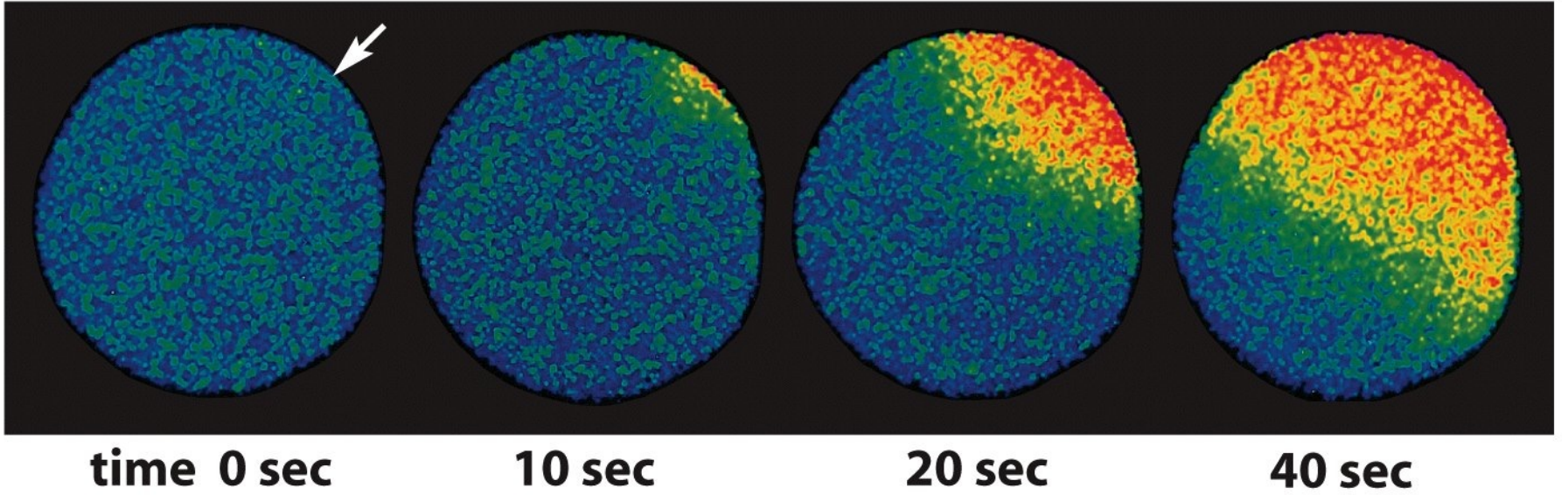


IP₃ ER üzerindeki IP₃-kapılı Ca²⁺ kanallarını açarak Ca²⁺ salınımını uyarır.

Ca²⁺ salınımını durdurmak için

- IP₃'ler defosforile edilir
- IP₃'ler IP₄'lere fosforlanır
- Ca²⁺'lar **hücre dışına** pompalanır.

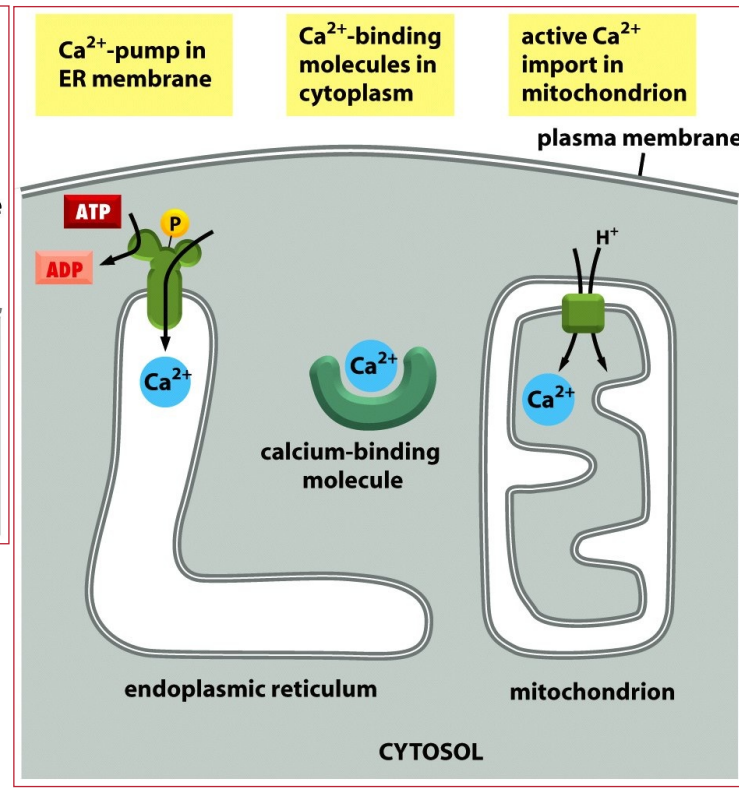
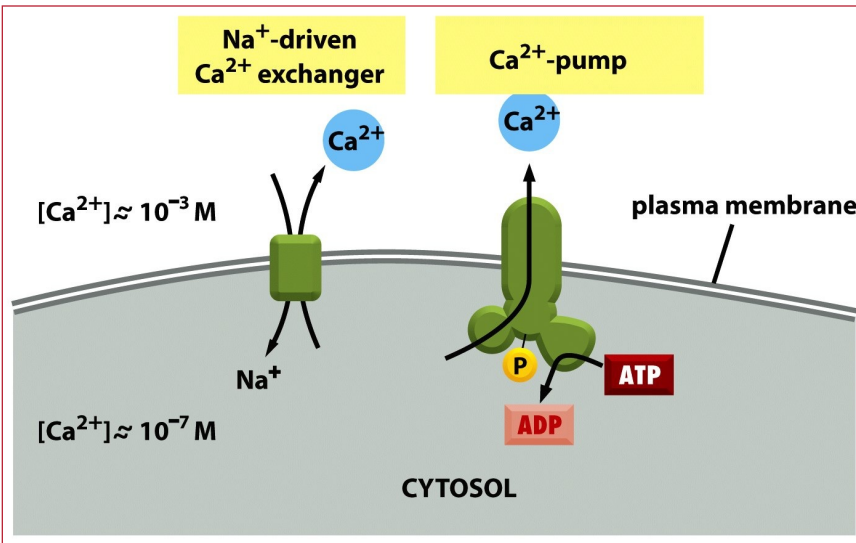
Zarda kalan DAG'ler eikasonoid veya araşidonik asit yapımında kullanılır. İkinci görevleri ise PKC'yi aktifleştirmektir.



Ca²⁺ ikincil mesajcı olarak görev yapar

G proteinin etkisiyle hücrenin pek çok mekanizma faaliyete geçer,

Embriyonik gelişimin başlaması, kas kasılması, sinir hücrelerinde iletim görevleri vardır. ??



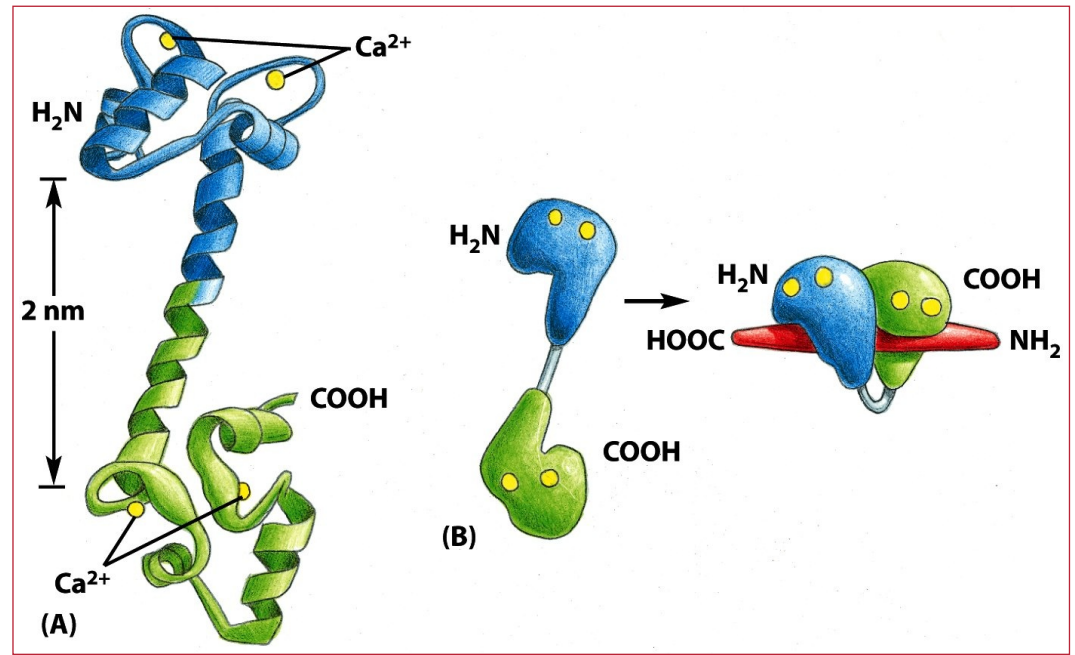
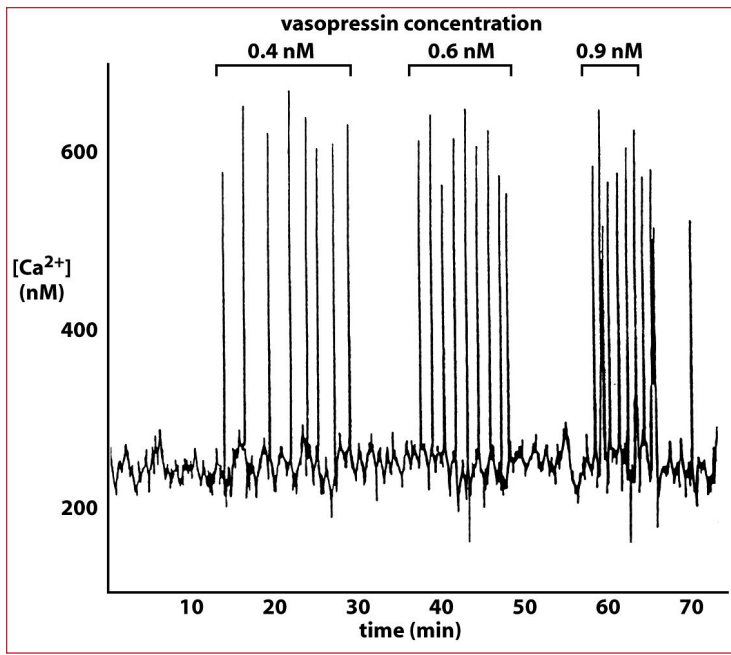
Ca^{2+} aracılı sinyali iletimi yapan 3 ana Ca^{2+} kanalı vardır.

Voltaja bağımlı Ca^{2+} kanalları, Nörotransmitter salınımında etkilidir.

IP_3 kapılı Ca^{2+} kanalları

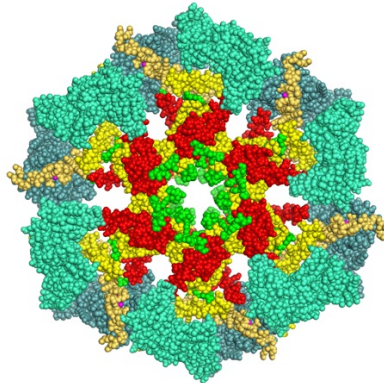
Riyanodin reseptörü, kas kasılmasında etkilidir

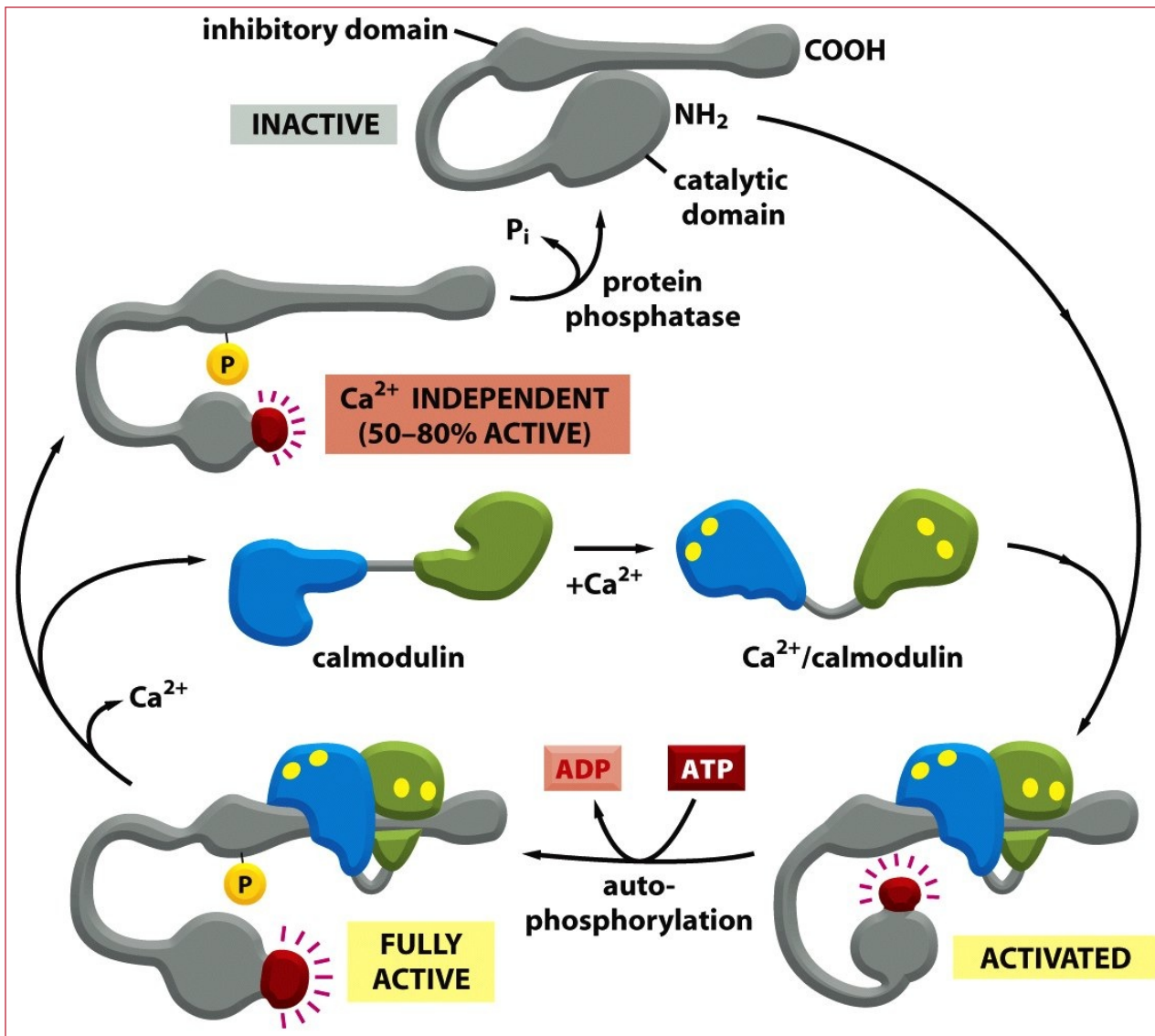
ER'da Ca^{2+} salınımı ve alımı enerji kullanarak sağlanabilir, mitokondri de bunda etkilidir.



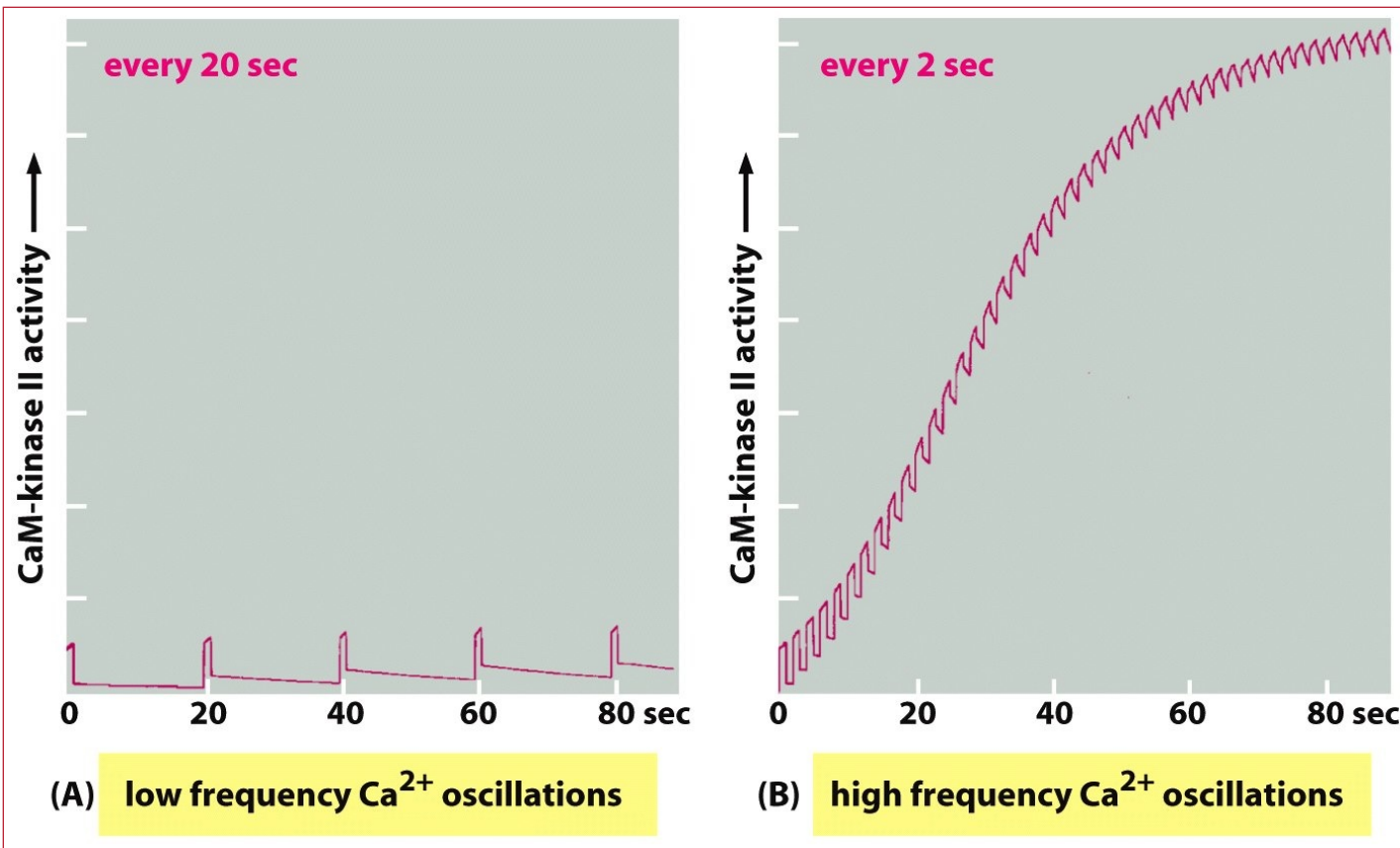
Ca²⁺ uyarıları civi olarak adlandırılır.

Kalmodülin 4 adet Ca²⁺ bağlama kapasitesindedir. Ca²⁺/Kalmodülin kendi başına inaktiftir. temasta olduğu proteinleri aktive eder. Ca²⁺'u hücre dışına pompalayan pompayı aktive eder. CaMK'lar tarafından fosforlanarak aktive edilir. CaMK II' özellikle beyinde yüksek miktarda bulunur.

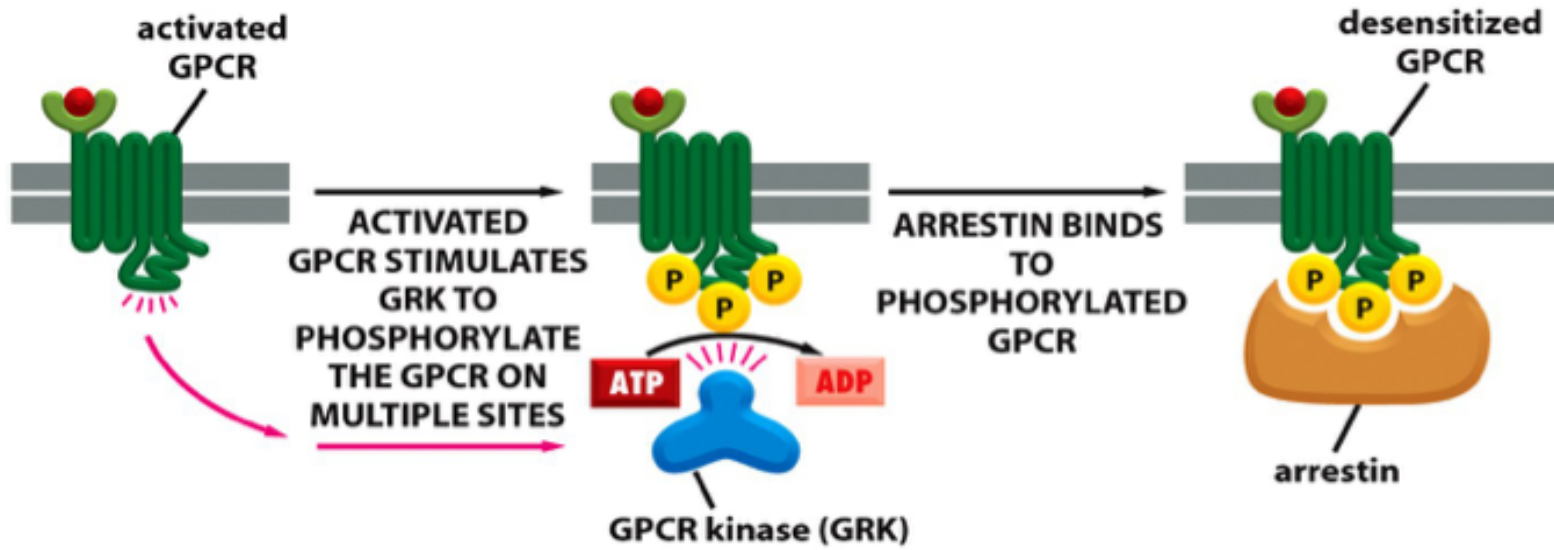




Aktive olduktan sonra otofosforillenme ile uzun süre aktif kalır. Bunun öğrenmede etkili olduğu tahmin edilmektedir.

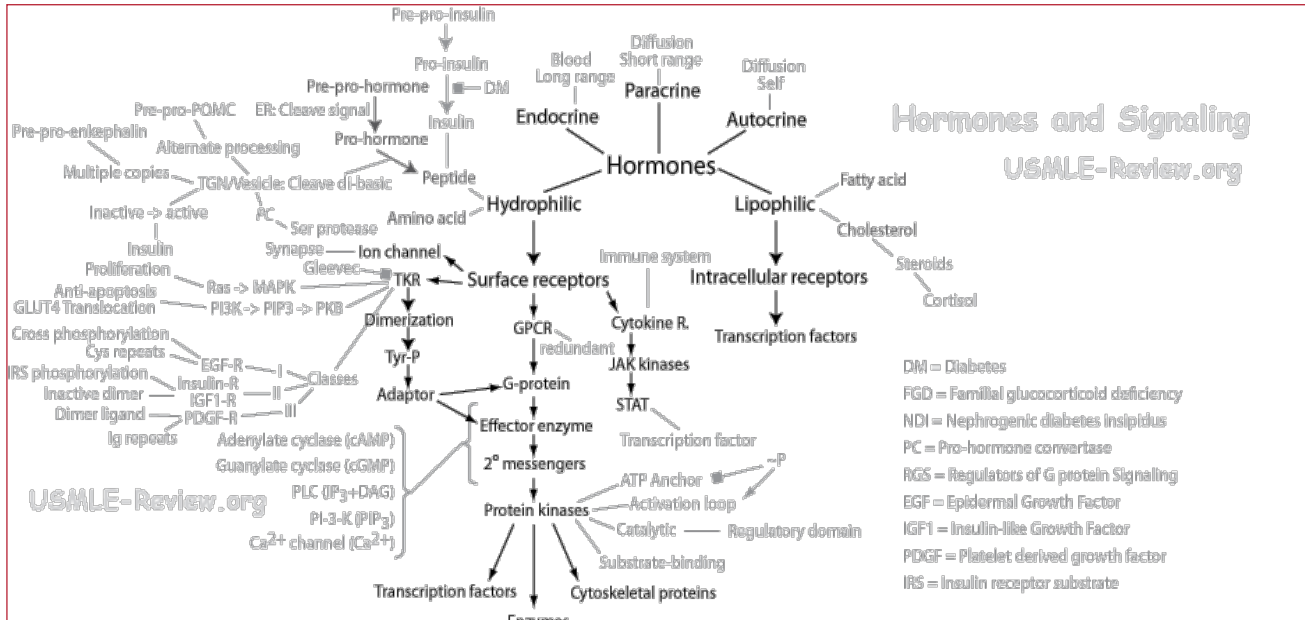


Bellek mekanizmasında etkili olduğu düşünülmektedir, sinapslara uyarı geldiğinde etkinliğin uzun süre kalmasını sağlamaktadır.



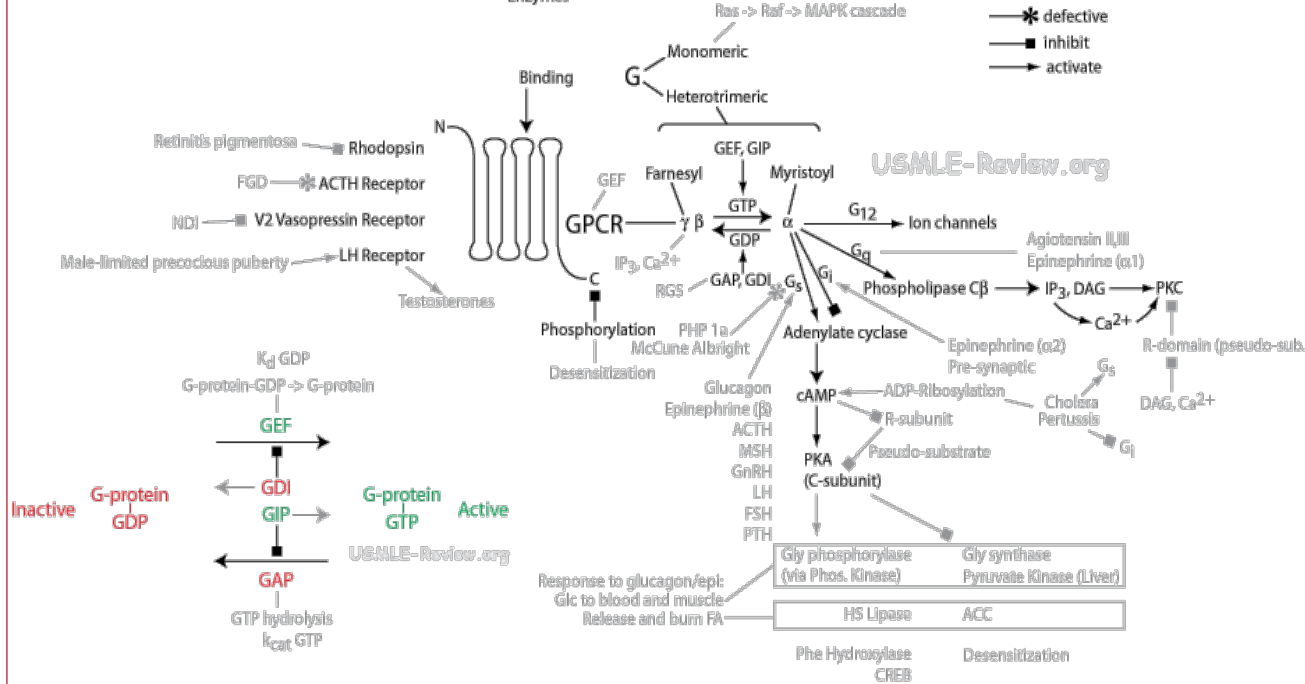
Hormones and Signaling

USMLE-Review.org



USMLE-Review.org

USMLE-Review.org



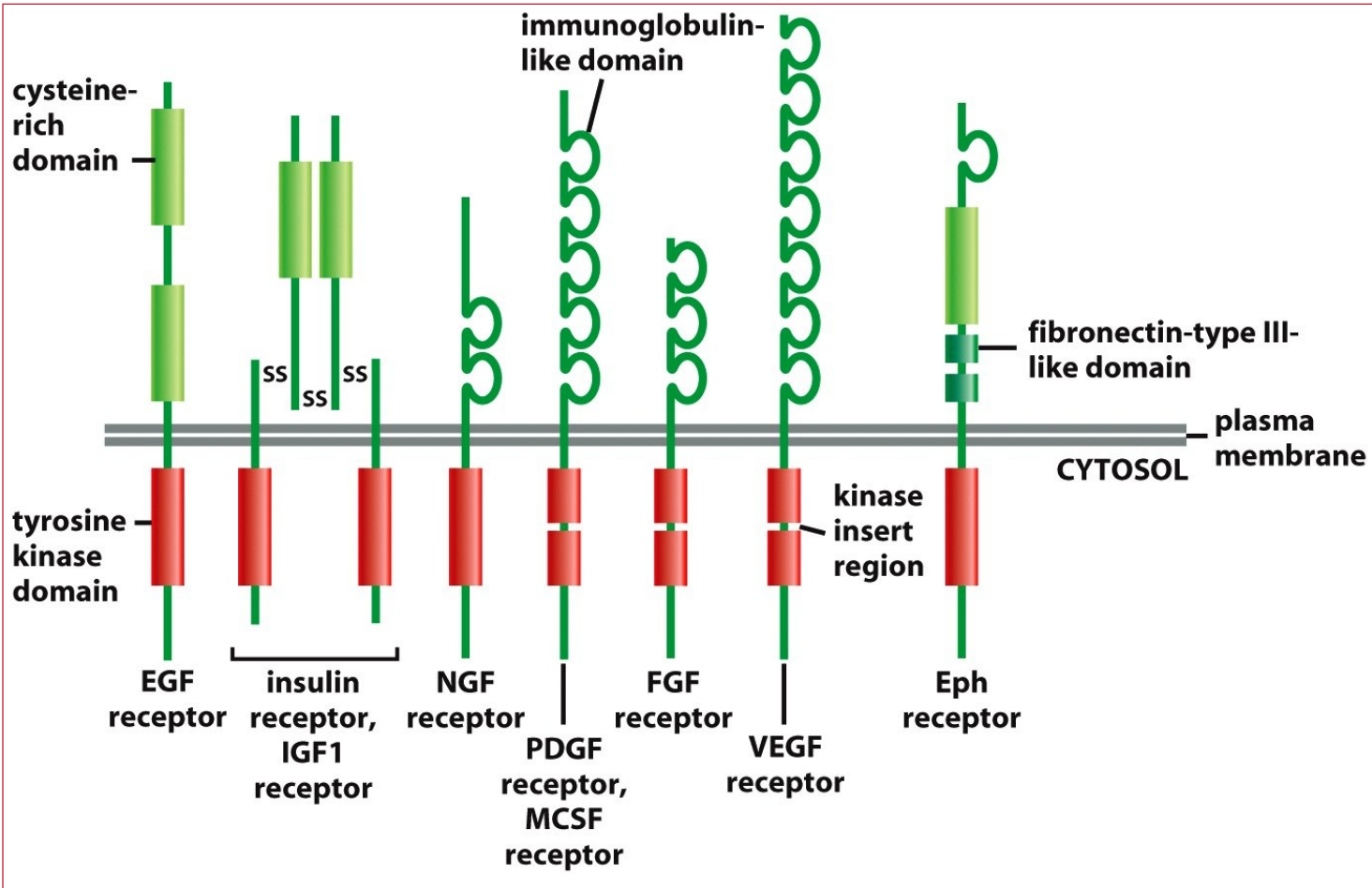
USMLE-Review.org

Enzim Bağlı Hücre Yüzey Reseptörleri İle Sinyal İletimi

Enzim bağlı reseptörler, 2. ana yüzey reseptörü grubudurlar. Genellikle büyüme etmenleri olarak adlandırılır. Büyüme, Çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalmayı pekiştiren hücre dışı sinyal proteinlerine karşı oluşan yanıtlarda görev alır.

Transmembran kısmının enzim etkinliği vardır.

- 1. Reseptör Tirozin Kinazlar: küçük bir protein grubunu tirozinlerinden fosforlar**
- 2. Tirozin Kinaz bağlantılı Reseptörler: hücre içi tirozin kinazlarla etkileşimdedir.**
- 3. Reseptör benzeri tirozin fosfatazlar: reseptör görevleri henüz kanıtlanamamıştır.**
- 4. Reseptör Serin/Treonin Kinazlar: Bağlantılı oldukları proteinleri serin ve treoninlerden fosforlayan reseptörlerdir.**
- 5. Reseptör Guaninil Siklazlar. cGMP'nin sitozoldeki üretimini doğrudan katalizler**
- 6. Histidin Kinaz bağlantılı reseptörler: İki bileşenli bir sinyal iletim yolağını aktifleştirir. Kinazın kendisini histidin üzerinden fosforlayıp oluşan fosfatla ikinci bir sinyalleme proteinine aktarılır.**



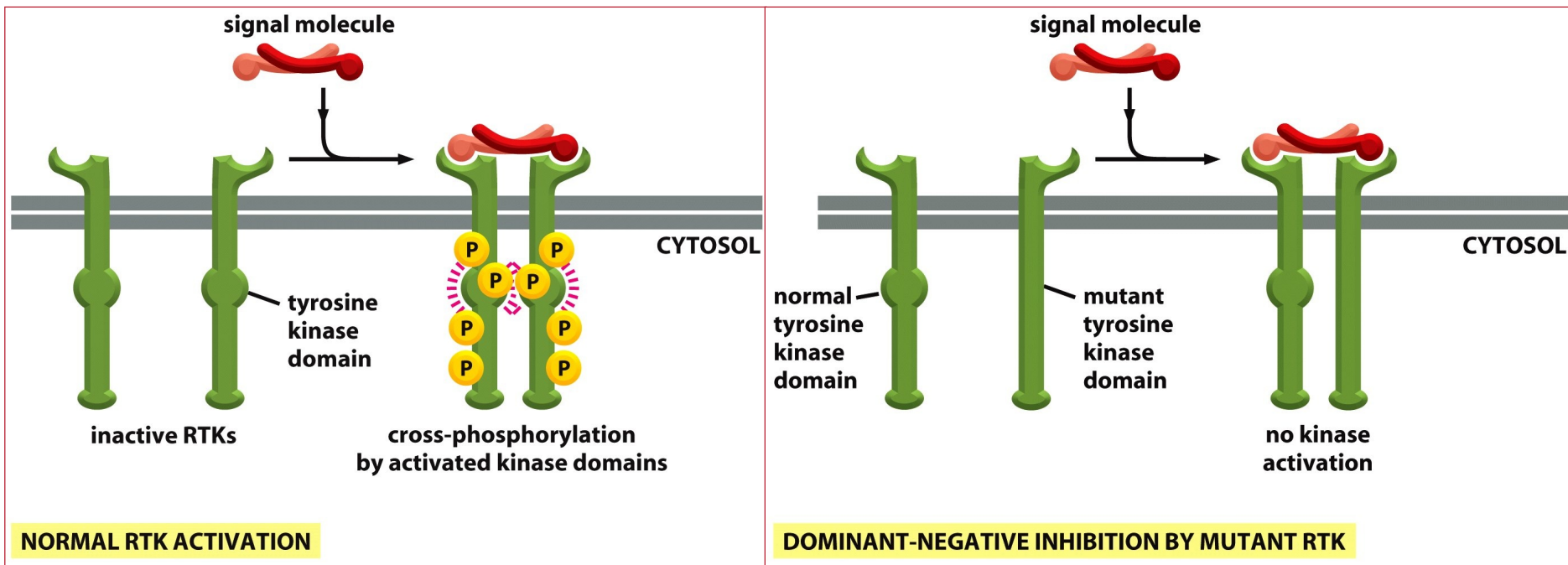
Reseptör Tirozin Kinazlar: En büyük ligand grubunu Efrinler oluşturur, Eph reseptörlerine bağlanırlar. Akson gelişimi ve iletiminde görevlidirler.

Hücre dışında ligand bağlanması hücre içinde tirozin kinazı aktive eder. ATP'den aldığı fosfatı, sinyalin iletileceği proteine iletir. Ligandın bağlanmasıyla transmembran bölgedeki alfa sarmallarının yapısını değiştirerek konumunu kaydırır.

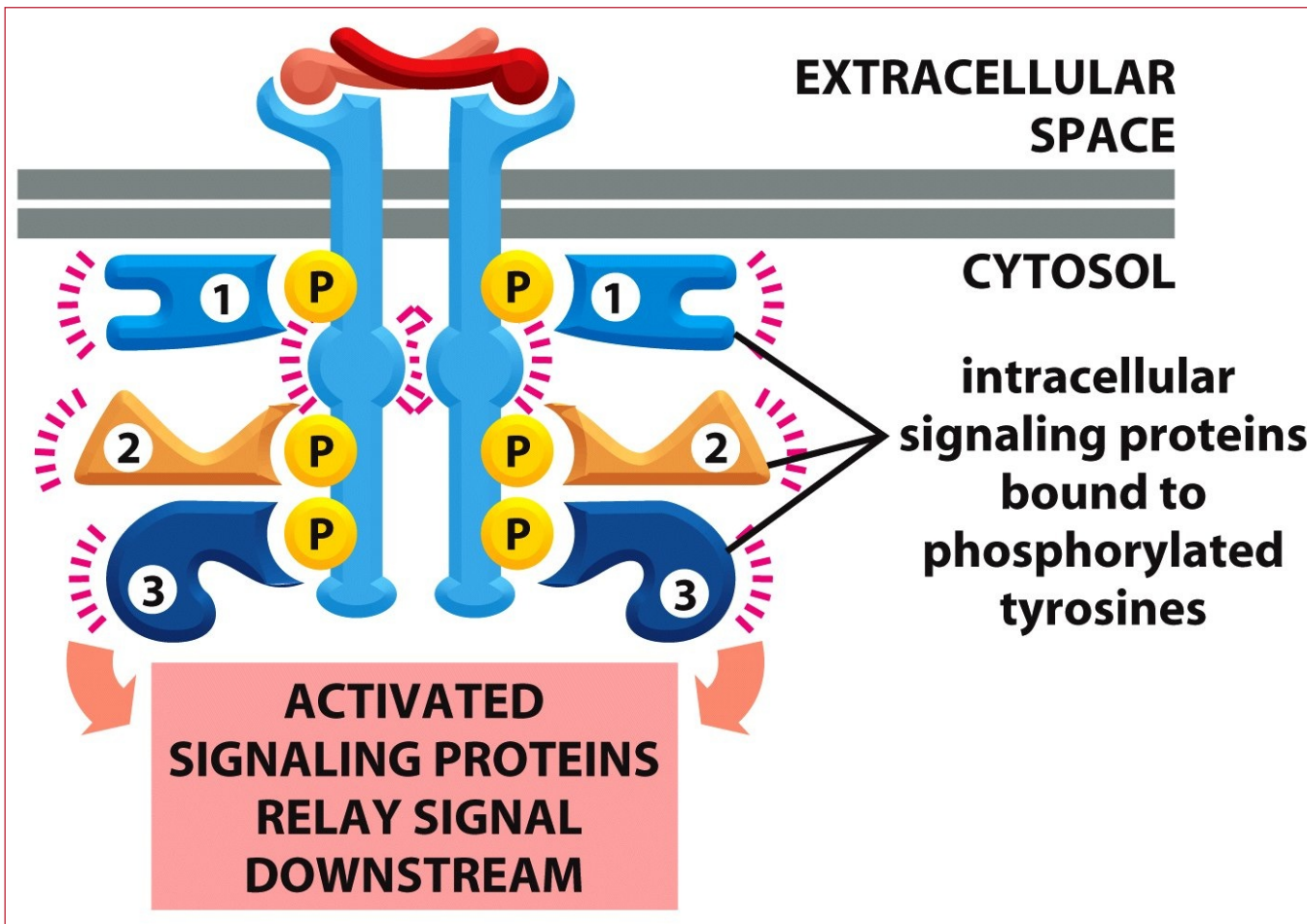
Table 15-4 Some Signal Proteins That Act Via RTKs

SIGNAL PROTEIN	RECEPTORS	SOME REPRESENTATIVE RESPONSES
Epidermal growth factor (EGF)	EGF receptors	stimulates cell survival, growth, proliferation, or differentiation of various cell types; acts as inductive signal in development
Insulin	insulin receptor	stimulates carbohydrate utilization and protein synthesis
Insulin-like growth factors (IGF1 and IGF2)	IGF receptor-1	stimulate cell growth and survival in many cell types
Nerve growth factor (NGF)	Trk A	stimulates survival and growth of some neurons
Platelet-derived growth factors (PDGF AA, BB, AB)	PDGF receptors (α and β)	stimulate survival, growth, proliferation, and migration of various cell types
Macrophage-colony-stimulating factor (MCSF)	MCSF receptor	stimulates monocyte/macrophage proliferation and differentiation
Fibroblast growth factors (FGF1 to FGF24)	FGF receptors (FGFR1-FGFR4, plus multiple isoforms of each)	stimulate proliferation of various cell types; inhibit differentiation of some precursor cells; act as inductive signals in development
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	VEGF receptors	stimulates angiogenesis
Ephrins (A and B types)	Eph receptors (A and B types)	stimulate angiogenesis; guide cell and axon migration

Figure 15-53b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

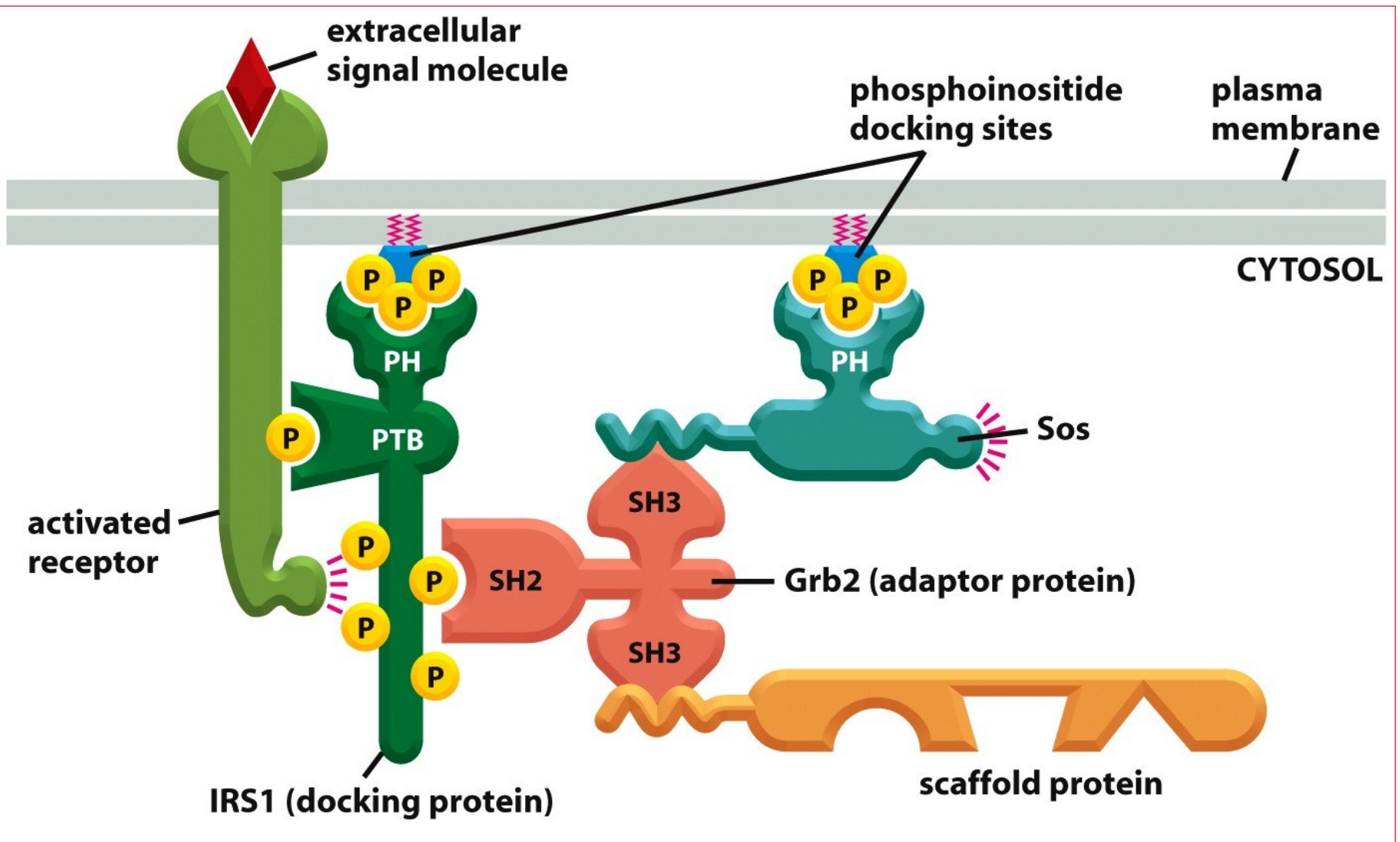


Ligand bağlanmasıyla reseptör dimerizasyonu veya oligomerizasyonunda gözlenir.



Otofosforilasyonda kinaz bölgesindeki tirozinlerin fosforillenmesi enzimin kinaz etkinliğini artırır. Kinaz domaini dışında reseptörün substratları ile yüksek spesifitede tutunma alanları oluşturur.

IR ve IGF?

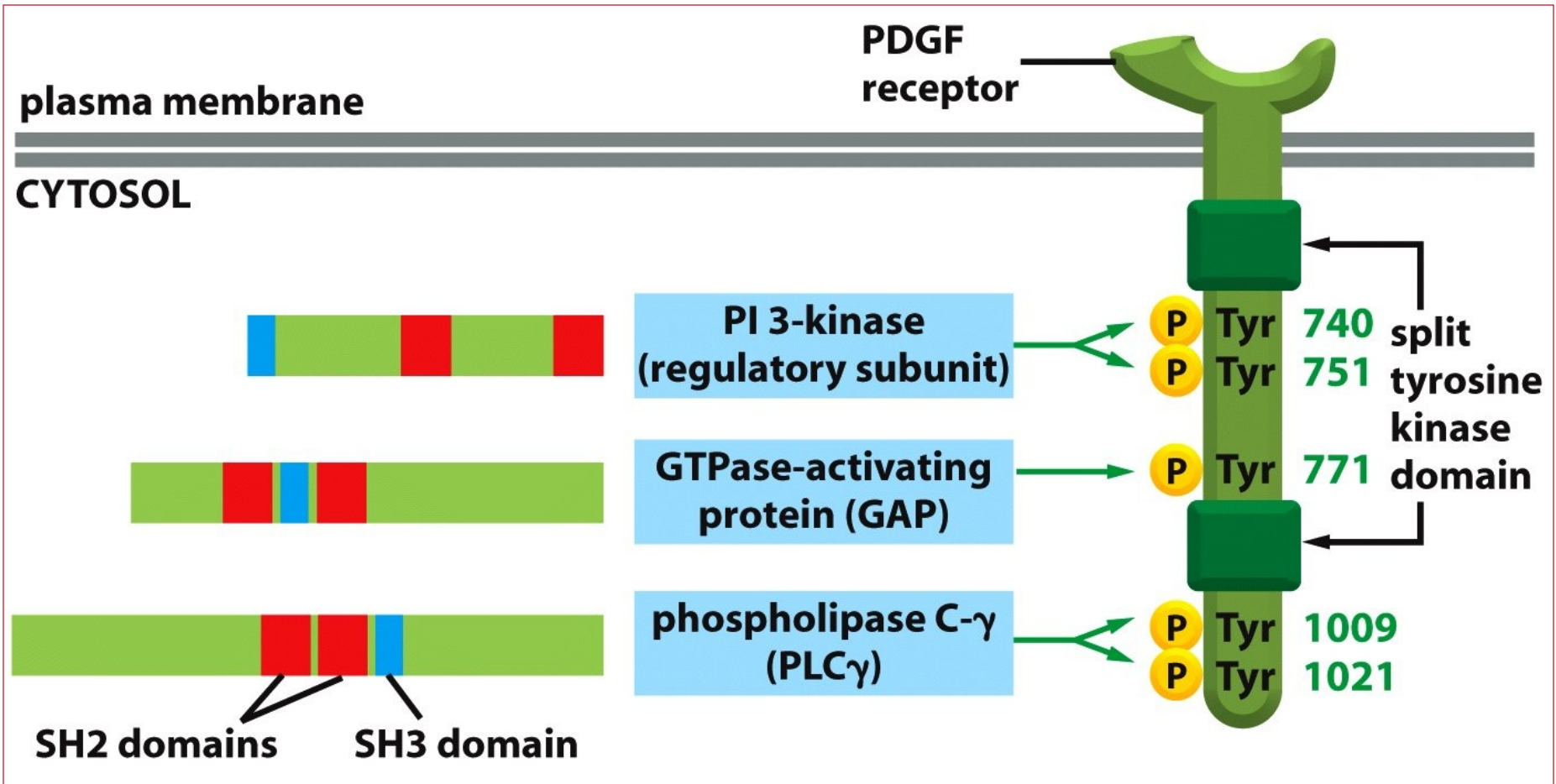


Bağlanma bölgelerinin kullanımı için özel modüler alanlar vardır. SH2 (Src2) ve PTB (Phosphotyrosine Binding domain) alanları genellikle fosforlanma için kullanılır.

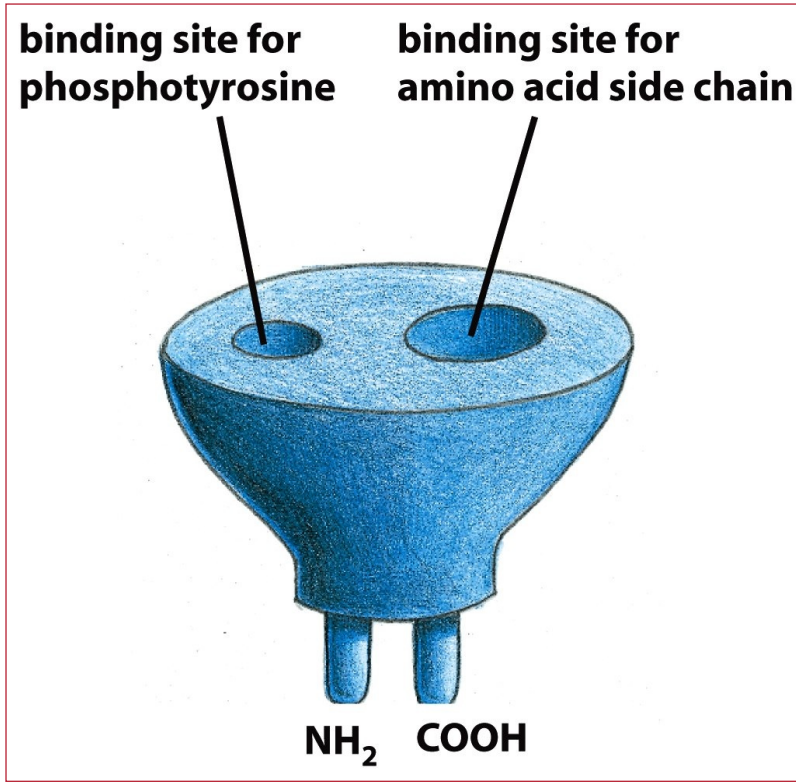
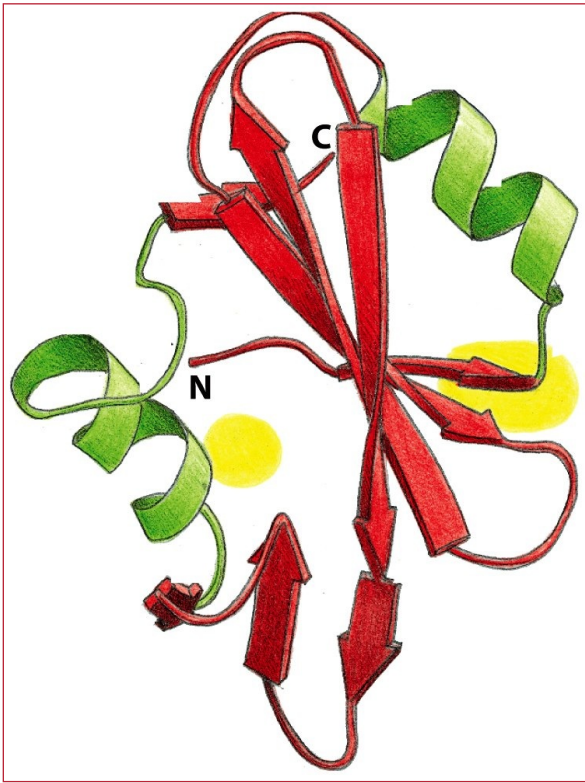
Src homology 3 domain'i (SH3) kısa ve prolince zengin amino asit dizilerine bağlanır.

Pleckstrin homology domain'i (PH) ise Fosfoinositol fosfolipidlerinin yüklü başkısımlarına bağlanır.

Scaffold Proteins	Pathway	Potential Functions
KSR	MAPK	Assembly and localization of the RAS-ERK pathway
MEKK1	MAPK	Assembly and localization of the death receptor signalosome
BCL-10	MAPK	Assembly and specificity of JNK
AKAP	PKA Pathways	Coordination of phosphorylation by PKA onto downstream targets
AHNAK-1	Calcium signaling	Assembly and localization of calcium channels
HOMER	Calcium signaling	Inhibition of NFAT activation
NLRP	Innate Immune Signaling	Assembly of the inflammasome
DLG1	T-cell receptor signaling	Assembly and localization of TCR signaling molecules, activation of p38
Spinophilin	Dendritic cell signaling	Assembly of DC immunological-synapse proteins



Bağlanan bazı proteinlerde sinyal iletimi değil, sinyalin kapatılmasını sağlar.



SH2 domaini yapısı

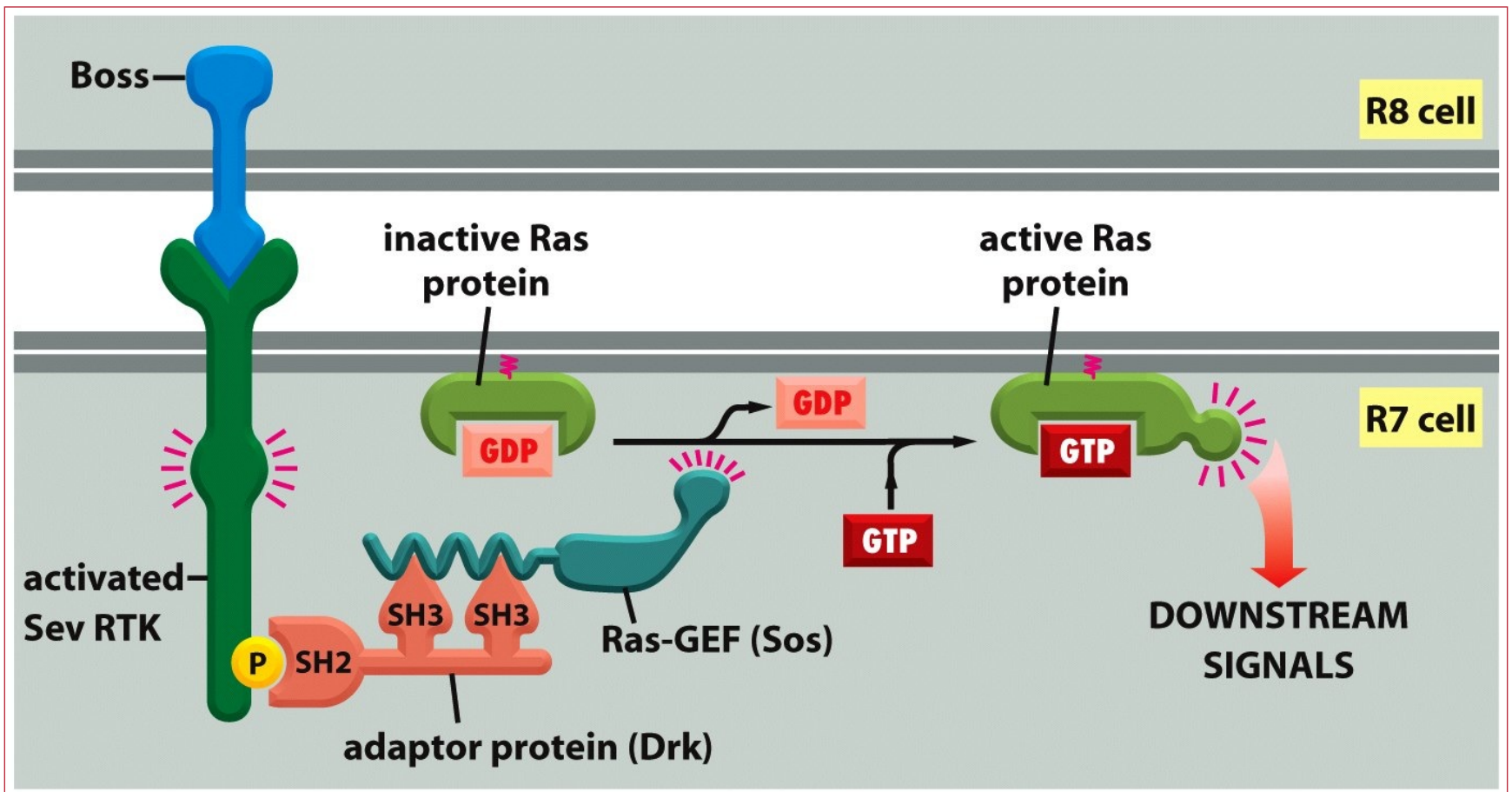
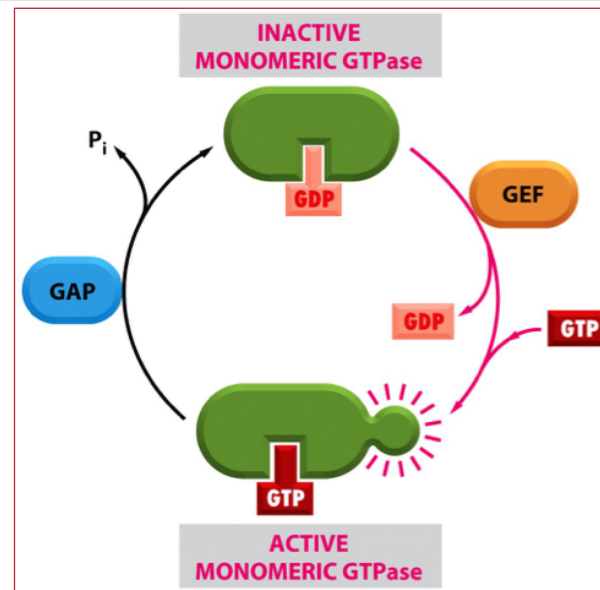
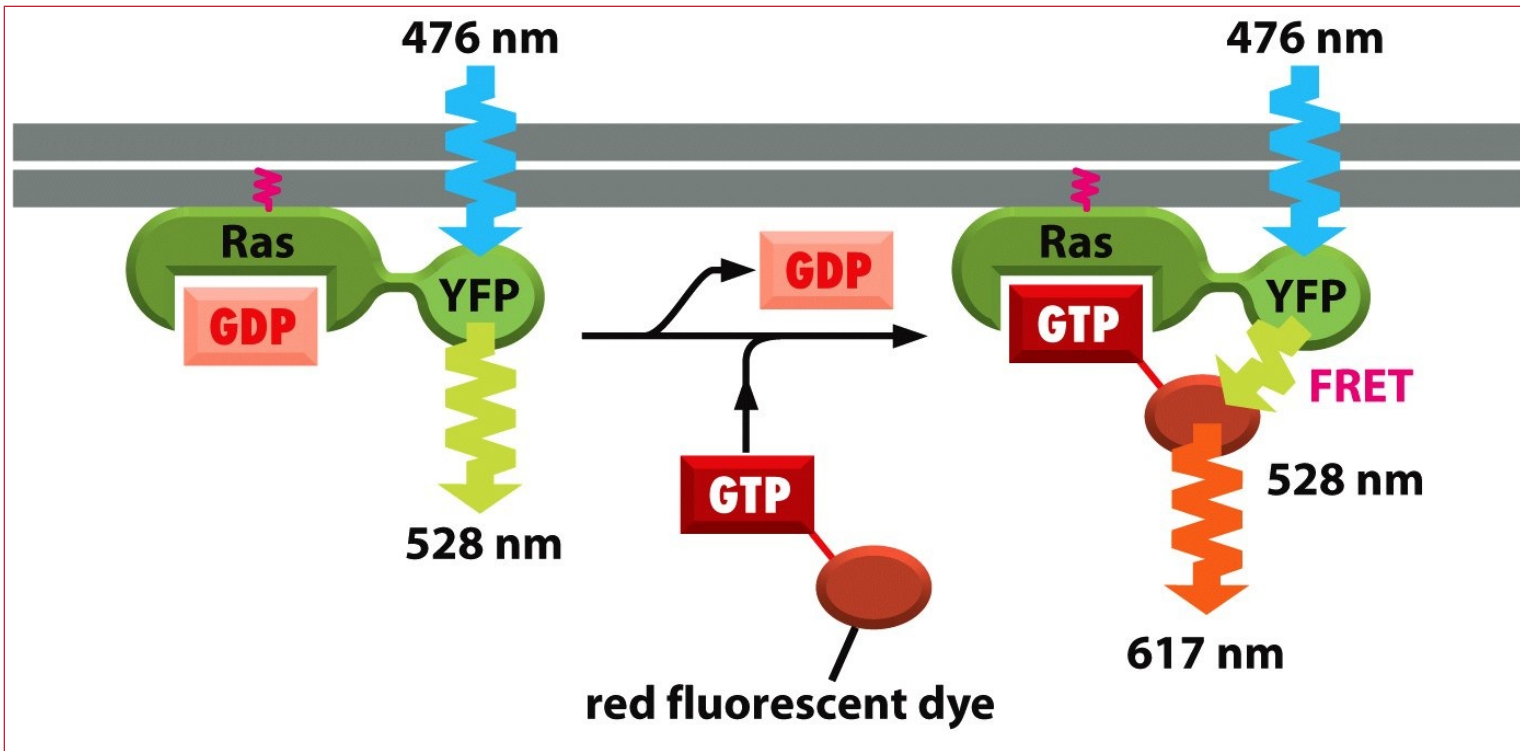


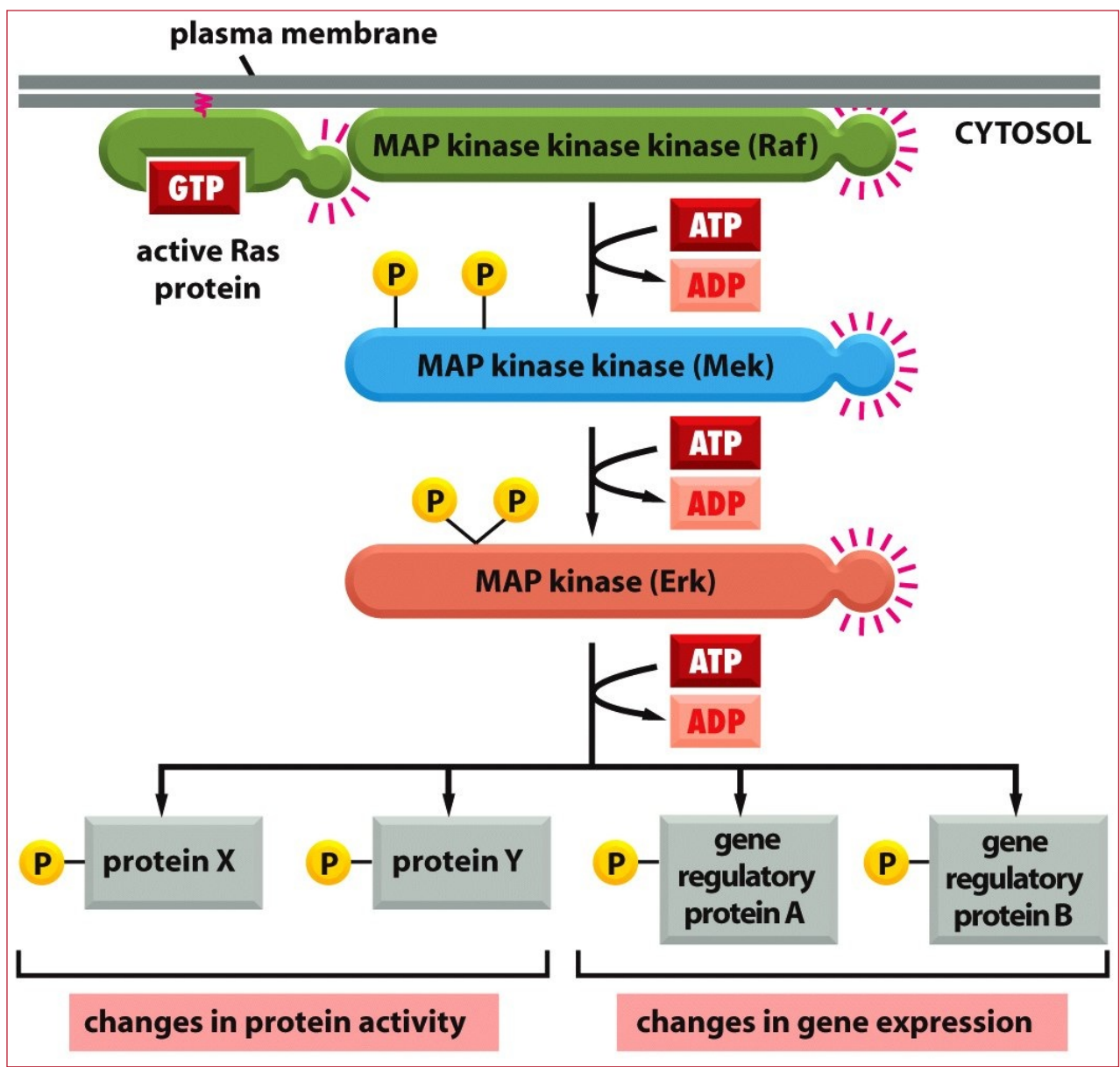
Table 15–5 The Ras Superfamily of Monomeric GTPases

FAMILY	SOME FAMILY MEMBERS	SOME FUNCTIONS
Ras	H-Ras, K-Ras, N-Ras Rheb Rep1	relay signals from RTKs activates mTOR to stimulate cell growth activated by a cyclic-AMP-dependent GEF; influences cell adhesion by activating integrins
Rho*	Rho, Rac, Cdc42	relay signals from surface receptors to the cytoskeleton and elsewhere
ARF*	ARF1–ARF6	regulate assembly of protein coats on intracellular vesicles
Rab*	Rab1–60	regulate intracellular vesicle traffic
Ran*	Ran	regulates mitotic spindle assembly and nuclear transport of RNAs and proteins

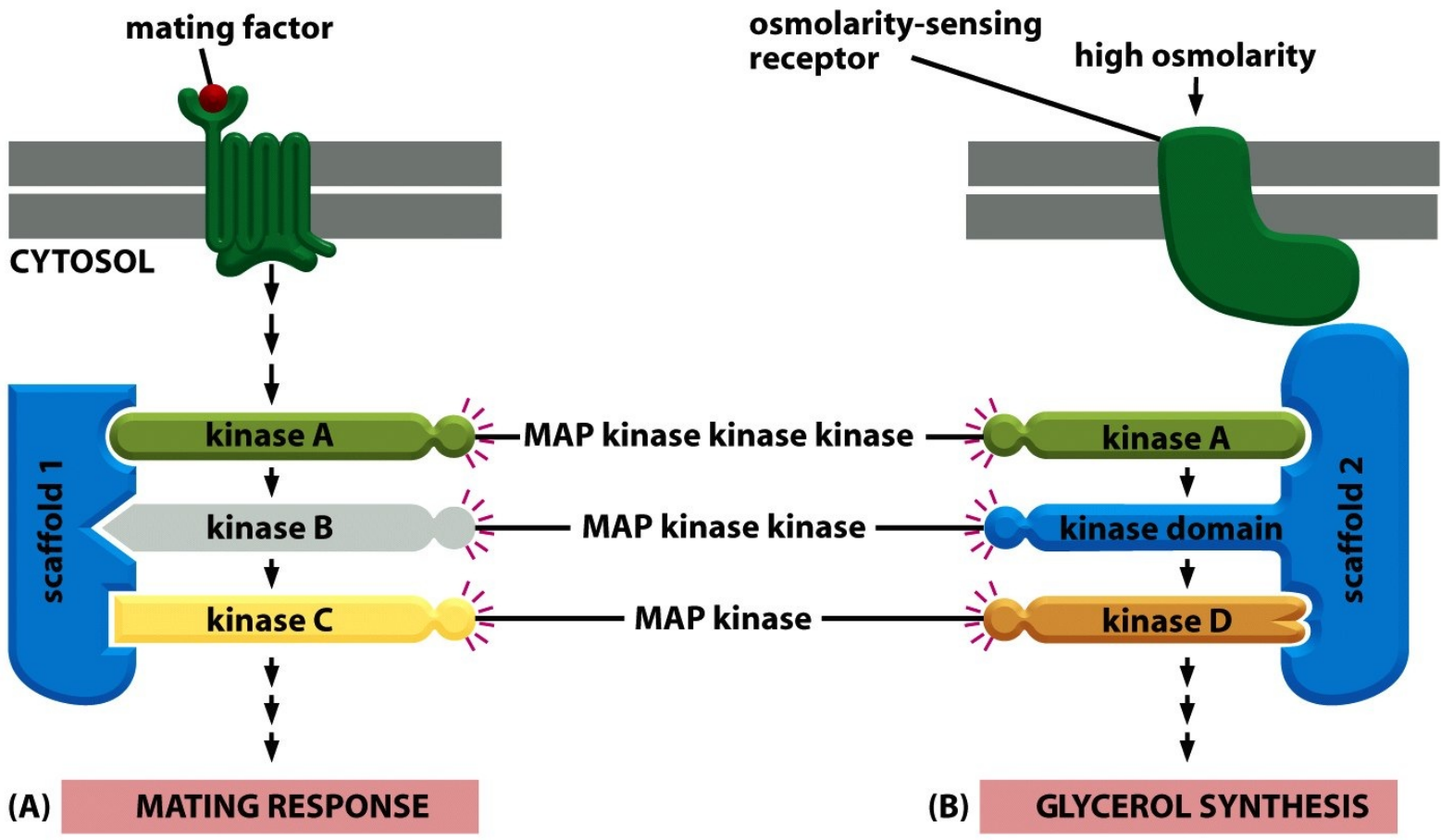
***The Rho family is discussed in Chapter 16, the ARF and Rab proteins in Chapter 13, and Ran in Chapters 12 and 17. The three-dimensional structure of Ras is shown in Figure 3–72.**

Ras proteinleri monomerik GTPazlardır. Rho ve Rab ailelerine bölünür. İnsan tümörlerinin %30'dan fazlasında Ras mutasyonları tanımlanmıştır.





MAP Kinaz'lar Ras'ın hedeflerindedir.



Özgün yanıtın oluşabilmesi için, farklı sinyal yollarındaki çapraz konuşma nasıl engellenir? Farklı scaffold proteinlerinin kullanımı..

Memeli hücrelerinde 5 farklı MAP Kinaz'lar aynı anda paralel olarak çalışabilir. Herbir modül 12 MAP Kinaz, 7 MAP Kinaz Kinaz ve 7 MAP Kinaz Kinaz Kinaz'dan oluşur.

UV ışınlanması, Isı Şoku, Osmotik stres, inflamatuvar Sitokin cevabı bir çok modülün aynı anda çalışmasına neden olabilir. Scaffold prot. sinyalde kesin doğruluk sağlar.

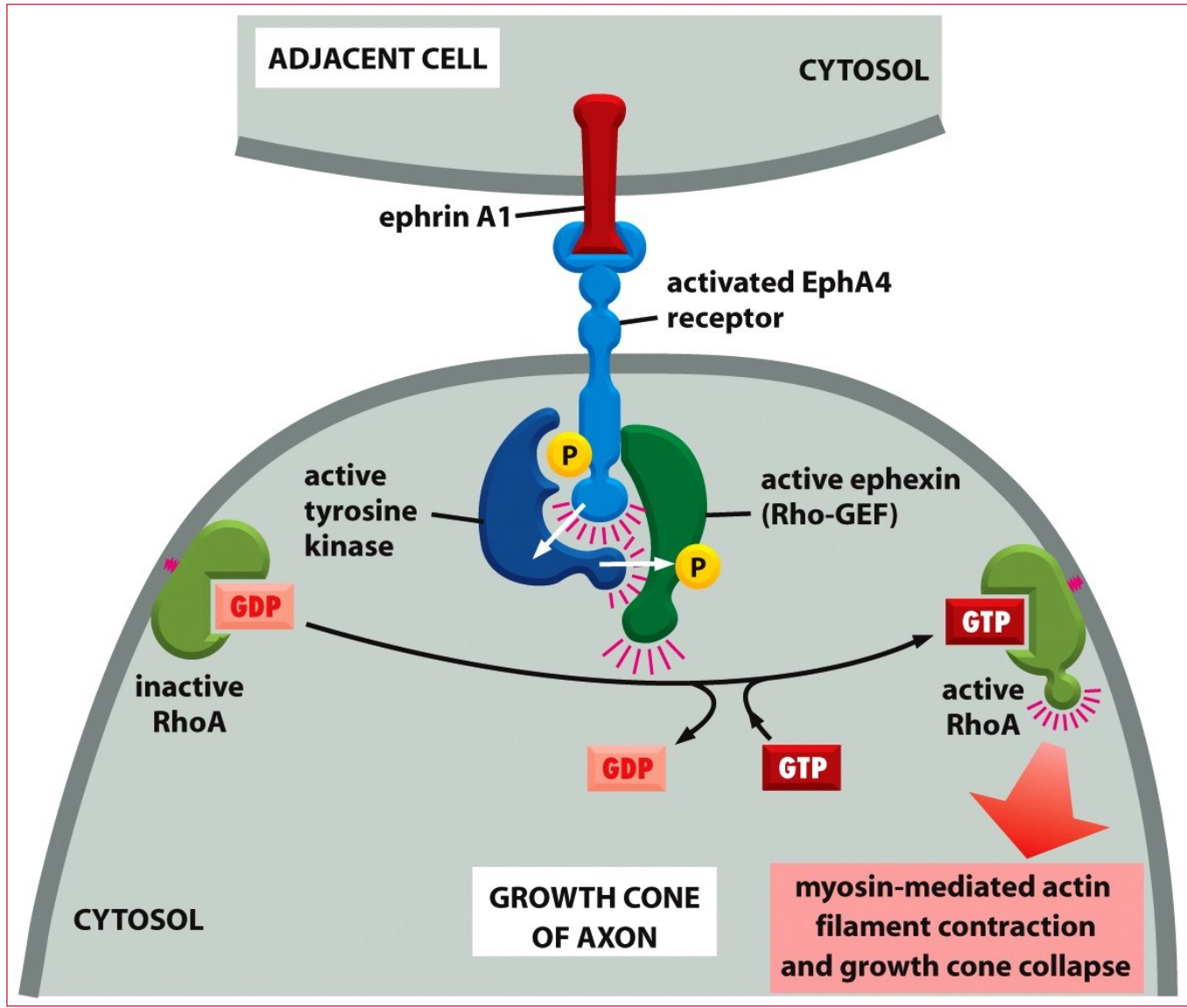
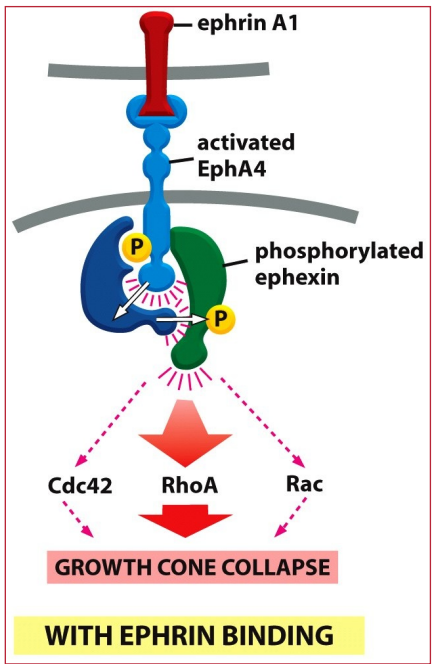
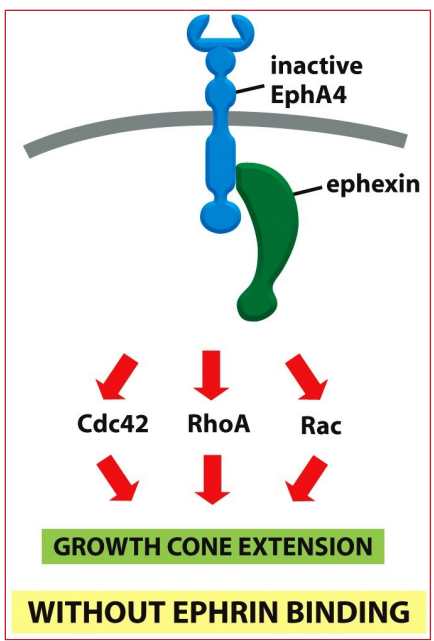
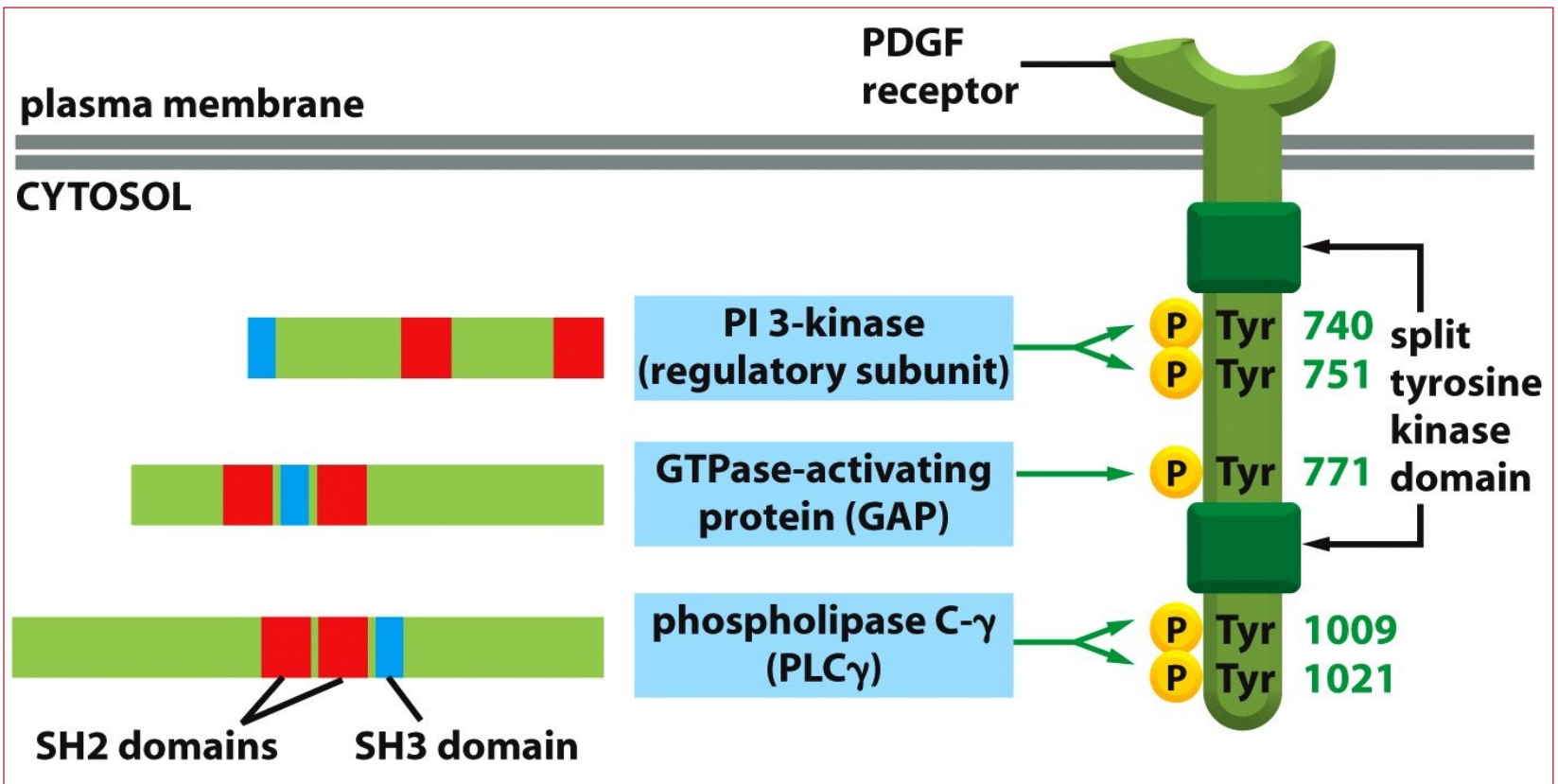
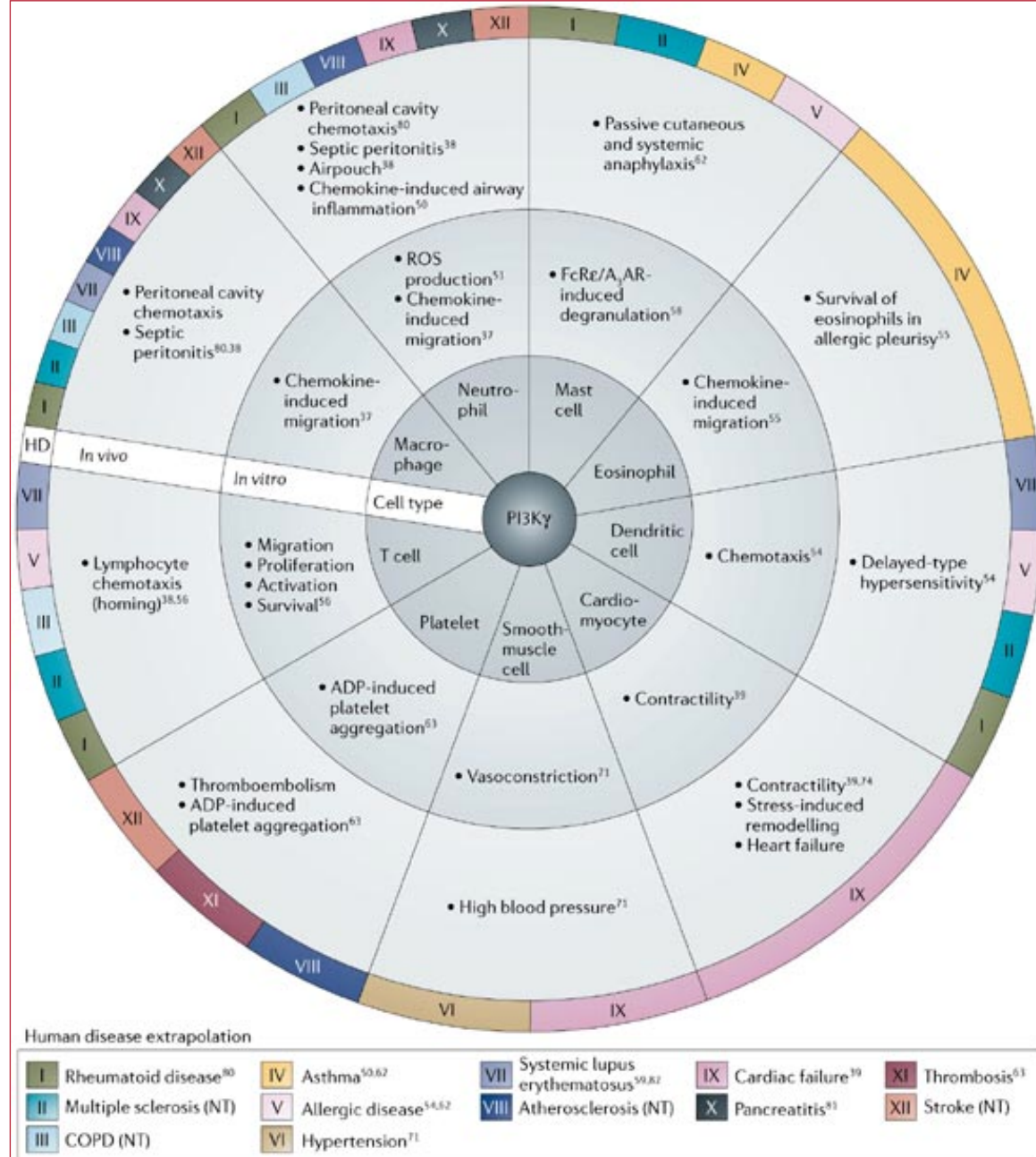


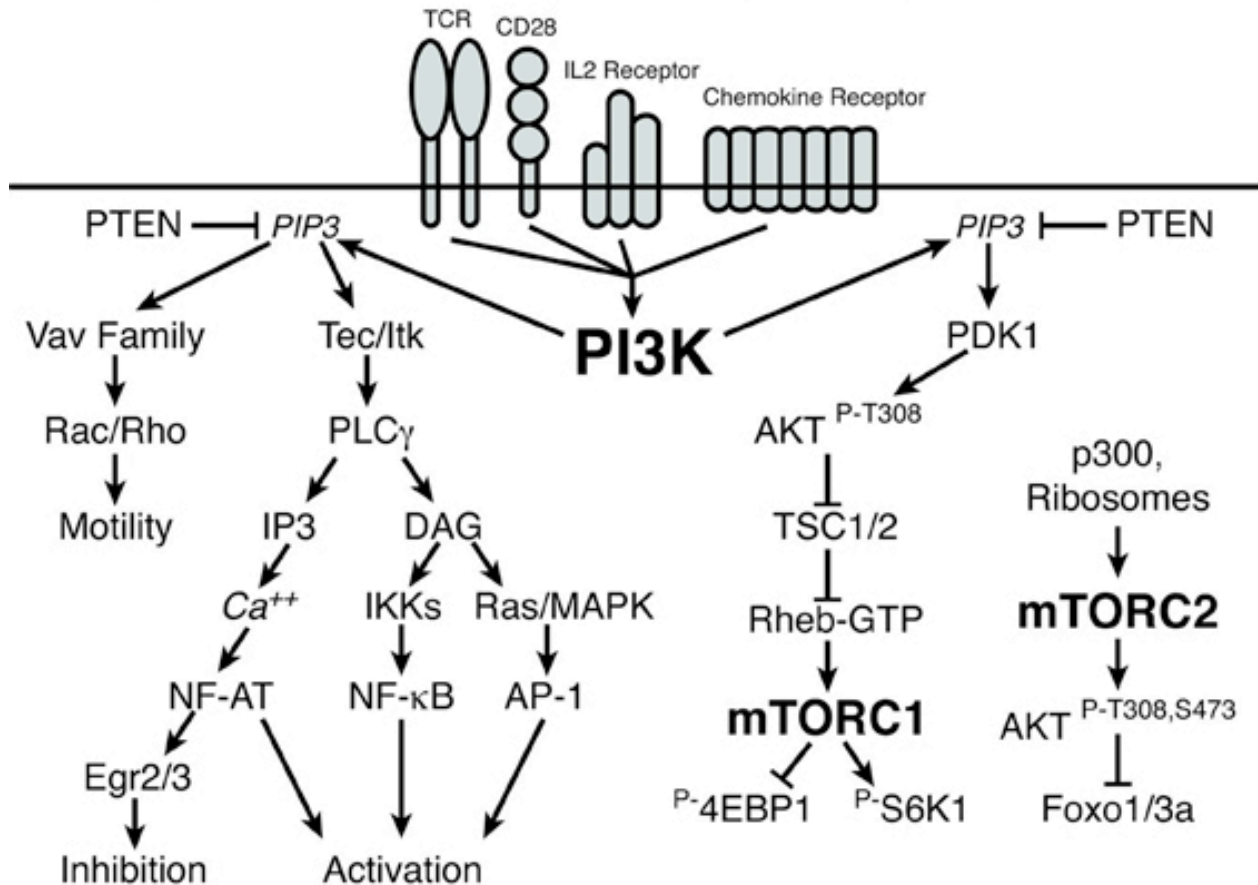
Figure 15-62a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

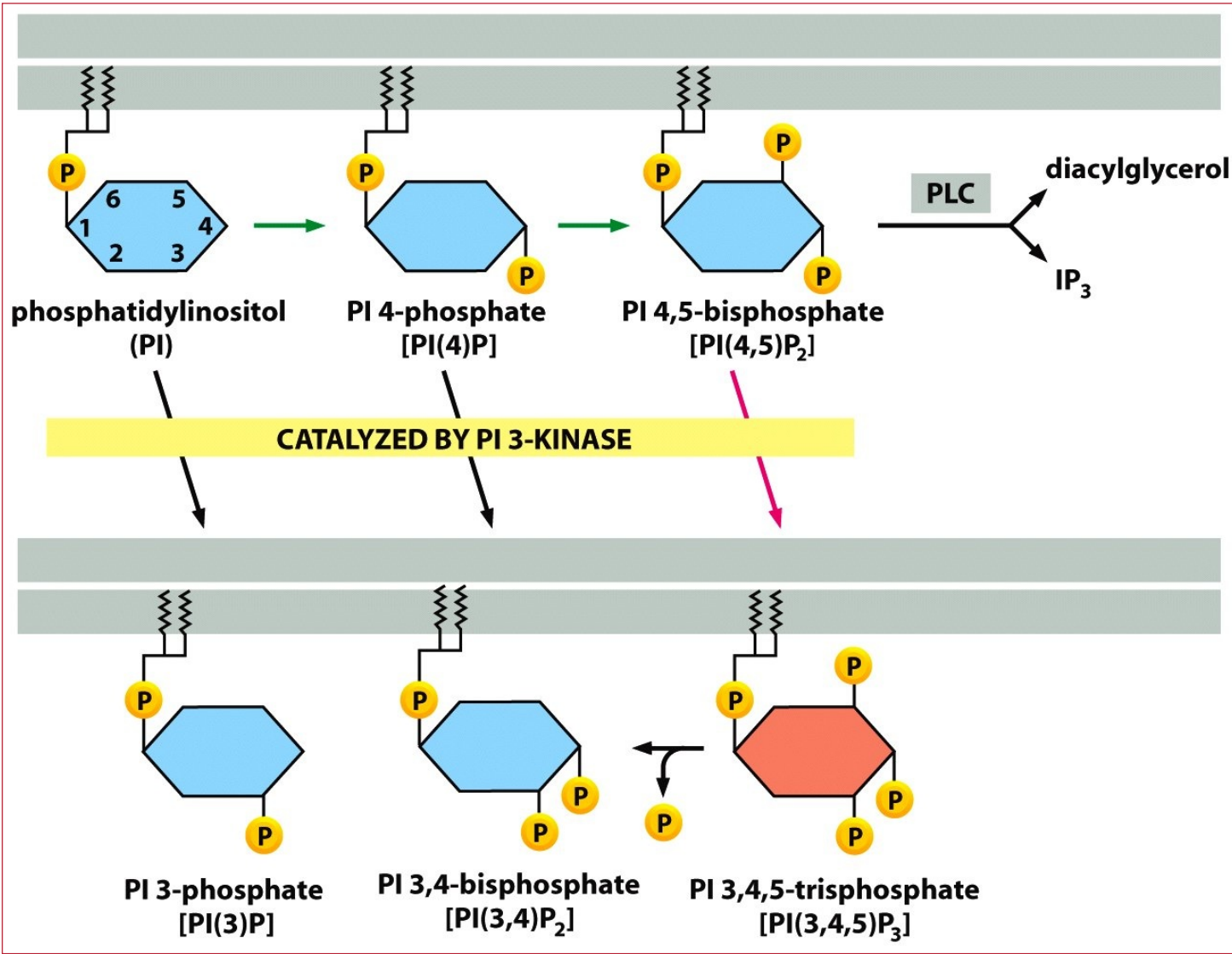


Çeşitli PI3K tipleri vardır,
 Reseptör tirozin kinazlar SH2 domaini ile yada G proteininin Bgamma alt birimi ile etkinleştirilir.
 etkinleştikten sonra

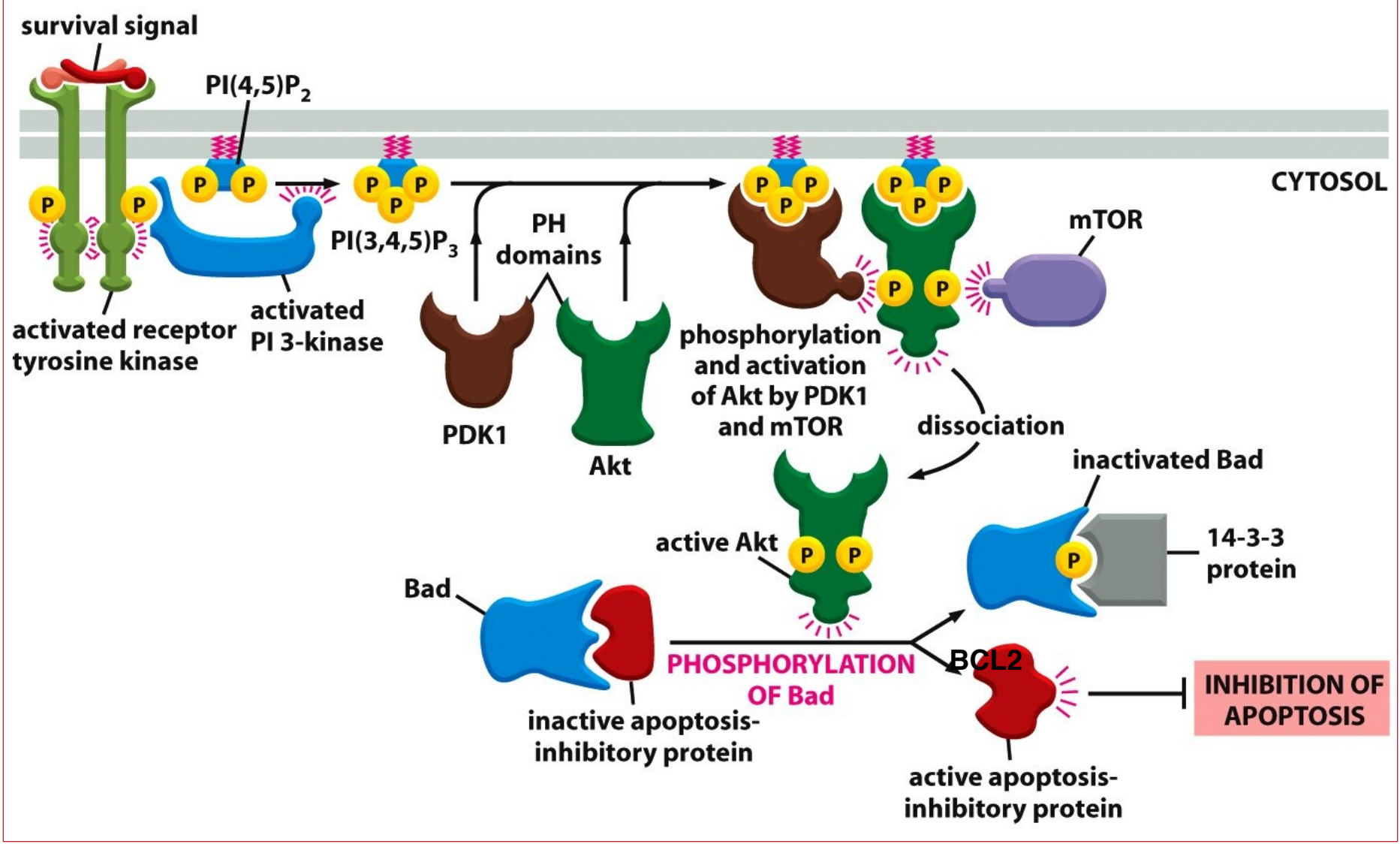


PI3K signaling results in the activation of both mTOR dependent and independent pathways in T cells



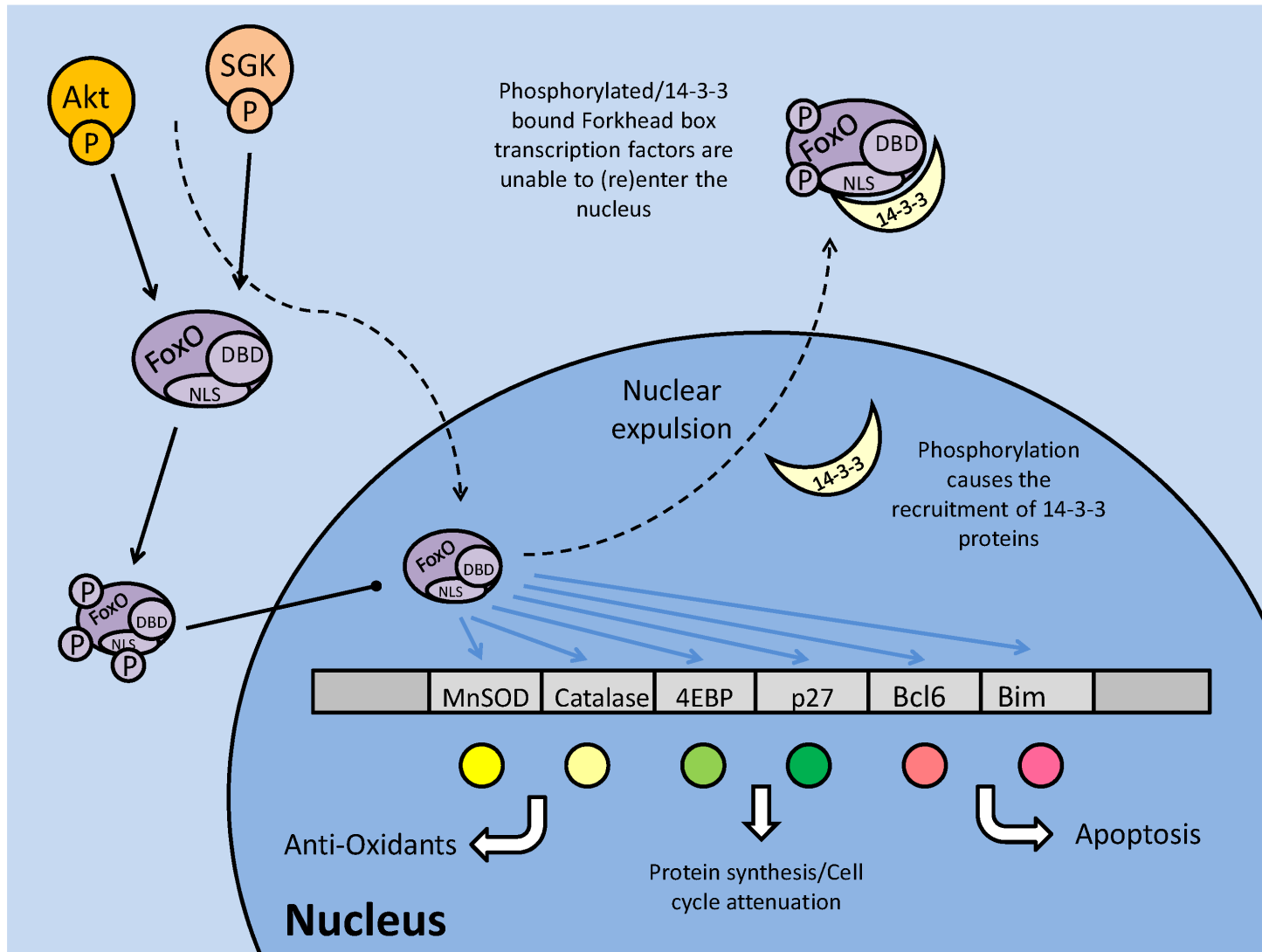


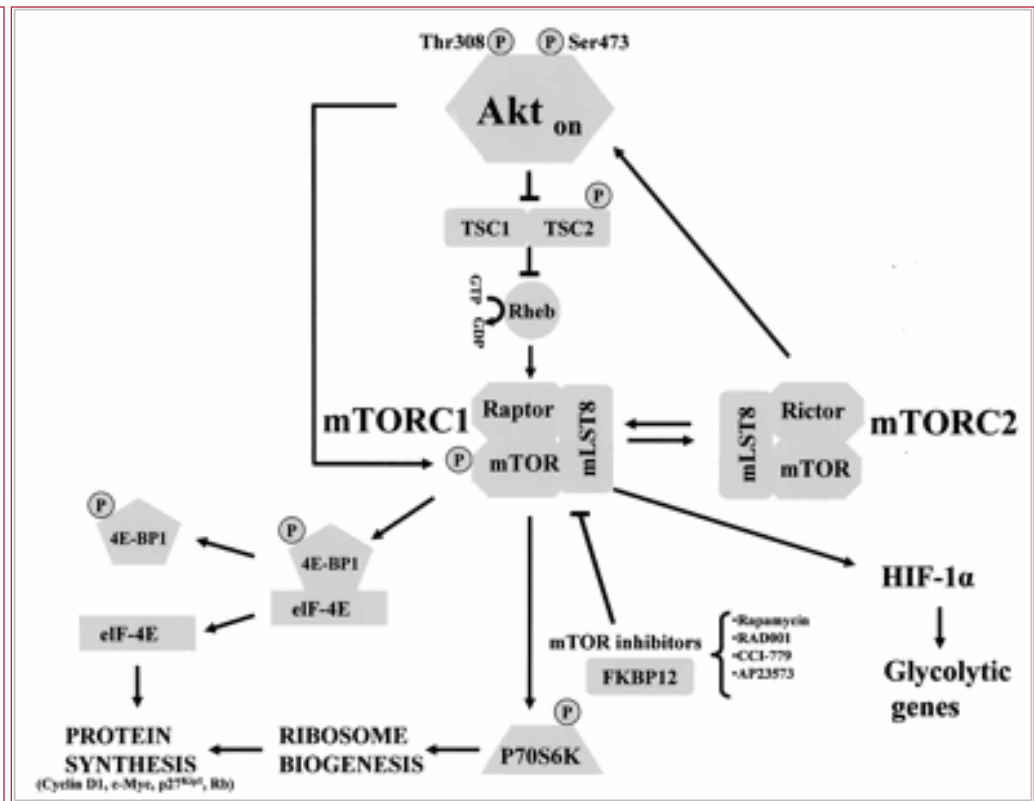
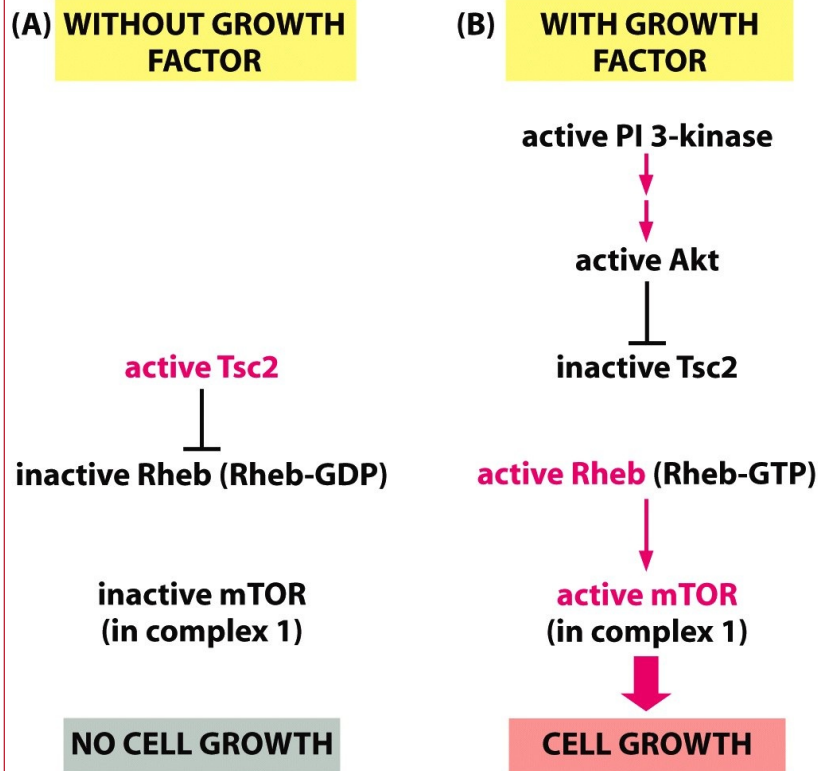
Reseptör Tirozin Kinazlar tarafından etkinleştirilen Ras sadece MAP Kinazları değil PI3 Kinazları da aktive edebilir. Hücreleri dışarıdan gelen sinyallerle sürekli olarak bölünürlerse, giderek küçülecek ve yok olacaklardır. Bölünme uyarımı ile büyüme uyarıları dengede olmak zorundadır. Büyümenin hücredeki sinyal yollarından biriside PI3K'dir. PTEN gibi inozitol fosfatazlar tarafında desfosforile edilirler.



Etkinleştikten sonra PH (Pleckstrin homoloji domainleri) ile hücre içi sinyal proteinlerine bağlanırlar. Hücrenin sağkalımını sağlarlar.

Figure 15-64 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)





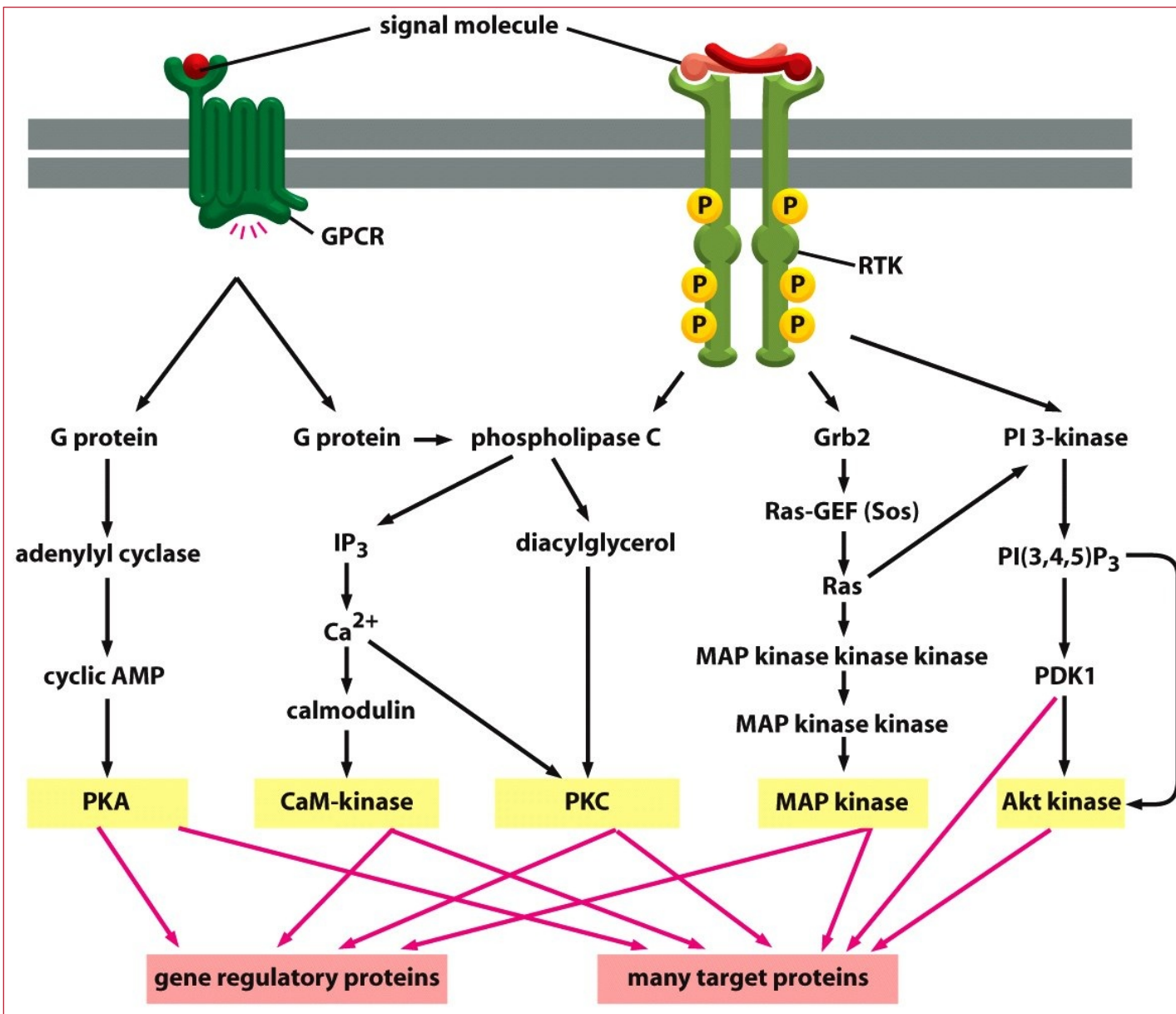
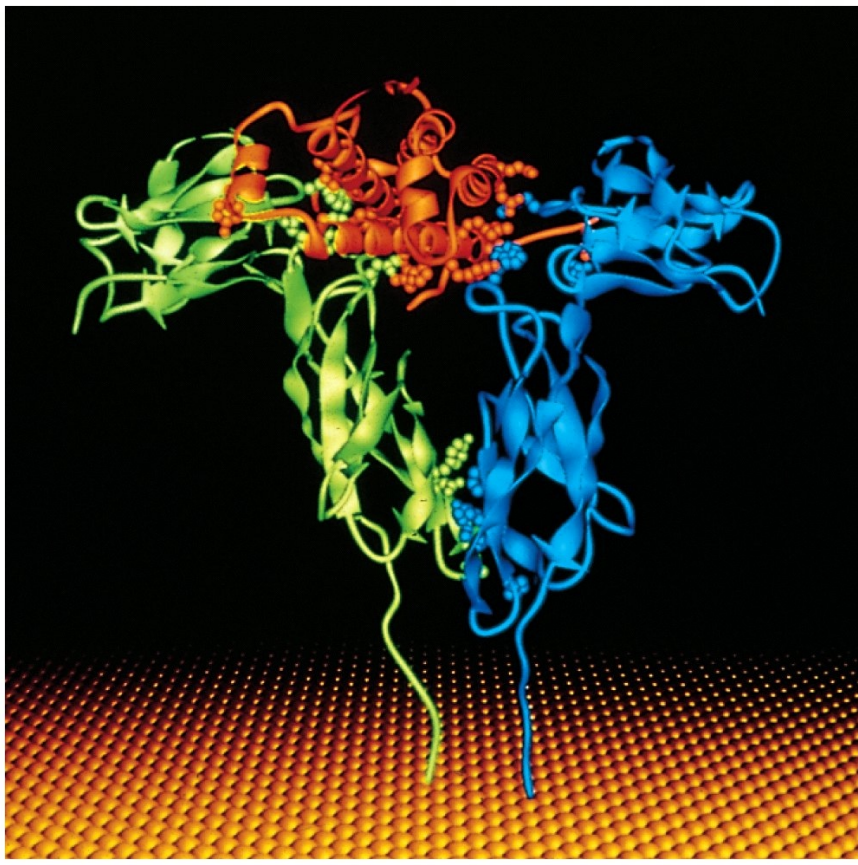
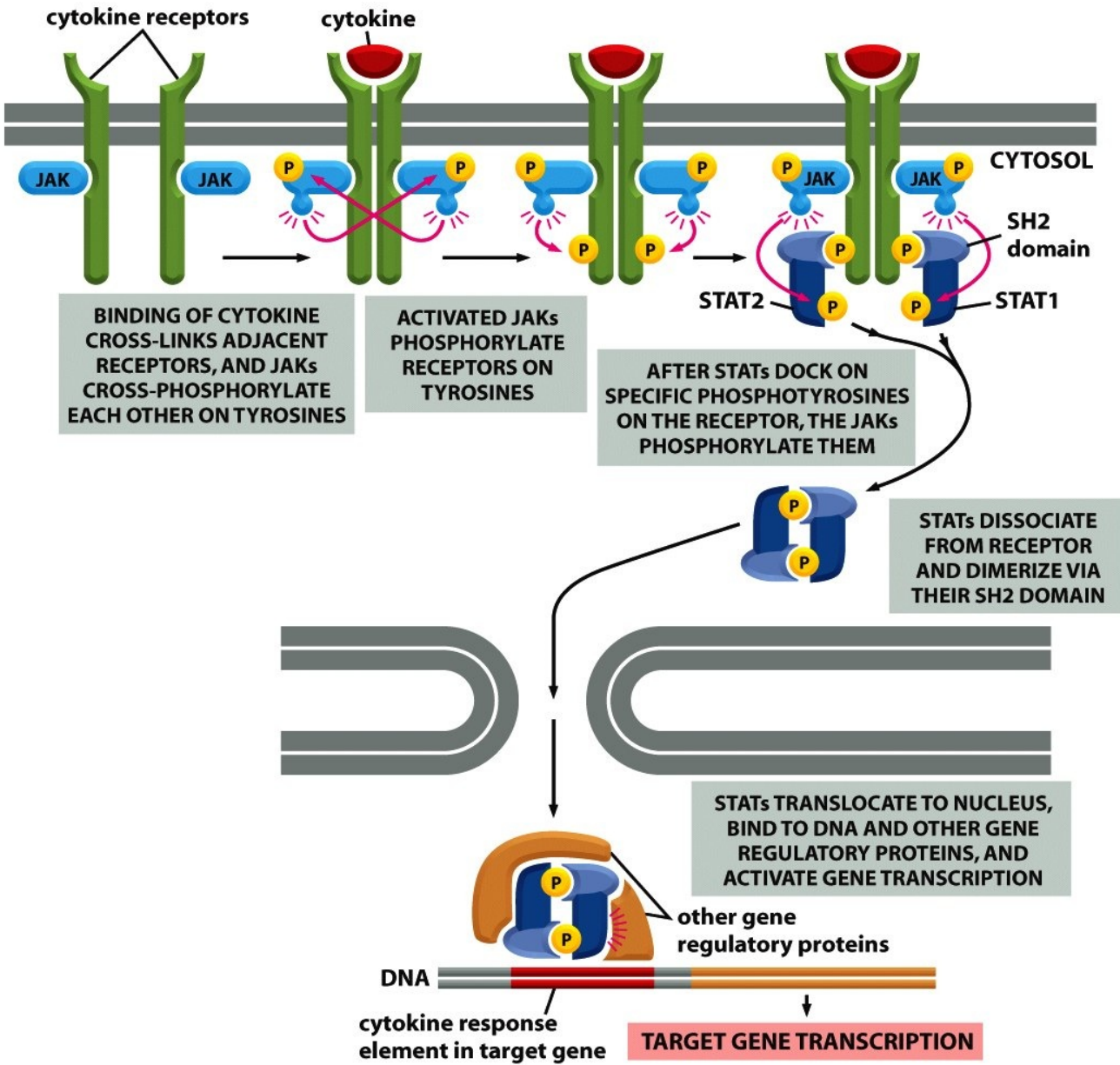


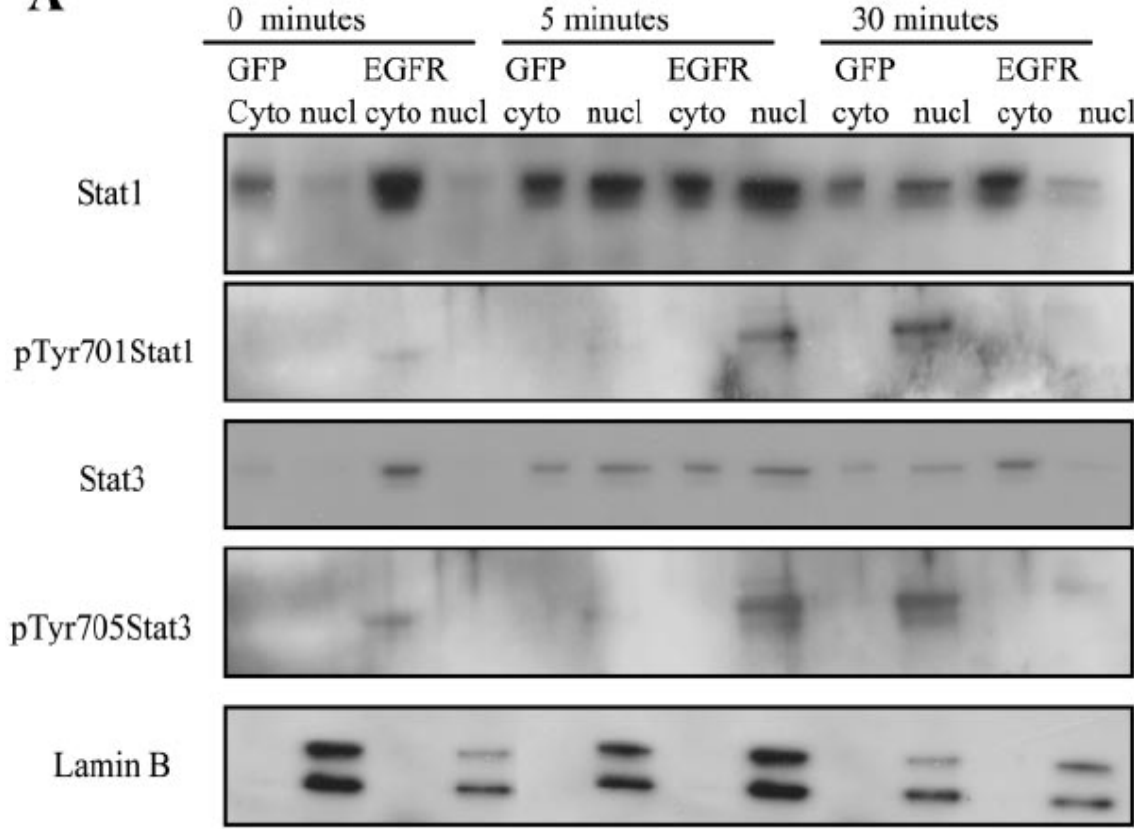
Figure 15-66 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



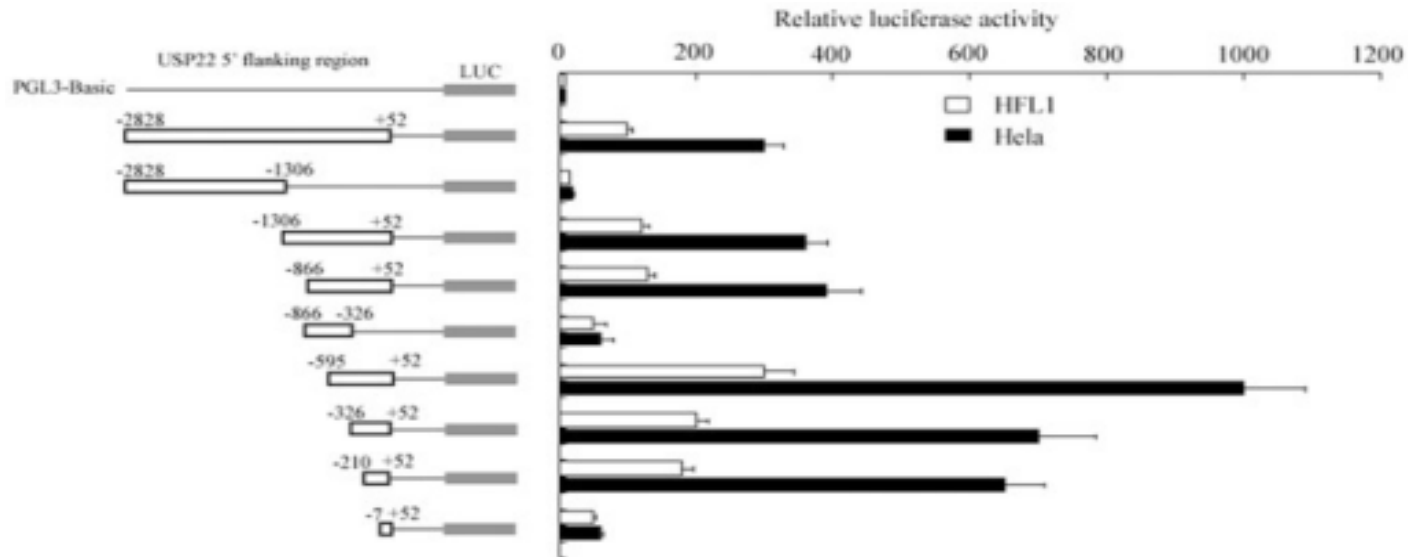
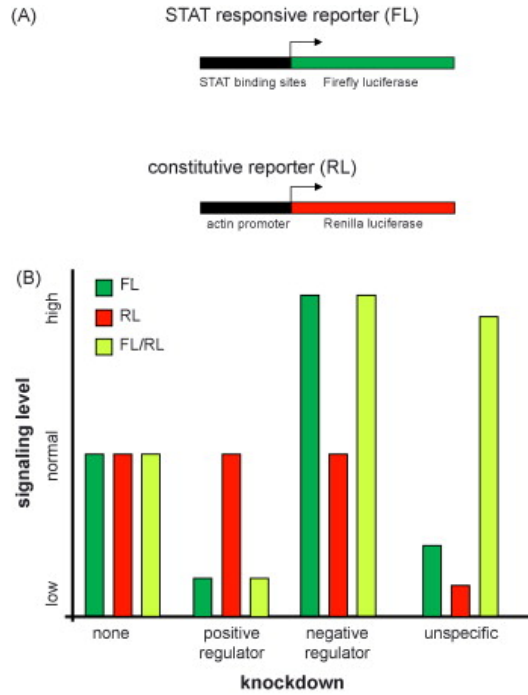
**Hücre dışından gelen hormon'un reseptöre bağlanması ile Src, Yes, Fgr, Fyn, Lyn, Hck, Blk gibi resptör kinazlara ihtiyaç duyar.
Integrinlerle Hücre hareketi...
Reseptör tirozin kinazların mutantları genellikle ölürlür.**

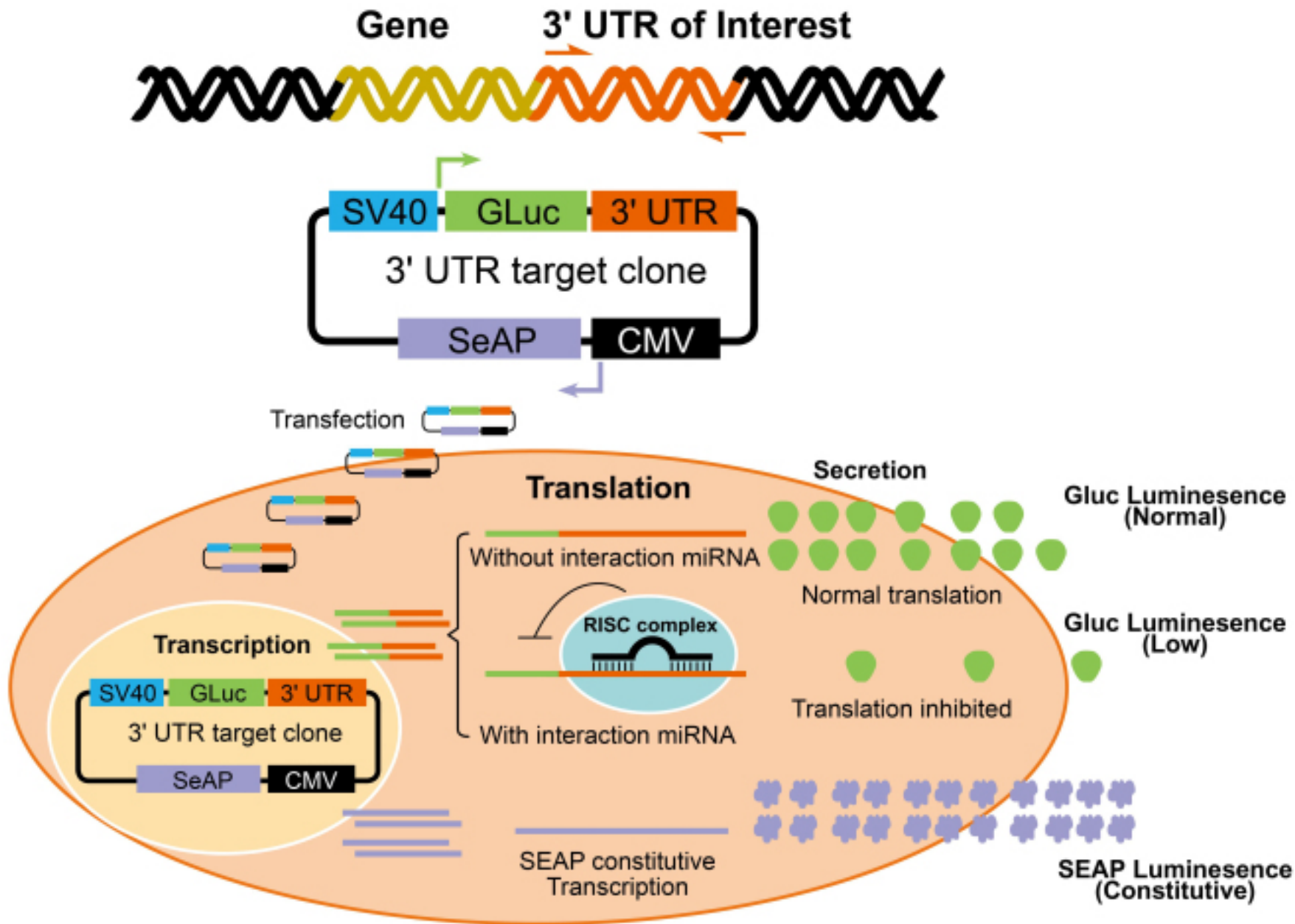
Sitokin reseptörleri



A

AJP Gastrointestinal and Liver Physiology 287(6):G1227-37 · January 2005





Sitokin reseptörleri

Table 15–6 Some Extracellular Signal Proteins That Act Through Cytokine Receptors and the JAK–STAT Signaling Pathway

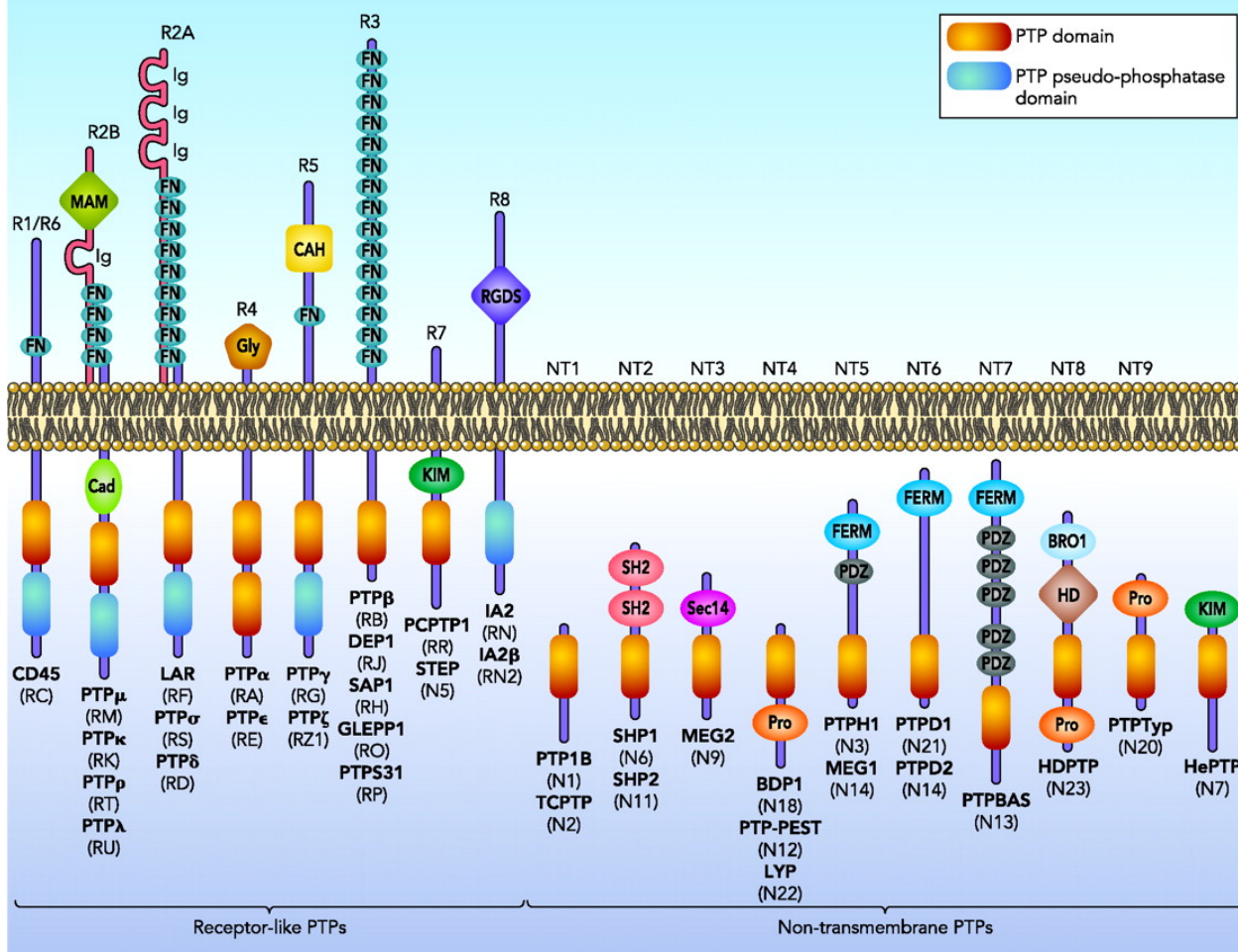
SIGNAL PROTEIN	RECEPTOR-ASSOCIATED JAKs	STATS ACTIVATED	SOME RESPONSES
γ -interferon	JAK1 and JAK2	STAT1	activates macrophages
α -interferon	Tyk2 and JAK2	STAT1 and STAT2	increases cell resistance to viral infection
Erythropoietin	JAK2	STAT5	stimulates production of erythrocytes
Prolactin	JAK1 and JAK2	STAT5	stimulates milk production
Growth hormone	JAK2	STAT1 and STAT5	stimulates growth by inducing IGF1 production
GM-CSF	JAK2	STAT5	stimulates production of granulocytes and macrophages

JAK-STAT yolu viral enfeksiyonlara karşı üretilen interferonun etkileri çalışırken bulunmuştur.

Sitokin reseptörleri birden fazla JAK'la ilişkili olabilir. JAK1, JAK2, JAK3, Tyk2.

7 adet STAT bulunur.

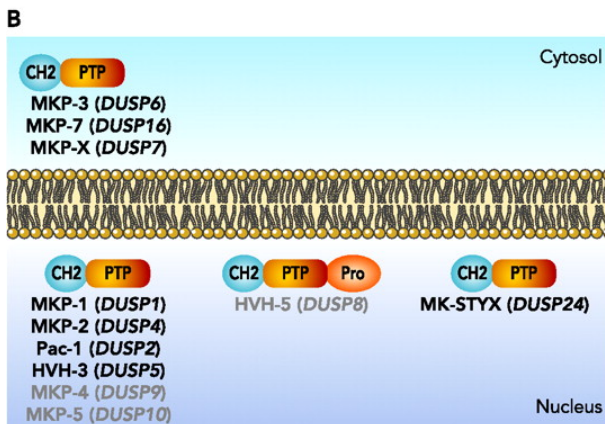
STAT' dimerleri defosforile edilerek monomerler dönüşür ve inaktif olurlar.



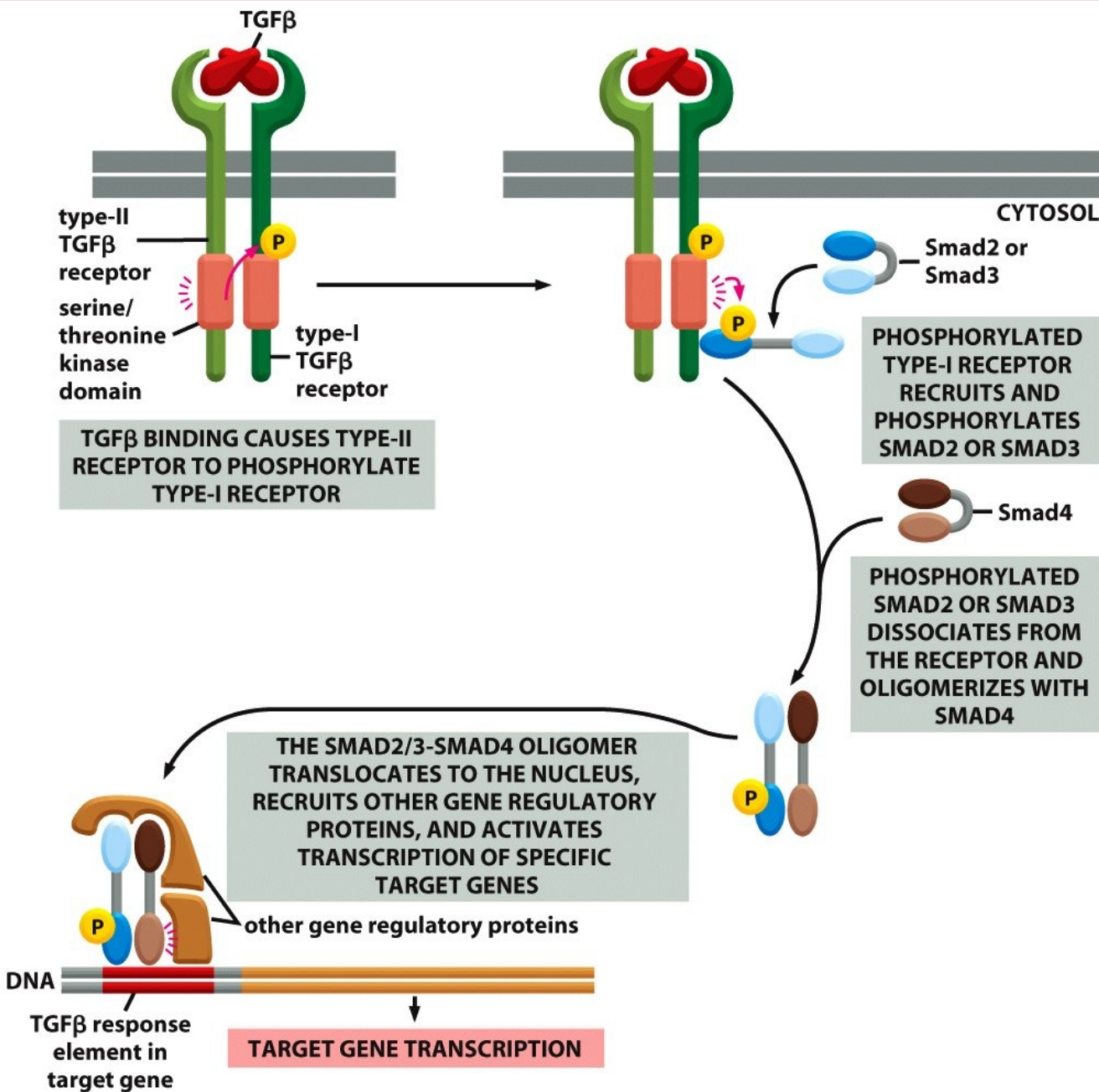
Reseptör Fosfatazlarda hücre yüzey reseptörü olarak çalışabilir.

Çok az sayıda serin/treonin fosfataz ve 30 kadar PTP (fosfo-tirozin fosfataz) bulunur. Yapısal olarak da çok farklıdırlar.

Tirozin kinazlarla etkileşime girerek, daha çok hücre içi proteinin uyarılması sağlanır.



Serin/treonin Kinazlar



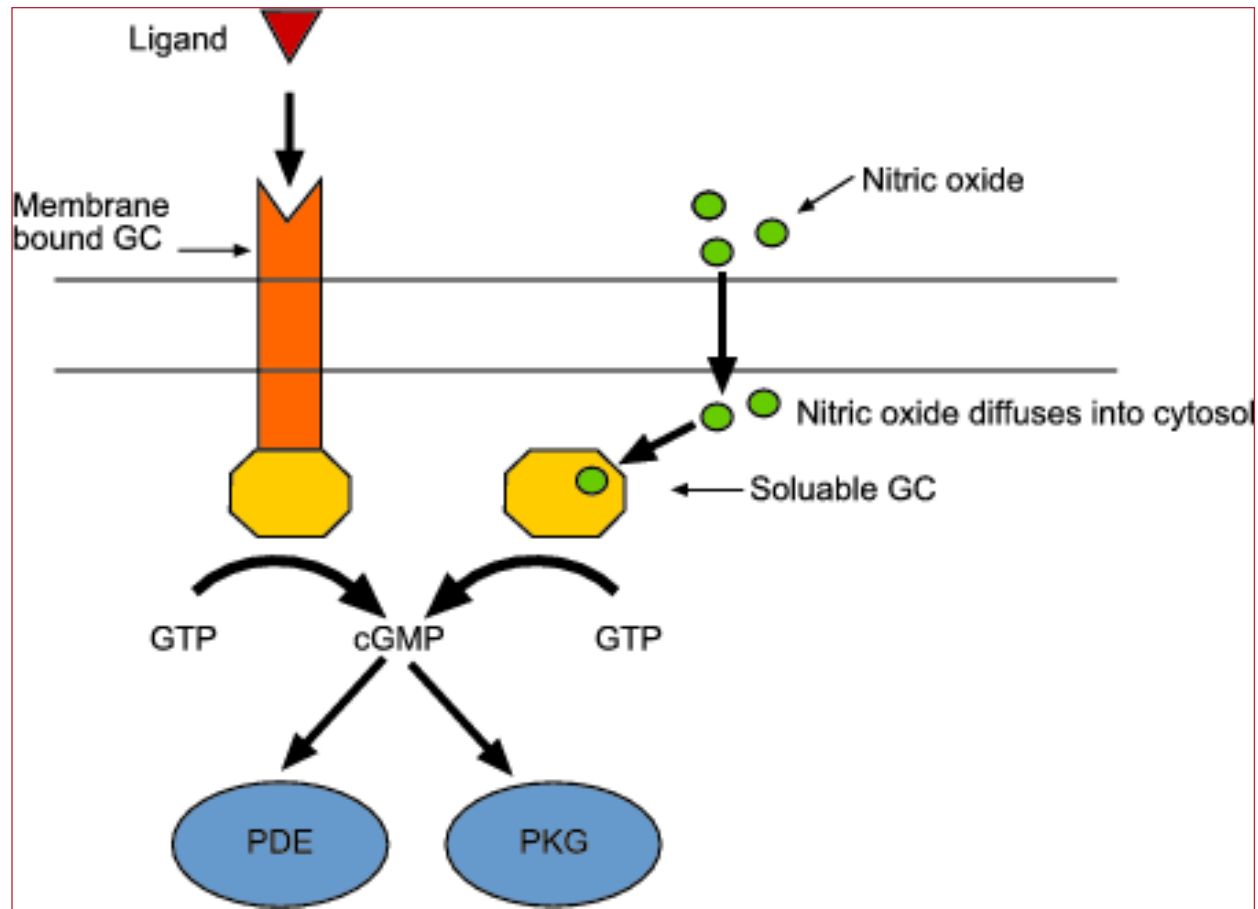
Çok az sayıda serin/treonin fosfataz ve 30 kadar PTP (fosfo-tirozin fosfataz) bulunur. Yapısal olarak da çok farklıdırlar.

Tirozin kinazlarla etkileşime girerek, daha çok hücre içi proteinin uyarılması sağlanır.

TGFb smad 2,3

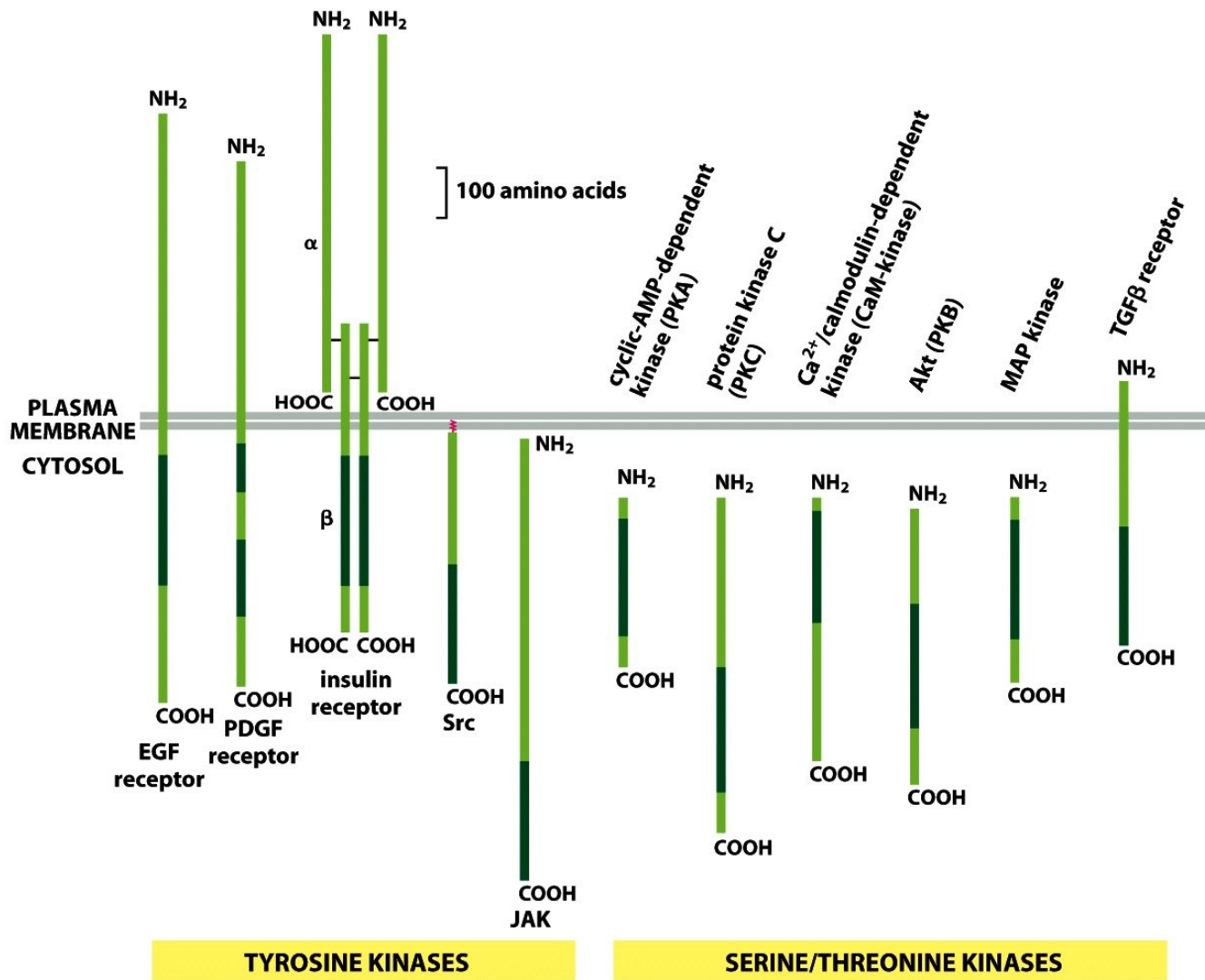
BMP smad 1,5 ve 8'i fosforiller reseptörden ayrılarak Smad4'le birleşir ve çekirdeğe gider.

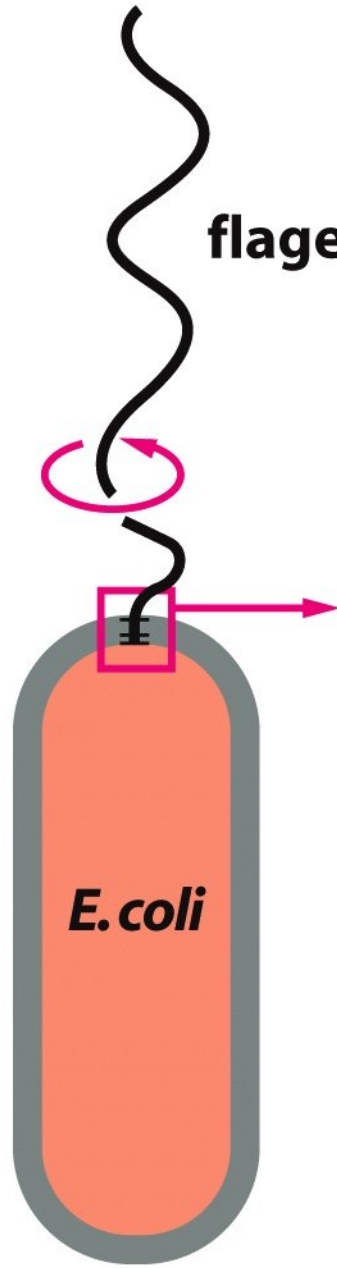
Hedef genler arasında Smad 6 ve 7'de vardır. Bunlar negatif regülatörlerdir.



Reseptör Guanilil Siklazlar

Su, tuz dengesini sağlayan natriüretik peptidler, Atriyal antiüretik peptid (ANP) ve Beyin natriüretik peptid (BNP) gibi.

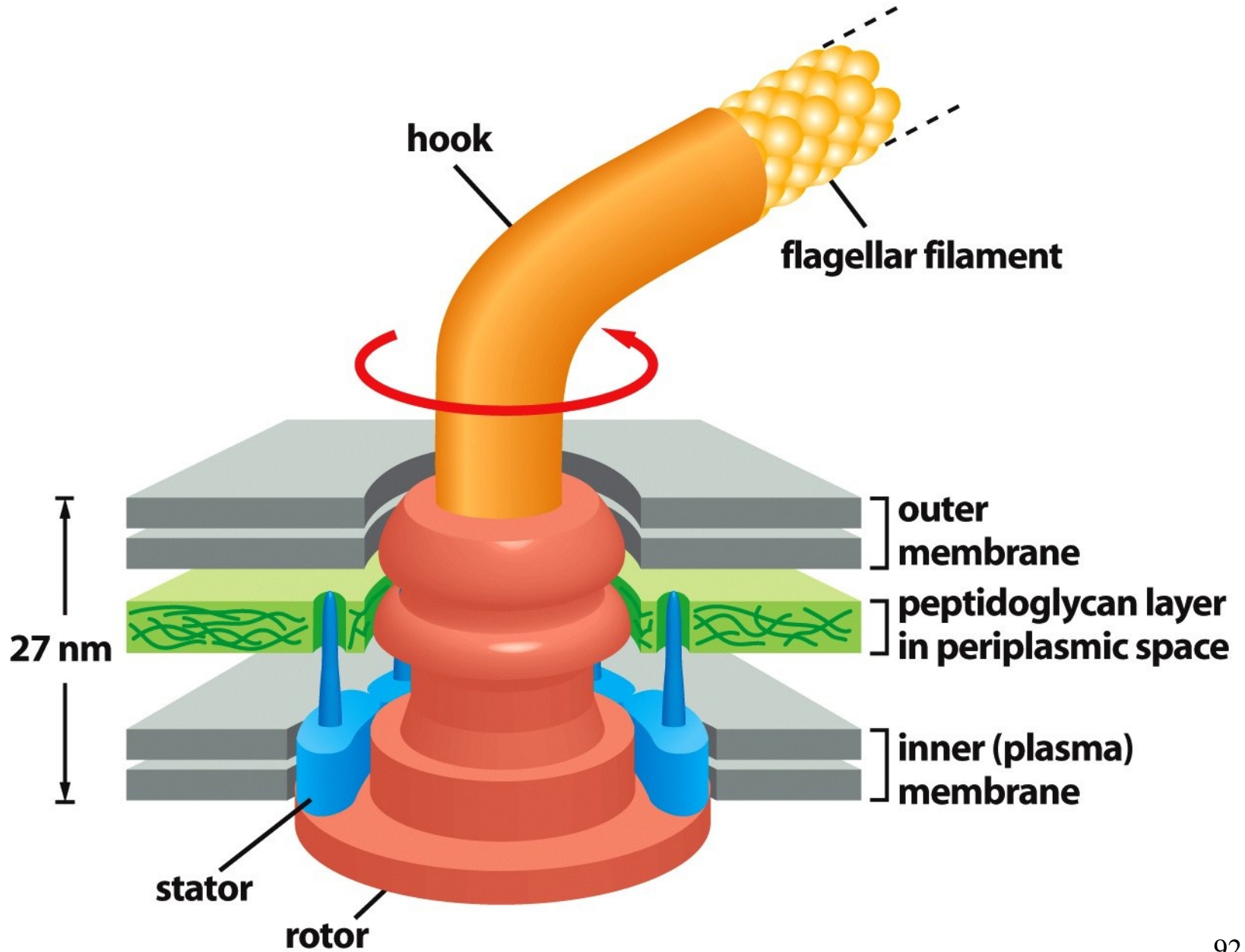




flagellum

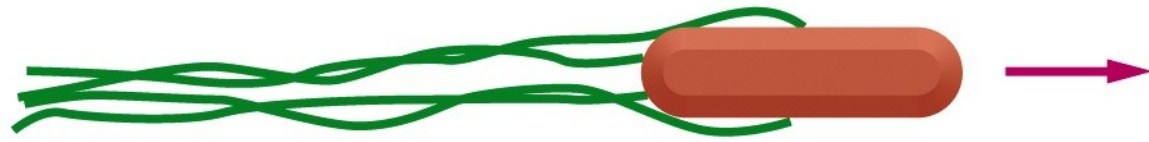
**Hareketli bakteriler şeker, amino asitler gibi çekicilere yada çeşitli zararlı kimyasallardan uzağa hareket ederler.
Sağ-sol ayrımı yapabilirler.**

E. coli

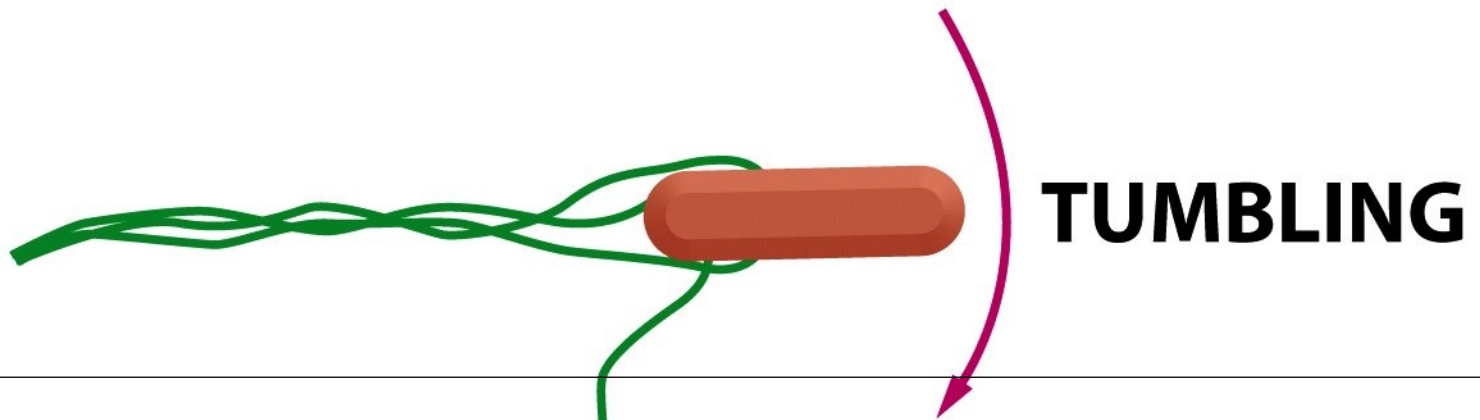




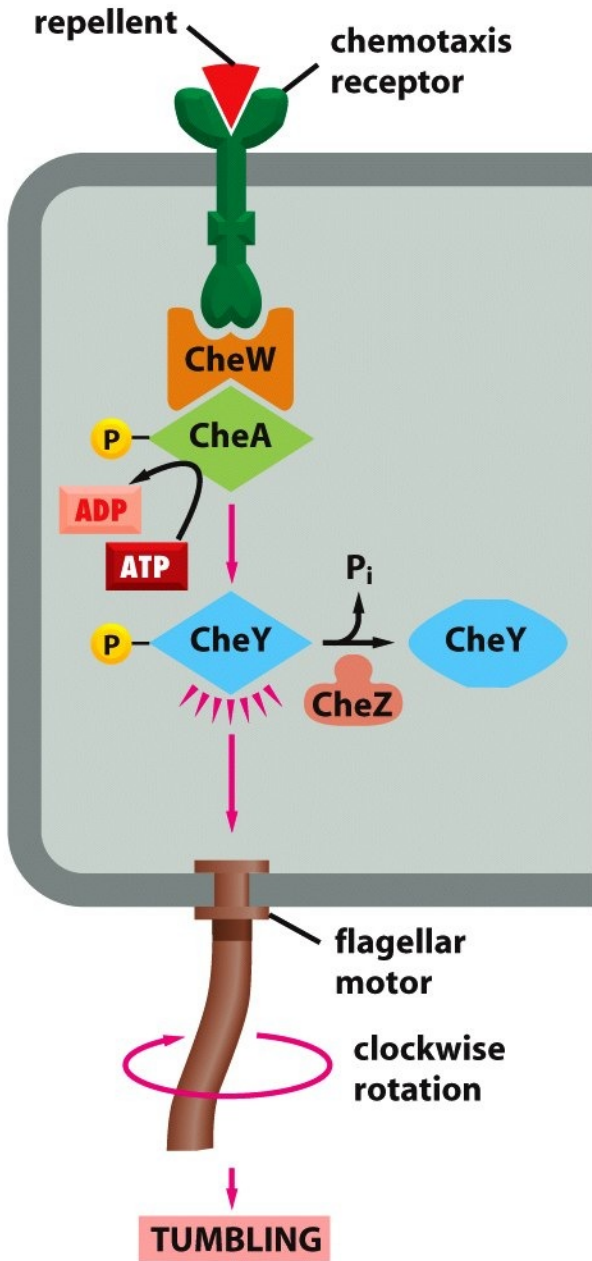
25 nm



(A)



(B)



CheA ve CheW Histidin kinazlardır.

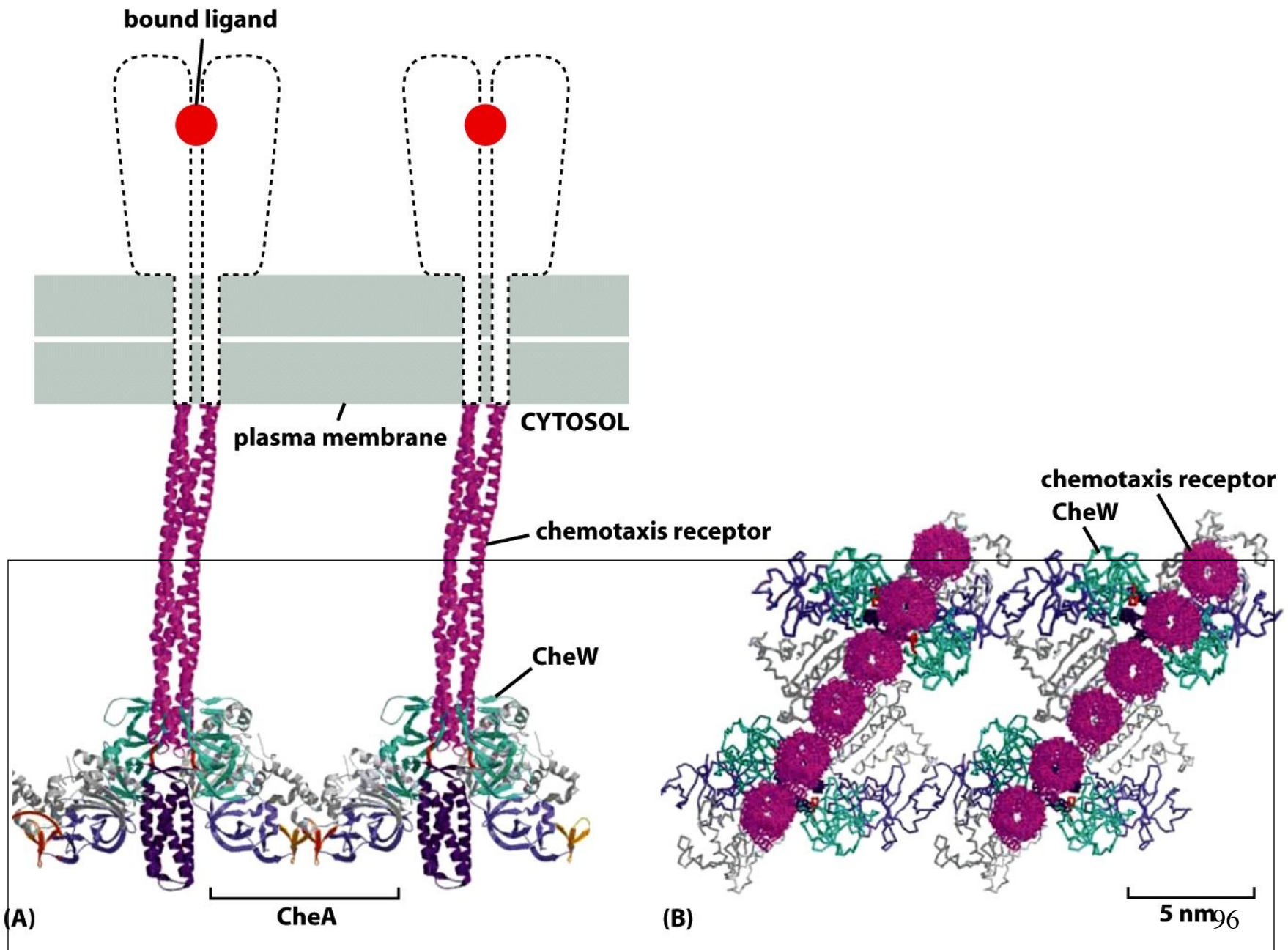
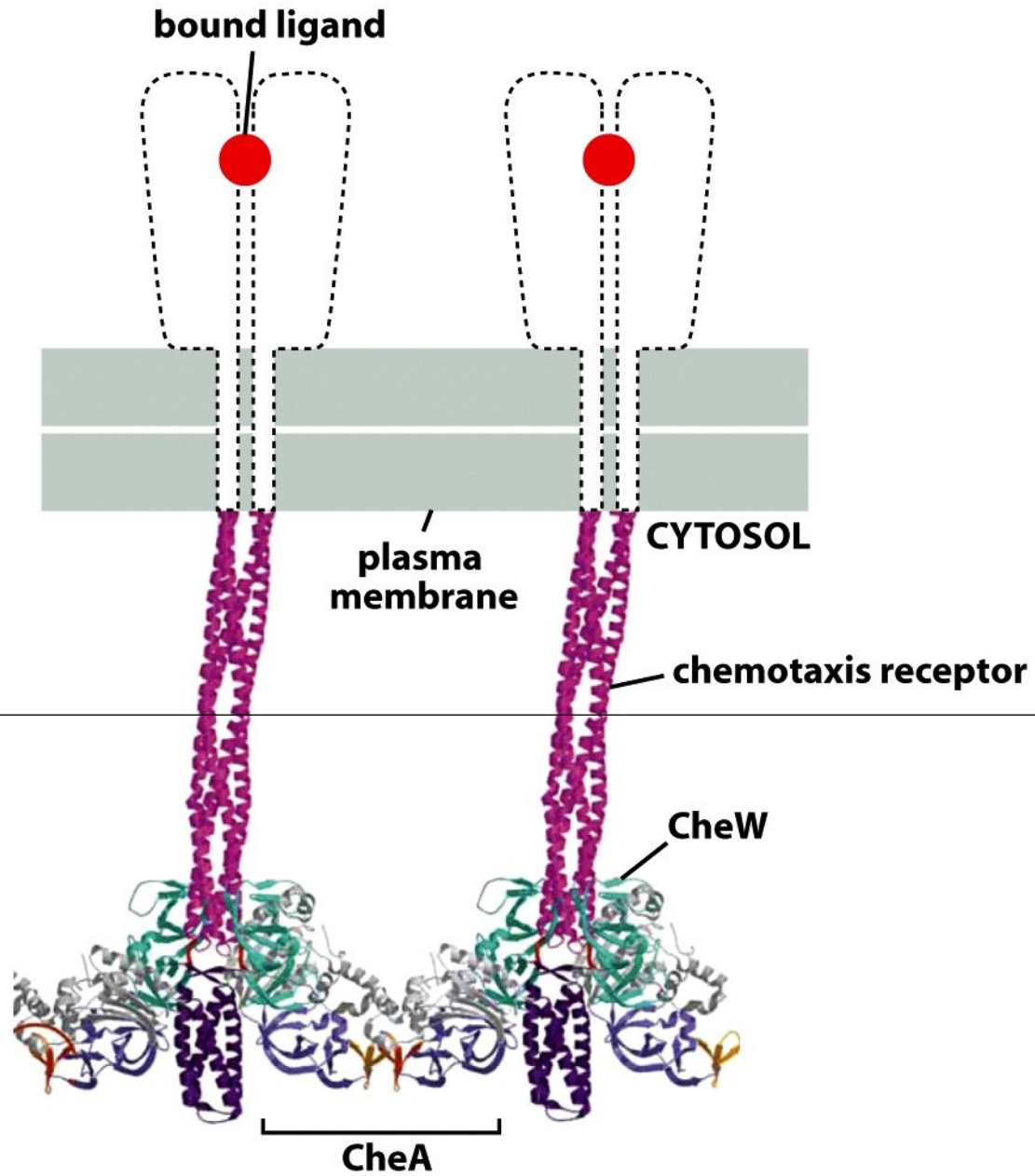


Figure 15-74 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



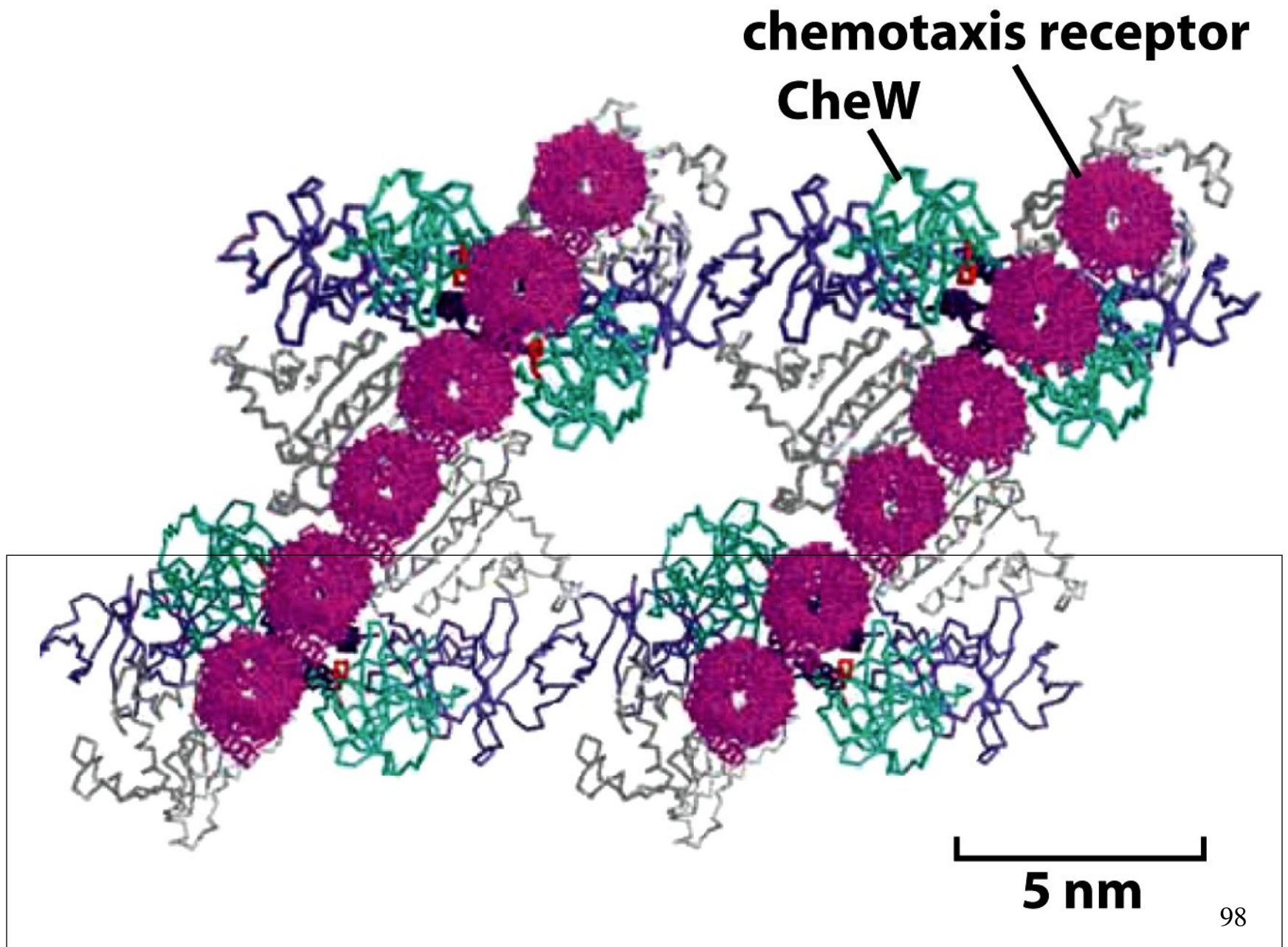
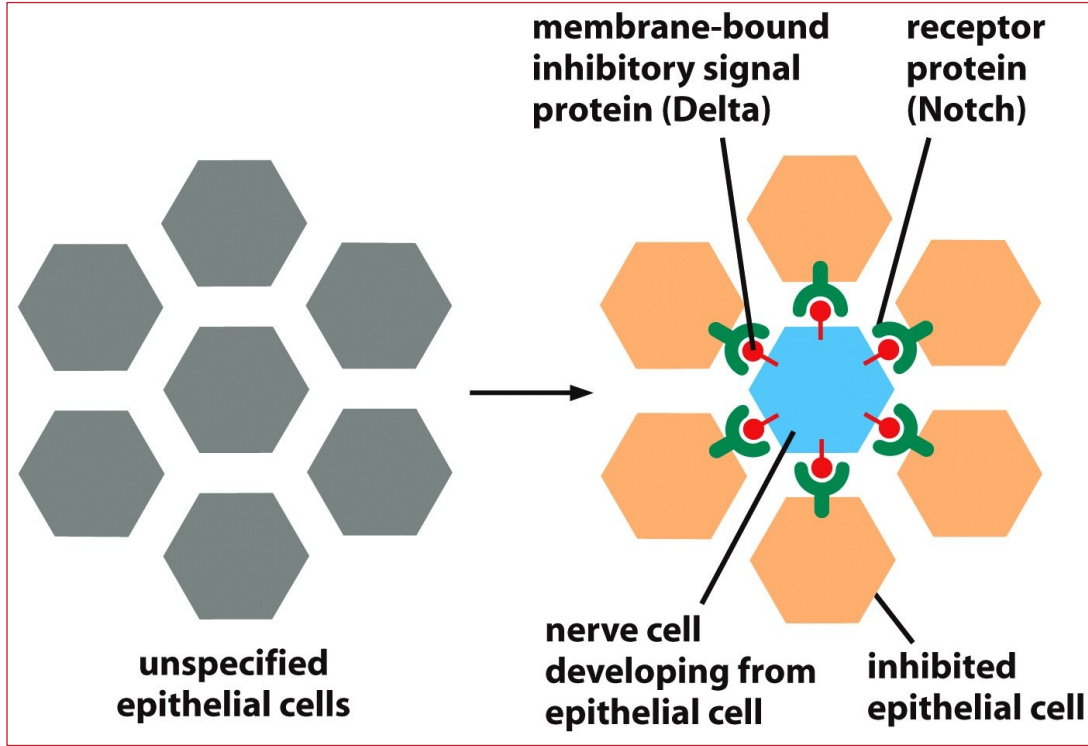
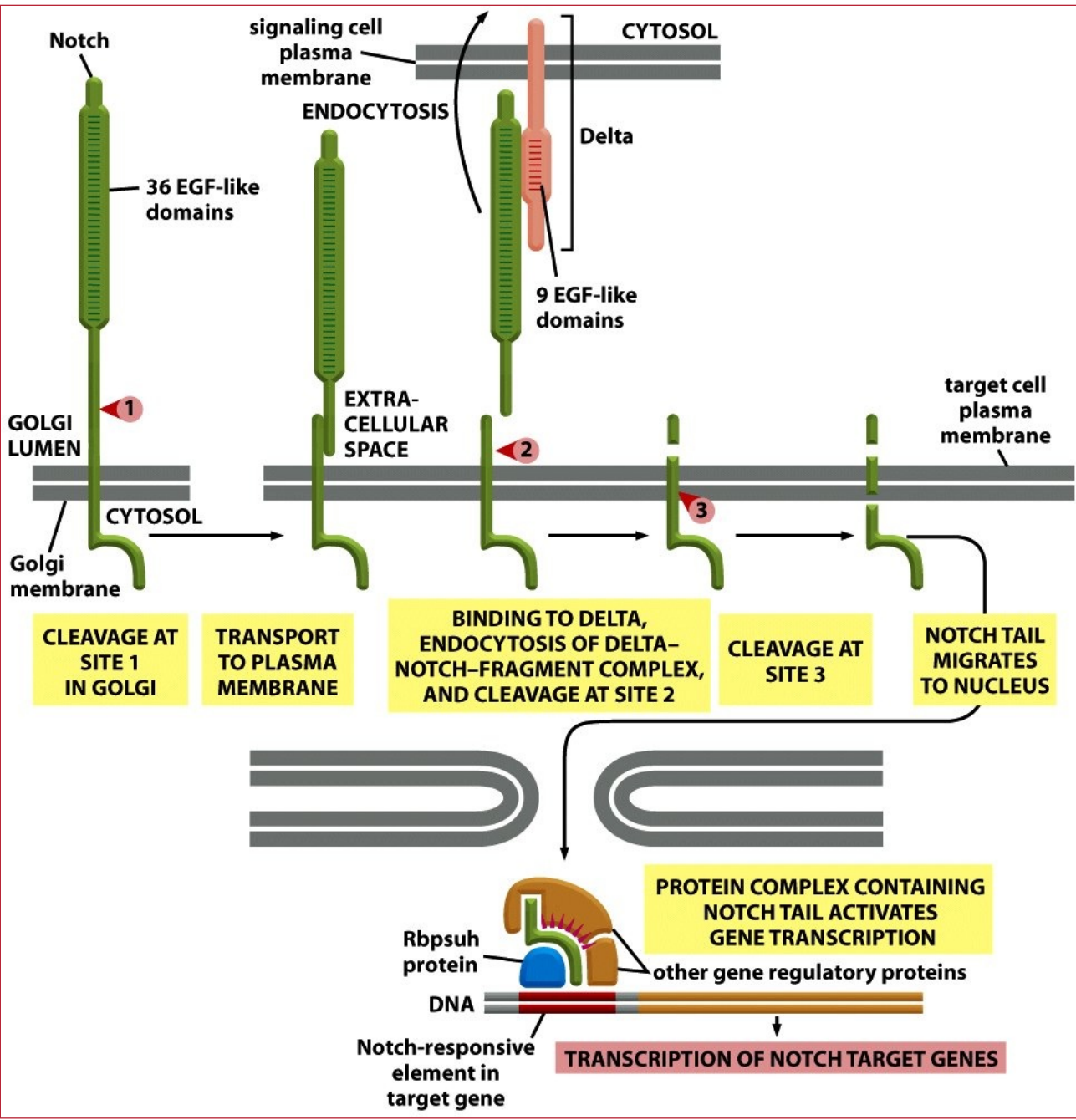


Figure 15-74b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Proteolize bağımlı sinyal yolları

Notch Sinyal Yolu özellikle Gelişimde etkilidir. Delta ve notch etkileşmesinden sonra bir proteaz tarafından notch kesilerek çekirdeğe gider ve bazı genleri aktive ederek, diferansiye olmayı engeller.



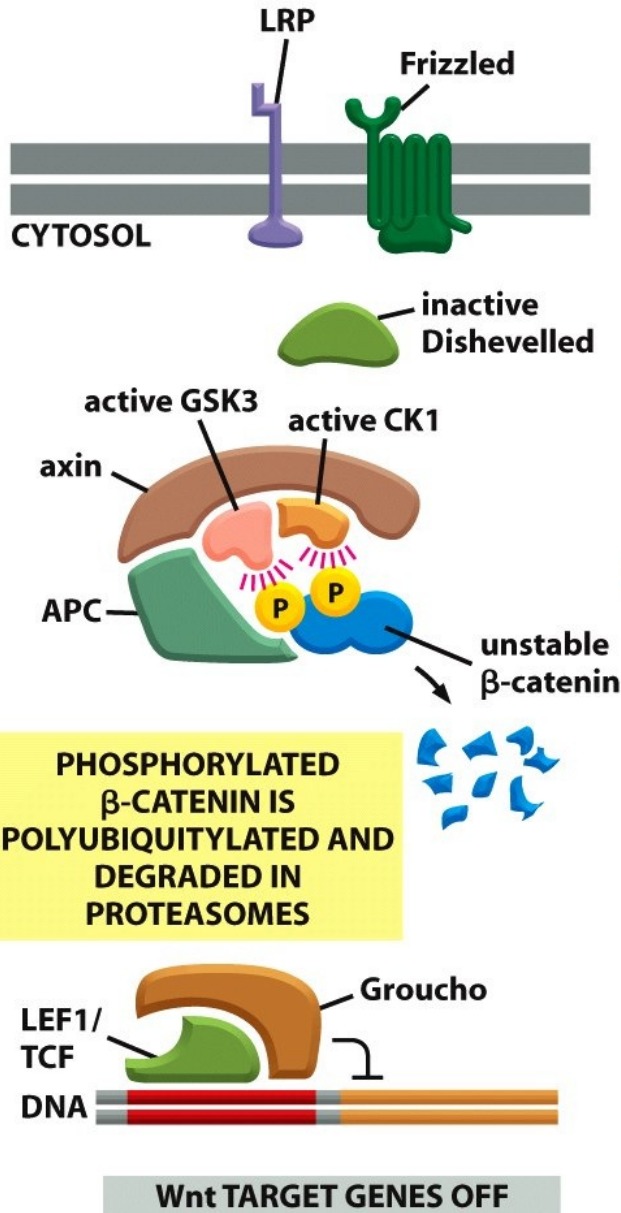


Proteolize bağımlı sinyal yolları

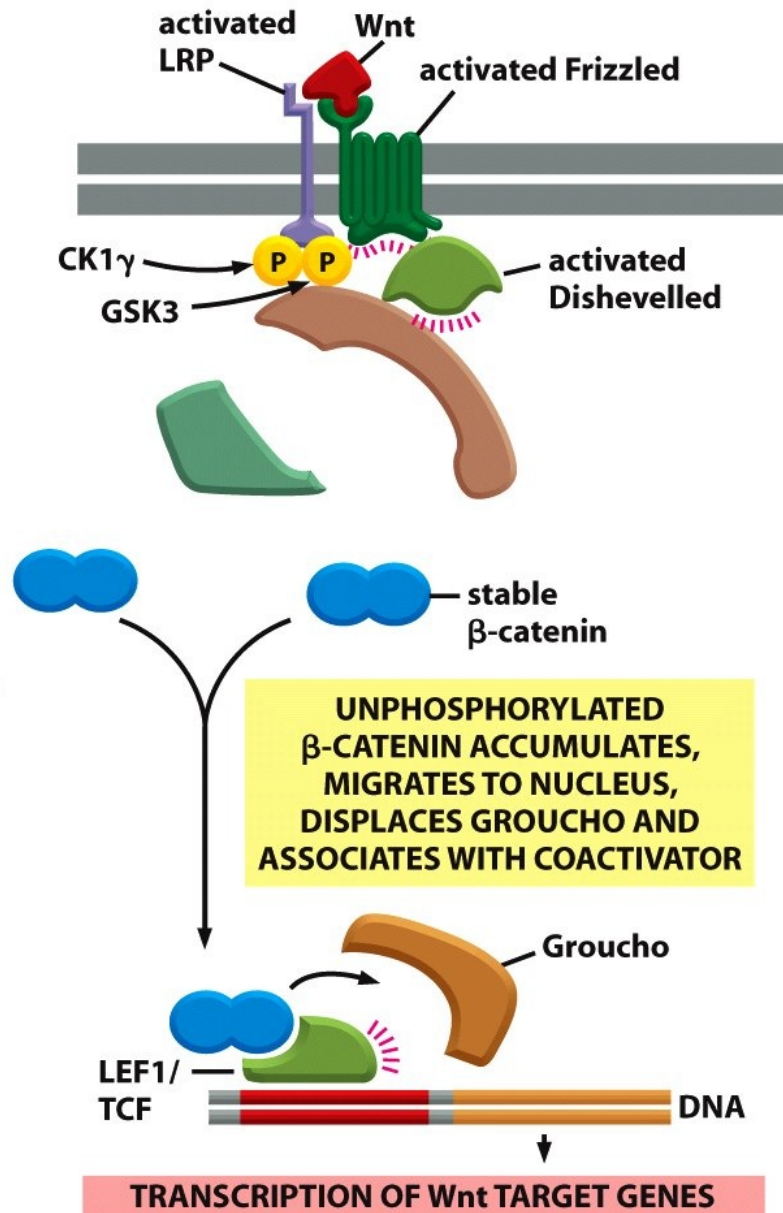
1. Furin

Figure 15-76 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

(A) WITHOUT Wnt SIGNAL



(B) WITH Wnt SIGNAL



Wnt yolağı yine özellikle gelişimde etkilidir.

B-catenin'in hedefi olarak c_Myc'de vardır.

