

Enzim-kenetli ve G-protein-kenetli hücre yüzey reseptörleri ile sinyal iletimi

Doç. Dr. Güvem GÜMÜŞ AKAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fizyoloji A.D. Öğretim Üyesi

Hücreler arası sinyal iletiminde rol oynayan reseptörler

1) Hücre içi (intraselüler) reseptörler/Nükleer reseptörler:

Sitoplazmada veya nükleusta lokalizedir. Nükleusta transkripsiyon aktivatörü veya inhibitörü olarak işlev görerek gen ifadesini etkilerler.

2) Plazma zarı reseptörleri

- Kanal kenetli reseptörler: Ligand kapılı iyon kanalları
- Enzim kenetli / Katalitik reseptörler: Enzimatik aktiviteye sahip reseptörler
- G-protein kenetli reseptörler: G proteinlerini aktive ederek efektör proteinleri (iyon kanalları veya enzimler) etkileyen reseptörler

3) Kesimlenme ile aktive olan (Proteaz-aktive) reseptörler

1) Hücre içi reseptörler

- Lipofilik ligandlar
- Reseptörleri: Sitozol/Nükleus
- Hücresel yanıt: Gen ifadesinin artışı veya azalışı

Lipofilik mesajcılar ile sinyal iletimi

- ✓ Plazma membranından difüzyonla geçebilirler
- ✓ Hücre içi reseptörlere bağlanırlar
- ✓ Aktive olan reseptörler DNA'da gen ifadesini etkileyen özgün kontrol dizilerine bağlanırlar
- ✓ Oluşan yanıt yavaştır ancak etkisi uzun sürelidir
- ✓ Testosteron, östrojen, kortizol, tiroid hormonu vb.

2) Hücre yüzeyi reseptörleri

- Lipit bilayer'dan geçemeyen ligandlar.
 - Kanal kenetli reseptörler: Ligand kapılı iyon kanalları
 - Enzim kenetli reseptörler: Katalitik reseptörler
 - G-protein kenetli reseptörler
 - Proteazlar ile kesimlenerek aktive olan reseptörler

Kanal kenetli reseptörler:

Ligand kapılı iyon kanalları (iyonotropik reseptörler)

- Reseptör ve kanal aynı proteindir.
- Etki doğrudandır.
- Ligandın bağlanması kanalın açılması/kapanmasına neden olur.
- Yanıt hızlıdır.
- AMPAR, NMDAR vb.

Enzim-kenetli reseptörler:

Katalitik reseptörler

Enzim-kenetli reseptörler:

Katalitik reseptörler

- ✓ Sitozolik bölgeleri içsel enzimatik aktiviteye sahiptir veya doğrudan bir enzim ile ilişkilidir.
- ✓ Etki doğrudandır.
- ✓ Çoğunlukla bir adet transmembran segment içerirler.
- ✓ Ligandın bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olarak enzimatik aktiviteyi indükler.
- ✓ Aktive olan enzim hedef yanıtına neden olur

Memeli hücrelerinde katalitik reseptörlerin başlıca 5 tipi vardır

1. Reseptör tirozin kinazlar
2. Tirozin-kinaz-ilişkili reseptörler (Reseptör olmayan tirozin kinazlar)
3. Reseptör serin/treonin kinazlar
4. Reseptör guanilil kinazlar
5. Reseptör tirozin fosfatazlar

Katalitik reseptörler: Reseptör Tirozin Kinazlar

- ✓ Pek çok ekstraselüler sinyal proteini (insülin, EGF, FGF, HGF, VEGF, IGF1, MCSF, NGF vb.) etkilerini RTK_{ler} üzerinden gösterir.
- ✓ Reseptör ve enzim aynı proteindir.
- ✓ Hücre yüzeyine bağlı sinyal proteinleri de RTK_{ler} üzerinden hücresel yanıt oluştururlar. (örn: Hücre göçü ve akson büyümesinde önemli olan Efrin reseptörleri)
- ✓ RTK_{leri} kodlayan yaklaşık 60 gen tanımlanmıştır.

Katalitik reseptörler: Reseptör Tirozin Kinazlar

- ✓ Ligandın reseptöre bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliğe ve takiben dimerizasyona neden olur.
- ✓ Plazma zarının sitoplazmik tarafına bakan enzimatik bölge aktive olur.
- ✓ Aktive olan reseptör hem kendi üzerinde belirli tirozin amino asitlerinde karşılıklı fosforilasyona (*transotofosforilasyona*) hem de hücre içi sinyal proteinlerinde fosforilasyona neden olur.

Katalitik reseptörler: Reseptör tirozin kinazlar

- ✓ *Transotofosforilasyon* ile oluşan fosfotirozinler spesifik sitoplazmik proteinlerin demirleyecekleri bölgeleri oluşturur
- ✓ Demirleyen sinyal iletim proteinleri diğer hedef proteinlere bağlanarak onları aktive ederler
- ✓ **FOSFORİLASYON**
- ✓ Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynarlar

Sinyal molekülü	Reseptörler	Bazı hücreyel yanıt örnekleri
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	EGFR leri	Hücre sağ kalımı, büyümesi, çoğalması veya farklılaşmasının uyarılması
İnsülin	IR leri	Karbohidrat kullanımı ve protein sentezinin uyarılması
İnsülin-benzeri büyüme faktörleri (IGF1 ve IGF2)	IGFR1	Pek çok hücre tipinde hücre büyümesi ve sağ kalımının uyarılması
Sinir büyüme faktör (NGF)	TrkA	Bazı nöronların büyümesi ve sağ kalımının uyarılması
Platelet-kökenli büyüme faktörü (PDGF)	PDGFR leri (α ve β)	Pek çok hücrenin sağ kalımı, büyümesi, çoğalması ve göçünün uyarılması
Makrofaj-koloni-stimüle edici faktör (MCSF)	MCSFR	Monosit/Makrofajların çoğalması ve farklılaşmasının uyarılması
Fibroblast büyüme faktörleri	FGFR1-FGFR4 ve her birinin çok sayıda izoformu	Pek çok hücre tipinde çoğalmanın uyarılması; bazı öncül hücrelerin farklılaşmasının baskılanması; gelişimde indükleyici sinyal
Vasküler endotelial büyüme faktörü	VEGFR leri	Anjiyogenezin uyarılması
Efrinler	Eph Reseptörleri (A ve B tipleri)	Anjiyogenezin uyarılması, hcre ve akson göçüne rehberlik

Katalitik reseptörler: Tirozin kinaz-ilişkili reseptörler (Reseptör olmayan tirozin kinazlar)

- ✓ Bazı hücre yüzeyi reseptörlerinin tirozin kinaz bölgeleri yoktur.
- ✓ Bu reseptörler sitoplazmik tirozin kinazlar üzerinden etkilerini gösterirler.
- ✓ Örn: Lenfosit yüzeyinde bulunan antijen ve interlökin reseptörleri (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6), IFN- α , IFN- β , IFN- γ , integrinler, ertiropoietin (Epo), bazı hormon (GR, PRL) reseptörleri

Katalitik reseptörler: Tirozin kinaz-ilişkili reseptörler (Reseptör olmayan tirozin kinazlar)

- ✓ Src ailesi ve Janus ailesi kinazlar (JAK)
- ✓ SH2 ve SH3 bölgesi içerirler.
- ✓ Plazma zarının sitoplazmik yüzünde lokalizedirler.
- ✓ Diğer transmembran proteinleri ve kısmen zar lipitlerine bağlı olarak bulunurlar.
- ✓ Etki mekanizmaları RTK_{ler}'e benzer.

Katalitik reseptörler: Tirozin kinaz-ilişkili reseptörler (Reseptör olmayan tirozin kinazlar)

- ✓ Ligandın reseptöre bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliğe ve takiben dimerizasyona neden olarak ilişkili sitoplazmik tirozin kinazı aktive eder.
- ✓ Aktive olan kinaz hem kendi hem de reseptör üzerindeki tirozinleri fosforile eder.
- ✓ Fosforilasyon hücre içi sinyal iletim proteinlerinde fosforilasyona neden olur.
- ✓ Mesaj nükleusa iletilir.

Katalitik reseptörler: Reseptör Serin/Treonin Kinazlar

- ✓ Hücre zarında bulunan bazı reseptörler serin/treonin kinaz aktivitesine sahiptir.
- ✓ Reseptör ve enzim aynı protein
- ✓ TGF- β süper ailesi: TGF- β , AMH, aktivinler, inhibinler, kemik morfojenik proteinler vb.
- ✓ Embriyogenez, yara iyileşmesi, immün ve endokrin işlevlerde önemli fizyolojik rolleri vardır.

Katalitik reseptörler: Reseptör Serin/Treonin Kinazlar

- ✓ Glikoprotein yapısındadır ve bir adet membran-kat eden segmenti bulunur.
- ✓ Tip II reseptöre ligandın bağlanması ile birlikte üçlü kompleksin (Tip II reseptör-ligand-Tip I reseptör) oluşması tetiklenir.
- ✓ Tip I reseptörünün komplekse dahil olmasıyla, Tip II reseptörü Tip I reseptörünü fosforiller.
- ✓ Böylece Tip I reseptörün Ser/Tre kinaz aktivitesi indüklenir.

Katalitik reseptörler: Reseptör guanilil siklazlar

- ✓ Örn: Atrial natriüretik peptit (ANP) reseptörü
- ✓ Damar içi hacim artışına bağlı atrium ve ventriküllerin gerilmesi sonucu kardiyak miyositlerden salgılanır.
- ✓ Ligandın reseptörüne bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olur.
- ✓ Reseptör dimerizasyonunu takiben guanilil siklaz aktivitesi indüklenir.

Katalitik reseptörler: Reseptör guanilil siklazlar

- ✓ GTP → cGMP
- ✓ cGMP bağımlı kinaz (PKG) aktive olur.
- ✓ Doğrudan iyon kanalları etkilenir veya sinyal iletiminden sorumlu hedef proteinler Ser/Tre amino asitlerinden fosforillenir.
- ✓ Damar düz kasında gevşeme ve idrarla Na⁺ atılımında artış.

Katalitik reseptörler: Reseptör tirozin fosfatazlar

- ✓ Örn: T ve B lenfosit hücre yüzeyinde bulunan CD45 proteini
- ✓ Membranı kat eden bir adet segmenti bulunur.
- ✓ Ekstraselüler bölgesi glikozillenmiştir ve antikolar için reseptör işlevi görür.
- ✓ Sitoplazmik bölgesi tirozin fosfataz aktivitesine sahiptir.
- ✓ Lenfositlerde sinyal iletiminde önemli rol oynarlar.

Katalitik reseptörler: Reseptör tirozin fosfatazlar

- ✓ **Lck** ve **Fyn** (Src ailesine dahil reseptör olmayan tirozin kinazlar) proteinlerini defosforile ederek aktive ederler.
- ✓ Bu proteinler sinyal iletim yolağının aşağı yönünde bulunan diğer proteinlerin fosforilasyonuna neden olurlar.

G-protein kenetli reseptörler (GPCR)

G-protein kenetli reseptörler (GPCR)

- ✓ Hücre yüzey reseptörlerinin en geniş ailesidir.
- ✓ Ekstraselüler matriksten ve diğer hücrelerden gelen sinyaller (hormonlar, nörotransmitterle ve lokal mediyatörler) ile aktive olurlar
- ✓ Görme, koku, tat duyusu
- ✓ İnsanda ~ 700; farede sadece koku ile ilgili ~1000
- ✓ Bilinen ilaçların çoğu GPCR'ler veya GPCR'lerin aktive ettiği sinyal yolları üzerinden etki göstermektedir.

G-protein kenetli reseptörler (GPCR)

- Ligandları yapısal ve işlevsel olarak son derece çeşitlilik gösterir.
 - Proteinler ve küçük peptitler
 - Amino asit ve yağ asitlerinin türevleri
 - Işık, tat ve koku uyaranları
- Aynı ligand molekülü farklı tipte GPCR'leri aktive edebilir.
 - Adrenalin: 9
 - Asetilkolin: 5
 - Serotonin: 14
- 7 adet transmembran segment içeren integral zar proteinleridir.
- Hepsi sinyal iletimi için G-proteinlerini kullanırlar.

G-protein kenetli reseptörler (GPCR)

- İnaktif reseptör, hücre zarının sitoplazmik yüzeyinde lokalize G-proteinler olarak bilinen ve GTP bağlayan bir protein ailesi ile kompleks olarak bulunur.
- G-proteinler, GPCR'i işlevsel olarak bir iyon kanalı veya enzime kenetler.
- Tüm G proteinler, 3 altbirimden (α , β ve γ) oluşan heterotrimerik yapıdadır.
- α alt birimi GDP ve GTP bağlayabilir
- β ve γ altbirimleri α 'nın membrana tutunmasına aracılık ederler.

G-protein kenetli reseptörler (GPCR)

- ✓ Uyarılmanın olmadığı durumda α alt birimi GDP ile bağlıdır: **G proteini İNAKTİF**
- ✓ Ligandın reseptöre bağlanması reseptörde konformasyonel değişikliğe neden olur.
- ✓ Aktive olan reseptör α alt biriminin GTPye olan afinitesi artar
- ✓ GTP ile bağlı olduğunda α alt birimi, β ve γ 'dan ayrılır: **G proteini AKTİF**
- ✓ Bu ayrılma α ve $\beta\gamma$ alt birimlerinin başka bir zar proteinine yönelmesine neden olur (**kanal proteini veya enzim**)
- ✓ Bunlara plazma zarı efektörleri denir. Çünkü hücre sel yanıtın sonraki basamaklarına aracılık ederler.

G α alt biriminin efektörleri: **Guanilil siklaz**

- ATP \rightarrow cAMP
- G α_s ve G α_i

G α alt biriminin efektörleri: **cGMP fosfodiesteraz**

- ✓ cGMP \rightarrow GMP
- ✓ G α_t
- ✓ Retinada fototransdüksiyonda anahtar rol oynayan G proteini: Transdusin

G α alt biriminin efektörleri : Fosfolipazlar

- ✓ Fosfolipazlar süper ailesi: Fosfolipaz A₂, B, C (fosfolipiti hangi pozisyondan kestiğine bağlı olarak)
- ✓ Fosfolipaz C (PLC): G α_q
- ✓ PIP₂ → DAG + IP₃

G α alt biriminin efektörleri : **iyon kanalları**

Kalp ve iskelet kasında β adrenerjik reseptörler (GPCR) uyarıldığında, aktive olan G α_s doğrudan L-tipi Ca²⁺ kanallarına bağlanarak veya dolaylı yoldan cAMP üzerinden kanalın fosforilasyonunu tetikleyerek kanalın açılmasına neden olur.

Gβγ alt biriminin efektörleri : **İyon kanalları**

Vagus sinirinden salgılanan asetilkolin, kalp kasında bulunan muskarinik asetil kolin reseptörüne (GPCR) bağlandığında aktive olan;

- ✓ Gαi alt birimi adenilat siklaza bağlanarak onu inaktive eder.
- ✓ Gβγ alt birimi K⁺ kanallarına bağlanarak kanalın açılmasına ve K⁺'un hücre dışına çıkararak hücrenin hiperpolarizasyonuna neden olur.

G $\beta\gamma$ alt biriminin efektörleri : **β adrenerjik reseptör kinaz (β ARK)**

Class or Type	Stimulus	Effector	Effect
G_s α_s	Glucagon, β -adrenergics	\uparrow Adenylyl cyclase \uparrow Cardiac Ca^{2+} , Cl^- , and Na^+ channels	Glyconeogenesis, lipolysis, glycogenolysis Olfaction
α_{olf}	Odorant	\uparrow Adenylyl cyclase	
G_i $\alpha_{i-1,2,3}$	Acetylcholine, α_2 -adrenergics	\downarrow Adenylyl cyclase \uparrow Potassium channels	Slowed heart rate
α_o	M_2 cholinergics Opioids, endorphins	\downarrow Calcium channels \uparrow Potassium channels	Neuronal electrical activity
α_t	Light	\uparrow cGMP phosphodiesterase	Vision
G_q α_q	M_1 cholinergics α_1 -Adrenergics	\uparrow Phospholipase C- $\beta 1$	\downarrow Muscle contraction and
α_{11}	α_1 -Adrenergics	\uparrow Phospholipase C- $\beta 2$	\downarrow Blood pressure
G_{12} α_{12}	Thrombin	Rho	Cell shape changes

¹The four major classes or families of mammalian G proteins (G_s , G_p , G_q , and G_{12}) are based on protein sequence homology. Representative members of each are shown, along with known stimuli, effectors, and well-defined biologic effects. Nine isoforms of adenylyl cyclase have been identified (isoforms I—IX). All isoforms are stimulated by α_s ; α_i isoforms inhibit types V and VI, and α_o inhibits types I and V. At least 16 different α subunits have been identified.

Source: Modified and reproduced, with permission, from Granner DK in: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*, 2nd ed. Becker KL (editor). Lippincott, 1995.

Proteazla kesimlenerek aktive olan reseptörler

Proteazla kesimlenerek aktive olan reseptörler

- G-protein kenetli reseptörler ailesine dahildirler.
- 4 üyesi vardır: PAR1-4
- Hemostaz, tromboz, yara iyileşmesi, inflamasyon, embriyonik gelişim ve kanser progresyonunda önemli fizyolojik rolleri vardır.
- Ekstraselüler bölgedeki spesifik amino asit dizilerinde proteolitik olarak kesilmek suretiyle aktive olurlar.
- Aktive olduktan sonra klasik G-protein aracılı ve diğer sinyal iletim yollarını uyarırlar