

## G protein etkileşimleri II

### İkinci haberciler

GPCR'ların oluşturduğu yanıtta aracılık eden önemli hücre içi ikinci haberciler cAMP (siklik adenozin monofosfat), IP3 (inozitol trifosfat) ve DAG (diasil gliserol)'dur.

#### **cAMP (siklik Adenozin monofosfat)**

cAMP, aktif Gs alfa'nın hücre membranında bulunan bir enzim olan Adenilil siklaz'ı uyarması sonucu ATP'den sentezlenir. Oluşan cAMP cAMP fosfodiesteraz tarafından AMP'ye dönüştürülerek etkisiz hale getirilir.

cAMP, etkilerinin çoğunu bir serin/threonin kinaz olan protein kinaz A aracılığı ile gerçekleştirir. Protein kinaz A, iki regülatör ve iki katalitik alt üniteden oluşan bir tetramerdir. Sitoplazmadaki cAMP konsantrasyonu arttığında her iki regülatör alt üniteye ikişer cAMP bağlanır. Bu, regülatör alt ünitelerin katalitik alt ünitelerden ayrılmasıyla sonuçlanır. Serbest hale gelen katalitik alt üniteler kendi hedef proteinlerini fosforile ederler. cAMP, konsantrasyonu düştüğünde regülatör alt ünitelerden ayrılır, regülatör alt üniteler de katalitik alt ünitelere tekrar bağlanarak onları inhibe ederler.

Protein kinaz A'nın (PK-A) aktivasyonunun ne sonuçlar doğuracağı o hücrede bulunan hedef proteinlere bağlıdır. Örneğin damar düz kasında .PK-A'nın aktivasyonu gevşemeyle sonuçlanır. Karaciğer hücresinde PK-A aktivasyonu ise depolanmış olan glikojenin glikoza parçalanmasına yol açar.

Glikojenin glukozu parçalanmasında PK-A, glikojeni Glukoz 1-fosfat'a parçalayan glikojen fosforilazı doğrudan fosforile etmez. Burada ikinci bir kinaz (fosforilaz kinaz) PK-A'ya aracılık eder. Sinyal ileti yolağındaki enzimler sinyal amplifikasyonuna yol açar.

Hücre içinde cAMP'nin artışı dolaylı olarak bazı genlerin transkripsiyonunu neden olabilir. cAMP CREB aracılığı ile DNA'nın cAMP response element bölgelerinde transkripsiyonu başlatır.

### **IP3 (İnozitol trifosfat) ve DAG (Diasilgliserol)**

IP3 (İnozitol trifosfat) ve DAG (Diasilgliserol), fosfatidil inozitol 4,5-bisfosfat'tan fosfolipaz C aracılığı ile oluşan ikinci habercilerdir. Fosfolipaz C'nin aktivasyonuna Gq alfa aracılık eder.

Fosfatidil inozitol 4,5-bisfosfat hücre membranında bulunan özel bir fosfolipiddir. Fosfolipaz C tarafından, suda iyi çözündüğü için sitoplazmaya dağılan IP3 ve membrana bağlı kalan DAG'e parçalanır.

#### **IP3**

IP3, endoplazmik retikulumda (ER) bulunan bir kalsiyum kanalına bağlanarak onun açılmasına yol açar. Kalsiyum daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu ER'dan sitoplazmaya geçerek burdaki serbest kalsiyum konsantrasyonunu artırır. Serbest kalsiyumun kendisi bir ikinci habercidir ve içlerinde kalmodulin de bulunan bazı proteinlere bağlanarak onların fonksiyonunu değiştirir. Kalmodulin, kalsiyumun hücredeki bir çok fonksiyonuna aracılık eden küçük bir hücre içi proteindir.

#### **DAG**

Hücre membranında kalan DAG, Protein kinaz C'nin membrana bağlanmasına ve aktif hale gelmesine yol açar. Protein kinaz C'nin membrana bağlanması ve aktif hale gelmesi için sitoplazmadaki kalsiyum konsantrasyonunun da artması gereklidir. Bu ise IP3 aracılığıyla gerçekleşir.

### **Reseptör duyarsızlaşması (desensitizasyon)**

Reseptörlerin agonistlere maruz kalması duyarlılıklarında azalmaya yol açar (Örneğin sürekli morfin kullananlarda zamanla morfinin ağrı kesici etkisinin azalması). G proteinine kenetli reseptörlerde duyarsızlaşmaya bu reseptörleri fosforile eden kinazlar ve arrestin aracılık eder. Aktif reseptöre bağlanan kinaz karboksi terminal kısımdaki bazı serin ve treonin amino asitlerini fosforile eder. Daha sonra arrestin bu bölgeye bağlanarak reseptörün G proteinleriyle etkileşmesini bloke eder.