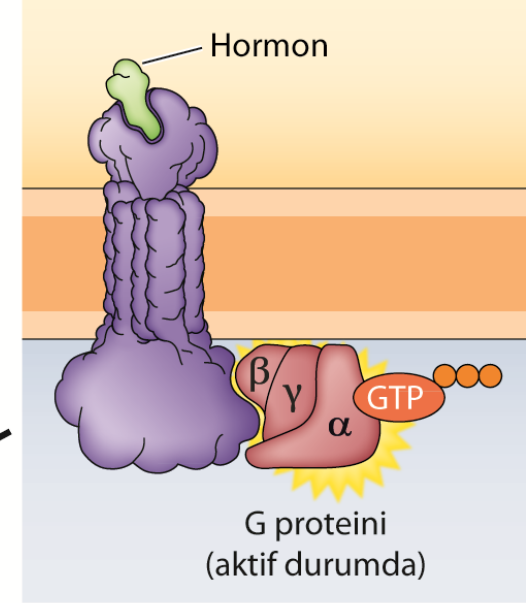


Hormonun bağlanması,
reseptörün G proteinini
ile etkileşmesini uyarır
ve GDP'nin GTP'ye yeri-
ni bırakmasını sağlar.



Aktif GTP-bağlı α alt birimi
ve $\beta\gamma$ kompleksi
reseptörden ayrılır
ve hedeflerle
etkileşime girer.

Hedef enzimler
ve iyon kanalları

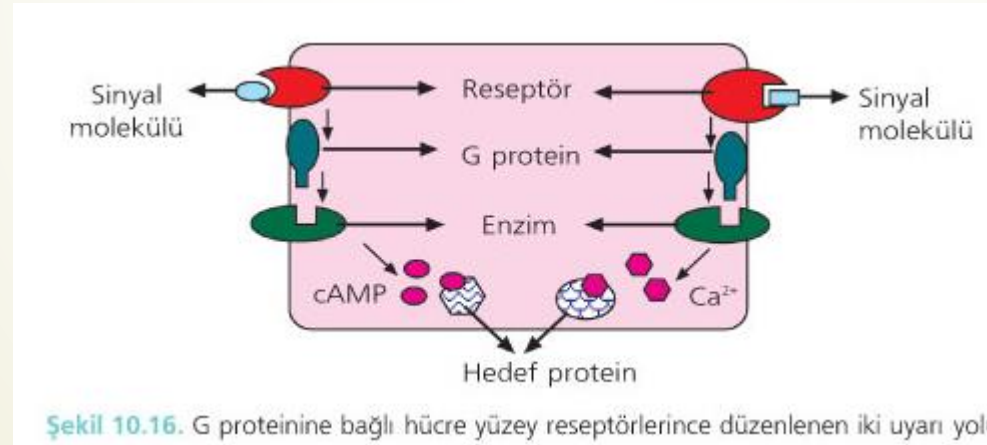


Hücre-içi Sinyal Yolakları

- Hücre-içi hedef enzimleri uyaran, çoğu hücre yüzey reseptörü, doğrudan ya da dolaylı olarak G proteinleri ile birlikte çalışırlar.
- Bu hücre-içi enzimler, ligand bağlanması ile başlayan sinyalleri yayan ya da amplifiye eden aşağı yöndeki sinyal iletimi elemanları olarak iş görürler.
- Çoğu durumda, bu reaksiyonlar zinciri, sinyalleri hücre yüzeyinden çok çeşitli hücre hedeflere iletir, bu sürece **hücre içi sinyal iletimi** denir.
- Bu sinyal iletimi yolakları hedefleri sıklıkla gen ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörleridir.
- Böylece, hücre içi sinyal ileti yolakları hücre yüzeyini çekirdeğe bağlar. Bu da gen ekspresyonunu değişikliklerine yol açar.

cAMP yolağı: İkinci Mesajcılar ve Protein Fosforilasyonu

- G proteinine bağlı birçok reseptör, bir veya daha fazla sayıda hücre içi uyarı molekülünün konsantrasyonunu değiştirerek hücrede çeşitli olaylar zincirini aktifleştirir.
- Hücre içi bu küçük uyarı molekülleri ikinci haberciler olarak adlandırılır.
- En sık kullanılan ikici haberci : cAMP ve Ca^{2+}

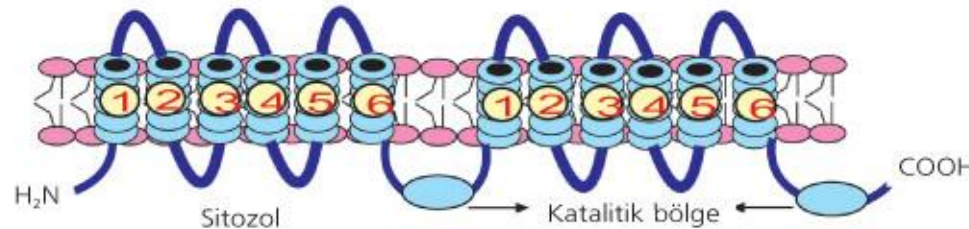


G proteine Bağlı Hücre Yüzey Reseptörlerince Uyarı

- cAMP, bütün prokaryot ve ökaryotik hayvan hücrelerinde bulunur ve cAMP'nin bir hücre içi haberci olarak faaliyet gösterebilmesi için, onun hücre içi konsantrasyonunun artması veya azalması gerekir.
- Farklı hücreler, hücre içi cAMP seviyelerini değiştiren dış uyarılara farklı cevap verirler.

Tablo 10.3. Bazı hormonlar ve cAMP aracılığıyla oluşan hücresel cevaplar.

Hormon	Hedef doku	Hücresel cevap
Tiroid stimule edici hormon (TSH)	Tiroid bezi	Tiroid hormon sentezi ve salgılanması
Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Adrenal korteks	Kortizol sentezi, salgılanması
Luteinleştirici hormon (LH)	Ovaryum	Progesteron sentezi ve salgılanması
Adrenalin	Kas	Glikojen yıkımı
Parathormon	Kemik	Kemik resorpsiyonu
Adrenalin	Kalp	Kalp atışı ve kasılma gücünde artma
Glukagon	Karaciğer	Glikojen yıkımı
Vasopressin	Böbrek	Su emilimi
Adrenalin, ACTH, glukagon, TSH	Yağ	Trigliserit yıkılımı



Şekil 10.18. Adenil siklazın yapısı.

Bazı reseptörler, İnhibitör G Proteini yardımıyla, Adenil Siklazı İnaktive ederek cAMP'yı Azaltırlar.

- Reseptörler tipine bağlı olarak bazı sinyal molekülleri hücre içi cAMP konsantrasyonu ya çoğaltır ya da azaltırlar.
- Örneğin; β -adrenerjik reseptörlere adrenalin bağlanması adenil siklazı aktive ederken, α_2 -adrenerjik reseptörlere adrenalin bağlanması adenil siklazı inhibe etmektedir. Bu fark reseptörün adenil siklaz ile ilişkisini sağlayan G proteini tipinden ileri gelir.
- GTP siklusunun doğrulanması, kolera toksininin fonksiyonunun çalışılmasıyla ortaya konulmuştur.

G protein Tipleri

- Çeşitli toksinlerle yapılan çalışmalar sonucu hücre uyarısında görev yapan, GTP'ye bağlı çeşitli düzenleyici G proteinlerinin varlığı ortaya konulmuştur.

Tablo 10.4. Hücre uyarısında görev alan bazı G (GTP bağlayıcı) proteinler

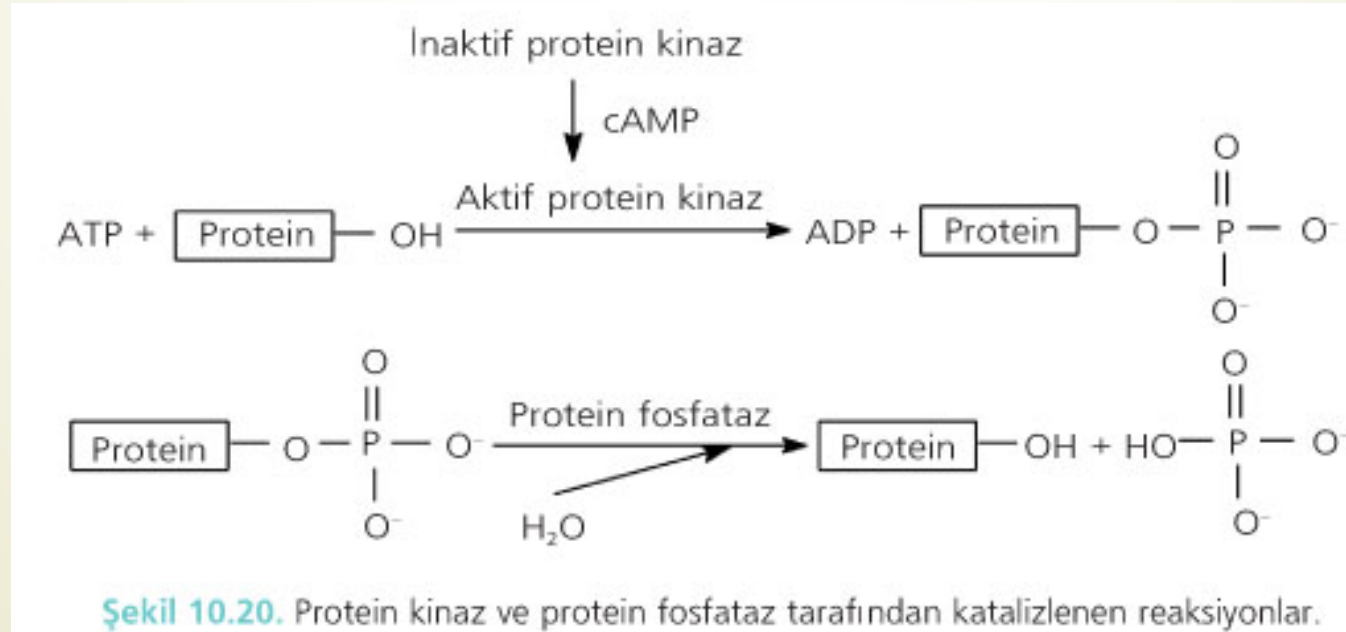
G Protein tipi	α alt birimi	Görevi	Etkileyen bakteriyal toksin
G_s	α_s	Adenil siklaz aktivasyonu	Kolera
G_i	α_i	Adenil siklaz inaktivasyonu	pertusis
G_p	?	Fosfoinozitid'e öz fosfolipaz-C'nin aktivasyonu	pertusis (sadece bazı hücrelerde)
G_o	α_o	Beyindeki G proteini, iyon kanallarını düzenleyebilir	pertusis
Transducin	T_o	Omurgalılarda, gözdeki çomak hücrelerinde cGMP fosfodiesterazı aktifleştirir	pertusis ve kolera
ras proteinleri	-	hücre çoğalmasında growth faktör uyarımı	-

İkincil Haberciler ve Etki Şekilleri

- cAMP ve Ca^{2+} hücre yüzey reseptörlerinin aktivasyonu sonucu üretilen oldukça önemli hücre içi habercilerdir.
- Bu moleküllerin her ikisi de allosterik effektör (bir enzim veya proteine bağlanarak onu aktive eden veya fonksiyonunu etkileyen küçük moleküllü madde) olarak faaliyet gösterirler.
- Yani bu iki molekül hücre içinde bir enzime yada bir proteine bağlanarak onun yapısında değişiklik yaparak aktifleşmesini sağlarlar.

cAMP Bir Protein Kinazı Aktifleştirir

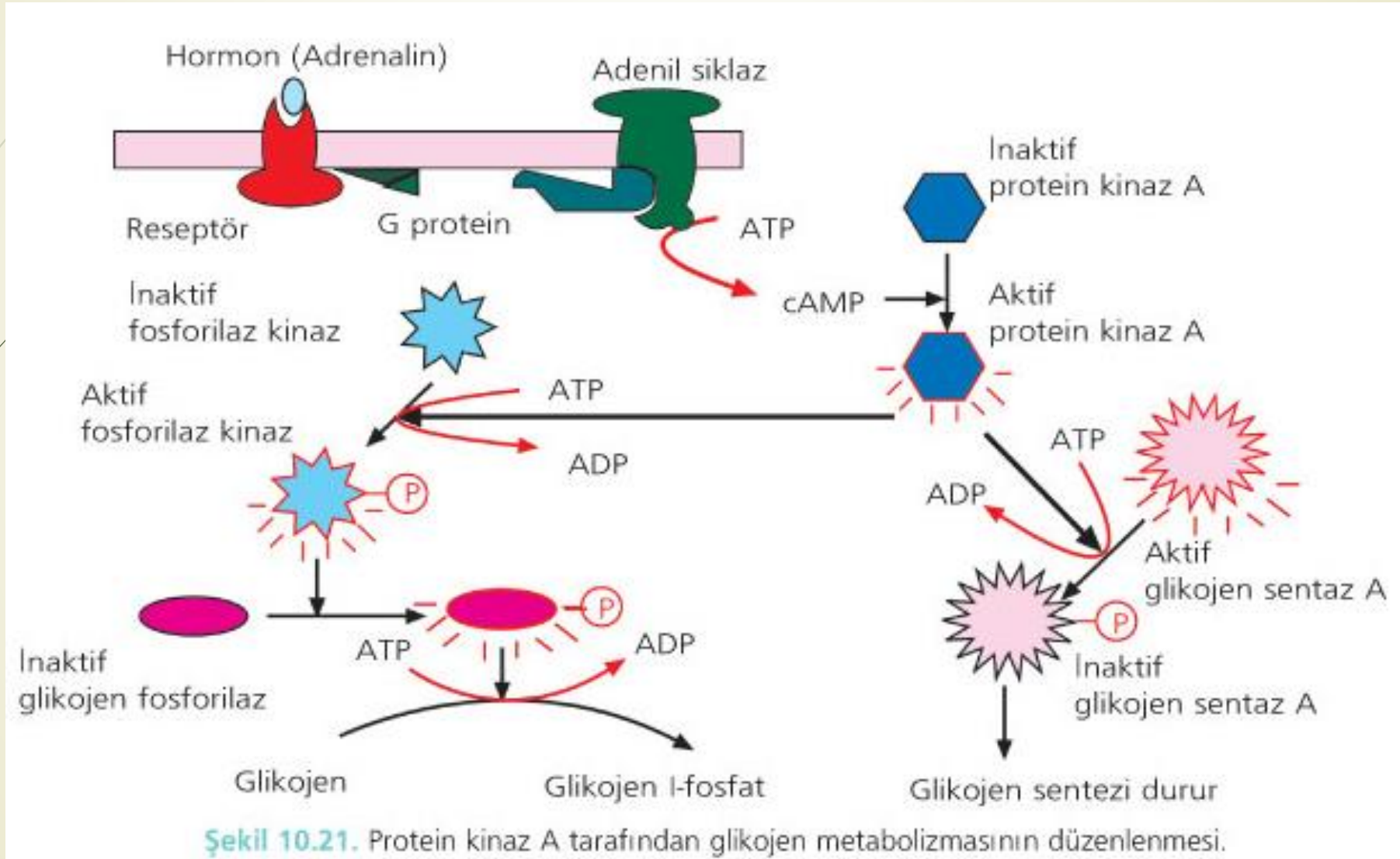
- Günümüzde tüm hücrelerde cAMP'nin etkilerinin aynı mekanizma ile oluşturduğuna inanılır.
- Hayvan hücrelerinde cAMP etkilerini, cAMP bağımlı protein kinaz adlı enzimi aktifleştirmek için kullanılır. Bu enzim de ATP'nin 3 fosfat grubunun hedef proteinin serin, treonin ya da trozin transferini katalizler.
- Bu rezüdilerin kovalent fosforilasyonu da o proteinin aktivasyonunu düzenler.

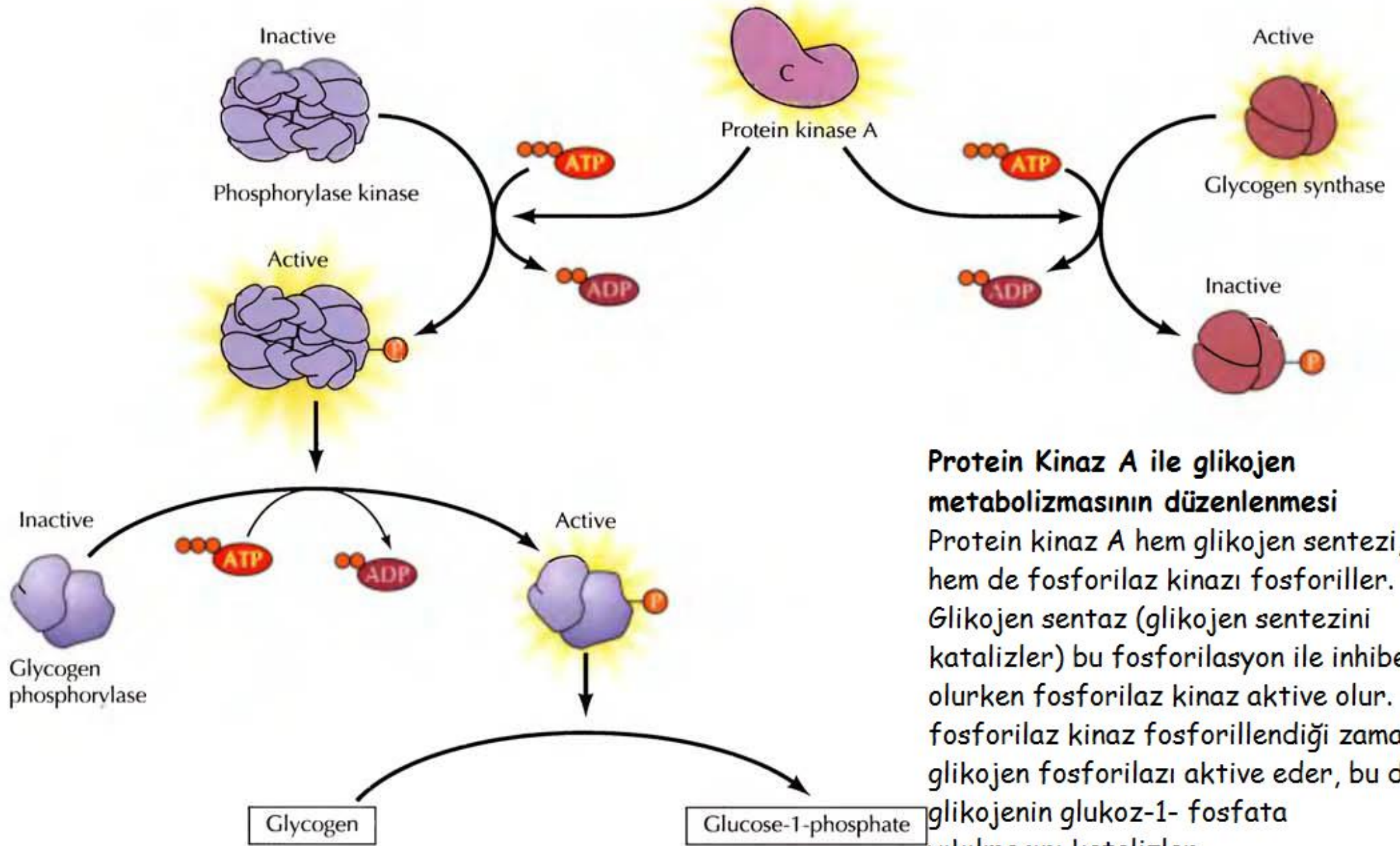


cAMP Bir Protein Kinazı Aktifleştirir

- cAMP tarafından düzenlenen fosforilasyon ilk olarak iskelet kas hücrelerinde glikojen metabolizması ile ilgili çalışmalarla gösterilmiştir.
- Glikojen glukozun depo şeklidir ve kas hücrelerinde tekrar glikoza yıkımı adrenalin tarafından düzenlenmektedir.
- Adrenalin kas hücrelerin yüzeyinde yer alan β -adrenerjik reseptörlere bağlanır ve G protein aracılığıyla adenil siklazı aktive eder, o da sitozoldeki cAMP seviyesinin artmasını sağlar. cAMP, A-kinazı aktifleştirir. A-kinaz hücrede iki farklı enzimi fosforlayarak etkili hale getirir. Bunlardan birisi fosforilaz kinaz diğeri glikojen sentaz'dır
- Fosforilaz kinaz, glikojen fosforilazı fosforlar, aktifleşen glikojen fosforilazda glikojen molekülünden bir glukozun ayrılmasına neden olur.
- Glikojen sentaz, glukozdan glikojen sentezlenmesinin son adımında faaliyet gösterir. A-kinaz tarafından glikojen sentazın fosforilasyonu bu enzimin aktivitesini inhibe eder ve glikojen sentezi durur.

cAMP Bir Protein Kinazı Aktifleştirir



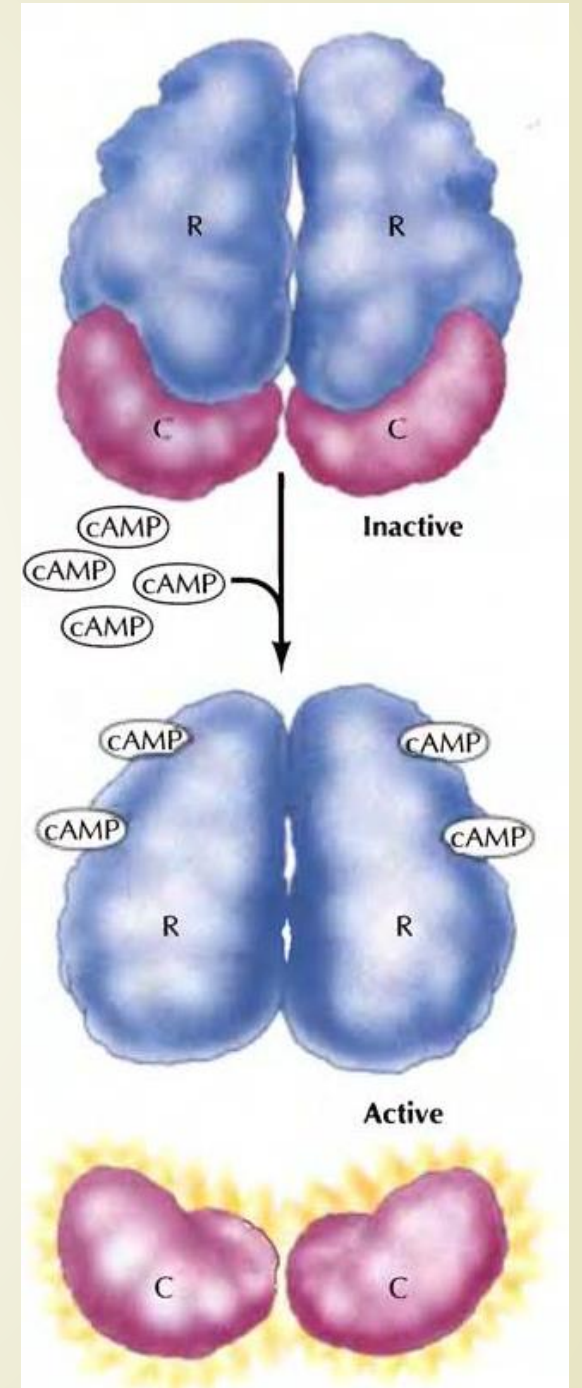


Protein Kinaz A ile glikojen metabolizmasının düzenlenmesi

Protein kinaz A hem glikojen sentezi, hem de fosforilaz kinazı fosforiller. Glikojen sentaz (glikojen sentezini katalizler) bu fosforilasyon ile inhibe olurken fosforilaz kinaz aktive olur. fosforilaz kinaz fosforillendiği zaman glikojen fosforilazı aktive eder, bu da glikojenin glukoz-1- fosfata yıkılmasını katalizler.

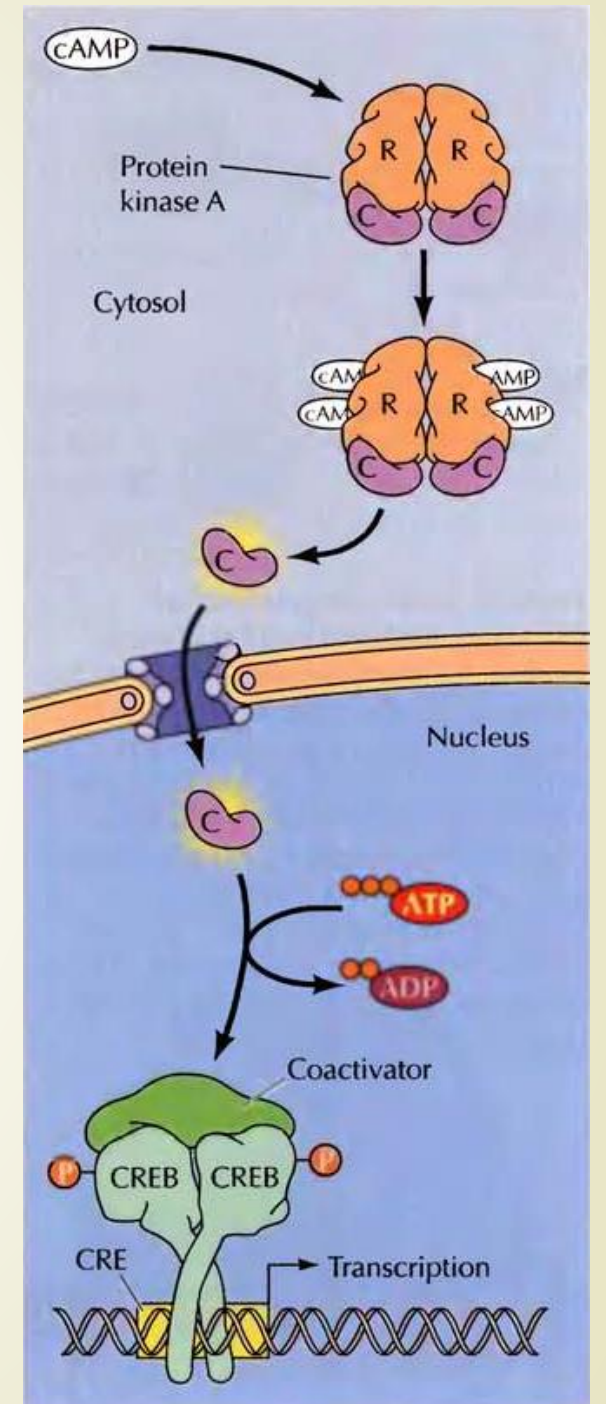
A-Kinazın Yapısı

- cAMP'nin hücrede etki oluşturmalarını sağlayan A-kinaz, inaktif durumdayken iki katalitik ve iki düzenleyici alt birimlerden ibarettir.
- Düzenleyici alt birime cAMP bağlanması, bu alt birimlerin yapısında değişikliğe neden olur, bunun sonucu düzenleyici ve katalitik alt birimler birbirlerinden ayrılır. Serbest kalan alt birimler hedef protein moleküllerini fosforlamak için aktifleşmiş olur.



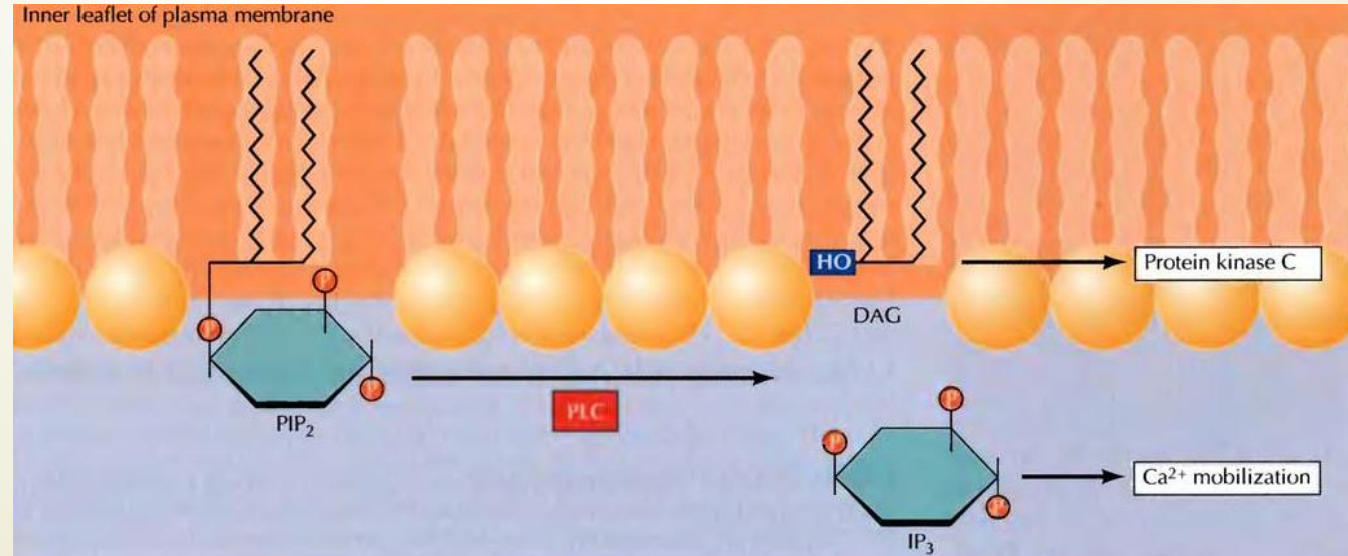
cAMP'nin Protein Kinaz aracılığıyla Gen Transkripsiyonu üzerine etkisi

- Bazı hücrelerde cAMP konsantrasyonunun artması, özel bir genin transkripsiyonu aktifleştirir.
- Bu durumda sinyal, protein kinaz A'nın düzenleyici biriminin ayrılması sonrasında nukleusa girebilen katalitik alt birimi tarafından, sitoplazmadan çekirdeğe taşınır.
- Nukleus içinde, protein kinaz A, CRE bağlayan protein olarak adlandırılan ve cAMP tarafından uyarılan genlerin aktivasyonunu sağlayan bir transkripsiyon faktörünü fosforiller.
- cAMP tarafından gen ekspresyonunun bu şekilde düzenlenmesi, çok çeşitli hayvan hücrelerin proliferasyon, sağ kalım ve farklılaşmalarının kontrolünde önemli roller oynar.
- Örneğin; cAMP, bir peptid hormon olan samotostatin salgılayan hücrelerde bu hormonu kodlayan geni aktifleştirir.



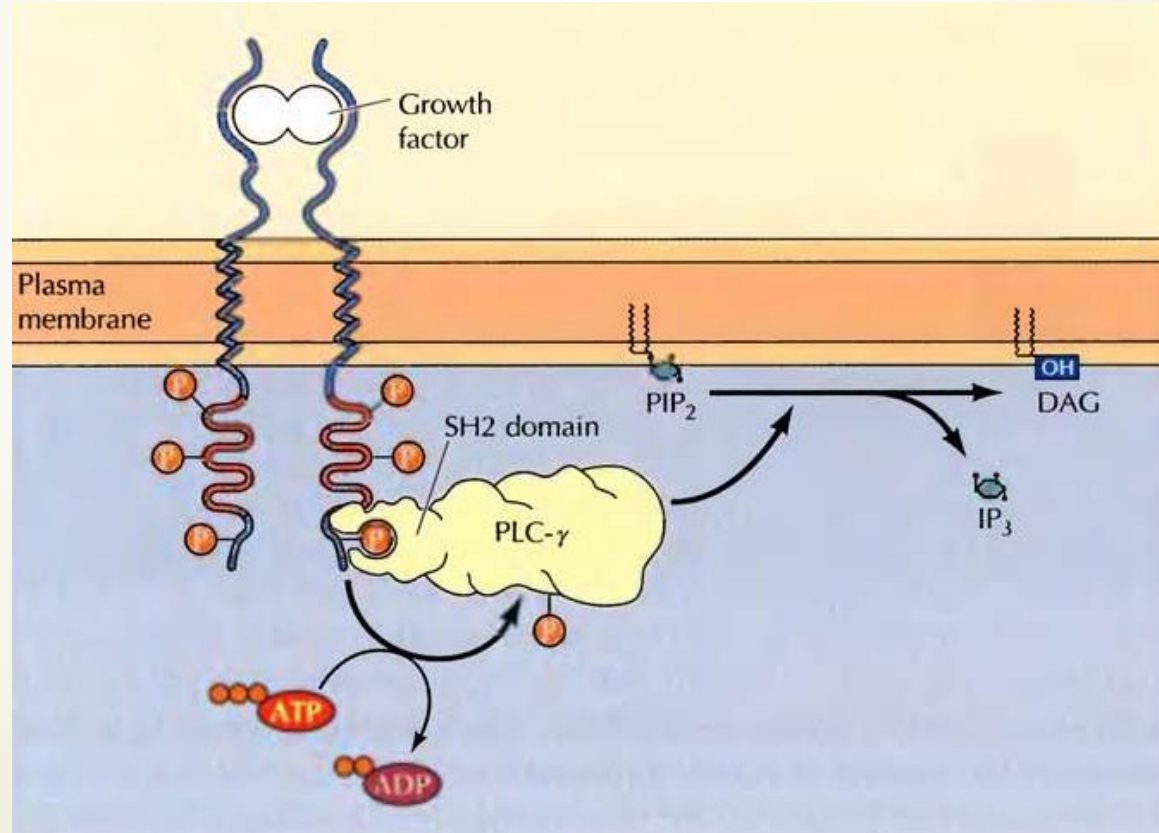
Fosfolipidler ve Ca^{2+}

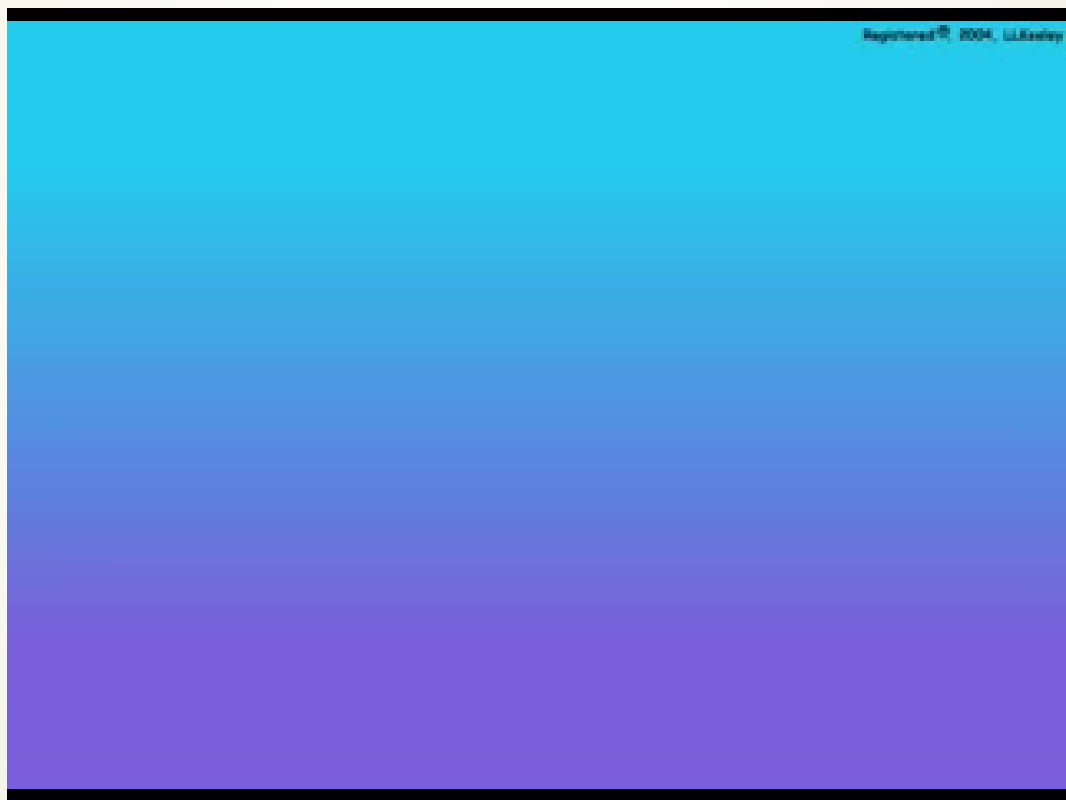
- Hücre içi sinyal iletiminde en yaygın görülen yollardan birisi, bir zar fosfolipidi olan fosfotidil inozitol 4,5 bifosfat (PIP_2) dan köken alan ikinci mesajcılarının kullanımını esas alır.
- PIP_2 , plazma zarında ki çift tabaka fosfolipidlerin iç bölümünde yerleşmiş olan az rastlanan elemanlarından birisidir.
- Çok farklı hormonlar ve büyüme faktörleri *fosfolipaz C* tarafından PIP_2 hidrolizini uyarır. Bu reaksiyon sonucunda **diaçil gliserol** ve **inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3)** oluşur.



Fosfolipidler ve Ca^{2+}

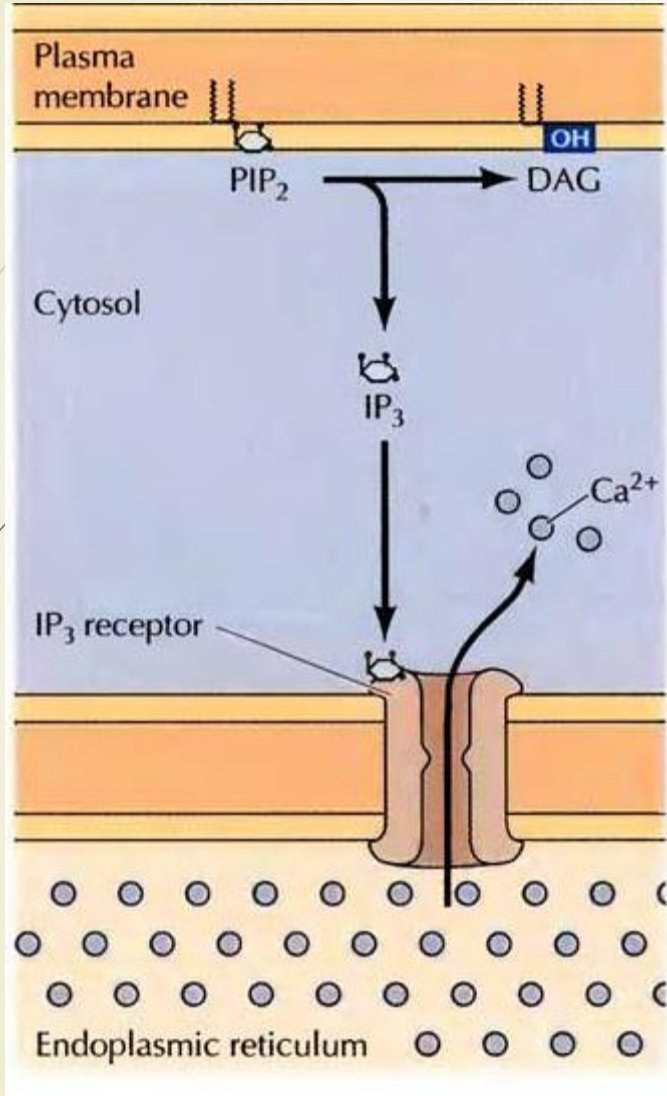
- PIP_2 hidrolizinin, G protein-eşlikli reseptörlerin ve protein-trozin kinazların her ikisinde aşağı yönde aktive edilmesi dikkate değer bu fosfolilaz C'nin bir tipinin ($\text{PLC-}\beta$) G proteinleri tarafından uyarılırken, diğer tipinin ($\text{PLC-}\gamma$) aktif reseptör protein-trozin kinazlar ile bağlanmasını düzenleyen SH_2 içermesi sayesinde gerçekleşir.





Fosfolipidler ve Ca^{2+}

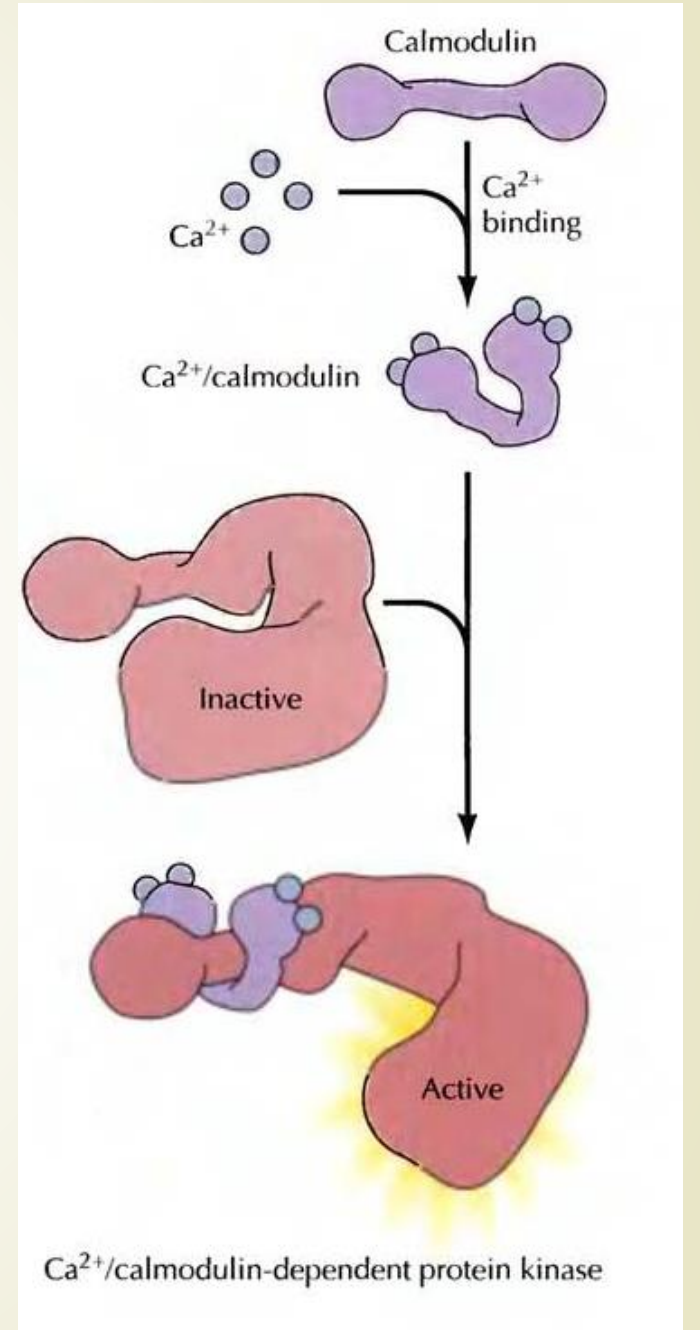
- ▶ PIP_2 hidrolizi ile üretilen diaçilgliserol ürünleri, protein kinaz C ailesinde yer alan, hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolünde önemli roller oynayan, protein-serin/treonin kinazları aktive eder.
- ▶ Diaçilgliserol plazma zarına bağlı kalırken, PIP_2 kesimi ile oluşan ve sitozole salınan ikinci mesajcı IP_3 , hücre içi depolardan Ca^{2+} salınım sinyalleri oluşturur.
- ▶ Ca^{2+} un hücrelerden dışarıya doğru Ca^{2+} pompaları aracılığıyla aktif olarak atılımı sonucunda, sitozoldeki Ca^{2+} konsantrasyonu çok düşük düzeyde tutulur. IP_3 ligand-kapılı Ca^{2+} kanallarına bağlanarak endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımını sağlar.
- ▶ Sitozoldeki Ca^{2+} düzeyi $1\mu\text{M}$ 'a kadar artması protein kinaz ve fosforilazları da içeren çok sayıda farklı hedef proteinin aktivitesini etkiler.



Ca^{2+} sitozolde hücre içi Ca^{2+} deposu olan endoplazmik retikulumdan pompalanır. IP_3 ün endoplazmik retikulum zarındaki ligand kapılı Ca^{2+} kanalları olan Ca^{2+} reseptörlerine bağlanması sitozole Ca^{2+} çıkışını sağlar.

Fosfolipidler ve Ca^{2+}

- Ca^{2+} birçok etkisi Ca^{2+} -bağlayan bir protein olan kalmodulin tarafından düzenlenir.
- Kalmodulin, sitozoldeki Ca^{2+} konsantrasyonu $0,5 \mu M$ a kadar arttığı zaman aktive olur.
- Bu durumda, Ca^{2+} /kalmodulin protein kinazlarıda içeren çok farklı hedef proteine bağlanır.
- Miyozinin hafif zincirlerden birisinin fosforillemesi ile aktin-miyozin kasılması sinyallerini sağlayan miyozin hafif zincir kinaz bu gibi Ca^{2+} / kalmodulin protein kinazlara örnektir.





**Some G proteins
activate
phospholipase C
pathway**

3. Reseptör Protein-Tirozin Kinazlar

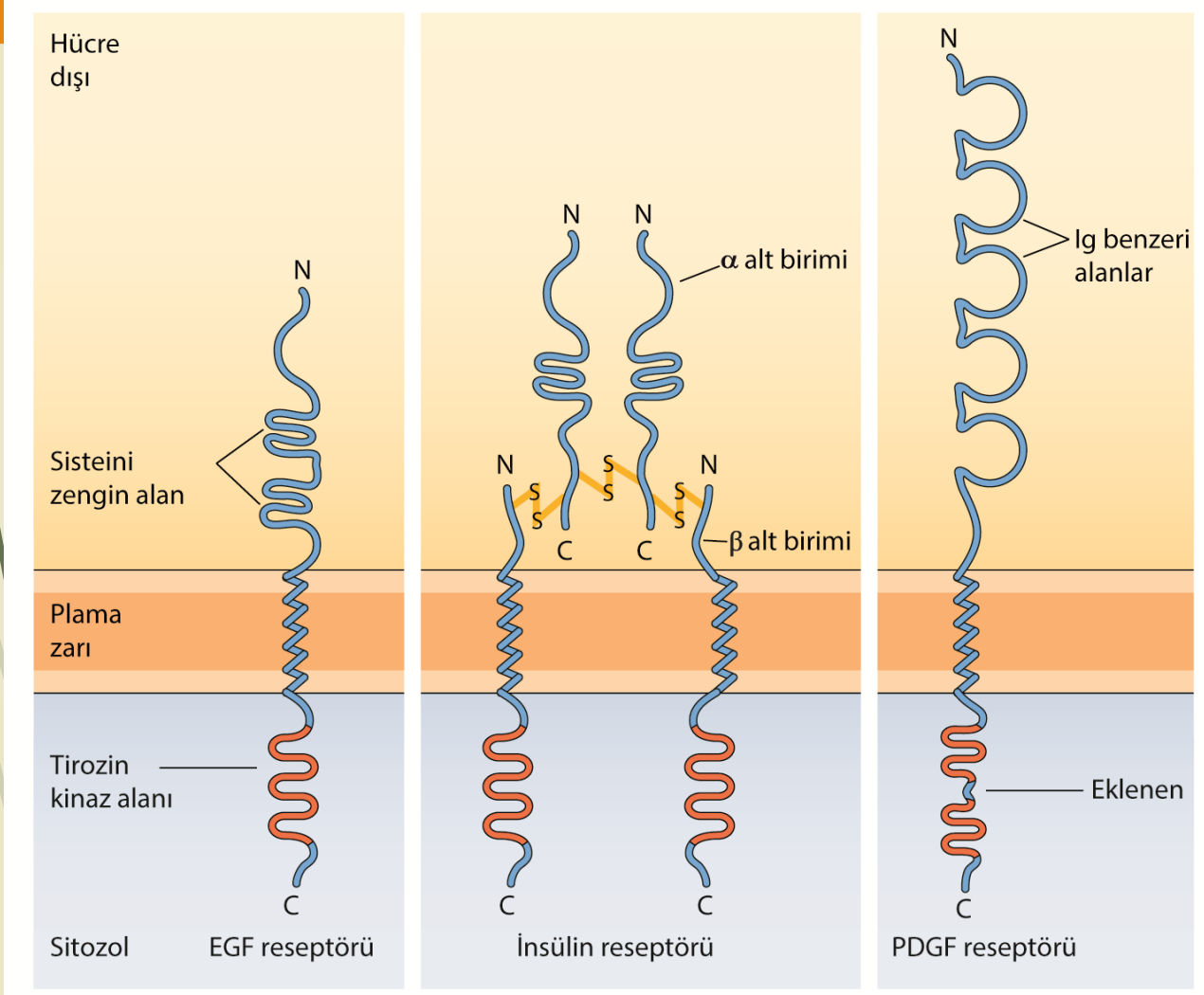
- Bu reseptörler ya doğrudan bir enzim gibi görev yaparlar ya da hücre içindeki enzimlerle ilişki kurarlar.
- Bu reseptörlerin büyük çoğunluğu tek geçişli transmembran proteinlerdir.
- Ligand bağlayan kısımları hücre dışında, katalitik kısımları hücre içinde yer alır.
- Bu gibi enzim ile bağlı bağlantılı reseptörler arasında en geniş aile, substrat proteinlerini tirozin amino asidinden fosforilleyen reseptör protein tirozin kinazlar'dır. Bu aile birçok polipeptid büyüme faktörünün reseptörlerini içermektedir.
- İnsan genomu EGF, nerve growth factor (NGF), platelet-derived growth factor (PDGF), insülin ve birçok diğer büyüme faktörlerinin reseptörlerini içeren 58 reseptör protein-tirozin kinazı kodlar. Bu reseptörlerin hepsi ortak bir yapısal organizasyonu paylaşır: bir N-ucu hücre dışı ligand bağlanma bölgesi, bir tek transmembran alpha heliks, ve protein tirozin kinaz aktivitesi olan sitozoldeki bir C-ucu bölgesi .
- Çoğu reseptör protein-tirozin kinaz tek bir polipeptid zinciri içerdiği halde, insülin reseptörü ve ilgili bazı reseptörler iki polipeptid zincirlerinden oluşan dimerlerdir.

Tirozin Kinazlar ve MAP Kinaz, PI 3-Kinaz ve Fosfolipaz Kalsiyum yolakları ile Sinyal İletimi

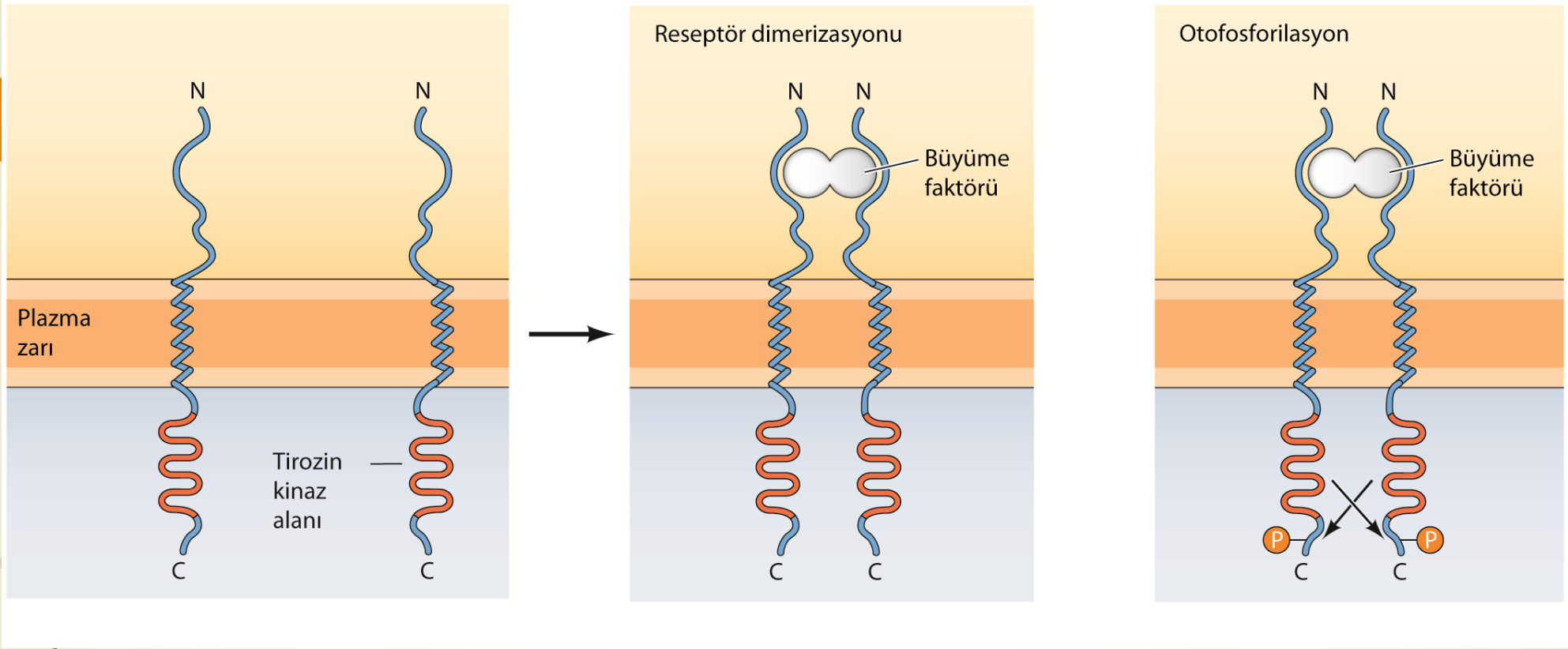
G- protein eşlikli reseptörlerin aksine, diğer yüzey reseptörleri doğrudan hücre içi enzimlerle bağlantılıdır.

Bu gibi enzimler ile bağlantılı reseptörler arasında en geniş aile, substrat proteinlerini **tirozin amino asitinden fosforilleyen tirozin kinazlardır**.

Diğer pek çok reseptör kendileri tirozin kinaz değildir. Ancak kovalent olmayan bağlarla hücre içi tirozin kinazları uyararak görev yapar.



Reseptör protein-kinazların organizasyonu: her reseptör, bir N-ucu hücre dışı bağlanma bölgesi membranı geçen bir alpha heliks ve sitozolde protein kinaz aktivitesi olan bir C ucu bölgesi içerir. Şekilde 3 farklı alt aileden reseptör protein kinazların yapısı görülmektedir. EGF reseptörü ve insülin reseptörlerinin her ikisinin de zengin hücre dışı bölgeleri vardır, buna karşın PDGF reseptörlerinin kinaz bölgesi, çoğu diğer protein-tirozin kinazların katalitik bölgelerinde bulunanlardan farklı, yaklaşık 100 aa bir parça eklentisine sahiptir. İnsülin reseptörü iki çift polipeptid zincirinden bir dimer oluşturması ile diğer reseptörlerden farklıdır.

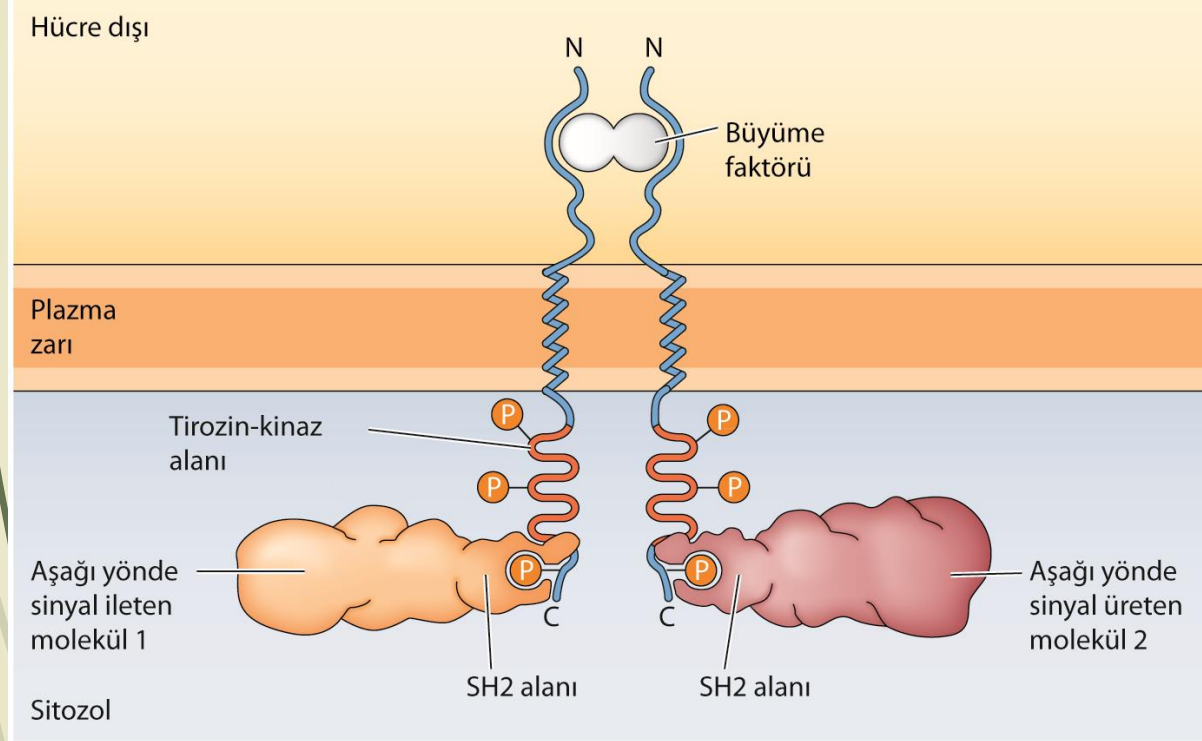


Reseptör protein-tirozin kinazların dimerizasyonu ve otofosforilasyonu: büyüme faktörlerinin bağlanması reseptör dimerizasyonunu uyarır ve bu da iki polipeptid zincirinin karşılıklı olarak birbirini fosforillenmesi olarak tanımlanabilen reseptör otofosforilasyonu ile sonuçlanır.

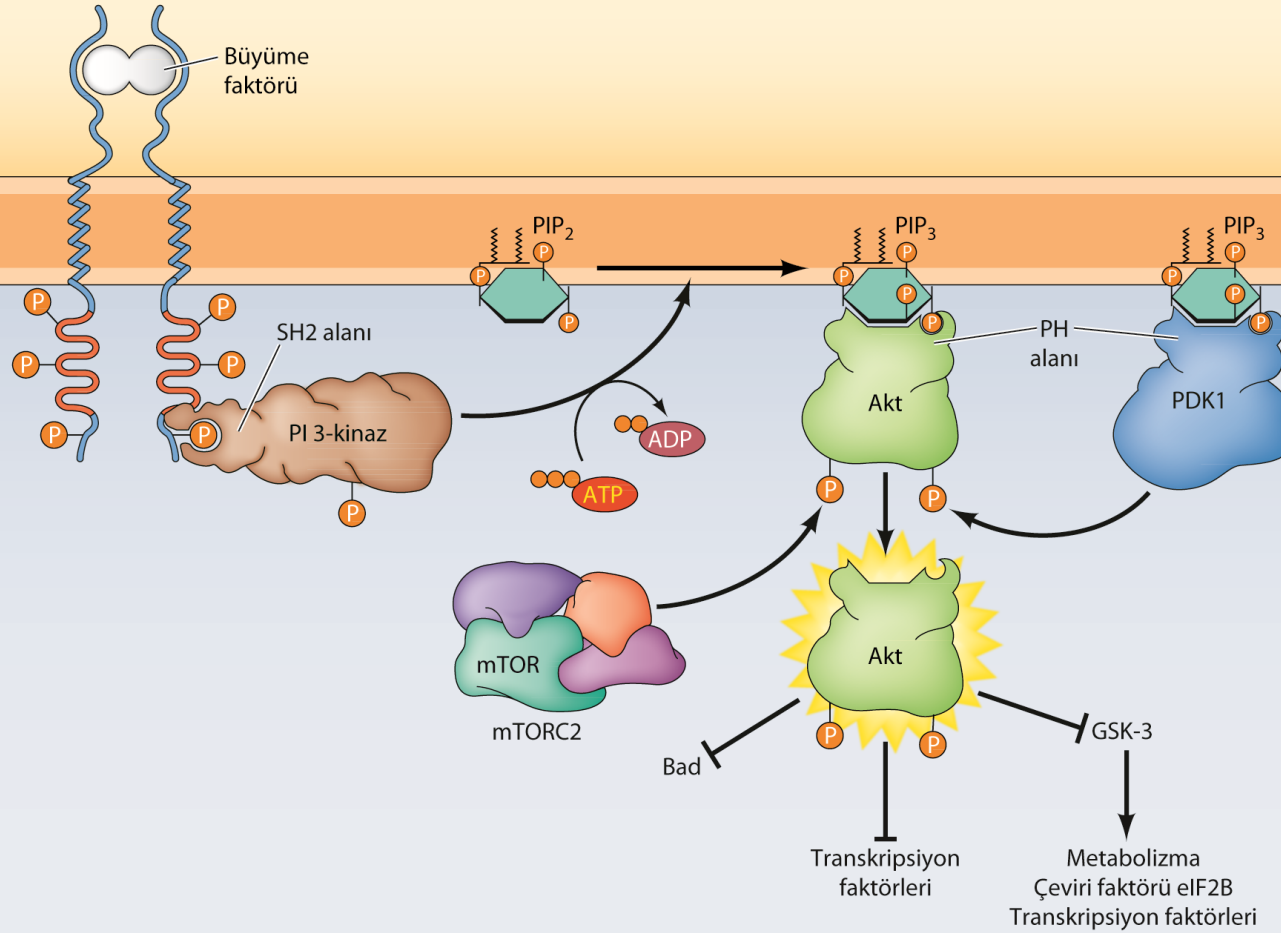
Çoğu reseptör protein-tirozin kinaz sinyal iletiminde, ilk basamak ligand tarafından uyarılan reseptör dimerizasyonudur. PDGF ve NGF gibi bazı büyüme faktörleri, kendileri, identik iki polipeptid zincirinden oluşan dimerlerdir; bu büyüme faktörleri iki farklı reseptör molekülüne eş zamanlı olarak bağlanarak doğrudan dimerizasyonu uyarırlar. Diğer büyüme faktörleri (EGF gibi) monomerik moleküllerdir, fakat farklı reseptör polipeptidleri arasında protein-protein etkileşimlerini sağlayan konformasyonel değişikliklerin uyarılması sonucunda reseptör dimerizasyonuna yol açarlar.



Ligand- tarafından uyarılan dimerizasyon daha sonra, dimerize polipeptid zincirlerinin birbirlerine karşılıklı fosforilenmesi ile reseptörün otofosforilasyonuna neden olur. Bu otofosforilasyon bu reseptörlerden sinyal iletiminde kritik rol oynar. İlk olarak, katalitik bölgedeki tirozinlerin fosforillenmesi protein kinaz aktivitesini arttırır. İkincisi, katalitik bölge dışındaki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu hücre içi sinyalleri, aktif reseptörlerden, aşağı yöndeki moleküllere iletecek ek proteinler için özgün bağlanma bölgeleri yaratır.



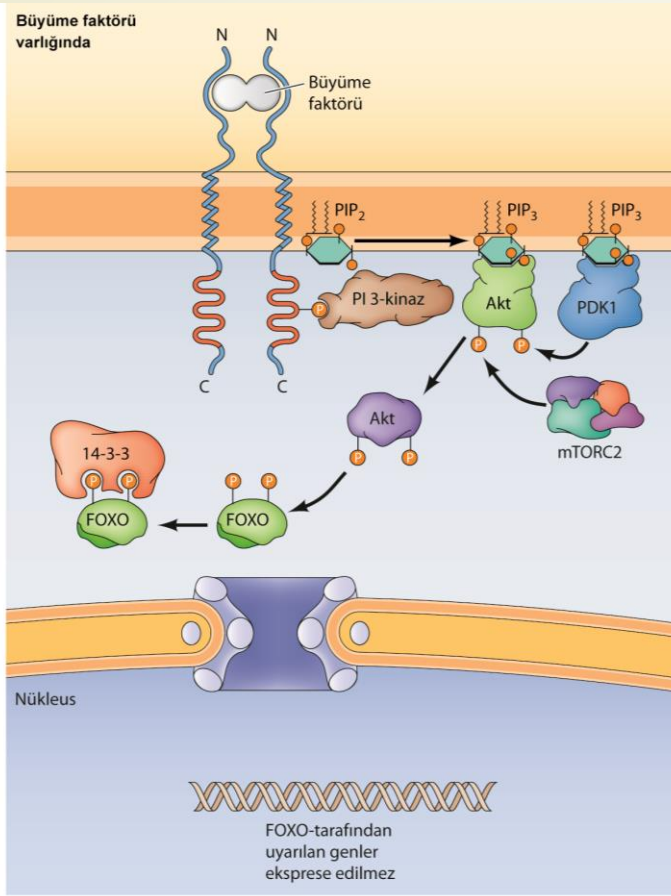
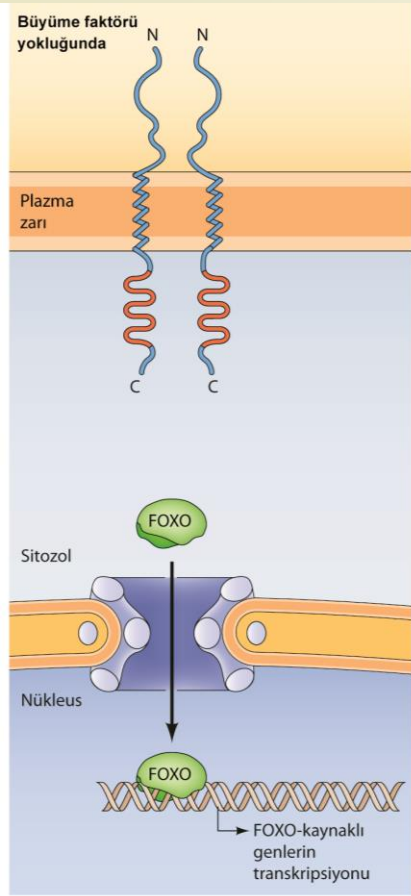
Reseptör protein-tirozin kinazlar ile aşağı yöndeki sinyal ileti molekülleri arasındaki bu etkileşim, özgün fosfotirozin, içeren peptidlere bağlanan protein bölgeleri tarafından düzenlenir. Tamamlanan bu bölgelerden birincisi, sarkoma virüsündeki onkojenik bir protein olan Src ile ilintili bir protein kinazda tanımlandığı için SH2 bölgesi olarak adlandırılır. SH2 bölgesi yaklaşık 100 aa uzunluğundadır ve fosfotirozin rezidüsü içeren özgün kısa peptid dizilerine bağlanırlar.



Şekil 16.32 PI 3-kinaz/Akt yolağı PI 3-kinaz aktive olmuş tirozin kinaz reseptörlerine SH2 biriminden bağlanır. PI 3-kinaz inositolü üçüncü pozisyondan fosforilleyerek, PIP₂'nin PIP₃'e çevrilmesini sağlar. Akt, plekstrin homoloji bölgesi (PH) yoluyla PIP₃'e bağlanarak plazma zarına yerleşir. Bu durumda iken PIP₃'e de bağlanan bir diğer protein kinaz (PDK1) ve mTORC2 kompleksindeki mTOR ile fosforillenmesi sonucunda aktive olur. Akt daha sonra, hücre sağkalımının doğrudan düzenleyicilerini (Bad gibi, bkz. Bölüm 18) de içeren çok sayıda hedef proteini, transkripsiyon faktörlerini ve GSK-3'ü (Akt fosforillenmesi ile inhibe edilen) içeren diğer protein kinazları fosforiller. GSK-3 metabolik faktörlerini fosforiller.

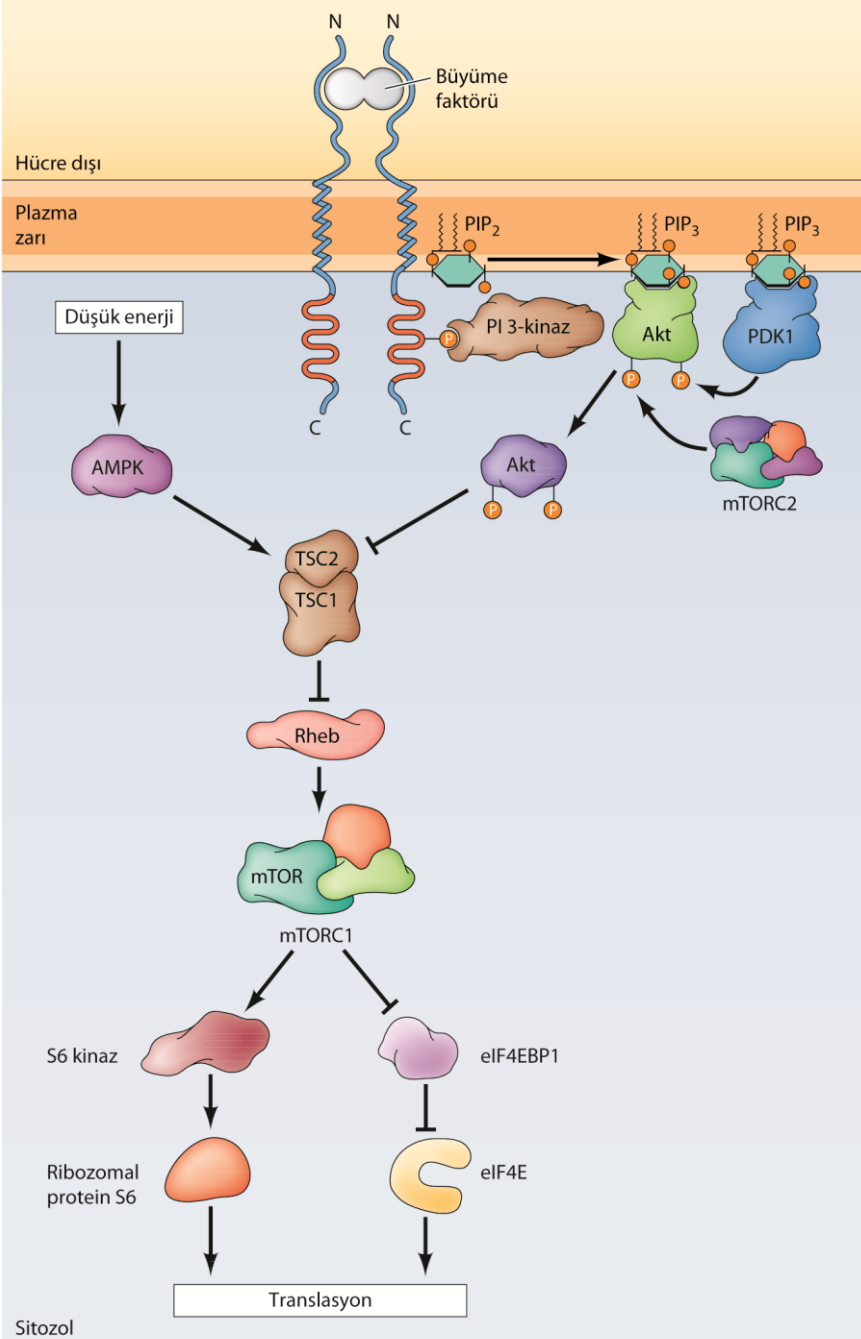
PI3 Kinaz yolağı:

Katalitik reseptörlerle uyarılan bu yolak hücrenin hayata tutunmasını ve hücre büyümesini destekleyen fosfotidil inositol 3-kinaz yoludur. Ligandın bir katalitik reseptörlere bağlanmasını, reseptör dimerizasyonunu ve reseptörün sitoplazmik kuyruğu içindeki Tyr kalıntılarının fosforilasyonuna takiben, PI3 kinaz, fosforillenmiş Tyr kalıntılarına bağlanır. Aktive edilmiş PI3 kinaz, PIP3 gibi membran inozitol fosfolipidlerini fosforiller. Fosforlanmış inozitol fosfolipidleri hücre içi sinyal proteinleri için kenetlenme alanlarıdır. Protein kinaz B olarak adlandırılan Akt, PIP3 aracılığı ile toplanır ve fosforilasyon yoluyla aktive edilir. Daha sonra Bad, Akt tarafından fosforillenir, inaktif edilen Bad'in programlanmış hücre ölümü (apoptosis) indüklemesi böylece engellenir. Böylece hücrenin hayata tutunması , hayatta kalması desteklenmiş olur. PIP3, harekete geçişi sinyal mekanizmasının durmasına sebep olan PTEN'i de içeren inozitol fosfolipid fosfotazlar tarafından defosforillenceye kadar devam eder.



Bir kere aktif hale gelince Akt, hücre sağkalımının doğrudan düzenleyicileri (Bad gibi, Bölüm 18'de tartışıldı), transkripsiyon faktörleri ve diğer protein kinazları da içeren çok sayıda proteini fosforiller. Akt tarafından hedeflenen önemli transkripsiyon faktörleri FOXO ailesinin üyelerini içerir (**Şekil 16.33**). FOXO'nun Akt tarafından fosforillenmesi, sitoplazmada FOXO'yu inaktif formda ayrı tutan sitozolik şaperonlar (14-3-3 proteinleri) için bir bağlanma bölgesi yaratır. Büyüme faktörü sinyal iletimi ve Akt aktivitesi, FOXO 14-3-3'den ayrılıp nükleusa geçerek burada hücre çoğalmasını engelleyen ve hücre ölümünü uyaran transkripsiyon faktörlerini stimüle eder. Akt'ın bir başka hedefi, metabolizmayı, çoğalmayı ve sağkalımı düzenleyen GSK-3 protein kinazdır. GSK-3'ün hedefleri bazı transkripsiyon faktörlerini ve translasyon başlatma faktörü eIF2B'yi içerir. eIF2B'nin fosforillenmesi translasyonun başlatılmasında geniş çaplı bir azaltarak düzenlemeye neden olur (Bkz. Şekil 9.21), böylece GSK-3 büyüme faktörü sinyal iletimi ile hücre protein sentezi arasında bir bağlantı sağlar.

FOXO'nun düzenlenmesi: Büyüme faktörlerinin uyarımının yokluğunda, FOXO transkripsiyon faktörü nükleusa geçer ve hedef gen ekspresyonunu başlatır. Büyüme faktörü uyarımı, FOXO'yu fosforilleyen Akt'nin aktivasyonuna yol açar. Bu da sitoplazmada FOXO'yu inaktif halde tutan sitozolik şaperon 14-3-3 için bağlanma bölgeleri yaratır

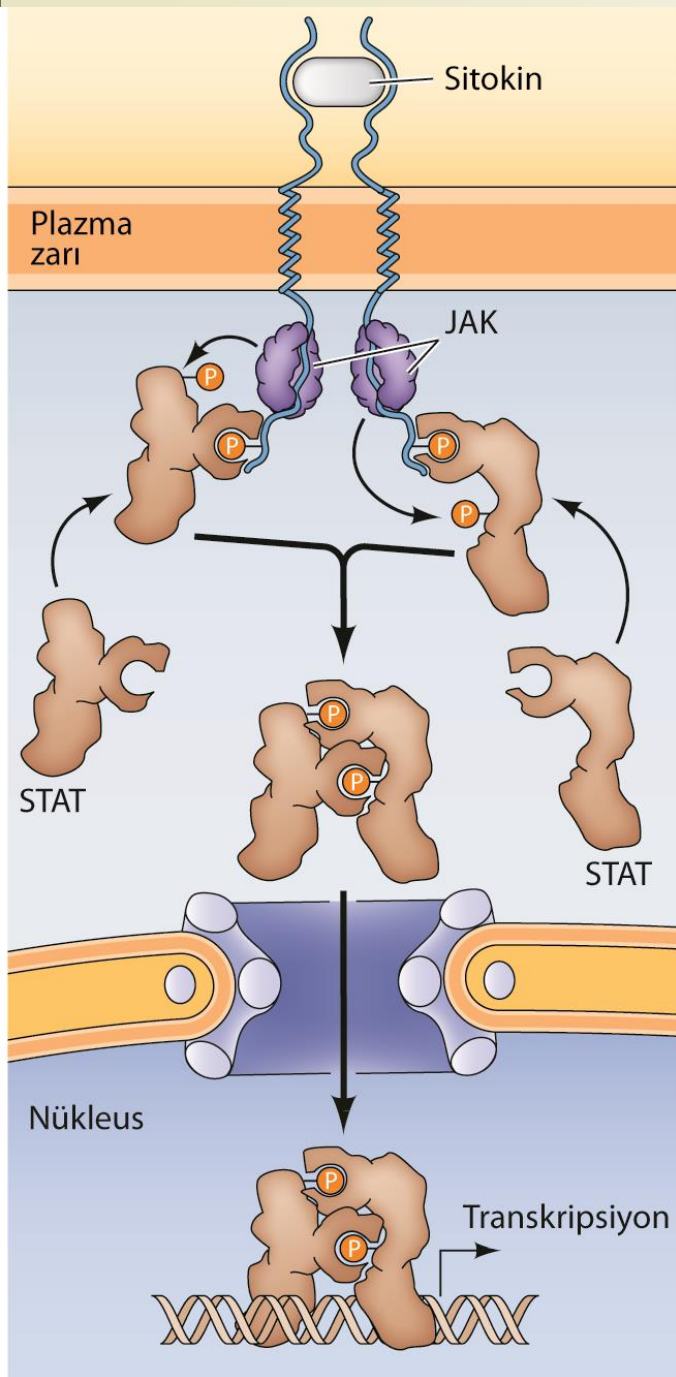


mTOR yolağı hücre büyümesinin merkezi bir düzenleyicisi olup protein sentezinin kontrolünü büyüme faktörleri, besinler ve enerji ile eşleştirir (Şekil 16.34). Bu mTOR yolağının, PI 3-kinaz/Akt yolağını da içeren çok sayıda sinyalin düzenlenmesi ile başlar. mTOR protein kinaz hücrelerde iki farklı kompleksin içinde bulunur. Yukarıda tartışıldığı gibi, mTORC2 kompleksi Akt'ı fosforilleyen ve aktive eden protein kinazlardan biridir (Bkz. Şekil 16.32). Buna karşılık, mTORC1 kompleksi Akt'ın aşağı yönünde aktive edilir ve protein sentezini düzenlemede rol alır. mTORC1, Ras-benzeri GTP-bağlayan protein olan Rheb tarafından düzenlenir ve Rheb de GTPaz-

aktifleştirici protein kompleksi TSC1/2'yi (TSC1 ve TSC2 alt birimlerinden oluşur) tarafından düzenlenir. Akt TSC1/2'nin aktivitesini fosforilleyerek engeller ve mTORC1'in büyüme faktörü stimülasyonuna yanıt olarak aktive olmasına neden olur. Ayrıca TSC1/2 bir başka protein kinaz olan AMP-ile-aktifleştirilen kinaz (AMPK) tarafından düzenlenir. AMPK hücrenin enerji düzeyini sezerek yüksek AMP/ATP oranında aktive edilir. Bu koşullar altında AMPK TSC1/2'yi fosforilleyerek aktifleştirir ve bu da hücrenin enerji depoları boşaldığında mTORC1'in inhibisyonuna yol açar. mTORC1, ek olarak, kendi aktivitesi için gerekli olan amino asitlerin mevcut olma durumu ile de düzenlenir.

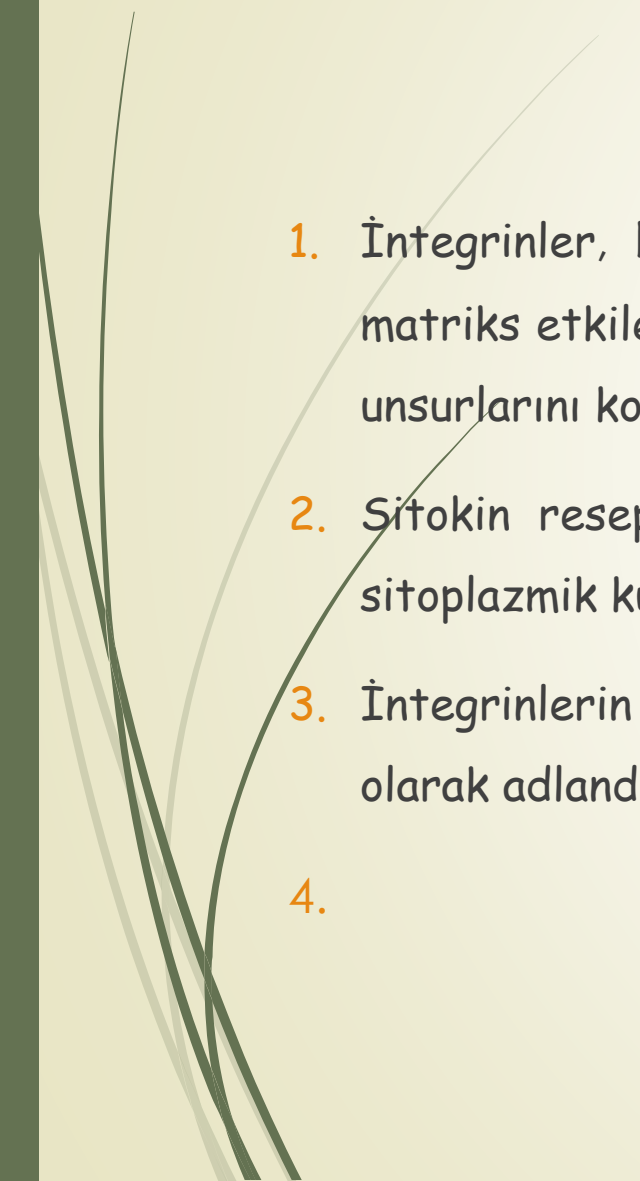
Sitokin Reseptörleri ve Reseptör olmayan Protein Tirozin Kinazlar

- Birçok reseptör içsel enzimatik aktiviteye sahip olmadıkları halde, kovalent olmayan bağlar ile etkileşimde oldukları, hücre içi protein tirozin kinazları uyararak etki gösterirler.
- Sitokin reseptör süper ailesi olarak tanımlanan bu reseptör ailesinde, çoğu sitokin (örn. İnterlökin 2 ve eritropoietin) ve bazı polipeptid hormon reseptörleri yer alır.
- Sitokin reseptörleri de reseptör protein-kinazlar gibi, N ucu hücre dışı ligand bağlanma bölgesi, bir transmenbran alpha heliks ve C-ucu sitozolik bölgesini içerir.
- Ancak, sitozolik bölgelerinin bilinen herhangi bir katalitik aktiviteleri yoktur. Bunun yerine, ligand bağlanması sonucunda aktive olan reseptör olmayan protein tirozin kinazlar ile etkileşime girerek işlev görürler.



- Sitokin reseptörleri aracılıklı sinyal iletiminde birinci basamağın, ligand tarafından uyarılan reseptör dimerizasyonu ve ilişkili olduğu reseptör olmayan protein-tirozin kinazların çapraz fosforillenmesi olduğu düşünülmektedir.
- Böylece, bu aktif kinazlar reseptörü fosforilleyebilir ve SH2 bilgisi içeren aşağı yöndeki sinyal iletimi moleküllerinin bir araya gelmesi için fosfotirozin bağlanma bölgeleri oluşumunu sağlar.
- Bu nedenle sitokin reseptörlerinin ilişkili olduğu reseptör olmayan protein tirozin kinazlarla birleşimi, reseptör protein tirozin kinazlar ile benzer işleve sahiptir.

- Sitokin reseptörleri ile birleşen bu kinazlar reseptör olmayan protein-tirozin kinazlar ile ilişkili 4 üyeyi içeren Janus kinaz, ya da JAK, ailesi üyesidir. Jak kinazların önemli hedefleri, ilk olarak sitokin reseptörü sinyal iletiminde ortaya çıkarılan STAT proteinleridir.
- JAK ailesi üyelerinin, sitokin reseptörlerden sinyal iletimi için genelde gerekli olduğunu ortaya çıkması, JAK ailesi kinazların, bu reseptörlerin tirozin fosforile hücre içi hedefler ile kenetlenmesinde çok önemli olduğunu göstermektedir.
- STAT proteinleri, SH2 bölgeleri olan yedi transkripsiyon faktörü içeren bir proteindir. Uyarılmamış hücrelerde inaktif olup, sitoplazmada yerleşmişlerdir.
- Sitokin reseptörlerinin uyarılması SH2 bölgeleri aracılığı ile polipeptid reseptörlerinin sitoplazmik bölümlerindeki fosfotirozin içeren dizilere bağlanan STAT proteinlerinin toplanmasına neden olur.
- STAT proteinleri, aktif reseptörleri bağlanmalarına takiben JAK ailesi kinazları tarafından fosforillenir.
- Tirozin fosforilasyonu STAT proteinlerinin dimerizasyonunu uyarır, böylece STAT'lar hedef genlerin transkripsiyonunu uyarıcıları yer olan nukleusa geçer.

- 
- 
1. İntegrinler, hücre içi sinyal iletim yollarını aktive eden ve dolayısı ile hücre-matriks etkileşimlerine yanıt olarak hücre hareketini ve hücre davranışlarının diğer unsurlarını kontrol eden reseptörler olarak görev yaparlar.
 2. Sitokin reseptörleri gibi integrinlerinde içsel enzimatik aktivitesi olmayan kısa sitoplazmik kuyrukları vardır.
 3. İntegrinlerin aşağı yöndeki sinyal iletiminin bir tipi FAK (fokal adhezyon kinaz) olarak adlandırılan bir reseptör olmayan tirozin kinazın aktivasyonu ile gerçekleşir.
 - 4.

Integrinlerin ekstrasellüler matrikse bağlanması, integrinlerin kümelenmesine ve otofosforilasyon ile FAK aktivasyonuna sebep olur. Bu durumda Src, otofosforilasyon bölgelerinden FAK'a bağlanır ve FAK'ı diğer tirozin kalıntılarından fosforiller. Bu kalıntılar aşağı yöndeki sinyal iletimi molekülleri için bağlanma bölgeleri oluşturur.

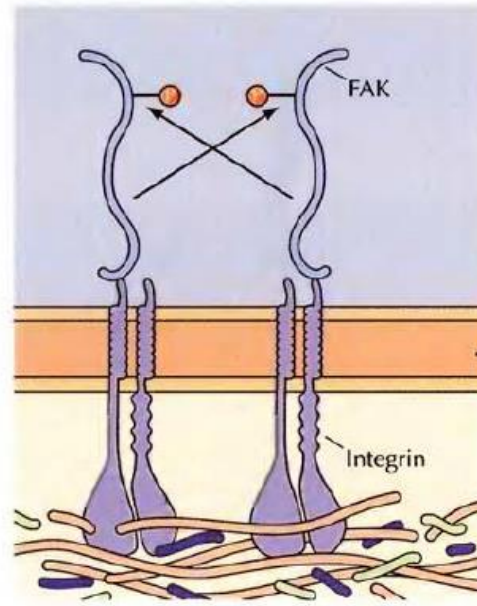


FIGURE 15.46 Integrin signaling
Binding of integrins to the extracellular matrix leads to integrin clustering and activation of FAK by autophosphorylation. Src then binds to the FAK autophosphorylation site and phosphorylates FAK on additional tyrosine residues. The FAK phosphotyrosines serve as binding sites for a variety of downstream signaling molecules, including the Grb2-Sos complex, leading to activation of Ras, PI 3-kinase, and phospholipase C- γ .

