

FİZYOLOJİK SÜREÇLERDE İKİNCİ HABERCİ SİSTEMLERİ VE SİNYAL İLETİM YOLAKLARI

Doç. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji A.D. Öğretim Üyesi

- Pek çok hücre yüzey reseptörü, hücre içinde doğrudan veya G-protein aracılığı ile reseptörlerle ilişkili olan hedef enzimleri uyarır.
- Hedef enzimler ligandın bağlanması ile oluşan sinyali çoğaltarak hücre içine iletirler.
- Çoğu durumda iletim hücre yüzeyinden farklı hücre içi hedeflere doğrudur: Hücre içi sinyal iletimi
 - Sitoplazmik hedefler
 - Gen ifadesini düzenleyen transkripsiyon faktörleri
- Ligand: Birinci mesajcı
- Sinyalin iletilmesini ve çoğaltılmasını sağlayan aracı moleküller: İkinci mesajcılar

İkinci mesajcılar

- Yarı ömürleri kısa olan sinyal iletim molekülleridir.
- Artmış konsantrasyonları bir veya daha fazla sayıda hücresel enzimin aktivitesinde hızlı değişimlere neden olur.
- İkinci mesajcılarının uzaklaştırılması veya parçalanması hücresel yanıtı sonlandırır.

Hücre içi önemli ikinci mesajcılar

- Siklik nükleotitler
 - cAMP
 - cGMP
- Zar lipiti türevleri
 - DAG
 - Fosfatidil inozitoller: IP_3 ve PIP_3
 - AA
- Ca^{2+}
- NO/CO

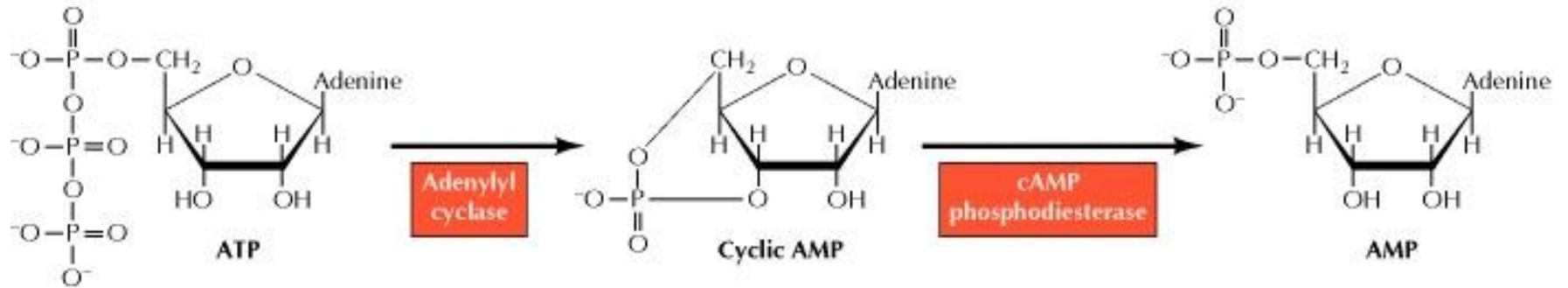
SİKLİK NÜKLEOTİTLER

cAMP

- Earl Sutherland (1915-1974)
- Epinefrin; Glukojen → Glukoz
- 1958: cAMP
- 1971: Nobel Ödülü (for his discoveries concerning the mechanisms of the action of hormones)



cAMP



cAMP'nin hedef enzimleri

cAMP bağımlı protein kinaz: Protein kinaz A

- Tetramer yapıda: **İnaktif**
- Düzenleyici (x2) ve Katalitik (x2) alt birimler
- cAMP düzenleyici alt birimlere bağlanır
- Düzenleyici alt birimler katalitik alt birimlerden ayrılır
- Serbest katalitik alt birimler: **Aktif**
- Hedef proteinleri Serin amino asitlerinden fosforiller

Glikojen metabolizmasında cAMP'nin rolü

cAMP bağımlı PKA: 2 hedef enzimi fosforiller

Fosforilaz kinaz

Glikojen sentaz

Glikojen yıkımını indüklerken; glikojen sentezi inhibe eder

Sinyal: Hücre yüzeyi → Sitoplazma

İkinci mesajcılar hücre içi sinyal iletimi sırasında sinyali çoğaltırlar: **Sinyal amplifikasyonu**

cAMP'nin gen ifadesi üzerine etkisi

- cAMP artışı belirli hedef genlerin ifadesini artırır.
- Düzenleyici dizilerinde cAMP yanıt elementleri (**CRE**: cAMP response elements) içeren genler
- Sinyal: Hücre yüzeyi → Nükleus
- Protein kinaz A'nın aktif katalitik alt birimleri **CREB** (CRE-bağlanma proteini) proteinini fosforiller
- Gen ifadesi uyarılır
- Fizyolojik önemi: Hücre proliferasyonu, sağ kalımı ve farklılaşmasının düzenlenmesi

Protein kinazlar ile uyarılan hücresel yanıtın sonlanması:
Sitoplazmik fosfatazlar

cAMP'nin çoğu etkisi PKA aracılığı ile gerçekleşmekle birlikte doğrudan iyon kanallarını da düzenleyebilir.

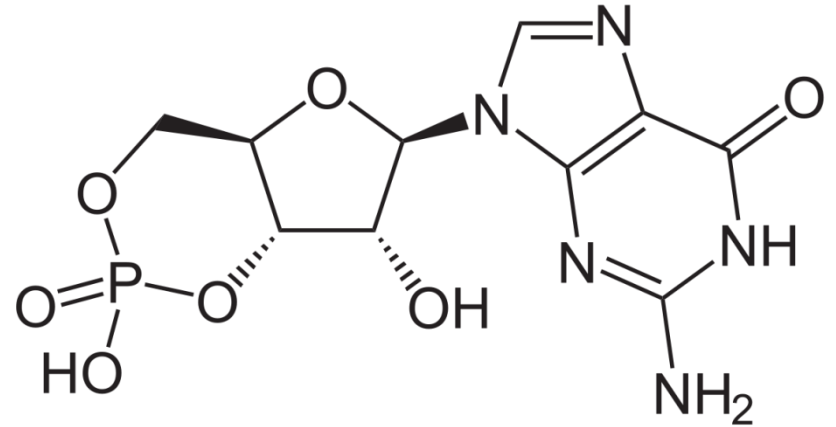
- ✓ Protein fosforilasyonundan bağımsızdır.
- ✓ Koku duyusunun fizyolojisinde son derece önemlidir.
- ✓ Koku reseptörlerinin çoğu G-protein kenetli reseptörlerdir.
- ✓ Reseptörün aktivasyonu adelinat siklazin aktivasyonuna ve cAMP artışına neden olur.
- ✓ cAMP plazma zarındaki Na^+ kanallarını açarak olfaktör reseptör nöronlarının depolarizasyonuna neden olur.

cGMP

- Guanilil siklaz enzimi tarafından GTP'den sentezlenir
- Fosfodiesteraz enzimi ile GMP'ye dönüştürülür.
- NO, cGMP sentezini uyarır
- Guanilil siklaz NO ve peptid ligandlar tarafından aktive edilir.
- cGMP'nin fizyolojik önemi:
 - Kan damarlarının genişlemesi
 - Retinada çomak hücrelerinin ışığa yanıtı

cGMP

- Etkisini genellikle cGMP protein kinaz üzerinden gösterir.
- İyon kanalları gibi diğer hücresel hedefleri doğrudan düzenleyebilir.



cGMP: Işık olarak alınan görsel sinyallerin sinir uyarılarına dönüştürülmesi

- ✓ Rodopsin: Çomak hücrelerinde bulunan G-protein kenetli fotoreseptör
- ✓ Transdusin: G-protein
- ✓ Işık → Fotoreseptör aktivasyonu
- ✓ G proteinin alfa alt birimi cGMP fosfodiesteraz enzimini aktive eder.
- ✓ Hücre içi cGMP miktarı azalır.
- ✓ cGMP kapılı katyon kanalları kapanır.

ZAR LİPİTİ TÜREVLERİ

- Hücre içi sinyal iletim yollarının büyük bir çoğunluğu zar fosfolipiti olan **fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfat (PIP₂)** molekülüne dayanmaktadır.
- PIP₂ , plazma zarının sitozole bakan tabakasında (iç tabaka) bulunur.
- Bazı hormonlar ve büyüme faktörleri PIP₂'nin fosfolipaz C ile hidrolizini uyarır.
- 2 farklı ikinci mesajcı oluşur:
 - **Diaçilgliserol (DAG)**
 - **İnozitol 1,4,5-trifosfat (IP₃)**

PLC'nin aktivasyonu

- 1) Reseptör tirozin kinazlar: PLC- γ
- 2) G-protein kenetli reseptörler: PLC- β

Diaçilgliserol:DAG

- Protein kinaz C ailesine dahil serin/treonin kinazları aktive eder.
- Fizyolojik önemi: Hücre büyümesi ve farklılaşmasının kontrolü
- PKC hedefleri: Enzimler, transkripsiyon faktörleri, diğer proteinler

İnozitol 1,4,5-trifosfat :IP₃

- ✓ Hücre içi kaynaklardan Ca²⁺ salgılanmasını uyarır.
- ✓ Hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonu çok düşük tutulur:
 - ✓ Ca²⁺ pompaları (Plazma zarı ve ER zarında)
- ✓ ER hücre içi Ca²⁺ kaynağıdır.
- ✓ IP₃, ER zarındaki **IP₃ reseptörü**ne bağlanır
- ✓ IP₃ reseptörü: Ligand kapılı Ca²⁺ kanalıdır.
- ✓ ER'den sitoplazmaya Ca²⁺ salgılanır.
- ✓ Hücre içi Ca²⁺ artışı hedef proteinlerin aktivitelerini etkiler.
 - ✓ Protein kinazlar ve fosfatazlar
 - ✓ Örn: Protein kinaz C (Hem DAG hem de IP₃ ile aktive olur)

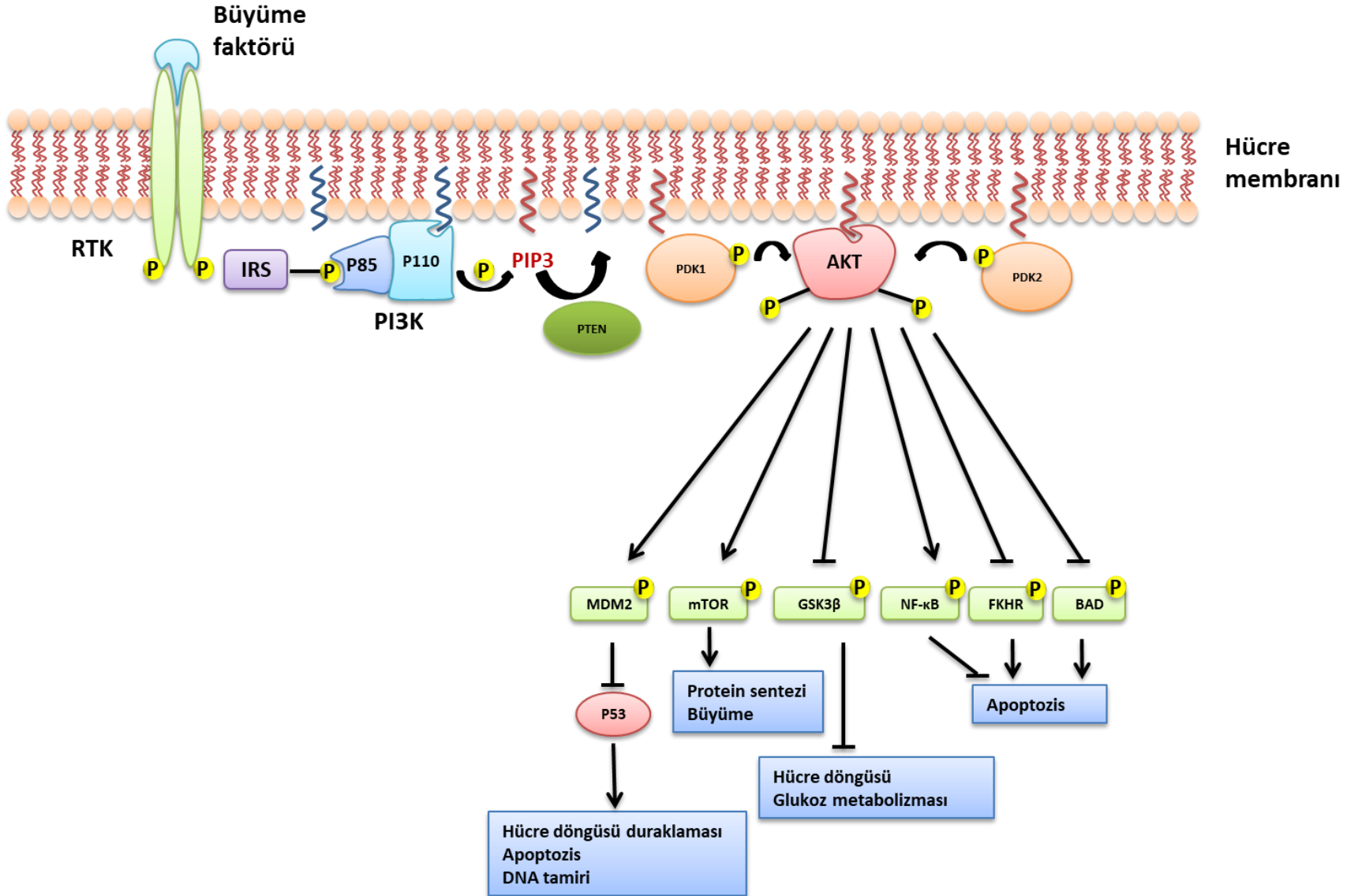
Fofatidilinositol 3,4,5-trifosfat:**PIP₃**

- PIP₂ sadece DAG ve IP₃ kaynağı değildir.
- Hücre sağ kalımında önemli rol oynayan başka bir ikinci mesajcı yolağı için başlangıç noktasıdır.
- Bu yolakta PIP₂, PIP₃'e fosforile olur.
- **Fosfoinozitol (PI) 3-kinaz: PI3K**
- PI3K, G-proteinler ve reseptör tirozin kinazlarca aktive olur

PIP₃'ün hedefleri

- ✓ Hücresel sağ kalımda önemli rol oynayan protein serin/treonin kinaz: Akt
- ✓ Akt'nin hedefleri: Hücre metabolizması ve protein sentezini düzenleyen protein kinazlar vb.

PIP₃-Akt yolağı



İkinci mesajcılar diğer zar fosfolipitlerinden de köken alabilirler

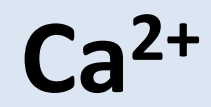
- Büyüme faktörleri tarafından uyarılan **fosfatidilkolin**'in hidrolizi **DAG** oluşumu için diğer bir kaynaktır. Hücre çoğalması için önemli bir sinyaldir.
- **Sfingomiyelin**'in çeşitli ekstraselüler uyaranlara cevaben parçalanması ile oluşan «**seramit**» de hücre sağ kalımı ve çoğalmasını düzenleyen önemli bir ikinci mesajcıdır.

Araşidonik asit: AA

- Membran fosfolipitlerinin hidrolizi sonucu açığa çıkan önemli bir ikinci mesajcıdır.
- Fosfolipaz A2, AA'nin gliserol-fosfolipitlerden ayrılmasını ve hücreSEL etkilerinin açığa çıkmasını başlatır.
- AA bir seri enzimatik reaksiyonla biyolojik olarak aktif metabolitlere dönüştürülür: **Eikosanoitler**

AA, doğrudan ve dolaylı yollarla eikosanoitlere dönüştürülür

Alerjik ve inflamatuvar süreçler, platelet agregasyonu, vasküler düz kas işlevi ve gastrik asit sekresyonu



Ca²⁺

- ✓ Çoğu etkisi Ca²⁺ bağlanma proteini «**kalmodulin**» üzerinden gerçekleşir.
- ✓ Kalmodulin, sitozolik [Ca²⁺] 0.5 μM'a yükseldiğinde Ca²⁺'u bağlayarak aktive olur : **Ca²⁺/kalmodulin**
- ✓ Ca²⁺/kalmodulin hedef proteinlere bağlanarak onları aktive eder.
- ✓ Protein kinazlar: **Ca²⁺/kalmodulin- bağımlı kinazlar**
 - ✓ Miyozin hafif-zincir kinaz
 - ✓ **CaM kinaz ailesi**
 - ✓ Hedef: Enzimler, transkripsiyon faktörleri (**örn: CREB**), iyon kanalları

cAMP ve Ca^{2+} sinyal iletim yolları koordineli olarak işlev görerek pek çok hücreyel yanıtı düzenlerler

- ✓ Ca^{2+} /kalmmodulin: Adenilat siklaz ve fosfodiesterazları düzenler
- ✓ Ca^{2+} kanallarının cAMP tarafından düzenlenmesi
- ✓ Hedef proteinlerin hem PKA hem Ca^{2+} /kalmmodulin-bağımlı kinazlarca fosforillenmesi

Ca²⁺'un hücre içi artışı için tek kaynak ER'den IP₃ aracılı salgılanma değildir.

- IP₃ –aracılı hücre içi kaynaklardan salgılanma geçici Ca²⁺ artışına neden olur.
- Daha sürdürülebilir artış **plazma zarındaki Ca²⁺ kanalları** ile ekstraselüler olarak sağlanır.
- Nöron ve kas hücresi gibi elektriksel olarak uyarılabilir hücreler için son derece önemli
- Voltaj-kapılı Ca²⁺ kanalları
- Hücre içi Ca²⁺ artışı Ryanodin reseptörleri olarak bilinen **Ca²⁺ kanallarını aktive eder.**
- Nöronlardan nörotransmitter salgılanması: Ekzositoz
- Kas hücresinde kasılma

Nitrik Oksit: NO

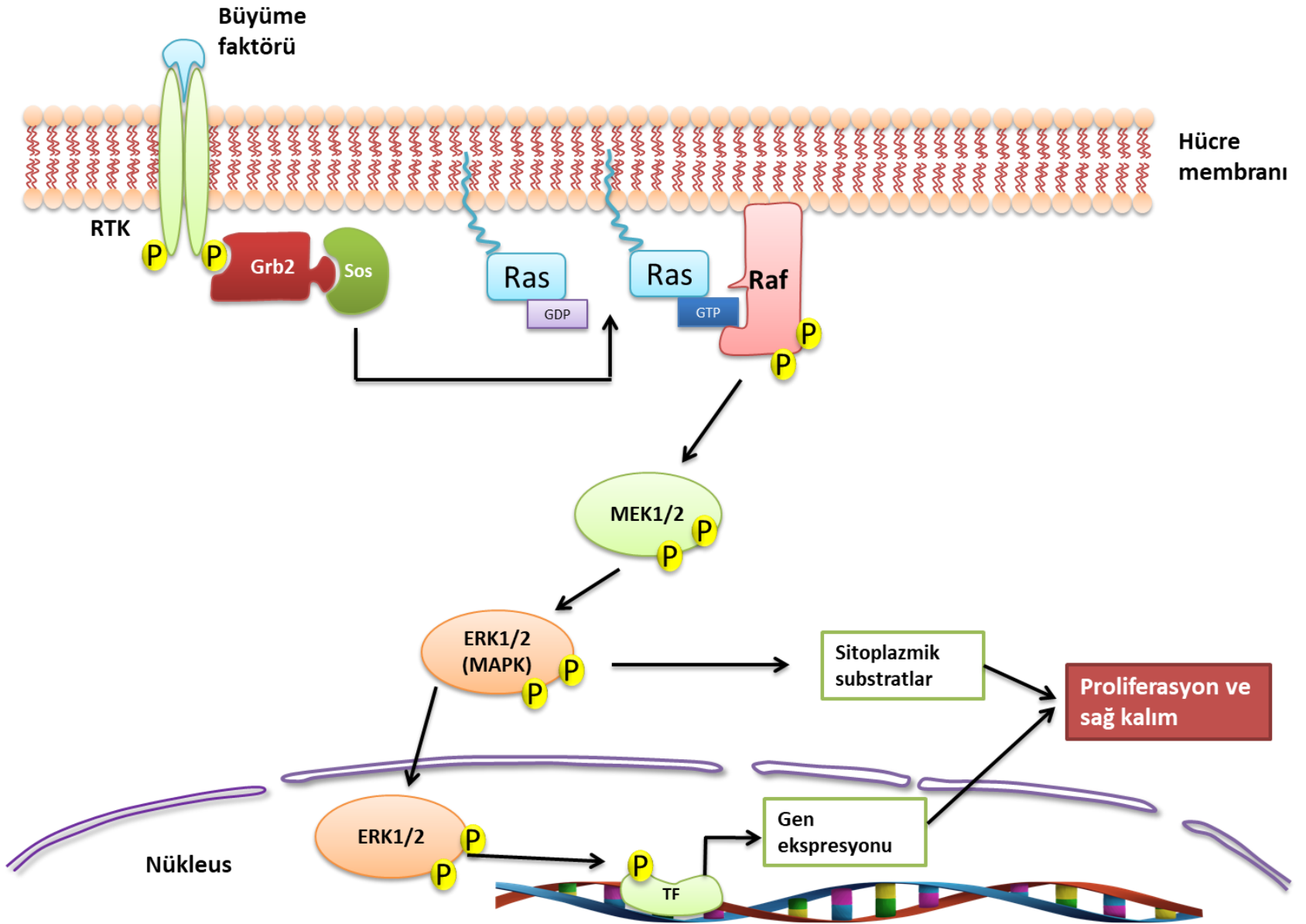
- İkinci mesajcıdır, hücre zarından difüzyonla geçerek komşu hücreleri etkileyebilir.
- Arjinin ve Oksijenden sentezlenir
- NO sentaz
- Çözünür guanilil siklaz enzimini aktive eder.
- cGMP miktarı artar ve Protein kinaz G aktive olur
- Kan damarlarının gevşemesi apoptozis vb. süreçlerde rol oynar.

Ras, Raf ve MAPK yolağı

- Bu yolağın merkezi bileşenleri protein-serin/treonin kinazlardır: **MAP kinazlar**
- MAP kinazlar hücre çoğalması ve farklılaşmasının önemli düzenleyicilerdir.
- Memelilerde en iyi bilinen: **ERK** (*extracellular signal-regulated kinase*) ailesi kinazlar
- RTK veya G-protein kenetli reseptörler ile uyarılabilir.

ERK yolağının aktivasyonu

- RTK
- G-protein kenetli reseptörler
- Protein kinaz
- Ca²⁺ ve cAMP yolakları



JAK/STAT Yolağı

