

Cell Signal Proteins and Bio-Communication

Mesut KIRDAĞ, Tevhide SEL, Arif ALTINTAŞ

Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary, Ankara University, 06110, Ankara, TURKEY

ABSTRACT

Signal proteins that play a critical role in cell cycle, gene expression, growth, differentiation and apoptosis play a key role in the transport of biological information between cells and the formation of an appropriate cellular response. Disturbance of these systems that provide signal transmission and termination may lead to many diseases. In recent years, signal proteins which better understood have been identified as responsible for a large part of diseases. Therefore, it has been understood that more comprehensive studies should be done on the underlying cell signaling mechanisms underlying many metabolic and genetic diseases such as cancer. The recent discoveries concerning the activation, regulation and signal transduction of signal protein components appear promising for the diagnosis, prevention and treatment of future diseases.

Key words: G proteins, Signal molecule, Signaling pathways

Hücre Sinyal Proteinleri ve Biyo-Haberleşme

ÖZET

Hücre döngüsü, gen ekspresyonu, büyüme, farklılaşma ve apoptoziste kritik rol oynayan sinyal proteinleri, hücreler arasındaki biyolojik bilginin taşınmasında ve uygun hücre sel yanıtın oluşmasında kilit rol oynamaktadır. Sinyal iletimini ve sonlandırılmasını sağlayan bu sistemlerin bozulması pek çok hastalığa yol açabilmektedir. Son yıllarda önemi daha iyi kavranan sinyal proteinlerin hastalıkların büyük bir kısmından sorumlu olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle, kanser gibi pek çok metabolik ve genetik hastalığın temelinde yatan hücre sinyal iletim mekanizmaları ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiği anlaşılmıştır. Sinyal protein bileşenlerinin aktivasyonu, düzenlenmesi ve sinyal iletimi ile ilgili son keşifler, gelecekteki hastalıkların teşhisi, önlenmesi ve tedavisi için umut verici görünmektedir.

Anahtar kelimeler: G proteinleri, Sinyal molekülü, Sinyal yolları

GİRİŞ

Hücreler, plazma zarının dışından gelen sinyalleri özel reseptörleri ile algılayarak, uygun hücre sel yanıt oluşumunu sağlayan sinyal iletim mekanizmalarına sahiptir (Kurnaz 2013). Sinyal iletim yolları pek çok karmaşık yapı ve dallar içermesine rağmen tüm sinyal iletim mekanizmalarının işleyişi birbiriyle benzerlik gösterir. Sinyal mekanizmaları birincil mesajcı olarak da anılan bir dış uyarının varlığıyla devreye girer. Sinyal yolları son etkileri ise hücre içi enzimleri, iyon kanallarını, transkripsiyon faktörlerini, gen ekspresyonunun düzenlenmesini, membran geçirgenliği gibi yapı ve metabolik olayları aktive veya inhibe ederek gösterir. Hücre sinyale gerekli yanıtı oluşturduktan sonra sinyal mekanizması durdurulur. Sinyal iletiminin sonlandırılmasını sağlayan sistemlerin fonksiyon gösterememesi sinyal akışının devamlı bir hal almasına neden olur ve bu durum sinyalin durdurulamamasıyla ilişkili pek çok hastalıkta sorumludur (Berg ve ark. 2012). Sinyal iletim yollarının, hücre haberleşmesi ve bilgi akışını düzenli bir şekilde sürdürmelerini sağlayan özgünlük, çoğaltma, duyarsızlaşma ve bütünleşme şeklinde dört temel özelliği bulunmaktadır (Kurnaz 2013).

Bir sinyal molekülü reseptörüne bağlandığında hücre çoğalması, farklılaşması, hareketi, metabolizması ve davranışı gibi hayati olayların düzenlenmesinde görevli bir takım hücre içi yanıtları başlatır. Hücre içi sinyal moleküllerinin etki mekanizması reseptörlerin lokalizasyonundan etkilenir. Hücre içi sinyal iletiminin ana yolları, bir sinyali iletmek veya arttırmak için uyarılan hedef enzimleri içerir. Arttırılmış bir sinyal, uyarıya yanıt olarak gen anlatımını düzenlemek amacıyla çekirdeği uyarabilir. Temel hücre içi sinyal yolları cAMP ve cGMP yolları, fosfolipaz C-Ca²⁺ yolağını, NF-kB transkripsiyon yolağını, Ca²⁺- kalmodülün, MAP kinaz yolağını ve JAK-STAT yolağını içerir (Kierszenbaum 2007).

Hücrelerin içindeki etkin sinyal yolları; hücrelerin hayatta kalımı, göçleri, çeşitli metabolitlerin sentezleri ve hücre içine alınıp hücrenin kullanılabileceği forma dönüştürülmesinde fonksiyon görür. Bu yollar üzerinde meydana gelebilecek genetik ya da epigenetik değişimler sonucunda klinik önem taşıyan hastalıklar meydana gelebilir.

Sinyal Molekülleri

Çok hücreli organizmalarda, hücreler arası bilgi ve iletişim için çeşitli sinyal molekülleri kullanılır. Sinyal molekülleri uyarı oluşturmak isteyen hücre tarafından üretilirler ve hedef hücrenin zarında, sitoplazmasında veya nükleus zarında yer alan ve reseptör olarak adlandırılan bir proteine bağlanarak istenen etkinin oluşmasını sağlarlar. Oldukça farklı yapıdaki bu sinyal molekülleri salgılandıkları kısımdan oldukça uzak bölgelerdeki hücrelere olduğu gibi komşu hücreye de sinyal taşıyabilirler. Bazı sinyaller hedef hücrede zaten mevcut olan bir yada daha fazla enzimin aktivitesinde değişikliğe yol açar, bu da hücre yanıtının hızlı olmasını sağlar. Bu şekilde hızlı değişiklikler oluşturan uyarı moleküllerinin çoğu suda çözünebilir yapıda olup hücre zarı üzerinde yer alan özel reseptörlere bağlanırlar. Suda çözünür yapıda olmayan diğer uyarı molekülleri ise gen ekspresyonunu uyarırlar. Genel olarak, bu moleküller yağda çözünebilir yapıdadır. Yağda çözünür moleküller hedef hücrede suda-çözünen uyarı moleküllerinin oluşturduğu değişikliklerden daha yavaş fakat daha uzun süren yanıtı yol açarlar. Bu şekilde uzun süreli etkileşimler hücre büyümesi ve farklılaşmasında önemlidir (Güneş 2003).

Bir hücre iki veya daha fazla reseptöre sahip olabilir, yada değişik hücre tipleri aynı sinyal molekül için her biri farklı yanıtı yol açan farklı reseptörlere sahip olabilir. Bu durumda, farklı hücreler aynı sinyal moleküle değişik yollardan cevap verirler (Güneş 2003; Kurnaz 2013). Örneğin asetilkolin reseptörleri çizgili kas, kalp kası ve pankreatik asinar hücrelerin yüzeylerinde yer alır. Komşu nörondan salınan asetilkolin, çizgili kas hücrelerinde kasılmayı başlatırken, kalp kası hücrelerinde gevşemeyi başlatmakta, pankreatik asinar hücrelerde ise sindirim enzimlerini içeren salgı granüllerinin ekzisitozunu başlatmaktadır. Buna karşılık bazı hücrelerde farklı reseptör-hormon kompleksleri aynı hücre sel yanıtı başlatmaktadır. Örneğin karaciğer hücrelerinde, reseptörlere gerek glukagon gerekse epinefrin bağlanması glikojen yıkımını ve kana glukoz salınımını uyarılmaktadır (Güneş 2003).

Reseptör-ligand etkileşiminde, ligandın reseptöre bağlanarak reseptörün özelliklerini değiştirerek hücreye gerekli uyarıyı yapmaktır. Ligand herhangi bir zararlı veya yararlı ürüne

metabolize olmaz, herhangi bir hücresel etkinlik içinde yer almaz. Ligandın bir enzimatik özelliği yoktur. Gerekli uyarı yapıldıktan sonra, hedef hücreler çoğunlukla ligandı değiştirir veya yıkılmasını sağlar. Böylece gelen uyarıya verilen cevapta sonlandırılır veya değiştirilir (Güneş 2003).

İkincil Mesajcılar

Diaçil gliserol, İnositol Trifosfat (IP3), cAMP, cGMP, Ca²⁺ sinyal iletim yollarında ikincil mesajcı olarak fonksiyon gösterirler. Bu mekanizmayla işleyen bir hormon plazma zarındaki reseptörüne bağlandığında reseptör-hormon kompleksi bağlı oldukları G proteini Gq üzerinde GDP'nin GTP'ye katalizini sağlayarak G proteinini aktifleştirir. Aktifleşen Gq plazma düzleminde ilerleyerek Fosfolipaz C'yi (PLC) uyarır. Aktifleşen PLC fosfatidilinositol 4,5- bifosfatı (PIP2), inositol trifosfat (IP3) ve diaçilgliserole parçalar. IP3 endoplazmik retikuluma diffüzlenererek özgün reseptörüne (IP3-kapılı Ca²⁺) bağlanarak burada hapsolmuş Ca²⁺'nın sitozole hücum etmesine neden olur. Diaçilgliserol ve Ca²⁺ protein kinaz (PKC) yi aktifleştirir (Güneş 2003; Lobingier ve Zastrow 2019; Sümer-Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010). Protein Kinaz aktifleşmesinin sonlandırılma mekanizmasında rol alan yapıların teşekkülünde rol alan genlerde meydana gelecek bir mutasyon protein kinazın sürekli aktif kalmasına ve sinyal iletiminin sürekli hale gelmesine neden olur. Hücre sinyal sonlandırma konusunda yalnızca içsel fosfataz ve GTPaz aktivitesiyle baş başa kalarak sinyalin durdurulmasında yetersiz kalır ve hücre bölünmesini uyararak sinyal sistemi hücrenin kontrolsüz olarak üremesine neden olarak tümör oluşumunu tetikler (Güneş 2003; Sümer-Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010).

Hücresel proteinlerin ortak PKC dizilerinin ser veya thr kalıntılarının enzim tarafından fosforillenmesi hormona karşı hücrede yanıt oluşumunu temin eder (Kurnaz 2013).

Sinyal İletiminin Genel Özellikleri

Sinyal iletiminin özgünlüğü sinyal molekülü (ligand) ile reseptör molekülünün üzerindeki ligand bağlanma bölgesi arasındaki anahtar kilit uyumuna benzer kusursuz moleküler tamamlayıcılıktan ileri gelir. Böylece sadece reseptöre özgü ligand, reseptöre bağlanırken diğer sinyal molekülleri, reseptör bağlanma bölgesine uyum sağlayamaz. Ligand reseptör kompleksi arasında kovalent olmayan bağlar

(Hidrojen bağları, elektrostatik çekim kuvveti) oluşur. Sinyal iletiminde özgünlüğü sağlayan bir diğer faktör sinyal reseptörlerinin hücre içi hedeflerinin sadece belirli hücre tiplerinde bulunmasıdır. Örneğin Tirotropin Salgılatıcı Hormona spesifik reseptörler ön hipofiz hücrelerinde bulunurken hepatositlerde bulunmaz (Kurnaz 2013).

Sinyal reseptörüyle bağlantılı enzimatik bir protein aktifleşince, aktifleşen protein ikinci bir başka enzimin çok sayıda molekülünü katalizleyerek aktifleştirir. Aktifleşen bu çok sayıda molekül üçüncü bir enzimin çok sayıda molekülünü aktifleştirir ve milisaniyeler içinde gerçekleşen bu olaya enzim kademeleri tarafından çoğaltılma denir (Güneş 2003; Kurnaz 2013).

Bir sinyal sürekli olarak bulunduğu reseptör sisteminde duyarsızlaşma meydana gelir. Ancak uyarı belli bir eşik değerini altına düştüğünde sistem yeniden hassaslaşır (Kurnaz 2013)

Sistem çoklu sinyal olarak organizmanın ihtiyacı doğrultusunda bütünleştirilmiş tek bir cevap oluşturur. Farklı sinyaller özgün reseptörlerine bağlanarak birbirine ters etkiler doğuracak sinyal iletimi oluşturduklarında oluşan hücresel cevap, bütünleştirilmiş girdiden oluşur (Güneş 2003; Kurnaz 2013).

Hücre Sinyal Proteinleri

Hücreler pek çok fiziksel ve kimyasal uyarılarla (sinyal) karşılaşılır. Hücrelerin bu uyarılara yanıt oluşturması sinyalin özgün reseptörlerle algılanmasına bağlıdır (Küçükaya ve Afrasyap 2013).

Hücrelerin en önemli özelliklerinden bir tanesi endokrin sinyallere yanıt vermeleridir. Bir sinyal molekülü reseptörüne bağlandığında hücre çoğalması, farklılaşması, hareketi, metabolizması ve davranışı gibi hayati olayların düzenlenmesinde görevli bir takım hücre içi yanıtları başlatır. Hücre içi sinyal moleküllerinin etki mekanizması reseptörlerin lokalizasyonundan etkilenir. Steroid hormonlar, reseptörü hücre içinde olan sinyal molekülleridir. Kolesterolde sentezlenirler ve testosteron, östrojen, progesteron ve kortikosteroidleri içerirler. Steroid reseptörler, transkripsiyon faktörü gibi görev yaparlar. Diğer bir grup sinyal molekülü hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bunların arasında peptid hormonlar, nöropeptidler, büyüme faktörleri,

nörotransmitterler, eikosanoitler ve lökotrienler vardır (Sümer-Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010).

Hücreler arası sinyaller hormon olarak bilinen kimyasal mesajcılar aracılığıyla ortaya çıkar. Hücre içi haberleşme ise sinyal yolağı boyunca birbirini aktifleştirerek hücrel yanıt oluşumunu sağlayan özel protein ve enzimler sayesinde ortaya çıkar (Voet ve Voet 2004).

Heterotrimerik G Proteinleri

Heterotrimerik G proteinleri α , β ve γ alt ünitelerine sahiptir ve $G\alpha$ alt ünitesi GDP ve GTP nükleotidlerini bağlayan komponenttir (Voet ve Voet 2004; Milligan ve Kostenis 2006; Lobingier ve Zastrow 2019).

G proteinleri inaktif durumdayken α alt birimi $\beta\gamma$ kompleksi ile GDP birbirine bağlıdır ve G proteini hücre dışı reseptörle ya da hücre içi efektör sistemleri ile etkileşim halinde değildir. Bir sinyal molekülünün uygun G proteini kenetli reseptöre bağlanmasıyla reseptör uyarılarak, α alt biriminin guanin nükleotid bağlanma bölgesinden GDP'nin serbestlenmesine ve yerine GTP'nin bağlanması yol açar. GTP'nin bağlanması ile, GTP bağlı α alt birimi ve $\beta\gamma$ dimeri birbirinden ayrılır. Etkilenen G proteini ile $\beta\gamma$ kompleksi iyon kanalları ve/veya enzimler gibi efektörlerin etkinliğini düzenlerler (Milligan ve Kostenis 2006; Sümer-Turanlıgil ve Uyanıkgil, 2010; Küçükkaya ve Afrasyap 2013; Lobingier ve Zastrow 2019).

G protein $\beta\gamma$ kompleksi de belirli Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} spesifik iyon kanalları, çeşitli protein tirozin kinazları ve fosfolipaz C'yi içeren oldukça çeşitli sinyal proteinlerini aktive eder (Voet ve Voet 2004).

G proteinleri aracılığıyla gerçekleşen olaylar dizisi duysal algılama, nöronal etkinlik, hormonal etkinlik, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi çeşitli sistemlerin düzenlenmesi ile sonuçlanır (Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010; Küçükkaya ve Afrasyap 2013; Kaiser 2019).

G Protein ile Eşleşmiş Reseptörler (GPCR)

GPCR'ler etkilerini G Proteinleri aracılığıyla gösterirler ve nükleozidler, nükleotidler, Ca^{2+} , katekolaminler (epinefrin, norepinefrin), dopamin ve diğer biyojenik aminlerin (histamin, serotonin, prostoglandinler, tromboksanlar, lökotrienler, 20 karbonlu yağasiti, araziidonikasit derivasyonları gibi çok sayıda

önemli fizyolojik süreçte rol alan güçlü lokal medyatörlerin reseptörlerini içerir. Bunlara ek olarak GPCRs önemli duysal fonksiyonlara sahiptir. Bu reseptörler memelilerde koku ve lezzet reseptörlerini teşkil ederler (Voet ve Voet 2004; Kaiser 2019; Lobingier ve Zastrow 2019). GPCRs gözün retinasında yer alan rodopsin olarak bilinen ışık algılayan proteinleri de oluşturur. Bunların dışında GPCRs ilaçlar gibi farmasötik maddelerin en önemli hedef yapılarından biridir (Voet ve Voet 2004).

GTP bağlı aktif formdaki $G\alpha$ plazma düzleminde adenilil siklaz molekülüne doğru hareket eder ve bu enzime palmitol grubu ile tutunur. Adenilil Siklaz aktifleşerek ATP'den cAMP sentezini uyarır. cAMP'nin sitozolik artışı cAMP bağımlı protein kinazları aktifleştirir. Aktifleşen protein kinazlar sinyal iletim yolağının ileri kademelerinde görevli diğer protein kinazların uyarılmasına neden olur ve sonuç olarak hücrel yanıtın şekillenmesini sağlarlar (Karagül ve ark. 2000; Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010; Kurnaz 2013; Lobingier ve Zastrow 2019).

Protein Kinazlar

Protein Kinaz A (PKA) inaktif haldeyken birbirinin aynısı iki katalitik (K) ve iki düzenleyici (D) alt birimine sahip tetramer (D_2K_2) kompleksi halinde olup katalitik özelliğe sahip değildir. Çünkü her D alt biriminin oto baskılayıcı bölgesi her K alt biriminin substrat bağlayıcı yarığını işgal eder. cAMP, D alt birimine bağlandığında, D' nin otobaskılayıcı bölgelerini K'nın katalitik bölgesinden çıkaran ve PKA'yı aktif hale getiren bir konformasyon değişikliği oluşur. PKA'nın substrat bağlanma yarığı yapısı bilinen tüm protein kinazlar için ilk örnek işlevi görür. Çoğu hücre türünde PKA sitozolde yürüttüğü enzim aktifleştirme (fosforillenme) suretiyle sinyal iletim vazifesi yanında katalitik alt biriminin çekirdek içine girerek burada cAMP tarafından düzenlenen gen ifadenmesi değiştiren cAMP tepki elemanı bağlayıcı proteini (STEB) fosforiller (Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010; Kurnaz 2013).

Adaptör Proteinler

Adaptör proteinler sinyal iletiminde rol oynayan protein kinazları hücrenin belirli bölgelerinde hapsederek sistemin uyum içinde çalışmasını sağlayan ve katalitik etki göstermeyen çok değerlikli proteinlerdir. A Kinaz Çıpalama Proteinleri (AKAP) bir adaptör protein olup, bir kısmı PKA'nın

D alt birimine bağlanırken diğer bir kısmı mikrotubul, aktin iplikleri, iyon kanalları, mitokondri veya çekirdek gibi diğer yapılara bağlanır. Böylelikle AKAP'lar PKA'yı bahsedilen yapıların yakınına hapseder. Farklı hücreler farklı AKAP tamamlayıcıları içerdiğinden cAMP bir hücrede mitokondriyel hücreleri uyarırken diğer bir hücrede aktin filamanlarının fosforillenmesini sağlar. Böylelikle AKAP'lar (adaptör protein) bu kadar farklı sinyalin tek bir ikincil mesajcı aracılığıyla gerçekleşmesinde kilit rol oynarlar (Kurnaz 2013).

Kalmodulin

Kalmodulin, Ca²⁺/kalmodulin-bağımlı protein kinazların (KaM kinaz) tamamlayıcı bir alt birimidir. Dört adet yüksek ilgili Ca²⁺ bağlama bölgesi içeren asidik bir proteindir. Hücre içi Ca²⁺ değeri arttığında Ca²⁺ kalmoduline bağlanarak proteinde konformasyon değişikliği yapar. Kalmodulin çeşitli proteinlerin (KaM kinaz, fosforilaz b) aktifliğini düzenler. Kaslarda aktifleşen fosforilaz b, Ca²⁺ aracılı şekilde kasılmalarını tetiklemekte ve glikojen parçalanmasını aktivite ederek ATP sentezi için gerekli yakıtı sağlamaktadır (Tandoğan ve Ulusu 2005; Sümer Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010; Kurnaz 2013).

Reseptör Tirozin Kinaz Yolağı

Reseptör Tirozin Kinazlar (RTK) içsel protein kinaz aktifliğine sahip ve hücre dışı sinyalleri GPCR'lerden farklı yöntemlerle ileten bir plazma zarı reseptör ailesidir. RTK'ler hücre zarı dış yüzeyinde bir ligand bağlanma bölgesine, sitoplazmik yüzde bir enzim aktif bölgeye ve bu ikisini bağlayan bir zar içi bölme sahiptir. Sitoplazmik bölge özel hedef proteinleri Tyr kalıntılarında fosforilleyen bir protein kinazdır (Tyr kinaz) (Kurnaz 2013).

İnsülin hormonu RTK'lara ilgi gösterirler (ligand). İnsülin hücre içine girmez ancak plazma zarı reseptöründen sitozoldeki insülin duyarlı enzimlere ve belirli genlerin ifadesini uyardığı çekirdeğe uzanan çok dallı bir yolak boyunca giden bir sinyal başlatır. Aktif İnsülin Reseptör Proteinini (INS-R) plazma zarının dış yüzeyinden çıkan birbirinin aynı iki α alt birimden ve karboksi uçları sitozole çıkan iki zar geçiş β alt biriminden oluşur. α alt birimleri insülin bağlama bölgesine, β alt birimlerinin hücre içi bölümleri ise ATP'den belirli hedef proteinlerdeki Tyr kalıntısına fosfat grubu aktarımını sağlayan

protein kinaz aktivitesine sahiptir (Kurnaz 2013). INS-R aracılı sinyalleşme, insülin bağlanmasının Tyr kinaz aktifliğini etkinleştirerek başlar ve her β alt birimi dimerindeki diğer β alt biriminin karboksil ucuna yakın üç kritik Tyr kalıntısını fosforiller (otofosforillenme). Bu ofofosforillenme aktif bölgeyi etkinleştirmek suretiyle enzimin diğer hedef proteinlerdeki Tyr kalıntılarını fosforillemesini sağlar (Kurnaz 2013; Lipsick 2019). Aktif bölgeyi maskeleyen bir kısım otobaskılayıcı dizi fosforillenerek ortamdaki uzaklaştırılır ve böylece hedef proteinlerin bağlanma bölgesi açığa çıkar. INS-R'nin hedef proteinlerinden biri insülin reseptör substrat-1'dir (İRS-1). İRS-1'in Tyr kalıntılarından bir kısmı fosforillendiğinde, mesajcı bir dizi protein aracılığıyla insülin reseptöründen sitozol ve çekirdekteki son hedeflere taşıyan bir protein kompleksinin çekirdekleşme merkezi haline gelir. Öncelikle İRS-1'deki P-Tyr kalıntısı Grb2 proteininin SH2 (Src homoloji 2) bölgesine bağlanır (Kurnaz 2013).

Grb2 hiçbir içsel enzim etkinliği olmayan bir adaptör proteindir. İşlevi sinyal iletimi için etkileşmesi gereken iki proteini (İRS-1 ile Sos) bir araya getirmektir. SH2 (P-Tyr bağlayıcı) bölgesine ilave olarak Grb2'nin SH3 olarak isimlendirilen ikinci bir protein bağlanma bölgesi daha vardır. Bu bölge Sos proteinindeki proline zengin kısma bağlanarak Sos'u reseptör kompleksi tarafına çeker. Sos Grb2'ye bağlandığında bir guanozin nükleotid değişim faktörü (GEF) olarak görev yapar ve bir G proteini olan Ras'taki bağlı GDP'nin GTP ile değişimini katalizler. Ras çok çeşitli sinyal iletimlerinde rol oynayan küçük G proteinleri ailesinin önde gelen örneklerindedir. β adrenerjik sistemde görev yapan trimer yapıları G proteini gibi Ras'da GTP'ye bağlı aktif ve GDP'ye bağlı inaktif olmak üzere iki konformasyonda bulunur. Ancak Ras yaklaşık 20 kDa ağırlığında bir monomer olarak görev yapar. GTP bağlı olduğunda Ras bir protein kinaz olan Raf-1'i aktive eder. Raf-1 her bir kinazın diğerini fosforilleyerek aktive ettiği üç protein kinazdan ilkidir. Diğer protein kinazlar olan MEK ve ERK protein kinazları Thr ve Tyr kalıntılarının her ikisinin fosforillenmesi sonucu aktifleşirler (Zhao ve ark. 2019). Aktif hale geçen ERK çekirdeğe girerek insülin tarafından düzenlenen 100 kadar genin transkripsiyon faktörlerini (Elk-1) fosforiller ve bu yolla insülinin biyolojik etkilerinin gerçekleşmesine aracılık eder (Kurnaz 2013).

Raf-1, MEK ve ERK proteinleri üç büyük protein ailesinin üyeleridir. ERK, MAPK (mitojen aktive edilmiş protein kinaz) ailesindedir. ERK proteinini, MEK fosforilleyerek aktive eder. MEK proteinini ise Raf-1 fosforilleyerek aktive eder. Raf-1 ve ERK substratlarındaki Ser veya Thr kalıntılarını fosforillerken, MEK substratı olan ERK'in hem Ser hem de Thr kalıntısını fosforiller. MAPK kademeleri ilk sinyali onlarca kat artırır (Kurnaz 2013; Zhao ve ark. 2019).

Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerinin başlattığı sinyalleşmeye MAPK kademeleri aracı olurlar (Lipsick 2019). Zar fosfolipidi fosfoinositol trifosfat (PIP3) insülin sinyalleşmesinde görev yapar. İnsülinle başlayan sinyal yolağı IRS-1' de dallara ayrılır. Fosforillenen IRS-1 ile birleşen tek protein Grb2 değildir. IRS-1 fosfoinositid 3 kinaz (PI-3K)'ın SH2 bölgesine bağlanarak enzimi uyarır. PI-3K, fosfatidilinositol 4,5 bifosfatı (PIP2), fosfatidil inositol 3,4,5 trifosfata (PIP3) dönüştürür. PIP3'ün çok yüklü baş grubu plazma zarının sitoplazma tarafından dışarı çıkıntı yapar ve başka bir protein kinazlar kademesini içeren ikinci bir sinyalleşme dalının başlangıcını oluşturur. PIP3, protein kinaz B'ye (PKB) bağlandığında başka bir kinaz (PDK1) tarafından fosforillenerek aktive edilir. Aktifleşen PKB, Glikojen sentez kinaz 3 (GSK3)'ü bir Ser kalıntısından fosforilleyerek inaktive eder. İnaktif GSK3 glikojen sentazı (GS) inaktive edemez ve GS aktif kalır ve glikozdan glikojen sentezi hızlanır. Kas ve yağ dokusunda gerçekleşen üçüncü bir sinyal yolağında ise PKB glikoz taşıyıcıların (GLUT4) iç keseciklerden plazma zarına hareketi sağlanarak kandan glikoz alımını uyarır. Tüm sinyal yollarında olduğu gibi PI-3K PKB yolağının aktifliğini sonlandırmanında bir mekanizması vardır. (PIP2)'e özgü bir fosfataz PIP3'ün 3. konumundaki fosforil grubunu uzaklaştırır ve PIP2'yi oluşturur. PIP2 PKB için bağlanma yeri olarak görev yapamaz ve sinyal kopar. Pek çok tümöral oluşumlardan PTEN geninin mutasyonu sonucu yüksek PIP3 PKB aktifliği sorumlu tutulmaktadır (Kurnaz 2013; Rai ve ark. 2019).

JAK- STAT Yolağı

Memelilerde eritrosit oluşumunu düzenleyen sistem JAK-STAT sinyal yolağı aracılığıyla çalışır. Böbreklerde üretilen eritropoietin (EPO), plazma zar reseptörüne bağlandığında reseptör dimerleşir ve bu dimer protein kinaz JAK'a

(Janus Kinaz) bağlanarak onu aktive eder. Aktif JAK, EPO reseptörünün sitoplazmik bölgesindeki çeşitli Tyr kalıntılarını fosforiller. Topluca STAT (transkripsiyonun sinyal taşıyıcıları ve aktive edicileri) olan bir protein grubu JAK'ın hedeflerindedir (Sümer-turanlıgil ve Uyanıkgil 2010). STAT5'teki bir SH2 bölgesi EPO reseptöründeki P-Tyr kalıntılarını bağlar ve STAT'ı EPO'ya cevap olarak JAK tarafından fosforilleneceği bir konuma getirir. Fosforillenen STAT5 dimerler oluşturur ve böylece çekirdeğe taşınmasına neden olan bir sinyali açığa çıkarır. STAT5 çekirdekte eritrosit olgunlaşması için gerekli gen transkripsiyonunu uyarır (Sümer-Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010; Kurnaz 2013).

Reseptör Guanilil Siklazlar

Guanilil siklazlar aktive edildiklerinde GTP'yi ikincil mesajcı olan guanozin 3',5'-siklik monofosfat (cGMP)'ye dönüştüren reseptör enzimlerdir. cGMP' nin çoğu etkisi, cGMP bağımlı protein kinaz (protein kinaz G, PKG) tarafından gerçekleştirilir (Sümer-Turanlıgil ve Uyanıkgil 2010).

cGMP ile aktiveleşen PKG hedef proteinlerdeki Ser ve Thr kalıntılarını fosforiller. cGMP farklı dokularda farklı mesajlar taşır. Böbrek ve bağırsakta iyon taşınması ve su tutulumuyla ilgili değişiklikleri tetikler. Kalp kasında gevşeme sinyali verir.

Kalp artan kan hacmine bağlı gerildiğinde atriyumlardan salgılanan ANF, böbreklerin toplama kanallarındaki guanilil siklazı aktive ederek cGMP artışına neden olur ve böbreklerde artan Na ve osmotik basınca bağlı su atılımı gerçekleşir. NO farklı yapıdaki bir guanilil siklazı uyararak cGMP sentezi artırır. cGMP kalpte Ca²⁺'yi sitozolden uzaklaştıran iyon pompasını uyararak kasılmaların şiddetini azaltır (Kurnaz 2013; Kaiser 2019).

İntegrinler

İntegrinler hücre adezyonuna yardım eden hücre yüzey proteinlerinin bir ailesidir. Temel yapı olarak membranda bulunurlar ve glikoprotein yapısındadırlar. İntegrinler α ve β olmak üzere iki alt ünitelerden oluşurlar. Her iki alt ünite hücre dışında liganda bağlanan bölümlerde görev almaktadır. Sitoplazmik uçları ise hücre iskeleti ile birleşmiş durumdadırlar. Bu yapısal özellik sayesinde integrinler hücre içi iskeleti ile hücre dışı matrik arasında sağlam bağ kurmaktadır (Kansu 1996).

Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlayan integrinler, dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup yapıştıktan sonra, inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göç etmelerinde rol alırlar Embriyolojik gelişim, hemostazis, trombozis, yara iyileşmesi, immün ve immün olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. Integrinler, bazı büyüme faktörlerinin (VEGF; Vascular Endothelial Growth Factor ve EGF; Epidermal Growth Factor) reseptörüdür. Bu şekilde sinyal iletiminde rol oynarlar. Bu moleküller hücre içi etkilerini protein kinazlar aracılığıyla gerçekleştirirler (Şensoy ve Öznurlu 2009; Madrazo ve ark. 2017 ; Hieda 2019).

Hücre adezyon moleküllerinin en önemli fonksiyonları; hücre-hücre bağlantısı (embriyonal gelişim ve morfogenez), hücre hareketi (lökosit göçü ve immun cevap) ve hücreler arası haberleşme (sinaptik bağlantı kurulması) şeklinde sıralanabilir. Bu fonksiyonların yanısıra; allerjik inflamasyon, astım, tromboz, anjiyogenez, yara iyileşmesi, iskemi, reperfüzyon hasarı, şok, ateroskleroz, kollajen doku hastalıkları, karaciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları, tümör büyümesi, metastaz, transplantasyon, ve diyabetes mellitus gibi birçok olayda da rol oynarlar (Şensoy ve Öznurlu 2009; Hamidi ve ark. 2016; Madrazo ve ark. 2017).

Integrinler yapılarında bulundurdukları β alt ünitelerine göre; β -1, β -2 ve β -3 integrinler olarak adlandırılırlar. β -1 integrinler en sık görülen integrinlerdir ve hücrelerin ekstraselüler matrikse bağlanmasıyla ilişkilidirler (Şensoy ve Öznurlu 2009; Madrazo ve ark. 2017). Lenfositlerde, renal hücrelerde ve perifer sinirlerde bulunurlar. Yara iyileşmesinde rol oynarlar. β -2 integrinler lökosit adezyonundan ve lökositlerin, endotel veya diğer hücrelere bağlanmasından sorumludurlar. Lökositlerin inflamasyon alanına göçünde, sitotoksik T-lenfositlerin hedef hücreleri öldürmesinde görev alırlar. Eksikliğinde Lökosit Adezyon Yetmezliği sendromu oluşur. β -3 integrinler megakaryosit ve trombositlerde; vitronektin reseptörü içerenleri ise mezenşim hücrelerinin çoğunda bulunurlar. Bu moleküller trombosit agregasyonunda rol oynar ve genetik eksiklikleri "Glanzman Trombastenisi"ne neden olur (Şensoy ve Öznurlu 2009).

Çekirdek Reseptörleri

Steroid hormonlar salgılandıkları yerlerden etki gösterecekleri hücreye bir taşıyıcı protein ile taşınırlar (Karagül ve ark 2000; Güneş 2003; Kurnaz 2013). Hedef hücrelerde zardan basit difüzyonla geçerek, çekirdekteki özel reseptör proteinlere bağlanırlar. Reseptörde meydana gelen yapısal değişimle hormon, DNA üzerinde bulunan hormon yanıt unsurları adı verilen özel düzenleyici dizileri ile etkileşme yetisi kazanır ve böylece gen ifadesini değiştirir (Güneş 2003; Kurnaz 2013).

SONUÇ

Hücreler arasında haberleşme ve sinyal iletiminde rol oynayan proteinler gittikçe artan bir öneme sahiptir. Hücrelerin büyümesi, farklılaşması, gen ifadesinin düzenlenmesi gibi yaşam için vazgeçilmez unsurların moleküler düzeydeki yolları olan sinyal proteinleri, biyolojik bilgilerin hücreler arasında taşınması ve uygun hücreyel yanıtın şekillenmesinde kilit rol oynamaktadır.

Yıllar geçtikçe önemi daha da iyi kavranan ve yeni üyelerinin keşfiyle birlikte, sinyal proteinlerinin fonksiyonlarındaki aksaklıkların tespit edilmiş kanser vakalarının büyük bir kısmından sorumlu olduğu anlaşılmaktadır. Bunun dışında daha pek çok metabolik ve kalıtsal bozuklukların temelinde yatan hücre sinyal iletim mekanizmalarında ortaya çıkan kusurlar üzerinde daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Veteriner Hekimlikten ziyade beşeri hekimlikte daha çok çalışma ve uygulama alanı bulan hücre sinyal proteinlerinin veteriner hekimlik alanında uygulanması hayvan hastalıklarının moleküler mekanizmasının anlaşılması, teşhis ve tedavide kullanılması açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Berg JM, Tymoczko JI, Stryer L. (2012). Signal-Transduction Pathways. Biochemistry, 7th edition, 14: 421-426, W.H. Freeman and Company.
- Güneş HV. (2003). Moleküler hücre biyolojisi. 1. Baskı, 290-327, Kaan kitabevi, Eskişehir.
- Hamidi H, Pietilä M, Ivaska J. (2016). The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. Br. J. Cancer, 115(9), 1017-1023. doi: 10.1038/bjc.2016.312

- Hieda M. (2019). Signal Transduction across the Nuclear Envelope: Role of the LINC Complex in Bidirectional Signaling. *Cells*, 8(2), 124 -doi.org/10.3390/cells8020124
- Kaiser A.(2019). Druggable Targets in Cyclic Nucleotide Signaling Pathways in Apicomplexan Parasites and Kinetoplastids against Disabling Protozoan Diseases in Humans. *Int J Mol Sci.*, 2;20(1). pii: E138. doi: 10.3390/ijms20010138
- Karagül H, Altıntaş A, Fidancı URF, Sel T. (2000). Klinik Biyokimya. 1. Basım, 204-220, Medisan yayınları, Ankara.
- Kansu E. (1996). Hücre Adezyon Sistemi. *Ankem Derg.*, 10 (No.3) 314-317.
- Kierszenbaum AL. (2007). *Histology and Cell Biology An Introduction to Pathology*. 2nd Edition. 85-104 Elsevier, Canada.
- Kurnaz IA. (2013). Biyosinyalleşme, Lehninger Biyokimyannın İlkeleri, Çeviri Editör: ELÇİN M, 12: 419-484, Palme Yayıncılık.
- Küçükkaya B, Afrasyap L. (2013). Mitojenle etkileşen protein kinazların heterotrimerik G proteinleri ile düzenlenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 218-228.
- Lipsick J. (2019). A History of Cancer Research: Tyrosine Kinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, 1;11(2), 1-20 . doi: 10.1101/cshperspect.a035592
- Lobingier BT, von Zastrow M. (2019). When trafficking and signaling mix: How subcellular location shapes G protein-coupled receptor activation of heterotrimeric G proteins. *Traffic*, 20(2):130-136. doi: 10.1111/tra.12634
- Madrazo E, Conde AC, Redondo-Muñoz J.(2017). Inside the Cell: Integrins as New Governors of Nuclear Alterations? *Cancers*, 9(7), 82, 1-17. doi:10.3390/cancers9070082
- Milligan G, Kostenis E. (2006). Heterotrimeric G-proteins: A short history. *Br. J. Pharmacol.*, 147, 46-55. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706405
- Rai SN, Dilnashin H, Birla H, Singh SS, Zahra W, Rathore AS, Singh BK, Singh SP.(2019). The Role of PI3K/Akt and ERK in Neurodegenerative Disorders. *Neurotox Res.*, doi: 10.1007/s12640-019-0003-y
- Sümer-Turanlıgil NC, Uyanıkgil Y, (2010). Hücre içi sinyal yolları ve klinik yansımaları. ErişimAdresi:dergipark.ulakbim.gov.tr/arsiv/article/download/.../50000 66882, ARŞİV 2010; 19: 180.
- Şensoy E, Öznurlu Y. (2009). Hücre adezyon molekülleri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, Cilt:4 sayı:1, 57-68.
- Tandoğan B, Ulusu N. (2005). Kalsiyum bağlayıcı proteinler. *Türk Biyokimya Dergisi*, 31(1); 36-40.
- Voet D, Voet JG, (2004). *Signal Transduction Biochemistry* 3rd Edn., 19:657-700, Wiley International Edition, John Wiley Sons, Inc.
- Zhao Y, Gui W, Niu F, Chong S. (2019). The MAPK Signaling Pathways as a Novel Way in Regulation and Treatment of Parasitic Diseases. *Diseases*, 17;7(1), pii: E9. doi: 10.3390/diseases