



Curso de Biología Celular
Ingeniería en Biotecnología
Universidad de Chile

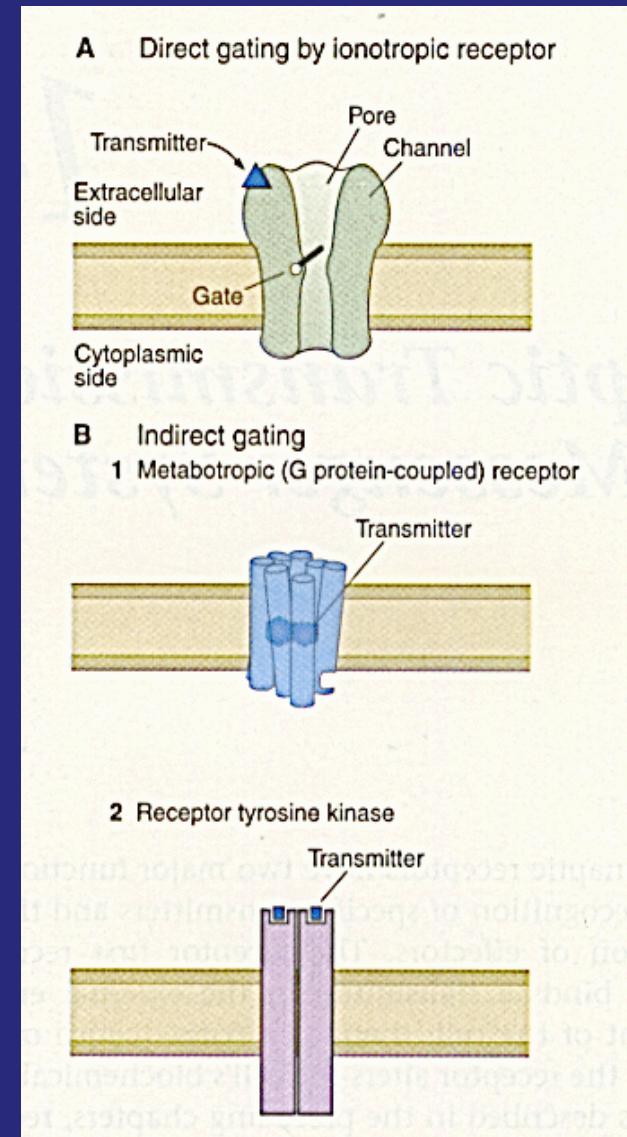
Receptores Acoplados a Proteína G

Patricio Smith F.

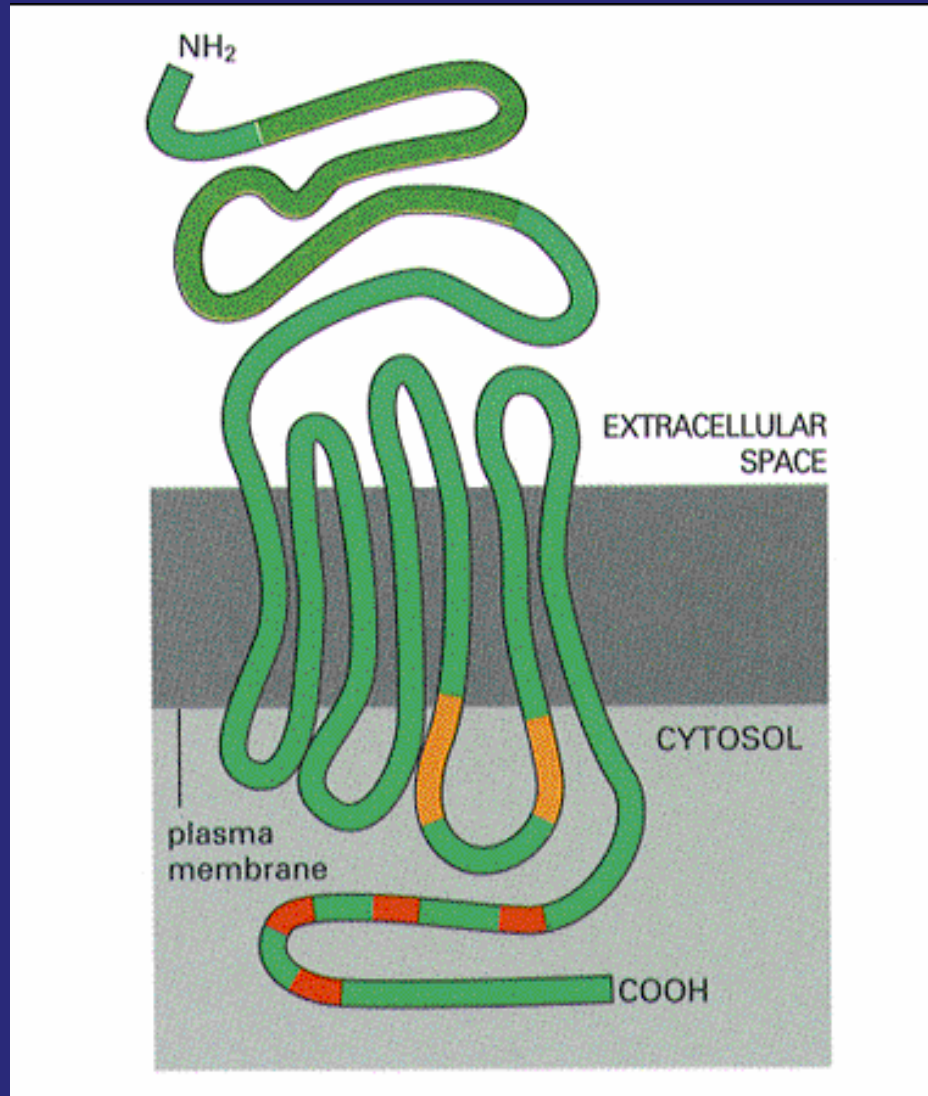
Tipos de Receptores:

✓ **Intracelulares:** hormonas esteroidales, hormonas tiroideas.

✓ **Receptores de superficie celular:**
Canales iónicos activados por ligandos.
Receptores acoplados a proteína G.
Receptores con actividad quinásica.

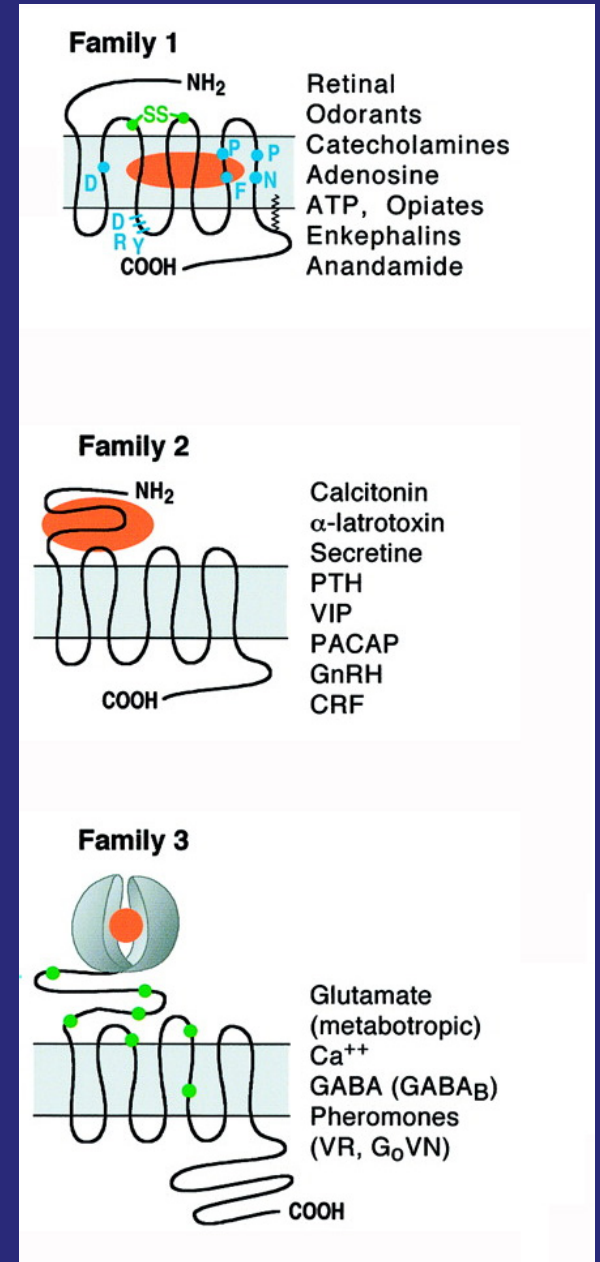


Receptores acoplados a Proteína G.

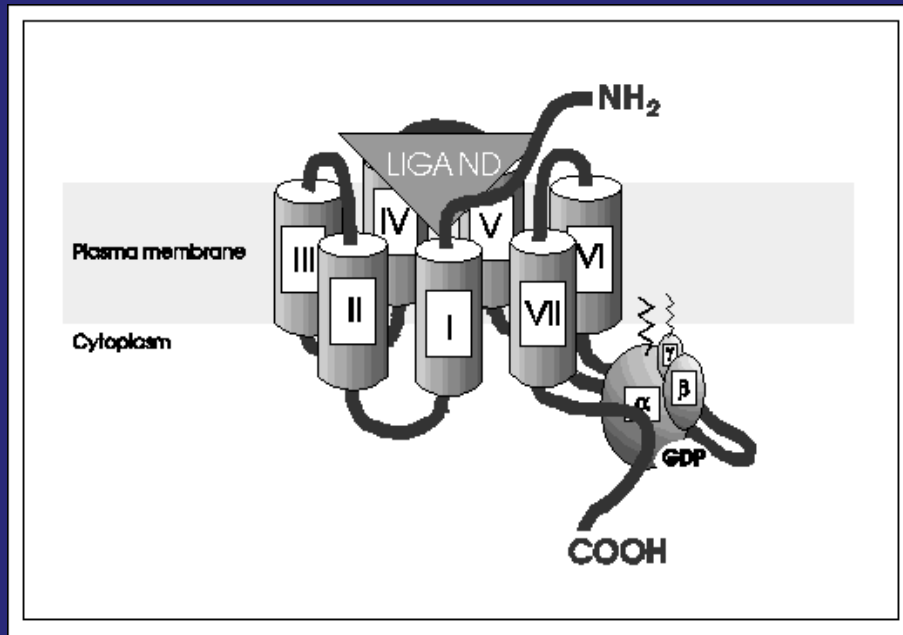


Receptores acoplados a Proteína G.

- Se han identificado más de 1000 receptores acoplados a prot G.
- Incluyen a neurotransmisores, neuropéptidos y hormonas peptídicas.
- Participan en la percepción del olfato, gusto y visión.

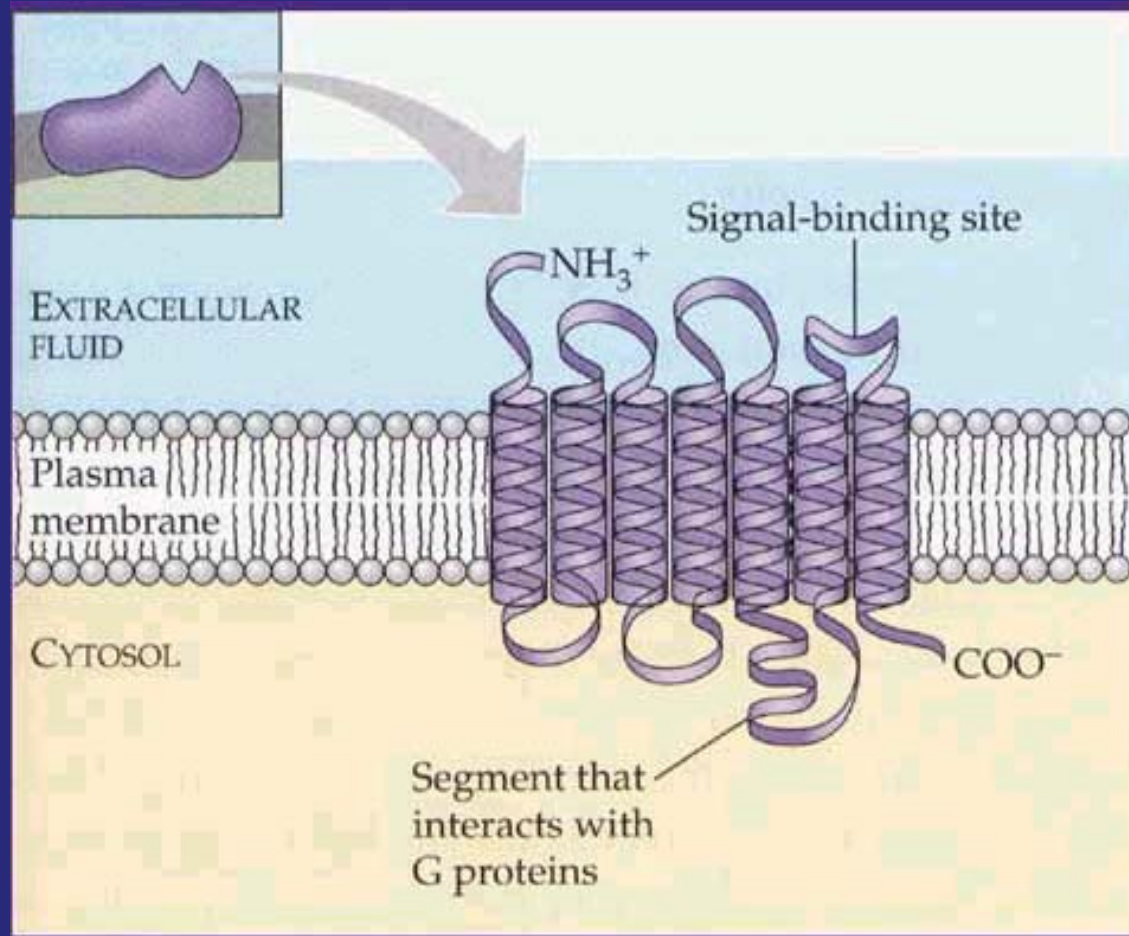


Receptores acoplados a Proteína G.

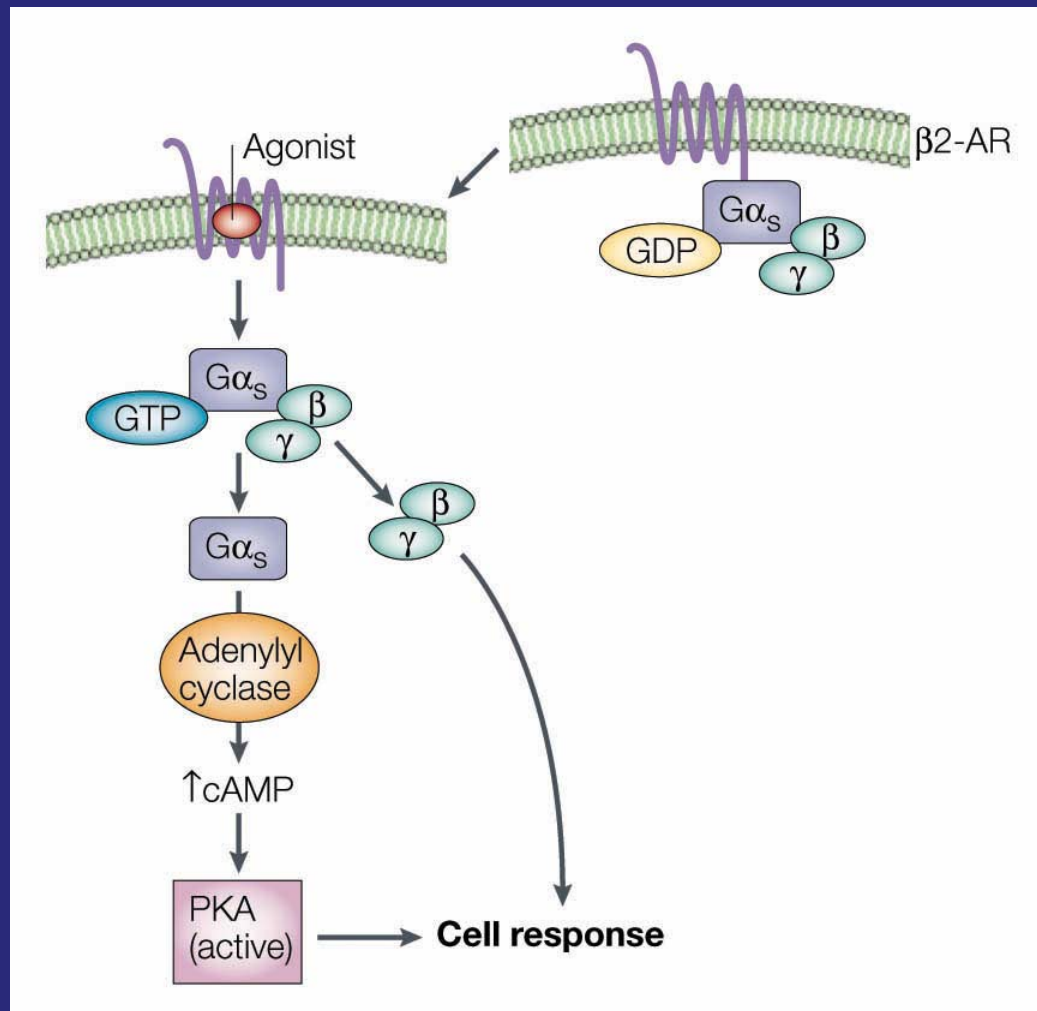


- Amplia familia de receptores.
- Presentan dominios hidrofóbicos e hidrofílicos
- Siete dominios o regiones transmembrana
- Sitio de unión a ligandos en el extracelular
- Sitio de unión a proteína G en loop 3 del intracelular.

Receptor acoplado a proteína G.

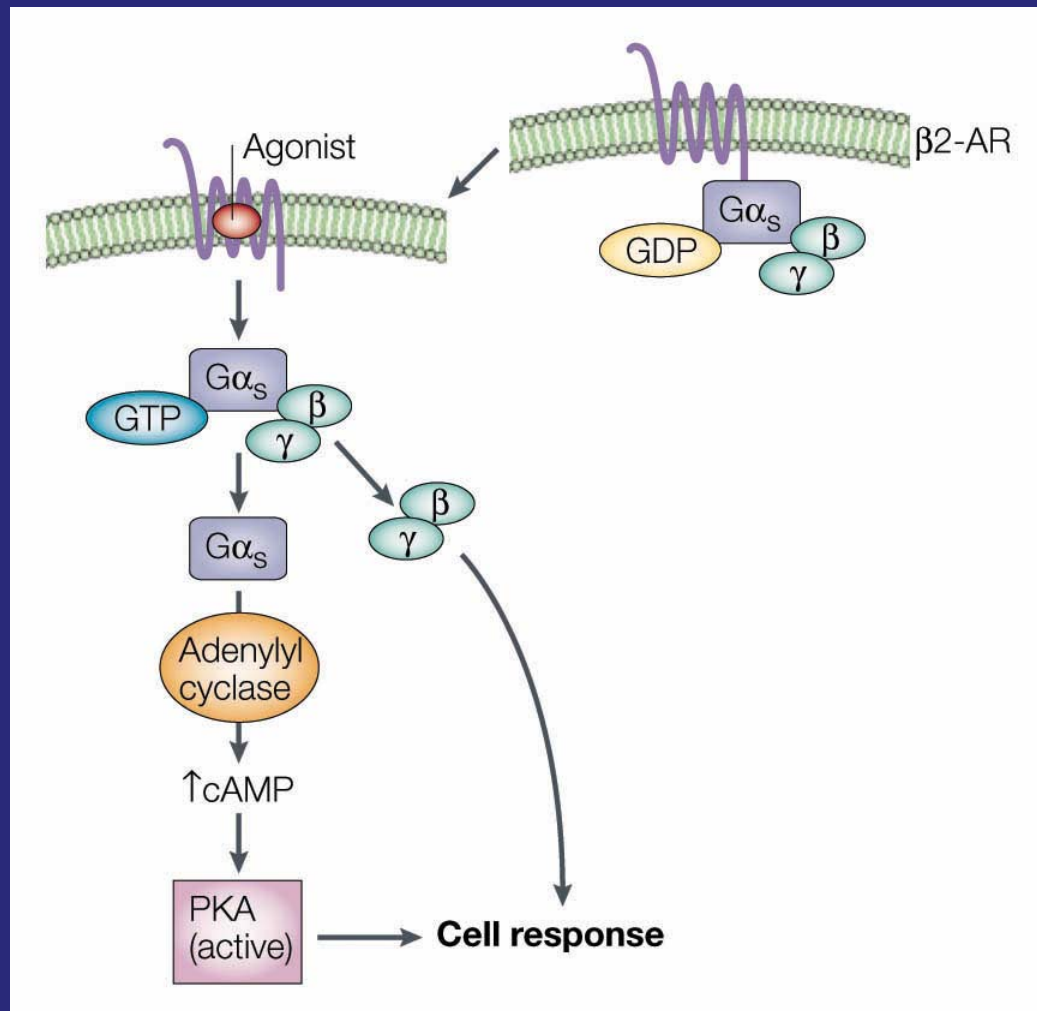


Mecanismo general de acción



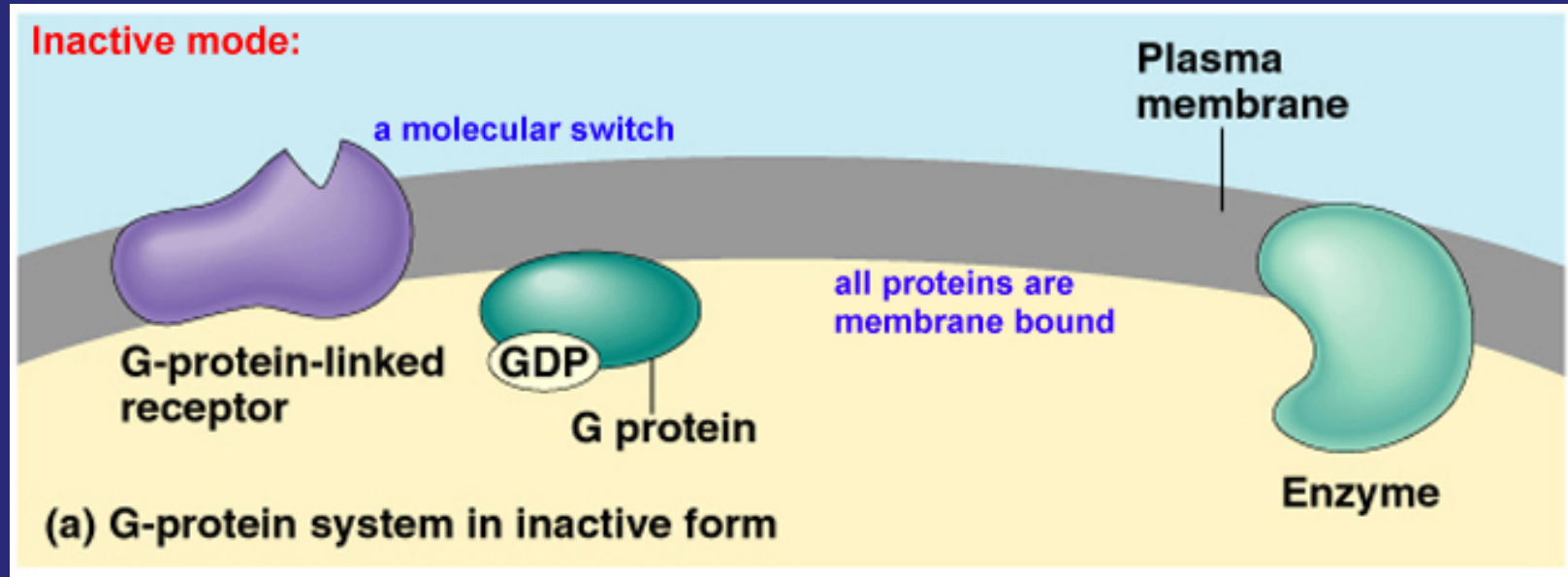
- Receptores activan a la proteína G trimérica.

Mecanismo general de acción

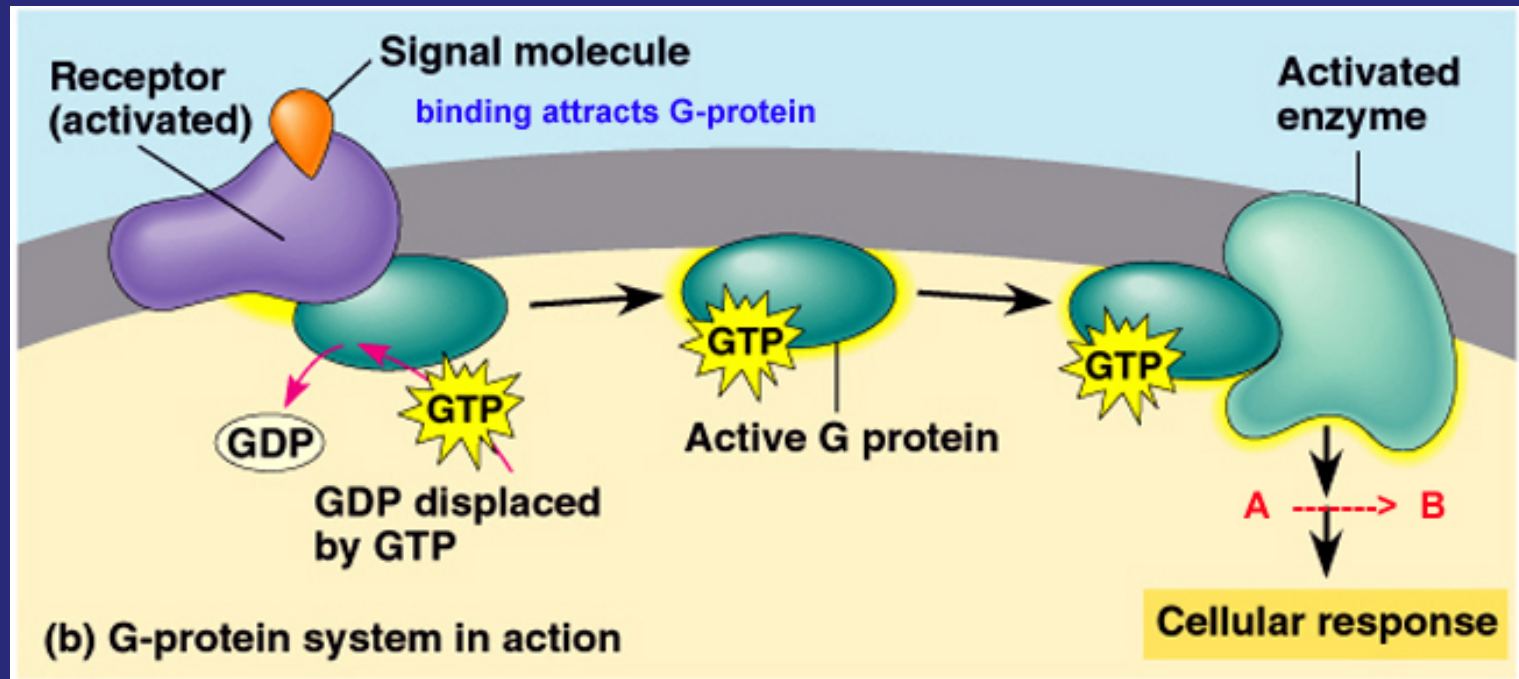


- Subunidad $G\alpha_s$ activa la adenilato ciclasa \rightarrow AMPc

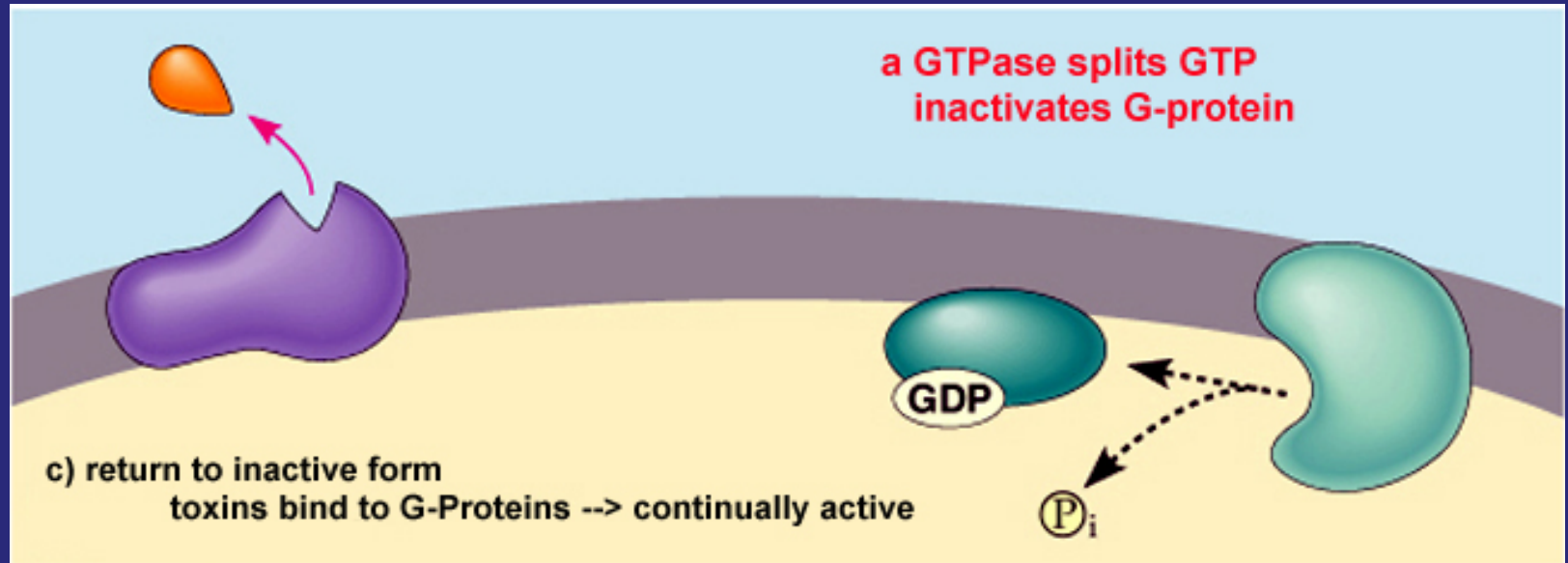
Activación de Proteína G.



Activación de Proteína G.

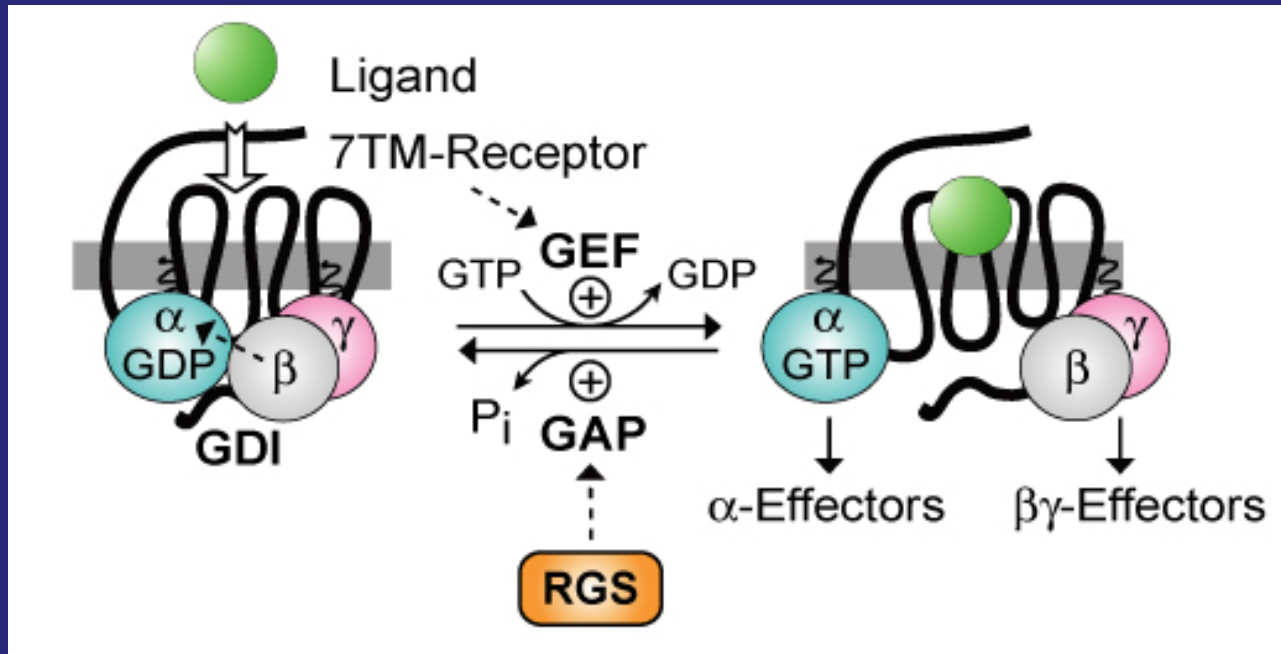


Inactivación de Proteína G.



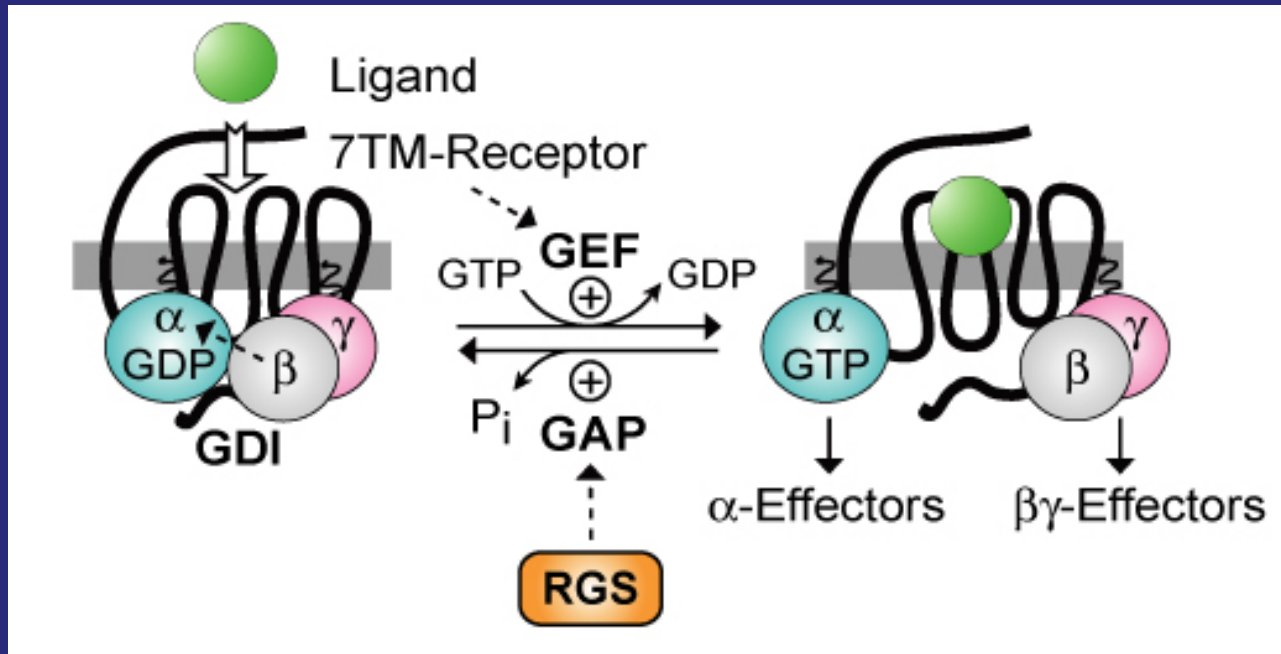
Proteína G Heterotrimérica

- Proteína G heterotrimérica está conformada por 3 subunidades: Alfa, beta y gama.



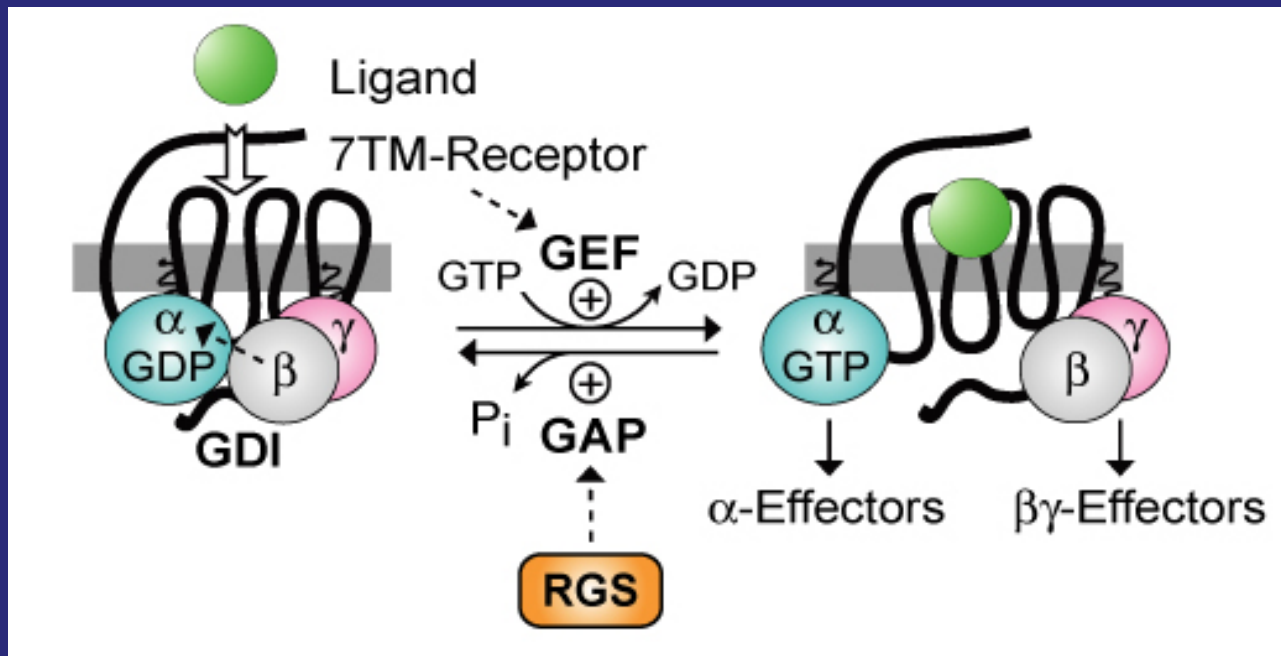
Proteína G Heterotrimérica

- La subunidad alfa se une a los nucleótidos de guanina (GDP o GTP) y así regula su actividad.



Proteína G Heterotrimérica

- Estado de activación (GTP) o inhibición (GDP) es regulado por proteínas GAP y GEF.



Proteína G Heterotrimérica

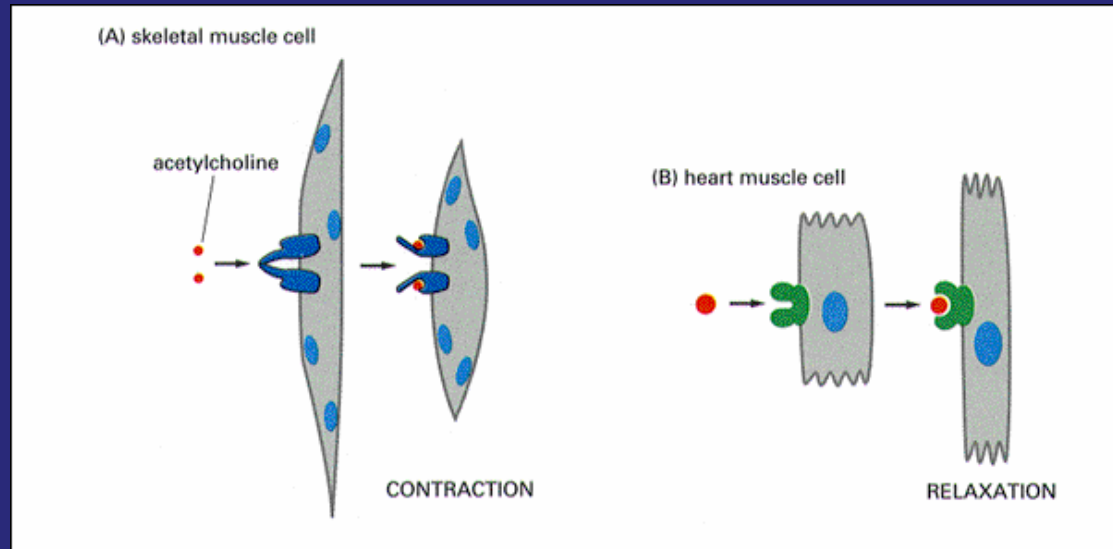
Subunidad $G_{\alpha s}$ estimula a la adenilato ciclasa.

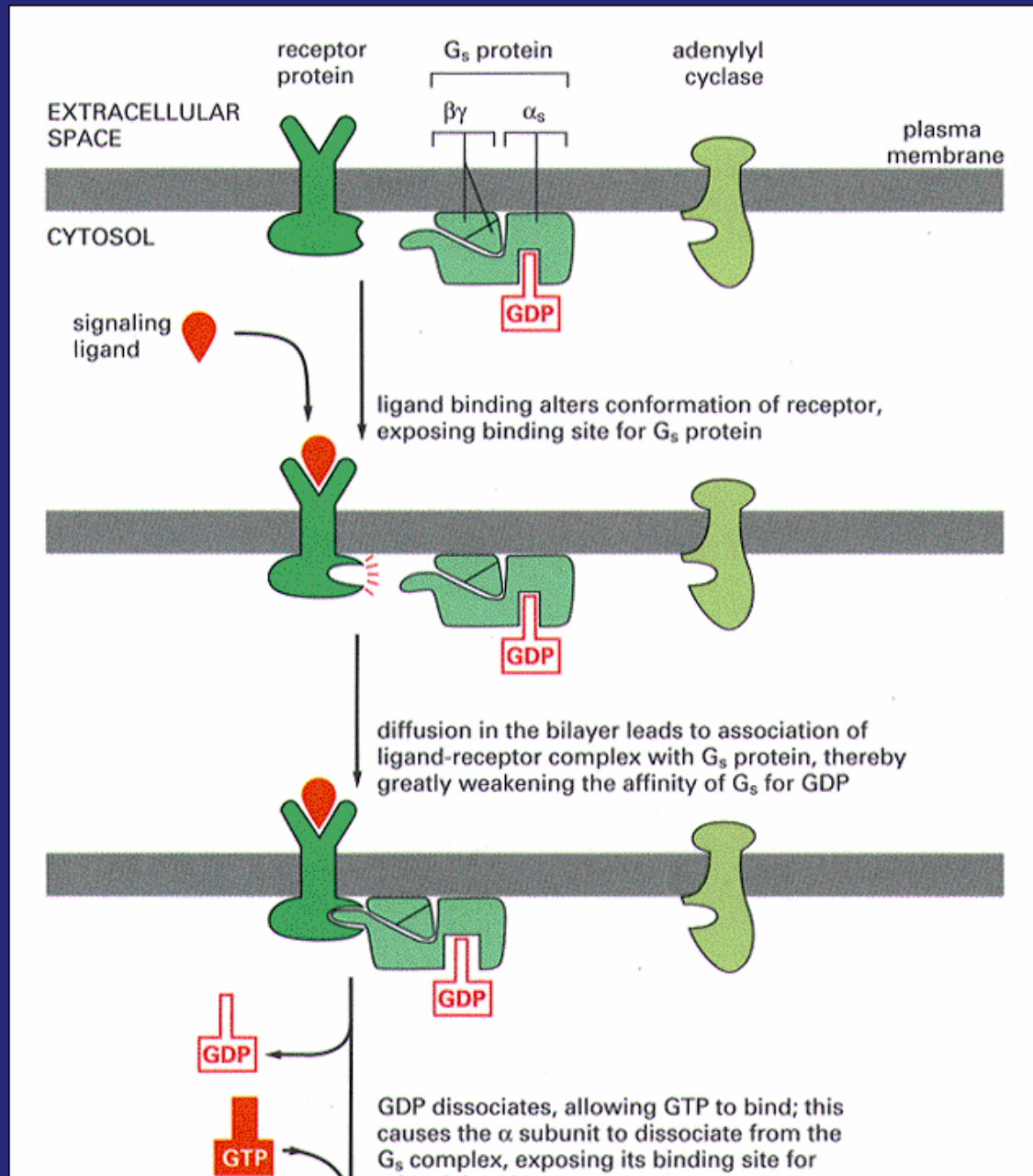
Subunidad $G_{\alpha i}$ puede inhibir a adenilato ciclasa.

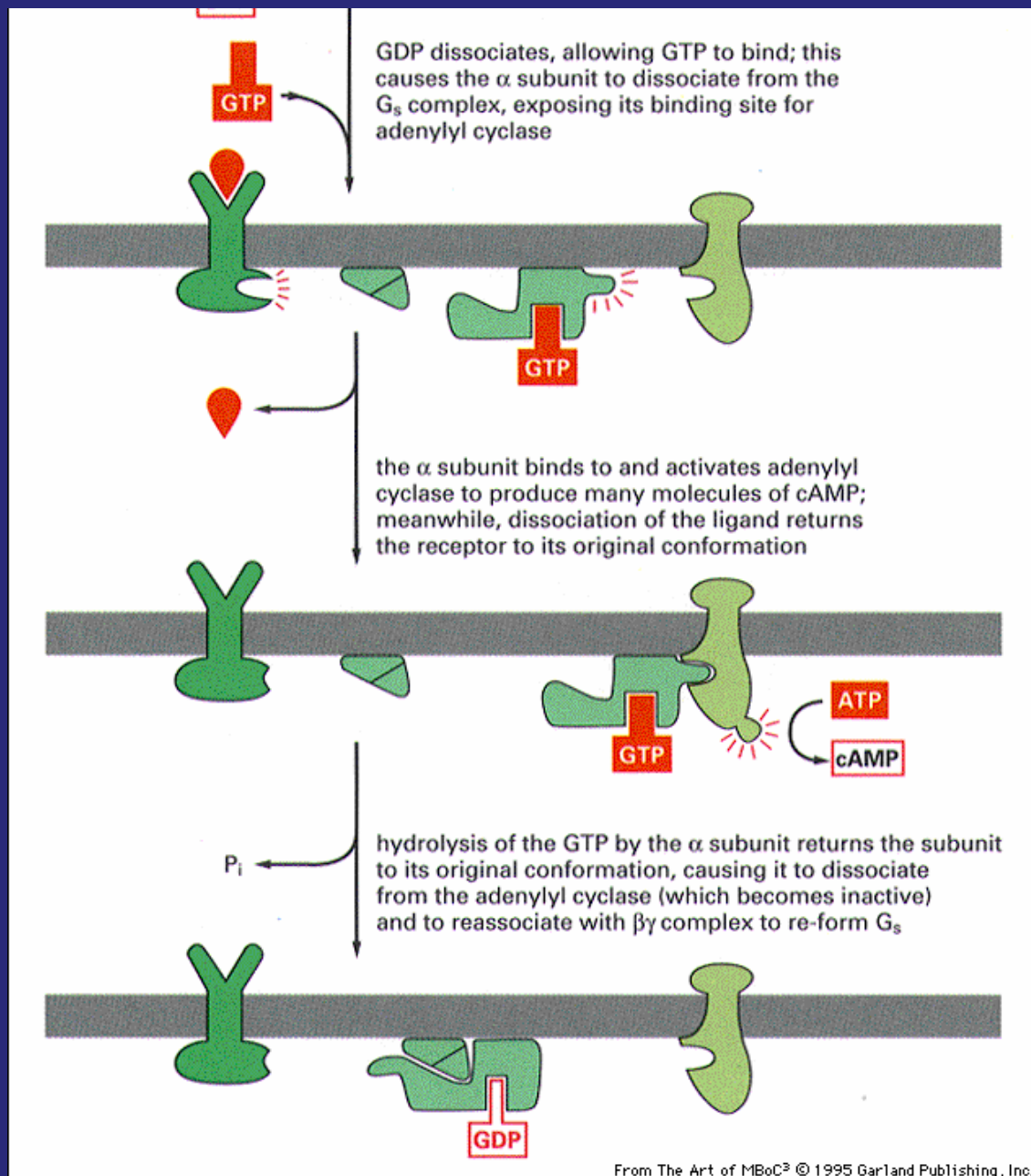
Subunidad $G_{\alpha q}$ estimula a la Fosfolipasa C beta (PLC- β). Esto activa la degradación de PIP2 en DAG e IP3.

Proteína G Heterotrimérica

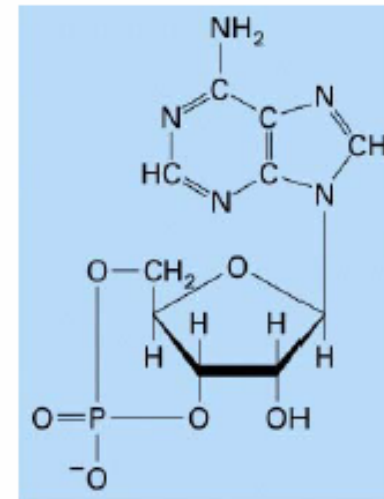
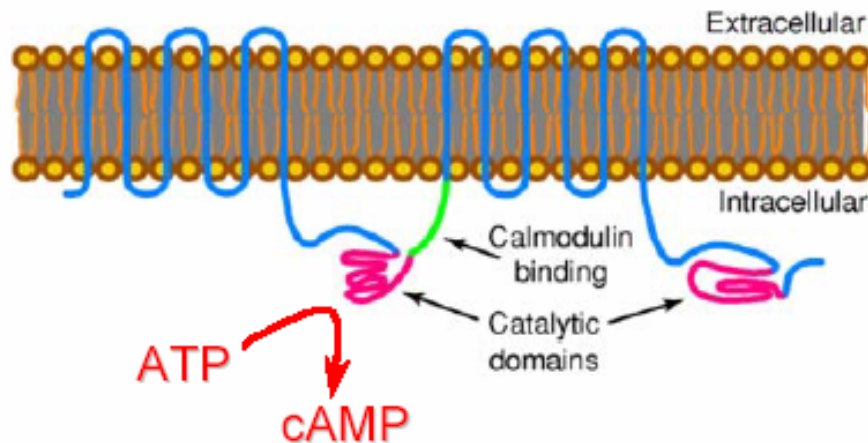
- Acetilcolina, que tiene efectos diferentes en músculo cardíaco, esquelético o tejido nervioso:
- En tejido nervioso y músculo, el receptor de acetilcolina es un canal iónico activado por ligandos.
- En miocardio el receptor de acetilcolina se asocia a G_i , la que inhibe la adenilato ciclasa.







adenylyl cyclase

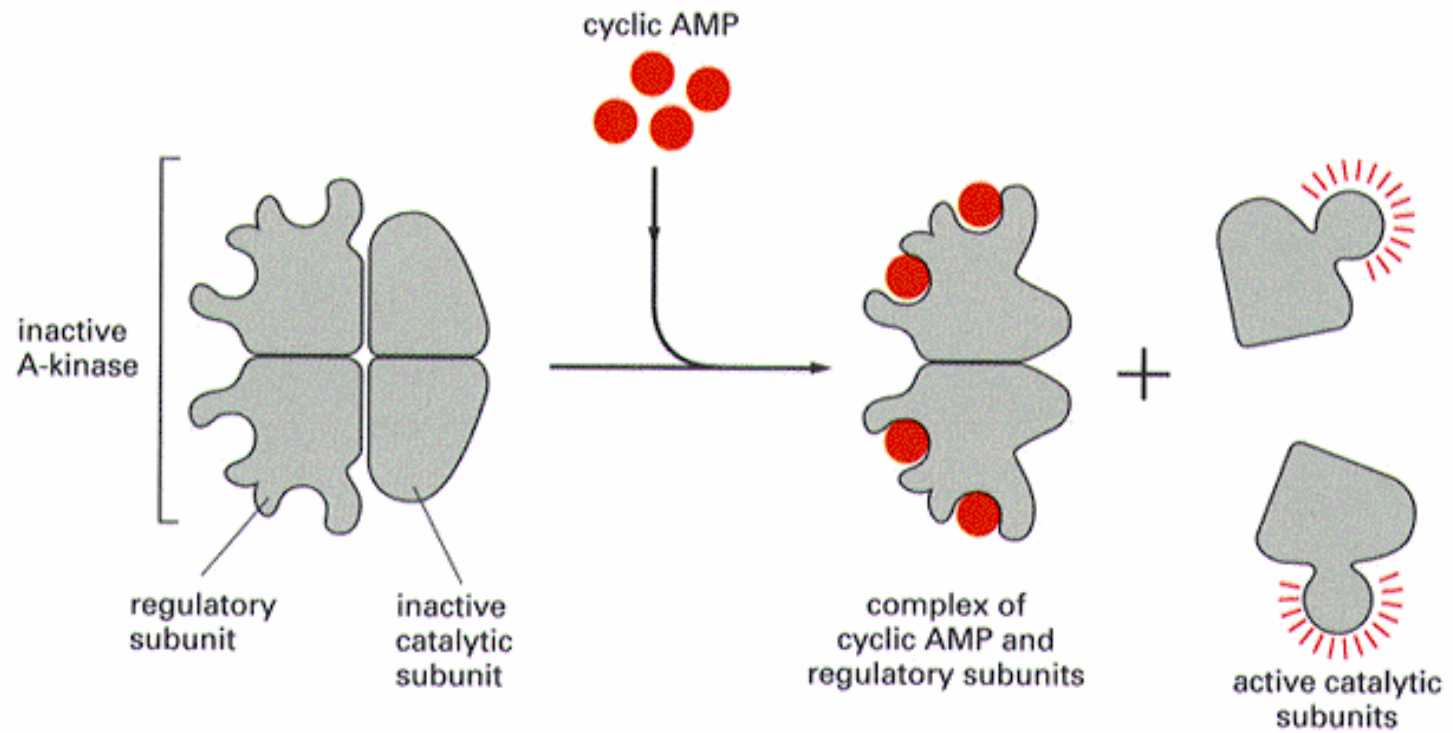


Cyclic AMP

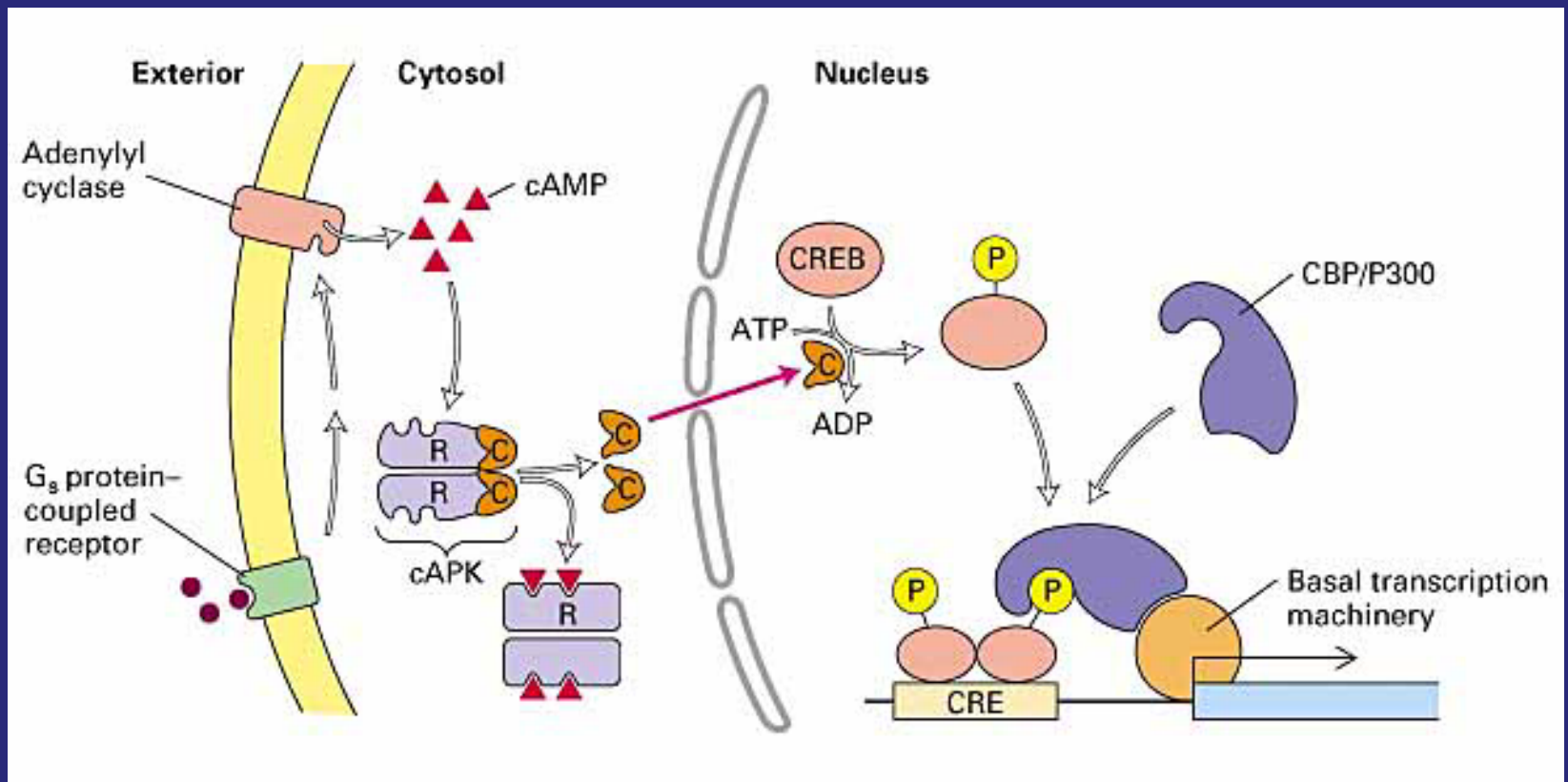
- 12 membrane spanning segments
unlike for ion channels, these regions are not well conserved
- 2 catalytic domains
- calmodulin binding site - regulated by Ca^{++}
- at least 8 mammalian isoforms known

1 proteína G activa 1 adenilato ciclase
1 ciclase produce 100-1000 cAMP

PKA

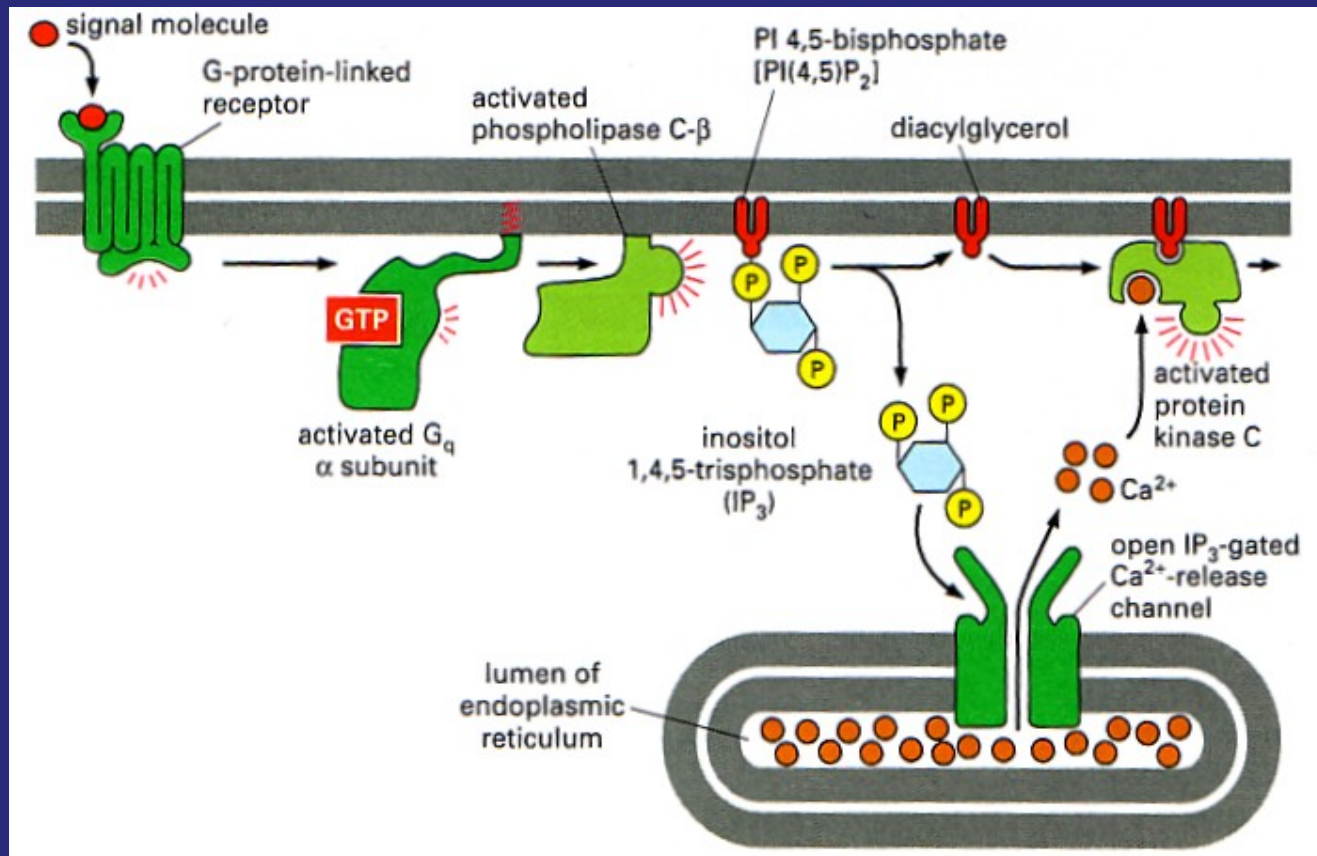


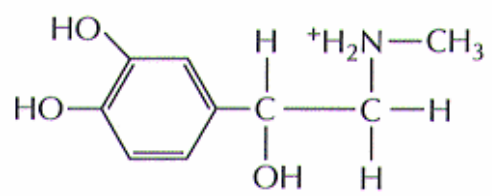
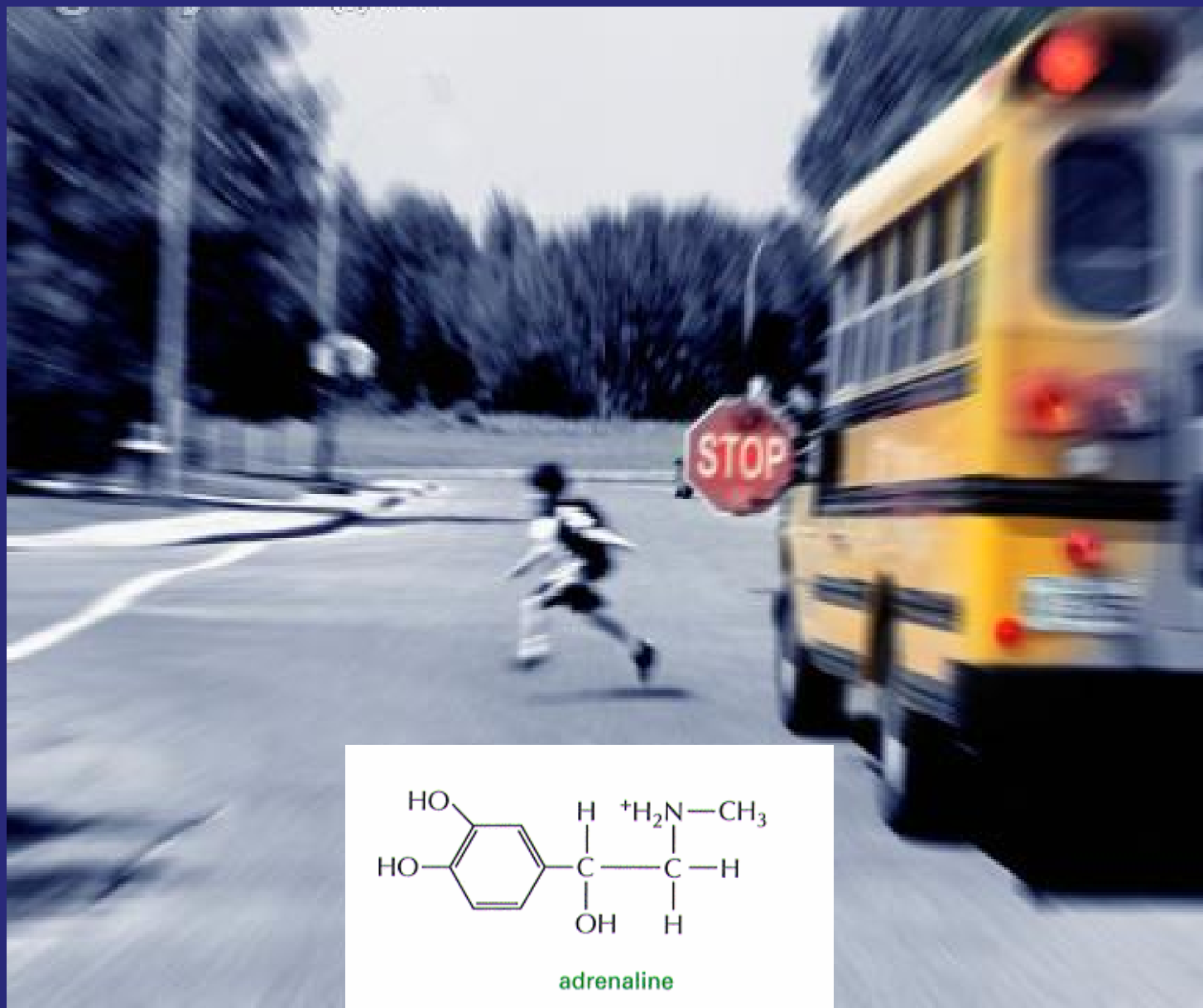
PKA y expresión génica.



Receptores acoplados a Proteína G

IP₃, Ca²⁺, DAG y PKC.

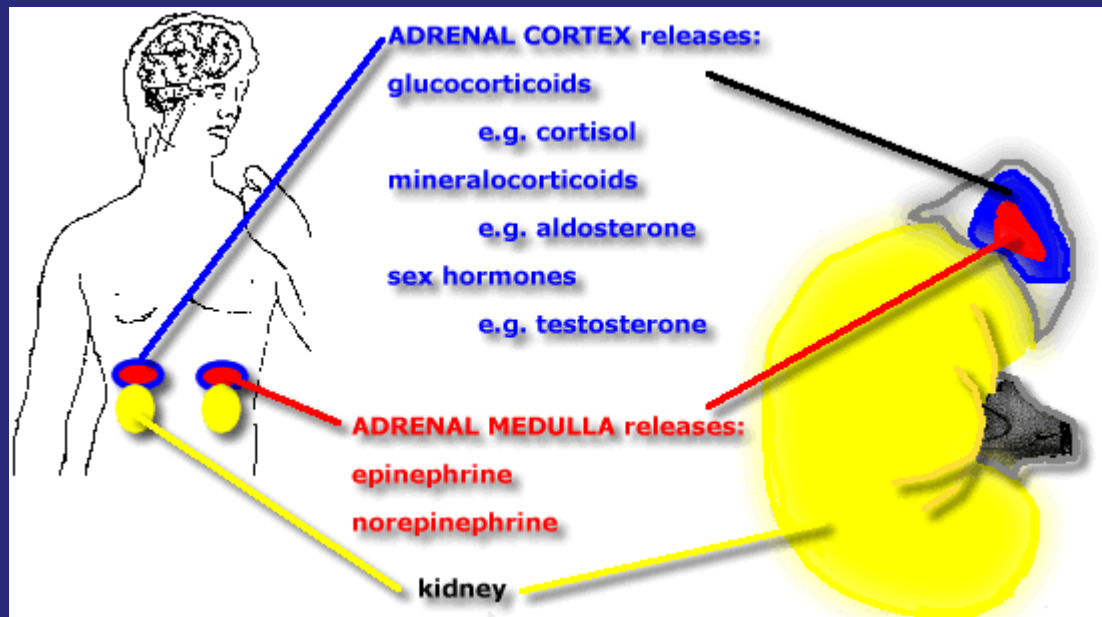




adrenaline

Reacción al estrés y receptores coplados a Proteína G

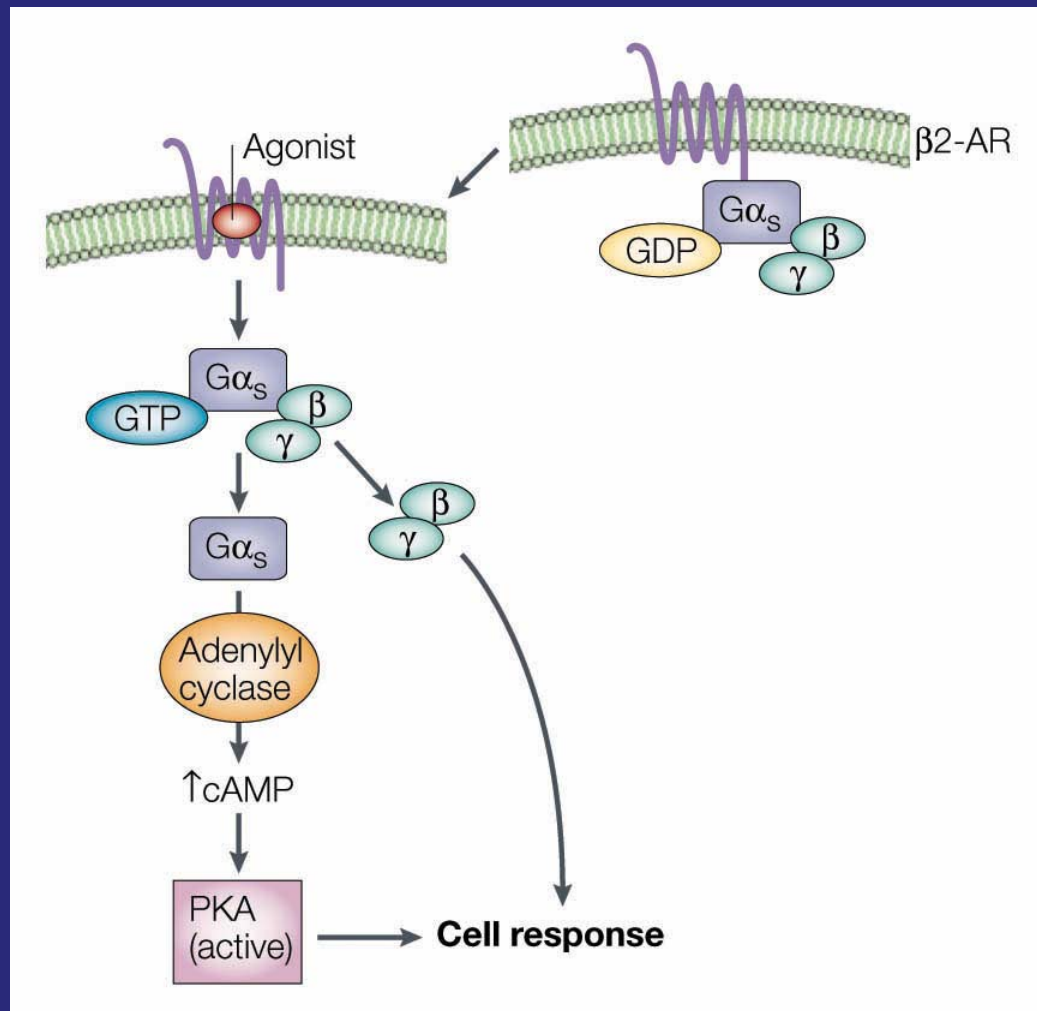
- Ej. Efectos de epinefrina sobre el metabolismo del glicógeno.
- Epinefrina (adrenalina) es liberada desde la glándula adrenal en momentos de estrés.



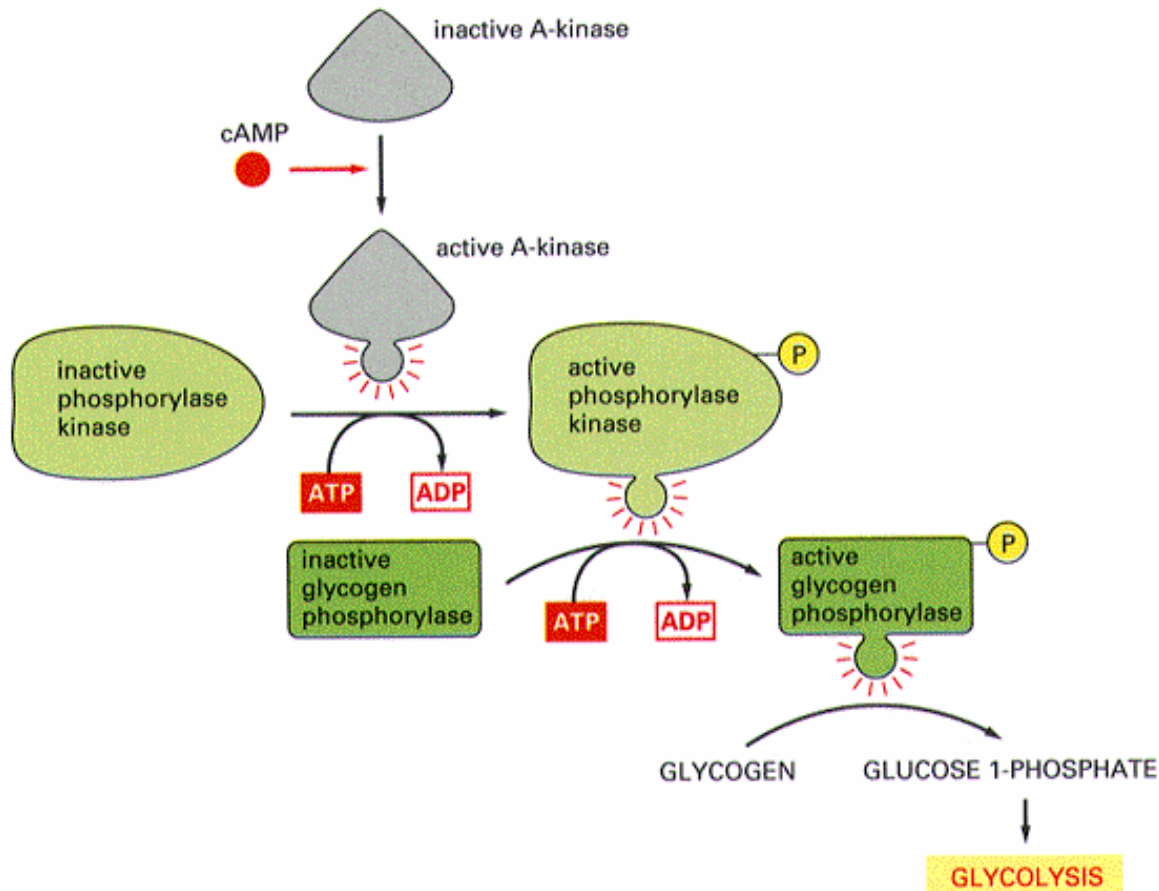
Reacción al estrés y receptores coplados a Proteína G

- Ej. Efectos de epinefrina sobre el metabolismo del glicógeno.
- Epinefrina (adrenalina) es liberada desde la glándula adrenal en momentos de estrés.
- Tiene 2 efectos sobre el metabolismo del glicógeno: inhibe la síntesis de glicógeno y promueve la degradación de glicógeno.
- Este efecto es mediado una cascada de señalización que involucra receptores acoplados a proteína G.

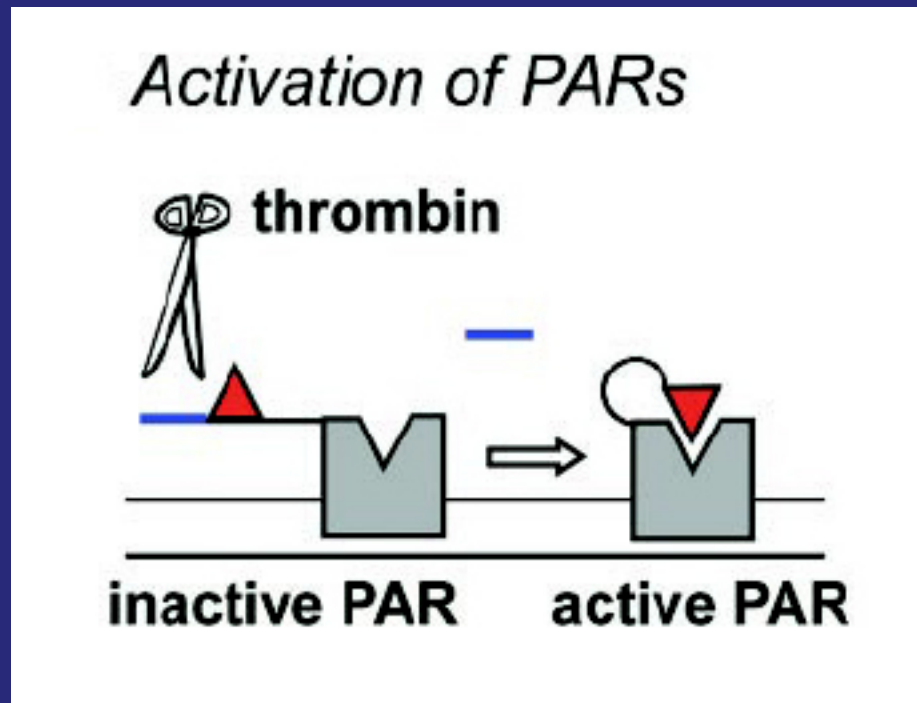
Respuesta a adrenalina



- PKA activada fosforila a la Fosforilasa quinasa.
- Fosforilasa quinasa fosforila y activa a la glicógeno fosforilasa que cataliza la degradación de glicógeno.



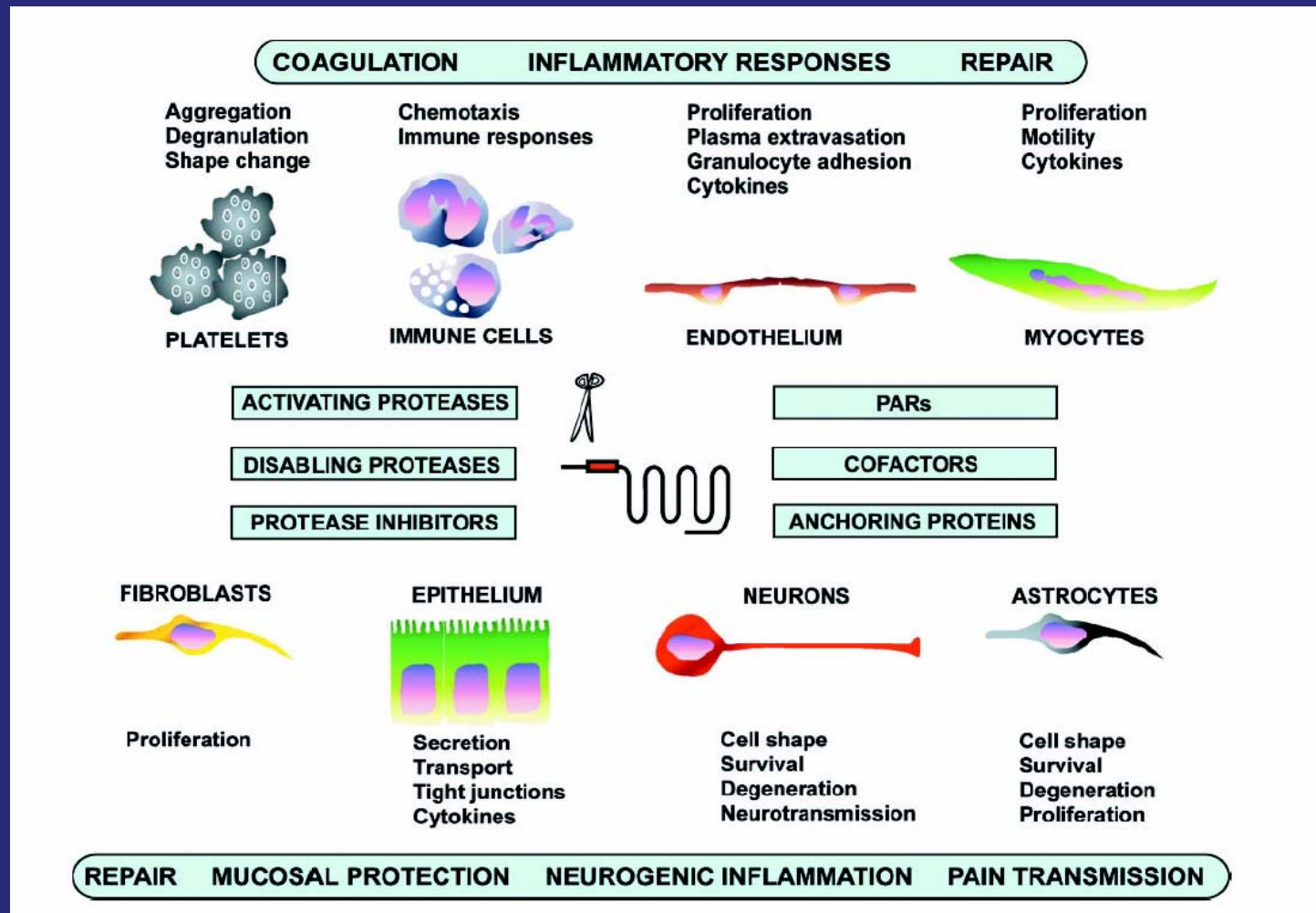
Receptores Activados por Proteasas PAR



PAR (1 - 4).

Receptores Activados por Proteasas

PAR



Se han identificado más de 1000 receptores acoplados a prot G. Incluyen a NT, neuropéptidos y hormonas peptídicas.

Participan en la percepción del olfato, gusto y visión.

Estructuralmente:

Recept comprende 7 alfa-hélices que transmembrana.

Unión a ligando en extracelular permite un cambio conformacional que facilita interacción con prot G.

Esta interacción activa a la prot.G.

Prot.G está conformada por 3 subunidades:

Alfa, beta y gama. Se conocen en gral como prot G heterotrimérica.

La subunidad alfa se une a los nucleótidos de guanina y así regula su actividad.

En estado inactivo G-alfa está unida a GDP. La unión al receptor activado gatilla el intercambio de GDP por GTP. La subunidad alfa-GTP se disocia de beta-gama que permanece asociado al receptor. La actividad de alfa-GTP es terminada por hidrólisis del GTP a GDP, lo que permite nuevamente la asociación del complejo.

En el genoma de mamíferos existen 16 subunidades diferentes para subunidad alfa, 5 para beta y 11 para gama.

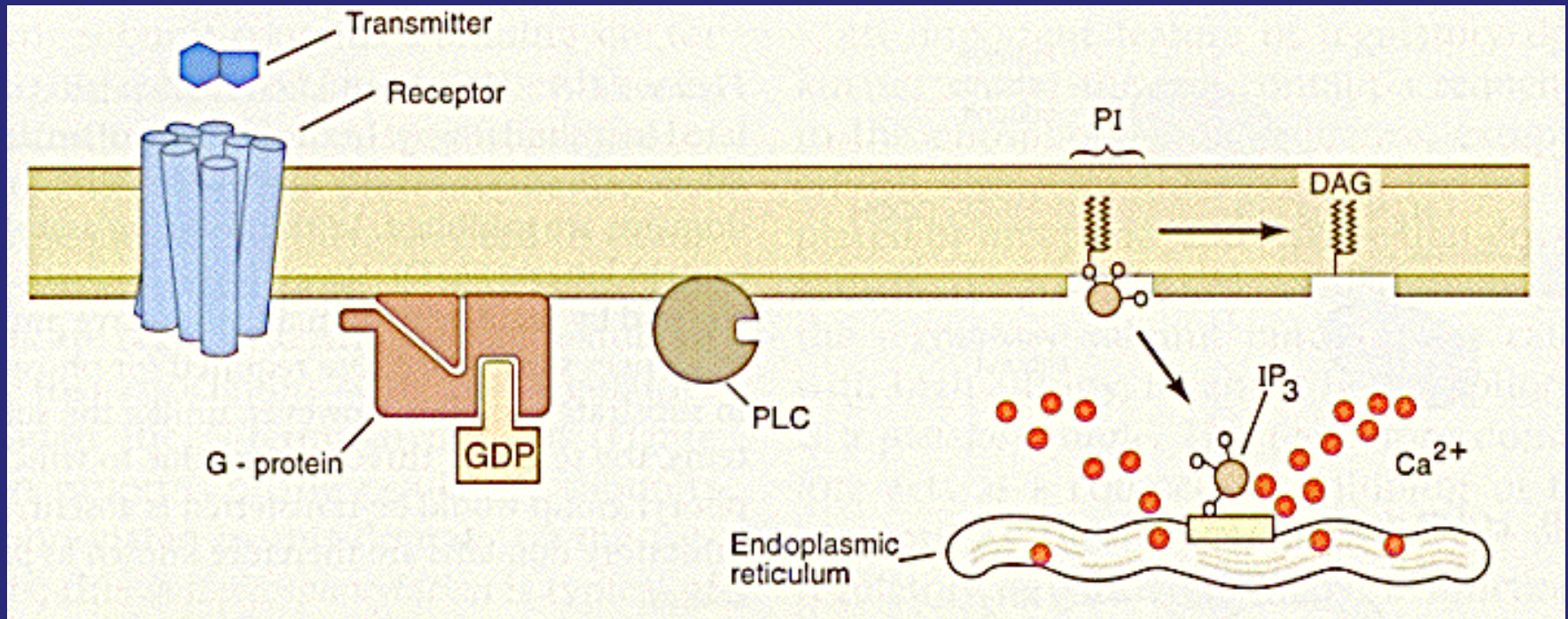
Por ejemplo, el receptor de epinefrina se asocia a la subunidad Gs (alfa). Esta Galfa estimula a la adenilato ciclasa. Existen Gi que operan de la forma contraria inhibiendo a esta enzima.

Las subunidades alfa y beta-gama pueden regular a canales iónicos. Un ejemplo es el caso de acetilcolina, que tiene efectos diferentes en músculo cardíaco, esquelético o tejido nervioso.

En tejido nervioso y músculo, el receptor de acetilcolina es un canal iónico activado por ligandos.

En miocardio el recep de acetilcolina se asocia a Gi, lo que lleva a que se inhiba la adenilato ciclasa. Además Gi abre canales de K⁺, lo que retarda la contracción del músculo cardíaco.

Another signaling cascade: PLC-mediated cascade



phospholipaseC

