

El principals receptors dels organismes, els GPCRs: interaccions i respostes dels GPCRs de classe C

Marta Fernandez Fernandez. Grau de Biologia, Universitat Autònoma de Barcelona, 2013

Sumari

Els receptors acoblats a proteïnes G (GPCRs) es caracteritzen per ser una família de proteïnes d'una elevada similitud estructural, totes consten d'una arquitectura molecular conservada de set segments alfa hèlix transmembranal (7TM). Aquest tipus de receptors participen a la traducció de diverses senyals tan endògenes com exògenes a respostes cel·lulars, formant part d'un complex sistema de senyalització que involucra una enorme diversitat de lligands i altres proteïnes cel·lulars. Els GPCRs constitueixen una de les famílies de proteïnes integrals de membrana dels mamífers més grans existents.

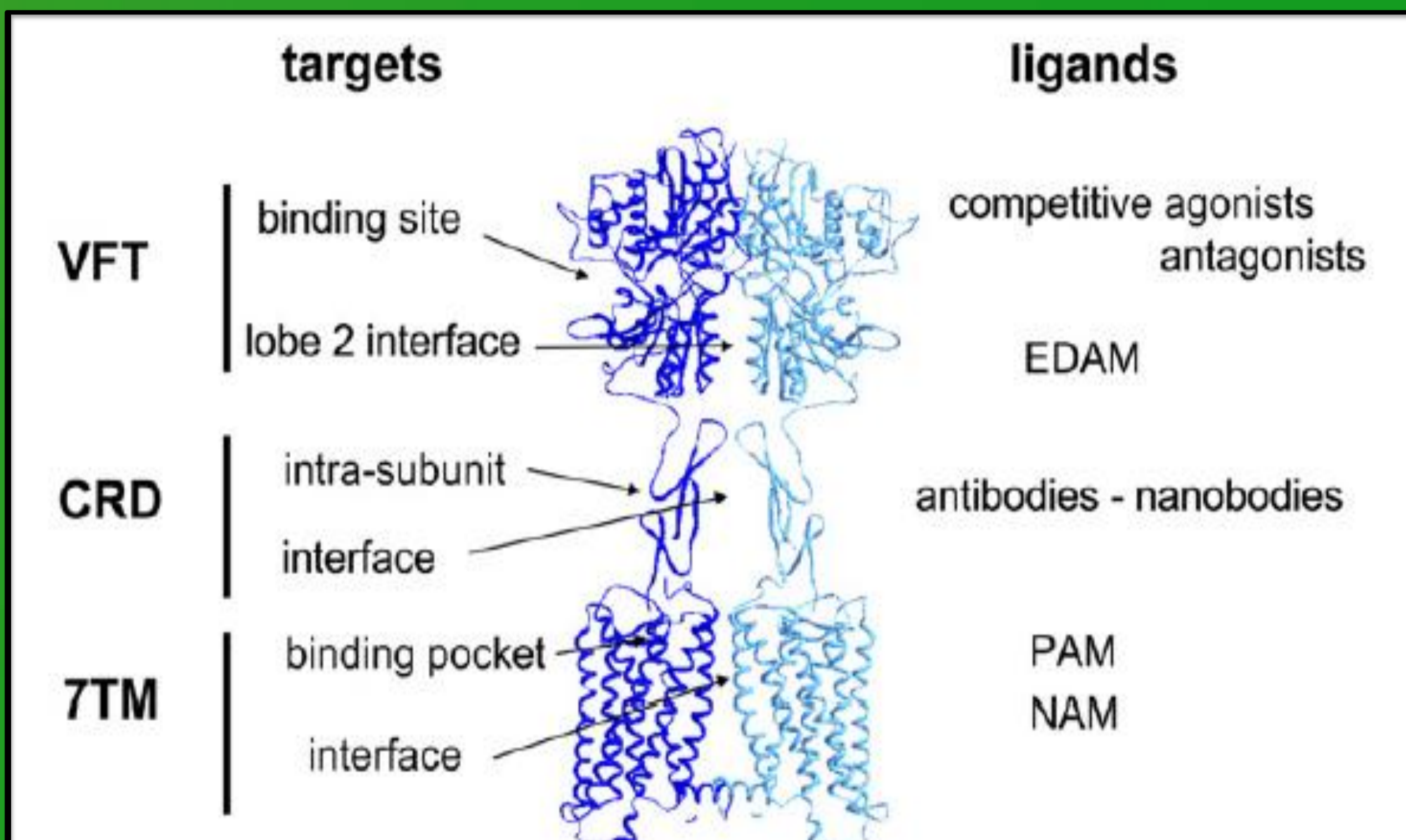


Figura 1. Estructura dels GPCRs de classe C. Dímer format per dos grans dominis extracel·lulars de gran mida anomenats *Venus flytrap* (VFT), dos dominis transmembrana 7 hèlix- α , dos dominis rics en cisteïna (CRD) (present en tots els GPCRS classe C menys el receptor $GABA_B$) (Rondard, P. et al., 2010).

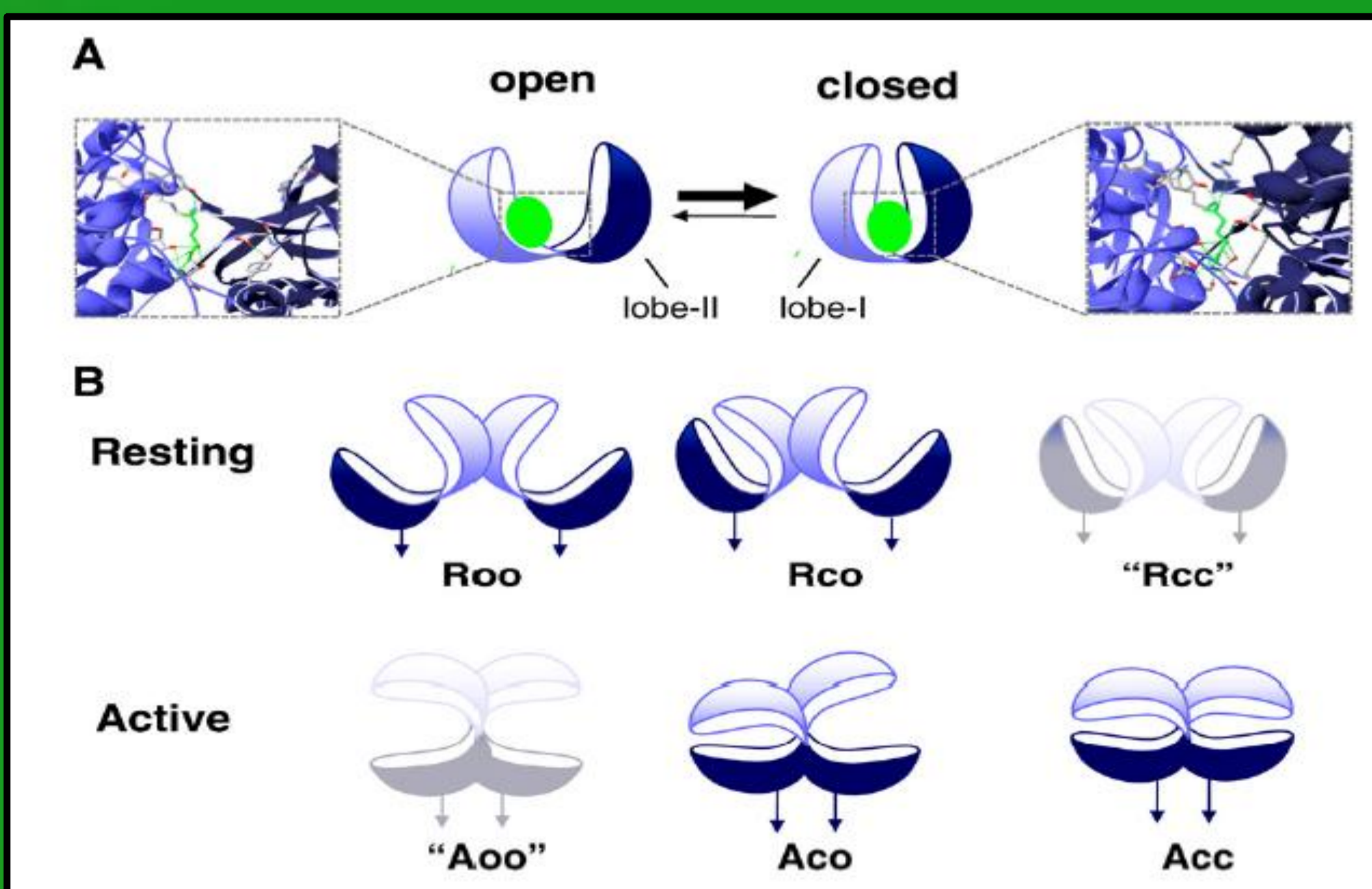


Figura 3. Mecanisme d'activació del dímer VFT. **A:** Representació de les dues principals conformacions en equilibri del domini VFT (obert i tancat). La conformació oberta (O), l'agonista (verd) interacciona amb el lòbul-I (blau clar) mentre que en la conformació tancada (C) interacciona amb el lòbul-I i amb el lòbul-II (blau fosc). **B:** Sis possibles conformacions del dímer VFT. La lletra majúscula indica l'activitat del dímer (R en repòs i A actiu) i les lletres minúscules indiquen la conformació de cada VFT. Les conformacions que probablement no existeixin estan representades en un color descolorit. (Kniazeff, J. et al., 2011).

Receptors de glutamat (mGlu)

Activats per la interacció del glutamat.

Funció: intervien a l'excitació neuronal o la transmissió sinàptica entre d'altres funcions.

8 receptors classificats en tres grups basant-se en les seves seqüències, localitzacions i segons missatgers a les vies de senyalització.

Grup-I (mGlu1 i mGlu5): s'acostumen a acoblar a les proteïnes G_{α_q} , \rightarrow zones post-sinàptiques.

Grup-II (mGlu2 i mGlu3): s'acoblen a les proteïnes $G_{\alpha_{i/o}}$, \rightarrow zones pre i post-sinàptiques.

Grup-III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 i mGlu8): també s'acoblen a les proteïnes $G_{\alpha_{i/o}}$, \rightarrow a terminacions nervioses (exceptuant el mGlu6, que es troba a la zona post-sinàptica de les cèl·lules bipolars en estat ON de la retina).

Receptors orfes

Receptors dels quals encara se'n desconeix el mecanisme d'activació: GPR156, GPR158, GPR79, GPR141(RAIG₁), GPR142(RAIG₂), GPR144(RAIG₃) i GPR146(RAIG₄).

- Lligands endògens típics (ortostèrics).

- Agonistes

- Agonistes complets \rightarrow promouen l'estat tancat (C) del domini VFT

- Agonistes parcials \rightarrow fan que la conformació del domini sigui tancada (C) però amb una baixa estabilitat o induïen al domini a tancar-se però de forma parcial.

- Antagonistes

- Antagonistes competitius

- Antagonistes inversos

impedeixen el tancament del domini (estat O)

- Lligands agonistes de major longitud \rightarrow dos llocs d'unió.

- Moduladors al·lostèrics (EDAM) \rightarrow poden incrementar o disminuir l'activitat dels lligands agonistes.

- PAM \rightarrow modulador al·lostèric positiu

- NAM \rightarrow modulador al·lostèric negatiu

- Anticossos \rightarrow regulen l'activitat dels GPCRs (interaccionen a diferents regions del receptor depenent de quin es tracti).

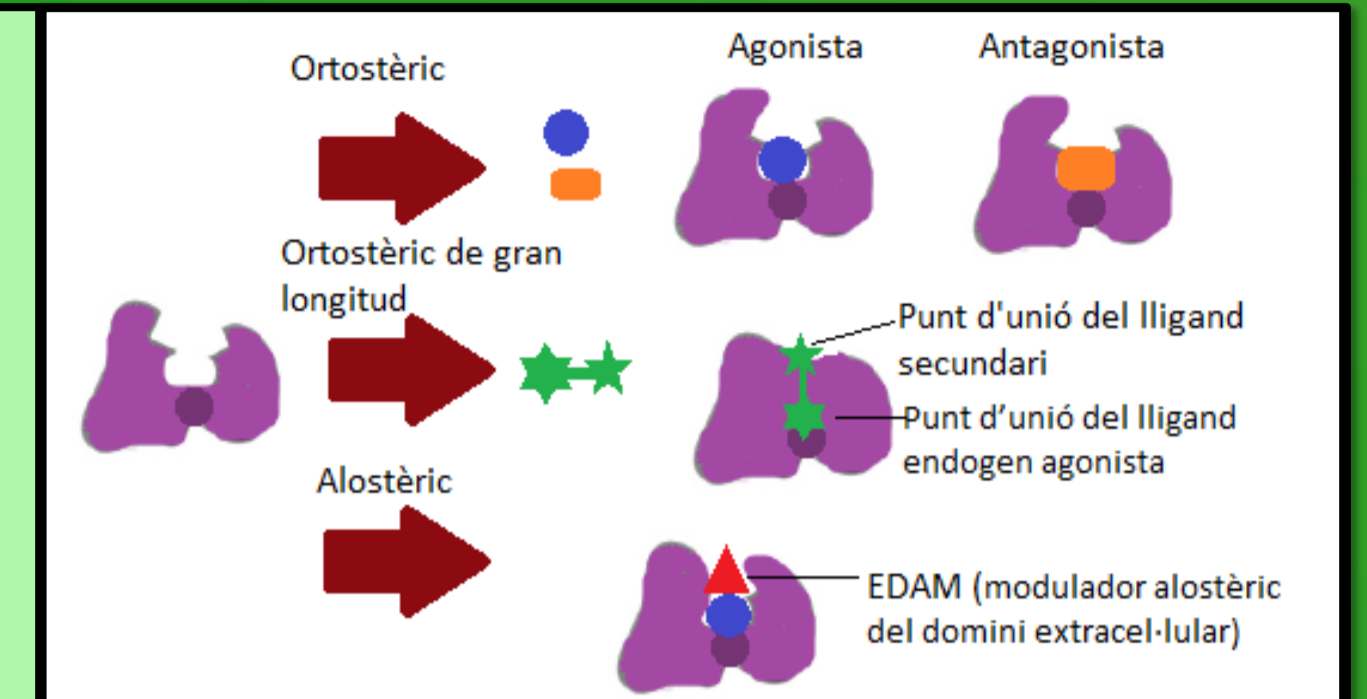


Figura 2. Esquema representatiu de diferents lligands que actuen sobre el domini VFT

Receptors d'ions Ca^{2+} (CaS)

Activats principalment pels ions Ca^{2+} , però regulats per molts altres components (aminoàcids, poliamines o altres cations bivalents).

Disposen d'una funció de "on-off", la qual els hi proporciona una alta sensibilitat a canvis lleus a les concentracions de Ca^{2+} al medi extracel·lular (canvis de concentració de pocs mM).

Funció: Intervenien en el control de la homeòstasi de Ca^{2+} , reajustant constantment el nivell (glàndula paratiroides, ronyons, ossos o cervell).

Receptors de molècules gustatives (TasteR)

Activats per l'acció de molècules gustatives.

Per a gust dolç: heterodímer format per subunitats T1R2 + T1R3.

Sensible també a edulcorants artificials, a proteïnes dolces i a alguns D-aminoàcids.

Per a gust umami: heterodímer format per subunitats T1R1 + T1R3. S'activa mitjançant L-aminoàcids a la majoria de mamífers.

Nucleòtids de purina com IMP, GMP o AMP poden potenciar l'activitat dels receptors.

GPRC6A

Receptor que respon a l'acció de L-aminoàcids bàsics com l'arginina, la lisina o la ornitina, a cations o a esteroides anabòlics juntament amb osteocalcina.

Localització: cèl·lules β del pàncrees, fetge, ronyons o papil·les gustatives.

La seva multi especificitat i localització a teixits tan dispersos revela la seva capacitat per intervenir a processos fisiològics molt dispersos.

Receptors $GABA_B$

Activats pels neurotransmissors GABA.

Funció: Regulació de la transmissió sinàptica actuant sobre l'alliberació de neurotransmissors i transmetent senyals pels corrents sinàptics. Intervenien en la inhibició lenta y prolongada de la transmissió sinàptica.

Disposen de dues subunitats, $GABA_{B1}$ i $GABA_{B2}$. La subunitat $GABA_{B1}$ conté el lloc d'unió per al lligand endogen, mentre que és la subunitat $GABA_{B2}$ la responsable de l'activació de la proteïna G.

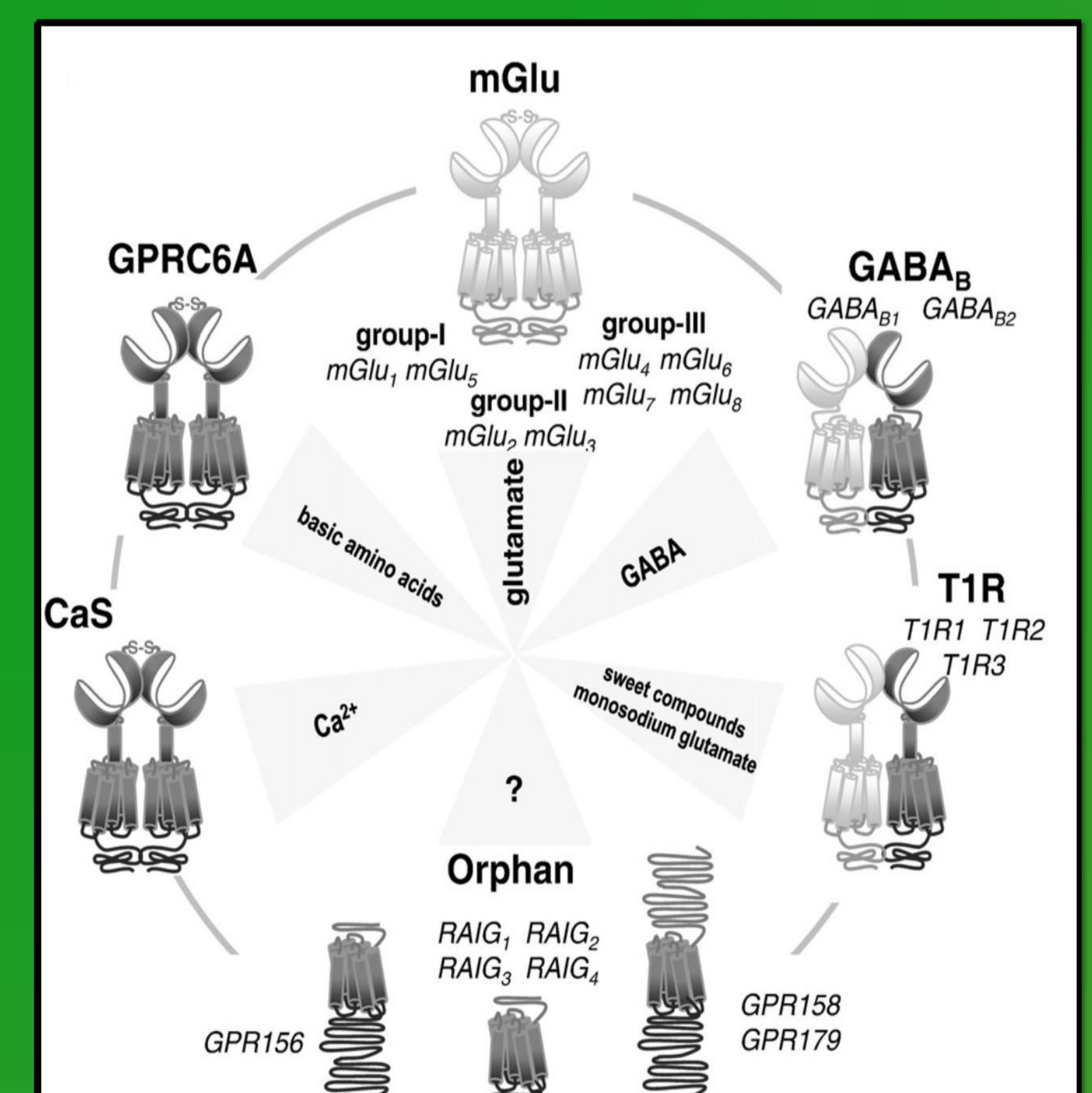


Figura 4. Representació esquemàtica dels membres dels GPCRs de classe C (Kniazeff, J. et al., 2011).

Bibliografia

- Kniazeff, J., Prézeau, L., Rondard, P., Pin, JP., Goudet C., (2011) Dimers and beyond: The functional puzzles of class C GPCRs.
- Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., Behnke C., Motoshima H., Fox B., Le Trong I., Teller D., Okada T., Stenkamp R., Yamamoto M., Miyano M., (2000) Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor
- Rondard, P., Liu, J., Huang, S., Malhaire, F., Vol, C., Pinault, A., et al. (2006). Coupling of agonist binding to effector domain activation in metabotropic glutamate-like receptors.
- Gregory, K., Dong, E., Meiler, J., Conn, P., (2010) Allosteric modulation of metabotropic glutamate receptors: structural insights and therapeutic potential.