

Recettori di membrana

- recettori canale-

- Recettori della classe 3 per i nucleotidi ciclici
 - Sito di legame per agonista endogeno è intracellulare
 - Selettivi per cAMP e cGMP
- Recettori della classe 4 per l'ATP (P2X)

Recettori di membrana

- recettori accoppiati a proteine G-

- Trasducono il segnale attraverso l'interazione con una classe di proteine trimeriche, le Proteine G
- Sono attivati da un'amplissima varietà di ligandi:
 - Neurotrasmettitori
 - Peptidi
 - Ormoni glicoproteici
 - Trombina
- Sono bersaglio di numerosi farmaci
- Sono GPCR:
 - Recettori colinergici muscarinici
 - Recettori α - e β -adrenergici
 - Recettori dopaminergici
 - Recettori metabotropici del glutammato
 - Recettori per la serotonina (eccetto 5-HT₃)
 - Recettori dell'angiotensina e della bradichinina, somatostatina, prostaglandine, trombociti, leukotrieni, fotoni, etc...

Recettori di membrana - recettori accoppiati a proteine G-

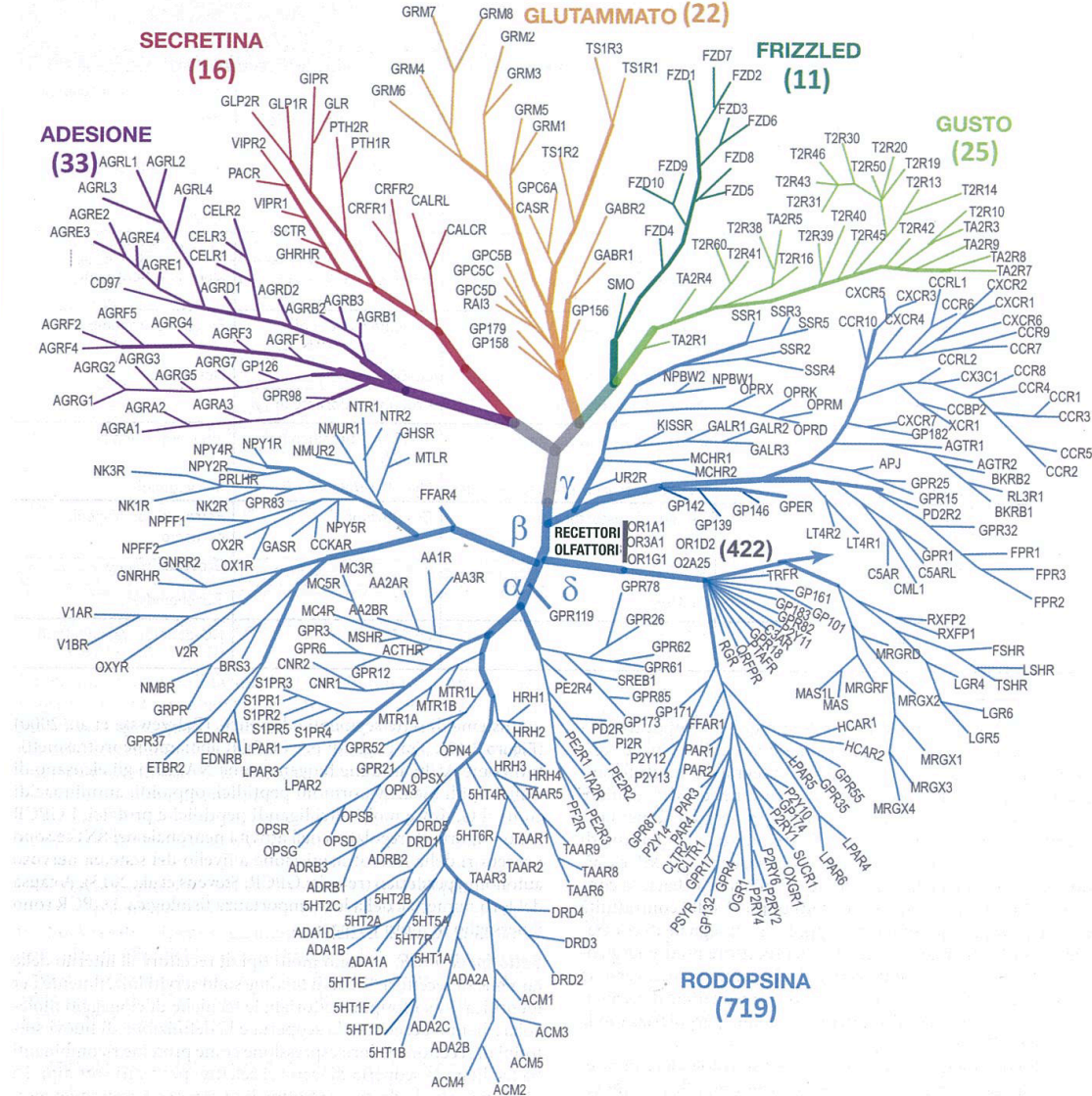


Figura 3-9 Superfamiglia dei GPCR umani. I GPCR umani sono il bersaglio di circa il 30% dei farmaci in commercio. Questo dendrogramma, costruito usando le similarità di sequenza all'interno delle sette regioni transmembrinarie, identifica i GPCR con i nomi presenti nella banca dati UniProt. Vi sono più di 825 GPCR umani che possono essere suddivisi in gruppi codificati con un colore e definiti da parole in maiuscolo sulla parte esterna del dendrogramma (in parentesi il numero dei membri del gruppo). Questi gruppi possono essere suddivisi ulteriormente sulla base della similarità di sequenza. L'ampia classe della Rodopsina è suddivisa in 4 grossi gruppi: α , β , δ e γ . I recettori olfattivi costituiscono la più numerosa frazione di GPCR della classe della rodopsina, con 422 membri. I recettori sul dendrogramma che i lettori incontreranno con frequenza includono AA2AR, il recettore A_{2A} dell'adenosina; ACM3, il recettore muscarinico M_3 per l'acetilcolina; ADRB1, il recettore β_1 -adrenergico; AGTR1, il recettore AT_1 dell'angiotensina; CNR1, il recettore CB_1 dei cannabinoidi; CXCR4, il recettore CXC, per le chemochine; DRD2, il recettore D_2 per la dopamina; EDNRA, il recettore ET_A dell'endotelina; FPR1, il recettore per f-Met-Leu-Phe; GCGR, il recettore del glucagone; GRM1, il recettore metabotropico mGluR₁ per il glutammato; HRH1, il recettore H_1 dell'istamina; 5HT2B, recettore 5HT_{2B} della serotonina; OPRM, il recettore μ degli oppioidi; RHO, rodopsina; SMO, mGluR *smoothened*; S1PR1, il recettore S1P, della sfingosina-1-fosfato, anche noto come EDC₃; TSHR, il recettore della tireotropina (TSH); e VIPR1, il recettore V, del peptide intestinale vasoattivo. Dettagli sulle voci del dendrogramma sono disponibili sulla rete GPCR (<http://gpcr.usc.edu>). Ulteriori informazioni sui GPCR sono disponibili sulla IUPHAR/BPS *Guide to Pharmacology* (www.guidetopharmacology.org). [Fonte: riproduzione autorizzata da Angela Walker, Vsevolod Katrich e Raymond Stevens della rete dei GPCR alla University of Southern California, come creata nel laboratorio di Stevens da Yekaterina Kadyshevskaya.]

Recettori di membrana

- recettori accoppiati a proteine G-

- Sistema di trasmissione a tre componenti:
 1. il ligando extracellulare è riconosciuto dal recettore di membrana
 2. il recettore attiva una proteina legante il GTP
 3. la proteina G attivata modifica l'attività di un effettore (enzima o canale ionico)
 4. l'effettore determina una variazione di concentrazione di un secondo messaggero intracellulare:
 - cAMP
 - Diacilglicerolo (DAG)
 - Inositolo-1,4,5-trifosfato (IP₃)
 - Ca²⁺

Recettori di membrana

- recettori accoppiati a proteine G-

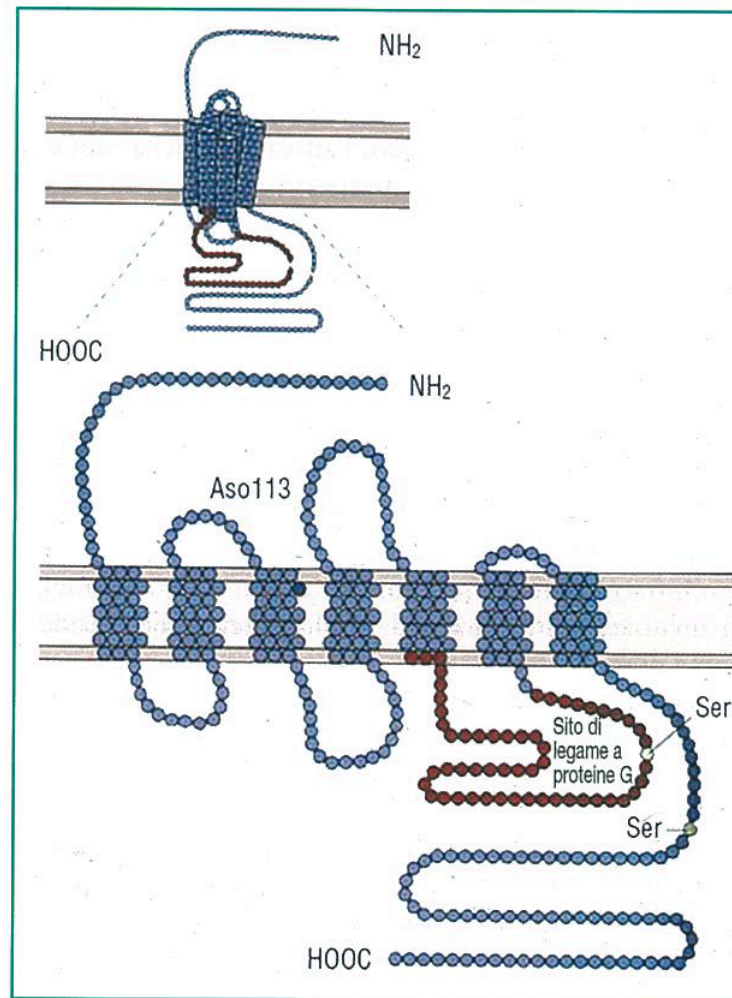


FIG. 2.4. Rappresentazione grafica del recettore a sette dominij trans-membrana accoppiato a proteine G.

Il ciclo di funzionamento della proteine G

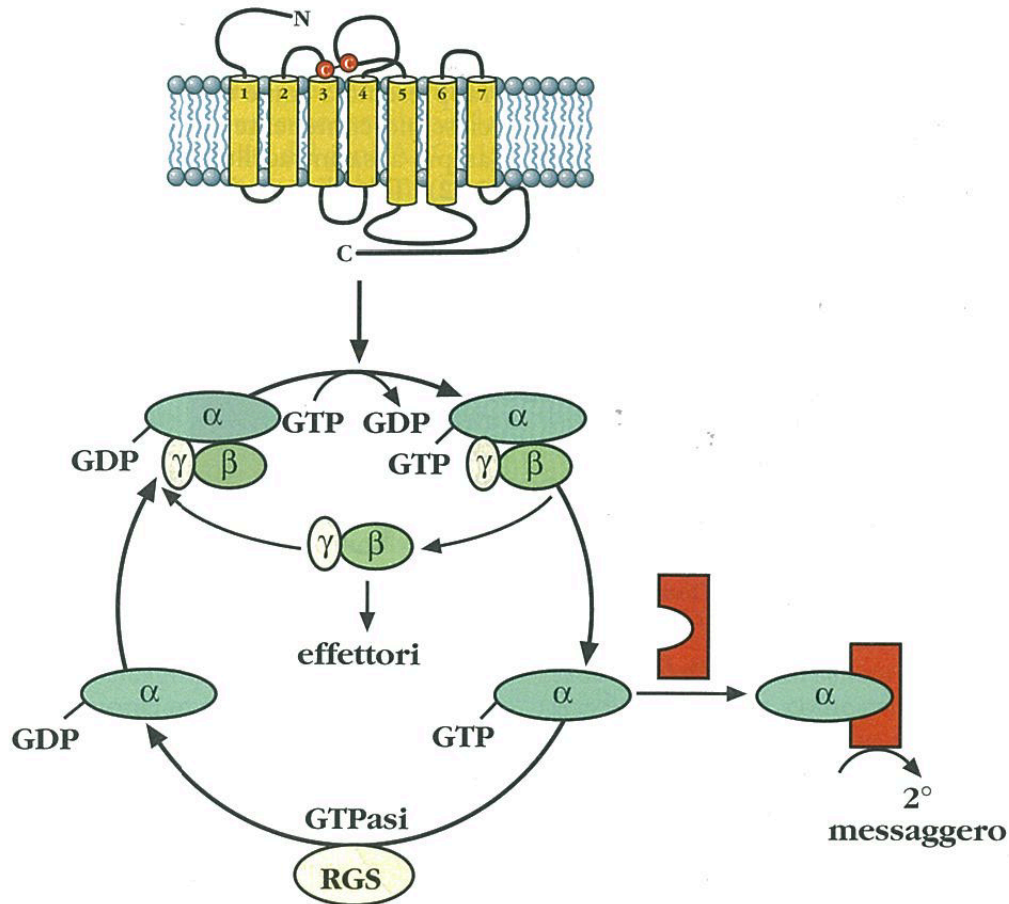


Figura 2.11. Ciclo di funzionamento delle G-proteine. La conversione di un eterotrimerico dalla forma inattiva legata al GDP a quella attiva legata al GTP è promossa dall'interazione con fattori di scambio dei nucleotidi guaninici, dei quali i più noti sono appunto i GPCRs. Le successive modifiche conformazionali promuovono la dissociazione della subunità α legata al GTP dal complesso $\beta\gamma$; entrambi tali elementi possono regolare l'attività di proteine (inclusi sistemi generatori di secondi messaggeri e canali ionici). L'attività GTPasica intrinseca della subunità α ne interrompe la funzione; questa attività è accelerata dalle proteine attivatrici delle GTPasi, di cui le più note sono le proteine RGS (vedi testo). La riassociazione di G α -GDP con il complesso $\beta\gamma$ termina e blocca la regolazione degli effettori ed interrompe il ciclo (da Milligan e Kostenis, *British Journal of Pharmacology*, 147, S46, 2006).

Classificazione delle proteine G

TABELLA 2-1. Proteine G e relativi recettori ed effettori

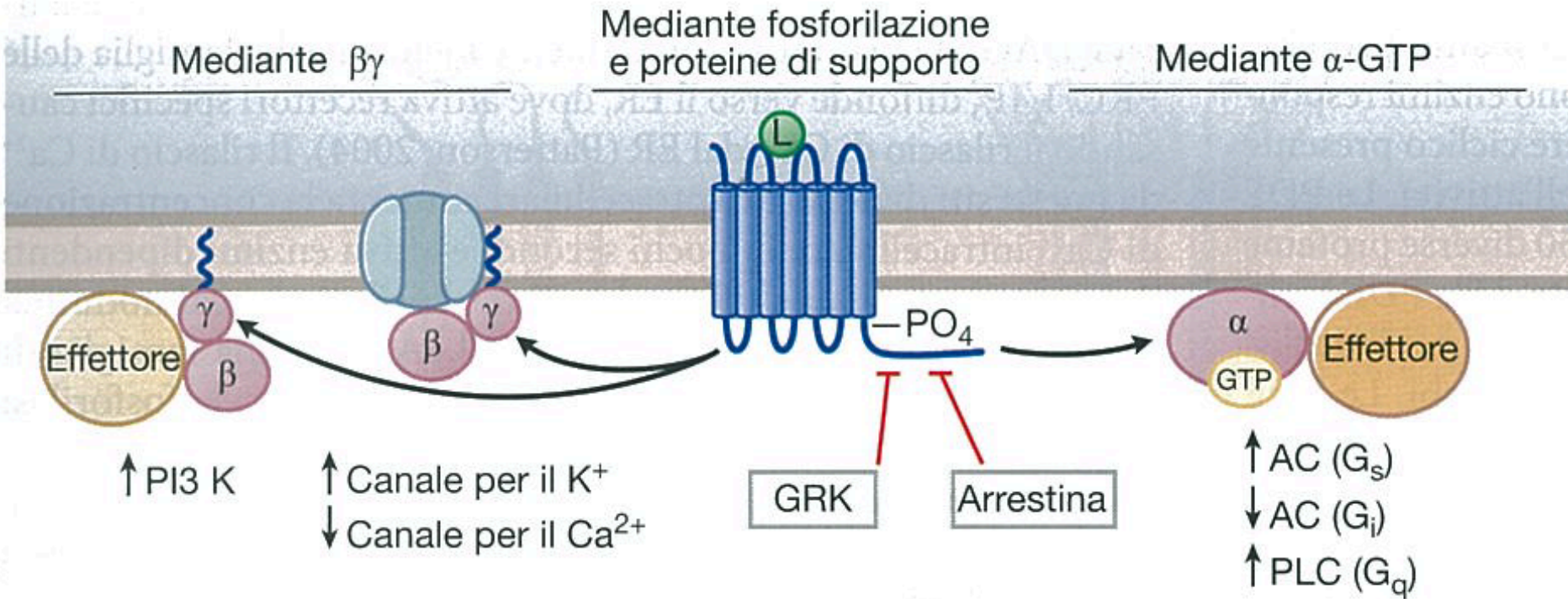
Proteine	Recettori per:	Effettori/Vie trasduzionali
G _s	Ammine β-adrenergiche, glucagone, istamina, serotonina, e molti altri ormoni	↑ Adenililciclastasi → ↑ cAMP
G ₁₁ , G ₁₂ , G ₁₃	Ammine α ₂ -adrenergiche, acetilcolina (muscarinici), oppioidi, serotonina, e molti altri ormoni	Parecchi comprendenti: ↓ Adenililciclastasi → ↓ cAMP Apertura dei canali cardiaci per il K ⁺ → ↓ frequenza cardiaca
G _{olf}	Odoranti (epitelio olfattorio)	↑ Adenililciclastasi → ↑ cAMP
G _o	Neurotrasmettitori cerebrali (non ancora identificati in modo specifico)	Non ancora chiari
G _q	Acetilcolina (muscarinici), bombesina, serotonina (5-HT ₂), e molti altri	↑ Fosfolipasi C → ↑ IP ₃ , diacilglicerolo, Ca ²⁺ citoplasmatico
G _{t11} , G _{t12}	Fotoni (rodopsina e opsine nei bastoncelli e nei coni della retina)	↑ cGMP fosfodiesterasi → ↓ cGMP (fototrasduzione)

cAMP = adenosina monofosfato ciclico; cGMP = guanosina monofosfato ciclico; IP₃ = inositolo-1,4,5-trifosfato.

- **Il messaggero:**
 - Bassa concentrazione in stato di riposo
 - Aumento dopo attivazione recettoriale
 - Ritorno a bassi livelli a conclusione dello stimolo
- Proteine **Gs** → attivazione adenilato ciclastasi (AC)
- Proteine **Gi** → inibizione AC
- Proteine **Gq** → attivano fosfolipasi C (PLC)
- Proteine **G0** → modulazione correnti ioniche

Modulazione degli effettori

B. Modulazione degli effettori



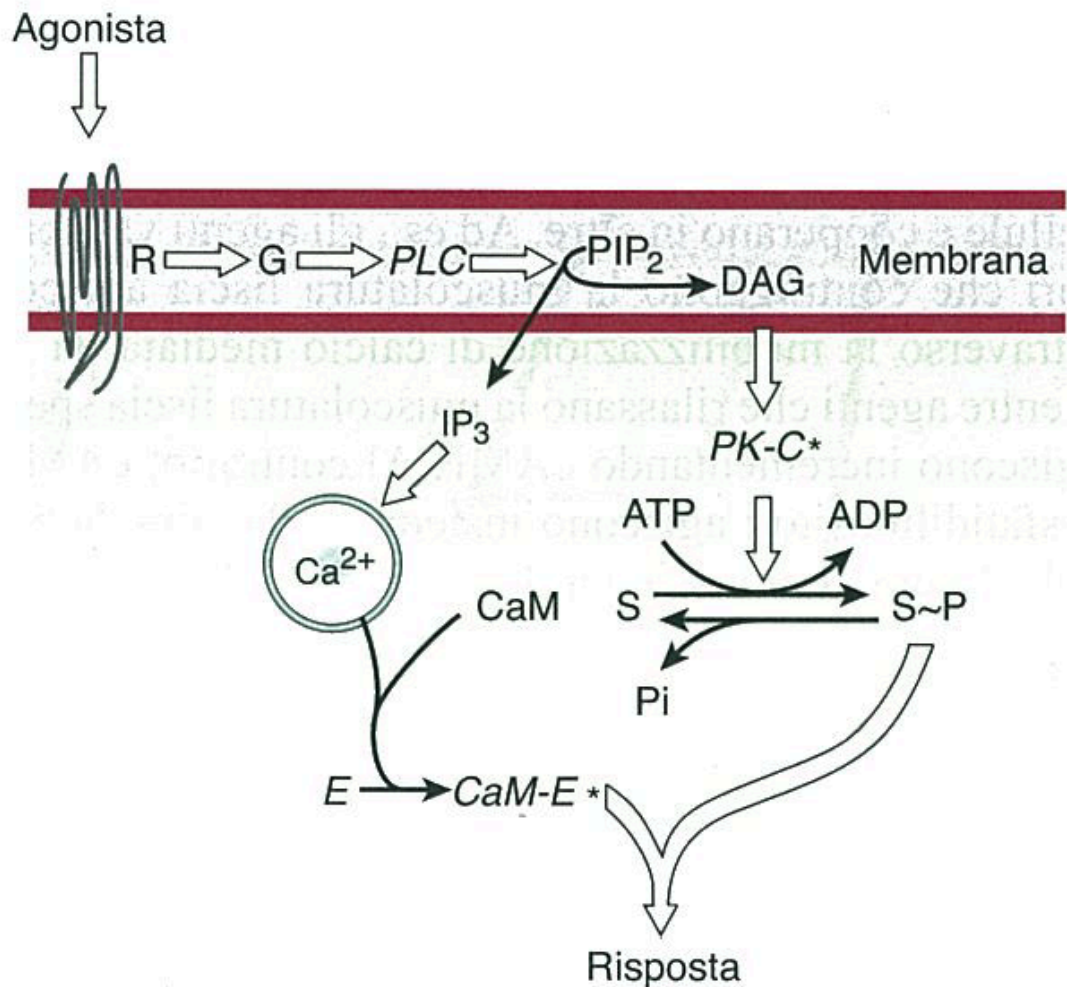
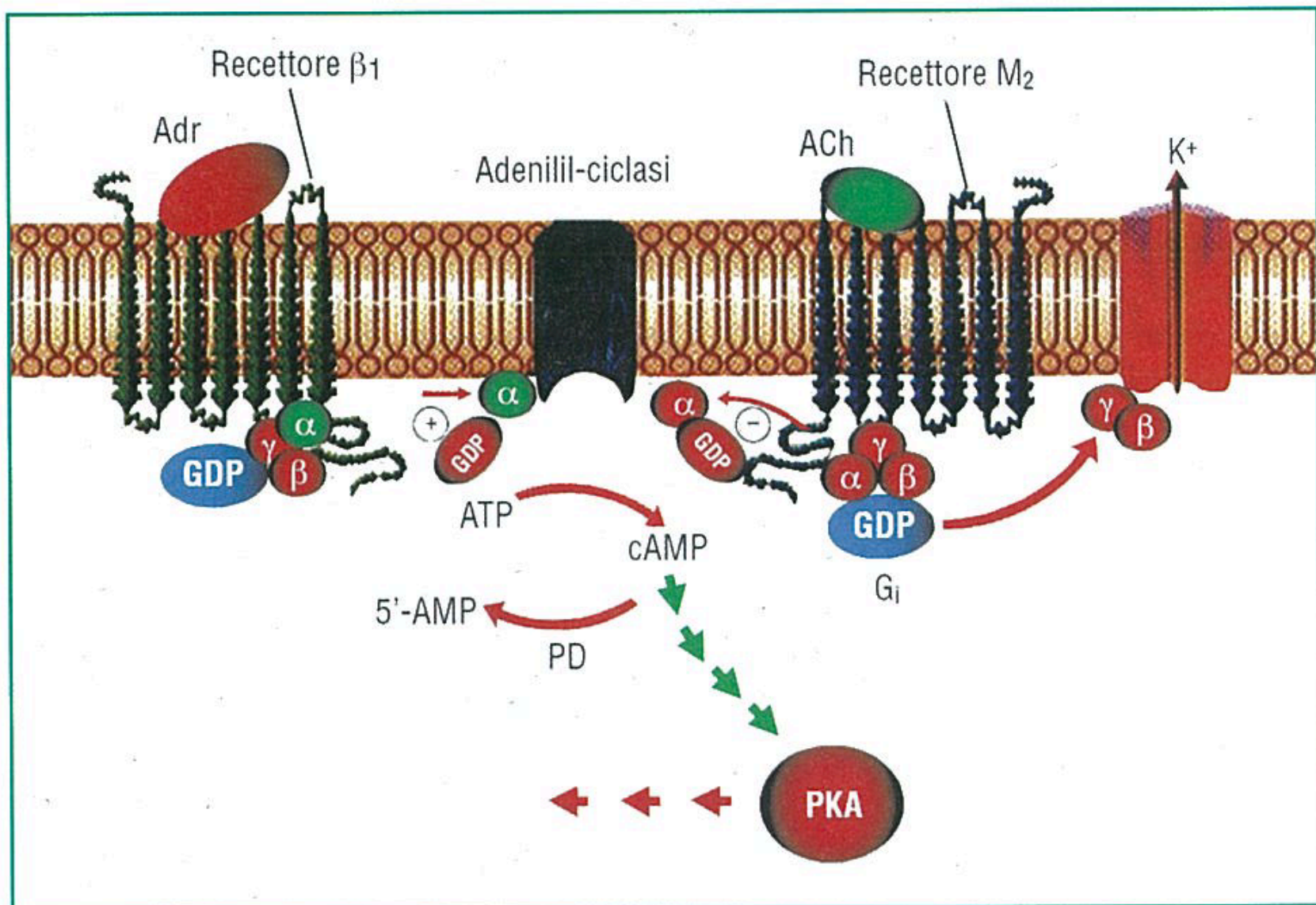
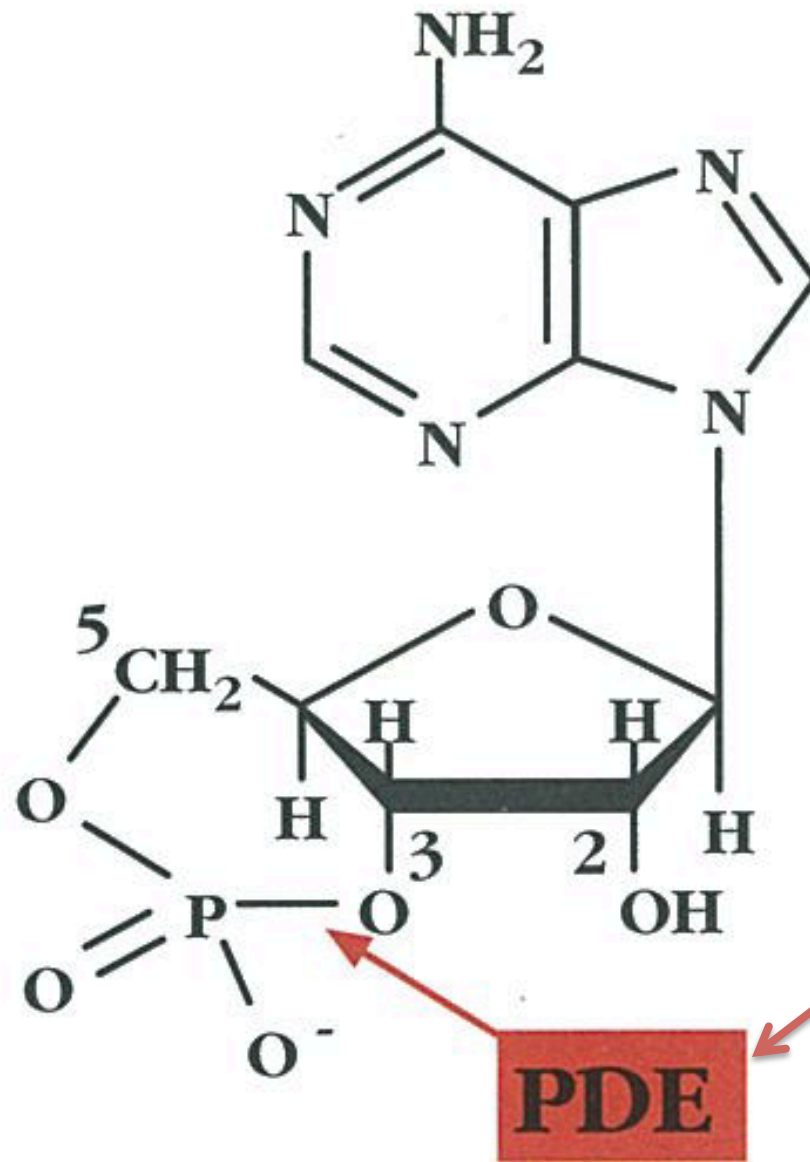


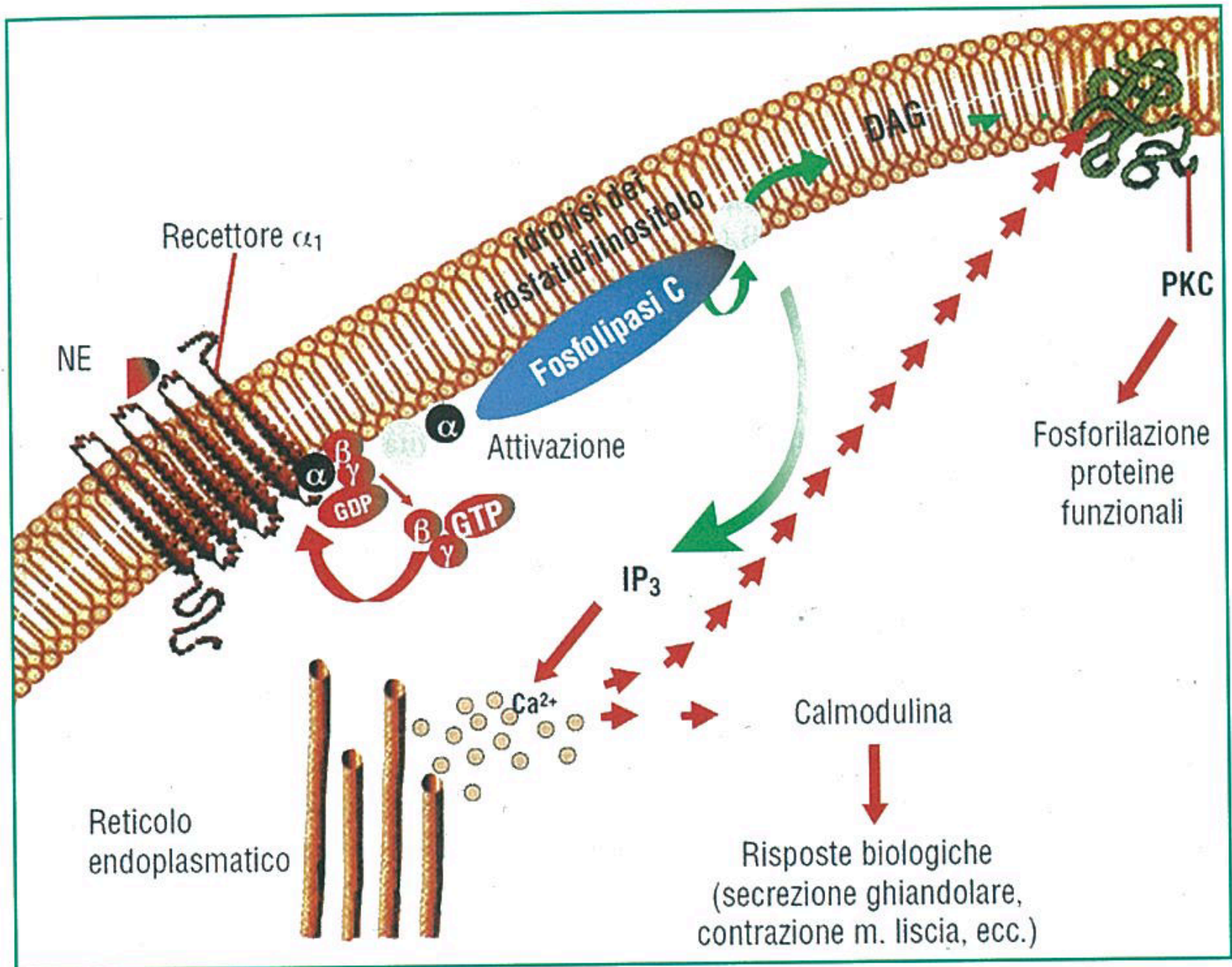
FIGURA 2-14. La via trasduzionale Ca^{2+} /fosfatidilinositoli. Le proteine chiave comprendono recettori per ormoni (R), la proteina G (G), una fosfolipasi C specifica (PLC), la proteinchinasi C (PK-C), i substrati di chinasi (S), la calmodulina (CaM) e gli enzimi che la legano (E), incluse chinasi, fosfodiesterasi, etc. (PIP_2 , fosfatidil-inositolo-4,5-difosfato; DAG, diacilglicerolo. L'asterisco indica lo stato attivato. Le frecce vuote indicano effetti regolatori.)



○ **FIG. 2.5.** Regolazione dell'attività adenil-ciclastasi e di canali al K⁺ ad opera di recettori accoppiati a proteine G. L'attivazione di un recettore accoppiato ad una proteina G_s stimola la adenil-ciclastasi e aumenta la formazione del cAMP. Al contrario la stimolazione di un recettore collegato con una proteina G_i inibisce la formazione di cAMP. Entrambi gli eventi sono mediati da subunità α, rispettivamente di tipo stimolatorio o inibitorio. I recettori accoppiati a proteine G possono, attraverso subunità βγ, regolare l'attività di canali al potassio.



Bersaglio degli
inibitori delle
fosfodiesterasi:
Milrinone
Metilxantine



○ **FIG. 2.6.** Meccanismo di attivazione del ciclo del fosfatidil-inositolo con formazione di IP₃ e DAG ad opera di recettori accoppiati con la proteina G_q.