

Hücrelerin İletişimi: İçimizdeki Hayat

Prof.Dr. Adil Denizli
Hacettepe Üniversitesi, Kimya Böl.
Biyokimya A.B.D.

Mesaj Yayan Hücre

Mesaj Molekülleri

Alıcı Hücre

Salgılanan Protein

Hücre içerisinde sinyal iletimi hormon gibi bir mesajcı molekülün hücre yüzeyine bağlanma sıya başlar. Bu bağlanma hücreyi uyarak mesajının komutunun özel bir yol üzerinden emrin uygulanacağı molekülere kadar iletimini sağlar. Tepki bir genin aktivasyonu ve ardından kodladığı proteinin üretimini ve salgılanmasını içerir. Bu kadar kesin bir iletim nasıl sağlanabilir? Bu sorunun cevabı henüz belirsiz.

12

POPÜLER BİLİM • EKİM 2000

Partilerde oynanan "telefon" oyununu herkes bilir, insanlar bir mesajı kulaktan kulağa bir diğerine iletir, genellikle son kulağa kadar mesaj tanınmayacak kadar değişir. Bu durumda hücrelerimiz içerisindeki moleküllerimiz içerisindeki moleküllerin, kendilerine özgü telefon mesajlarını en sona kadar süredir ve hiç bozulmadan iletmesi şaşırtıcı gelebilir.

Aslında hücrelerde böylesine kesin bir iletim olmasaydı hiç kimse yaşayamazdı. Vücut fonksiyonlarının yerine getirilmesi sadece bu kesin iletime bağlıdır. Örneğin, pankreas hücreleri enerji gereksinimini karşılamak için, kas hücrelerine kandan şeker almasını söyler. Bağışıklık sistemi hücreleri, istilacılara saldırmak üzere kuzenlerini bilgilendirirler ve sinir sisteminin hücreleri beyne mesajların getirilip götürülmesini sağlarlar. Bu mesajlar alıcı hücreden direktifleri taşıyan moleküllere doğru bir şekilde iletdikleri için doğru tepkiyi ortaya çıkarırlar.

Fakat hücre içerisinde nasıl bir devre ile böylesine kesin bir iletim sağlanabilir? Uzun süre biyologlar sadece basit

açıklamalar getirebildiler. Son 15 yılda, hücrelerin haberleşmede kullandıkları şifrenin çözülmesinde büyük ilerlemeler gerçekleştirilmiştir. Devam eden araştırmalar, şifrenin yanlış iletilmesi sonucu ortaya çıkan kanser, diyabet ve bağışıklık (immün) sistemi bozuklukları gibi hastalıkların tedavisinde de yeni stratejilerin geliştirilmesinde faydalı olacaktır.

Soruyu ortaya çıkarmak

Hücrelerarası bilgi iletimi, 1950'lerin sonlarında sitoplazmada sinyal iletilen ilk molekülün tanımlanmasıyla ortaya çıkmış ve bu çalışma araştırmacılara Nobel ödülü kazandırmıştır. 1980 başlarında, sinyallerin nasıl iletiltiği konusunda daha detaylı bilgi edinilmiştir. Örneğin, iletim bilgisi taşıyan mesajcının anahtar-kilit uyumu içerisinde alıcı hücreler üzerindeki reseptörlere geçici olarak bağlanmasıyla başlar. Bu reseptörlerin görevi bir antene benzetilebilir, mesajcının komutunu hücreye iletirler, çünkü sitoplazmaya fiziksel olarak bağlıdır. Reseptörler genellikle katı bir amino asit zincirinden oluşmuş proteinlerdir. Hormon ya da diğer

Çekirdekdeki DNA
Aktif Gen

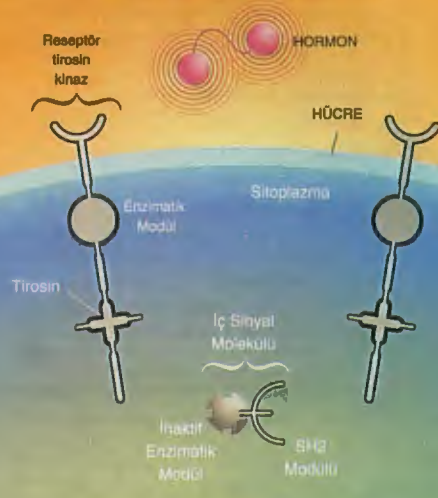
POPÜLER BİLİM • EKİM 2000

13

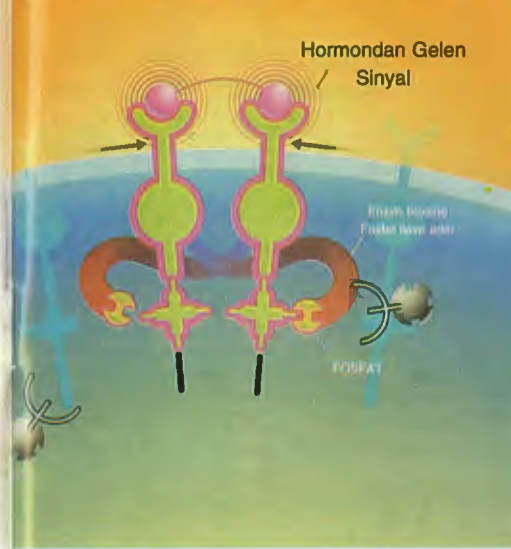


Hücreler içinde iletim döngüsü oluşturan proteinler genellikle modüllerdir-farklı görevleri yerine getiren bileşenlerden oluşmuşlardır. Gelişme reseptör protein kinazlar olarak bilinen moleküller üzerine yapılan çalışmalarda saklıdır. Hormon hücre yüzeyindeki bu proteinlere bağlandığında reseptör sitoplazmik kuyruğundaki tirozin amino asitine fosfat bağlar. Sonra, bazı proteinlerdeki SH2 denilen bölgeler değiştirilen tirozinlere takılır. Bu bağlanma proteinlerdeki konuşmayı sağlayan enzimatik modüllerin mesajcının emrini alarak taşımalarını sağlar.

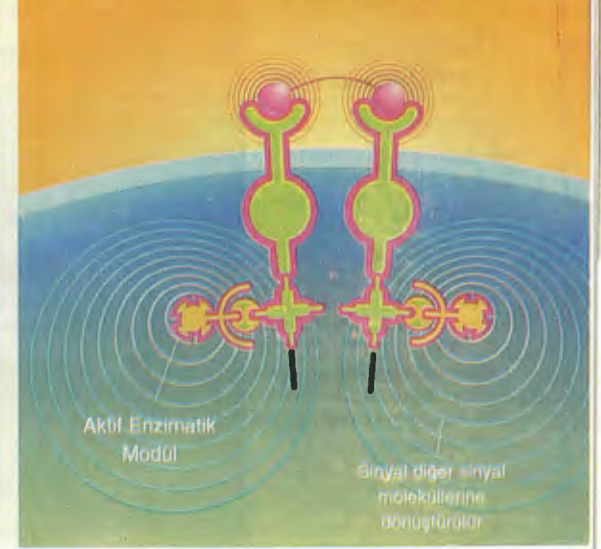
SINYAL BAŞLAMADAN ÖNCE



HORMON RESEPTÖRLERİ AKTİVE EDER



SINYAL YOLUNUN AÇILMASI



mesajcının bağlanacağı dış bölge, hücrenin dış membranında bulunan bileşen ve sitoplazmaya doğru uzanan bir kuyruk olmak üzere en az üç bölgeden oluşmuş olmalıdır. Mesajcı dış bölgeye bağlandığında, bu bağlanma sitoplazmaya doğru uzanan kuyruk yapısında bir değişmeye neden olarak, kuyruğun sitoplazmada bilgiyi ileten molekül ya da moleküllerle daha kolay etkileşime girmesini sağlar. Bu etkileşimler sırasıyla bir dizi hücrelerarası işaretlemeyi başlatır. Habercilerin yollarını hiç şaşırılmadan hedeflerine varmalarına henüz hiç kimse iyi bir açıklama getirememiştir.

Lego bloklarının önemi üzerine

İletimin anlaşılması, aktive olmuş (mesajcı bağlanmış) reseptörlere ilk bağlanan sitoplazmik proteinin tanımlanmasıyla başlamıştır. Bu proteinler büyük ve önemli bir aile olan reseptör tirozin kinazlardır. Yaşamsal öneme sahip bu reseptörler, hücre çoğalması, özelleşmesi ya da metabolizmasını düzenleyen birçok hormonun komutunu iletirler. Kinaz oldukları için bu şekilde adlandırılmışlardır (protein zincirinde seçilen bir amino asite fosfat grupları ekleyen enzimler).

1980'lerde yapılan bir çalışmada hücre yüzeyindeki reseptör tirozin kinazlara bağlanan hormonların, özel reseptör moleküllerin ikili demetler oluşmasına ve her birinin sitoplazmik kuyruklarındaki tirozinlerine fosfatların bağlanmasına neden olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bundan sonra, değiştirilen reseptörlerin SH2 bölgesi olarak adlandırılan bir modül içeren proteine doğrudan bağlandığı bulunmuştur. Bölge ya da modül terimi, protein içerisinde bağlı olarak kısa yaklaşık 100 amino asitlik, tanımlanmış bir üç boyutlu

yapıya uygun bir diziyi karşılık gelmektedir.

Baskın olan bir görüşe göre mesaj hücreler arasında öncelikle, bir molekülün diğerine sıkıca bağlanıp kendisi değişmeden enzimatik reaksiyonlar üzerinden iletilmektedir. Şaşırtıcı bir şekilde, fosforlanmış reseptörler SH2 içeren proteinlerin kimyasını değiştirmektedir. Bunun yerine, birbirine giren lego bloklar gibi, SH2 bölgelerinin fosfat takılı tirozinlere kilitlenmesine neden olurlar.

1990'ların ortalarında, iç iletişimde rol alan proteinlerin bazılarının öncelikle bir proteinin bir diğerine bağlanmasını sağlayan modül dizilerinden oluştuğu belirlenmiştir. Ancak bu enzimatik olmayan modüller hücrelerdeki hızlı ve spesifik iletişimi nasıl sağlayabilir? Bir yanıt, bunların enzimatik bölgelerin etkin bir şekilde bilgiyi iletmeye yardım ettiği şeklindedir. Bir bağlayıcı içeren protein, aynı zamanda enzimatik bir modül içeren bir protein ise, bağlayıcı bölgenin diğer bir proteine bağlanması enzimatik bölgeyi ihtiyaç duyulan yere yönlendirebilir. Bazı SH2 içeren proteinlerde, bağlayıcı modül enzimatik bölge üzerinde yer alarak enzimatik aktiviteyi bloke ediyor olabilir. SH2 bölgesi aktive edilmiş reseptöre bağlanmak üzere yönlendiğinde, bu hareket enzimin hedefini bulmasını sağlar.

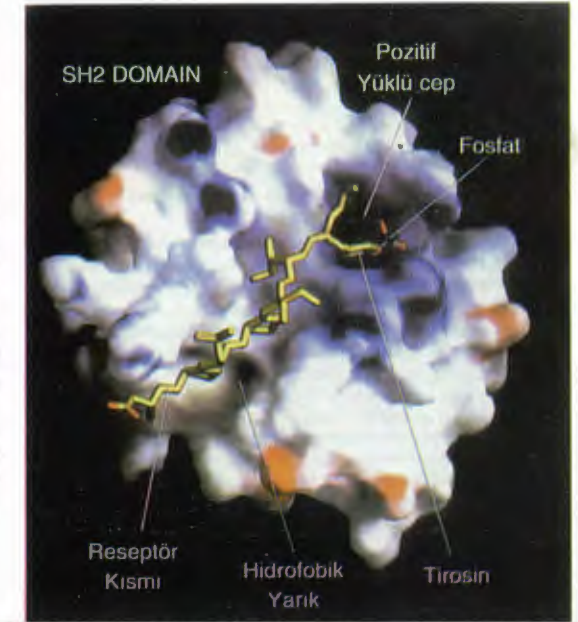
Eğer protein sadece bağlayıcı modüllerden oluşuyorsa, prize takılan bir kablo gibi, gerekli bir adaptör olarak fonksiyon gösterebilir. Adaptördeki bir modül, gelişmekte olan bir sinyal kompleksine bağlanır ve diğer modüller bu ağa daha fazla proteinin katılmasını sağlar. Bu moleküler adaptörlerin önemli bir faydası, hücrelerin aksi halde kısmi bir sinyal di-

zisine uymayabilecek olan enzimleri kullanmasını sağlamasıdır.

Enzimatik olmayan modüller farklı yollardan da iletişimi sağlayabilir. İletim yolundaki bazı moleküller, protein bağlayıcı bölge ve bir genedeki DNA nükleotid dizisi içinde spesifik bir diziyi tanıyarak DNA bağlayıcı modül içerebilir. Bu tür bir protein, bağlayıcı modülü üzerinden aktive olmuş bir reseptör tirozin kinaza bağlandığında etkileşim, bağlanan proteinin ayrılarak çekirdeğe doğru ilerleyip özel bir gene bağlanmasını ve dolayısıyla bir proteinin sentezini başlatmasını sağlar. Bu durumda, iletim zincirindeki tek enzim reseptörün kendisidir, her şey reseptörün aktive olarak proteinlerin diğer proteinleri ya da DNA'yı tanımasıyla gerçekleşir.

Bu keşifler yapılırken, diğer alanlarda yapılan çalışmalar sitoplazmanın gerçekte amorf olmadığını göstermiştir. Organeller ve proteinlerle yoğun bir şekilde paketlenmiştir. Bu bulgularla birlikte, hücreler arasındaki bu yüksek kesinlikte sinyal iletiminin, öncelikle seçilmiş proteinlerin ilgili bağlayıcı modüller ve adaptör proteinler üzerinden lego gibi kilit-

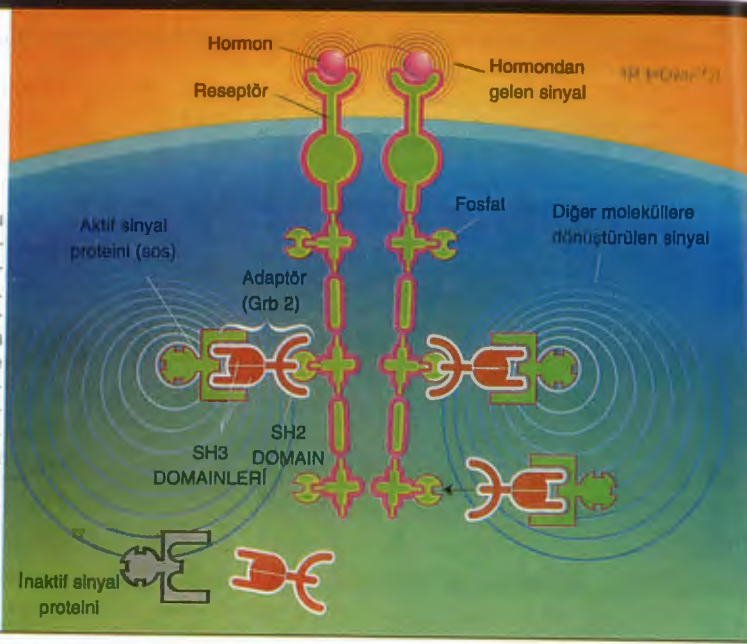
letici moleküldeki SH2 (küresel yapı) bölgesi bir reseptör segmentine (çubuk yapı) bağlanmıştır. İkisi birbirine SH2 içerisindeki pozitif yükün ve tirozine takılan negatif yüklü fosfatın etkileşimi ile bağlanır. Ayrıca reseptörün yanındaki proteinler SH2 üzerindeki hidrofobik cebe tam olarak uyarlar. Tüm SH2 bölgeleri fosfat takılmış tirozine bağlanır, ancak tirozinin yanında yer alan amino asitlerin farklılığı sayesinde bağlayacakları partnerlerini seçerler.





Adaptörlerin faydası

SH2 ve SH3 gibi bağlayıcı modüller içeren adaptör proteinler çok sayıda iletim yollarında önemli oyunculardır. Hücrelerin proteinleri kullanarak herhangi bir iletişim döngüsünde birbirlerine kanca atmalarını sağlar. Örneğin, burada, adaptör protein Grb2 (kırmızı) Sos enzimatik proteini kendi başına bağlayamayacak olan reseptöre bu enzimin bağlanması sağlar.



masına da yardımcı olmaktadır. SH2 bölgelerinin tanımlanmasının ardından, araştırmacılar bu bölgelerin en az 100 farklı proteinde bulunduğunu fark ettiler. Farklı reseptörlerin aynı SH2 bölgesini içeren proteinlerle etkileşip benzer sinyaller iletilmesini ne önliyordu? Vücudun düzgün olarak çalışması için, farklı hormon ve reseptörlerin hücrede farklı etkiler ortaya çıkarması gereklidir. Bu tür bir seçiciliğe ulaşmak için, reseptörler farklı iletim yollarında çalışmalıdır. Cevap oldukça basittir. Her SH2 bölgesi fosfat bağlı tirozine tam olarak uyan bir bölge içerir. Fakat aynı zamanda, her biri bir SH2'yi diğerinden ayıran ikinci bir bölge içerir. Bu ikinci bölge, fosfotirozinden sonra gelen üç kadar amino asit dizisini tanıır. Dolayısıyla tüm SH2 bölgeleri fosforlanmış tirozini bağlar ancak bu modüllerin reseptördeki komşu amino asitleri bağlama tercihleri farklıdır. Tirozin çevresindeki amino asitler bu spesifikite kodu gibi davranır. Her SH2 bölgesinin kendisi farklı bir enzimatik bölgeye ya da bağlayıcı modüle takılı olduğu için, bu kod aynı zamanda hangi yolun aktive edildiğini de belirler.

Platelet türevli büyüme faktörü olarak adlandırılan bir protein tarafından aktive edilen yol belirtilen prensipleri açıklamaktadır. Bu faktör genellikle bir kan damarı hasar gördüğünde salgınır. Bu proteinin kan damarı duvarlarındaki düz kas hücreleri üzerindeki spesifik reseptör tirozin kinaza bağlanmasıyla, bu reseptörler kümeleşir ve tirozin üzerinden fosforlanmaya başlarlar. Bu değişiklik, bir ucunda spesifik SH2 bölgesi diğer ucunda da başka bir bağlayıcı SH3 bölgesi içeren Grb2 adlı proteinin bağlanması

sağlar. Grb2 tipik bir adaptördür; enzimatik güce sahip değildir ancak, Sos adlı enzimatik etkiye sahip proteini reseptöre bağlar. Burada, Sos Ras olarak bilinen ve bir seri enzimatik reaksiyonu ateşleyen membrana bağlı proteinin aktive olmasını sağlar. Bu reaksiyonlar çekirdekteki proteinleri harekete geçirecek hücrenin bölünmesini sağlayan genleri aktive eder.

Reseptör tirozin kinazlarca yönetilen iletim sebebesinin daha küçük adaptör proteinlere de uyduğu görülmektedir. Beyindeki sinir hücrelerinin (nöronlar) iletişimi üzerine yapılan çalışmalar, nöronal yoldaki bazı proteinlerin inanılmaz sayıda bağlayıcı bölgeleri olduğunu göstermiştir. Bu proteinler sürekli olarak işaretçi proteinleri tek bir yerde bir arada tuttukları için genellikle yapı iskeleti molekülleri olarak adlandırılır. Bu tür bir iskeletin varlığı, bazı iletili şebekelerin hücre içerisinde kurulduğunu gösterir. Bu donanım, bilgi transferinin hızlı ve doğru olarak gerçekleşmesini sağlar.

İskelet moleküller

En iyi çalışılmış yapı proteinlerinden biri PSD-95'tir. Öncelikle öğrenme sırasında nöronlarda görev alır. Sinir dokusunda, sinyaller sinaps adı verilen temas noktaları üzerinden bir nörondan diğerine aktarılır. İlk nöron hücreler arasındaki küçük boşluğa nörotransmitter adı verilen bir kimyasal mesajcı salgılar. İkinci hücrenin reseptörleri nörotransmitteri yakalar ve membrandaki iyon kanallarının açılmasına neden olur. İyonların bu akışı iletmek için bir elektrik implusuna gerek duyan enzimleri aktive eder. İmpuls bir kere oluşturulduğu

zaman, akson üzerinde yol alarak aksonun daha ince dallarına ulaşır ve daha fazla nörotransmitter salgılanmasına neden olur. İmpulsun ilerleyebilmesi için çok sayıda iletim sistemi elemanı da aynı anda görev almaktadır.

PSD-95 içerisindeki çoklu bağlayıcı modüller içerisinde üç tane PDZ bölgesi bulunmaktadır. Bir tanesi nörotransmitter glutamat için reseptörün sitoplazmik kuyruğunu bağlar. İkincisi membran üzerinde bulunan potasyum akışını kontrol eden iyon kanalına bağlanır ve üçüncüsü de sitoplazmadaki proteinlere bağlanır. Dolayısıyla PSD-95 başka bazı iletim elemanları ile birlikte görev alır, aktivitelerinin koordinasyonunu sağlar.

Diğer bir iletim kompleksi çok yakın zamanlarda memeli nöronlarında bulunmuştur. Merkez, yoıtta adı verilen bir iskelet proteindir. Bu molekül ve çit

fonksiyonlu çalışır; membrana yayılmış bir glutamat reseptör proteinin ve bir iyon kanalı. Ayrıca, reseptör glutamat ile aktive edildiği zaman iyon kanalına fosfat takarak açılmasını sağlayan kinazi ve proteinlerden fosfatı uzaklaştıran fosfataz enzimini bağlar. Glutamat reseptörden ayrılınca, fosfataz bağlanarak iyon kanalını kapatır. İyonların kanala akışını sağlayan bu düzenli işleyiş sadece glutamat reseptöre bağlı olduğunda devam eder.

Kinazlar ve fosfatlar hücre içerisindeki pek çok aktiviteyi kontrol eder. Kinaz bir proteini aktive ederse fosfatı inhide eder ya da tam tersi durum gerçekleşir. İnsan hücreleri yüzlerce farklı kinaz ve fosfataz üretir. İskelet proteinler yalnız fosfataz ya da kinazların hedef üzerine bağlanarak aktivite göstermesini önler. Seçilen kinaz ya da fosfatazları düzenledikleri öngörülen doğru proteinlere yakın tuta-

İNSAN HASTALIKLARINA BİR ÇİZGİ ÇEKMEK

Şaşırtıcı sayıda hastalık hücrelerarası iletişimin bozukluğundan kaynaklanmaktadır. En önemli örnek hücrelerin kontrolsüz üremesi ve yer değiştirmesiyle ortaya çıkan kanserdir. Tenekele, kanser genetik mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Bu mutasyonlardan bazıları hücreler arasında sinyal ileten proteinlerin özellikle normal olarak hücrelerin bir komuta tepki olarak bölünmesini neden olan yolda aşırı aktivite göstermesine neden olurlar. Etkilenen hücreler diğer hücreler sürekli olarak bölünmesini söylüyor gibi davranır.

Sinyal önleyiciler şu an göğüs kanseri için kullanılmaktadır. Diğer kanser türlerinin tedavisi için de çalışmalar devam etmektedir. Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar bir ilacın Abelson tirozin kinaz adlı enzimin aşırı "konuşmasını" durdurarak bazı leukemia formlarının tedavisine yardımcı olabileceğini öngörmektedir.

Çok şiddetli iletim X-linket lymphoproliferation (XLP) olarak bilinen çekinik hastalığın sendromuna benzer bir zarar verir. XLP hastalarında normalde zararsız olan Epstein-Barr virüsü, immün sistemin katil T-hücreleri tarafından öldürücü bir tepki verilmesine neden olur.

İki yıl önce araştırmacılar bu öldürücü aşırı hareketin nedenini

buldular. XLP'li hastalar tek bir SH2 bölgesi içeren SAP proteininden yoksun hale geldiler. Katil T-Hücreleri Epstein-Barr virüsüne enfekte olan diğer hücreler gördüğünde bunlara saldırmak için bir iç iletim mekanizmasını başlatır. Genellikle SAP bazı iletili bileşenler üzerindeki interaktif bölgeleri kapatarak dolayısıyla iletim zincirini bozarak saldırıyı kontrol altında tutar. Fakat SAP olmadan XLP hastaları T hücre hiperaktivitesine karşı önemli inhibitörden yoksundurlar.

Hastalıklar aynı zamanda ye-



tersiz immün tepkinin verildiği bazı bozukluklarda olduğu gibi iletim sisteminin çok yavaş olmasından da kaynaklanabilir. Yetersiz iletim Tip 2 diyabetlerde görülür. Vücudun kas ve yağ hücrelerine kandan şekeri alması pankreasın insülin salgılamasıyla söylenir. Şayet bu hücrelerin insülin reseptörleri

insülinin mesajını içteki moleküllere iletmekte hata yaparsa diyabet (anormal yüksek kan şekeri) gerçekleşebilir. İnsülin reseptörlerinin ya da sonraki basamaklardaki bileşenlerin aktivitesini artırmak üzere dizayn edilen oral tedaviler insülin enjeksiyonunun yerini alabilecek potansiyelle sahiptir. Bu tür bir bileşik farelerde başarı ile test edilmiştir.

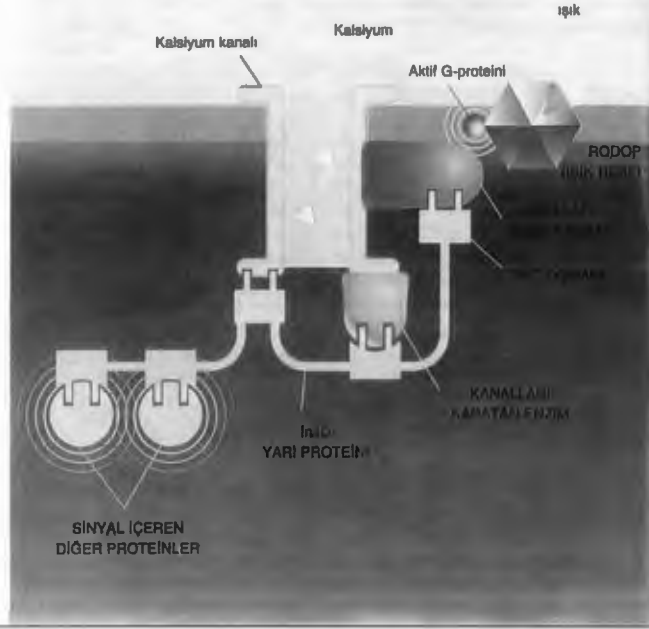
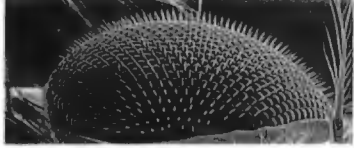
Bakteri ve virüsler yayılmak ve üremek için insan hücrelerinin iletim sistemini kullanan uzmanlardır. Bu kapasite özellikle Yersinia Pestis bakterisinin neden olduğu "kara ölüm"de belirgindir. Mikroplar kendi proteinlerini insan hücrelerine enjekte ederler. Bu proteinlerin bazıları hem bakterinin hücre ile birleşmesini hızlandırarak hem de hücrenin anti bakteriyel direncini kırarak haber iletim yolunu bozarlar.

Virüsler, insan hücrelerine genellikle reseptörlere bağlanarak girerler, daha sonra hücrenin iç iletim şebekesini bozarak kendi çoğalmaları ve salınmaları yönünde kullanabilirler. AIDS'e neden olan HIV virüsü bu şekilde etki gösteren birçok virüsten biridir.

İletim anormallikleri ile hastalıklar arasındaki bağlantılar açığa kavuşturulmuş, bu bozuklukları onarmak ya da gidermek için tedavilerin geliştirilmesi daha kolaylaşacaktır.

İskeletler sinyal iletimini hızlandırıyorlar

Diğer bazı proteinleri bir arada tutan iskelet proteinler, birçok haberci molekülün eş zamanlı olarak davranmasını sağlar. Diyagramda meyve-sineği hücrelerindeki, görsel mesajların beyine iletilmesinde rol alan ve çok sayıda küçük gözlerden oluşan (fotoğraf) InaD işleyişi görülmektedir. İskeletin beş PDZ bağlayıcı bölgelerinden üç tanesi iyon kanalıyla bağlantılıdır. Kanala yanındaki ışık reseptörüne (rodopsin) ışık çarptığında kanalı açan ve daha sonra kanalı kapatan enzimleri bağlar. Diğer iki PDZ bölgesi iletilen molekülün doğru konumlarında bilgiyi iletmelerine yardımcı olur.



rak reaksiyonları kolaylaştırır,

Bir sürü ceza

Evrin perspektifinden bakıldığında, modüler bir iletim sisteminin geliştirilmesi hücre için oldukça faydalı olabilirdi. Hücre varolan modülleri karıştırıp eşleştirerek, çok sayıda molekül ve molekül kombinasyonu oluşturarak dev bloklar kullanmaksızın bir iletim yolu inşa edebilir. Yeni bir modül oluşturulduğunda, bunun varolan modüllerle birleşmesiyle çeşitlilik artar, bu alan kodu değiştirilerek aynı nu-

maradan çok sayıda telefon numarası ortaya çıkma sına da benzetilebilir

Hücre biyologları için esrarengiz olayın küçük bir parçasını aydınlatmak bile cabalarının bir ödülüdür. Ancak gerçekte yeni bulguların çoğu anlam ifade etmekten uzaktır. Çok popüler olan İnsan Genom Projesi ile yakın gelecekte insan vücudundaki bütün genlerin dizisi açıklığa kavuşacaktır. Bu bilginin insan hastalıklarının daha iyi anlaşılmasında kullanılmasıyla hücrelerin işleyişiyle ilgili çalışanlar her yeni keşfedilen genin biyolojik rolünü bilmek zorunda kalacaklardır. Yani ilgili proteinlerin neler olduğu ve bunların aşırı ya da yetersiz bulunduğu durumlarda ya da yanlış yapıldığında neler olacağını bilmesi gerekecektir.

Hücrelerin birbirleriyle konuştuğu dilin ve bu dildeki işçilerin öğrenilmesiyle, onları dinleyebileceğiz ve iletişim bozukluğunda anlayıp sebep olacağı hastalıklara müdahale edebileceğiz.

Kaynakça:

Scientific American ●

Bu mikrogramda nöron içerisindeki iki iskelet protein görüntülenmiştir. Birisi, yotiao (yeşil) sinyal iletilen enzimleri sinyal iletiminde rol alan iyon kanalının yanına bağlar. Diğer, PSD-95 (kırmızı), nöronlar arasındaki temas noktaları olan sınıpnlardaki farklı bir iyon kanalını ve bir reseptörü birleştirir. Her iki nörondaki maviler spesifik işaretçi enzimin konumunu göstermektedir.