

RESEPTÖRLER

Vahdettin Altunok¹

Mehmet Nizamlioğlu¹

Receptors

SUMMARY

Many cellular processes require, as an initial event, the specific recognition and binding of biologically active molecules. Receptors are specific macromolecules or oligomers that recognise and bind specific ligand. Both soluble and membrane-bound receptors are found within cells. When ligand bind to receptors at a cell's surface, the receptors trigger the release of second messengers that transmit a ligand's signal to intracellular biochemical pathways. Receptor binding is generally followed by a conformational change induced in the receptor protein which can lead to activation or inhibition of an enzymic activity with resultant changes in cellular metabolism.

KEY WORD : Receptors

ÖZET

Hücre sel faaliyetlerin birçoğu, öncelikle spesifik tanımayla ve biyolojik aktif moleküllerin bağlanmasına ihtiyaç duyarlar. Reseptörler spesifik liganda bağlanan ve onu tanıyan oligomerler ya da spesifik makromoleküllerdir. Hücrelerde hem hücre içinde çözülmüş hem de hücre üst yüzeyinde reseptörler bulunmaktadır. Ligandlar hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlandığında, ligandın intrasellüler biyokimyasal sinyalini nakleden ikincil mesajların salınmasını başlatırlar. Genellikle reseptörün bağlanmasını izleyerek reseptör proteinindeki yapısal değişim sayesinde, hücre metabolizmasında meydana gelen değişiklikler bir enzim aktivitesinin inhibisyonuna ya da aktivasyonuna yol açabilmektedir.

ANAHTAR KELİME: Reseptörler

GİRİŞ

Hücredeki biyolojik aktivitelerin gerçekleştirilmesinde, biyolojik aktif moleküllerin yüksek affiniteye bağlanmasına ve spesifik tanıma reaksiyonlarına ihtiyaç vardır. Genellikle protein yapısında ve tanıma reaksiyonlarından sorumlu olan bu makromoleküller reseptör olarak adlandırılır. Glikoproteinlerin, plazma lipoproteinlerinin, virüslerin, antijenlerin, hormonların, ilaçların, nörotransmitterlerin ve diğer maddelerin hücre sel tanınması ve bağlanması reseptör etkileşimine örnek verilebilir. Bu maddelerin reseptörlerine bağlanması, genellikle reseptör proteinindeki yapısal değişim sayesinde, hücre içindeki bir enzimin aktivasyonu ya da inhibisyonu gerçekleşir (Litwack ve Schmidt 1997, Moyer ve Pippenger 1994, Ronald ve ark. 1994, Smith ve ark. 1983).

Keza beyin ile vücut arasındaki haberleşmede reseptörler etkin bir rol oynarlar. Örneğin merkezi sinir sistemindeki GABA_A (γ -aminobütirik asit) reseptörlerinin merkezi ya da perifer orjinal steroidlerle regülasyonu hem beyin vücut haberleşmesinin sürdürülmesi için gerekli hem de organizmanın iç ve dış uyarımlara karşı yanıtın tamamlanması için esansiyeldir. Bunun yanında organizma tarafından çevresel değişimlere karşı stimulus olarak bilinen yanıtlar oluşturulur. Bu yanıt organizmada dahili veya harici olabilir. Meydana gelen uyarımlar duyarlı reseptörleri tarafından alınır ve her reseptör ya da reseptör grubu uyarımlara karşı spesifikite gösterir. Örneğin; gözdeki reseptörler ışık dalgaları tarafından uyarılırken, kulaktaki bazı reseptörler ses dalgaları ile uyarılabilmektedirler (Kayaalp 1991, Klang 1985, Masewska 1992, Smith ve ark. 1983).

Reseptörler başlıca iki temel fonksiyonu yerine getirirler : Bu fonksiyonlardan ilki, belirli kimyasal maddelerin tanınması ve bağlanması, bir başka deyişle ligandın bağlanmasıdır (Reseptörlere yüksek affiniteye bağlanan iyon ya da molekül ajanlarının hepsi ligand olarak tanımlanır). İkincisi, ligandın reseptöre geçici olarak bağlanmasıyla oluşan kimyasal sinyal, kendilerine özgü efektör makromoleküllere (enzimler ve iyon kanalları gibi), biyolojik sinyallere dönüştürürler. Bu şekilde reseptörler kimyasal sinyalleri, biyolojik sinyallere dönüştürürler ve bu olaya sinyal transdüksiyonu adı verilir (Kalaycioğlu ve ark. 1998, Kayaalp 1991, Litwack ve Schmidt 1997, Petty 1993, Smith ve ark. 1983).

Reseptörler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler :

I-Duyu Organlarının Reseptörleri: Bu reseptörler fonksiyonlarına göre sınıflandırılır :

1.Mekanoreseptör (Mechanoreceptor)

Sistem,

2.Proprioseptör (Proprioceptor) Sistem,

3.Kemoreseptör (Chemoreceptor) Sistem,

4.Fotoreseptör (Photoreceptor) Sistem,

5.Odioreseptör (Audioreceptor) Sistem.

II-Hücre sel Reseptörler : Bu reseptör proteinleri ise lokalizasyonlarına göre sınıflandırılır:

1.Hedef dokunun çekirdeğindeki reseptörler (Ör. Tiroid hormon reseptörü)

2.Hedef dokunun sitoplazmasındaki reseptörler (ör. Steroid hormon reseptörü)

3.Hedef doku hücre üst yüzeyi reseptörleri (Amin, Polipeptid ve Glikoprotein formundaki hormon reseptörleri)

a)Kanala bağlı reseptörler

b)Katalitik reseptörler

c)G-proteinine bağlı reseptörler

4. Diğer makromolekül reseptörleri (ör. LDL reseptörü)

III-Diğer Reseptörler (Alberts ve ark. 1989, Carneiro ve Kelley 1989, Eckert ve Zandall 1983, Jaffe 1990, Onaran 1995, Petty 1993).

RESEPTÖRLERİN YAPISI, DAĞILIMI VE ÖZELLİKLERİ: Reseptörler genellikle protein yapısındaki makromoleküller olup ligandlarına yüksek affiniteyle spesifik olarak bağlanırlar. Bazı ligandların (steroid hormonlar ve bazı vitamin D metabolitleri gibi) reseptörleri hücre sitoplazmasında bulunan çözünür proteinlerdir. Bu tür ligandlar yağda çözündüklerinden plazma membranını basit difüzyonla kolayca geçebilirler ve sitoplazmaya ulaşırlar (Alberts ve ark. 1989, Emil ve ark. 1986, Kalaycıoğlu ve ark. 1998, Meyers 1995). Bazı ligandların (örneğin; aminler, polipeptid, glikoprotein hormonlar) reseptörleri ise, ligandlarının yağda çözünmemeleri ve polipeptid yapıların hücreye girdikleri anda lizozomlarda hidroliz edilerek etkisiz hale getirildiklerinden hücre yüzeyinde bulunurlar (Emil ve ark. 1986, Yenson 1984).

Reseptörlerin dokulardaki dağılımları ve ligandları bağlama oranları farklıdır. Retinol bağlayan protein reseptörünün dokulardaki dağılımı ve bağlama oranlarını inceleyen Smeland ve ark. (1995), plasentada, retina pigment epiteliyal hücrelerinde, kemik iliğinde ve böbreklerde yüksek bağlama oranlarını belirlemelerine karşın, ince bağırsaklarda, dalakta ve karaciğerde daha düşük, akciğerlerde en düşük spesifik bağlama oranını saptamışlardır. Spesifik bağlama oranlarındaki bu farklılığın da affinite değişikliğinden değil, bilakis reseptör sayılarındaki farklılıktan ileri geldiğini öne sürmüşlerdir.

Dokulardaki reseptörün ligandlarını bağlama affiniteleri bazı biyolojik maddeler ile değiştirilebilmektedir. Bu noktadan hareketle, prolaktin'in meme dokusundaki östrojen reseptörleri üzerine etkisi araştırılmış ve dişi fareye kısa süreli prolaktin uygulanması ile aktif östrojen reseptörünün DNA'ya bağlanma affinitesinde artış olduğu görülmüştür (Muldoon 1987).

ÇEKİRDEK RESEPTÖRLERİ : Hücrenin çekirdeğine lokalize olmuş tiroid hormonları reseptörlerinden triiyodotironin'in (T₃), çekirdek reseptörlerinin kontrolündeki etkili faktörler henüz yeterince bilinmemesine karşın, tiroid hormon reseptörlerinin metabolik regülasyonlarının kendilerince yapıldığı düşünülmektedir. Fakat invivo ve invitro yapılan birçok çalışmalara rağmen gerçek rollerine bakıldığında büyük farklılıklar olduğu görülmektedir (Morovat ve Dauncey 1990, Petty 1993).

SİTOPLAZMİK RESEPTÖRLER : Steroid hormonların tipik hedef hücrelerindeki sayısı 10 000 kadardır. Bu yüksek affiniteli reseptörlerin her biri, bir steroid hormon molekülüne reverzibl ve komplementar olarak bağlanır (Alberts ve ark. 1989, Litwack ve Schmidt 1997).

Değişik hücre tiplerinden bir steroid hormonun reseptörleri benzer ya da farklı yapıda olabilmelerine karşın, bunların hücrelerdeki aktive ettikleri genlerde farklılıklar görülür. Moleküler

genetik çalışmalarda östrojen, progesteron ve kortizol reseptör proteinlerinin her birinin tek bir gen tarafından şifrelendiği saptanırken, mutasyona uğramış memelilerde bir androjen olan testosteron'a özgü hatalı reseptörlerin varlığı da ortaya konulmuştur. Bu durum fare, rat, sığır ve insanlarda "Testiküler Feminizasyon Sendrom (Testicular Feminisation Syndrom)" şeklinde ortaya çıkar (Alberts ve ark. 1989). Aynı reseptör proteinine sahip olmalarına karşın, hedef hücreleri testosterona karşı farklı yanıt verirler. Testiküler Feminizasyon Sendrom'da bir tek genin mutasyonu tüm hedef hücrelerde testosterona yanıt veremeyen anormal reseptör oluşumlarına yol açar (Alberts ve ark. 1989, Lehninger 1979, Litwack ve Schmidt 1997, Meyers 1995, Onaran 1995).

HÜCRE ÜST YÜZEYİ RESEPTÖRLERİ: Hücre üst yüzeyindeki reseptörlerin optimal sayıları reseptörün büyüklüğüne ve hücrenin çapına göre değişebilir. Örneğin; 10 µm büyüklüğünde bir hücrenin, ligand'a optimal duyarlılık gösterebilmesi için 10 000 kadar 1 nm'lik reseptörlerden gereksinim duyacağı hesaplanmıştır (Alberts ve ark. 1989, Petty 1993).

Polipeptid yapısında bir hormon olan insülin reseptörü endojen tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsülin reseptörü birbirlerine disülfid köprüleriyle bağlanmış 2 α- (M.A. 135 000) ile 2 β- (M.A. 95 000) alt ünitesinden oluşmuş bir zar glikoproteinidir ve bu oligomerik yapı reseptör, insülinin bağlandığı α-alt ünitesi ile tirozin kinaz aktivitesine sahip olan β-alt ünitesi olmak üzere 2 fonksiyonel bölgeye ayrılmıştır (Litwack ve Schmidt 1997, Sacks 1994).

Hayvan türlerinde ve farklı dokulardaki insülin reseptörleri yapı ve fonksiyonları yönünden birbirlerine benzerler. Fakat α-alt ünitesinin büyüklüğü, bağlama kinetiği, reseptörün aracılık ettiği yıkılma olayları ve insüline spesifitesi incelendiğinde önemli farklılıkların olduğu gözlenmiş ve reseptörün heterojenitesindeki bu farklılıkların çeşitli hücre tiplerindeki büyüme ve metabolizma üzerine insülinin etkisinin farklılaşmasını sağlayabileceği ileri sürülmüştür (Gammeltoft ve Obberghen 1993, Lehninger 1979, Santos ve ark. 1991).

DİĞER MAKROMOLEKÜL RESEPTÖRLERİ: Bazı reseptörler biyolojik sinyali iletmek için hücre üst yüzeyindeki bir çukurluğun içini kaplamış demetler halinde bulunurlar. Bu reseptörlerin en iyi örneğinin LDL (Low Density Lipoprotein, Düşük Dansiteli Lipoproteinler) reseptörleri olduğu bildirilmiştir. Bilindiği gibi hem gıdalarla alınan kolesterol hem de karaciğer tarafından sentezlenen kolesterol hidrofobik nitelikte olduğundan vücut sıvılarında tamamen çözünmez. Kolesterol, serum lipoprotein fraksiyonu LDL ile kolesterol esterleri şeklinde vücut dokularına taşınır. LDL reseptörü, LDL'yi tanıyan ve endositozis'i stimüle eden bir hücre yüzeyi integral zar glikoproteinidir (Alberts ve ark. 1989, Litwack ve Schmidt 1997, Stein ve Myers 1994).

LDL reseptörünün aminoasit sekanslarına göre başlıca 5 büyük bölgeden oluştuğu ortaya konmuştur. Bu bölgelerden ilki; sistein amino asitinden zengin ve bu sistein amino asitleri arasında kurulan disülfid köprüleri sayesinde zincirin

katlanmasıyla üçüncül yapısı kurulmuş NH₂-terminalidir. Bu bölge 8 boğumdan oluşmuştur, bu boğumların 7'si negatif yüklüdür ve boğumlar LDL'nin pozitif yüklü bölümlerine uygun bir formda bağlanırlar. 2. bölge, aminoasit sekansı EGF (Epidermal Growth Faktör)'nin amino asit sekansına önemli ölçüde benzerlik gösteren ve 400 amino asitten oluşan bölgedir. 3. Bölge, karbonhidrat yönünden zengindir ve N-glikozidik bağla bağlanmış 2 oligosakkarit ile O-glikozidik bağla bağlanmış 9-18 karbonhidrat zinciri içerir. Reseptörün 4. Bölgesi, 22 adet hidrofobik aminoasit örneğinden kurulmuştur ve α -helix yapısındadır. 5. bölge olan COOH-terminal, 50 aminoasit'ten oluşmuştur ve coated-pits'deki clathrin molekülleri ya da ilgili diğer proteinlerle etkileşebilmektedir (Alberts ve ark. 1989, Cilib ve ark. 1980, Lehninger 1979, Litwack ve Schmidt 1997, Onaran 1995, Petty 1993, Stein ve Myers 1994, Yenson 1984).

RESEPTÖR-LİGAND ETKİLEŞİMİ: Ligand reseptörüne yüksek bir affiniteyle ve spesifik bir şekilde bağlanmaktadır. Reseptörün konformasyonu ligand molekülünün konformasyonuna uygundur. Ligand-reseptör kompleksinin oluşabilmesi için bunların sadece üç boyutlu yapılarının uygunluğu yeterli değildir, bilakis elektriksel yük dağılımının da uygun olması zorunludur (Emil ve ark. 1986, Montgomery ve ark. 1996, Ronald ve ark. 1994).

Ligand-reseptör etkileşimindeki ikinci olay, reseptöre ligandının bağlanmasından sonra reseptörü aktive etmesi, bir başka deyişle etkiyi oluşturacak olaylar zincirinin başlamasıdır. Bütün bu faaliyetlerin başlaması için ligand reseptör bağlanması zorunludur. Ligand-reseptör bağlantısı da değişik bağ tipleri üzerinden kurulabilir: (1) van der Waals güçleri, (2) iyonik bağlar, (3) hidrojen köprüsü bağları ve (4) kovalent bağlardır. Ligand'ın reseptöre kovalent bağla bağlanması irreversibeldir ve bu tip bağlanma olağan dışı kabul edilir. Kovalent bağ hariç diğer tüm bağlar reverzibl zayıf bağlardır ve kurulan bağlar da daha çok bu tip bağlardır. Reseptör ligand bağlanmasında ligandın konsantrasyonu yanısıra birçok başka faktörler etkilidir. Örneğin reseptörün affinitesi, aktivitesindeki değişimler bir hormonun biyolojik aktivitesini tamamen değiştirebilmektedir (Kalaycıoğlu ve ark. 1998, Montgomery ve ark. 1996, Moyer ve Pippenger 1994).

Reseptör-ligand çalışmaları, bağlanma sonrası genellikle ligand'ın etrafının reseptör tarafından tamamen sarıldığını ve hareketsiz hale getirildiğini göstermektedir. Makromoleküler yapıdaki ligandlar, üzerinde ligandın reseptöre bağlanma bölgesinde birden fazla bağlanma noktası bulunabilir. Keza bağlanma sadece bir tek bağ türü ile değil, birden

fazla bağ türü ile birkaç noktada birden gerçekleşebilir. Hücre içinde dipol ya da iyonik yapıya sahip moleküller su moleküllerince sarıldığından (hidratasyon), hücre içinde çözünür formda bulunan ligand molekülleri de su moleküllerince sarılır ve reseptör molekülü ile ilişkisi güçleştirilir (Abelson ve Simon 1991, Kayaalp 1991, Smith ve ark. 1983).

Çekirdekteki Reseptör-Ligand Etkileşimi: Tiroid bezi hormonları olan triiyodotironin (T₃) ve tetraiyodotironin (T₄, tiroksin) kanda, Tiroxin Bağlayan Globulin (TBG)'e bağlanarak taşınırlar. T₄'ün hemen hemen tamamı (% 99,96) TBG'e bağlanmış haldedir. Serbest formdaki tiroksin hedef hücrenin sitoplazmasına ulaştığında enzimatik yoldan T₃'e yıkımları ve hedef hücrede T₃'ün biyolojik aktivitesi T₄'den daha güçlüdür.

Çekirdekte T₃ enerjiye bağımlı bir olay üzerinden hedef hücrenin sitoplazmasına ulaştıktan sonra çekirdeğe ulaşır ve çekirdekte kromatin üzerindeki reseptör proteinini ve DNA'dan oluşan reseptörüne bağlanarak reseptör kompleksi oluşturulur. Bu kompleks oluşumuyla daha önce inaktif formda olan reseptör yapısal değişimle aktif hale geçer ve belirli proteinlerin genetik bilgisini içeren gen bölgelerinin transkripsiyonu başlar (Jaffe 1990, Litwack ve Schmidt 1997, Yenson 1994).

Sitoplazmik Reseptör-Ligand Etkileşimi: Steroid hormon ile reseptör arasındaki etkileşim hücre içerisinde meydana gelmektedir. Steroid hormon sitoplazmaya ulaştığında spesifik reseptör proteinine reverzibl olarak bağlanır. Bu bağlanma sonucu yapısal değişim geçiren hormon-reseptör kompleksi çekirdeğe geçer ve belirli DNA bölgelerindeki kendilerine özgü konumlara bağlanarak hormona özgü proteinlerin gen bölgelerinde transkripsiyon başlatılır (Kalaycıoğlu ve ark. 1998, Litwack ve Schmidt 1997, Ronald ve ark. 1994, Viru 1991, Zubay 1988).

Hücre Üst Yüzeyi Reseptörü-Ligand Etkileşimi: Polipeptid ve glikoprotein yapısındaki hormonlar hedef hücrenin zarını geçemezler. Bu hormonların bazıları hücreye pinositoz ile girebilirlerse de genel olarak etkilerini hedef hücre üst yüzeyinde yer alan reseptörleriyle etkileşime girerek gösterdikleri kabul edilmektedir. Bu nedenle etkinin hücre içine ulaştırılmasında bazı moleküllerin aracılığına gereksinim duyulur (ikincil haberci). Bu habercilerden cAMP (siklik adenosin monofosfat), cGMP (siklik guanozin monofosfat), inozitol trifosfat, diasilgliserol ve kalsiyum olmak üzere en az 5 tanesinin varlığı gösterilmiştir. Aşağıdaki tabloda (tablo 1) bu ikincil habercileri kullanan hormonlar verilmiştir.

Tablo 1. İkincil Haberci Olarak cAMP'yi ve Diğer 2. Habercileri Kullanan Hormonlar

Adenilat siklazı stimüle eden hormonlar (cAMP'yi kullanan hormonlar)	Diğer 2. Habercileri kullanan hormonlar
-Antidiüretik hormon	-İnsülin
-ACTH(Adrenokortikotropik H.)	-Kateşolaminler(α -adrenerjik)
-Kalsitonin	-Growth Hormon
-Epinefrin(β -adrenerjik)	-Oksitosin
-FSH(Folikül Stimüle Eden H.)	-Prolaktin
-Glukagon	-Somatomedin
-LH (Lüteinize Hormon)	-Somatostatin
-TSH(Troid Stimüle Edici H.)	
-TRH(Tropin Releasing Hormon)	
-Paratroid Hormon	

cAMP'nin ikincil haberci olarak kullanıldığı hormon etki mekanizması en iyi incelenen mekanizmadır. Adrenalin ve noradrenalinin siklik AMP üzerinden etki mekanizmaları incelenirse, hormon hücre üst yüzeyine bağlandıktan sonra G proteini üzerinden adenil siklazı aktive ettiği görülür. Hücre zarı içine yerleşmiş adenil siklaz hücre içinde ATP'den cAMP oluşumunu katalizler ve oluşan cAMP de hücrede inaktif formdaki protein kinazı aktive eder. Aktive olan protein kinaz da hücrede belirli proteinlerin fosforilasyonunu sağlayarak bu proteinleri aktive ya da inaktive edebilir ve hücre içerisinde hormona özgü biyolojik aktivite ortaya çıkar (Alberts ve ark. 1989, Emil ve ark. 1986, Litwack ve Schmidt 1997, Montgomery ve ark. 1996).

Vazopressin (ADH), hipofiz arka lobunda vazopressin-nörofizin kompleksi halinde salgılandıktan sonra nörofizinden dissosiyeye olan serbest ADH, plazma membranının dış yüzünde bulunan membran reseptörüne bağlanır. G proteini üzerinden hücre membranının sitoplazmik bölgesinde bulunan adenilat siklaz'ı stimüle eder. Böylece ATP'den cAMP düzeyleri artırılır. cAMP'ye bağlı protein kinaz stimüle edilerek değişik proteinler fosforile edilir. Bunlar, (mikrotubuler subunit) lümenal plazma membranındaki iyon kanallarına sokulur. Böylece basit difüzyon yolu ile su reabsorpsiyonu artırılır (Bingöl 1983, Ciliv ve ark. 1980, Devlin 1993, Emil ve ark. 1986, Ersoy ve Ertürk 1986, Ronald ve ark. 1994, Zubay 1988).

Ayrıca hücre yüzeyindeki bazı reseptörler, spesifik makromolekülleri ekstrasellüler bölgeden diğer bölgelere transsitozis olarak adlandırılan bir yol ile transfer ederler. Örneğin yeni doğmuş bir rat'ın antikorları, alınan anne sütünün bağırsak epitelini transportla geçişi ile elde edilir. Bağırsak lümeni biraz asidiktir ve sütteki düşük pH'daki antikorlar bağırsak epitel hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunan spesifik reseptörlerine bağlanır ve coated-pits'ler yardımıyla içeri alınır. Bu reseptör antikor kompleksi endozomlarda bozulmadan olduğu gibi kalır ve plazma membranının bazolateral bölgesi ile yapışan transport vezikülünde tekrar elde edilir. Ekstrasellüler sıvısı nötral pH'ya ulaştığında antikorlar reseptörlerinden dissosiyeye olurlar ve kan dolaşımına geçerler. Annedeki bu antikorların süte sekresyonu ters yönde transsitozis ile kandan süte doğru gerçekleşir (Alberts ve ark. 1989, Devlin 1993, Petty 1993, Smith ve ark. 1983, Voet 1990).

Yukarıda anlatılan reseptörlerden farklı olarak, hücre üst yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girdikten sonra sinyalleri hücre içine farklı yollardan ulaştıran reseptörler de vardır.

a) Kanala Bağlı Reseptörler : Kanala bağlı reseptörler, ligand-kapılı kanallar (ligand-gated channels) olarak da tanımlanmaktadır. Ligandın kanala bağlı reseptöre bağlanması sonucu, hızlı bir konformasyonel değişimle açılan kanaldan spesifik iyonlar zarın karşı tarafına geçirilir.

b) Katalitik Reseptörler : Bunlar ligandları ile bağlandıklarında aktive olarak enzim görevi görmeye başlarlar. Bilinen katalitik reseptörlerinin çoğunluğu transmembran proteinleridir ve hayvansal hücrelerdeki en iyi örneği, hücre zarının sitoplazmaya dönük yüzeyinde katalitik etkisini gösteren trozine özgü protein kinaz'dır ve ligandın bağlanması ile aktive olduğunda ATP'nin terminal

fosfat grubunu belirli proteinlerin trozin örnekleri üzerindeki hidroksil gruplarına taşır.

c) G-Proteinine Bağlı Reseptörler : Bu tür reseptörler G-proteinine bağlıdır ve uyarımlar iki büyük yol üzerinden hücre içerisine ulaştırılır. Yolların her ikisinde de ligandın reseptöre bağlanması reseptörde yapısal değişime yol açar ve G-proteinine bağlanan reseptör adenil siklazı aktive eder (Bakteriler ise bu G proteini kullanılmaz, reseptörler adenilat siklazı direkt aktive ederler). Bazı hallerde G proteini adenilyerine iyon kanallarına bağlanır. Adenil siklaz üzerinden aktivasyonda cAMP oluşumu stimüle edilirken, iyon kanalları üzerinden aktivasyon intrasellüler kalsiyum depolarından Ca^{++} 'un salınımı sağlanır ve hem cAMP hem de Ca^{++} iyonları özel proteinlerine bağlanarak aktivitelerini değiştirirler (Alberts ve ark. 1989, Carneiru ve Kelley 1989, Eckert ve Zandall 1983, Emil ve ark. 1986, Jaffe 1990, Onaran 1995).

DİĞER MAKROMOLEKÜL RESEPTÖRLERİ-LİGAND ETKİLEŞİMİ

Hormonlardan başka daha birçok bileşik hücre zarına bağlanarak etki gösterirler. Hormonlarda olduğu gibi bunların bağlanması da, genellikle hedef hücrenin metabolik etkinliklerinde bir değişim ortaya çıkarılır (Charles ve Janeway 1993, Ciliv 1980, Gustav ve Nossal 1993).

KAYNAKLAR

- Abelson JN, Simon MT (1991) *Methods in Enzymology*, 22, Academic Press., Inc., Caliphornia.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD (1989) *Molecular Biology of The Cell*, 2nd. Ed., Garland Publishing, Inc., New York.
- Bingöl G (1983) *Biyokimya*, 4. Baskı, Hacettepe Tafi., Ankara.
- Carneiro LCJ, Kelley RO (1989) *Basic Histology*, 6th. Ed., Appleton and Lange, USA.
- Charles A, Janeway Jr (1993) Bağırsıklık sistemi istilacıları nasıl tanır ? *Scientific American (Bilim)*, 3, 27-33.
- Ciliv G, Emerk K, Karan A (1980) *İnsan Biyokimyasına Giriş*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-40, Ankara.
- Devlin TM (1993) *Textbook of Biochemistry (with clinical correlation)*, 3rd. Ed., New York.
- Eckert R, Zandall D (1983) *Animal Physiology*, 2th. Ed. Printed in USA.
- Emil LS, Robert LM, I. Robert L, Robert JJ, Handler P, White A (1986) *Principle of*
- Ersoy E, Ertürk K (1986) *Biyokimya*, A.Ü. Vet. Fak. Yayınları, No: 408, A.Ü. Basımevi, Ankara.
- Gammeltoft S, Obberghen EV (1986) Protein kinase activity of insulin receptor, *Biochem. J.*, 235, 1-11.
- Gustav S, Nossal JV (1993) Yaşam, ölüm ve bağırsıklık sistemi, *Sci. American (Bilim)*, 3, 9-17.
- Jaffe G (1990) *Human Physiology*, 3rd. Ed., WCB, USA.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM (1998) *Biyokimya*, Birinci Baskı, S.Ü. Vet. Fak. Yayınevi Ünitesi, Kampüs/KONYA

- Kayaalp SO (1991) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1, 6. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara.
- Klang T (1985) Biological Science, A Molecular Approach, Toronto.
- Lehninger AL (1979) Biochemistry, 2nd. Ed., New York.
- Litwack G, Schmidt T (1997) Biochemistry of hormones I: Polypeptide hormones In Textbook of Biochemistry with clinical correlations, Fourth Edition, Willey-Liss, Inc.
- Masewska DM (1992) Neurosteroids: Endogenous bimodal modulators of the GABA_A receptor. Mechanism of action and Physiological Significance, Prog. Neurobiol., 38, 379-395.
- Meyers RA (1995) Molecular Biology and Biotechnology, VCH Publishers, Inc.
- Montgomery R, Conway TW, Spector AA (1996) Biochemistry, Sixth Edition, Mosby-Year Book, Inc.
- Morovat A, Dauncey MJ (1990) Changes in skeletal muscle 3,5,3'- triiodothyronine nuclear receptors with thyroid status are dependent on energy balance, Horm. Metab. Res., 22, 128.
- Moyer TP, Pippenger CE (1994) Therapeutic drug monitoring In Textbook of Biochemistry with clinical correlations, Fourth Edition, Willey-Liss, Inc.
- Muldoon TG (1987) Prolactin mediation of estrogen-induced changes in mammary tissue estrogen and progesterone receptors, Endoc. Society, 121, 1, 141-149.
- Onaran OH (1995) Guanin nükleotid bağlayan proteinlerin (G-Proteinlerinin) aktivitelerinin ölçülmesi, Türk Farmakoloji Derneği, Farmakoloji Eğitim Sempozyumları Programı, IV, Biokimyasal Farmakoloji Teknikleri, Ed. Bökesoy, Ankara.
- Petty RH (1993) Molecular Biology of Membranes, Structure and Function, New York.
- Ronald JW, Meikle AW, Watts NB (1994) Endocrinology, In Textbook of Biochemistry with clinical correlations, Fourth Edition, Willey-Liss, Inc.
- Sacks DB (1994) Carbohydrates In Textbook of Biochemistry with clinical correlations, Fourth Edition, Willey-Liss, Inc.
- Santos RF, Sztalryd C, Reaven G (1991) Effect of anatomical site of insulin action and insulin receptor phosphorylation in isolated rat adipocytes, International J. Obesity, 15, 755-762.
- Smeland S, Bjerknes T, Malaba L, Eskild W, Norum KK, Bloohoff R (1995) Tissue distribution of receptor for plasma retinol-binding protein, Biochem. J., 305, 419-424.
- Smith EL, Hill RL, Lehman IR, Handler P, White A (1983) Principles of Biochemistry, General Aspects, 7th. Ed., Singapore.
- Stein EA, Myers GL (1994) Lipids, Lipoprotein and Apolipoproteins In Textbook of Biochemistry with clinical correlations, Fourth Edition, Willey-Liss, Inc.
- Viru A (1991) Adaptive regulation of hormone interaction with receptor, Exp.Clin. Endoc., 97, 1, 13-28.
- Voet G (1990) Biochemistry, New York.
- Yenson M (1984) İnsan Biyokimyası, 5. Baskı, Sermet Matbaası, İstanbul.
- Zubay G (1988) Biochemistry, 2nd. Ed., USA. Biochemistry, Mammalian Biochemistry, 7th. Ed., Singapore.