

Orijinal Soru: Temel Bilimler 23

23. Aşağıdaki reseptör tiplerinden hangisi, adenil siklaz-cAMP ikincil haberci sistemini kullanarak hücre içinde yanıt oluşturur?

- A) G proteinle eşleşen reseptör
- B) Tirozin kinaz reseptör
- C) Janus kinaz reseptör
- D) Ligand kapılı iyon kanalları
- E) Sitoplazmik reseptör

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edininip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

İLGİLİ NOTLAR

Şekilden de metinde de her yerden yakaladık işte daha ne olsun...

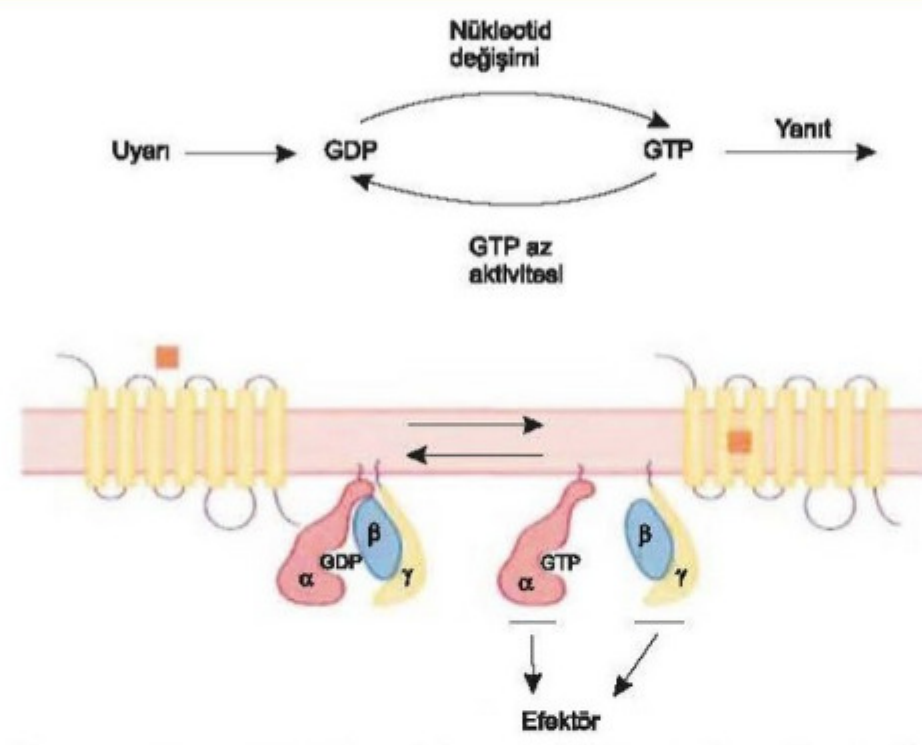
80

TUS

Temel Bilimler 23. soru

Tusdata Fizyoloji Histoloji Embriyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 080

Adenilat Siklaz Sinyal Yolu (cAMP Yolu)



Ligand, hücre membranındaki G protein reseptörüne bağlandığında, GDP GTP ile yer değiştirir. GTP- α , $\beta\gamma$ alt biriminden ayrılır ve GTP- α ve $\beta\gamma$ fizyolojik etki yaratarak çeşitli efektörleri aktive ederler. GTP- α 'nin GTPaz aktivitesi GTP'yi GDP'ye dönüştürür ve α , β ve γ alt birimlerini tekrar birleştirir.

Heterotrimetrik G proteinleri

- G proteini eğer G_s tipinde ise, adenilaz siklazı aktive edip, hücre içi cAMP miktarını artırır.
- G proteininin alfa, beta ve gama olmak üzere 3 alt birimi bulunur.
- G proteinine bağlı reseptöre bir hormon tutunduğunda, G proteininin alfa alt birimine GTP bağlanır.
- Böylece alfa alt birimi, diğer beta ve gama alt birimlerinden koparak, bir membran proteini olan adenilaz siklazı aktive eder.
- Olay sona erdiğinde GTP tekrar GTPaz ile GDP'ye dönüşür. Böylece aktivasyon sona erer.
- G proteininin beta ve gama alt birimleri, membranda bulunan iyon kanallarına etkilidirler.
- Adenilaz siklaz aktive olunca, ATP'yi cAMP'a çevirir. Oluşan cAMP protein kinaz A'yı aktive eder.

- Protein kinaz A da, hücre içi bazı proteinleri (enzimleri) fosforilleyerek, aktive (glikojen fosforilaz gibi) ya da inaktive (glikojen sentetaz gibi) eder.
- Fosforillenmiş proteinler daha sonra fosfoprotein fosfatazlarla defosforile edilebilirler. cAMP fosfodiesteraz ile yıkılarak 5'-AMP'ye dönüştürülür.
- Fosfodiesteraz enziminin kofaktörü magnezyumdur.
- Fosfodiesteraz enzim inhibitörleri hücre içi cAMP miktarını artırır. Kafein, teofilin gibi maddeler fosfodiesterazı inhibe ederler.

(NOT: TSH için Fizyoloji kaynaklarında hem G_s hem G_q üzerinden etkili olduğu geçerken Biyokimya kaynağı sadece G_q 'dan bahseder).

Siklik GMP Sinyal Yolu (cGMP Yolu)

cGMP ikincil habercisini artırarak etki eden hormonlar

- Nitrik oksit (NO)
- Atrial Natriüretik Peptid (ANP)
- Brain Natriüretik Peptid (BNP)
- NO, L- α -arjinin'den NO sentaz enzimiyle sentezlenir.
- Membranlardan kolaylıkla diffüze olur ve sitoplazmadaki çözünür guanilat siklazı aktifler.
- Nitrat tipi ilaçlar nitrik oksit üzerinden arteriyelleri dilate ederler.
- ANP ve BNP, membranda bulunan zarsal guanilat siklazı aktifler.
- Guanilat siklaz, GTP'yi cGMP'ye dönüştürür.
- cGMP, düz kasta gevşemeye neden olur.

- Bazal durumda (**agonist yokken**) **α alt birimi**, membranda, **GDP ile** kompleks halindedir.
- Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman **α alt birimi kompleksten ayrılır** ve **GDP de GTP'ye dönüşür**. Bu aşamaya kadarki olaylar bütün alt tiplerde aynıdır.
- Gerek serbestleşmiş **α -GTP kompleksi**, gerekse birlikte hareket eden **β , γ alt birimleri**, bir efektör sistemle etkileşme potansiyeline sahiptir.
- α -GTP kompleksi, hücre membranının diğer tarafında bulunan **adenilil siklaz, fosfolipaz C gibi bir efektör protein olan enzim sistemini** aktive eder. Enzimin aktive olması ile bir ikinci haberci oluşur ve bu ikinci haberci de protein kinaz enzimini uyarır. **Protein kinaz enzimi** de hücre içi bazı proteinlerdeki **serin ve treonin rezidülerini fosforile eder** ve konfigürasyon; dolayısıyla fonksiyon değişikliği oluşturur.
- Ayrılmış olan β , γ alt birimlerinin bilinen efektör sistemleri **K^+ kanalları**, **Ca^{++} kanalları** ve **PI3-kinaz**'dır (PI3K)

Temel Bilimler 23. soru
 Tusdata Farmakoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 064

Gs subtipinin çalışma prensibi:

- **Agonist** gelip reseptöre bağlandığı zaman **α alt birimi kompleksten ayrılır** ve **GDP de GTP'ye dönüşür**.
- Aktif hale gelen **α -GTP kompleksi** hücre membranının diğer tarafında bulunan **adenilil siklaz enzimini uyarır**.
- Bu enzimin uyarılmasıyla birlikte ikinci haberci olarak **cAMP üretilir**.
- **cAMP de, protein kinaz-A** enzimini uyarır.
- **Protein kinaz-A (PK-A) da fosforilasyonu** gerçekleştirir ve etki ortaya çıkar.

Gi subtipinin çalışma prensibi:

- Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman α alt birimi kompleksten ayrılır ve **GDP de GTP'ye dönüşür**.
- Aktif hale gelen α -GTP kompleksi hücre membranının diğer tarafında bulunan **adenilil siklaz** enzimini bu kez **inhibe eder**.
- Sonuçta adenilil siklaz inhibisyonuna bağlı olarak **cAMP düzeyi azalır**.
- Sonuçta PK-A aktivasyonu baskılanır.

Gq subtipinin çalışma prensibi:

- Agonist gelip reseptöre bağlandığı zaman α alt birimi kompleksten ayrılır ve **GDP de GTP'ye dönüşür**.
- Aktif hale gelen **α -GTP kompleksi hücre membranının** diğer tarafında bulunan **fosfolipaz C** enzimini uyarır.
- Uyarılmış olan fosfolipaz C enzimi iki tane ikinci haberci oluşturur.
- Bunlar, inozitoltrifosfat (**IP₃**) ve diasilgliserol (**DAG**) dur.

Epidemiyoloji:

- Tek konak **insandır**.
- Çok kontamine sularda yaşayamaz. Kısmen temiz, **tatlı sularla** bulaşır.
- İnsan-insan bulaşı nadirdir.
- Yaşlılarda haftalarca süren **safra kesesi portörlüğü** söz konusudur.

Patogenez:

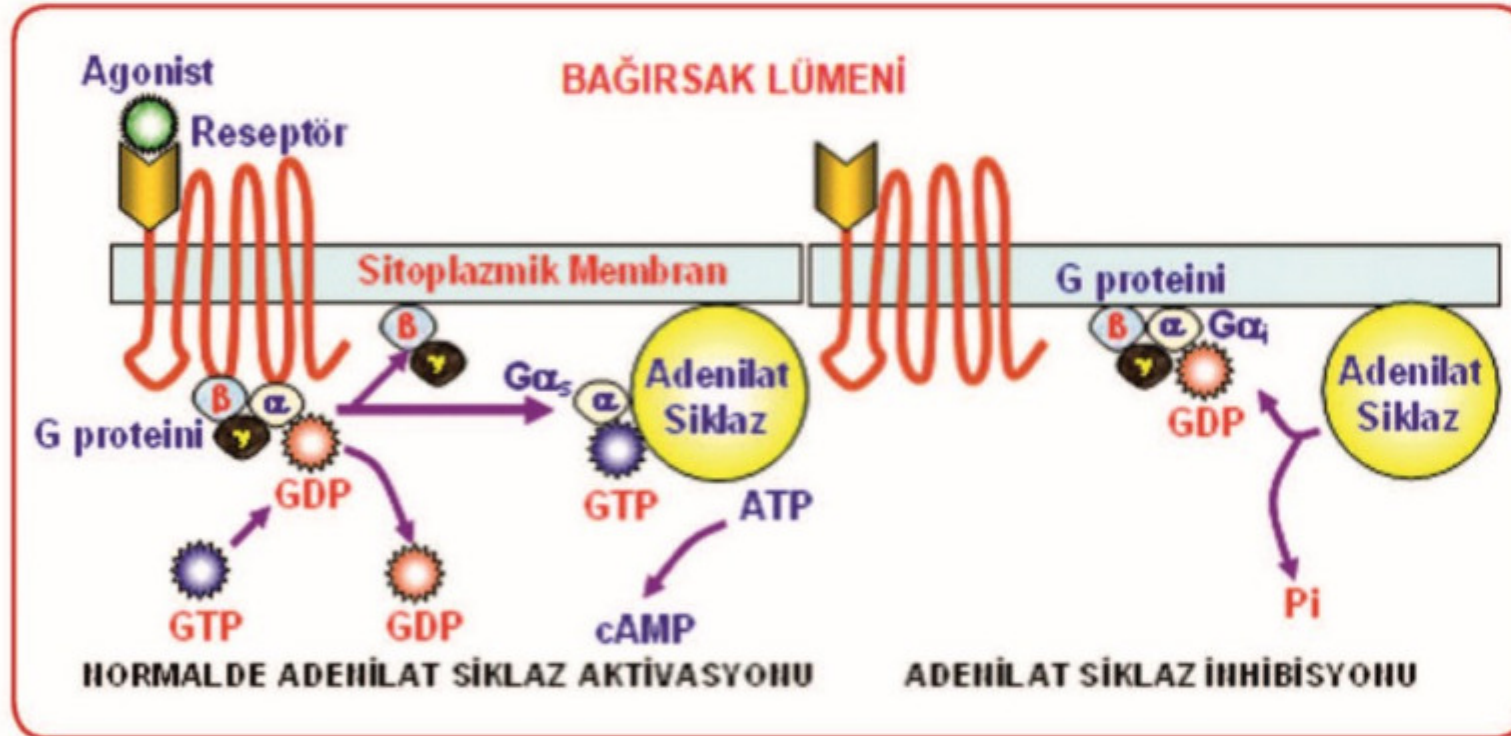
- Normal gastrik asidite ile bulaşabilmesi için gereken bakteri sayısı en azından 100 milyon, çoğu zaman 10 milyardır. Aklorhidrililerde ise gereken sayı 1.000'e kadar düşer.
- Bakteri, kontamine su ile alındıktan sonra mide asiditesini aşabilirse, aktif hareketleri ile ince bağırsak kriptaları arasına girer. **Müsinaz** enzimi ile mukus bariyerini aşar ve mukozaya ulaşır.
- Bakteri, pilusları sayesinde mukozaya tutunsa da hiçbir zaman dokuya invazive olmaz ve

Temel Bilimler 23. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu. 1. Fasikül Sayfa 245

NORMALDE ADENİLAT SIKLAZ ENZİMİNİN AKTİVASYON VE İNHİBİSYONU

- ✓ İnce bağırsak epitel hücrelerinde adenilat siklaz enziminin aktivasyonu, membrandaki ilgili reseptörün uyarılması ile başlar. Membranda bulunan ve α , β , γ alt birimlerden oluşan **G proteininin** (GTP bağlayan protein) alfa stimülatör alt birimine ($G\alpha_s$) bağlı halde bulunan **GDP**, **GTP** ile yer değiştirir. **GTP- $G\alpha_s$** kompleksi diğer iki alt birimden ayrılır; adenilat siklaz enzimi ile kompleks oluşturarak onu aktive eder. **ATP**den **cAMP** yapımı gerçekleşir.
- ✓ Aktive haldeki enzimin inhibisyonu, $G\alpha_i$ inhibitör proteini ($G\alpha_i$) ile yapılır. $G\alpha_i$, **GTPaz** aktivitesine sahiptir; **GTP'yi GDP'ye parçalar**. **GDP- $G\alpha_i$** kompleksi enzimden ayrılır. Böylece enzim inaktive olur, **cAMP** yapımı durur. $G\alpha_i$, membrandaki $G\beta$ ve $G\gamma$ alt birimleri ile birleşir. $G\alpha_i$ -**GDP** kompleksi yeni bir uyarıya kadar membranda bekler (Şekil II-21).



Şekil II-21: Normalde adenilat siklaz enziminin aktivasyon ve inhibisyonu

- * **İnsülin, EGF ve IGF-1** hücre yüzeyindeki reseptörlerinde **intrensek tirozin kinaz** aktivitesi bulunur.
 - Bu hormonların reseptörlerine bağlanması ile beta subünitlerindeki **tirozin artıkları** kendi kendine **fosforile** olur (otofosforilasyon).
 - Daha sonra fosforillenen reseptör, bir kinaz gibi davranarak, insülin reseptör substratları (**IRS I-IV**) olarak bilinen bir grup **hücre içi proteini fosforiller**.
 - Fosforillenen IRS'ler daha sonra diğer sinyal transdüksiyon proteinlerini aktive ederek **insülinin hücre içi etkilerine** yol açan bir seri olaylar başlatır.
 - **Büyüme hormonu, prolaktin, eritropoetin ve sitokinler** hücre yüzeyindeki

Temel Bilimler 23. soru

Tusdata Biyokimya Ders Notu 2. Fasikül Sayfa 470

G PROTEİNLER

- Membranlar yağlı bir ortam olduğundan **suda çözünen hormonlar** membranı geçemezler.
- Bu tip hormonlar hücre içinde etki gösterebilmek için **ikincil habercilere** ihtiyaç duyar.
- Bu sistemlerde hormon veya nörotransmitter **hücre yüzeyinde** bulunan **reseptöre bağlandıktan** sonra, hücre içi etkilerin oluşması için **ikincil habercileri** kullanılır.
- En yaygın bilinen ikincil mesajcı sistemler, **adenilat siklaz** ve **kalsiyum-inozitol trifosfat** sistemidir.

ADENİLAT SIKLAZ SİSTEMİ

- **Beta** ve **$\alpha 2$ adrenerjik** reseptörler gibi membran **reseptörlerinin uyarılması** ile **adenilat siklaz** sistemi **aktivitesinde bir artma** veya **azalma** olur.
- **Adenilat siklaz** ATP'yi **cAMP'ye** ($3'-5'$ AMP) **çeviren** membrana bağlı **bir enzimdir**.
- Kimyasal sinyaller sıklıkla hormonlar ve nörotransmitterlerdir ve her biri tek tip membran reseptörüne bağlanır.

Bu sistemde kullanılan reseptörler tipiktir ve üç temel bölgeden oluşur:

1. Ekstrasellüler ligand bağlayıcı bölge
 2. Transmembraner heliks
 3. G proteinleri ile etkileşime giren intrasellüler bölgeden oluşmuştur.
- Uyarılmış olan reseptörün ikinci mesajcı üzerine olan etkisi direkt değildir. Daha çok hücre membranındaki özelleşmiş proteinler aracılığı ile etki eder.
 - **G proteini** (GDP veya GTP gibi guanozin nükleotidlerini bağladıkları için) olarak adlandırılan proteinler **reseptörler** ile **adenilat siklaz arasında** bir **bağ** oluşturur.
 - **G proteini**, hücre membranının iç kısmına yerleşmiş olan ve **α , β , γ** olmak üzere **üç subüniti** olan heterotrimerik yapıda bir proteindir.
 - G proteinin **inaktif** şeklinde (dinlenme halinde) **α -subüniti GDP'li** halde bulunur.
 - G proteini aktiflendiğinde **α -subüniti** yapısında bulunan GDP'yi bırakır ve sitozolden **GTP olarak aktiflenir** (Şekil 8-1).
 - **Aktiflenen α -subüniti** β ve γ subünitlerini reseptöre bağlı olarak bırakır ve zar boyunca hareket ederek membrana bağlı bir enzim olan **adenilat siklazı aktifler**.
 - G proteini **α -subüniti** aynı zamanda **GTPaz aktivitesi** de taşır ve **hormonal uyarı kesilince** kendi üzerinde bulunan **GTP'yi GTPaz ile** parçalayarak **GDP haline çevirir** ve eski **dinlenme haline** döner.