

# G Proteinleri

## G PROTEINS

Yavuz BAYKAL\*, Gülsüm ÖZET\*\*,  
Mehmet KARAAVVAZ\*\*\*, Fikri KOCABALKAN\*

\* Dr.GATA İç Hastalıkları ABD,

\*\* Dr.Ankara Numune Hastanesi Hematoloji BD,

\*\*\* GATA Allerji BD, ANKARA

### ÖZET

G proteinleri reseptörlerden hücre içi hedef enzimlere bilginin iletiminden sorumlu moleküllerdir. Hormonlar, nörotransmitterler, büyüme faktörleri ve otokoidler biyolojik etkilerini bu reseptörlerle etkileşerek gösterirler. G protein reseptörleri plazma membran reseptörlerinin en geniş ailesini oluşturur. Her bir G proteini sırasıyla bir veya daha fazla adenilat siklaz, iyon kanalları ve fosfolipazlar gibi membrana bağlı efektör molekülleri kontrol eder.

G proteinlerinin insan tümörlerinin çoğunda önemli bir rol oynadığı tanımlanmasına rağmen bu proteinlerin esas olarak tanınmalarını kolera ve boğmaca toksinleri ile hücre içi olayları arasındaki ilişkileri sayelerinde olmuştur.

Bu moleküller hücre yüzeyindeki reseptörler arası ilişkilerde yani hücre yüzeyi ile hücre içindeki olayları düzenleyen efektör moleküllerin ilişkisinde önemli rol oynarlar.

**Anahtar Kelimeler:** G proteinleri

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16: 133-139**

Hücre dışı sinyallerin yorumlanması ve hücre içine girişleri bütün biyolojik sistemler için oldukça önemlidir. G proteinleri reseptörlerden hücre içi hedef enzimlere bilginin iletiminden sorumlu olan moleküllerdir. Bütün eukaryotik organizmalarda benzer yapıda G proteinleri mevcuttur (1).

Hormonlar nörotransmitterler, büyüme faktörleri ve otokoidler biyolojik etkilerinin G protein reseptörleri ile etkileşerek gösterirler. Bu reseptörler farklı kategoriler-

**Geliş Tarihi:** 25.11.1995

**Yazışma Adresi:** Dr. Yavuz BAYKAL  
Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
İç Hastalıkları BD, Etilik, ANKARA

*Türkiye Klinikleri J Med Sci 1996, 16*

### SUMMARY

G proteins are responsible for carrying away the information from receptors to intracellular target enzymes. Hormones, neurotransmitters, growth factors and otocoids need interactions with specific receptors for their biological effects. Recently many plasma membrane receptors which activates G proteins and are regulatory proteins found in cellular plasma membranes have been described. Each G protein checks one or more membrane effector molecules like adenylate cyclase, ion channels and phospholipase.

Although the importance of G proteins in human malignancies has been determined, these proteins have been described mainly with their strong interactions with cholera and pertussis toxins.

These molecules are important in relations between receptors on cell surface, that is they play role in the regulation of effector molecules which control cell surface and intracellular events.

**Key Words:** G proteins

de sınıflandırılır ve etki mekanizmaları yapısal durumları ile ilgilidir. Anjiotensin, adrenalin, noradrenalin, asetilkolin, adenosin, dopamin, endotelin, trombin, vazopressin, serotonin ve daha birçok hormon ve nörotransmitter bu reseptörler vasıtasıyla etkilerini gösterirler. Bu hormon ve nörotransmitterler plazma membranındaki reseptör ailesi vasıtasıyla hücrelerin plazma membranı içerisinde bulunan ve düzenleyici rol oynayan G proteinlerini aktive eder. Her bir G proteini sırayla bir veya daha fazla adenilat siklaz, iyon kanalları ve fosfolipazlar gibi membrana bağlı efektör molekülleri kontrol eder (2,3).

G proteinleri kovalent olarak bağlanmış lipidler vasıtası ile plazma membranının iç yüzünde lokalize olmuştur. G proteinleri hücrenin yüzey reseptör proteinleri



anahtarına benzetilir, yani GTP bağlı durum anahtarının "on" durumu, GDP-bağlı durum ise "off" durumunu gösterirler (1).

GTP-bağlı  $\alpha$  alt birimi aktive olduğu zaman hedef enzimleri uyarır ve bir efektör gibi hareket eder. Her ligant bağlı reseptör G proteininin birkaç molekülünü aktive edebilir ve her G proteini de, efektörün birkaç molekülünü aktive ederek sinyalin yayılarak artmasını sağlar. Bu özellikle retinada ışığın seçilmesinde önemlidir (5).

G proteininin agonist bir reseptör kompleksi ile etkileşmesi GDP'nin ayrılmasını kolaylaştırır. GTP, üç parçalı hormon kompleksine, reseptörü ve G proteinine bağlandığı zaman iki sonuç ortaya çıkar. Bunlardan birincisi agonist için reseptörün ilgisinin azaltılması ve üçlü kompleksin dağılmasıdır. Böylece reseptör serbest durumda tekrar sıklize olur ve agonistler mevcut olduğu sürece protein moleküllerini aktive eder. İkinci olarak  $\alpha$  alt birimi,  $\beta\gamma$  kompleksinden ayrılarak aktive olur ve aktive olmuş  $\alpha$  alt birimi uygun efektörü etkiler. G protein anahtarı  $\alpha$  alt biriminin bağlı olduğu GTP'nin hidrolizi sonucu otomatik olarak kendi "off" durumuna döner.

Sinyal transdükleme olayının akış şeması şöyledir:

1. Reseptörün agonist molekül tarafından aktivasyonu, reseptörü G proteini ile kısa bir süre için birleştirir, böylece ilaç molekülü + reseptör molekülü + G proteininden oluşan üçlü kompleks (ternary kompleks) G proteininin aktivasyonuna neden olur. Reseptörün aktivasyonu, GDP'nin ayrılarak onun yerini GTP'nin (guanozin trifosfat) almasına ve  $\alpha$  alt biriminin  $\beta\gamma$  alt birimi kompleksinden ayrılmasına yol açar. GTP ile bağlanmış ve diğer iki alt birimden kurtulmuş olan  $\alpha$  alt birimi ( $G\alpha$ ), G proteininin aktif şeklini temsil eder. 2. GTP'nin bağlanması, G proteininin reseptörden ayrılması ve reseptörün agoniste afinitesinin azalmasına sebep olarak reseptörün deaktivasyonuna yol açar. 3. Aktive edilmiş  $\alpha$  alt birimi, efektör makromoleküle kenetlenir ve onu etkiler. 4. GTP, GTP fosfataz tarafından hidrolize edilerek, GDP'ye dönüşür. Aynı zamanda  $\alpha$  alt birim,  $\beta\gamma$  alt birimi kompleksiyle birleşerek inaktif duruma geçer. 5. Agonist molekülü reseptörü tekrar aktive ederek yukarıda sayılan transdükleme siklusunu yeniden oluşturur. Siklus sırasında sinyal bir yandan transdüklenirken, öte yandan önemli ölçüde amplifiye edilir (5).

## G PROTEİNİN KONTROLÜ ALTINDAKİ SEKONDER MESSENGER SİSTEMİ

G proteini ile kenetlenen reseptörler üzerinde oluşan sinyali hücre içine transdükleleyen efektör makromoleküllerin başlıcaları şunlardır: 1. Adenil siklaz; ATP'yi yıkar ve ikinci ulak olarak cAMP oluşturur. 2. Fosfoinozididaz (Fosfolipaz C): Fosfoinoziditi (PI) veya diğer adı ile fosfatidilinozitol 4,5 bifosfatı (PIP<sub>2</sub>) hidrolize eder ve ikinci ulak olarak inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diasilgliserol (DAG) oluşturur. 3. Potasyum kanalları:

Muskarinik M<sub>2</sub> reseptörü ve  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörler tarafından açılır. K<sup>+</sup> geçişinin bu şekilde artışı efektör hücrelerde inhibisyona neden olur. Bu kanal M<sub>3</sub> reseptörleri tarafından kapatılabilir. 4. Nöronal Ca<sup>++</sup> kanalları:  $\alpha_2$  adrenerjik reseptörler tarafından kapatılabilir (4,5).

ATP'nin cAMP'ye dönüşümü, adenilat siklaz kompleksinin katalitik subuniti tarafından sağlanır. Membrana bağlı enzimin plazma membran tabakaları arasında mükerrer sayıda hareket ettiğine inanılır. cAMP birçok hormon için sekonder messenger olarak görev yapar ve fosforilasyon sonucu farklı maddelerin hem aktivitesini arttırabilir (Glikojen fosforilaz kinaz, gliserol lipaz, protein fosfataz inhibitör 1), hem de aktivitesini azaltabilir (Glikojen sentaz, miyozin hafif zincir kinazı) (2,4).

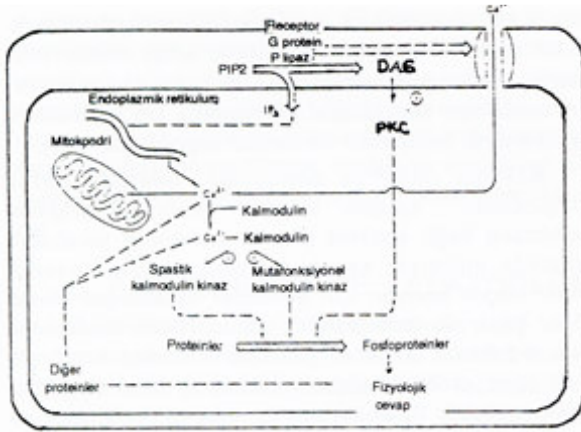
cAMP etkisi sekonder messenger fonksiyonları ile ilişkili bir molekül olan Ca<sup>++</sup> kalmodulin ve cAMP tarafından düzenlenen birkaç mekanizmayla sona erer. cAMP, fosfodiesteraz tarafından 5'AMP'ye yıkılır. Bu izoenzimlerin bazıları Ca<sup>++</sup> kalmodulin tarafından aktive edilirken, metilksantinler ve milrinone gibi bazı ilaçlar ile inhibe edilir (5). cAMP'nin hücre içi etkileri protein fosforilasyonunun aktivitesiyle ilişkilidir. Göz nöroepitel hücrelerindeki Na iyon kanalları direk olarak cAMP tarafından düzenlenir (3,4).

## İNOSİTOL TRİFOSFAT, DİAÇİLGLİSEROL VE KALSİYUM

Inozitol trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diasilgliserol (DAG) sekonder habercidirler. IP<sub>3</sub>, inozitol tetrakinfosfata fosforilize olabilir ve bu sekonder bir haberci olarak görev yapar. Hormonların ve ilgili moleküllerin çoğu aktif fosfolipaz-C olarak bilinir. Bu yol GTP üzerinden çalışır ve bazı hücrelerde pertussis toksini tarafından bloke edilebilir (Granulosit ve mast hüc. gibi). Buna karşılık toksin kardiyak miyozit ve hepatositlerde bu etkiye sahip değildir (6).

IP<sub>3</sub>, endoplazmik retikulum ve sarkoplazmik retikulumdan Ca<sup>++</sup> serbestleştirir ve hücre dışı sıvılardan Ca<sup>++</sup> girişini arttırır. Sitolik kompartimana Ca<sup>++</sup> girişi voltaja bağlı Ca<sup>++</sup> kanalları ve diğer iyonlar tarafından aktive edilen değiştirici mekanizmalarla da olabilir. G proteinleri bu kanalların bazılarının aktivitesini düzenler ve değiştirir. Ca; troponin C, kalmodulin gibi Ca<sup>++</sup> bağlayan proteinlerle etkileşerek bunların sekonder messenger fonksiyonlarında etkili olan hedef enzimlerinin aktivitesini düzenler. Kalmodulin 4 Ca<sup>++</sup> molekülünü bağlayan hücre içi bir proteindir. Ca<sup>++</sup> kalmodulin kompleksi adenilat siklaz, siklik nükleotid fosfodiesteraz ve protein fosfataz 2B (calcinorin içeren cAMP) sisteminin bazı enzimlerini düzenler (Şekil 3). Ca<sup>++</sup> kalmodulinin hedef enzimler üzerindeki etkileri bazı fenotiyazinler tarafından bloke edilebilir (4,5).

Yolun deaktivasyonu, plazma membranına bağlı Ca-ATP-az tarafından ionun uzaklaştırılması ve hücre içi kompartiman içine Ca<sup>++</sup> transportunun girişinin aktive



**Şekil 3.** G proteini, kalsiyum ve kalsiyum kalmodylin etkileşimi.

edilmesi ile olur.  $IP_3$  arka arkaya defosforilize olarak yıkılır ve fosfatın, inozitol 1 fosfattan ayrılmasını katalize eder. Fosfatazlar lityum tarafından inhibe edilir. Fosfolipaz C reaksiyonunun ikinci ürünü diasilgliseroldür ve bu ürün protein kinaz C olarak belirtilen izoenzimler ailesinin aktive edilmesi ile ikinci haberci olarak görev yapar. Protein kinaz C, cAMP'ye bağımlı proteinkinazın bazı yapılarını içeren birçok hücre içi proteini fosforilize eder. Forbol esterleri tümör geliştiricisi olarak görev yapar ve bunlar yapısal olarak diasilgliserolle ilişkili olup proteinkinaz C'yi aktive eder. Bu etkinin karsinogeneziste rol oynadığına inanılır (3,4). Diasilgliserol molekülerindeki yağ asitlerinden biri olan araşidonat; prostoglandinlerin, lökotrienlerin ve diğer eikonozoitlerin prekürsörüdür (6,7).

M1 ve M3 reseptörler Gp aracılığıyla membrandaki fosfoinozidaz enzimi ile birleşir. Bu reseptörlerin aktive edilmesi, fosfoinozidazı aktive ederek fosfotidilinozitol 4,5 bifosfat (PIP<sub>2</sub>)'ın hidrolize neen olur ve bunun sonucu inozitol 1,4,5-trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diasilgliserol (DAG) meydana gelir. PIP<sub>2</sub> hidrolizi ile stoplazmada Ca<sup>++</sup> düzeyinin artması, bazı hücrelerde kalsiyuma bağımlı potasyum ve klorür kanallarını açarak depolarizasyon yerine hiperpolarizasyona neden olabilir (5,8) (Tablo 1).

M2 reseptörlerinin bir kısmı Gi proteini aracılığı ile adenilat siklaza, diğer bazıları ise başka özel bir G proteini türü aracılığı ile düz kas hücrelerindeki M2 ve M3 reseptörlerine bağlanır. M3 reseptörleri fosfoinozidatinin hidrolizi sonucu oluşan IP<sub>3</sub> ve DAG aracılığı ile düz kasların kasılmasına neden olur. Damar endotel hücrelerinde IP<sub>3</sub> ve DAG ile hücre içi Ca<sup>++</sup> kalmodyline bağımlı nitrik oksit (NO) sentazın stimüle edilmesi NO (Nitrik oksit) üretimi ve salınmasını artırarak damar düz kaslarını gevşetir (9).

## FOSFOLİPAZ A2'NİN UYARILMASI VE ARAŞİDONİK ASİTİN SALINIMI

Membran fosfolipitlerinden araşidonatının salınımı prostoglandinlerin, lökotrienlerin ve diğer eikonozoidlerin salınımında önemli rol oynar. Serbest araşidonat, fosfolipaz C ve diasilgliserol lipazın etkisiyle meydana gelir. Böylece fosfotidil inozitol 4-5 bifosfatın hidrolizini stimüle eden hormonlar, araşidonat ve eikonozoidlerin sentezine neden olur. Bu hormonlar serbest Ca<sup>++</sup>'un hücre için konsantrasyonunu artırır ve proteinkinaz C vasıtasıyla, sırasıyla IP<sub>3</sub> ve DAG'ü stimüle eder. Ca<sup>++</sup> ile

**Tablo 1.**  $\alpha$  ve  $\beta$  adrenerjik reseptörlerin alt tiplerinin ilişkili oldukları transmembranal sinyal transdükleme mekanizmaları (Prof.Dr.Oğuz Kayaalp, Tıbbi Farmakoloji).

Reseptörler	Aracı G Protein	Efektör Makromolekül ve Tanısal Olay	Temel Etki
$\beta_1$ $\beta_2$ $\beta_3$	Gs	Adenil siklaz (Enzimin stimülasyonu)	Eksitasyon (kalp, hücre stimül ve m olayların hızlanması) veya inhibisyon metabolik düz kas gevşemesi
$\alpha_1$ A	Gs	Ca <sup>++</sup> kanalları (hücre içine Ca <sup>++</sup> girişi artması)	Eksitasyon (damarlarda düz kas kasılması)
$\alpha_1$ B	Go	Fosfoinozidaz	Eksitasyon (düz kasların kasılması)
$\alpha_1$	?	Ca <sup>++</sup> bağımlı K <sup>+</sup> kanallarının eksitasyonu hiperpolarizasyon	Inhibisyon (barsak duvarı düz kas gevşemesi)
	?	Kalpte kısa süreli K <sup>+</sup> akımı inhibisyonu ve Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> antiportu stimülasyonu	Eksitasyon (+) inotropi
$\alpha_2$	Gs	Düz kasların Ca <sup>++</sup> kanallarının aktivasyonu	Eksitasyon düz kas kasılması Trombosit Agg. salgı inhibisyonu
	G <sub>1</sub>	Adenil siklaz inhibisyonu	Inhibisyon, nörotransmitter salınımının inhibisyonu
	Go	Nöronal Ca <sup>++</sup> kanallarının inhibisyonu	Inhibisyon (düz kasları gevşemesi)
	G <sub>k</sub>	K <sup>+</sup> kanallarının inhibisyonu	Inhibisyon (düz kasları gevşemesi salgı inhibisyonu gibi)

**Tablo 2.** Muskarinik reseptör alt tiplerinin ilişkili oldukları transmembranal sinyal transdükleme mekanizmaları

Reseptör	Aracı G proteini	Effektör-Makromolekül	Temel Etki
M <sub>1</sub>	Go	Fosfoinozitolidaz (PIP <sub>2</sub> 'in hidrolizi sonucu İ P <sub>3</sub> ve DAG oluşumu)	Eksitasyon
M <sub>2</sub>	Gi	Adenilat siklaz inhibisyonu (cAMP oluşumunu azaltır) K <sup>+</sup> kanallarının aktivasyonu	İnhibisyon
M <sub>3</sub>	G <sub>D</sub>	Fosfoinozitolidaz	Eksitasyon
M <sub>4</sub>	G <sub>K</sub> G <sub>I</sub>	K <sup>+</sup> kanallarının kapanması Adenilat siklaz inhibisyonu	Eksitasyon İnhibisyon

aktive edilen fosfolipaz A2 ve forbol esterleri proteinkinaz C'nin direk stimülasyonu ile araşidonatın salınımını artırır. G protein  $\beta\gamma$  alt birim kompleksi hücre membranında fosfolipaz A2'nin aktivitesini stimüle edebilir. Eikozonoidlerin çoğu G proteine bağlı hücre yüzey reseptörleri ile etkileşerek biyolojik etkilerini oluştururlar. Bununla beraber 12 lipoksijenaz yolunun bazı metabolitleri özellikle hidropersieikozatetraenoikasit (HEPETE) direk olarak hücre içi mekanizma ile nöronal K<sup>+</sup> kanallarını etkileyerek sekonder mesenger gibi görev yapar (Tablo 2).

## RESEPTÖR-EFEKTÖR ÇİFTLEŞMESİNİN DÜZENLENMESİ

Bir hormonal uyarıya hücrelerin uzun süre maruz kalması, uyarının devam etmesine rağmen biyolojik cevabın tedricen azalmasına yol açar. Bu durum desensitizasyon, tolerans veya refrakterlik olarak adlandırılır. Desensitizasyon iki kategoriye ayrılır. Homolog veya reseptör spesifik desensitizasyon sadece agonistlerle oluşur ve aynı reseptör üzerinde görev yapar. Bir agonist tarafından reseptörün uyarılması sırasıyla farklı reseptörler vasıtasıyla aynı yolu etkileyen çeşitli hormonlara cevabın azalmasına yolaçabilir ki bu durum heterolog desensitizasyon olarak adlandırılır (2,10). Agonistin devamlı varlığı, plazma membranında reseptörlerin konsantrasyonunda bir azalmaya yol açar (Down regülasyonu). Protein sentezi için hücre yüzeyi üzerinde reseptörlerin yeniden oluşumu gerekir.  $\beta$  adrenerjik reseptör kinaz (b RK) agoniste bağlı reseptörü fosforile ederken keza PGE1 reseptörlerinde adenilat siklazı stimüle eden diğer agoniste bağlı reseptörleri fosforile eder. Hücrelerin agoniste uzun süreli maruz kalmaları kodlanmış protein RNA'sının mevcut durumdaki konsantrasyonunu azaltarak reseptörlerin sayısının azalmasına neden olur (2,11). Benzer bir desensitizasyon mekanizması fosfolipaz C'nin uyarılmasının aracılık ettiği reseptörlerle de gözlenmiştir.

Hem tridotonin, hem de glukokortikoidler,  $\beta$  adrenerjik reseptörler ile Gs arasında normal ilişkinin sürdürülmesi için gereklidir. Ayrıca TH ve glukokortikoidler,  $\beta$  adrenerjik reseptörler için mRNA'nın transkripsiyonu artırır. Plazma katekolaminlerin konsan-

rasyonunda artma olmaksızın, sempatik aktive artışı semptomları hipertiroidin karakteristiğidir. Benzer şekilde heterolog düzenleme kan basıncının nörohormonal kontrolünde glukokortikoidlerin rolünün temelini oluşturabilir (12,13).

## HASTALIKLARDA G PROTEİN SİSTEMİNİN ROLÜ

Son zamanlarda G proteininin insan tümörlerinin çoğunda önemli bir rol oynadığı tanımlanmıştır. Bununla beraber G proteinlerinin esas olarak tanınmaları kolera ve boğmaca sayesinde olmuştur (3,14).

### Ras onkogeni-G protein

Hücrelerde önemli miktarlarda erb-B onkogeninin bulunması hücrenin sürekli olarak proliferasyon sinyalleri alınmasına sebep olur. Artmış erb-b, meme karsinomu, malign melanom, glioblastom ve skuamöz karsinomların çoğunda gösterilmiştir (4,15). Üç farklı kromozomda yerleşik 3 tip ras onkogeni mevcuttur (N-ras, K-ras ve H-ras). Bunların her bir, spesifik nokta mutasyonlarına neden olabilir. Fosforile olmuş epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörü ve Grb2-mSos GTP'nin GDP'ye değişimini hızlandırır ve ras'ın aktivasyonuna neden olur. Ayrıca aktive edilmiş ras EGF reseptörlerine bağlanmayı arttırarak fosfolipaz C-gamma ve P13 kinaz gibi diğer sitozolik sinyal moleküllerini aktive eder (26).

N-ras, AML, ALL, KML, melanoma, hepatoma sarkoma ve karsinomlarda, K-ras; akciğer, mesane, kolon, tiroid ve pankreas karsinomlarında, H-ras ise mesane, tiroid ve böbrek karsinomlarında artmıştır (17).

21 KD'luk, pras isimli protein ürünü, G proteinin  $\alpha$  alt ünitesine benzerdir. G proteini normal hücre gelişimi esnasında büyüme faktörleri ve protein hormonlarını tanıyan membran reseptörlerinin başlıca transduser bölgesidir. Pras, G proteinin G- $\alpha$ s alt ünitesinin homologudur. Beta ve gama alt ünitesiyle işlev görür ve hücre proliferasyon olaylarıyla ilişkili hücre içi kinazların aktivasyonunu sağlar. 12,13 ve 61 numaralı aminoasitlerinde değişikliğe yol açacak bir mutasyon meydana geldiği zaman, mutant protein, hem beta, hem de gama alt ünitesini tanıyabilir, GTP bağlar ve kinazları aktifleştirir ancak internal GTP-az aktivitesini kaybeder. Böylece

Böylece mutasyona uğramış ras onkogenine sahip hücreler sürekli olarak artan transduser bir kontrol proteini içerir. Bu durumda, hücre tüm ekstrasellüler sinyalleri proliferasyon sinyali olarak alır ve tercüme eder. Bu durumda hücre sürekli bölünme ve büyümeye devam eder (kanser hücreleri). Onkoproteinler tüm hücrelerde, membran transdüksiyonuyla ilgili aynı regülatör bölgeleri etkiler. Makromoleküller hücrelere kolayca girip çıkamadıkları için, transdüksiyon tüm memeli hücreler için hücre dışı hücre içi haberleşmenin tek formudur (19-21).

G proteininin heterotrimerik şeklinin bir onkojen gibi görev yapabildiği ve tümörün gelişmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. 8 hipofiz tümörünün 4'ünde Gsa ile ilgili olarak 200 ya da 227 kodon da nokta mutasyonları gösterilmiştir (14). Son zamanlarda benzer değişiklikler tiroid tümörlerinin çoğunda Gsa'nın değişimi ile ilişkili malign fenotiplerin ortaya çıkışında da görülmüştür (18).

G proteininin G<sub>2α</sub> alt tipinin de bir onkojen gibi rol oynayabileceği gösterilmiştir. Gizα kültürlerde rat-1 fibroblast hücrelere dönüşebilir fakat bunun hangi mekanizmayla olduğu belli değildir. Bu alandaki hızlı gelişmeler gözönüne alındığında diğer birçok tümör tipinin oluşumunda diğer G proteinlerinin de rolü olacağı muhtemeldir (15,17,18).

#### Kolera

Kolerada bakteri intestinal lumene sınırlı kalır ve toksin intestinal epitele bağlanır fakat sistemik dolaşma geçmez. Kolera toksininin hücre yüzeyine bağlanması, hücre yüzeyi üzerinde toksinin β alt birimi ve gangliozid (GM<sub>1</sub>) arasındaki etkileşmesine bağlıdır. Böylece bağlanmayı takiben katalitik olarak aktive edilmiş α alt biriminin toksini hücreye girer. Gs α'nın devamlı aktivasyonu ve cAMP'nin hücre içi konsantrasyonunun artması suyun ve elektrolitlerin barsak içine salınımında önemli rol oynar. Oluşan sulu ishal kolera'nın karakteristik özelliğidir. E. coli'nin enteropotojanik türleri kolero toksinine benzeyen ısıya bağlı toksinler üretir ve benzer bir mekanizma ile diareye sebep olur. E. Coli'nin diğer türleri guanilat siklazı aktive eden ısıya dayanıklı düşük molekül ağırlıklı bir toksinle diareye sebep olabilir. Toksinin uzaklaştırılmasından sonra Gsα'nın etkisi yavaşça azalır ve tedricen yeniden sentez edilmiş proteinlerle yer değiştirir. Bu bakterinin eradi-kasyonundan sonra niçin kolera'nın semptomlarının devam ettiğini açıklar (2,20).

#### Boğmaca

Boğmaca öksürüğünün ve kolera'nın moleküler patogenezi benzerdir. B. Pertusis bronşa bağlanmış olarak kalır ve iki ekzotoksin üretir. Birincisi sıklıkla pertusis toksini veya islet aktiviting protein olarak bilinir. Pertusis toksini için hedefler yukarıdaki gibi G1α ailesi ve Goα'nın reseptörleridir.

G protein α subuniti nötrofilin ADP ribolizasyonuna bağlı superoksit oluşumunu ve bakterisidal aktiviteyi

kontrol eden yoldan nötrofil kemotaktik reseptörünü ayırarak, boğmaca öksürüğünün sık bir komplikasyonu olan başka patojenler ile pulmoner enfeksiyona yatkınlığın artmasına katkıda bulunabilir (2,19).

#### Antrax

B, anthrasis deri enfeksiyonu belirgin subkutanöz ödem ve santral nekrozla karakterize bir lezyona sebep olur. Ödem, ödem faktörü olarak bilinen bir ekzotoksinin mevcudiyetine bağlıdır. Ödem faktörü konakçı hücre girişini ve kalmodülün üzerinde etkinliği de içeren BP enzimi ile birçok karakteristikleri aynı olan bir adenilat siklazdır. B. anthrasisi olan çok az kişide koleradan ayırt edilemeyen sulu diyare gelişebilir. Bu sendrom intestinal mukozanın hücreleri içerisine ödem faktörünün girişine bağlı olabilir (2).

#### Psödohipoparatiroidizm

Psödohipoparatiroidizm tip I paratiroid hormona hedef organ direnci ile karakterize kalıtsal bir bozukluktur. Ayrıca birçok hasta adenilat siklazın stimülasyonu görev yapan diğer hormonlara kısmi rezistans gösterebilir (TSH, VP, glukojen gibi). Hastalığın bir çeşidinde moleküler defekt Gsα'nın hücre konsantrasyonlarının azalmasının sonucudur ve bu kısmi yetersizlik, polipeptidi kodlayan mRNA'nın düşük hücre seviyesine bağlıdır. Gözlemler Gsα geninin bozulmuş transkripsiyonuna işaret eder. Psödohipoparatiroidizm Ib'de Gsα hücre konsantrasyonları normaldir (22).

#### Diğer hastalıklar

Hormon, nörotransmitter, otokoid veya parakrin maddeler gibi ilk habercilerin fonksiyonunu değiştiren konjenital veya G proteinle ilişkili iletken komponentlerinin defekti hastalığa sebep olabilir. Bu defektler çeşitli sinyal komponentlerinin veya bu komponentlere karşı nötralize edici antikörlerin konjenital veya α sporadik değişimi şeklinde olabilir (23). G proteinleri değişikliklerinin diabetes mellitus ve KKY'de de olduğu varsayılmaktadır. Bu değişiklikler ile hastalığın patogenezi arasındaki ilişki henüz tanımlanmamıştır (2). Doğada kromotofrez adlı olay, deri hücrelerinde, G proteini ile ilişkili reseptörlerin aktivasyonu sonucu hücre içinde pigment dağılımının yeniden değişmesine bağlı olabilir (8).

## TEDAVİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLER

GTP bağlayan proteinlerin rolünün anlaşılmasındaki hızlı ilerlemelere rağmen tedavide ve tanıda yeterli sonuçlar sağlanamamıştır. Kolorektal tümörlü hastaların dışkı örneklerinden ras'a ait mutasyonların tanımlanmasında polimeraz zincir reaksiyonundan yararlanılabilir (24). Ras proteinlerinin fonksiyonlarının ortadan kaldırılabilecek ilaçların geliştirilmesine devam edilmektedir. Tümör hücrelerinde ras'a bağımlı büyüme sinyalinin uzaklaştırılmasının tümör hücrelerinin büyümesinin durmasına veya ölümüne sebep olabileceği ümit edilmektedir. Ras interaksiyonunun inhibisyonuna yol açacak ajanların

kullanılması ile ilgili spesifite yetersizliği sorun olabilecektir. Bunların diğer farnasile olmuş proteinlere büyük ihtimalle etki edeceği ve sağlıklı dokularda da normal ras'ı inhibe edeceği söylenebilir. Sinyal iletişimi ile ras'ın etkileşmesini inhibe eden ilaçların bulunması, daha ciddi gelişmelere yol açacaktır (25).

Son zamanlarda ras'a duyarsız mesenger RNA olarak ifade edilen vektörler ile yaygın AC kanserinin tedavisinde klinik deneysel gen tedavisi çalışmalarına Birleşik Devletlerde izin verilmiştir. Bütün gen tedavilerinde olduğu gibi kanser tedavisine yaklaşımların büyük gücü, etkilenmiş bütün hücrelerde tedavi edici DNA'nın bulunabileceğidir. Bununla beraber yeni gen tedavi protokolleri insan kanserinin tedavisinde etkili bir tedavi yolu olarak ras ile ilgili görüşlerde de ilerlemeler sağlayacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Yarnold J, Stratton M, McMillan T. Moleculer Biology of Oncologist 1993;7:87-97.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12<sup>th</sup> ed. 1991:392-7.
3. Gilman AG. G proteins: Transducers of receptor-generater signal. Ann Rev Biochem 1987;56:615.
4. Simon MI, Strathman MP, Gautom N. Diversty of G proteins in signal transduction. Science 1991;252:802-8.
5. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı, 1990.
6. Berridge MS. Inositol triphosphate and diasglycerol: Two interacting second messengers. Ann Rev Biochem 1987; 56:159.
7. Sibley DR, et al. Regulation of transmembrane signaling by receptor phosphorylation. Cell 1987;48:913.
8. Lerner MR. Tools for investigating functionalinteractions between Ligants and G proteins coupled receptors. Trens-Neurosci 1994;17(4):142-6.
9. Emala CW. Schwindingen WF, Wand GS, Levine MA. Signal-transducing G proteins. Prog Res Mol Biol 1994;47: 81-111.
10. Johnson GL, Gerner AM, Lange-Carter C, Qian NX, Russel M, Winitz S. How does G protein Gis transduce mitogenic signals. J Cell Biochem 1994; 54(4): 415-22.
11. Neev EJ. G proteins; critical control points for transmembrane signals. Protein-Sci 1994; 3(1): 3-14.
12. Exton JH. Phosphatidylocholine breakdown and signal transduction. Biochem-Biophys Act 1994;1212(1):26-42.
13. Brown AM, Birnboumer L. Direct G protein gating of ion channels. Am J Physiol 1988; 254:401-10.
14. Vallar L, et al. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. Nature 1987;330-556.
15. Canley LC, Auger KR, Carpenter C. Oncogens and signal transduction 1991;64:281-301.
16. Hall A. Ras and GAP Who's controlling whom? Cell 1990; 61:321-3.
17. Criss WE. Kanserle ilişkili genler-onkojenler. Doktor 1994; 2(3)228-34.
18. Lyons D, Landis CA, Harss G. Two G protein oncogenes in human endocrine tumors. Science 1990;249:655-9.
19. Lefkowitz RJ. Mechanisms of membrance-receptor regulation. N Eng J Med 1984;310:1570.
20. Nishiznka Y. The family of protein C kinase for signal transduction. JAMA 1989;262:1826.
21. Yatani A, et al. A G protein directly regulates mammalian cardiac calcium channel Science 1987;238:1288.
22. Carter A, et al. Reduced expression of multiple forms of the a subunit of the stimulatory GTP-Bindings protein in pseudohypoparathyroidism type Ia Natl Acad Sci USA 1987;84:7266.
23. Raymond JR. Hereditary and acquired defect in signaling through the hormone-receptor G protein complex. AM J Physol 1994;266 2/2:163-74.
24. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorektal tumors. Science 1992;256:102-5.
25. Fronsorth CL, Marshall MS, Gibbs JB, Stacey DW, Feig LA. Preferential inhibition of the GAP binding "effector" domain. Cell 1991; 64:6255-33.
26. Schlessinger J. How receptor tyrosine kinase activate ras TIBS 1993;18:273-5.