



Receptores acoplados a proteínas G y su desensibilización

G protein coupled receptors and their desensitization

J Adolfo García Sáinz*

Durante los últimos cuarenta años los receptores para hormonas, neurotransmisores, autacoides (hormonas locales) y factores de crecimiento han pasado de ser conceptos abstractos a ser entidades químicas perfectamente definidas. Los elementos esenciales de sus estructuras, localización celular, funcionamiento y regulación se han ido aclarando a lo largo de los últimos veinte años. Hoy sabemos que los receptores para estos elementos de comunicación intercelular son proteínas. Como todas las proteínas, la información para su síntesis se encuentra codificada en nuestro ADN y sujeta al proceso evolutivo. Gracias a los avances en bioquímica y biología estructural hoy estamos muy cerca de conocer en detalle a los diversos receptores (estructuras primaria, secundaria, terciaria e incluso cuaternaria, en los casos que hay subunidades). Además, la genética molecular nos está permitiendo conocer las variantes naturales de los receptores (polimorfismos) y analizar su relevancia funcional (susceptibilidad e incluso resistencia a diversos padecimientos). La biología molecular nos permite manejar al ADN y lograr expresar en modelos celulares e incluso en organismos completos a receptores nativos y mutantes para avanzar en el conocimiento; además podemos modificar la abundancia o presencia de receptores (transgénesis, bloqueo en la expresión [«knockout» en inglés] o disminución de la misma, [«knockdown»]).

Por su localización, los receptores hormonales se han dividido en dos grandes grupos: los que se integran a la membrana plasmática y desde allí ejercen sus acciones y los que se encuentran solubles en citoplasma y núcleo. Estos últimos son fundamentalmente factores moduladores de la transcripción regulados por su asociación con ligandos (hormonas como las hormonas sexuales masculinas y femeninas, glucocorticoides, mineralocorticoides, la forma activa de la vitamina D, las hormonas tiroideas o el ácido retinoico, entre muchas otras). Los receptores de membrana plasmática han sido divididos en tres grupos fundamentales: los receptores canal (o canales iónicos modulados por ligando), los receptores con actividad enzimática o que se asocian a enzimas itinerantes y los receptores acoplados a proteínas G, motivo de esta nota.

Los receptores acoplados a proteínas G tienen una estructura muy peculiar. Están constituidos por una cadena de aminoácidos cuyo extremo amino-terminal se localiza en la porción extracelular de la célula y el extremo carboxilo en el citoplasma; la cadena atraviesa la membrana plasmática en siete ocasiones (*Figura 1*). Como puede apreciarse, las zonas transmembranales se unen por tres asas intracelulares y tres asas extracelulares. Por sus características estructurales a estos receptores se les denomina también receptores con siete dominios transmembranales y, por su semejanza con los ofidios, receptores serpentinicos.

* Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

En la *figura 1*, se ha ilustrado al receptor extendido en la membrana (dibujo de la izquierda) pero en realidad en la bicapa lipídica, los receptores adoptan una forma muy distinta, agrupada o aglutinada, como se presenta en la misma *figura* (dibujo de la derecha).

Los receptores acoplados a proteínas G son denominados así porque ejercen su acción fundamentalmente asociándose a una familia de proteínas heterotriméricas (formadas por subunidades alfa, beta y gama) que tienen la capacidad de unir e hidrolizar GTP (3). Estos receptores al activarse por las diferentes hormonas y neurotransmisores, sufren cambios conformacionales que transmiten a las proteínas G, las cuales inician un ciclo de activación-inactivación asociado a la unión e hidrólisis de GTP (3). Las formas activas de las proteínas G pueden modular positiva o negativamente a diferentes canales iónicos (principalmente para potasio o calcio) y a enzimas generadoras de segundos mensajeros (*Figura 2*). Ejemplos clásicos de estas enzimas son la adenilil ciclasa, que cataliza la formación del AMP cíclico y la fosfolipasa C (fosfoinositidasa), que cataliza la formación de dos segundos mensajeros: el inositol 1,4,5 trisfosfato y el diacilglicerol. Estos sistemas de receptores acoplados a proteínas G están formados por los receptores transmembranales, las proteínas G y los efectores (enzimas o canales iónicos). El receptor recibe el mensaje (la hormona o neurotransmisor, es decir, al primer mensajero) en la cara extracelular de la membrana plasmática e induce la producción, degradación o el cambio de concentración de metabolitos o iones (segundos mensajeros o factores de acoplamiento como el calcio iónico) que permiten que la señal se propague en el interior de la célula (*Figura 2*).

Es importante señalar que los receptores acoplados a proteínas G constituyen una enorme familia. Hay receptores de este tipo para la luz (rodopsina), receptores para olores y sabores, un sensor de calcio, receptores para muchos de los principales neurotransmisores (como la adrenalina, la dopamina, la serotonina, la histamina, opiáceos y cannabinoides, entre otros) y muchas hormonas generales y locales (la angiotensina, la vasopresina, el glucagón, la ACTH, gonadotropinas, prostaglandina y muchas otras). Sabemos por la información de los mamíferos de los que conocemos el genoma (el hombre incluido) que estos receptores pueden corresponder entre el 3 y 5% de las proteínas codificadas. Es decir, que tenemos una enorme cantidad de receptores de esta clase. No sorprende, por ello, que existan varios subtipos de receptores para una sola hormona; por ejemplo, la adrenalina y la noradrenalina comparten 9 receptores (tres alfa-1, tres alfa-2 y tres beta). La existencia de subtipos de receptores con expresión diferencial en los distintos tejidos resulta posiblemente del proceso de presión de selección en la evolución y que pudiera haber otorgado ventajas adaptativas por regulación diferencial. Además, abre una enorme ventana de posibilidades para el tratamiento farmacológico de diversas enfermedades. No es extraño, por ello, que se estime que los receptores acoplados a proteínas G son el blanco terapéutico de por lo menos un 40% de los fármacos utilizados en la práctica médica. Es muy probable que tam-

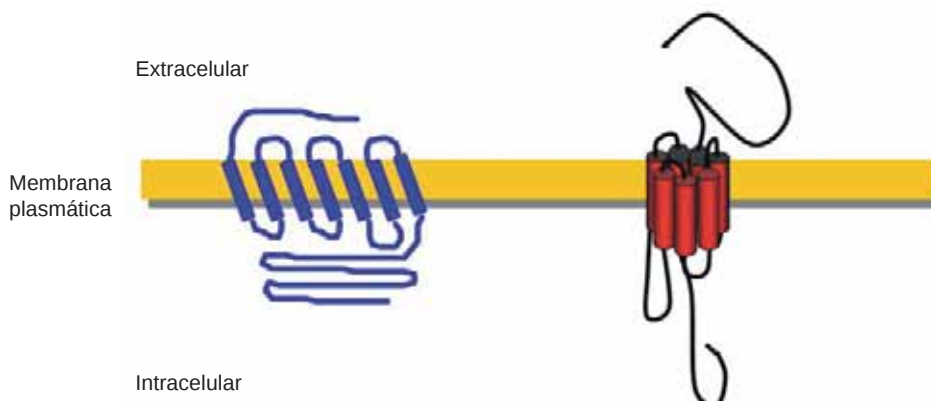


Figura 1.

bién un muy alto porcentaje de los fármacos de uso odontológico y veterinario actúen sobre estos receptores. Es importante señalar que existen una gran cantidad de receptores cuyos agonistas naturales no se conocen (se han denominado receptores huérfanos) y constituyen un área enorme de investigación.

Las acciones de las hormonas y neurotransmisores a los que me he referido tienen en general un inicio casi instantáneo y un apagamiento también rápido. Es bien conocido el hecho de que cuando se aplica un agonista, por ejemplo, aminas presoras del tipo de la adrenalina o la dopamina, se presenta una acción inmediata intensa que decae con el tiempo; si se tiene que aplicar una segunda dosis, frecuentemente la respuesta es menor y las aplicaciones posteriores tienden a tener aún menor efecto. A este proceso se le denomina desensibilización o taquifilaxia y es de observación cotidiana, principalmente en las áreas de cuidados intensivos de los hospitales. Por ello, se ha pensado que es un efecto exclusivamente farmacológico. Esto no es así. Se trata de un proceso fisiológico de ajuste de sensibilidad, que ocurre continuamente en nuestras células. Estudios en células en cultivo han permitido establecer varias etapas en la desensibilización. En una etapa inicial, que toma unos cuantos minutos, se producen cambios en el estado de fosforilación del receptor que lo «congela» en un estado inactivo o de poca actividad, posteriormente el receptor es internalizado en vesículas lo que disminuye el número de receptores en la membrana (llamado «downregulation» en la literatura en inglés). Este proceso se inicia en minutos pero puede tomar muchas horas. Los receptores internalizados pueden ser degradados o bien reciclados a la membrana plasmática (*Figura 3*). Si la estimulación es muy prolongada o intermitente con alta frecuencia, se producen cambios incluso en la síntesis de los receptores.

Trabajo experimental de los últimos diez años ha mostrado que la fosforilación y desfosforilación de los receptores ocurre en forma continua, principalmente en la cola carboxílica y en la tercera asa intracelular. Estas fosforilaciones constituyen puntos a los que se asocian diversas proteínas, las beta-arrestinas entre ellas, que permiten que se formen complejos macromoleculares para la internalización de los receptores. Así, por ejemplo, todos percibimos que al entrar a un lugar pobremente iluminado, como un teatro o cine una vez iniciada la función, tenemos que esperar unos segundos o minutos para poder ver con cierta claridad;

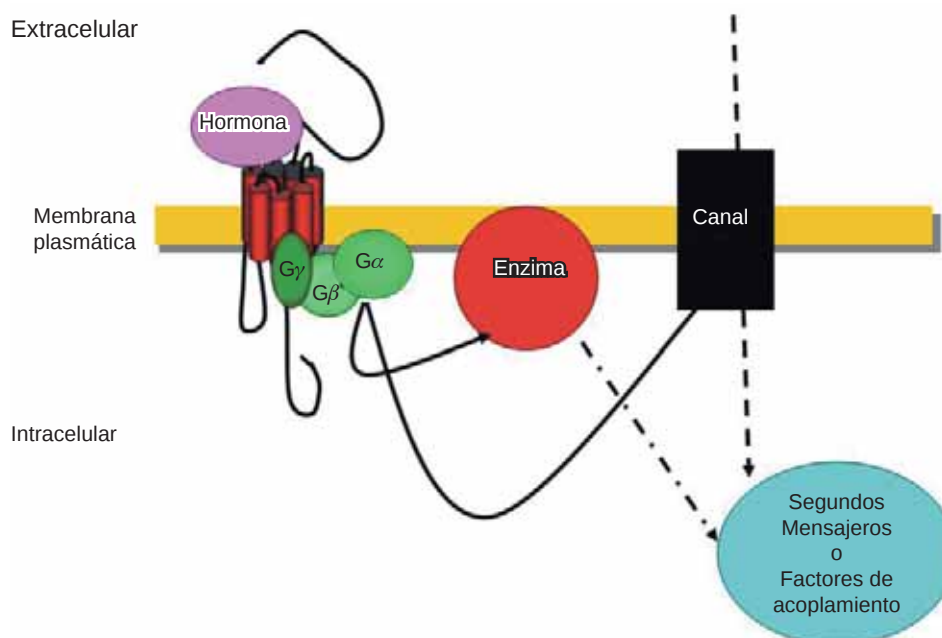


Figura 2.

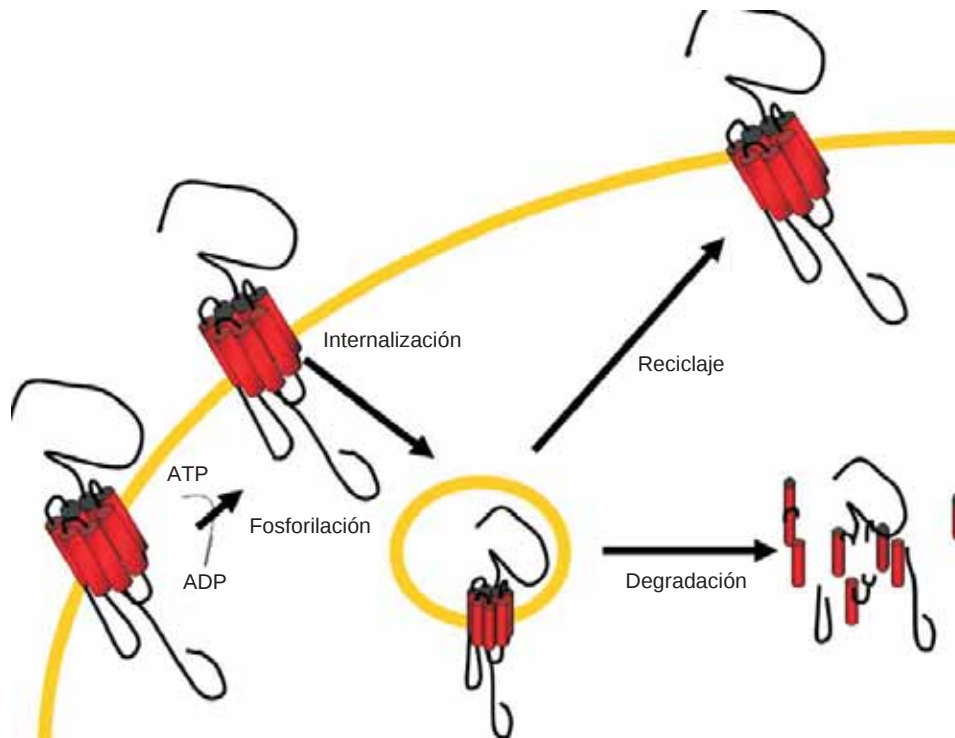


Figura 3.

igualmente, al entrar a un sitio con muy alta iluminación, no logramos ver con precisión hasta pasados unos minutos. Estos ajustes en la sensibilidad a la luz ocurren en nuestra retina, en los conos y bastones, donde el receptor a la luz, la rodopsina es fosforilada y desfosforilada.

Los estudios actuales en este campo están centrados en conocer la regulación por fosforilación de los diversos receptores, las proteínas cinasas que participan en la fosforilación así como las fosfatasas que los desfosforilan, los sitios específicos que son afectados (principalmente residuos de serina, treonina y tirosina), así como los eventos moleculares que participan en el apagamiento de la señal y en su recuperación. No hay duda que los próximos años traerán avances tanto en los aspectos estructurales como funcionales de esta familia de receptores.

BIBLIOGRAFÍA DE APOYO

1. Ferguson SS. Evolving concepts in G protein-coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 1-24.
2. García-Sáinz JA. Adrenaline and its receptors: one hundred years of research. *Arch Med Res* 1995; 26: 205-212.
3. García-Sáinz JA, Romero-Ávila MT, Molina-Munoz T, García-Pasquel MJ. G-protein -coupled receptor-receptor tyrosine kinase crosstalk. Regulation of receptor sensitivity and roles of autocrine feedback loops and signal integration. *Current Signal Transduction Therapy* 2008; 3: 174-182.
4. García-Sáinz JA, Vázquez-Prado J, Villalobos-Molina R. Alpha 1-adrenoceptors: subtypes, signaling, and roles in health and disease. *Arch Med Res* 1999; 30: 449-458.
5. Kenakin TP. Cellular assays as portals to seven-transmembrane receptor-based drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 617-626.
6. Lefkowitz RJ. Historical review: a brief history and personal retrospective of seven-transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 413-422.
7. Penn RB, Pronin AN, Benovic JL. Regulation of G protein-coupled receptor kinases. *Trends Cardiovasc Med* 2000; 10: 81-89.
8. Tobin AB. G-protein-coupled receptor phosphorylation: where, when and by whom. *Br J Pharmacol* 2008; 153(Suppl 1): S167-176.