

Hücrelerarası İletişim

Hücre Haberleşmesine Genel Bakış

- Hücreler arası iletişim çok hücreli canlılar için hayati önem taşımaktadır.
- *Sacharomyces cerevisiae* maya hücresinin α ve alfa olmak üzere iki cinsi bulunmaktadır. Alfa üzerinde α faktör reseptörleri ve α üzerinde ise alfa faktör reseptörleri bulunmaktadır ve iki hücre bu şekilde iletişim kurarak çoğalırlar.
- Hücrenin yüzeyine gelen sinyalin hücresel cevabı ortaya çıkarmasını sağlayan süreç **sinyal aktarım yolu** olarak adlandırılmaktadır.

İletişim içinde olan hücreler birbirlerine yakın ya da uzak olabilirler

Çok hücreli organizmalarda hücre haberleşmesi kimyasal mesajcılarla sağlanmaktadır. Mesaj veren hücrenin salgıladığı moleküle **lokal düzenleyici** adı verilmektedir. Hayvalardaki lokal düzenleyicilere örnek olarak *büyüme faktörleri* verilebilir. Tek bir hücrenin ürettiği büyüme faktörü molekülleri yakındaki çok sayıda hücre tarafından algılanır bu tip lokal haberleşmeye **parakrin haberleşme** adı verilmektedir.

Uzak mesafelerdeki hücrelerin birbiriyle iletişim kurmaları ise hormonlar aracılığıyla olur.

Hücre haberleşmesinin 3 temel aşaması

1. **Sinyal alma:** hedef hücrenin hücre dışından gelen bir sinyali algılaması, hücrenin yüzeyinde bulunan hücresel proteine bağlandığında algılanır.
2. **Sinyal aktarımı:** sinyal molekülü bağlandığı proteini değişikliğe uğratır ve sinyali özgül hücresel cevap ortaya çıkaracak forma dönüştürür.
3. **Cevap:** aktarılan sinyal özgül bir cevabı tetikler.

Sinyal Alma Ve Sinyal Aktarımının Başlaması

Kimyasal sinyalin hedefi olan hücre bu sinyalin reseptörlerine sahiptir. Anahtar-Kilit ilişkisi vardır. Sinyal reseptörlerinin çoğu plazma zarında bulunan proteinlerdir.

3 temel zar reseptörü bulunmatadır. Bunlar;

- G-proteinine bağlı reseptörler
- Tirozin-kinaz reseptörleri
- İyon kanalı reseptörleri

G Proteinine Bağlı Reseptörler

G protein adı verilen bir protein yardımı ile işlev görürler. Embriyonik dönemde, hormon ve nörotransmitter haberleşmesinde g proteinine bağlı reseptörler rol oynamaktadır.

Sinyal molekölü G proteinine bağlı reseptörün hücre hücre dıőı yüzeyine bağlanır, aktive olan reseptör g proteinine bağlanacak şekilde değişikliğe uğrar, GTP ile GDP yer deęiőtirerek G proteinini aktive eder ve G proteini enzim yapısında olan bir başka proteine bağlanarak aktivitesini değiştirir.

Tirozin Kinaz Reseptörleri

Hücrede büyüme, bölünme vb faaliyetlerin gerçekleştirilebilmesi için aynı anda birden fazla sinyal aktarımı yapılması gerekmektedir. Büyüme faktörleri genellikle bir tirozin kinaz reseptörüdür.

Sinyal molekülleri bağlanma reseptörüne tutunduğunda iki polipeptid bir araya gelerek dimer oluşturur. Her polipeptidin tirozin-kinaz bölgesi diğer polipeptid üzerindeki tirozinleri fosforile eder. Aktive olan reseptör protein hücre içindeki özgül proteinlere bağlanabilir. Bu proteinler her biri özgül bir hücresel cevaba neden olan sinyal aktarım yolunu başlatabilir. Tirozin kinaz reseptörleri aynı anda birkaç farklı sinyal aktarım yolunu aktive edebilirler.

İyon Kanalı Reseptörleri

Kimyasal sinyalleri alan bazı zar reseptörleri ligand varlığında açılıp kapanan iyon kanallarıdır. Kimyasal sinyale karşı açılıp kapanan porlar içermektedir. Bu porlardan sodyum ve kalsiyum özgül iyonların geçişine izin verir ya da engeller.

Hücre içi reseptörler

Sinyal reseptörlerinin bazıları hücrede sitozol ya da çekirdekte de yer alabilir. Kimyasal habercinin reseptöre ulaşabilmesi zarı geçebilmesi gerekmektedir. Steroid ve tiroid hormonları hidrofobik kimyasallardır ve zarın hidrofobik kısımlarından geçebilirler.

Sinyal Aktarım Yolları

- Plazma zarındaki bir reseptöre sinyal molekülünün bağlanması sinyal aktarım yolundaki ilk aşamadır ve belli bir cevaba yol açar.
- Aktive olan bir reseptör domino taşı etkisi ile bir başka proteini aktive eder. Bu protein başka bir molekülü aktive eder ve süreç sonunda hücrenel bir cevap ortaya çıkar.
- Sinyali reseptörden cevaba yönelten moleküller genellikle proteinlerdir.
- Sinyal aktarımı sırasında proteinler konformasyonel değişimler gösterir. Bu süreçte fosforilasyon rol oynamaktadır.

Protein Fosforilasyonu

- Protein fosforilasyonu protein aktivitesini düzenleyen bir mekanizmadır. ATP'den proteine fosfat grupları aktaran enzime **protein kinaz** adı verilir.
- Sinyal aktarım yollarında aktarım yapan moleküllerin çoğu protein kinazlardır. Bunlar birbirleri üzerine etki ederler.
- Sinyal fosforilasyon şelalesi ile aktarılır. Bu süreçteki her fosforilasyon proteinde konformasyonel değişiklikler yaratır.
- Genlerimizin %1'inin protein kinazları kodladığı düşünülmektedir. Bir hücrede yüzlerce farklı protein kinaz bulunur. Hücre üremesi üzerinde de rol oynayan protein kinazların aktivitelerinde meydana gelen aksaklıklar anormal hücre büyümesi/kansere neden olur.

Bazı küçük moleküller ve iyonlar sinyal iletiminin temel bileşenleridir

Sinyal aktarım yollarındaki bileşenlerin tümü proteinlerden oluşmaz, küçük moleküller ve iyonlar da bu süreçte görev alır. Bunlara ikinci mesajcılar adı verilmektedir. Küçük ve suda çözünen ikinci mesajcılar hücreye kolaylıkla difüze olabilmektedir.

cAMP (Siklik AMP)

Epinefrinin karaciğer hücresinin plazma zarından geçmeksizin glikojen yıkımına neden olduğu anlaşıldığında ikinci mesajcılar üzerine çalışmalar başlamıştır.

Epinefrinin plazma zarına bağlanmasında cAMP (siklikAMP) adı verilen bir bileşiğin rolü olduğu anlaşılmıştır.

Kalsiyum İyonları ve İnositol Trifosfat

Kalsiyum cAMP'den daha yaygın olarak kullanılan ikinci habercidir. Sitozolik kalsiyum yoğunluğunun artması hayvan hücrelerinde kas kasılması, belli bileşiklerin salınımı ve hücre bölünmesi gibi cevaplara neden olur.

Belli bir fosfolipidden üretilen diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) kalsiyum salınımına yol açan ikincil mesajcılardır.

Kalmodulin kalsiyum iyonlarını aktive ederek sinyal aktarımında görevli olan proteinleri uyarır.

Kalsiyum iyonlarının kalmoduline bağlanması onların şeklini değiştirir ve diğer proteinlere bağlanarak onları aktif ya da inaktif edebilirler.

Sinyallere verilen hücresel cevaplar

Sinyal aktarım yolunun son aşamasında bir ya da daha fazla hücresel etkinlik düzenlenir.

Hücre yüzeyine gelen ilk sinyal ile oluşturulan cevap arasında pek çok basamak bulunmaktadır.

Sinyalin çoğaltılması: karmaşık enzim şelaleleri hücrenin bir sinyale verdiği cevabı çoğaltır. Şelalenin her basamağında aktive edilmiş ürün sayısı bir öncekinden daha fazladır.

Hücre haberleşmesinin özgüllüğü: vücudumuzda bulunan farklı hücreler farklı sinyallere cevap verirler. Bazı sinyaller birden çok hücreyi etkileyebilir ancak bunun sonucunda ortaya çıkan hücresel cevap farklı olabilir.

- Farklı hücre tipleri farklı protein setlerine sahiptir.
- Bir hücrenin sinyale verdiği cevap bu hücrenin sahip olduğu sinyal reseptör proteinlerine ve cevabı yerine getirmek için gereken proteinlere bağlıdır.
- Aynı sinyale farklı cevaplar veren iki hücre sinyali alan ve ona cevap veren bir ya da daha fazla protein açısından farklılık taşır.
- Yapı iskelesi proteinleri**, aktarımda görevli diğer proteinlerin bağlandıkları büyük aktarım proteinleridir.
- Örneğin beyin hücrelerindeki yapı proteinleri sinapslardaki sinyal yollarında görev yapan proteinleri sürekli birarada tutarak sinyal iletiminin hızlı ve doğru olmasını sağlarlar (sinyal aktarımını kolaylaştırma).