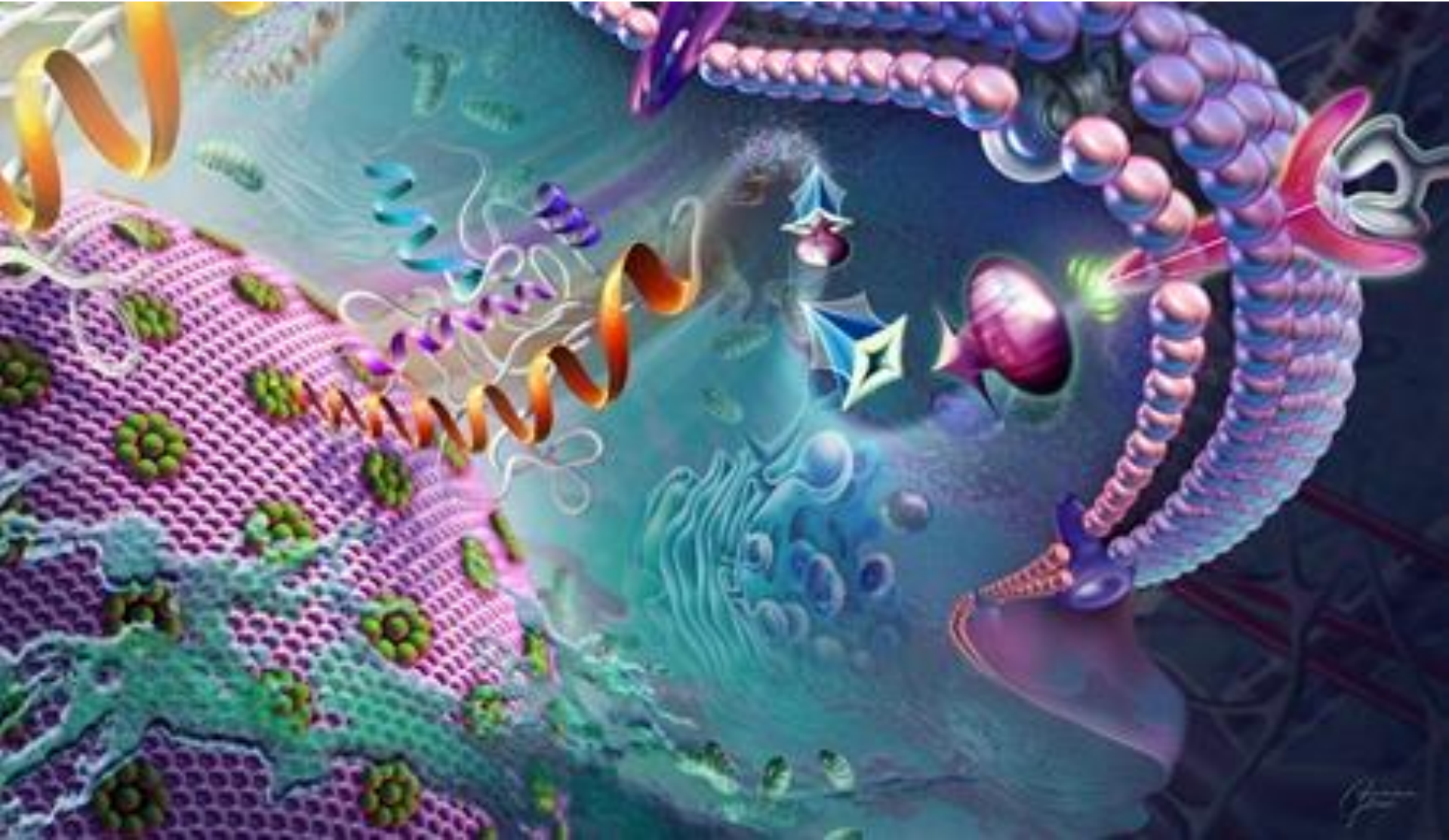


Sinyal iletim (transdüksyon) mekanizmaları

Prof. Dr. Nurten ÖZSOY



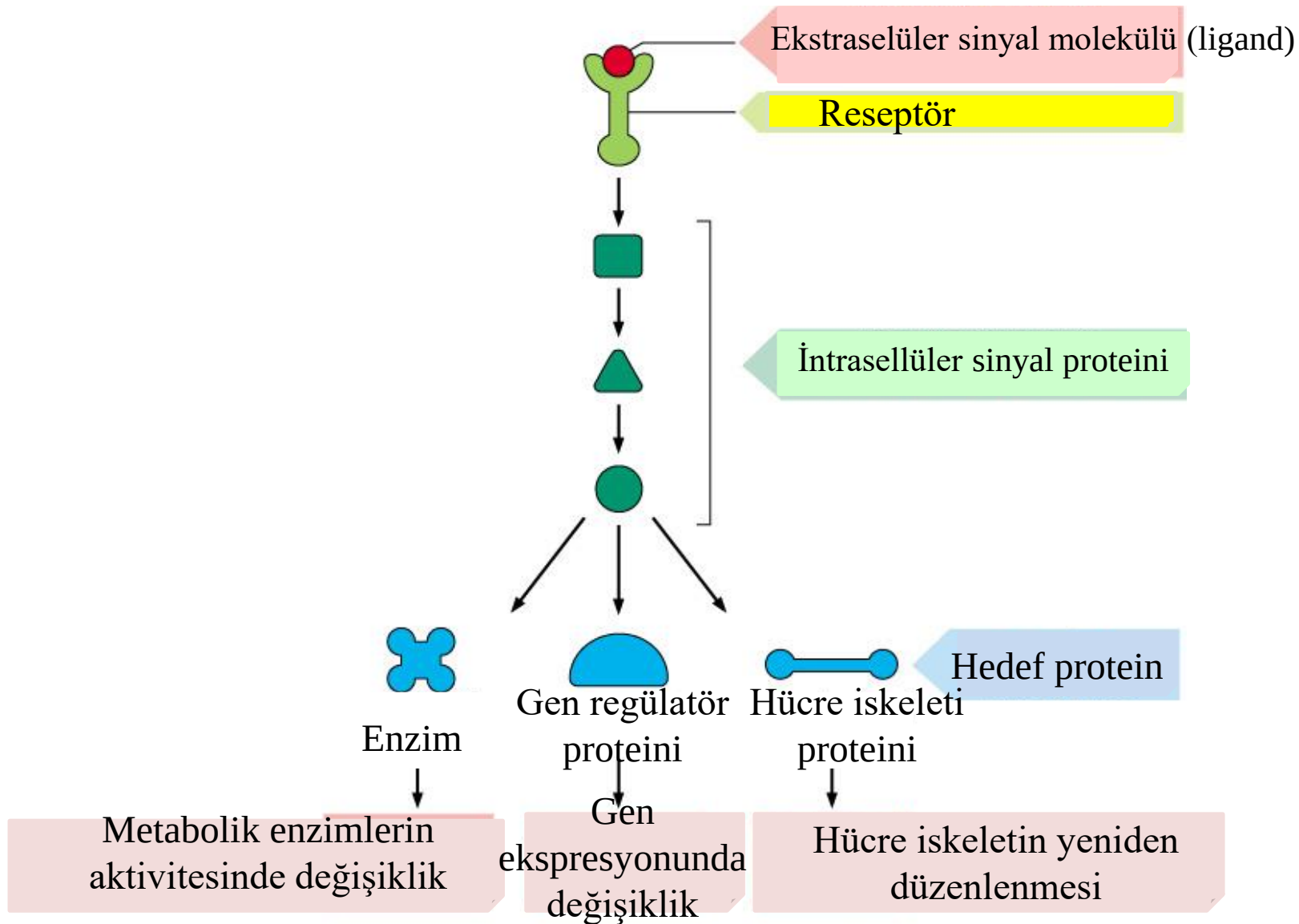
Öğrenim hedefleri:

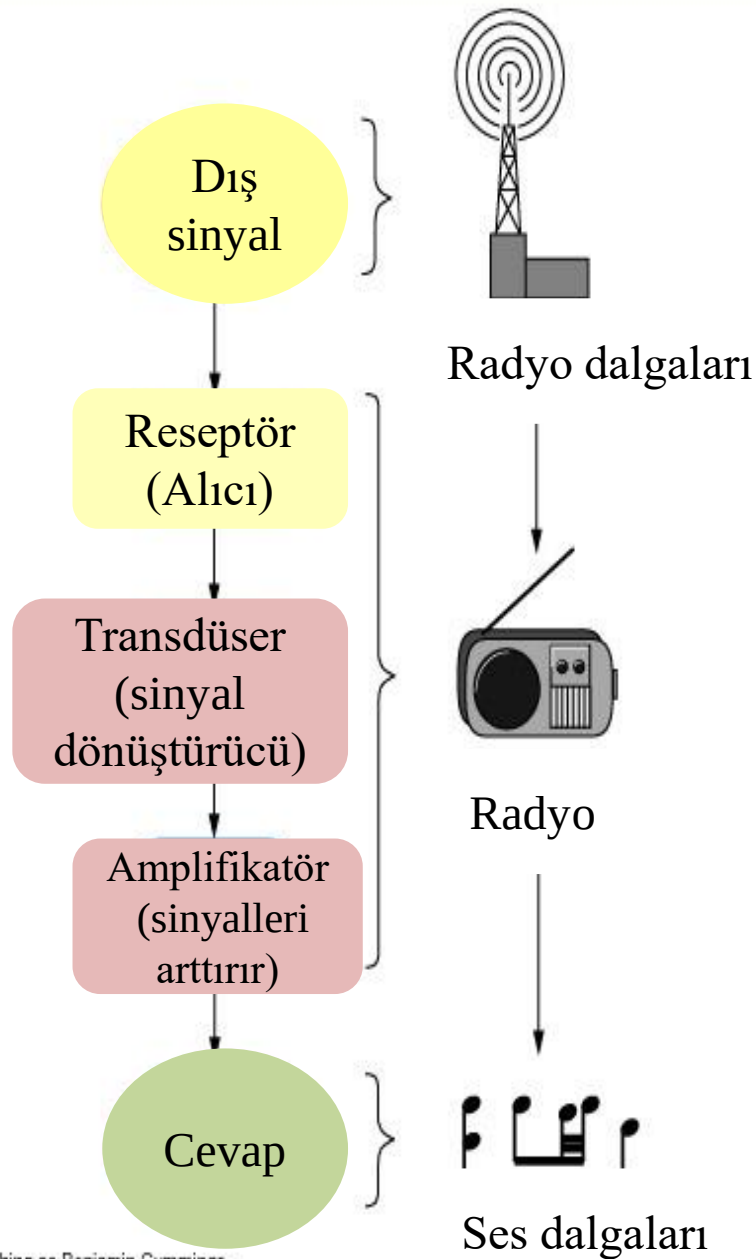
- Transmembran sinyal sistemlerini oluşturan bileşenleri bilir
- Sinyal moleküllerini sınıflandırır
- Reseptörleri tanımlar
- Reseptörleri sınıflandırır
- Hücre iletişiminin aşamalarını açıklar
- Sinyal transdüksiyon sistemlerinin ortak özelliklerini tanımlar
- Reseptör konsantrasyonunu düzenleyen mekanizmaları açıklar
- Hücre iletişimi tiplerini sınıflandırır
- Otokrin haberleşme mekanizmasını kavrar
- Parakrin haberleşme mekanizmasını kavrar
- Sinaptik haberleşme mekanizmasını kavrar
- Endokrin haberleşme mekanizmasını kavrar
- Hücre dışı sinyallerin, hücre içine girişleri hangi yollardan gerçekleştiğini bilir
- G-protein kenetli reseptör yapısını açıklar

- Hormonları etki mekanizmalarına göre sınıflandırır
- İkinci haberci olarak cAMP kullanan hormonların etki mekanizmasını açıklar
- İkinci haberci olarak cGMP kullanan hormonların etki mekanizmasını açıklar
- İkinci haberci olarak fosfatidilinozitol 3-fosfat ve diaçilgliserol kullanan hormonların etki mekanizmasını açıklar
- İkinci haberci olarak Ca^{2+} kullanan hormonların etki mekanizmasını açıklar
- Hormonların reseptör tirozin kinaz (RTK) aktivasyonu yolu ile etki mekanizmasını açıklar
- Ras aktivasyon mekanizmasını açıklar
- Ras aktivasyonu için gerekli adaptör proteinleri sayar
- Ras tarafından MAP-kinaz regulasyon mekanizmasını açıklar
- İnsulin reseptör substrat-1 (IRS-1)'in insulinin metabolik etkilerine aracılık eden mekanizmayı açıklar
- JAK-STAT aktivasyon yolunu açıklar
- Sinyalin sonlandırılma yollarını bilir

- Hücre içi reseptörlere bağlanan hormonların etki mekanizmasını bilir
- Hücre içi reseptörleri yerleşimlerine göre sınıflandırır
- Hücre içi reseptörlerin yapısını bilir
- Steroid hormonların etki mekanizmasını bilir
- Tiroid hormonların etki mekanizmasını bilir
- İkinci haberci olarak cAMP kullanan hormonların gen transkripsiyonu üzerindeki mekanizmasını açıklar
- Hücrelere doğrudan temas yoluyla iletişim mekanizmasını açıklar
- Oluklu bağlantıyı tanımlar
- İntegrin ve kaderin aracılığı ile sinyal iletim mekanizmasını açıklar
- Wnt/ β -katenin sinyal yolu ile iletişim mekanizmasını açıklar

Sinyal iletim (transdüksyon) mekanizmaları

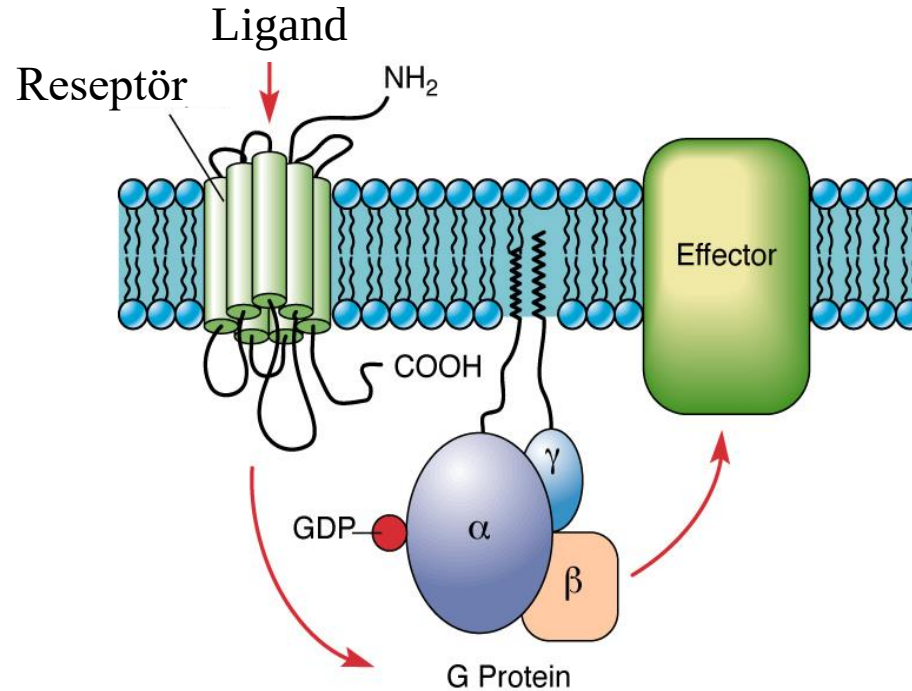




Hücrelerin tümü transmembran sinyal sistemlerine sahiptir ve bu sistemler; hormonlar, nörotransmitterler veya duyusal uyaranlar gibi hücre dışı sinyaller sayesinde çevreden bilgi alırlar. Bu temel işlem hücrelerin birbirleri ile iletişim kurmasını sağlar. Transmembran sinyal sistemlerinin tümü temel olarak, reseptör ve efektör olmak üzere iki bileşenden oluşur.

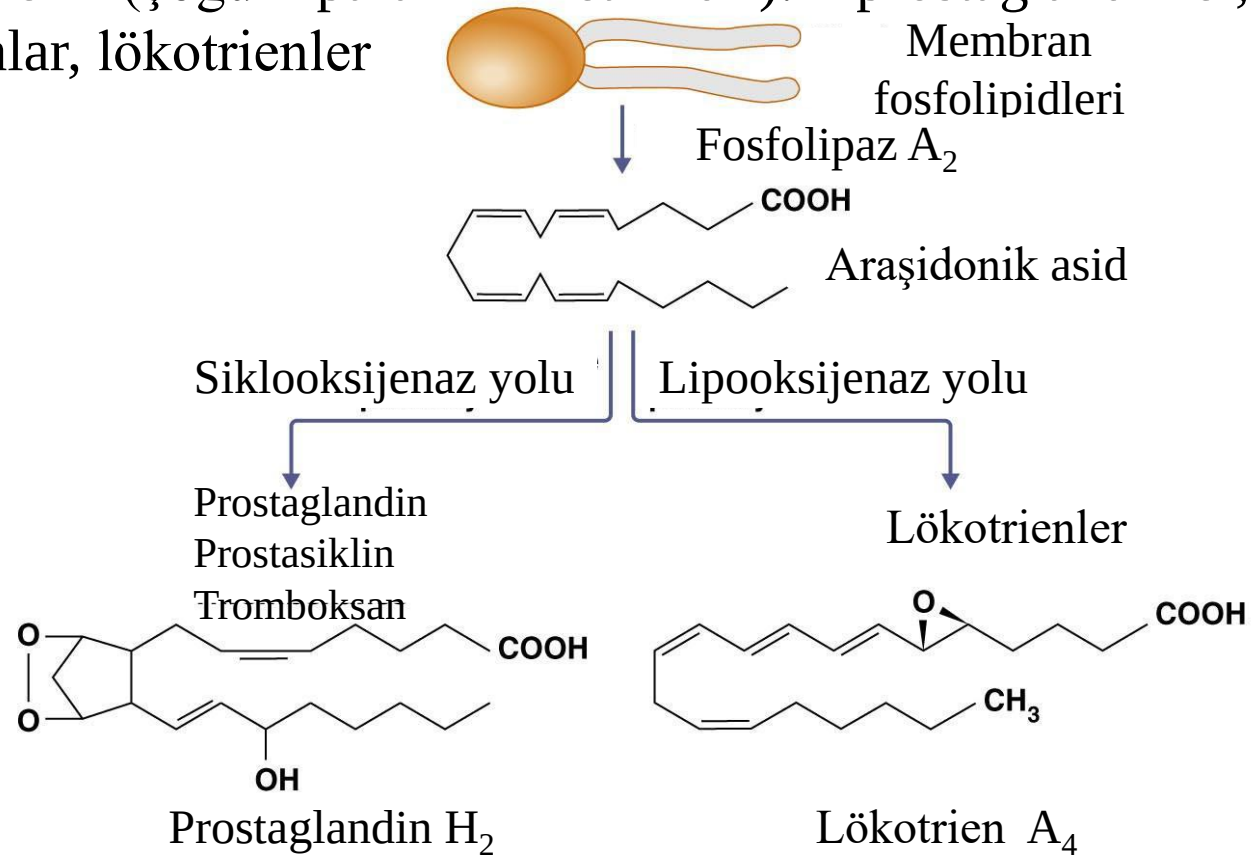
Reseptör hücre dışı uyaranları tanır.

Efektör ise ilgili reseptör denetiminde hücre içi sinyal oluşturabilir.

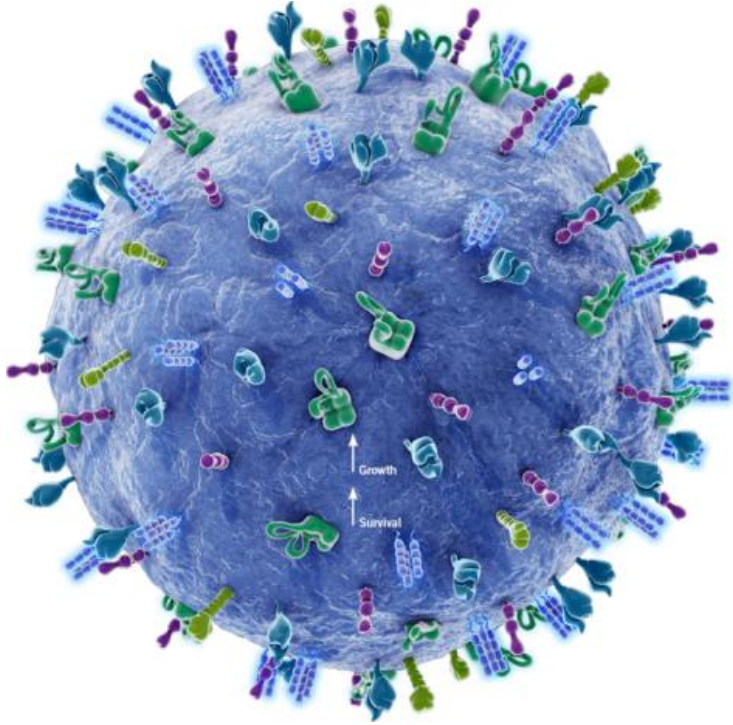


Sinyal molekülleri (Ligandlar):

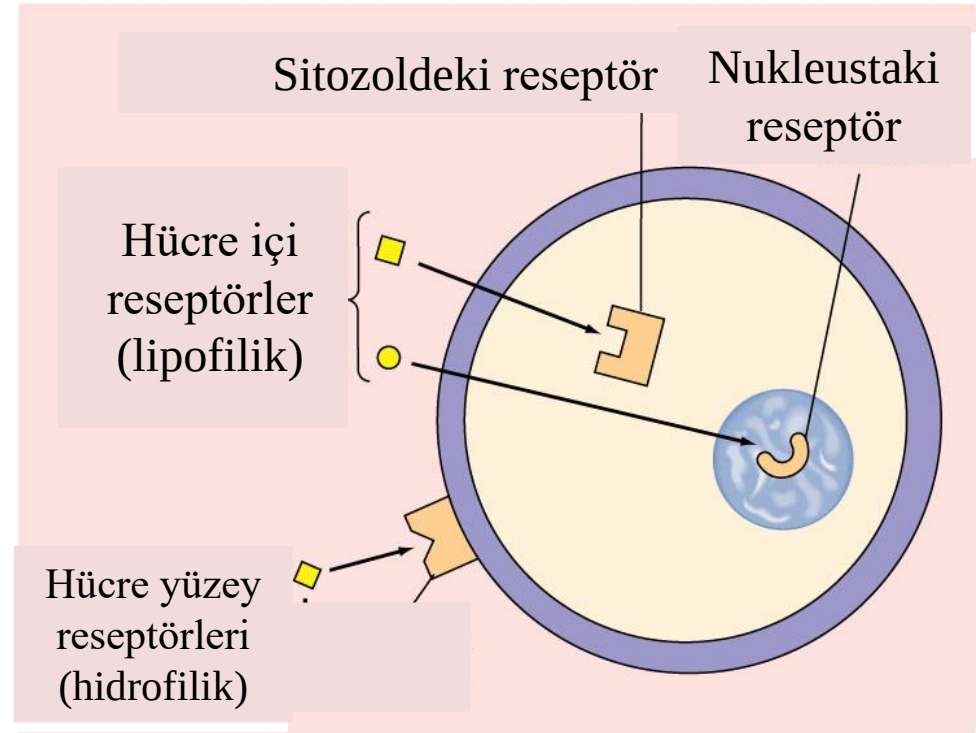
- Peptidler
 - Hormonlar: insulin, glukagon, büyüme hormonu (GH), FSH, prolaktin
 - Büyüme faktörleri: NGF, EGF, PDGF, sitokinler
- Steroidler: steroid hormonları (glukokortikoid ve mineralkortikoidler)
- Aminler: asetilkolin, katekolaminler (dopamin, norepinefrin, epinefrin), serotonin, melatonin, histamin, tiroid hormonları
- Lipidler: Eikozanoidler (çoğu parakrin etkilidir): prostaglandinler, prostasiklinler, tromboksanlar, lökotrienler
- Purinler: ATP, GTP
- Gazlar: NO



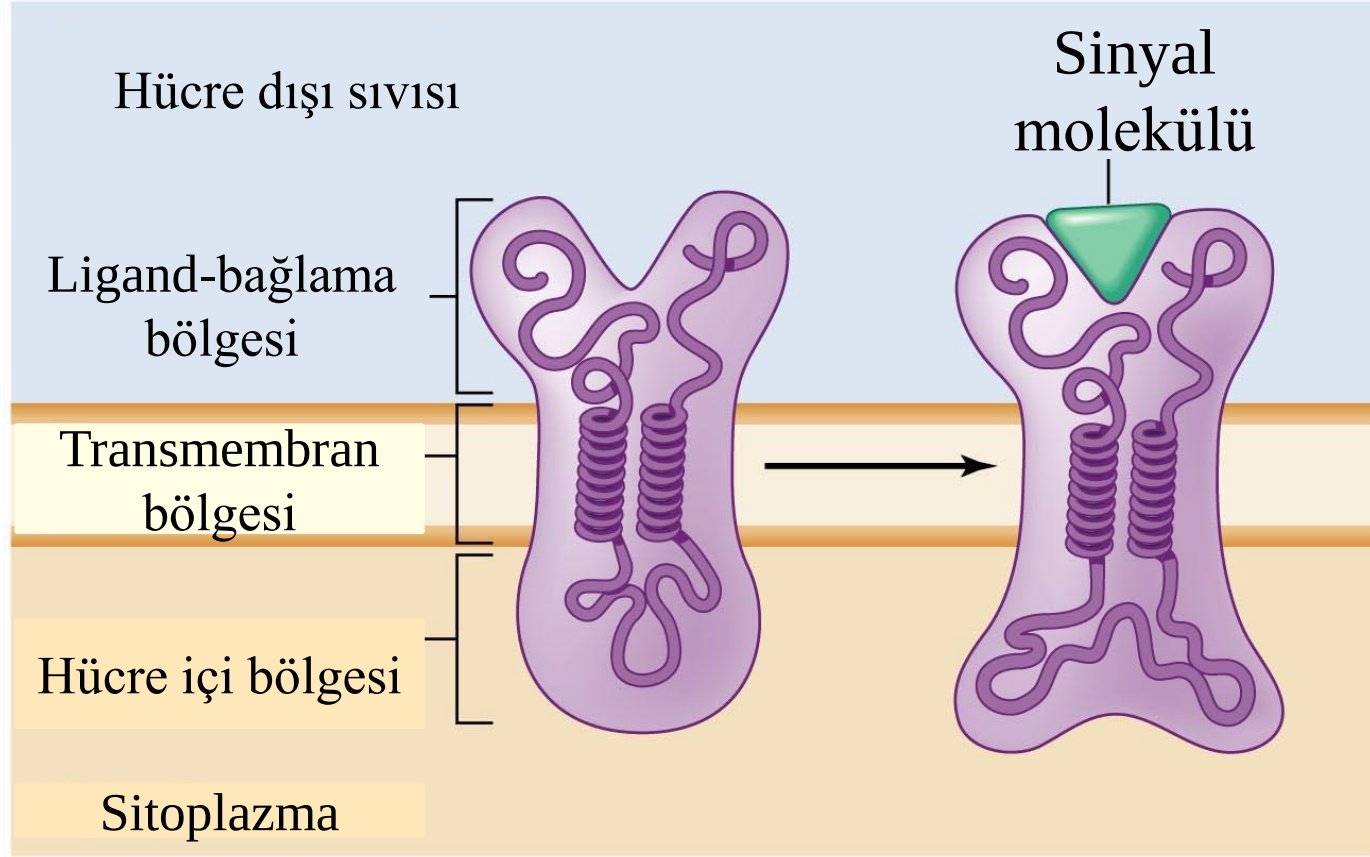
Ekstrasellüler sinyal molekülleri hedef hücrelerin yüzeyindeki veya içindeki reseptörler tarafından tanınır. Sinyal molekülleri genelde çok düşük derişimlerde (tipik olarak $< 10^{-8}$ M) etki gösterir ve reseptörler bu molekülleri genellikle yüksek bir afiniteyle bağlar.



Sinyal moleküllerinin çoğu suda çözünebilir (**hidrofiliktir**) ve hücre zarından serbestçe geçemeyecek kadar büyüktür. Böyle sinyal molekülleri, hücrenin zarına gömülü haldeki reseptör proteinlere bağlanarak sinyali (bilgiyi) hücre içine iletebilir.



Sinyal molekülünün bağlanması genellikle reseptör proteinde bir konformasyon yani biçim değişikliğine neden olur. Birçok reseptör tipinde bu biçim değişikliği doğrudan doğruya reseptörü aktive eder; böylece reseptör diğer hücresel moleküllerle etkileşebilir.

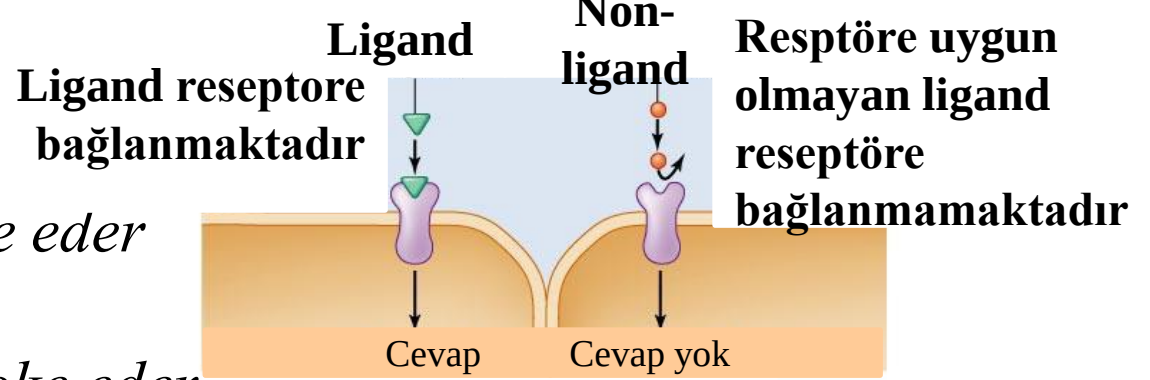


Ligand

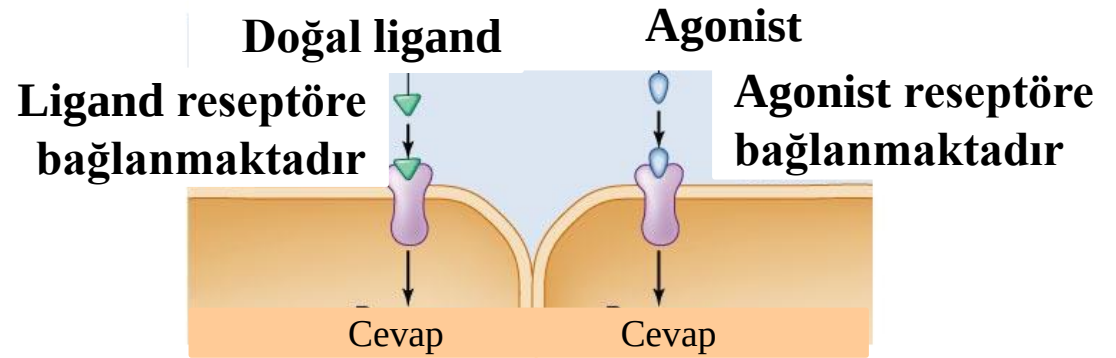
• *Agonist–reseptörü aktive eder*

• *Antagonist–reseptörü bloke eder*

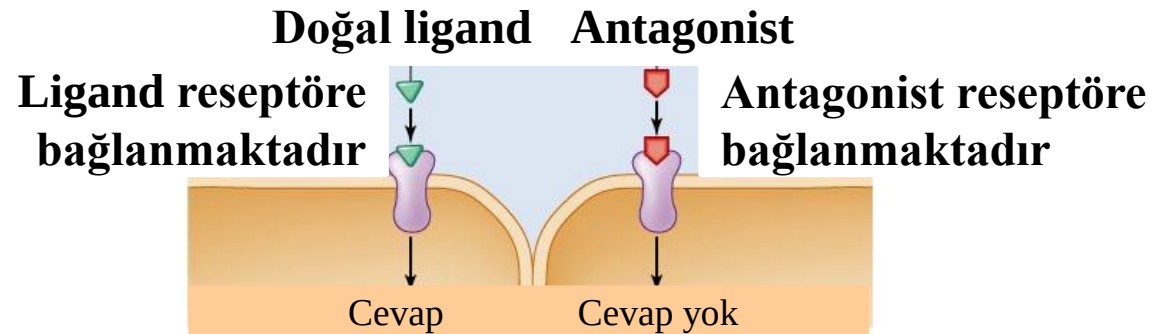
Reseptör molekülünde sinyalin bağlandığı yere bağlanarak reseptörü aktive etmeyen maddelere –antagonist adı verilir



Ligand reseptöre bağlanarak etki gösterir



Agonist reseptöre bağlanarak etki gösterir

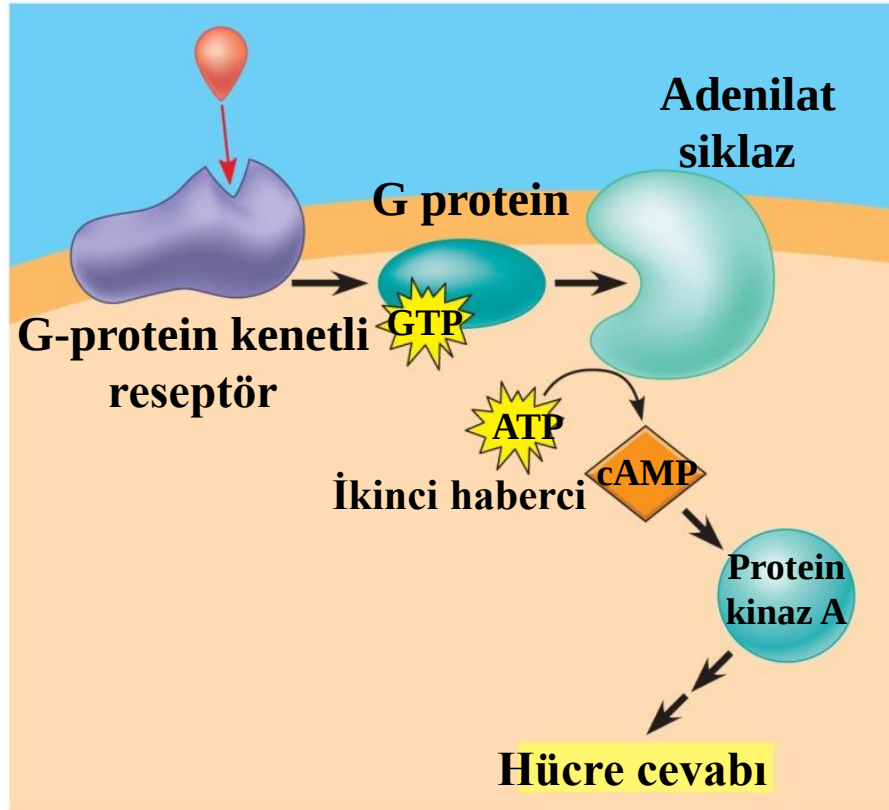


Antagonist reseptöre bağlanarak etki göstermez

Ligand-reseptör etkileşimi :

- Plazma membranının **efektör proteinlerinin** aktivite kazanmalarına yol açarak hücre içinde haberci moleküllerin oluşumuna neden olmaktadır. Birinci haberci konumunda olan ligand molekülüne yanıt olarak hücre içi haberci molekülünün oluşumuna (cAMP, DAG, IP₃, cGMP ve Ca⁺²) **sinyal transdüksiyonu (sinyal iletimi)** adı verilmektedir.

Birinci haberci



Hücre İletişiminin Aşamaları

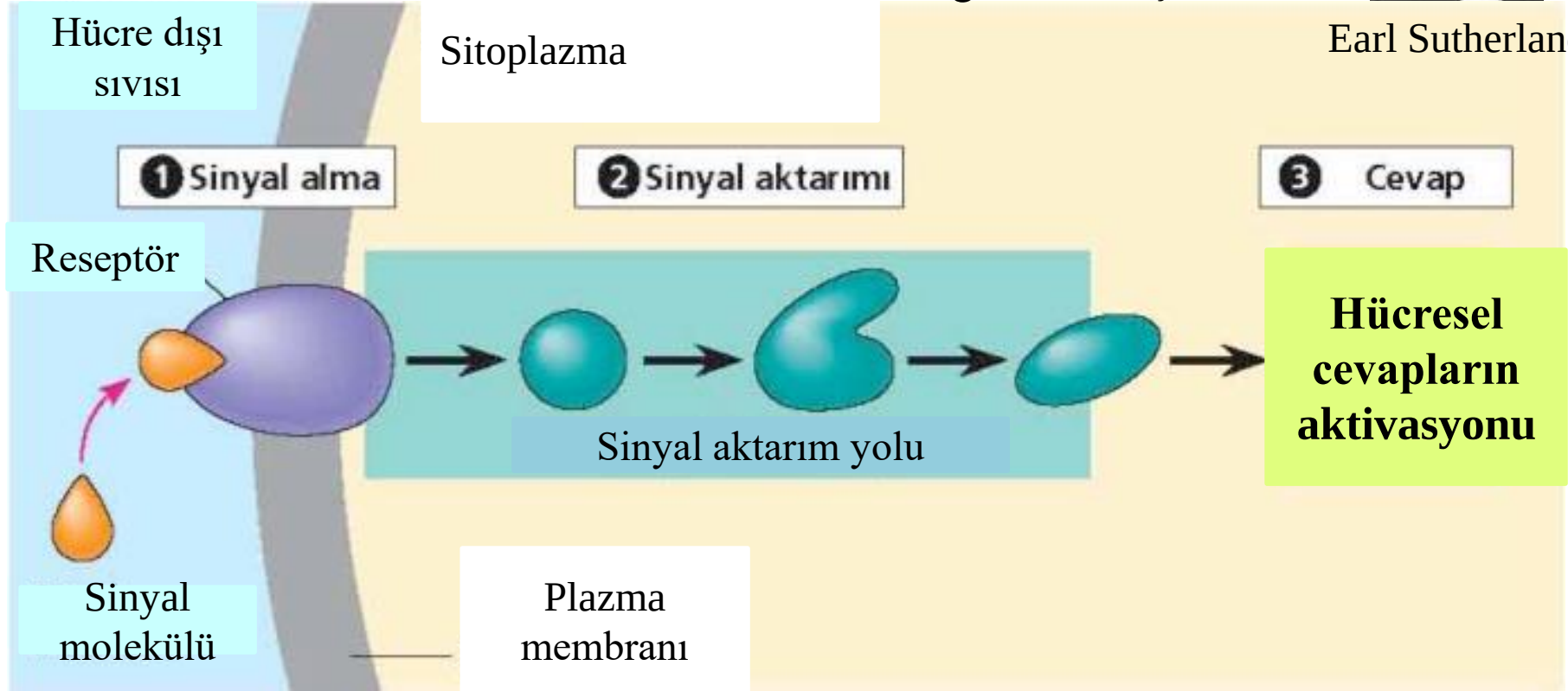
1971 yılında Nobel Ödülü kazanmış olan Earl Wilbur Sutherland'a göre (1915-1974, Amerikalı farmakolog ve biyokimyacı), hücresel haberleşme sırasında hedef hücrede meydana gelen süreç üç aşamada gerçekleşir:

1. Sinyal alma
2. Sinyal aktarımı
3. Cevap

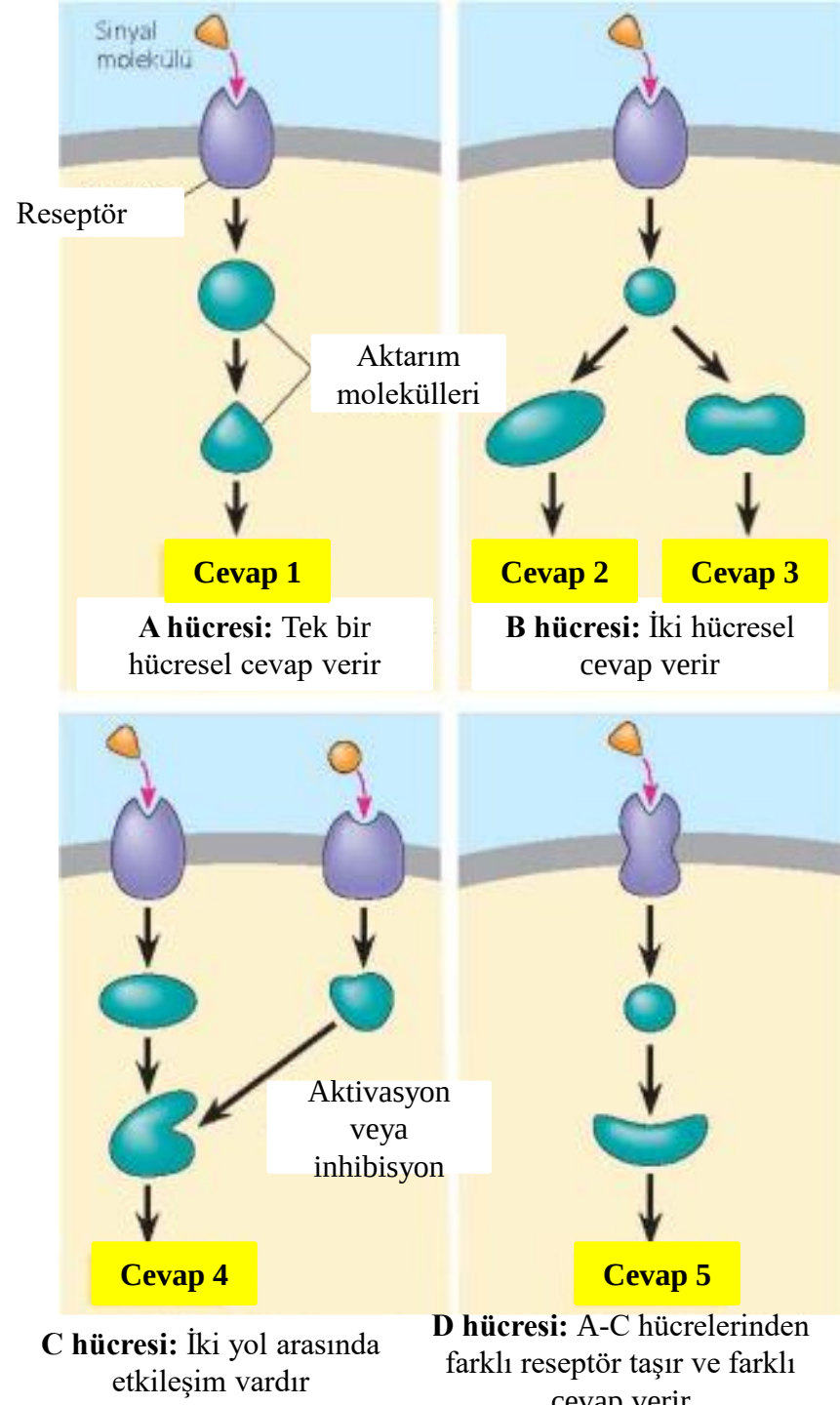
Sutherland ve arkadaşları hayvanlarda karaciğer ve iskelet kaslarında biriken bir polisakkarit olan **glikojenin yıkımında görevli** olan adrenalin (epinefrin) hormonunun cAMP miktarını arttırarak etki ettiğini bulmuşlar.



Earl Sutherland



Her hücre tipi, sahip olduğu reseptörlerin türüne göre farklı hücresel cevaplar oluşturur.

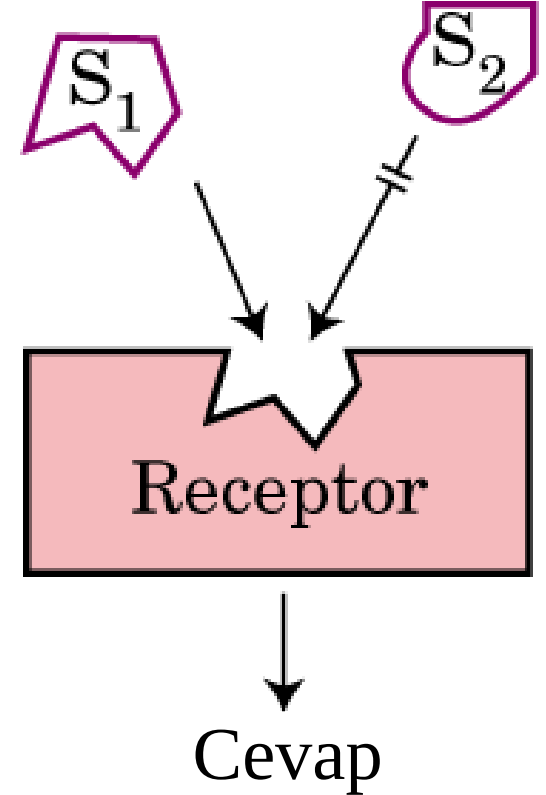


Sinyal-reseptör kompleksleri tarafından uyarılan çeşitli **sinyal transdüksiyon sistemlerinin ortak özellikleri** özgüllük, amplifikasyon, desansitizasyon ve integrasyondur.

Sinyal molekülü ile reseptör arasındaki biçim uygunluğu kilit içindeki anahtara benzer

1. Özgüllük

Reseptör sinyal molekülünü yüksek derecede özgüllük ve duyarlılıkla bağlamaktadır

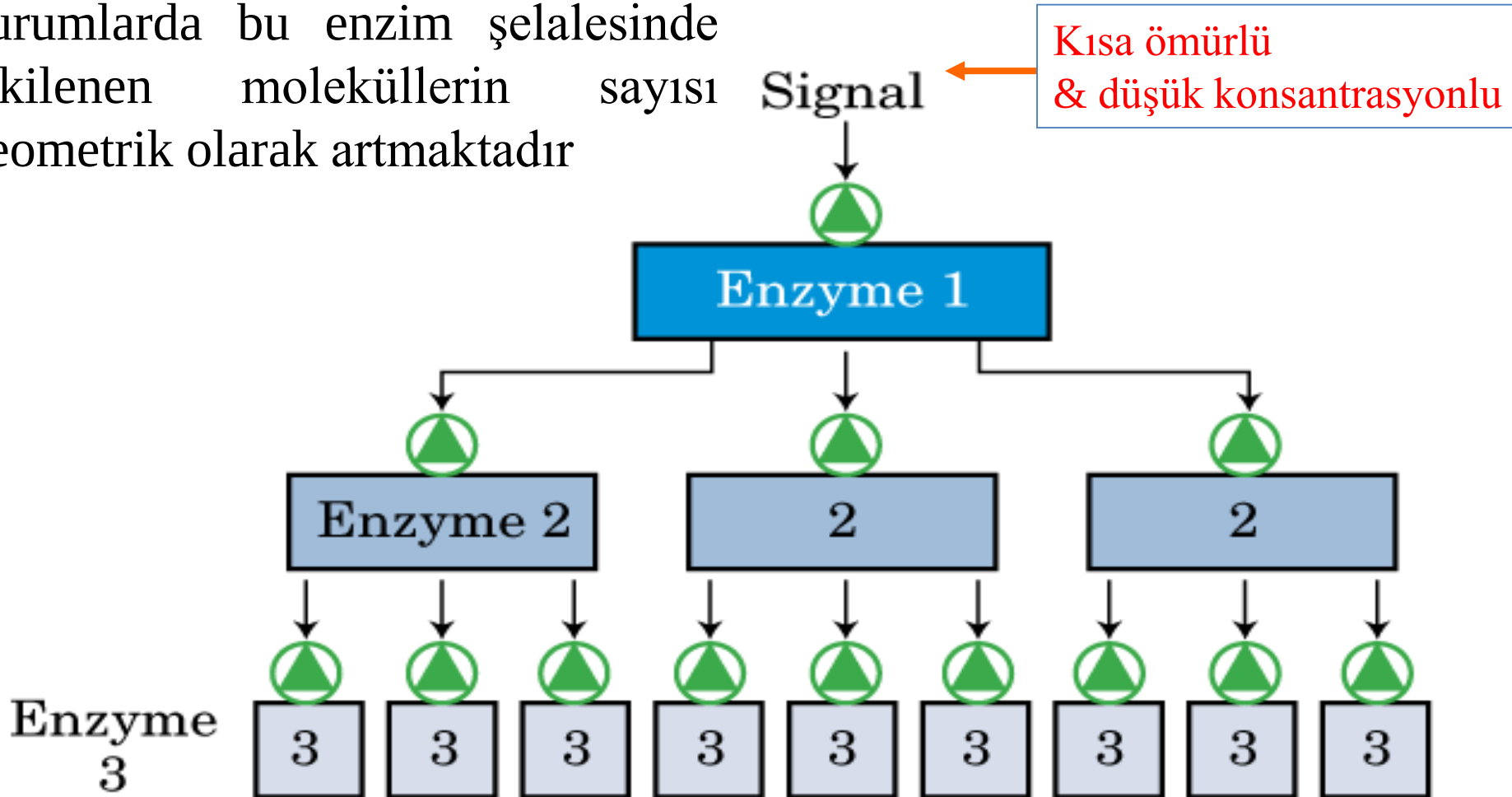


Sinyal reseptörü hedef hücrenin kimlik kartıdır, çünkü sinyal molekülü hedef hücreye ulaşana kadar pek çok hücre tipiyle karşılaşmasına rağmen, sadece belirli hücreler bu molekülü algılar ve ona cevap verir. Bunun nedeni, sinyal molekülünün biçiminin reseptör üzerindeki özgül bir bölgeye uygun olması ve sinyal molekülünün buraya bağlanmasıdır.

2. Amplifikasyon

➤ Bir reseptöre sinyal molekülün bağlanması bir çok enzimin aktivasyonuna neden olmaktadır

Özellikle enzim enzimi aktive ettiği durumlarda bu enzim şelalesinde etkilenen moleküllerin sayısı geometrik olarak artmaktadır



Sinyal alma

Epinefrinin G protein-kenetli reseptöre bağlanması (1 molekül)



Sinyal iletimi

İnaktif G proteini



Aktif G protein i (10^2 molekül)

İnaktif adenilat siklaz



Aktif adenilat siklaz (10^2)

ATP



Siklik AMP (10^4)

İnaktif protein kinaz A



Aktif protein kinaz A (10^4)

İnaktif fosforilaz kinaz



Aktif fosforilaz kinaz (10^5)

İnaktif glikojen fosforilaz



Aktif glikojen fosforilaz (10^6)

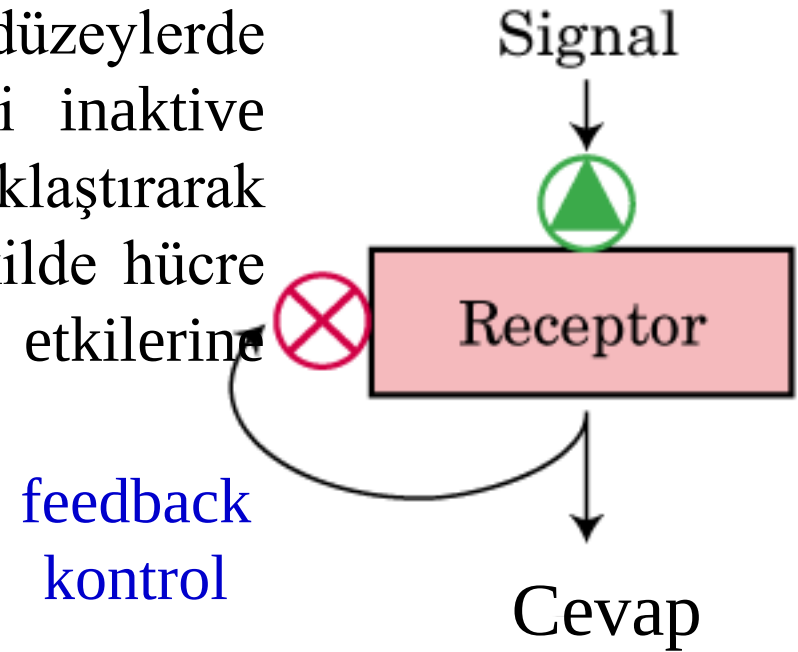
Cevap

Glikojen
Glukoz-6-fosfat
(10^8 molekül)

3. Desansitizasyon

Biyosinyal mekanizmasının amacı hücrenin geçici bir sinyale hızlı ve büyük bir cevap vermesidir

Sinyal molekülü uzun süre yüksek düzeylerde kaldığı zaman hücre, reseptörlerini inaktive ederek veya hücre yüzeyinden uzaklaştırarak sinyale yanıtızsız kalmaktadır. Bu şekilde hücre kendisini gerektiği zaman sinyalin etkilerine karşı koruyabilmektedir.



Reseptör konsantrasyonunu düzenleyen mekanizmalar:

- ***Azaltıcı düzenleme (down regulation)***

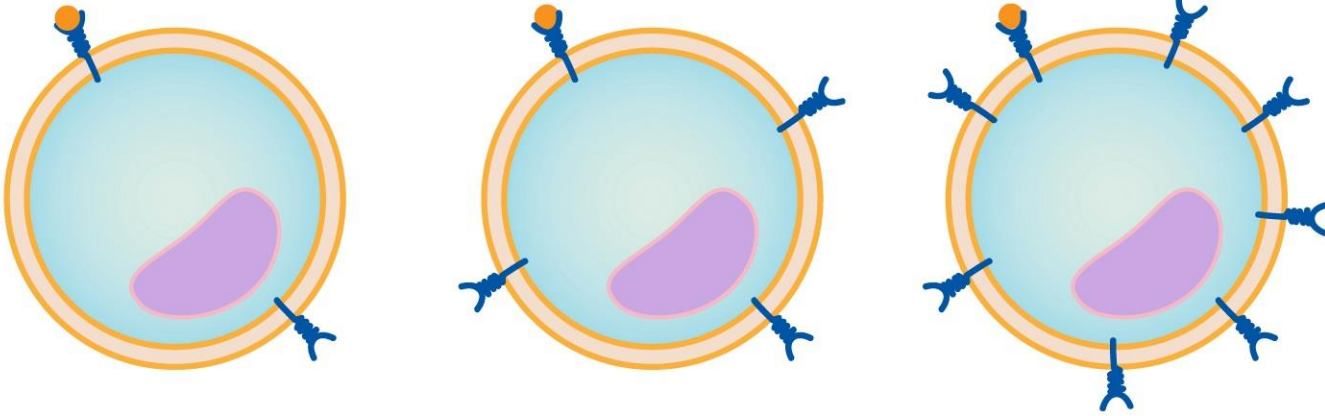
- Uzun süre yüksek konsantrasyondaki sinyalin etkisi altında kalan hedef doku hücrelerinde reseptör konsantrasyonu azalmaktadır.
- Endositoz ile sağlanan azalma hedef dokunun sinyale olan duyarlılığını zayıflamasına (desensitizasyon, adaptasyon) ve biyolojik etkinin azalmasına yol açmaktadır.
- Dolaşımdan sinyalin uzaklaşması ile reseptörler yeniden plazma membranındaki yerlerini almakta ve hücre duyarlılığı geri kazanılmaktadır.

- ***Artırıcı düzenleme (up regulation)***

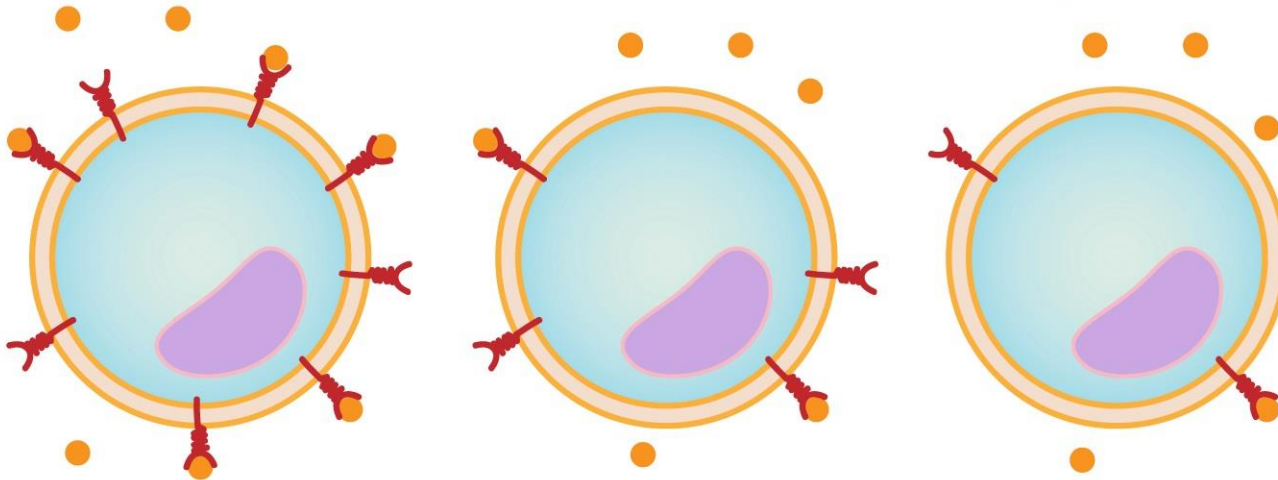
- Uzun süre düşük konsantrasyondaki sinyalin etkisi altında kalan hedef doku hücrelerinde reseptör konsantrasyonu artmaktadır.
- Hedef dokunun sinyale olan duyarlılığını artmasına yol açmaktadır.

Bu mekanizmalar ile sinyal molekülü kendi reseptörlerin (homolog etki) veya başka bir sinyal moleküle ait reseptörlerin konsantrasyonunu (heterolog etki) değiştirebilmektedir.

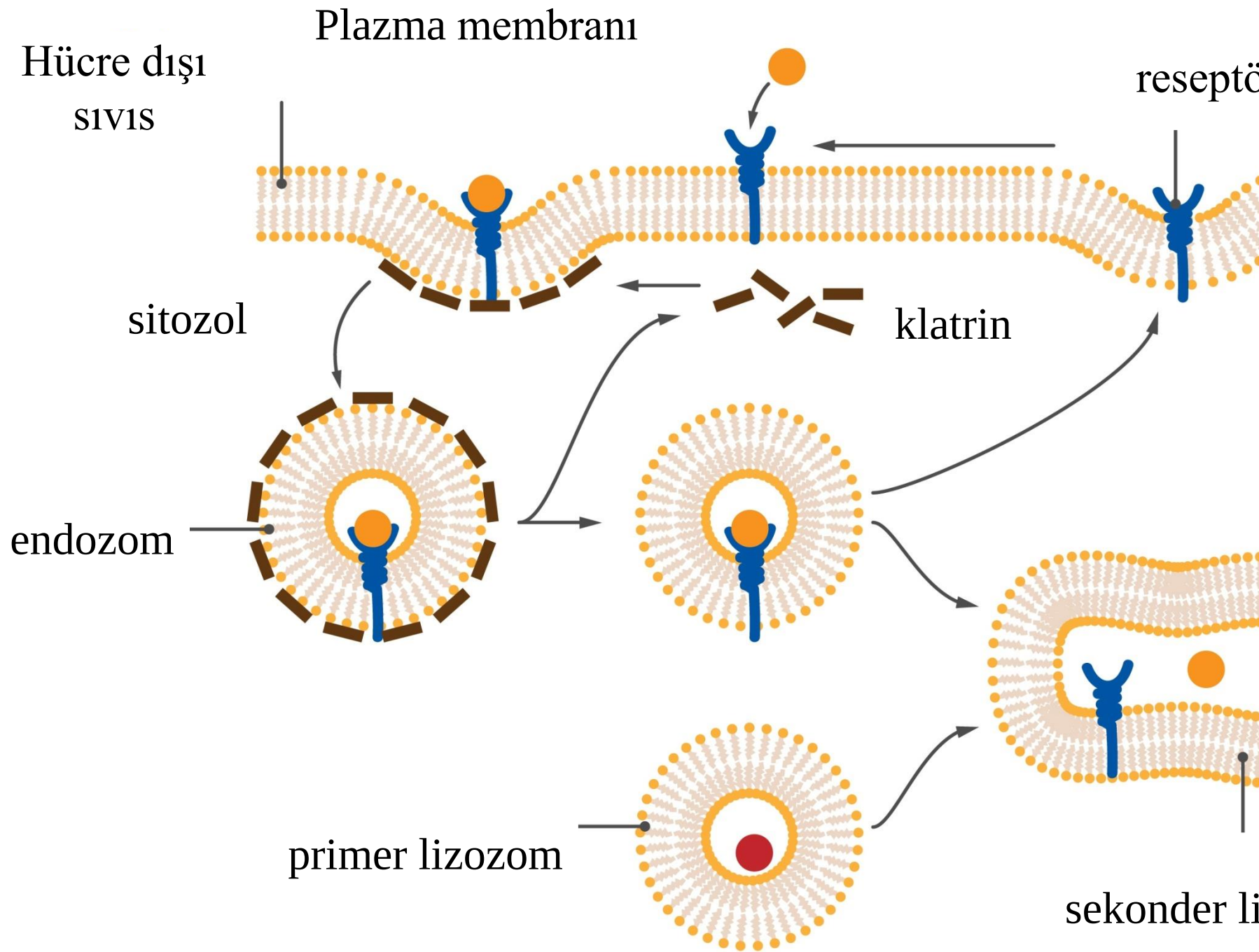
upregulation



time →

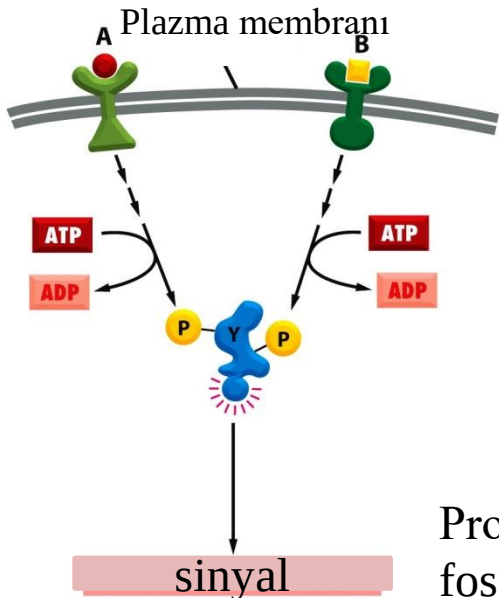


downregulation

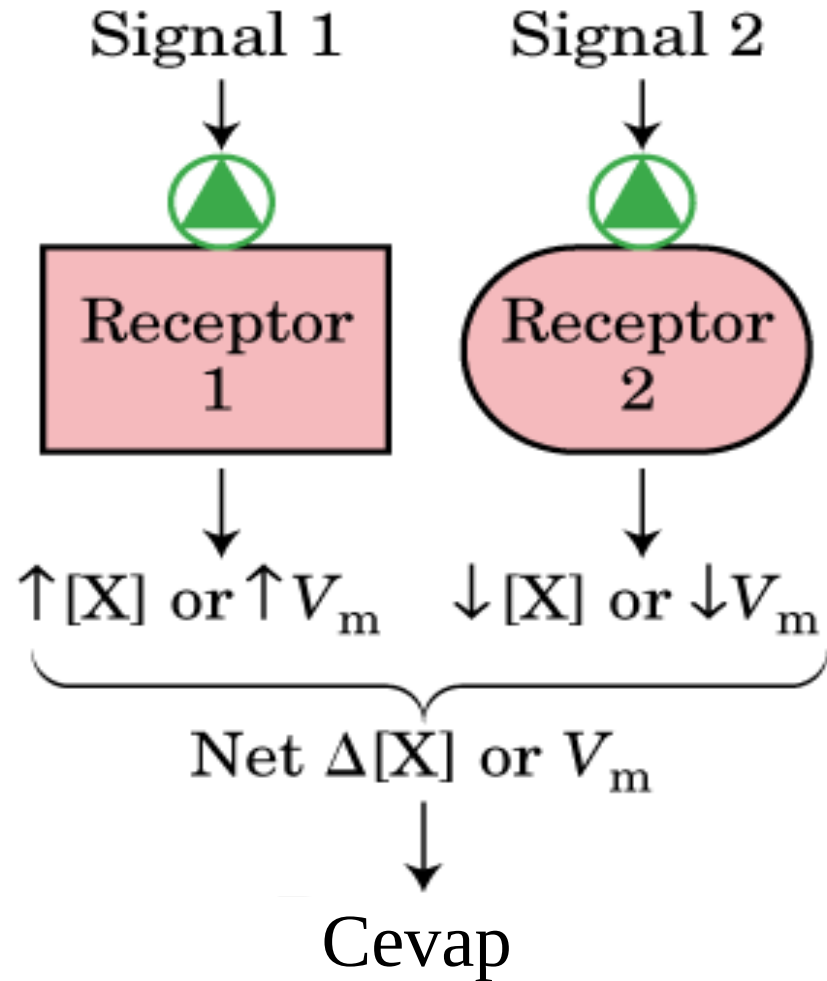


4. İntegrasyon

Sinyal transdüksiyon mekanizmaları arasında haberleşme ve etkileşim bulunmaktadır. Bu sayede hücre sinyal uyarıları entegre ederek yanıtını oluşturmaktadır. Bu entegrasyonla hücrenin ve organizmanın homeostatik dengesi sağlanmaktadır.



Protein Y iki bölgesinin fosforilasyonu sonucunda aktive olur



Hücre İletişimi Tipleri

```
graph TD; A[Hücre İletişimi Tipleri] --> B[Kimyasal hücre iletişimi]; A --> C[Doğrudan temas yoluyla]; B --> D[Yerel]; B --> E[Uzun mesafeli]; D --> F[Parakrin]; D --> G[Otokrin]; D --> H[Sinaptik]; E --> I[Endokrin]; E --> J[Nöroendokrin];
```

Kimyasal hücre iletişimi

Doğrudan temas yoluyla

Yerel

Uzun mesafeli

Parakrin

Otokrin

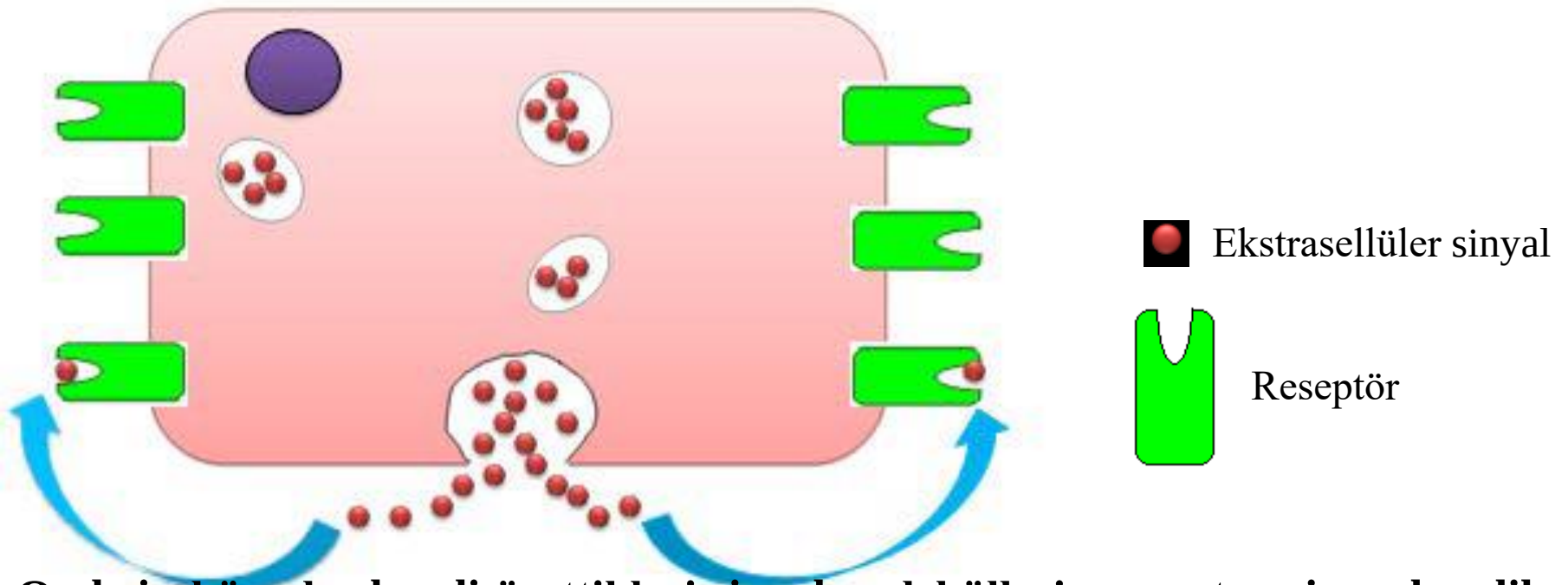
Sinaptik

Endokrin

Nöroendokrin

OTOKRİN - Sentez edildikleri hücrelerde etkisini gösteren sinyaller:

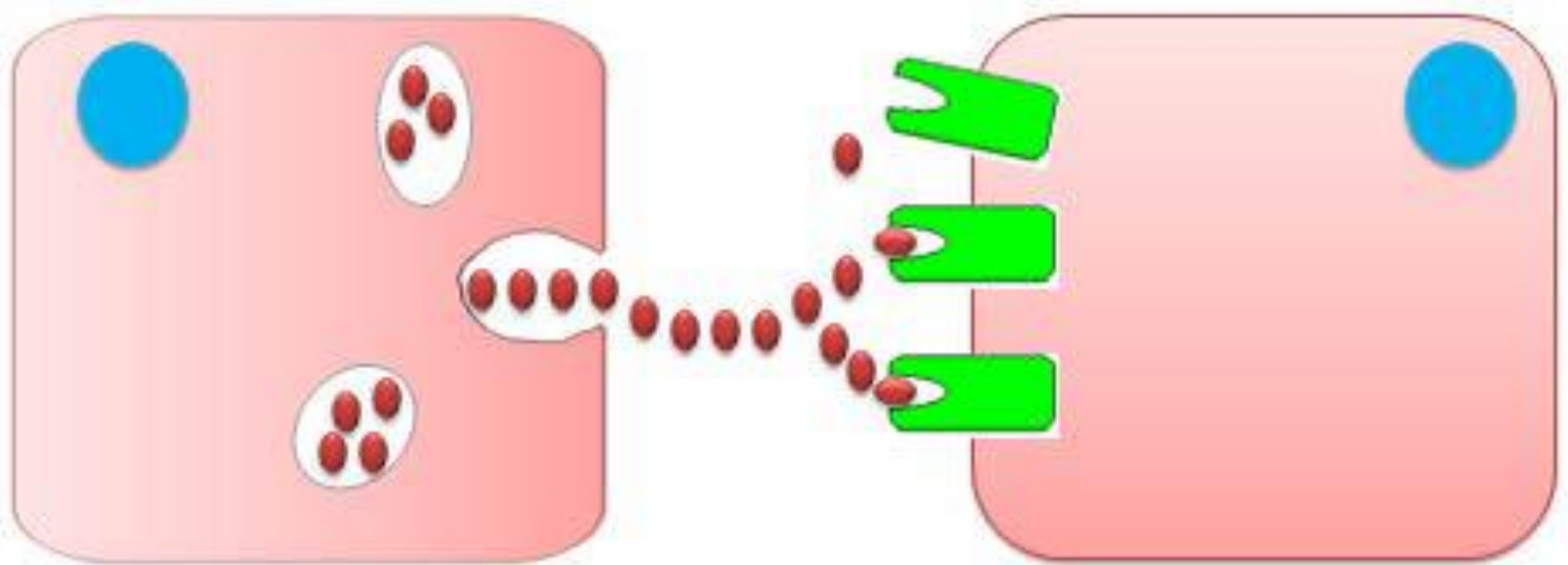
- Bağıışıklık sistemi (immün sistem) hücrelerinin yabancı antijenlere verdiği yanıt otokrin haberleşmeye bir örnektir. Belli bazı T lenfosit tipleri antijenik uyarıya yanıt olarak kendi çoğalmalarını uyaran bir büyüme faktörü sentezler, böylece o antijene yanıt veren T lenfosit sayısı artar ve bağıışık (immün) yanıt çoğaltılmış olur.
- Hücre farklılaşmasında otokrin haberleşme büyük rol oynar
- Anormal otokrin haberleşme kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına katkıda bulunur
- Somatostatinin kendi salgılanması üzerine etkisi



Otokrin hücreler kendi ürettikleri sinyal moleküllerine yanıt verir ve kendileri ile aynı tipteki hücrelere de sinyal gönderebilir

PARAKRIN - Parakrin haberleşmede kullanılan sinyal molekülleri protein yapısındaki **büyüme faktörleridir**. Bir tek hücrenin ürettiği büyüme faktörü molekülleri yakındaki çok sayıda hücre tarafından algılanır ve bu hücreler eşzamanlı olarak bu moleküllere karşı cevap oluşturur. **Parakrin haberleşmede sinyal hücresi ile hedef hücre farklı tipte hücrelerdir.**

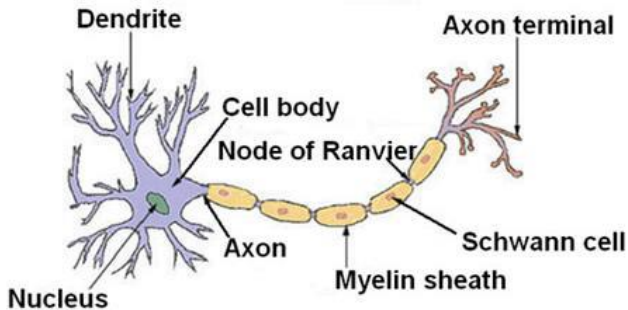
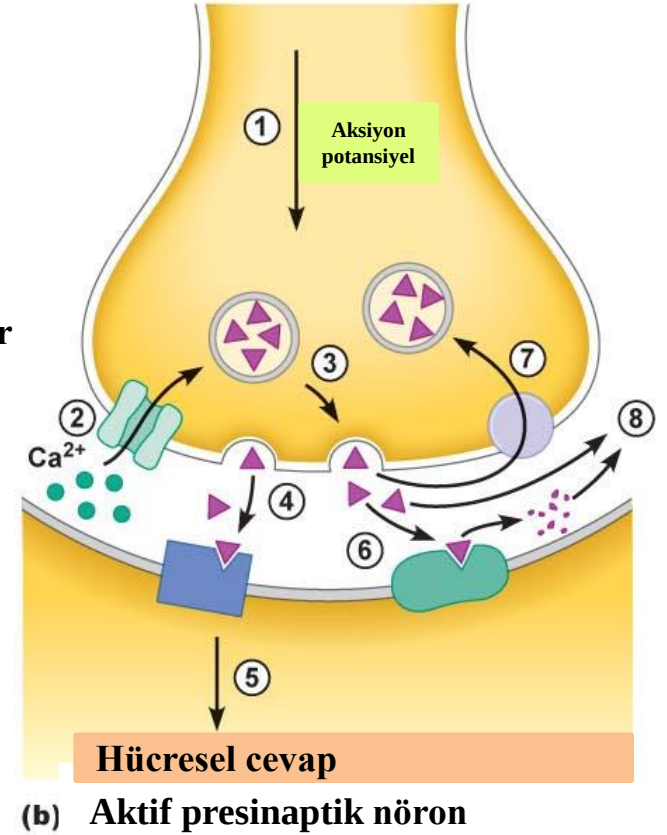
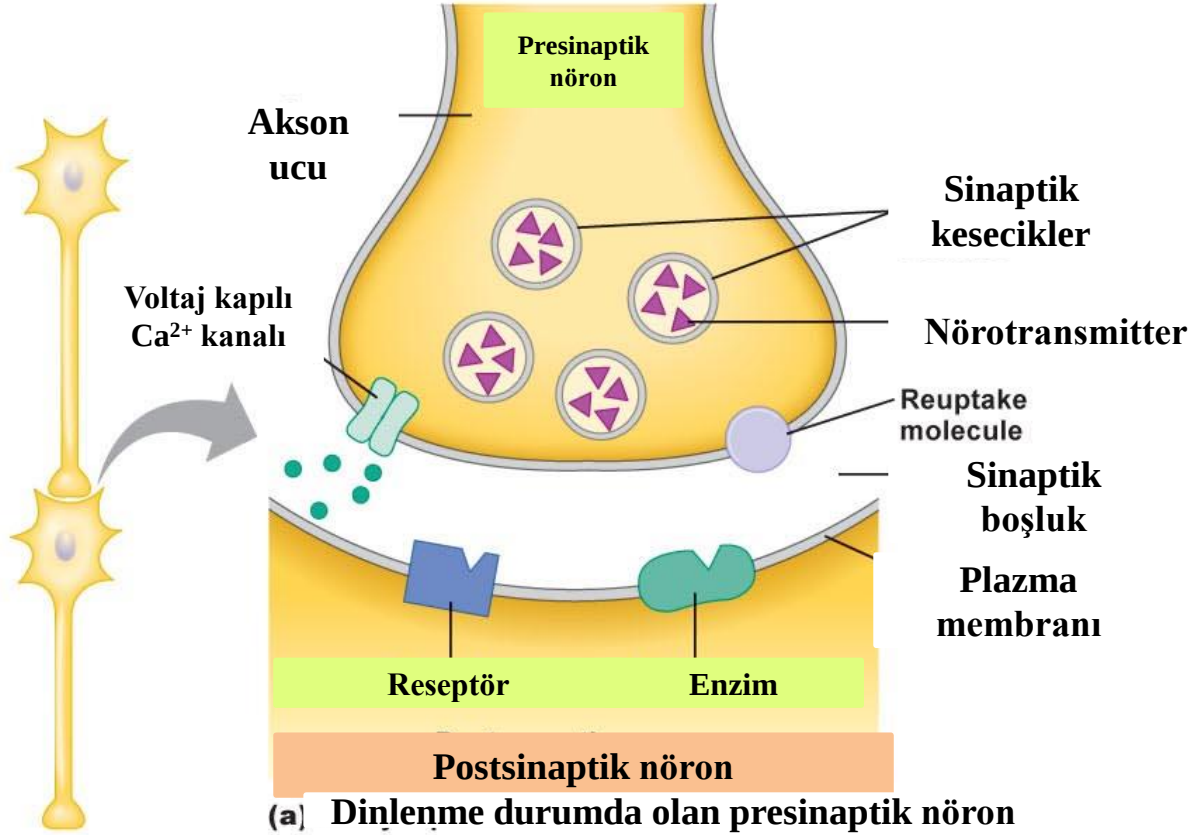
Pankreas adacıklarının δ hücrelerinden salgılanan somatostatin aynı adacıktaki α ve β hücreleri üzerine etkili olmaktadır.



SİNAPTİK

Bir sinir hücresi (nöron) bir kimyasal haberci yani bir nöroaktarıcı (nörotransmitter) sentezler. Çevreden ya da diğer sinir hücrelerinden gelen uyarılarla etkinleşen bu nöron (presinaptik nöron=sinyal hücresi), aksonu boyunca süratle elektriksel uyarılar (etki potansiyelleri) iletir; böyle bir uyarı akson ucuna eriştiğinde, akson ucunda bulunan veziküller içindeki nöroaktarıcı bu hücreden sinaps boşluğuna (sinaptik aralık) salınır (ekzositoz). Sinaps boşluğu, sinir hücresi ile bunun hedefi olan hücre (sıklıkla bir başka sinir hücresi=postsinaptik nöron) arasındaki dar boşluktur. Sinaps boşluğuna salınan nöroaktarıcı hemen bitişindeki hedef hücrenin zarındaki reseptörüne bağlanır ve bu hücrede istenen yanıt başlatılır. Sinaptik haberleşmede sinyal molekülleri her ne kadar sinaptik aralık kadar kısa bir mesafe kat etse de, nöronlar uzaktaki hedef hücrelerle teması sağlayan uzantılara (aksonlar) sahip oldukları için vücudun birbirinden ayrı ve uzak bölgeleriyle (örneğin beyinden ayak başparmağına kadar) iletişim sağlanmış olur.

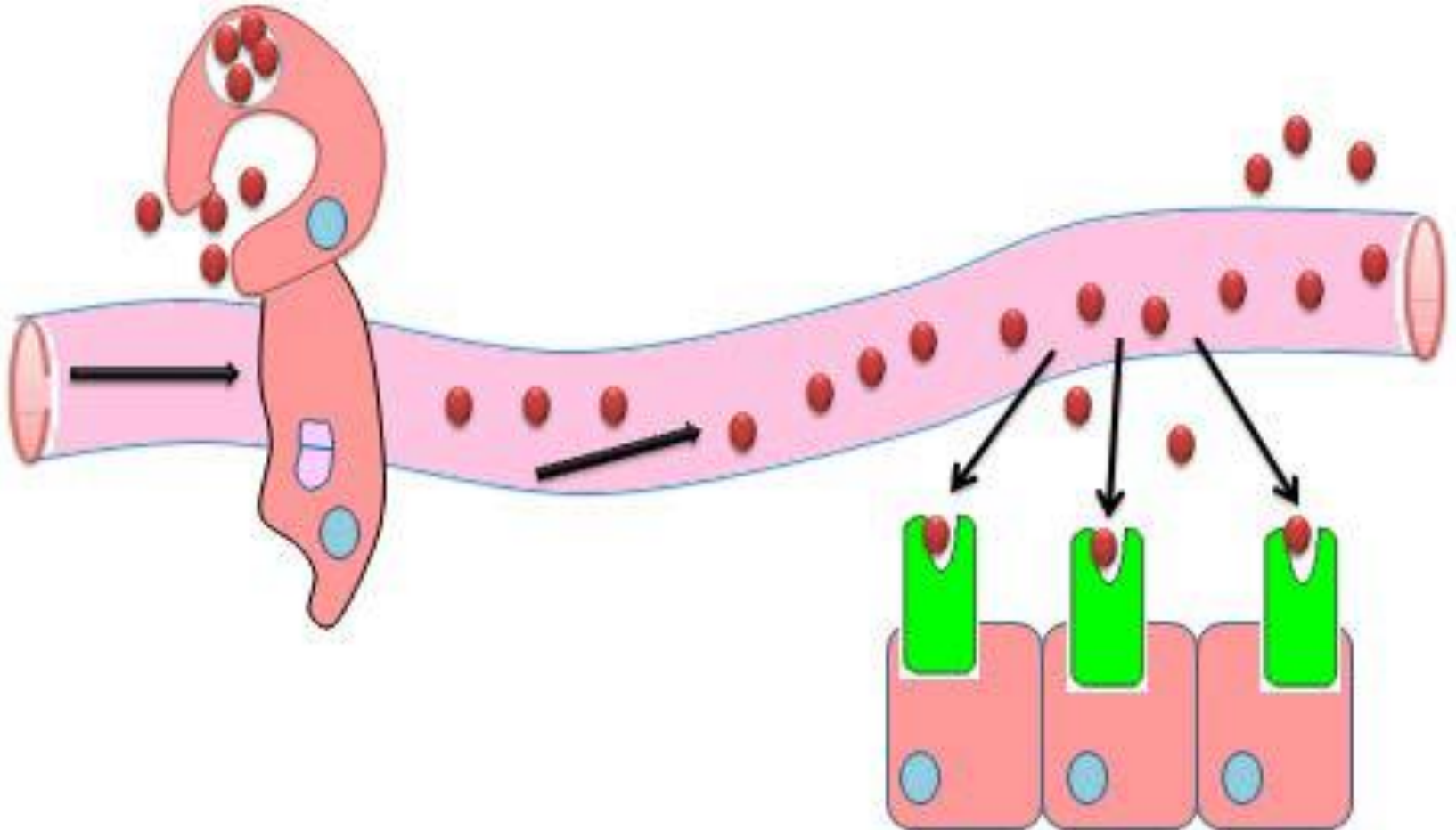
Sinaptik haberleşmede iletişim çok hızlıdır: Sinir hücreleri bilgiyi uzak mesafelere hızı saniyede 100 metreye ulaşabilen elektriksel uyarılar aracılığıyla iletir; sinir ucundan salgılanan bir nöroaktarıcının 100 nm'den daha yakın olan hedef hücreye difüzyonla ulaşması 1 milisaniyeden kısa bir sürede gerçekleşir.



ENDOKRİN

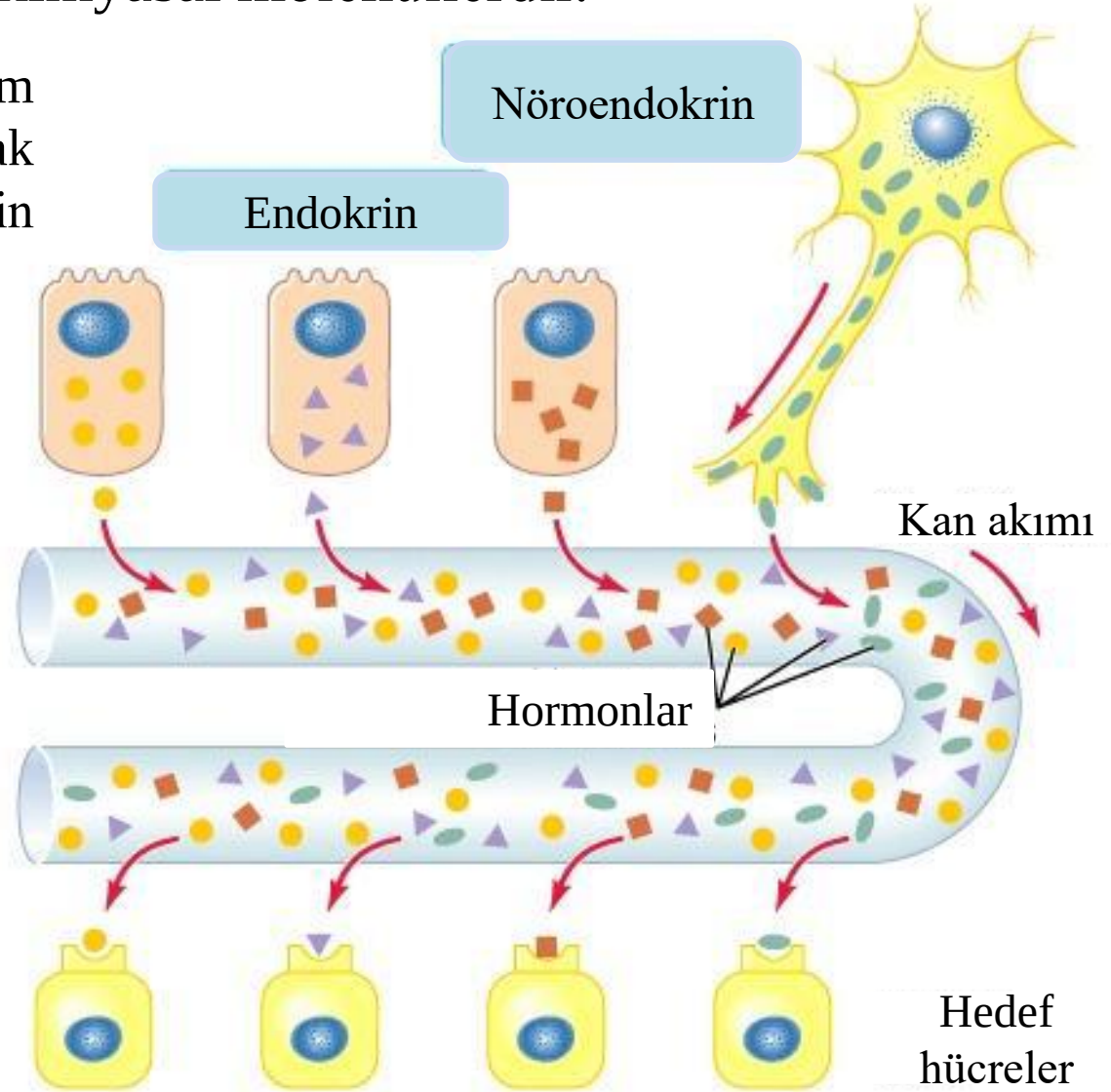
Endokrin bez - endokrin hücrelerinden oluşan ve kanalsız olan endokrin bezleri salgılarını doğrudan kana vermektedir.

Endokrin hücreler hormon adı verilen sinyal molekülleri sentezler. Bu hormon molekülleri kan dolaşımı yoluyla taşınarak, vücudun uzaktaki hedef hücrelere ulaşır.



Endokrin ve sinir sistemleri sıkı bir etkileşim ve işbirliği içinde çalışarak organizmanın canlılığının ve sağlığının korunmasını sağlamaktadır. Endokrin sistemde hormonlar, sinir sisteminde sinir ileticiler, dokular arası haberleşmeyi sağlayan kimyasal moleküllerdir.

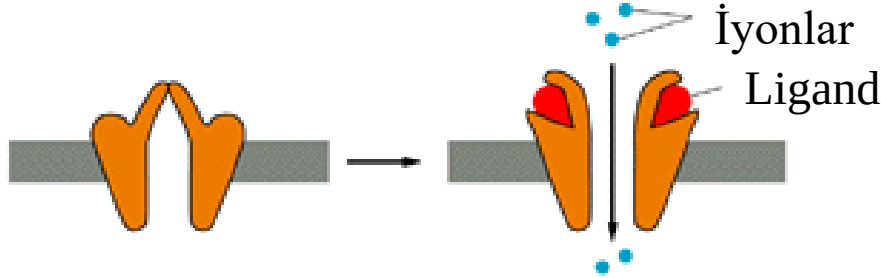
Epinefrin ve norepinefrin hem nörotransmitter, hem hormon olarak etki eder. Bu nedenle nöroendokrin sisteminden bahsedilir.



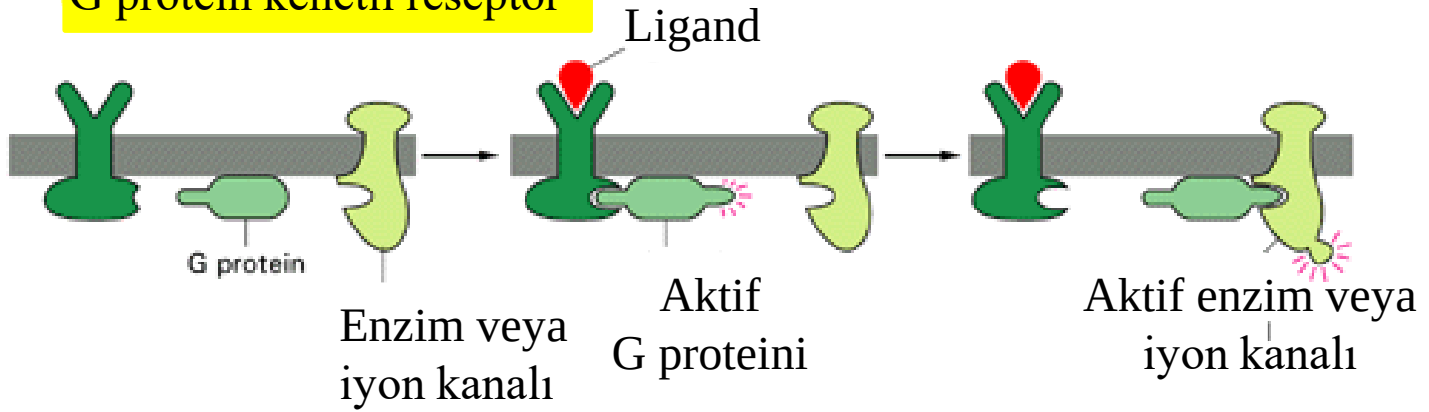
Hücre dışı sinyallerin, hücre içine girişi genel olarak

- Hidrofobik moleküllerin hücre zarından difüzyonu ile
- İyon kanalları aracılığı ile
- G protein kenetli reseptörler aracılığı ile
- Enzim aktivitesine sahip reseptörler aracılığı ile olmak üzere dört farklı yoldan gerçekleşir.

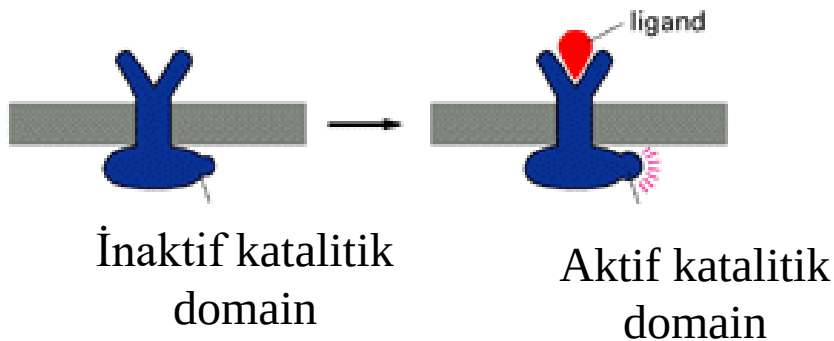
(A) İyon kanalına bağlı reseptör



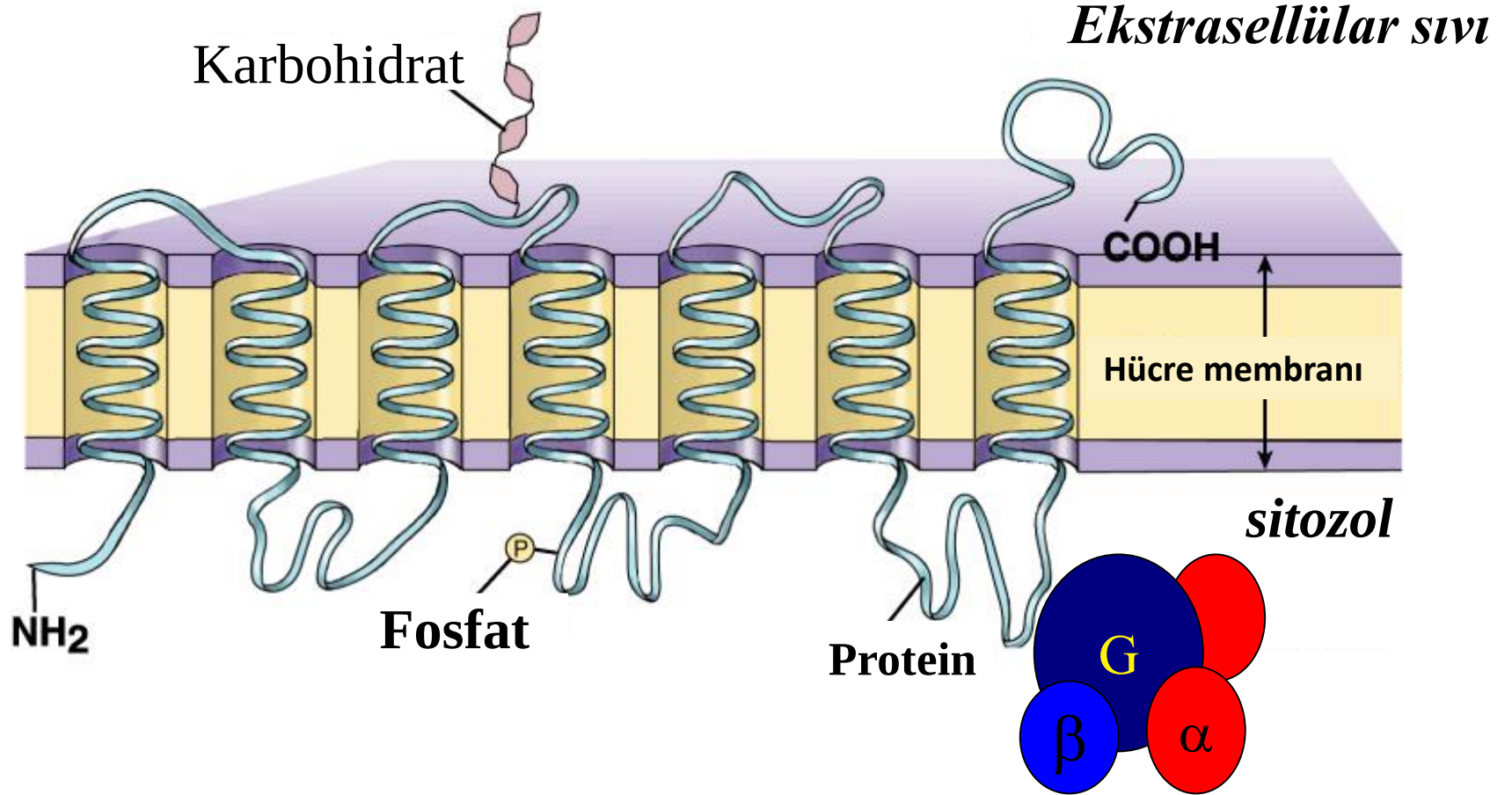
(B) G protein kenetli reseptör



(C) Enzim aktivitesine sahip reseptör



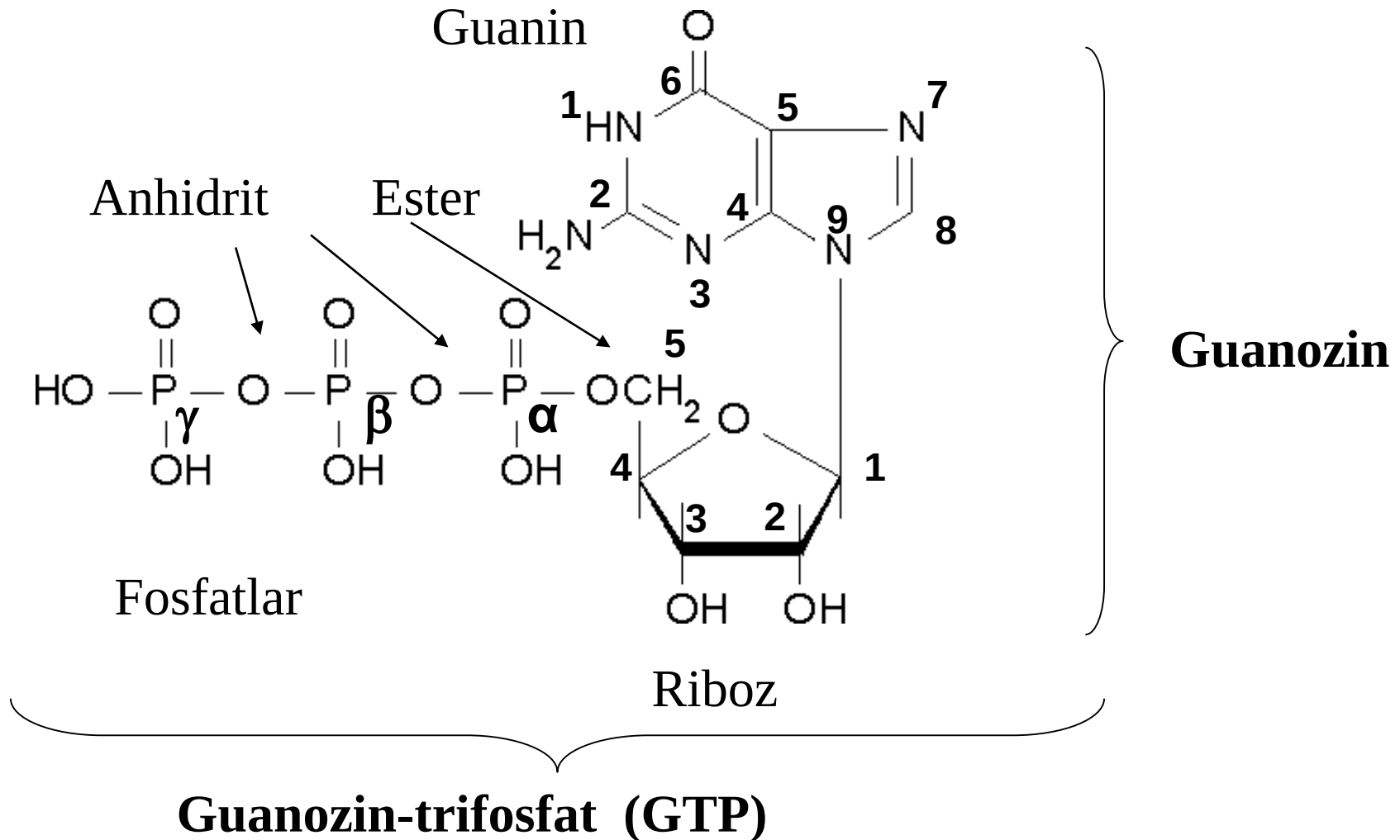
G-protein kenetli reseptör



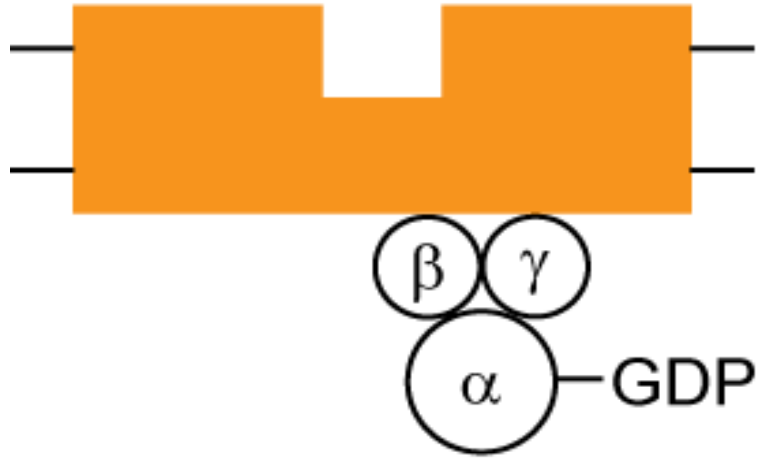
G-protein bağlanmış reseptörlerin yedi transmembran bölgesi bulunmaktadır (7 TMD). Transmembran bölgelerde 20-28 hidrofobik amino asit yer almaktadır.

G-Protein = Guanine-nucleotide binding protein (GNBD)

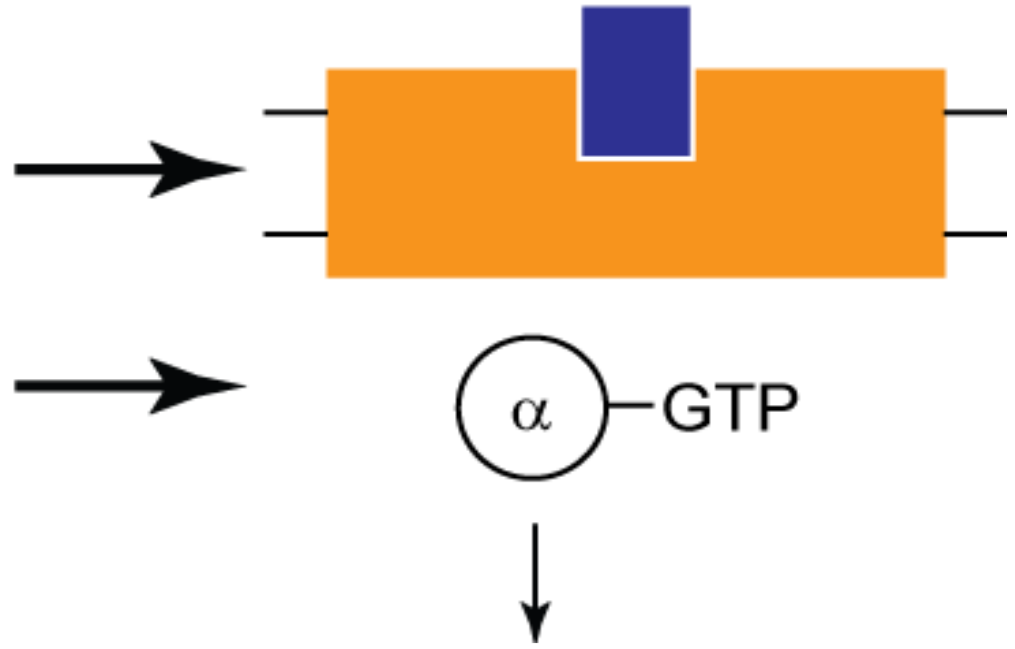
(Guanin Nükleotid Bağlayan Proteinler)



İnaktif reseptör



Aktif reseptör



Membrana bağlı enzim veya kanalları aktive veya inhibe eder

G proteinine sinyal iletim proteini adı verilir. Bu proteinlere GTP bağlandığı için **G proteini** adını alırlar. α , β ve γ alt birimlerinden (heterotrimer) oluşan G proteinleri binden fazla hücre yüzey reseptörü ile kenetlenerek, enzim ve iyon kanalı gibi pek çok efektör üzerinden sinyal iletimine aracılık ederler. Bu proteinlerin β ve γ -alt birimleri aynı olup, α -alt birimleri farklıdır.



Alfred Gilman Martin Rodbell

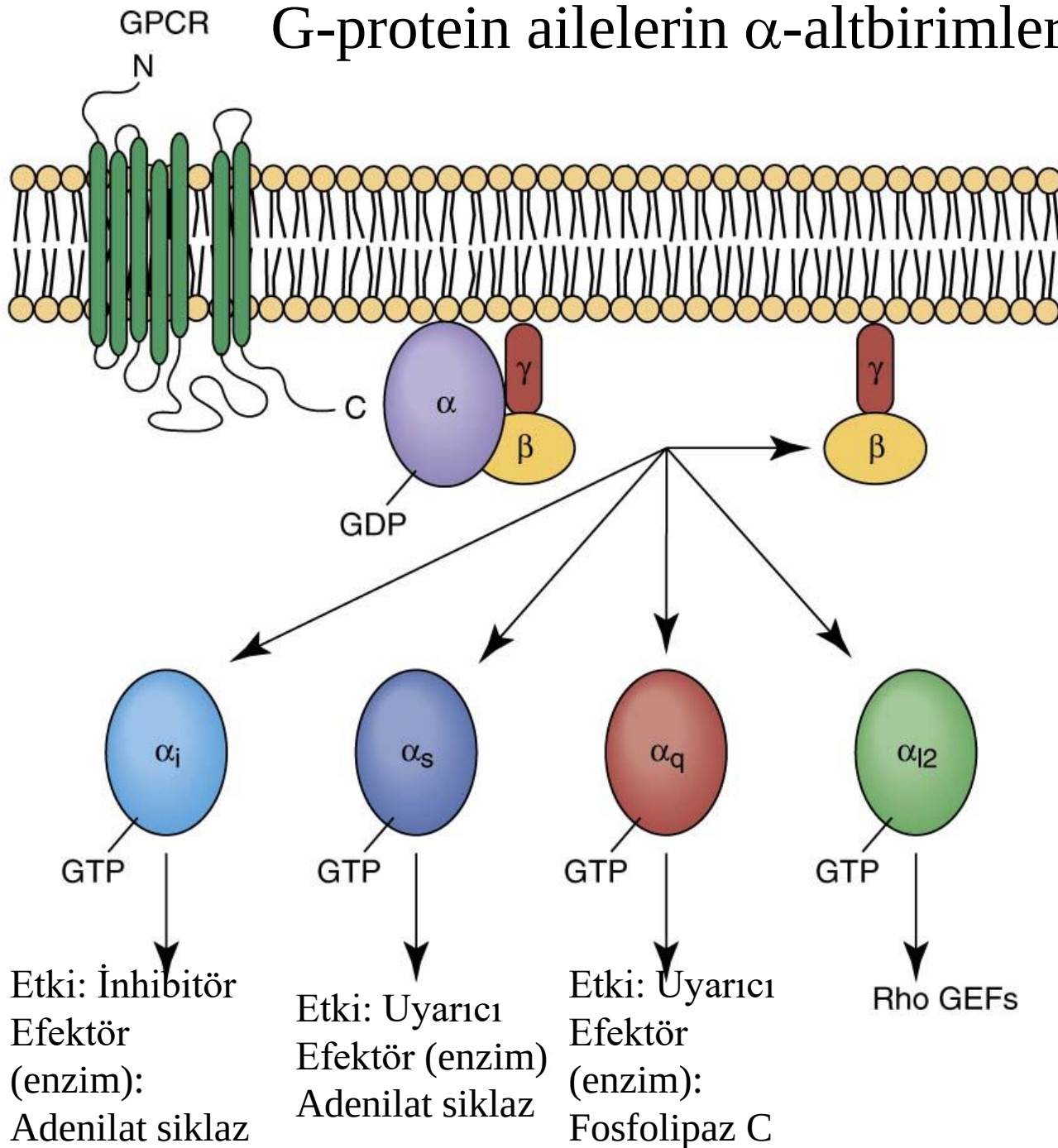
1994 Tıpta ve Fizyolojide Nobel
ödülü: G-proteinlerin sinyal
transdüksyonunda rolleri
hakkındaki araştırmalar



Robert J. Lefkowitz Brian K. Kobilka

2012 Kimyada Nobel ödülü: G-protein
kenetli reseptörler hakkındaki araştırmalar

G-protein ailelerin α -altbirimleri

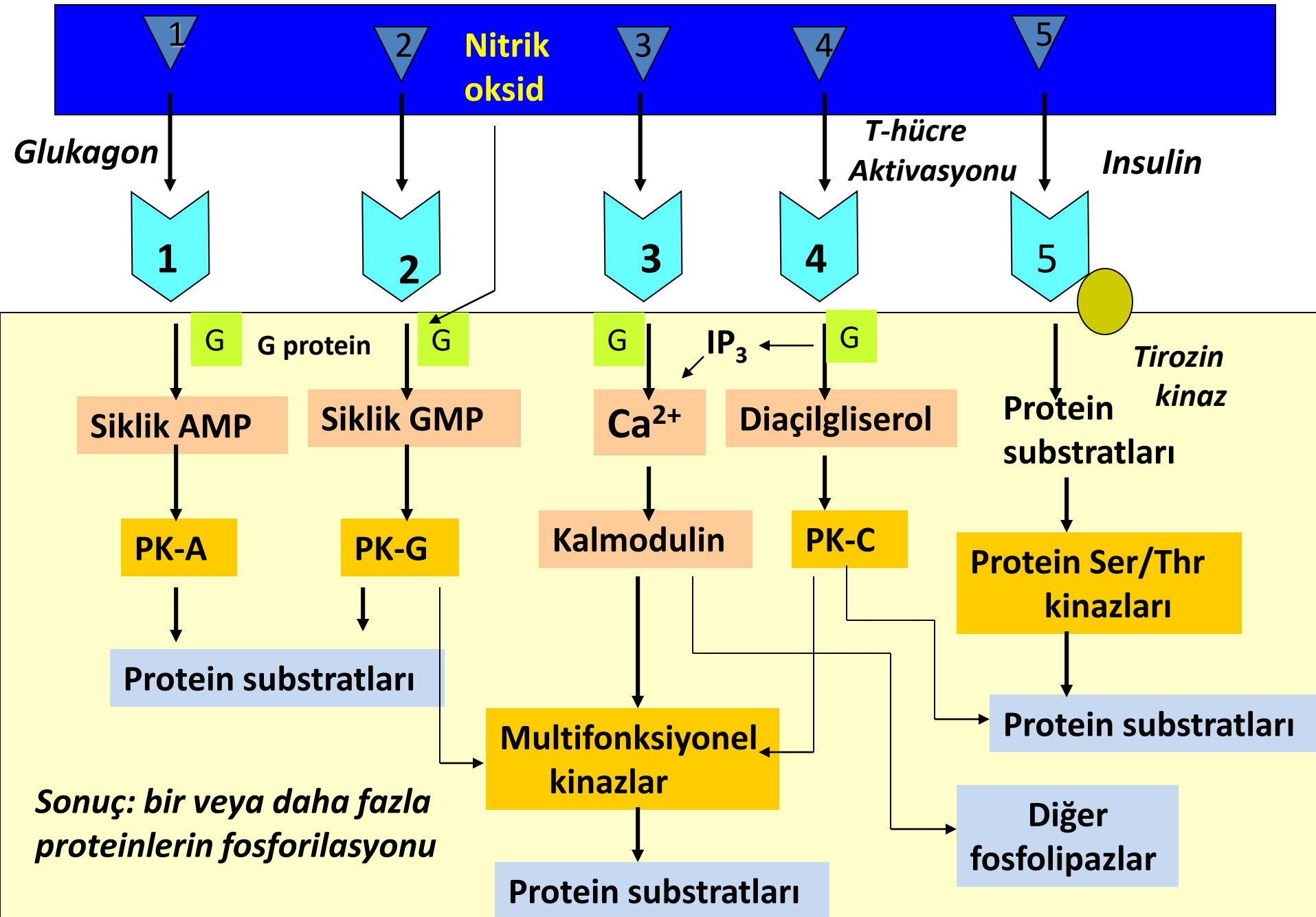


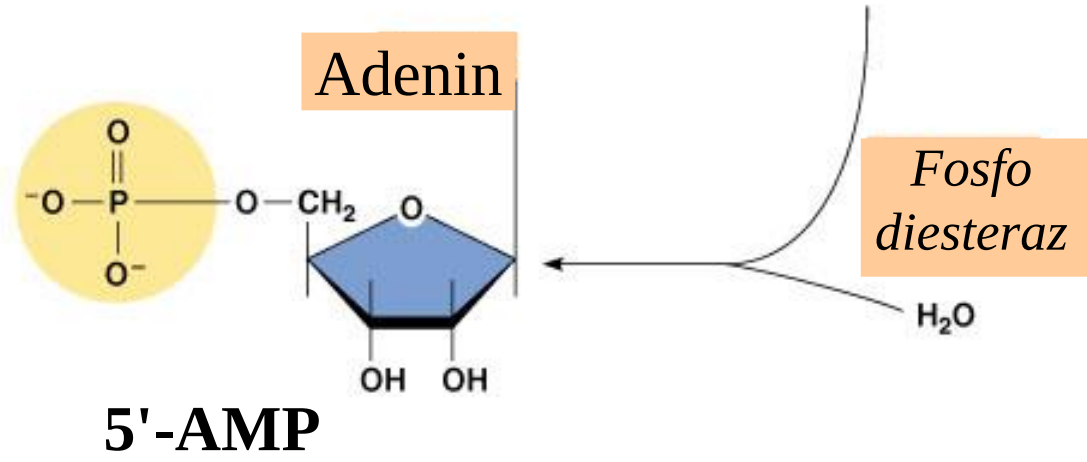
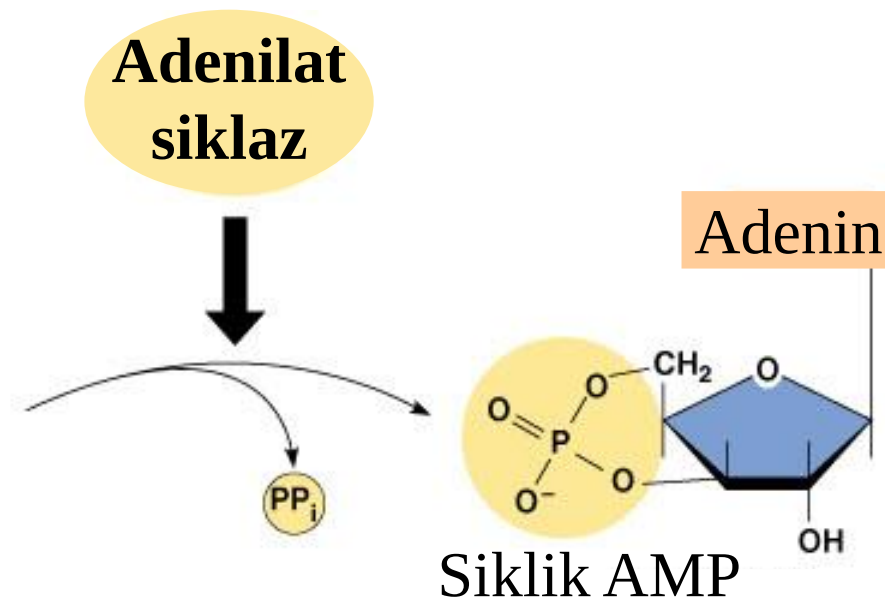
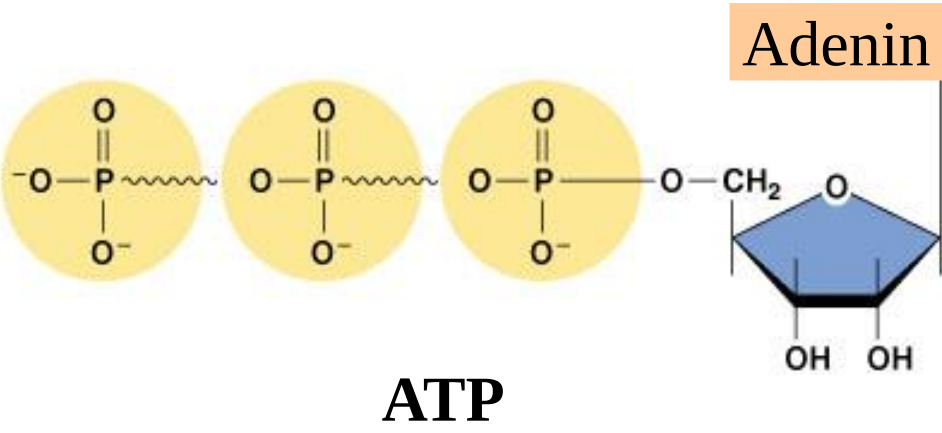
HORMONLARIN ETKİ MEKANİZMALARINA GÖRE SINIFLANDIRILMASI:

▪ Hücre yüzey reseptörlerine bağlanan hormonlar

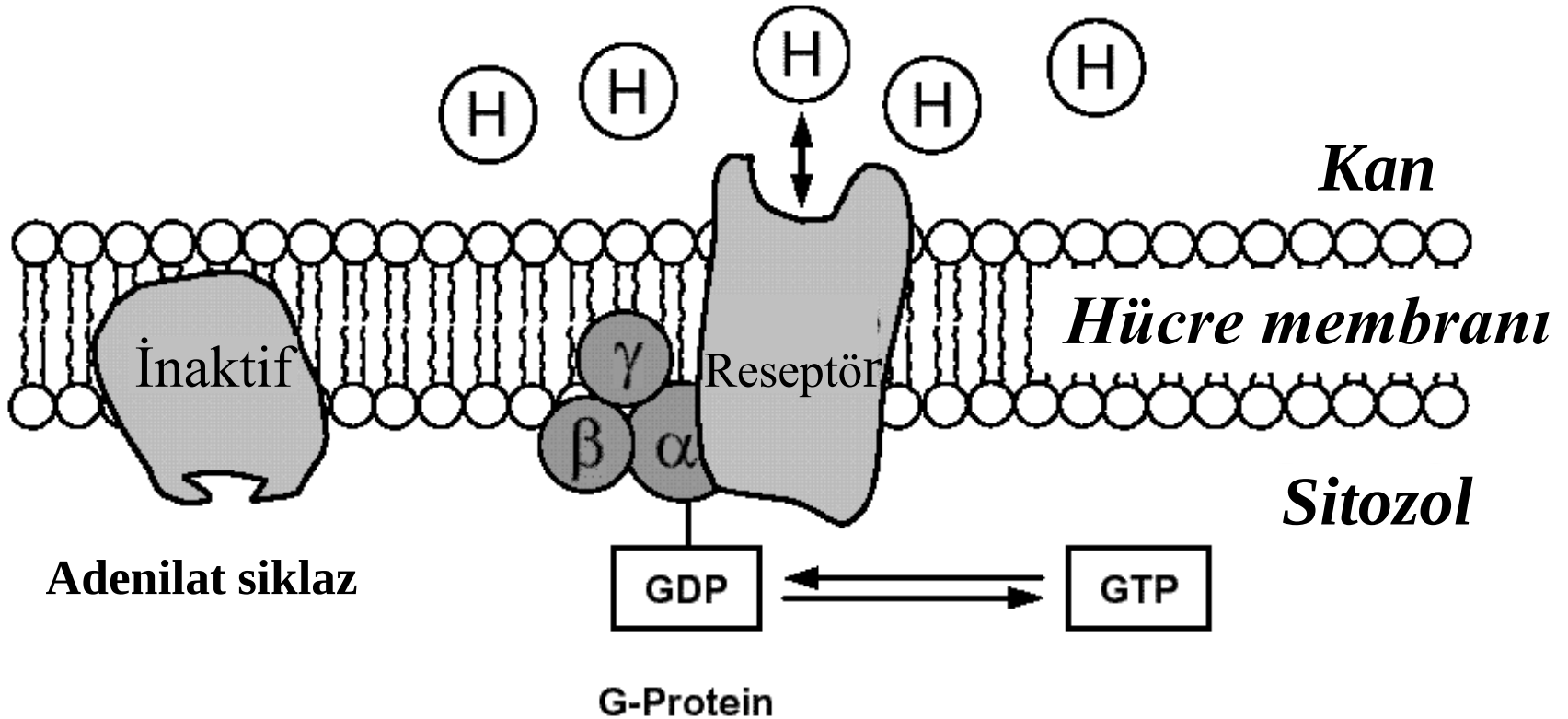
Hedef hücrenin plazma membranına bağlanan suda çözünen hormonlar (hipofiz hormonları; glukagon; adrenalin; PTH)

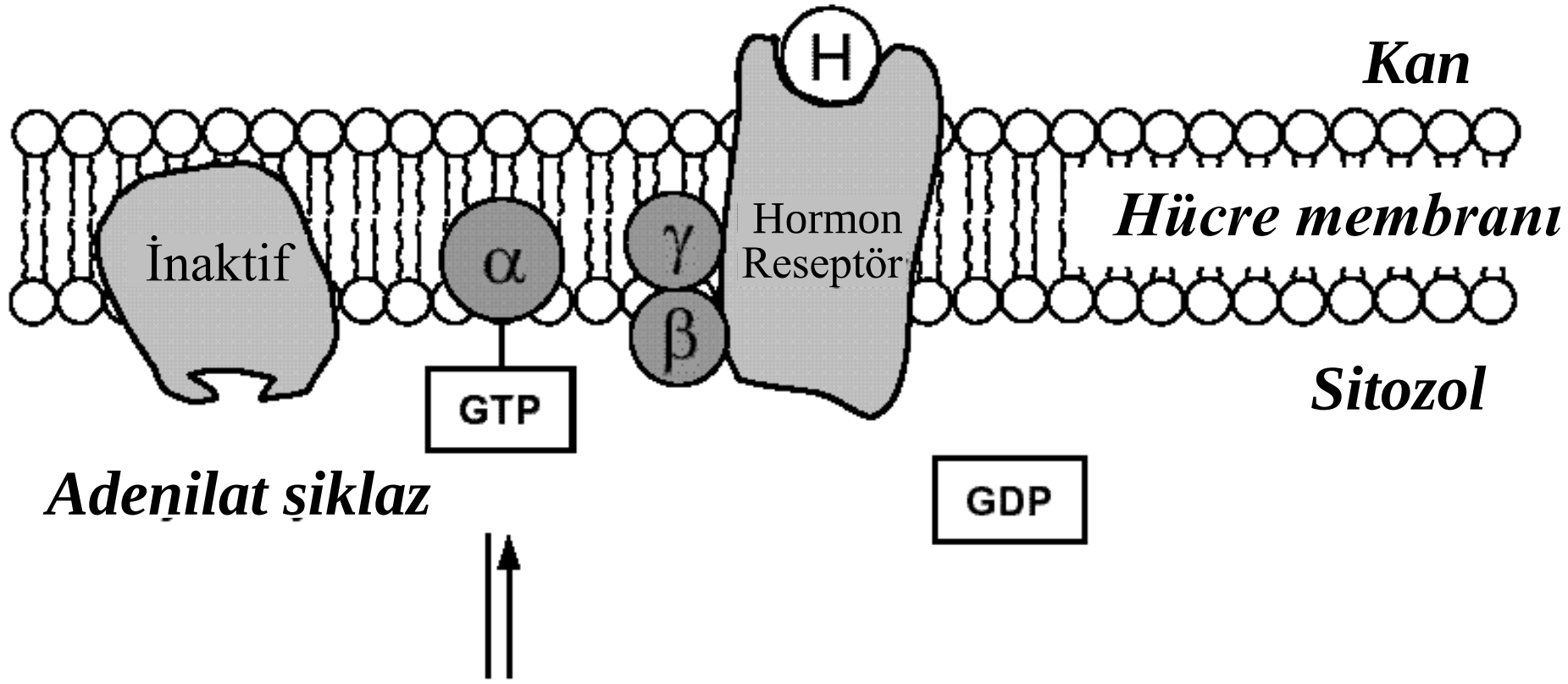
- 1 İkinci haberci olarak cAMP kullanan hormonlar -
ADENİLAT SİKLAZ AKTİVASYONU
- 2 İkinci haberci olarak cGMP kullanan hormonlar -
GUANİLAT SİKLAZ AKTİVASYONU
- 3 İkinci haberci olarak fosfatidilinozitol ve/veya Ca^{2+} kullanan hormonlar –
FOSFOLİPAZ C AKTİVASYONU
- 4 **TİROZİN KİNAZ AKTİVASYONU**



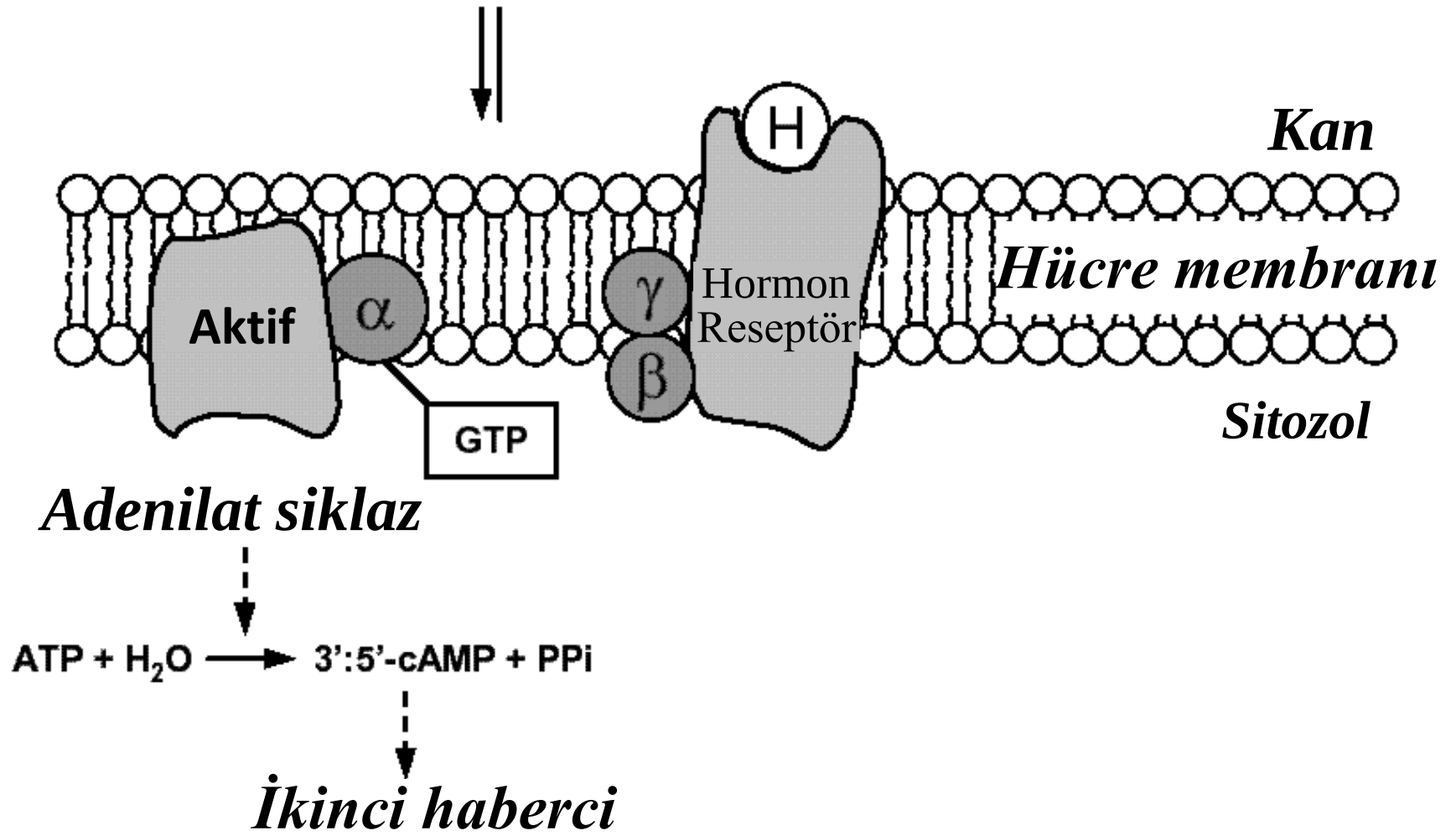


Adenilat aklaz aktivasyonu veya inaktivasyonu: Reseptör yakınında bulunan, α , β ve γ altbiriminden oluşmuş Gs (stimülatör) ve Gi (inhibitör) olarak adlandırılan en az iki GTP'a bağımlı düzenleyici **G proteinleri** aracılığı ile işaretlerini diğer hücresel enzimlere aktarırlar.



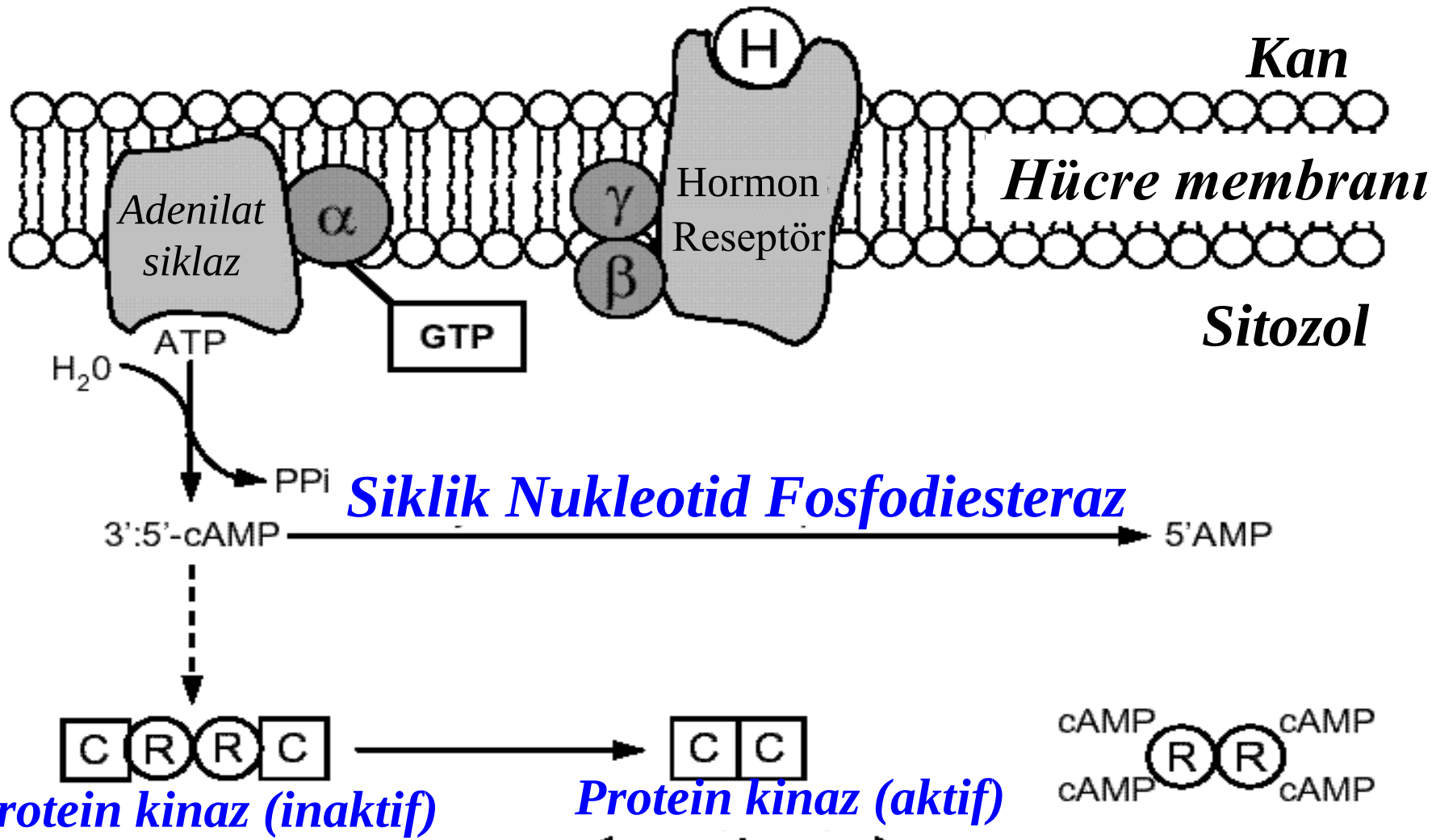


1. Kan yolu ile hedef dokuya ulaşan hormon, kendisini tanıyan reseptöre bağlanarak konformasyonel değişikliğe sebep olur.
2. Hormon-reseptör etkileşimi sonucunda, G proteini aktif hale geçer. İnaktif halde olduğu zaman α -altbirimine bağlı bulunan GDP yapıdan uzaklaşır ve yerine GTP bağlanır. α -GTP, γ ve β altbirimlerinden ayrılır.



3. α-GTP membranda bulunan **adenilat siklaz** enzimini uyarır (bu uyarı GTP'nin GDP'ye hidrolizine kadar devam eder)

Adenilat siklazın görevi: Hücre içinde ATP'den cAMP oluşturmaktır.



4. Hücre içinde cAMP konsantrasyonunun artması cAMP'ye bağımlı protein kinaz A'nın aktifleşmesine yol açar.

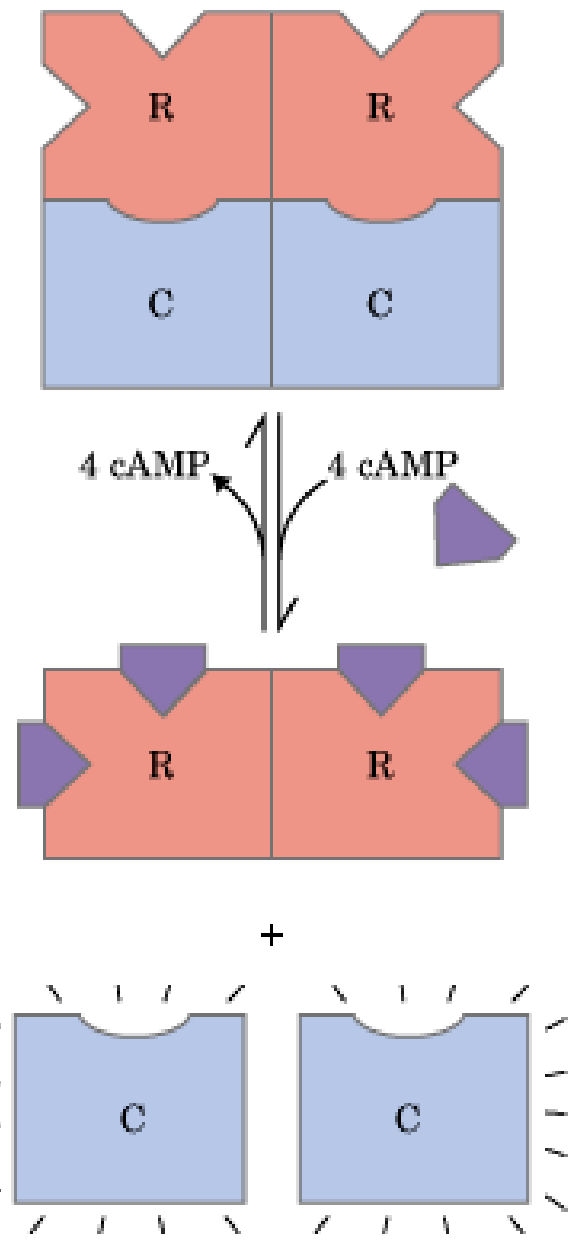
Aktif **protein kinazın** görevi: Mg^{2+} iyonların varlığında, hücre içindeki hedef enzimlere ATP'den fosfat grubunu transfer ederek fosforillen hedef enzimlerin etkisini düzenlemektir.

İnaktif PKA

İki düzenleyici alt birim ® ve iki katalitik alt birimden © oluşan PKA, heterotetramerik (R_2C_2) bir proteindir. Katalitik alt birimlerin substrat bağlama bölgelerini düzenleyici alt birimlerin inhibitör bölgeleri kapattığı için (otoinhibitör bölgeleri tarafından kapatıldığı için) R_2C_2 enzimatik aktivite göstermemektedir.

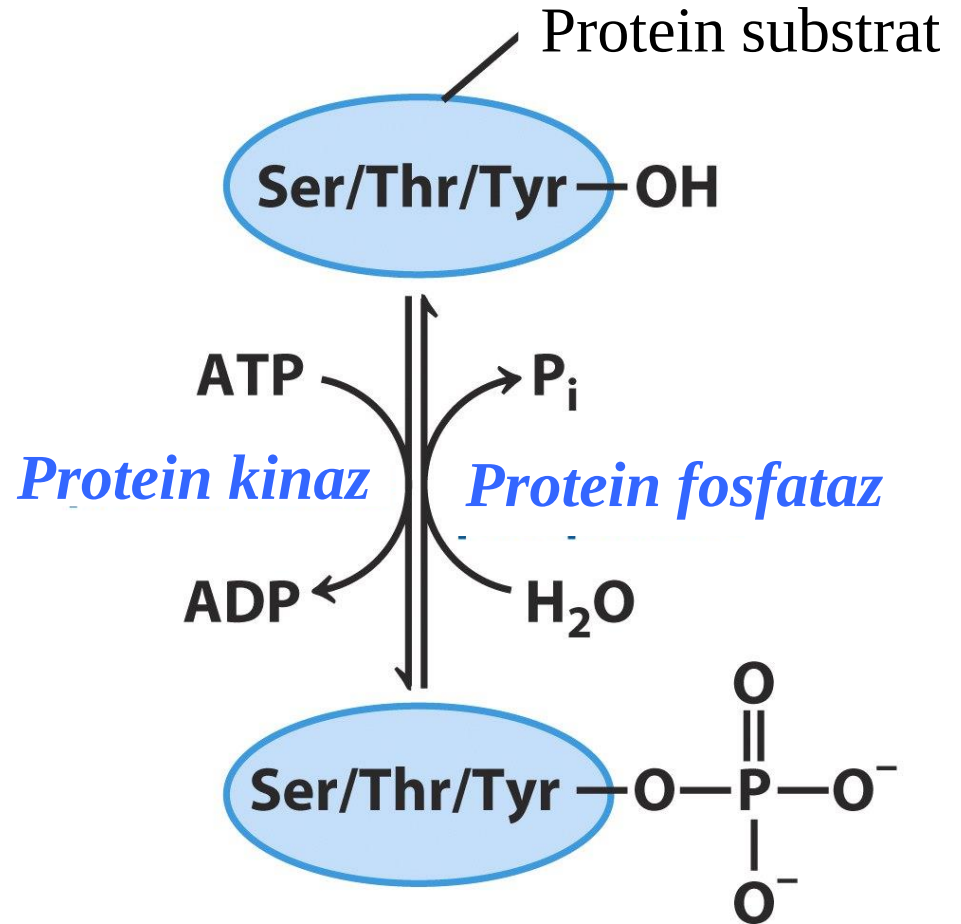
Her iki düzenleyici alt birime iki cAMP molekülünün bağlanması ile katalitik alt birimler düzenleyici alt birimlerden ayrılarak aktiflenmektedirler.

Otoinhibitör bölgenin ayrılması birçok protein kinazın ikinci haberci moleküller tarafından aktivasyonunda temel mekanizmadır.



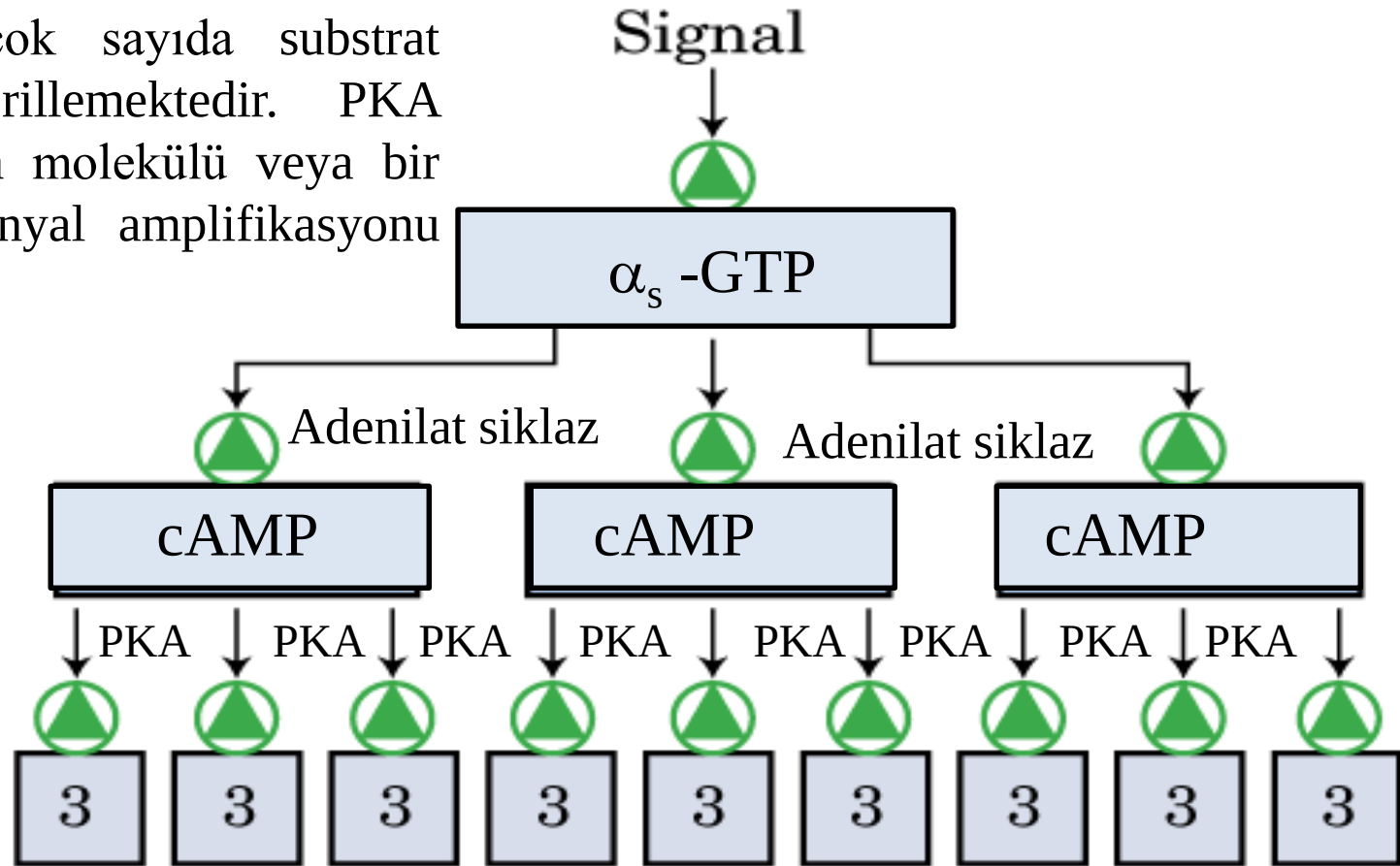
Kovalent modifikasyonu

Mg²⁺ iyonları varlığında substratının treonin ve/veya serin amino asidlerinin hidroksil gruplarına ATP yapısındaki γ -fosfo grubunun taşınmasını PKA kataliz etmektedir. Orta derecede polar olan hidroksil gruplarına elektrik yüklü ve büyük fosfo grubunun bağlanması, proteinin konformasyonunun ve aktivitesinin değişimine neden olmakta ve bu değişiminden hücrel metabolizma etkilenmektedir.



Adenilat siklaz aktivasyonuna yol açan sinyal moleküllerin etki mekanizmalarında çeşitli basamaklarda sinyal amplifikasyonu olmaktadır.

- Bir sinyal molekülünün reseptörüne bağlandığı ilk basamakta G_s proteini aktifleşmektedir.
- İkinci basamakta α_s -GTP ile aktifleşen adenilat siklaz çok sayıda cAMP molekülünün sentezini kataliz etmektedir.
- Üçüncü basamakta cAMP ile aktifleşen PKA çok sayıda substrat molekülünü fosforillemektedir. PKA substratı bir enzim molekülü veya bir iyon kanalı ise sinyal amplifikasyonu devam etmektedir.

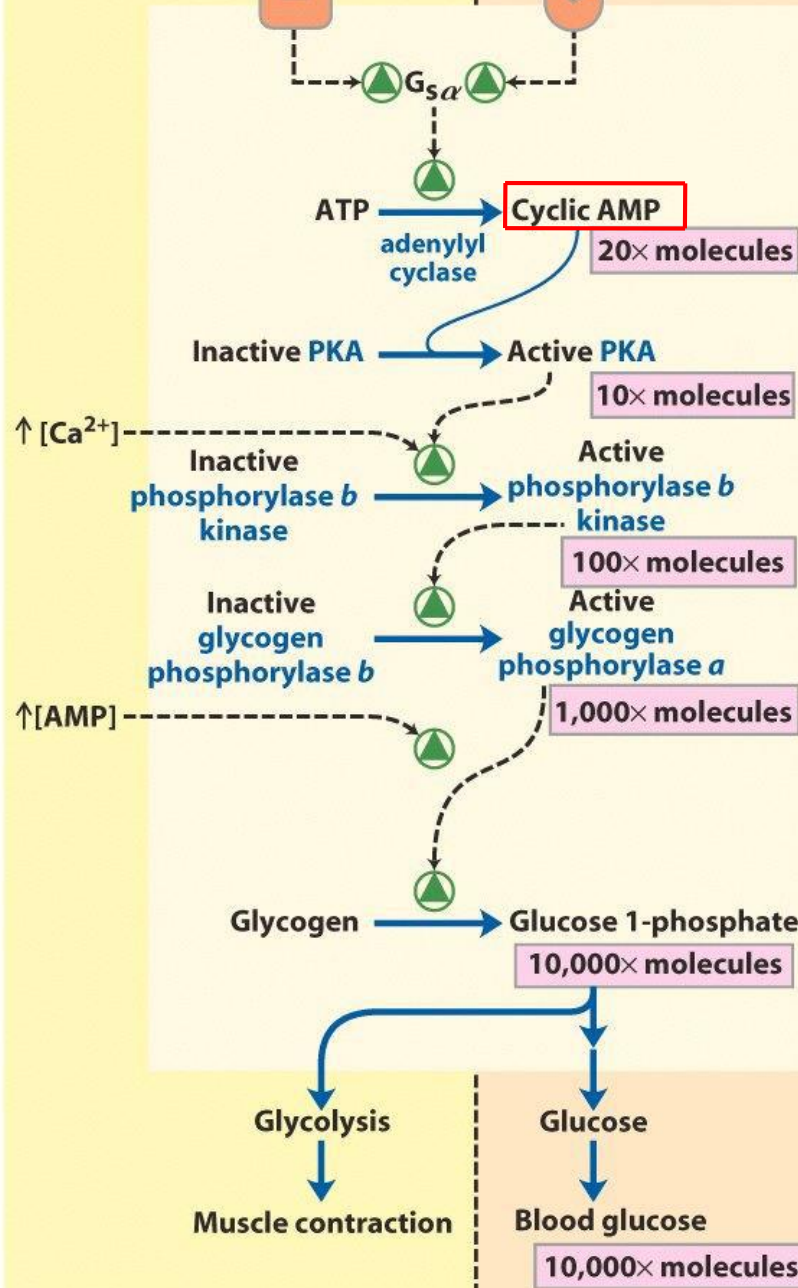


Miyosit

Epinephrine

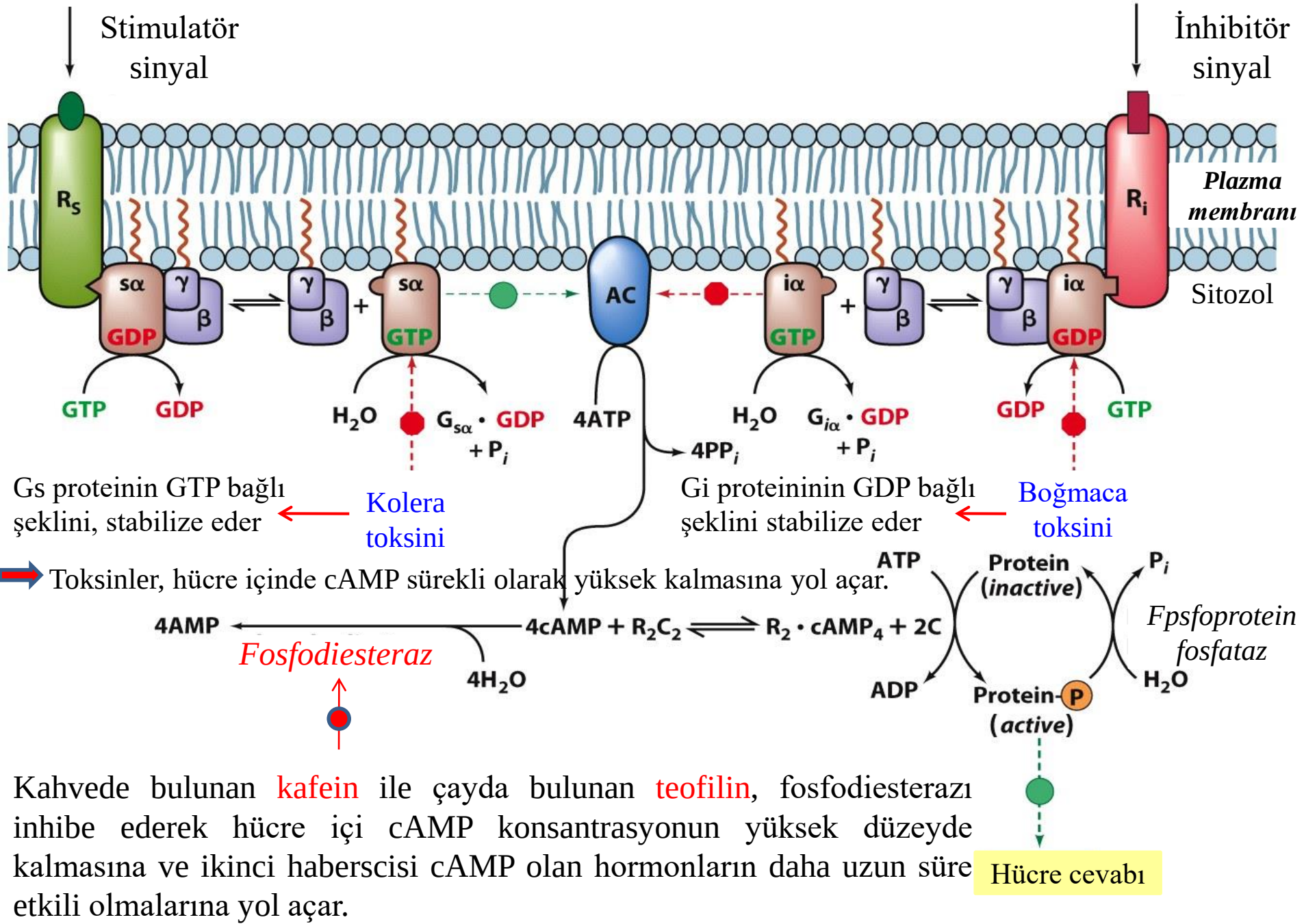
Glucagon

Hepatosit

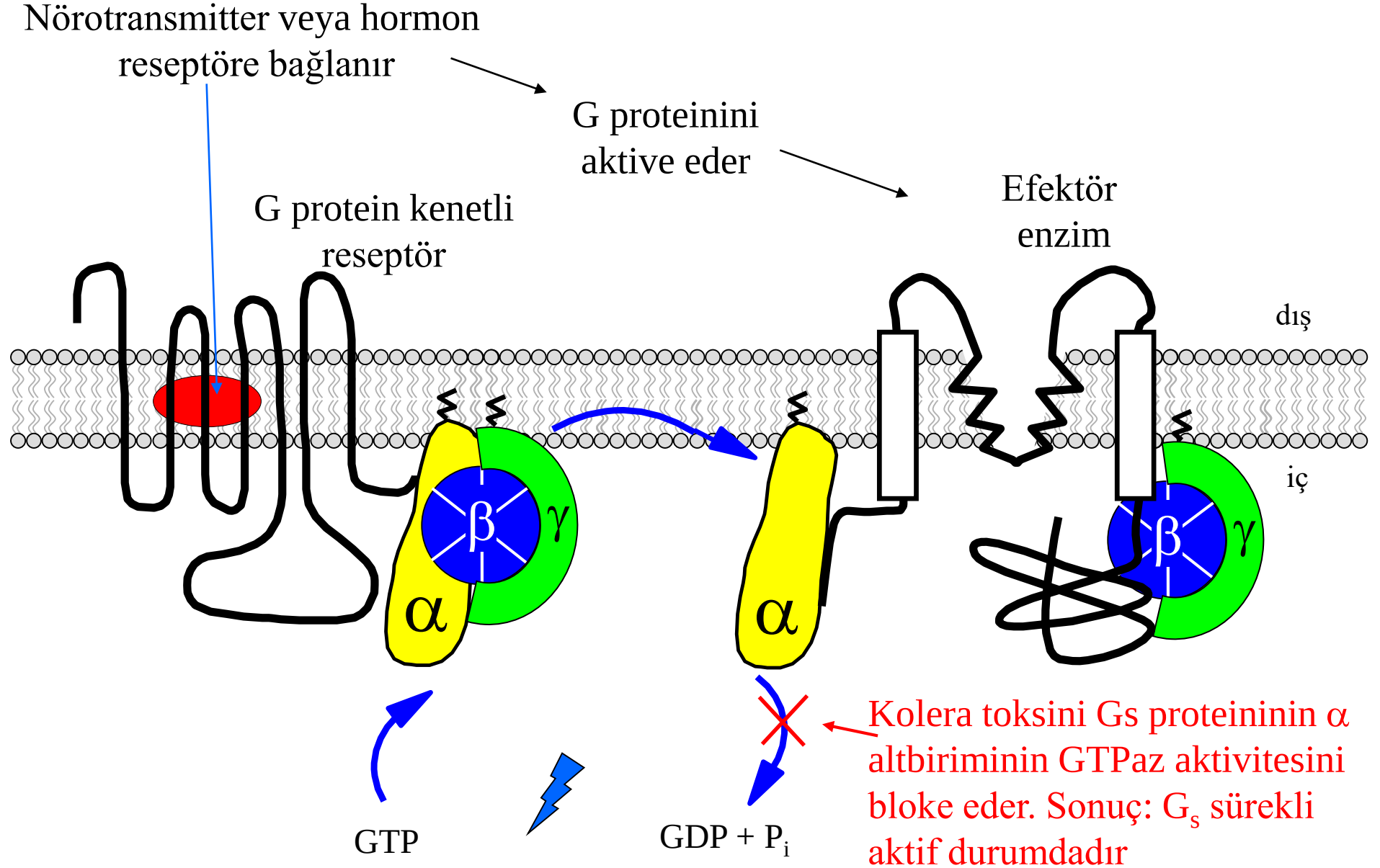


G_i proteinleri adenilat siklazı inaktive etmektedir.

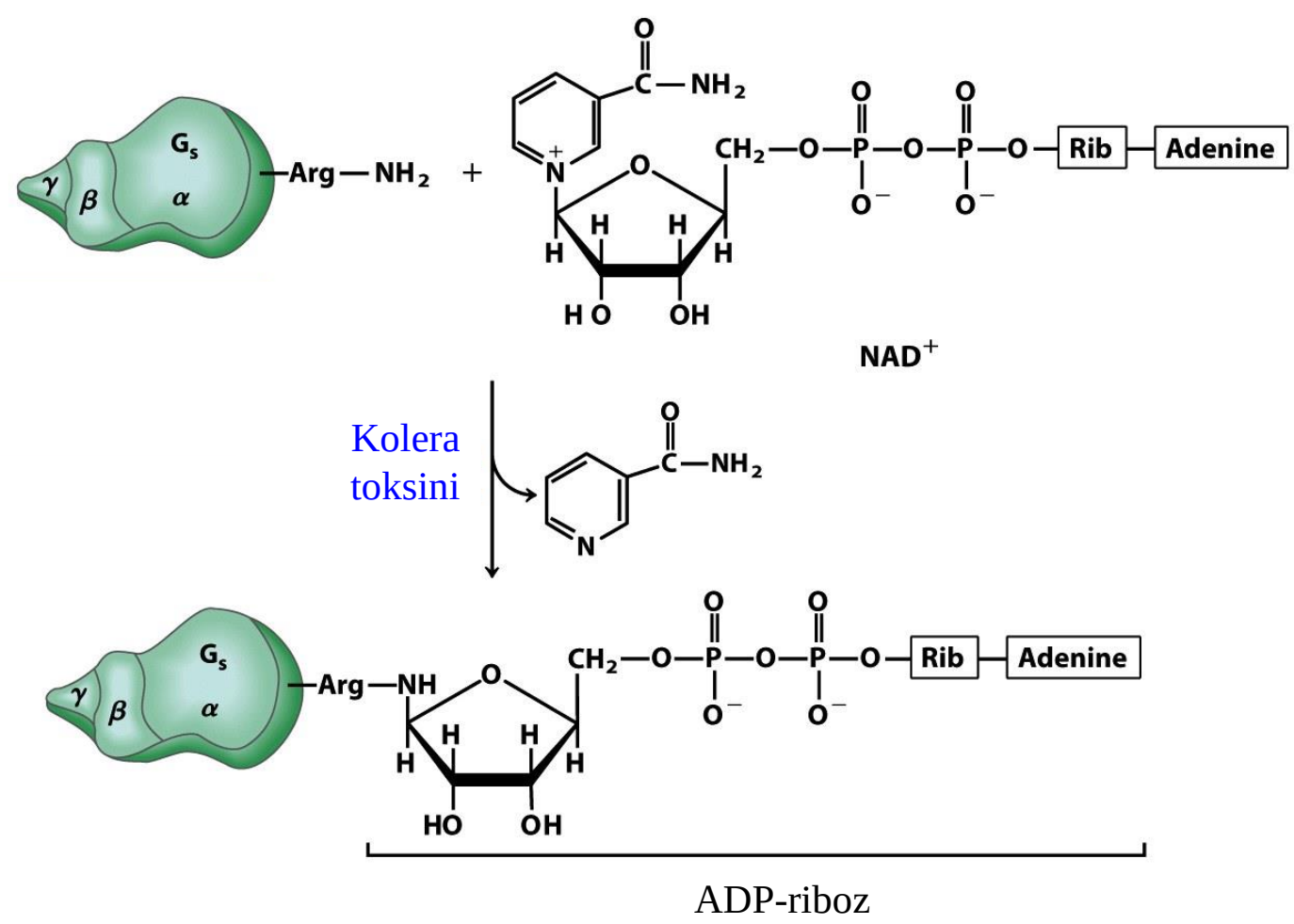
Hedef hücrede cAMP konsantrasyonu α_i -GTP oluşumu ile azalmaktadır. G_i proteininin α_i alt biriminin GTP bağlaması, β ve γ alt birimlerinin G_i proteininden ayrılarak α_s -GTP kompleksine bağlanmalarına ve bu kompleksin adenilat siklaz aktivitesini artırıcı etkisinin ortadan kalkmasına yol açmaktadır. Hücrede G_i proteinleri, G_s proteinlerinden daha çok sayıda bulundukları için adenilat siklazı inaktive eden bu mekanizma etkindir.

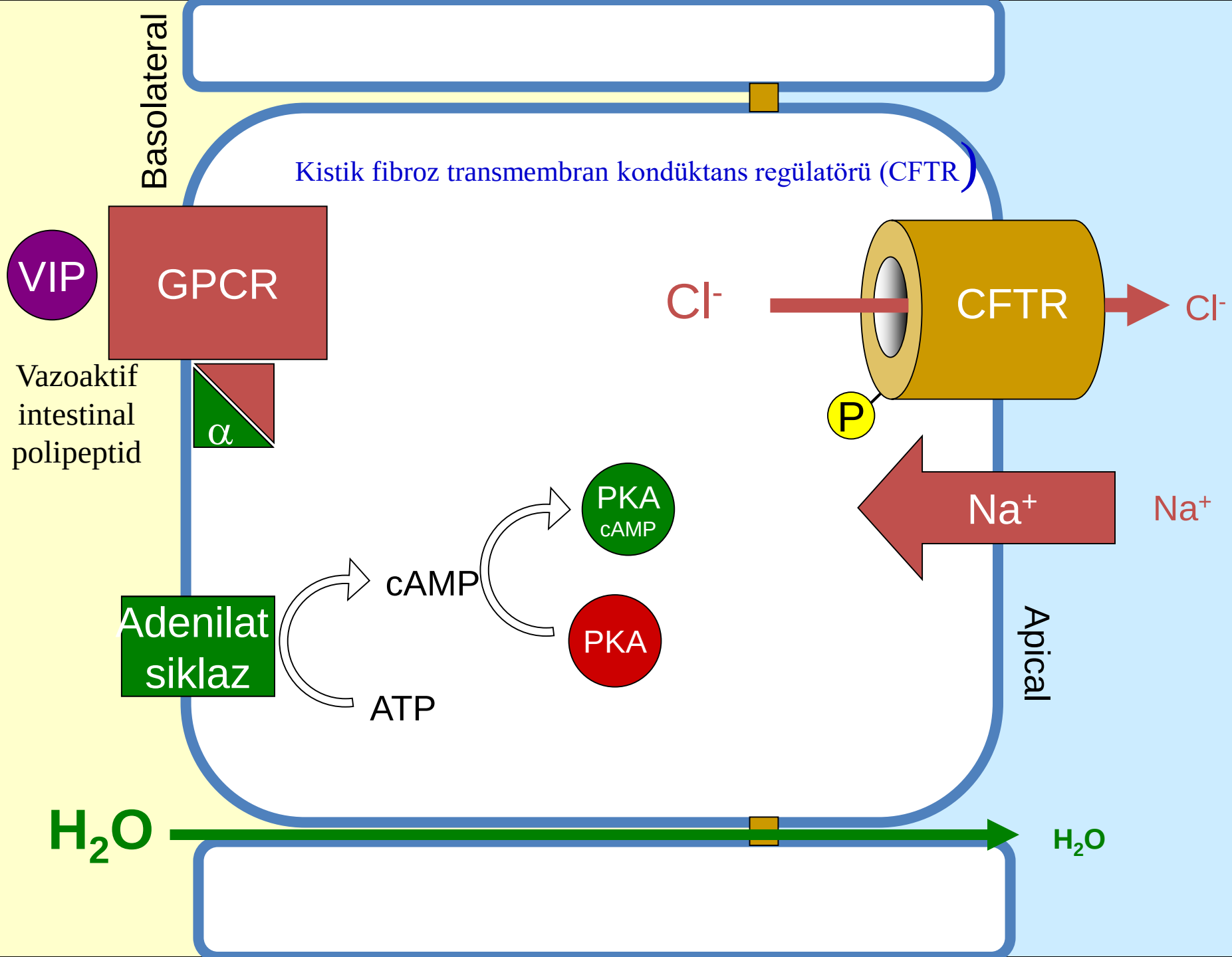


Bu mekanizma ile kolerada barsak epitel hücrelerinden barsak lümenine sürekli Cl^- ve HCO_3^- iyonları ile su salgılanmasına bağlı olarak dehidratasyon ve elektrolit kaybı, boğmacada ise histamin aşırı duyarlılığı ile hipoglisemi görülmektedir.



Kolera ve boğmaca bakterilerin toksinleri, Gs ve Gi proteinlerini kovalent olarak değiştirmektedirler. Bu toksinlerde NAD⁺ yapısından bir ADP-riboz birimini G proteininin α-alt birimlerindeki arginin/sistein amino asidine taşıyan enzimatik aktivite bulunmaktadır.





Kolera

ADP-ribozilasyonu

Basolateral

G proteini
kenetlenmiş
reseptörü (GPCR)

R

α

Adenilat
siklaz

cAMP

ATP

PKA
cAMP

PKA

Cl^-

CFTR

Cl^-

P

PKA
cAMP

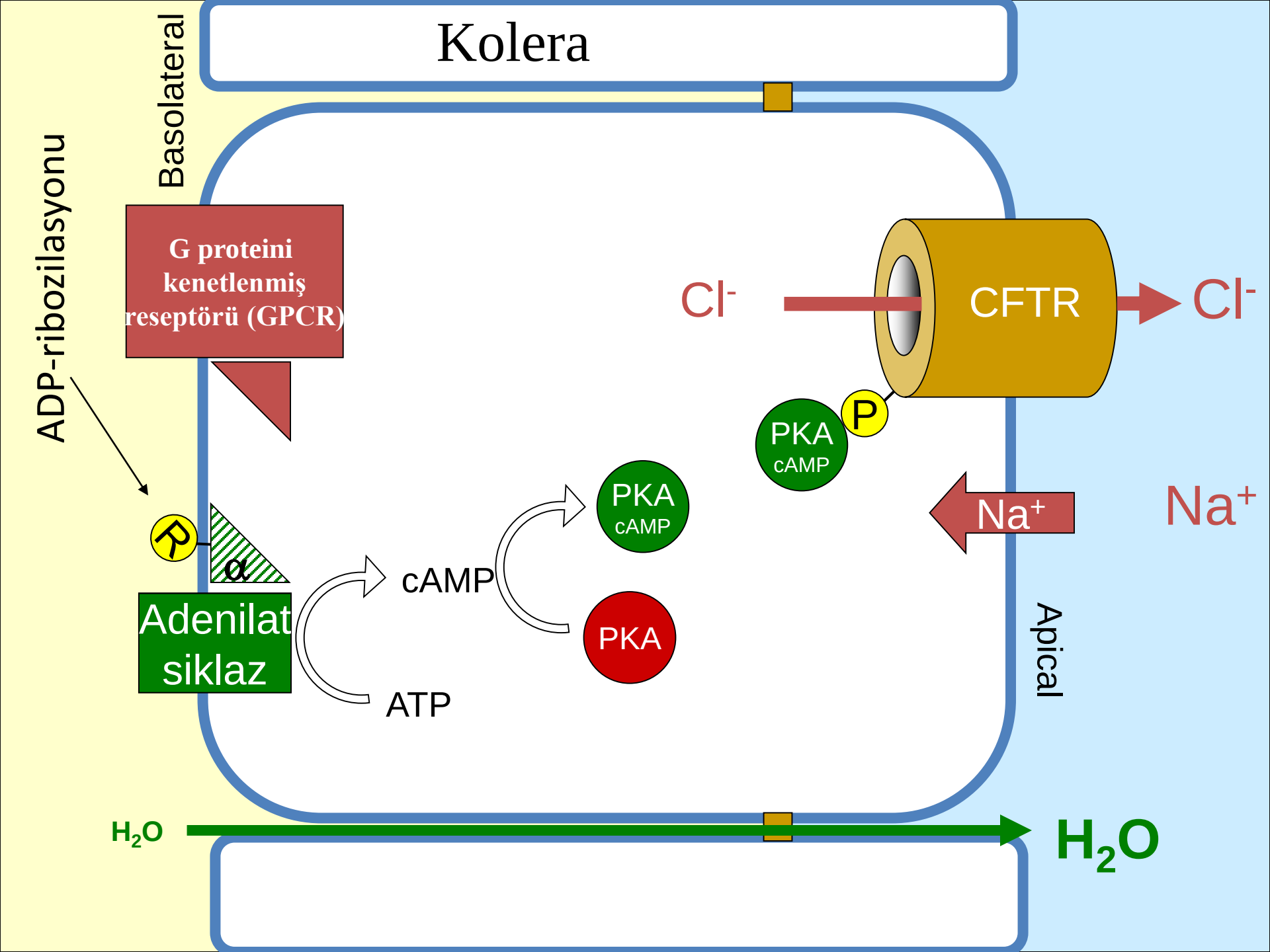
Na^+

Na^+

Apical

H_2O

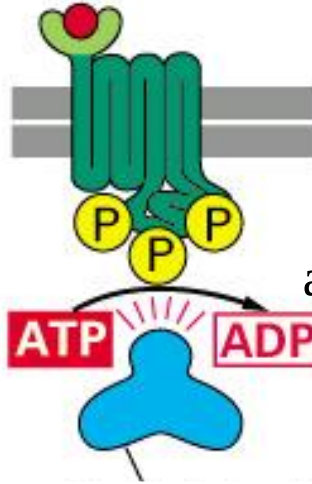
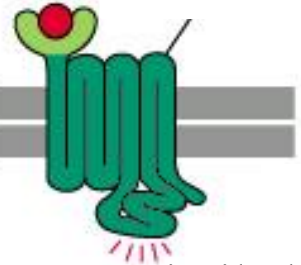
H_2O



Reseptör desansitizasyonu

β -Adrenerjik reseptörün desansitizasyonu

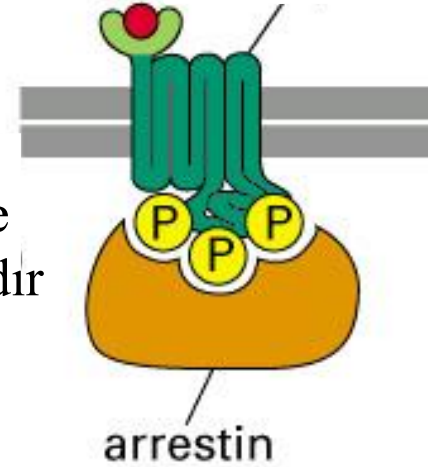
Aktive edilmiş
reseptör



Fosforillenme

sonucunda reseptöre
arrestin bağlanmaktadır

Desansitize
reseptör



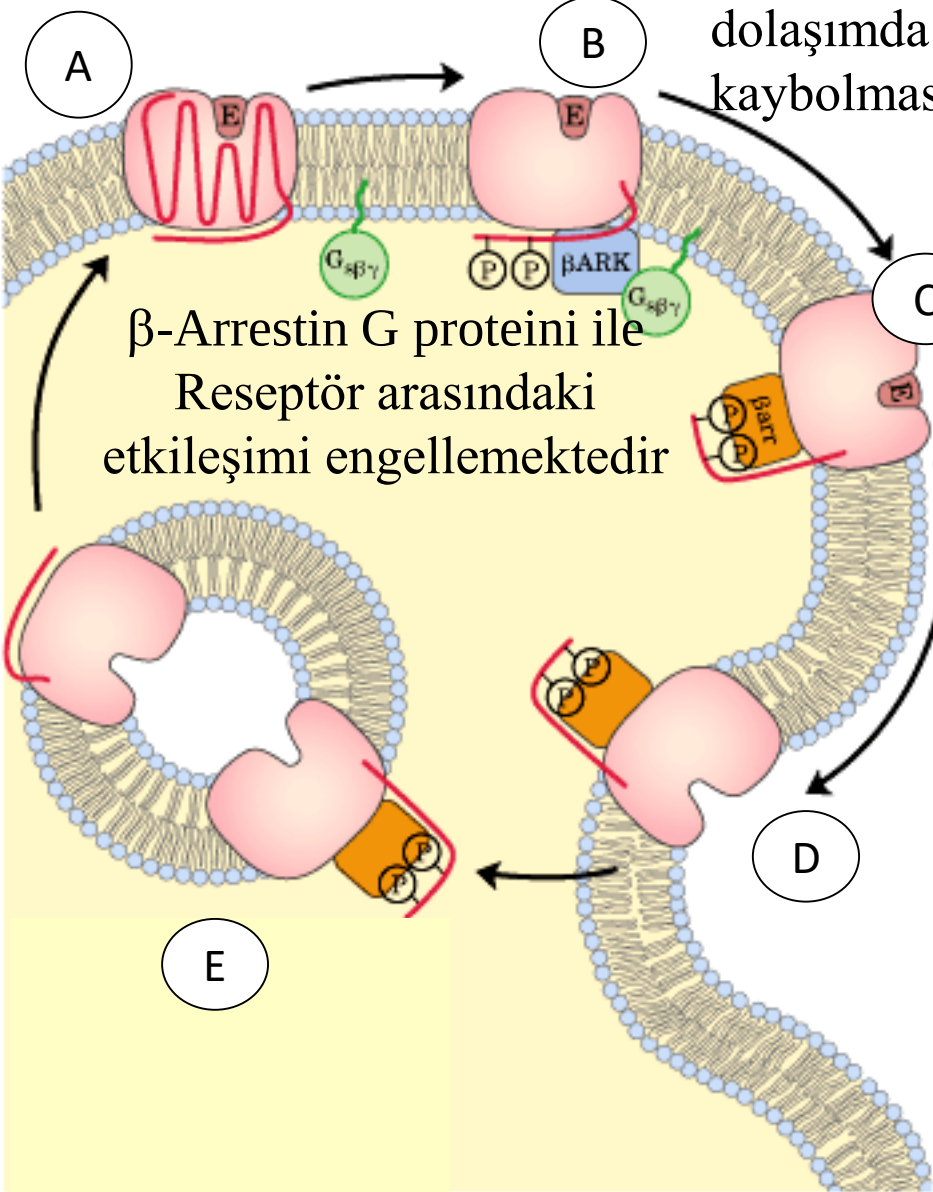
G protein ile kenetli reseptör
kinaz (GRK) ailesinin bir üyesi
olan β -adrenerjik reseptör kinaz
(β -ARK) aktive olan reseptörü
fosforillemektedir

G protein ile kenetli
reseptör kinaz (GRK)

Reseptöre arrestinin
bağlanması reseptör ile G
protein arasındaki
etkileşimi engellemektedir

β -adrenerjik reseptörün desansitizasyonu

Epinefrinin uzun süre yüksek konsantrasyonlarda dolaşımında kalması β -adrenerjik reseptör aktivitesinin kaybolmasına yol açmaktadır



A. β -Adrenerjik reseptöre epinefrinin (E) bağlanması $G_s\alpha\beta\gamma$ yapısından $G_s\alpha$ ayrılmasını başlatmaktadır.

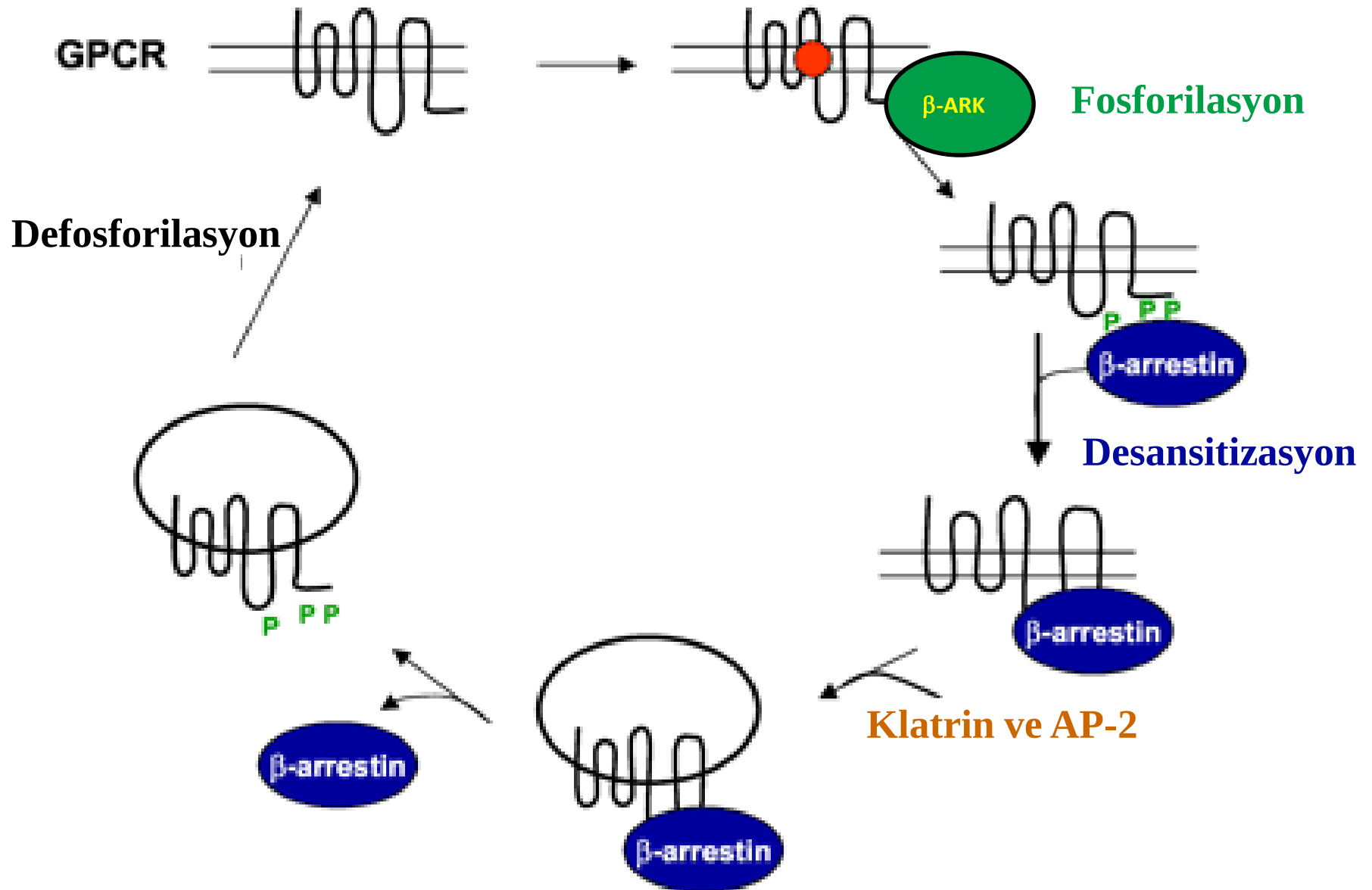
B. Yapısına $G_s\beta\gamma$ bağlanan β -adrenerjik reseptör kinaz (β -ARK), adrenerjik reseptörün karboksil ucundaki Ser ve Thr kalıntılarına fosforillemektedir.

C. Reseptörün fosforillenmiş karboksil ucundaki bölgeye β -arrestin (β arr) bağlanmaktadır.

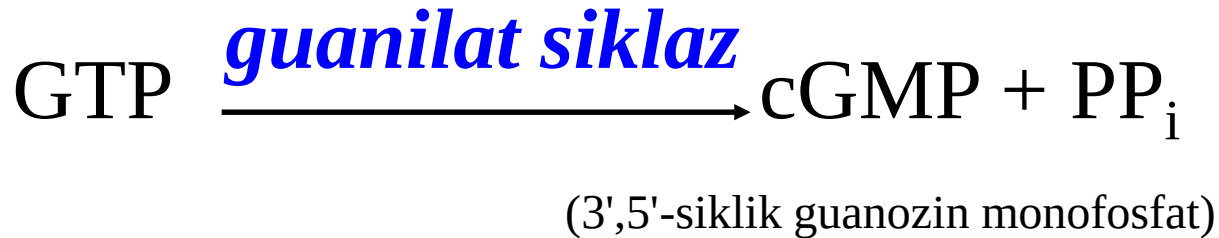
D. Endositozla reseptör-arrestin kompleksi içeri alınmaktadır

E. Endositik veziküllerde reseptör arrestinden ayrılarak defosforile olmakta ve hücre yüzeyine geri dönmektedir

Agonist ●



Guanilat siklaz aktivasyonu



Atrial natriüretik faktör (ANF): Kalp atriumuna ait kas hücrelerinde sentez edilerek plazmaya salınan kuvvetli natriüretik, diüretik ve vazodilatör özellikleri olan bir peptid hormondur.

İkinci haberci - cGMP (3',5'-siklik guanozin monofosfat)

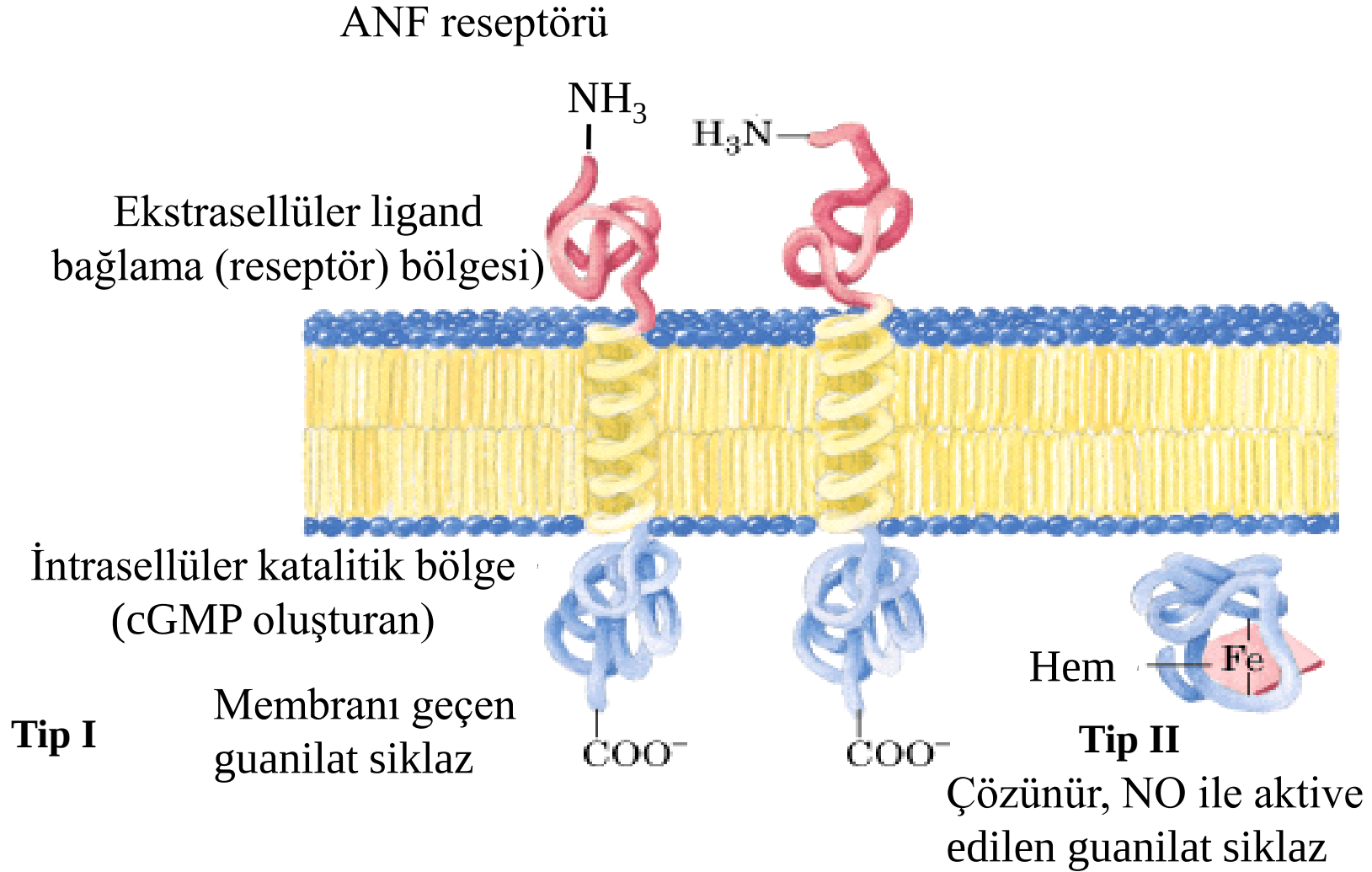
Sinyal molekülü membrana bağlı guanilat siklazı aktive eder.

- cGMP düzeyi artar

- Hücre içinde cGMP konsantrasyonun artması cGMP-bağımlı protein kinazı (PKG) aktive eder ve böylece düz kaslardaki sorumlu proteinler fosforile olur.

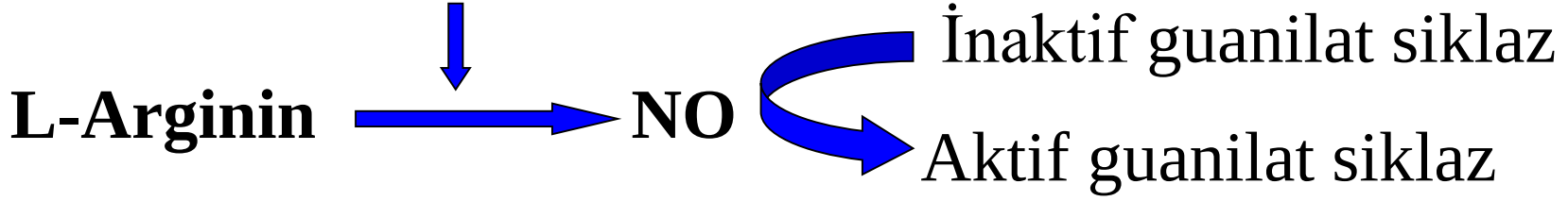
cGMP molekülünü hidrolitik olarak yıkan cGMP fosfodiesteraz enzimin inhibitörleri hücrenin cGMP molekülüne verdiği yanıtı şiddetlendirmekte veya daha uzun süreli olmasını sağlamaktadır: örneğin bir cGMP inhibitörü olan sildenafil içeren Viagra.

Membrana bağı guanilat siklaz

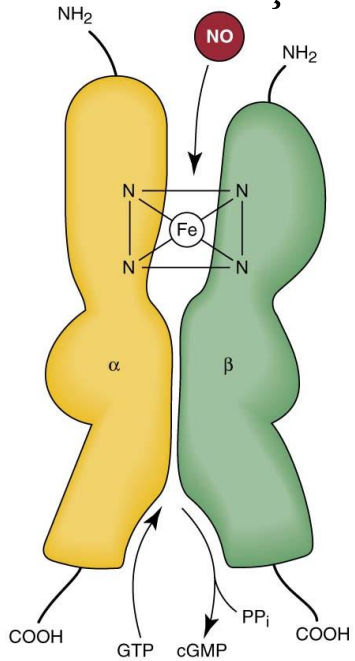


Bir transmembran protein olan Tip I reseptörün ANF bağlayan bölgesi plazma membranının dış yüzeyinde, enzimatik aktiviteli bölgesi ise sitoplazmik yüzeyinde bulunmaktadır.

NO sentaz (NOS)



Çözünür *guanilat siklazın* yapısı



GTP

cGMP

Vazodilatasyon

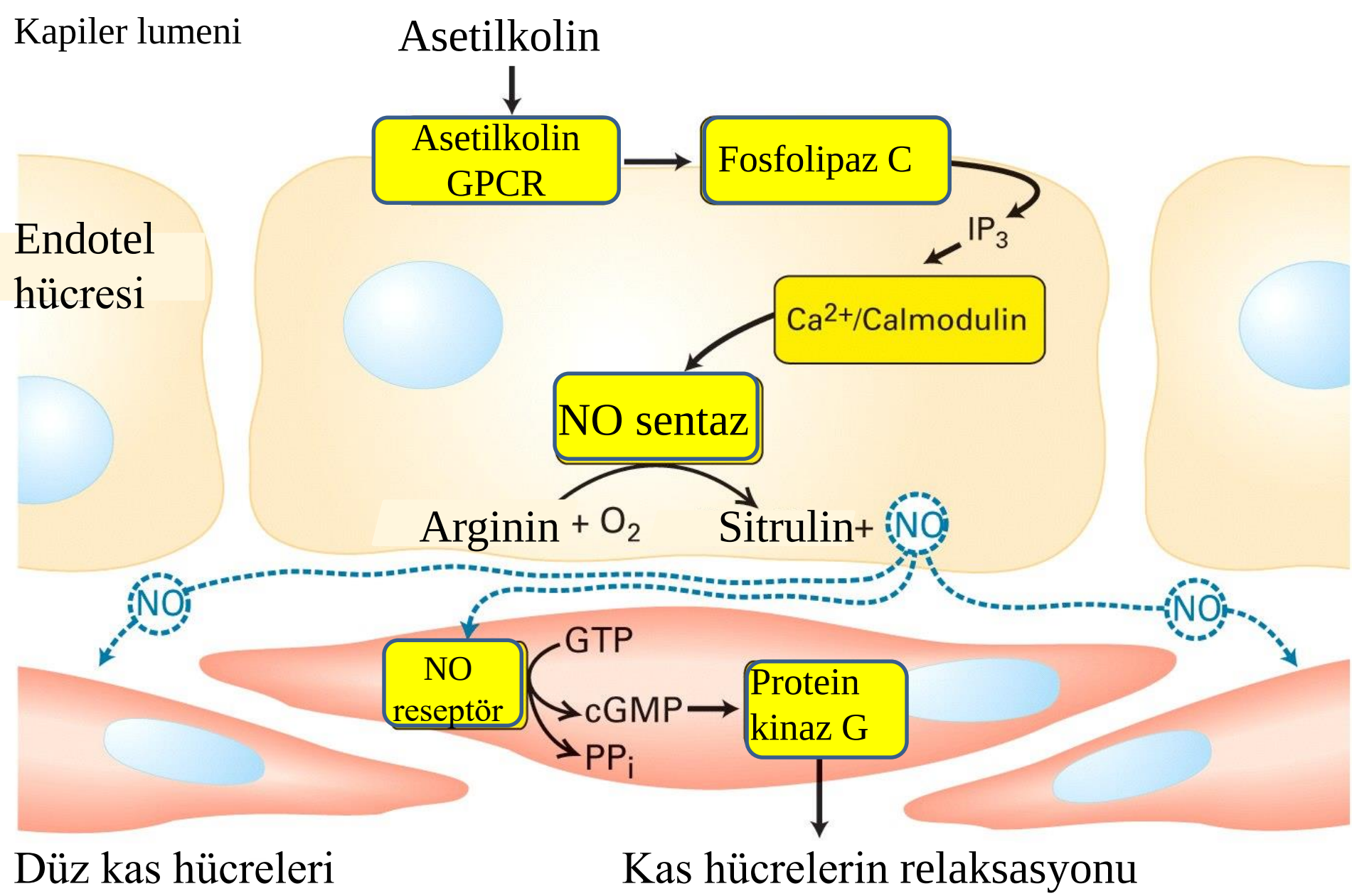
Nobel Ödülü 1998

R. Furchgott

F. Murad

I. Ignarro

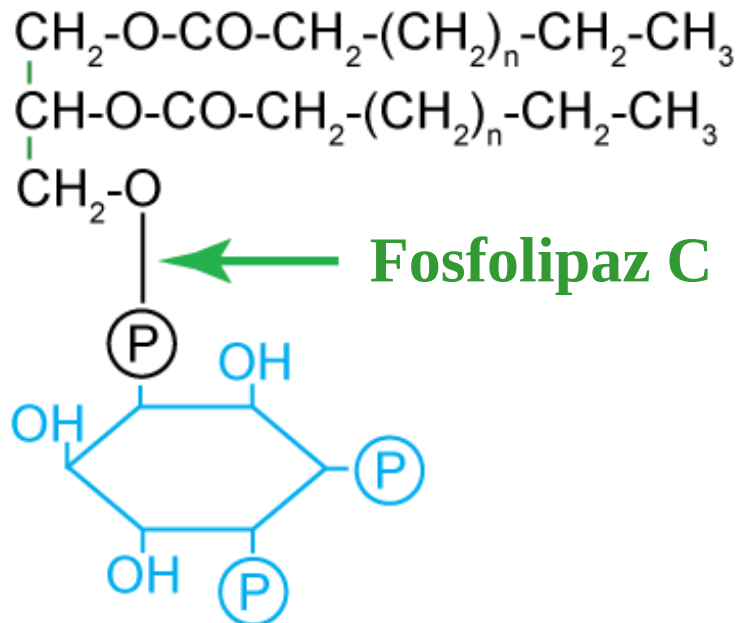
Bir hemoprotein olan **sitozolik guanilat siklazı** NO aktivelemektedir. Polar olmayan bir molekül olan NO sentezlendiği damar endotel hücrelerinden kolaylıkla diffüze olmakta ve kalp kası ile damar düz kas hücrelerinde sitozolik guanilat siklazın hem yapısına bağlanarak enzimi aktivelemekte ve cGMP konsantrasyonunu artırmaktadır.



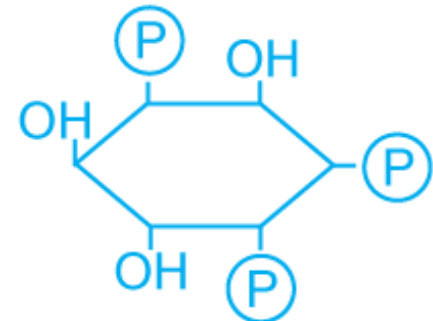
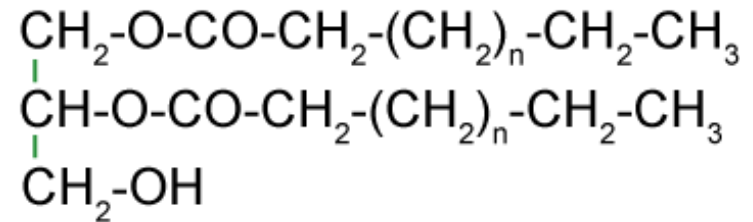
Fosfolipaz C (PLC) aktivasyonu

PLC enziminin substratı bir plazma membran fosfolipidi olan fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfattır (PIP₂). PLC substratının fosfodiester bağıını hidroliz ederek diaçilgliserol (DAG) ve inozitol 1, 4, 5-trifosfat (IP₃) moleküllerinin oluşumunu sağlamaktadır. DAG ve IP₃ ikinci haberci moleküllerdir.

Fosfatidil inozitol bifosfat (PIP₂)



Diaçilgliserol (DAG)



İnozitol trifosfat

Fosfatidilinozitol

Plazma membranında
fosforilasyon

2ATP
2ADP

Fosfatidilinozitol- 4,5-bisfosfat

Plazma membranında
hormona duyarlı PLC

H₂O

İnozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃)

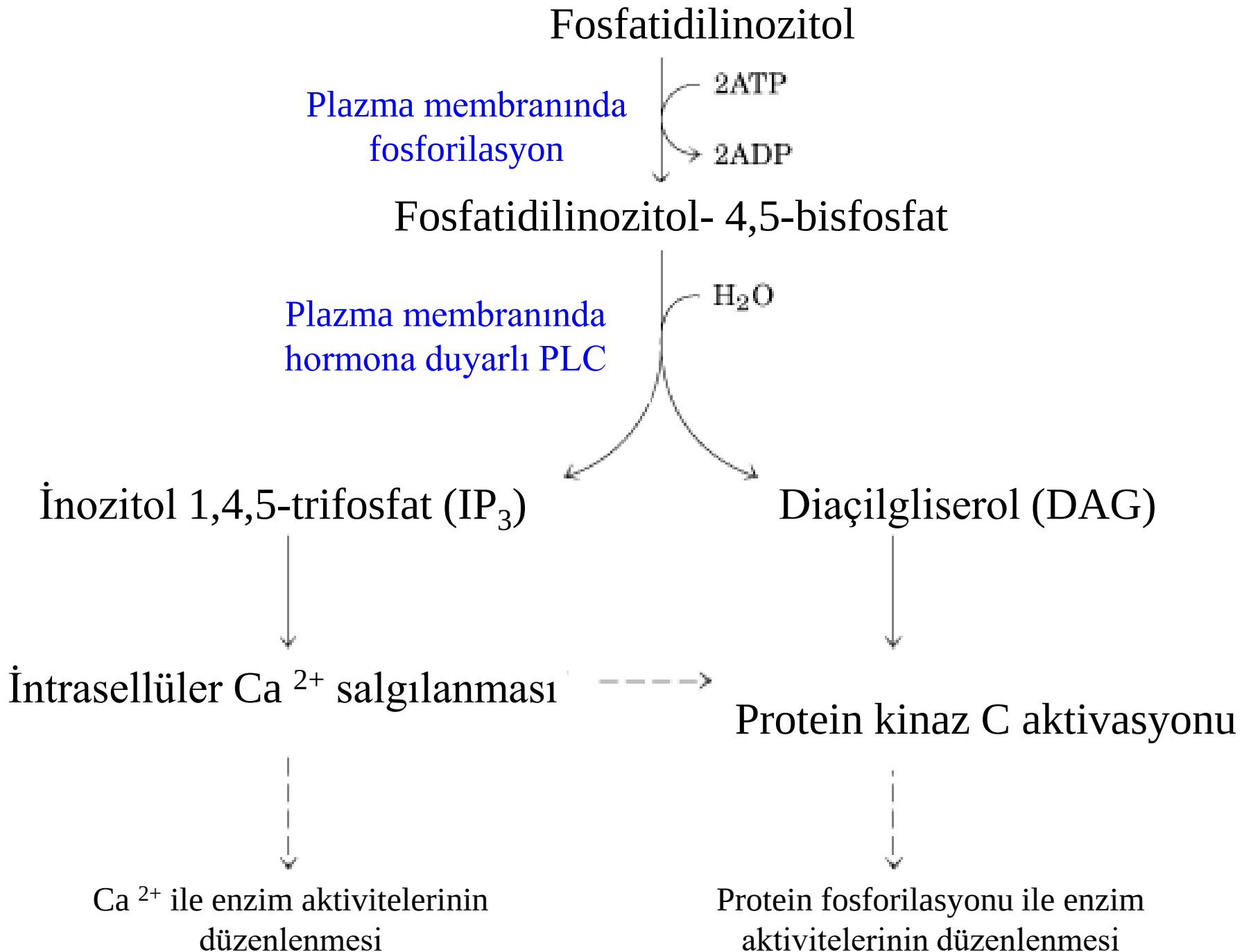
Diaçilgliserol (DAG)

İntrasellüler Ca²⁺ salgılanması

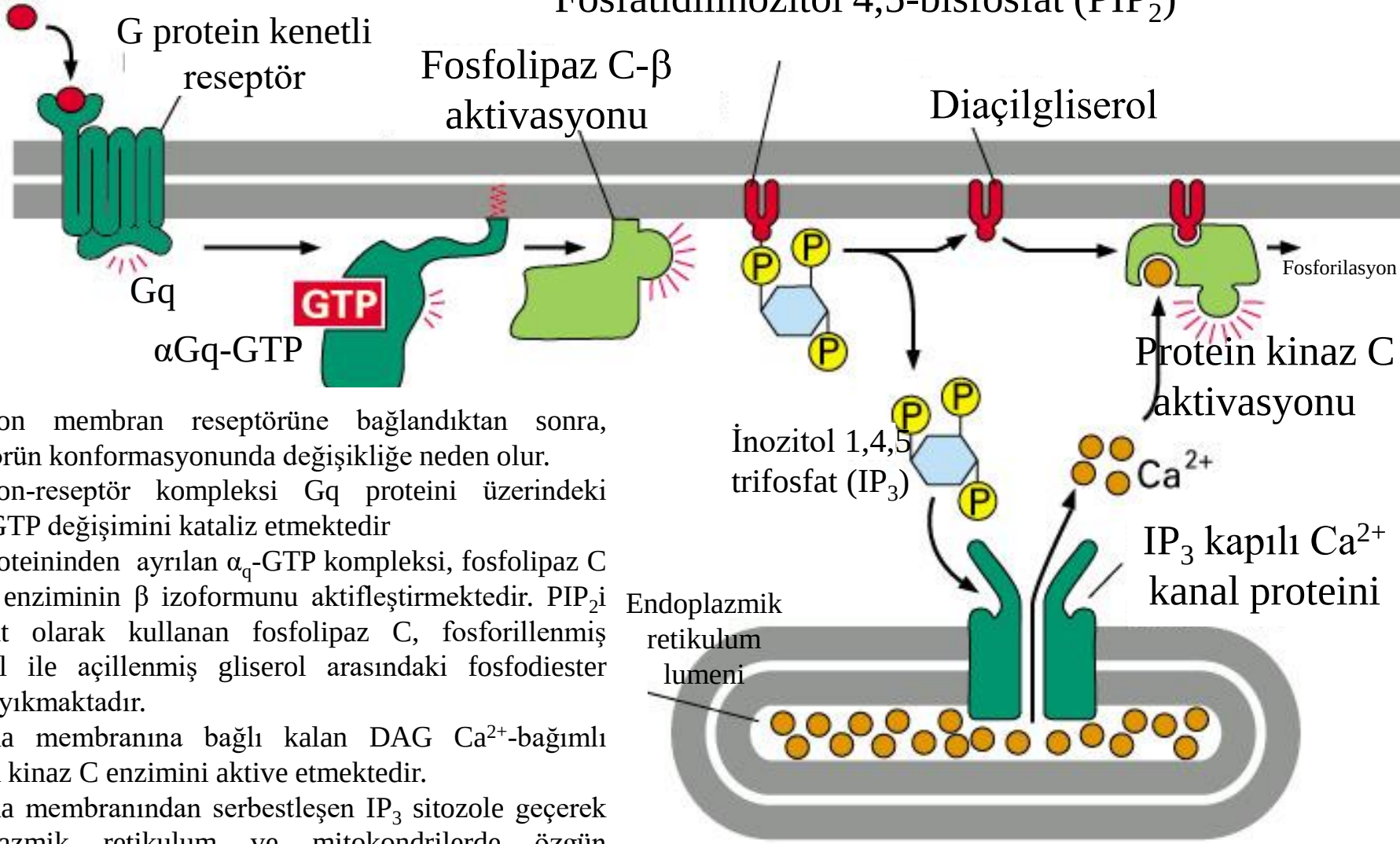
Protein kinaz C aktivasyonu

Ca²⁺ ile enzim aktivitelerinin
düzenlenmesi

Protein fosforilasyonu ile enzim
aktivitelerinin düzenlenmesi



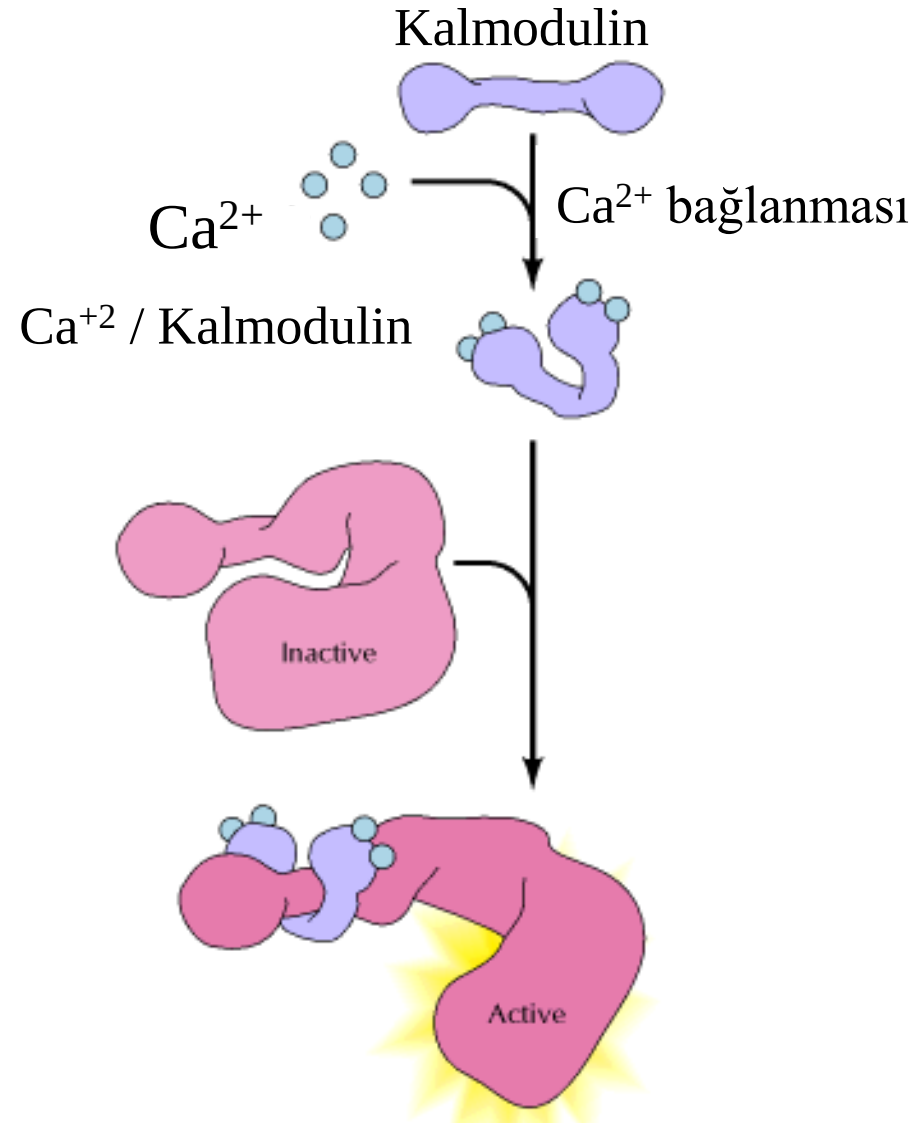
Sinyal molekülü



- Hormon membran reseptörüne bağlandıktan sonra, reseptörün konformasyonunda değişikliğe neden olur.
- Hormon-reseptör kompleksi Gq proteinini üzerindeki GDP-GTP değişimini kataliz etmektedir
- Gq proteininden ayrılan α_q -GTP kompleksi, fosfolipaz C (PLC) enziminin β izoformunu aktifleştirmektedir. PIP₂i substrat olarak kullanan fosfolipaz C, fosforillenmiş inozitol ile açılmış gliserol arasındaki fosfodiester bağı yıkmaktadır.
- Plazma membranına bağlı kalan DAG Ca²⁺-bağımlı protein kinaz C enzimini aktive etmektedir.
- Plazma membranından serbestleşen IP₃ sitozole geçerek endoplazmik retikulum ve mitokondrilerde özgün reseptörlere bağlanmakta ve Ca²⁺ iyon kanallarının açılmasına neden olarak Ca²⁺ iyonlarının mobilizasyonunu sağlamaktadır.

Ca²⁺/Kalmodulin sistemi

Ca²⁺ iyonları, Ca²⁺ bağlayıcı proteinler sınıfında yer alan kalmoduline bağlanarak hücresel metabolizma üzerine etki eder.



Ca²⁺ / Kalmodulin bağımlı protein kinaz

Hormonal uyarı ile sitozolik Ca²⁺ konsantrasyonu arttığında, dört Ca²⁺ iyonunu bağlayan kalmodulin konformasyonel değişime uğrar.

Kalmodulin kinazı aktifler

Kalmodulin kinaz (CAM), protein fosforilasyonu ile Ca²⁺ bağımlı enzimlerin aktivitelerini düzenler.

↑ Sitozolik Ca^{+2}

İnaktif
kalmodulin

Aktif Ca^{+2} -
kalmodulin

İnaktif kalmodulin-
bağımlı protein kinaz

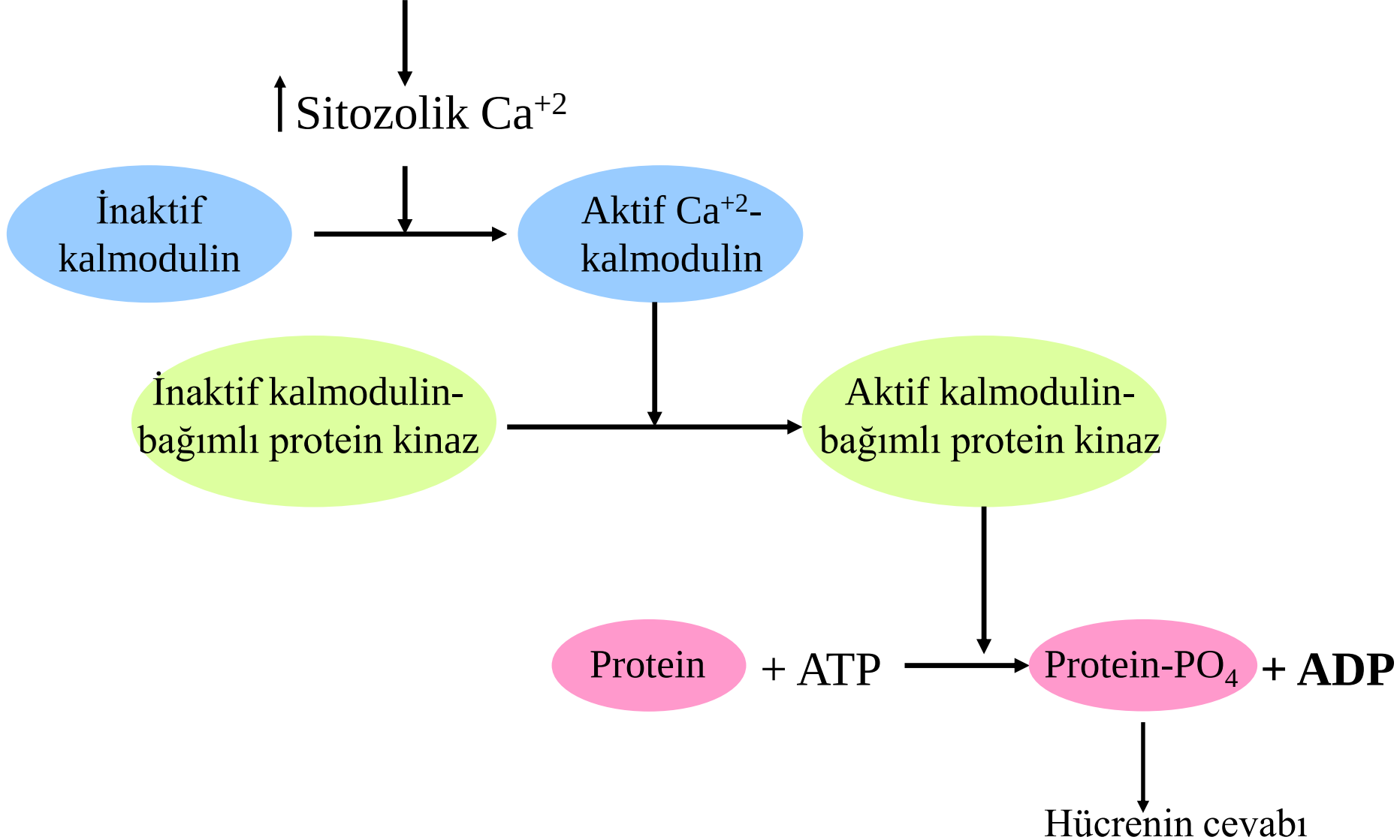
Aktif kalmodulin-
bağımlı protein kinaz

Protein

+ ATP

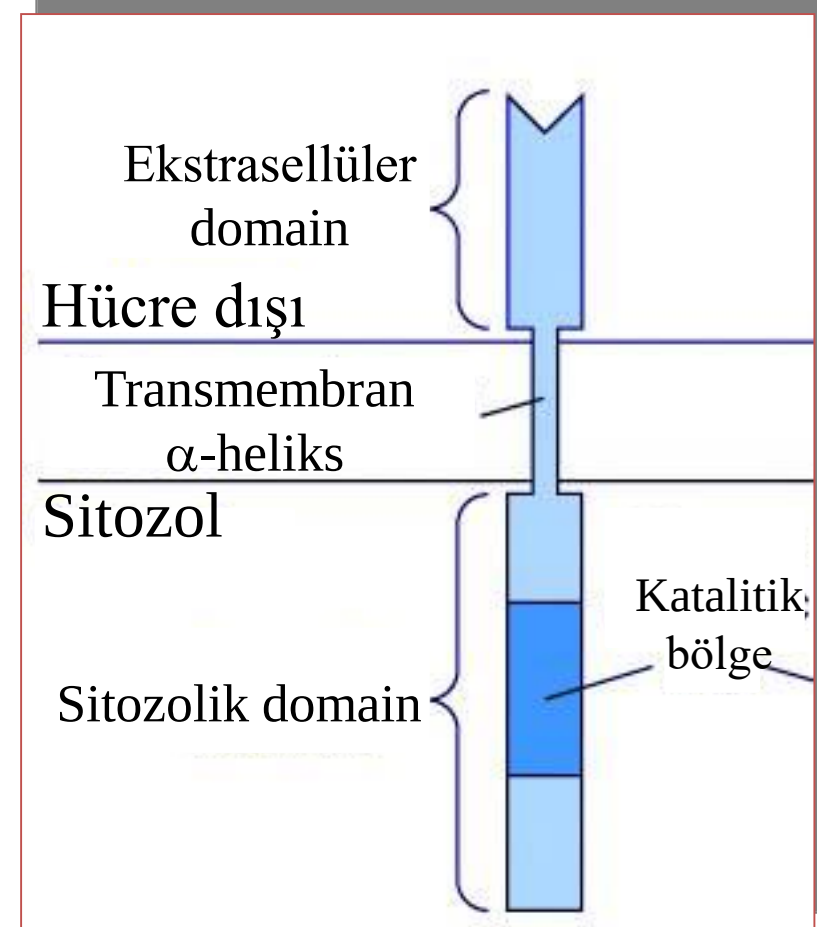
Protein- PO_4 + **ADP**

Hücrenin cevabı



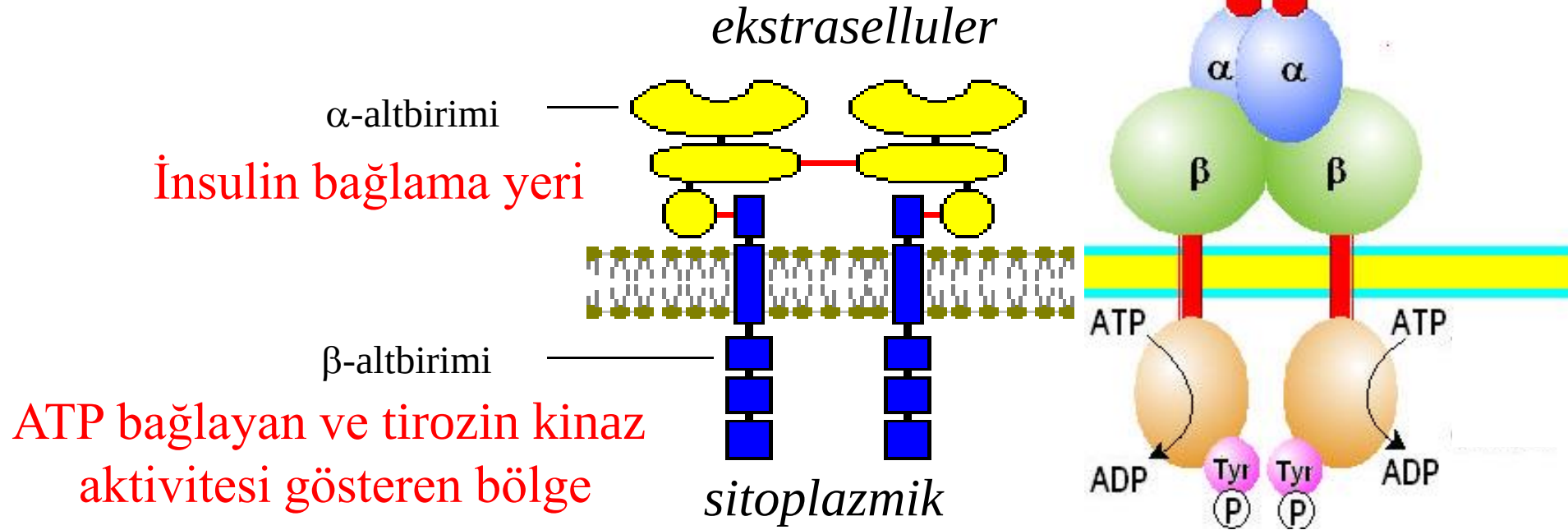
Reseptör tirozin kinaz (RTK) aktivasyonu

İnsulin, insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), epidermal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörlerinin reseptörlerinde tirozin kinaz aktivitesi bulunmaktadır. RTK, hücre dışı ile ilişkide oldukları amino uçlarında ligand bağlama bölgeleri, hücre içi ile ilişkide bulundukları karboksil uçlarında ise enzimatik aktivite taşımaktadırlar. Reseptörlerin karboksil uçlarında otofosforillenme bölgeleri bulunmaktadır.



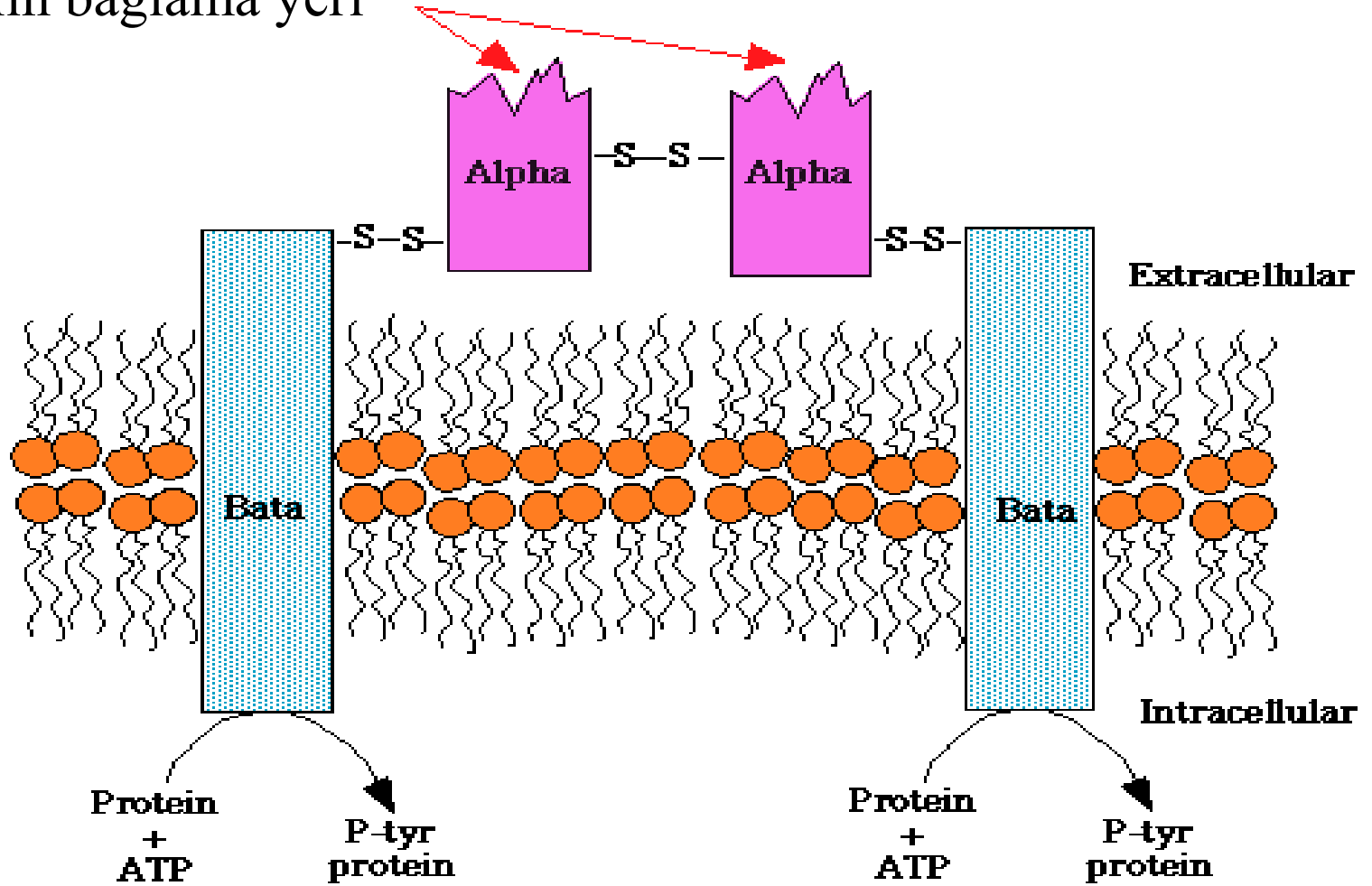
İnsulin reseptörü

İnsan insulin reseptörü, birbirine disülfür bağları ile bağlı iki α ve iki β birimleri olan heterotetramerik bir glikoproteindir. Tamamen ekstrasellüler olan α birimlerinin yapılarında bulunan sisteinden zengin bölgeler, insulinin reseptöre bağlanmasını sağlar.

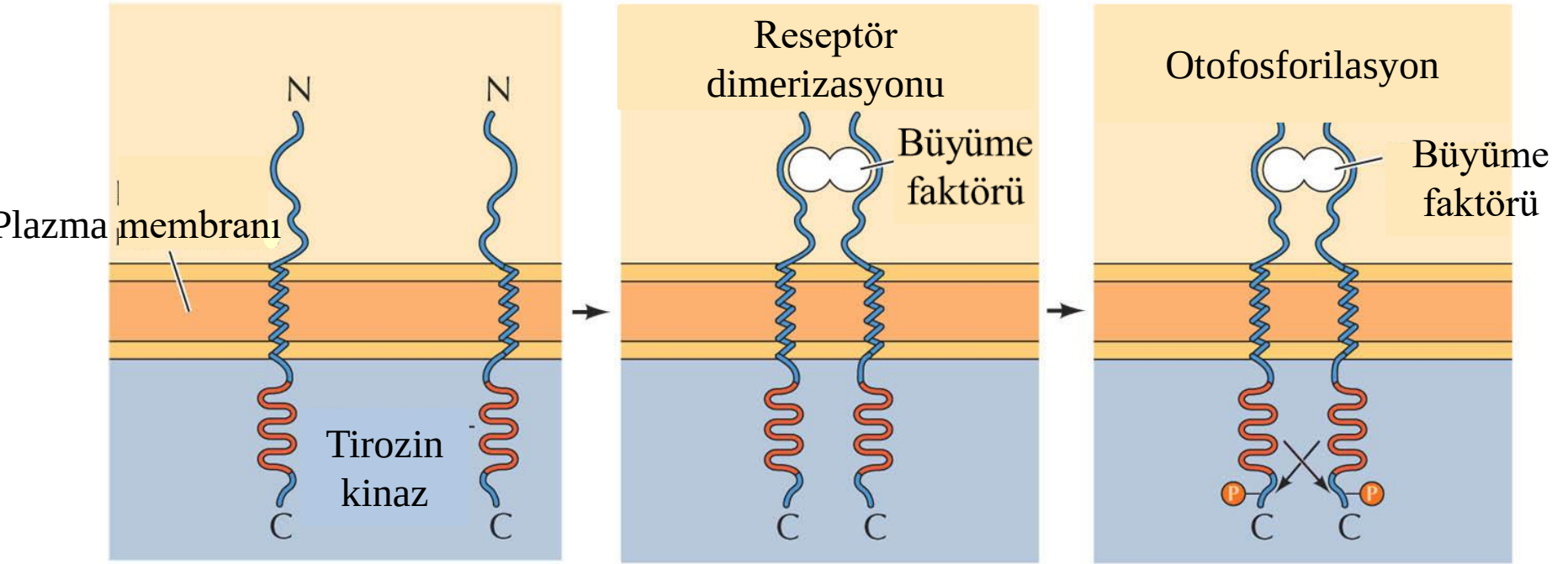


Plazma membranından geçen (transmembran) β altbiriminin sitoplazmik kısmı tirozin kinaz aktivitesine ve otofosforilasyon bölgesine sahiptir (yani bir enzim gibi etki ederek fosfat gruplarını ATP den hücre içi hedef proteinlere aktarmaktadır).

İnsulin bağlama yeri



İnsulin kendi reseptörünün α alt birimine bağlandığında, β alt birimindeki tirozinler otofosforilasyona uğrar. Bu fosforilasyon, insulinin biyolojik etkilerini açığa çıkaran fosforilasyon reaksiyonları dizisini başlatır.



Büyüme faktörü reseptörleri, dimerik olan insulin reseptöründen farklı olarak ligandlarını bağladıklarında dimerik yapı kazanmaktadır.

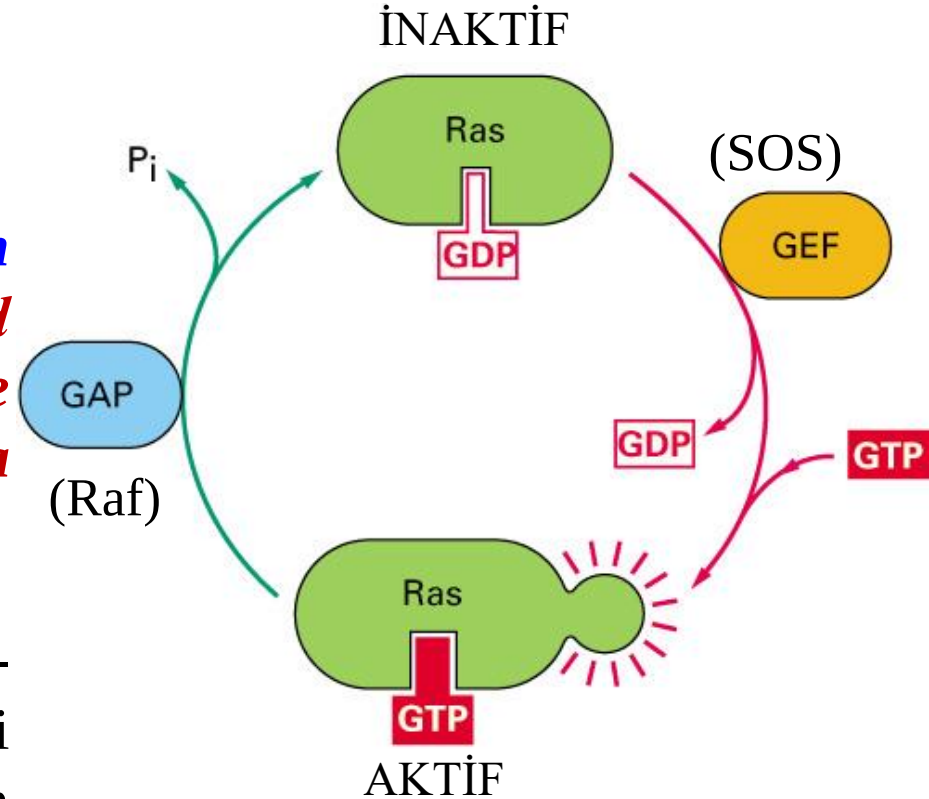
Ras ailesi proteinleri

Küçük GTPaz aktiviteli protein ailesinin üyeleri olan Ras proteinlerinin GTP bağlı şekilleri hücrelerin bölünmesini, farklılaşmasını, hücre içi protein taşınması ve lokalizasyonunu, hücre iskeletinin organizasyonunu, büyüme faktörü sinyal iletimini ve gen ifadesini düzenlemektedirler.

Ras bir [protoonkogen](#)'dir

Ras proteinleri **GTPaz Aktive eden Proteinler (GAP)** ve **Guanin Nükleotid Değişim Faktörleri (Guanine Nucleotide Exchange Factors, veya GEF)** tarafından düzenlenmektedir.

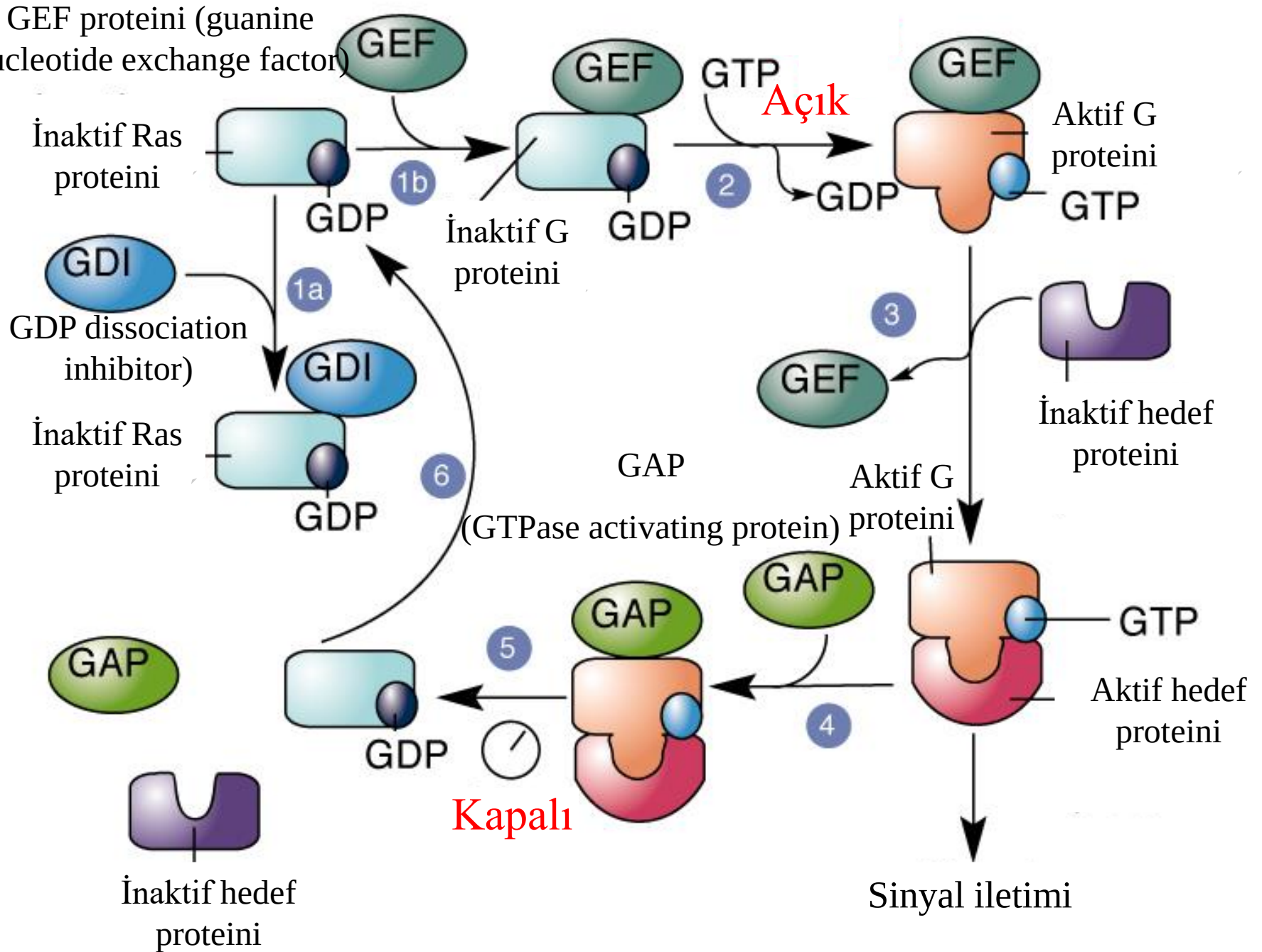
GAP'lar, aktif Ras-GTP'leri inaktif Ras-GDP'lere çevirirken, GEF proteinleri Ras-GDP ile etkileşir ve GDP'nin proteinden uzaklaştırılarak, Ras'ın hücre içi derişimi yüksek olan GTP'yi bağlamasına, ve yeniden aktive edici işlev kazanmasına olanak sağlarlar.



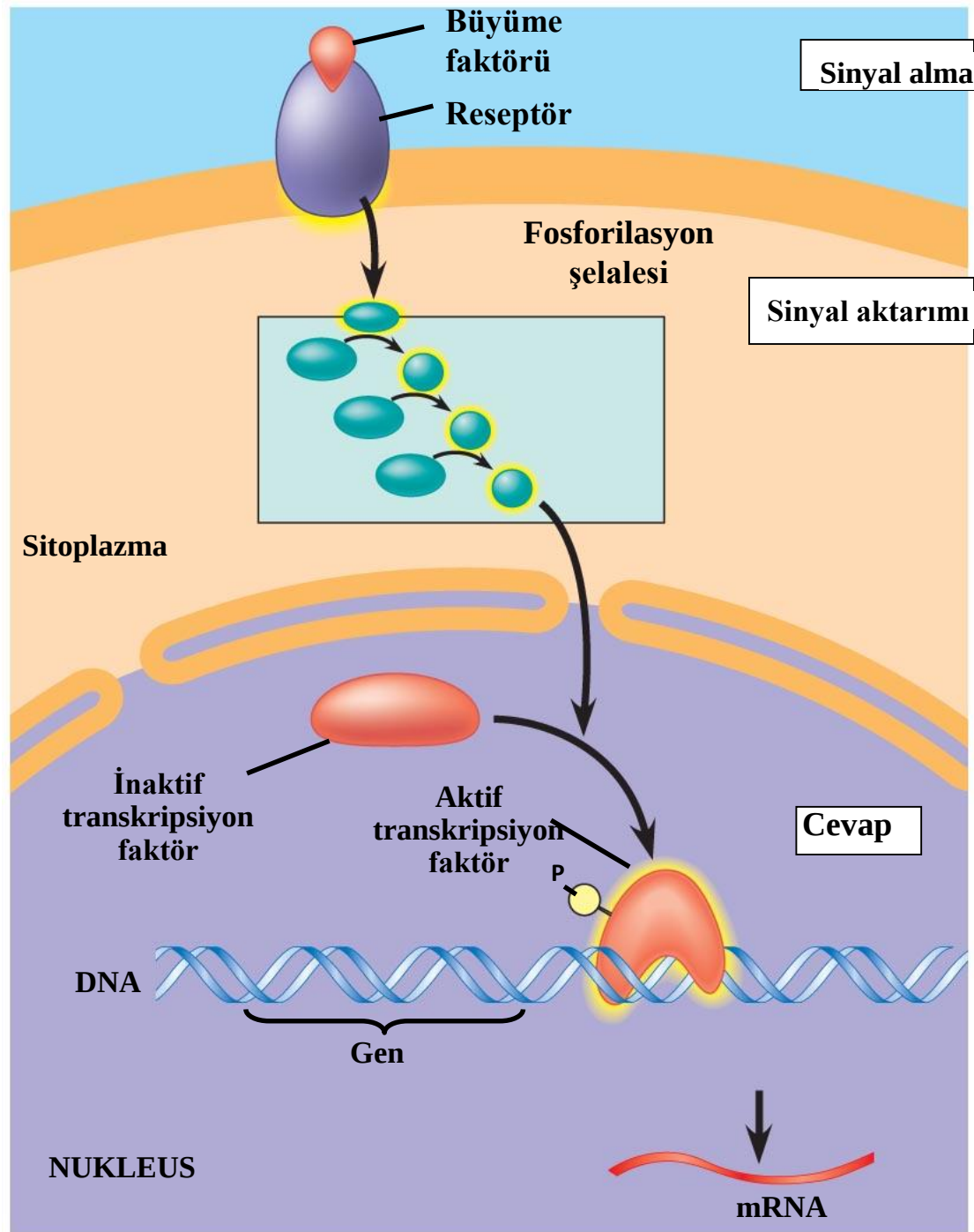
RAF = Ras associated factor

Sos (son of sevenless) = a guanine nucleotide exchange protein

GEF proteini (guanine nucleotide exchange factor)

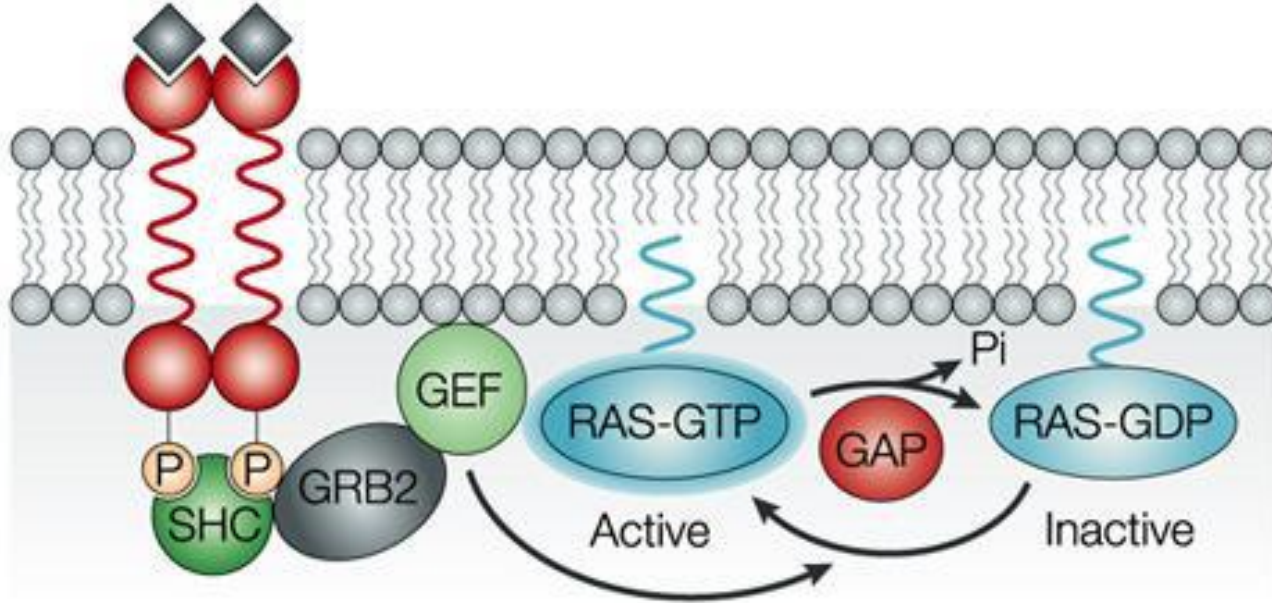


Hücre dışından gelen sinyallere bağlı olarak, Ras ailesi proteinleri GTP ve GDP bağlı formları ile iki konformasyon arası gidip gelirken, GTP bağlı aktif Ras proteinleri hücre içerisindeki çeşitli Ras efektörü proteinleri etkiler, ve bunları konformasyonel değişikliğe uğratırlar. Bunun sonucu olarak, hücre dışından gelen sinyal hücre içerisinde bir fosforillenme şelalesinin başlamasına yol açar ve hücre içi sinyal iletimi tetiklenir.



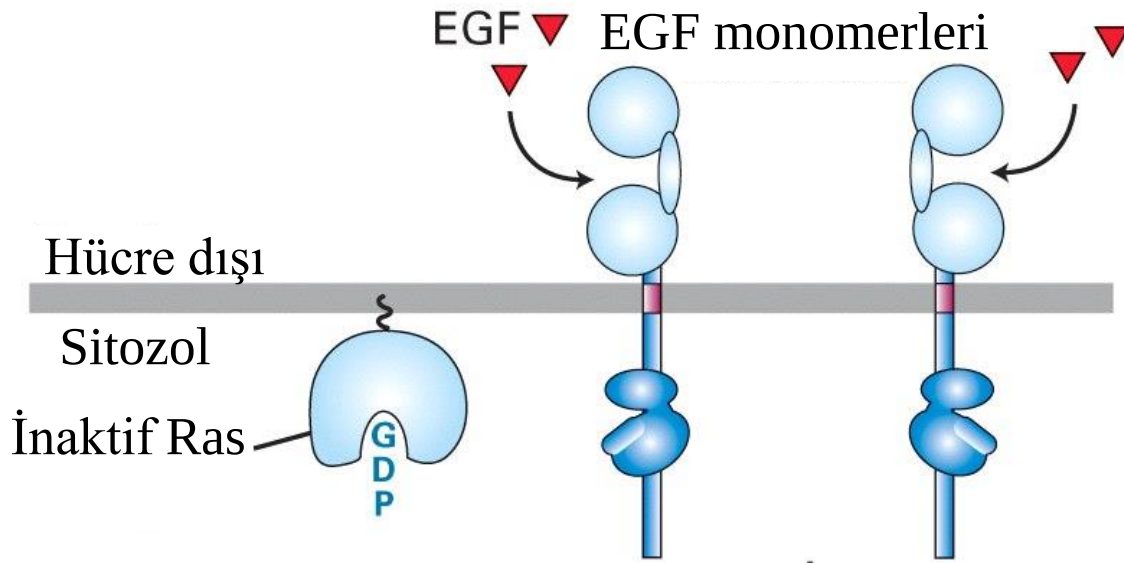
Ras aktivasyonu için adaptör (= anchor) proteinler gerekmektedir

GRB-2 = growth factor receptor bound protein -2 (büyüme faktör reseptörüne bağlanan protein)
GRB -2 proteini, bu düzen içinde bir adaptör molekül olarak fonksiyon yapmaktadır.



GRB-2 **SH3 SH2 SH3**

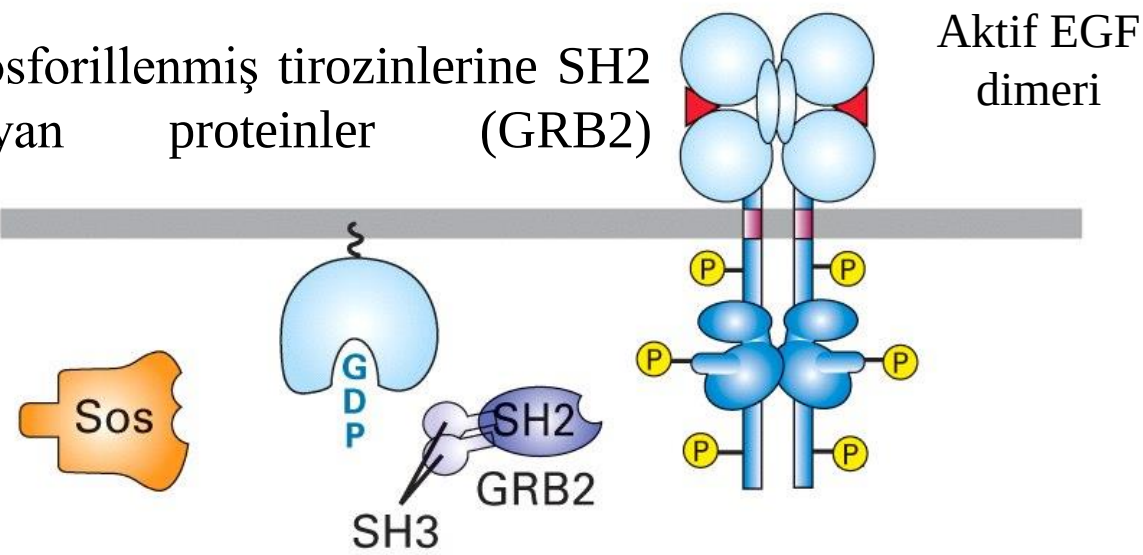
GRB-2, SH2 ve SH3 bölgelerine sahip olan bir proteindir. Reseptörlerin fosforillenmiş tirozinlerine SH2 (SH:src homology) bölgesi taşıyan proteinler bağlanmaktadır. SH2 bölgesi ilk olarak sarkoma (bağ dokusu kanseri) oluşumuna neden olan ve Rous sarkoma virus protoonkojeni tarafından kodlanan src proteininde tanımlanmıştır. GRB-2, SH3 bölgesiyle ise SOS (son of sevenless) proteinine bağlanmaktadır.

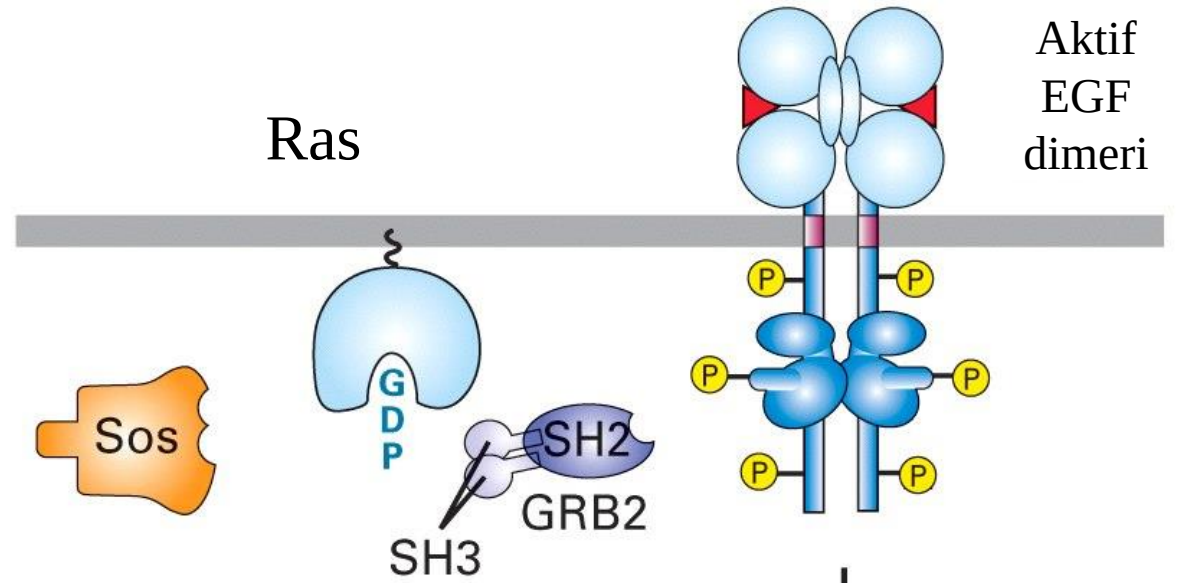


Ligandın bağlanması reseptörün dimerizasyonuna ve sitozolik tirozin kalıntıların otofosforilasyonuna yol açmaktadır.

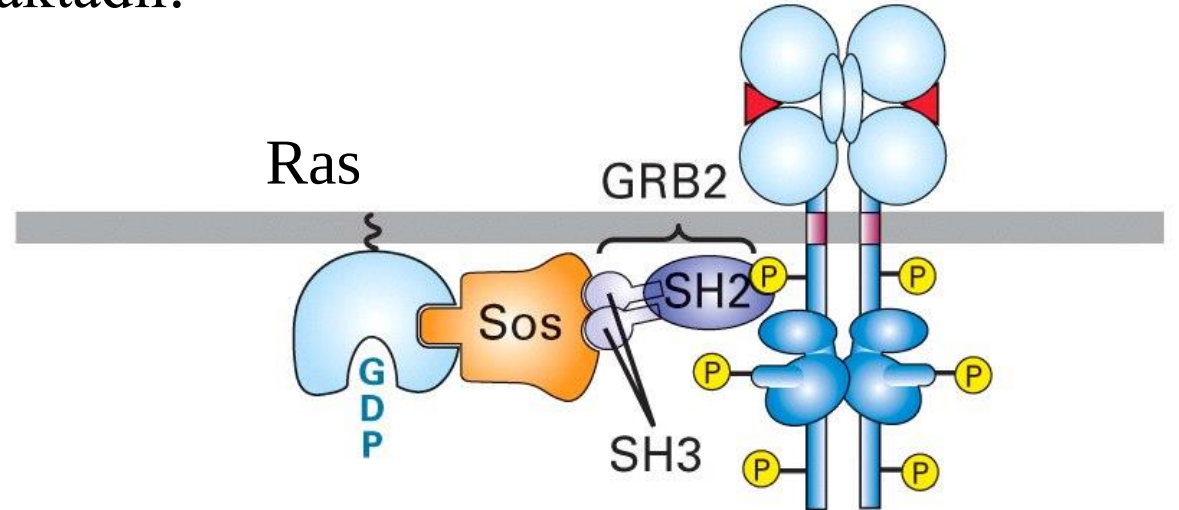
Reseptörlerin fosforillenmiş tirozinlerine SH2 bölgesi taşıyan proteinler (GRB2) bağlanmaktadır.

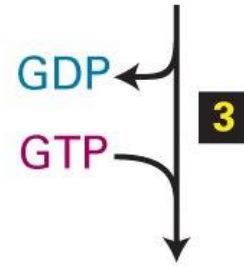
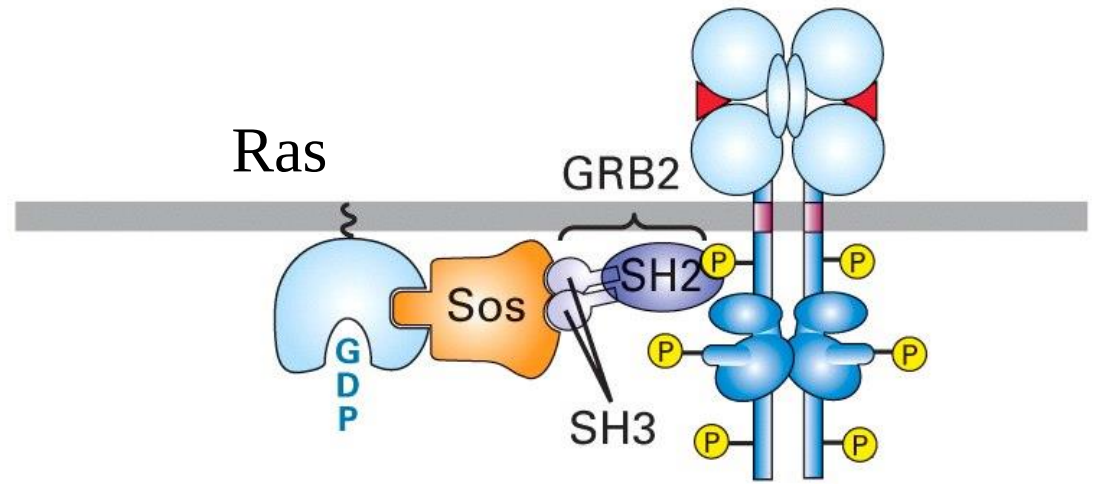
1



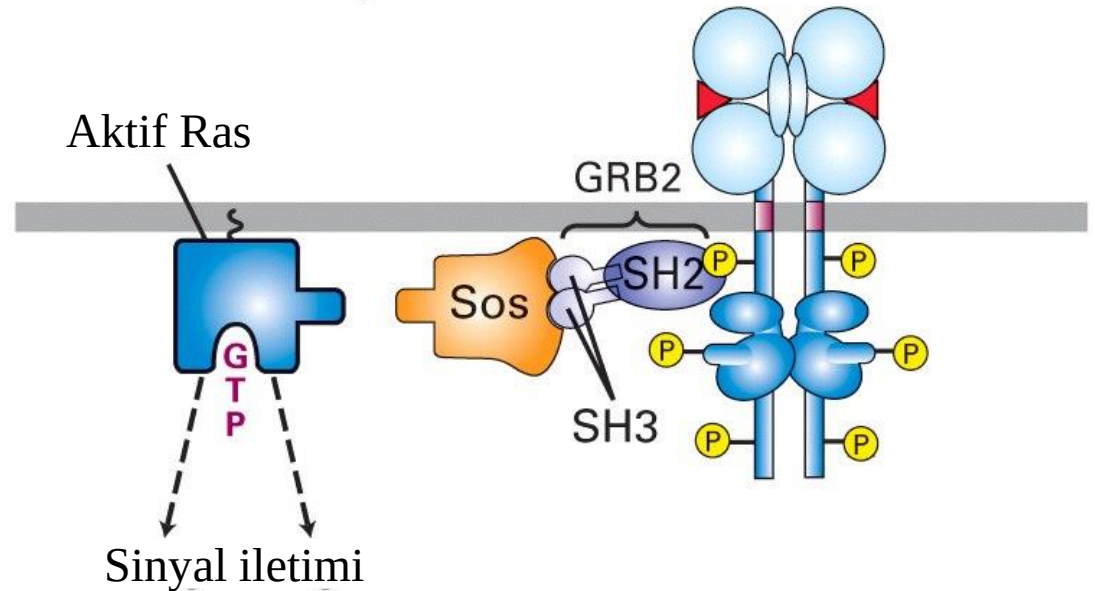


SH2 bölgesi ile reseptörün fosforillenmiş tirozinlerine bağlanan GRB2, SH3 bölgesiyle ise SOS proteinine bağlanmaktadır.

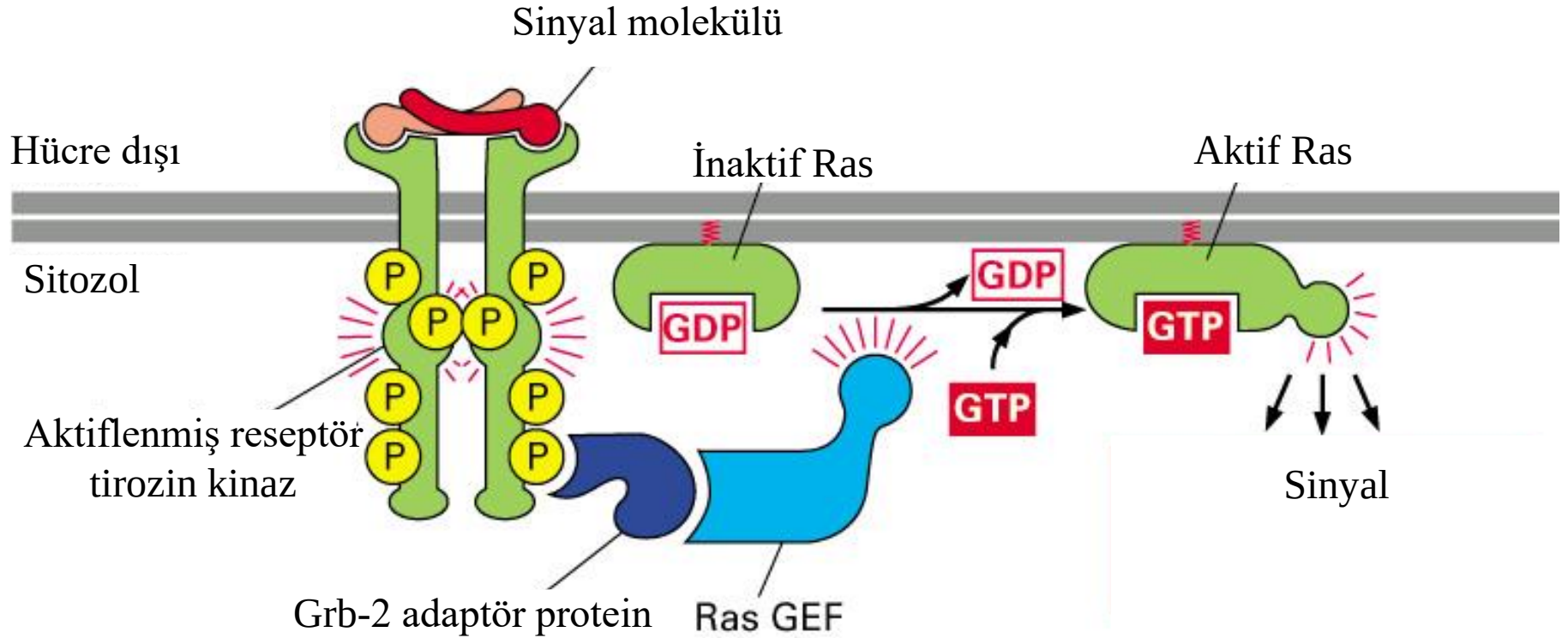




Ras proteinine bağlanan SOS, GDP-GTP değişimini katalizlemektedir.

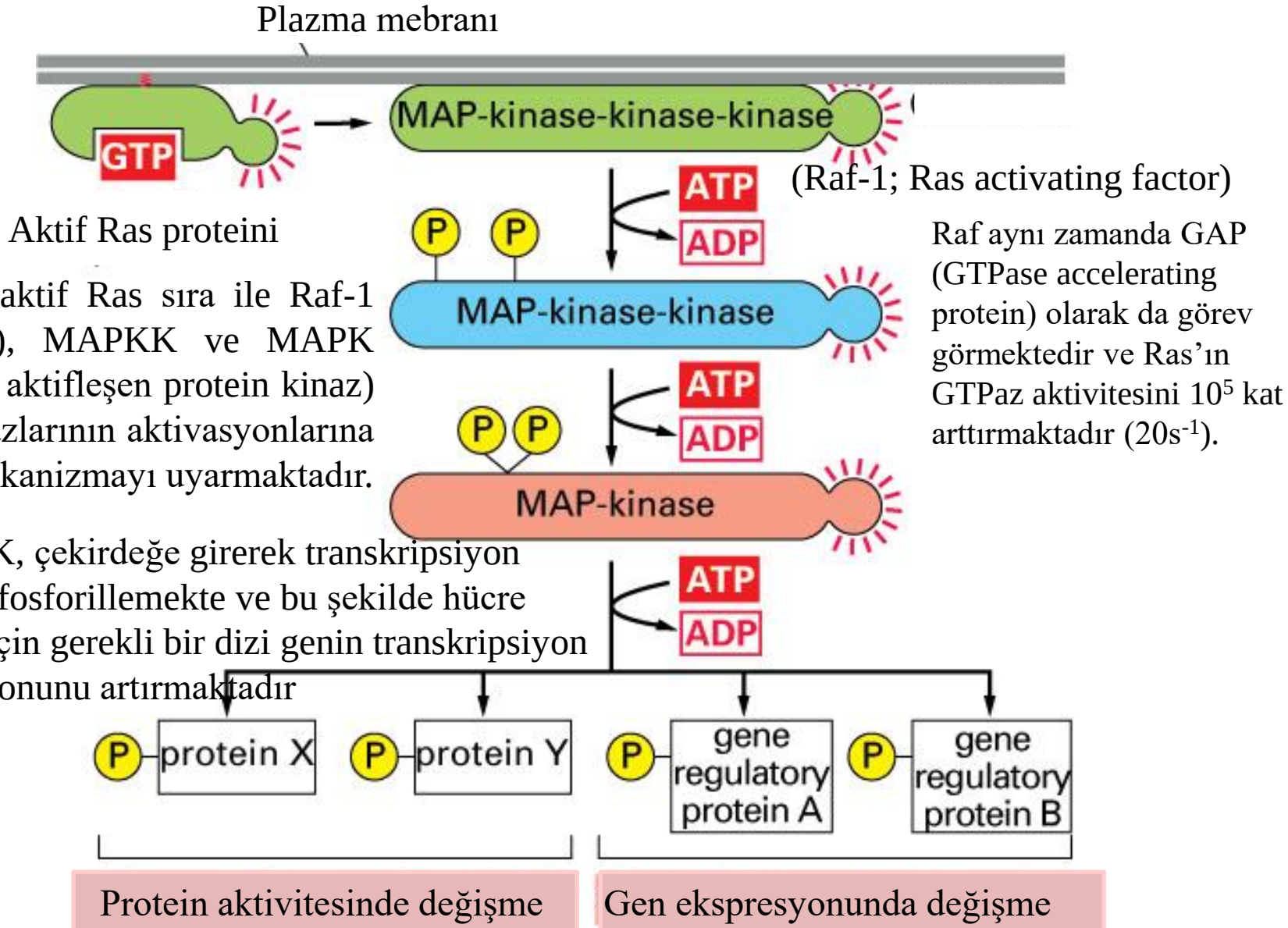


Ras proteinini kodlayan protoonkogenden retroviral infeksiyon veya mutasyon ile oluşan onkogen tarafından kodlanan mutant Ras proteini, kontrolsüz hücre büyümesi ve çoğalmasına yol açmaktadır. Glisin yerine valinin gelmesi ile oluşan mutant Ras proteininde GTPaz aktivitesi çok düşük düzeyde bulunmaktadır. Ayrıca Ras proteinlerinin GTPaz aktivitelerini artıran GAP proteini, mutant Ras proteinini etkilememektedir. Bu onkoproteinin akciğer, kolon ve pankreas kanserleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır.



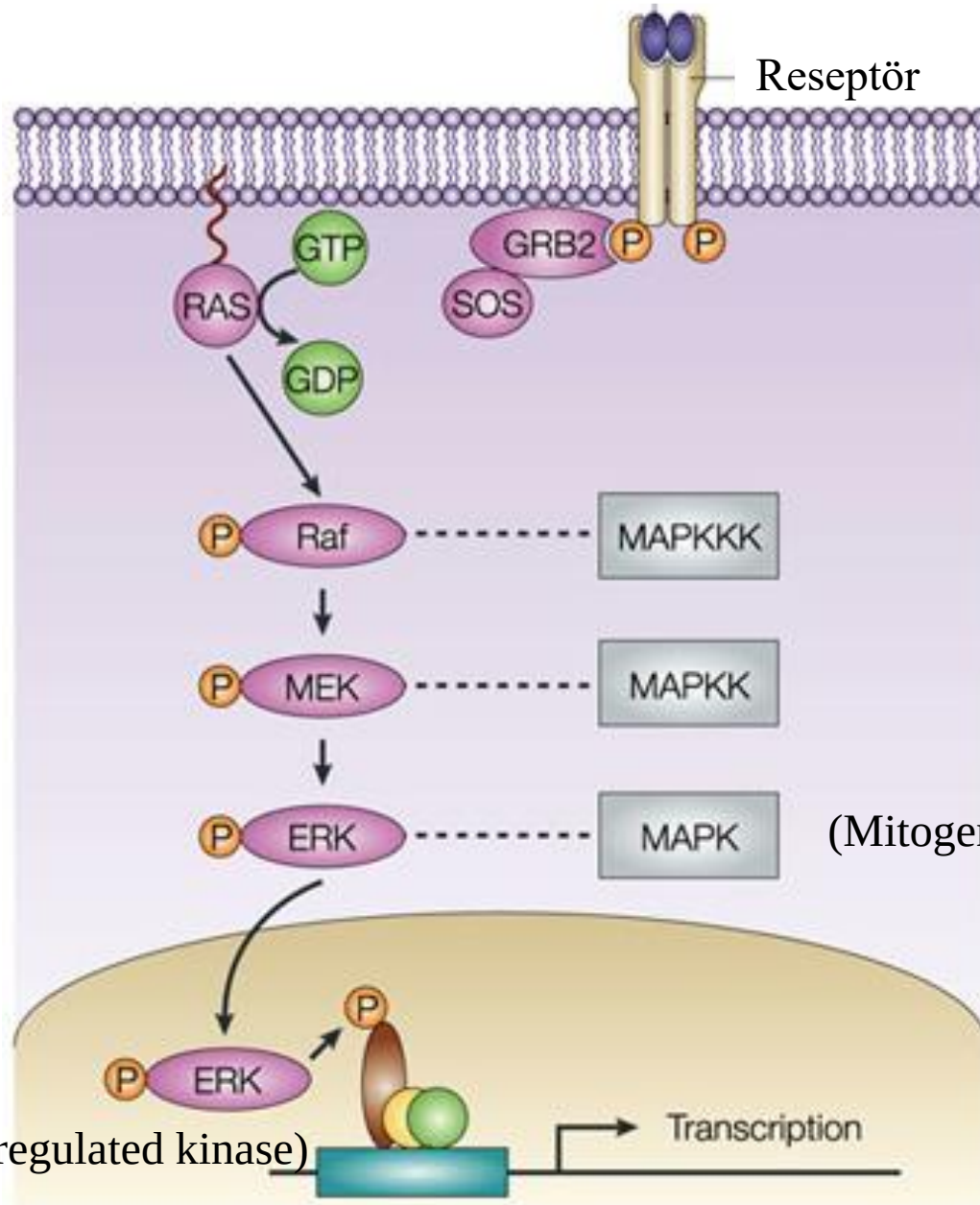
Ras tarafından MAP-kinaz regulasyonu

MAP = mitogen activated protein kinase



Büyüme faktörü

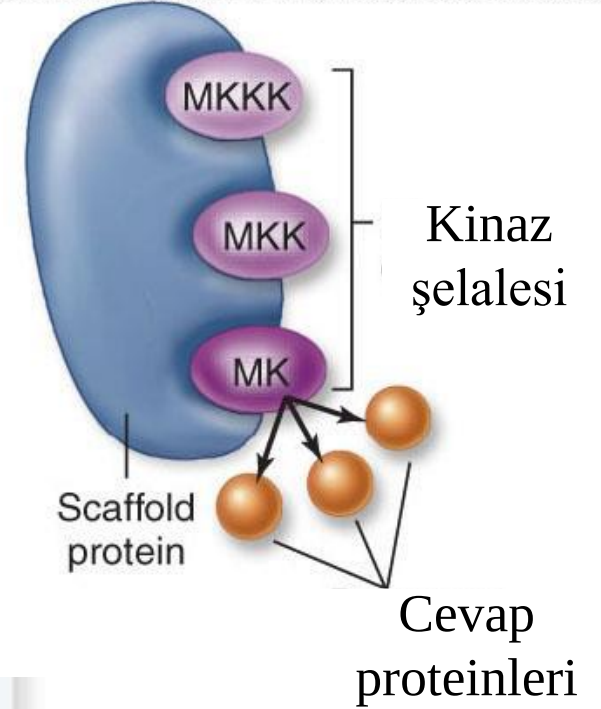
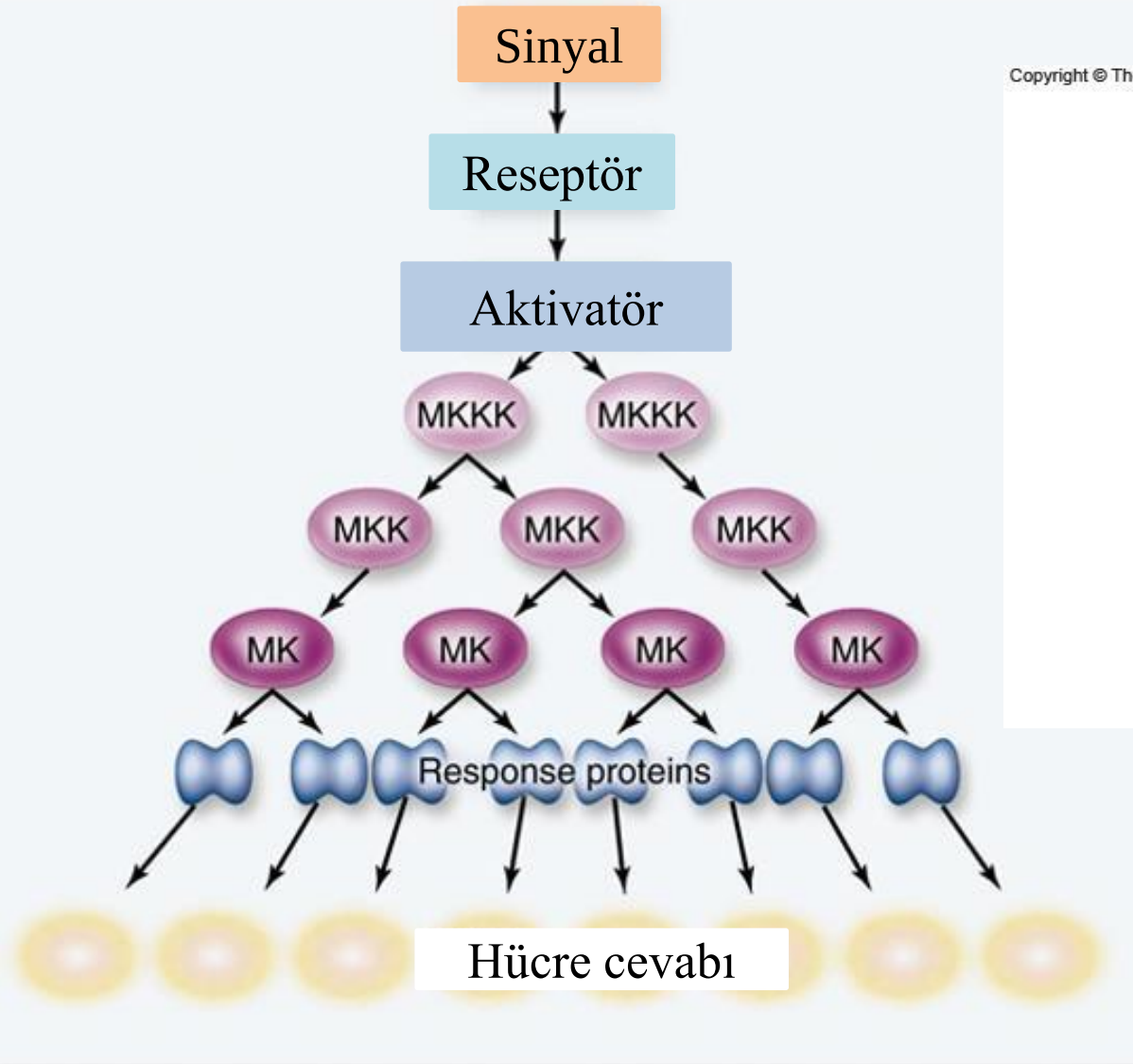
Reseptör



(Mitogen-activated protein kinase)

(= Extracellular regulated kinase)

Sinyal amplifikasyonu



Scaffold (iskelet) proteinleri

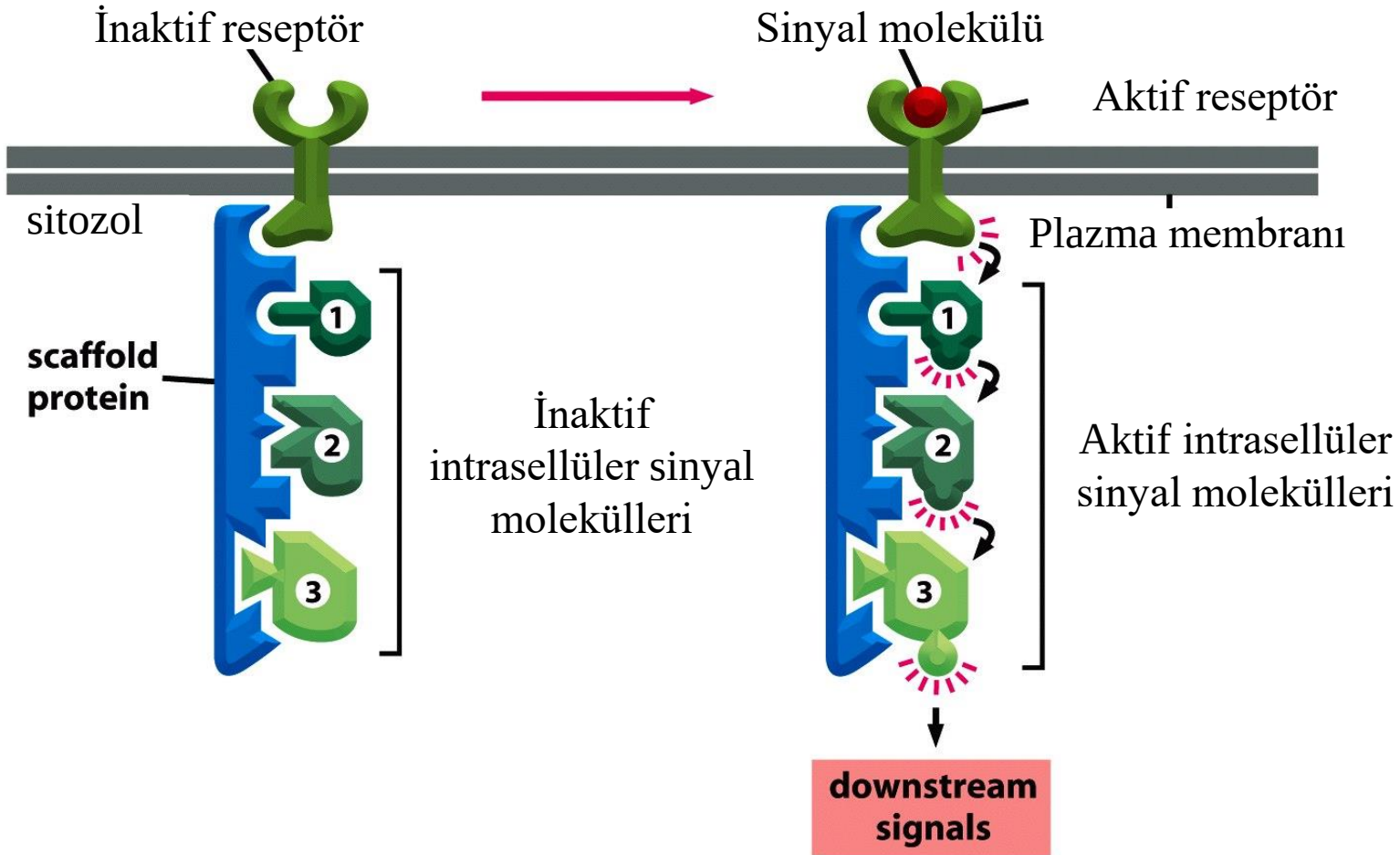


Figure 15-21a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Bu proteinler G proteinlerin sinyal iletim yolunda diğer çeşitli proteinleri bir araya getirir ve etkileşimlerini sağlar. Böylece sinyalin efektör iletilmesindeki özgünlüğü artırır.

İnsulin reseptör substrat-1 (IRS-1)

IRS-1 geni tarafından kodlanan bir adaptör proteindir.

İnsulin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi ile fosforillenen insulin reseptör substrat-1 (IRS-1), Ras aktivasyonu yolu ile hücre büyümesi ve bölünmesi üzerine etkili olmaktadır.

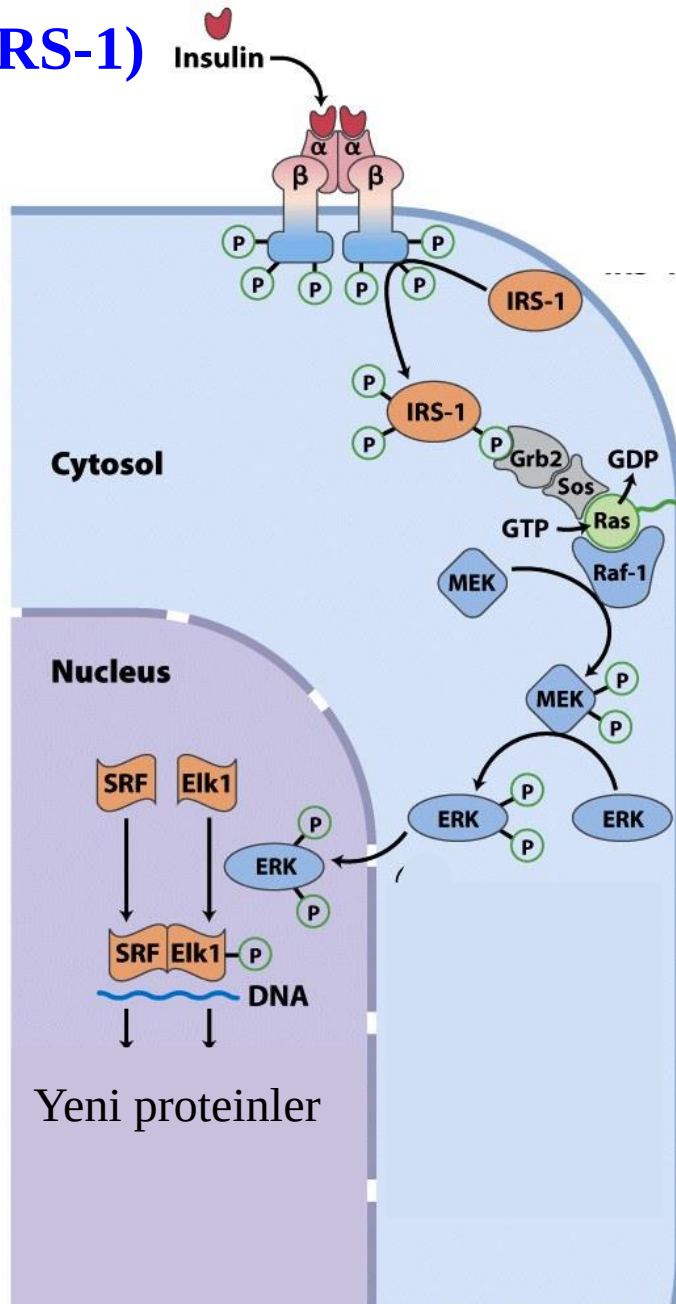


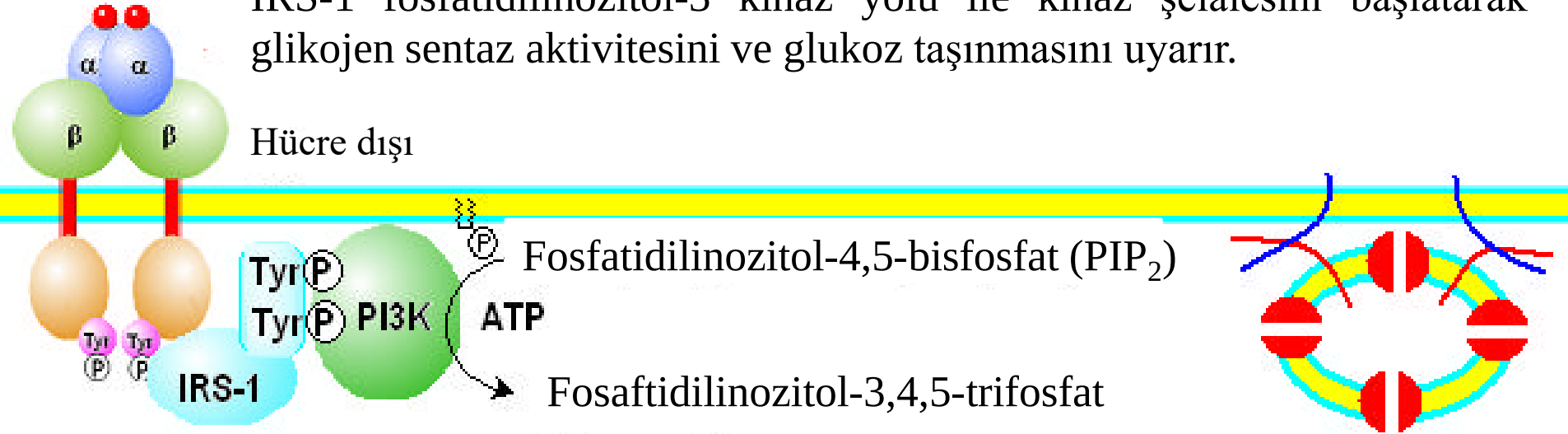
Figure 12-15

Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition

© 2008 W. H. Freeman and Company

Fosfatidil inozitol-3 kinaz yolu

IRS-1 fosfatidilinozitol-3 kinaz yolu ile kinaz şelalesini başlatarak glikojen sentaz aktivitesini ve glukoz taşınmasını uyarır.



Sitozol

Fosforillenmiş IRS-1 substratına SH2 bölgesi ile bağlanan fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI-3K), fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfatı (PIP₂) fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfata (PIP₃) dönüştürmektedir. İkinci haberci gibi davranan PIP₃ insulinin metabolik etkilerine bu mekanizma ile aracılık etmektedir.

Fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat (PIP₂)

Fosfatidilinozitol-3,4,5-trifosfat

PIP₃

PIP₃ bağımlı protein kinaz (inaktif)

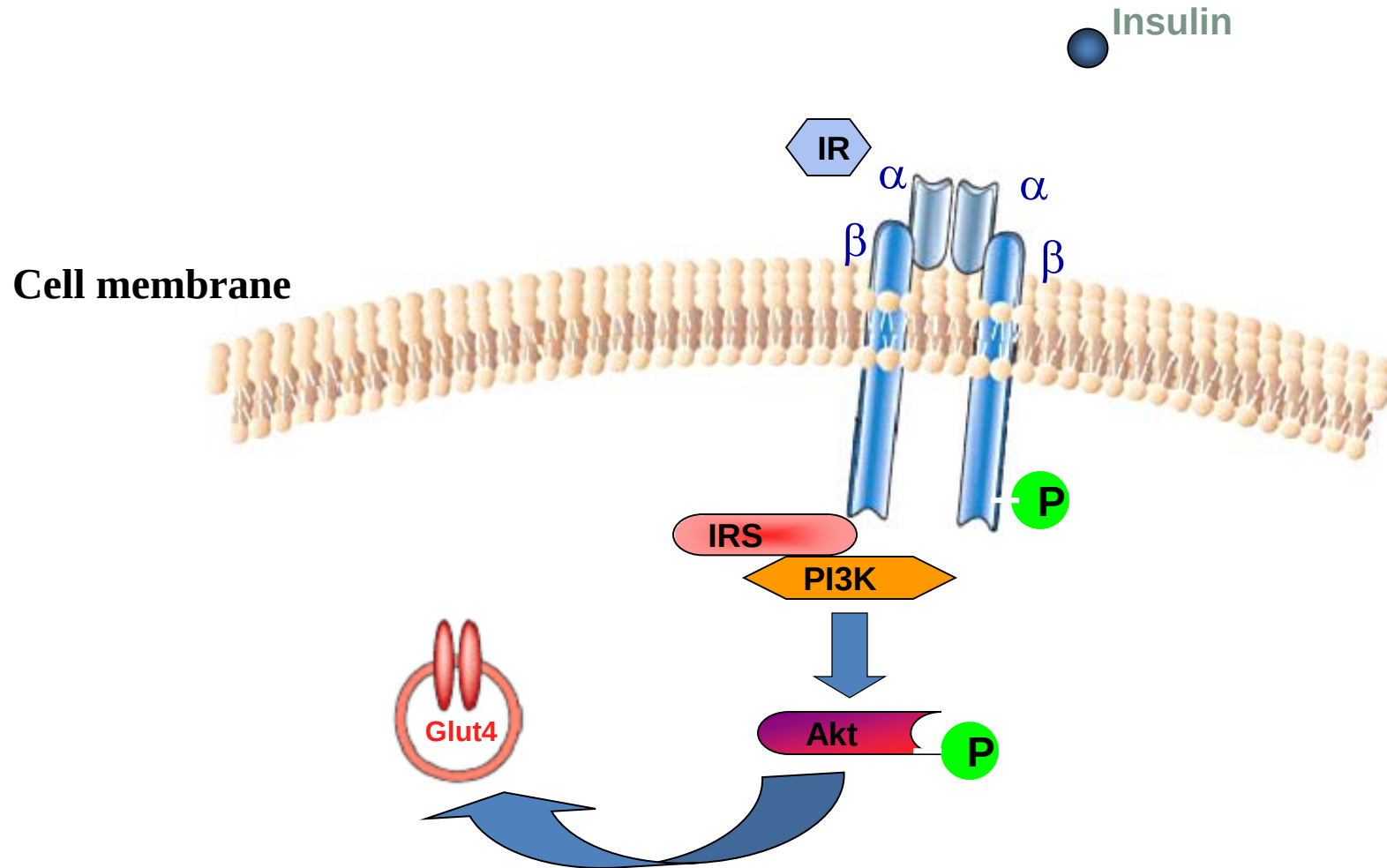
Protein kinaz B aktif (Akt)

Glikojen sentaz kinaz inaktif

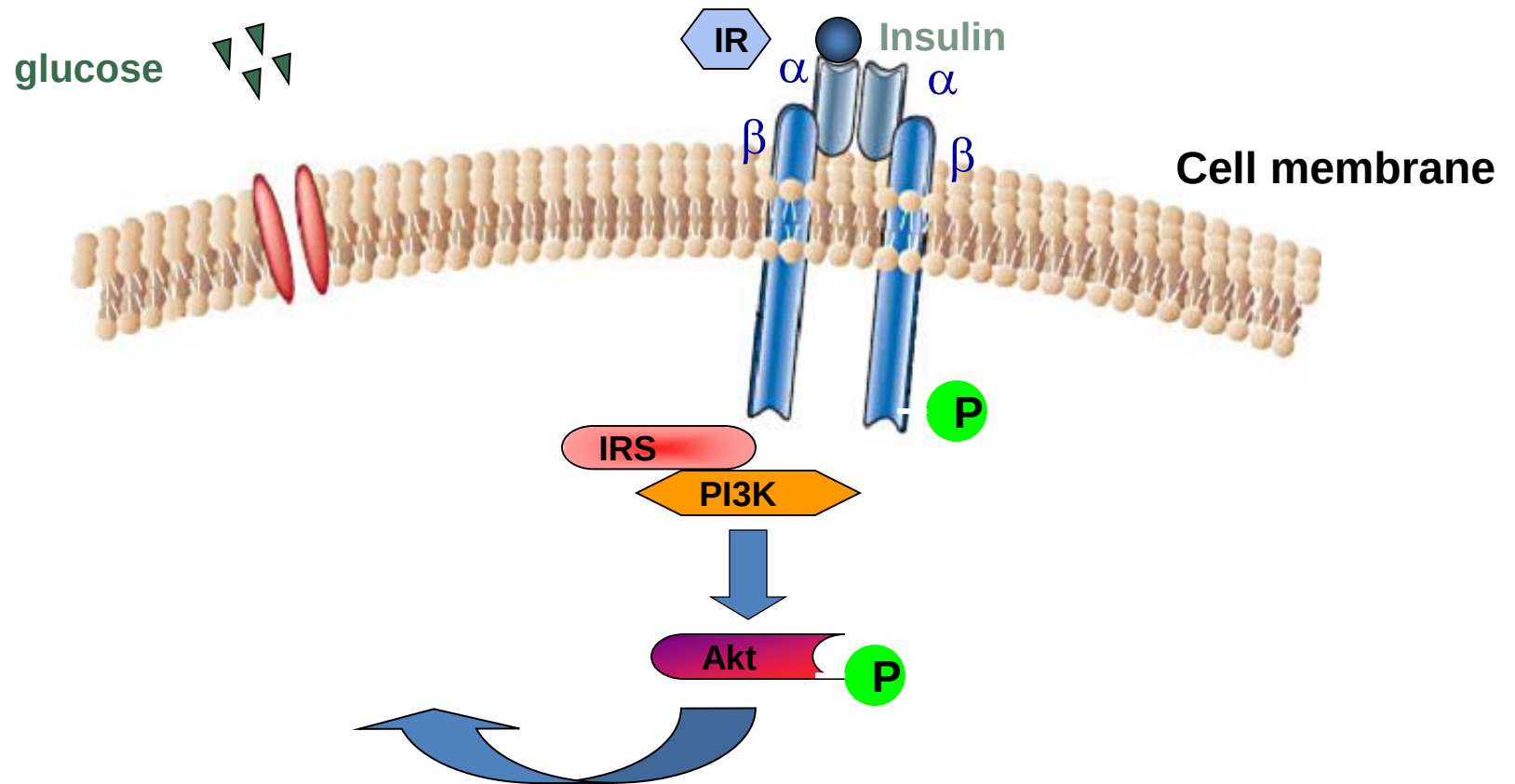
Glikojen sentaz

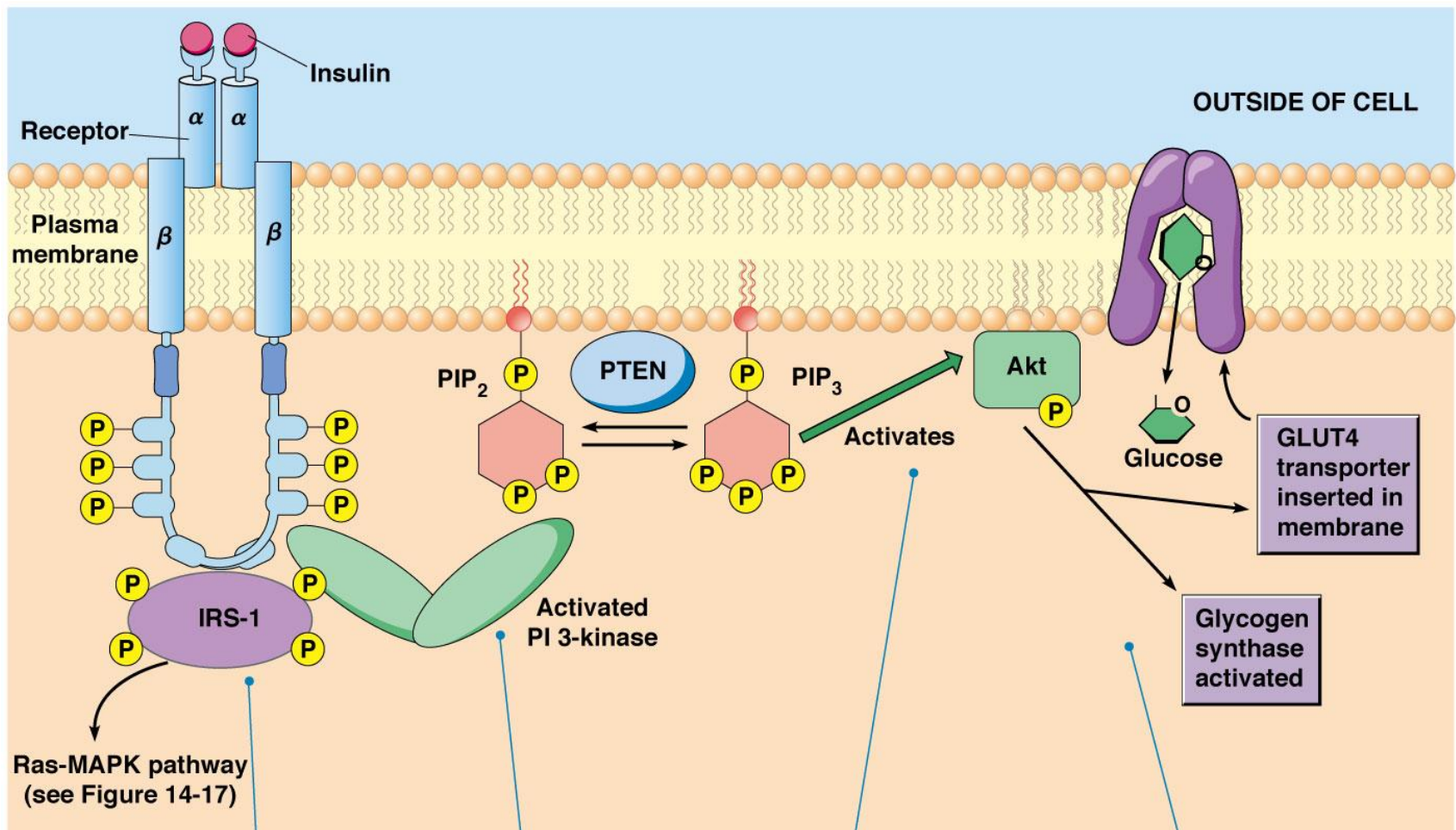
Plazma membranında glikozun çift yönlü difüzyonunu gerçekleştiren glukoz taşıyıcısı (GLUT4) uyarır

Insulin-mediated glucose transport signaling pathway



Insulin-mediated glucose transport signaling pathway





1 When the insulin receptor binds insulin, the activated receptor phosphorylates the IRS-1 protein. IRS-1 can lead to recruitment of GRB2, activating the Ras pathway.

2 IRS-1 activates PI 3-kinase, which catalyzes the addition of a phosphate group to the membrane lipid PIP₂, thereby converting it to PIP₃. PTEN can convert PIP₃ back to PIP₂.

3 PIP₃ binds a protein kinase called Akt, which is activated by other protein kinases.

4 Akt catalyzes phosphorylation of key proteins, leading to an increase in glycogen synthase activity and recruitment of the glucose transporter, GLUT4, to the membrane

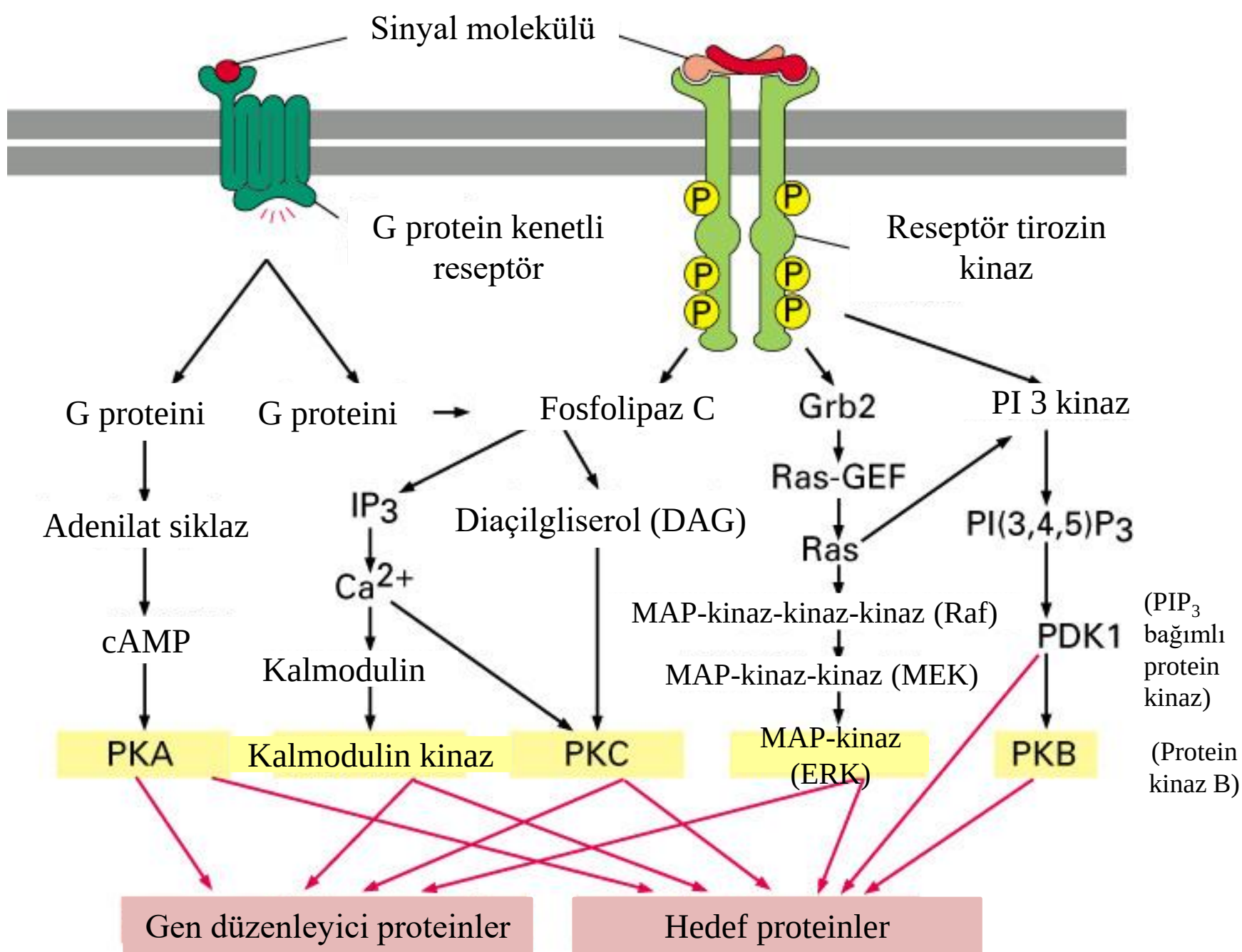
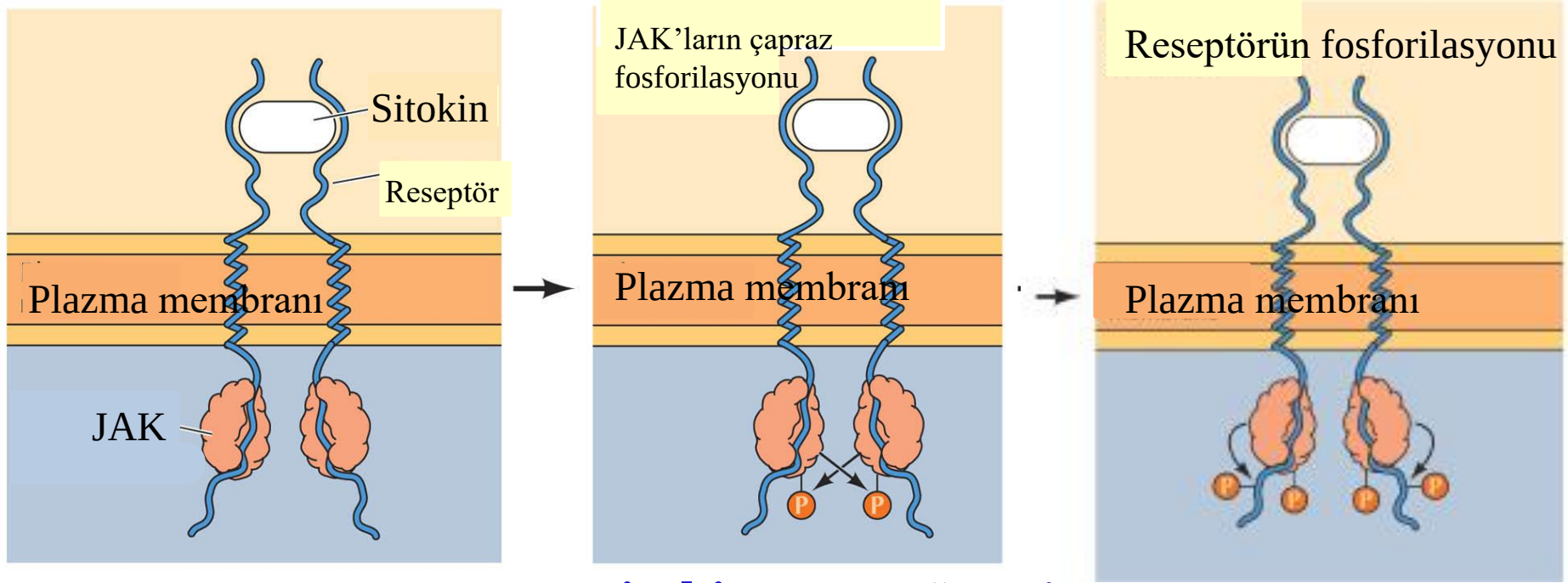


Figure 15–61. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

JAK AKTİVASYONU

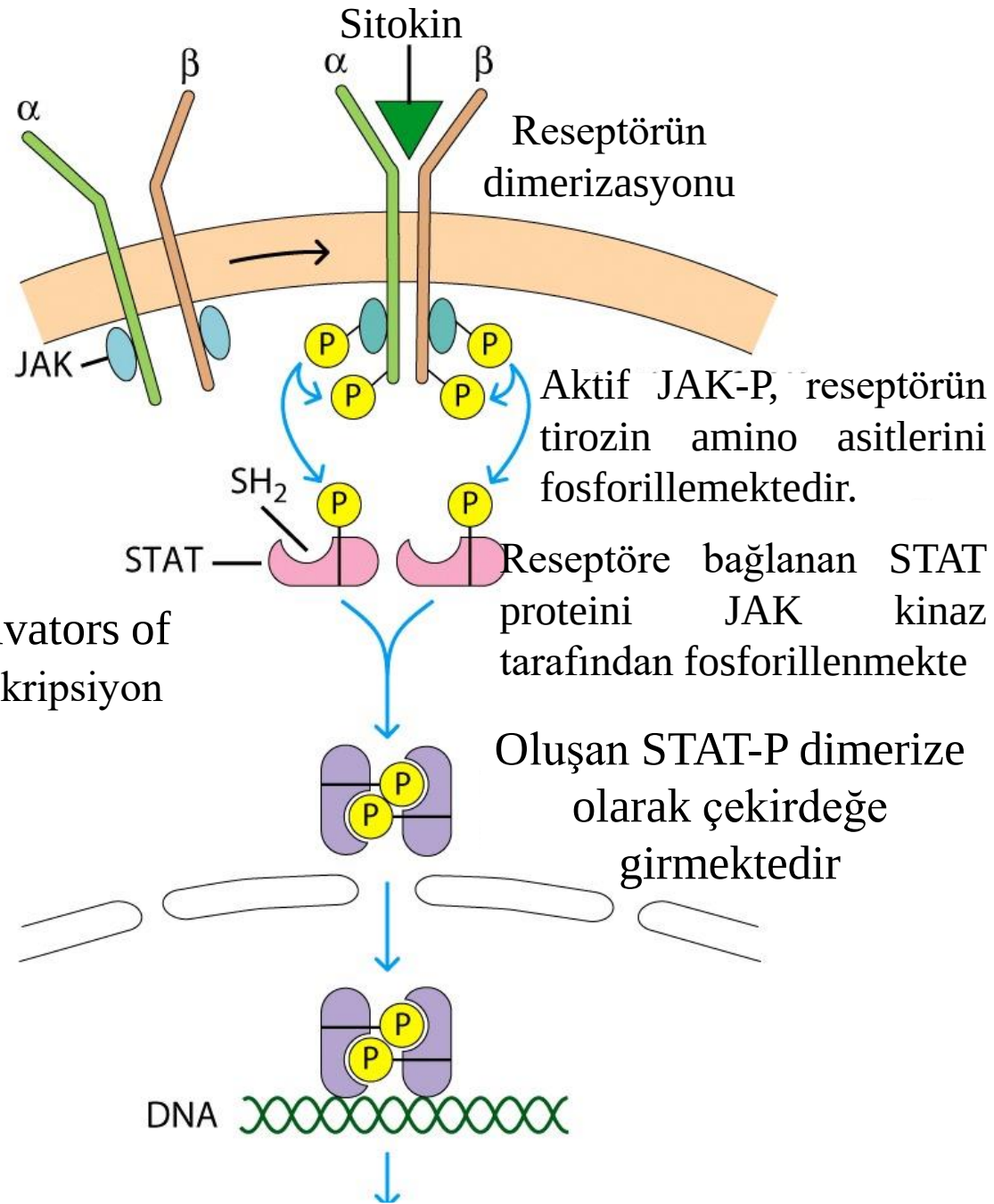
Büyüme hormonu, interferonlar ve sitokinler reseptörlerinde tirozin kinaz aktivitesi bulunmamaktadır. Bu reseptörler tirozin kinaz aktiviteli sitoplazmik proteinlere (JAK 1, JAK 2, TYK) bağlı bulunmaktadır.



Sitokin Reseptörleri

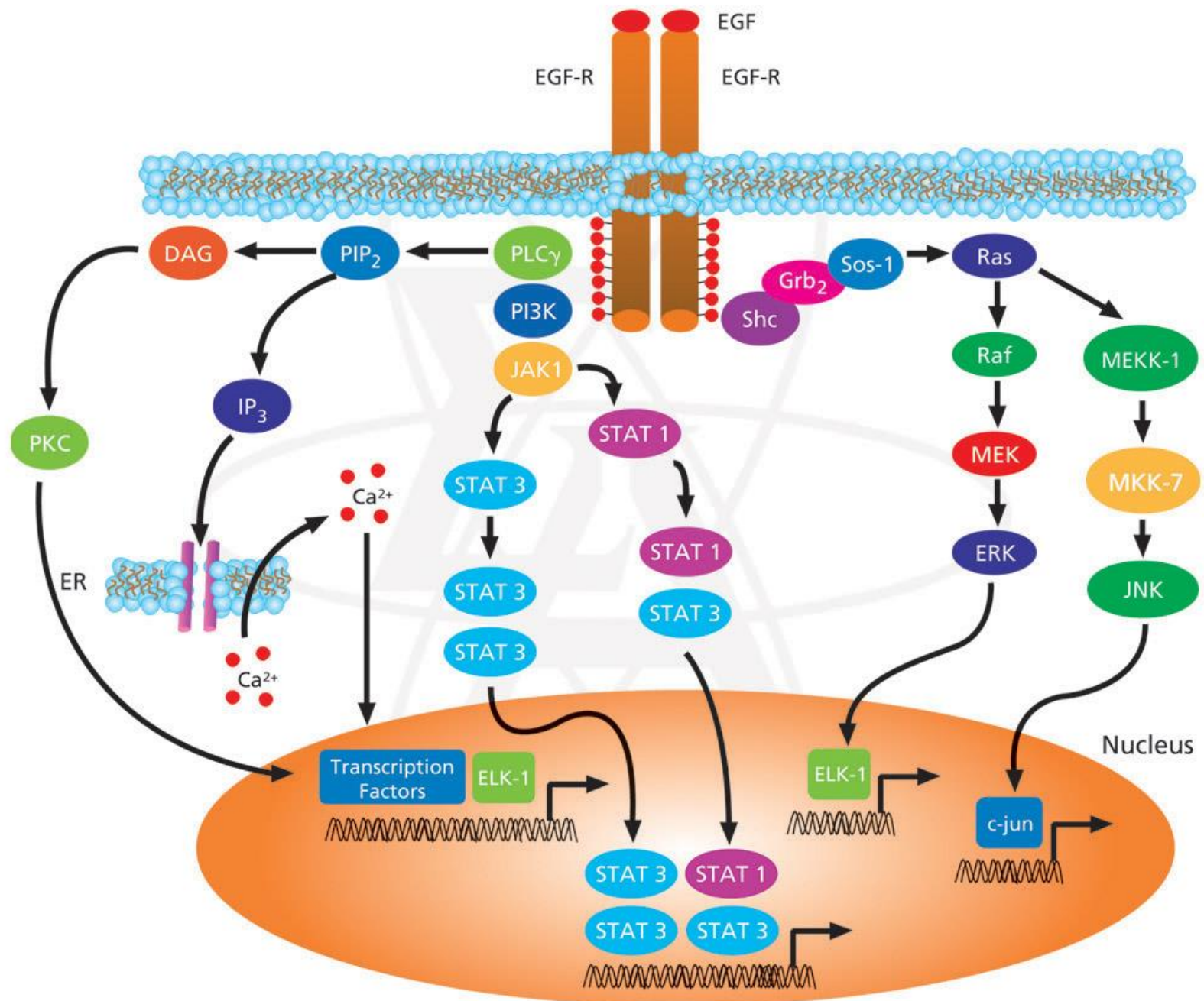
Ligandın reseptöre bağlanması, reseptörün dimerizasyonuna ve kinaz aktiviteli iki bölge taşıyan Janus (iki yüzlü bir Roma tanrısı) kinaz enziminin (JAK) fosforillenerek aktifleşmelerine neden olmaktadır.

JAK-STAT yolu



STAT = Signal Transducers and Activators of transcription (SH2 domain içeren transkripsiyon faktörü)

Spesifik genlerin transkripsiyonunu düzenlemektedir

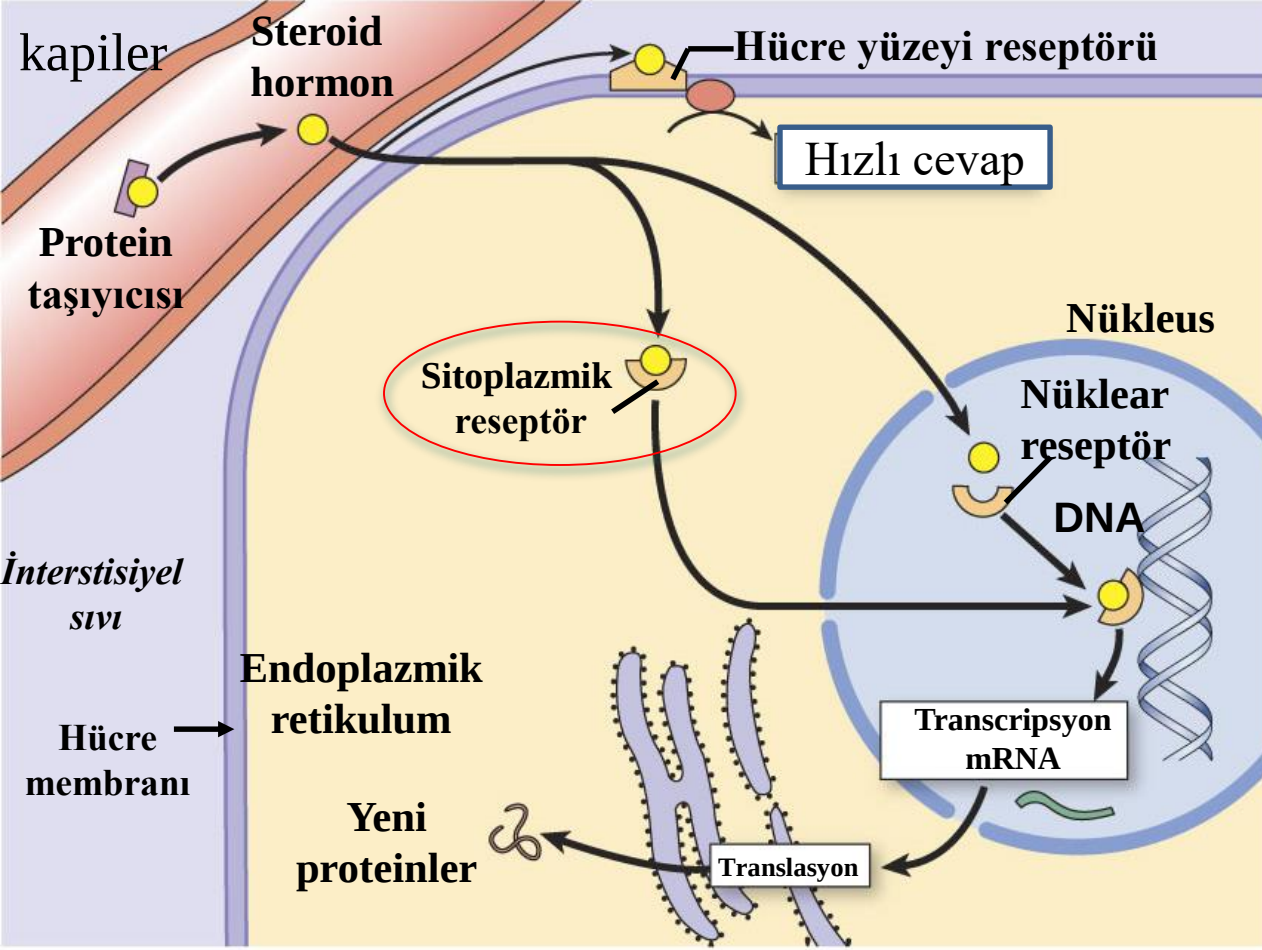


Sinyalin Sonlandırılması

- Reseptör düzeyinde inaktivasyon
 - Reseptör defosforilasyonu
 - Reseptörün endositozla hücre içine alınıp yıkılması
- Efektörler düzeyinde inaktivasyon
 - Efektörlerin defosforilasyonu

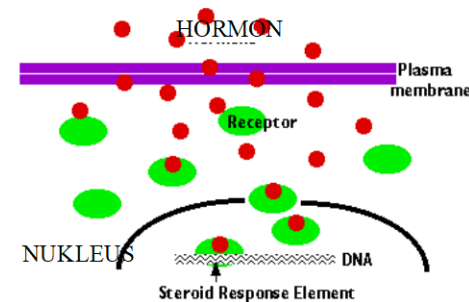
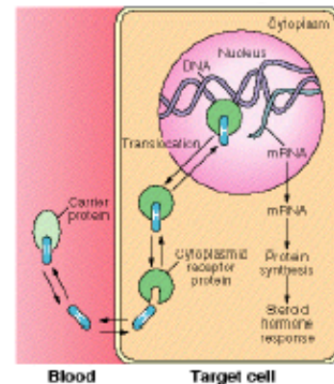
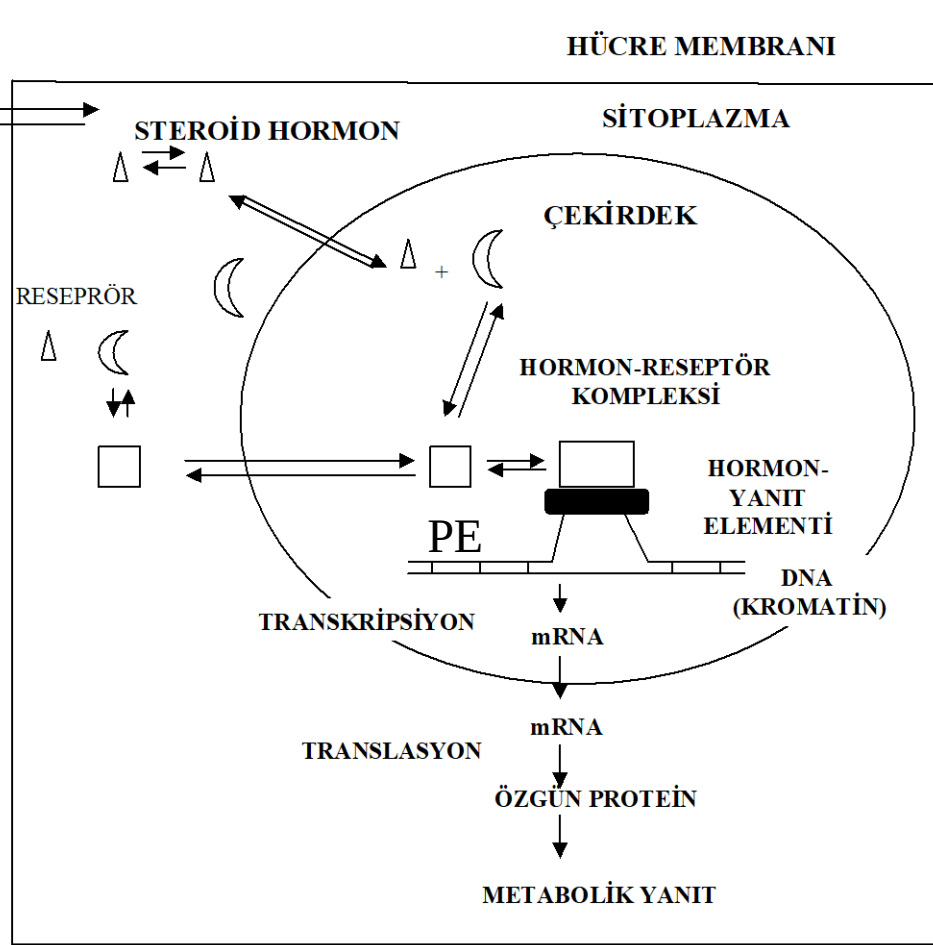
Hücre içi reseptörlere bağlanan hormonların etki mekanizmaları

Reseptörleri hücre içinde sitoplazmada veya çekirdekte bulunan steroid hormonlar ile tiroid hormonları, gen transkripsiyonunu etkilerler



Steroid ve tiroid hormonları lipofilik olduklarından tüm hücrelerin plazma membranından kolaylıkla diffüze olurlar fakat sadece hedef hücrelerde yüksek affiniteli reseptörlere bağlanır ve konformasyonel bir değişikliğe yol açarlar. Hormon-reseptör kompleksi DNA üzerinde "**Hormon Yanıt Elementi (HRE)**" (transkripsiyonun sıklığını belirlemektedir) olarak adlandırılan özgün bir bölgeye bağlanarak gen transkripsiyonunu artırmakta veya baskılamaktadır. Genlerdeki "**Promotör elementi (PE)**" ise transkripsiyonun başlama yerini belirlemektedir. Transkripsiyon (okunma) olayını takiben oluşan mRNA sitoplazmada tercüme (translasyon) edilir ve özel proteinlere dönüştürülür. Oluşan bu özel proteinler ise metabolik cevabı meydana getirmektedir. Günler ile ölçülen zaman dilimi içinde hormon etkisini göstermektedir.

Birden fazla hormon tarafından düzenlenen genlerde her hormona ait HRE bölgeleri bulunur.



Hücre içi reseptörler yerleşimlerine göre nükleer ve sitozolik alt gruplarına ayrılır:

- Nükleer reseptörler
- Sitozolik reseptörler

Ligandı bilinen

Ligandı bilinmeyen

Steroid Hormon Reseptörleri

Class II Reseptörler

Orphan Reseptörler

GR: Glukokortikoid
(sitoplazmada)

MR: Mineralkortikoid

PR: Progesteron

AR : Androgen

ER: Östrogen

VDR: D vitamini reseptörü

PPAR: Peroksizom proliferatör
aktivatör reseptörü

TR : Tiroid hormon reseptörü

FXR : Farnesoid X reseptörü

RXR : Retinoid X reseptörü

RAR : Retinoik asid reseptörü

LXR : Karaciğer X reseptörü

NGFI-B

SF-I

ERR

ReVERB

(östrojen reseptörlerine
benzer fakat östrojeni
bağlayamamaktadırlar,
aktivitelerini inhibe eden
4-hydroxytamoxifen ve
diethylstilbestrol
bağlanmaktadırlar)

Reseptör molekülleri üç bölgeden oluşur: Hormon veya vitamin gibi liganda bağlanan C-ucu (ligand bağlama bölgesi; LBD), merkezi bir DNA bağlama bölgesi (DBD) ve gen transkripsiyonunu düzenleyen N-ucu.

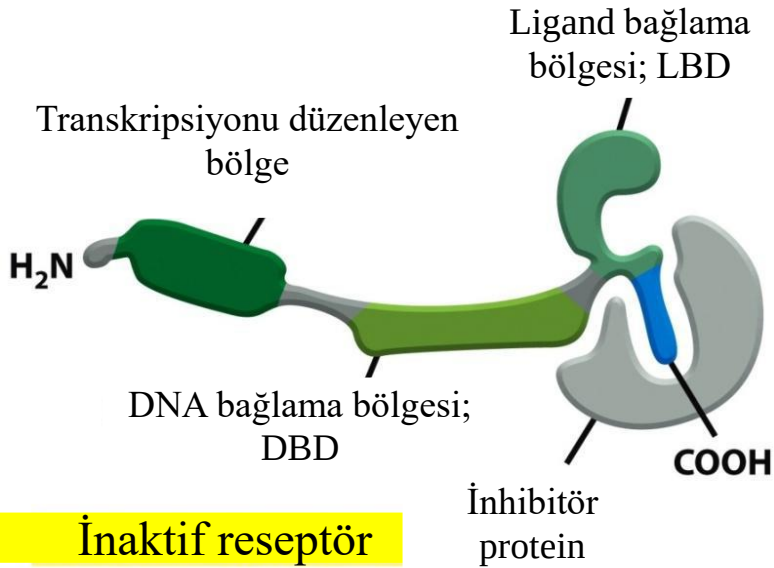


Figure 15-14b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

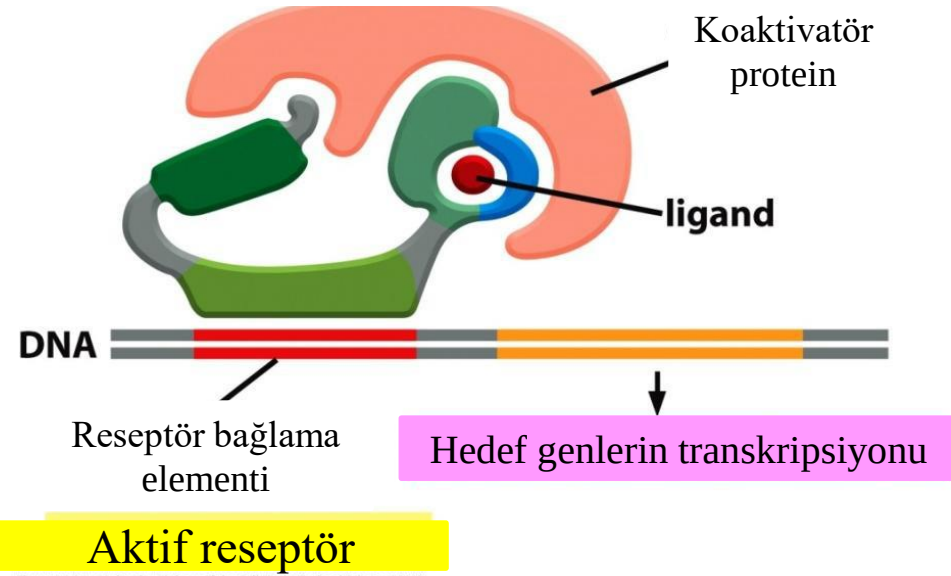
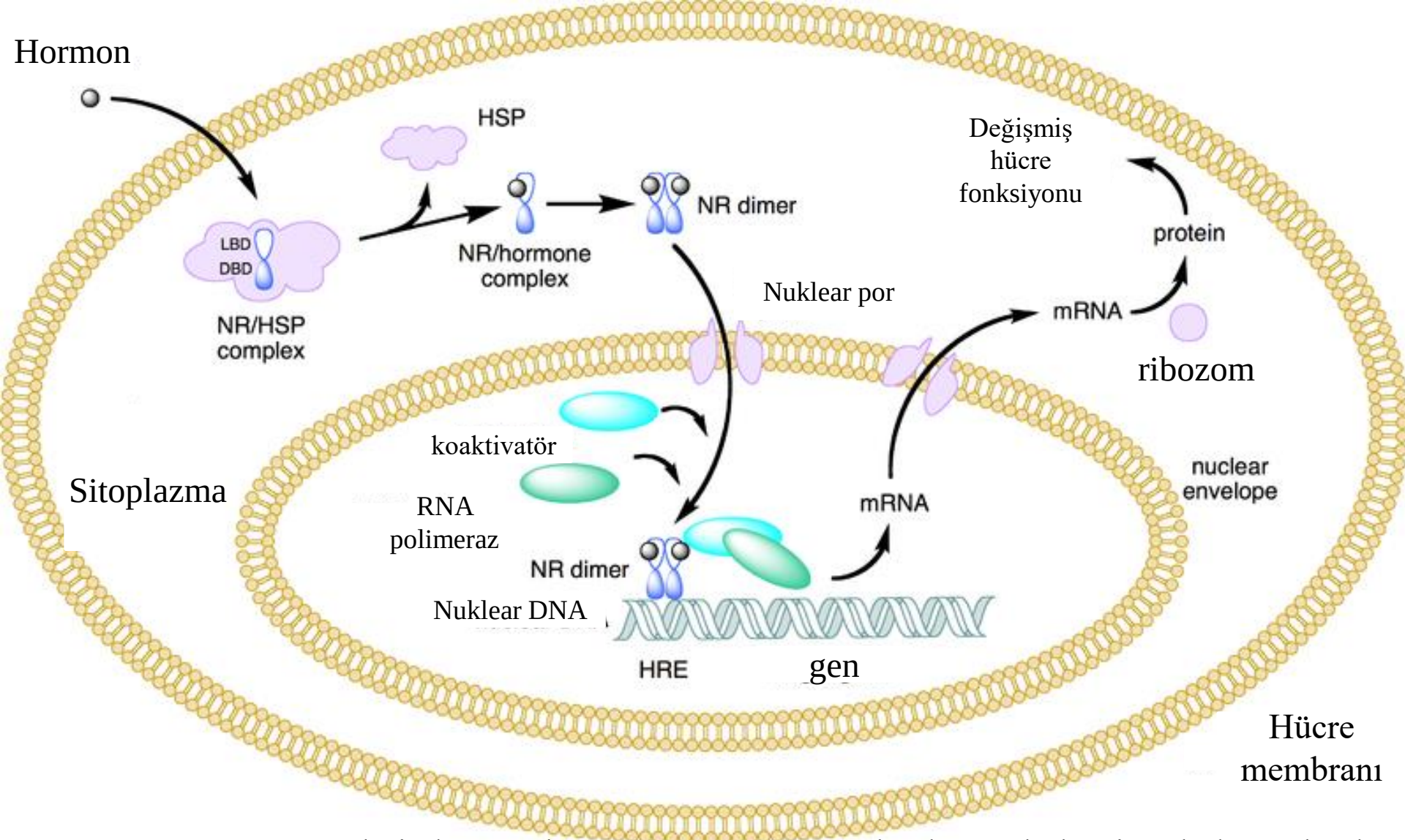
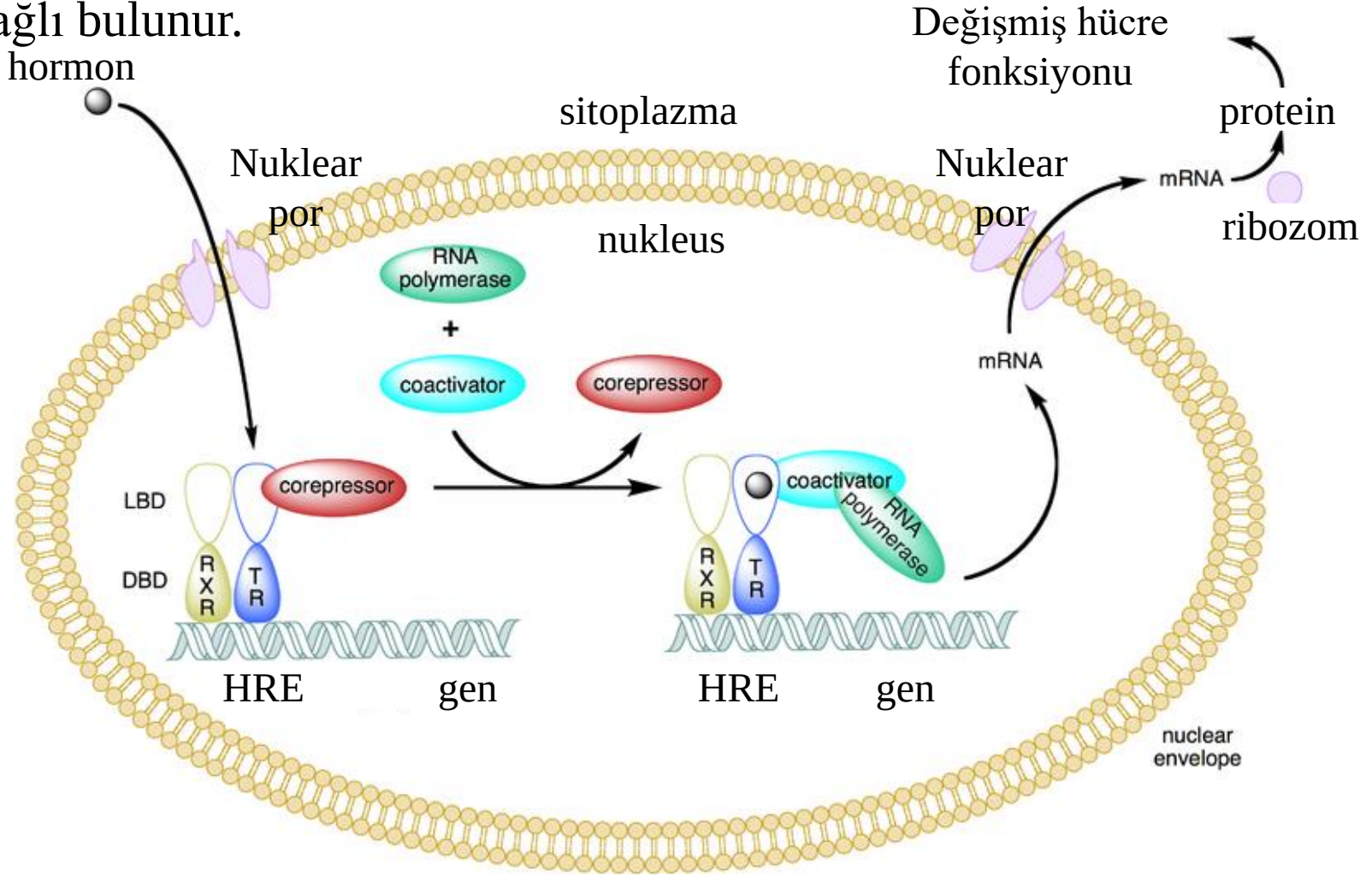


Figure 15-14c Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



Steroid hormon reseptörlerinde ısı şok proteinleri (HSP) ile bağlanma bölgesi de bulunmaktadır. Hormon ile bağlanmadan önce HSP ile bağlı bulunan steroid reseptörleri hormonun bağlanması ile HSP ayrılır ve reseptörün konformasyonu değişir. Hormon-reseptör kompleksi nukleus membranını geçerek DNA üzerindeki HRE'ye (GRE= glukokortikoid cevap elemanı) yüksek affinite ve özgünlük ile bağlanır.

Tiroid hormonu, nuklear pordan nukleusa girer. Nukleusta bulunan reseptörler transkripsiyonu inhibe eden koreseptörlerle kompleks halinde DNA üzerindeki HRE'e bağlı bulunur.

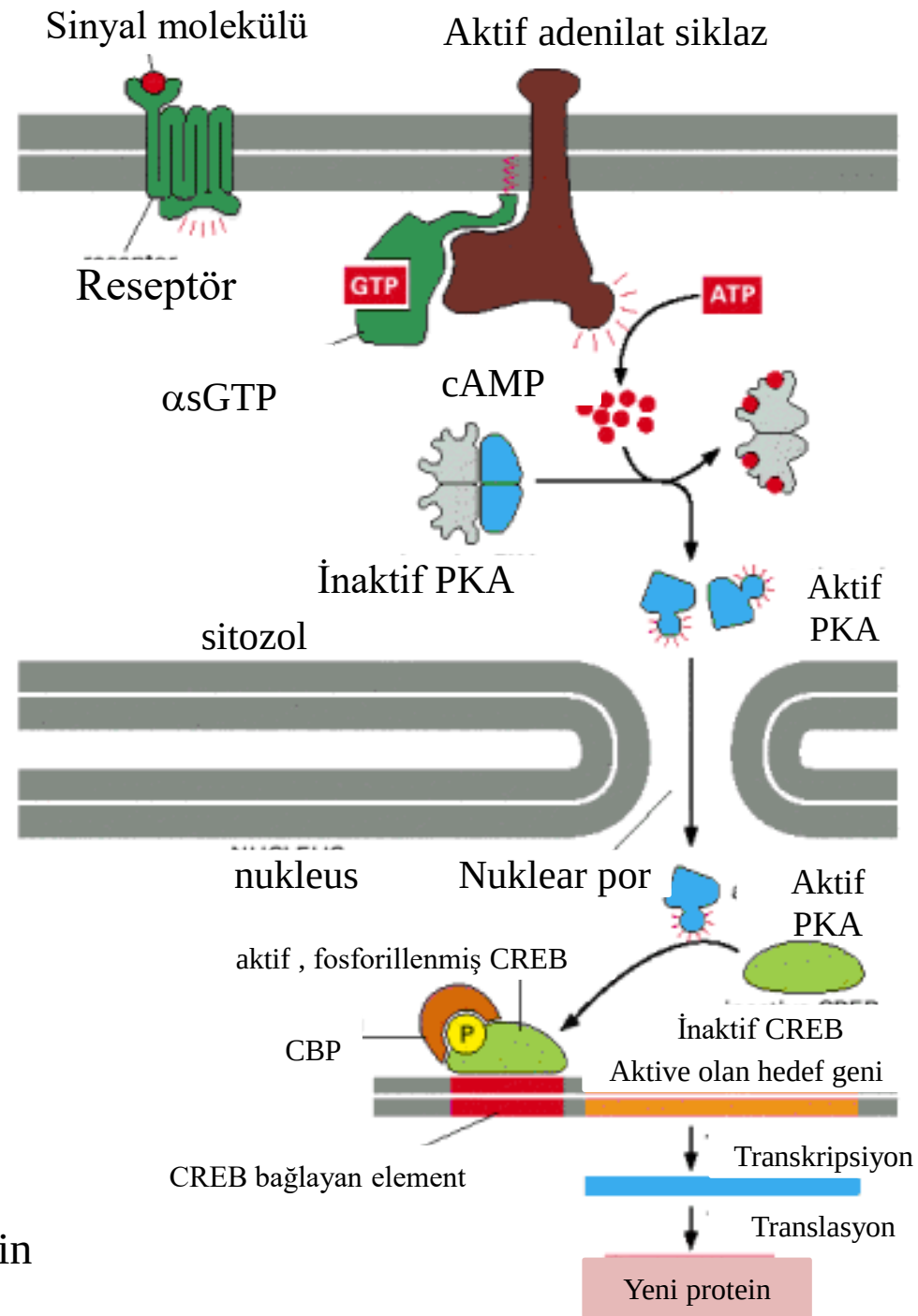


Reseptör-koreseptör kompleksinden, hormonun reseptördeki yerine özgün olarak bağlanmasıyla koreseptör ayrılır. Böylece transkripsiyonun inhibisyonu ortadan kalkar. Hormon-reseptör kompleksinin konformasyonu, koaktivatörlerin bağlanmasına uygun hale gelir ve gen transkripsiyonu aktiflenir.

İkinci haberci olarak cAMP kullanan hormonların çoğu transkripsiyonu etkiler.

cAMP de artış aynı zamanda cAMP yanıt elementi (CRE) olarak adlandırılan düzenleyici diziye sahip genlerin transkripsiyonunu da sağlar. cAMP'ın protein kinaz A ya bağlanması, protein kinazın katalitik alt birimlerinin regülatör alt birimlerinden ayrılarak sitoplazmadan nukleusa taşınmasına ve de CREB olarak tanımlanan, **cAMP cevap elemanı bağlayıcı proteininin (CREB)** fosforillenmesine yol açar. Nüklear reseptör analogu olarak davranan CREB, fosforillenince bir koaktivatörü olan CBP (CREB-bağlayıcı protein) ile etkileşime girer ve hedef genlerin transkripsiyonuna yol açar. cAMP bu yolla, hücre çoğalması ve de farklılaşmasında önemli rol oynar.

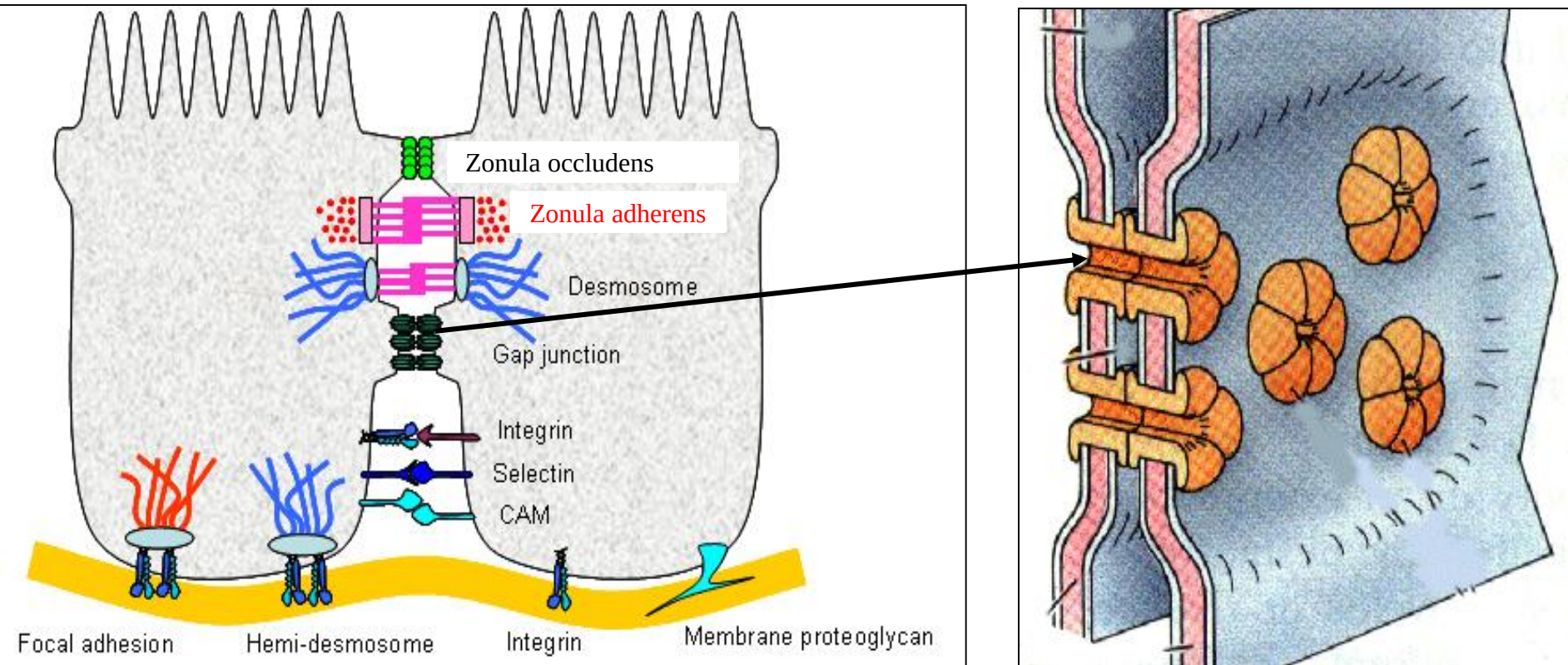
CREB = cAMP cevap elemanı bağlayıcı protein
CBP = CREB proteinine bağlanan protein



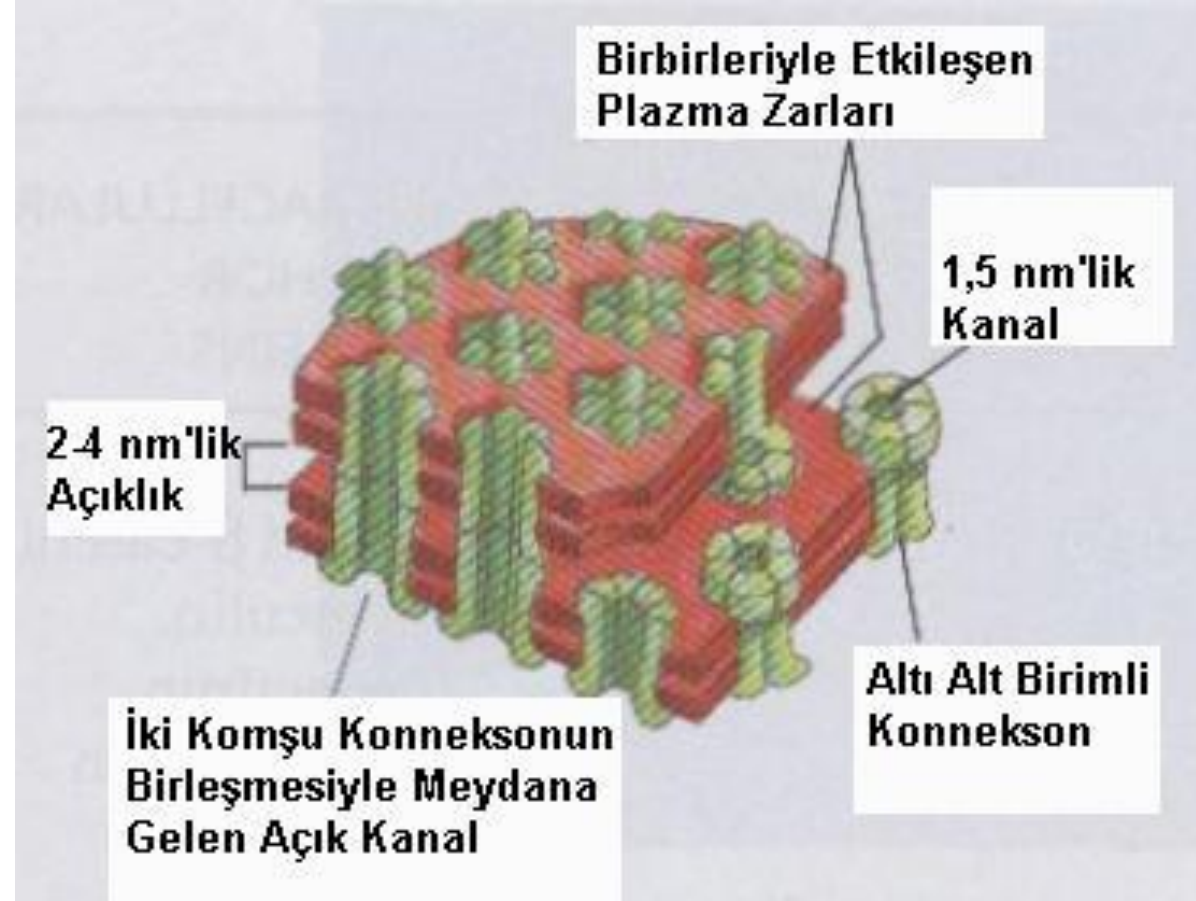
Doğrudan temas yoluyla hücre iletişimi

Bu tip haberleşme embriyonik gelişmede, bağışıklık sisteminin işleyişinde ve erişkin dokuların devamlılığının sağlanmasında önemlidir.

Gap Junction (Nexus, Oluklu Bağlantı)

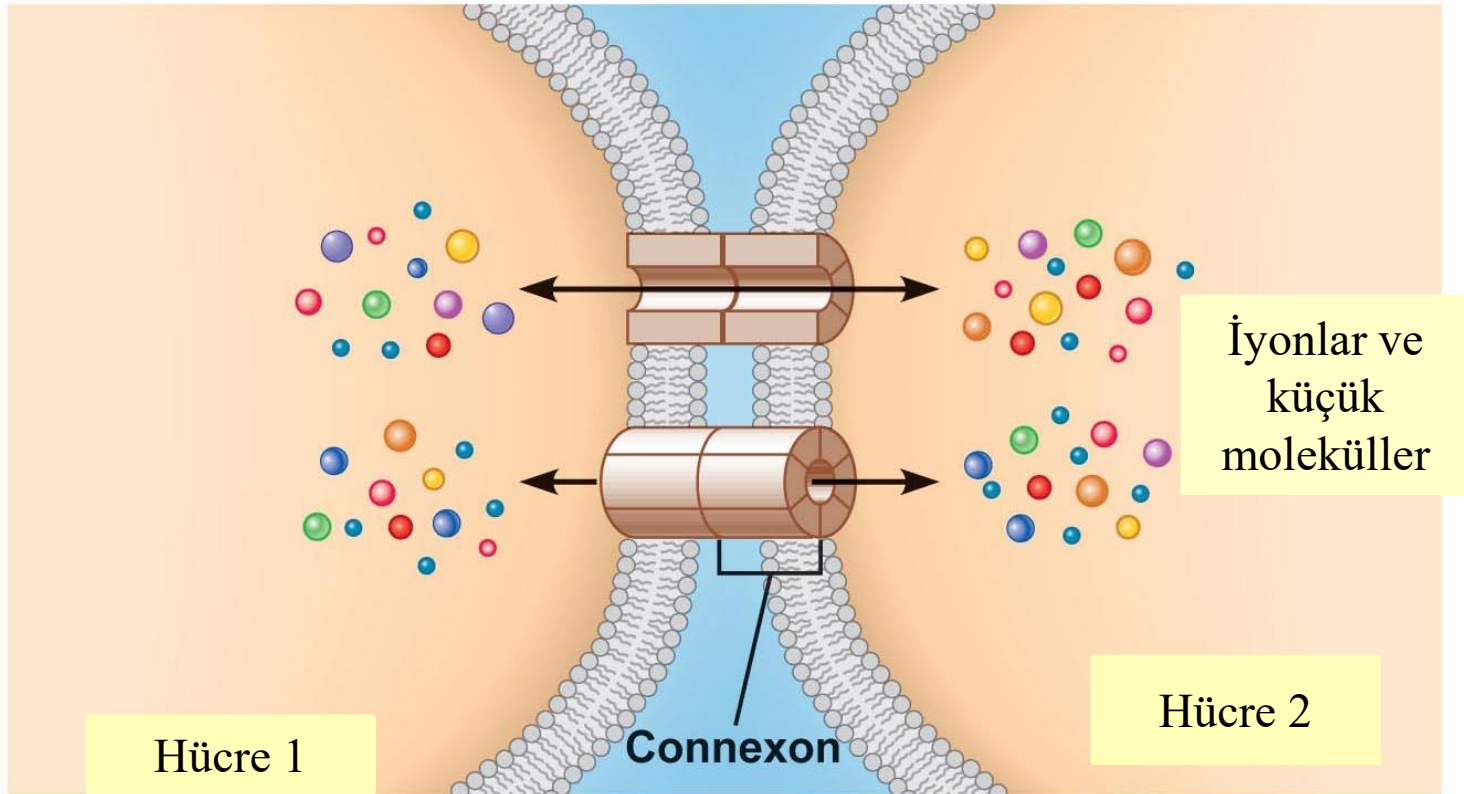


Hücreler arası mesafesi 2 nm genişliğinde olan ve bir zardan diğerine dairesel şekilli yollar halinde düzenlenen **konneksonlar** bulunur. Her bir konnekson, **konneksin** adı verilen altı adet çok geçişli transmembran proteinlerinden oluşmuştur ve bunların merkezinde, 1.5 nm çapında sulu por vardır. Komşu hücre membranlarındaki konneksonlar, iki hücre arasında hidrofilik kanal oluşturacak şekilde aynı düzeyde yer alırlar. Oluklu bağlantılar, hücreler arası iletişim ve koordinasyonda önemlidir ve 800 daltondan daha küçük olan moleküllerin geçişine müsaade eder. Dokuların çoğunda bu tip bağlantılar bulunur. Düz kaslardaki ve kalp kasındaki oluklu bağlantılar, genellikle “**neksus**” olarak adlandırılır.

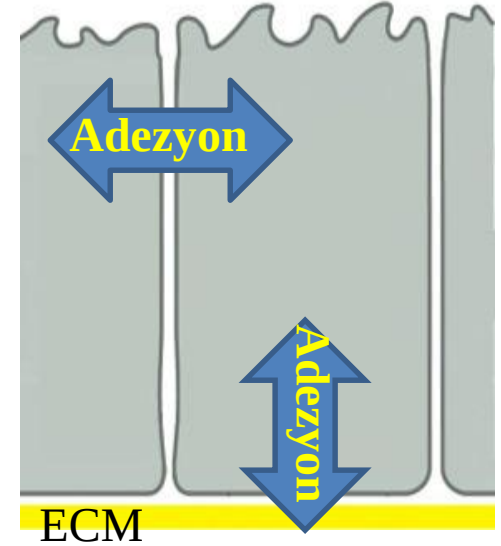


Oluklu bağlantı kanalları:

- İyonların (hücreler arasında elektrokimyasal devamlılığı sağlamak için),
- İkinci habercilerin (bilgi ağını kurmak için)
- Metabolitlerin (kaynakların paylaşımı için) geçişine izin verir.
- Fakat proteinler, nükleik asitler, polisakkaritler geçemezler.



Hücrelerin birbirine ve matrikse yapışmasını sağlayan moleküller (hücre yapışma (adezyon) molekülleri)

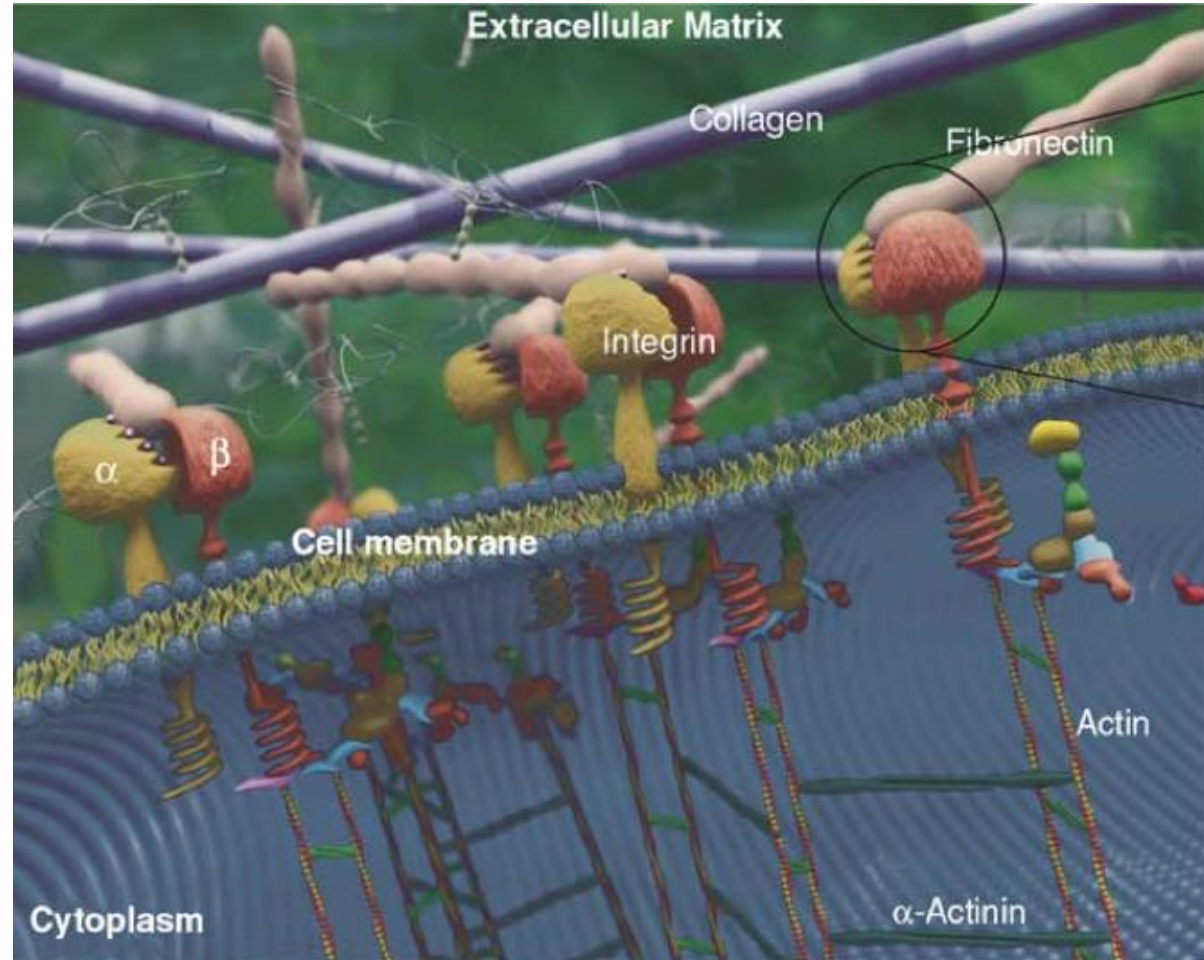


- Ca^{2+} bağımlı olanlar
 - Kaderin (diğer hücre ile bağlantı)
 - Selektin
- Ca^{2+} bağımlı olmayanlar
 - İntegrin (ekstraselüler ortamla bağlantı)
 - N-CAM (nöral-cell adhesion molecule)
 - I-CAM-1 ve I-CAM-2 (intersellular CAM)
 - V-CAM (vascular CAM)

Ig süper ailesi

Dokular hücreler ve ekstraselüler matriksten oluşur.
Eksrtrasellüler matrikste bulunan başlıca üç tip makromolekül bulunur:

- Yapısal proteinler olan kollajen, elastin, fibrilin
- Fibronektin ve laminin gibi özelleşmiş proteinler (adeziv glikoproteinler)
- Glikozoaminoglikanların (GAG) proteinlerle bağlanarak oluşturduğu proteoglikanlardır.

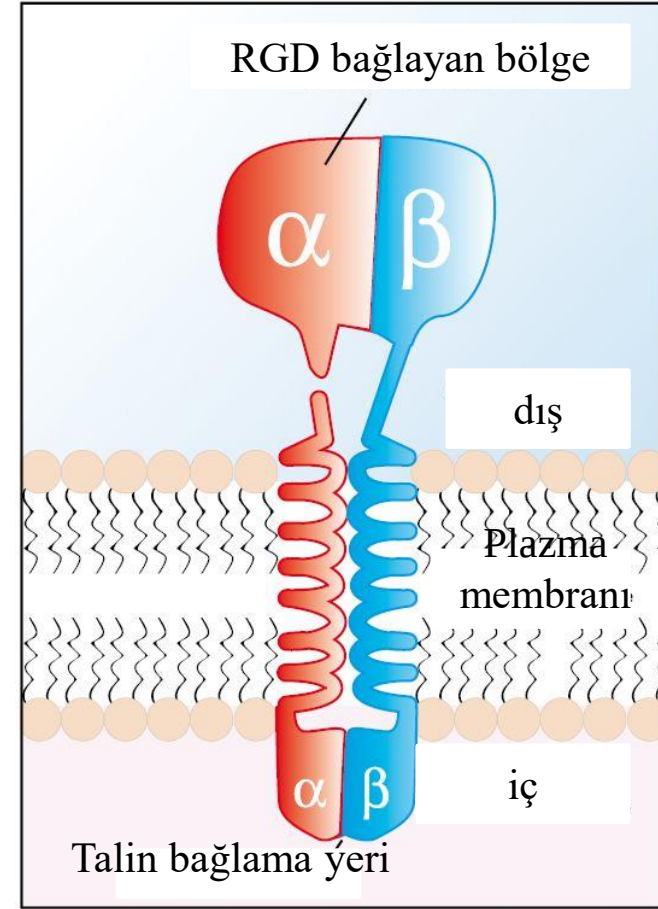


İntegrin ve kaderin aracılığı ile sinyal iletimi

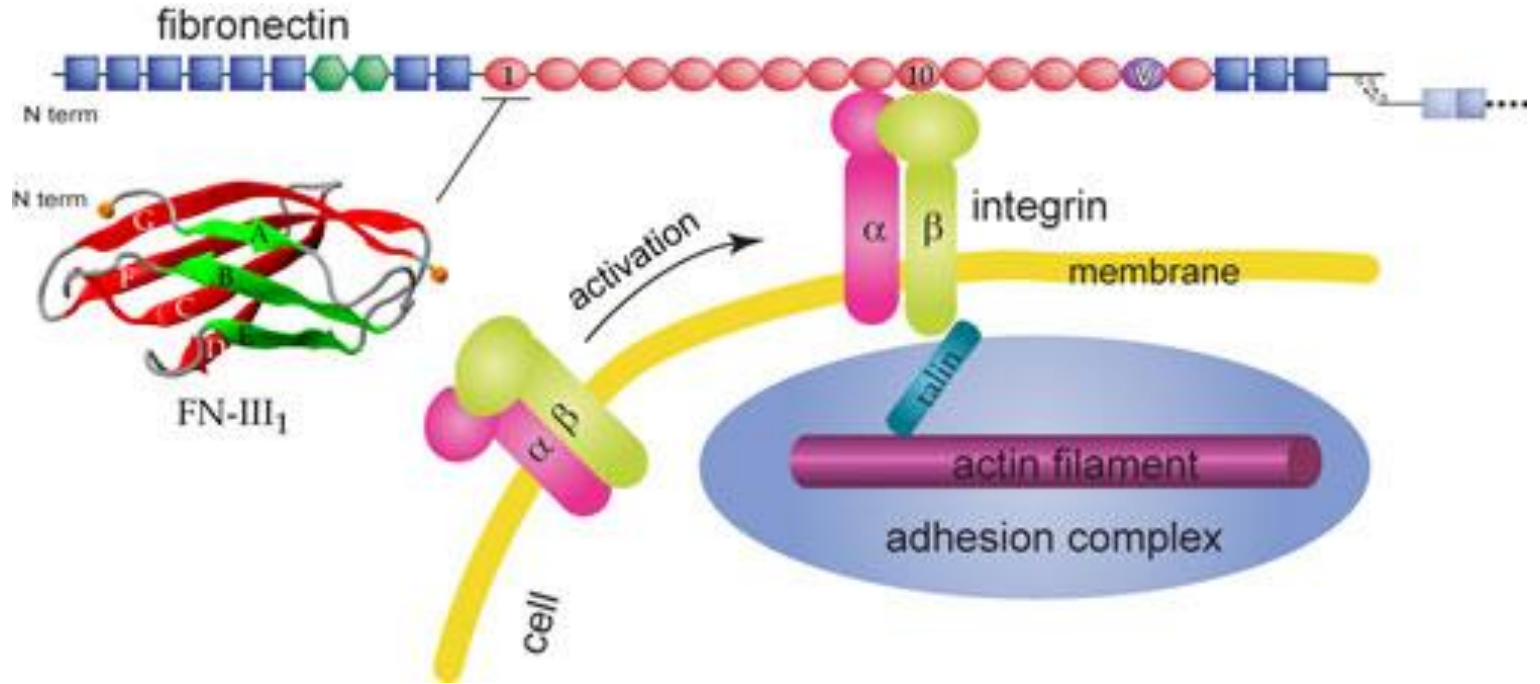
(embryo gelişimi esnasında görülür)

Aktine bağlı hücre-matriks adezyonu

İntegrinler, heterodimerik, transmembran glikoproteinlerdir. Yapısal olarak bir α -ünitesinin, non-kovalent olarak bir β -ünitesi ile bağlanması sonucu oluşur. İntegrin adı, bu moleküllerin hücre dışı matriks ve hücre iskeleti ile ilgili aktivitelere aracılık etmesinden (integre etmesi) kaynaklanır.

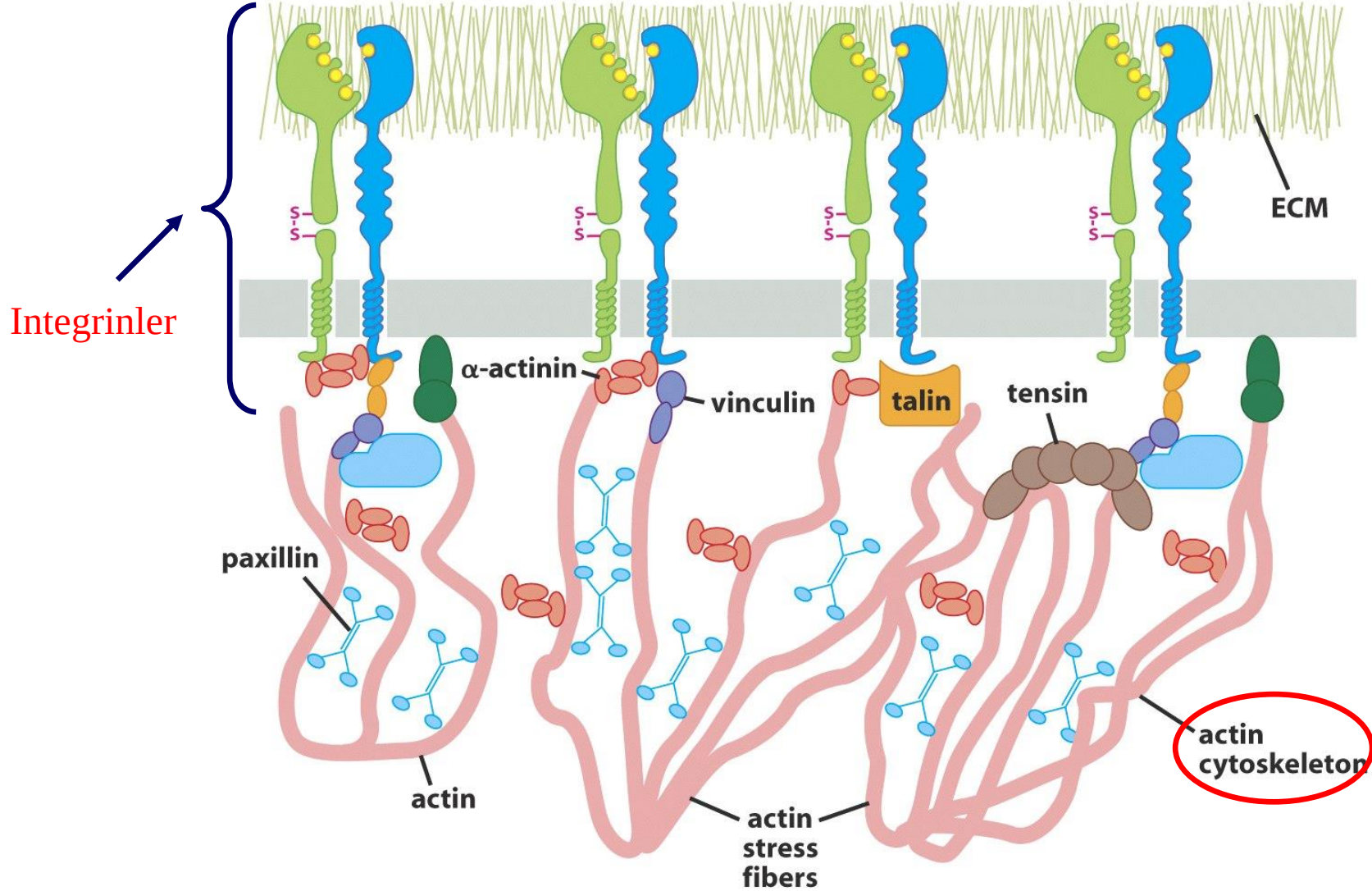


İntegrinler endotelde, epitel hücrelerinde, trombositlerde, lökositlerde ve tümör hücrelerinde bulunur ve genellikle katyon bağımlı adezyon olayını oluştururlar. İntegrinlerin çoğu adezyonu, ekstraselüler matriksin (ESM) adeziv glikoproteinlerin tripeptit Arg - Gly - Asp (RGD) bölgesine bağlanarak oluştururlar.

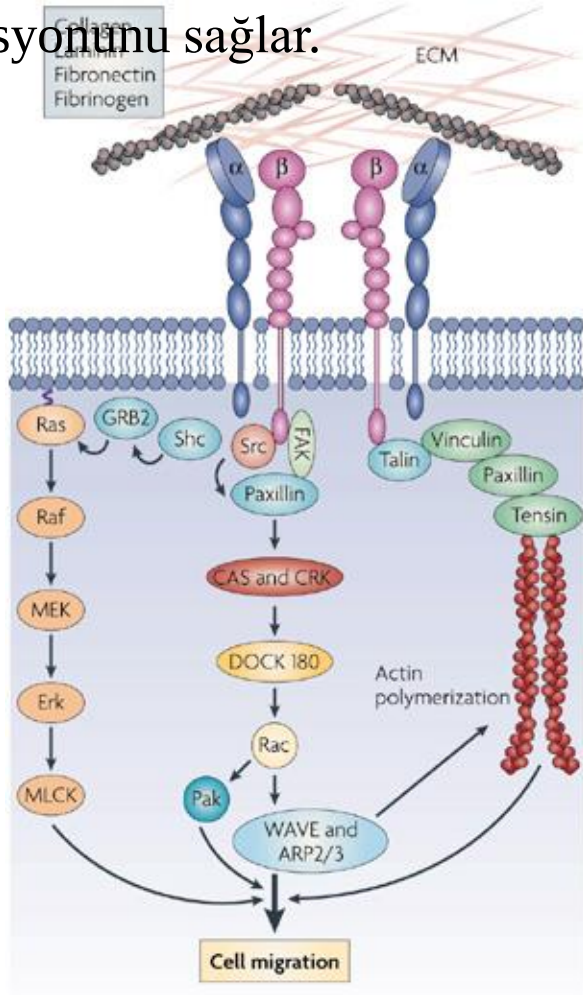


- Hücre içindeki aktin iskeletini hücrelerarası matrikse bağlarlar.
- Hücre dışındaki ligandları fibronektin ve laminin'dir.

Transmembran **integrin** proteinlerin ekstrasellüler uçları ekstrasellüler matriks bileşenlerinden bir proteine bağlanır (fibronektin veya laminin) oysa hücre içi uçları, hücre içi adaptör proteinler (talin, vinkulin, α -aktinin, filamin) aracılığı ile aktin filament demetlerine bağlanır. Bu şekilde oluşan büyük protein yumağı, **fokal adezyon** olarak anılır ve hücreleri birbirine bağlar.



İntegrinlerin intrensek kinaz aktivitesi olmadığından sinyal iletimi tamamen reseptör olmayan tirozin kinazlardan FAK (Fokal adezyon kinaz) ve Src (integrin-linked kinase) aktivasyonuna bağlıdır. İntegrinin uygun agonistle bağlanması FAK'ın integrinle eşleşmesine ve otofosforilasyonuna neden olur. Bunu takiben FAK üzerindeki fosforile-tirozinler Src için bağlanma yeri sağlayarak iki molekül arasında interaksiyonu ve Src aktivasyonunu sağlar.

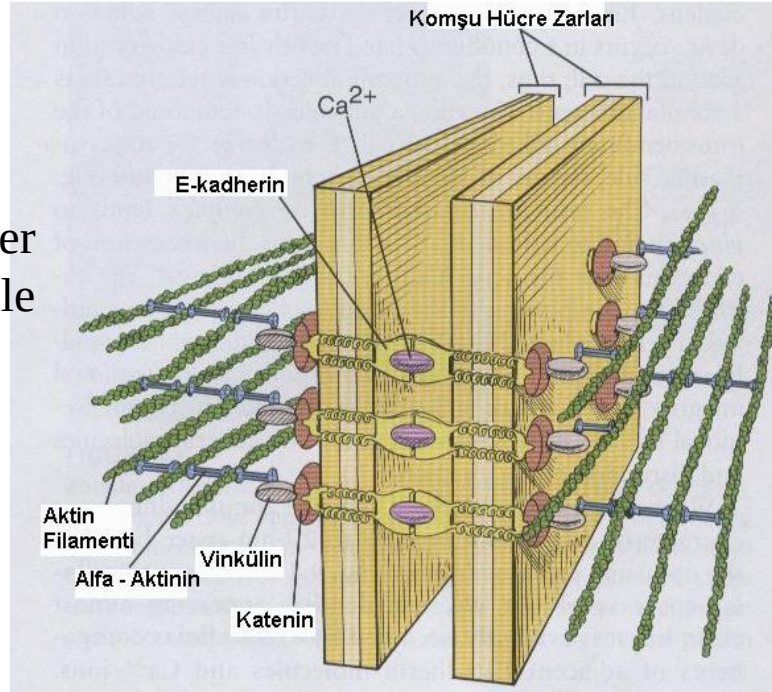


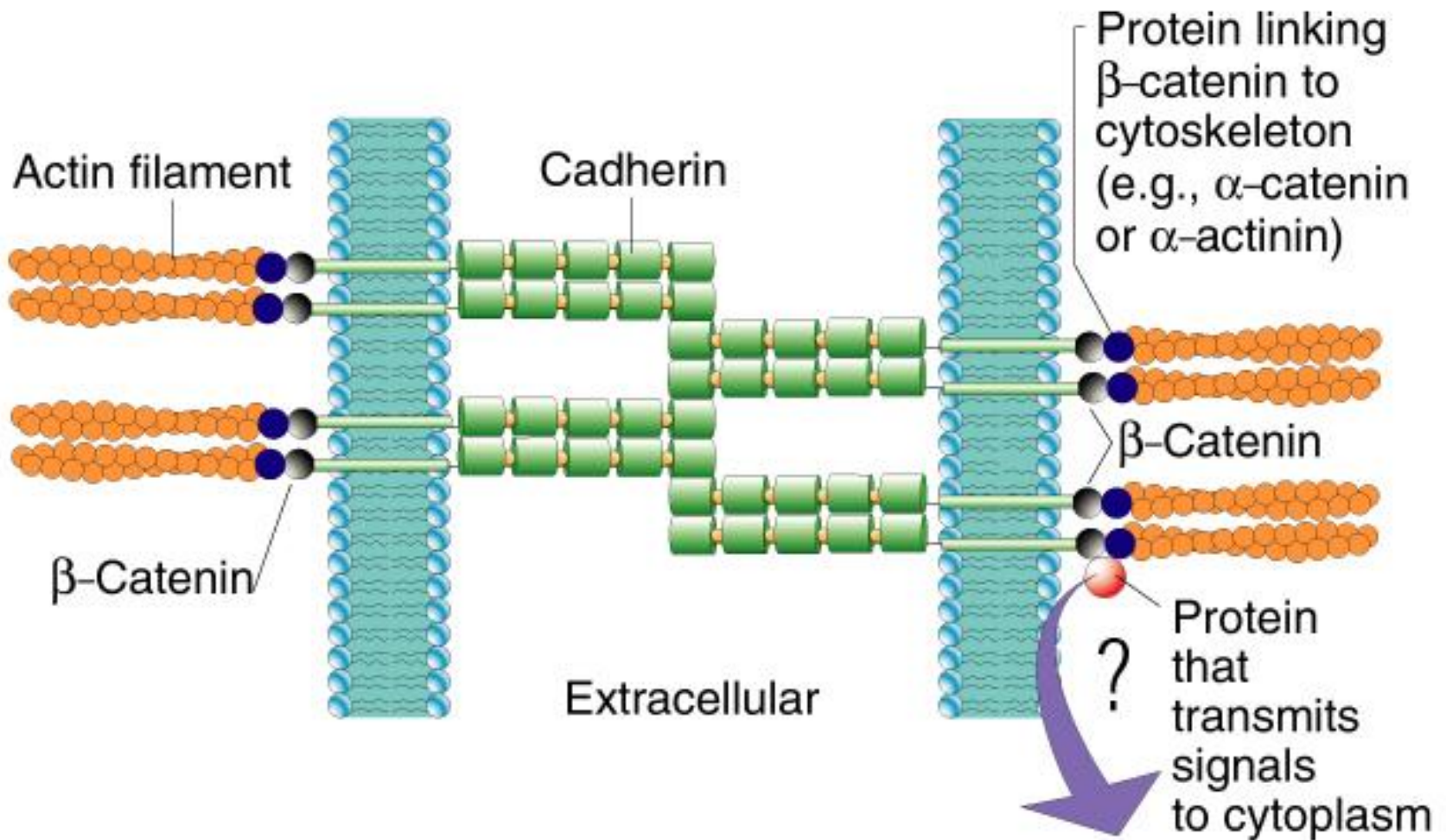
Ara Bağlantı

(*Zonula adherens*)

Zonula adherensin yapısında, bir zar geçiş (transmembran) adezyon molekülü olan **E – kaderin** mevcuttur. E – kadherinin bir ucu, sitoplazmik tarafta **katenin** denilen bir başka moleküle bağlanır. Kaderinle katenin arasındaki bu bağlantı neticesinde meydana gelen kompleks, daha sonra **vinküline** ve **alfa aktinine** bağlanır ve bu bağlantı, kaderin moleküllerinin hücre iskeletinin yapısında bulunan aktin filamentleriyle olan etkileşimi için gereklidir. E – kaderin moleküllerinin hücre dışına uzanan kısımları ise, ya kalsiyum iyonlarıyla veya hücre dışı bölgede yer alan diğer ek bağlantı proteinleriyle temastadır. Dolayısıyla zonula adherensin biçimsel ve işlevsel bütünlüğü, kalsiyumun varlığına bağlıdır. Kalsiyumun ortamdaki uzaklaştırılması, E – kaderin moleküllerinin ayrışmasına ve komşu hücreler arasındaki bağlantının da kesilmesine yol açar.

E – kaderin adaptör (anchor) proteinler (katenin, vinkulin, α -aktinin) aracılığı ile aktin filamentlerine bağlanır.





Wnt/ β -katenin sinyal yolu

Wnt/ β -katenin sinyal yolu hem erken embriyonik gelişimin düzenlenmesinde, hem de erişkin dokularda apoptoz, angiogenez, sinaps oluşumu gibi olaylarda rol almaktadır. Wnt/ β -katenin sinyal yolunun hedefi hücre zarı, sitoplazma ve çekirdekteki β -katenin seviyesinin ayarlanmasıdır. Bu seviye sitozolde bulunan yıkıcı kompleks tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir.

Sinyal yolunun aktif ya da inaktif olmasına göre aşağıdaki şekilde yorumlanmaktadır:

- 1) Sinyal yolu inaktif durumdayken ve bu sinyal yolunda görev alan biyomoleküllerde herhangi bir mutasyon yokken β -katenin'in bir kısmı hücre-hücre bağlantılarında görev yapmak üzere hücre zarında bulunur. Geri kalan kısım ise sitozolde aktif halde bulunan yıkıcı kompleksin etkisi ile parçalanır. Yani sitoplazmada ve çekirdekte β -katenin birikimi gözlenmez.
- 2) Sinyal yolu aktif durumda iken veya bu sinyal yolunda görev alan biyomoleküllerde meydana gelen bir mutasyonun etkisi ile oluşan kontrolsüz aktivasyon durumunda β -katenin parçalanamaz. Parçalanamayan β -katenin öncelikle sitoplazmada birikir, daha sonra da çekirdeğe girerek hedef genlerin transkripsiyonu sağlar. Dolayısıyla bu durumda hücre zarının yanı sıra sitoplazma ve çekirdekte de β -katenin birikimi gözlenir.

β -Katenini kodlayan gende mutasyonlar meydana geldiğinde over ve kolon kanseri başta olmak üzere birçok kanser tipinin oluşumu gerçekleşebilmektedir.

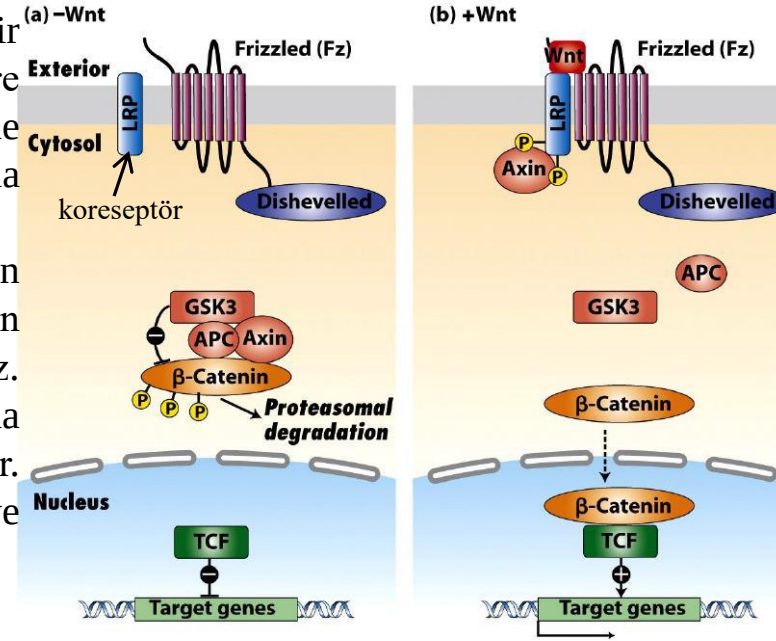
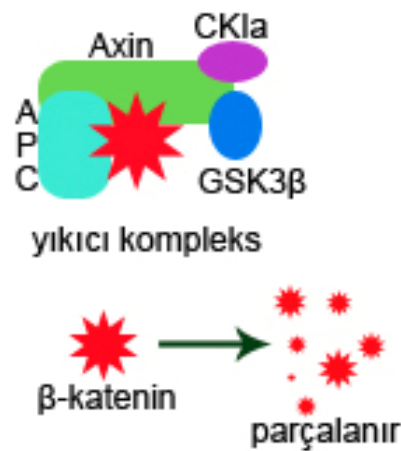
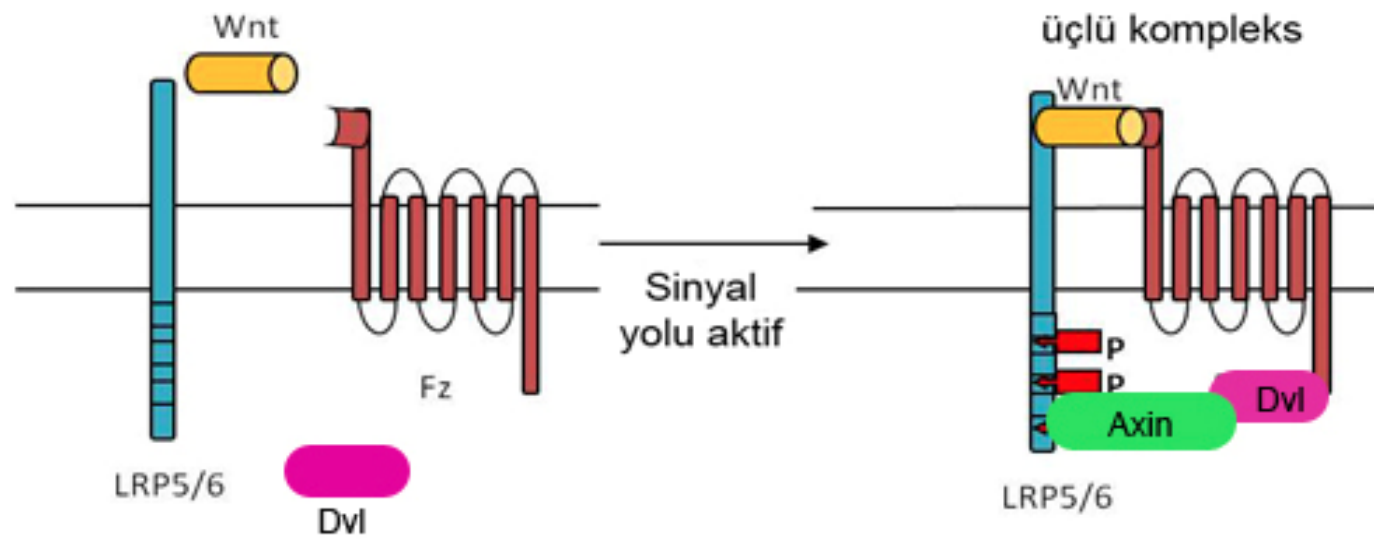


Figure 16-32
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Wnt bir protoonkojendir. Wnt genlerin Wnt proteinini kodlar

- a) APC (Adenomatöz poliposis koli; tumor supresör), Axin (scaffold proteini)-GSK3 β (Glikojen sentaz kinaz), kazein kinaz 1 (CK1), biyomoleküllerinden oluşan aktif durumdaki yıkıcı kompleks, pozitif yüklü bir molekül olan β -katenin proteinine kuvvetle bağlanır ve β -katenin fosforillenir. β -Katenin proteininin fosforillenmesi yıkım için bir etiket olarak görev yapar. β -Katenin proteini parçalandığından sitoplazmadan çekirdeğe giremez. Bu şekilde, Wnt/ β -katenin sinyal yolunun hedef aldığı genlerin transkripsiyonu gerçekleşmez ve sinyal yolu inhibe olmuş olur.
- b) Wnt proteini hedef hücre zarına ulaşarak, burada bulunan reseptörlerine (Fz = Frizzled ve LRP5/6) bağlanır. Wnt sinyalinin başlaması ile β -katenin proteininin yıkılmasından sorumlu olan yıkıcı kompleks, inaktif hale gelir.



Sinyal inaktif
Transkripsiyon inaktif



Sinyal aktif
Transkripsiyon aktif

