

# FİZYOLOJİK SÜREÇLERDE HÜCRESEL HABERLEŞME MEKANİZMALARI

**Doç. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji A.D. Öğretim Üyesi

- ✓ Hücreden hücreye haberleşme
- ✓ Sinyal iletim sistemleri
- ✓ Tüm hücreler enformasyonu alıp işlemleyebilir

Vücudumuzdaki her hücre tek bir yaşam birimi olarak işlev görmekle birlikte homeostazisin sürdürülmesi ve özelleşmiş işlevlerin yerine getirilmesi için hücrelerin diğer hücreler ile haberleşmesi gerekmektedir.

## Dışarıdan gelen sinyaller

- Koku, metabolitler, iyonlar, hormonlar, büyüme faktörleri, nörotransmitterler: Kimyasal mesajcılar
- Işık, mekanik, termal uyarılar: Kimyasal mesajcılara dönüştürülürler.

Kimyasal mesajcılarının çoğu spesifik hücre-yüzey reseptörleri ile etkileşerek hücrenin o uyarana yanıtına aracılık eden bir dizi hücre içi reaksiyonu tetiklerler.

# Hücre-Hücre Haberleşme Mekanizmaları

1) Hücre-Hücre temasının olduğu doğrudan hücre-hücre haberleşme (Jukstakrin)

- Hücre-hücre bağlantıları
- Hücreden hücreye tanınma
- Nanotübler

2) Hücre-Hücre temasını gerektirmeyen dolaylı hücre-hücre haberleşme

- Kimyasal sinyaller
  - Otokrin
  - Parakrin
  - Nörotransmitterler (Sinaptik iletim)
  - Hormonlar (Endokrin)

**1) Fiziksel hücre-hücre temasını gerektiren doğrudan hücresel haberleşme (Jukstakrin)**

# Hücreler arası bağlantılar

- Hücreler birbirlerine özel bağlantı yapıları ile doğrudan bağlanabilirler
- Hücreler arası bağlantılar
  - **Desmozomlar:** Hücre adezyon molekülleri ile iki hücreyi birbirine tutturun yapılarıdır. Dokuların aşırı gerilmesini engeller
  - **Sıkı bağlantılar:** İki hücrenin birbirine adeta yapıştığı bölgeleridir. Hücreler arasından sızıntıyı önleyen sıkı bariyerler oluştururlar
  - **Gap junctions (oluklu bağlantılar):** İki hücrenin sitoplazmaları konneksin proteinlerinden oluşmuş tüneller ile birbirleri ile bağlantılıdır. İki hücre arasında doğrudan haberleşmeye olanak sağlar

# Oluklu bağlantılar (Gap Junctions)

- Konneksin altbirimlerinden oluşur
- Hekzagonal yapılanma
- 6 konneksin bir yarım kanal: Konnekson
- Toplam 12 konneksin
- En az 12 gen tarafından kodlanmaktadır.
- Moleküllere geçirgenlikteki çeşitliliği sağlar.
- <12.000 Da



# Oluklu bağlantılar (Gap Junctions)

- İki hücrenin sitoplazması arasında bağlantı sağlayarak küçük moleküllerin (<1.2-2 nm) ve iyonların geçişini olanaklı kılan yapılardır
- Makromoleküllerin yapıtaşları, cAMP, Ca<sup>2+</sup> vb.
- Metabolik ve elektriksel eşleşme sağlar.
- Çok sayıda hücrenin tek işlevsel birim gibi çalışmasına olanak sağlar.
- Örn: Kalp kası, düz kas

- Geçirgenlikleri  $\text{Ca}^{2+}$  , cAMP,  $\text{H}^+$  konsantrasyonu ve hücre zarı boyunca potansiyel farkı tarafından kontrol edilir. Fizyolojik olarak hücre-hücre haberleşmesinde son derece önemlidir.
- Örneğin hücrenin zarı hasarlanırsa, hücre içine yoğun  $\text{Ca}^{2+}$  girişi olur. Sitoplazmadaki yüksek  $\text{Ca}^{2+}$  konsantrasyonu aralıklı bağlantıların kapanmasına neden olur.
- Böylece, aralıklı bağlantılar kapanır ve kalsiyumun toksik etkilerine karşı diğer hücreler korunur.

# Hücreden hücreye tanınma

- Hücre zarında, diğer hücreler için sinyal oluşturan yüzey karbohidrat molekülleri (glikolipitler, glikoproteinler) bulunur
- Örn: İmmün sistemde kendi ve kendi-olmayan hücrelerin tanınması, Efrin proteinleri ve reseptörleri ile hücresel göçün düzenlenmesi

# Nanotüpler ile tünel oluşumu

- ✓ Filamentöz membran uzantıları
- ✓ İyonlar → Organeller
- ✓ Embriyonik gelişim, homeostazisin sürdürülmesi, enfeksiyöz ajanların yayılması, ilaç direnci vb.

## **2) Hücre-Hücre temasını gerektirmeyen dolaylı hücrel haberleşme**

# Kimyasal Sinyaller ile Haberleşme

- ✓ Bir hücre diğer bir hücre ile doğrudan bağlantı kurmadan da lokal veya uzak mesafede etkili kimyasal sinyal molekülleri aracılığı ile haberleşebilir.
- ✓ Kimyasallar bir hücreden salgılanır ve başka bir hücreyi hedef alır.
- ✓ Çoğunlukla **ligand-reseptör etkileşimini** gerektirir.

- **Ligand:** Sinyal iletim molekülü olarak etki gösteren ekstraselüler kimyasallardır.
- **Reseptör:** Hedef hücre zarında bulunan ve spesifik olarak ligandı bağlayan proteinlerdir.

**Ektraselüler sinyallerin hedef hücre üzerine etkisi yavaş veya hızlı olabilir**



# Kimyasal Haberleşme

- Lokal etkili kimyasal haberleşme
  - Otokrin
  - Parakrin
  - Nörotransmitterler (Sinaptik iletim)
- Uzak-mesafede etkili kimyasal haberleşme
  - Hormonlar
  - Nörohormonlar

# Parakrin ve Otokrin Haberleşme

- **Parakrin sinyaller:** Ligand salgıladıktan sonra difüzyonla yayılarak yakın çevredeki hedef hücreler üzerinde etki gösterir.
- **Otokrin sinyaller:** Ligand kendisini salgılayan hücreyi etkiler.

# Nörotransmitterler (Sinaptik iletim)

- Özel bir parakrin haberleşme şeklidir.
- Nöronal hücreler tarafından salgılanır, sinaps boyunca difüzyon ile yayılarak yakındaki nöron/salgı bezi/kas hücrelerini etkiler.

# Otokrin sinyal iletimi

Parakrin ve otokrin etkili sinyallerin uygun hedeflerine ulaşabilmesi için **difüzyonlarının sınırlı olması** gerekir:

- Komşu hücreler tarafından endositoz ile alınma
- Ekstraselüler enzimler tarafından parçalanma
- Ekstraselüler matriks tarafından bağlanma ve hareketsizleştirilme

# Hormonlar ve Nörohormonlar

- **Hormonlar:** Endokrin bezlerden salgılanan kimyasal mesajcılardır. Kan dolaşımı yoluyla uzak mesafelerdeki hedef hücrelerde etki gösterirler.
- **Nörohormonlar:** Nöron hücrelerinden salgılanan kimyasallar kan dolaşımı yoluyla uzak mesafelerdeki hedef hücrelerde etki gösterirler

**Her hücre ekstraselüler sinyal moleküllerinin spesifik kombinasyonlarına seçici olarak yanıtlar verir**

**Farklı hücre tipleri aynı ekstraselüler sinyal molekülüne genellikle farklı yanıtlar verirler**



# Kimyasal mesajcılar

- 1. Aminler:** Örn. Epinefrin
- 2. Peptidler ve proteinler:** Örn. Anjiyotensin II, insülin
- 3. Steroidler:** Örn. Aldosteron, östrojen, retinoik asit
- 4. Diğer küçük moleküller:** Örn. Amino asitler, nükleotidler, iyonlar ve gazlar

# Sinyal iletiminde rol oynayan reseptörler

## 1) Hücre içi (intraselüler) reseptörler/Nükleer reseptörler:

Sitoplazmada veya nükleusta lokalizedir. Nükleusta transkripsiyon aktivatörü veya inhibitörü olarak işlev görerek gen ifadesini etkilerler.

## 2) Plazma zarı reseptörleri

- Kanal kenetli reseptörler: Ligand kapılı iyon kanalları
- Enzim kenetli / Katalitik reseptörler: Enzimatik aktiviteye sahip reseptörler
- G-protein kenetli reseptörler: G proteinlerini aktive ederek efektör proteinleri (iyon kanalları veya enzimler) etkileyen reseptörler

## 3) Kesimlenme ile aktive olan (Proteaz-aktive) reseptörler

Class of Receptor	Subunit Composition of Receptor	Ligand	Signal Transduction Pathway Downstream from Receptor
Ligand-gated ion channels (ionotropic receptors)	Heteromeric or homomeric oligomers	<i>Extracellular</i> GABA Glycine ACh: muscle ACh: nerve 5-HT Glutamate: non-NMDA Glutamate: NMDA ATP (opening) <i>Intracellular</i> cGMP (vision) cAMP (olfaction) ATP (closes channel) IP <sub>3</sub> Ca <sup>2+</sup> or ryanodine	<i>Ion Current</i> Cl <sup>-</sup> > HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Cl <sup>-</sup> > HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> Ca <sup>2+</sup> , Na <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> K <sup>+</sup> Ca <sup>2+</sup> Ca <sup>2+</sup>
Receptors coupled to heterotrimeric (αβγ) G proteins	Single polypeptide that crosses the membrane seven times	<i>Small transmitter molecules</i> ACh Norepinephrine <i>Peptides</i> Oxytocin Parathyroid hormone Neuropeptide Y Gastrin Cholecystokinin <i>Odorants</i> <i>Certain cytokines, lipids, and related molecules</i>	<i>β</i> Directly activates downstream effector: Muscarinic ACh receptor activates atrial K <sup>+</sup> channel <i>α</i> Activates an enzyme: Cyclases that make cyclic nucleotides (cAMP, cGMP) Phospholipases that generate IP <sub>3</sub> and diacylglycerols Phospholipases that generate arachidonic acid and its metabolites
Catalytic receptors	Single polypeptide that crosses the membrane once May be dimeric or may dimerize after activation	ANP TGF-β  NGF, EGF, PDGF, FGF, insulin, IGF-1 IL-3, IL-5, IL-6, EPO, LIF, CNTF, GH, IFN-α, IFN-β, IFN-γ, GM-CSF CD45	Receptor guanylyl cyclase Receptor serine/threonine kinases Receptor tyrosine kinase Tyrosine kinase-associated receptor Receptor tyrosine phosphatase
Intracellular (or nuclear) receptors	Homodimers of polypeptides, each with multiple functional domains  Heterodimers of polypeptides, each with multiple functional domains	<i>Steroid hormones</i> Mineralocorticoids Glucocorticoids Androgens Estrogens Progestins <i>Others</i> Thyroid hormones Retinoic acid Vitamin D Prostaglandin	Bind to regulatory DNA sequences and directly or indirectly increase or decrease the transcription of specific genes

# 1) Hücre içi reseptörler

- Lipofilik ligandlar
- Reseptörleri: Sitozol/Nükleus
- Hücresel yanıt: Gen ifadesinin artışı veya azalışı

# Lipofilik mesajcılar ile sinyal iletimi

- ✓ Plazma membranından difüzyonla geçebilirler
- ✓ Hücre içi reseptörlere bağlanırlar
- ✓ Aktive olan reseptörler DNA'da gen ifadesini etkileyen özgün kontrol dizilerine bağlanırlar
- ✓ Oluşan yanıt yavaştır ancak etkisi uzun sürelidir
- ✓ Testosteron, östrojen, kortizol, tiroid hormonu vb.

## 2) Plazma zarına bağlı reseptörler

- Hücre yanıtı
  - İyonların zar boyunca hareketi
  - Enzimlerin fosforilasyonu
- Genel mekanizmalar
  - Kanal kenetli reseptörler
  - Enzim kenetli reseptörler
  - G-protein kenetli reseptörler

# Zara bağlı reseptörler ile sinyal iletimi

- Mesajcı ligandlar (birinci mesajcılar) zardan geçemezler.
- Reseptörleri iyon kanalları, G-protein kenetli veya içsel kinaz aktivitesine sahip reseptörler gibi çok farklı yapıdadır.
- Aşağı yönde pek çok aracı molekülü aktive ederek gen ifadesini veya hücre içi pek çok hedef molekülü etkilerler.

## Hücre yüzeyi reseptörleri ile sinyal iletimi genel olarak 6 basamakta gerçekleşir.

- 1) Sinyal molekülünün reseptör tarafından **tanınması**: Substrat-enzim etkileşimine benzer. Non-kovalan etkileşimler rol oynar: İyonik bağlar, van der Waals etkileşimleri, Hidrofobik etkileşimler
- 2) Ekstraselüler sinyalin hücre içi sinyale veya ikinci mesajcı moleküllere **dönüştürülmesi**: Ligandın bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olarak reseptörün içsel enzimatik aktivitesini indükler veya membranda/sitoplazmada lokalize diğer enzimlerle etkileşimini uyarır.
- 3) İkinci mesajcı sinyallerinin uygun efektör moleküllere **iletilmesi**: İntraselüler kinazların ve fosfatazların aktivasyonu ile diğer enzimlerin ve proteinlerin aktivitelerinin değiştirilmesi vb.



## Hücre yüzeyi reseptörleri ile sinyal iletimi genel olarak 6 basamakta gerçekleşir.

- 4) Efektörün **modülasyonu**: Efektörler; enzimler, iyon kanalları, hücre iskeleti bileşenleri ve transkripsiyon faktörleri gibi çok çeşitlilik gösteren moleküllerdir. İkinci mesajcılar bu moleküllerin gen ifadelerini veya aktivitelerini modüle edebilirler. Aynı zamanda hücre içi lokalizasyonlarını ve substrata erişebilirliklerini de modüle edebilirler.
- 5) Hücrenin başlangıç uyarısına **yanıtı**: Çok sayıda sinyal iletim yolağından gelen girdinin entegrasyonunu gerektirir.
- 6) Geri besleme mekanizmaları ile yanıtın **sonlanması**.

**Aktive olan pek çok hücre yüzey reseptörü, hücre yüzeyinden aldıkları sinyalleri küçük moleküller ve hücre içi sinyal iletim proteinleri ağı aracılığı ile aktarır.**

**Pek çok hücre içi sinyal iletim proteini fosforilasyon veya GTP bağlanması ile aktive olan moleküler anahtarlar olarak işlev görür.**

**Sinyal iletim proteinlerinde çok farklı tipte etkileşim bölgeleri (domain) bulunmaktadır.**

- ✓ Src homology 2 bölgeleri (SH2)
- ✓ Fosfotirozin-bağlanma bölgeleri (PTB)
- ✓ Plekstrin homoloji (PH) bölgeleri
- ✓ Birden fazla bölge içerenler: Adaptör proteinler

## Hücrelerin bir sinyale duyarlılıkları değişebilir.

- ✓ Adaptasyon (uyum)/ Desensitizasyon(duyarsızlaşma): Uyarana uzun süreli maruziyet sonucu hücrenin uyarana verdiği yanıtın azalması
- ✓ Sinyal molekülünün konsantrasyon değişikliklerine yanıt verebilmesi

# **Sinyal iletiminde rol oynayan hücre yüzey reseptörleri**

# Kanal kenetli reseptörler:

## Ligand kapılı iyon kanalları (iyonotropik reseptörler)

- Reseptör ve kanal aynı proteindir.
- Etki doğrudandır.
- Ligandın bağlanması kanalın açılması/kapanmasına neden olur.
- Yanıt hızlıdır.
- AMPAR, NMDAR vb.

# Kaynaklar

Walter F. Boron and Emile L. Boulpaep. Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. (2017). Saunders Elsevier

Thomas D. Pollard, William C. Earnshaw. Cell Biology. (2008)  
Saunders

Cooper G and Housman RF. Hücre: Moleküler Yaklaşım. (2016)  
İzmir Tıp Kitabevi

ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., & WALTER, P. (2008). *Molecular biology of the cell*. New York, Garland Science.