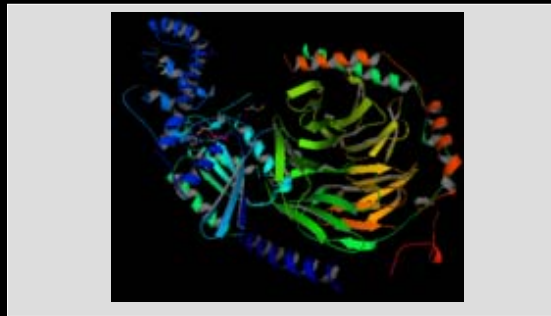
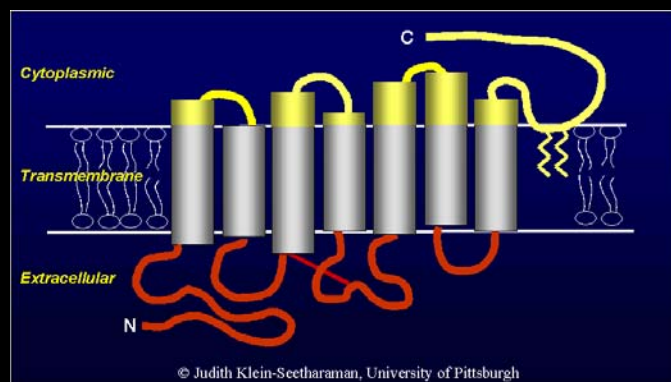


Reseptor terhubung protein G (*G Protein-coupled receptor*) sebagai target aksi obat



- merupakan keluarga terbesar reseptor permukaan sel
- menjadi mediator dari respon seluler berbagai molekul, seperti: **hormon, neurotransmitter, mediator lokal**, dll.
- merupakan satu rantai polipeptida tunggal, keluar masuk menembus membran sel sampai 7 kali → disebut memiliki **7 transmembran**

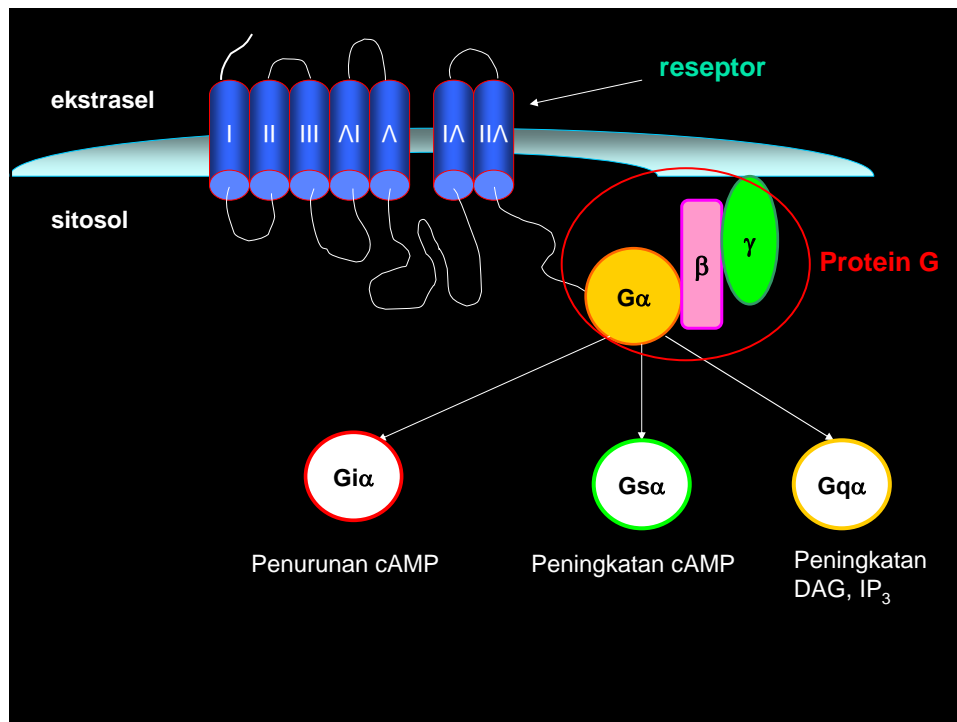


- terikat dengan **protein G** yang akan menghubungkan reseptor dengan enzim atau **kanal ion** yang menjadi target
- reseptor ini mengaktifasi rangkaian peristiwa yang mengubah konsentrasi satu /lebih suatu molekul signaling intraseluler atau **second messenger** → menimbulkan respon seluler
- Ada dua jalur transduksi signal pada reseptor protein G : jalur **adenilat siklase** dan jalur **fosfolipase**, tergantung pada jenis **protein G** yang terhubung
- Macam second messenger yang terlibat dalam signal transduksi reseptor ini adalah : **cAMP, PKA, PKC, DAG, IP3, Ca⁺⁺**

Protein G

- suatu **heterotrimeric guanine nucleotide binding protein** = protein yang berbentuk heterotrimer dan memiliki tempat ikatan dengan nukleotida **guanin**
- Ada 3 macam :
 - ❖ yang mengaktifkan enzim adenilat siklase → **Gs** (stimulatory)
 - ❖ yang menghambat enzim adenilat siklase → **Gi** (inhibitory)
 - ❖ Yang mengaktifkan sistem fosfolipase/inositol fosfat → **Gq**
- **Adenilat siklase** : enzim yg mengkatalisis pembentukan **cAMP**
- **Fosfolipase** : enzim yang menghidrolisis senyawa fosfolipid (**fosfatidil inositol**) menjadi **diasil gliserol (DAG)** dan **inositol trifosfat (IP3)**

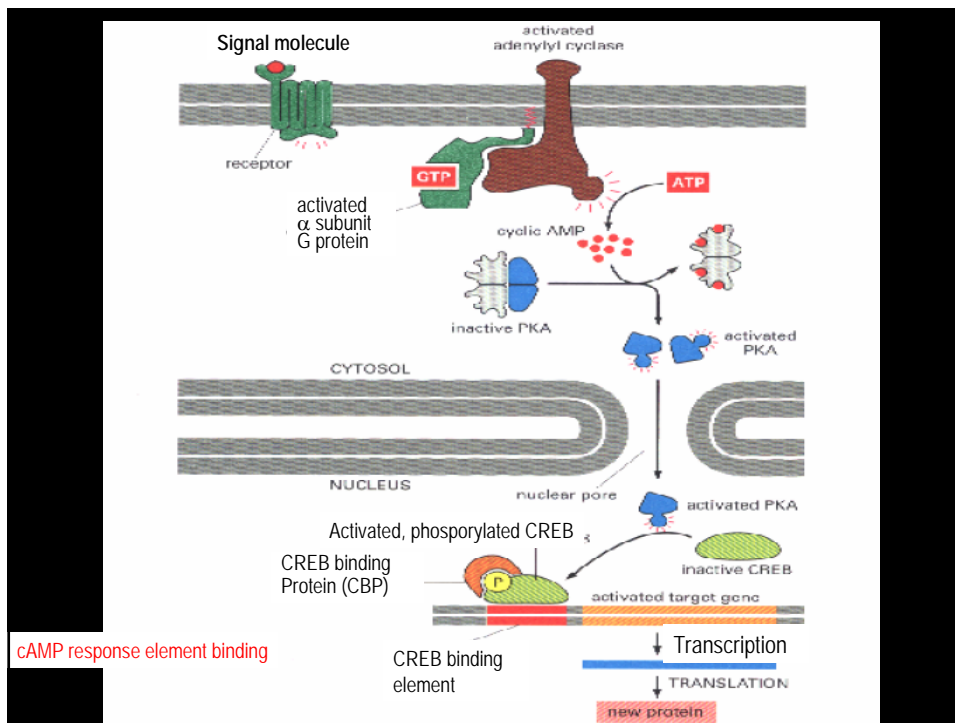
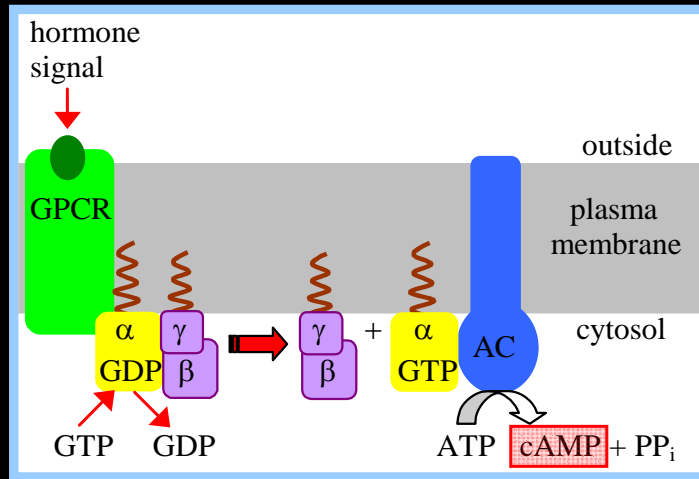
Note : kini dijumpai juga protein G_{12} dan G_{13} → masih sedikit diketahuhi peranannya



Aktivasi GPCR melalui aktivasi Gs → jalur adenilat siklase

- Protein G : protein yang terdiri dari 3 rantai polipeptida → subunit α , β , γ
- Rantai β dan γ membentuk kompleks $\beta\gamma$ yang kuat → protein G tadi tertambat pada permukaan sitoplasmik membran plasma
- Pada bentuk inaktif, protein G berada sebagai suatu trimer dengan GDP yang terikat pada subunit α
- Jika suatu ligan berikatan dengan GPCR → terjadi proses signaling yang diawali dengan perubahan dari GDP menjadi GTP
- Subunit α yang terikat dgn GTP kemudian terdisosiasi dari subunit $\beta\gamma$ menjadi subunit yang aktif → mengaktifkan adenilat siklase (AC) → memproduksi cAMP
- cAMP mengaktifasi PKA → PKA akan mengatur transkripsi gen → sintesis protein tertentu

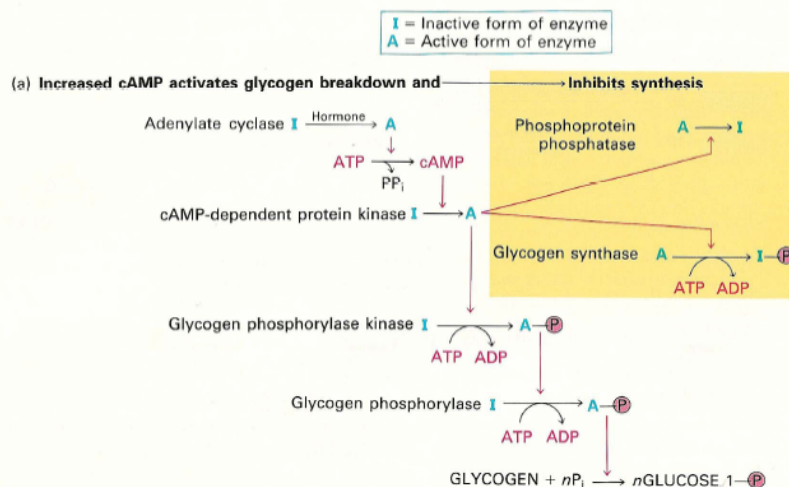
Aktivasi GPCR meningkatkan produksi cAMP

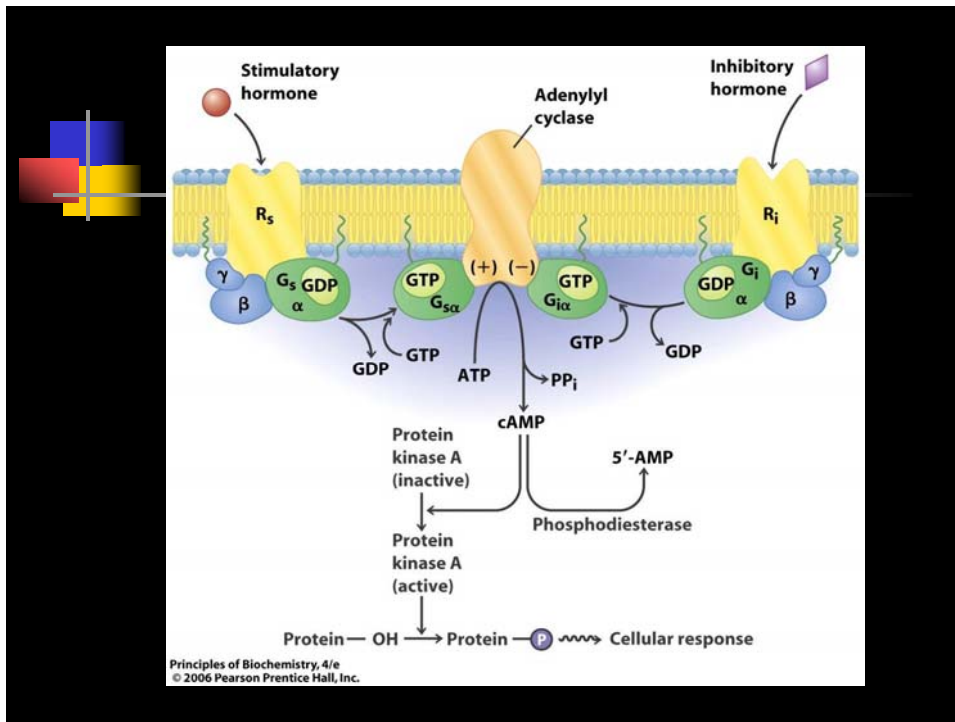


Second messenger pada jalur adenilat siklase

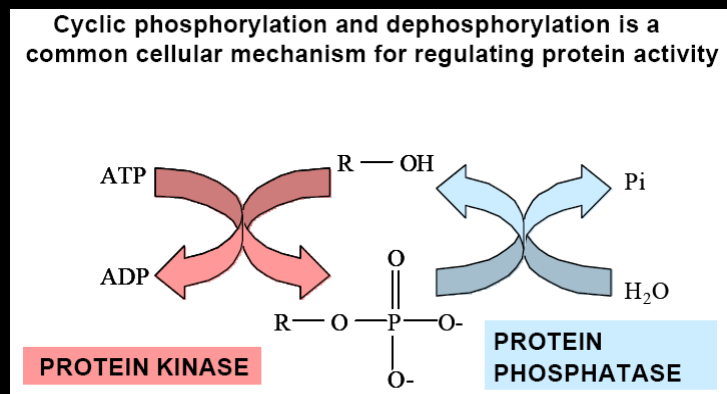
- **cAMP (siklik AMP)** → mengaktifasi Protein Kinase A (PKA) atau A-kinase
- **PKA** : disebut protein kinase A karena aktivasinya diregulasi oleh adanya **cAMP** → memfosforilasi banyak jenis protein dan mengaktifkannya → berperan dalam **regulasi enzim metabolisme** dan **transkripsi gen**
- Contoh : dalam metabolisme glukosa → memicu **glikogenolisis** dan menghambat sintesis glycogen → meningkatkan/memaksimalkan ketersediaan glukosa dalam sel

Regulation of Glycogen Synthesis and Degradation by cAMP: 1



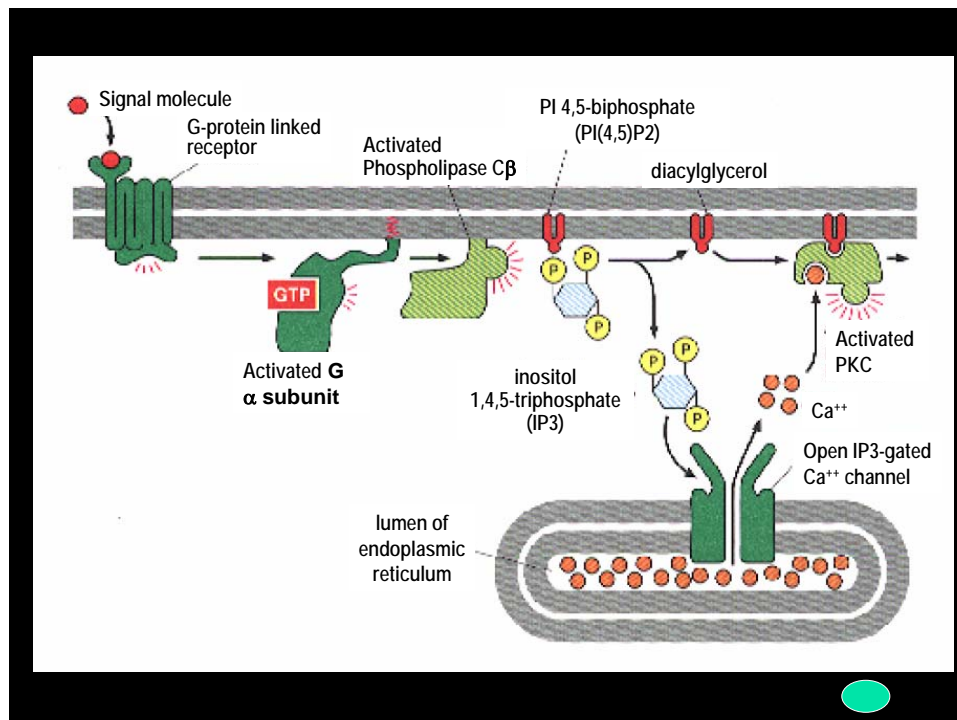


- Efek cAMP tidak boleh terlalu lama → sel harus mampu mendefosforilasi protein yang telah terfosforilasi oleh A-kinase → bagaimana caranya ?
- Defosforilasi serine dan threonine yang terfosforilasi dikatalisis oleh serine/threonine phosphoprotein phosphatase



Aktivasi GPCR melalui sistem fosfolipase

- merupakan salah satu mekanisme transduksi signal yang penting
- diawali dg pengikatan suatu ligan pada reseptor → mengaktifasi **enzim fosfolipase C β** → membelah **PIP $_2$** menjadi **IP $_3$** dan **DAG**
- **PIP $_2$** = fosfatidil inositol bis-fosfat → merupakan senyawa fosfolipid hasil degradasi fosfatidil inositol pada membran sel dg bantuan enzim PI kinase
- **IP $_3$** = inositol trifosfat → berikatan dengan reseptor spesifik pada retikulum endoplasmik yang terkait dg kanal Ca $^{++}$ → memicu pelepasan Ca intrasel → peningkatan Ca intrasel
- **DAG** = diasil gliserol → mengaktifasi **protein kinase C** → memfosforilasi residu serine/threonin pada sel target





Second messenger pada jalur fosfolipase

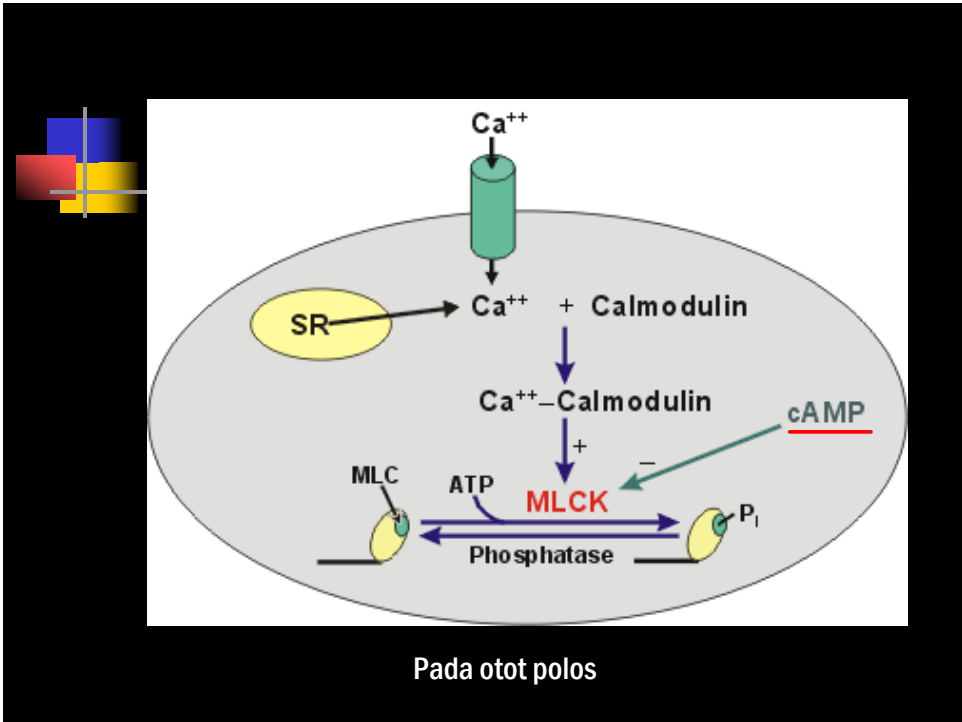
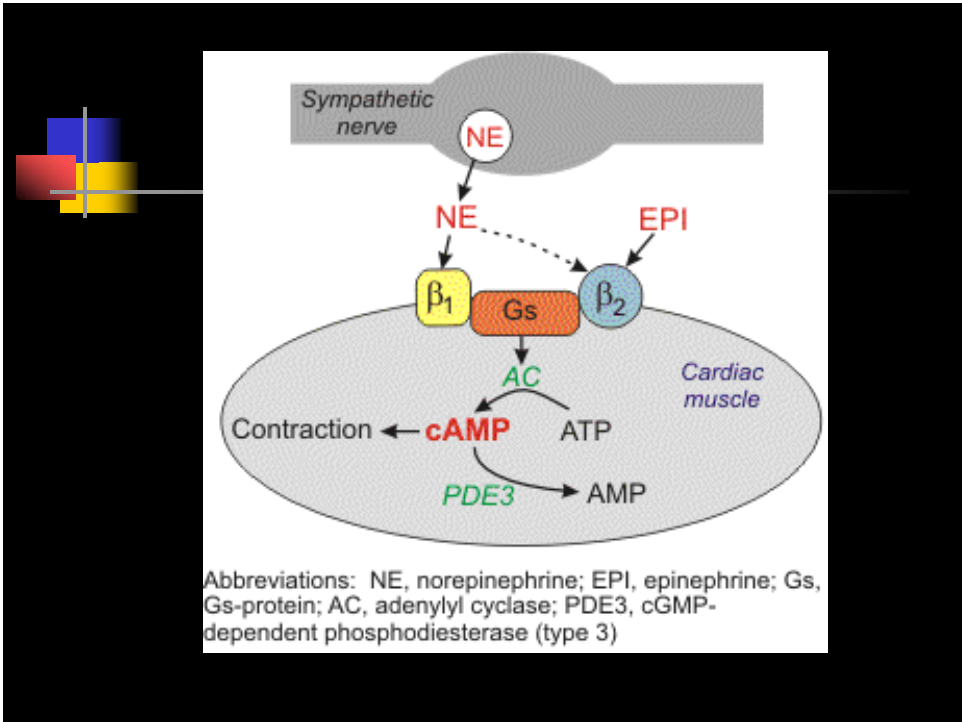
- **DAG (diasil gliserol)**
DAG memiliki 2 peran dalam signaling, yaitu:
 - dapat diurai lebih lanjut untuk melepaskan asam arakidonat
 - bersama-sama dengan Calcium mengaktivasi protein kinase C (**C-kinase atau PKC**)
- **PKC** : Disebut protein kinase C karena aktivitasnya tergantung pada **Calcium** → PKC bekerja dengan **cara memfosforilasi** bagian **serin** dan **treonin** pada banyak jenis protein target, tergantung pada tipe selnya → Aktivitas PKC juga dapat **meningkatkan transkripsi gene tertentu**

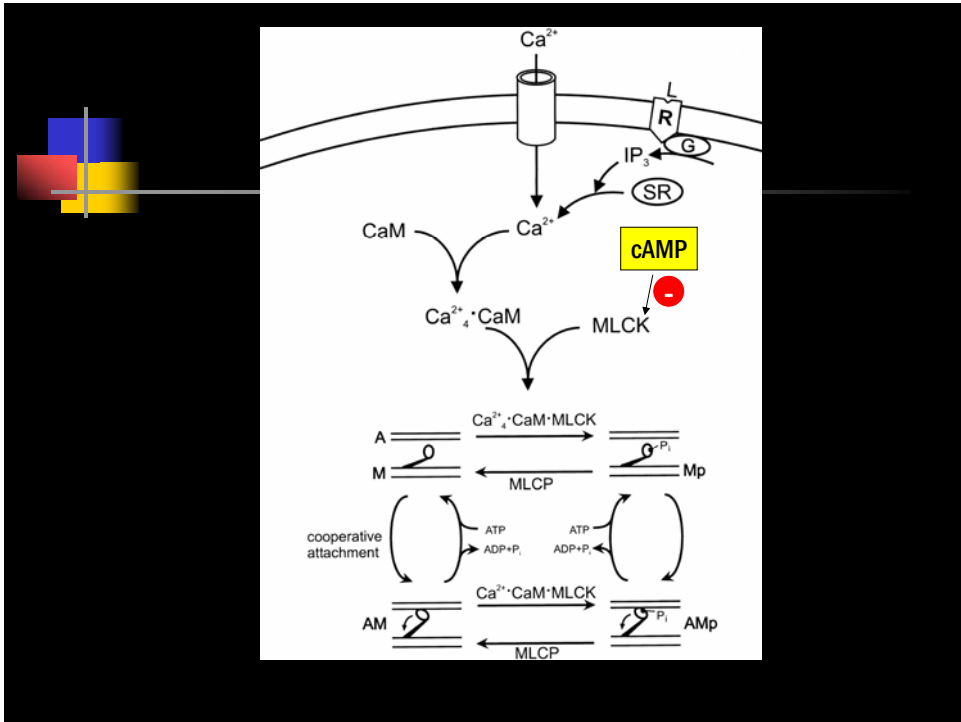
Second messenger lanjutan

- **Calcium**
 - Ca^{++} merupakan *second messenger* yang sangat banyak digunakan pada berbagai fungsi sel
 - Konsentrasi Ca^{++} dalam sitosol sangat kecil (**10-20 nM**), di ekstrasel sebesar **1-2 mM**. Di dalam sel, Ca^{++} tersimpan di dalam **retikulum endoplasma (pada sel saraf)** atau di **retikulum sarcoplasma (pada sel otot)**
 - Ca^{++} di RE dilepaskan jika terjadi ikatan antara IP3 dengan **IP3-gated Ca^{++} channel** → kanal membuka

Fungsi ion Ca^{++} antara lain:

1. kontraksi otot
2. pelepasan neurotransmitter pada sel saraf
3. eksositosis pada secretory cells, contoh: **histamin dari mast cells, insulin dari sel β di pankreas**





Ringkasan Aktivasi GPCR

G-proteins	Targets activated	Example of receptor involved	Typical effect	Produced by agonists	Antagonist
G_q (+)	Phospholipase C → PIP_2 → IP_3 — Releases Ca^{2+} from intracellular stores → DAG — Activates protein kinase C	H_1 -histamine	Smooth muscle contraction ($\uparrow IP_3$) A variety of effects due to protein phosphorylation	Histamine Ch. 15	Mepyramine
G_s (+)	Adenylate cyclase → ATP → cAMP — Activates protein kinase A	β_2 -Adrenoceptor	Smooth muscle relaxation ($\uparrow cAMP$)	Adrenaline Ch. 11, salbutamol Ch. 24	Propranolol
G_i (-)		M_2 -muscarinic	Decreased force of contraction of the heart ($\downarrow cAMP$)	Acetylcholine	Atropine
G_i (+)	K^+ channels in cell membrane → Increased opening of the channels resulting in hyperpolarisation	M_2 -muscarinic	Cardiac slowing	Acetylcholine Ch. 10	Atropine

Fig. 2.2 Examples of G-protein-coupled actions. The pathways are shown for three different G-proteins. IP_3 , inositol trisphosphate, PIP_2 , phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate.

Contoh reseptor protein G

- Reseptor angiotensin
- Reseptor asetilkolin muskarinik
- Reseptor adrenergik
- Reseptor dopamin