

Receptores acoplados a proteína G

Henning Ulrich



A Brief History of G Protein Coupled Receptors

Nobel Lecture, December 8, 2012

by Robert J. Lefkowitz

Howard Hughes Medical Institute, Duke University Medical Institute, Durham, North Carolina 27710 USA.

A descoberta de Lefkowitz levou à constatação subsequente de que existe uma família inteira de receptores com funcionamento semelhante - os receptores acoplados à proteína G. Esses receptores desempenham um papel fundamental na comunicação celular.

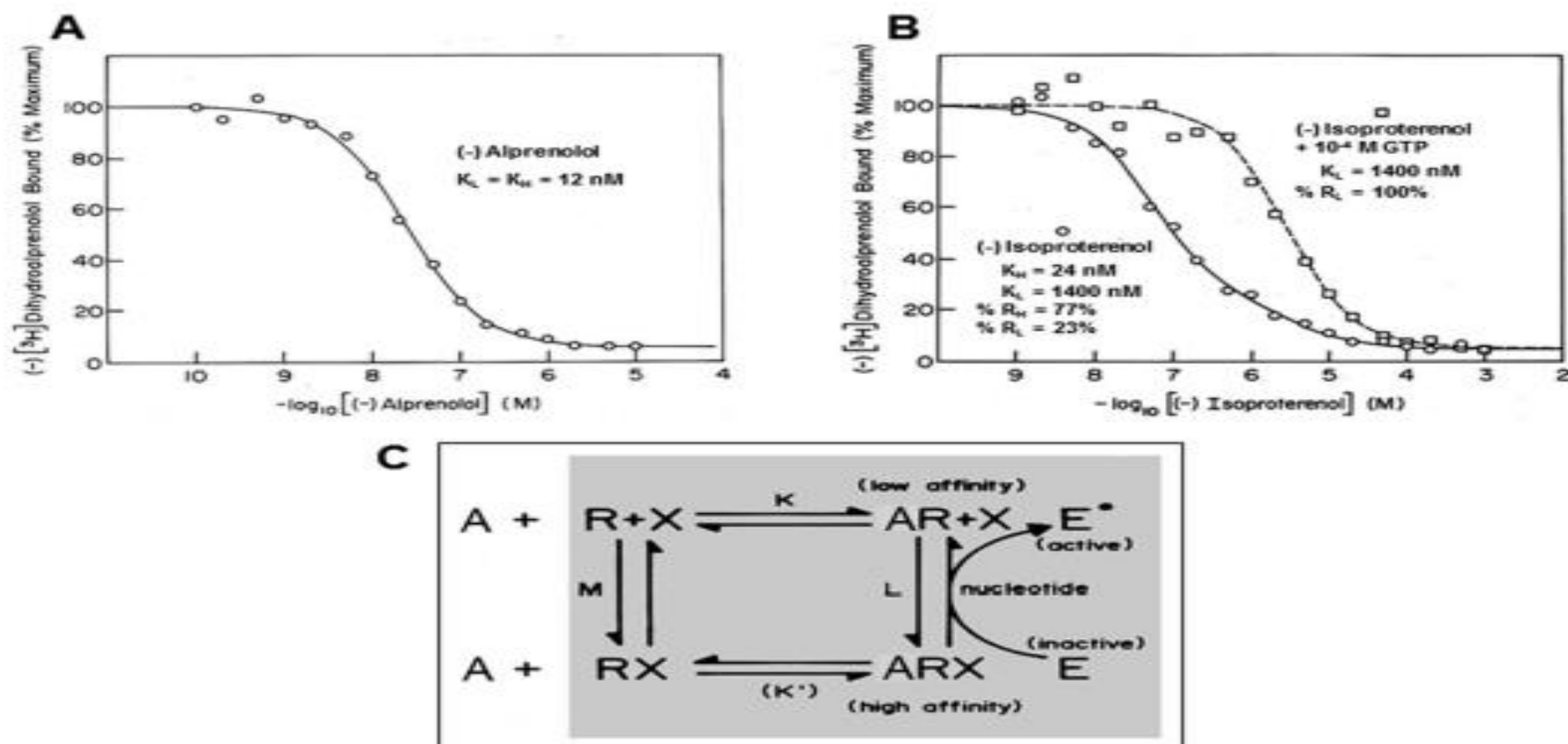


FIGURE 1. Radioligand binding to the β_2 -adrenergic receptor from frog erythrocyte membranes.

A. Computerized curve fitting of binding data from displacement of [^3H] dihydroalprenolol by the antagonist (-) alprenolol. B. Displacement by the agonist (-) isoproterenol in the presence (\square - \square) or absence (\circ - \circ) of 10^{-4} M GTP . C. The ternary complex model. A and B are reproduced with permission from reference 11, C is reproduced from reference 12.

Receptores acoplados a proteína G

- Também chamados de 7-TM

✓ Receptores metabotrópicos

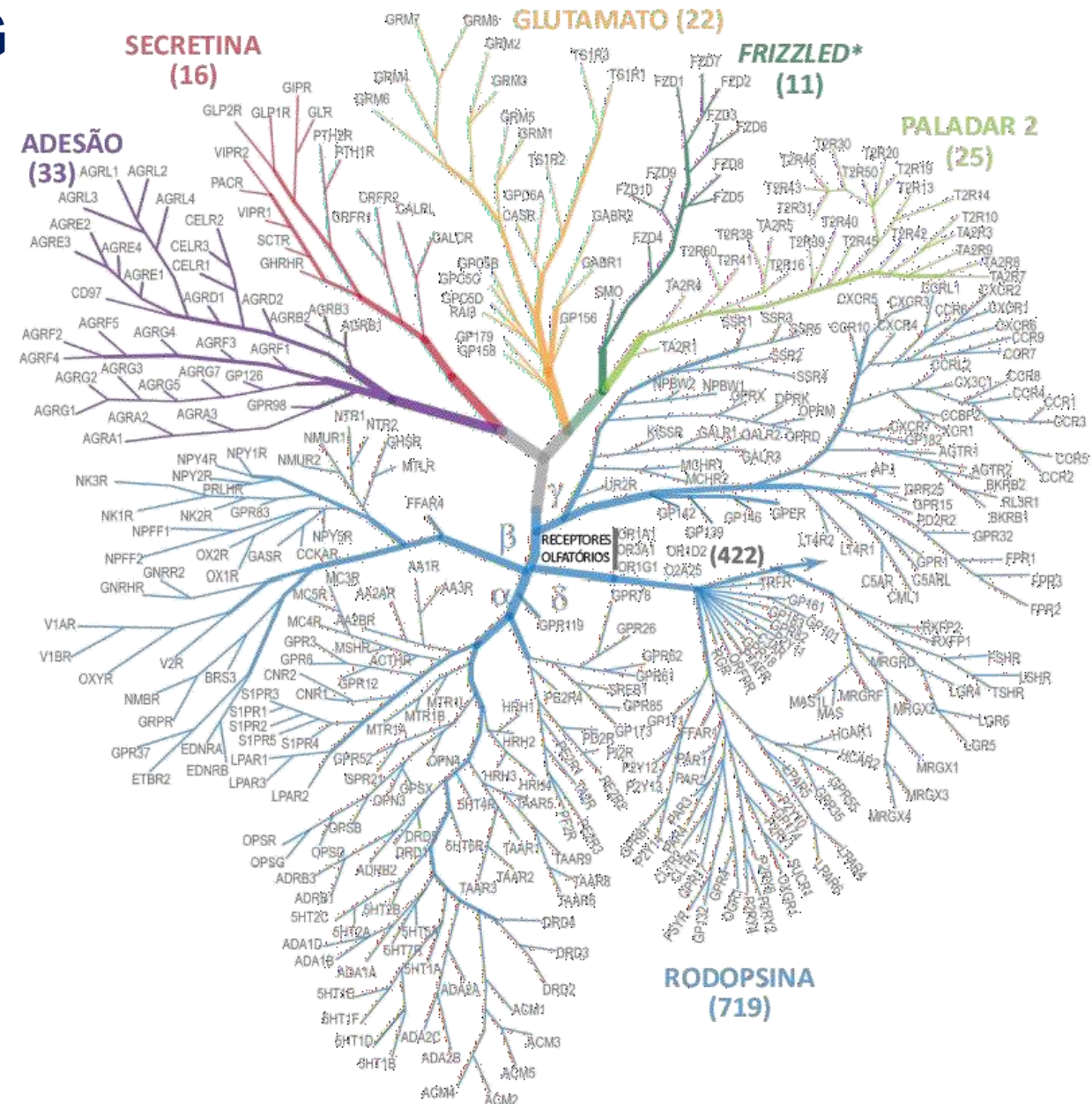
✓ Maior família

✓ Encontrados em todos eucariotos

✓ Local de ação de quase metade dos fármacos conhecidos

✓ muscarínicos, adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, opioides, canabinoides (anandamida), olfatórios. Receptores da(o) angiotensina, endotelina, paladar...

Transmitem informação para a célula, ligando-se à proteínas (proteína G) ligadas na membrana que, após ativadas pelo complexo agonista-receptor, disparam processos bioquímicos celulares.



FONTE: BRUNTON, L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMAN, B. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. Fig. 3-9.

Receptores acoplados a Proteínas G

~1/2 dos fármacos atuam sobre GPCR

Sistema de transdução de sinal formado por 3 componentes:

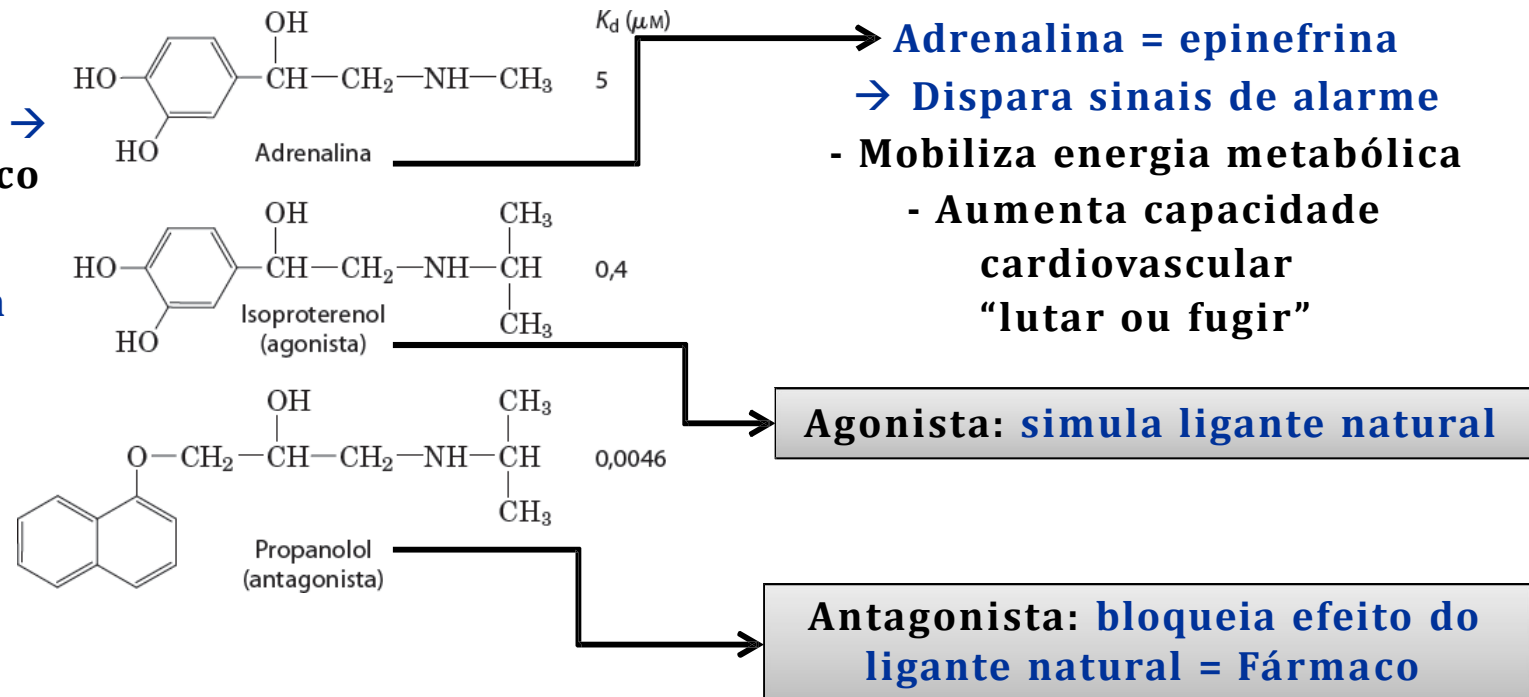
- 1) Receptor de membrana plasmática com 7 segmentos transmembrana
- Receptor hepta-helicoidais
- 2) Proteína G que alterna entre forma ativa (GTP) e inativa (GDP)
- 3) Proteína G-GTP ativa uma enzima que libera 2º mensageiros

Protótipo de funcionamento GPCR → Receptor β-adrenérgico

Receptor adrenalina

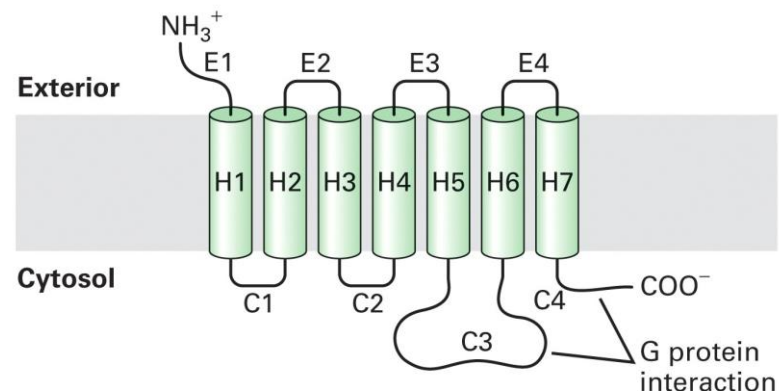
4 tipos básicos:

α_1 , α_2 , β_1 , β_2

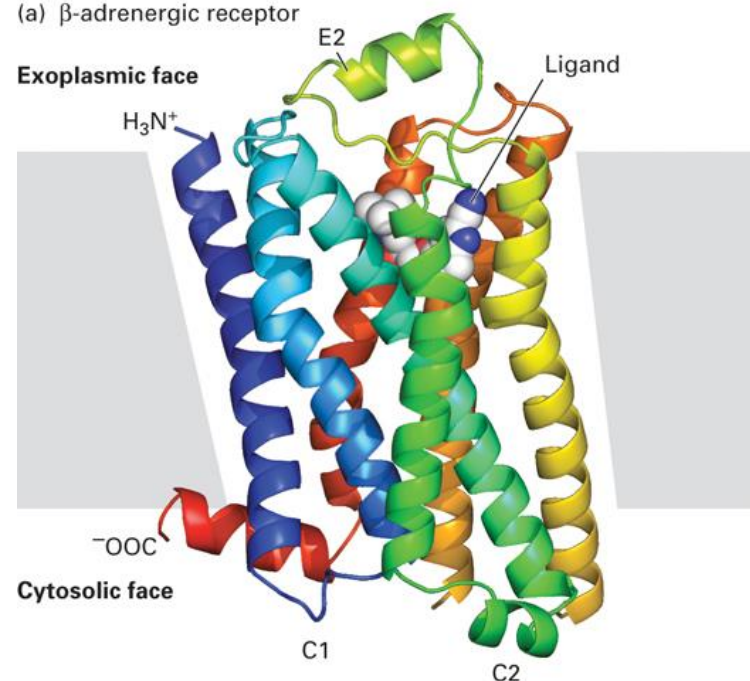


Estrutura dos GPCRs

Os receptores acoplados à proteína G (GPCRs) são a classe mais numerosa de receptores na maioria dos eucariotos. A ativação do receptor pela ligação do ligante ativa uma proteína G trimérica associada, que, por sua vez, interage com proteínas de transdução de sinal a jusante. Todos os GPCRs são proteínas integrais de membrana que têm uma estrutura comum de 7 segmentos transmembrana. O domínio de ligação ao hormônio/ligante é formado por aminoácidos localizados no lado externo da membrana e/ou no interior da membrana.



(a) β -adrenergic receptor



Receptores acoplados a Proteínas G

GPCR: *G protein-coupled receptors*

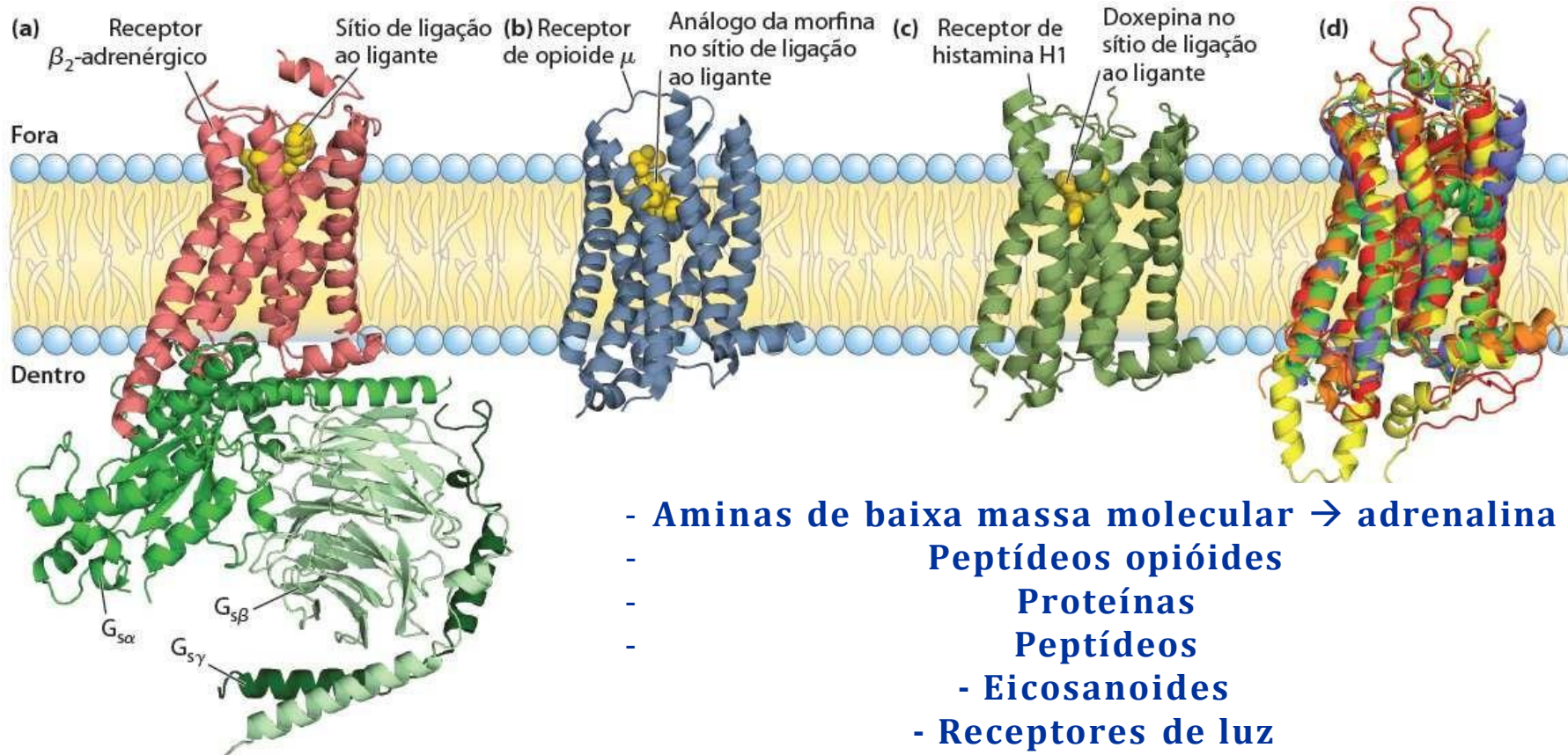
~1/2 dos fármacos atuam sobre GPCR

→ ~1000 genes em humanos → ~150 órfãos (sem ligantes descritos)

~350 para hormônios e outras moléculas endógenas

~ 500 para receptores olfativos e gustativos → moléculas exógenas

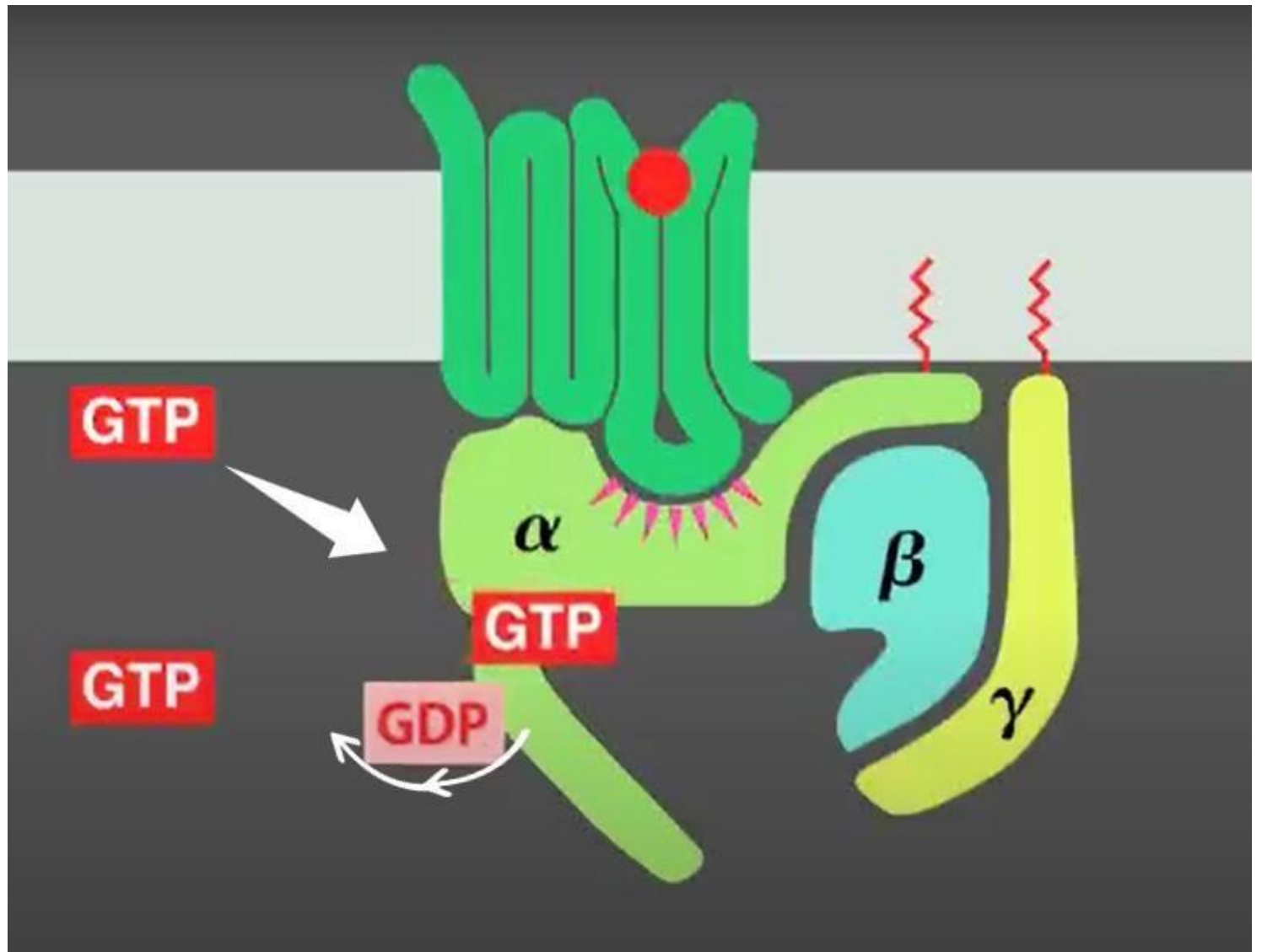
→ Alta conservação estrutural e funcional



✓ Ativação

✓ Todo o mecanismo resulta em AMPLIFICAÇÃO

- G_q → ativa a fosfolipase C-β
- G_s → ativa a adenilato ciclase
- G_i → inibe a adenilato ciclase



Proteínas G triméricas e seus efetores

Há 21 proteínas $G\alpha$ diferentes codificadas no genoma humano. As proteínas G que contêm essas subunidades são ativadas por diferentes GPCRs e regulam uma variedade de proteínas efetoras diferentes. Os efetores mais comuns sintetizam segundos mensageiros, como AMPc, IP₃, DAG e GMPc. No caso do AMPc, uma subunidade estimuladora $G_{\alpha s}$ ativa a adenilil ciclase e a produção de AMPc, enquanto uma subunidade inibidora $G_{\alpha i}$ inibe a adenilil ciclase e a produção de AMPc.

G_{α} Class	Associated Effector	2nd Messenger	Receptor Examples
$G_{\alpha s}$	Adenylyl cyclase	cAMP (increased)	β -Adrenergic (epinephrine) receptor; receptors for glucagon, serotonin, vasopressin
$G_{\alpha i}$	Adenylyl cyclase K ⁺ channel ($G_{\beta\gamma}$ activates effector)	cAMP (decreased) Change in membrane potential	α_2 -Adrenergic receptor Muscarinic acetylcholine receptor
$G_{\alpha olf}$	Adenylyl cyclase	cAMP (increased)	Odorant receptors in nose
$G_{\alpha q}$	Phospholipase C	IP ₃ , DAG (increased)	α_1 -Adrenergic receptor
$G_{\alpha o}$	Phospholipase C	IP ₃ , DAG (increased)	Acetylcholine receptor in endothelial cells
$G_{\alpha t}$	cGMP phosphodiesterase	cGMP (decreased)	Rhodopsin (light receptor) in rod cells

*A given G_{α} subclass may be associated with more than one effector protein. To date, only one major $G_{\alpha s}$ has been identified, but multiple $G_{\alpha q}$ and $G_{\alpha i}$ proteins have been described. Effector proteins commonly are regulated by G_{α} but in some cases by $G_{\beta\gamma}$ or the combined action of G_{α} and $G_{\beta\gamma}$. IP₃ = inositol 1,4,5-trisphosphate; DAG = 1,2-diacglycerol.

Receptores acoplados a Proteínas G

Receptor β -adrenérgico
 → Protótipo do grupo
 → Presente no músculo esquelético, fígado e adipócitos

- Degradação de glicogênio e triacilgliceróis

Proteína G → Ancorada a membrana via palmitoil

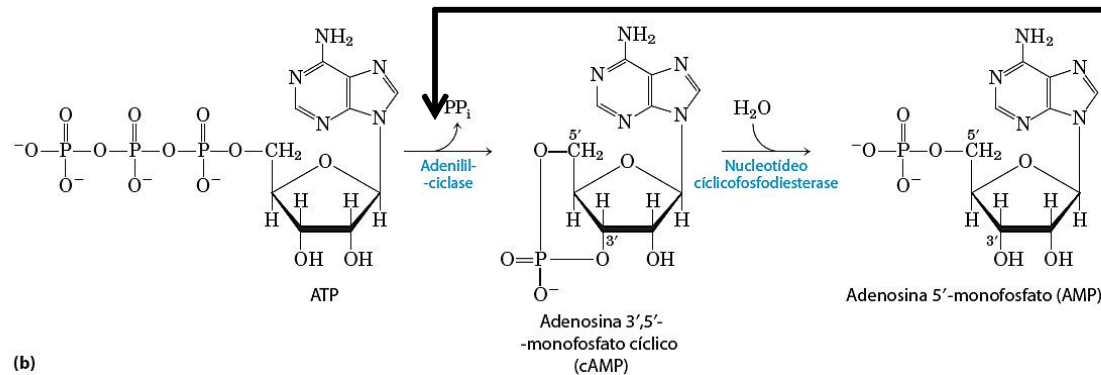
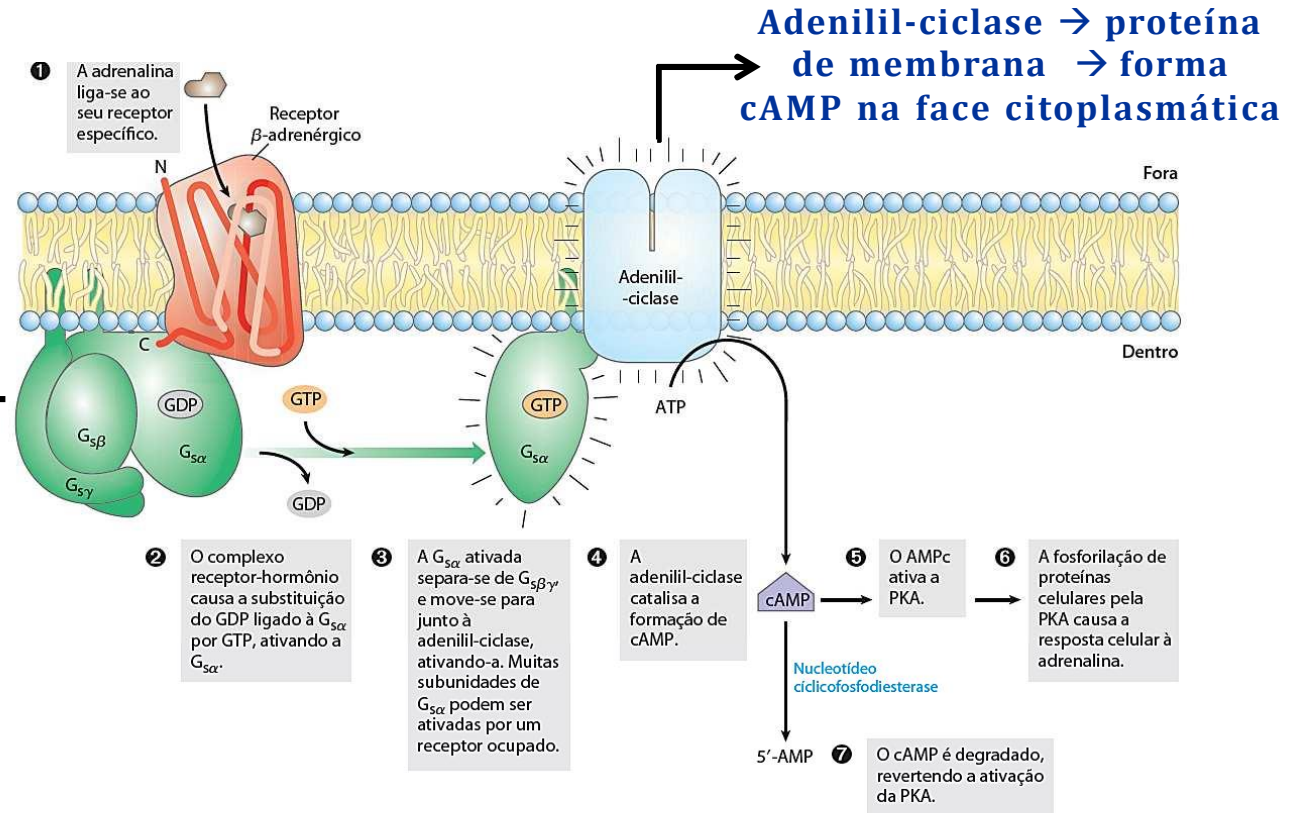
→ G_s - estimulatória → Forma inativa →

Heterotrímero $\alpha\beta\gamma$

$G_{s\alpha\beta\gamma}(GDP)$ → Ativação do receptor

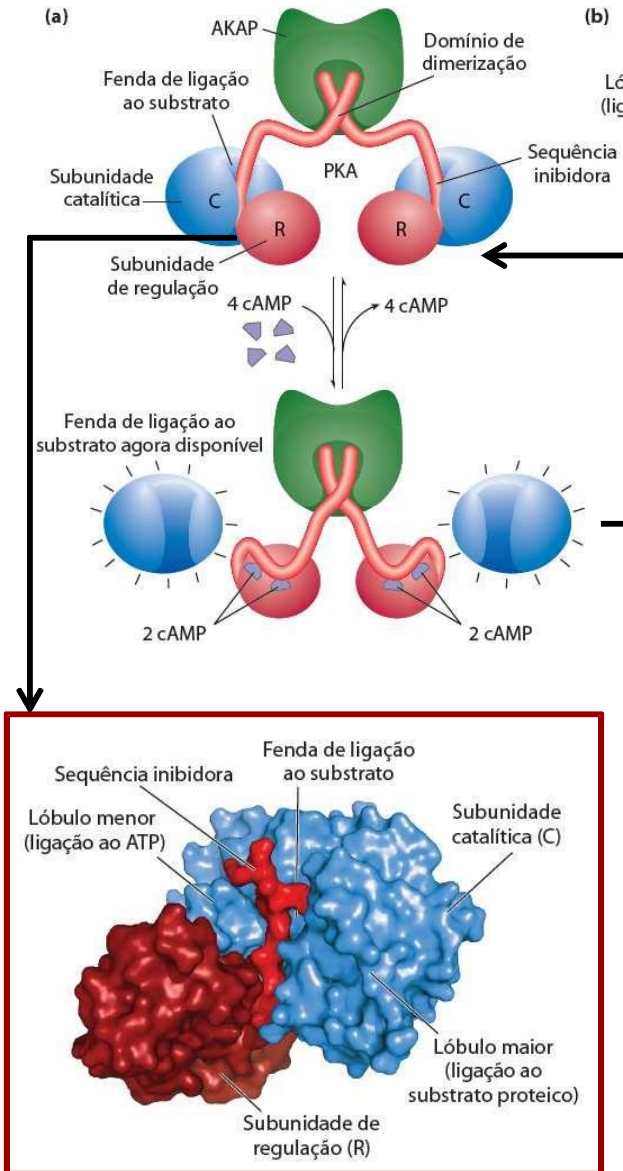
- dissociação da $G_{s\alpha}(GDP)$
 - Dissociação do GDP

- Ligação do GTP
 → Ativação da Adenilil-ciclase



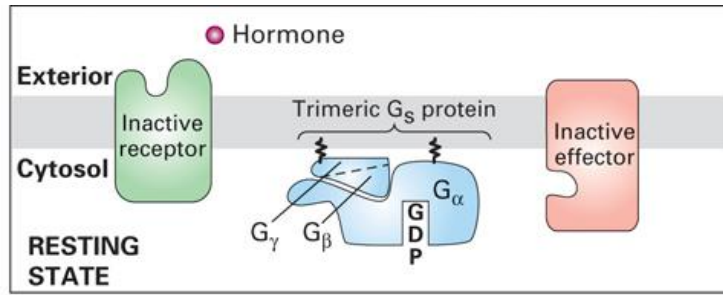
(b)

Receptores acoplados a Proteínas G

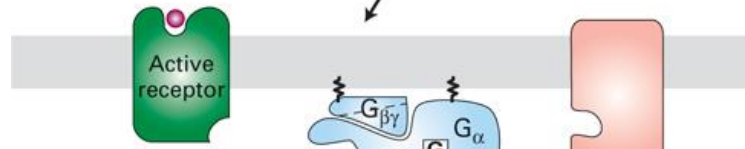


1) cAMP ativa a PKA induzindo a dissociação da cadeia catalítica ativa da cadeia regulatória inibitória

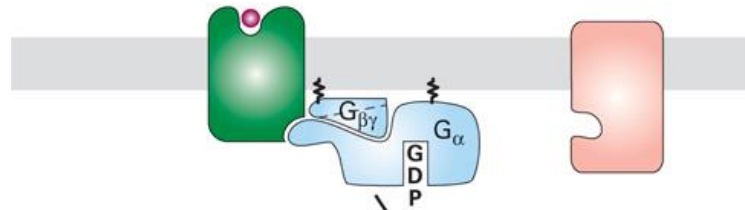
2) Fosforilação indiscriminada de proteínas diversas como Glicogênio Fosforilase Kinase (degradação de glicogênio) e Glicogênio Sintase kinase (inibição da síntese de glicogênio)
→ Susceptível a cascata de amplificação de sinal



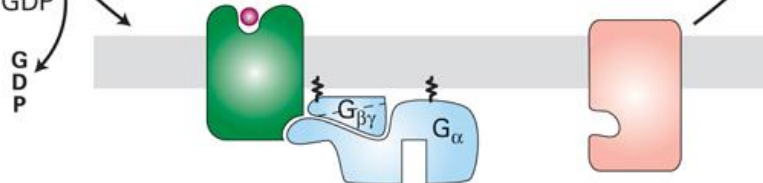
1 Binding of hormone induces a conformational change in receptor



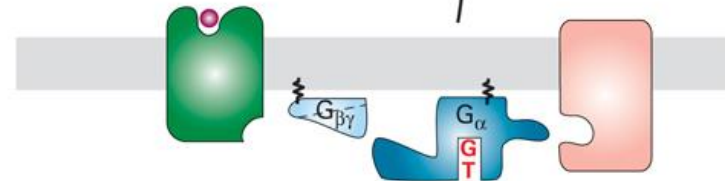
2 Activated receptor binds to G_α subunit



3 Activated receptor causes conformational change in G_α , triggering dissociation of GDP



5 Hormone dissociates from receptor; G_α binds to effector, activating it



6 Hydrolysis of GTP to GDP causes G_α to dissociate from effector and reassociate with $G_\beta\gamma$



4 Binding of GTP to G_α triggers dissociation of G_α both from the receptor and from $G_\beta\gamma$



Enzimas fosforiladas pela proteína quinase A

TABELA 12-2 Algumas enzimas e outras proteínas reguladas por fosforilação dependente de cAMP (por PKA)

Enzima/proteína	Sequência fosforilada*	Rota/processo regulado
Glicogênio-sintase	RASCTSSS	Síntese de glicogênio
Cinase da fosforilase <i>b</i> subunidade α subunidade β	VEFRRLSI } RTKRSGSV }	Degradação de glicogênio
Piruvato-cinase (de fígado de rato)	GVLRRASVAZL	Glicólise
Complexo piruvato-desidrogenase (tipo L)	GYLRRASV	Piruvato a acetil-CoA
Lipase sensível a hormônio	PMRRSV	Mobilização de triacilgliceróis e oxidação de ácidos graxos
Fosfofrutocinase-2/frutose-2,6-bifosfatase	LQRRRGSSIPQ	Glicólise/gliconeogênese
Tirosina-hidroxilase	FIGRRQSL	Síntese de L-dopa, dopamina, noradrenalina e adrenalina
Histona H1	AKRKASGPPVS	Condensação do DNA
Histona H2B	KKAKASRKESYSVYVYK	Condensação do DNA
Fosfolambano cardíaco (regulador da bomba cardíaca)	AIRRAST	[Ca ²⁺] intracelular
Inibidor 1 da proteína-fosfatase-1	IRRRRPTP	Desfosforilação de proteínas
Sequência consenso da PKA [†]	xR[RK]x[ST]B	Muitas

Receptores acoplados a Proteínas G

→ Todo sistema de transdução de sinal tem um mecanismo de término de resposta

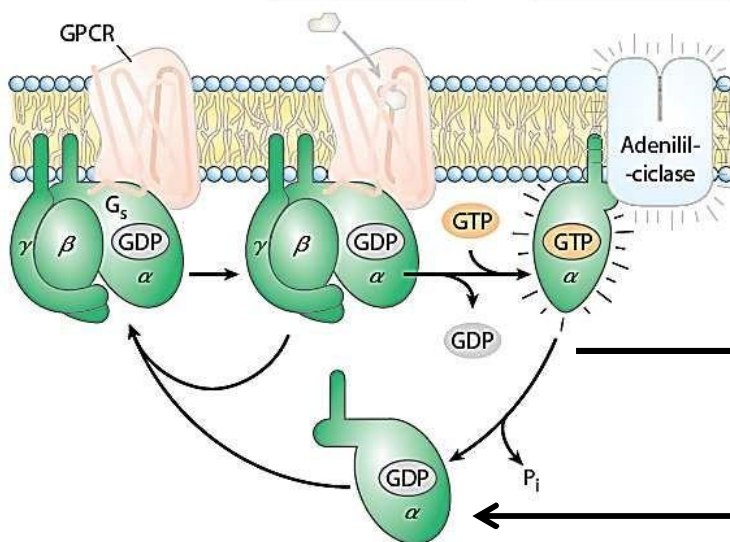
Mecanismos de desligamento da ativação dos receptores β -adrenérgicos

1) Depende da dissociação do $G_{s\alpha}$ -GTP da adenilil ciclase

2) Atividade GTPase intrínseca da $G_{s\alpha}$ sobre o próprio GTP

- Existem proteínas ativadores da atividade GTPase (GAP) intrínseca da $G_{s\alpha}$

- 1 G_s está inativa quando ligada a GDP; ela não pode ativar a adenilil-ciclase.
- 2 Contato entre G_s e o complexo hormônio-receptor causa a substituição do GDP ligado por GTP.
- 3 G_s ligada a GTP se dissocia em subunidades α e $\beta\gamma$. $G_{s\alpha}$ -GTP é ativada; ela pode ativar a adenilil-ciclase.



- 4 O GTP ligado a $G_{s\alpha}$ é hidrolisado pela atividade GTPásica intrínseca da proteína; desta forma, $G_{s\alpha}$ inativa a si mesma. A subunidade α inativa reassocia-se com a subunidade $\beta\gamma$.

3) Hidrólise do cAMP →
fosfodiesterase de nucleotídeo
cíclico

4) Fosfoproteínas-fosfatases atuam
sobre as proteínas fosforiladas pela
PKA

Comutador binário autolimitante
Estímulo da $G_{s\alpha}$ (GTP) sobre a
Adenilil-ciclase é autolimitada
pela sua atividade GTPase
intrínseca

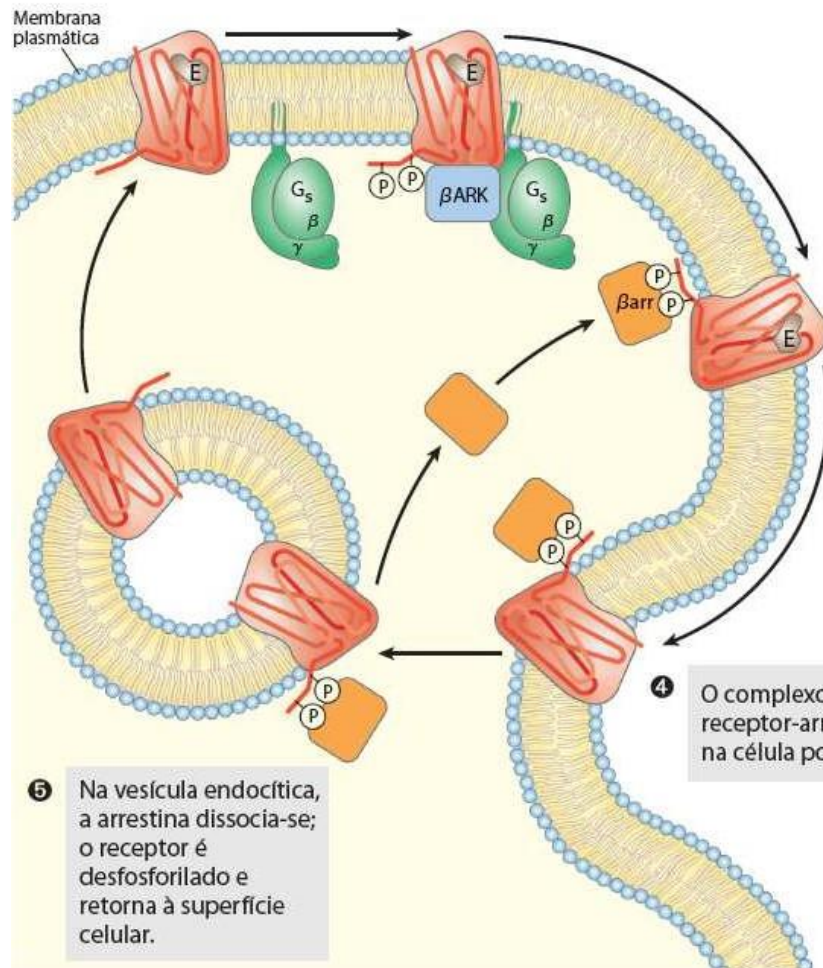
A $G_{s\alpha}$ (GDP) se reassocia ao $G_{s\beta\gamma}$ e
ao receptor de membrana

Receptores acoplados a Proteínas G

Dessensibilização de receptores β -adrenérgicos

1 A ligação de adrenalina (E) ao receptor β -adrenérgico promove a dissociação entre $G_{s\beta\gamma}$ e $G_{s\alpha}$ (não mostrado).

2 $G_{s\beta\gamma}$ recruta β ARK para a membrana, onde fosforila resíduos de Ser na extremidade carboxiterminal do receptor.



Processo que sequestra os receptores em vesículas no citoplasma.

→ Depende da fosforilação da face citoplasmática do receptor pela β -ARK (β -adrenergic receptor kinase)

- Família GRK (*G-protein coupled kinases*)

→ Bloqueio da interação com a Proteína G

→ Recrutamento da β -arrestina e Clatrina

→ Sequestro em vesículas citoplasmáticas

FIGURA 12-8 Dessensibilização do receptor β -adrenérgico na presença constante de adrenalina. Este processo é mediado por duas proteínas: cinase do receptor β -adrenérgico (β ARK) e β -arrestina (β arr; também chamada de arrestina-2).

cAMP é um 2º mensageiro multifuncional

Vários sistemas de transdução usam o cAMP

→ cAMP ativa a CREB (*cAMP response element binding protein*) → ativa transcrição gênica

Alguns sinais que utilizam cAMP como segundo mensageiro

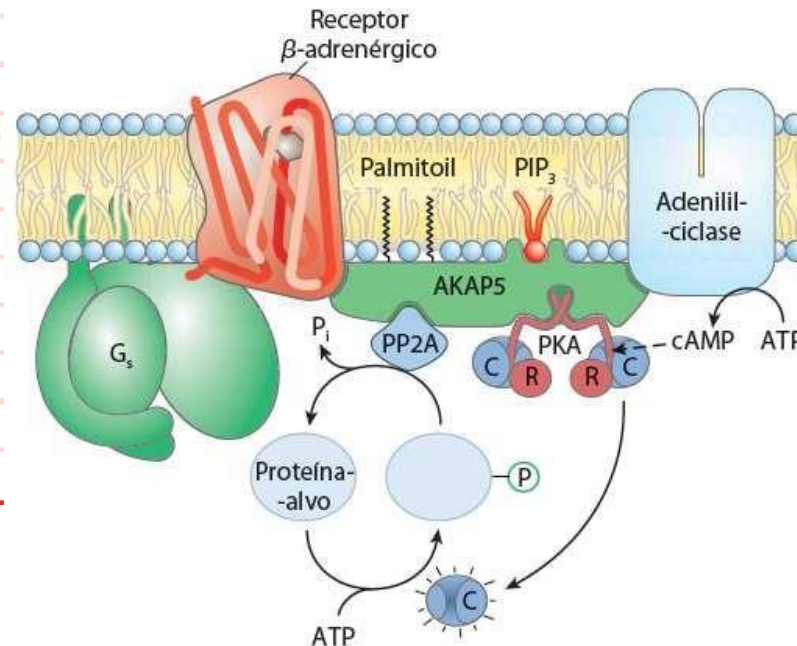
Corticotropina (ACTH)
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)
Dopamina [D ₁ , D ₂]
Adrenalina (β -adrenérgico)
Hormônio folículo-estimulante (FSH)
Glucagon
Histamina [H ₂]
Hormônio luteinizante (LH)
Hormônio estimulante de melanócitos (MSH)
Odorantes (muitos)
Hormônio da paratireoide
Prostaglandinas E ₁ , E ₂ (PGE ₁ , PGE ₂)
Serotonina [5-HT-1a, 5-HT-2]
Somatostatina
Moléculas de sabor (doce, amargo)
Hormônio estimulante da tireoide

→ Proteína G-inibitória → inibição da adenilil ciclase

- Estruturalmente similar a G_{s $\alpha\beta\gamma$}

- G_{I $\alpha\beta\gamma$} (GDP) interage com receptores específicos

→ [cAMP] reflete a integração de ambos os sistemas



→ Resposta ao cAMP pode ser breve e localizada

- Efeito dos complexos envolvendo proteínas de ancoragem da PKA (AKAP5)

Reúnem Balsas lipídicas

- Receptor-proteína G_{s $\alpha\beta\gamma$}
- Adenilil ciclase
- PKA
- cAMP fosfodiesterase
- Fosfoproteína fosfatase
- Outras

Respostas específicas do tecido à sinalização de AMPc

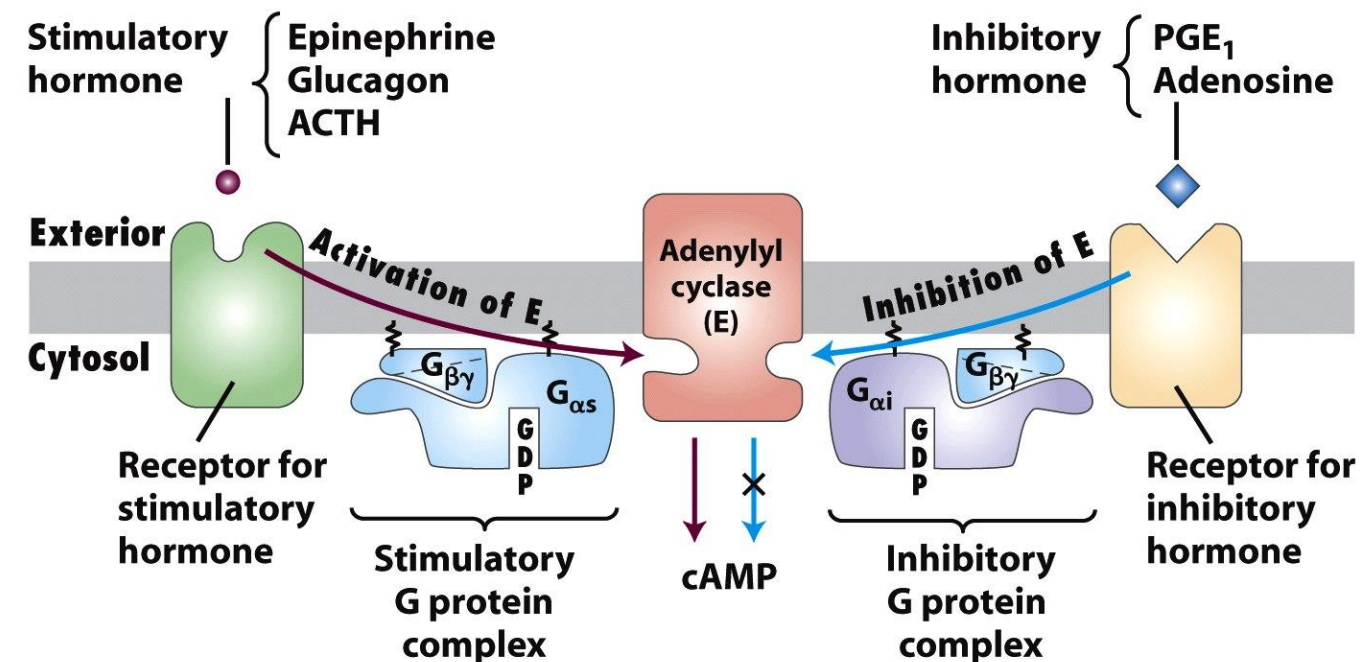
TABLE 15-2 Cellular Responses to Hormone-Induced Rise in cAMP in Various Tissues*

Tissue	Hormone Inducing Rise in cAMP	Cellular Response
Adipose	Epinephrine; ACTH; glucagon	Increase in hydrolysis of triglyceride; decrease in amino acid uptake
Liver	Epinephrine; norepinephrine; glucagon	Increase in conversion of glycogen to glucose; inhibition of glycogen synthesis; increase in amino acid uptake; increase in gluconeogenesis (synthesis of glucose from amino acids)
Ovarian follicle	FSH; LH	Increase in synthesis of estrogen, progesterone
Adrenal cortex	ACTH	Increase in synthesis of aldosterone, cortisol
Cardiac muscle	Epinephrine	Increase in contraction rate
Thyroid gland	TSH	Secretion of thyroxine
Bone	Parathyroid hormone	Increase in resorption of calcium from bone
Skeletal muscle	Epinephrine	Conversion of glycogen to glucose-1-phosphate
Intestine	Epinephrine	Fluid secretion
Kidney	Vasopressin	Resorption of water
Blood platelets	Prostaglandin I	Inhibition of aggregation and secretion

*Nearly all the effects of cAMP are mediated through protein kinase A (PKA), which is activated by binding of cAMP.
SOURCE: E. W. Sutherland, 1972, *Science* 177:401.

GPCRs que regulam a adenilil ciclase

A adenilil ciclase é uma enzima efetora que sintetiza o AMPc. As subunidades de $G\alpha$ -GTP se ligam aos domínios catalíticos da ciclase, regulando sua atividade. O $G\alpha_s$ -GTP ativa os domínios catalíticos, enquanto o $G\alpha_i$ -GTP os inibe. Um determinado tipo de célula pode expressar vários tipos de GPCRs que se ligam à adenilil ciclase. A atividade líquida da adenilil ciclase depende, portanto, do nível combinado de sinalização da proteína G por meio de vários GPCRs. No fígado, os GPCRs para epinefrina e glucagon ativam a ciclase. No tecido adiposo, a epinefrina, o glucagon e o ACTH ativam a ciclase via $G\alpha_s$ -GTP, enquanto a PGE1 e a adenosina inativam a ciclase via $G\alpha_i$ -GTP.



Regulação da degradação de glicogênio por glucagon

O glucagon desempenha um papel crucial na ativação dessa degradação de glicogênio. Aqui está uma visão geral do processo:

1. Estímulo para a liberação de glucagon: Quando os níveis de glicose no sangue diminuem (hipoglicemia), o pâncreas detecta essa diminuição e libera o hormônio glucagon. Isso pode ocorrer em situações de jejum, exercício intenso ou em resposta a uma queda repentina nos níveis de glicose sanguínea.

2. Receptor de membrana: O glucagon se liga aos receptores de membrana nas células do fígado e nos músculos. Esses receptores são conhecidos como receptores de glucagon.

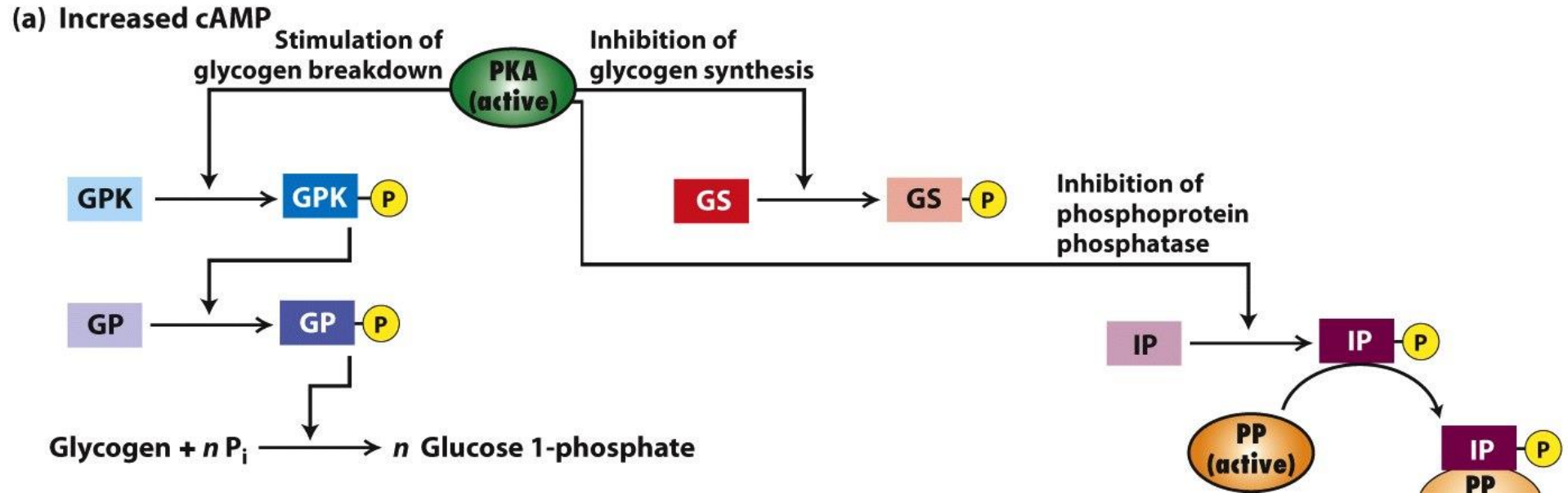
3. Ativação da cascata de sinalização: A ligação do glucagon ao seu receptor acoplado à proteína G desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que envolve várias enzimas e moléculas de sinalização, culminando na ativação da proteína quinase A (PKA).

4. Ativação da proteína quinase A (PKA): A PKA é uma enzima que fosforila (adiciona grupos fosfato) a várias proteínas envolvidas na degradação do glicogênio. Ela fosforila uma enzima chamada glicogênio fosforilase quinase, ativando-a.

5. Ativação da glicogênio fosforilase: A glicogênio fosforilase quinase ativa a glicogênio fosforilase, que é a enzima responsável pela quebra do glicogênio em glicose-1-fosfato. A glicose-1-fosfato é então convertida em glicose-6-fosfato e posteriormente liberada na corrente sanguínea como glicose.

6. Inibição da síntese de glicogênio: Além de ativar a degradação do glicogênio, o glucagon também inibe a síntese de glicogênio, agindo na enzima glicogênio sintase. A fosforilação da glicogênio sintase a torna menos ativa, diminuindo assim a formação de glicogênio novo.

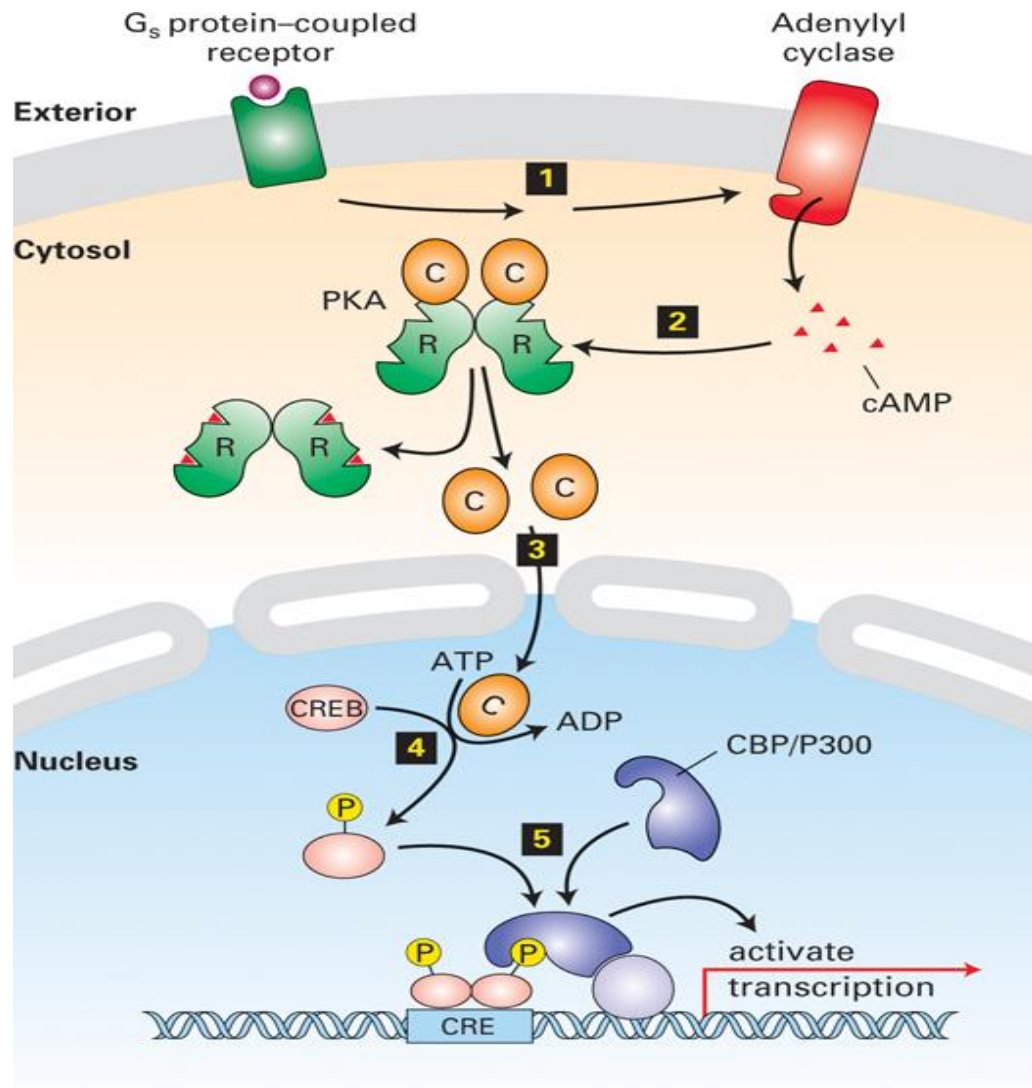
Regulação da degradação de glicogênio



Abbreviations:

- PKA Protein kinase A
- PP Phosphoprotein phosphatase
- GPK Glycogen phosphorylase kinase
- GP Glycogen phosphorylase
- GS Glycogen synthase
- !P Inhibitor of phosphoprotein phosphatase

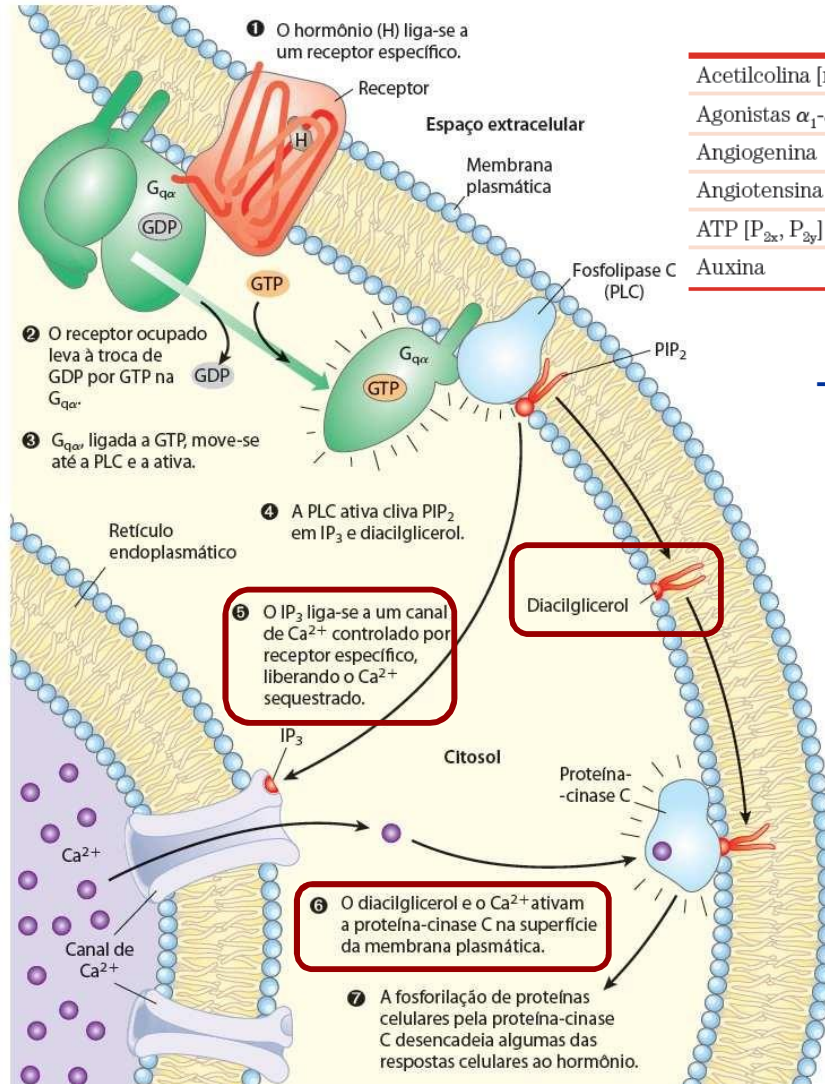
Ativação da transcrição gênica pela sinalização de GPCR do glucagon



Os domínios catalíticos da PKA liberados pelo AMPc entram no núcleo e fosforilam a proteína CREB (CRE-binding), que se liga às sequências CRE (cAMP-response element) a montante dos genes regulados pelo AMPc. Somente o p-CREB fosforilado tem atividade de ligação ao DNA. O p-CREB interage com outros TFs para ajudar a montar o mecanismo de transcrição do RNA Pol II nesses promotores. No fígado, a sinalização do glucagon por essa via ativa a transcrição dos genes necessários para a gliconeogênese.

GPCR podem estar acoplados a Fosfolipase C (PLC)- β

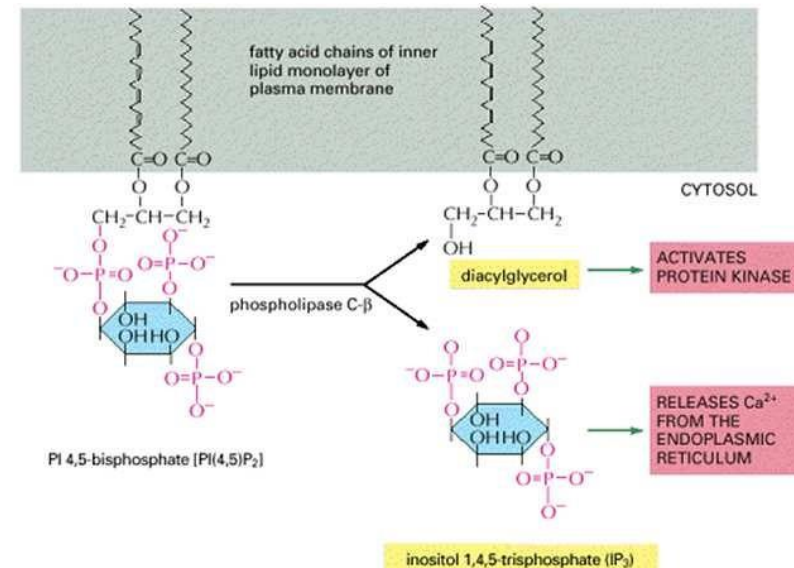
Respondem a ativação de hormônios diversos



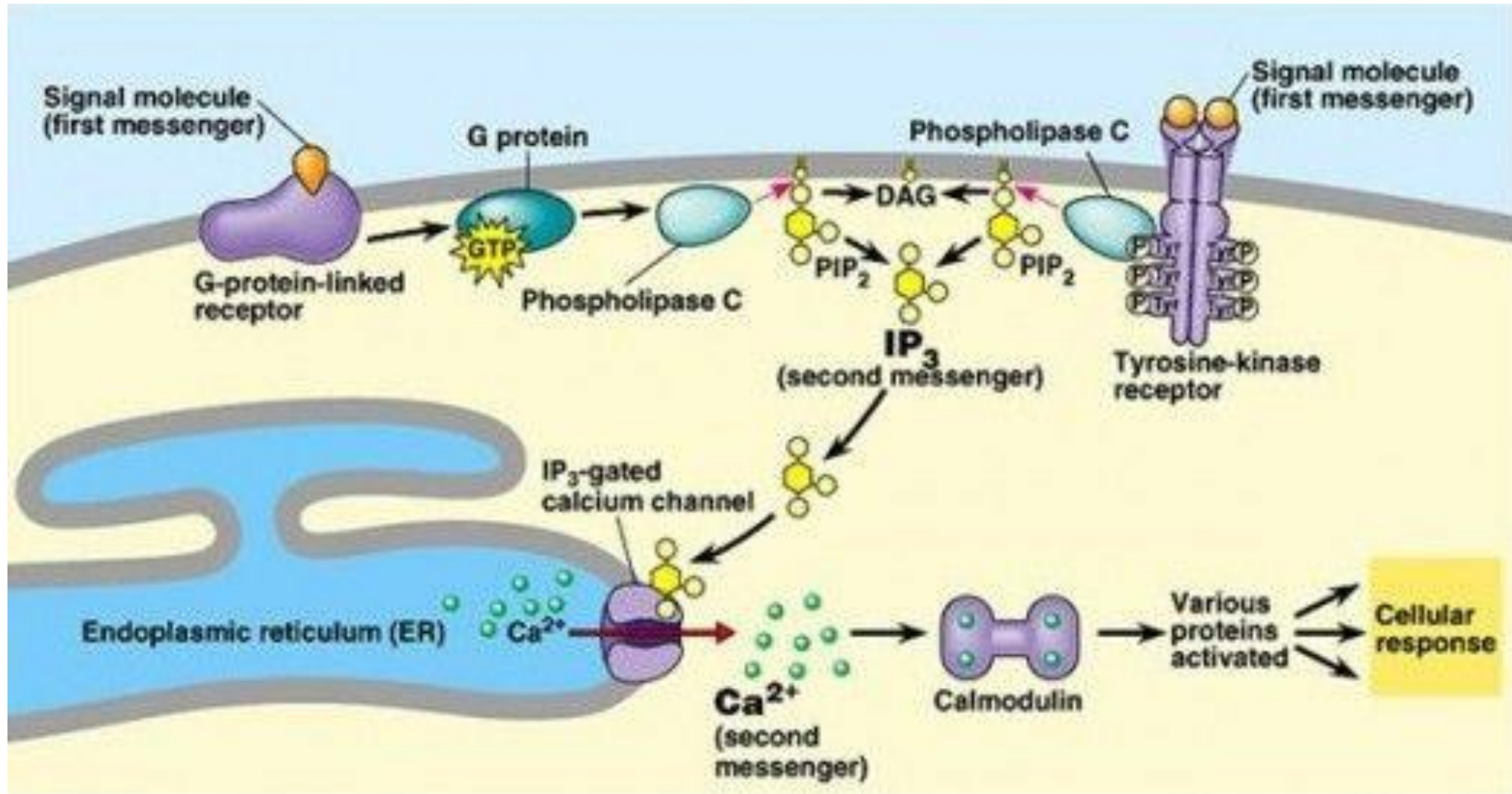
Alguns sinais que atuam por meio de fosfolipase C, IP_3 e Ca^{2+}

Acetilcolina [muscarínico M_1]	Peptídeo liberador de gastrina	Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)
Agonistas α_1 -adrenérgicos	Glutamato	Serotonina [5-HT-1c]
Angiogenina	Hormônio liberador de gonadotropina (GRH)	Hormônio liberador de tireotropina (TRH)
Angiotensina II	Histamina [H_1]	Hormônio antidiurético
ATP [P_{2x} , P_{2y}]	Luz (<i>Drosophila</i>)	
Auxina	Ocitocina	

Ação conjunta de 2º mensageiros
→ Diacilglicerol (DAG) → Ativa isoenzima da PKC
→ Inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3) → libera Ca^{2+}
 Ca^{2+} → Ativa isoenzima PKC



GPCR podem estar acoplados a Fosfolipase C (PLC)- β



Receptores adrenérgicos

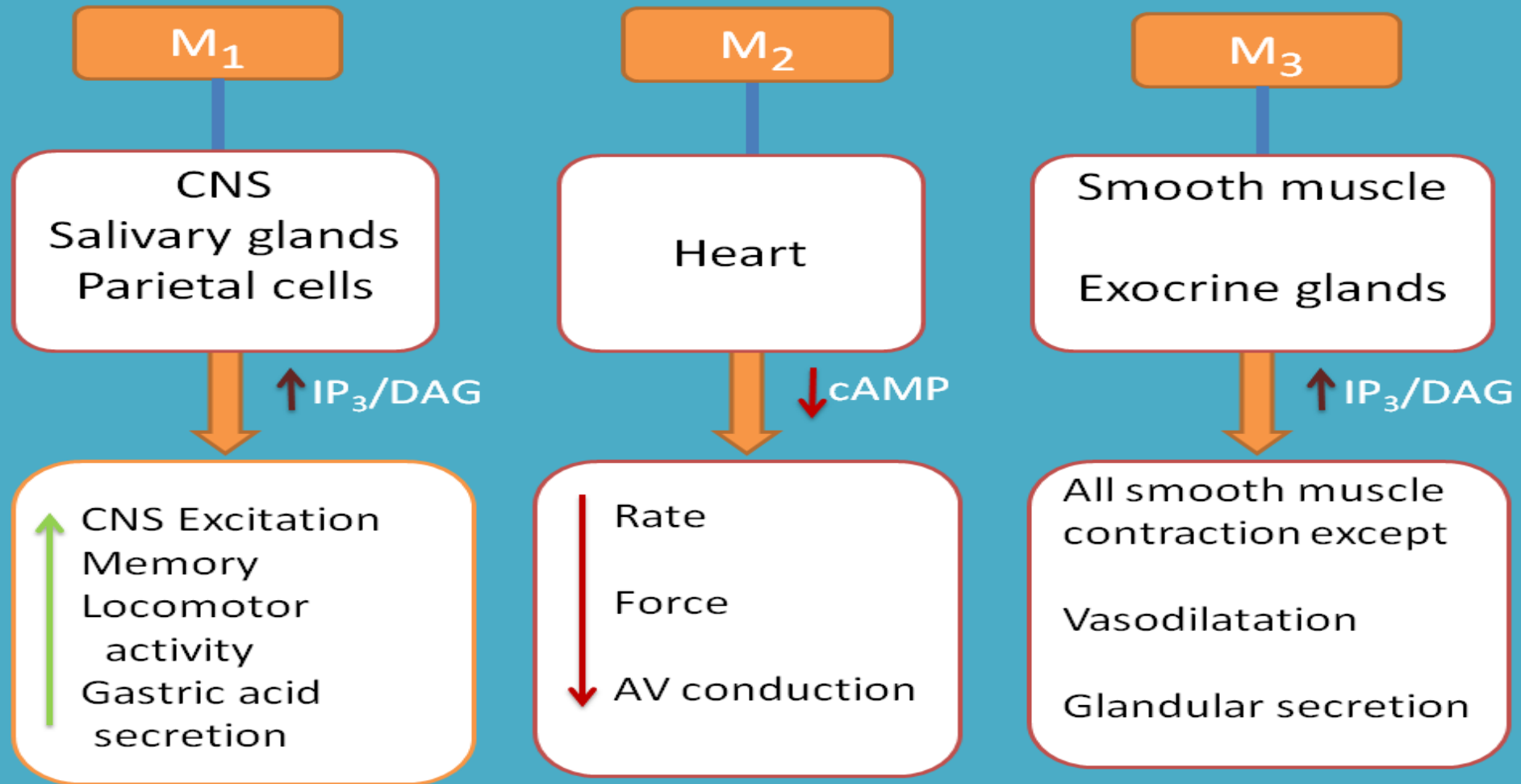
A adrenalina é um hormônio que sinaliza a resposta de "luta ou fuga". Ela eleva a frequência cardíaca, dilata as vias aéreas e mobiliza os estoques de energia de carboidratos e lipídios no fígado e no tecido adiposo. No coração, no fígado e no tecido adiposo, esses efeitos são mediados pela ligação aos GPCRs β_1 e β_2 -adrenérgicos. Ambos os GPCRs β -adrenérgicos sinalizam via G α_s , que ativa a adenilil ciclase e aumenta o [AMPc] intracelular.

O GPCR $\alpha 2$ -adrenérgico sinaliza via $G_{\alpha i}$, diminuindo a atividade da adenilil ciclase e o [AMPc] intracelular. O GPCR $\alpha 1$ -adrenérgico é acoplado ao $G_{\alpha q}$, que ativa a fosfolipase C (PLC) e sinaliza por meio da via IP3/DAG. A ligação aos GPCRs $\alpha 1$ -adrenérgicos estimula a degradação do glicogênio no fígado, enquanto o fluxo sanguíneo para os órgãos periféricos é reduzido.

A toxina da cólera, produzida pelo *Vibrio cholera*, bloqueia o $G_{\alpha s}$ -GTP no estado ativo, aumentando o [AMPc] no intestino grosso, causando perda de eletrólitos e água. A toxina da coqueluche, produzida pela *Bordetella pertussis*, bloqueia o $G_{\alpha i}$ -GDP no estado inativo, aumentando o [AMPc] no epitélio das vias aéreas, causando a secreção de muco nos tubos brônquicos, etc.

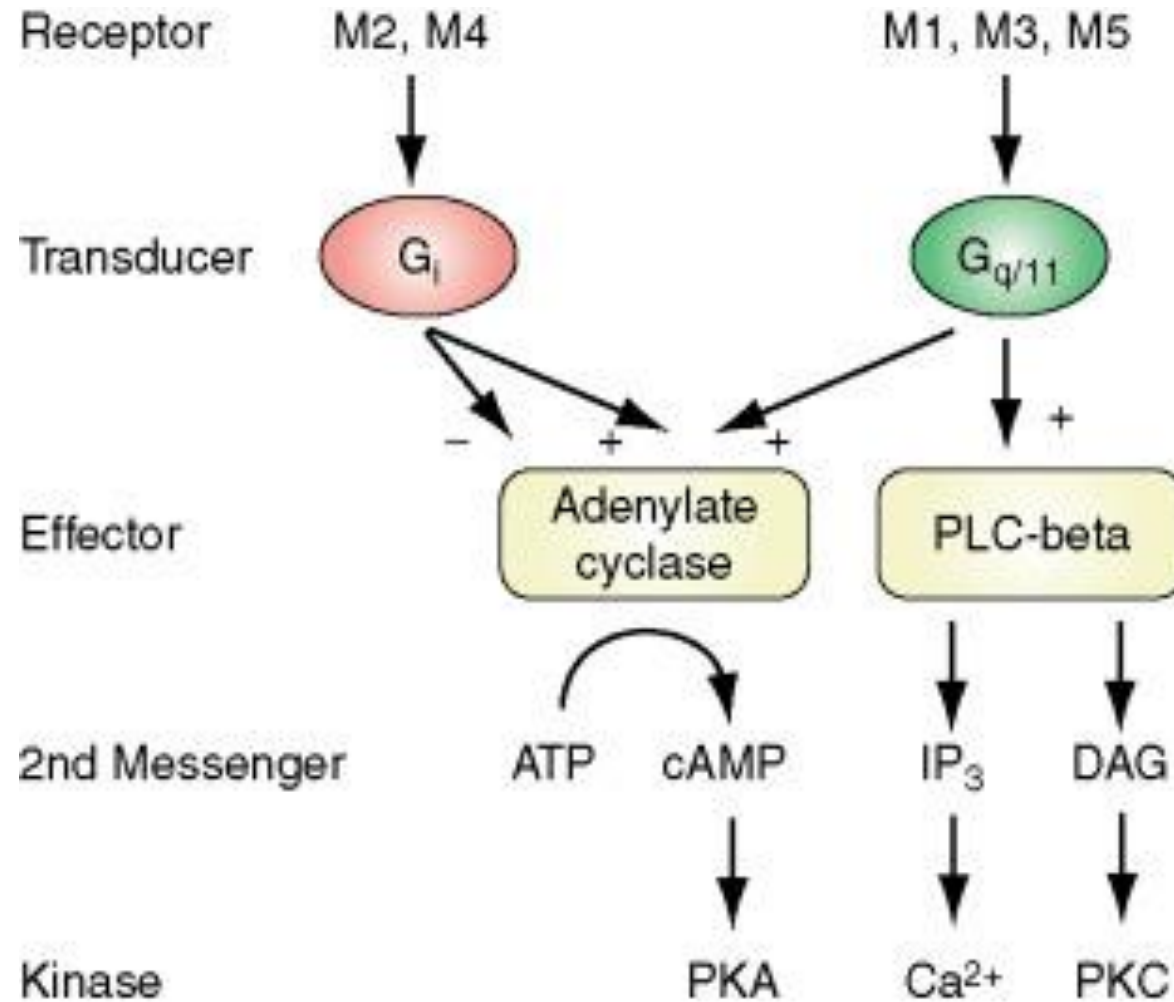
Muscarinic acetylcholine receptors

Muscarinic receptors are classified from M1 to M5.

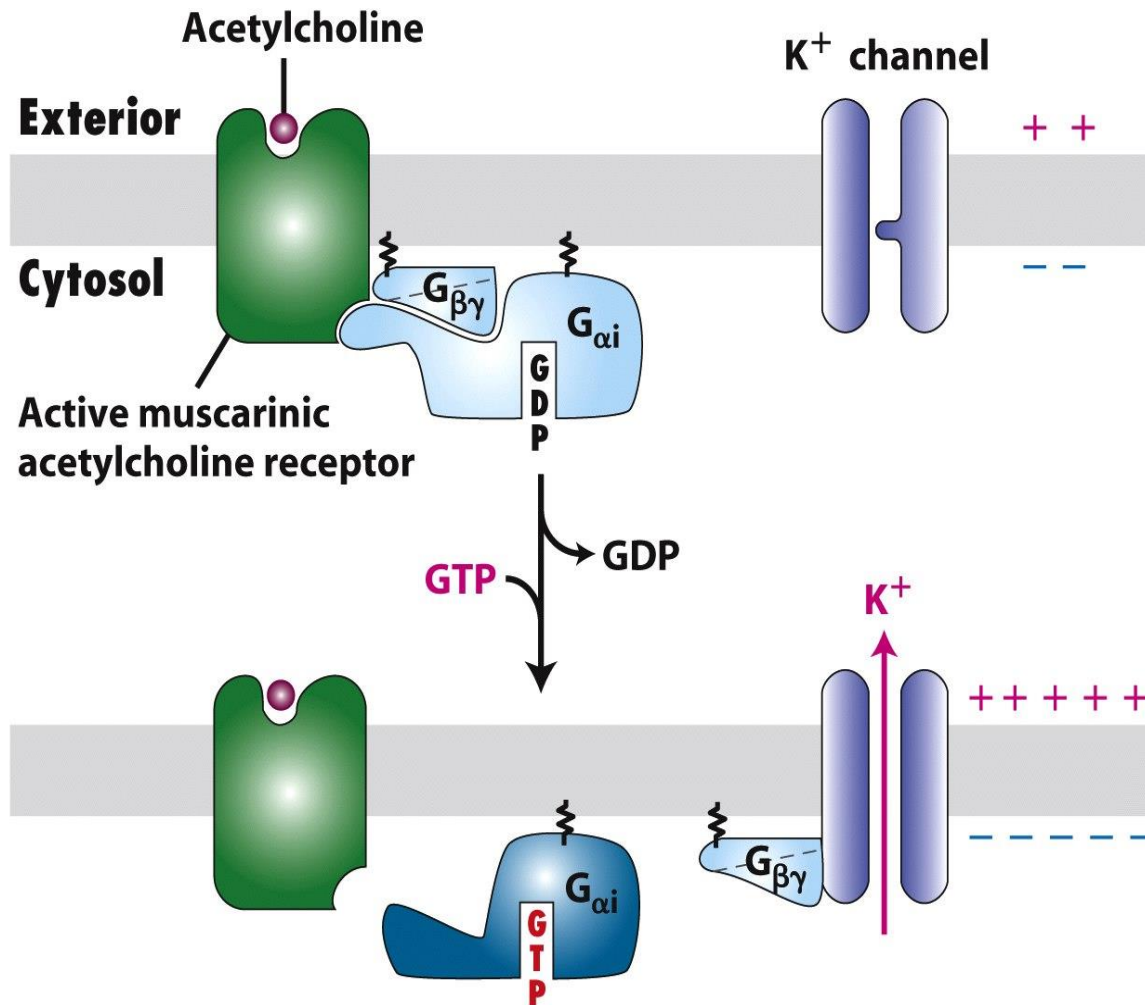


M4 and M5 are mainly present within the CNS and their exact role still unknown

Receptores muscarinicos de acetilcolina

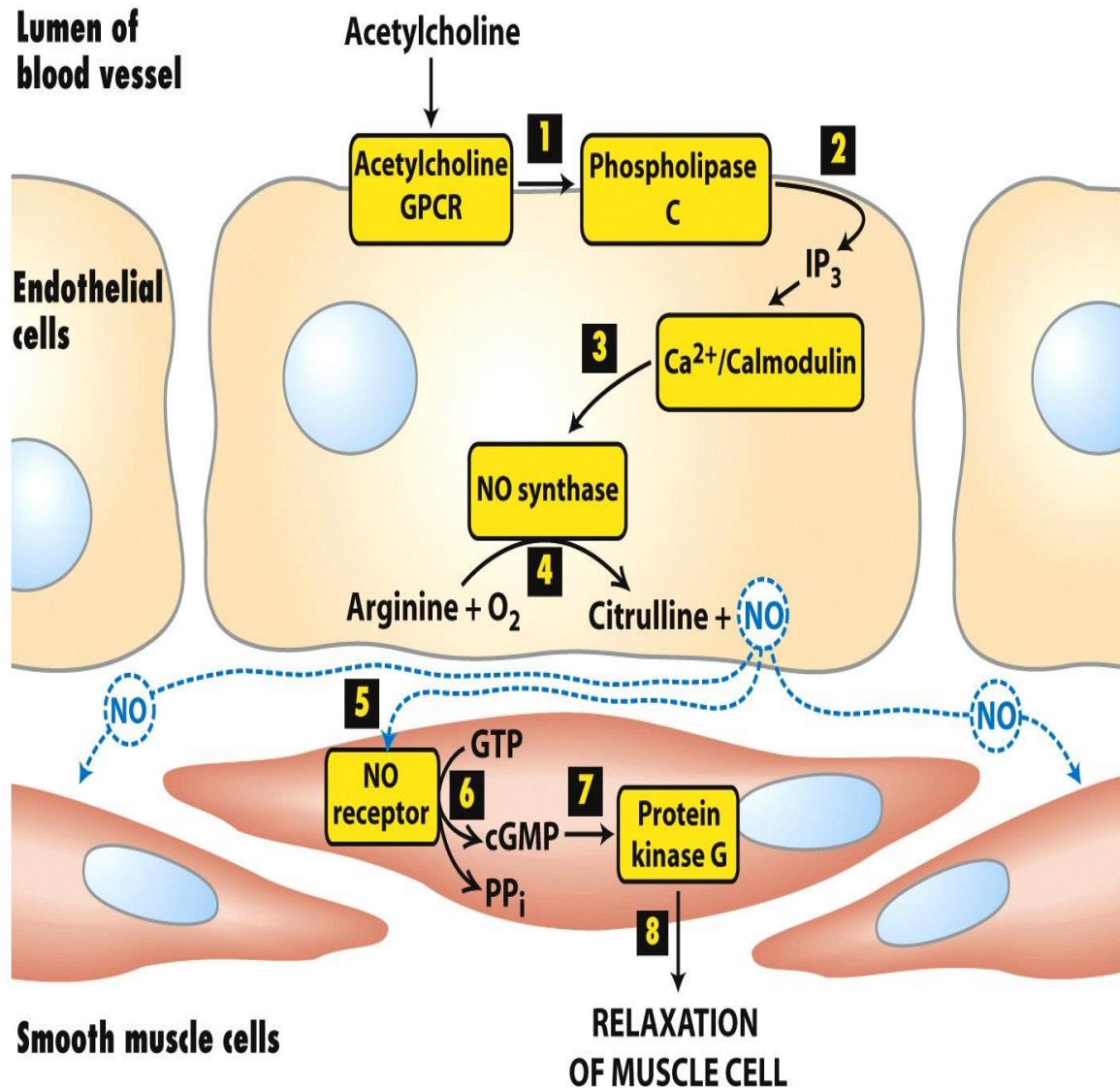


As subunidades $G\beta\gamma$ do receptor muscarínico M2 ativa um canal de potássio



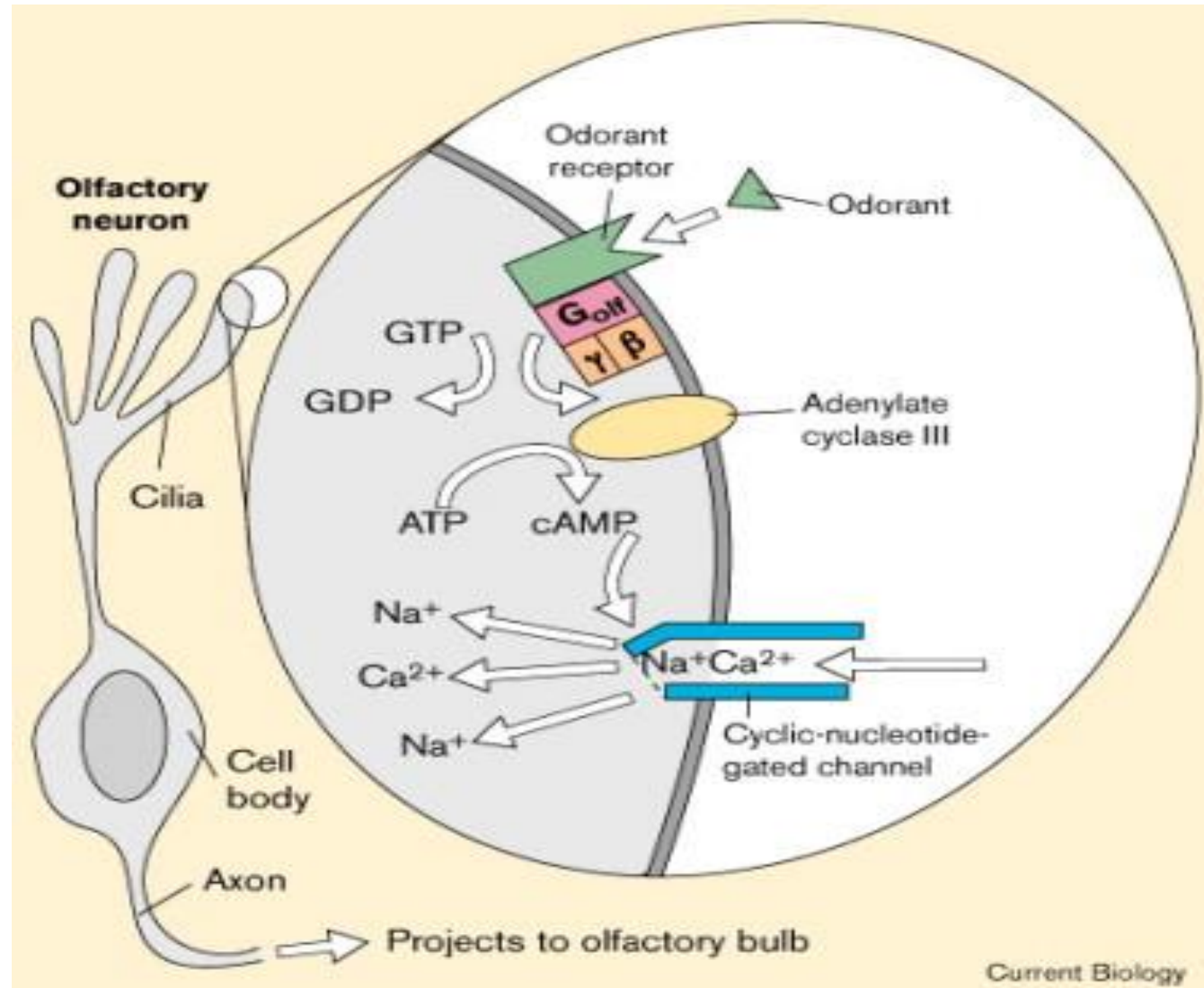
A ligação da acetilcolina a esse receptor desencadeia a dissociação do $G_{\alpha i}$ -GTP do $G_{\beta\gamma}$, que, nesse caso, liga-se diretamente a um canal de K⁺ e o abre. O movimento do K⁺ em seu gradiente de concentração para o exterior da célula aumenta a carga positiva fora da membrana, hiperpolarizando a célula. Isso resulta na desaceleração da frequência cardíaca.

Sinalização de óxido nítrico (NO)/cGMP

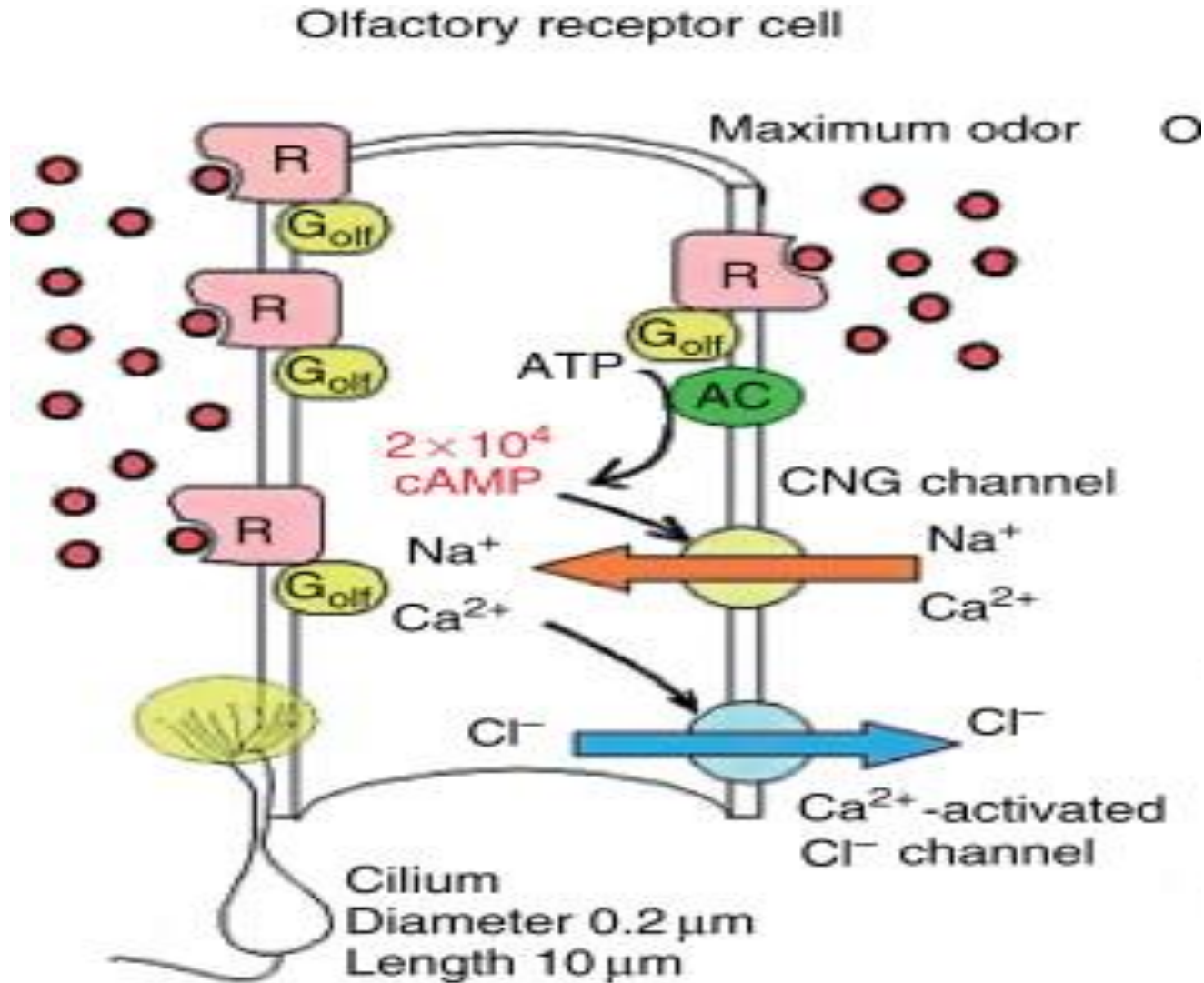


Uma via de sinalização relacionada que envolve a fosfolipase C opera em células endoteliais vasculares e faz com que as células musculares lisas adjacentes relaxem em resposta à acetilcolina circulante. Na via de sinalização NO/cGMP, o alvo a jusante do Ca²⁺/calmodulina é a óxido nítrico sintase, que sintetiza o gás NO a partir da arginina. O NO se difunde nas células musculares lisas e causa relaxamento ao ativar a guanilil ciclase e aumentar o [GMPc]. Como resultado, as artérias de tecidos como o coração se dilatam, aumentando o suprimento de sangue para o tecido. O NO também é produzido a partir do medicamento nitroglicerina, que é administrado a pacientes com infarto do miocárdio e pacientes em tratamento para angina.

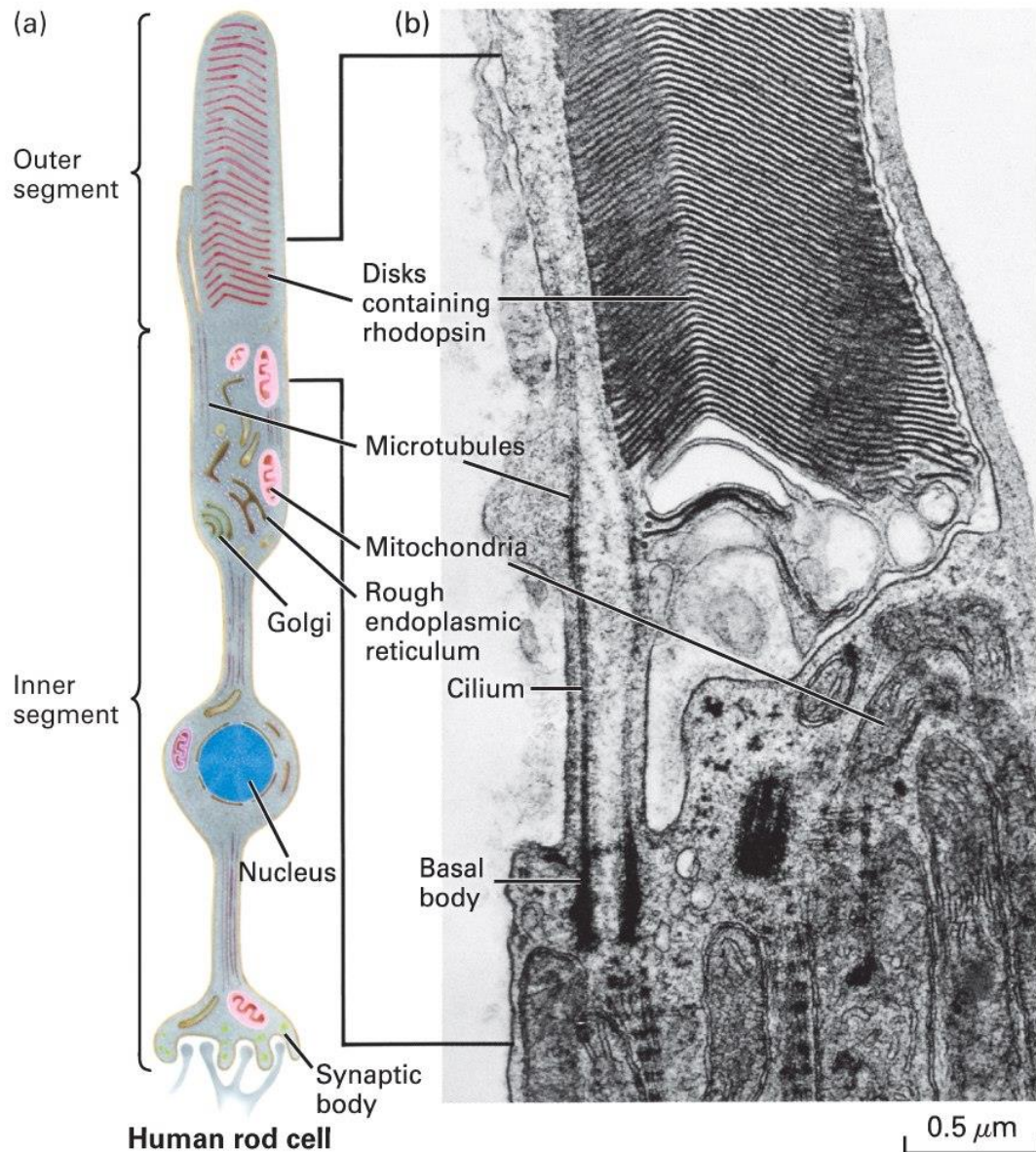
GPCRs que regulam a atividade do canal iônico: Os receptores olfativos



GPCRs que regulam a atividade do canal iônico: Os receptores olfativos

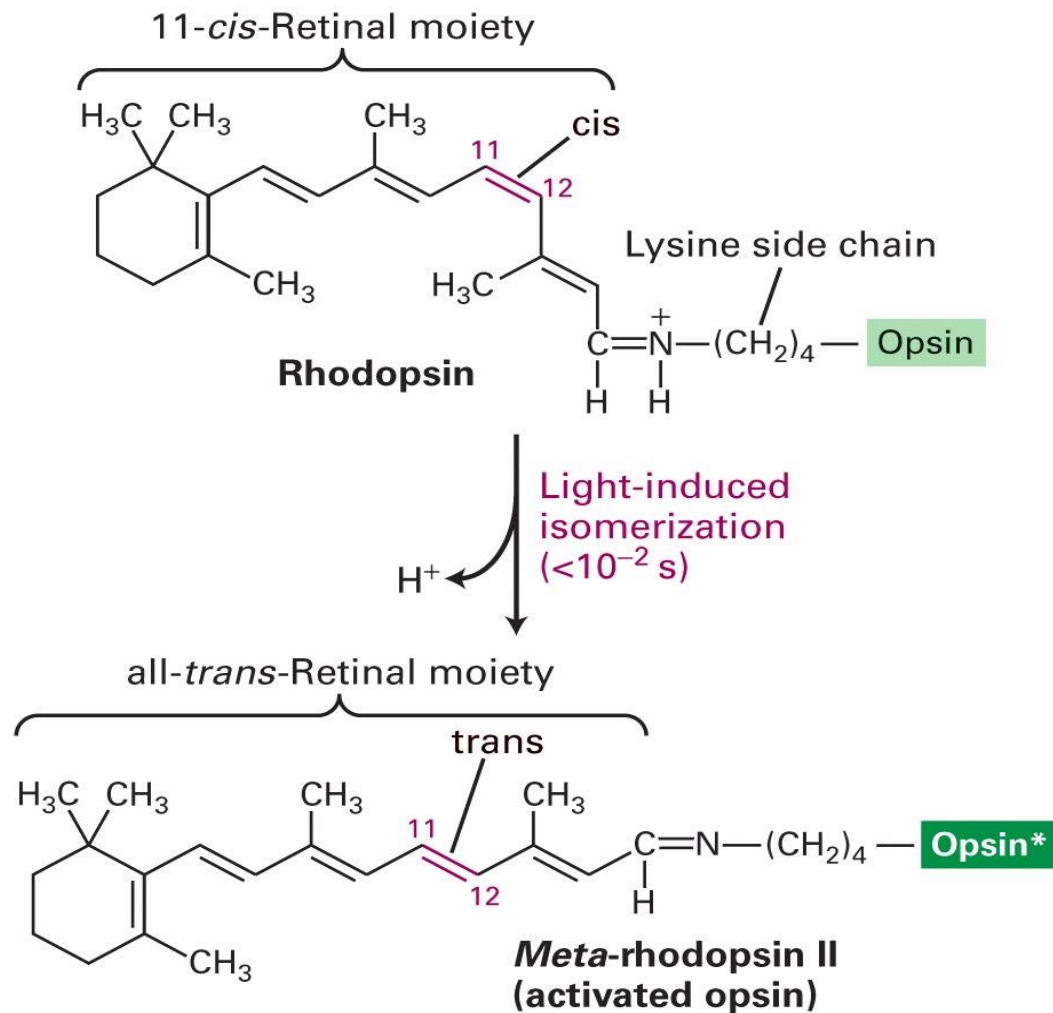


GPCRs que regulam os canais de íons: Rodopsina



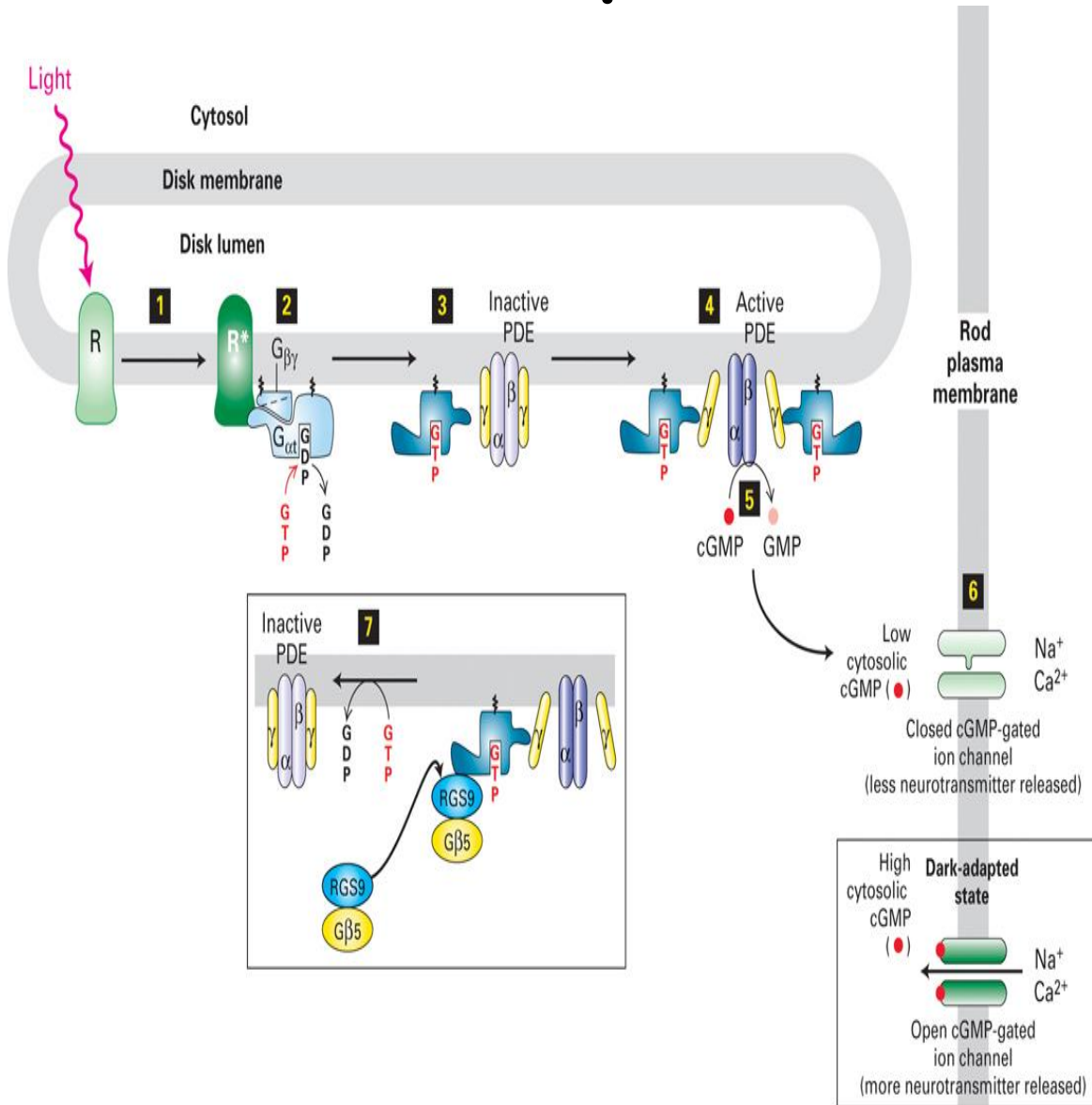
A rodopsina é um GPCR ativado por luz encontrado nas células bastonetes do olho. As moléculas de rodopsina estão localizadas em discos de membrana nos segmentos externos das células bastonetes. As células bastonetes são importantes na captação de luz de baixa intensidade com uma ampla gama de comprimentos de onda. Os receptores de pigmentos coloridos intimamente relacionados que respondem a regiões mais limitadas do espectro visual (ou seja, luz azul, verde e vermelha) estão presentes nas células cônicas.

Mecanismo de ativação da rodopsina pela luz



A rodopsina consiste na proteína opsina ligada ao pigmento visual, 11-cis-retinal. Como outros membros da família GPCR, a rodopsina é uma proteína de segmento de 7 transmembranas. A sinalização da rodopsina é iniciada quando o cromóforo da retina absorve um fóton de luz. A absorção de luz causa um rearranjo eletrônico e a isomerização de 11-cis- para all-trans-retinal. A isomerização aciona uma mudança conformacional na opsina, levando à ativação de uma proteína G ligada, conhecida como transducina (Gt). O all-trans-retinal é liberado e reciclado para 11-cis-retinal, que posteriormente se recombina com a opsina.

Mecanismo de sinalização da rodopsina I

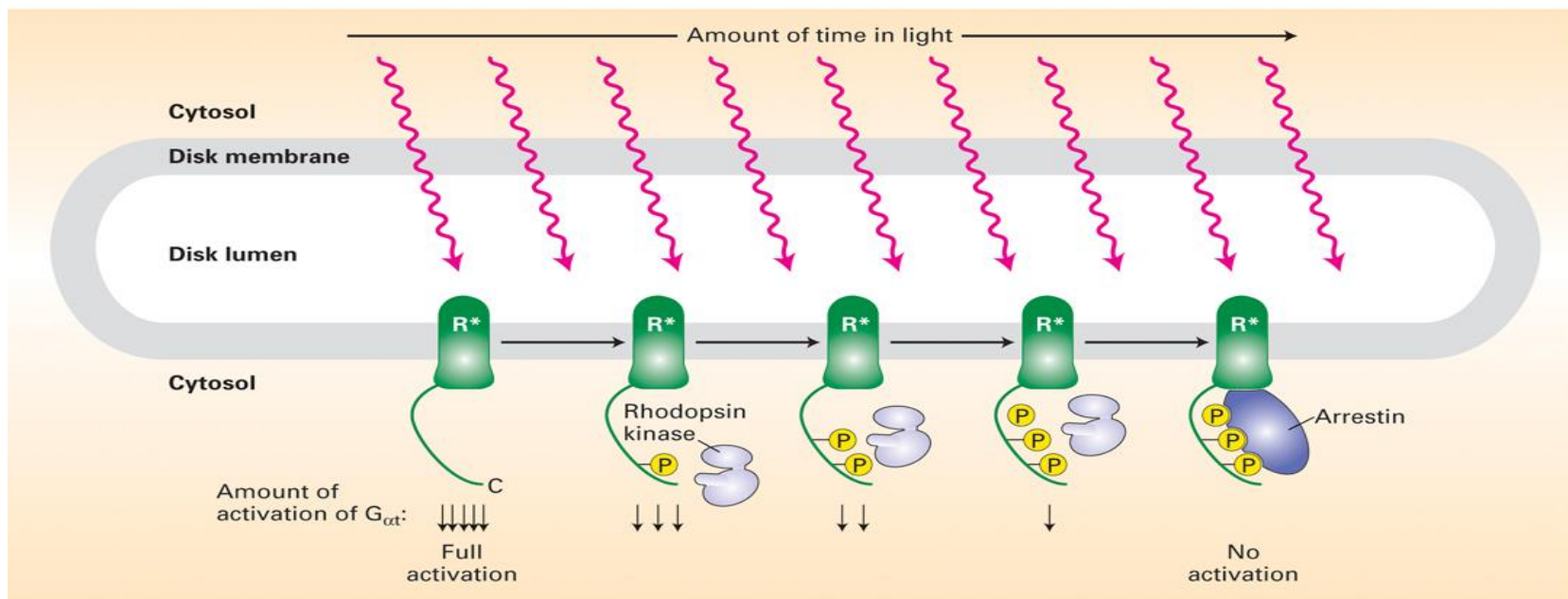


A absorção de luz pela rodopsina aciona a troca GTP/GDP na subunidade $G_{\alpha t}$ da transducina e a dissociação dessa proteína G trimérica (etapas 1 e 2). O $G_{\alpha t}$ -GTP se liga e ativa uma fosfodiesterase de $GMPc$, reduzindo o nível de $GMPc$ intracelular (etapas 3 e 4). Isso resulta indiretamente no fechamento de canais iônicos não seletivos de Na^+/Ca^{2+} na membrana citoplasmática e na hiperpolarização do potencial da membrana (etapa 6). Isso resulta na diminuição da liberação de neurotransmissores das células. Assim, a luz é percebida pelo cérebro devido a uma diminuição dos impulsos nervosos provenientes das células bastonetes. Estudos demonstraram que apenas 5 fótons devem ser absorvidos por célula bastonete humana para transmitir um sinal. Uma única molécula ativada de rodopsina ativa cerca de 500 moléculas de transducina em um exemplo clássico de amplificação de sinal.

Mecanismo de sinalização da rodopsina II

A sinalização da rodopsina deve ser rapidamente desativada para que o olho detecte movimentos rápidos e outras mudanças nos objetos ao nosso redor. O desligamento da sinalização é realizado em cerca de 50 milissegundos e envolve vários processos que contribuem para isso. Primeiro, o GTP ligado ao $G_{\alpha t}$ é rapidamente hidrolisado. A hidrólise do GTP pelo $G_{\alpha t}$ é estimulada por uma proteína GAP dimérica que consiste nas subunidades RGS9/G β 5 (Etapa 7, slide anterior). Em segundo lugar, as proteínas sensíveis ao Ca^{2+} que detectam uma queda no Ca^{2+} intracelular estimulam a atividade da guanilato ciclase, levando eventualmente à reabertura dos canais iônicos. Por fim, a capacidade da rodopsina ativada de estimular a transducina é regulada negativamente pela fosforilação da rodopsina pela rodopsina quinase. A sinalização pela rodopsina trifosforilada é completamente bloqueada pela ligação de uma proteína chamada arrestina.

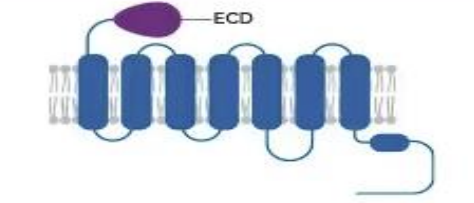
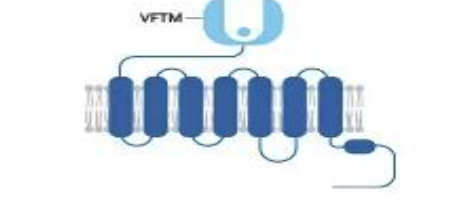
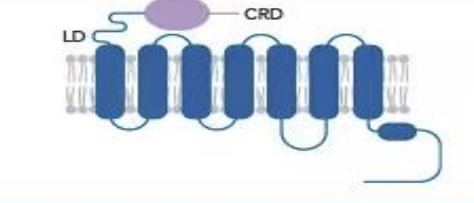
Mecanismo de sinalização da rodopsina II



A sinalização da rodopsina deve ser rapidamente desativada para que o olho detecte movimentos rápidos e outras mudanças nos objetos ao nosso redor. O desligamento da sinalização é realizado em cerca de 50 milissegundos e envolve vários processos que contribuem para isso. Primeiro, o GTP ligado ao $G_{\alpha t}$ é rapidamente hidrolisado. A hidrólise do GTP pelo $G_{\alpha t}$ é estimulada por uma proteína GAP dimérica que consiste nas subunidades RGS9/ $G\beta 5$ (Etapa 7, slide anterior). Em segundo lugar, as proteínas sensíveis ao Ca^{2+} que detectam uma queda no Ca^{2+} intracelular estimulam a atividade da guanilato ciclase, levando eventualmente à reabertura dos canais iônicos. Por fim, a capacidade da rodopsina ativada de estimular a transducina é regulada negativamente pela fosforilação da rodopsina pela rodopsina quinase. A sinalização pela rodopsina trifosforilada é completamente bloqueada pela ligação de uma proteína chamada arrestina.

Tipos de GPCRs

- a. **GPCRs do tipo rodopsina:** Esse é o maior grupo de GPCRs e está envolvido em várias funções, inclusive percepção sensorial (por exemplo, visão e olfato), neurotransmissão e sinalização hormonal.
- b. **GPCRs do tipo secretina:** Esse subgrupo inclui receptores para hormônios peptídicos e neurotransmissores. Eles regulam processos como o metabolismo, o crescimento e a digestão.
- c. **GPCRs de adesão:** Esses receptores têm propriedades adesivas e desempenham um papel nas interações célula-célula e nas respostas imunológicas.
- d. **GPCRs de glutamato:** Esses receptores respondem a neurotransmissores como o glutamato e estão envolvidos na transmissão sináptica e na excitabilidade neuronal.
- e. **GPCRs Frizzled/Taste2:** Esse grupo inclui receptores envolvidos no desenvolvimento, no reparo de tecidos e na percepção quimiossensorial (por exemplo, paladar e olfato).

A-F Classification System	GRAFS Classification System	Key GPCRs	Receptor Structure
Class A	Rhodopsin	Adenosine A2a R CCR2 CCR7 CXCR4 FPRL1/FPR2 Lgr5/GPR49 TGR5/GPBAR1	
Class B	Secretin (Class B1)	GIP GLP-1R PAC1R	
	Adhesion (Class B2)	BAI1 CD97 TEM5/GPR124	
Class C	Glutamate	Calcium-Sensing R/CaSR mGluR1 mGluR5	
Class F	Frizzled/Taste 2	Frizzled-4 Frizzled-7 Smoothed	

As classes de GPCRs apresentam diferenças estruturais, principalmente no domínio **extracelular N-terminal (ECD)** e nos locais de ligação do ligante.

Por exemplo, o local de ligação do ligante para os GPCRs da Classe A está localizado na **região extracelular do barril** formado pelos domínios transmembrana.

Entretanto, o principal local de ligação do ligante para as famílias de GPCRs de Classe B, que se ligam a peptídeos grandes, está em um **ECD extragrande**.

Os GPCRs da classe B2 têm **vários motivos proteicos em seu ECD, como o fator de crescimento epidérmico, a caderina e os domínios de imunoglobulina**, que facilitam as interações proteína-proteína necessárias para a adesão e a migração celular.

Essa família de GPCRs também contém um **domínio indutor de autoproteólise de GPCR (GAIN)** e o **sítio proteolítico de GPCR (GPS)**, que são responsáveis pela ativação do receptor.

Os GPCRs da classe C possuem um ECD grande e distinto que é dividido em um **domínio de ligação ao ligante (LBD)** e um **domínio rico em cisteína (CRD)**, exceto para o receptor GABAB). O LBD contém um módulo Venus flytrap (VFTM), que é uma estrutura bilobada que contém o local de ligação ortostérica em sua fenda. Os GPCRs de classe C também diferem de outras famílias de GPCRs porque precisam formar hetero ou homodímeros para a ativação das vias de sinalização.

O ECD dos GPCRs da Classe F contém um CRD, que está ligado aos TMs com um domínio de ligação (LD).

<https://www.novusbio.com/research-areas/cell-biology/gpcr.html#gpcr-families>

Funções dos GPCRs:

- a. **Transdução de sinais:** Os GPCRs transmitem sinais extracelulares para o interior da célula. Quando um ligante (por exemplo, hormônio ou neurotransmissor) se liga ao receptor, ele ativa as vias de sinalização intracelular.
- b. **Percepção sensorial:** Os GPCRs em órgãos sensoriais, como as células de bastonete e cone na retina, possibilitam a visão ao responder a estímulos de luz. Os receptores olfativos no nariz respondem a moléculas de odor.
- c. **Neurotransmissão:** Os GPCRs são essenciais nas sinapses, onde medeiam os efeitos dos neurotransmissores, regulando a comunicação e as funções neuronais.
- d. **Sinalização hormonal:** Muitos hormônios peptídicos, como a adrenalina, o glucagon e a insulina, exercem seus efeitos por meio dos GPCRs, influenciando processos como o metabolismo, a pressão arterial e a regulação da glicose.

e. Resposta imunológica: Os GPCRs desempenham um papel na ativação das células imunológicas e na quimiotaxia, ajudando as células imunológicas a localizar locais de infecção ou inflamação.

f. Crescimento e diferenciação celular: Alguns GPCRs estão envolvidos na proliferação e diferenciação celular, contribuindo para processos como desenvolvimento e reparo de tecidos.

g. Homeostase: Os GPCRs ajudam a manter o equilíbrio fisiológico, regulando várias funções, inclusive a frequência cardíaca, a pressão arterial e o equilíbrio eletrolítico.

Resumo:

Os receptores acoplados à proteína G (GPCRs) são uma grande família de receptores de superfície celular que desempenham um papel fundamental na transmissão de sinais do ambiente extracelular para o interior das células. Eles estão envolvidos em vários processos fisiológicos e são um alvo comum para o desenvolvimento de medicamentos.