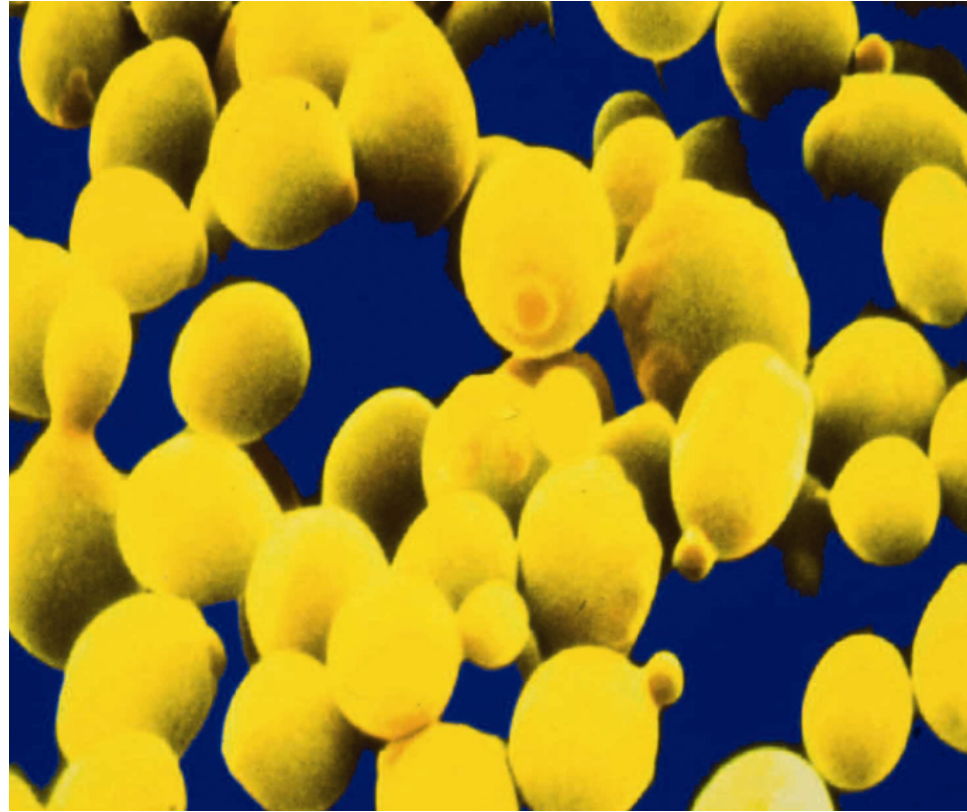


# HÜCRELERARASI İLETİŞİM

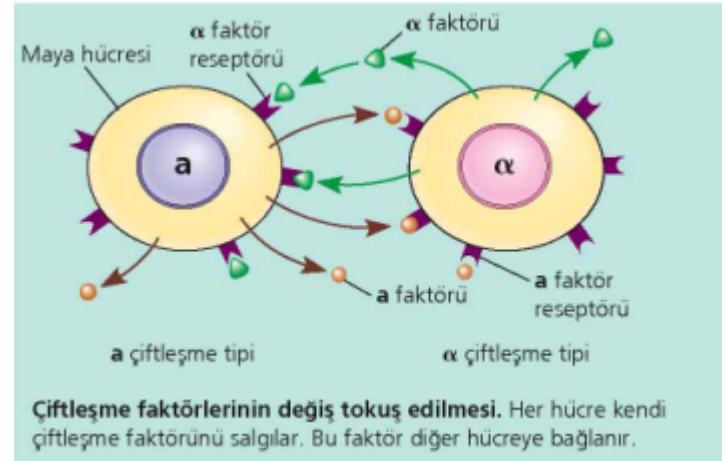


## Bazı sorular !!!

- Bitki hücreleri ne hakkında konuşur?
- Bir hücre diğere ne söyler ve diğere hücre buna nasıl cevap verir?
- Bu sorulara, önce mikroorganizmalar arasındaki iletişime bakarak cevap verebiliriz.

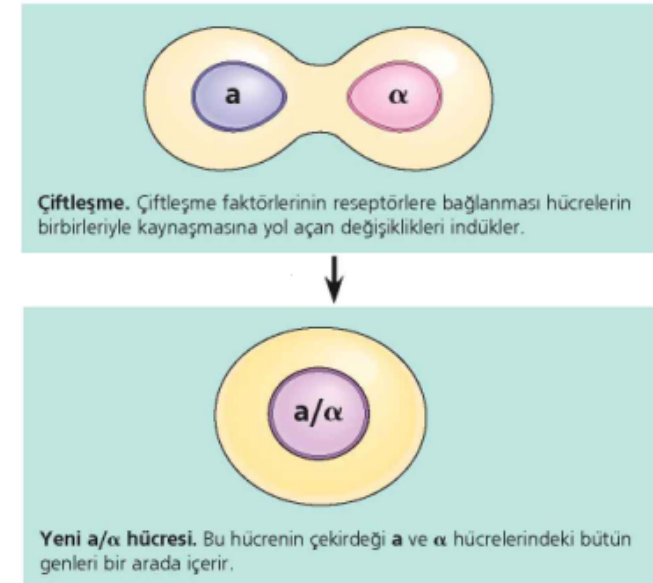
# Çiftleşen maya hücreleri arasındaki iletişim

- Bir mayanın a ve α olarak adlandırılan iki çiftleşme tipi vardır.
- Her bir tip, kendine özgü bir kimyasal salgılar.
- Bu kimyasallar diğer tip üzerindeki özgül reseptörlere bağlanır.



# Çiftleşen maya hücreleri arasındaki iletişim

- Reseptörler hücre içine girmeksizin iki hücrenin birbirine doğru büyüyerek kaynaşmalarına yol açar.
- Ortaya çıkan yeni hücre ( $a/\alpha$ ), başlangıçtaki iki hücrenin tüm genlerini içerir.



# Sinyal aktarım yolu

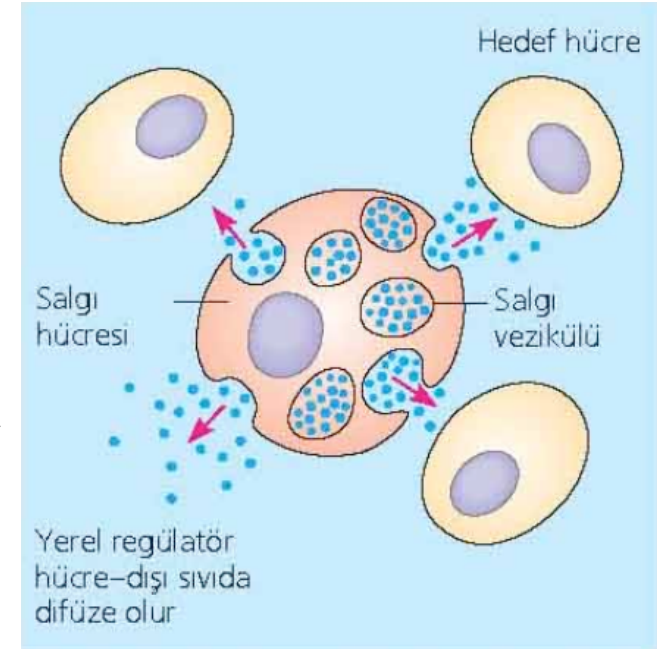
- Maya hücresinin yüzeyine gelen çiftleşme sinyali, cevabı ortaya çıkarmak üzere nasıl aktarılmış ya da değiştirilmiştir?
- Hücre yüzeyine gelen bir sinyalin, özgül bir hücresel cevaba çevrilmesini sağlayan sürece sinyal aktarım yolu adı verilir.

# Kimyasal haberleşme tipleri

- Hücreler, kendilerinden uzaktaki hücreleri hedefleyen kimyasal mesajcılar salarak haberleşirler.
- Haberleşme tipleri şunlardır:
  - Yerel haberleşme (parakrin ve sinaptik haberleşme)
  - Uzun mesafeli haberleşme (hormonal haberleşme)
  - Temas yoluyla haberleşme

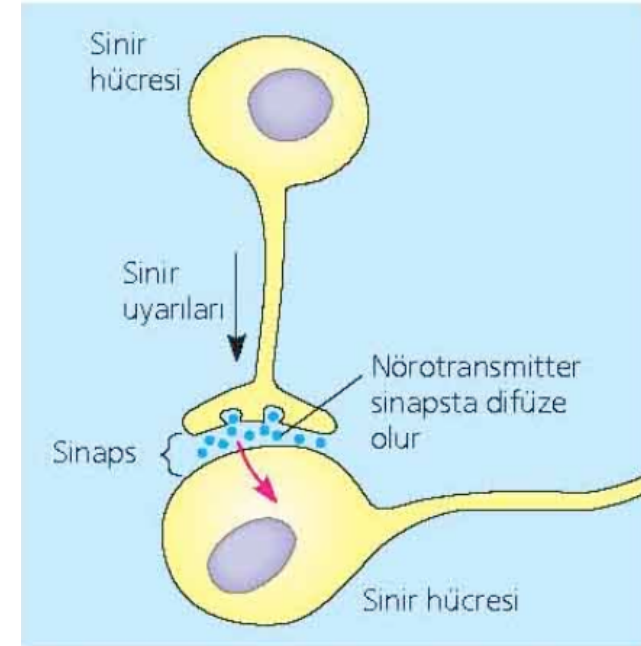
# Parakrin haberleşme

- Bazı mesajcılar yalnızca kısa mesafelere ulaşırlar.
- Mesaj veren hücrenin salgıladığı molekül bir yerel regülatör olarak yakındaki hücreleri etkiler.
- Büyüme faktörleri, yakındaki çok sayıda hücre tarafından algılanır ve bu hücreler eş zamanlı cevap oluşturur.
- Bu tip yerel haberleşme, parakrin haberleşme olarak bilinir.



# Sinaptik haberleşme

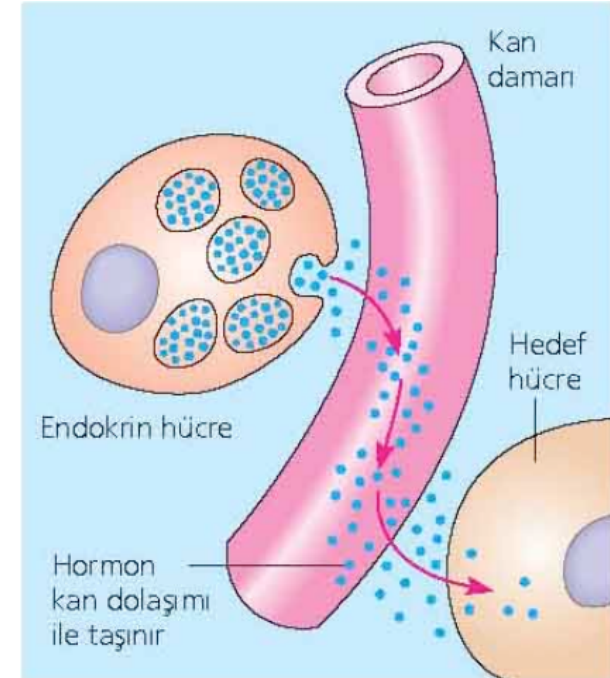
- Burada bir sinir hücresi kimyasal bir haberci olan nörotransmitter oluşturur.
- Bu bileşik ilk nöronun hemen bitişindeki tek bir hedef hücreye ulaşır.
- Nörotransmitter madde, sinaptik bölgeler aracılığı ile diğer sinir hücresini uyandır.





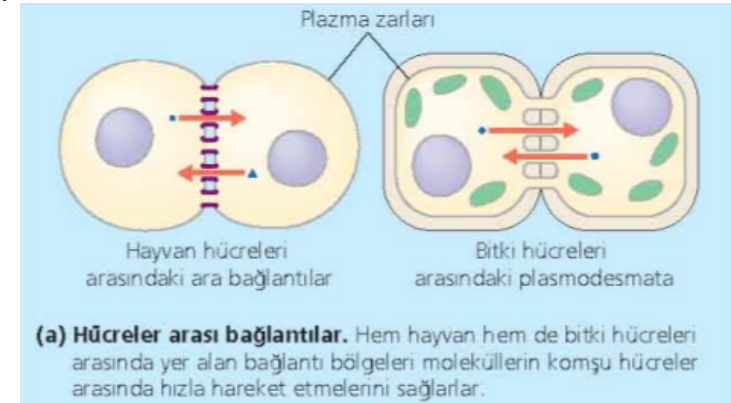
# Uzun mesafeli (hormonal) haberleşme

- Bu haberleşme tipinde hormon adı verilen kimyasallar kullanılır.
- Hormonlar, mesaj veren hücreden çıktıktan sonra kan dolaşımı yolu ile vücudun başka bir kısmındaki hedef hücrelere ulaşırlar.
- Gaz halinde bir hormon olan etilen de bitkilerde meyve olgunlaşmasını hızlandırır ve büyümeyi düzenler.



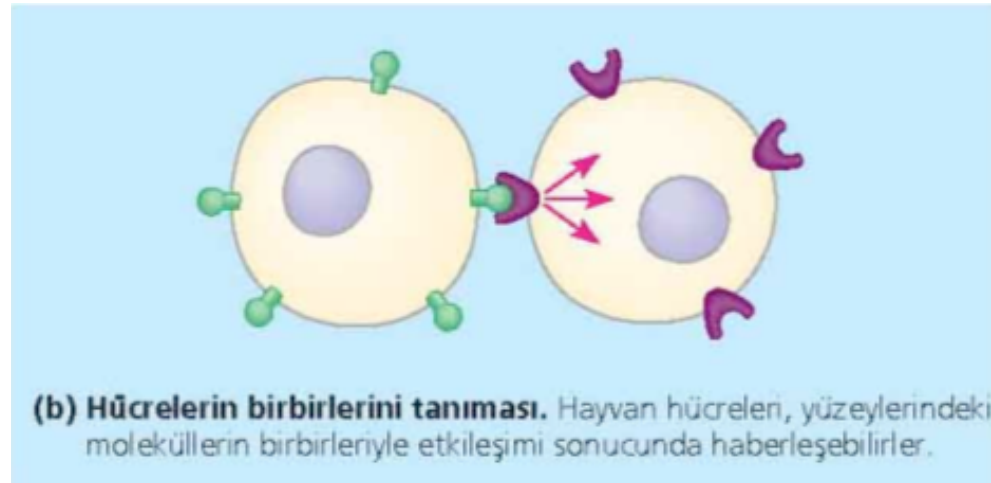
# Temas yoluyla haberleşme

- Hem bitkiler hem de hayvanlar hücre bağlantıları içerirler.
- Bağlantı noktaları komşu hücrelerin sitoplazmalarını birbirine bağlar.
- Böylelikle sitoplazmada çözünmüş haberciler komşu hücrelere serbestçe geçebilirler.



# Temas yoluyla haberleşme

- Hayvan hücreleri de yüzeylerindeki moleküller arasında temas kurarak doğrudan haberleşebilirler.
- Bu tip haberleşme embriyonik gelişimde ve bağışıklık sisteminin işleyişinde önemlidir.

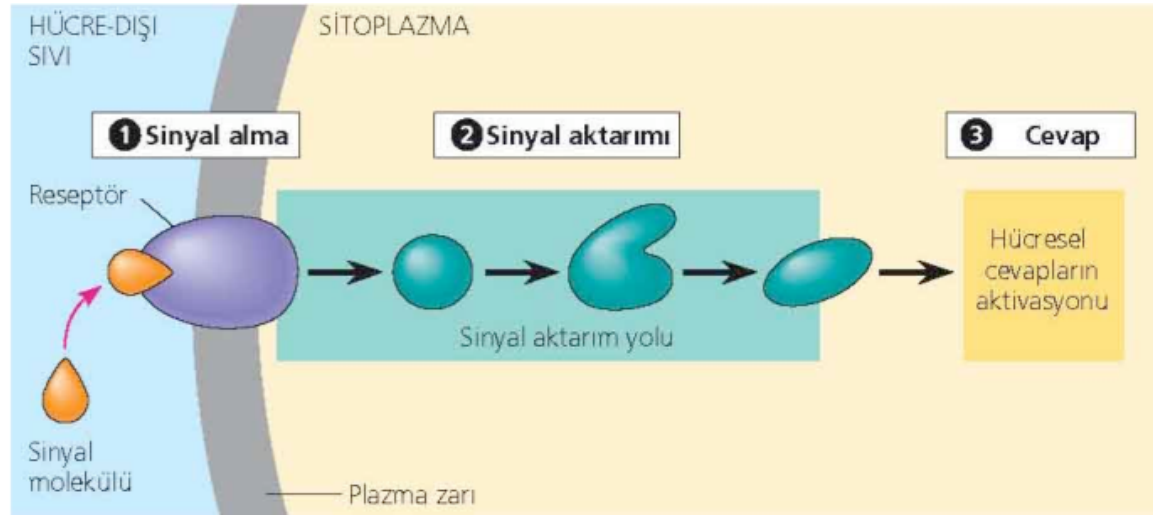


# Hücreşel haberleşmenin aşamaları

- Hücreşel haberleşmenin alıcı ucunda cereyan eden süreç üç aşamadan oluşmaktadır.
  - Sinyal alma
  - Sinyal aktarımı
  - Cevap

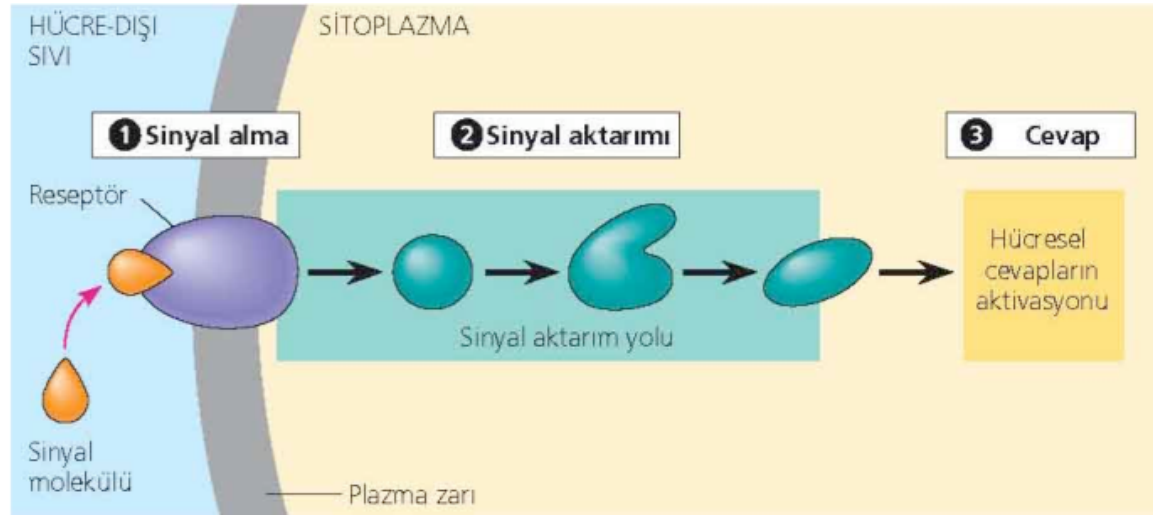
# Sinyal alma

- Hedef hücrenin, hücre dışından gelen bir sinyali algılamasıdır.
- Sinyal, genellikle hedef hücrenin yüzeyinde bulunan hücresel bir proteine bağlandığı zaman algılanır.



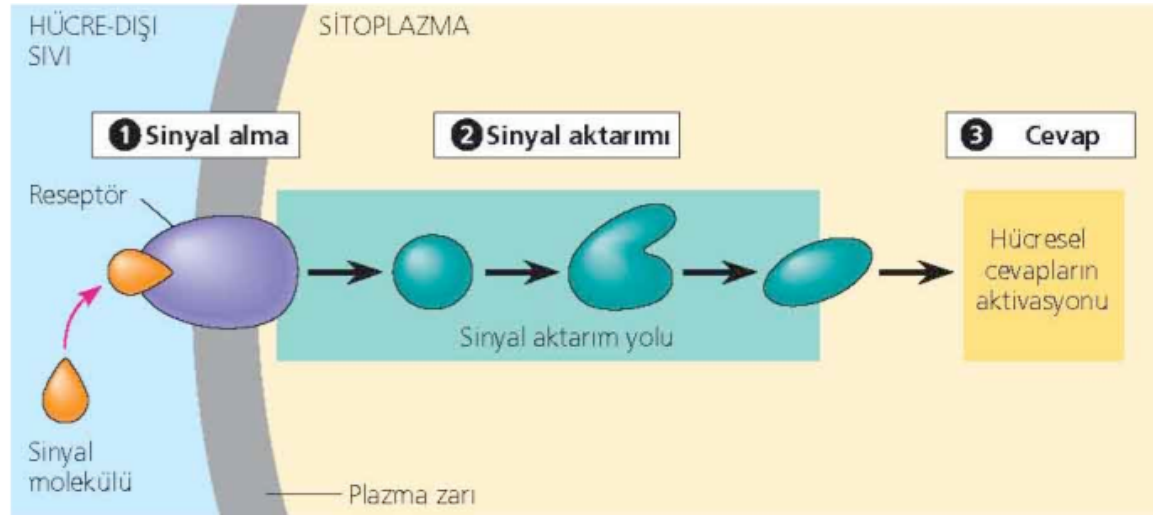
# Sinyal aktarımı

- Sinyal molekölü bağlandığı proteini değişikliğe uğratır.
- Sinyal aktarımı, bazen tek bir basamakta gerçeleşirken çoğu zaman moleköllerde bir dizi değişikliğin olmasını gerektirir.



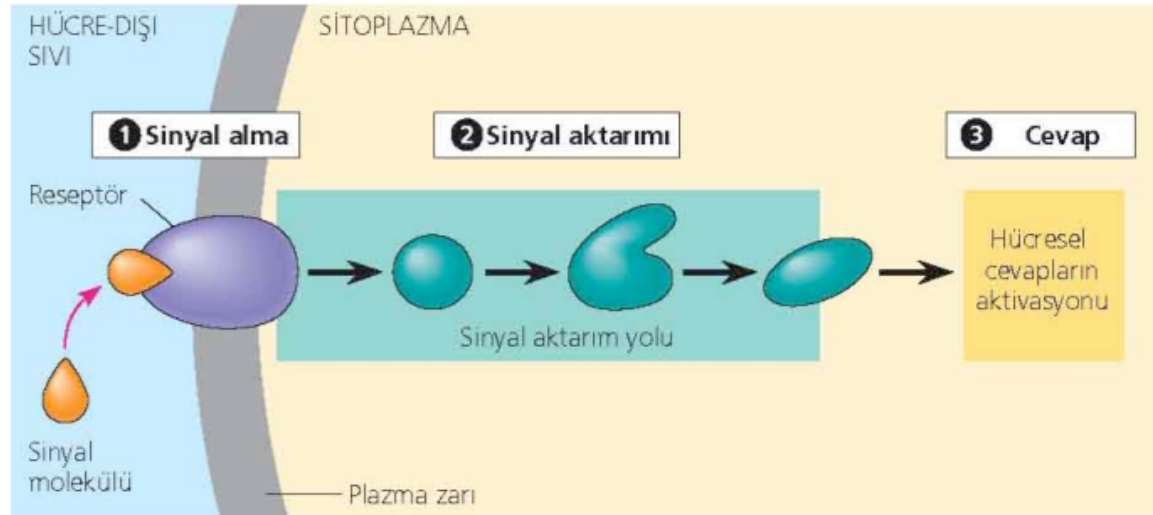
# Sinyal aktarımı

- Bu basamaklara sinyal aktarım yolu, bu yolda yer alan moleküllere de aktarım molekülleri adı verilir.



# Cevap

- Aktarılan sinyal, özgül bir hücre sel cevabın oluşumunu sağlar.
- Verilen cevap, akla gelebilecek her türlü hücre sel etkinlik olabilir (enzim katalizi, çer kirdteki özgül genlerin aktivasyonu v.b.).





# Sinyal molekülünün hedefi tanıması

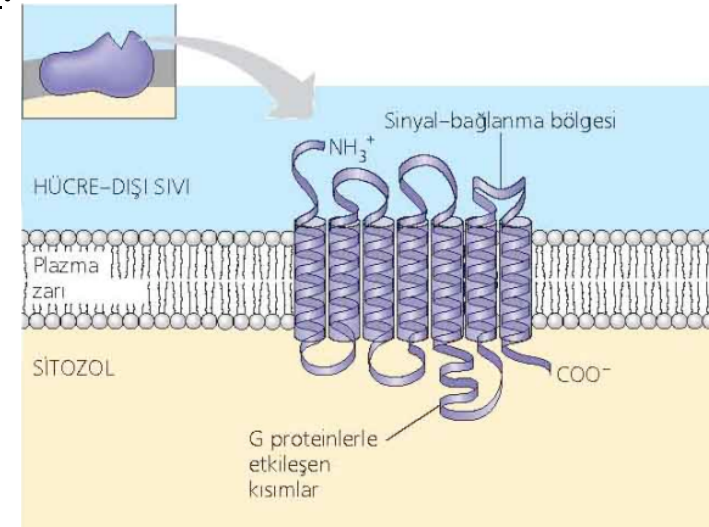
- Belirli bir kimyasal sinyalin hedefi olan hücre, bu sinyali tanıyan reseptör proteinlere sahiptir.
- Sinyal molekülünün biçimi, reseptör üzerindeki özel bölgeye uygundur.
- Sinyal molekülünün bağlanması, reseptör proteinde biçim değişikliğine neden olur.
- Böylelikle aktive olan reseptör, diğer hücresel molekülleri etkiler.

# Zar yüzeyinde bulunan reseptörler

-  temel zar reseptörü bulunmaktadır.
  - G-proteine bağlı reseptörler
  - Tirozin-kinaz reseptörleri
  - İyon kanalı reseptörleri

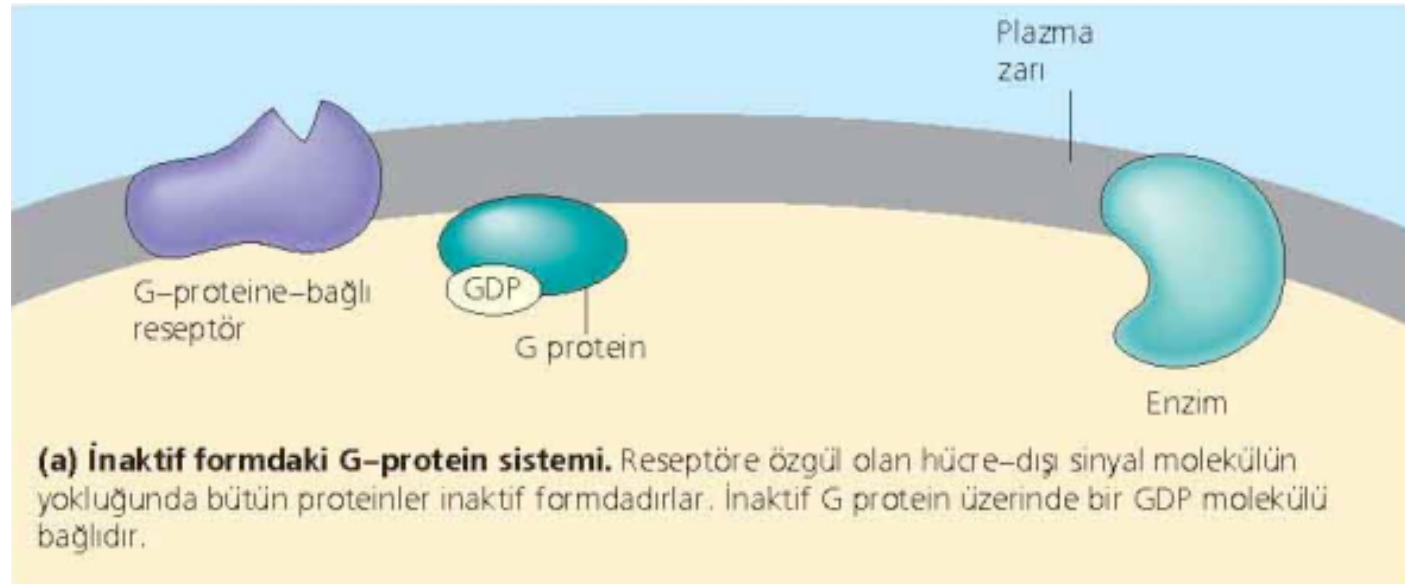
# G-proteine bağılı reseptörler

- G-protein adı verilen bir protein yardımıyla iş gören plazma reseptörüdür.
- Epinefrin, diğer birçok hormon ve nörotransmitter maddeler bu reseptörleri kullanır.



# G-proteine bağı reseptörler

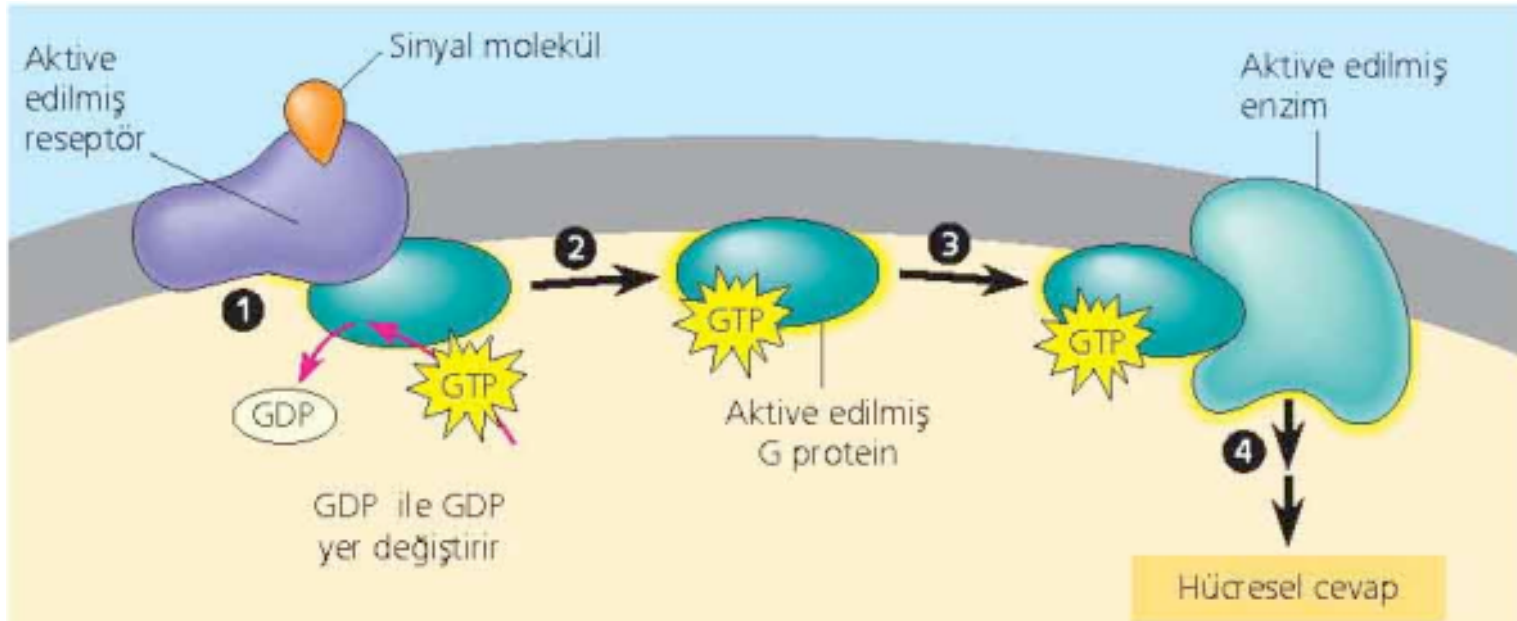
- Zarin sitoplazmik tarafına gevşekçe bağlanmış olan G-protein, üzerine bağı guanin nükleotidinin tipine göre aktif ya da inaktif formda bulunur.



## G-proteinin sisteminin çalışma prensibi

- Sinyal molekl reseptöre bağlanınca reseptör biçim değiştirir ve G-proteine bağlanır.
- Bu bağlanma ile G-protein aktif hale gelir.
- Aktif hale geçen G-protein zar üzerinde serbestçe hareket ederek ilgili enzime bağlanır.
- Aktive olan enzim, hücresel cevaba yol açan bir sonraki basamağı tetikler.

# G-proteinin sisteminin çalışma prensibi

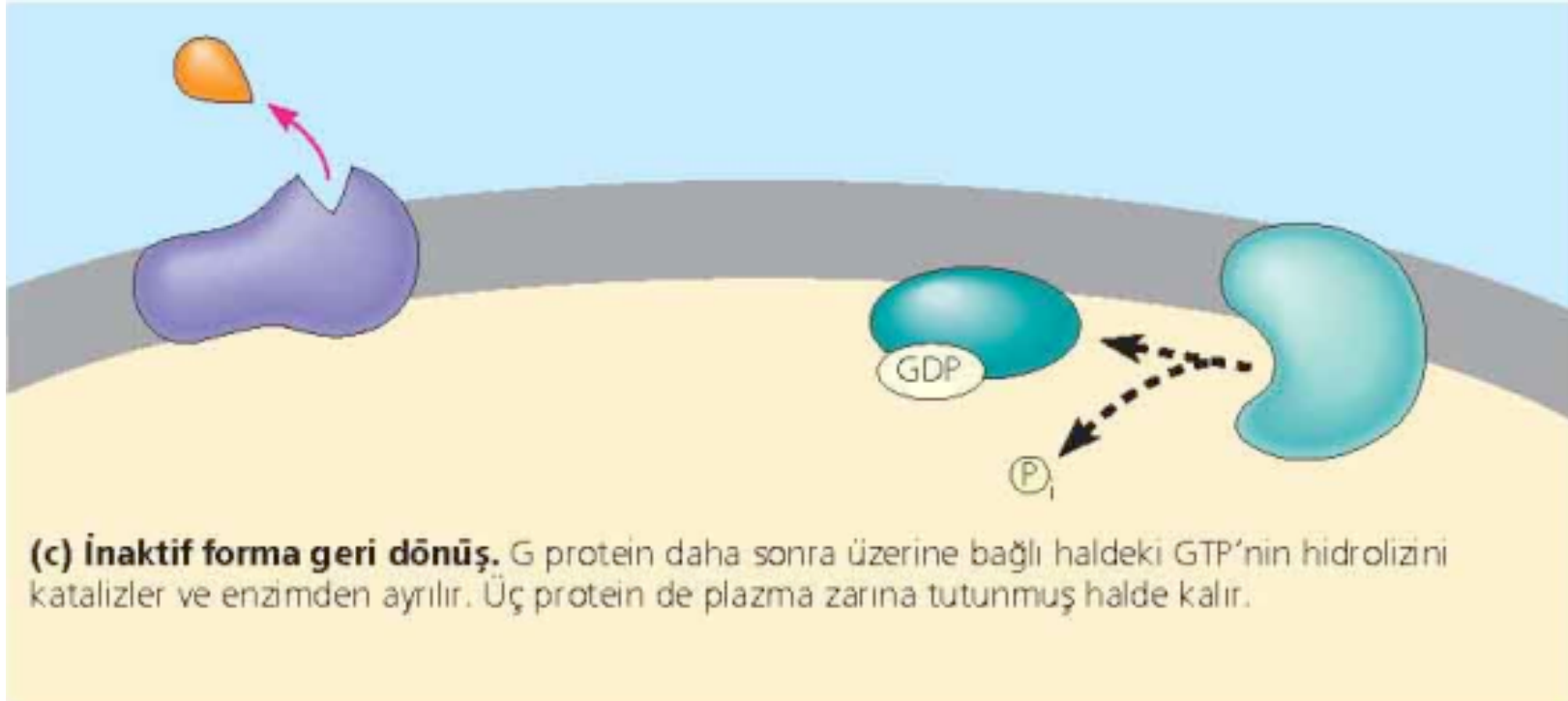


**(b) G-protein sisteminin çalışması.** **1** Sinyal molekül reseptöre bağlandığında, reseptörün biçimi değişir. Bu biçim değişikliği reseptörün G-proteine bağlanarak, onu aktive etmesine neden olur **2** Protein üzerindeki GDP, GTP ile yer değiştirir. **3** Zar üzerinde serbestçe hareket edebilen aktif G-protein enzime bağlanır ve onu aktive eder **4** Aktive olmuş enzim, hücresel cevaplara yol açan bir sonraki basamağı tetikler.

# İnaktif forma geri dönüş

- Enzim ve G-proteindeki değişiklikler geçicidir, çünkü G-protein aynı zamanda GTPaz enzimi gibi davranarak GTP'yi tekrar GDP'ye dönüştürür.
- Bu sayede  sinyal aktarımı durdurulur.

# İnaktif forma geri dönüş





# G-protein reseptörlerinin önemi

- Belirli bir G-proteinden yoksun fare embriyolarında normal kan damarları gelişemez ve embriyo uterusda ölür.
- İnsanlarda görme ve koklama, bu tip proteinlere bağlıdır.
- G-protein sistemleri bakteriyel enfeksiyonların da dahil olduğu birçok hastalıkta iş görürler.

# Kolera-Boğmaca-Botulizm

- Bu hastalıkların etmeni olan bakteriler, G-proteinin işlevini aksatan toksinler üreterek kişiyi hastalandırırlar.
- Bugün kullanımda olan ilaçların yaklaşık % 60'ı, G-protein ile ilgili yolları etkileyerek tedavi sağlarlar.

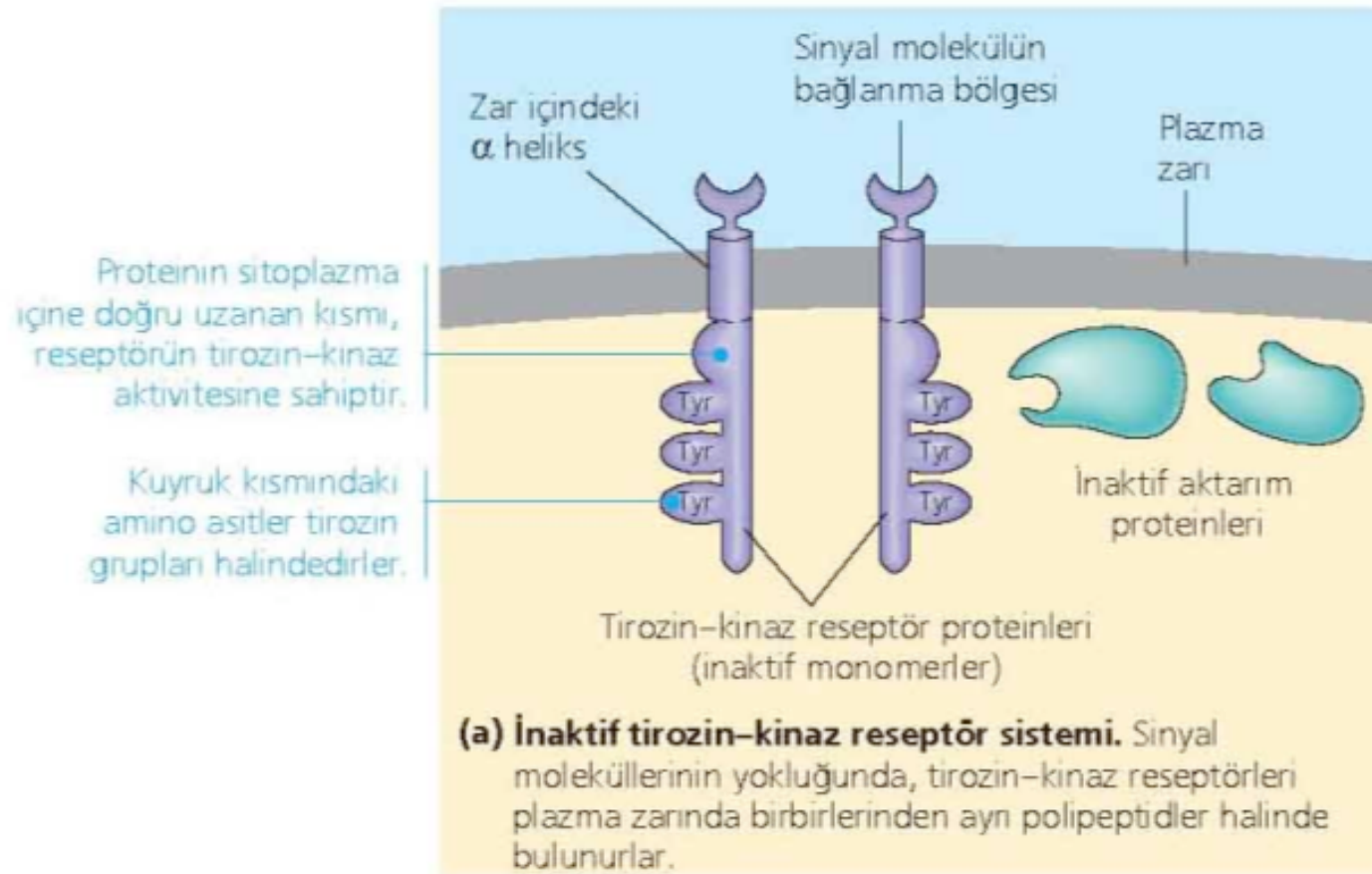
# Tirozin-kinaz reseptörleri

- Plazma zarında bulunan ve enzim aktivitesi taşıyan temel reseptör sınıflarından birisidir.
- Büyüme faktörü reseptörleri genellikle bu tiptir.

# Tirozin-kinaz reseptörlerinin yapısı

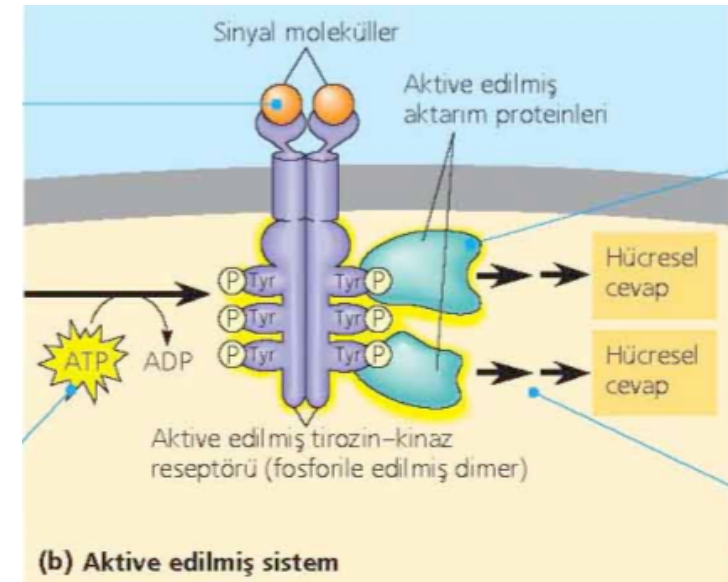
- Sinyal molekülü bağlanmadan önce reseptörler bağımsız polipeptitler halindedir.
- Bir hücre dışı bağlanma bölgesine, zarı kateden bir  $\alpha$ -helikse ve birkaç tirozin içeren bir hücre içi kuyruğa sahiptir.

# Tirozin-kinaz reseptörlerinin yapısı



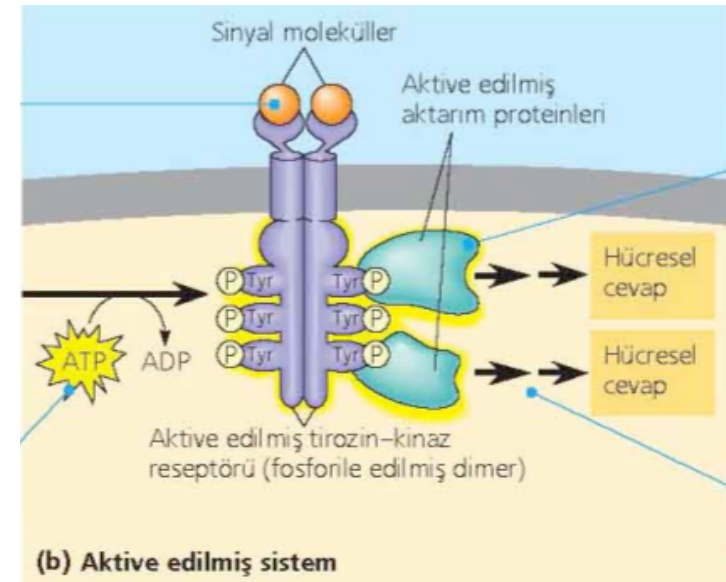
# Çalışma prensibi

- Ligandın bağlanması ile iki reseptör polipeptiti, dimer oluşturacak şekilde bir araya gelir.
- Dimer oluşumu, tirozin kinaz aktivitesi gösteren kısımları aktive eder ve kuyruktaki tirozinlere fosfatlar eklenir.



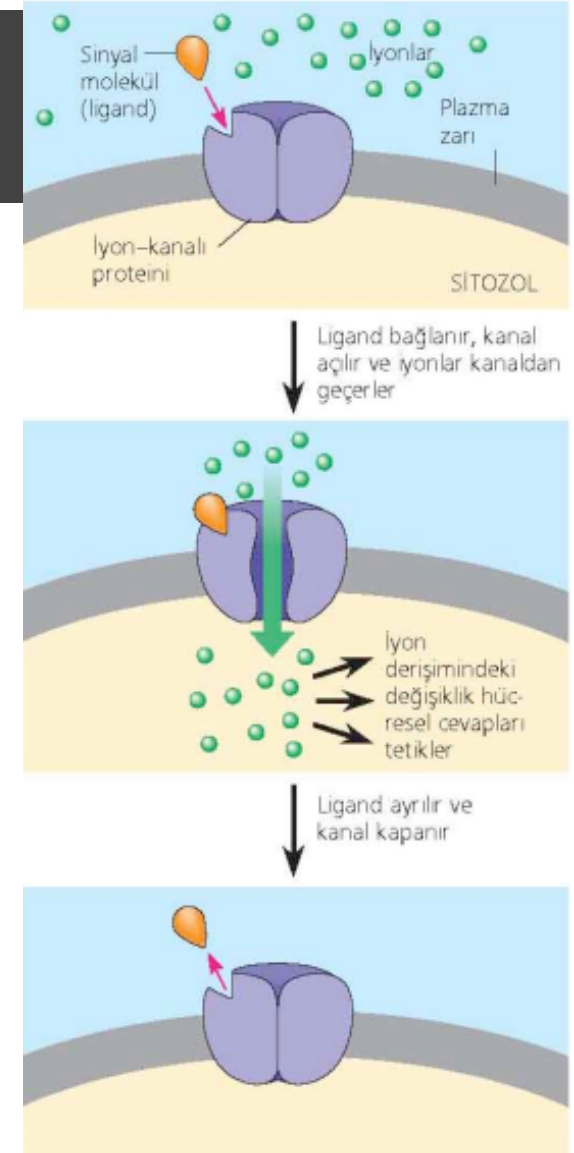
# Çalışma prensibi

- Hücre içi aktarım proteinleri, fosfatlanmış tirozinlere bağlanır ve aktive olur.
- Aktarım proteinleri çok sayıda farklı aktarım yolunu ve hücre sel cevabı tetikler.



# İyon kanalı reseptörleri

- Ligand, kanal proteininin hücre dışındaki özgül bir kısmına bağlanır.
- Kanal proteininde meydana gelen biçim değişikliği, belirli bir iyonun hücre içi derişiminin değişmesine yol açar (Örn;  $\text{Na}^+$  veya  $\text{Ca}^{2+}$ ).
- Sinir hücreleri arasındaki sinapslarda ortaya çıkan bu tip değişiklik, elektriksel bir sinyali tetikler.



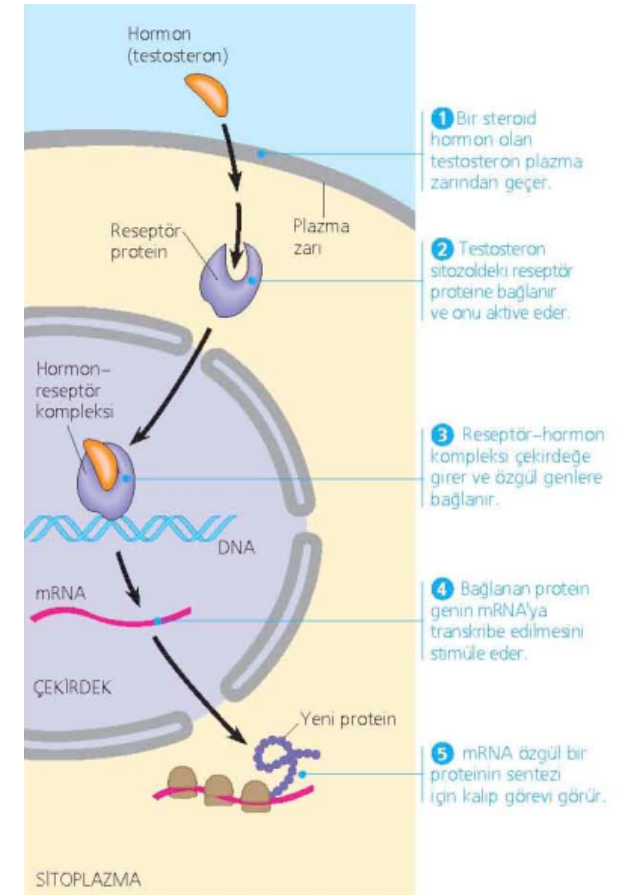


# Hücre içi reseptörler

- Bir kimyasal habercinin hücre içi reseptöre ulaşabilmesi için hidrofobik hücre zarını geçmesi gerekir.
- Önemli haberci moleküllerin çoğu hidrofobik oldukları için bunu kolayca başarabilirler.
- Steroidler, tiroid hormonu ve nitrik oksit (NO) zar fosfolipitlerinden kolayca geçerler.

# Testosteron örneği

- Testis hücrelerinden salgılanan bu hormon, kan yoluyla taşınır ve tüm vücuttaki hücrelerin içine girer.
- Hücrelerin içinde reseptör proteinlere bağlanarak onları aktive eder.
- Aktive olan reseptör çekirdeğe girer ve erkek eşey özelliklerini kontrol eden genleri etkin hale getirir.



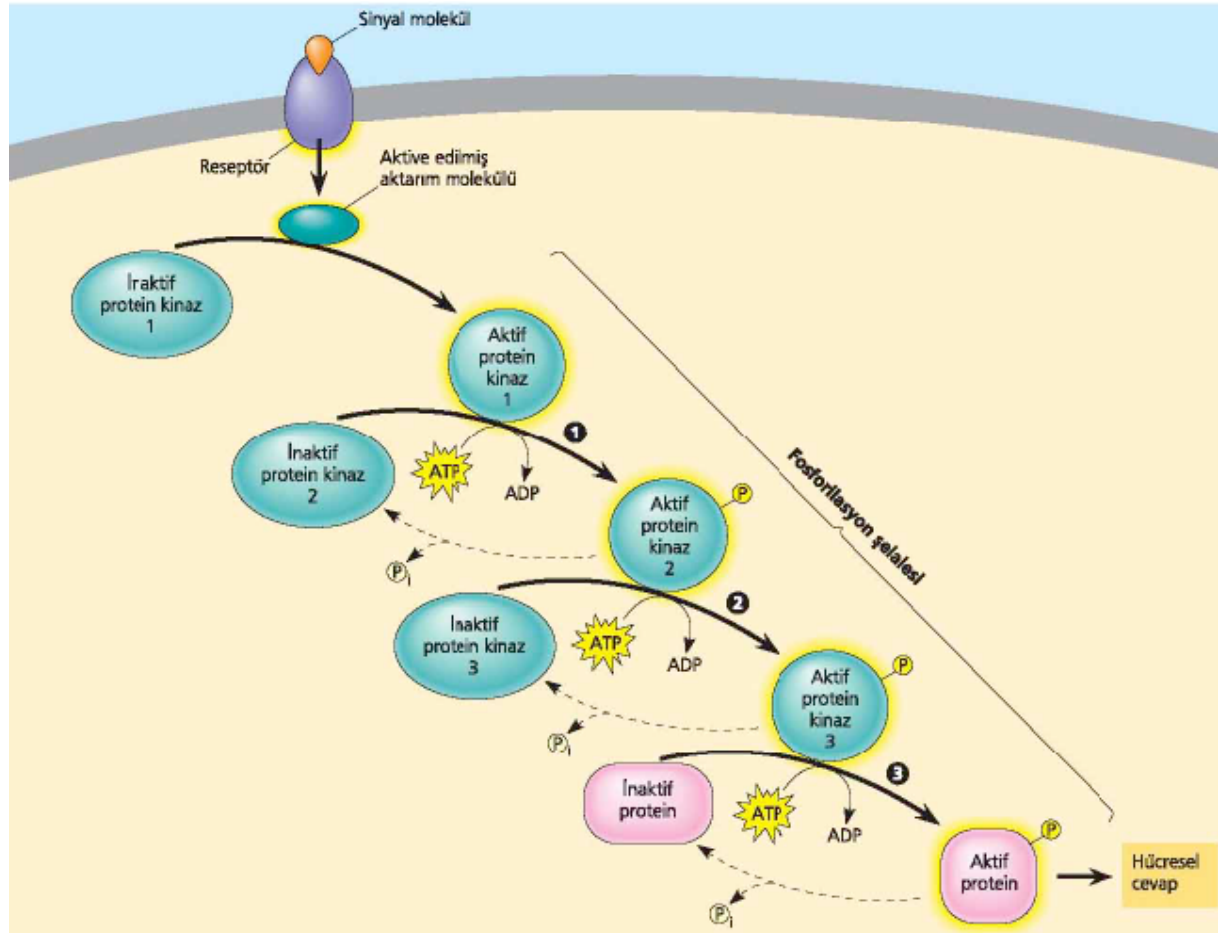
## Protein fosforilasyonu: Sinyal aktarımının temel mekanizması

- ATP'den bir proteine fosfat grubu aktaran enzimlerin genel adı protein kinazlardır.
- Sinyal aktarım yollarında aktarım yapan moleküllerin çoğu protein kinazlardır.
- Genellikle birbiri üzerine etki ederler.

# Fosforilasyon şelalesi

- Sinyal, protein fosforilasyon şelalesi ile aktarılır.
- Bu sũreçteki her fosforilasyon, proteinde konformasyonel değişiklik oluşturur.
- Sonuçta belirli bir hũcresel cevap ortaya çıkar.

# Fosforilasyon şelalesi

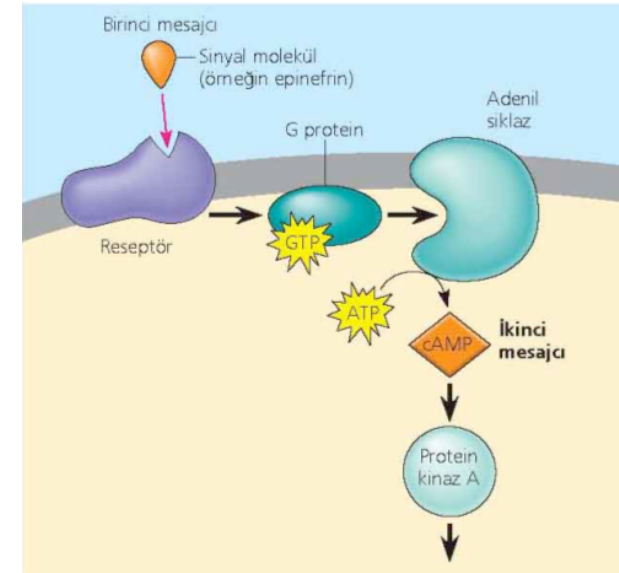


# İkincil mesajcılar

- Sinyal aktarım yollarındaki bileşenlerim tümü protein değildir.
- Bu bileşenlerin birçoğu protein yapısında olmayan, suda çözünebilen küçük moleküller ya da iyonlardır.
- İkincil mesajcılar şöyle sıralanabilir:
  - cAMP
  - Kalsiyum iyonları ve inositol trifosfat

# CAMP

- Epinefrin tarafından başlatılan sinyali karaciğer ya da kas hücresi zarından içeri taşıyan ikincil habercidir.
- Sinyal molekülünün bağlanmasından sonra adenil siklaz ATP'yi cAMP'ye dönüştürür.



## Kolera örneği

- Bu hastalığın etkeni olan *Vibrio cholerae*, ince bağırsak çeperinde çoğalarak bir toksin üretir.
- Bu toksin, su ve tuz salınmasında görevli olan G-proteini etkiler.
- Etkilenen G-protein sürekli aktif formda takılı kalır ve adenilat siklazı sürekli cAMP yapması için uyarır.
- Yüksek cAMP derişimi bağırsak içine sürekli su ve tuz salgılanmasına yol açar.

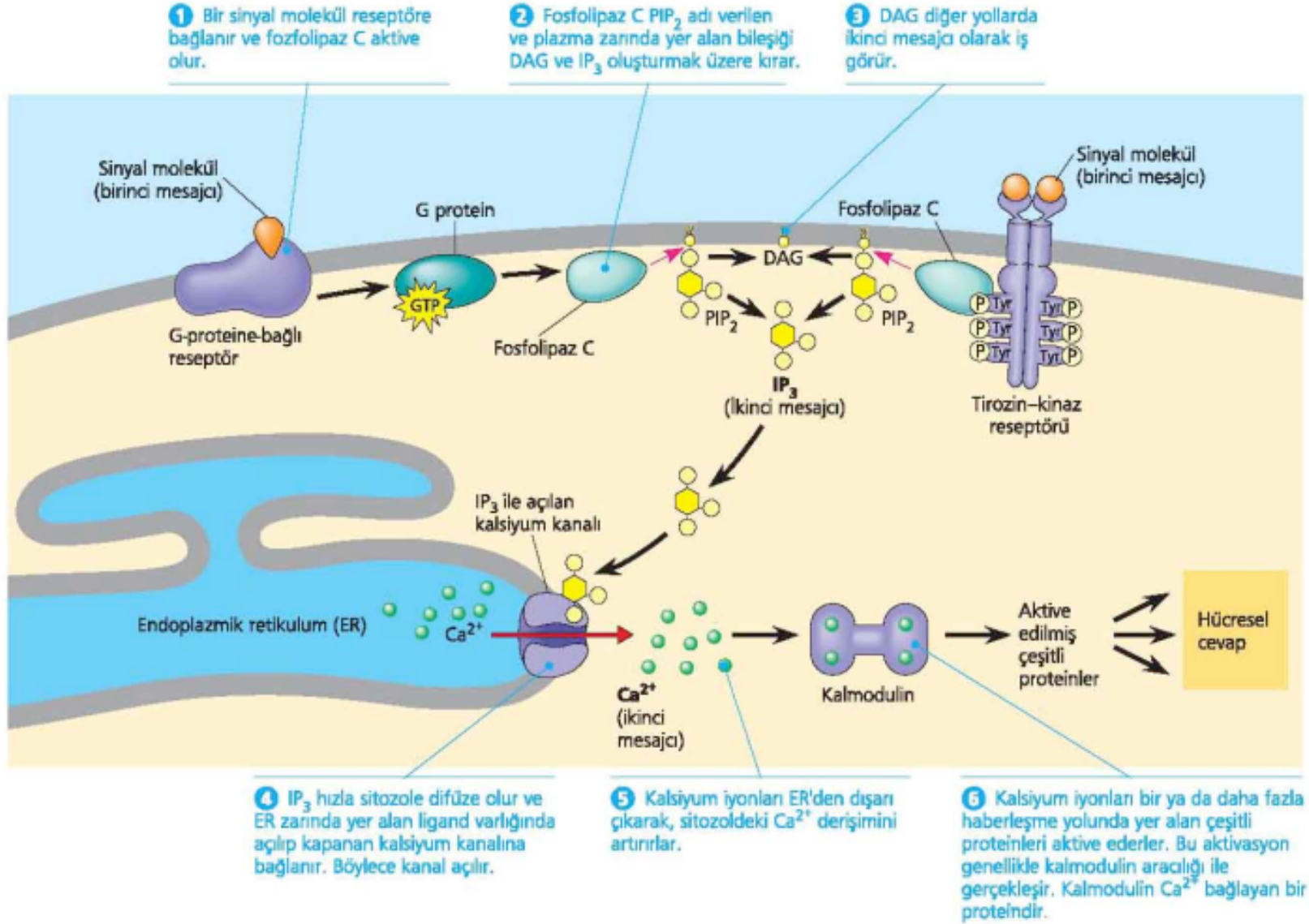


# Kalsiyum iyonları ve inositol trifosfat

- Hücresler daima bir miktar  $Ca^{2+}$  içermekle birlikte bu miktar hücre dışı sıvıdan daha düşüktür.
- Kalsiyum iyonları, çeşitli protein pompaları aracılığı ile aktif olarak hücre dışına veya ER, mitokondri ve kloroplast gibi organellerin içine pompalanır.

# Çalışma prensibi

- Bir sinyal, G-proteine bağlı reseptöre bağlanır ve G-protein aktive edilir.
- Ardından zar fosfolipitlerinden inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) sentezlenir.
- Bu bileşik, ER'den kalsiyum salınımını uyarır.
- Serbest kalsiyum, kalmodulene bağlanır.
- Kalmodulin ise çeşitli proteinleri aktive ederek hücre sel cevap oluşturur.



# Sinyallere verilen hücresel cevaplar

- Bir sinyal aktarım yolu, bir ya da daha fazla hücresel etkinliğin düzenlenmesine yol açar.
  - Hücresel enerji metabolizmasının düzenlenmesi
  - Enzim aktivitesinin düzenlenmesi
  - Çekirdekteki özgül genlerin açılıp kapanması
  - mRAN sentezi v.b.

# Sinyalin çoğaltılması

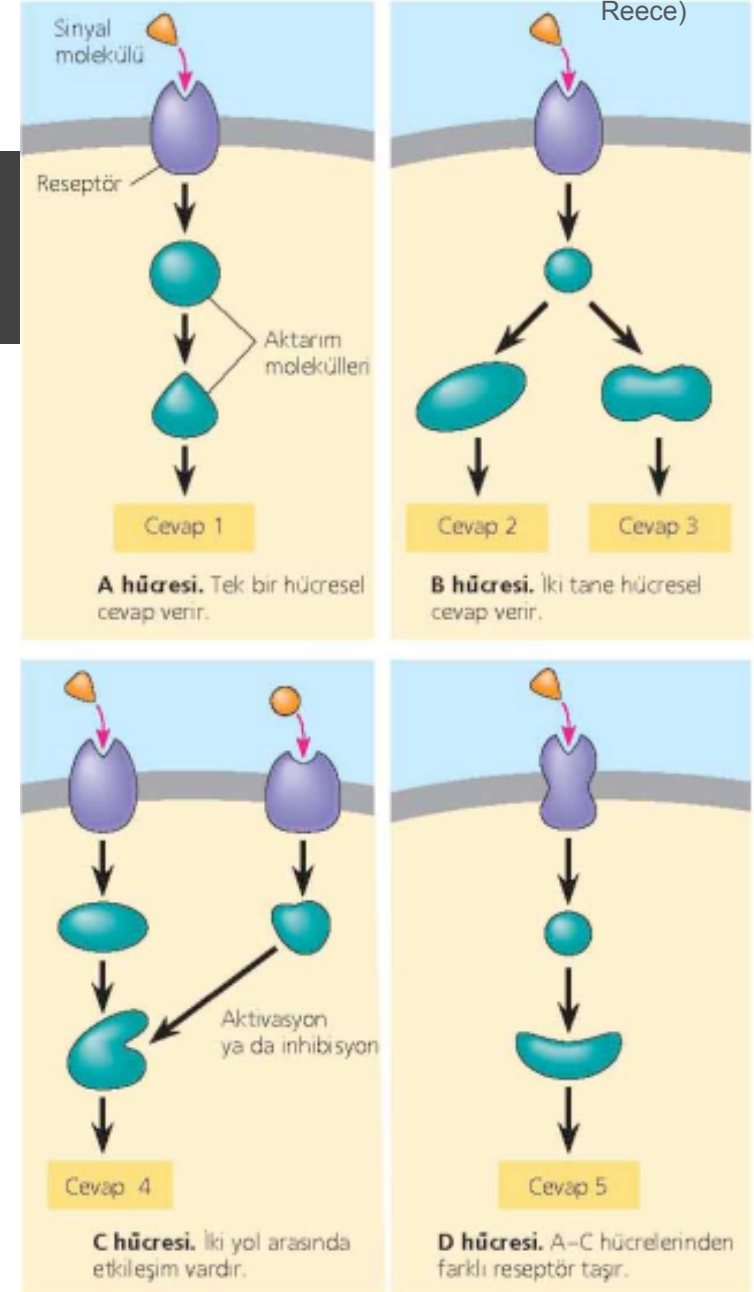
- Karmaşık enzim şelaleleri, hücrenin bir sinyale verdiği cevabı çoğaltır.
- Sonuçta karaciğer ya da kas hücrelerinin yüzeyindeki reseptöre bağlanmış olan az sayıdaki epinefrin molekülü, glikojenden yüz milyonlarca glukoz oluşturulmasına yol açar.

# Hücre haberleşmesinin özgülüğü

- Karaciğer ve kalp kası hücrelerini düşünelim.
- Her iki hücre de kan dolaşımı ile etkileşim içindedir.
- Epinefrin sinyali karaciğerde glikojen yıkımını hızlandırırken, kalbin daha hızlı kasılmasına yol açar.
- Bu farklılığın temel nedeni nedir?

# Sorunun cevabı

- Farklı hücre tipleri farklı protein setlerine sahiptir.
- O nedenle her hücre tipi, sahip olduğu proteinlerin türüne göre farklı hücresel cevaplar oluşturur.



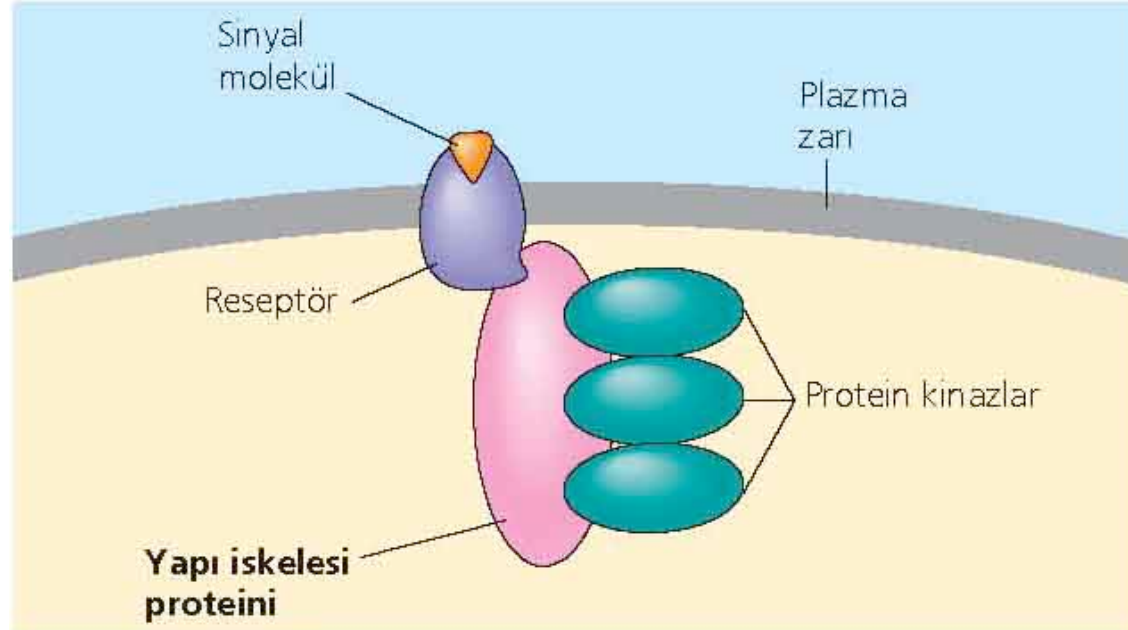
# Moleküllerin yerleşimi

- Őimdiye kadar gösterilen Őemalarda aktarım molekülleri sitoplazma içerisinde gelişigüzel dağılmış halde temsil edilmiştir.
- Ancak gerçekte bu moleküller sitoplazma içinde diffüze olmak için çok büyükürler.
- Peki bu moleküller gerçekte nasıl yerleşim gösterirler?



# Cevap: Yapı iskelesi proteinleri

- Aktarımda görevli diğer proteinlerin aynı anda bağlandıkları büyük aktarım proteinleridir.



# Wiskott-Aldrich Sendromu (WAS)

- Tek bir aktarım proteininin yokluğu; anormal kanama, egzema, enfeksiyonlar ve lösemi gibi farklı etkilere yol açar.
- Bu sendromda, bağışıklık sistemi hücrelerinde belirli bir aktarım proteininin eksikliği söz konusudur.

