

G protein etkileşimleri I

G-Protein kenetli reseptör ailesi vücudumuzdaki en kalabalık reseptör ailesidir. İnsan genomu yaklaşık 1000 G-protein kenetli reseptör kodlar. İsimlerinden de anlaşılacağı gibi bu reseptör ailesi etkilerini, G-Proteinleri adı verilen guanin nükleotidlerini (GDP ve GTP) bağlayan membran proteinleri aracılığı ile gösterirler. Reseptör tarafından aktif hale getirilen G-Proteinleri de yine membranda bulunan ikinci haberci oluşturan bir enzimi veya iyon kanalını aktive ederler.

Bu reseptör ailesini, kalabalık olması dışında önemli kılan diğer nedenler şu şekilde sıralanabilir:

- Birçok hormon, otokoid ve nörotransmitter etkisini GPCR'lar aracılığıyla gösterir
- Görme, koku ve tat alma duyularına GPCR'lar aracılık eder
- Kemoterapötikler dışlandığında kullanılmakta olan ilaçların yaklaşık yarısı GPCR'lar üzerinden etki gösterir

G protein kenetli reseptörlerin yapısı

GPCR lar 7 tane transmembran heliksi olan integral membran proteinleridir (7TM veya heptahelikal adı da kullanılır). Amino terminalleri hücre dışına bakarken, karboksiterminalleri hücre içine bakar.

G protein kenetli reseptörlere örnekler

- Rodopsin (Gözde bulunan ışık reseptörü)
- Koku reseptörleri
- Hormon reseptörlerinin bir çoğu (Glukagon, kalsitonin, paratiroid hormon ...)
- Santral sinir sistemindeki birçok reseptör (Serotonin, dopamin ..)
- Otonom sinir sistemindeki reseptörler (adrenalin, asetilkolin)

G proteinleri (gtpaz'lar)

İsimlerini guanin nükleotidlerini bağlamalarından alan G proteinleri, heterotrimerik membran proteinleridir yani birbirinden farklı üç proteinden oluşurlar : Alfa, beta, gama alt üniteleri.

Beta ve gama alt üniteleri birbirlerine sıkıca tutunmuş olarak bulunurlar ve fizyolojik koşullarda birbirlerinden ayrılmazlar.

Alfa alt ünitesi guanin nükleotidleri (GDP ve GTP) bağlayan alt ünitedir ve GTPaz aktivitesine sahiptir yani kendisine bağlanan GTP'yi GDP'ye çevirebilir. Efektörlerin aktivasyonunda beta-gama'ya göre daha fazla önem taşır. G proteinleri bu alt üniteye göre adlandırılır.

G proteinlerinin alfa altüniteleri, aktive ettikleri sinyal yollarına göre sınıflandırılır

Gs	Adenilil siklaz stimülasyonu (cAMP ↑)
Gi 1,2,3	Adenilil siklaz inhibisyonu (cAMP ↓) Bazı K ⁺ kanallarının açılması
Golf	Koku hücrelerinde Adenilil siklaz stimülasyonu
Gq	Fosfolipaz C stimülasyonu (IP3 ve DAG ↑)
Go	Bazı K ⁺ kanallarının açılması Fosfolipaz C stimülasyonu
Gt1, t2 (Transdusin)	Retinada cGMP fosfodiesteraz stimülasyonu

Gs ve Gq, hücrelerde yaygın olarak kullanılan ikinci habercileri oluşturan enzimlere kenetli olduklarından önemlidir.

Golf, burunda bulunan koku reseptörlerini adenilil siklaza kenetler.

Transdusin, ışığı algılamamızı sağlayan rodopsin'i cGMP fosfodiesteraz'a kenetler.

G proteinlerinin Aktivasyonu

G proteininin aktivitesi, bağlı durumdaki guanin nükleotidin ne olduğuna bağlıdır. Dinlenme durumunda alfa alt ünitesi GDP bağlı ve inaktiftir.

- 1) Agonist ligandın reseptöre bağlanması onu aktif hale getirir.
- 2) Aktif hale gelen reseptör G alfa alt ünitesine bağlanır.
- 3) Aktif reseptörün G alfa'ya bağlanması, G alfa'nın GDP'ye olan afinitesini azaltır. Bağlanma bölgesinden ayrılan GDP'nin yerine GTP bağlanır. G alfa, beta-gama'dan ayrılır.
- 4) Aktif hale gelen GTP bağlı G alfa, efektöre bağlanır ve onu aktif hale getirir. Efektör, membranda bulunan ikinci haberci oluşturan bir enzim (Adenilil siklaz, Fosfolipaz C) veya iyon kanalıdır.
- 5) GTP'nin G alfa'nın katalitik etkisiyle GDP'ye hidrolizi, G alfa'nın efektörden ayrılmasına ve beta-gama'yla birleşmesine yol açar.

Reseptör-G proteini kenet örnekleri

Gs

Beta adrenerjik reseptörler
Dopamin D1 reseptörü
Glukagon reseptörü
Histamin H2 reseptörü
Prostasiklin reseptörleri
5HT 4, 5A, 6, 7 (Serotonin reseptörleri)

Gi

Alfa 2 adrenerjik reseptörler
Muskarinik asetilkolin reseptörü M2
Dopamin D2 reseptörü
Bazı opioid reseptörleri
5HT 1 (Serotonin reseptörleri)

Gq

Alfa 1 adrenerjik reseptörler
Muskarinik asetilkolin reseptörü M1 ve M3
Histamin H1 reseptörü
Anjiotensin II reseptörü
Vazopressin V1 reseptörü
5HT 2 (Serotonin reseptörleri)